

Dresdner Dermatologische Demonstration 2017 – 19. März 2017*

Dresden Dermatology Demonstration 2017 – March 19, 2017

Autoren

G. Hansel, A. Koch, U. Wollina

Institut

Klinik für Dermatologie und Allergologie am Krankenhaus
Dresden-Friedrichstadt, Städtisches Klinikum,
Akademisches Lehrkrankenhaus der TU Dresden

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-108749> |

Akt Dermatol 2017; 43: 241–250

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Uwe Wollina, Klinik für Dermatologie und
Allergologie, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt,
Ak. Lehrkrankenhaus der TU-Dresden, Friedrichstraße 41,
01067 Dresden
Wollina-uw@khdf.de

Toxische epidermale Nekrolyse nach Allopurinol

A. Bitel, P. Thomaschewski

Anamnese Die stationäre Aufnahme der 71-jährigen Patientin erfolgte im Juni 2016 notfallmäßig bei erneuter Blasenbildung und positivem Nikolski-Zeichen im Bereich des Rückens, nachdem sich die Patientin von März bis Mai im Schwerbrandverletzungszentrum des St. Georg Klinikums Leipzig wegen einer ausgeprägten toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN; >30% Körperoberfläche) mit mukokutaner Beteiligung nach Allopurinol-Einnahme befunden hatte (► **Abb. 1**). Eine Histologie bestätigte die Diagnose TEN. Nach kompliziertem, langwierigem, intensivmedizinischem Verlauf mit Sepsis, Dialyse und mehrfachen Hauttransplantationen erfolgte die Verlegung in die Rehaklinik.

Als Begleiterkrankungen waren ein Diabetes mellitus Typ 2 (OAD), Glaukom, arterielle Hypertonie, progredientes Hornhautulkus, Hyperlipoproteinämie und Hypothyreose bekannt.

Hautbefund Klinisch zeigten sich bei der aktuellen Aufnahme am gesamten Integument großflächige, vulnerable, rosafar-

bene Erytheme neben stellenweise eingehielten Meshgraft-Transplantaten. Zudem fanden sich am oberen Rücken und im Bereich der oberen Extremität rechts bullöse Hautveränderungen, bei denen sich die Haut tangential abschieben ließ (► **Abb. 2**). Das linke Auge wies eine starke Rötung mit konjunktivaler Injektion auf.

Histologie Eine chronisch fortdauernde granulierende Entzündungsreaktion ist mit einem Residualzustand nach TEN mit instabil bedeckender Epidermis und sich zur Tiefe anschließender nekrobiotisch-interstitieller granulomatöser Entzündung vereinbar.

Laborbefunde: Pathologisch waren: Erythrozyten 3,67 Gpt/l (4,2–5,4); Hämoglobin 6,20 mmol/l (7,4–10,7), Kreatinin 106 µmol/l (<80), Harnsäure 709 µmol/l (140–340), CRP 16,9 mg/l (<5); Blutsenkung 1 h 96 (<30), Bence-Jones-Kappa 57,7 mg/l (3,3–20,0); Quotient-BJ-kappa/lambda 2,52 (0,26–1,65); antinukleäre Antikörper positiv, Titer 1:320. Mycoplasma-AK-IgG: 26,5 (0–9,0); Yersinien-IgG-AK 173,3 U/ml (0–20); Yersinien-IgA-AK: 92,2 U/ml (0–20).

Knochenmarkpunktion: Normozelluläres Knochenmark mit reaktiven Markveränderungen. Keine Hinweise für eine Plasmazellneoplasie.

Zytogenetische Beurteilung: Unauffälliger weiblicher Karyotyp.

Molekular-zytogenetische Beurteilung: Unauffällig.

Abstrich Auge: Herpes simplex Typ 1-DNA positiv, Viruslast 306 Kopien/ml.

Urinstatus pathologisch: Glucose 100 mg/dl (<10), Nitrit ++, Bakterien +.

Bildgebende Diagnostik Röntgen des Thorax: unauffällig.

Therapie und Verlauf Wir beendeten vorsorglich als mögliche Auslöser für die klinische TEN die Medikation mit Pregabalin und Hydrochlorothiazid.

* **Vorsitz:** Prof. Dr. Uwe Wollina

Berichterstatter: Frau Dr. Gesina Hansel, Dr. André Koch, Prof. Dr. Uwe Wollina

Histopathologie: Frau Dr. Jacqueline Schönlebe

Klinische Fotodokumentation: Frau Ramona Herz

Plenarvorträge: Dr. Giorgio Panin, Rovigo, Italien: Topical cutaneous and mucosal use of alpha-tocopherol acetate: from biochemistry to clinical evidence.

PD Dr. Tobias Fischer, Lübeck: Haarkrankheiten

RA Jörg Hohmann, Hamburg: Antikorrption – wer darf was in Klinik und Niederlassung?

OFA PD Dr. Gerhard Dobler: Rickettsiosen in Deutschland – unwichtig oder unbekannt?



► **Abb. 1** März 2016: Schwere orale Beteiligung.



► **Abb. 2** Mai 2016 Rezidiv: positives Nikolski-Zeichen am Rücken.

Initial führten wir einen Keimabstrich des Blasensekrets sowie eine Herpes-PCR vom Auge und den Blasen am Rücken durch. Die Herpes-PCR vom Auge ergab einen positiven Nachweis für Herpes simplex Typ 1.

Daraufhin wurde intern Aciclovir 500 mg – 250 mg – 500 mg i. v. über insgesamt 14 Tage gegeben. Zusätzlich erfolgte eine hochdosierte Prednisolontherapie mit initial 1000 mg tgl. i. v., welche nach schrittweiser Reduktion auf 100 mg/Tag oral gegeben werden konnte. Bis zur Entlassung konnte die Prednisolondosis bis auf 40 mg/Tag reduziert werden.

Aufgrund des schwerwiegenden Augenbefundes mit progredientem Hornhautulkus erfolgte eine engmaschige ophthalmologische Kontrolle mit temporärer Linseneinlage. Augenärztlicherseits wurde bei Meibomitis zudem eine orale Therapie mit Doxycyclin 100 mg täglich p. o. über 4–6 Wochen empfohlen, welche wir bei erhöhten Yersinien-AK im Serum ab dem 30. 05. 2016 mit 200 mg/Tag begannen und im Verlauf auf 100 mg/Tag reduzierten. Eine Knochenmarkpunktion und die Immunserologie bzgl. blasenbildender Dermatosen waren unauffällig.

Wir haben die Meidung von Allopurinol, Pregabalin und Hydrochlorothiazid empfohlen. Für letztere Präparate ist ggf.

► **Tab. 1** SCORTEN-Score.

Risikofaktor	Score 0	Score 1
Alter	<40J	>40J
Tachykardie	<120 Puls pro min	>120 Puls pro min
Malignom	Nein	Ja
Körperoberfläche mit Epidermolysen	<10%	>10%
Serum-Harnstoff	<10 mmol/L	>10 mmol/L
Serumglucose	<14 mmol/L	>14 mmol/L
Serumbicarbonat	>20 mmol/L	<20 mmol/L

eine allergologische Testung (z. B. mittels Basophilenaktivierungstest) zu erwägen.

Aufgrund zwischenzeitlich entgleister hyperglykämischer Blutzuckerwerte erfolgten die Einstellung auf Insulin und eine diabetologische Betreuung. Die Blasen der betroffenen Körperregionen wurden steril eröffnet und initial mit Betamethasonvalerat + Fusidinsäure (Fucicort-Creme) 2×täglich versorgt. Erosive Areale deckten wir mit Grassolind-Gaze ab. Im Verlauf kam Prednicarbat (Dermatop)-Creme in Kombination mit Dermatop-Basiscreme zur Anwendung, worunter eine Abheilung bei blassem Resterythem erreicht wurde. Die blasigen Areale epithelisierten.

Kommentar Die TEN ist eine seltene, potenziell lebensbedrohliche mukokutane Erkrankung auf Medikamente oder ihre Metabolite [1]. Es kommt zur ausgedehnten Apoptose der Keratinozyten und Epidermolysen, schmerzhafter Blasenbildung und ernstesten systemischen Störungen. Die Pathophysiologie ist unvollständig verstanden. Sicher ist die Freisetzung von Mediatoren, wobei Granulosyn als wichtigster Faktor der T-Zellproliferation gilt. Weitere Faktoren sind der lösliche Fas-Ligand, Perforin/Granzym, Tumornekrose-Factor- α (TNF- α) und TNF-related apoptosis-inducing ligand. Die Inzidenz von TEN liegt bei zirka 1 Million/Jahr. Das Risiko einer TEN ist zwischen dem 4. und 28. Tag nach Initiierung einer medikamentösen Therapie am höchsten [2].

Die Schwere der Erkrankung wird nach dem SCORTEN-Score [3] bestimmt (► **Tab. 1**). Die Letalität steigt bei einem Score >5 auf über 90% an [3].

Bei Verdacht auf toxische epidermale Nekrolyse sollte die Verwendung aller nicht lebenswichtigen Medikamente sofort gestoppt werden. Der Verdacht richtet sich insbesondere gegen Medikamente, die innerhalb der letzten vier Wochen eingenommen wurden. Die Therapie umfasst intensivmedizinische Behandlung sowie Flüssigkeitsbilanzierung, Glukokortikoide, IVIG, Schmerztherapie, Antibiotika (nur bei Superinfektion) [1, 2]. Die Hautveränderungen heilen meist narbenlos ab.

Literatur

- 1 Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: An eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956; 68: 355 – 361
- 2 Harris V, Jackson C, Cooper A. Review of toxic epidermal necrolysis. *Int J Mol Sci* 2016; 17. pii: E2135
- 3 Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M et al. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 149 – 153

Hereditäres Beinlymphödem

B. Heinig, M. Cornely

Anamnese Im 7. Lebensjahr erlitt der jetzt 48-jährige Patient eine Sprunggelenkdistorion links, in deren Folge sich rasch eine Beinschwellung mit distaler Ödembetonung entwickelte. Trotz mehrfach aufgetretener lokaler Erysipiele, die stets systemische Antibiose erforderten, erfolgte keine suffiziente komplexe physikalische Entstauungstherapie (KPE). Die stationäre Aufnahme diente zur Einleitung der KPE-Entstauungsphase.

Allgemeinbefund Kräftiger Habitus. Kardiopulmonale Kompensation. RR 140/80 mmHg, Hf 76/min. Abdominal keine pathologischen Resistenzen. Makroskopisch untere Körperquadranten und Genitale ödemfrei. Inguinal beiderseits keine Lymphknotenschwellung. Gutes Körpermuskelrelief ohne Kraftverlust. Keine sensomotorischen Defizite.

Lokalbefund (linkes Bein) Intakte Haut. Säulenartige Beinschwellung. Pastöses, dellbares Oberschenkel-Gewebe. Fibröses, nicht dellbares proximales Unterschenkel-Gewebe. Nach distal zunehmende Dermatofibrose mit Pachydermien und Hyperkeratosen. Zirkuläre Wammenbildung im Sprunggelenkniveau. Ausgeprägtes Fußrücken- und Akrenödem. Vertiefte Hautfalten. Stemmer-Zeichen über DII positiv. Interdigitale Haut mazeriert. Reizlose Narbe am Fußrücken nach Lymphografie in der Kindheit (Befund nicht bekannt) (► **Abb. 3**).

Bildgebende Diagnostik

Farbduplexsonografie der Beine: Altersgerecht normale arterielle und venöse Gefäßverhältnisse. Kein Hinweis für eine ältere oder frische Beinvenenthrombose beiderseits.

Konventionelles Röntgen beider Füße in zwei Ebenen: Degenerative Veränderungen der Großzehengrundgelenke beiderseits. Weichteilschwellung links bei Lymphödem (Wammenbereich).

Abdomensonografie: Unauffälliger Organstatus. Keine suspekten Lymphknoten. Kein inguinale Abflusshindernis.

Therapie und Verlauf Nach Thromboseausschluss erhielt der Patient manuelle Lymphdrainage in theapeutischem Aufbau für das linke Bein und anschließend eine gepolsterte Kurzzugbindenkompressionsbandage bis inguinal. Täglich erfolgten entstauend Bewegungsübungen unter Kompression sowie manualtherapeutisch Sprunggelenkmobilisierung. Lokal wurde die Haut mit Prednicarbat (Dermatop)-Salbe versorgt.

Interdigital kam Nystatin-Zinköl (Zinkoxid-Neutralöl 50 % mit Nystatin 70 000 IE/g NRF) zum Einsatz. Während der 15-tägigen Behandlung reduzierten sich die Beinumfangfänge um bis zu 10 cm in den einzelnen Etagen. Da Entstauungstherapie unter stationären Bedingungen zeitlich eng befristet ist, war bei Entlassung



► **Abb. 3** Primäres Lymphödem des linken Beines.

des Patienten die Entstauungsphase noch nicht abgeschlossen. Die intensive ambulante Weiterführung von KPE wurde empfohlen. Unterstützend für die essentielle Kompressionstherapie rezeptierten wir einen OS-Kompressionsstrumpf nach Maß in Flachgestrick, US KKL III, OS KKL II mit Spitze und Hüftbefestigung.

Kommentar Infolge des Traumas „Sprunggelenkdistorion“ kam es zur permanenten Überschreitung der Lymphtransportkapazität am linken Bein und sukzessiven Ausbildung eines Lymphödems. Die Absence suffizienter Entstauungstherapie über viele Jahre führte letztlich zu einer Lymphödemausprägung Stadium III mit Hautveränderungen und Wammenbildung. Mit hoher Wahrscheinlichkeit liegt eine hereditäre primäre Lymphangiodysplasie zugrunde, die bereits frühzeitig zum Versuch einer Lymphgefäßdarstellung veranlasste. Primäre Lymphödeme sind „Orphan diseases“. Verantwortlich sind Keimlinienmutationen für mindestens 20 Gene, die Proteine kodieren, welche mit VEGFR-3 agieren oder von anderen Tyrosinkinaserzeptoren beeinflusst werden. Diese Mutationen entwickeln ihre Effekte via RAS/MAPK- und PI3K/AKT-Signaltransduktionswege und erklären mehr als ein Viertel der Inzidenz primärer Lymphödeme [1]. Komplexe physikalische Entstauungstherapie (KPE) ist als konservative Basistherapie beim primären Lymphödem seit Jahrzehnten etabliert. Aber auch sekundäre, im weitesten Sinne post-traumatische, Lymphödeme bedürfen einer konsequenten KPE. Die Optimierung von Muskel-Gelenk-Interaktionen ist ein wichtiger Part des Entstauungsprozesses [2]. Außer konservativer KPE können operative Resektionsverfahren indiziert sein, wenn stauungsbedingt gebildete Gewebewammen, bevorzugt medialseitig in Gelenkregionen, Bewegungsabläufe behindern oder chronische Dermatitis/Erysipiele provozieren. Bei kritischer Indikationsstellung besteht das Therapieziel in der Entzündungsbehandlung bzw. -prophylaxe für die Haut und dem Erhalt der Patientenmobilität [3].

Literatur

- 1 Brouillard P, Boon L, Vikkula M. Genetics of lymphatic anomalies. *J Clin Invest* 2014; 124: 898–904
- 2 Cohen MD. Complete decongestive physical therapy in a patient with secondary lymphedema due to orthopedic trauma and surgery of the lower extremity. *Phys Ther* 2011; 91: 1618–1626
- 3 Wollina U, Heinig B, Langner D, Nowak A. Juxta-articular adiposis dolorosa (Dercum's disease Type IV): report of four cases and treatment by dermolipectomy. *Wien Med Wochenschr* 2015; 165: 374–377

Komplexe Therapie des Pyoderma gangraenosum

D. Langner, T. Werner

Anamnese Die Vorstellung der 66-jährigen Patientin erfolgte aufgrund großflächiger Ulzerationen am linken Unterschenkel, welche sich innerhalb weniger Wochen entwickelt hatten, sehr schmerzhaft sowie größenprogredient und weitgehend therapieresistent waren.

Nebenbefundlich bestanden ein arterieller Hypertonus, ein Diabetes mellitus Typ 2, eine Hypothyreose, eine Autoimmunhepatitis mit Leberzirrhose sowie eine Unverträglichkeit von Novaminsulfon und Amoxicillin. Hinzu kamen eine Blutungs- und Eisenmangelanämie bei *Ulcus ventriculi* und Antrumgastritis infolge NSAR-Einnahme.

Hautbefund An den Unterschenkeln bestanden beidseits deutliche Ödeme. Am linken medialen Unterschenkel imponierten stark zerklüftete, sehr tiefe, schmierig und fibrinös belegte Ulzerationen mit einer Größe von ca. 10×15 cm und blassem Wundgrund sowie einem entzündlich geröteten lividen Randsaum, teilweise mit Nekrosen. Die Achillessehne lag ca. 5 cm und die Fußhebersehne ca. 7 cm frei. Nebenbefundlich bestanden variköse Veränderungen bei gut palpablen Fußpulsen (▶ **Abb. 4**).

Histologie In der gesamten Dermisbreite finden sich immer wieder perivaskulär lokalisierte, lymphomonozytoide, entzündungszellige Infiltrate geringer und mittlerer Dichte mit Beimengungen weniger neutrophiler Granulozyten. In einem kleinen Anteil subkutanen Fettgewebes sieht man ein kleinerherdiges Nekroseareal mit dichter, granulozytär entzündlicher Infiltration (▶ **Abb. 5**).

Laborbefunde Pathologische Werte: Leukozyten 14,03 (3,7–11,0 Gpt/l), Hb 6,8 (7,4–10,7 mmol/l), Neutrophile 12,4 (1,8–7,6 Gpt/l), Thrombozyten 429,0 (140–360 Gpt/l), CRP 81,5 (<5 mg/dl); β -2-Mikroglobulin 4,27 (0,8–3,0 mg/l); ANA 1:640; SSA-AK 40,00 (<7 U/ml), Albumin 32,3 (35–52 g/l); ASAT 2,09 (<0,60 μ kat/l), ALAT 1,57 (<0,60 μ kat/l), LDH 6,29 (2,25–3,55 μ kat/l), Gamma-GT 4,29 (<0,65 μ kat/l).

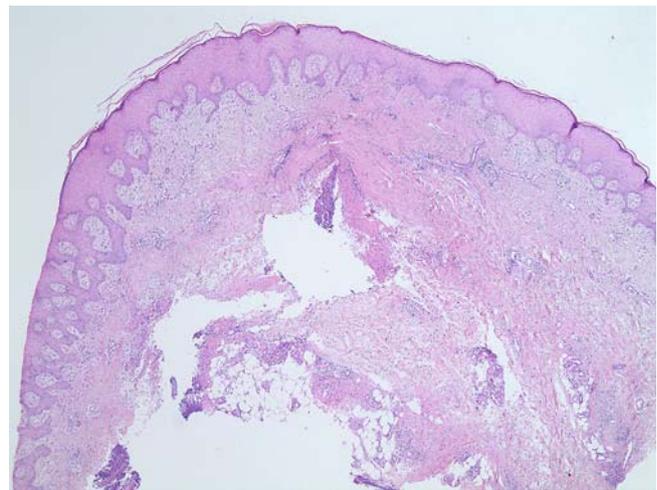
Weiterführende Diagnostik

CT Thorax/Abdomen/Becken von 04/15 und 01/2016: Zwei kleine zystische Läsionen im Pankreaskorpus, gering hydro-pisch dekompensierte Leberzirrhose mit etwas perihepatischem Aszites. Splenomegalie.

Farbduplexsonografie der Beinvenen und -arterien 04/2014: Stamm- und Seitenastvarikosis an den Unterschenkeln bds.,



▶ **Abb. 4** Ulzeriertes Pyoderma gangraenosum.



▶ **Abb. 5** Pyoderma gangraenosum, Histologie (HE×2).

kein Anhalt für TVT, kein Anhalt für periphere arterielle Durchblutungsstörung.

Gastro- und Koloskopie 01/2016: *Ulcus ventriculi*, Ösophagusvarizen, Antrumgastritis.

Beckenübersicht 01/2016: Mäßige Koxarthrose, degenerative Veränderungen der ISF und der Symphyse, Beckenverwringung, Osteopenie.

Sonografie Abdomen, Duplex Leber 04/2015: Normotrophe, hämodynamisch und hydropisch kompensierte Leberzirrhose, Splenomegalie.

Gynäkologische Sonografie 04/2015: Fraglich großer Uterus myomatosus mit retroflektierten, im kleinen Becken fixierten Strukturen.

Therapie und Verlauf Mittels laborchemischer und apparativer Diagnostik erfolgte zunächst der Ausschluss eines paraneoplastischen Geschehens. In diesem Zusammenhang wurden die Leberzirrhose im Rahmen einer Autoimmunhepatitis diagnostiziert. In Zusammenarbeit mit der gastroenterologischen Abteilung erfolgte die Einstellung auf Prednisolon (initial 40 mg/d) und Azathioprin (50 mg/d).



► **Abb. 6** Granulationsanregung bei Pyoderma gangraenosum.

Die Medikation mit Azathioprin musste im Verlauf leider aufgrund einer Lymphopenie wieder beendet werden. In Rücksprache mit unseren gastroenterologischen und rheumatologischen Kollegen erhöhten wir im Verlauf die Prednisolondosis auf 75 mg/d und begannen eine Systemtherapie mit Infliximab (Remicade®) 5 mg/kg KG.

Insgesamt erhielt die Patientin über einen Zeitraum von 11 Monaten 8 Infliximab-Infusionen. Zwischenzeitlich waren aufgrund von Infektionen einschließlich einer Urosepsis Therapiepausen erforderlich.

Die lokale Behandlung wurde jeweils angepasst an die entsprechende Wundsituation durchgeführt mit Purilon Hydrogel® und Grassolindgaze, Polihexanidschaumverbänden, Cutimed® Sorbact® Hydroactive, Promogran Prisma®. Wiederholt waren Nekrektomien notwendig. Des Weiteren erfolgte eine VAC-Therapie zur Granulationsanregung. So konnte eine Säuberung der Ulzera und eine rosige Granulation erzielt werden (► **Abb. 6**).

Nach der 7. Infusion mit Remicade und unter noch laufender niedrig-dosierter Prednisolontherapie (10 mg/d) führten wir in Allgemeinnarkose die Meshgraft-Transplantation nach Shaveexzision des Ulkus durch.

Durch anschließende angepasste Wundbehandlung des Transplantates konnte bis auf ein kleines Restulkus (ca. 18 × 18 mm) insgesamt ein gutes Ergebnis erzielt werden (► **Abb. 6**).

Da weiterhin eine systemische Behandlung des Pyoderma gangraenosums notwendig ist, empfehlen wir zur besseren Praktikabilität, Kosteneffizienz sowie Erleichterung für die Patientin die Fortsetzung der Behandlung mit Umstellung auf patientengeführte subkutane Injektion mit Adalimumab (Humira®) als Erhaltungstherapie. In diesem speziellen Fall liegt ein off label use vor, weshalb wir der Patientin einen Antrag zur Genehmigung durch ihre Krankenkasse mitgaben. Darunter kam es zur stabilen Komplettremission.

Kommentar Das Pyoderma gangraenosum (PG) zählt zu den neutrophilen Dermatosen und damit zur Gruppe der autoinflammatorischen Erkrankungen. Es handelt sich mit einer Inzidenz von 3 bis 10 pro 1 Mio Einwohner pro Jahr um eine seltene Erkrankung mit Ausbildung schmerzhafter Ulzerationen [1]. Das PG ist oft assoziiert mit chronisch entzündlichen

Erkrankungen wie dem Morbus Crohn oder mit hämatologischen Erkrankungen wie dem MDS oder der IgA-Gammopathie.

Es können 4 klinische Subtypen unterschieden werden (ulzerativer oder klassischer Typ, bullöser Typ, pustulöser Typ, vegetativer Typ). Initial tritt bei allen Typen akut eine entzündliche Papel oder sterile Pustel auf [2].

Topisch erfolgt die Behandlung mit einer lokalen Wundtherapie, Kortikosteroiden und Calcineurininhibitoren. Systemisch werden initial meist Steroide eingesetzt. Des Weiteren kommen zur Systemtherapie Dapson, Ciclosporin, Azathioprin (AZA), Mycophenolat-Mofetil (MFM) und Anti-TNF-alpha-Antikörper zur Anwendung [2]. Berücksichtigt man die Wirkung auf die Neutrophilenmigration, erscheinen auch neuere Biologika wie Ustekinumab (Anti-IL-23), Ixekizumab (Anti-IL-17), Brodalumab (Anti-IL-17R) und Canakinumab (Anti-IL-1β) von Interesse, doch wird wahrscheinlich ein komplexer Ansatz zur Therapie bessere Resultate erzielen [3].

Über die Dauer der immunsuppressiven Therapie gibt es keinen allgemeinen Konsens. Nach stabiler Abheilung der Wunde(n) kann ein Auslassversuch durchgeführt werden.

Literatur

- 1 Navarini AA, Satoh TK, French LE. Neutrophilic dermatoses and autoinflammatory diseases with skin involvement – innate immune disorders. *Semin Immunopathol* 2016; 38: 45–56
- 2 Wollina U. Pyoderma gangraenosum – a review. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 19
- 3 Chokoeva AA, Cardoso JC, Wollina U, Tchernev G. Pyoderma gangraenosum – a novel approach? *Wien Med Wochenschr* 167: 58–65

Adulte kutane Langerhanszell-Histiozytose

S. Boldt, S. Schamfuß, J. Schönlebe

Anamnese Die Erstvorstellung des 69-jährigen Patienten erfolgte aufgrund einer generalisierten, juckenden Dermatoze, welche trotz externer und interner Behandlung mit Glukokortikoiden sowie Lichttherapie seit einem ¼ Jahr therapieresistent erschien.

Unter der klinischen und konventionell histologischen Verdachtsdiagnose auf ein pruriginöses Ekzem wurden eine stationäre Bade-PUVA-Behandlung und intensivierte Lokaltherapie eingeleitet.

Bei nur mäßigem Ansprechen trotz zusätzlicher antiskabiöser Sicherheitsbehandlung wurde sich für einen Behandlungszyklus mit Pix lithanthracis entschieden, der ebenfalls keine vollständige Abheilung erbrachte. Die Differenzialdiagnose einer Pityriasis lichenoides chronica oder ein prämonitorisches Stadium einer blasenbildenden Dermatoze konnten histologisch ausgeschlossen werden.

Da im weiteren ambulanten Verlauf trotz Systemtherapie über 4 Monate mit Methotrexat 20 mg/Woche s. c. kein zufriedenstellender Hautbefund erreicht werden konnte, erfolgte nach einem halben Jahr die erneute stationäre Aufnahme zur erweiterten Diagnostik und Reevaluation der Befunde.



► **Abb. 7** Adulte kutane Langerhanszell-Histiozytose.

Vorbekannt waren kardiovaskuläre Begleiterkrankungen: eine koronare Herzkrankheit mit 3-fachem Koronararterien-Bypass, ein arterieller Hypertonus und Hyperlipoproteinämie sowie ein Vorhofflimmern.

Hautbefund Bei der erneuten stationären Aufnahme fanden sich disseminiert erythematopapulöse Effloreszenzen mit Betonung des Rumpfes, teils in linearer Anordnung. Der übrige körperliche Untersuchungsbefund einschließlich Lymphknotenstatus zeigte keine Auffälligkeiten.

Histologie (Haut, Abdomen und Thorax) Verruciforme Epidermishyperplasie mit Hyperortho- und Hyperparakeratose. Im Papillarkörper wechselnd dichtes, perivaskulär und interstitiell lokalisiertes, teilweise lichenoid anmutendes, lymphomonozytoides, entzündliches Infiltrat mit Beimengungen einzelner Mast- und Plasmazellen, wenige Melanophagen und zahlreiche CD-68-positive histiozytäre Zellen. Intradermal, aber auch intraepidermal großleibige dendritische Zellen, die eine Koexpression von S100 und CD1A aufweisen (► **Abb. 8 a** und **b**). Zusammenfassend: Langerhanszell-Histiozytose mit verruciformen reaktiven Epidermisveränderungen.

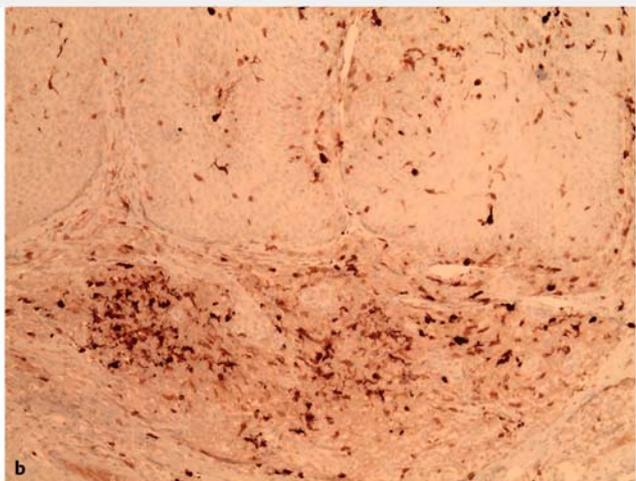
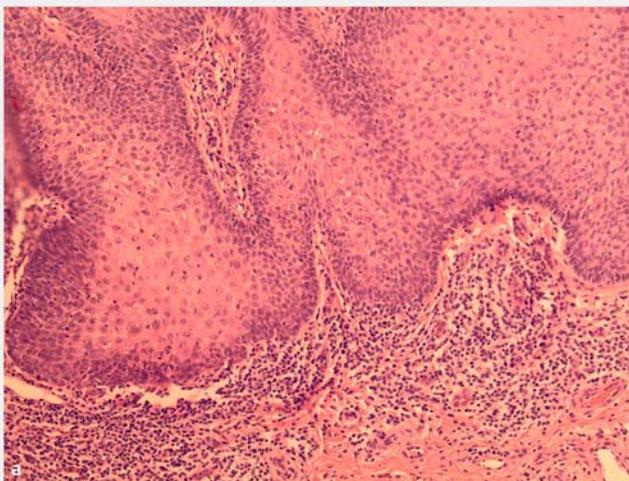
Laborbefunde Pathologisch verändert: LDH 4,07 (2,25–3,75 µkat/l), IgE gesamt 105 (0–100 kU/l), Gamma-GT 1,58 (<1,0 µkat/l).

Weiterführende Diagnostik

CT Hals, Thorax, Abdomen, Becken: Unauffällig.

Knochenmarkbefund: Histologisch normozelluläres Knochenmark mit am ehesten reaktiv veränderter originärer Blutbildung. Keine Infiltrate einer Langerhanszell-Histiozytose. Molekularzytogenetisch Normalbefund ohne Mutation im BRAF-Gen.

Therapie und Verlauf Bei erneuter stationärer Aufnahme wurde aufgrund des therapierefraktären Verlaufes und des klinischen Bildes nun eine kutane Histiozytose in Erwägung gezogen, welche sich in den nachfolgenden Biopsien mit immunhistochemischer Untersuchung auch bestätigte. In der darauffolgenden Umfelddiagnostik fand sich kein Anhalt für systemische Organmanifestationen. Die Behandlung erfolgte mittels Bade-PUVA sowie topisch mit steroidhaltigen Externa (Klasse III). Bereits während des Aufenthaltes war ein Rückgang mit Abflachen der Papeln zu verzeichnen. Die Lichttherapie



► **Abb. 8** Adulte kutane Langerhanszell-Histiozytose, Histologie. **a** Akanthotische Epidermis mit lichenoid-artigem Infiltrat (HE × 10). **b** S100, Immunperoxidasefärbung (× 100).

wurde ambulant für insgesamt 4 Wochen fortgesetzt, worunter ein zufriedenstellender Hautbefund und ein Abklingen des Juckreizes erreicht werden konnten. Auf eine systemische Therapie konnte in Anbetracht des guten Ansprechens und bei fehlender Systembeteiligung vorerst verzichtet werden.

Kommentar Langerhanszell-Histiozytosen beruhen auf einer neoplastischen Proliferation von Histiozyten mit dem Phänotyp der Langerhans-Zelle, welche sich als antigenpräsentierende dendritische Zelle insbesondere in der Epidermis, den Schleimhäuten und im lymphatischen Gewebe befindet. Die Ursache der klonalen Proliferation ist noch weitgehend unklar. Diskutiert werden u. a. eine gestörte Zytokin-Interaktion zwischen T-Zellen und Langerhans-Zellen [1]. Im Gegensatz zur Fallvorstellung manifestieren sich die meisten Erkrankungen im frühen Kindes- und Jugendalter.

Prinzipiell werden bei der Langerhanszell-Histiozytose vier unterschiedliche klinische Erscheinungsformen unterschieden: die kongenitale selbstheilende Histiozytose, die Abt-Letterer-Siwe-Krankheit, die Hand-Schüller-Christian-Krankheit und das eosinophile Granulom. Häufig liegen jedoch Übergangsformen und Mischbilder vor. Es handelt sich somit um ein sehr heterogenes Krankheitsspektrum mit sowohl mono- als auch multisystemischer Ausbreitung, wobei als häufigste Organmanifestationen der Knochen (80%) und die Haut (60%) betroffen sind [2]. Eine seltene Variante ist die kutane Langerhanszell-Histiozytose ohne Beteiligung innerer Organe [3]. An der Haut existieren sowohl lokalisierte (granulomatös, knotig, ulzerierend), als auch exanthematische Varianten, wie im geschilderten Beispiel. Das variable klinische Erscheinungsbild an der Haut erschwert die Abgrenzung zu einer Vielzahl an Differenzialdiagnosen. Da die Diagnosesicherung histologisch erfolgt, bedarf es einer engen Zusammenarbeit zwischen Kliniker und Histologen. Zum Teil ist erst nach klinisch mitgeteiltem Verdacht und entsprechender immunzytologischer Identifizierung von Langerhans-Zellen mittels S100, CD1a oder Langerin (CD207) eine genaue Diagnosestellung möglich. Bei systemischem Befall können Lunge, ZNS, Leber, Milz, Lymphknoten und Knochenmark beteiligt sein, sodass eine umfangreiche Diagnostik indiziert ist. Die Prognose wird durch die Organbeteiligung bestimmt, nach der sich auch die Intensität der Systemtherapie richtet. Etabliert sind systemische Glukokortikoide mit 1–2 mg Prednisolon/kg KG/Tag. Auch Vinblastin, Azathioprin, Methotrexat oder Thalidomid werden angewendet. Bei etwa der Hälfte der Fälle liegt eine BRAF-V600E-Mutation vor, die mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib therapiert werden kann. Aggressivere Therapieschemata mit Chemotherapie, Strahlentherapie oder Knochen- bzw. Stammzelltransplantation bleiben schweren Formen vorbehalten. Zur externen Therapie eignen sich neben steroidhaltigen Topika oder intraläsionalen Injektionen auch topische Calcineurininhibitoren sowie für großflächigen Hautbefall eine PUVA-Therapie. Umschriebene solitäre Hauterde können operativ entfernt werden. Im Hinblick auf eine systemische Progression, aber auch spätere sekundäre Malignome und hämatologische Neoplasien sollten die Patienten regelmäßig nachbeobachtet werden [4].

Literatur

- 1 Garabedian L, Struyf S, Opendakker G et al. Langerhans cell histiocytosis: a cytokine/chemokine-mediated disorder? *European Cytokine Network* 2011; 22: 148–153
- 2 Gangothi S, Gunaseelan K, Reddy KS et al. Langerhans cell histiocytosis in adult. *Indian J Oral Sci* 2013; 4: 90–94
- 3 Wollina U, Langner D, Hansel G et al. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis: The spectrum of a rare cutaneous neoplasia. *Wien Med Wochenschr* 2016; doi: 10.1007/s10354-016-0460-3
- 4 Wollina U, Kaatz M, Krönert C et al. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis with subsequent development of haematological malignancies. Report of two cases. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2006; 15: 79–84

Subakut-kutaner Lupus erythematoses

N. Schmidt, S. Mai

Anamnese Bei dem 66-jährigen Patienten waren beginnend im Juni 2016 rötliche kleine Papeln mit ausgeprägtem Juckreiz an den Armen aufgetreten. Im Verlauf kam es zu einer deutlichen Ausbreitung der Hautveränderungen auf den Stamm und die Unterschenkel. Eine ambulante Stoßtherapie mit Prednisolon und steroidhaltigen Externa hatten zu keiner Besserung geführt.

Hautbefund Es zeigten sich am Rücken, an den oberen und unteren Extremitäten streckseitig und am Dekolleteé vereinzelte infiltrierte, randständig schuppige und verkrustete Erytheme mit multiplen Teleangiectasien, vor allem am Rücken in zirkulärer Anordnung (► **Abb. 9**). Die Ohren imponierten etwas geschwollen, gerötet und schuppig mit vereinzelten Infiltraten.

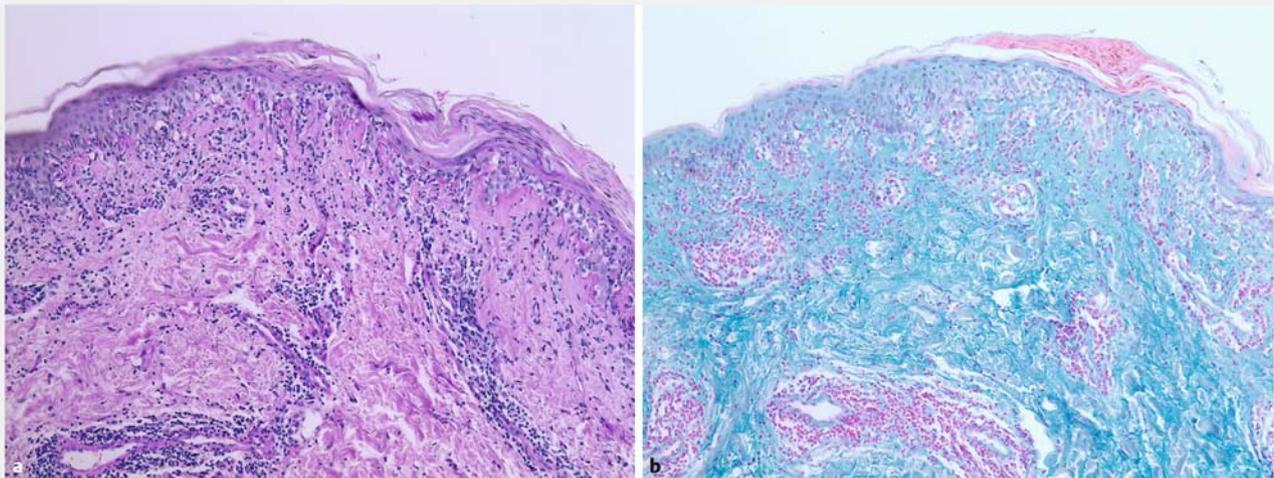
Histologie Die bedeckende Epidermis zeigte sich teils unauffällig mittelbreit mit orthokeratotischer Verhornung, abschnittsweise deutlich verschmälert mit Hyperortho- und Hyperparakeratosen sowie verwaschener Junktionszone mit hydropischen Basalzellalterationen in diesen Bereichen. Die epidermale Basalmembran erschien hier aufgesplittert, ansonsten zart. Im Papillarkörper und im oberflächlichen dermalen Bindegewebe, das allenfalls diskrete Zeichen der kutanen Lichtschädigung aufwies, zeigte sich ein mitteldichtes, relativ scharf begrenztes, vorzugsweise perivaskulär, aber auch peridnexial lokalisiertes Infiltrat aus dominierenden Lymphozyten mit wenigen beigemischten monozytoiden Zellen und einzelnen Mastzellen. Ein Infiltrat epidermotropismus im Sinne einer entzündlichen Exozytose bestand in den Abschnitten mit Basalzellalteration. Es zeigten sich diskrete interstitielle Muzinablagerungen in der Dermis (► **Abb. 10 a und b**).

In der direkten Immunfluoreszenz keine Reaktion für IgA, IgM, IgG, C3 und Fibrin.

Laborbefunde Pathologisch waren ein ANA-Titer von 1:640; SSA-AK 191 U/ml; SSB-AK > 320 U/ml. Das Differenzial-Blutbild, Komplementfaktoren, Entzündungsparameter, Transaminasen, Nierenparameter und Urinstatus waren unauffällig.



► **Abb. 9** Subakut-kutaner Lupus erythematoses. **a** Übersicht mit annulären Erythemen. **b** Detail – deutlich elevierter Randsaum.



► **Abb. 10** Subakut-kutaner Lupus erythematoses, Histologie. **a** Hydropische Basalzelldegeneration und lichenoides lymphozytäres Infiltrat (PAS-Färbung $\times 10$). **b** Mucinablagerungen in der Dermis (Schleimfärbung $\times 10$).

Weiterführende Diagnostik

EKG: Normofrequenter Sinusrhythmus, Linkstyp, inkompletter Rechtsschenkelblock, keine Erregungs-Rückbildungs-Störungen.

Echokardiografie: Normal großes Herz mit konzentrischer linksventrikulärer Hypertrophie, beginnende gestörte Relaxation des linken Ventrikels und leichtgradig eingeschränkte systolische linksventrikuläre sowie normale rechtsventrikuläre Funktion, Mitralklappeninsuffizienz I°, Aortenklappeninsuffizienz I° mit beginnender Dilatation der Aorta ascendens und

Trikuspidalklappeninsuffizienz I°, keine pulmonale Hypertonie, kein Perikarderguss.

Bodysplethysmografie: Keine Ventilationsstörungen.

CT Hals, Thorax, Abdomen, Becken: Keine entzündlichen oder malignen Veränderungen, lediglich mäßige fibrotische Lungen-gerüstveränderungen.

Therapie und Verlauf Im Rahmen der Umfelddiagnostik erfolgte zunächst der Ausschluss einer Systembeteiligung. Aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes, der Histologie und Immunserologie mit erhöhten ANA-Titer sowie SSA- und SSB-

AK stellen wir die Diagnose eines subakut-kutanen Lupus erythematoses.

Lokal behandelten wir mit steroidhaltigen Externa. Weiterhin begannen wir eine Systemtherapie mit Prednisolon 50 mg unter Magenschutz mit Pantoprazol, welches bis zur Entlassung auf 40 mg reduziert werden konnte. Nach augenärztlicher Kontrolle ordinierten wir zusätzlich Quensyl 200 mg. Hierunter lösten sich die Schuppungen und Verkrustungen, die Infiltrate flachten bis auf Resterytheme ab und der Juckreiz ließ nach. Ambulant erfolgten eine langsame stufenweise Reduktion der Prednisolondosis sowie die Fortführung der Therapie mit Quensyl. Insgesamt konnte eine deutliche Befundbesserung erreicht werden.

Kommentar Der subakut-kutane Lupus erythematoses (SCLE) stellt eine Sonderform des kutanen Lupus erythematoses dar. Prädilektionsstellen sind häufig an UV-exponierten Arealen wie Dekolleteé, Nacken und Streckseiten der Arme zu finden. Mitunter wird der SCLE durch Medikamente wie Hydrochlorothiazid, Terbinafin, Kalziumkanalblocker und ACE-Hemmer ausgelöst, unterhalten oder verschlimmert. Die Krankheit manifestiert sich vor allem zwischen der 3. und 5. Lebensdekade und bevorzugt vorrangig das weibliche Geschlecht.

Beim SCLE zeigen sich sowohl symmetrisch anuläre, erythematöse Plaques mit nach innen gerichteter Schuppung, zentraler Abblassung und bogiger oder gyrierter Begrenzung als auch papulosquamöse bzw. psoriasiforme konfluierende Plaques. Ein gemeinsames Auftreten beider Erscheinungsformen ist ebenso möglich. Charakteristisch sind anti-Ro/SSA- (79–90%) und/oder anti-La/SSB-Antikörper (30–50%), der häufige Nachweis eines positiven Rheumafaktors sowie eine hohe Assoziation mit HLA-A1, -B8 und -DR3.

Der SCLE hat einen schubförmig-rezidivierenden Verlauf und heilt ohne Narbenbildung ab, charakteristisch sind jedoch häufig persistierende vitiligoartige Hypopigmentierungen [1].

Therapie der ersten Wahl zur Lokalbehandlung sind topische Glukokortikoide, wobei jedoch wegen bekannter Nebenwirkungen die längere oder wiederholte Anwendung kritisch betrachtet werden muss. Eine therapeutische Alternative stellen daher, insbesondere zur Behandlung im Gesicht, topische Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) dar [2].

Für die systemische Therapie des SCLE sind Antimalariamittel die Therapie der ersten Wahl. Bei therapierefraktärer Manifestation eignet sich MTX zur Behandlung, auch in Kombination mit Antimalariamitteln [3].

Literatur

- 1 Tebbe B, Mansmann U, Wollina U et al. Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. A multicenter study on 296 patients. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 305–358
- 2 Wollina U, Hansel G. The use of topical calcineurin inhibitors in lupus erythematosus: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1–6
- 3 Wenzel J, Bieber T, Uerlich M, Tüting T. Systemische Therapie des kutanen Lupus erythematoses. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; 1: 694–704

Porokeratosis superficialis disseminata actinica

G. Hansel, Frau K. Hohaus

Anamnese Bei der 72-jährigen Patientin bestanden seit reichlich 10 Jahren langsam progrediente Hautveränderungen an Unterarmen und Unterschenkeln. Begonnen hätten die Hautveränderungen mit einer einzelnen Läsion am linken Unterarm.

Beruflich ist die Patientin einer Bürotätigkeit nachgegangen. Seit ca. 25 Jahren hat sie einen Garten.

Nach eigenen Angaben würde sie im Sonnenlicht zunächst rot, später langsam braun. Sie würde aber schon recht lange relativ konsequent Lichtschutz betreiben durch das Tragen langärmeliger Kleidung und Nutzung von Lichtschutzpräparaten LSF 50. Als Nebenerkrankung besteht lediglich eine arterielle Hypertonie.

Hautbefund Es liegt ein Hauttyp I–II nach Fitzpatrick vor. An der Streckseite von Unterarmen und Unterschenkeln sind dichtstehende, linsenartige, blass-rotbraune Effloreszenzen zu erkennen. An den Beinen reichen sie bis auf die distalen Oberschenkel.

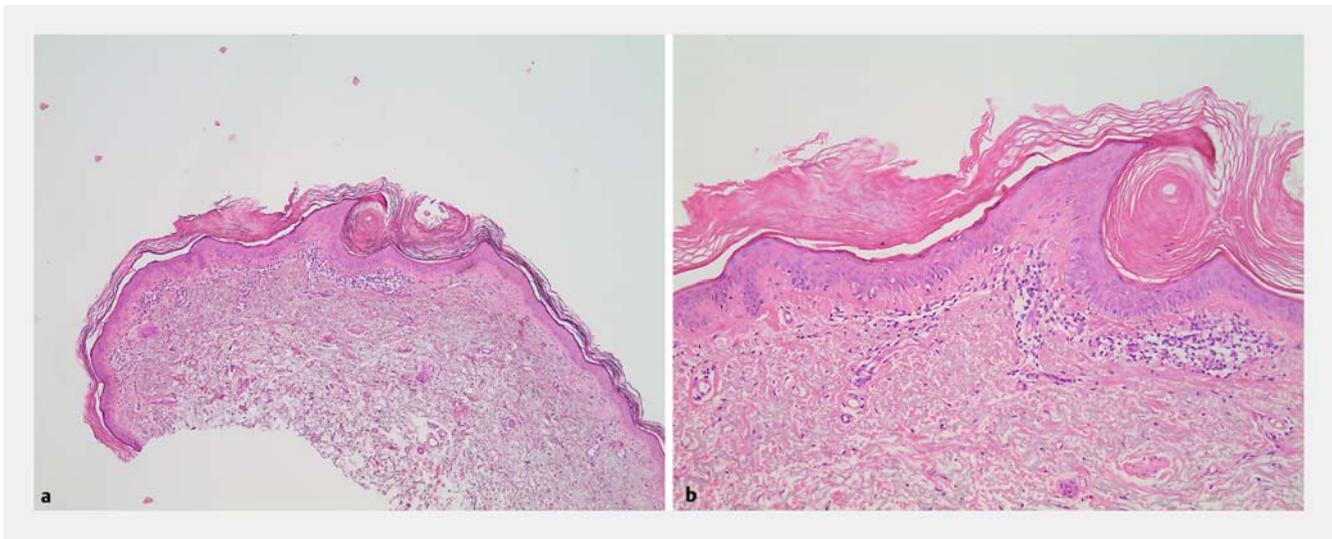
Histologie Unterschiedlich breite Epidermis mit mäßig breiter, korbgeflechtartiger Hornschicht mit angedeutet säulenförmiger, kornoid-lamellärer, PAS-positiver Parakeratose und vereinzelt epidermalen Dyskeratosen. Daneben koriale Elastose (► **Abb. 11**).

Therapie und Verlauf Eine Lokaltherapie mit Balisa VAS war in der Vergangenheit über 3 Wochen durchgeführt worden, jedoch hatte die Patientin diese Therapie nicht gut toleriert. Über einen längeren Zeitraum war wiederholt eine Kryokontakttherapie erfolgt. Obwohl die Läsionen auf die Therapie gut ansprachen, entstanden in der Umgebung des Behandlungsfeldes stets neue Effloreszenzen, was die Patientin als frustriert empfand. Sie wünschte sich eine gut verträgliche, interne Therapie.

Kommentar Die disseminierte oberflächliche Porokeratose wurde erstmals 1967 von Chernosky und Freeman beschrieben. Sie gilt heute als Sonderform der Porokeratose. Die Porokeratosen sind Genodermatosen, die autosomal-dominant vererbt werden oder durch Neumutation entstehen. Es kommt zu einer Mutation im Gen der Mevalonatkinase auf Chromosom 12q24, welche zur Synthese der Cholesterin-Biosynthese beiträgt. Dadurch wird die UVA-induzierte Apoptose gehemmt mit der Folge einer dysbalancierten epithelialen Zellproliferation [1].

Diese Befunde zeigen sich auch in einer vermehrten Expression von Urokinase in der Epidermis sowie einer reduzierten epidermalen Fukosylierung und Sialinisierung unterhalb der Kornoidlamelle [2].

Die Porokeratosis disseminata tritt in lichtexponierten Arealen, an Handrücken, Unterarmstreckseiten und Unterschenkeln sowie im Gesicht auf. Bevorzugt sind Frauen im höheren Lebensalter betroffen. Die Effloreszenzen gleichen ebenso wie das histologische Bild denen der Porokeratosis Mibelli. Aus einer initialen Papel mit zentralem Hornstachel bildet sich ein



► **Abb. 11** Aktinische Porokeratose, Histologie. Kornoidlamelle mit lichenoidem Infiltrat. **a** Übersicht, HE (×4). **b** Detail, HE (×10).

atrophischer Herd mit eingekerbtem, leicht rötlich entzündlichem Randsaum.

Neben UV-Licht sind als Triggerfaktoren für das Auftreten der Porokeratose Immunsuppression (z. B. Organtransplantation, HIV-Infektion), verschiedene Medikamente (z. B. Diuretika, TNF α -Inhibitoren u. a.) sowie infektiöse Auslöser (HPV 14 und 66) und Traumata in der Literatur angegeben [1].

Die Behandlung ist wenig aussichtsreich. Außer der weit verbreiteten Lokaltherapie mit Vitamin-A-Säure-Präparaten werden Lokaltherapien mit Calcipotriol, Adapalen, 5-Fluorouracil, Imiquimod, Diclofenac-Gel und Tacrolimus beschrieben. Als invasive Maßnahmen sind Shaving, Kryotherapie und die photodynamische Therapie möglich [1, 3, 4].

Literatur

- 1 Kanitakis J. Porokeratosis: an update of clinical, aetiopathogenetic and therapeutic features. *Eur J Dermatol* 2014; 24: 533–544
- 2 Wollina U, Henkel U, Schaarschmidt H, Hipler C. Unilaterale systematische lineäre Porokeratose. *Immun- und Lektin histochemie. Zentralbl Pathol* 1992; 138: 51–54
- 3 Nakamura Y, Yamaguchi M, Nakamura A et al. Calcipotriol and adapalene therapy for disseminated superficial actinic porokeratosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80: 373–374
- 4 Skupsky H, Skupsky J, Goldenberg G. Disseminated superficial actinic porokeratosis: a treatment review. *J Dermatolog Treat* 2012; 23: 52–56

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.