



Seltene Ursache einer Erythrodermie in der Schweiz – aber nicht in Brasilien

Stefanie Meyer^a, Peter Häusermann^b, Christoph Hess^a, Johannes Blum^c

Fallbeschreibung

Ein 22-jähriger Brasilianer stellte sich aufgrund einer Erythrodermie vor. Klinisch präsentierte sich der Patient mit einem makulopapulösen Exanthem, das sich seit vier Wochen über den ganzen Körper ausbreitete. Auffällig waren weiterhin z.T. grossflächige hypopigmentierte Areale bis 6 cm Durchmesser an den Oberschenkeln (Abb. 1 ) , den Armen und am Stamm sowie ichtiöse Veränderungen an den Unterschenkeln. Drei Wochen nach Auftreten des Exanthems kamen neurologische Symptome hinzu: ein Flexionsdefizit der Hände und Füße, Sensibilitätsstörungen sowohl der Hand- als auch der Fussrücken und brennende Schmerzen an den Fusssohlen. Cervikal rechts zeigten sich Nervenstrangverdickungen (Abb. 2 ) , axillär beidseits Lymphknotenvergrösserungen. Der Patient beklagte einen Gewichtsverlust von 12 kg in 3 Monaten, sonstige B-Symptome wurden verneint, ebenso Husten, abdominelle Beschwerden oder Dysurie. Der Patient rauchte ein Päckchen Zigaretten täglich, kumulativ 10 pack-years, nahm jedoch keine Drogen. In Brasilien lebt er in einfachen Verhältnissen auf dem Land. Ähnliche Symptome bei anderen Familienmitgliedern wurde verneint.

Im Labor zeigte sich eine Eosinophilie von 0,8 G/l. Ein HIV-Screeningtest sowie ein TB-Spot waren negativ. In der Biopsie liessen sich epitheloidzellige, nichtnekrotisierende Granulome in der Dermis nachweisen. Eine PCR-Untersuchung der Hautbiopsie amplifizierte DNA, die spezifisch für *Mycobacterium leprae* war, so dass die bei uns seltene Diagnose einer Lepra gestellt wurde.

Im Verlauf entwickelte der Patient ein akutes Nierenversagen mit einer nicht-selektiven glomerulär-tubulären Proteinurie. Im Urinsediment fanden sich Leukozyten sowie granulierte Zylinder, jedoch keine glomerulären Erythrozyten. Wir stellten die Verdachtsdiagnose eines wahrscheinlich lepraassoziierten akuten Nierenversagens, eine Nierenbiopsie wollte der Patient nicht durchführen lassen. Im Labor fand sich zum Zeitpunkt des akuten Nierenversagens auch ein Anstieg der Eosinophilen (bis max. 1,4 G/l). Differentialdiagnostisch dachten wir bei der Eosinophilie an einen Parasitenbefall. Tatsächlich hatte unser Patient eine positive Strongyloides-Serologie.

Zusammenfassend konnten wir die Diagnosen einer Lepra (klinisch «tuberkuloid-borderline» bis «mid-borderline»), einer lepraassoziierten immunologischen Reaktion, eines Erythema nodosum leprosum, eines akuten Nierenversagens und einer Strongyloides-Infektion stellen.

Wir begannen eine Kombinationstherapie mit Dapson,

Rifampicin und Clofazimin gemäss WHO-Schema. Aufgrund der Verdachtsdiagnose eines Erythema nodosum leprosum begannen wir eine hochdosierte Glucokortikoidtherapie, die bei gutem Ansprechen rasch reduziert und im Verlauf gestoppt werden konnte. Die Strongyloides-Infektion behandelten wir vor Beginn der Glucokortikoid-Medikation mit Ivermectin.

Nach eineinhalbjähriger Therapie geht es dem Patienten sehr gut. Die Paresen und Sensibilitätsstörungen sind fast vollständig regredient, die Nierenfunktion hat sich normalisiert, eine Proteinurie besteht nicht mehr.

Diskussion

Lepra ist diejenige Infektionskrankheit, die weltweit am häufigsten eine Invalidität zur Folge hat. Zur Invalidität kommt es aufgrund von irreversiblen Nervenschädigungen, Verletzungen und anschliessenden Superinfektionen. Die höchsten Endemieraten finden sich in Brasilien, Indien und in Teilen von Afrika. Die Globalisierung hat zur weltweiten Verbreitung der Erkrankung beigetragen. Die Diagnose wird meistens erst spät gestellt, in ärmeren Ländern häufig wegen einer Stigmatisierung und Diskriminierung der Erkrankten; in Industrieländern wird die Diagnose oft verpasst, da medizinisches Personal mit dem Krankheitsbild wenig vertraut ist [1, 2].

Erreger der Lepra ist *M. leprae*, ein obligat intrazelluläres, säurefestes Stäbchen mit einem Tropismus für Makrophagen und Schwannzellen. Die Bakterien wachsen am besten bei 27–32 °C, was ihre Präferenz für kühlere Körperareale erklärt (Haut, Nerven, Schleimhäute). *M. leprae* lässt sich auf artifizialen Nährböden nicht kultivieren, hingegen lassen sich die Bakterien zum Beispiel in der Mäusepfote vermehren. Lepra kommt ausser beim Menschen endemisch im Gürteltier und verschiedenen Affenarten vor. Der genaue Transmissionsweg der Erkrankung ist umstritten, es wird postuliert, dass die Übertragung von Mensch zu Mensch durch Tröpfcheninfektion erfolgt. Intakte Haut können die Bakterien nicht durchdringen. Die Mehrheit der Menschen erkrankt nicht nach Exposition [1, 2].

Es existieren zwei verschiedene Klassifikationen. Die WHO-Klassifikation ist einfacher und teilt die Lepra anhand der Anzahl Hautläsionen ein in eine pauzibazilläre (≤5 Läsionen) und eine multibazilläre Form

^a Medizinische Poliklinik Universitätsspital Basel

^b Klinik für Dermatologie, Universitätsspital Basel

^c Schweizerisches Tropen- und Public-Health-Institut



Abbildung 1
Hypopigmentierung am Knie.



Abbildung 2
Nervenstrangverdickung am Hals.

(>5 Läsionen). Die Ridley-Jopling-Klassifikation ist differenzierter und berücksichtigt Hautmanifestationen, motorische und sensible Ausfälle sowie Biopsieresultate. Sie teilt die Lepra in eine indetermierte, tuberkuloide, boderline-tuberkuloide, mid-borderline, borderline-lepromatöse und lepromatöse Form ein (Abb. 3 [6]). Die multibazillären Formen sind kontagiöser als die paucibazillären Formen [1, 2].

Die Diagnose der Lepra wird anhand der Anamnese und Klinik gestellt. Der Erregernachweis gelingt – wie beim beschriebenen Patienten – mittels PCR, zum Beispiel aus einer Hautbiopsie. Bei hoher Erregerzahl lassen sich die Mykobakterien allenfalls auch im sogenannten «Skin smear» nachweisen. Dabei wird Haut beispielsweise am Ohrfläppchen so angeritzt, dass etwas Lymphflüssigkeit austritt; diese wird auf einen Objektträger getropft und nach Ziehl-Neelsen gefärbt. Anhand des Skin smear kann man den «bacterial index» angeben, der von 0–6 reicht. Je grösser die Zahl, desto mehr Bakterien lassen sich mikroskopisch in einer 100er Immersionsölaufösung nachweisen. Ein negativer Skin smear schliesst die Erkrankung keineswegs aus, ebenso bedeutet ein persistierend positiver Skin smear kein Therapieversagen, da die Mykobakterien noch Monate bis Jahre nachweisbar sein können [1, 2].

Die Krankheitsmanifestationen hängen von der individuellen Immunkompetenz ab. Erregerempfindliche Menschen erkranken nach einer äusserst variablen Inkubationszeit (Monate bis Jahrzehnte!) meist mit singulären Hautläsionen, die in der Mehrzahl der Fälle spontan abheilen. Andernfalls entwickelt sich ein Spektrum von einer tuberkuloiden Lepra mit wenigen Hautläsionen und geringer Bakterienzahl bis hin zu einer lepromatösen Form mit einer Vielzahl betroffener Hautare-

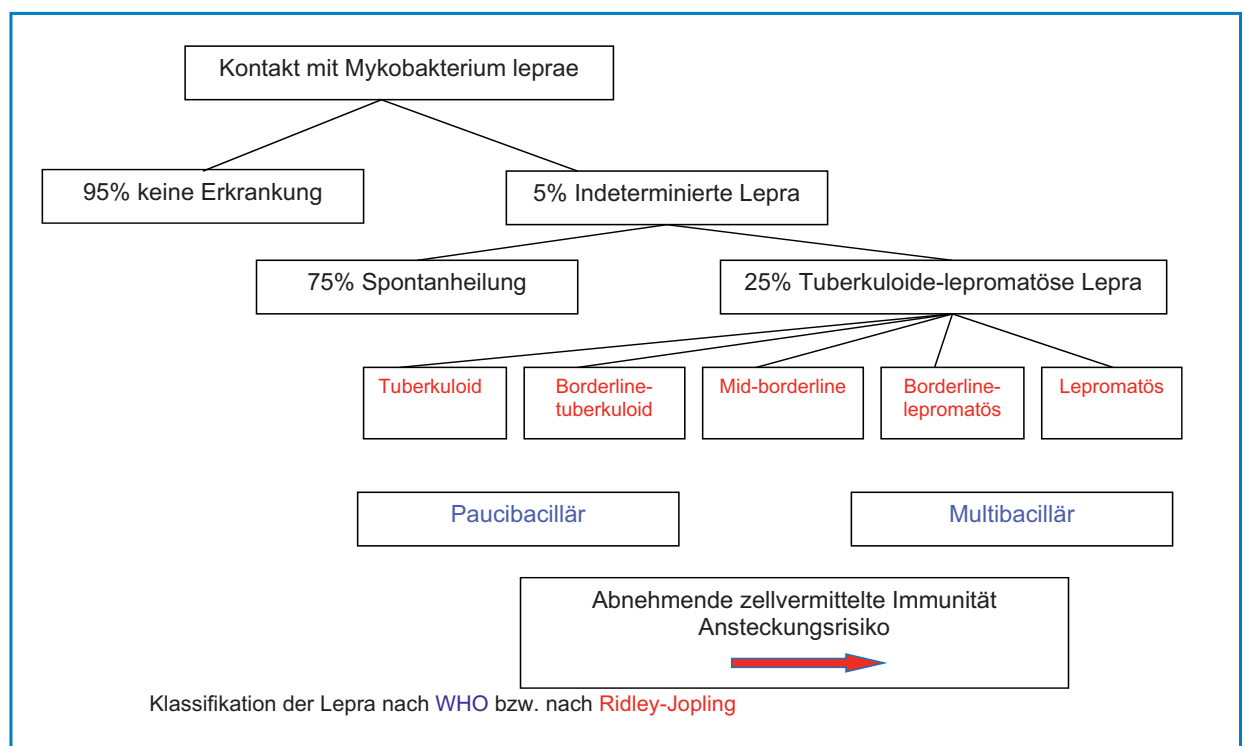


Abbildung 3
Klassifikationen und klinisches Spektrum der Lepra (modifiziert nach Boggild et al. CMAJ. 2004;170;71–8).

ale und hoher Bakteriendichte. Die Übergänge zwischen den Manifestationen sind fließend und werden als Borderlineformen bezeichnet. Bei tuberkuloïder Lepra treten wenige, asymmetrisch begrenzte Hautläsionen mit oft erhabenem Randwall auf, auf dunkler Haut sind diese hypopigmentiert. Die Hautläsionen sind durch die Nervenaffektionen häufig anästhetisch und weisen eine gestörte Schweißproduktion auf. Im Übergang zur lepromatösen Form treten disseminierte, erythematöse bis infiltrativ-noduläre Hautveränderungen auf. Die Nervenbeteiligung führt häufig zu Ulzerationen und Verletzungen, die oft die Invalidität des Patienten verursachen. Auch andere Organe, vor allem die Augen (Keratitis, Uveitis) und Nieren (Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis, Amyloidose), können betroffen sein [1, 2]. Lepra ist grundsätzlich heilbar. Weltweit existieren verschiedene Therapieschemata. Nach dem WHO-Schema wird die pauzibazilläre Lepra für sechs Monate mit einer Zweierkombination aus Dapson und Rifampicin behandelt, die multibazilläre Lepra über mindestens zwölf Monate mit einer Dreierkombination aus Rifampicin, Dapson und Clofazimin. Diese Therapie ist in der Schweiz off-label, da Clofazimin nicht zugelassen ist. Vor Beginn der Therapie mit Dapson muss ein Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-(G6PDH-)Mangel ausgeschlossen werden, da bei G6PDH-Mangel Dapson gehäuft zu einer hämolytischen Anämie führen kann [3]. Bei 30% der Erkrankten kommt es vor, während oder auch nach Beginn der Therapie zu immunologischen Reaktionen. Man unterscheidet zwei Formen:

1. Typ-1-Reaktion (*reversal reaction*): Diese beruht auf einer T-Zell-vermittelten Immunpathologie. Dabei kommt es zu einer Infiltration der Haut und Nerven mit Interferon- γ - und TNF- α -produzierenden, CD4-positiven T-Lymphozyten. Wird die dadurch getriggerte Entzündungsreaktion nicht durch immunsupprimierende Therapien gebremst, resultiert die Typ-1-Reaktion häufig in bleibenden motorischen und sensiblen Nervenschäden. Es können grosse erythematöse Hautläsionen entstehen, die gelegentlich ulzerieren.
2. Typ-2-Reaktion (*Erythema nodosum leprosum*): Dabei kommt es zu einer extravaskulären Deposition von Immunkomplexen und in der Folge zu einer Aktivierung des Komplementsystems und Infiltration mit neutrophilen Granulozyten. Die Typ-2-Reaktion ist klinisch gekennzeichnet durch Fieber, schmerzhaftes erythematöses Knoten, Neuritiden, Ödeme, Arthralgien, Orchitis, Nephritis und Iridozyklitis. Die immunologischen Reaktionen werden hochdosiert

mit Glukokortikoiden therapiert, allenfalls auch mit anderen Immunsuppressiva [3].

Neue Daten zeigten, dass die Mykobakterien der Immunantwort zu entgehen versuchen, indem sie wichtige Vitamin-D-abhängige Signalwege von Immunzellen blockieren. Die Supplementation eines Vitamin-D-Mangels – wie bei unserem Patienten geschehen – könnte einen positiven Einfluss auf die Immunabwehr der Erkrankten haben [4].

Aufgrund der hohen Eosinophilenzahl wurde bei unserem Patienten zusätzlich die Diagnose einer Strongyloides-Infektion gestellt. Wichtig ist, dass man vor einer hochdosierten Glukokortikoid-Therapie einen Wurmbefall – insbesondere mit Strongyloides – ausschliesst, ansonsten droht die lebensbedrohliche Komplikation eines Hyperinfektionssyndroms [5].

Fazit

Bei Patienten mit unklaren Hautmanifestationen und neurologischen Symptomen wie Paresen, Sensibilitätsausfällen oder Nervenstrangverdickungen ist an die bei uns seltene Differentialdiagnose einer Lepra zu denken. Die Therapie sollte in Rücksprache mit einem erfahrenen Experten erfolgen, da insbesondere die immunologischen Reaktionen einer individuellen und engmaschig kontrollierten Therapie bedürfen. Vor Beginn einer hochdosierten Glukokortikoid-Therapie muss man vor allem beim Vorliegen einer Eosinophilie einen Wurmbefall ausschliessen.

Korrespondenz:

Dr. med. Stefanie Meyer
 Universitätsspital Basel
 Petersgraben 4
 CH-4031 Basel
[meyerste\[at\]uhbs.ch](mailto:meyerste[at]uhbs.ch)

Literatur

- 1 Rodrigues et al. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Inf Dis.* 2011;11:464–70.
- 2 www.who.int/lep/resources/expert_pdf/en.
- 3 Legendre et al. Hansen's Disease: Current and Future Pharmacotherapy and Treatment of Disease-Related Immunologic Reactions. *Pharmacotherapy.* 2012;32(1):27–37.
- 4 Liu et al. MicroRNA-21 targets the vitamin D-dependent antimicrobial pathway in leprosy. *Nature Medicine.* 2012;18(2):267–73.
- 5 Vadlamudi et al. Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection syndrome. *Clin Mol Allergy.* 2006;10:1186.