

Was steckt dahinter?

Gerötete und schuppene Hautveränderungen im Sommer

Mara Lynda Zehnder*, dipl. Ärztin; Dr. med. Karin Kaufmann-Schad*

Dermatologie, Dermis Hautklinik, Bülach

* Die beiden Autorinnen haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.



Fallbeschreibung

Eine 72-jährige Patientin wird hausärztlich zugewiesen mit der Bitte um Beurteilung der ekzemartigen Veränderungen im Brustbereich und an den Handrücken. Seit dem Frühling 2016 würden zudem im Gesicht vor allem an den Wangen und paranasal Rosacea-ähnliche Veränderungen bestehen. Juckreiz liege praktisch keiner vor. Beim Berühren seien die Hautläsionen leicht schmerzhaft. Die Hautveränderungen beständen seit mehreren Monaten, hätten sich aber seit Juni 2016 verstärkt (Zuweisung und Erstkonsultation im November 2016). Unter topischer Anwendung von Metronidazol (Rosalox®) und topischen Steroiden der Klasse 3 (Mometason Furoat [Elocrom Creme®]) für zwei Wochen zeige sich lediglich eine leichte Besserung.

Weitere Diagnosen der Patientin sind eine Rhinokonjunktivitis pollinosa mit Status nach subkutaner spezifischer Immuntherapie 1985/86, eine Polymyalgia rheumatica (Erstdiagnose August/2013) unter Dauersteroidtherapie mit Prednisontabletten (Prednitop®) 5 mg/2,5 mg täglich im Wechsel, weiter ein obstructives Schlafapnoesyndrom mit CPAP-Behandlung seit 2001, ein Vitamin-D- und Vitamin-B₁₂-Mangel (substituiert) sowie eine arterielle Hypertonie. Die von der Patientin täglich eingenommenen Medikamente sind:

Übersicht über die Medikamente der Patientin

Prednison 5 mg/2,5 mg täglich im Wechsel 1-0-0
 Pantoprazol 40 mg 1-0-0
 Candesartan 16 mg (neu seit Sommer 2016) 1-0-0
 Vitamin-D₃-Tropfen 6-0-0
 Vitarubin® i.m. alle 3 Monate

Die Patientin berichtet, dass die Hautveränderungen in den Sommermonaten am schlimmsten seien. Solange sie Sonnencreme verwende, gehe es jedoch gut. Im Frühling sei ihr die Sonnencreme ausgegangen, worauf sich ein starker Hautausschlag an den Händen, am Dekolleté und im Gesicht gebildet habe.

Im Status zeigen sich am Hals, Dekolleté und an den Vorderarmen konfluierende annuläre, erythematöse, teils schuppene Plaques (Abb. 1). Das übrige Integument inklusive enoraler Schleimhaut ist unauffällig.



Abbildung 1: Klinischer Befund an Dekolleté (A) und im Bereich des Handrückens rechts (B) (die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis der Patientin).

Frage 1: Welches ist die plausibelste Differentialdiagnose?

- Erythema exsudativum multiforme
- Porphyrie (Porphyria cutanea tarda)
- Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLE)
- Polymorphe Lichtdermatose
- Granuloma anulare

Aufgrund der Morphologie der Läsionen und der Lokalisation mit Betonung der lichtexponierten Areale ist unbedingt an einen kutanen Lupus erythematoses zu denken.

Ein Erythema exsudativum multiforme zeigt sich mit runden typischerweise dreizonigen Kokardenläsionen, ohne Schuppung. Mitbetroffen sind häufig die Palmae und manchmal auch die enorale Schleimhaut, jedoch nicht primär die lichtexponierten Areale.



Mara Lynda Zehnder



Karin Kaufmann-Schad

Bei der erworbenen Prophyrie (Porphyria cutanea tarda) finden sich typischerweise nebeneinander hämorrhagische Krusten, Erosionen, atrophe Narben, Pigmentverschiebungen und postbullöse Milien, was im vorliegenden Fall fehlt.

Die polymorphe Lichtdermatose zeigt in der Regel ein weniger infiltriertes, eher papulo-vesikulöses Bild. Sie verursacht starken Juckreiz. Die Handrücken sind zudem eher selten betroffen.

Der anuläre Aspekt würde zwar auch zu einem Granuloma anulare passen, allerdings typischerweise ohne epidermale Beteiligung (Schuppung). Auch hier wäre die Verteilung in den lichtexponierten Arealen nicht bevorzugt.

Frage 2: Wie gehen Sie diagnostisch weiter vor?

- Blutbild, Kreatinin, Leberwerte
- Blutentnahme mit Suche nach antinukleären Antikörpern (ANA), SS-A-, SS-B-Antikörpern, Anti-Histon-Antikörpern, Anti-ds-DNA-Antikörpern
- Hautbiopsie mit Histologie und direkter Immunfluoreszenz (DIF)
- Röntgenbild Thorax
- a, b und c sind richtig

Im Hinblick auf unsere Verdachtsdiagnose eines subakut kutanen Lupus erythematoses (SCLE) ist eine Hautbiopsie mit Histologie sowie direkter Immunfluoreszenz (DIF), bei der gewebegebundene Antikörper in der Haut nachgewiesen werden, obligat. Die weitere Labordiagnostik setzt sich zusammen aus der Bestimmung der anti-Ro(SS-A)- und der Anti-La(SS-B)-Antikörper, die bei SCLE-Patienten in 70% [1] bis 99% [2] positiv sind, den Anti-Histon-Antikörpern, die spezifisch sind für den medikamentös-induzierten SCLE, den ANA und Anti-ds-DNA-Antikörpern zum Ausschluss eines systemischen Lupus erythematoses (SLE) sowie eines Blutbildes zum Ausschluss von Zytopenien oder einer Organbeteiligung, welche ebenfalls auf einen SLE hinweisen.

Serologie

Die Hämatologie zeigt keine Zytopenien. Die Antikörper SS-A von 240 U/ml (Referenzwert: >10 = negativ), SS-B von 205 U/ml (Referenzwert: >10 = negativ) und die ANA 1:1280 (Referenzwert <1:40 = negativ) sind deutlich erhöht, die Anti-ds-DNA- und die Anti-Histon-Antikörper waren unauffällig.

Histologische Beschreibung

Interface Dermatitis mit Vakuolisierung der Junktionszone und Nachweis von Kolloidkörperchen. Im oberen Korium gemischtzelliges Infiltrat vorwiegend bestehend aus Lymphozyten mit Beimengung von ein-

zelnen neutrophilen Granulozyten. Fokales Übergreifen des Infiltrates auf die Epidermis. Im mittleren Korium relativ scharf demarkierte, mässig ausgeprägte lymphozytäre Infiltrate perivaskulär.

Immunpathologie

Die direkte Immunfluoreszenz zeigt nur unspezifische Veränderungen.

Histologische Diagnose

Mit Lupus-Dermatitis vereinbar.

Frage 3: Welche Diagnose können Sie nun stellen?

- Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLE)
- Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- Chronisch diskoider kutaner Lupus (CDLE)
- Medikamentös bedingter Lupus erythematoses
- Sjögren-Syndrom

In Zusammenschau der Anamnese mit klarer Photoabhängigkeit, der Lokalisation und des klinischen Befundes, der positiven SS-A- und SS-B-Antikörpern sowie des gut passenden histologischen Befundes kann die Diagnose eines SCLE gestellt werden.

Für einen SLE sind bei negativen ANA, Anti-ds-DNA-Antikörpern, fehlender Organbeteiligung und unauffälliger Hämatologie, die Kriterien nicht gegeben.

Gegen einen medikamentös bedingten Lupus erythematoses sprechen die negativen Anti-Histon-Antikörper.

Ein chronisch diskoider kutaner Lupus (CDLE) präsentiert sich mit diskoiden, erythematösen Plaques und passt daher nicht zu unserem klinischen und serologischen Befund im hier vorliegenden Fall.

Beim Sjögren-Syndrom finden sich zwar positive SS-A- und SS-B-Antikörper, jedoch sind bei dieser Erkrankung primär die exokrinen Drüsen und nicht die Haut betroffen.

Frage 4: Welches therapeutische Vorgehen ist indiziert?

- Konsequenter täglicher Sonnenschutz mit hohem Lichtschutzfaktor (LSF 50+)
- Topische Steroide der Klasse 2 oder 3, 1 × täglich für maximal 14 Tage (Körper 14 Tage, Gesicht 7 Tage), dann Umstellung auf topischen Calcineurininhibitor (Protopic® Salbe) 1 × täglich
- Systemisches Antimalariamedikament Hydroxichloroquin (Plaquenil®) 200 mg Tbl. 1 × täglich
- a und b sind richtig
- a, b und c sind richtig

Da der SCLE durch die UV-Strahlen begünstigt wird, ist der tägliche Sonnenschutz obligat. Initial sollte als primäre antientzündliche Therapie ein topisches Steroid der Klasse 2–3 1 × täglich eingesetzt werden, das nach

spätestens zwei Wochen auf einen topischen Calcineurininhibitor umgestellt werden sollte. Im vorliegenden Fall wurde eine Therapie mit Plaquenil® 200 mg 1x täglich eingeleitet. Dieses beeinflusst immunologische Reaktionen (Komplement und Antigen-Antikörper-Reaktion), wirkt antientzündlich und photoprotektiv.

Frage 5: Welche weiteren Abklärungen sollten ergänzend noch gemacht werden?

- a) Urin-Nephritis-Diagnostik
- b) Ultraschall Nieren und Röntgen Thorax
- c) Ophthalmologische Beurteilung wegen Plaquenil® (wegen Retinopathie)
- d) a und b sind richtig
- e) a, b und c sind richtig

Da ein Übergang eines SCLE in einen SLE möglich ist (siehe unten), sollte eine systemische Organbeteiligung, hauptsächlich einer Nierenschädigung, ausgeschlossen werden. Des Weiteren ist im Rahmen der Therapie mit Plaquenil® eine ophthalmologische Beurteilung zum Ausschluss einer Retinopathie obligat. Im hier vorliegenden Fall zeigte sich weder eine Nierenschädigung noch Retinopathie. Unter oben genannter Therapie konnte bereits nach wenigen Wochen eine deutliche Verbesserung der Hautveränderungen festgestellt werden. Die Patientin blieb unter der Therapie beschwerdefrei.

Diskussion

Übersicht über die Formen des Lupus erythematoses

Der Lupus erythematoses (LE) ist eine Autoimmunerkrankung, bedingt durch Schäden am Gefässbindegewebe infolge von Immunkomplexenablagerung an der Basalmembran von Haut und Organen. Man unterscheidet den systemischen Lupus erythematoses (SLE)

als bedrohliche Multisystemerkrankung von den rein kutanen Formen. Diese werden unterteilt in den akut kutanen Lupus erythematoses (ACLE), den subakut kutanen Lupus erythematoses (SCLE) und den chronisch kutanen Lupus erythematoses (CCLE). Diese Unterteilung basiert auf den unterschiedlichen klinischen Präsentation, dem Verlauf sowie den histologischen und immunserologischen Befunden (Tab. 1).

Etwa 5–10% der SCLE-Formen und 5% der CDLE-Fälle gehen im Verlauf der Krankheit in einen SLE über, daher sind regelmässige klinische und serologische Kontrollen notwendig [1–3]. Jedoch können auch beim SCLE systemische Symptome wie Malaise, Arthralgien und Schwäche vorkommen.

Im Folgenden gehen wir entsprechend der Diagnose im hier vorliegenden Fall nur auf den SCLE ein.

Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLE)

Klinische Präsentationsformen

Der SCLE ist eine rein kutane Manifestation des LE. Am häufigsten betroffen sind Frauen jungen bis mittleren Alters [1]. Klinisch präsentieren sie sich häufig entweder mit schuppenden, anulären oder papulosquamösen Läsionen [1, 3]. Im Verlauf können die anulären Läsionen konfluieren und sich mehrringig präsentieren, während die papulosquamösen Plaques konfluieren und meist ein netzförmiges Muster zeigen [1]. Die weiteren Präsentationsformen des SCLE, wie der pityriasi-forme oder der bullös poikilodermatische Typ des SCLE, sind deutlich seltener [1].

Lokalisation

Die Hautmanifestationen sind aufgrund der erhöhten Photosensitivität meist in lichtexponierten Arealen (Schultern, Nacken, V-förmig im Dekolleté, Streckseiten der Arme) lokalisiert [1, 2]. Im Gesicht kann der Kinnschatten ausgespart sein [3].

Tabelle 1: Einteilung des Lupus erythematoses.

Kutaner Lupus erythematoses (Einteilung modifiziert nach Gilliam/Sontheimer)	Akuter Lupus erythematoses (ACLE)
Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLE) mit folgenden Unterformen:	Papulosquamös Anulär Pityriasis-like SCLE Bullös poikilodermatischer SCLE
Chronisch kutaner Lupus erythematoses (CCLE) mit folgenden Unterformen:	Diskoider Lupus (CDLE) Lupus erythematoses tumidus Lupus erythematoses profundus / Lupuspannikulitis Chillblainlupus
Systemischer Lupus (SLE)	Für die Diagnose eines SLE werden die Kriterien des «American College of Rheumatology» (ACR-Kriterien) herangezogen.

Ätiologische Faktoren

Die meisten SCLÉ-Fälle treten idiopathisch auf. Bis zu 12% der SCLÉ-Fälle haben eine medikamentöse Ursache [2]. Die folgenden Medikamente sind als Auslöser für einen SCLÉ bekannt: Hydrochlorothiazid [2, 3], ACE-Hemmer, Terbinafin [3], Diltiazem, Fluoxetin [4]. Die Dauer zwischen der Ersteinnahme des Medikaments und dem Auftreten der Symptome kann zwei oder mehr Jahre betragen [2, 4].

Der SCLÉ ist zudem eine fakultative Paraneoplasie, die bei verschiedenen, vor allem soliden Tumoren vorkommen kann (Lungen-/Bronchial-, Magen-, Leber-, Mamma-, Prostata-, Uteruskarzinom, Hodgkin-Lymphom, Plattenepithelkarzinom von Kopf und Hals).

Eine Schwangerschaft kann den Hautbefund bei CLÉ- und SCLÉ-Patienten verschlechtern oder gar erstmalig hervorrufen. Bei Müttern mit anti-Ro-/SSA-Antikörpern kann es in ca. 2% zum Auftreten eines neonatalen Lupus kommen [5].

Eine Hormonersatztherapie erhöht nicht nur das Risiko eines SLE, sondern auch das Risiko eines CDLE. Zwei Studien aus dem Jahre 2005 zeigen, dass eine orale Kontrazeption nur bei inaktivem oder stabilem Krankheitsverlauf (keine Beteiligung von ZNS oder Nieren) erfolgen sollte [5].

Weitere Diagnostik

70% [1] bis 99% [2] der SCLÉ-Patienten zeigen positive anti-Ro-Antikörper (SS-A) und bei ca. 38% der SCLÉ-Patienten finden sich erhöhte anti-La(SS-B)-Antikörper. Die ds-DNA-Antikörper sind negativ [4].

Molekulargenetisch zeigt sich bei SCLÉ-Patienten eine Prädisposition für HLA-A1, -B8, -DR3 [3].

Beim medikamentös induzierten SCLÉ finden sich serologisch bis zu 95% [5] erhöhte Anti-Histon-Antikörper, diese sind spezifisch für den medikamentös-induzierten SCLÉ [3]. Die ds-DNA-Antikörper sowie die ENA sind in der Regel negativ (<5%) [3].

In einer retrospektiven Studie von Dema T. Aliniemi et al. [2] mit 90 Patienten klassifizieren rund 20% der SCLÉ-Patienten nach den Kriterien des «American College of Rheumatology» (ACR) formell für die Diagnose eines SLE, wobei davon jedoch in nur 1% der Patienten eine systemische Organbeteiligung gefunden wurde. Ebenso berichten Kuhn et al., dass ca. 50% der SCLÉ-Patienten nach den ACR-Kriterien für einen SLE klassifizieren würden, obwohl sie nicht unter einem SLE leiden [3]. Dies rührt daher, dass es sich bei vier der Kriterien um Hautkriterien handelt (Schmetterlingserythem, diskoide Läsionen, Schleimhautulzerationen, erhöhte Photosensitivität), und resultiert darin, dass der SLE überdiagnostiziert wird bei Patienten, die nur Hautveränderungen vorweisen [3].

Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose des SCLÉ umfasst die Psoriasis vulgaris respektive das seborrhoische Ekzem, die Tinea corporis, die Mycosis fungoides, das Erythema anulare centrifugium, die Pityriasis rubra pilaris und das nummuläre Ekzem [3].

Verlauf

Die Hautveränderungen heilen typischerweise ohne Atrophie oder Narbenbildung ab [2, 3]. Eine Spontanheilung ist möglich. 5–10% der Fälle gehen in einen SLE über [4].

Therapie

Photoprotektion: Da der kutane LE sehr photosensitiv ist, muss täglich ein konsequenter Sonnenschutz (UVA, UVB) durchgeführt werden [1]. Eine direkte Sonnenexposition sollte insbesondere in den Mittagsstunden (11–15 Uhr) vermieden werden.

Nikotinabstinenz: Rauchen kann einerseits eine Exazerbation des kutanen LE verursachen und vermindert andererseits die Wirksamkeit der Antimalariamittel [1].

Meiden auslösender Medikamente: Da viele Medikamentenklassen als Auslöser des kutanen LE in Zusammenhang gebracht werden, sollten verdächtige Medikamente nach Möglichkeit auf andere Substanzklassen umgestellt werden [1].

Kortikosteroide: Topische Kortikosteroide als Monotherapie sind häufig ungeeignet. Hochpotente topische Kortikosteroide über zwei Wochen (z.B. Betamethason und Clobetasol propionat 0,05%) zeigen eine deutlich bessere Wirksamkeit als niedrigpotente Kortikosteroide (z.B. Hydrocortison 1%) [1]. Orale Kortikosteroide (z.B. Prednison 1 mg/kg für 2 Wochen) können hilfreich sein, um Kontrolle bei stark betroffenen Patienten zu gewinnen, sind jedoch nicht empfohlen als Routinetherapie aufgrund des nur temporären Therapieeffekts und der Nebenwirkungen wie Diabetes mellitus, Osteoporose und Nebenniereninsuffizienz [1].

Topische Calcineurininhibitoren: Tacrolimus und Pimecrolimus zeigen moderate Wirksamkeit in der Behandlung eines kutanen LE. Je dicker die Hautläsion, desto geringer ist das Therapieansprechen. Diese Wirkstoffe haben ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil und können auch im Gesicht und den Intertrigines angewendet werden [1].

Topische Retinoide: Hyperkeratotische Läsionen sprechen auf topische Retinoide an, wobei Hautirritationen als Nebenwirkung auftreten können [1].

Antimalariamittel: Antimalariamittel zeigen gute Wirksamkeit und ein günstiges Sicherheitsprofil. Bis zu 75% der Patienten sprechen auf eine Monotherapie oder Kombinationstherapie an [1, 2]. Hydroxychloro-

quin 6,5 mg/kg/Tag (ca. 400 mg/Tag, in 2 Gaben) als Initialtherapie zeigt üblicherweise nach 2–3 Monaten ein klinisches Ansprechen. Bei ungenügendem Ansprechen kann Hydroxychloroquin durch Chloroquin 4 mg/kg/Tag ersetzt werden (Kombinationstherapien beider Substanzen werden aufgrund des erhöhten Retinopathierisikos nicht empfohlen). Ist ein gutes Therapieansprechen erreicht, kann die Dosis von Hydroxychloroquin auf 200 mg/Tag reduziert werden. Die Therapie sollte für 1–2 Jahre fortgeführt werden, um die kutane LE-Aktivität vollständig zu unterdrücken [2]. Ophthalmologische Kontrolluntersuchungen (Fundoskopie und Gesichtsfeldprüfung) sowie Laborkontrollen (Hämatogramm und Leberwerte) sollten routinemässig erfolgen [1, 2].

Dapson: Die Dosierung beim CLE-Patienten beträgt 50–200 mg/Tag. Als obligater Induktor von Methämoglobin und einer hämolytischen Anämie sollten Blutbild, LDH und Leberenzyme regelmässig kontrolliert werden. Vor Therapiebeginn ist die Bestimmung der G6PD-Aktivität obligat.

Insbesondere bei weitgehend steroidrefraktären Fällen werden zusätzlich Immunsuppressiva eingesetzt wie Azathioprin (1–2,5 mg/kg Körpergewicht [KG] täglich), ferner auch Cyclophosphamid oral (1–2 mg/kg KG täg-

lich). Alternativ bietet sich Methotrexat (15 mg/Woche) an, das zur Besserung einer Arthritis, einer kutanen Vaskulitis, Myositis und Serositis führen kann. Systemische Retinoide (wie Isotretinoin und Acitretin) bieten für DLE- und SCLÉ-Patienten bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit der Antimalariamedikamente ebenfalls eine Option. Mycophenolat Mofetil (MMF) (2–3 g/Tag) zeigte gute Therapieerfolge bei kutanen Manifestationen des LE. Thalidomid (50–100 mg/Tag) mit seinen immunmodulierenden und antientzündlichen Charakteristika kann ebenfalls zur Therapie eines SCLÉ eingesetzt werden.

Verdankung

Wir danken PD Dr. med. Jivko Kamarachev des UniversitätsSpital Zürich, Dermatopathologisches Labor, für die histopathologische Befundung.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous Lupus Erythematoses, Issues in Diagnosis and Treatment. *AM J Clin Dermatol.* 2009;10(6):365–81.
- 2 Alniemi DT, Gutierrez A, Drage LA, Wetter DA. Subacute Cutaneous Lupus Erythematoses: Clinical Characteristics, Disease Associations, Treatments, and Outcomes in a Series of 90 Patients at Mayo Clinic, 1996–2011. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(3):406–14.
- 3 Kuhn A, Sticherling M, Bonsmann G. Clinical Manifestations of Cutaneous Lupus Erythematoses. *JDDG.* 2007;5(5):1124–40.
- 4 Harr T, Bircher AJ, Häusermann P. Hautmanifestationen bei Lupus erythematoses. *Therapeutische Umschau.* Band 62, 2005, Heft 5.
- 5 AWMF online, Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft DDG. Kutaneer Lupus erythematoses.

Korrespondenz:
Mara Zehnder, dipl. Ärztin
Assistenzärztin Dermatologie
Hautklinik Dermis Bülach
Schaffhauserstrasse 53
CH-8180 Bülach
mara.zehnder[at]bluewin.ch

Antworten

Frage 1: c. Frage 2: e. Frage 3: a. Frage 4: e. Frage 5: e.