

Aktuelle Dermatologie

Vereinigt mit „Zeitschrift für Dermatologie“, gegr. 1882



5

Mai 2021
Seite 183–232
47. Jahrgang

Histologisches Quiz

- Testen Sie Ihr Fachwissen

62. Dresdner

Dermatologisches Gespräch

- Bullöses Sweet Syndrom nach einem Zeckenstich
- Atypisches Fibroxanthom oder pleomorphes dermales Sarkom
- Erythema elevatum et diutinum
- Kutane Manifestation einer AL-Amyloidose mit Plasmazellmyelom vom Lambda-Leichtkettentyp

CME-Fortbildung

- Allergologische Diagnostik



Aktuelle Dermatologie

Vereinigt mit „Zeitschrift für Dermatologie“, gegr. 1882

Herausgeber

C. Bayerl, Wiesbaden (Redaktion)
 P. Elsner, Jena
 M. Herbst, Darmstadt
 C. R. Löser, Ludwigshafen
 V. Mielke, Hamburg
 I. Moll, Hamburg
 C. S. L. Müller, Trier
 E. S. Schultz, Nürnberg
 P. von den Driesch, Stuttgart
 T. Vogt, Homburg
 J. Welzel, Augsburg
 D. Zillikens, Lübeck
 C. C. Zouboulis, Dessau

Ehrenherausgeber

E. G. Jung, Heidelberg

Beirat

E. Hristakieva, Stara Zagora
 L. Kowalzik, Plauen
 A. Navarini, Basel
 C. E. Orfanos, Berlin
 T. Rustemeyer, Amsterdam
 J. Seneviratne, Colombo
 F. Trautinger, St. Pölten
 S. Valiukeviciene, Kaunas
 G. Wagner, Bremerhaven

Schwerpunkte

Angiologie
 Allergologie/Umweltmedizin
 Dermatologische Pharmakologie
 Histopathologie
 Operative Dermatologie
 Onkologische Dermatologie
 Photodermatologie
 Mykologie
 Infektiologie
 Ästhetische Dermatologie
 Immunologie

Organschaften

Organ der Deutschen Gesellschaft
 für Photobiologie (DGP)

Indexiert in

EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS,
 Emerging Sources Citation Index (ESCI)

Verlag

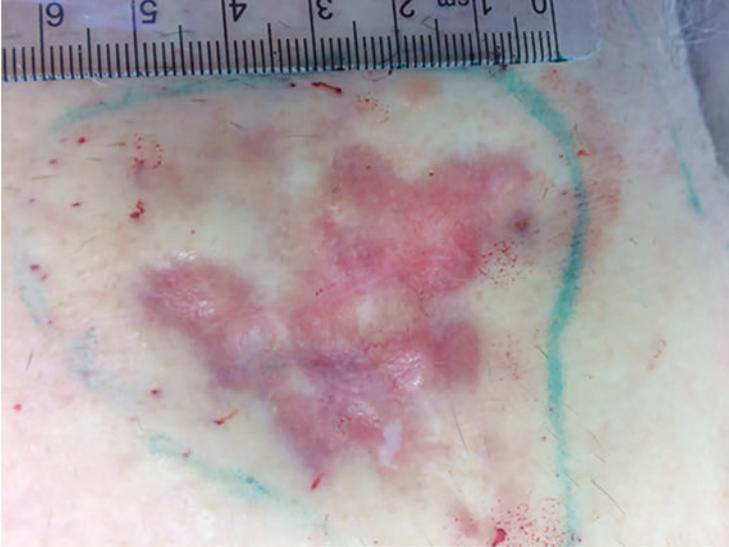
Georg Thieme Verlag KG
 Rüdigerstraße 14
 70469 Stuttgart
www.thieme.de/derma
www.thieme-connect.de/ejournals

1999 vereinigt mit der „Zeitschrift
 für Dermatologie“, die als „Monatshefte
 für praktische Dermatologie“ im Jahr 1882
 von H. von Hebra (Wien), O. Lassar (Berlin)
 und P. G. Unna (Hamburg) gegründet
 wurde.



Aktuelle Dermatologie

Mai 2021 · 47. Jahrgang · Seite 183–232



Girlandenartige knotige an eine Narbenplatte erinnernde schlecht verschiebliche Läsion pektoral rechts (siehe S. 188).



Pleomorphes dermales Sarkom an der linken Schläfe (siehe S. 204).

183 **Editorial** | Zum zweiten Mal virtuell: Das 62. Dresdner Dermatologische Gespräch U. Proske, S. Beisert
Editorial | VMX for the Second Time: The 62th Dresdner Dermatological „Gespräch“

188 **Derma-Fokus** | Auf einen Blick

188 **Derma-Fokus** | Regelmäßige Behandlung eines Lichen sclerosus der Vulva verringert Symptome

190 **Derma-Fokus** | Zwei Typen von Nävus-assoziierten Melanomen

190 **Derma-Fokus** | Dermatoskopische Parameter sagen Follikulotropismus bei Lentigo maligna vorher

191 **Derma-Fokus** | Hautkrebs-Screening: Risikoselektion beim Hausarzt

192 **Derma-Fokus** | Buchbesprechung | Allergologie – 1000 Fragen. Für Klinik, Praxis und die Zusatzweiterbildung Allergologie

192 **Derma-Fokus** | Buchbesprechung | Hand, liegt auf der Hand

- 194 **Histologisches Quiz** | Testen Sie Ihr Fachwissen
C. S. L. Müller
Histological Quiz | Test Your Knowledge
- 199 **Kasuistik** | **Bullöses Sweet-Syndrom nach einem Zeckenstich** | J. Heil, S. Abraham, C. Eckardt, J. Laske, S. Beissert, C. Günther
Case Report | Bullous Sweet's Syndrome after a Tick Bite
- 203 **Kasuistik** | **Atypisches Fibroxanthom oder pleomorphes dermales Sarkom – eine Frage der Infiltrationstiefe**
H. Hasler, S. Beissert, J. Laske
Case Report | Atypical Fibroxanthoma or Pleomorphic Dermal Sarcoma – A Question of Infiltration Depth
- 207 **Kasuistik** | **Erythema elevatum et diutinum – eine mögliche IgA-vermittelte Reaktion nach einer Behandlung mit Adalimumab** | S. Al-Gburi, L. Appelt, S. Beissert, R. Aschoff
Case Report | Erythema elevatum diutinum – A Possible IgA-Derived Reaction under a Therapy with Adalimumab
- 211 **Kasuistik** | **Manifestation einer AL-Amyloidose mit Plasmazellmyelom vom Lambda-Leichtkettentyp**
P. C. Karitzky, C. Trautmann-Grill, J. Laske, S. Beissert, F. Meier
Case Report | Case Report of a Cutaneous Manifestation of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Associated with Smouldering Myeloma
- 216 **CME-Fortbildung** | **Allergologische Diagnostik 2021**
P. Zieglmayer
-
- 231 **Forum der Industrie**
- 232 **Impressum**
-
- Covergestaltung:** © Thieme
Bildnachweis Cover: © Thieme
Heil J, Abraham S, Eckardt C et al. Bullöses Sweet-Syndrom nach einem Zeckenstich. Akt Dermatol 2021; 47: 200

Zum zweiten Mal virtuell: Das 62. Dresdner Dermatologische Gespräch

VMX for the Second Time: The 62th Dresdner Dermatological „Gespräch“



Dr. med.
Ulrike Proske



Prof. Dr. med.
Stefan Beissert



62. Dresdner Dermatologisches Gespräch
26. Juni 2021 9.00 bis 15.00 Uhr

Bibliografie

Akt Dermatol 2021; 47: 187

DOI 10.1055/a-1384-2717

ISSN 0340-2541

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. med. Ulrike Proske,
Klinik und Poliklinik für Dermatologie,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der
Technischen Universität Dresden,
Fetscherstr. 74, 01309 Dresden, Deutschland
Ulrike.Proske@uniklinikum-dresden.de

Wir haben nun seit 5 Jahren die Möglichkeit, Kasuistiken, die im Rahmen der wichtigsten jährlichen Fortbildung unserer Klinik, dem „Dresdner Dermatologischen Gespräch“ vorbereitet werden, in dieser Zeitschrift zu publizieren. Die Fallvorstellungen zeigen nur einen kleinen Ausschnitt aus der Vielzahl der Patienten und Krankheitsverläufe, die unseren Arbeitsalltag spannend machen und uns immer wieder vor neue Herausforderungen stellen. All diese Patienten werden 1 Jahr lang von den Assistentinnen und Assistenten, Oberärztinnen und Oberärzten in der Klinik vorbereitet, diskutiert und zu Papier gebracht. Höhepunkt ist auch zu Zeiten der virtuellen Präsentationen der Vortrag, wobei schon einige junge Wissenschaftler auf den Geschmack gekommen und hervorragende Redner geworden sind. Es freut uns, wenn wir sie auf diesen Weg bringen und begleiten können.

Bei den ausgewählten Kasuistiken wollen wir zeigen, wie wichtig auch in unserem Fachgebiet die interdisziplinäre Zusammenarbeit ist. Einige Patienten mit langen, schwierigen Krankheitsverläufen stellen uns vor besondere Herausforderungen, die nur mit fachübergreifender interdisziplinärer Betreuung zu lösen und zu beherrschen sind. Die vorgestellten Krankheitsverläufe erinnern uns ebenfalls immer wieder daran, dass wir auch nach vielen Jahren dermatologischer Tätigkeit weiterhin Lernende bleiben. Bei der Vielzahl neuer therapeutischer Möglichkeiten und deren Einsatz im klinischen Alltag ist Sensibilität für ungewöhnliche Begleiterkrankungen oder besondere Verlaufsförmigkeiten jeden Tag aufs Neue gefordert.

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse, Definitionen und Konsensuskonferenzen oder erweiterte histochemische Diagnosemöglichkeiten erlauben uns, Krankheiten neu einzuordnen. Wir

möchten das am Beispiel pleomorphes dermales Sarkom versus atypisches Fibroxanthom mit Ihnen diskutieren.

Sicherlich werden auch in diesem Jahr die direkten Kontakte mit den Kollegen der Region fehlen, aber umso mehr freuen wir uns über die rege Beteiligung und Inanspruchnahme der vielfältigen virtuellen Angebote in den letzten Wochen. Der Wunsch nach Austausch und Weiterbildung ist auch in Zeiten von COVID-19 ungebrochen. Lockdown macht nicht lethargisch, sondern hat uns neue Impulse gegeben und Ideen gefordert. Auch wenn wir hoffen, dass Präsenzveranstaltungen bald wieder Realität werden, hat die einfache Zugänglichkeit der virtuellen Seminare und Kongresse andere Formen der Wissensvermittlung und des Austausches bei gleicher oder größerer Wirksamkeit ermöglicht.

Es würde uns freuen, wenn Sie neugierig geworden sind. Wir laden Sie, liebe Leser, sehr herzlich ein, sich zu unserem 62. „Dresdner Dermatologischen Gespräch“ am 26. Juni 2021 anzumelden und einzuschalten.

Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Beissert, Klinikdirektor
Dr. med. Ulrike Proske, Oberärztin/Tagungsorganisation

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

AUF EINEN BLICK

Vermutete Narbenplatte nach Dart-Pfeil

Nach Verletzung mit einem Dart-Pfeil in der Jugend sei eine Narbe an der Brust rechts entstanden, die in den letzten Jahren gewachsen sei und keine Schmerzen verursache. Es fand sich pectoral rechts im oberen äußeren Quadranten auf einer Fläche von 6×6 cm eine infiltrierte, schwer verschiebliche, an ein Keloid erinnernde Läsion (► **Abb. 1**). In einem CT-Thorax lag keine Infiltration der Läsion an der rechten Brust an Knochen oder Pleura vor. Die Lymphknotenonografie axillär beidseits verlief unauffällig. Die Läsion wurde zur zweizeitigen Exzision mit Schnitttrandkontrolle geplant. In der ersten Histologie zeigte sich ein Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) R1 bis ins subkutane Fettgewebe und in den Muskel infiltrierend, das entsprechend mit Abset-

zung eines Teils der Muskulatur und mit einem seitlichen Sicherheitsabstand von 2 cm R0 nachexzidiert wurde. Die Granulation wurde abgewartet und nach 3 Wochen mit Spalthaut gedeckt. Die Funktionsfähigkeit des rechten Armes blieb erhalten. Lymphknotenonografie und CT-Thorax-Kontrollen wurden nach Tumorboardbeschluss halbjährlich geplant, klinische Kontrollen in den ersten beiden Jahren in vierteljährlichem Abstand. Das DFSP ist das häufigste kutane Sarkom und kann eine Differenzialdiagnose zum Keloid darstellen.

Autoren: Dr. Maria Peschel, Prof. Dr. med. Christiane Bayerl
Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken,
Hauttumorzentrum Wiesbaden,
Ludwig-Erhard-Straße 100,
65199 Wiesbaden, Deutschland,
christiane.bayerl@helios-gesundheit.de



► **Abb. 1** Girlandenartige knotige an eine Narbenplatte erinnernde schlecht verschiebliche Läsion pectoral rechts.

Interessenkonflikt: Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur: Ugurel S, Kortmann R-D, Mohr P et al. S1-Leitlinie Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) – Update 2018. J Dtsch Dermatol Ges 2019; 17: 663–668

Regelmäßige Behandlung eines Lichen sclerosus der Vulva verringert Symptome

Kohn JR et al. Clinical outcomes and adherence to topical corticosteroid therapy in women with vulvar lichen sclerosus: A retrospective cohort study. J Am Acad Dermatol 2020; 83: 1104–1109

Zahlreiche postmenopausale Frauen leiden an einem Lichen sclerosus der Vulva, welcher zu erheblichen Funktionsstörungen führen kann. Die First-Line-Therapie ist die Anwendung topischer Kortikosteroide, ein tägliches oder wöchentliches Anwendungsschema kann jedoch schwierig aufrechtzuerhalten sein. Kohn et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen der Therapietreue der Patientinnen und dem Verlauf des Lichen sclerosus.

Frauen mit einem Lichen sclerosus der Vulva, die die verordneten Kortikosteroide konsistent auftragen, weisen signi-

fikant bessere Behandlungsergebnisse auf als jene, die die Medikation nachlässiger anwenden. Im Rahmen dieser retrospektiven Kohortenstudie werteten die amerikanischen Wissenschaftler Daten erwachsener Frauen mit einem Lichen sclerosus aus, die zwischen Januar 2010 und Mai 2017 in einem Behandlungszentrum vorstellig wurden. Für die statistische Analyse der Patientinnendaten extrahierten die Forscher demografische und medizinische Angaben wie u. a. das Alter, Ethnizität, BMI, Gravidität und Parität, Menopausenstatus, medizinische Komorbiditäten und den Status der sexuellen Aktivität. Zudem sammelten die Experten Daten zur Verwendung von Medikamenten, Symptomen und zu den Befunden der körperlichen Untersuchungen. Bei allen Patientinnen, denen nach einer Untersuchung ein topisches Steroid verschrieben wurde, kategorisierten die Wissenschaftler bei der nächsten klinischen Untersuchung die von der Patientin angegebene Einhaltung des vom Arzt dokumentierten Steroidschemas als „genau wie verschrieben verwendet, einschließlich Menge und Häufigkeit der Anwendung“, „weniger als verschrieben

verwendet, entweder in der Menge oder Häufigkeit der Anwendung“ oder „überhaupt nicht verwendet“.

Die Forscher schlossen insgesamt 333 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 62,7 Jahren in die Studie ein. 78% der Patientinnen waren postmenopausal. Die häufigsten Symptome, wegen denen die betroffenen Frauen einen Arzt aufsuchten, waren Juckreiz, Brennen, Schmerzen, Missempfindungen, strukturelle Veränderungen oder Läsionen. Bei 1325 von insgesamt 1525 Visiten verschrieben die Ärzte topische Kortikosteroide. Am häufigsten griffen die Experten zu ultrahochwirksamen Medikamenten, während hochwirksame, mittelwirksame und niedrigwirksame Cremes deutlich weniger verschrieben wurden. 66% der Patientinnen gaben an, die Kortikosteroid-Cremes genau wie verschrieben zu verwenden, 26% verwendeten die Cremes weniger als verschrieben und 8% verwendeten die Medikamente überhaupt nicht. 35% der Patientinnen konnten aufgrund der Behandlung eine Verbesserung ihrer Symptome verzeichnen, 14% eine Verschlechterung der Symp-

tome, die restlichen 45% wiesen keine Veränderung ihrer Symptome auf. Die statistische Analyse der Daten zeigte, dass eine vorschriftsgemäße Anwendung der Cremes die Symptome des Lichen sclerosus reduzierte. Im Vergleich zu Kortikosteroiden mit mittlerer und niedriger Potenz war eine Verbesserung der Symptome bei einer Behandlung mit Kortikosteroiden sehr hoher oder hoher Potenz wahrscheinlicher. Zu Beginn der Behandlung waren 42% der Frauen aufgrund von Schmerzen sexuell inaktiv; von diesen wurden 37% nach der medikamentösen Behandlung sexuell aktiv. Die Therapie-treue war jedoch nicht mit einer Veränderung der sexuellen Aktivität verbunden.

FAZIT

Patientinnen mit Lichen sclerosus der Vulva, die topische Kortikosteroide genau wie verordnet anwenden, zeigen eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass sich die Symptome der Erkrankung verbessern. Ultrahochwirksame und hochpotente Cremes führen hierbei im Vergleich zu schwächeren Cremes deutlich häufiger zu einer Verbesserung der Symptome. Als Ergebnis einer wirksamen Behandlung des Lichen sclerosus können viele Frauen eine Verbesserung der sexuellen Funktion erfahren, so die Experten.

Dr. Maddalena Angela Di Lellis, Tübingen

Zwei Typen von Nävus-assoziierten Melanomen

Zalaudek I et al. Clinical and dermoscopic characteristics of congenital and noncongenital nevus-associated melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 1080–1087. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.120

Die Dermatoskopie hat die frühe Diagnose von Melanomen und die Kategorisierung von Nävi verbessert. Viele Studien haben dermatoskopische und klinische Muster bei Melanomen und Nävi untersucht. Dagegen sind dermatoskopische und klinische Charak-

teristika von Nävi-assoziierten Melanomen (NAM) bislang wenig analysiert worden.

Deshalb untersuchte eine österreichisch-italienische Wissenschaftlergruppe um Iris Zalaudek von der Abteilung für Dermatologie und Venerologie der Universität Triest retrospektiv Daten von 156 Patienten (94 Männer, 71 Frauen) mit 165 NAM. Die NAM waren zu 31,5% am oberen Rücken, zu 16,8% am mittleren Rücken, zu 13,3% am Oberarm, zu 10,9% an den Unterschenkeln, zu 8,5% am Abdomen, zu 8,5% an der Brust und zu 7,9% im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert.

Ergebnisse

80 der 165 NAM wiesen einen auch klinisch erkennbaren Nävusanteil auf – oft erhaben oder nodulär. Meist waren diese NAM charakterisiert durch unterschiedliche morphologische Klone und Färbungen. Die Melanomkomponente war bei 45 der 80 Fälle exzentrisch/peripher und bei 35 von 80 zentral lokalisiert.

Die Dermatoskopie ergab bei 111 der 165 NAMs eine Nävuskomponente, besonders häufig mit regelmäßigen Punkten/Schollen und strukturlosen braunen Arealen. Ein exzentrischer/peripherer Melanomanteil fand sich bei 59 der 111 NAM, eine zentrale Lage des Melanomanteils bei 52 der 111 NAM.

Patienten mit Melanomen, die mit kongenitalen Nävi assoziiert waren (C-NAM), waren jünger, und diese Melanome wiesen eine größere Breslow-Dicke auf als Melanome, die mit erworbenen Nävi assoziiert waren. Dermatoskopisch waren C-NAM mit regelmäßigen Punkten/Schollen, non-C-NAM mit hypopigmentierten strukturlosen Arealen assoziiert. C-NAM traten besonders häufig zentral in einem kongenitalen Nävus auf, non-C-NAM häufiger exzentrisch/peripher und bei älteren Patienten.

Die Autoren beschreiben anhand ihrer Befunde 2 Typen von NAM mit unterschiedlicher Lokalisation des Melanomanteils: zentral häufig bei jüngeren Patienten, ausgehend von kongenitalen

Nävi und charakterisiert durch schollenartige/globuläre oder strukturlose braune Muster, und exzentrisch/peripher im oder am Nävi gelegen Melanome, die angrenzend an einen erworbenen Nävus entstehen, die häufiger hypopigmentierte Knoten oder Plaques aufweisen.

FAZIT

Erstmals werden 2 unterschiedliche NAM-Typen charakterisiert, die die Früherkennung von NAM verbessern könnten. Die Autoren betonen aber, dass die Inzidenz von NAM gering ist und bislang keine Prädiktion möglich ist, welcher Nävus entartet oder nicht. Daher ist eine prophylaktische Exzision von Nävi nicht zu rechtfertigen.

Friederike Klein, München

Dermatoskopische Parameter sagen Follikulotropismus bei Lentigo maligna vorher

Dika E et al. Folliculotropism in head and neck lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021; 19: 223–229

Lentigo maligna und Lentigo maligna-Melanome entstehen typischerweise in der Kopf-Hals-Region älterer Patienten. Die Ausbreitung atypischer Melanozyten in den Haarfollikeln (Follikulotropismus) ist ein charakteristisches Merkmal, jedoch bisher wenig verstanden. Dika et al. identifizierten dermatoskopische Merkmale, die mit der Ausdehnung des Follikulotropismus bei Lentigo maligna und Lentigo maligna-Melanomen im Kopf-Hals-Bereich assoziiert sind.

Die Existenz von grauen Kreisen bei Lentigo maligna ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer isthmischen oder wulstigen follikulären Ausdehnung von malignen Melanozyten assoziiert, während das Vorhandensein von grauen Kreisen, einem hell- bzw. dunkelbraunen Pseudonetzwerk und hellbraunen struk-

turlosen Bereichen bei Lentigo maligna-Melanomen mit der Verteilung von malignen Melanozyten in den folliculären Einheiten korreliert. Im Rahmen dieser retrospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie analysierten die Wissenschaftler der Dermatopathologie der Universitäten Bologna, Modena, Florenz, Siena (Italien) und Nizza (Frankreich) registrierte Fälle von Patienten mit Lentigo maligna und Lentigo maligna-Melanomen im Kopf-Nacken-Bereich, die zwischen Januar 2005 und Dezember 2014 diagnostiziert wurden. Die Forscher erhoben klinische Daten zur anatomischen Lage, Größe und Merkmalen des Tumors und bewerteten insgesamt 7 dermatoskopische Parameter, darunter (1) hell-/dunkelbraune Pseudonetze, (2) dunkle/grau rhomboidale Strukturen, (3) graue Kreise, (4) asymmetrische pigmentierte Follikelöffnungen, (5) blaue Punkte, (6) hellbraune strukturlose Bereiche und (7) rote Bereiche. Anhand von histologischen Gewebeschnitten bestätigten die Experten die Lentigo maligna-/Lentigo maligna-Melanom-Diagnosen und untersuchten die Proben auf zahlreiche strukturelle Faktoren und auf das Vorhandensein und die Verteilung maligner Melanozyten.

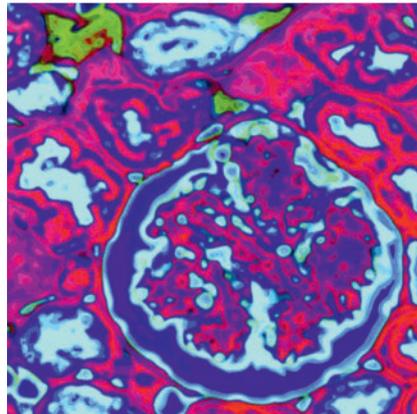
Die Wissenschaftler untersuchten insgesamt 25 Lentigo maligna und 73 Lentigo maligna-Melanome. 61 % der Patienten, von denen die Biopsien stammten, waren männlich, und 69 % der Läsionen waren im Gesicht lokalisiert. Die dermatoskopischen Merkmale des hell-/dunkelbraunen Pseudonetzes, der asymmetrischen pigmentierten Follikelöffnungen und der blauen Punkte unterschieden sich statistisch zwischen Lentigo maligna und Lentigo maligna-Melanomen. Ein hell-/dunkelbraunes Pseudonetzwerk und eine asymmetrisch pigmentierte Follikelöffnung kamen in 92 % der Fälle bei Lentigo maligna vor, während die Ärzte sie nur in etwa der Hälfte der Lentigo maligna-Melanome beobachteten. Fast alle blauen Punkte brachten die Forscher mit einer Lentigo maligna-Melanom-Diagnose in Verbindung. Das Vorhandensein von grauen Kreisen, wie sie 44 % der Fälle zeigten, wiesen auf eine isthmische oder wulstige Beteiligung hin, während sie bei den infundibulären Lentigo maligna-Lä-

sionen völlig fehlten. Einen ähnlichen Trend, wenn auch nicht statistisch signifikant, beobachteten die Experten bei den grauen rhomboidalen Strukturen; sie fehlten hauptsächlich bei infundibulären Lentigo maligna-Läsionen und waren bei den isthmischen und bulbären Läsionen stärker vertreten.

FAZIT

Diese Studie zeigt dermatoskopische Parameter, die auf eine folliculäre Beteiligung bei Lentigo maligna und Lentigo maligna-Melanomen hinweisen können, so die Autoren. Ein besseres Verständnis der Ausdehnung maligner Melanozyten ist hilfreich und unterstützt Kliniker bei der Entscheidung, eine radikale Exzision durchzuführen oder eine Biopsie im invasivsten Bereich der Läsion zu entnehmen.

Dr. Maddalena Angela Di Lellis, Tübingen



HISTOPOPART

HistoPopArt – Faszinierende Einblicke in den menschlichen Körper. Anne U. Kerber zeigt histologische Bilder gesunder menschlichen Organe im knallbunten Popart Style und ermöglicht so einen ganz besonderen Blick in das eigene Innere. Lehrreich und dekorativ zugleich. Für Praxis und Privat, als Geschenk oder für Sie selbst.

Mehr Infos und Kontakt unter www.histopopart.de

Hautkrebs-Screening: Risikoselektion beim Hausarzt

Krensel M et al. Comparison of patient pathways in the early detection of skin cancer – a claims data analysis. JDDG 2021; 19: 389–398. doi:10.1111/ddg.14318

Das flächendeckende deutsche Hautkrebs-Präventionsprogramm bietet ab dem 35. Lebensjahr eine biennale Vorsorgeuntersuchung an. Dafür stehen zwei Wege offen: zum Hausarzt oder zum Dermatologen. Die retrospektive Beobachtungsstudie ergab, wieviel hautärztliche Inspektionen sekundär erfolgen und wie die Wege die Exzisions- und Screening-Raten beeinflussen.

Die Strategie sieht vor, dass beim Hausarzt eine Inspektion erfolgt (rSCS_{gp}), der ggf. an den Dermatologen überweist. Dieser wiederholt die Untersuchung (Sekundäruntersuchung) und veranlasst eventuell eine Exzision und weitere Screenings. Alternativ kann man sich direkt beim Dermatologen vorstellen (rSCS_{derm}). Die gesundheitswissenschaftliche und sozioepidemiologische Untersuchung erfolgte für den Zeitraum 2008–2016, erfasste also die ersten 8 Jahre nach Überführung des Schleswig-Holstein-Programms auf ganz Deutschland. Veranlasst wurde die Studie von der Barmer GEK mit 9,2 Millionen Versicherten im Jahr 2018. Die Autoren erfassten die Nutzung des Screenings (Routine Skin Cancer Screening rSCS) bei Personen, die ≥ 12 Monate vor und ≥ 6 Monate nach der Erstuntersuchung versichert waren. Patienten mit einer Erstdiagnose in der Vorphase wurden ausgeschlossen, Rezidivpatienten eingeschlossen. Alle Auswertungen erfolgten für maligne Melanome (CM), Nicht-Melanom-Hautkarzinome (NMSC), alle malignen Hauttumoren und In-situ-Fälle (In-situ-CM und In-situ-NMSC). Zielvariablen der Studie waren:

- Anteil der Patienten mit rSCS_{derm} nach rSCS_{gp},
- Anteil der Patienten mit Exzision nach rSCS_{derm},
- Anzahl der Exzisionen bis zur Diagnose (NED) und

- Anzahl der Screenings bis zur Diagnose nach rSCS_{derm} (NSD).

In der Beobachtungszeit fanden 495 000 Erstuntersuchungen beim Dermatologen, 1,9 Millionen Erstuntersuchungen beim Hausarzt und 111 000 Sekundäruntersuchungen (5,9%) beim Hautarzt statt. Die Alters- und Geschlechtsverteilung der Personen mit primärem und sekundärem dermatologischen Screening unterschieden sich nicht. Nach initialer rSCS_{derm} erfolgten 9,3% hautkrebspezifische und 19,5% Gesamtexzisionen. Nach sekundärer rSCS_{derm} fanden 12,4% hautkrebspezifische und 23,6% Gesamtexzisionen statt. Somit war die Anzahl der Screenings mit konsekutiver Entnahme im Arm mit initialem rSCS_{derm} signifikant geringer. Die Anzahl der NED nach sekundärem rSCS_{derm} war bei CM geringer als nach initialem rSCS_{derm}. Bei den anderen Hauttumoren bestanden keine Unterschiede. Primär hautärztliche Untersuchungen waren mit einer signifikant höheren NSD assoziiert, bis die Diagnose malignes Melanom gestellt wurde.

FAZIT

Das sekundäre Screening resultierte in weniger NED und NSD. Die Ergebnisse sprächen für eine Vorauswahl durch die Hausärzte, so die Autoren. Auch die große Zahl der Hausärzte und der Mangel an Dermatologen spräche für den ersten Weg zum Hausarzt. Gleichzeitig erreiche diese Variante auch Menschen, die nicht regelmäßig einen Dermatologen aufsuchten. Um den Patienten zusätzlichen Stress zu ersparen, wünschen sich Krensel et al., dass Personen mit verdächtigen Läsionen beim Dermatologen bevorzugt einen Termin für ein sekundäres Screening bekommen. Für die Gesamtbewertung des Programms seien Langzeitstudien mit den Schwerpunkten falsch-negative Ergebnisse und Mortalität notwendig.

Dr. med. Susanne Krome, Melle

Buchbesprechung

Allergologie – 1000 Fragen. Für Klinik, Praxis und die Zusatzweiterbildung Allergologie



Elsner P, Kroegel C, Klimek L, Vogelberg C, Hrsg., Allergologie – 1000 Fragen. Für Klinik, Praxis und die Zusatzweiterbildung Allergologie. Stuttgart: Thieme 2020; Softcover 99,99 €. ISBN: 978-3-13-241849-3

Die Herausgeber präsentieren unter Mitwirkungen von 33 renommierten Ko-Autoren die gesamte Allergologie im Frage-Antwort-Stil. Aufgeteilt in 34 Kapitel, werden mehr als 1000 Fragen u. a. zu Grundlagen der Immunologie, allergologischen Krankheitsbildern sowie deren Diagnostik und Therapie beantwortet. Das Buch wirkt auf den ersten Blick ungewöhnlich, es gibt kein Stichwortverzeichnis, unter dem man bestimmte Begriffe suchen könnte, sodass man teils gezwungen ist, mehrere Fragen und deren Antworten unter einer bestimmten Überschrift durchzulesen, bis man das Gewünschte gefunden hat. Dennoch ist das Buch sehr praxisnah, da die Fragen kurzgehalten sind. Auf jede Frage gibt es eine einfache aber präzise Antwort mit der richtigen „Lösung“ sowie zusätzlich eine gut verständliche, knappe Erklärung zur Vertiefung der Thematik. Das Buch ist hochaktuell, insbesondere in Bezug auf neueste Erkenntnisse zu rekombinanten Allergenen und modernen Systemtherapeutika. Abbildungen und Tabellen findet man im Buch selten und nur dann, wenn Inhalte einfacher bildlich als wört-

lich beschrieben werden können. Die relevante Literatur wird am Ende jedes Kapitels aufgeführt.

Das Buch ist primär für junge Ärzte in Weiterbildung gedacht, die in Vorbereitung auf die Facharztprüfung oder die Prüfung für die Zusatzweiterbildung Allergologie ihr Wissen kontrollieren und sich gezielt auf die Prüfungssituation vorbereiten möchten. Es eignet sich aber in gleicher Weise auch für „alte Hasen“, die rasch einmal alle Inhalte der Allergologie rekapitulieren und überprüfen wollen, ob sie auf dem aktuellen Stand der Dinge sind. Eine Online-Version des Buches ist durch einen Rubbel-Zugangscode oder einen QR-Code erhältlich, womit das Buch dann auch einfach vom Smartphone oder Tablet aus zugänglich ist.

Claudia Pföhler, Homburg/Saar

Buchbesprechung

Hand, liegt auf der Hand



Hörisch J. Hände. Eine Kulturgeschichte. München: Hanser Verlag 2021; 28,00 €. ISBN: 978-3-446-26774-9

Des Menschen Vorfahren sind Wirbeltiere mit zentraler Kopf-Wirbelsäule-Längsachse und zwei symmetrischen Querachsen; Arme eben und Beine. Bei den Primaten zeigt sich die Umwandlung der Vorderbeine in Hand mit Finger, während die Hinterbeine zum aufrechten Gang dienen und deren Füße angepasst werden als Tatze, Pranke oder Pfote. Es folgt eine Differenzierung der Hände und Fin-

ger. Faustbildung und Greifen, Antippen, Streichen und vielgestaltige Fingerübungen werden zur Körpersprache, Zeichensprache und Emotionsschilderung verwendet und dienen auch der zwischenmenschlichen Information.

Damit sind die Voraussetzungen geschaffen zur differenzierten Nahrungsbeschaffung, zum selektiven Gebrauch der Finger und damit zu sehr vielen der gewachsenen kulturellen Errungenschaften, besonders der Schrift, dem Musizieren, Zeichnen, Malen und dem Herstellen von Skulpturen wie auch von Gebäuden aller Arten. So die anatomischen und physiologischen Grundlagen zu menschlichem Handeln. Globalgeschichte und Archäologie ergänzen das „Wann und Wie“ zur Kulturgeschichte; auf den Menschen bezogen zur Kulturanthropologie.

Dies am Beispiel „Hände“ zu schildern und zu dokumentieren, hat sich der angesehene und kürzlich emeritierte Germanist Jochen Hörisch der Universität

Mannheim vorgenommen. Es ist ihm hervorragend gelungen. Der Leser wird gefangen genommen, mitgerissen von einem Sturm an Worten und Begriffen, und er wird bereichert durch Beispiele, Symbole, Metaphern und überrascht von bekannten und neuen Zitaten aus der Literatur, allen voran Meister Johann Wolfgang von Goethe, dem Autor besonders vertraut.

Das „Händebuch“ von Jochen Hörisch kommt zur richtigen Zeit und geht von den Sprachwissenschaften und der Literatur aus. Es besticht mit der Idee und fesselt durch die Fülle seiner Argumente, es ist wissenschaftliches Dokument und zugleich Exempel beherrschter Fabulierungskunst.

Buch und Idee haben eingeschlagen, in Fachkreisen, im Internet und hinter vorgehaltener Hand, sodass die Tagespresse hellwach ward. Die Rhein-Neckar-Zeitung, Tagesblatt unserer Rhein-Neckar-Region, Ausgabe 42 vom 20./21. Februar

2021, hat dem Buch und dem Autor eine bebilderte Doppelseite gewidmet, und in 10 handfesten Fakten dargelegt, dass das Unterfangen hoch willkommen und der Anfang mit der Kulturgeschichte richtig sei. Deswegen wurden der Ausgabe ergänzende Beiträge zur Bedeutung von Nervenversorgung und Tastsinn beigelegt sowie ein Text über die Funktion und Pathologie der Handgelenke.

Und die Ausstrahlung ist groß. Schon am 10. Februar 2021 widmet die internationale Ausgabe der NZZ eine ganze Seite im Feuilleton dem „Händebuch“ von Jochen Hörisch. Intension und Wirkkraft werden gelobt, die Vielfalt der Literatur bewundert und ein Sog bestätigt. Attraktiv erscheint das Unterfangen; eine Ausweitung in die Pathologie und in die Pflege der Hände ist gemeint. Die kranke Haut und deren Beziehung zur Funktion gehörten dazu, ergänzt der Berichterstatter.

Ernst G. Jung, Heidelberg

Testen Sie Ihr Fachwissen

Test Your Knowledge



Autor
C. S. L. Müller

Institut
MVZ für Histologie, Zytologie und molekulare
Diagnostik Trier GmbH

Bibliografie

Akt Dermatol 2021; 47: 194–198
DOI 10.1055/a-1305-4446
ISSN 0340-2541
© 2021. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany



► **Abb. 1** a 3 mm messende grau-schwarze, flach erhabene Papel an der Brust eines 63-jährigen Patienten. b Detailvergrößerung mit Maßstab.



► **Abb. 3** a Klinisch deutlich suspektere melanozytäre Läsion an der behaarten Kopfhaut eines 53-jährigen Patienten mit Mehrfarbigkeit und Asymmetrie. b Detailvergrößerung mit Maßstab.

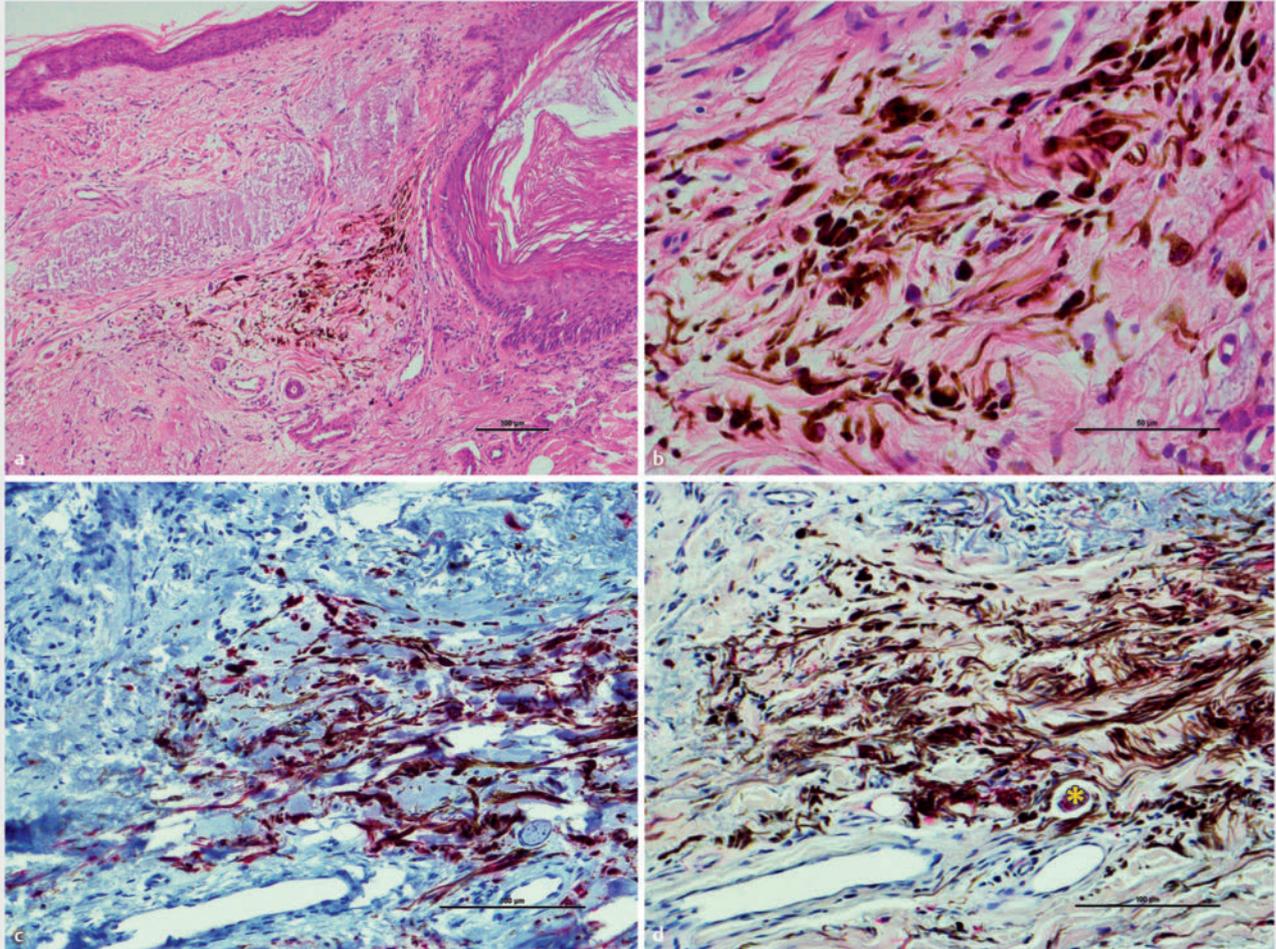
Anamnese und klinischer Befund

Fall 1

63-jähriger Patient, dem eine neue schwarze Läsion an der rechten Brust aufgefallen ist. Die Läsion sei neu und er habe sie früher nicht bemerkt (► **Abb. 1 a, b**).

Fall 2

53-jähriger Patient mit einer seit vielen Jahren dem Friseur gut bekannten Läsion an der behaarten Kopfhaut. Der Friseur habe den Patienten auf eine Farbveränderungen aufmerksam gemacht. Die zentrale Abblässung und graue Farbe wären neu und ihm bis dato noch nicht aufgefallen (► **Abb. 3 a, b**).



► **Abb. 2** Exzidat der in ► **Abb. 1** gezeigten Läsion. **a** HE-Färbung. Originalvergrößerung entsprechend Maßstabsleiste. Perifollikulär lokalisierte dermale Proliferation kräftig pigmentierter, spindelförmiger Melanozyten. Keine Beteiligung der Epidermis. Umgebend schwere solare Elastose mit verquollenen elastischen Fasern. **b** HE-Färbung. Originalvergrößerung entsprechend Maßstabsleiste. Detailausschnitt. Beachte die kräftig pigmentierten, teils spindelförmigen, teils ovalären Melanozyten. **c** HMB45-Färbung. Originalvergrößerung entsprechend Maßstabsleiste. Die melanozytären dermalen Zellen exprimieren HMB45. **d** S100-Färbung. Originalvergrößerung entsprechend Maßstabsleiste. Die melanozytären dermalen Zellen exprimieren nur sehr schwach S100. Beachte die Expression eines kleinen Nervenbündels mit S100 als interne Positivkontrolle (Markierung mittels gelbem Stern).

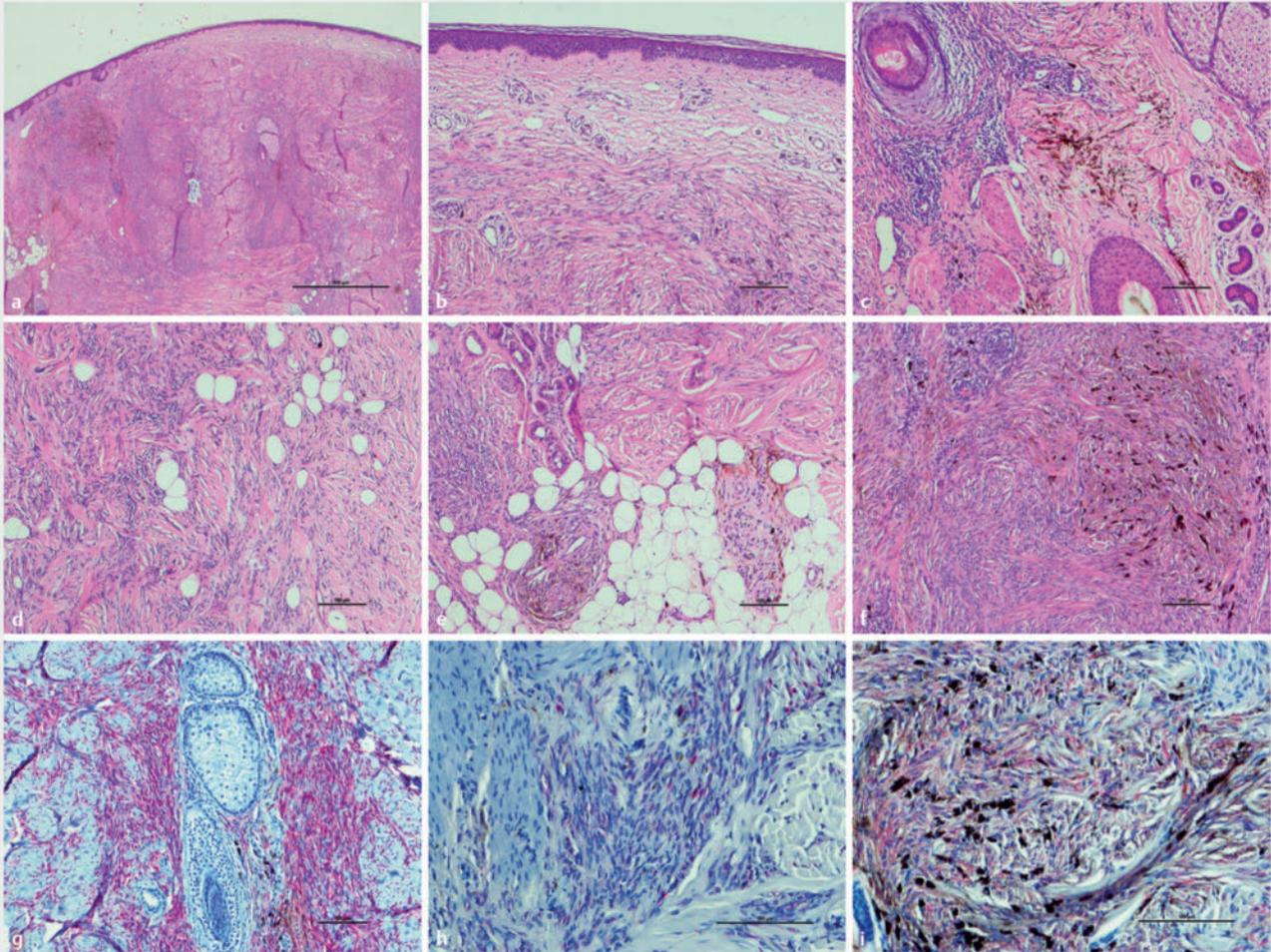
Histologie

Fall 1

Histologisch kommt eine kleine, rein dermal lokalisierte Proliferation spindelförmiger (► **Abb. 2 a**) und teils ovaler (► **Abb. 2 b**) Melanozyten zur Darstellung, welche kräftig pigmentiert sind (► **Abb. 2 b**). Immunhistochemisch exprimieren diese teils auch bipolaren Zellen kräftig HMB45 und flau auch S100 (► **Abb. 2 c, d**).

Fall 2

In der Komplettexzision sieht man eine große melanozytäre Läsion vom dermalen Typ, welche bis in die Subkutis reicht (► **Abb. 4 a**). Auf vielfachen Stufenschnitten sind weder eine epidermale Beteiligung in Form junktionaler Proliferationen oder Nester melanozytärer Zellen (► **Abb. 4 b**) noch Nekrosen oder Mitosen zu sehen. Es wechseln sich randständig zellarme, einfache Areale aus bipolaren melanozytären Zellen (► **Abb. 4 c**) mit zellreichen Arealen mit kräftiger Pigmentierung ab



► **Abb. 4** Exzidat der in ► **Abb. 3** gezeigten Läsion. **a–f** HE-Färbung. Originalvergrößerung entsprechend Maßstabsleiste. **a** Übersichtsaufnahme der bis in die Subkutis reichenden melanozytären Läsion. **b** Bitte beachten Sie die fehlende epidermale Beteiligung ohne junctionale Komponente des Tumors. **c** Am Rand der Läsion Bild des einfachen blauen Nävus mit spindeligem stark pigmentierten dendritischen Tumorzellen und Fibrose des umgebenden Bindegewebes. **d** und **e** Ausdehnung der melanozytären Proliferate bis in die Subkutis hinein. **f** Zellreiches Areal mit dichter, knotiger Proliferation spindelig und fokal sehr stark pigmentierter Zellen. **g** Melan A-Färbung. Originalvergrößerung entsprechend Maßstabsleiste. Die Tumorzellen exprimieren recht kräftig und durchgängig Melan A. Hier perifollikuläre Proliferate abgebildet. **h** HMB45-Färbung. Originalvergrößerung entsprechend Maßstabsleiste. HMB45 wird an diesem Tumor nur sehr schwach exprimiert. **i** S100-Färbung. Originalvergrößerung entsprechend Maßstabsleiste. Flauere aber gut sichtbare Expression von S100 innerhalb der zellreichen Areale.

(► **Abb. 4f**). Die Läsion infiltriert das subkutane Gewebe
(► **Abb. 4d, e**). Immunphänotypisch exprimieren die Tumorzellen kräftig Melan A (► **Abb. 4g**) bei nur flauer Expression von HMB45 und S100 (► **Abb. 4h, i**).

FRAGE

🔍 Wie lautet die Diagnose?



Diagnose

Einfacher blauer Nävus (Fall 1) und zellreicher blauer Nävus (Fall 2)

Diskussion

Blaue Naevi sind dermal lokalisierte Ansammlungen pigmentierter dendritischer Melanozyten, welche meist spindelförmig, gelegentlich auch epitheloid imponieren. Es handelt sich um gutartige, mehrheitlich kongenitale Tumoren. Das Auftreten in Kindheit oder Erwachsenenalter wird durch eine verzögerte Manifestation dieser kongenitalen Tumore erklärt („tardive kongenitale blaue Naevi“) [1].

Klinisch sind blaue Naevi meist durch kugelige, derbe, glatte Knötchen oder Maculae charakterisiert von typisch blaugrauer bis blauschwarzer Farbe. Meist treten diese Naevi als solitäre Läsionen im Gesicht, am behaarten Kopf sowie den Extremitäten und gluteal auf. Agminierte oder eruptive blaue Naevi werden selten beobachtet. Die Exzision dieser Tumore erfolgt meist aufgrund klinischen Malignitätsverdachts aufgrund der besonderen Farbe und etwaiger Veränderungen von Größe und Morphe.

Syndromal treten blaue Naevi im Rahmen des LAMB-Syndroms und NAME- Syndroms auf und können auch Bestandteil des Carney-Komplexes sein (► **Tab. 1**).

Histologisch werden 2 Typen unterschieden:

- Einfache blaue Naevi (Fall 1)
- Zelluläre blaue Naevi (Fall 2)

Neben diesen beiden typischen Vertretern gibt es noch eine Reihe seltenerer morphologischer Varianten, u. a. den epitheloiden blauer Nävus und den kombinierten blauen Nävus (sog. BLITZ-Nävus, Kombination aus **B**lauem Nävus und **S**pitz-Nävus) und den Neuronävus Masson. Deren histologische Charakteristika sollen nicht Gegenstand dieses Artikels sein.

Sobald Nekrosen, eine gesteigerte Mitoserate und vasculäre Invasion beobachtet werden, muss differenzialdiagnostisch ein *blue nevus-like melanoma* in Betracht gezogen werden. Sondervarianten mit unklarer Dignität umfassen auch den sog. atypischen blauen Nävus sowie den sog. *deep-penetrating-nevus* und den *MEL-*

► **Tab. 1** Syndromales Auftreten blauer Naevi [1].

LAMB-Syndrom	NAME-Syndrom	Carney-Komplex [2]
Lentiginos	Blaue Naevi	Multiple endokrine Neoplasien
Atriale Myxome	Atriale Myxome	Epitheloide blaue Naevi
Blaue Naevi	Myxoide Neurofibrome	Kardiale Myxome
	Epheliden	

TUMP (**M**elanocytic **T**umor of **U**nknown **M**alignant **P**otential).

Der **einfache blaue Nävus**, hier in Fall 1 dargestellt (► **Abb. 2**), ist charakterisiert durch eine unterschiedlich dicht ausgeprägte Proliferation dendritischer und/oder pigmentierter spindelig bis ovaler Melanozyten, welche in Einzelformation oder auch welligen Gruppen angeordnet sind. In unterschiedlichem Maße kann man eine Fibroplasie (Bindegewebsfibrose mit sklerotischen Kollagenfasern) sehen. Die Läsion ist mehrheitlich beschränkt auf die papilläre Dermis; selten sind tiefere Dermis oder gar Subkutis beteiligt. Eine junctionale Beteiligung ist untypisch.

Der **zellreiche blaue Nävus** (Fall 2; ► **Abb. 4**) ist meist gluteal lokalisiert und weist morphologisch oft ein multifokales oder bulbiformes Muster auf mit „Knäuel“. Auch bei dieser Variante sind dendritische Melanozyten und auch spindelige Melanozyten die dominierende Zellform. Die Läsionen sind meist vertikal orientiert und reichen gelegentlich pandermal bis in die Subkutis hinein. Der Pigmentgehalt ist variabel [1]. Sekundäre Veränderungen wie eine ausgeprägte Fibrosklerose in älteren „ancient“ Naevi werden häufig v. a. bei den zellreichen blauen Naevi beobachtet.

Immunhistochemisch exprimieren die dermalen melanozytären Zellen blauer Naevi in unterschiedlichem Ausmaß S100, HMB45 und Melan A. Epitheloide Varianten können fokal auch den histiozytären Differenzierungsmarker CD68 exprimieren.

Die Totalexzision ist die Therapie der Wahl bei klinisch nicht eindeutigen Fällen. Von oberflächlichen Shave-Biopsien sollte abgesehen werden, da dies 1. die Diagnose erschwert und 2. Rezidiv-Naevi innerhalb der Shave-Narbe auftreten können, welche dann sowohl



klinisch als auch histomorphologisch schwierig von Pseudomelanomen oder Melanomen (insbesondere malignen blauen Naevi) abgegrenzt werden können.

An histologischen Differenzialdiagnosen sind Dermato-fibrome oder Narben zu nennen, welche von amelanotischen blauen Naevi differenziert werden müssen; der desmoplastische blaue Nävus muss vom desmoplastischen malignen Melanom abgegrenzt werden.

Die Prognose von blauen Naevi ist generell sehr gut [3].

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenzadresse

Prof. Cornelia S. L. Müller
MVZ für Histologie, Zytologie und molekulare Diagnostik
Trier GmbH, Wissenschaftspark Trier
Max-Planck-Str. 5 und 17
54296 Trier
Deutschland
E-Mail: cornelia.mueller1977@icloud.com

Literatur

- [1] Garbe C, Kerl H, Cerroni L. Melanozytäre Naevi und Melanom. In: Cerroni L, Garbe C, Metz D et al., Hrsg. Histopathologie der Haut. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016: 615–619
- [2] Kim H, Cho HY, Lee JN et al. Carney Complex with Multiple Cardiac Myxomas, Pigmented Nodular Adrenocortical Hyperplasia, Epithelioid Blue Nevus, and Multiple Calcified Lesions of the Testis: A Case Report. *J Pathol Transl Med* 2016; 50: 312–314. doi:10.4132/jptm.2015.11.12
- [3] Austad SS, Athalye L. Blue Nevus. In: StatPearls. Treasure Island (FL): 2020

Bullöses Sweet-Syndrom nach einem Zeckenstich

Bullous Sweet's Syndrome after a Tick Bite

Autoren

J. Heil, S. Abraham, C. Eckardt, J. Laske, S. Beissert, C. Günther

Institut

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

Bibliografie

Akt Dermatol 2021; 47: 199–202

DOI 10.1055/a-1429-9757

ISSN 0340-2541

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Julius Heil, Arzt in Weiterbildung für Dermatologie, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland
Julius.Heil@uniklinikum-dresden.de

ZUSAMMENFASSUNG

Wir berichten über einen Patienten, der eine Woche nach einem Zeckenstich Fieber und Papulovesikel entwickelte. Eine disseminierte Borrelien-Infektion sowie eine blasenbil-

dende Erkrankung konnte ausgeschlossen werden. Sowohl klinisch als auch histologisch bestätigte sich ein bullöses Sweet-Syndrom, sodass eine systemische Steroidtherapie begonnen wurde. Darunter besserten sich die Beschwerden des Patienten rasch.

Die Umfelddiagnostik ergab weder Hinweise auf eine hämatologische Erkrankung noch auf eine Medikamenteneinnahme als Auslöser. Dieser Fall deutet darauf hin, dass auch Arthropodenstiche als Trigger für ein Sweet-Syndrom in Betracht gezogen werden können.

ABSTRACT

We report about a patient who developed papulovesicular lesions after a tick bite. A disseminated infection with borrelia and a bullous disease could be ruled out. Clinically as well as histologically we diagnosed a bullous Sweet's syndrome. Thus we induced a systemic therapy with corticosteroids under which the symptoms improved rapidly. Further diagnostic showed no indication of either an underlying hematological malignancy or a medicamentous trigger. This casuistry suggests that a bite of arthropodes has to be taken into consideration as a possible trigger for a Sweet's syndrome.

Einleitung

Das Sweet-Syndrom wurde erstmalig von Douglas Sweet im Jahre 1964 beschrieben und zählt zu den neutrophilen Dermatosen [1]. Die kutane Manifestation ist durch asymmetrische, disseminierte, erythematöse, schmerzhaftes Nodi, Papeln oder Plaques charakterisiert.

Das Sweet-Syndrom tritt typischerweise idiopathisch, medikamenteninduziert oder paraneoplastisch auf. Die idiopathische Variante ist mit Infekten oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert, die paraneoplastische Variante tritt meistens im Rahmen einer akuten myeloischen Leukämie auf [1–4]. Die hier vorgestellte Kasuistik zeigt, dass ein vorheriger Zeckenstich die Diagnosestellung initial erschweren kann.

Kasuistik

Der heute 57-jährige Patient wurde bei febrilen Temperaturen und schmerzenden Erythemen mit Papulovesikeln an den Armen zur stationären Diagnostik und Therapie aufgenommen

(► **Abb. 1**). Der Patient berichtete, einen Monat vor der stationären Aufnahme einen Zeckenstich am linken Unterarm erlitten zu haben.

Eine Woche nach dem Zeckenstich hätten sich eine Rötung sowie pseudovesikuläre Hautveränderungen in der Umgebung gebildet. Anschließend breiteten sich die Vesikel und Papeln auf den ganzen Arm aus. Zwei Wochen später sei es zu einer Schwellung und Schmerzen der Fußgelenke, des LWS-Bereichs, der Knie und der Hüfte gekommen. Weiterhin berichtete der Patient über nächtliche Fieberschübe bis 38,2°C. Ca. 3 Wochen nach dem Zeckenstich wurde durch den Hausarzt eine Therapie mit Doxycyclin (200 mg 1 × tgl.) ohne Symptomverbesserung für 4 Tage (bis zur stationären Aufnahme) eingeleitet. Bläschen und Erytheme seien bereits sicher vor der Doxycyclin-Einnahme aufgetreten. Der Patient gab an, vor dem Auftreten der Hauterscheinung weder neue Medikamente eingenommen noch an einem Infekt gelitten zu haben.



► **Abb. 1** Sukkulente Erythème mit Papeln am linken Unterarm des Patienten am Aufnahmetag.



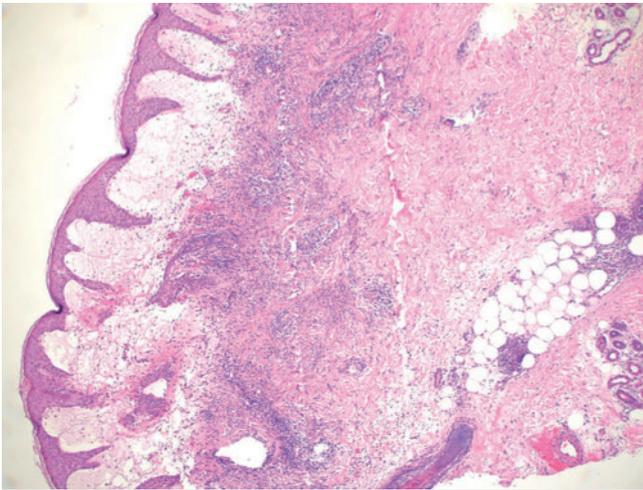
► **Abb. 2** Ehemals sukkulente Erythème mit Papeln am linken Unterarm des Patienten am 5. Tag der systemischen Steroidtherapie.

Bei Verdacht auf eine beginnende disseminierte Borrelien-Frühinfektion wurde die antibiotische Therapie mit Cefuroxim (750 mg 3 × tgl. i. v.) fortgesetzt und 14 Tage durchgeführt.

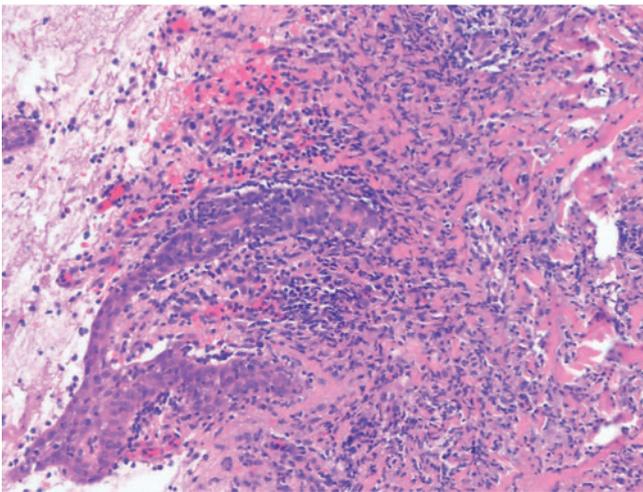
Innerhalb der ersten Tage auf der dermatologischen Station zeigte sich eine deutliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes sowie Schwellung und Erythème der Fußknöchel beidseits (► **Abb. 3**). Zusätzlich entwickelte der Patient im Verlauf wieder Fieberschübe, sodass wir differenzialdiagnostisch eine Sepsis in Betracht zogen, die abgenommenen Blutkulturen fielen jedoch negativ aus. Laborchemisch zeigten sich ein deutlicher Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) (initial 73 mg/l; Normwert <5,0 mg/l), eine Lymphopenie (1,13 GPT/l; Normwert 1,5–4,0 GPT/l) und eine leichte normochrome, normozytäre Anämie (Hämoglobin i. B. 8,1 mmol/l; Normwert 8,6–12,1 mmol/l). Die Gesamtleukozytenzahl und die Granulozytenzahl zeigten sich durchweg normwertig. Weiterhin erfolgte differenzialdiagnostisch ein Abstrich der Bläschen an beiden Unter-



► **Abb. 3** Achilläre, subkutane erythematöse Nodi.



► **Abb. 4** Subepidermales Ödem und Blasenbildung sowie dichtes, Neutrophilen-reiches, perivaskulär und interstitielles Entzündungszellinfiltrat, Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Originalvergrößerung 40-fach.



► **Abb. 5** Dichte, lymphozytäre und Neutrophilen-haltige Entzündungsreaktion mit Erythrozytenextravasaten, Originalvergrößerung 200-fach.

armen auf Varicella-Zoster-Virus und Herpes-simplex-Virus, welcher negativ ausfiel. Serologisch zeigte sich kein Hinweis auf eine kürzliche Infektion mit Cytomegalovirus, Epstein-Barr-Virus, Herpes simplex, Parvovirus B19, Enteroviren, Treponema pallidum oder Rickettsien. Eine blasenbildende Erkrankung wurde mittels direkter Immunfluoreszenz ausgeschlossen, es zeigten sich gering erhöhte Autoantikörper gegen BP 230 in der Konzentration 26,4 RE/ml (Normwert <20,0 RE/ml). Da der Nachweis von Autoantikörperablagerungen im Gewebe negativ blieb, wurde ein bullöses Pemphigoid ausgeschlossen.

Die entnommene Histologie zeigte ein subepidermales Ödem bei weitgehend orthokeratotischer Epidermis, eine ausgeprägte perivaskulär akzentuierte Entzündungsreaktion mit Erythrozytenextravasaten, Neutrophilenansammlungen, Vasculitiszeichen, interstitieller Leukozytoklasie und begleitend

zahlreiche eosinophile Granulozyten. Die Entzündung setzte sich bis in das mittlere Korium fort (► **Abb. 4** und ► **Abb. 5**).

Aufgrund des klinischen und histologischen Befundes stellten wir die Diagnose eines bullösen Sweet-Syndroms. Der Patient wurde mit einer systemischen Steroidtherapie mit 1 mg/kg Körpergewicht/Tag Prednisolon behandelt. Hierunter zeigte sich eine rasche Besserung der Hautbefunde, des Fiebers, des Allgemeinzustandes und der Schmerzen des Patienten (► **Abb. 2**).

Als Auslöser des Sweet-Syndroms kommt am ehesten der anamnestisch berichtete Zeckenstich in Frage. Als Hinweis auf eine Borrelien-Infektion zeigten sich serologisch Immunglobulin G-Antikörper gegen Borrelien; IgM-Antikörper waren hingegen nicht nachweisbar. Dies schließt eine akute Borrelien-Infektion nicht aus, kann sie allerdings auch nicht beweisen.

Für andere mit einem Sweet-Syndrom assoziierte Erkrankungen wie die akute myeloische Leukämie oder andere hämatologische Erkrankungen [1] fanden sich im Differenzialblutbild und der Immunfixation kein Anhalt, sodass der Zeckenstich als der wahrscheinlichste Triggerfaktor gesehen werden muss.

Diskussion

Bei einem Sweet-Syndrom in zeitlichem Zusammenhang mit einem Zeckenstich kann der initiale Fokus der diagnostischen Überlegungen auf einer Borrelien-Erkrankung liegen. Der Patient wies keine Leukozytose oder Neutrophilie auf. Im Verlauf waren aber die diagnostischen Kriterien von von den Driesch durch das Erfüllen der beiden Hauptkriterien (passende morphologische Hautveränderungen und passende Histologie) sowie der 2 Nebenkriterien (Fieber >38 °C und gutes Ansprechen auf systemische Steroide) gegeben [7].

Gegen den initialen Verdacht einer disseminierten Borrelien-Infektion sprach im Verlauf allerdings das fehlende Ansprechen auf eine antibiotische Therapie, der fehlende IgM-Antikörpernachweis gegen Borrelien sowie die Histologie.

Eine weitere wichtige Differenzialdiagnose des bullösen Sweet-Syndroms sind bullöse Autoimmunerkrankungen. Bei diesem Patienten zeigten sich in der direkten Immunfluoreszenz keine charakteristischen Autoantikörperablagerungen entlang der Basalmembranzone. Allerdings ließen sich in niedriger Konzentration Autoantikörper gegen Anti-BP-230 im ELISA nachweisen. Da die Spezifität des Testes nicht ganz bei 100% liegt, könnte es sich um eine unspezifische Reaktion handeln [8]. Allerdings zeigt die bullöse Verlaufsform des Sweet-Syndroms eine deutliche Entzündungsreaktion an der Basalmembranzone mit subepidermaler Spaltbildung. Es wäre also durchaus denkbar, dass sich im Rahmen der Entzündung auch eine Immunreaktion gegen BP 230 ausbildete. Bisher ist nicht belegt, dass dies bei weiteren Fällen eines bullösen Sweet-Syndroms beobachtet wurde. Allerdings ist bei bullösen Formen des Lichen planus eine Immunreaktivität gegenüber der Basalmembranzone auch mit Antikörper gegen BP 180 und BP 230 beschrieben [9, 10]. Die Erkrankung wird dann als Lichen ruber pemphigoides bezeichnet. Ob sich dies auch für das Sweet-Syndrom belegen lässt, bleibt zu beobachten. Zusammenfassend konnte ein bullöses Pemphigoid ausgeschlossen und die BP-230 Antikörper als immunologische Begleitreaktion gewertet werden.

Zusätzlich zu den Papulovesikeln wies der Patient Arthralgien sowie an ein Erythema nodosum erinnernde Läsionen im Bereich der Achillessehne beidseits auf (► **Abb. 3**). Da sich keine Hinweise für eine rheumatische Erkrankung zeigten, sahen wir diese Symptomatik als bekannte Begleiterscheinungen des Sweet-Syndroms an [1].

Der Triggerfaktor des Sweet-Syndroms könnte möglicherweise ein Zeckenstich des Patienten sein. In der Literatur ist eine weitere Kasuistik beschrieben, in der ein Sweet-Syndrom nach einem Insektenstich auftrat [11]. Einen medikamentösen Auslöser sehen wir in diesem Fall als unwahrscheinlich an, da der Patient keine mit dem Sweet-Syndrom assoziierten Medikamente einnahm [2].

Auch ein als Auslöser eines Sweet-Syndroms infrage kommendes Malignom oder eine hämatologische Erkrankung konnten beim Patienten nicht diagnostiziert werden.

Der Patient wies allerdings ein 3-fach erhöhtes Calprotectin (157,5 µg/g Stuhl; Normwert: < 50 µg/g Stuhl) im Stuhl auf, und bullöse Varianten des Sweet-Syndroms sind teilweise mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert [5, 6, 12]. Bei fehlender gastrointestinaler Symptomatik und negativem immunologischen Test auf Blut im Stuhl werteten wir diese Erhöhung allerdings als eine unspezifische Begleitreaktion. Wir empfahlen, eine Früherkennungs-Koloskopie im Verlauf durchzuführen.

Interessenkonflikt

Stefan Beisert: Advisory board: Abbvie Deutschland GmbH & Co, Actelion Pharmaceuticals GmbH, Allmirall-Hermal GmbH, Amgen GmbH, Celgene GmbH, Galderma Laboratorium GmbH, Janssen-Cilag GmbH, Leo Pharma GmbH, Lilly Deutschland GmbH, Menlo Therapeutics, MSD Sharp & Dohme GmbH, Novartis Pharma GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, UCB Pharma GmbH. Speaker honorarium: Novartis Pharma GmbH, Abbvie, MSD, Pfizer, Janssen-Cilag, Roche-Posay, Actelion, GSK, BMS, Celgene, Allmirall, Hexal-Sandoz.

Die anderen Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Cohen PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 34. doi:10.1186/1750-1172-2-34
- [2] Villarreal-Villarreal CD, Ocampo-Candiani J, Villarreal-Martínez A. Sweet Syndrome: A Review and Update. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107: 369–378. doi:10.1016/j.ad.2015.12.001
- [3] Voelter-Mahlknecht S, Bauer J, Metzler G et al. Bullous variant of Sweet's syndrome. *Int J Dermatol* 2005; 44: 946–947. doi:10.1111/j.1365-4632.2004.02287.x
- [4] Endo Y, Tanioka M, Tanizaki H et al. Bullous Variant of Sweet's Syndrome after Herpes Zoster Virus Infection. *Case Rep Dermatol* 2011; 3: 259–262. doi:10.1159/000334833
- [5] Nasa M, Sharma Z, Lipi L et al. Sweet's Syndrome in a Case of Ulcerative Colitis-Case Report and Review of Literature. *J Assoc Physicians India* 2019; 67: 84–85
- [6] Marzano AV, Ishak RS, Saibeni S et al. Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: a comprehensive review and disease classification criteria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 202–210. doi:10.1007/s12016-012-8351-x
- [7] von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *Journal of the American Academy of Dermatology* 1994; 31: 535–556. doi:10.1016/S0190-9622(94)70215-2
- [8] Esmaili N, Mortazavi H, Kamyab-Hesari K et al. Diagnostic accuracy of BP180 NC16a and BP230-C3 ELISA in serum and saliva of patients with bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol* 2015; 40: 324–330. doi:10.1111/ced.12510
- [9] Hsu S, Ghohestani RF, Uitto J. Lichen planus pemphigoides with IgG autoantibodies to the 180 kd bullous pemphigoid antigen (type XVII collagen). *Journal of the American Academy of Dermatology* 2000; 42: 136–141. doi:10.1016/S0190-9622(00)90024-0
- [10] Ogg GS, Bhogal BS, Hashimoto T et al. Ramipril-associated lichen planus pemphigoides. *British Journal of Dermatology* 1997; 136: 412–414. doi:10.1046/j.1365-2133.1997.5761550.x
- [11] Pankert A, Najaf M, Kuen C et al. Papeln und Kopfschmerz – wie passt das zusammen? *DGNeurologie* 2020; 3: 390–394. doi:10.1007/s42451-020-00221-6
- [12] Giannoni M, Rizzetto G, Sapigni C et al. Bullous Sweet's syndrome in a patient with ulcerative colitis: a rare case report. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2020; 29: 153–155. doi:10.15570/actaa-pa.2020.31

Atypisches Fibroxanthom oder pleomorphes dermales Sarkom – eine Frage der Infiltrationstiefe

Atypical Fibroxanthoma or Pleomorphic Dermal Sarcoma – A Question of Infiltration Depth

Autoren

H. Hasler, S. Beissert, J. Laske

Institut

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

Bibliografie

Akt Dermatol 2021; 47: 203–206

DOI 10.1055/a-1423-3383

ISSN 0340-2541

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Helena Hasler, Ärztin in Weiterbildung für Dermatologie, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland
helena.hasler@uniklinikum-dresden.de

ZUSAMMENFASSUNG

Das atypische Fibroxanthom (AFX) ist eine seltene, niedrigmaligne mesenchymale Neoplasie der Haut. Die Abgrenzung zum malignen fibrösen Histiozytom bzw. pleomorphen dermalen Sarkom (PDS) wurde seit der Erstbeschreibung Anfang der 1960er-Jahre immer wieder kontrovers diskutiert. Mittlerweile wird der Begriff des pleomorphen dermalen Sarkoms für Tumore verwendet, die eine Infiltration der Subkutis, nekrotische Anteile oder eine perineurale oder lymphovaskuläre Infiltration aufweisen. Die Unterscheidung der beiden Entitäten erfolgt folglich vorwiegend histologisch, eine immunhistochemische Abgrenzung ist bisher nicht möglich.

Wir berichten über 2 Patienten mit atypischem Fibroxanthom und pleomorphem dermale Sarkom. Beide Tumorentitäten sollten mittels weiter Exzision oder mikrografisch kontrollierter Chirurgie vollständig exzidiert werden. Insbesondere beim pleomorphen dermalen Sarkom kommt es

häufiger zu Rezidiven und Metastasierung, deshalb sollte der Sicherheitsabstand größer als beim AFX gewählt werden und v. a. in den ersten 3 Jahren nach der Behandlung eine engmaschige Nachsorge erfolgen.

Eine einheitliche Klassifikation der beiden Tumorentitäten, die das aggressivere Verhalten des tiefer infiltrierenden pleomorphen dermalen Sarkoms berücksichtigt, wäre erstrebenswert.

Zudem sollten beide Tumore der Meldepflicht unterliegen, um weitere epidemiologische Daten sammeln zu können.

ABSTRACT

Atypical fibroxanthoma (AFX) is a rare, low-grade mesenchymal tumor of the skin. The differentiation from malignant fibrous histiocytoma or pleomorphic dermal sarcoma (PDS) has been controversial since it was first described in the early 1960s. The term pleomorphic dermal sarcoma is now used for tumors that show an infiltration of the subcutis, tumor necrosis or perineural or lymphovascular infiltration. Therefore, the distinction between the two entities is mainly histological; an immunohistochemical differentiation has not been possible yet.

We report on two patients with atypical fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma. Both tumor entities should be completely excised using large excision or micrographically controlled surgery. For the pleomorphic dermal sarcoma in particular, recurrences and metastasis are more common, so the safety margin should be larger than with AFX and, especially in the first three years after treatment, close follow-up care is recommended.

A standardized classification of these two tumor entities that considers the more aggressive behavior of the deeper infiltrating pleomorphic dermal sarcoma would be desirable.

Moreover, both tumors should be subject to compulsory registration in order to be able to collect further epidemiological data.

Einleitung

Das atypische Fibroxanthom (AFX) ist ein seltener, intermediär maligner mesenchymaler Tumor vermutlich (myo-)fibrozytären Ursprungs. Es wurde 1963 erstmals beschrieben [1] und zunächst als oberflächliche Variante des malignen fibrösen Histiocytems gewertet, das in tiefen subkutanen oder subfaszialen Weichteilen lokalisiert ist und histologische Gemeinsamkeiten mit dem AFX aufweist.

Mittels neuer immunhistochemischer Marker erfolgte eine Neubewertung des malignen fibrösen Histiocytems. Für die Tumore, die trotz Immunhistologie keiner spezifischen Entität zugeordnet werden können, wurde der Begriff „undifferenziertes pleomorphes Sarkom“ (UPS) geprägt [2]. Die in der Haut lokalisierten UPS werden auch „pleomorphes dermales Sarkom“ (PDS) genannt.

Im Folgenden stellen wir 2 Patienten mit diesen Tumorentitäten vor und diskutieren Gemeinsamkeiten und Unterschiede.

Kasuistik

Fall 1

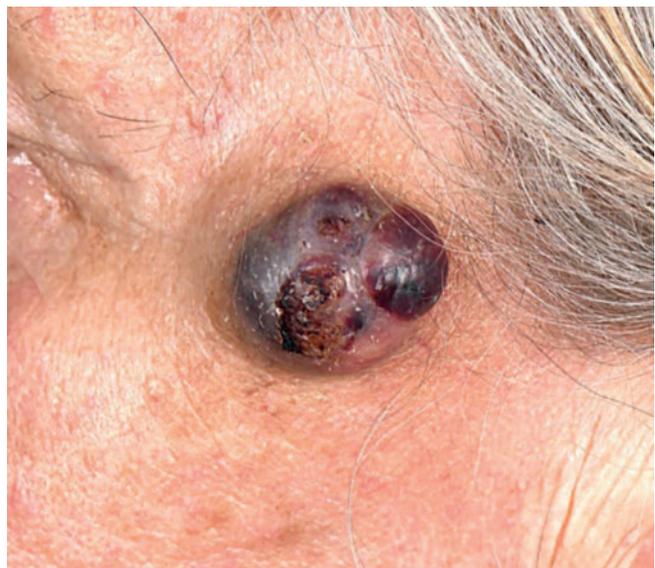
Es stellte sich ein 60-jähriger Patient vor, der anamnestisch eine seit einem Jahr bestehende Hautveränderung am rechten Ohr beschrieb, welche seit eineinhalb Wochen größenprogredient gewesen sei und zuletzt stark geblutet habe. Bei der klinischen Untersuchung fand sich an der Anthelix des rechten Ohres ein ca. 5×5mm messender hämorrhagisch krustiger Nodulus (**► Abb. 1**). Es erfolgte eine mehrzeitige Exzision mit mikrografisch kontrollierter Chirurgie und 5mm seitlichem Sicherheitsabstand, der Defekt wurde mittels Spalthauttransplantat von okzipital verschlossen. In der histologischen Untersuchung zeigte sich ein teils ulzerierter, spindelzelliger sowie pleomorpher Tumor in der Dermis (Tumordicke 3,9mm, Infiltration bis ins Stratum reticulare der Dermis, Infiltrationslevel IV). Zur näheren Einordnung des Tumors erfolgten immunhistochemische Untersuchungen. Der Tumor zeigte eine kräftige Expression von CD10 und Vimentin bei Negativität von CD34, Desmin, Panzytokeratin, SOX100 und Melan A. Die Histomorphologie und der immunhistochemische Phänotyp sprachen für das Vorliegen eines atypischen Fibroxanthoms. Ein pleomorphes dermales Sarkom ließ sich bei nicht nachweisbaren Subkutisanteilen nicht beweisen, jedoch auch nicht sicher ausschließen. Zum Ausschluss von lymphogenen Metastasen wurde eine Sonografie der angrenzenden Lymphknotenstationen durchgeführt. Die klinischen Nachsorgeuntersuchungen erfolgen aktuell vierteljährlich, eine Lymphknotenultraschalluntersuchung wird halbjährlich durchgeführt. Bisher ergab sich hierbei kein Anhalt für ein Lokalrezidiv oder Lymphknotenmetastasen.

Fall 2

Es stellte sich eine 76-jährige Patientin vor, die von einer seit 2 Monaten bestehenden Hautveränderung temporal links berichtete, welche seither rasch größenprogredient gewesen sei. Klinisch zeigte sich links temporal ein ca. 3×2cm messender bläulich-livider, weicher Nodus mit oberflächlicher Ulzeration (**► Abb. 2**). Therapeutisch erfolgte die mehrzeitige Exzision in



► **Abb. 1** Klinisches Bild eines atypischen Fibroxanthoms am rechten Ohr (Fall 1).



► **Abb. 2** Pleomorphes dermales Sarkom an der linken Schläfe (Fall 2).

mikrografisch kontrollierter Chirurgie bis zur R0-Situation mit einem seitlichen Sicherheitsabstand von 1 cm. Der Defektverschluss erfolgte mittels Spalthauttransplantation vom linken Oberschenkel. Der histologische Befund entsprach einer 2,5 cm messenden malignen Neoplasie im Bereich der Dermis und Subkutis mit deutlicher Kernpleomorphie mit überwiegend epithe-

loidem Wuchsmuster. Die angeschlossene immunhistochemische Untersuchung zeigte eine kräftig positive Reaktion auf CD10 und Vimentin sowie eine deutliche Akkumulation von p53. Zudem zeigte sich ein deutlich gesteigerter Ki67-Proliferationsindex zwischen 20–30%. Die Untersuchungen auf CD34, CK7, Desmin, ERG, MIB-1, S100 und SOX-10 waren negativ. Abschließend handelte es sich um ein pleomorphes dermales Sarkom mit der Tumorklassifikation (UICC 2017) pT2, cN0, L0, V0, Pn0, R0. Eine Lymphknotenonografie sowie ein Ganzkörper-CT ergaben keinen Anhalt für Metastasen. Es erfolgte die Vorstellung im interdisziplinären Sarkomboard. Die empfohlene adjuvante Strahlentherapie wurde von der Patientin abgelehnt. Eine weitere Anbindung zur regelmäßigen Nachsorge findet auf Wunsch der Patientin nicht statt. Eigenanamnestisch sei bisher kein Lokalrezidiv aufgetreten.

Diskussion

Die klinische Abgrenzung der beiden Tumorentitäten ist schwierig, da zwischen AFX und PDS keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Lokalisation, Alter und Tumorgöße existieren bzw. keine eindeutigen klinischen Charakteristika definiert sind. Klinisch finden sich bei den i. d. R. betagten Patienten (7./8. Lebensdekade) in sonnenexponierten Arealen Knoten und Plaques, die häufig ulzeriert sind. Insbesondere bei Männern sind diese häufig auf der spärlich behaarten Kopfhaut zu finden. Die klinische Differenzialdiagnose umfasst insbesondere das ulzerierte Basalzell- und das Plattenepithelkarzinom. Die Diagnose eines AFX oder eines PDS ist meist ein histologischer Zufallsbefund und wird selten bereits klinisch diagnostiziert [2].

Beide von uns beschriebenen Patienten wurden mit dem klinischen Verdacht auf ein kutanes Plattenepithelkarzinom überwiesen. Der Tumor der zweiten Patientin mit PDS war deutlich größer als beim ersten Patienten mit AFX.

Die Abgrenzung von AFX und PDS/UPS erfolgt vorwiegend histologisch, obwohl die Tumorzellmorphologie aus atypischen spindelförmigen und epitheloiden Zellen mit pleomorphen Kernen sowie Riesenzellen recht ähnlich ist. Immunhistologisch lassen sich die Tumore ebenfalls nicht unterscheiden. Lediglich das Vorhandensein einer deutlichen Infiltration der Subkutis, perineuraler oder lymphovaskulärer Tumorausbreitung sowie das Vorliegen von Tumornekrosen sollten an ein PDS/UPS denken lassen [3].

Hier ergab sich bei Patient 1 ein Problem. Das subkutane Fettgewebe ist im Bereich des Ohres allenfalls gering ausgeprägt, und das Korium geht direkt ins Perichondrium über. Damit kann das subkutane Fettgewebe als Kriterium für ein mögliches infiltratives Wachstum nicht beurteilt werden, und ein pleomorphes dermales Sarkom konnte nicht sicher ausgeschlossen werden.

Die Unterscheidung der beiden Tumorentitäten ist insbesondere zur Einschätzung der Prognose wichtig. Während beim AFX bei vollständiger Exzision und fehlender oder minimaler Infiltration der Subkutis i. d. R. selten Lokalrezidive und Metastasen auftreten, sind Lokalrezidive und Metastasen beim PDS/UPS deutlich häufiger. Die Angaben dazu schwanken je nach Studie erheblich, was einerseits an der häufig nicht korrekten

Anwendung der histologischen Kriterien, aber auch an der Mitbeziehung unvollständig resezierter Tumore in die Datenerfassung liegt.

Bei beiden Tumoren ist die Standardtherapie die vollständige Exzision entweder mittels weiter Exzision (*wide large excision*, WLE) oder mit Methoden der mikrografisch kontrollierten Chirurgie (MKC) [4]. Bei letzterer Methode können die Sicherheitsabstände zugunsten kosmetisch günstigerer Verschlusstechniken reduziert werden. Die Rezidivrate ist bei der Verwendung der mikrografisch kontrollierten Chirurgie signifikant geringer (bei AFX: MKC 0% vs. 12% bei WLE [5]) als bei der weiten Exzision mit einem Sicherheitsabstand von mind. 1 cm, da hier subklinische Ausläufer besser erkannt werden. Die Datenlage zur MKC beim PDS ist allerdings gering, in einer Studie betrug die Rezidivrate mit MKC 17% vs. 35% bei WLE [6]. Die Metastasierungsrate wird durch die MKC offenbar weniger beeinflusst als bei der WLE. Sie beträgt für das AFX 1–5% und für das PDS 10–20% (Haut, Lunge, Lymphknoten) [7].

Die Tumore der beiden vorgestellten Patienten wurden mittels mikrografisch kontrollierter Chirurgie operiert, im Verlauf zeigten sich keine Rezidive oder Metastasen, allerdings ist der Nachbeobachtungszeitraum noch relativ kurz. Rezidive bzw. Metastasen treten i. d. R. in den ersten 3 Jahren nach Erstoperation auf [8], längere Zeiträume sind jedoch nicht ungewöhnlich.

Nach wie vor gibt es für beide Tumorentitäten ungeklärte Fragen, die Histiogenese und Verwandtschaft betreffen. Offensichtlich ist das PDS eine tiefer infiltrierende Variante des AFX, auch gemeinsame genetische Veränderungen sind beschrieben [3]. Hier wäre in Analogie zum Leiomyosarkom die Verwendung einer gemeinsamen Bezeichnung mit dem Hinweis auf eine koriale und eine subkutane Lage sinnvoll. Auch beim Leiomyosarkom ist das Verhalten der subkutan gelegenen Tumore deutlich aggressiver als bei rein dermaler Lokalisation.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Gewinnung epidemiologischer Daten. Es gibt Hinweise, dass das AFX innerhalb Deutschlands unterschiedliche Inzidenzen aufweist [9]. Leider wird das AFX trotz bekannter Metastasierungstendenz in der aktuellen Version des ICD-10 als „Neubildung unsicheren oder unbekanntem Verhaltens“ mit D48 kodiert, wodurch eine Tumormeldung an die klinischen Krebsregister unterbleibt. Zudem existiert in der ICD10-Klassifikation der Term „Malignes Fibroxanthom“, bei dem es sich um ein nicht mehr gebräuchliches Synonym für das frühere maligne fibröse Histiozytom handelt, was zusätzlich Verwirrung schafft. Hier sind auch die dermatologischen Fachgesellschaften, insbesondere die ILDS als beratende Fachgesellschaft bei der Erstellung der ICD-Codes gefragt.

Interessenkonflikt

Stefan Beisert: Advisory board: Abbvie Deutschland GmbH & Co, Actelion Pharmaceuticals GmbH, Allmirall-Hermal GmbH, Amgen GmbH, Celgene GmbH, Galderma Laboratorium GmbH, Janssen-Cilag GmbH, Leo Pharma GmbH, Lilly Deutschland GmbH, Menlo Therapeutics, MSD Sharp & Dohme GmbH, Novartis Pharma GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, UCB Pharma GmbH. Speaker honorarium: Novartis Pharma GmbH, Abbvie, MSD, Pfizer,

Janssen-Cilag, Roche-Posay, Actelion, GSK, BMS, Celgene, Allmirall, Hexal-Sandoz.
Helena Hasler und Jörg Laske geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Helwig EB. Atypical fibroxanthoma. *Tex J Me* 1963; 59: 664–667
- [2] Ziemer M, Jäger IM, Dippel E. Atypisches Fibroxanthom und pleomorphes dermales Sarkom. *Hautarzt* 2019; 70: 661–669
- [3] Kohlmeyer J, Steimle-Grauer SA, Hein R. Kutane Sarkome. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15: 630–649
- [4] Llombart B, Serra-Guillén C, Requena C et al. Leiomyosarcoma and Pleomorphic Dermal Sarcoma: Guidelines for Diagnosis and Treatment. *Actas Dermosifiliogr* 2019; 110: 4–11
- [5] Davis JL, Randle HW, Zalla MJ et al. A comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision for the treatment of atypical fibroxanthoma. *Dermatol Surg* 1997; 23: 105–110
- [6] Ríos-Viñuela E, Serra-Guillén C, Llombart B et al. Pleomorphic dermal sarcoma: a retrospective study of 16 cases in a dermatology centre and a review of the literature. *Eur J Dermatol* 2020; 30: 545–553
- [7] Soleymani T, Tyler Hollmig S. Conception and Management of a Poorly Understood Spectrum of Dermatologic Neoplasms: Atypical Fibroxanthoma, Pleomorphic Dermal Sarcoma, and Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2017; 18: 50
- [8] Ziemer M. Atypical fibroxanthoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 537–550
- [9] Wollina U, Schönlebe J, Ziemer M et al. Atypical fibroxanthoma: a series of 56 tumors and an unexplained uneven distribution of cases in southeast Germany. *Head Neck* 2015; 37: 829–834

Erythema elevatum et diutinum – eine mögliche IgA-vermittelte Reaktion nach einer Behandlung mit Adalimumab

Erythema elevatum diutinum – A Possible IgA-Derived Reaction under a Therapy with Adalimumab

Autoren

S. Al-Gburi, L. Appelt, S. Beissert, R. Aschoff

Institut

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

Bibliografie

Akt Dermatol 2021; 47: 207–210

DOI 10.1055/a-1421-2614

ISSN 0340-2541

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. med. Roland Aschoff, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland
Roland.Aschoff@uniklinikum-dresden.de

ZUSAMMENFASSUNG

Das Erythema elevatum et diutinum ist eine eigenständige Form der leukozytoklastischen Vaskulitis, die mit systemischen Krankheiten assoziiert sein kann. Hier präsentieren wir Ihnen einen Patienten, der nach jahrelanger Therapie mit Adalimumab schmerzhafte Knoten an den Füßen und Knien entwickelte. Begleitend zeigte sich eine prominente (polyklonale) IgA-Hypergammaglobulinämie ohne Anhalt für eine hämatoonkologische Grunderkrankung. Dapson erwies sich als eine effektive Therapieoption.

ABSTRACT

Erythema elevatum diutinum is a separate form of leukocytoclastic vasculitis that can be associated with systemic diseases. Here, we present a patient, who developed painful nodes on his feet and knees. A concomitant (polyclonal) IgA-hypergammaglobulinemia without underlying hemato-oncological diseases was seen. Dapsone revealed successful therapy results.

Einleitung

Das Erythema elevatum et diutinum stellt eine besondere Form der leukozytoklastischen Vaskulitis dar. Sie ist gekennzeichnet durch das Vorkommen von disseminiert verteilten, rot-lividen, derb-elastischen Nodi an streckseitigen Extremitäten, die sich später in infiltrierte erhabene Plaques mit glatter Oberfläche entwickeln können. Ulzerationen sind zwar selten, aber dennoch möglich. Obwohl die Erkrankung insgesamt eine Spontanheilungstendenz aufweist, kann sie jedoch auch mit infektiösen, autoimmunen und hämatoonkologischen Krankheiten bzw. chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen vergesellschaftet sein [1–3]. Anhand bisheriger Fallberichte wird Dapson als eine erfolgreiche Therapieoption beschrieben [4, 5]. Behandlungsversuche mit nicht-steroidalen Antirheumatika, Tetrazyklinen, Chloroquin, Colchizin, Plasmapherese, topischen wie auch intra-läsionalen Kortikosteroiden sind wenig effektiv. Ebenso sind systemische Glukokortikoide nicht ausreichend wirksam [5].

Kasuistik

Ein 49-jähriger Patient stellte sich in unserer Poliklinik mit derben, teils lividen Knoten im Bereich der Fußaußen- und -innenkante, an den Fersen sowie am linken Knie vor (► **Abb. 1**). Die Läsionen bestünden seit bereits 2 Jahren und hätten im Verlauf eine zunehmende Ulzeration mit Blutung und Nässen gezeigt. Zu Beginn der Hautveränderungen hätten sich Arthralgien am Vorfuß und starke Schmerzen (bis zu 8/10 NRS) verbunden mit einem Taubheitsgefühl bei Druck und Belastung an den knotigen Arealen manifestiert. Vorangehende Infektionen, insbesondere der oberen Atemwege, waren nicht erinnerlich. In der Anamnese waren bis auf Psoriasis vulgaris keine weiteren Vorerkrankungen bekannt. Zu dem damaligen Zeitpunkt lag eine Behandlung mit Adalimumab 40 mg (subkutane Injektion, alle 2 Wochen) seit 2015 vor. Weder röntgenologisch noch klinisch ließen sich arthritische Zeichen im Bereich des Vorfußes eruieren.

Extern wurde ein Knoten zur histologischen Untersuchung entfernt und in das Referenzzentrum der Dermatopathologie Friedrichshafen sowie in unsere Universitätsklinik zur Beurtei-



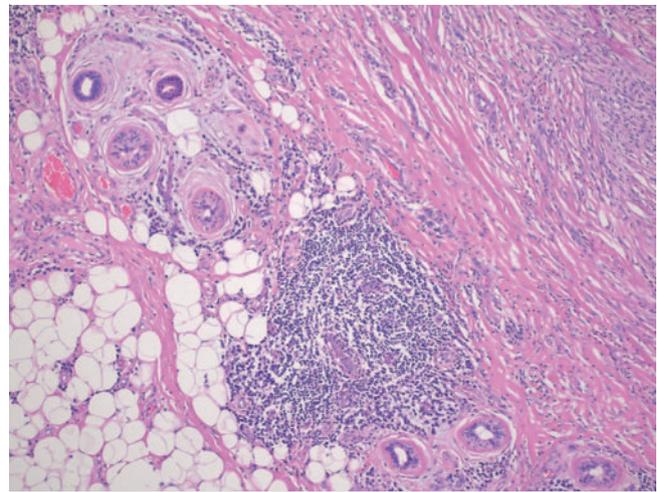
► **Abb. 1** **a** Linker Fuß, **b** rechter Fuß: Disseminiert verteilte, livid-rötliche Nodi an Fußaußen- und innenkante sowie plantar beidseits.

lung versandt. Eine digitale Fibromatose wurde aufgrund der begleitenden Entzündungsreaktion mit zahlreichen Neutrophilen und Eosinophilen als untypisch eingestuft. Jedoch wurde der Verdacht auf ein Erythema elevatum et diutinum im Endstadium geäußert.

Zur Diagnosebestätigung erfolgte eine zweite histopathologische Diagnostik mehrerer Nodi. Bei Vorliegen einer knotig umschriebenen, angedeutet storiformen Fibrose mit zahlreichen aktivierten Fibroblasten und in Gruppen gelagerten neutrophilen Granulozyten ohne eindeutig nachweisbaren Gefäßbezug war der Befund rein morphologisch mit der auswärts gestellten Diagnose vereinbar (► **Abb. 2**).

Eine MRT-Diagnostik (► **Abb. 3**) zeigte große konfluierende Tumorknoten an Fußaußen- und -innenkanten mit einer Eindringtiefe bis maximal in das Subkutangewebe. Außerdem wurde eine peripher-betonte Kontrastmittelanreicherung deutlich. Die umschriebenen Raumforderungen lagen am medialen Fußgewölbe bis einschließlich an der Großzehe, an der Ferse sowie auch entlang des lateralen Fußrands bis zum Tarsometatarsalgelenk I–V ziehend vor. Es bestand kein Anhalt für eine Arthritis.

Laborchemisch offenbarten sich eine dezente Eosinophilie und eine leichte CRP-Erhöhung. Zudem war das Immunglobulin A etwa 3-fach (11,59 g/l) erhöht. Zusätzlich war der Quotient der freien Kappa- und Lambda-Leichtketten auf 1,72 gestiegen. Die Beta2-Mikroglobuline waren mit 2,63 mg/l ebenfalls erhöht nachweisbar. Bei negativer Immunfixation im Serum und im Urin war eine monoklonale Gammopathie somit ausgeschlossen. Nach einer intensiven Auswertung mit unseren hämatookonkologischen Kollegen bestätigte sich das Vorliegen einer (poly-



► **Abb. 2** Hämatoxylin-Eosin-Färbung mit Nachweis einer Entzündungsreaktion und zahlreichen Neutrophilen sowie Eosinophilen mit unklarem Gefäßbezug.



► **Abb. 3** MRT-Diagnostik vom rechten Fuß mit Nachweis von umschriebenen, bis in das Subkutangewebe reichenden Raumforderungen an der Fußaußenkante.

klonalen) IgA-Hypergammaglobulinämie ohne aktuellen Anhalt für eine hämatoonkologische Grunderkrankung. Das Gesamt-IgE war erhöht und deutete auf eine mögliche atopische Diathese hin. Ferner waren Infektionskrankheiten wie HIV, Syphilis und virale Hepatitis nicht nachweisbar. Der Anti-Streptolysin-Titer war im Normbereich. Die immunologischen Autoantikörper wiesen x-ANCA auf. Kryoglobuline waren negativ.

Initial wurde bei möglichem Verdacht einer Adalimumab-assoziierten Nebenwirkung das Biologikum auf Brodalumab (IL-17A-Rezeptor-Antikörper) umgestellt. Da es hierunter zu einer paradoxen Exazerbation der Psoriasis-Plaques kam, er-



► **Abb. 4** Rückgang der plantaren Knoten und des Umgebungserythems nach 5-monatiger Therapie mit Dapson (initial 50 mg/Tag, später Erhöhung auf 100 mg/Tag).

folgte der Wechsel zu Ixekizumab (IL-17A-Antikörper). Im Verlauf war der Hautbefund mit alleiniger Lokaltherapie gut behandelt (PASI 3,6), sodass die Systemtherapie auf Patientenwunsch nicht mehr fortgesetzt wurde.

Bei zunehmender Progredienz und Beeinträchtigung des Laufens – sowie nach vorherigem Ausschluss von Kontraindikationen – wurde eine Therapie mit Dapson mit initial 50 mg 1 × täglich eingeleitet. Der Befund stagnierte innerhalb von wenigen Wochen. Die Knoten zeigten sich nach einer Spontanentleerung zunehmend regredient. Die Ulzerationen heilten allmählich ab. Bei stabilen Laborwerten konnte die Dosis auf 2 × 50 mg Dapson gesteigert werden. Insgesamt waren die Nodi deutlich regredient, ulzerierten jedoch teilweise weiterhin mit krustösem Belag (► **Abb. 4**). Von einer operativen Entfernung der bestehenden Raumforderungen wurde aufgrund der zu erwartenden deutlichen Beeinträchtigung der Fußergonomie, Mobilität und Belastungsfähigkeit abgesehen.

Diskussion

Erythema elevatum et diutinum manifestiert sich häufig an den streckseitigen Extremitäten (wie z. B. Knie, Ellenbogen, Füße und Handrücken). Die Hautveränderungen beginnen mit kleinen, derb-elastischen, lividen Papeln und Nodi, die im fortgeschrittenen Stadium auch teilweise konfluieren können. Klinisch zeigt diese Erkrankungen gewisse Ähnlichkeiten mit einem Granuloma anulare. Verwechslungen sind daher möglich [6].

In der Literatur wird eine Vielzahl an Systemerkrankungen als mögliche Ursache für das Erythema elevatum et diutinum beschrieben. Diese reichen von hämato-onkologischen Erkrankungen, wie z. B. Multiples Myelom, IgA-Paraproteinämie, Myelodysplasie, Myeloproliferative Erkrankungen, Leukämien, über Infektionskrankheiten, wie bspw. HIV, B-Streptokokken, Syphilis oder virale Hepatitiden, bis hin zu Autoimmunerkrankungen, wie z. B. Zöliakie, Morbus Crohn, systemischer Lupus erythematoses, Rheumatoide Arthritis. Aus diesem Grund ist eine umfassende laborchemische und bildgebende Diagnostik von großer Bedeutung. Häufig können jedoch keine Kausalitäten hergestellt werden [1–3].

In unserer Kasuistik zeigte sich eine prominente (polyklonale) IgA-Hypergammaglobulinämie, der keine myeloproliferative Erkrankung zugrunde lag. Histopathologisch ist das Erythema elevatum et diutinum jedoch durch diffuse dermale Infiltration mit Neutrophilen und Eosinophilen sowie Fibrinablagerungen an Blutgefäßen, Leukozytoklasie und Kernstaub gekennzeichnet. Ältere Läsionen hingegen sind granulomatös oder fibrotisch, ohne Nekrobiose [6]. Damit erfüllt das Erythema elevatum et diutinum nicht nur die Kriterien einer eigenständigen Form der leukozytoklastischen Vaskulitis, sondern auch die Charakteristika einer neutrophilen Dermatose.

Es ist in der Literatur dargestellt, dass IgA-Immunkomplexe durch ein Cross-Linking von speziellen Oberflächenrezeptoren (FcαRI) neutrophile Granulozyten aktivieren und folglich zur Freisetzung von Leukotrien B4 führen können. Dadurch erfolgt die Chemotaxis weiterer neutrophiler Granulozyten und deren Einströmen in das Gewebe [7]. Dies könnte ein möglicher Pathomechanismus des bei unserem Patienten beobachteten Erythema elevatum et diutinum sein. Zudem werden monoklonale IgA-Gammopathien nicht nur bei Erythema elevatum et diutinum [1, 8], sondern auch bei anderen neutrophilen Dermatosen, z. B. Pyoderma gangraenosum, beschrieben [9, 10].

In dieser Kasuistik soll hier ein neuer Aspekt in Betracht gezogen werden. Adalimumab ist ein monoklonaler IgG1-Antikörper, der bei zahlreichen rheumatologischen wie auch dermatologischen Erkrankungen Anwendung findet und im Allgemeinen gut vertragen wird. So wurde bei unserem Patienten über einen Zeitraum von fast 5 Jahren diese Therapie bei bekannter Psoriasis vulgaris eingesetzt. In der Literatur werden zunehmend paradoxe Reaktionen unter der Behandlung mit einem TNF-Alpha-Blocker diskutiert. Hierzu zählen neben der paradoxen Psoriasis (häufig mit palmoplantarer Beteiligung) auch das Sweet-Syndrom, Pyoderma gangraenosum etc. [11, 12]. Bei all diesen paradoxen Reaktionen ist eine neutrophile Infiltration charakteristisch. Diese Daten implizieren eine Dominanz der Typ-I-Interferone mit Aktivierung und Gewebeinvasion von Neutrophilen als Folge der immunologischen Dysbalance [13].

Außerdem existieren Fallberichte von IgA-Nephropathien, einer Vielzahl an kutanen Kleingefäßvaskulitiden oder der Entwicklung einer Purpura-Schönlein-Henoch infolge einer Adalimumab-Therapie [14, 15]. Eine potenzielle IgA-Assoziation und die Entstehung einer Vaskulitis wurden ebenfalls bei unserem Patienten beobachtet. Allerdings konnte nach dem Absetzen der TNF-Alpha-Blockade kein Rückgang (über einen Zeitraum

von ca. 9 Monaten) festgestellt werden. Daher bleibt eine direkte Verbindung zu Adalimumab noch ungeklärt.

Die beginnende klinische Besserung verdeutlichte sich erst nach der Einleitung von Dapson. Dapson gehört zur Gruppe der Sulfonamid-Antibiotika, die neutrophile Chemotaxis und Funktion maßgeblich beeinflusst [4, 5, 16]. Unabhängig von den hier diskutierten Möglichkeiten einer IgA-induzierten neutrophilen Reaktion oder einer Adalimumab-getriggerten Aktivierung der Neutrophilen stellt Dapson eine effektive therapeutische Option dar.

Interessenkonflikt

Stefan Beisert: Advisory board: Abbvie Deutschland GmbH & Co, Actelion Pharmaceuticals GmbH, Allmirall-Hermal GmbH, Amgen GmbH, Celgene GmbH, Galderma Laboratorium GmbH, Janssen-Cilag GmbH, Leo Pharma GmbH, Lilly Deutschland GmbH, Menlo Therapeutics, MSD Sharp & Dohme GmbH, Novartis Pharma GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, UCB Pharma GmbH. Speaker honorarium: Novartis Pharma GmbH, Abbvie, MSD, Pfizer, Janssen-Cilag, Roche-Posay, Actelion, GSK, BMS, Celgene, Allmirall, Hexal-Sandoz.

Roland Aschoff, Linda Appelt und Suzan Al-Gburi geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Chow RKP, Benny WB, Coupe RL et al. Erythema Elevatum Diutinum Associated With IgA Paraproteinemia Successfully Controlled With Intermittent Plasma Exchange. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1360–1364
- [2] Wahl CE, Bouldin MB, Gibson LE. Erythema Elevatum Diutinum: Clinical, Histopathologic, and Immunohistochemical Characteristics of Six Patients. *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 397–400. doi:10.1097/01.dad.0000175526.89249.be
- [3] Gibson LE, el-Azhary RA. Erythema elevatum diutinum. *Clin Dermatol* 2000; 18: 295–299
- [4] Fort SL, Rodman OG. Erythema Elevatum Diutinum: Response to Dapsone. *Arch Dermatol* 1977; 113: 819–822
- [5] Katz SI, Gallin JI, Hertz KC et al. Erythema elevatum diutinum: skin and systemic manifestations, immunologic studies, and successful treatment with dapsone. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 443–455
- [6] Reich K, Mrowietz U. Erythematöse, papulonodöse und erythematosquamöse Erkrankungen BT. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Berlin: Springer; 2018: 649–676
- [7] Breedveld A, Van Egmond M. IgA and FcαRI: Pathological roles and therapeutic opportunities. *Front Immunol* 2019; 10: 553. doi:10.3389/fimmu.2019.00553
- [8] Patnala GP, Sunandini AP, Rayavarapu R et al. Erythema elevatum diutinum in association with IgA monoclonal gammopathy: A rare case report. *Indian Dermatol Online J* 2016; 7: 300–303
- [9] Powell FC, Schroeter AL, Su WPD et al. Pyoderma Gangrenosum and Monoclonal Gammopathy. *Arch Dermatol* 1983; 119: 468–472
- [10] Romańska-Gocka K, Cięcińska C, Zegarska B et al. Pyoderma gangrenosum with monoclonal IgA gammopathy and pulmonary tuberculosis. Illustrative case and review. *Postep Dermatologii i Alergol* 2015; 32: 137–141
- [11] Garcovich S, De Simone C, Genovese G et al. Paradoxical skin reactions to biologics in patients with rheumatologic disorders. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1–8
- [12] Company-Quiroga J, Alique-García S, Martínez-Morán C et al. Adalimumab-induced pyoderma gangrenosum in a patient with hidradenitis suppurativa: A paradoxical reaction. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2018; 84: 6–15
- [13] Conrad C, Di Domizio J, Mylonas A et al. TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat Commun* 2018; 9: 1–11
- [14] Sokumbi O, Wetter DA, Makol A et al. Vasculitis associated with tumor necrosis factor-α inhibitors. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 739–745
- [15] Bernardes C, Carvalho D, Saiote JR. Leukocytoclastic vasculitis complicating adalimumab therapy for Crohn's disease: Report of three cases Vasculitis leucocitoclástica como complicación del adalimumab en el tratamiento de la. *Gastroenterol y Hepatol (English Ed)* 2018; 1: 442–443
- [16] Sharma V, Mahajan VK, Mehta KS et al. Erythema elevatum diutinum. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79: 238–239

Kutane Manifestation einer AL-Amyloidose mit Plasmazellmyelom vom Lambda-Leichtkettentyp

Case Report of a Cutaneous Manifestation of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Associated with Smouldering Myeloma

Autoren

P. C. Karitzky, C. Trautmann-Grill, J. Laske, S. Beissert, F. Meier

Institut

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

Bibliografie

Akt Dermatol 2021; 47: 211–215

DOI 10.1055/a-1406-8002

ISSN 0340-2541

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,

70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. med. Paula Charlotte Karitzky, Assistenzärztin
Dermatologie, Klinik und Poliklinik für Dermatologie,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen
Universität Dresden, Fetscherstr. 74,
01309 Dresden, Deutschland
PaulaCharlotte.Karitzky@uniklinikum-dresden.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die mit einem multiplen Myelom assoziierte Immunoglobulin-Leichtketten (AL)-Amyloidose ist unter den systemischen Amyloidosen die häufigste Form, als Entität selbst jedoch relativ selten. Die durch den monoklonalen Plasmazellklon sezernierten instabilen Leichtketten führen als Amyloidablagerungen im Gewebe zu manifesten Organschäden, v. a. die renalen und kardialen Organmanifestationen führen

häufig zu einer sehr schlechten Prognose. Besonders kutane Manifestationen wie beidseitige periorbitale Ödeme, Ekchymosen und eine Makroglossie können als pathognomonisch für die systemische AL-Amyloidose betrachtet werden und sollten zu einer raschen Abklärung führen. Wir berichten über einen Patienten mit einer kutanen Manifestation einer AL-Amyloidose mit assoziiertem „smouldering Myelom“.

ABSTRACT

Systemic immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis associated with multiple myeloma is rather common because they both have the same cell of origin. A monoclonal plasma cell clone produces unstable light chains which form amyloid fibrils. These fibrils are then spread through the bloodstream and deposited in the tissue of multiple organs and the skin. Especially renal and cardiac manifestations lead to a very poor outcome for the patients because of the related tissue damage. Focussing on cutaneous manifestations, there are some symptoms like bilateral periorbital haematoma (also known as “raccoon eyes”), ecchymoses and makroglossia, that can be seen as pathognomonic for a systemic AL amyloidosis. Because early diagnosis is essential for the prognosis of the affected patients these signs should lead to a fast diagnostic work-up and treatment. We present a case of a patient with cutaneous manifestations of a systemic AL Amyloidosis associated with a lambda-light-chain smouldering myeloma.

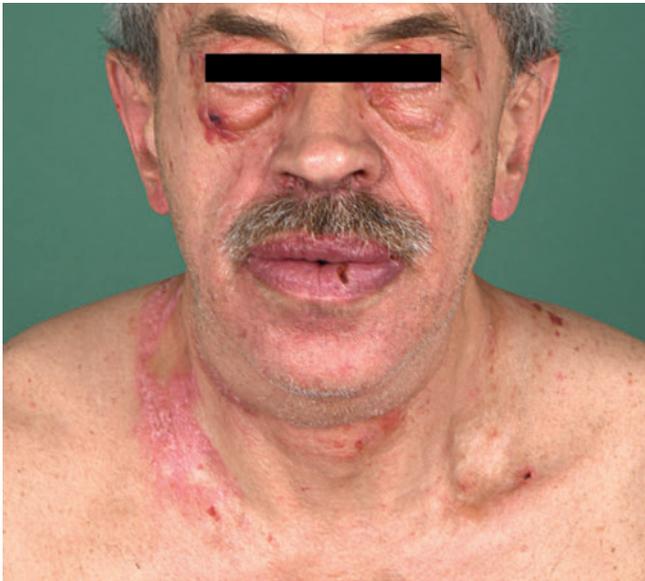
Kasuistik

Die Vorstellung des Patienten erfolgte initial in der hämatologischen Ambulanz. Der Patient gab an, seit mehreren Jahren eine zunehmende Neigung zu subkutanen Einblutungen beobachtet zu haben, seit einigen Monaten seien zudem die Lymphknoten am Hals angeschwollen. Bereits zwei Jahre zuvor traten erstmals Petechien beider Augenlider und eine Liddermatitis auf. Ein Jahr später habe der Patient dann zusätzlich eine erhöhte Hämatoneigung und Petechien im Gesichts-, Hals-, und Thoraxbereich bemerkt.

Anamnese

Klinischer Ausgangsbefund und Diagnostik

Bei Aufnahme des Patienten waren blickdiagnostisch besonders fazial betonte, beidseitige periorbitale und periorale Einblutungen auffällig (► **Abb. 1**). Zudem bestanden eine ausgeprägte derbe Makroglossie und eine Lippenschwellung (► **Abb. 2**). Am gesamten Integument waren multiple subkutane Einblutungen zu beobachten (► **Abb. 3** und ► **Abb. 4**). Zusätzlich waren bei der körperlichen Untersuchung mäßige Unter- und Oberschenkelödeme auffällig. Der Patient berichtete außerdem über eine Polyneuropathie an den Händen und Füßen, besonders betrof-



► **Abb. 1** Ausgeprägte beidseitige periorbitale Einblutungen und Lippenschwellung, zusätzlich multiple subkutane Ekchymosen und Purpura am Hals und Nacken.



► **Abb. 1** Inguinale Ekchymosen und Purpura.



► **Abb. 2** Lippenschwellung und Makroglossie.



► **Abb. 3** Axilläre Ekchymosen und Purpura.

fen waren die Finger. Anamnestisch waren keine relevanten Neben- oder Vorerkrankungen bekannt, eine Dauermedikation wurde ebenfalls nicht eingenommen, besonders bestand keine Einnahme gerinnungshemmender Medikamente.

Zum Ausschluss eines malignen Tumors bei Vorliegen einer zervikalen Lymphadenopathie wurde durch die HNO eine Panendoskopie sowie eine diagnostische „Neck-Dissection“ der Level-II-Lymphknoten durchgeführt. Diese zeigte tumorfreie Lymphknoten ohne Hinweis auf ein malignes Geschehen oder Amyloidablagerungen. Die Probeexzision am Mundboden zeigte einige IgG-positive Plasmazellen.

Zum Ausschluss einer systemischen Amyloidose erfolgte eine Biopsie der Unterlippe. Die mikroskopische Untersuchung ergab histopathologisch den Verdacht auf interstitielle AL-Amyloidablagerungen vom Lambda-Leichtkettentyp.

Im Labor konnten im kleinen Blutbild außer einer leichten mikrozytären Anämie (Hb 8,5 mmol/l, Normwerte 8,6–12,1 mmol/l; Erythrozyten 4,51 TPT/l, Normwerte 4,6–6,2 TPT/l) sowie einer Lymphozytopenie (rel. Lymphozytenanzahl 16%, Normwerte 20–49%) keine Auffälligkeiten festgestellt werden. Die Thrombozytenzahl war normwertig, die D-Dimere im Plasma erhöht (1012 ng/ml FEU, Normwerte <501 ng/ml FEU).

In der Proteinelektrophorese zeigten sich ein erhöhter IgG-Spiegel von 21,3% (11,1–18,1% normwertig) und ein Extragradiant von 9 g/l. Die Immunfixation im Serum war positiv: Es zeigte sich eine erhöhte Konzentration der freien Lambda-Leichtketten, (448 mg/l, Normwerte 5,71–26,3 mg/l), normwertige freie Kappa-Leichtketten (8,58 mg/l, Normwerte 3,3–19,4 mg/l) und ein pathologischer Quotient (freie κ -/ λ -Leichtketten) von 0,02.

In der Untersuchung des Urins ergab sich ebenfalls eine erhöhte Konzentration der Lambda-Leichtketten von 102 mg/l, eine erhöhte Konzentration der Kappa-Leichtketten von 11,9 mg/l und ein Quotient (κ -/ λ -Leichtketten) von 0,12 (Normwerte 0,75–4,5).

Es bestand keine Proteinurie, kein erhöhtes NT-proBNP und nur ein leicht erhöhtes Troponin-T von 15 ng/l (Normwerte <14 ng/l).

Die weiterführende Diagnostik zur Feststellung einer Endorganbeteiligung im Rahmen des multiplen Myeloms ergab keine Endorganbeteiligung in Bezug auf die CRAB-Kriterien. Das TTE zeigte bis auf eine diastolische Relaxationsstörung keinen Hinweis auf eine ausgeprägte kardiale Amyloidose, es bestand eine normwertige linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 65%. Auch das Lowdose-Ganzkörper-CT zeigte keine Osteolysen des untersuchten Skelettsystems. In Zusammenschau mit dem Hals-MRT wurde der Verdacht auf eine generalisierte, diffuse Infiltration des subkutanen und viszeralen Fettgewebes sowie der Muskulatur beschrieben, am ehesten im Rahmen der Amyloidose.

Zum Nachweis der Amyloidablagerungen wurde eine Knochenmarkpunktion durchgeführt: In der Immunphänotypisierung war eine aberrante CD56-Expression auffällig, eine Zyto-genetik wurde nicht durchgeführt. Sowohl zytomorphologisch als auch histologisch zeigte sich eine signifikante Plasmazellvermehrung mit einem Anteil von 20% bzw. 26%, vereinbar mit der Diagnose eines multiplen Myeloms.

Zusammenfassend wurde die Diagnose eines Plasmazellmyeloms mit Immunglobulin-Leichtkettentyp-Lambda-Expression mit AL-Amyloidose gestellt.

Therapie und Verlauf

Bei gutem Allgemeinzustand des Patienten erfolgte die Planung der Induktionstherapie mit 4 Zyklen CyBordex (Cyclophosphamid, Bortezomib, Dexamethason) mit einer anschließenden autologen Stammzelltransplantation. Nach 4 Zyklen CyBordex erfolgte die Wiedervorstellung des Patienten. Es zeigte sich ein laborchemisch gutes Ansprechen auf die Therapie im Sinne einer sehr guten partiellen Remission [1] (► **Tab. 1**).

► **Tab. 1** Laborwerte im Verlauf der Therapie.

Datum	18.08.2020	28.01.2021
Freie λ -Leichtketten i. S. (5,71–26,3 mg/ml)	448 mg/l	28 mg/l
Quotienten der κ/λ -Leichtketten	0,02	0,31
Extragradient-1 (nicht vorhanden)	9 g/l	2,5 g/l

Darauffin konnte für den Patienten eine autologe Stammzelltransplantation geplant werden.

Diskussion

Die AL-Amyloidose und das multiple Myelom sind aufgrund ihrer Ursprungszelle eng miteinander verbunden. Der Plasmazellklon sezerniert monoklonale Leichtketten, die sich in Form von Amyloidfibrillen in verschiedenen Organen und Geweben ablagern und zu manifesten Organschäden führen. Besonders häufig betroffene Organe sind Herz, Niere, Leber und der Gastrointestinaltrakt. Am Herzen zeigt sich u. a. in der Echokardiografie häufig eine normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit einer diastolischen Relaxationsstörung, wie sie bei unserem Pa-

tienten ebenfalls zu beobachten war [2]. Das zentrale und periphere Nervensystem kann ebenfalls betroffen sein. Patienten leiden zusätzlich an einer autonomen Dysfunktion, häufig an einer sensorischen Neuropathie mit schmerzenden oder tauben Extremitäten [3, 4].

Ca. 10% der Patienten mit einer AL-Amyloidose haben zum Zeitpunkt der Diagnose ein symptomatisches multiples Myelom, nur ein Bruchteil entwickelt dies sekundär im Verlauf der Krankheit [5]. Nur 2,6% des untersuchten Patientenkollektivs zeigte klinische Zeichen eines fortgeschrittenen Myeloms mit Endorganschäden wie z. B. Knochenläsionen, Anämie, Hyperkalzämie oder Nierenbeteiligung.

Umgekehrt entwickeln ca. 12–15% der Patienten mit einem multiplen Myelom im Laufe der Erkrankung eine AL-Amyloidose, und bei bis zu 30% kann nach Fettgewebsaspiration und Kongo-rotfärbung eine subklinische Amyloidose festgestellt werden [6]. Studien haben gezeigt, dass der Lambda-Leichtketten-Isotyp bei Patienten mit einer Amyloidose häufiger ist, da die Lambda-Leichtketten eine höhere „Amyloidgenizität“ besitzen [7].

Die Manifestationen an der Haut sind in der Ablagerung des Amyloids in der Subkutis und Dermis und dort besonders in den Gefäßwänden der kleinsten Gefäße begründet und führen zu heterogenen klinischen Bildern. Histopathologisch zeigen sich perikollagene Ablagerungen, besonders im Stratum papillare des Koriums und in der Adventitia kleinerer Gefäße [8]. Hautläsionen, auch mit Schleimhautbeteiligung, sind häufig: Dazu gehören Petechien, Purpura, diffuse Hämatome am ganzen Integument, eine Makroglossie und bullöse Läsionen [9]. V. a. die periorbitalen Einblutungen sind pathognomonisch für die Krankheit und sollten immer an eine systemische AL-Amyloidose denken lassen. Eine Makroglossie mit einer verdickten und derben Zunge wird bei ca. 10–20% der Patienten beschrieben [10, 11].

In der Literaturrecherche waren mehrere ähnliche Fallberichte zu finden, die darauf hinweisen, dass kutane Manifestationen eine Möglichkeit sein könnten, eine Amyloidose frühzeitig klinisch zu erkennen und zu therapieren. Andrei et al. verglichen in ihrer Recherche 32 Fallberichte von Patienten mit einer mit einem multiplen Myelom assoziierten systemischen AL-Amyloidose mit kutaner Manifestation [12]. Von diesen 32 Patienten wurden bei 18 Patienten hämorrhagische bullöse Läsionen beschrieben, die bei unserem Patienten nicht beschrieben sind. Bei 8 Patienten bestand eine Purpura und Ekchymosen und bei 2 eine Makroglossie, eine Klinik, die wir bei unserem Patienten ebenfalls beobachten konnten. Auch Colucci et al. beschrieben in ihrem Fallbericht einen Patienten mit einem multiplen Myelom und sekundär festgestellter systemischer AL-Amyloidose. Klinisch bestand auch dort eine kutane Manifestation in Form von Ekchymosen im Gesicht, v. a. im Bereich der Augenlider, der Periorbitalregion und im Nacken [13]. Dies weist darauf hin, dass spontane und atraumatische, bilaterale, periorbitale Ekchymosen nahezu pathognomonisch für eine systemische AL-Amyloidose gelten können und bei Auftreten zu einer Abklärung führen sollten.

Die beschriebenen kutanen Manifestationen können durch eine erhöhte Blutungsneigung erklärt werden, die durch die Amyloidablagerungen in den Gefäßen begründet ist und zu

einer höheren Fragilität der Gefäßwände führt. Ebenfalls geht eine AL-Amyloidose häufig mit akquirierten Gerinnungsstörungen wie einem isolierten Faktor X-Mangel, einer Thrombozytendysfunktion und der Anwesenheit eines Gerinnungsfaktoren-inhibierenden Paraproteins einher [13].

Zur Diagnosestellung sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine AL-Amyloidose eine Knochenmarkpunktion sowie eine Hautbiopsie durchgeführt werden. Die Sensitivität der Knochenmarkpunktion ist der einer Fettgewebsaspirationsuntersuchung unterlegen. Nur bei 1,4% der Patienten konnte in der Untersuchung des Knochenmarks Amyloid nachgewiesen werden, vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Sensitivität der Knochenmarkpunktion bei ungefähr 50% liegt, während die der Fettgewebsaspiration bei ca. 80% liegt [5]. Auch Vela-Ojeda zeigten, dass die Fettgewebsaspiration sensitiver als eine Knochenmarkpunktion ist. Sie untersuchten nach einer Fettgewebsaspiration die Proben von 201 Patienten mit einem neudagnostizierten multiplen Myelom auf Amyloidablagerungen. Bei 25,8% konnte mittels der Biopsie eine inzidentelle asymptomatische Amyloidose festgestellt werden. Die Autoren stellten fest, dass die assoziierte Amyloidose selbst bei fehlender Klinik zu einer schlechteren Prognose für die Patienten führte [14].

Die Therapie der AL-Amyloidose beinhaltet eine Remissionsinduktion mittels Chemotherapie und bei gutem Allgemeinzustand eine autologe Stammzelltransplantation. Häufig verwendete Chemotherapeutika, die auch in Kombination verwendet werden, sind Cyclophosphamid, Bortezomib, Lenalidomid und Melphalan. Zusätzlich erfolgt die Gabe von Dexamethason [15, 16]. Ein häufig verwendetes Therapieschema, das auch bei unserem Patienten zu einem guten klinischen Ansprechen führte, ist z. B. CyBordex: Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason.

Schlussfolgerung

Die MM-assoziierte AL-Amyloidose ist selten und kann charakteristische klinische Merkmale aufweisen. Besonders die bei unserem Patienten aufgetretenen kutanen Manifestationen der AL-Amyloidose, die periorbitalen Einblutungen und die Makroglossie, sollten an eine AL-Amyloidose denken lassen und eine weiterführende Diagnostik folgen lassen. Da die systemische AL-Amyloidose mit einer hohen Letalität aufgrund der mit den Amyloidablagerungen verbundenen Organschäden einhergeht, sollte diese frühzeitig erkannt und therapiert werden. Nur so lassen sich Auswirkungen wie eine renale oder kardiale Manifestation verhindern und die Prognose sowie Lebensqualität der Patienten verbessern. Zum Nachweis des Amyloids eignen sich dafür diagnostisch besonders Hautbiopsien und eine Fettgewebsaspiration, die der Knochenmarkpunktion in ihrer diagnostischen Sensitivität deutlich überlegen ist. Bei Patienten mit einem guten Allgemeinzustand lässt sich therapeutisch durch eine autologe Stammzelltransplantation eine deutlich verbesserte Prognose erzielen.

Interessenkonflikt

Stefan Beisert: Advisory board: Abbvie Deutschland GmbH & Co, Actelion Pharmaceuticals GmbH, Allmirall-Hermal GmbH, Amgen GmbH, Celgene GmbH, Galderma Laboratorium GmbH, Janssen-Cilag GmbH, Leo Pharma GmbH, Lilly Deutschland GmbH, Menlo Therapeutics, MSD Sharp & Dohme GmbH, Novartis Pharma GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, UCB Pharma GmbH. Speaker honorarium: Novartis Pharma GmbH, Abbvie, MSD, Pfizer, Janssen-Cilag, Roche-Posay, Actelion, GSK, BMS, Celgene, Allmirall, Hexal-Sandoz.
Die anderen Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: Impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4541–4549. doi:10.1200/JCO.2011.37.7614
- [2] Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005; 112: 2047–2060. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187
- [3] Kaku M, Berk JL. Neuropathy Associated with Systemic Amyloidosis. *Semin Neurol* 2019; 39: 578–588. doi:10.1055/s-0039-1688994
- [4] Matsuda M, Gono T, Morita H et al. Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: A clinical and electrophysiological study. *Eur J Neurol* 2011; 18: 604–610. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03215.x
- [5] Siragusa S, Morice W, Gertz MA et al. Asymptomatic immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) at the time of diagnostic bone marrow biopsy in newly diagnosed patients with multiple myeloma and smoldering myeloma. A series of 144 cases and a review of the literature. *Ann Hematol* 2011; 90: 101–106. doi:10.1007/s00277-010-1028-8
- [6] Desikan KR, Dhodapkar MV, Hough A et al. Incidence and impact of light chain associated (AL) amyloidosis on the prognosis of patients with multiple myeloma treated with autologous transplantation. *Leuk Lymphoma* 1997; 27: 315–319. doi:10.3109/10428199709059685
- [7] Solomon A, Weiss DT, Kattine AA. Nephrotoxic Potential of Bence Jones Proteins. *N Engl J Med* 1991; 324: 1845–1851. doi:10.1056/NEJM199106273242603
- [8] Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Heidelberg: Springer; 2018. doi:10.1007/978-3-662-49544-5
- [9] Gambichler T, Doerler M, Nöpel-Dünnebacke S et al. Haemorrhagic bullous lesions in cutaneous light-chain amyloidosis with smouldering myeloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: e13–e15. doi:10.1111/jdv.15844
- [10] Daoud MS, Lust JA, Kyle RA et al. Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 507–535. doi:10.1016/S0190-9622(99)70434-2
- [11] Rubinow A, Cohen AS. Skin involvement in generalized amyloidosis. A study of clinically involved and uninvolved skin in 50 patients with primary and secondary amyloidosis. *Ann Intern Med* 1978; 88: 781–785. doi:10.7326/0003-4819-88-6-781
- [12] Andrei M, Wang JC. Cutaneous light chain amyloidosis with multiple myeloma: A concise review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2019; 12: 71–81. doi:10.1016/j.hemonc.2018.09.003

- [13] Colucci G, Alberio L, Demarmels Biasiutti F et al. Bilateral periorbital ecchymoses: An often missed sign of amyloid purpura. *Hamostaseologie* 2014; 34: 249–252. doi:10.5482/HAMO-14-03-0018
- [14] Vela-Ojeda J, García-Ruiz Esparza MA, Padilla-González Y et al. Multiple myeloma-associated amyloidosis is an independent high-risk prognostic factor. *Ann Hematol* 2009; 88: 59–66. doi:10.1007/s00277-008-0554-0
- [15] Leung N, Nasr SH, Sethi S. How I Treat amyloidosis: The importance of accurate diagnosis and amyloid typing. *Blood* 2012; 120: 3206–3213. doi:10.1182/blood-2012-03-413682
- [16] Mahmood S, Palladini G, Santhorawala V et al. Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica* 2014; 99: 209–221. doi:10.3324/haematol.2013.087619

Allergologische Diagnostik 2021

P. Ziegelmayer



Allergische Erkrankungen gehören zu den häufigsten Krankheiten weltweit. Für eine geeignete Prophylaxe, Therapie und individuelle Risikoeinschätzung des Patienten ist die Kenntnis des Allergieauslösers entscheidend. Das klinische Bild allergischer Erkrankungen ist vielfältig, die korrekte Diagnosestellung oftmals eine Herausforderung, und selbst für erfahrene Allergologen ist die Frage nach dem genauen Auslöser einer Allergie oft schwierig zu beantworten.

ABKÜRZUNGEN

AIT	Allergenimmuntherapie
BAT	Basophilen-Aktivierungstest
CAP	Carrier-Polymer-System
CCD	Kohlenhydratdeterminante
IgE	Immunglobulin E
OAS	orales Allergiesyndrom
PPT	Prick-to-Prick-Test
SPT	Skin Prick-Test
tlgE	Gesamt-IgE

Diagnostik werden diese Allergene daher entweder dem Testextrakt zugesetzt (man nennt den Prozess „spiken“) oder extra getestet.

Positive Ergebnisse andererseits bedeuten nicht zwangsläufig eine klinisch relevante Allergie, sondern können auch Resultat von unspezifischen Sensibilisierungen im Zuge einer atopischen Diathese oder auf kreuzreaktive Allergene sein. Eine Sensibilisierung zieht per se keine Therapie nach sich; behandelt werden muss nur auf klinisch symptomatische Allergenen.

Allgemeine Grundlagen

Patienten werden oft mit komplexen allergologischen Fragestellungen zur Abklärung zugewiesen. Die zu differenzierenden Krankheitsbilder betreffen üblicherweise die Haut, die Atemwege und die Sinnesorgane Augen und Nase.

Merke

Die Aufgabe des Allergologen besteht darin, Unverträglichkeiten von Allergien und infektiöse von nicht-infektiösen, insbesondere allergenen Krankheitsauslösern abzugrenzen.

Diagnostisch stehen wir nicht nur vor der Frage, den Auslöser der klinischen Reaktion zuverlässig zu identifizieren, sondern auch, Testergebnisse adäquat zu interpretieren. Ein negatives Testergebnis schließt eine Sensibilisierung oder Allergie nicht aus, sondern kann u. a. durch ein Fehlen der fraglichen Allergene im Testextrakt bedingt sein, da nicht alle Allergene, die beim Patienten allergische Beschwerden auslösen, gleichermaßen gut in einem Standardverfahren aus der Allergenquelle extrahierbar und daher in ausreichender Menge in der Testlösung vorhanden sind. In der In-vitro-

FALLBEISPIEL

Anamnese

Frau M., 36 Jahre alt, klagt über eine saisonale Rhinokonjunktivitis, fallweise verbunden mit Atembeschwerden, zwischen März und Juli. Äpfel und Nüsse verursachen orale Parästhesien. Die symptomatische Therapie mit Loratadin 10 mg saisonal sowie Mometason-Nasenspray verbessert die Symptomatik, führt aber nicht zu Beschwerdefreiheit. Sie gibt weiters an, nach perioperativer i. v.-Gabe von Ampicillin + Sulbactam vor 6 Wochen ein Ganzkörpererythem gehabt zu haben.

Fragen

- Abklärung der Inhalationsallergie: Welche Immuntherapie kommt infrage?
- Zuordnung der Nahrungsmittelreaktion: sekundär pollenassoziiert?
- Bewertung der Arzneimittelreaktion: Typ I- oder Typ IV-Reaktion?

Diagnostik der Typ I-Allergie

Typ I-allergische Erkrankungen (Allergien vom Soforttyp) wie die allergische Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale und Anaphylaxie werden durch spezifisch gegen Allergene gerichtete Immunglobulin E-Antikörper (IgE-Antikörper) vermittelt, die sich sowohl im Serum als auch im Gewebe nachweisen lassen. Typische Auslöser sind Pollen, Milben, Tierepithelien, Nahrungsmittel, Insektengifte und Arzneistoffe.

PRAXIS

Prinzip

Im Praxisalltag stützt sich die Diagnostik auf drei einander ergänzende Säulen:

- die allergiespezifische Anamnese, ohne die nachfolgende diagnostische Tests nicht interpretiert werden können,
- verschiedene Hauttestverfahren:
 - Skin Prick-Test
 - Reibetest,
 - Epikutantest mit Sofortablesung
 - Scratch-Test,
 - Intrakutantest,
- serologischer Immunglobulinnachweis.

Diese werden nach Bedarf und Verfügbarkeit ergänzt durch

- Provokationstests, die die klinische Reaktivität beweisen,
- zelluläre Assays, die die zelluläre Immunreaktion nachweisen.

Diagnostik der Typ IV-Allergie

Die Typ IV-allergische Reaktion wird durch T-Zellen und ihre Mediatoren/Interleukine vermittelt. Die spezifischen T-Zellen sind zumeist dort im Gewebe zu finden, wo das Allergen einwirkt und mit einer Latenz von mehreren Stunden bis zu Tagen eine ausschließlich auf die Haut beschränkte Ekzemreaktion, eine sog. Kontaktallergie, verursacht. Etwa 3500 Auslöser, oft aus dem beruflichen Umfeld, sind bekannt; hier sind z. B. Nickel, Chrom, Kobalt, Duftstoffe, Gummi, Kunststoffe, Konservierungsmittel, Farbstoffe, Neomycin, Benzocain, Sulfonamide, Chinidin, Wollwachs, Perubalsam, Augentherapeutika, Lichtfiltersubstanzen, Desinfektionsmittel, Pflanzenschutzmittel, technische Öle oder Pflanzen zu nennen.

PRAXIS

Prinzip

Folgende diagnostische Maßnahmen dienen dem Nachweis einer Typ IV-Reaktion:

- Anamnese einer kutanen Exposition und der assoziierten kutanen Symptomatik,
- Nachweis einer spezifischen Reaktion auf der Haut entsprechend einer spezifischen Allergenprovokation mit Nachweis einer klinischen Spätreaktion nach 6–48 h, maximal bis 96 h nach Antigenkontakt:
 - Epikutantestung,
 - Atopie-Patch-Test.

Anamnese

Merke

Diagnostisch steht die spezifische Anamnese des Patienten im Vordergrund, da sie das wesentliche Kriterium für die Therapieentscheidung darstellt.

Eine Sensibilisierung per se bedeutet noch keine Allergie – erst durch die entsprechende klinische Symptomatik ergibt sich der Krankheitswert und damit die Therapieindikation. Eine Sensibilisierung kann durchaus ohne klinisches Korrelat, also stumm, bleiben und zieht somit keine Therapie nach sich. Die spezifische persönliche, familiäre und Umgebungsanamnese des Patienten erlaubt eine klinische Orientierung, die eine gezielte Diagnostik erst ermöglicht.

CHECKLISTE

Anamnese Beschwerdebild

- Was?
- Wann?
- Wo?
- Exposition Beruf/privat?
- Seit wann?
- Auslöser?
- Besserung wodurch?
- Familienanamnese?
- Vorbefunde?

Es gilt: Das Naheliegendste ist auch das Wahrscheinlichste!

Hauttest

Hauttests, insbesondere Skin Prick-Tests (SPT), stellen zuverlässige und kostengünstige Werkzeuge für Diagnose und Management IgE-vermittelter Krankheiten dar. Sie demonstrieren eine gute Korrelation mit der klinischen Reaktivität der Betroffenen und werden übli-

► **Tab. 1** Empfohlene Auswaschzeiten diverser Pharmaka vor Allergietestung [1].

Substanzgruppe	Auswaschzeit
Antihistaminika	
▪ H ₁ -Blocker	3 Tage
▪ Astemizol	90 Tage
Mastzellstabilisatoren	
▪ Ketotifen	5 Tage
Glukokortikoide	
▪ topisch (im Testareal) Langzeit	1–3 Wochen
▪ systemisch Kurzzeit < 50 mg/d Prednisolonäquivalent	3 Tage
▪ systemisch Kurzzeit > 50 mg/d Prednisolonäquivalent	1 Woche
▪ systemisch Langzeit > 10 mg/d Prednisolonäquivalent	3 Wochen
Psychopharmaka	
▪ trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin, Amitriptylin, Desipramin)	2 Wochen
▪ Neuroleptikum (Promethazin)	5 Tage

cherweise unter standardisierten Bedingungen mit kommerziell erhältlichen Extrakten oder ggf. mit nativen Substanzen durchgeführt. Ein Ergebnis liegt in wenigen Minuten vor, erlaubt aber keine Risikoabschätzung bzw. Abgrenzung genuiner von kreuzreaktiven Sensibilisierungen.

Eine Untersuchung mittels Hauttest (Skin Prick-Test, Scratch- oder Reibetest) liefert ein gutes Bild über die aktuelle Reaktionsbereitschaft des Patienten. Sie kann bereits bei Säuglingen und Kleinkindern durchgeführt werden, hier muss das Ergebnis aber bereits nach 10–15 min abgelesen werden (bei Erwachsenen nach 20 min).

Da ein Hauttest eine diagnostische Allergenexposition bedeutet, soll bei Patienten, denen eine solche nicht zumutbar ist – z. B. aufgrund einer bestehenden Hautkrankheit im Testfeld, eines instabilen Asthmas, eines hohen Risikos durch eine eventuelle anaphylaktische Reaktion, eines schlechten Allgemeinzustandes oder einer Schwangerschaft – nach Möglichkeit In vitro-Diagnostik bevorzugt eingesetzt werden.

Merke

Für die Praxis bedeutet das, dass Patienten durch das Testverfahren keiner vermeidbaren Gefährdung ausgesetzt werden dürfen und z. B. bei einer schwangeren Patientin oder Insektengiftallergikern Hauttestungen dann argumentierbar sind, wenn eine wichtige Therapieentscheidung davon abhängt und schwere anaphylaktische Reaktionen nicht zu erwarten sind.

Weiters sind Auswaschzeiten diverser Pharmaka, die das Testergebnis beeinflussen können, zu beachten (► **Tab. 1**) [1].

Skin Prick-Test

Der SPT ist das in der Praxis am häufigsten zuerst eingesetzte Testverfahren zum Nachweis der IgE-vermittelten Sensibilisierung, da er einfach, schnell, kostengünstig und sicher durchzuführen ist und bei richtiger Interpretation über eine gute Sensitivität und Spezifität verfügt. Wenn kommerzielle Extrakte guter Qualität nicht verfügbar sind, können Prick-to-Prick-Tests (PPT) mit nativen Allergenen in Erwägung gezogen werden. Um unspezifische irritative Reaktionen sicher ausschließen zu können, sollte nach Möglichkeit eine nicht allergische Kontrollperson mitgetestet werden. Für eine korrekte Interpretation essenziell ist das Mitführen einer Positiv- und Negativkontrolle. Eine Ablesung erfolgt nach 20 min, wobei als Ergebnis der mittlere Quaddel-durchmesser in Quadratmillimeter angegeben wird.

Die Nahrungsmittelstandard- und Inhalationsstandardreihen sind in ► **Tab. 2** und ► **Tab. 3** aufgelistet.

Reibetest, Epikutantest mit Sofortablesung

Bei Verdacht auf eine hochgradige Sensibilisierung und zur Testung unstandardisierter Allergenquellen können diese hoch spezifischen, aber gering sensitiven Verfahren angewandt werden, die den Patienten wenig belasten. Dieser bringt Material des verdächtigten Allergieauslösers (z. B. Haustierepithelien, Pflanzenteile, Kleidung, Lebensmittel) zur Testung mit. Beim Reibetest wird das Material zerkleinert und in ein affektfreies

► **Tab. 2** Prick-Test-Standardreihen [1]: Inhalationsstandard für Erwachsene und Kinder (Kinder *kursiv* hervorgehoben, hierbei obligate **fett** gedruckt).

Saisonal (regional unterschiedlich)	Perennial
Birke (ggf. + Erle, Hasel)	<i>Alternaria alternata</i> (fakultativ bei Kindern)
Esche (bzw. Olive)	<i>Aspergillus fumigatus</i> (fakultativ bei Kindern)
Gräser	<i>Cladosporium herbarum</i> (fakultativ bei Kindern)
Beifuß (bzw. Glaskraut)	<i>Penicillium notatum</i> (fakultativ bei Kindern)
fakultativ Platane, Zypresse	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
fakultativ Wegerich	<i>Dermatophagoides farinae</i> (fakultativ bei Kindern)
Ragweed (fakultativ bei Kindern)	Hund
	Katze
	ggf. Pferd (fakultativ bei Kindern)
	ggf. Acarus siro, Lepidoglyphus destructor, Tyrophagus putrescentiae
Kontrollen	
NaCl 0,9%	Histaminhydrochlorid 1,0%

► **Tab. 3** Prick-Test-Standardreihen [1]: Nahrungsmittelstandard für Erwachsene und Kinder (Kinder *kursiv* hervorgehoben, hierbei obligate **fett** gedruckt).

Pflanzlich	Tierisch
Apfel	Forelle
Banane	<i>Kabeljau</i> (fakultativ bei Kindern)
Erdnuss	Hühneri
<i>Haselnuss</i> (fakultativ bei Kindern)	Hühnerfleisch
Kartoffel	Kuhmilch
Reiskorn	Rindfleisch
Roggenmehl	Schweinefleisch
Sellerie	
Sojabohne	
Tomate	
Weizenmehl	
Kontrollen	
NaCl 0,9%	Histaminhydrochlorid 1,0%

Areal der Innenseite des Unterarms des Patienten kräftig eingerieben (Reibetest).

Da bei vorangegangenen schweren Reaktionen eine Kontraindikation für Allergenexpositionen, also auch solche in diagnostischen Verfahren, besteht, kann bei fehlender diagnostischer Alternative (Serologie) eine kleine Menge des wenig oder unbehandelten allergenen Materials in einer gebräuchlichen Epikutantestkammer okklusiv für 20 min auf die Haut aufgebracht und die Reaktion dann sofort abgelesen werden.

Beide Tests sind positiv, wenn innerhalb von 20 min eine Rötung und Quaddelbildung auftritt. Ihre Aussagekraft ist aber limitiert, da die zugeführte Allergenmenge nicht dosierbar und die einzelnen Allergene nicht immer bekannt sind.

Scratch-Test

Wasserlösliche Stoffe können mit 0,9%-NaCl gelöst und flüssige Stoffe direkt auf die Haut getropft und dann mit einer Prick-Lanzette oberflächlich in die Haut eingeritzt werden. Auch hier ist das Ergebnis positiv, wenn innerhalb von 20 min eine Rötung und Quaddelbildung auftritt, die naturgemäß nur qualitativ erfasst werden kann.

Intrakutantest

Der Intrakutantest kommt zur Anwendung bei hochgradigem Allergieverdacht und negativem Prick-Test bzw. zur Testung injizierbarer Allergieauslöser (z. B. Lokalanästhetika). Das frisch resuspendierte Lyophilisat wird in steigender Konzentration in die Dermis injiziert, wobei eine Crescendo-Reaktion ein korrektes positives Ergebnis anzeigt.

Merke

Dieses Verfahren ist relativ aufwendig, aber von allen Hauttestungen das sensitivste. Die Spezifität ist im Vergleich zum SPT allerdings niedriger, d. h. es werden häufiger irritative, falsch-positive Ergebnisse beobachtet.

Aus diesem Grund gibt es spezifische Testempfehlungen für jeden Allergieauslöser, wobei die Allergenkonzentration oft um den Faktor 100–1000 niedriger zu dosieren ist als bei Prick-Testlösungen [1, 2].

Epikutantest, Atopy-Patch-Test

Der Epikutantest dient dem Ausschluss bzw. Nachweis einer zellvermittelten spezifischen verzögerten Immunreaktion (Typ IV) vom Ekzemtyp (Kontaktallergie). Durch die kontrollierte Applikation von Kontaktallergenen unter standardisierten Bedingungen wird eine Kontaktsensibilisierung in Form einer umschriebenen immunologisch bedingten Ekzemreaktion nachgewiesen. Die Auswahl der Testsubstanzen richtet sich nach der Anamnese, wobei empfohlen wird, die Standardreihe der häufigsten Kontaktallergene (s. ▶ **Tab. 4** und <https://dkg.ivdk.org/>; Stand: 15.03.2021) mitzutesten [3].

Epikutantests sind relativ aufwendig, zeitintensiv und teuer, aber in der Diagnostik von Typ IV-Allergien unverzichtbar, da kein In vitro-Testverfahren existiert. Da die Durchführung und Interpretation Erfahrung erfordert, wird dieses Testverfahren üblicherweise nur in spezialisierten fachärztlichen Einrichtungen durchgeführt.

Als Vehikel für die Testsubstanzen werden üblicherweise Vaseline oder Wasser verwendet. Wo möglich, sind kommerzielle Reagenzien zu nutzen, da diese hinsichtlich Schwellenkonzentrationen standardisiert sind

und so falsch-positive (irritative oder toxische) oder -negative Ergebnisse minimiert werden können.

Merke

Die Formulierungen werden auf intakter, reizfreier Haut idealerweise am Rücken mithilfe von Epikutantestkammern okklusiv aufgeklebt. Hierbei ist darauf zu achten, den Bereich der Wirbelsäule nicht zu bekleben und die einzelnen Teststreifen nicht unmittelbar aneinander liegend zu applizieren.

Es ist mit Streureaktionen zu rechnen, die über die Begrenzung der Testfelder hinausreichen; im Falle einer Überlappung mit Reaktionen angrenzender Felder durch zu nah geklebte Testkammern wären diese nicht mehr zuverlässig interpretierbar.

Nach 48 Stunden werden die Testpflaster entfernt und die einzelnen Testfelder durch horizontale Striche voneinander abgegrenzt.

Der Epikutantest wird nach Entfernung der Testkammern nach 20 min, nach 72 und 96 Stunden abgelesen und ausschließlich anhand der klinisch-morphologischen Veränderungen als positiv beurteilt, wenn sowohl ein Erythem als auch Infiltrat, Papeln bzw. Bläschen oder Erosionen entstanden sind. Reine Erythemreaktionen sind als irritativ zu bewerten, beweisend ist eine Streureaktion. Eine Spätablesung nach 7–10 Tagen wird insbesondere bei Verdacht auf Sensibilisierungen gegenüber Kortikosteroiden, Aminoglykosiden, Formaldehyd, Formaldehydabspaltern, Formaldehydharzen, p-Phenylendiamin und Metallen empfohlen [3].

Serologie

Die In vitro-Diagnostik von IgE-vermittelten allergischen Krankheiten ist nützlich bei der Identifizierung der krankheitsauslösenden Allergenquellen und umfasst i. d. R. nicht nur die Bestimmung des Gesamt-IgE zur Abschätzung der allergischen Reaktionsbereitschaft, sondern neben spezifischen Entzündungsmarkern insbesondere die Erfassung allergenspezifischer Antikörper der Subklasse IgE. Diese können mithilfe von Tests, basierend entweder auf Extrakten der Allergenquellen oder auf nativen bzw. rekombinant hergestellten Einzelallergenen, sog. Komponenten, eruiert werden.

Nicht bei jedem Patienten ergibt sich aus der molekularen Diagnostik ein Mehrwert für die Therapieplanung, sie ist v. a. angezeigt, wenn mögliche Kreuzreaktionen eine Rolle spielen und das Risiko für schwere Reaktionen wie eine Anaphylaxie eingeschätzt werden muss. Besonders bei Patienten mit mehreren Allergien (Polyallergie) ermöglicht die Kenntnis des Sensibilisierungsmusters sowie das Wissen um die Bedeutung der jewei-

► **Tab. 4** Standardreihe der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) für Erwachsene und Kinder (*kursiv dargestellt*).

	Testsubstanz	Konzentration	Testvehikel
1	Kaliumdichromat	0,5%	(Vas.)
2	<i>Thiuram-Mix</i>	1%	(Vas.)
3	Kobalt (II)-chlorid, 6*H ₂ O	1%	(Vas.)
4	Perubalsam	25%	(Vas.)
5	<i>Kolophonium</i>	20%	(Vas.)
6	N-Isopropyl-N'-phenyl-p-phenylendiamin	0,1%	(Vas.)
7	Wollwachsalkohole	30%	(Vas.)
8	<i>Mercapto-Mix ohne MBT (nur CBS, MBTS, MOR)</i>	1%	(Vas.)
9	Epoxidharz	1%	(Vas.)
10	<i>Methylisothiazolinon</i>	0,05%	(Aqu.)
11	<i>Nickel (II)-sulfat, 6*H₂O</i>	5%	(Vas.)
12	Formaldehyd	1%	(Aqu.)
13	<i>Duftstoff-Mix</i>	8%	(Vas.)
14	Terpentin	10%	(Vas.)
15	<i>Propolis</i>	10%	(Vas.)
16	2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA)	1%	(Vas.)
17	<i>(Chlor)-Methylisothiazolinon (MCI/MI)</i>	100 ppm	(Aqu.)
18	Sandelholzöl	10%	(Vas.)
19	<i>Compositae Mix II</i>	5%	(Vas.)
20	<i>Mercaptobenzothiazol</i>	2%	(Vas.)
21	HICC (Lyral)	5%	(Vas.)
22	Iodpropinylbutylcarbamat	0,2%	(Vas.)
23	<i>Duftstoff-Mix II</i>	14%	(Vas.)
24	Sorbitansesquiöleat	20%	(Vas.)
25	<i>Ylang-ylang (I+II) Öl</i>	10%	(Vas.)
26	Jasmin absolut	5%	(Vas.)
27	Natriumlaurylsulfat (SLS)	0,25%	(Aqu.)

Abkürzungen: Aqu. = Aqua; CBS = N-Cyclohexyl-2-Benzothiazylsulfenamid; MBT = Mercaptobenzothiazol; MBTS = 2,2'-Dibenzothiazyldisulfid; MOR = 2-(4-Morpholinylmercapto) Benzothiazol; Vas. = Vaseline

ligen Allergene für die klinische Symptomatik erst eine sinnvolle und spezifische Therapieplanung, z.B. die Auswahl passender Immuntherapeutika bei Inhalations- und Insektengiftallergien.

Individuell kann die molekulare Allergiediagnostik mit einem Multiplex-Verfahren, also der simultanen Quantifizierung einer ganzen Reihe von Allergenen, hilfreich sein. Mittlerweile sind auf dem Markt verschiedene quantitative bzw. semiquantitative Assays kommerzieller Anbieter verfügbar, z. B.

- ImmunoCAP ISAC 112 (ThermoFisher Diagnostics, Uppsala, Schweden),

- ALEX² (MacroArray Diagnostics, Wien, Österreich),
- EUROLINE (Euroimmun, Lübeck, Deutschland).

Merke

V. a. für Patienten mit Polysensibilisierungen, schwerer atopischer Dermatitis, sehr hohen Gesamt-IgE-Werten, unklarer Anaphylaxie bzw. bei geringem verfügbarem Serumvolumen wird das Management durch die Kenntnis des molekularen Sensibilisierungsprofils deutlich erleichtert [4].

THERAPIE

Zur Indikationsstellung einer Allergenimmuntherapie (AIT) empfiehlt die aktuelle Leitlinie (<https://dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/>; Stand: 15. 03. 2021) den Nachweis der Hauptallergensensibilisierung, um den Erfolg einer AIT absehen zu können.

Eine Übersicht der in Deutschland zugelassenen Immuntherapeutika findet sich auf der Homepage der Zulassungsbehörde (<https://www.pei.de/DE/anzneimittel/allergene/therapie-verkehrsfahig/verkehrsfahig-node.html>; Stand: 15. 03. 2021).

FALLBEISPIEL**Testablauf**

- Abklärung der Inhalationsallergie
 - Zuordnung der Nahrungsmittelreaktion
- Die Arzneimittelreaktion soll gesondert abgeklärt werden (s. u.).
- Skin Prick-Test mit Inhalationsstandard: positiv auf Birke, Esche, Gräser, Beifuß, Ragweed, Hausstaubmilbe Der p und Hausstaubmilbe Der f.
 - tIgE: 149 kU/l
 - IgE-Testung auf:
 - Bet v 1 (Birke): 17,1 kUA/l
 - Phl p1/5 (Gras): 25,9 kUA/l
 - Esche: 0,8 kUA/l
 - Art v 1 (Beifuß): neg.
 - Amb a 1 (Traubekraut): 0,3 kUA/l
 - Hausstaubmilbe Der p: 3,5 kUA/l
 - Cor a 1 (Haselnuss): 5,3 kUA/l
 - Cor a 8 (Haselnuss): neg.
 - Cor a 9 (Haselnuss): neg.

Interpretation

Die Patientin ist polysensibilisiert auf saisonale und ganzjährige inhalative Allergieauslöser. Eine Sensibilisierung auf die Hauptallergene aus Birke und Gras ist prädominant und korreliert gut mit der klinischen Symptomatik. Eine Immuntherapie mit Gräsern und Birke ist erfolgversprechend.

Eine Haselnussensibilisierung besteht ausschließlich auf das PR-10-Protein, das kreuzreaktiv mit Bet v 1 ist – die Nussallergie ist also sekundär pollenassoziiert und nicht genuin.

Bedeutung einzelner Allergene für Soforttypallergien

Nahrungsmittelallergie**Cave**

Nahrungsmittelallergien sind im Gegensatz zu nicht immunologisch bedingten Intoleranzen dosisunabhängig – bereits kleinste Spuren können schwere Reaktionen auslösen.

Nahrungsmittelallergien können genuin oder sekundär nahrungsmittelassoziiert sein. Pollenassoziierte sekundäre Nahrungsmittelallergien werden durch kreuzreaktive hitze- und säurelabile Nahrungsmittelallergene ausgelöst und manifestieren sich daher primär als sog. orales Allergiesyndrom im oberen Gastrointestinaltrakt als z. B. oraler Pruritus, Pharynxödem oder Bauchschmerzen bzw. allgemein als Kontakturtikaria auf inneren und äußeren Kontaktflächen, üblicherweise ohne Systemreaktionen auszulösen.

Ein besonderes Gefährdungspotenzial stellen im Gegensatz dazu bei primären Nahrungsmittelallergien stabile, nicht hitze- bzw. säuredenaturierbare und in großen Mengen vorkommende Proteine dar. Von besonderer Bedeutung sind hier die Speicherproteine aus Nüssen, Hülsenfrüchten und Ölsaaten, denen ein Großteil der tödlichen Nahrungsmittelanaphylaxien zuzuschreiben sind.

Bei Speicherproteinen, nicht-spezifischen Lipid-Transfer-Proteinen, aber auch kreuzreaktiveren Antigenen wie PR-10-Proteinen oder Profilinen ist die Stabilität gegenüber Denaturierung bedeutsam für die Risikoabschätzung. Das Risikopotenzial einzelner Allergene ergibt sich somit aus

- der Allergenmenge in der Allergenquelle,
- der Allergenstabilität und
- der Zugehörigkeit zu verschiedenen Allergenfamilien.

Pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien

Sekundäre Nahrungsmittelallergien werden durch kreuzreaktive Allergene verursacht, deren Risikopotenzial üblicherweise limitiert ist, da sie hitze- bzw. verdauungslabil sind und in moderater Menge in der Allergenquelle vorkommen [5] (► **Tab. 5**). Die Denaturierbarkeit durch Erhitzung und Verdauung ist verantwortlich dafür, dass z. B. Äpfel gekocht von manchen Patienten vertragen werden, im rohen Zustand nicht. Allergene, die labil sind, also durch Kochen zerstört werden, und in geringer Menge in der Allergenquelle vorkommen, haben ein geringeres Risiko – hierzu zählen PR-10-Proteine wie z. B. Mal d 1, das Hauptallergen des Apfels, und homologe Allergene in anderen pflanzlichen Nahrungsmitteln. 70% der Birkenpollenallergiker vertragen keine Rosen-

► **Tab. 5** Kreuzreaktive Nahrungsmittelallergien [5, 6].

inhalativer Allergieauslöser	assoziierter sekundärer Nahrungsmittel-Allergieauslöser
Birke	Apfel, Nüsse, Gemüse, Soja*
Beifuß	Sellerie, Gewürze, Kamille, Sonnenblume(nhonig)*
Ragweed	Melone, Banane
Latex	Banane, Avocado, Kiwi, Maroni*
Gras	Tomate, Kartoffel
Vogelepithelien	Eigelb*
Rinderepithelien	Milch, Milchprodukte
Hausstaubmilben	Krustazeen, Schnecken*
Katzenepithelien	Schweinefleisch*
Ficus	Feige, Südfrüchte, Papain (aus Papaya)*

Für mit * markierte Nahrungsmittel sind anaphylaktische Reaktionen beschrieben

früchte wie Pfirsiche, Aprikosen oder Äpfel, aber auch keine Haselnüsse, Erdnüsse und/oder kein Soja.

Die klinische Symptomatik bleibt normalerweise limitiert auf ein orales Allergiesyndrom (OAS), vereinzelt sind aber auch schwerere klinische Systemreaktionen bei Soja, Karotte, Sellerie oder Haselnuss beschrieben.

Primäre Nahrungsmittelallergien

Genuine Nahrungsmittelallergien werden durch stabile Allergene ausgelöst, die in großen Mengen in der Allergenquelle vorhanden sind. Die Kreuzreaktivität ist limitiert auf botanisch verwandte ähnliche Allergene. Daher ist jede Allergenquelle einzeln zu testen.

Diese Allergene können für den Patienten ein erhebliches Risiko bergen und bereits in Spuren schwerste Reaktionen verursachen. Hierzu zählen vor allem Speicherproteine, wie sie in großen Mengen in Nüssen und Hülsenfrüchten vorkommen.

Cave

Nüsse, Hülsenfrüchte und Meeresfrüchte zeichnen für über 90% aller tödlichen Nahrungsmittelanaphylaxien verantwortlich.

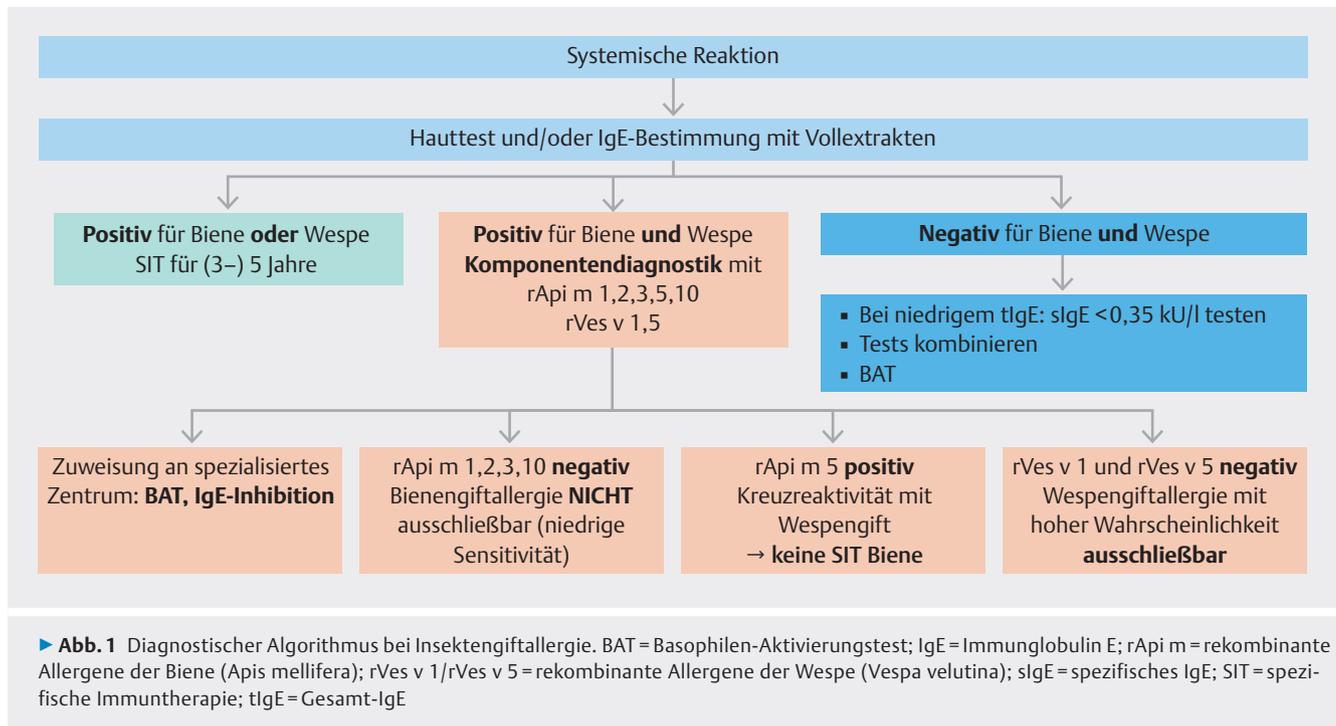
Da bei diesen Allergenquellen sowohl kreuzreaktive als auch genuine Sensibilisierungen möglich sind, erlaubt oft erst die molekulare Allergiediagnostik eine Risikoabschätzung. Eine sekundäre pollenassoziierte Erdnussallergie bspw. geht üblicherweise mit einer Sensibilisierung auf Ara h 8, einem Bet v 1-homologen PR-10-Protein, einher, wohingegen eine genuine Erdnussallergie durch Speicherproteine wie Ara h 1, 2 oder 3 verursacht wird, welche schwerste Symptome auslösen. Typische Risikoallergene (Risikomarker) für schwere allergische Nahrungsmittelreaktionen sind in ► **Tab. 6** aufgelistet:

Insektengiftallergie

Die Diagnostik und Therapieplanung bei Insektengiftallergien kann ein komplexes Problem darstellen, da wir bei einem großen Prozentsatz der Allgemeinbevölkerung verstärkte Lokalreaktionen und spezifische Sensibilisierungen ohne vorliegende Allergie finden. So ist bei Patienten mit einem Gesamt-IgE-Spiegel über 250 kU/l in ⅓ der Fälle mit einem positiven Testergebnis zu rechnen [7]. Durch ausgeprägte Kreuzreaktivitäten auf der Basis von Sequenzhomologien bzw. vorliegender kreuzreaktiver Kohlenhydratdeterminanten (sog. CCDs) finden sich bei der Hälfte der getesteten Patienten positive Testergebnisse sowohl auf Bienen- als auch auf Wespengiftallergene. Das auslösende Insekt kann in den wenigsten Fällen von den Betroffenen identifiziert werden. Die molekulare Allergiediagnostik kann in diesen Fällen genuine Sensibilisierungen identifizieren und die Entscheidung für die passende Immuntherapie erleichtern helfen (► **Abb. 1**).

Inhalationsallergien

Inhalative Allergien wie Rhinitis allergica und Asthma bronchiale sind zu einem erheblichen Prozentsatz durch ganzjährige Allergenquellen wie Milben, Feltiere und Schimmelsporen verursacht. So verzeichnen wir in Europa Sensibilisierungsraten von über 30% für Hausstaubmilben und rund 27% für Feltiere [9], weltweit erreichen die Zahlen in einzelnen Regionen sogar noch höhere Werte. Üblicherweise liegen ganzjährige Sensibilisierungen hinter Gräser- und Baumpollen an 3. Stelle. Im Gegensatz zu Pollenallergien, die primär mit Heuschnupfen und ggf. sekundären Nahrungsmittelallergien assoziiert sind, verursachen ganzjährige Allergenquellen Asthma bronchiale und finden sich bevorzugt auch bei Patienten mit atopischer Dermatitis [10].



► **Tab. 6** Risikomarker für schwere anaphylaktische Reaktionen aus pflanzlichen und tierischen Nahrungsmitteln.

Pflanzliche Allergenquelle	Allergene		Tierische Allergenquelle	Allergene
	nsLTP	Speicherprotein		
Haselnuss	Cor a 8	Cor a 9/Cor a 14	Fleisch	Alpha-Gal (Galaktose-alpha-1,3-Galaktose)
Paranuss		Ber e 1	Hühnerei	Gal d 1 (Ovomucoid)
Walnuss	Jug r 3	Jug r 1	Milch	Bos d 8 (Kasein)
Cashew		Ana o 3		
Erdnuss	Ara h 9	Ara h 1/Ara h 2/Ara h 3		
Soja		Gly m 5/Gly m 6		
Pfirsich	Pru p 3			
Apfel	Mal d 3			
Weizen	Tri a 14	Tri a 19 (Omega-5-Gliadin)/Gliadin		

THERAPIE

Da nach Möglichkeit als Erstmaßnahme eine Allergenkenz angestrebt wird, ist die symptomverursachende Allergenquelle zu identifizieren und zu meiden. Unabhängig von der Natur der Sensibilisierungen wird dies mit der Zahl positiver Testergebnisse jedoch zunehmend schwieriger. Kreuzreaktive Allergene herauszufiltern und von den primären Allergieauslösern abzugrenzen ist daher wesentlich, auch im Hinblick auf eine allergenspezifische Immuntherapie.

Pollenallergie

Pollenallergien sind durch inhalative saisonale Allergene bedingt, die primär mit Heuschnupfen und ggf. mit sekundären Nahrungsmittelallergien assoziiert sind, was bei 70% der Birkenpollenallergiker der Fall ist. Gerade bei saisonalen Allergien können überlappende Blühzeiten und Kreuzreaktivitäten interpretatorisch schwierig werden, wenn mehrere positive Extrakttests vorliegen. Kreuzreaktivitäten können durch botanische Verwandtschaft der inhalativen Allergenquellen genauso entstehen wie durch Panallergene wie Profilin und Polcalcine, die wir bei bis zu 20% bzw. 7% unserer Patienten finden. Polcalcine sind kalziumbindende Pro-

teine, welche in verschiedensten Pollenarten vorkommen können, während Profilin in allen eukaryotischen Zellen, also nicht nur in sämtlichen Pollenarten, sondern darüber hinaus in vielen pflanzlichen Nahrungsmitteln vorkommen. So können beide Proteine zu Kreuzreaktionen führen.

Cave

Sekundäre Nahrungsmittelallergien werden durch die spezifische Immuntherapie nicht automatisch mitbehandelt, da kreuzreaktive Allergene in Therapieextrakten schlecht repräsentiert sind.

Merke

Gräserpollen gehören zu den primären Allergieauslösern und wichtigsten Heuschnupfenverursachern. Alle Spezies sind hoch kreuzreaktiv, im Hinblick auf die klinische Bedeutung sind jedoch geografische Unterschiede zu beachten.

Kräuterpollenallergien treten als sekundäre Allergieauslöser am ehesten bei bereits auf andere Allergene sensibilisierten Personen auf. Beifuß und beifußblättrige Ambrosie (Traubenkraut) sind kreuzreaktiv und haben überlappende Blühzeiten; hier ist die Suche nach dem primären Auslöser und somit die Abklärung mittels molekularer Allergiediagnostik wichtig, da für die krankheitsverursachende Allergenquelle und nicht für die kreuzreaktive eine Immuntherapie angestrebt wird.

Ganzjährige Allergien

Milben

Milbenallergene werden intensiv beforscht, die wenigsten davon sind jedoch momentan als Testallergene nutzbar. Für rund ein Dutzend der bekannten Milbenallergene haben wir Assays zur Verfügung, die wir zumindest in Multiplex-Verfahren nutzen können. Aus den aktuell verfügbaren Studiendaten ist klar erkennbar, dass für Patienten zumindest 6 dieser Allergene allergologisch relevant sein dürften. In einer rezenten Studie aus Wien konnte gezeigt werden, dass unter 150 pädiatrischen Patienten deutliche Unterschiede zwischen asthmatischen und nicht-asthmatischen Kindern bestanden: Die Asthmapatienten hatten ein deutlich breiteres Sensibilisierungsprofil, erkannten also erheblich mehr unterschiedliche Allergene als die Nicht-Asthmatiker, und entwickelten auch deutlich höhere IgE-Spiegel [11].

Merke

Die zwei wichtigsten Hausstaubmilben *Dermatophagoides pteronyssinus* und *Dermatophagoides farinae* sind hoch kreuzreaktiv, etwa 95 % aller Patienten haben Antikörper auf beide Milbenspezies.

Zur Routinediagnostik stehen uns derzeit 4 Allergene zur Verfügung: die Hauptallergene der Gruppen 1,2 und 23 sowie ein Muskelprotein, welches kreuzreaktiv mit Shrimps ist und auf das etwa 10 % der Milbenallergiker sensibilisiert sind. Wichtig für eine erfolgreiche Immuntherapie ist allerdings, dass die Allergene, auf die ein Patient sensibilisiert ist, auch in ausreichender Menge im Impfpräparat enthalten sind.

Zur Herstellung von Milbenextrakten werden unterschiedliche Rohstoffe verwendet, die sich in ihrer Zusammensetzung erheblich unterscheiden können [12]: Milbengesamtextrakte enthalten das allergene Material nicht nur der Milben, sondern auch ihrer gesamten Exkremente, was zu einer quantitativen Dominanz von Gruppe 1-Allergenen führt. In Extrakten gewaschener Milben, bei denen nur gereinigte Milbenkörper extrahiert wurden, ist das Verhältnis von Körper- und Kot-Allergenen meistens ausgewogen. Allerdings ist damit eine ausreichende Konzentration anderer relevanter Allergene für die Immuntherapie noch nicht gewährleistet – um dem zu begegnen, liegt ein Forschungsfokus derzeit auf der Entwicklung rekombinanter Impfstoffe, in denen die für die Patienten wichtigen Allergene in ausreichender Menge und gleichbleibender Qualität enthalten sein sollen.

Felltierallergie

Felltierallergien stellen sich ähnlich komplex dar: Felltierallergene, speziell der Katze, finden sich quasi ubiquitär, also auch im öffentlichen Bereich, spezifische IgE-Antikörper sind bereits im Kleinkindalter nachweisbar. Es konnte aber in der Vergangenheit zumindest für Hund und Rind zweifelsfrei bewiesen werden, dass regelmäßiger Kontakt zur Entwicklung einer immunologischen Toleranz führt.

Felltiere besitzen ein sehr breites und in ihrer quantitativen Zusammensetzung stark schwankendes Allergemuster. Etliche ähnlich strukturierte Allergene finden sich in fast allen Felltieren – eine zumindest serologische Kreuzreaktivität ähnlicher Allergene konnte in einzelnen aktuellen Studien bereits gezeigt werden.

Zwei kreuzreaktive Gruppen lassen sich hier herauskristallisieren:

- die der Serumalbumine, Minorallergene mit unterschiedlicher klinischer Relevanz, und
- die der Lipocaline [13].

Lipocaline sind häufig Hauptallergene und primäre Allergieauslöser, sie sind aber deshalb von besonderem Interesse, da sie mit Asthma bronchiale assoziiert werden. So zeigen besonders Kinder mit schwerem Asthma oft Sensibilisierungen gegen mehrere unterschiedliche Lipocaline [14]. Unklar war allerdings bisher, ob multiple Lipocalin-Sensibilisierungen ausschließlich als sero-

logische Kreuzreaktivitäten zu bewerten sind oder ob hier auch eine klinische Bedeutung gegeben ist.

In einer aktuellen klinischen Studie in Wien wurde diese Fragestellung beleuchtet. U. a. konnte eine Assoziation zwischen Lipocalinen von Katze und Pferd hergestellt werden, die auch klinisch relevant sein dürfte: wohl entwickelten die Patienten höhere spezifische IgE-Spiegel auf das Tier, mit dem sie regelmäßig Kontakt hatten, waren aber unabhängig von einer Exposition auch klinisch reaktiv auf das kreuzreaktive Tier.

Schimmelsporen

Schimmelsporenallergien sind mit Sensibilisierungsraten im einstelligen Bereich weit seltener und gehören zu den sekundären Allergien im Gegensatz zu primären Allergien gegen Birke oder Milbe; sie sind nichtsdestotrotz aber potente Asthmaauslöser.

Der betreuende Arzt steht vor nicht zu unterschätzenden Problemen sowohl im diagnostischen als auch im therapeutischen Bereich: In der Fülle verschiedener Spezies sind nur wenige als allergologisch relevant definiert – in unseren Breiten finden wir *Alternaria* spp. und sehr viel seltener noch *Aspergillus* spp. als Verursacher von Asthma bronchiale, v. a. im angloamerikanischen Bereich wird hier noch *Penicillium* spp. in Assoziation mit Asthma bei Kindern genannt. *Cladosporium herbarum* wird gelegentlich positiv getestet, verursacht aber kaum je mehr als eine allergische Rhinopathie.

PRAXIS

Tipp

Ein deutlicher Zusammenhang scheint mit der Umgebungsexposition zu bestehen – hier gilt die Faustregel, die sich wie ein roter Faden durch die Literatur zieht: Wenn ich es rieche, ist es relevant! Schimmelpilzsporenproben sind eigentlich immer positiv, ohne aber für eine klinische Symptomatik verantwortlich zu sein. Erst in Konzentrationen, die hoch genug sind, um einen modrigen Geruch zu erzeugen, werden sie klinisch bedeutsam [15].

Die diagnostischen und therapeutischen Probleme ergeben sich aus der Heterogenität des biologischen Materials – so ist es nahezu unmöglich, Test- und Therapieextrakte gleichbleibender Qualität zu erzeugen. Hinzu kommt die ausgeprägte Kreuzreaktivität zwischen den verschiedenen Spezies. Dies ist einer der Gründe, warum inzwischen mehr als die Hälfte aller Diagnostika zur Haut- und Provokationstestung vom Markt verschwunden sind. Hilfreich ist hier lediglich der prädiktive Wert hochpositiver Testergebnisse: Ein spezifischer IgE-Spiegel über 17,4 kU/l (entspricht CAP-Klasse 4)

sagt mit 99%-iger Wahrscheinlichkeit eine klinische Reaktivität voraus [16]; die Testsensitivität des Hauptallergens aus *Alternaria* Alt a 1 wird mit 80% angegeben.

FALLBEISPIEL

Arzneimittelreaktion

Die Arzneimittelreaktion wird gesondert abgeklärt:

- Ein Skin Prick-Test mit Ampicillin/Sulbactam (1:10) ist negativ.
- Ein konsekutiv durchgeführter Intrakutantest mit Ampicillin/Sulbactam (1:100) ist negativ.
- Ein Epikutantest mit Ampicillin/Sulbactam (1:10) zeigt eine persistierende Erythemreaktion zu allen Ablesezeitpunkten (► **Abb. 2**).

Interpretation

Eine IgE-medierte Soforttypreaktion kann ausgeschlossen werden. Somit besteht für die Patientin kein Anaphylaxierisiko.

Im Epikutantest zeigt sich eine Typ IV-Reaktion. Alternative Therapieoptionen erlauben ein zukünftiges Ausweichen auf nicht-kreuzreaktive Antibiotika.



► **Abb. 2** Hauttestung auf Ampicillin/Sulbactam am rechten Unterarm. Bei negativem Prick- und Intrakutantest zeigt sich im Epikutantest bereits nach 24 h eine deutliche Erythemreaktion, die als positiv bewertet wird.
 – = Prick-Test – Negativkontrolle
 + = Prick-Test – Positivkontrolle
 IC = Intrakutantest
 ECT = Epikutantest
 PT = Skin Prick-Test

Weitere Testverfahren, die nicht zur täglichen Routine zählen

Zelluläre Assays (Basophilen-Aktivierungstest [BAT])

Zelluläre Assays messen definierte Funktionen von Effektorzellen innerhalb der allergischen Kaskade und spielen eine zunehmende Rolle in der In vitro-Allergie-

diagnostik. Das ist u. a. von Interesse bei nicht eindeutigen, diskrepanten und/oder negativen Ergebnissen anderer In vitro- und In vivo-Tests. V. a. in der Diagnostik unklarer Anaphylaxien und Medikamentenreaktionen gewinnt der Basophilen-Aktivierungstest (BAT) zunehmend an Bedeutung. Basophile sind wie Mastzellen wichtige Effektorzellen der Soforttypreaktion, deren Degranulation mittels Durchflusszytometrie quantifiziert werden kann. Bei Medikamentenallergie fehlen häufig validierte In vitro- und Hauttests; hier konnte ein diagnostischer Nutzen des BAT in der Abklärung von Soforttypreaktionen auf Muskelrelaxanzien, Beta-laktame und Fluorchinolone sowie Röntgenkontrastmittel gezeigt werden [17, 18].

Die Sensitivität liegt i. d. R. zwischen 50 und 60 %, und die Spezifität beträgt 80 % (mit Ausnahme von Fluorchinolonen, wo die Sensitivität niedriger liegt) [19]. Aktuell scheint der BAT die einzige zuverlässige Technik zur Diagnose von IgE-vermittelter Opioid-Überempfindlichkeit zu sein [20].

Provokationstest

Organspezifische Provokationen, z. B. als allergenspezifische nasale bzw. konjunktivale oder unspezifische bzw. spezifische bronchiale Tests können in der Praxis durchgeführt werden. Resuspendierte lyophilisierte Allergenextrakte bzw. native Allergenquellen (Nahrungsmittel) werden eingesetzt, um die klinische Relevanz der IgE-vermittelten Sensibilisierung, die bereits im Hauttest oder in der Serologie nachgewiesen wurde, zu zeigen. Eine Allergen-Provokationstestung ist dann indiziert, wenn die Therapieindikation anhand klinischer Vorgeschichte, Hauttests und spezifischer IgE-Bestimmung nicht sicher gestellt werden kann bzw. etwaige therapeutische Konsequenzen weitreichende Folgen für den Patienten haben, etwa

- Allergenkarenzmaßnahmen wie Umbau des Hauses,
- Anwendung teurer Hydrolysatnahrungen,
- Indikationsstellung für die Hyposensibilisierungstherapie,
- negative Folgen für Berufsausbildung etc.

Bei einem nicht unerheblichen Prozentsatz der Patienten mit chronischer Rhinopathie weist die Anamnese auf eine Inhalationsallergie hin, die Standardallergietests bleiben aber negativ. Hier kann eine sog. „lokale allergische Rhinitis“ zuverlässig nur mittels Provokationstest ausgeschlossen werden. Da leitliniengerechte Provokationstestverfahren aufwendig sind und Erfahrung erfordern, bleibt ihre Durchführung spezialisierten Einrichtungen vorbehalten.

KERNAUSSAGEN

- Allergische Erkrankungen gehören weltweit zu den häufigsten Krankheiten. Für ein angemessenes Management ist die Kenntnis des Allergieauslösers von entscheidender Bedeutung.
- Das klinische Bild allergischer Erkrankungen ist vielfältig, und die korrekte Diagnose ist oft eine Herausforderung.
- Der Allergologe muss Unverträglichkeiten von Allergien und Infektionskrankheiten von nicht infektiösen Auslösern unterscheiden. Die Testergebnisse müssen entsprechend interpretiert werden, um Sensibilisierungen von Allergien zu unterscheiden.
- Die Anamnese ist nach wie vor das wichtigste diagnostische Mittel, ohne das alle weiteren Testverfahren nicht interpretierbar sind.
- Prick-Tests (SPT) sind die am häufigsten angewandte Methode zum Nachweis von IgE-Antikörpern, da sie einfach, schnell und kosteneffizient durchzuführen sind.
- Typ IV-Reaktionen der Haut werden ausschließlich im Hauttestverfahren dokumentiert.
- In vitro-Tests, einschließlich molekularer Allergiediagnostik, entweder im Singleplex- oder in Multiplexverfahren, und funktionelle Tests, wie z. B. Basophil-Aktivierungstests und Provokationstests helfen dabei, das Reaktionsprofil des Patienten besser zu definieren, um eine Risikoabschätzung und Therapieentscheidung treffen zu können.

Schlüsselwörter

Typ I-Allergie, Typ IV-Allergie, Hauttest, Komponentendiagnostik

Interessenkonflikt

Erklärung zu finanziellen Interessen

Forschungsförderung erhalten: ja, von einer anderen Institution (Pharma- oder Medizintechnikfirma usw.); Honorar/geldwerten Vorteil für Referententätigkeit erhalten: ja, von einer anderen Institution (Pharma- oder Medizintechnikfirma usw.); Bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger: ja, von einer anderen Institution (Pharma- oder Medizintechnikfirma usw.); Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Nicht-Sponsor der Veranstaltung): ja; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Sponsor der Veranstaltung): nein.

Erklärung zu nicht-finanziellen Interessen

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren



Petra Zieglmayer

Dr. med., Allergologin und Fachärztin für HNO. Sie forscht seit 25 Jahren im Bereich molekularer Allergologie und der Entwicklung neuer Therapien. Derzeit ist sie Dozentin und Leiterin des Studienprogramms „Klinische Immunologie und Allergologie“ an der Karl-Landsteiner-Universität Krems, Leiterin der Forschungsgruppe der Vienna Challenge Chamber, Gerichtsgutachterin und Lektorin im PhD-Programm der Medizinischen Universität Wien.

Korrespondenzadresse

Dr. Petra Zieglmayer
Hütteldorferstraße 44
1150 Wien
Österreich
E-Mail: petra@zieglmayer.at

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Dr. med. Petra Zieglmayer, Wien.

Literatur

- [1] Ruëff F, Bergmann KC, Brockow K et al. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) in Abstimmung mit dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA), dem Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA). *Allergo J* 2010; 19: 402–415
- [2] Ansotegui I, Melioli G, Canonica GW et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Org J* 2020; 13: 100080
- [3] Mahler V, Nast A, Bauer A et al. S3 guidelines: Epicutaneous patch testing with contact allergens and drugs – Short version, Part 1. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17: 1076–1093
- [4] Passalacqua G, Melioli G, Bonifazi F et al. (Italian ISAC Study Group). The additional values of microarray allergen assay in the management of polysensitized patients with respiratory allergy. *Allergy* 2013; 68: 1029–1033
- [5] Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy* 2015; 70: 1079–1090
- [6] Hemmer W, Sesztak-Greinecker G, Wantke F et al. Sekundäre Nahrungsmittelallergien. *Öst Arztz* 2006; 21: 28–38
- [7] Sturm GJ, Schuster C, Kranzelbinder B et al. Asymptomatic sensitization to hymenoptera venom is related to total immunoglobulin E levels. *Int Arch All Immunol* 2009; 148: 261–264
- [8] Sturm GJ, Arzt-Gradwohl L, Varga EM. Medical algorithms: Diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2019; 74: 2016–2018
- [9] Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G et al. GA (2)LEN skin test study I: GA (2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy* 2009; 64: 1498–1506
- [10] Chivato T, Valovirta E, Dahl R et al. Allergy, living and learning: diagnosis and treatment of allergic respiratory diseases in Europe. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 168–179
- [11] Resch Y, Michel S, Kabesch M et al. Different IgE recognition of mite allergen components in asthmatic and nonasthmatic children. *J Allerg Clin Immunol* 2015; 136: 1083–1091
- [12] Casset A, Mari A, Purohit A et al. Varying allergen composition and content affects the in vivo allergenic activity of commercial dermatophagoides pteronyssinus extracts. *Int Arch Allerg Immunol* 2012; 159: 253–262
- [13] Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M et al. Allergy to furry animals: new insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allerg Clin Immunol* 2014; 135: 616–625
- [14] Konradsen JR, Nordlund B, Onell A et al. Severe childhood asthma and allergy to furry animals: refined assessment using molecular-based allergy diagnostics. *Pediatr Allerg Immunol* 2014; 25: 187–192
- [15] Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR et al. Indoor fungal diversity and asthma: A meta-analysis and systematic review of risk factors. *J Allerg Clin Immunol* 2015; 135: 110–122
- [16] Fernández C, Bevilacqua E, Fernández N et al. Asthma related to *Alternaria* sensitization: an analysis of skin-test and serum-specific IgE efficiency based on the bronchial provocation test. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 649–656
- [17] Mangoldt EA, Van Gasse AL, Decuyper I et al. In vitro diagnosis of immediate drug hypersensitivity: should we go with the flow. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 168: 3–12
- [18] Ebo DG, Faber M, Elst J et al. In vitro diagnosis of immediate drug hypersensitivity during anesthesia: a review of the literature. *J Allerg Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1176–1184
- [19] Van Gasse AL, Sabato V, Uyttebroeck AP et al. Immediate moxifloxacin hypersensitivity: is there more than currently meets the eye? *Allergy* 2017; 72: 2039–2043
- [20] Van Gasse AL, Hagendorens MM, Sabato V et al. IgE to poppy seed and morphine are not useful tools to diagnose opiate allergy. *J Allerg Clin Immunol Pract* 2015; 3: 396–399

Bibliografie

Akt Dermatol 2021; 47: 216–230

DOI 10.1055/a-1307-9608

ISSN 0340-2541

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist in der Regel 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Den genauen Einsendeschluss finden Sie unter <https://cme.thieme.de/>. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <https://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter <https://eref.thieme.de/CXG2TKG> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zur Startseite des Wissenstests.

VNR 2760512021160210054



Frage 1

Welche diagnostische Information ist für die Therapieplanung unabdingbar?

- A Nachweis der Hauptallergensensibilisierung
- B Kenntnis des tIgE
- C Allergianamnese
- D Skin Prick-Test
- E zelluläre Reaktivität, erhoben mit dem Basophilen-Aktivierungstest (BAT)

Frage 2

Um eine allergische Rhinokonjunktivitis, eine klassische IgE-vermittelte Typ I-Reaktion, klinisch einfach abzuklären, führen Sie welchen Hauttest durch?

- A Intrakutantest
- B Epikutantest
- C Kälteprovokationstest
- D Skin Prick-Test
- E Patch-Test

Frage 3

Eine Ablesung des Epikutantests erfolgt üblicherweise ...

- A 24 und 48 h nach Entfernung der Testkammern
- B 20 min, 72 h und 96 h nach Entfernung der Testkammern
- C sofort nach Entfernung der Testkammern
- D 7 Tage nach Entfernung der Testkammern
- E nur bei Auftreten einer Streureaktion

Frage 4

An welcher Körperregion führt man einen Epikutantest typischerweise durch?

- A am Rücken
- B am Oberarm
- C am Unterarm
- D am Oberschenkel
- E am Bauch

Frage 5

Welche positiv getesteten Allergenquellen müssen behandelt werden?

- A Pollen
- B Milbe
- C Soja
- D alle
- E nur die, auf die der Patient reagiert

Frage 6

Welche Substanzgruppe stellt die wichtigsten Asthmaauslöser unter den Felltierallergenen dar?

- A Serumalbumine
- B Profiline
- C Argininesterasen
- D Lipocaline
- E Polcalcine

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung ...

Frage 7

Für welche Fragestellung ist eine molekulare Allergiediagnostik sinnvoll?

- A zur Verlaufskontrolle der Immuntherapie
- B zur Risikoabschätzung bei Nahrungsmittelintoleranzen
- C zur Evaluierung von Kreuzreaktivitäten bei Polyallergie
- D bei schwerer Kontaktallergie
- E zum Ausschluss einer Allergie

Frage 8

Wie werden Testverfahren zur simultanen Bestimmung von IgE gegen mehrere Allergene bezeichnet?

- A Screening-Tests
- B Singleplex-Tests
- C Komplex-Tests
- D Multiplex-Tests
- E Cineplex-Tests

Frage 9

Für welche Fragestellung ist eine Multiplex-Diagnostik sinnvoll?

- A zur Abschätzung der klinischen Relevanz von Sensibilisierungen auf Inhalationsallergene
- B zum Ausschluss von Allergien bei Nahrungsmittelunverträglichkeiten
- C bei unklarer Anaphylaxie
- D bei schwerer Kontaktallergie
- E zum Ausschluss von Allergien bei atopischer Diathese

Frage 10

Wann kann ein nasaler oder konjunktivaler Provokationstest sinnvoll sein?

- A bei Verdacht auf lokale Allergie
- B bei Fehlen von Hauttest und Anamnese
- C wenn therapeutische Konsequenzen geplant sind
- D nur bei positiven Vortestresultaten
- E nur bei Polyallergikern

Handekzem

Update Berufsdermatologie

Die Berufsdermatologie ist ein komplexes Gebiet mit einer Reihe rechtlicher Aspekte, die es in der Praxis zu beachten gilt.

Die Inkraftsetzung der neuen BK-Rechtsänderung (BK: Berufskrankheit) hat Auswirkungen auf die dermatologische Praxis: Historisch wurde erstmals mit der 3. Verordnung der BK-Liste vom 16. 12. 1936 „schwere oder wiederholt rückfällige berufliche Hauterkrankungen, die zum Wechsel des Berufs oder zur Aufgabe jeder Erwerbsarbeit führen“ als Berufskrankheit eingeführt. Seitdem war der Unterlassungszwang Bestandteil der späteren BK 5101. Im Sommer 2020 wurde ein Gesetz erlassen, aus dem hervorgeht, dass der Unterlassungszwang gestrichen wird. Dieses Gesetz ist zum 01. Januar 2021 in Kraft getreten. Durch die Rechtsänderung haben Patienten nun mehr Ansprüche – auch auf außerbudgetäre Leistungen. Ein essenzieller Teil der therapeutischen Maßnahmen ist die Basistherapie. „Wichtig

ist es zu wissen, dass die Basistherapie von der Berufsgenossenschaft übernommen wird!“, so Prof. Christoph Skudlik, Osna-brück. Als Basistherapie sind pflegende und rückfettende Externa ein zentraler Bestandteil des Behandlungskonzepts. Die Basistherapie sollte bei jedem Schweregrad der Erkrankung sowie auch in symptomfreien Intervallen erfolgen, da die vollständige Wiederherstellung der Barrierefunktion erst mehrere Wochen nach klinischer Abheilung eines Kontaktekzems zu erwarten ist. Die Basistherapie ist von den beruflichen Hautschutzmitteln zu unterscheiden. Die Empfehlungen von beruflichen Hautmitteln bedürfen Kenntnisse über potenzielle berufliche Einwirkungen, weshalb nicht der Dermatologe, sondern der Arbeitgeber – sinnvollerweise in Abstimmung mit dem Betriebsarzt – diese zur Verfügung stellen muss. Demnach gilt es, die Produkthanforderungen individuell zu bestimmen. Darunter

können bspw. schnelles Einziehen in die Haut und die Galenik zählen. Je nach Erkrankungsbild muss individuell entschieden werden, welches Präparat benötigt wird und was dieses leisten soll. Die häufigste Berufskrankheit ist das Handekzem. Dieses geht mit einer defekten oder stark angegriffenen Hautbarriere einher, die Entzündungen, Risse und Rhagaden nach sich ziehen kann. Neben den Inhaltsstoffen kommt es bei der Therapie und Basispflege auch auf die Galenik an. Patienten, die an einem trockenen Handekzem leiden, benötigen eine fettende Creme. Patienten mit einem dyshidrosiformen Handekzem profitieren hingegen von dünneren Lotionen, die nicht stark fetten.

Nach einer Pressemitteilung (La Roche Posay)

Psoriasis

Proaktives Management bei Psoriasis bietet Vorteile

Nach erfolgreicher Initialtherapie der Psoriasis vulgaris mit einer topischen Behandlung kann eine proaktive Erhaltungstherapie Vorteile gegenüber einer reaktiven Schubtherapie bieten.

Da die Expression psoriasisassoziierter Gene unter topischer Therapie nicht vollständig normalisiert wird, ist das läsionale Gedächtnis psoriatischer Haut weiterhin aktiv, erläuterte Dr. Florian Schenck, Hannover, bei einer Presseveranstaltung¹. So treten die Plaques i. d. R. in Abstand von Wochen, Monaten oder Jahren nach Absetzen der Therapie an denselben Lokalisationen wieder auf. Weiterhin begünstigen externe Trigger wie Infektionen, Stress, Medikamente (z.B. Lithium, Beta-Blocker und nicht steroidale entzündungshemmende Arzneimittel) sowie hormonale Veränderungen einen Rückfall. Um das Wiederauftreten von Plaques hinauszuzögern, empfahl Prof. Andreas Körber, Essen, nach erfolgreicher Initialtherapie (z.B. mit der Fixkombination aus Calcipotriol (Cal)

und Betamethason (Bet)² 1-mal täglich) direkt in eine Erhaltungstherapie (z.B. Fixkombination Cal/Bet 1- bis 2-mal wöchentlich) überzugehen. „Die Erhaltungstherapie ermöglicht den Patienten eine längere schubfreie Zeit mit einer vergleichsweise einfachen topischen Therapie. Je nach Phase der Erkrankung können die Patienten zwischen Initial- und Erhaltungstherapie wechseln“, erläuterte Prof. Körber. Eine gute Aufklärung sowie digitale Erinnerungshilfen können Patienten unterstützen, die Therapie regelmäßig und korrekt anzuwenden. Eine reduzierte Anwendung (z.B. 1- bis 2-mal wöchentlich) in der schubfreien Zeit auf Hautarealen, die zuvor Plaques ausgebildet hatten, kann Vorteile bieten, was Ergebnisse der PSO-LONG-Studie untermauern. So senkte die proaktive Erhaltungstherapie (Fixkombination Cal/Bet 2-mal wöchentlich) das Risiko eines 1. Rezidivs signifikant um 43% im Vergleich zur reaktiven Therapie mit Vehikel. Damit verlängerte sich die Zeit bis

zum 1. Rezidiv im Mittel um 26 Tage. Dementsprechend berichteten Patienten unter proaktivem Management während der Erhaltungstherapie signifikant höhere mittlere Werte in Bezug auf DLQI (Dermatology Life Quality Index, 15%) und PSI (Psoriasis Symptom Inventory, 15%).

Dr. Christine Willen, Köln

- 1 Virtuelle Pressekonferenz: „Weil topisch nicht gleich topisch ist: Enstilar® Sprühschaum bei Psoriasis“, März 2021, Veranstalter: Leo Pharma GmbH
- 2 Enstilar®, Leo Pharma GmbH, Neu-Isenburg

Nach Angaben der Industrie

Aktuelle Dermatologie

47. Jahrgang



Die Aktuelle Dermatologie erscheint mit 12 Ausgaben in 10 Heften pro Jahr.
ISSN (Print): 0340-2541
eISSN: 1438-938X

Copyright & Ownership

Wenn nicht anders angegeben: © 2021. Thieme. All rights reserved. Die Zeitschrift *Aktuelle Dermatologie* ist Eigentum von Thieme. Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Schriftleitung

Prof. Dr. med. Christiane Bayerl, Klinik für Dermatologie und Allergologie Wiesbaden, Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken, Lehrkrankenhaus der Universität Mainz, Ludwig-Erhard-Str. 100, 65199 Wiesbaden
E-Mail: Christiane.Bayerl@helios-gesundheit.de

Die Herausgeber sind nicht verantwortlich für die Rubrik „Forum der Industrie“ sowie für in der Zeitschrift enthaltene Anzeigen und Beilagen.

Verlag

Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart oder Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel.: +07 11 8931-0, Fax: +07 11 8931-298
www.thieme.de, www.thieme.de/derma
www.thieme-connect.de/products,
Web-App: www.thieme.de/eref-app

Redaktion

Sie erreichen die Redaktion unter: derma.impressum@thieme.de
V.i.S.d.P.: Sabine Görlich-Gündüz, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil

Thieme Media
Pharmmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH
Andreas Schweiger, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart oder Postfach 30 08 80, 70448 Stuttgart
Tel.: +07 11 8931-245, Fax: +07 11 8931-470
E-Mail: andreas.schweiger@thieme-media.de

Produktionsmanagement

Tel.: +07 11 8931-540, Fax: +07 11 8931-393
E-Mail: Helene.Herd@thieme.de

Abonentenservice

Wir bitten unsere Abonnenten, Adressänderungen dem Abonentenservice mitzuteilen, um eine rei-

nungslose Zustellung der Zeitschrift zu gewährleisten.

Tel.: +07 11 8931-321, Fax: +07 11 8931-422,
https://kundenservice.thieme.de

Die Inhalte der Zeitschrift stehen online in Thieme connect zur Verfügung (www.thieme-connect.de/products). Der Zugang ist für persönliche Abonnenten im Preis enthalten.

Über kostenpflichtige Zugangsmöglichkeiten und Lizenzen für Institutionen (Bibliotheken, Kliniken, Firmen etc.) informiert Sie gerne unser Institutionales Sales Team, E-Mail: esales@thieme.de.

Warenbezeichnungen und Handelsnamen

Marken, geschäftliche Bezeichnungen oder Handelsnamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Handelsnamen handelt.

Informationen für unsere Autoren

Manuskriptrichtlinien und andere Informationen für Autoren entnehmen Sie bitte den Autorenhinweisen unter dem Reiter „Autoren“ auf www.thieme.de/derma. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die noch nicht anderweitig veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht worden sind.

Bitte beachten Sie: Wir können keine Abbildungen annehmen, die bereits in Büchern, Zeitschriften oder elektronischen Produkten anderer Anbieter publiziert worden sind oder an denen ein Dritter Nutzungsrechte hat (z.B. Arbeitgeber). Der Grund: Auch gegen Lizenzgebühr ist es kaum noch möglich, die Nutzungsrechte in dem für uns erforderlichen Umfang zu erhalten. Bitte zahlen Sie deshalb keine Lizenzgebühren (z.B. bei „RightsLink“/Copyright Clearance Center) – auch die Standard-Lizenzverträge von „Creative Commons“ sind für eine Publikation leider nicht ausreichend.

Diese Zeitschrift bietet Autoren die Möglichkeit, ihre Artikel gegen Gebühr in Thieme connect für die allgemeine Nutzung frei zugänglich zu machen. Bei Interesse wenden Sie sich bitte an: derma.impressum@thieme.de

For users in the USA

Authorization of photocopy items for internal or personal use, or the internal or personal use of specific clients, is granted by Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York for libraries and other users registered with the Copy right Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service; www.copyright.com. For reprint information in the USA, please contact: journals@thieme.com

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung der Zeitschrift entspricht. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigung und Verbreitung in gedruckter Form, Übersetzung, Übertragung und Bearbeitung in andere Sprachen oder Fassungen sowie die Einspeicherung und Verbreitung in elektronischen Medienformen (z.B. CD-Rom, DVD, USB-Speicher, Datenbank, cloud-basierter Dienst, e-book und sonstige Formen des electronic publishing) und auch öffentlicher Zugänglichmachung (z.B. Internet, Intranet oder andere leitungsgebundene oder -ungebundene Datennetze), u. a. durch Wiedergabe auf stationären oder mobilen Empfangsgeräten, Monitoren, Smartphones, Tablets oder sonstigen Empfangsgeräten per Download (z.B. PDF, ePub, App) oder Abruf in sonstiger Form etc.

Hinweis zu Studien-Referaten

Die Autorinnen und Autoren unserer Referate-Rubriken schreiben frei- oder nebenberuflich für verschiedene Auftraggeber aus Verlagsbranche, Wissenschaft und Industrie. Bei Fragen zu Interessenkonflikten einzelner Autoren wenden Sie sich bitte mit der im Impressum unter „Redaktion“ genannten E-Mail-Adresse an den Verlag.

Datenschutz

Wo datenschutzrechtlich erforderlich, wurden die Namen und weitere Daten von Personen redaktionell verändert (Tarnnamen). Dies ist grundsätzlich der Fall bei Patienten, ihren Angehörigen und Freunden, z.T. auch bei weiteren Personen, die z.B. in die Behandlung von Patienten eingebunden sind.

Printed in Germany

Umschlaggestaltung: Thieme Gruppe
Satz: seitenweise GbR, Tübingen
Druck und Bindung: W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Stuttgart

Bezugspreise 2021 *	Abo	Versandkosten		Gesamtkosten	
		Inland	Ausland	Inland	Ausland
Persönliches Abonnement	340,00	40,50	71,30	380,50	411,30
Institutionelles Abonnement**	591,00	40,50	71,30	631,50	662,30
Ermäßigtes Abonnement für Ärzte in der Weiterbildung und Studenten	171,00	40,50	71,30	211,50	242,30
Einzelheft 50,00 € (D) zzgl. Versandkosten ab Verlagsort, unverbindlich empfohlener Preis; inkl. der gesetzl. MwSt. (D)					
* jährliche Bezugspreise in € (D), unverbindlich empfohlene Preise inkl. der gesetzl. MwSt. (D). Im Ausland verstehen sich die Preise und Versandkosten exkl. der gesetzlichen MwSt. Das Abonnement wird zum Jahreswechsel im Voraus berechnet und zur Zahlung fällig. Das Abonnement kann jederzeit begonnen werden. Die Bezugsdauer verlängert sich automatisch jeweils um ein Jahr, wenn bis zum 30. September des Vorjahres keine Abbestellung vorliegt.					
** Der institutionelle Jahresbezugspreis inkludiert den Online-Zugriff für 1 Standort. Weitere Informationen finden Sie unter http://www.thieme.de/connect/de/services/product-licensing.html .					