

Pemphigus foliaceus bei einem Haflingerwallach

P. Stähli¹, P. Grest², C. Favrot³, K. Feige¹

¹Pferdeklinik, ²Institut für Veterinärpathologie und ³Klinik für Kleintiermedizin der Universität Zürich

Zusammenfassung

Ein 10-jähriger Haflingerwallach wurde mit einer hochgradigen generalisierten chronischen Dermatitis vorgestellt, die durch eine teils diffuse, teils zircumscribte Alopecie sowie das Auftreten von Krusten, Borken und Schuppen gekennzeichnet war. Die Diagnose Pemphigus foliaceus wurde aufgrund der Anamnese, der klinischen Befunde und der histologischen Untersuchung von Hautbiopsien gestellt. Typische histologische Befunde von frischen Primärläsionen waren multiple subkorneale Pusteln, die intakte Granulozyten und zahlreiche akantolytische Keratinozyten enthielten. Es wurde eine Therapie mit Kortikosteroiden und Goldsalzen durchgeführt, die innerhalb von 8 Wochen zu einer vollständigen Abheilung der Hautveränderungen führte. Bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes (1 Jahr) erlitt das Tier kein Rezidiv.

Schlüsselwörter: Pferd, Pemphigus foliaceus, Autoimmunerkrankung, Goldsalztherapie

Pemphigus foliaceus in a Haflinger gelding

A 10-year-old Haflinger gelding was presented with severe generalized chronic dermatitis characterized by scales, crusts and widespread alopecia with a partially diffuse and partially circumscribed pattern. Pemphigus foliaceus was diagnosed based on history, clinical signs and histological examination of skin biopsies.

Typical histological findings were subcorneal pustules with accumulations of intact neutrophil granulocytes and acantholytic keratinocytes. The gelding was treated with glucocorticoids and gold salts. The skin lesions resolved completely after 8 weeks of treatment. No recurrence was observed within 1 year.

Keywords: horse, pemphigus foliaceus, autoimmune-mediated disorder, gold salts

Vorbericht

Ein 10-jähriger Haflingerwallach wurde mit Hautveränderungen vorgestellt, die erstmals 3 Wochen vor Klinikeintritt auftraten. Zuerst fiel Haarausfall in der Kopfreion auf, der sich dann innerhalb weniger Tage über den ganzen Körper ausbreitete. Daneben konnten viele Bläschen sowie Krusten und Schuppen auf der Hautoberfläche festgestellt werden. Der Allgemeinzustand verschlechterte sich zunehmend, das Tier zeigte aufgehobene Fresslust, Juckreiz und hohes Fieber. Kein weiteres Pferd im Stall hatte ähnliche Veränderungen. Es wurden keine Haltungs- und Fütterungsumstellungen vorgenommen, zudem wurde das Tier regelmässig geimpft und entwurmt. Eine einwöchige Vorbehandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika und Antibiotika blieb erfolglos.

Klinische, labordiagnostische und histologische Befunde

Zum Zeitpunkt der Vorstellung bestand eine mittel- bis hochgradige Störung des Allgemeinbefindens. Die

Rektaltemperatur (39.2 °C) und die Herzfrequenz (78/Minute) waren erhöht, die Hintergliedmassen und das Präputium ödematös geschwollen. Die Haut war warm und schmerzhaft, zudem hatten sich infolge des Juckreizes mehrere blutige Scheuerstellen an der seitlichen Bauchwand entwickelt. Der ganze Körper wies eine teils diffuse, teils zircumscribte Alopecie auf (Abb. 1). Noch vorhandene Haare liessen sich leicht ausziehen. Auf der haarlosen Haut sowie im Bereich



Abbildung 1: Generalisierte, teils diffuse, teils zircumscribte Alopecie. Die Gliedmassen sind ödematös geschwollen.

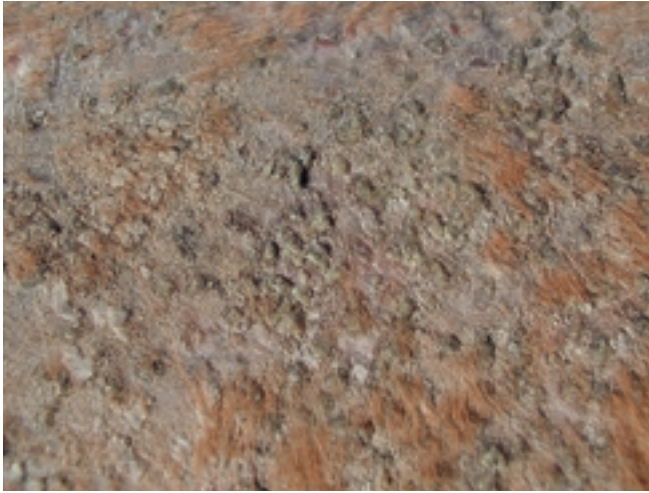


Abbildung 2: Krusten und Schuppen als Ausdruck von Sekundärläsionen, die sich über die ganze Haut ausbreiten.

des Mähnenkammes und am Schweifansatz bestand ein hochgradiger Haarlingsbefall. An Hals, Widerist, seitlichen Körperwänden und Gliedmassen traten ausgedehnte Krusten- und Schuppenbildungen sowie borkige Auflagerungen auf (Abb. 2). Die Veränderungen konnten histologisch als eine hochgradige chronische Dermatitis mit starker Epidermishyperplasie sowie leichtgradigen lymphoplasmazellulären Infiltraten in der oberflächlichen Dermis charakterisiert werden. Es wurden wenige Krusten gesehen, die jedoch keine akanttholytischen Zellen enthielten. Mukokutane Übergänge und äusserlich sichtbare Schleimhäute waren unauffällig. Intraepidermale Pusteln konnten zu diesem Zeitpunkt nicht nachgewiesen werden. In der hämatologischen Blutuntersuchung waren die Leukozyten ($20.9 \times 10^3/\mu\text{l}$) und das Fibrinogen (10 g/l) erhöht. Bei der bakteriologischen und mykologischen Untersuchung der Hautgeschabsel konnten keine Keime nachgewiesen werden.



Abbildung 3: Multiple Primärläsionen in Form von 5–8 mm grossen Pusteln (im Zentrum des Bildes) verteilt auf der ganzen Hautoberfläche.

Eine Woche nach Klinikeintritt hatte das Tier erneut hohes Fieber ($39,9\text{ }^\circ\text{C}$) und über den gesamten Körper verteilt traten multiple 5 bis 8 mm grosse Pusteln auf (Abb. 3). Vom Pustelinhalt wurden Ausstriche angefertigt und mit einer Diff Quick Färbung angefärbt. Es konnten intakte neutrophile Granulozyten sowie grosse, runde und in Haufen angeordnete akanttholytische Keratinozyten nachgewiesen werden. Eine Verdachtsdiagnose von Pemphigus foliaceus wurde gestellt. Neu aufgetretene Pusteln wurden zudem in toto biopsiert. Histologisch wurden multiple subkorneale Pusteln festgestellt, die mehrere Haarfollikelkorifizien überspannten. Sie enthielten intakte neutrophile Granulozyten und zahlreiche akanttholytische Keratinozyten (Abb. 4 und 5). Ausserdem wurde eine starke Epidermishyperplasie sowie eine oberflächliche, vorwiegend perivaskuläre Dermatitis mit gemischter Entzündungszellpopulation aus neutrophilen Granulozyten, Makrophagen, Lymphozyten und

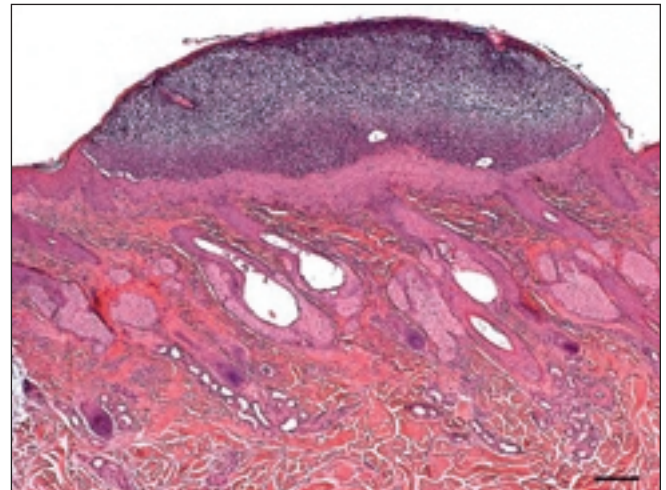


Abbildung 4: Biopsie einer frischen Primärläsion mit subkornealer Pustel, die intakte neutrophile Granulozyten und stark eosinophile, abgerundete, akanttholytische Keratinozyten enthält (Hämatoxilin-Eosin, Massstab 200 μm).

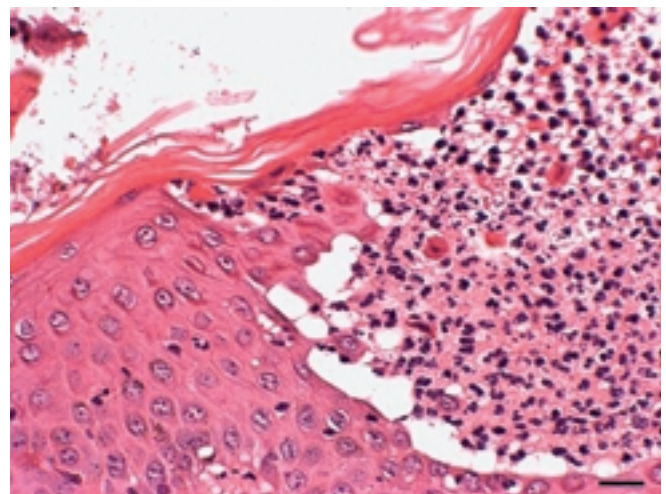


Abbildung 5: Vergrösserung von Abb. 4 mit sich ablösenden eosinophilen, abgerundeten akanttholytischen Keratinozyten, umgeben von intakten neutrophilen Granulozyten (Hämatoxilin-Eosin, Massstab 20 μm).

Plasmazellen festgestellt. Aufgrund der zytologischen und histologischen Befunde wurde die Diagnose eines Pemphigus foliaceus bestätigt.

Therapie und Krankheitsverlauf

Initial wurde das Pferd gegen den Haarlingsbefall mit einem Phosphorsäureester-Schampoo (Ectofum®, Gräub AG, Bern) einmal gewaschen. Zur Auflösung der Krusten wurde die Haut dreimal im Abstand von 5 Tagen mit Salicylöl 5% (Salicylici solutio oleoso 5%, Kantonsapotheke, Zürich) eingerieben.

Zur Behandlung des Pemphigus foliaceus wurde Dexamethason (Dexadreson®, Veterinaria AG, Zürich) in einer Dosierung von 0.1 mg/kg/24 Std. i.v. über 1 Woche verabreicht. Zusätzlich wurden über dieselbe Zeit Penizillin (Penizillin G®, Streuli & Co., Uznach) in einer Dosis von 30000 IE/kg/12 Std. i.v. und Gentamicin (Gentamycin®, Streuli & Co., Uznach) 7 mg/kg/24 Std. i.v. appliziert. In der zweiten Woche wurde Dexamethason durch Prednisolon (Prednisolon®, Vétoquinol AG, Belp-Bern) ersetzt. Dieses wurde über weitere 4 Wochen in einer Dosierung von 1.0 mg/kg/24 Std. per os über 1 Woche und anschliessend in einer Dosierung von 1.0 mg/kg/48 Std. per os über 3 weitere Wochen verabreicht. In Kombination mit den Glukokortikoiden wurde eine Goldsalztherapie durchgeführt. In der ersten und zweiten Woche wurde jeweils eine Testdosis Natrium-aurothiomalat (Tauredon®, BYK AG, Kreuzlingen) 20 mg bzw. 50 mg i.m. appliziert. Von der 3. bis 14. Behandlungswoche wurde die Behandlung mit jeweils 1 mg/kg i.m. 1 mal wöchentlich aufrechterhalten.



Abbildung 6: Drei Monate nach Therapieende: Die Hautveränderungen sind vollständig abgeheilt und das Tier befindet sich in einem sehr guten Allgemeinzustand.

Am dritten Behandlungstag lag die Rektaltemperatur wieder im Normalbereich, die Gliedmassen und das Präputium waren abgeschwollen, die Fresslust wieder vorhanden und das Allgemeinbefinden ungestört. Die Hautläsionen waren nach 8 Wochen vollständig abgeheilt und das Haarkleid regenerierte sich innerhalb von 3 Monaten (Abb. 6). Bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes (1 Jahr) blieb ein Rezidiv aus.

Diskussion

Der Pemphigus foliaceus ist eine seltene, beim Pferd aber die am häufigsten vorkommende autoimmun bedingte Dermatose (Scott et al., 1987). Es gibt keine Alters- bzw. Geschlechtsdisposition, jedoch wird über ein vermehrtes Auftreten beim Appaloosa berichtet (Mullowney, 1985). Die Pathogenese des Pemphigus foliaceus wurde vor allem beim Menschen untersucht. Die Bildung von Pusteln wird durch Autoantikörper verursacht, welche gegen ein für die Zelladhäsion verantwortliches desmosomales Protein (Desmoglein-1) gerichtet sind. Durch diese Antigen-Antikörper-Reaktion scheint es eine Induktion von Proteasen, insbesondere die des Plasminogenaktivators zu geben, die für die Pathogenese des Pemphigus foliaceus von Bedeutung ist. Es kommt zu einer Signaltransduktion, die für die anschliessende Akantholyse mit Blasenbildung verantwortlich ist (Schmidt et al., 2000). Im vorliegenden Fall konnte die Diagnose anhand der Anamnese, der klinischen Befunde und der histopathologischen Untersuchung gestellt werden. Die charakteristischen histologischen Befunde in Form von intraepidermal und subkorneal gelegenen Pusteln mit Akantholyse konnten nur in Proben von frischen und intakten Pusteln erhoben werden. Aus diesem Grund sollten pemphigusverdächtige Tiere täglich auf Primärläsionen kontrolliert werden.

Bystryn und Steinman (1996) stellten in einer Übersichtsarbeit mehrere humanmedizinische Studien vor, die zeigten, dass der Einsatz systemisch verabreichter Kortikosteroide die Mortalität durch Pemphigus foliaceus stark reduziert. Es ist jedoch eine Langzeittherapie in immunsuppressiver Dosierung notwendig, was vor allem beim Menschen eine signifikante Erhöhung der Morbiditäts- und Mortalitätsrate auf Grund der Nebenwirkungen zur Folge hat (Rosenberg et al., 1976). Daraus resultierend wurde in den letzten 20 Jahren in der Humanmedizin und auch später in der Veterinärmedizin nach Alternativtherapien für diese Autoimmunerkrankung gesucht.

Der Einsatz von Gold zur Therapie des Pemphigus foliaceus wurde erstmals von Becker und Obermayer (1947) beschrieben. Goldpräparate gehören zu den Antirheumatika. Die therapeutischen Wirkmechanis-

men sind sehr vielfältig, und der genaue Effekt der Goldsalze im Zusammenhang mit der Therapie des Pemphigus ist noch unklar. Antiepithele Antikörpertiter sinken während der Goldtherapie (Penneys et al., 1973). Es konnte aber auch gezeigt werden, dass Gold keine direkte hemmende Wirkung auf die Antikörpersynthese hat (Persellin et al., 1967). Eine Beeinflussung der Interaktion zwischen antiepithele Antikörpern und den epidermalen Antigenen durch Goldverbindungen konnte durch Penneys et al. (1974) nicht bestätigt werden. Zudem wurden von Gottlieb et al. (1974) sehr niedrige Konzentrationen an Gold in der Epidermis nachgewiesen. Diese Beobachtungen geben Hinweise darauf, dass Gold seine Wirkung vermutlich nicht in der Epidermis entfaltet. Diese Vermutung wird auch dadurch unterstützt, dass sich das Gold während der Therapie vor allem in den Organen des retikuloendothelialen Systems, und dort in lysosomalen Membranen der Makrophagen anreichert (Gottlieb et al., 1972). Aus diesen Erkenntnissen lässt sich ableiten, dass Gold durch die Stabilisierung der lysosomalen Membranen die Makrophagenfunktion hemmt (Penneys et al., 1976). Gold könnte also durch Anreicherung in den Makrophagen die Interaktion zwischen ihnen und den T-Lymphozyten beeinflussen und die Antikörperbildung unterdrücken (Penneys et al., 1976). Die klinische Erfahrung mit der therapeutischen Anwendung von Goldpräparaten beim Pemphigus foliaceus beim Pferd ist limitiert.

Resultate aus humanmedizinischen Studien über diese Therapie sind aber vielversprechend (Penneys et al., 1973; Gottlieb et al., 1975). Auch in der Veterinärmedizin werden von Power et al. (1982) und Griffith (1987) je ein Fallbericht mit erfolgreicher Goldsalztherapie bei einem Fohlen bzw. einem Welsh Pony beschrieben.

Ziel im vorliegenden Fall war es, durch die Verabreichung von Natriumaurothiomalat die Kortisondosierung zur Vermeidung von Nebenwirkungen möglichst tief zu halten. Zur Behandlung des Pemphigus foliaceus werden Dexamethason oder Prednisolon in einer Dosierung von 0.2–0.4 mg/kg/24 Std. per os bzw. 2.2–4.4 mg/kg/24 Std. per os über 10–14 Tage verabreicht. Danach soll die Menge nur noch jeden zweiten Tag verabreicht werden und die Dosis jeweils nach 2 Wochen halbiert werden (Torres, 2003). Im vorliegenden Fall konnte die Erkrankung von Therapiebeginn an mit einer wesentlich geringeren Dosierung der Kortikosteroide kontrolliert werden. Die Krankheit tritt in den meisten Fällen bei erwachsenen Pferden in einem Alter von über 5 Jahren auf und ist im Vergleich zu Jungtieren mit einer wesentlich schlechteren Prognose verbunden (von Tscharner et al., 2000). Die schnelle Heilung bei dem hier beschriebenen adulten Pferd und das Ausbleiben eines Rezidivs wird als Erfolg der gewählten Therapie betrachtet.

Literatur

- Becker S.W., Obermayer M.E.: Modern Dermatology and Siphology, JB Lippincot Co., Philadelphia 1947, 139.
- Bystryn J.C., Steinman N.M.: The adjuvant therapy of pemphigus. An update. Arch. Dermatol. 1996, 132: 203–212.
- Gottlieb N.L., Kiem I.M., Penneys N.S. et al.: The influence of chrysotherapy on serum protein and immunoglobulin levels, rheumatoid factor and antiepithelial antibody titers. J. Lab. Clin. Med. 1975, 86:962–972.
- Gottlieb N.L., Smith P.M., Smith E.M.: Tissue gold concentrations in a rheumatoid arthritic receiving chrysotherapy. Arthritis Rheum. 1972, 15: 16–22.
- Gottlieb N.L., Smith P.M., Penneys N.S.: Gold concentrations in hair, nail, and skin during chrysotherapy. Arthritis Rheum. 1974, 17: 56–62.
- Griffith G.: Pemphigus foliaceus in a welsh pony. Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. 1987, 9: 347–353.
- Mullowney P.C.: Dermatologic diseases of horses. Part V. Allergic, Immune-mediated, and miscellaneous skin diseases. Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. 1985, 7:217–228.
- Penneys N.S., Eaglstein W.H., Frost P.: Management of Pemphigus with gold compounds. Arch. Dermatol. 1976, 112:185–187.
- Penneys N.S., Eaglstein W.H., Indgin S. et al.: Gold Sodium Thiomolate Treatment of Pemphigus. Arch. Dermatol. 1973, 108: 56–60.
- Penneys N.S., Ziboh V., Gottlieb N.L.: Inhibition of prostaglandin synthesis and human epidermal enzymes by aurothiomalate in vitro: Possible actions of gold in pemphigus. J. Invest. Dermatol. 1974, 63: 356–361.
- Persellin R.H., Hess E.V., Ziff M.: Effect of a gold salt on the immune response. Arthritis Rheum. 1967, 110: 99–106.
- Power H.T., McEvoy E.O., Manning T.O.: Use of a gold compound for the treatment of pemphigus foliaceus in a foal. J. Amer. Vet. Med. Assn. 1982, 180: 400–403.
- Rosenberg F.R., Sanders S., Nelson C.T.: Pemphigus: A 20-year review of 107 patients treated with corticosteroids. Arch. Dermatol. 1976, 112: 962–970.

Schmidt E., Bröcker E.B., Zillikens D.: Pemphigus-Verlust des desmosomalen Zell-Zell-Kontaktes. *Der Hautarzt.* 2000, 51: 309–318.

Scott D.W., Walton D.K., Slater M.R., Smith C.A., Lewis R.M.: Immune-mediated dermatoses in domestic animals: ten years after part I. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 1987, 9: 424–435.

Torres S.M., Scott D.W.: Pemphigus foliaceus. In: *Current Therapy in Equine Medicine.* Hrsg. N.E. Robinson, Saunders Verlag, St. Louis, 2003, 217–218.

Von Tscharner C., Kunkle G., Yager J.: Stannard's illustrated equine dermatology notes. *Vet. Dermatol.* 2000, 11: 161–178.

Korrespondenzadresse

Patrizia Stähli, Pferdekl. der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 260, CH-8057, Zürich, E-Mail: pstaehli@vetclinics.unizh.ch, Fax: ++41 1 635 89 05

Manuskripteingang: 28. September 2004

Angenommen: 25. November 2004