

Diplomarbeit

Diagnostische Kriterien der Erythrodermie

eingereicht von

Flavia Christine Geissler

Mat.Nr.:0111494

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

ao Univ.Prof.Dr. Angelika Hofer

Univ.Doz.Dr. Regina Fink - Puches

Graz, 13.11.2009

.....
(Unterschrift)

Eidesstaatliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, November 2009

1 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei meiner Hauptbetreuerin Frau Prof.Dr. Angelika Hofer, die mich während der gesamten Arbeit hervorragend begleitet und unterstützt hat.

Frau Doz. Dr. Regina Fink-Puches möchte ich ebenfalls für die Betreuung meiner Diplomarbeit danken.

Für die Unterstützung bei der Sammlung aller Patientendaten, bedanke ich mich beim gesamten Team der Ambulanz für Phototherapie & Photobiologie / Photopherese (Universitätsklinik für Dermatologie Graz).

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinem Freund Markus, die mich während meines gesamten Studiums begleitet haben. Nur durch ihre Unterstützung konnte ich diesen Weg gehen und alle Hindernisse überwinden.

2 Zusammenfassung

Als Erythrodermie wird eine generalisierte Rötung der Haut, mit mehr oder weniger stark ausgeprägter Desquamation, bezeichnet. Vervollständigt wird das Krankheitsbild durch palmoplantare Keratosen, Onychopathien und Effluvium capillorum. Es ist für den menschlichen Körper ein sehr belastendes Zustandsbild, das einen letalen Ausgang nehmen kann. Erythrodermien sind deshalb, ungeachtet der zugrunde liegenden Ursache, immer Anlass zu intensiver Abklärung und Therapie.

Die Grundlage einer effizienten Behandlung ist die Diagnose der Ätiologie. In bisherigen Studien wurde jedoch meist nur die histopathologische Untersuchung, als diagnostisches Hilfsmittel bei der Ursachensuche, angewandt. In vielen Fällen brauchte es einen langen Zeitraum bis eine endgültige Diagnose gestellt werden konnte. Bei einigen Patienten konnte selbst nach mehreren Biopsien keine Ätiologie gefunden werden. In unserer Studie wollten wir deshalb die Wertigkeit einzelner Laborbefunde prüfen und einen diagnostischen Algorithmus für Patienten mit Erythrodermie entwickeln.

Unsere Studie wurde retrospektiv angelegt und beinhaltet die Daten von 157 Patienten mit erythrodermischem Zustandsbild. Die Patienten wurden einer der folgenden, von uns definierten ätiologischen Gruppen, zugeteilt: Atopische Dermatitis, präexistente Dermatosen wie Psoriasis vulgaris, Lymphome, Arzneimittel induzierte Erythrodermie und idiopathische Erythrodermie. Eine frühzeitige Diagnose ist besonders bei Malignom-assoziierten Erythrodermien von großer Bedeutung. Kutane T-Zell-Lymphome stellen jedoch auch heute noch eine diagnostische Herausforderung dar. In unserer Studie wurden einzelne Parameter überprüft, die bei der Identifizierung von Lymphompatienten hilfreich sein könnten. Die Ergebnisse zeigen, dass neben der histopathologischen Untersuchung, auch die Bestimmung des Gesamt-IgE Spiegels, spezifischer IgE-Werte, Labordaten und die FACS-Analyse von Bedeutung sind.

Bei Patienten deren Ätiologie nicht diagnostiziert werden konnte, wurde in bisherigen Studien angenommen, dass nicht diagnostizierte Atopien,

Medikamentenintoleranzreaktionen, Lymphome und andere okkulte Malignome die Auslöser idiopathischer Erythrodermien sind.

Anhand der in dieser Studie untersuchten diagnostischen Kriterien zeigt sich, dass es sich bei den idiopathischen Erythrodermien um eine, von Lymphomen, Atopien, Medikamentenintoleranzreaktionen und Psoriasis vulgaris, gut abgrenzbare Form der Erythrodermie handelt. Die Medikamentös-induzierte Erythrodermie weist zwar Parallelen zu den gefundenen diagnostischen Kriterien der idiopathischen Erythrodermie auf, doch zeigen sich unter anderem Unterschiede bei den CRP-Werten. Weitere Studien sind erforderlich, welche die Relevanz der erhöhten CRP-Werte bei idiopathischer Erythrodermie genauer prüfen. Die Hypothese, dass idiopathische Erythrodermien ein Hinweis paraneoplastische Symptome sein könnten, gibt ebenfalls einen wichtigen Ansatzpunkt für zukünftige Forschungsarbeiten.

Anhand unserer Ergebnisse haben wir einen diagnostischen Pfad entwickelt. Eine umfassende Diagnostik, wie sie unsere Studie beschreibt, ist bei jeglicher Erythrodermieform unerlässlich und stellt die Grundlage für die erforderliche Therapie der Patienten dar.

3 Abstract

Erythroderma is characterized by diffuse erythema of the skin accompanied by a variable degree of scaling, completed by onychopathy, palmo-plantar keratoderma and effluvium capillorum. It puts an extensive strain on the human body and may sometimes prove fatal. Erythroderma is therefore, regardless of the underlying cause, a source of intensive investigation and treatment.

The basis of effective treatment is the diagnosis of the etiology. In previous studies usually only the histopathological examination has been used as a diagnostic tool to find the cause. In many cases, it took a long time to get a definitive diagnosis. In some cases, although several biopsies have been done, no etiology was found. In our study we were therefore assessing the value of individual laboratory tests to develop a diagnostic algorithm for patients with erythroderma.

Our study was retrospectively designed, and includes data from 157 patients with erythrodermatic conditions. The patients were assigned to one of the following etiological groups we designed: atopic dermatitis, pre-existent skin diseases such as psoriasis vulgaris, lymphoma, drug-induced and idiopathic erythroderma. Early diagnosis is especially for malignancy-associated erythroderma of great importance. Cutaneous T-cell lymphomas, however, are still a diagnostic challenge. In our study, individual parameters were examined, which may be helpful in identifying lymphoma patients. The results show that in addition to the histopathological examination, the determination of total IgE levels, specific IgE levels, laboratory data and the FACS analysis are important.

In previous studies, it was assumed that not diagnosed atopic diseases, medication intolerance reactions, lymphomas and other malignancies were the cause for idiopathic erythroderma.

Based on the diagnostic criteria in this study we came to the conclusion that idiopathic erythroderma is a well-defined form of erythroderma, that can be well differentiated from lymphoma, atopy, drug intolerance reactions and psoriasis. The medication-induced erythroderma shows parallels to the diagnostic criteria of

idiopathic erythroderma, but shows differences in CRP values. Further studies are needed to examine the relevance of the elevated CRP values in patients with idiopathic erythroderma more accurately. The hypothesis that idiopathic erythroderma may be a paraneoplastic symptom, also provides an important starting point for future research. Based on our results, we have developed a diagnostic algorithm.

An extensive diagnosis, as described in our study, is essential for any form of erythroderma and provides the basis for the necessary treatment of patients.

4 Abkürzungen

ANA	Antinukleäre Antikörper
atyp.	atypisch
CD	cluster of differentiation / cluster determinants
CRP	C-reaktives-Protein
CSF	Liquor cerebrospinalis
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTH	delayed type hypersensitivity reaction
EBV	Epstein-Barr-Virus
Et al.	et alter
FACS	fluorescence activated cell sorting
g/dl	Gramm pro Deziliter
G/l	Gramm pro Liter
GGT	Gammaglutamyltransferase
G-IgE	Gesamt-Immunglobulin E
HIV	human immunodeficiency virus
HLA-B27	human leukocyte antigen B27
ICAM	interzelluläres Adhäsionsmolekül
i.e.L.	in erster Linie
IFN- γ	Interferon- γ
IgE	Immunglobulin E
KOH	Kalilauge
kU/l	Kilounit pro Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
Mg/dl	Milligramm pro Deziliter
PAS-Färbung	periodic acid Schiff-Färbung (Periodsäure-Leukofuchsin-Färbung)
PUVA	psoralen plus ultraviolet A
RNA	Ribonukleinsäure
SCID	severe combined immunodeficiency
spez.	spezifisch
T/l	Teilchen pro Liter
TH-Zellen	T-Helfer-Zellen

TNF- α

U/l

UV(A/B)

Tomur-Nekrosefaktor- α

Unit pro Liter

Ultravioletstrahlung (A/B)

5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Bisher durchgeführte Studien	Seite 18
Tabelle 2	Präexistente Dermatosen	Seite 19
Tabelle 3	Arzneimittel, welche potentiell eine Erythrodermie verursachen	Seite 20
Tabelle 4	Prozentualer Anteil der idiopathischen Erythrodermien	Seite 22
Tabelle 5	Ätiologie bei Neugeborenen und Kindern	Seite 23
Tabelle 6	Klinisches Bild und Symptome	Seite 27
Tabelle 7	Allgemeine klinische Zeichen	Seite 28
Tabelle 8	Klinisches Bild im Neugeborenen und Kindesalter	Seite 29
Tabelle 9	Spezifische Untersuchungen bei Neugeborenen und Kindern	Seite 36
Tabelle 10	Therapie im Neugeborenen und Kindesalter	Seite 41
Tabelle 11	Prozentuale Übersicht der erythrodermatischen Patienten in den einzelnen ätiologischen Gruppen	Seite 47
Tabelle 12	Auflistung aller Medikamente, die ein Erythrodermisches Zustandsbild verursachten	Seite 48
Tabelle 13	Übersicht des Altersdurchschnitts in den einzelnen Gruppen	Seite 49
Tabelle 14	Prozentuale Geschlechterverteilung in den einzelnen ätiologischen Gruppen	Seite 50
Tabelle 15	Anteil der Patienten mit, auf atopische Disposition hinweisende, Eigenanamnese in den einzelnen Gruppen	Seite 51
Tabelle 16	Prozentualer Anteil der erythrodermatischen Patienten mit Leukozytosen	Seite 52
Tabelle 17	Anteil der Patienten mit erhöhten Eosinophilenwerten, aus den verschiedenen ätiologischen Gruppen	Seite 53
Tabelle 18	Prozentualer Anteil der Patienten mit Lymphopenie	Seite 54
Tabelle 19	Prozentualer Anteil der Patienten mit einer Neutrophilie	Seite 55
Tabelle 20	Anteil der erythrodermatischen Patienten mit einer Anämie (Angabe in Prozent)	Seite 56
Tabelle 21	Prozentualer Anteil der erythrodermatischen Patienten mit einer Thrombozytose	Seite 57

Tabelle 22	Prozentualer Anteil aller erythrodermatischen Patienten mit einer LDH-Erhöhung	Seite 58
Tabelle 23	Patienten mit Harnsäure-Erhöhlungen (Angabe in Prozent)	Seite 59
Tabelle 24	Anteil der erythrodermatischen Patienten mit einer GGT-Erhöhung	Seite 60
Tabelle 25	Prozentuale Übersicht der CRP-Erhöhlungen in den einzelnen ätiologischen Gruppen	Seite 61
Tabelle 26	Prozentualer Anteil der Patienten mit einem erhöhten Gesamt-IgE Spiegel (> 100kU/l)	Seite 62
Tabelle 27	Anzahl der Patienten pro Gruppe	Seite 62
Tabelle 28	Prozentuale Auflistung aller erythrodermatischen Patienten pro Gruppe	Seite 63
Tabelle 29	Prozentualer Anteil aller Patienten mit einem erhöhten Gesamt-IgE Spiegel, die zusätzlich einen positiven spezifischen IgE-Wert aufweisen	Seite 64
Tabelle 30	Arbeitstabelle	Seite 73
Tabelle 31	Diagnostischer Pfad	Seite 74

6 Inhaltsverzeichnis

1	Danksagung	3
2	Zusammenfassung.....	4
3	Abstract.....	6
4	Abkürzungen	8
5	Tabellenverzeichnis	10
6	Inhaltsverzeichnis.....	12
7	Definition	16
8	Klassifikation	16
8.1	Primäre Erythrodermien	16
8.1.1	Akute primäre Erythrodermien.....	16
8.1.2	Chronische primäre Erythrodermien.....	16
8.2	Sekundäre Erythrodermien	17
8.3	Erythrodermien unklarer Genese	17
9	Epidemiologische Daten.....	17
10	Ätiologie	18
10.1	Erythrodermie im Erwachsenenalter	18
10.1.1	Präexistente Dermatosen	19
10.1.2	Medikamenten assoziierte Erythrodermien.....	19
10.1.3	Malignom - assoziierte Erythrodermien.....	21
10.1.4	Infektassoziierte Erythrodermien.....	21
10.1.5	Gemischte Ursachen und idiopathische Erythrodermien	22
10.2	Ätiologie der Erythrodermie im Neugeborenen- und Kindesalter	22
10.2.1	Infektiös	23
10.2.2	Immundefizienzsyndrome	24
10.2.3	Ichthyosen	24
10.2.4	Enzym-Defekte	24
10.2.5	Medikamentenintoleranzreaktionen	24
10.2.6	Andere	25
11	Pathogenese	25
12	Klinisches Bild und Symptome	26
12.1	Erythrodermien im Erwachsenenalter	26
12.2	Erythrodermien im Neugeborenen- und Kindesalter	28
13	Prognose.....	30
13.1	Erythrodermien im Erwachsenenalter	30

13.1.1	Akute Formen:	30
13.1.2	Chronische Formen	30
13.2	Erythrodermien im Neugeborenen und Kindesalter.....	31
14	Diagnostik	31
14.1	Erythrodermien im Erwachsenenalter	31
14.1.1	Basisuntersuchungen	31
14.1.2	Spezifische Untersuchungen	34
14.2	Erythrodermien im Neugeborenen und Kindesalter	35
15	Therapie	37
15.1	Erythrodermien im Erwachsenenalter	37
15.1.1	Notfallmaßnahmen.....	37
15.1.2	Allgemeinmaßnahmen	37
15.1.3	Therapie der akuten Formen der Erythrodermie	38
15.1.4	Therapie der chronischen Formen der Erythrodermie	38
15.2	Erythrodermien im Neugeborenen- und Kindesalter	40
16	Studie	42
17	Einleitung & Fragestellung	42
18	Patienten und Methoden	42
19	Ursachen der Erythrodermie	43
20	Diagnostische Parameter	43
20.1	Anamnese	43
20.2	Blutbild und Differentialblutbild.....	44
20.3	Histopathologie	44
20.4	Immunglobulin E	44
20.5	FACS-Analyse	45
20.6	Autoantikörper.....	46
21	Ergebnisse	47
21.1	Ätiologie	47
21.2	Durchschnittsalter	48
21.3	Geschlechterverteilung	49
21.4	Eigenanamnese	50
21.5	Blutbild und Differentialblutbild.....	51
21.5.1	Leukozytose.....	52
21.5.2	Eosinophilie.....	52
21.5.3	Lymphopenie	53
21.5.4	Veränderungen des Neutrophilenwertes.....	54
21.5.5	Anämie.....	55

21.5.6	Veränderungen in der Thrombozytenzahl	56
21.5.7	LDH-Erhöhung	57
21.5.8	Harnsäure-Erhöhung	58
21.5.9	GGT-Erhöhung	59
21.5.10	CRP-Erhöhung.....	60
21.5.11	Gesamt-IgE Spiegel.....	61
21.5.12	Spezifisches IgE	63
21.5.13	FACS-Analyse	64
21.5.14	Antinukleärer Antikörper (ANA).....	65
21.5.15	Histopathologie	66
21.6	Diagnostische Kriterien der einzelnen ätiologischen Gruppen	67
21.6.1	Atopie-assoziierte Erythrodermien	67
21.6.2	Erythrodermie verursacht durch präexistente Dermatosen	68
21.6.3	Erythrodermie, verursacht durch kutane T-Zell-Lymphome	69
21.6.4	Erythrodermie, verursacht durch	
	Medikamentenintoleranzreaktionen	70
21.6.5	Idiopathische Erythrodermie	71
21.7	Diagnostischer Algorithmus	72
21.7.1	Arbeitsblatt	73
21.7.2	Diagnostischer Pfad.....	74
22	Diskussion der Ergebnisse und Literaturvergleich	75
22.1	Zusammenfassung.....	80
23	Quellenangabe.....	82
24	CURRICULUM VITAE.....	85

Die vorliegende Arbeit wurde im generischen Maskulinum, das sowohl männliche als auch weibliche Personen beinhaltet, verfasst, um die Lesbarkeit zu erleichtern.

7 Definition

Als Erythrodermie wird eine generalisierte Rötung der Haut, mit mehr oder weniger stark ausgeprägter Desquamation, bezeichnet. Vervollständigt wird das Krankheitsbild durch palmoplantare Keratosen, Onychopathien und Effluvium capillorum. (Synonym = generalisierte exfoliative Dermatitis).^{1, 2}

Es ist für den menschlichen Körper ein sehr belastendes Zustandsbild, das einen letalen Ausgang nehmen kann. Deshalb sind erythrodermatische Zustandsbilder, ungeachtet der zugrunde liegenden Ursache, immer Anlass zu intensiver Abklärung und Therapie.³

8 Klassifikation

Seit 1868 wurde von einer Vielzahl an Dermatologen (Abrahams et al., Nebenzahl et al., Hebra, Nicolis und Helwig) versucht eine passende Einteilung der Erythrodermien zu finden. Etabliert hat sich letztendlich die Klassifikation von Montgomery, basierend auf histopathologischen Kriterien. Es wird zwischen primären und sekundären Erythrodermien unterschieden.⁴

8.1 Primäre Erythrodermien

Diese entstehen de novo und können einen akuten Verlauf nehmen oder chronisch sein.

8.1.1 Akute primäre Erythrodermien

Treten plötzlich auf und sind von zeitlich begrenzter Dauer (Stunden bis wenige Wochen). Ursächlich handelt es sich um Gefäßregulationsphänomene, Intoleranzreaktionen gegen Medikamente oder mikrobielle Toxine, physikalische Einwirkungen (Verbrühung, UV Licht) oder chemische Reaktionen (zum Beispiel Giftgase).

8.1.2 Chronische primäre Erythrodermien

Chronische primäre Erythrodermien sind entweder angeboren oder entwickeln sich einschleichend über einen längeren Zeitraum. Sie alle bleiben langfristig bestehen. Bei den angeborenen primären Erythrodermien liegt meist eine

kongenitale Ichthyose zugrunde. Bei den erworbenen handelt es sich häufig um Lymphome oder Leukämien, vor allem Mycosis fungoides und Sézary Syndrom.

8.2 Sekundäre Erythrodermien

Diese entstehen in erster Linie durch Ausbreitung präexistenter Dermatosen und sind wesentlich häufiger als die primären Erythrodermien. Als Ursache kommen vor allem verschiedenste Ekzemformen bei atopischer Disposition, Psoriasis vulgaris, Pityriasis rubra pilaris, Lichen ruber und Pemphigus foliaceus zu tragen. Auch die paraneoplastischen Erythrodermien, hervorgerufen durch verschiedenste Malignome, gehören zu dieser Gruppe.

8.3 Erythrodermien unklarer Genese

In einigen Fällen kann die Ursache nicht oder erst nach vielen Jahren gefunden werden. Diese werden dann in der Gruppe der idiopathischen Erythrodermien zusammengefasst. Die Alterserythrodermie (Baccareda) gehört in diese Gruppe. Trotz vieler Untersuchungen konnte bis heute keine sichere Entstehungsursache gefunden werden.³

Ob die primären Erythrodermien wirklich eine nosologische Einheit darstellen ist fraglich. Ein Teil von Ihnen kann ebenso den Sekundären zugeteilt werden, wie die Mycosis fungoides oder das Sézary Syndrom.

Dennoch hat sich die Klassifikation von Montgomery über Jahre etabliert und wird auch heute noch angewandt.⁵

Wir unterscheiden in weiterer Folge nach Auftreten im Erwachsenen- oder Kindesalter, beziehungsweise nach akutem und chronischem Verlauf.

9 Epidemiologische Daten

Die Erythrodermie ist ein eher selten vorkommendes Zustandsbild. Ihre Inzidenz liegt bei 1-2 pro 100.000 Einwohner.⁶

In der prospektiven Studie von Sehgal und Strivasta konnte in Indien eine Inzidenz von 35 pro 100.000 dermatologischen Patienten festgestellt werden.⁷

In den Niederlanden hingegen nur 0,9 pro 100.000 Einwohnern.²

In weiteren Studien konnte jedoch keine Prädilektion bestimmter ethnischer Gruppen gefunden werden.

Bei der Geschlechterverteilung zeigt sich eine deutliche Häufung des männlichen Geschlechtes. Mehr als doppelt so viele Männer leiden unter einem erythrodermatischen Zustandsbild. Das durchschnittliche Manifestationsalter liegt um das sechzigste Lebensjahr.⁶

Erythrodermien bei Neugeborenen und im Kindesalter sind selten. Genauere Daten über die Inzidenz konnten bis heute nicht erhoben werden.⁸

10 Ätiologie

10.1 Erythrodermie im Erwachsenenalter

Im Jahre 1913 wurde von Nicolis und Helwig eine Studie mit 135 Patienten basierend auf ätiologischen Daten veröffentlicht. Die Ursachen für erythrodermatische Zustandsbilder in diese Patientengruppe waren: Medikamentenintoleranzreaktionen (40%), Vorbestehende Dermatosen (26,8%), Mycosis fungoides und Lymphome (17,8%), andere Malignome (2,8%), gemischte Ursachen (0,7%) idiopathisch (11,9%).⁹

Seit damals wurde eine Vielzahl an Studien durchgeführt. Siehe einige Beispiele in Tabelle 1

Autor, Jahr	Patienten	Vorbestehende Dermatosen (%)	Medikamenten-Intoleranzreaktionen (%)	Kutane T-Zell-Lymphome (%)	Paraneoplasie (%)	Gemischte Ursachen (%)	Idiopathisch (%)
Wilson, 1954	50	46	8	4	0	4	38
Gentile, Lodin, Skog, 1958	135	45	8	11	0	4	32
Abrahams, McCarthy, Sanders, 1963	101	35	11	2	0	6	46
Nicolis und Helwig, 1973	135	27	40	8	0	10	12
Ndiaya et al, 1979	77	51	14	4	0	0	31
Hasan und Jansén, 1983	50	54	10	4	0	0	32
King et al, 1986	82	31	34	18	0	1	16
Sehgal und Strivastava, 1986	80	58	20	0	0	0	22
Bottella-Estrada et al, 1994	56	66	12,5	12,5	0	0	9
Sigurdsson et al, 1996	102	53	5	13	2	1	26

TABELLE 1 ⁽⁹⁾ Bisher durgeführte Studien

In diesen Studien zeigt sich, dass präexistente Dermatosen im Durchschnitt die häufigsten Ursachen sind (46,6%). Auch Erythrodermien unklarer Genese nehmen mit 26,4 % einen beachtlich großen Anteil ein. Im Vergleich zu der Studie von Nicolis und Helwig sind Medikamentenintoleranzreaktionen in den neueren Studien mit 16,25% nicht mehr als Hauptursache anzusehen. Kutane T-Zell-Lymphome (7,65%), Gemischte Ursachen (2,6%) und die Paraneoplasien (0,2%) sind aus ätiologischer Sicht eher selten vertreten. **Error! Bookmark not defined.**

10.1.1 Präexistente Dermatosen

In der Mehrzahl aller Studien (sieben von zehn Studien) gelten die Vorbestehenden Dermatosen als die häufigste Ursache für Erythrodermien. Eine Vielzahl an Hauterkrankungen gehört zu dieser Gruppe. Die Wichtigsten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Häufige Ursachen	Seltene Ursachen
Psoriasis	Candidas-Infektion
Aerogene Kontaktdermatitis	Toxische epidermale Nekrolyse
Seborrhoische Dermatitis	Diffuse/erythrodermatische Mastozytose
Atopische Dermatitis	Sarkoidose
Staphylogenes Syndrom/Lyell-Syndrom	Pemphigoid
Pityriasis rubra pilaris	Lupus erythematodes
Pemphigus foliaceus	Skabies norvegica
Ichthyosiforme Erythrodermie	

TABELLE 2 ⁽²⁾ Präexistente Dermatosen

Psoriasis vulgaris ist die häufigste aller Ursachen. **Error! Bookmark not defined.** Bei dieser Krankheit kann es durch plötzliches Absetzen oraler Kortikosteroide, Irritation durch Lokalthérapeutika oder oft auch spontan zu einem erythrodermatischen Zustandsbild kommen.¹⁰

10.1.2 Medikamenten assoziierte Erythrodermien

Sowohl topische als auch systemische Therapeutika können eine generalisierte exfoliative Dermatitis hervorrufen. Da jährlich neue Arzneimittel gefunden und auf den Markt gebracht werden, steigt hierdurch auch die Anzahl an Patienten mit Erythrodermien.

Am häufigsten werden erythrodermatische Zustandsbilder durch Antibiotika hervorgerufen. Die wichtigsten Erythrodermie-verursachenden Antibiotika sind: Penicilline, Minocyclin, Nitrofurantoin, Rifampicin, Streptomycin, Sulfadiazin, Vancomycin und Tetracyclin.

Die zweite große Gruppe sind Neuroleptika, Antikonvulsiva und Beruhigungsmittel. Hierzu zählen Chlorpromazin, Hydantoin Natrium, Phenothiazin, Phenytoin und Barbiturate. **Error! Bookmark not defined.**

In Tabelle 3 sind weitere Medikamente zusammengefasst, welche potentiell eine Erythrodermie verursachen können.

Sonstige Medikamente	
Acetaminophen	Isotretinoin
Actinomycin-D	Omeprazol
Allopurinol	Para-Aminosalizylsäure
Captopri	Sulfonylharnstoff
Chinidin	Tolbutamid
Chloroquindiphosphat	Thalidomid
Cimetidin	Dapson
Interferon	Quecksilberpräparate

TABELLE 3 ⁽²⁾: Arzneimittel, welche potentiell eine Erythrodermie verursachen

Meist handelt es sich um eine Medikamentenintoleranzreaktion, beginnend als Urtikaria und rasch fortschreitend zu einem akuten erythrodermatischen Zustandsbild. Die schwerste Verlaufsform stellt das Lyell-Syndrom dar (Synonym = Toxisch epidermale Nekrolyse). Durch Nekrosen von Keratinozyten und generalisierter subepidermaler Blasenbildung, löst sich die Epidermis von den darunter liegenden Hautschichten ab. Der hierdurch entstehende Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Wärmeverlust führt zu einem akut lebensbedrohlichen Zustandsbild.

Doch nicht nur aus der Schulmedizin stammenden Medikamente können eine generalisierte exfoliative Dermatitis verursachen, auch alternativmedizinische Substanzen gelten als potentiell gefährlich. **Error! Bookmark not defined.**

In der Studie von Catlin, Sekera und Adelman wurde bewiesen, dass vor allem Kräuterprodukte, welche Ephedrine enthalten ein erythrodermisches Zustandsbild hervorrufen können.¹¹

In jedem Fall ist die genaue Anamnese bei medikamenteninduzierter Erythrodermie von besonderer Bedeutung. Einige Arzneimittel, darunter vor allem

Dapsone können im Falle einer exfoliativen Dermatitis kaum von kutanen T-Zell-Lymphomen unterschieden werden. Auch histopathologisch ist eine Differenzierung nicht möglich. Nur die Anamnese kann in solchen Fällen Aufschluss über die Ursache bringen. **Error! Bookmark not defined.**

10.1.3 Malignom - assoziierte Erythrodermien

Eine seltene Form der Erythrodermien, ist die durch Malignome hervorgerufene. Ihre Inzidenz liegt bei 1%. Vorwiegend sind ältere Personen betroffen. Lymphome, vor allem kutane T-Zell-Lymphome, gelten in dieser Gruppe als die häufigste Ursache. 25-40% aller Malignom-induzierten Erythrodermien werden durch die Mycosis fungoides und das Sézary Syndrom hervorgerufen. Besonders schwierig ist hier die Unterscheidung zu den benignen Erythrodermien.

Seit Jahren versuchen Forscher einen diagnostischer Marker zur Identifizierung eines kutanen T-Zell-Lymphomes zu finden. **Error! Bookmark not defined.**

In einer Studie konnte bei zehn Sézary-Syndrom-Patienten ein neuer Marker gefunden werden. CD158K/KIR3DL2 könnte in Zukunft mehr Aufschluss bei der Ursachensuche bringen. Jedoch müssen hierfür noch einige Studien mit repräsentativen Fallzahlen durchgeführt werden. ¹²

Weitere Malignome, wie Sarkome, akute Leukämien, chronische Leukämien und maligne Histiozytosen können ebenfalls eine exfoliative Dermatitis hervorrufen.

Auch Colonicarcinome, Bronchuscarcinome, Prostatacarcinome, Ovarialcarcinome, Larynxcarcinome und Ösophaguscarcinome wurden in der Literatur als seltene Erythrodermie-Auslöser beschrieben. **Error! Bookmark not defined.**

10.1.4 Infektassoziierte Erythrodermien

Die infektassoziierten erythrodermatischen Zustandsbilder gehören in die Gruppe der akuten Formen der Erythrodermie. Sie werden meist durch Viren, wie Herpes simplex Viren oder Mykoplasmen hervorgerufen. Eine toxisch epidermale Nekrolyse kann durch Mykoplasmen hervorgerufen werden, kommt jedoch sehr selten vor.³

10.1.5 Gemischte Ursachen und idiopathische Erythrodermien

HIV-Infektionen, Irritationen, Graft versus Host Reaktionen und das Omenn Syndrom können unter bestimmten Bedingungen ebenfalls eine exfoliative Dermatitis hervorrufen.

Bei einem Teil aller Patienten kann keine Ursache gefunden werden. Sie werden in der Gruppe der idiopathischen Erythrodermien zusammengefasst. **Error! Bookmark not defined.**

Die Anzahl der Patienten in dieser Gruppe variiert von Studie zu Studie.

Studien	Sigurdsson et al, 1996	Pal und Haroon, 1998	Nicolis und Helwig, 1973	Hasan und Jansan, 1983	Botellaestrada et al, 1994	Sehgal und Strivasta, 1986	King et al, 1986	Akhyani et al, 2004
Idiopathische Erythrodermie	26%	14,60%	12%	32%	9%	22,50%	16%	7,20%

Tabelle 4 ⁽⁷⁾ Prozentualer Anteil der idiopathischen Erythrodermien

Im Durchschnitt werden 17% (7,2%-32%) aller Erythrodermien als idiopathisch bezeichnet. ⁷

10.2 Ätiologie der Erythrodermie im Neugeborenen- und Kindesalter

In der Literatur wird eine Vielzahl an Gründen für Kinder- und Neugeborenen-Erythrodermie angegeben.¹³ Dennoch ist es bis heute eine diagnostische Herausforderung die Ursache zu finden. Das klinische Bild und histologische Untersuchungen erlauben meist mehrere Differentialdiagnosen. ⁸

Die häufigsten Ursachen sind in Tabelle 5 zusammengefasst:

Erythrodermie-Ursachen
<u>Infektionen</u>
Staphylogenes Syndrom/Lyell-Syndrom
Toxisches Schocksyndrom
Kongenital Candidainfektion
<u>Immunodefizienz</u>
Omenn Syndrom
Graft versus Host Reaktion
<u>Ichthyosen</u>
Nicht-bullöse ichthyosisartige Erythrodermie
<i>Conradi-Hünemann Syndrom</i>
<i>Bullöse ichthyosisartige Erythrodermie</i>
Netherton Syndrom
<u>Stoffwechselstörungen</u>
Holocarboxidase Synthetase Mangel
Mangel an essentiellen Fettsäuren
<u>Medikamente</u>
Ceftriaxon
Vancomycin
<u>Andere</u>
Infantile seborrhoische Dermatitis
Atopische Dermatitis
Psoriasis vulgaris
Pityriasis rubra pilaris
Diffuse Mastozytose

Tabelle 5 ⁽¹³⁾: Ätiologie bei Neugeborenen und Kindern

10.2.1 Infektiös

Das Staphylogenes Syndrom/Lyell-Syndrom und das Toxisches Schocksyndrom werden beide durch Staphylokokken - Exotoxine verursacht. Beide kommen gehäuft im Kleinkindesalter, aber auch kurz nach der Geburt, vor. Beide Krankheitsbilder sind lebensbedrohlich und müssen sofort therapiert werden.

Weniger dramatisch verläuft die Candidainfektion. Vor allem Frühgeborene sind gefährdet eine exfoliative Dermatitis durch *Candida albicans* zu entwickeln. Übertragen wird die Pilzinfektion durch die Mutter, während der Geburt. Laut einer Studie leiden 20-25% aller Schwangeren an einer vaginalen Candidainfektion.

Error! Bookmark not defined.

10.2.2 Immundefizienzsyndrome

Das Omenn Syndrom ist eine autosomal-rezessiv vererbte Form der Chondrodysplasia metaphysaria, auch familiäre Retikuloendotheliose genannt. Zu einem erythrodermatischen Zustandsbild kommt es meist direkt nach der Geburt oder kurze Zeit später.¹⁴

Graft versus Host Reaktionen werden vor allem bei Kindern mit einem T-Zell-Immundefekt beobachtet, können aber auch durch Lymphozyten, welche die Plazentaschranke passieren, ausgelöst werden. Error! Bookmark not defined.

10.2.3 Ichthyosen

Die Gruppe der hereditären Ichthyosen ist groß und heterogen. Beinahe jede Form der Ichthyosen kann zu einem erythrodermatischen Zustandsbild führen.

Besonders zu erwähnen in dieser Gruppe sind das Netherton- und das Conradi-Hünemann-Syndrom.

Das Netherton-Syndrom ist charakterisiert durch die Trias: Exfoliative Dermatitis, Trichorrhexis invaginata und Atopiezeichen. Die Mortalität liegt im ersten Lebensjahr bei 30-40%.

Das Conradi-Hünemann-Syndrom zeigt ebenfalls eine Erythrodermie bei der Geburt. Außerdem liegen skelettale und ophthalmologische Veränderungen vor.¹³

10.2.4 Enzym-Defekte

Besonders gefährlich verläuft der Holocarboxylase-Synthetase Mangel. Unbehandelt sterben die Kinder innerhalb der ersten Lebenswoche. Der Biotinidase Mangel tritt meist erst nach dem dritten Lebensmonat in Erscheinung und verläuft weniger dramatisch. Beide Enzymdefekte zeigen charakteristisch eine generalisierte exfoliative Dermatitis und eine Alopezie.¹³

10.2.5 Medikamentenintoleranzreaktionen

Fälle von Erythrodermien wurden bei Kindern nur nach Vancomycin- und Ceftriaxon-Verabreichung beschrieben. Mit Sicherheit gibt es jedoch auch hier, wie bei den Erwachsenen, eine Vielzahl an Medikamenten, welche potentiell ein erythrodermisches Zustandsbild hervorrufen können.¹³

10.2.6 Andere

Viele verschiedene Dermatosen können auch bei Neugeborenen und Kindern eine exfoliative Dermatitis hervorrufen. Bei Kindern ist die Psoriasis vulgaris die zweithäufigste Ursache (nicht bei Neugeborenen).²

11 Pathogenese

Die genaue Pathogenese der Erythrodermie ist unklar. Man weiß allerdings, dass die Interaktion von Zytokinen und zellulären Adhäsionsmolekülen eine wesentliche Rolle spielen. Hierzu zählen Interleukin 1, Interleukin 2, Interleukin 8, ICAM 1 und der Tumor-Nekrose-Faktor α . Die Interaktion dieser Faktoren bewirkt eine abnormal hohe Mitoserate und eine Vermehrung der Keimzellen. Außerdem kommt es zu einer Störung der Differenzierung von Keratinozyten, mit dem Verlust des Stratum corneum durch Desquamation. Hierdurch kann es zu einem lebensbedrohlichen Verlust an Flüssigkeit, Elektrolyten, Proteinen und Folsäure kommen. Vor allem die akuten Formen der Erythrodermie, wie das Lyell Syndrom, sind durch den plötzlichen generalisierten Verlust der Hornschicht besonders gefährdet. Chronische Formen zeigen meist einen mildereren Verlauf, da sie sich schleichend bis zum Vollbild entwickeln und es nur partiell zu einem Verlust des Stratum corneum kommt.

Abel et al konnte in einer Studie belegen, dass es sich bei jeder Form der Erythrodermie um T-Zell medierte Entzündungsreaktionen handelt.² Genauer untersucht wurde dies von Sigurdsson et al.² Dieser stellte fest, dass bei Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen vorwiegend TH2-Zellen beteiligt sind. Diese bilden vorwiegend Interleukin 4 und Interleukin 5. Interleukin 4 wirkt als Wachstumsfaktor für Mastzellen und veranlasst B-Zellen zur IgE-Produktion. Interleukin 5 führt zur Differenzierung und Aktivierung von eosinophilen Granulozyten. Auch bei der atopischen Dermatitis sind vorwiegend TH2-Zellen beteiligt. Hierdurch lässt sich der stark erhöhte IgE-Wert bei vielen Atopikern erklären.

Bei den weiteren Formen der Erythrodermie finden sich vorwiegend TH1-Zellen. Diese produzieren Interleukin 2, Interferon γ und den Tumor-Nekrose-Faktor β . Interferon γ führt zu einer Aktivierung von Makrophagen und zur DTH (delayed type hypersensitivity reaction). Außerdem sind TH1-Zellen an allen kontaktallergischen Reaktionen beteiligt.^{3, 2}

12 Klinisches Bild und Symptome

12.1 Erythrodermien im Erwachsenenalter

Die Erythrodermie beginnt meist mit erythematösen Flecken, die rasch konfluieren und sich über den gesamten Körper ausbreiten. Begleitet wird sie von einer mehr oder minder starken Desquamation, welche anschließend an die generalisierte Rötung, zwischen dem zweiten und dem sechsten Tag beginnt. Während die chronischen Formen der exfoliativen Dermatitis oft eine kleinlamellöse Schuppung aufweisen, zeigen die akuten eher eine großflächige Desquamation. Die akuten Formen der Erythrodermie gelten, durch ihren plötzlichen Beginn und die generalisierte Ablösung der Hornschicht, als lebensbedrohendes Zustandsbild. Durch die stark gesteigerte epidermale Proliferation und die generalisierte Desquamation kommt es zu einem erheblichen Verlust von Serumproteinen, Flüssigkeit und Elektrolyten. Durch diese Defizite kann die akute Form der Erythrodermie letztendlich einen letalen Ausgang nehmen.^{15, 3}

Die chronischen Formen entwickeln sich einschleichend und mit geringerem Hornschichtverlust. Eine akute Lebensgefahr ist bei diesen Formen deshalb nicht gegeben.

Das klinische Bild kann viele verschiedene Formen annehmen. Siehe Tabelle 6

Akute Formen der Erythrodermie	
Medikamentenintoleranzreaktion	Auftreten meist 5-14 Tage nach Einnahme, Prädilektionsstelle ist der Rumpf, konfluierendes Exanthem mit Desquamation; max. Ausprägung ist das Lyell-Syndrom: Nekrose der Keratinozyten, subepidermale Blasenbildung am gesamten Körper (auch Schleimhäute), Nikolski-Phänomen positiv, Nagelverlust, Anhidrose;
Infekt-assoziiertes Erythrodermie	Beginnend mit Fieber und Krankheitsgefühl, meist makulöses Exanthem - rasch konfluierend, bei Erwachsenen eher viral bedingt, in der Regel milderer Verlauf;
Chronische Formen der Erythrodermie	
Atopie	Anamnese: Atopische Dermatitis, Pollinosis, Asthma; schwere Lichenifikation, lederartige Verdickung und exzessive Irritabilität der Haut;
Psoriasis vulgaris	Rötung des gesamten Integument im Vordergrund, Schuppung oft weniger stark ausgeprägt, Onychopathien (Tüpfelnägel), palmo-plantare Keratosen, oft HLA B27 positiv;
Pityriasis rubra pilaris	Beginn mit folliculären, hyperkeratotischen Papeln an Akren und Gesicht. Übergreifen auf interfollikuläre Haut und Konfluenz zur Erythrodermie, palmo-plantare Hyperkeratose, Onychopathie;
Kutane T-Zell Lymphome	Livid-rötlich-bräunliche Erythrodermie, zum Teil Infiltration der Haut, Lymphknotenschwellungen palmo-plantare Hyperkeratose, Onychodystrophie

Tabelle 6 Klinisches Bild und Symptome

In jedem Fall stellt die Erythrodermie für den gesamten Organismus eine erhebliche Belastung dar. Herz und Kreislaufsystem müssen die übermäßig gesteigerte Durchblutung der Hautgefäße aufrechterhalten. Die Wärmeabstrahlung und der erhöhte Stoffwechselumsatz führen zu einem erhöhten Energieverlust mit Gewichtsabnahmen.³

Mit der Zeit kann es sowohl zu einer Hyperthermie, als auch zu einer Hypothermie kommen. Die gefürchtete Hypothermie wurde erstmals 1952, anhand einer Erythrodermie-Patientin, deren Körpertemperatur bei 26,7°C lag, beschrieben. Früher war diese Komplikation der exfoliativen Dermatitis ein schlechtes prognostisches Zeichen mit erhöhtem Letalitätsrisiko.¹⁶

Weitere allgemeine klinische Zeichen der Erythrodermie sind in Tabelle 7, aus der Studie von Mourad et al, anhand von 80 Patienten, zusammengefasst.¹

Klinische Zeichen	Anzahl der Fälle	%
Pruritus	56/80	70
Fieber	16/80	20
Palmoplantarkeratose	34/80	42,5
Ektropium	14/80	17,5
Cheilitis	14/80	17,5
Onychopathie	44/80	55
Beinödeme	17/80	21
Gesichtsödeme	12/80	15
Lymphadenopathie	21/80	26,3

Tabelle 7 ⁽¹⁾ Allgemeine klinische Zeichen

Beinahe alle Patienten leiden unter starkem Pruritus.

Fieber war am häufigsten bei Medikamentenintoleranzreaktionen anzutreffen.

Die Onychopathie und die palmo-plantare Keratodermie waren hier vor allem mit Psoriasis vulgaris assoziiert.¹ Eine Nageldystrophie mit Furchenbildung und trockenen, brüchigen Nägeln ist ein typisches Zeichen bei Erythrodermien. Außerdem kommt es in einigen Fällen zu einer periorbitalen Inflammation mit Ödemen. Hierdurch entsteht ein Ektropion mit ständigem Tränenfluss. Beinödeme und Lymphadenopathie wurden ebenfalls bei erythrodermatischen Patienten beobachtet.² Bei dunkelhäutigen Patienten zeigt sich typischerweise ein Verlust der Pigmentierung.

In Abhängigkeit der Grunderkrankung, des Alters, des Allgemeinzustandes und etwaiger Vorerkrankungen kann kein einheitliches Bild definiert werden. Für alle Fälle gilt jedoch, dass Erythrodermien ein, für den Körper, sehr belastendes Zustandsbild sind und so schnell wie möglich abgeklärt und therapiert werden sollten.³

12.2 Erythrodermien im Neugeborenen- und Kindesalter

Die meisten Kinder leiden bereits im ersten Lebensjahr an einer exfoliativen Dermatitis.

Das klinische Bild einer stark geröteten Haut mit Desquamation ist auch bei Neugeborenen und Kindern das Leitsymptom.

Alle weiteren Symptome und Zeichen variieren stark, je nach dem zugrunde liegenden Krankheitsbild.¹³

Die Wichtigsten sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Grunderkrankungen	Klinische Zeichen und Symptome
Staphylogenes Syndrom/Lyell-Syndrom	Beginnend mit einer eitrigen Infektion; Empfindlichkeit der Haut, oberflächliche Blasen, positives Nikolski-Zeichen
Toxisches Schocksyndrome	Begleitende mütterliche Infektion, Empfindlichkeit der Haut, Hypotension/Schock
Kongenital Candidainfektion	Durch mütterliche vaginale Candidainfektion, die Mundhöhle bleibt ausgespart, manchmal mit Paronychie und Nageldystrophy
Immundefizienzsyndrome, Omenn Syndrome.	Lymphadenopathie, dünne Haare, unerklärbare Todesursache bei früheren Kindern, Blutsverwandtschaft der Eltern
Graft versus Host Reaktion	Fieber, Diarrhoe, frühere Transfusion; Immundefizienz
Ichthyosisartige Erythrodermien	Kollodiumbaby, disseminierte ichthyosiforme Schuppung
Bullöse ichthyosisartige Erythrodermie	Oberflächliche Blasen und Erosionen; ichthyosiforme Erythrodermie, positive Familienanamnese, linear epidermale Nävi
Netherton-Syndrom	Diarrhoe, Gedeihstörung, Atopie, dünnes Haar, Trichorrhexis invaginata
Conradi-Hünemann Syndrom	Lineare und verwirbelte Musterung
Holocarboxidase Synthetase Mangel	Lethargie, Koma, Apnoe
Mangel an essentiellen Fettsäuren	Ichthyosiforme Erythrodermie, Auszehrung
Erythrodermie durch Ceftriaxon	Plötzliche Hypotension und plötzliches Erythem der Haut: infektiöse Erkrankung und Einnahme von Ceftriaxon vorausgegangen
Erythrodermie durch Vancomycin	Plötzliche Hypotension und plötzliches Erythem der Haut, infektiöse Erkrankung und Einnahme von Ceftriaxon vorausgegangen
Infantile seborrhoische Dermatitis	Milchschorf, verstärkte Hautfältelung an Hals, Axilla und im Windelbereich
Atopische Dermatitis	Verkrustetes Ekzem an der Kopfhaut und im Gesicht, generalisierte ekzematöse Hautveränderungen, Atopie in der Familienanamnese
Psoriasis vulgaris	Erythematosquamöse Herde, kann pustuläre Formen annehmen, zum Teil positive Familienanamnese
Pityriasis rubra pilaris	Ähnlich der Psoriasis, verdickte Haut an Handflächen und Fußsohlen, zum Teil positive Familienanamnese
Diffuse Mastozytose	Darier-Zeichen (Quaddelbildung nach Reiben der Haut), häufig mit Blasenbildung

Tabelle 8 ⁽¹³⁾: Klinisches Bild im Neugeborenen und Kindesalter

13 Prognose

Die Prognose der Erythrodermie ist in erster Linie von der zugrunde liegenden Erkrankung abhängig.¹⁵

13.1 Erythrodermien im Erwachsenenalter

Es muss auch hier zwischen den akuten und den chronischen Formen der Erythrodermie unterschieden werden.

13.1.1 Akute Formen:

Medikamentenintoleranzreaktionen zeigen in den meisten Fällen einen selbstlimitierenden, harmlosen Verlauf.² In einigen Fällen jedoch können sie das Vollbild eines Lyell-Syndroms annehmen. Die Mortalität hier beträgt, je nach Ausgangslage und Behandlung, zwischen 15 und 75%.

Auch die Infektassoziierte-Erythrodermie zeigt meist einen eher milden Verlauf, können aber in seltenen Fällen ebenso in eine toxische epidermale Nekrolyse übergehen.³

Am afrikanischen Kontinent ist die HIV-assoziierte Erythrodermie die häufigste unter den akuten Erythrodermien. Die Mortalitätsrate aufgrund des erythrodermatischen Zustandsbildes ist gering (3%), jedoch ist die Mortalitätsrate aufgrund der HIV-Erkrankung in Afrika insgesamt sehr hoch.¹⁷

13.1.2 Chronische Formen

Erythrodermatische Patienten, welche unter präexistenten Dermatosen, wie Psoriasis vulgaris, atopische Dermatitis oder Pityriasis rubra pilaris, leiden, haben heutzutage eine gute Prognose. Allerdings zeigt die Studie von Mourad et al, dass die Rezidivrate bei psoriatischer Erythrodermie, innerhalb von sieben Jahren bei fast 100% liegt.¹ Dennoch können durch gezielte Therapieverfahren, Todesfälle verhindert werden. Die Erythrodermie, bedingt durch Atopie ist ein langwieriges, schwer zu therapierendes Zustandsbild. Meist bestehen weitgehende Resistenzen gegen die gebräuchlichen Therapiemaßnahmen. Eine akute Lebensgefahr besteht jedoch nicht.³

Bei malignen Grunderkrankungen hingegen ist die Prognose auch heute noch schlecht. Erythrodermien bei kutanen T-Zell-Lymphomen gelten als schwer

therapierbar und zeigen eine hohe Rezidivrate.^{1,3} Die mittlere Überlebenszeit liegt bei drei bis vier Jahren.¹⁸

In der Literatur wird die Mortalitätsrate der generalisierten exfoliativen Dermatitis mit 18% – 64% angegeben.² Durch neuere Therapiemöglichkeiten in der heutigen Zeit, kann davon ausgegangen werden, dass die tatsächliche Mortalitätsrate weit geringer ist.**Error! Bookmark not defined.**

Sigurdsson et al konnte in einer Studie belegen, dass Männer mit benignen erythrodermatischen Zustandsbildern, eine signifikant geringere Lebenserwartung haben als Frauen.⁹

13.2 Erythrodermien im Neugeborenen und Kindesalter

Neugeborene und Kinder, die an einem erythrodermatischen Zustandsbild leiden, haben ebenfalls eine schlechte Prognose. Belegt wird dies in der Studie von Pruszkowski et al. Die Mortalitätsrate lag bei 16%. Die Kinder starben vor allem an Erythrodermien hervorgerufen durch das Omenn Syndrom und durch Graft versus Host Reaktionen. 73% aller Kinder litten auch nach fünf Jahren noch an persistierenden Hautläsionen. Nur 12% aller Kinder konnten vollständig geheilt werden.⁸

14 Diagnostik

14.1 Erythrodermien im Erwachsenenalter

Der wahrscheinlich schwierigste und langwierigste Vorgang bei Erythrodermien, ist die Suche nach der Ätiologie. Begonnen wird die Diagnostik mit den Basisuntersuchungen. Diese sind sowohl für die akuten Formen als auch für die chronischen Formen der Erythrodermie gleich.

14.1.1 Basisuntersuchungen

Zu den Basisuntersuchungen gehören:

- Eigenanamnese
- Familienanamnese
- Inspektion
- Temperatur-, Blutdruck-, Puls- und Gewichtsmessung
- Blutbild und Differentialblutbild
- Histopathologie

14.1.1.1 *Eigenanamnese*

Folgende Fragen sind bei der Ursachensuche von Bedeutung:

Seit wann liegt ein erythrodermisches Zustandsbild vor und wie war der Verlauf bis zum Vollbild?

Ein plötzlich aufgetretenes, rasch konfluierendes Exanthem spricht eher für eine akute Form der Erythrodermie. Während ein schleichender Verlauf eher auf eine chronische Form hindeutet.

Kann ein auslösendes Ereignis, wie eine Medikamenteneinnahme, gefunden werden?

Dies könnte ein Hinweis auf eine Intoleranzreaktion sein.

Sind vorbestehende Dermatosen, wie Psoriasis vulgaris, atopische Dermatitis oder Pityriasis rubra, bereits bekannt? Liegen Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis, wie Pollinosis, allergisches Asthma bronchiale vor?

14.1.1.2 *Familienanamnese*

Sind Hauterkrankungen in der Familie bekannt?

Diese Frage ist vor allem bei Psoriasis vulgaris und bei Atopien von Bedeutung. Beide Krankheitsbilder zeigen in vielen Fällen eine familiäre Häufung.

14.1.1.3 *Inspektion*

Die genaue Inspektion des klinischen Bildes kann in einigen Fällen einen Hinweis auf die Ätiologie geben. Liegt eine großflächige Desquamation vor deutet dies eher auf eine akute Form der Erythrodermie hin, bei einer kleinlamellösen Schuppung eher auf eine chronische Form. Ist das Nikolski Phänomen positiv liegt eine lebensbedrohende, akute Form vor, die sofortige Notfallmaßnahmen erfordert.

Onychopathien, palmoplantare Keratosen, Lichenifikation der Haut und Infiltrationen können ebenfalls einen Hinweis auf ein bestimmtes Krankheitsbild geben (siehe Klinisches Bild).

14.1.1.4 *Temperatur-, Blutdruck-, Puls- und Gewichtsmessung*

Diese Untersuchungen dienen zur Abschätzung, ob es sich um ein akut lebensbedrohendes Zustandsbild handelt.

14.1.1.5 Blutbild und Differentialblutbild

Anämie, Leukozytose, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, Hypoalbuminämie, Hyperglobulinämie und Hyperurikämie werden bei vielen erythrodermatischen Patienten gefunden, können jedoch bisher keinem bestimmten Krankheitsbild zugeordnet werden.

Eine Hypereosinophilie konnte in der Studie von Mourad et al bei Psoriasis vulgaris, Ekzemen und kutanen T-Zell-Lymphomen gefunden werden.²

14.1.1.6 Histopathologie

Die Histopathologie der generalisierten exfoliativen Dermatitis zeigt oft ein unspezifisches Bild.

Fast immer sind Hyperkeratosen, Parakeratosen, Akanthosen, perivaskuläre Entzündungsinfiltrate und eosinophile Granulozyten zu finden.

Außerdem wird in vielen Fällen das zugrunde liegende Krankheitsbild durch die Erythrodermie verschleiert.

Dennoch führen histopathologische Untersuchungen letztendlich in über 50% zu einer Diagnose. Vor allem Psoriasis vulgaris, Pityriasis rubra pilaris, Ichthyosen und Pemphigus vulgaris können oft diagnostiziert werden.

Hingegen gelten kutane T-Zell-Lymphome als diagnostische Herausforderung. Trotz Immunphänotypisierungen, Immunfluoreszenz-Verfahren und Analysen des T-Zell-Rezeptors können viele Lymphome erst nach Jahren diagnostiziert werden.²

Auch die Expression von Clusterin, ein Apolipoprotein, bei Mycosis fungoides stellte sich als nicht spezifisch heraus.¹⁹

In einer neuen Studie von Ortonne et al konnte vor kurzem ein Marker isoliert werden, der vielleicht in Zukunft zu einer schnelleren Diagnose bei T-Zell-Lymphomen führt. Eine signifikante Überexpression von CD158K/KIR3DL2 Transkripten konnte bei zehn von zehn Sezary-Syndrom Patienten in Hautbiopsien nachgewiesen werden. In der Vergleichsgruppe mit benignen Erythrodermien konnte diese Überexpression nicht gefunden werden.¹²

Die Zukunft wird zeigen ob dieser Marker auch bei höheren Fallzahlen signifikante Ergebnisse liefert.

14.1.1.7 Gesamt-IgE

Die Bestimmung des Gesamt-IgE Spiegels gehört heutzutage noch nicht zu den Basisuntersuchungen, zeigt jedoch bei einer Vielzahl an Patienten eine Erhöhung. In einigen Studien konnte ein signifikant erhöhter IgE-Spiegel bei Erythrodermien durch Medikamentenintoleranzreaktionen und atopischer Dermatitis, gefunden werden.² Andere Studien hingegen diagnostizierten erhöhte Gesamt-IgE –Spiegel bei verschiedensten Grunderkrankungen.^{2,9}

14.1.2 Spezifische Untersuchungen

Diese dienen der weiteren Abklärung und der Bestätigung eines bestimmten Krankheitsbildes.

14.1.2.1 Akute Formen der Erythrodermie

Da diese einen letalen Ausgang nehmen können müssen die Vitalfunktionen genau überprüft und beobachtet werden:

- Temperatur-, Blutdruck-, Puls-, Atemfrequenz- und Gewichtsbestimmung
- Messung der Flüssigkeitszufuhr und –ausscheidung
- Leber- und Nierenfunktionstest mit Bestimmung der Serumelektrolyte
- Elektrokardiogramm

Bei Verdacht auf eine infektassoziierte Erythrodermie können Zellkulturen eine bakterielle Überwucherung oder Herpes simplex Viren feststellen.

Der HIV1 und 2 Test, einschließlich Western Blot, kann zum Ausschluss eines erworbenen Immundefizienzsyndroms herangezogen werden.

14.1.2.2 Chronische Formen der Erythrodermie

1. Atopie: Bestimmung des Gesamt-IgE Spiegels und des spezifischen IgE. Bei Erhöhung beider Werte ist eine atopische Disposition sehr wahrscheinlich. Nach Genesung kann ein Epikutantest beweisend für eine Kontaktdermatitis sein.
2. Dermatosen: Die beste diagnostische Methode bei den präexistenten Dermatosen ist die Histopathologie. Einige weitere Untersuchungen können hilfreich sein: Milbensuche auf der Haut, bei Verdacht auf Scabies norvegica. HLA B27-Nachweis kann einen Hinweis auf Psoriasis vulgaris geben. Direkte Immunfluoreszenz wird bei Pemphigus foliaceus, Lichen planus und Graft versus Host Reaktionen angewandt.

3. Kutane T-Zell Lymphome: Die Immunphänotypisierung, Flusszytometrie und T-Zell Genrearrangement sind heutzutage Standarduntersuchungen bei Lymphomverdacht. Eine Feinnadel Aspirationszytologie aus den Lymphknoten kann ebenfalls Aufschluss bringen. Zirkulierende Sézary-Zellen können als Beweis für das Vorliegen eines Sézary-Syndroms dienen, sind jedoch nur bei 10% der Patienten nachweisbar.
4. Paraneoplasien: Bei Malignomverdacht werden folgende Untersuchungen durchgeführt: Thoraxröntgen, Computertomographie, Abdomensonographie, Mammographie, Coloskopie, Prostata Untersuchung und Zervixabstrich.²

14.2 Erythrodermien im Neugeborenen und Kindesalter

Bei Neugeborenen und Kindern ist die Diagnostik ebenfalls eine große Herausforderung. Fehldiagnosen sind auch heute noch keine Seltenheit. Deshalb ist es wichtig sich an bestimmte Diagnose Schemata zu halten. Die Basisuntersuchungen (Anamnese durch die Eltern; Familienanamnese; Inspektion; Temperatur-, Blutdruck-, Puls- und Gewichtsmessung; Blutbild und Differentialblutbild; Histopathologie) gelten als Grundlage für die Diagnostik.

In der Studie von Leclerc-Mercier et al. konnte der Vorteil einer früh durchgeführten Hautbiopsie bewiesen werden. Vielen Kindern konnte hierdurch eine Fehldiagnose erspart bleiben und sie konnten schneller einer effizienten Therapie zugeführt werden.²⁰

Die spezifischen Untersuchungen sind in Tabelle 9, dem jeweiligen Krankheitsbild zugeordnet, aufgelistet.¹³

Grunderkrankungen	Untersuchungen
Staphylogenes Syndrom/Lyell-Syndrom	Abstrich der Haut, Beurteilung der Toxinprodukte des <i>Staphylokokkus aureus</i> , <i>Hautbiopsie</i> : oberflächliche Spaltbildung (unterhalb des Stratum granulosum), wenige oder keine Entzündungszellen in der Dermis und in Hautblasen
Toxisches Schocksyndrome	Abstrich der Haut, Beurteilung von Toxinprodukten des <i>Staph. aureus</i> oder des <i>Streptokokkus pyogenes</i> . <i>Hautbiopsie</i> : superfizielle perivaskuläre und interstitielle Infiltrate von Neutrophilen
Kongenital Candidainfektion	Abstrich der Haut, KOH-Preparation; Pseudohyphen, Zellkulturen: Urin, Blut, CSF. <i>Hautbiopsie</i> : Pseudohyphen and Sporen im Stratum corneum (PAS-Färbung)
Immundefizienzsyndrome, Omenn Syndrome.	Eosinophilie, IgE-Erhöhung, verminderte B-Zellen, erhöhte T-Zell-Aktivierungsmarker (CD25, HLA-DR, CD45RO); <i>Hautbiopsie</i> : aktivierte T-Zellen Eosinophile und Histiocyten
Graft versus Host Reaktion	Gemischte lymphozytäre Zellpopulationen, <i>Hautbiopsie</i> : Vakuolenbildung der Basalzellen, Exozytose, Mantelzell-Nekrose, HLA-DR + basale Keratinozyten
Ichthyosisartige Erythrodermien	<i>Hautbiopsie</i> : Hyperkeratose, Akanthose, minimale Lymphozyten-Infiltrate
Bullöse ichthyosisartige Erythrodermie	<i>Hautbiopsie</i> : epidermolytische Hyperkeratose
Netherton-Syndrom	Der mikroskopische Haarbefund zeigt charakteristische Merkmale; IgE-Erhöhung, Eosinophilie; <i>Hautbiopsie</i> : psoriasisartige Akanthose, Parakeratose, perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate
Conradi-Hünemann Syndrom	<i>Hautbiopsie</i> : Hyperkeratose, Verminderung des Stratum granulosum; Röntgenaufnahmen zeigt Tüpfelungen der Knochen im Säuglingsalter (Verkalkungen)
Holocarboxidase Synthetase Mangel	Ketoazidose, Azidurie; verminderte Enzymaktivität bei Leukozyten und Fibroblasten
Mangel an essentiellen Fettsäuren	Screening der Fettsäuren im Blut
Erythrodermie durch Ceftriaxon	Keine
Erythrodermie durch Vancomycin	Keine
Infantile seborrhoische Dermatitis	
Atopische Dermatitis	IgE-Erhöhung, Eosinophilie; <i>Hautbiopsie</i> : Spongiose, Lymphozyten, Exozytose
Psoriasis vulgaris	<i>Hautbiopsie</i> : Hyper- und Parakeratose, Microabszesse
Pityriasis rubra pilaris	<i>Hautbiopsie</i> : wie Psoriasis, folliculäre Hyperkeratose
Diffuse Mastozytose	Bestimmung von Histamin und dessen Metaboliten in Serum und Urin. <i>Hautbiopsie</i> : Mastzellinfiltrate

Tabelle 9⁽¹³⁾: Spezifische Untersuchungen bei Neugeborenen und Kindern

15 Therapie

15.1 Erythrodermien im Erwachsenenalter

Jede Form der Erythrodermie ist für den Körper ein belastendes Zustandsbild und sollte daher so schnell wie möglich stationär abgeklärt und therapiert werden.²

15.1.1 Notfallmaßnahmen

Die akuten Formen der Erythrodermie können zu einer Gefährdung der Vitalfunktionen führen. Folgende Notfallmaßnahmen stehen deshalb an erster Stelle des Therapieablaufes:

1. Ausgleich von Elektrolyt- und Flüssigkeitsdefiziten
2. Monitoring von Blutdruck, Puls und Temperatur
3. Eiweißreiche Ernährung, aufgrund des hohen Proteinverlustes.²

15.1.2 Allgemeinmaßnahmen

Diese gelten sowohl für die akuten als auch für die chronischen Formen der Erythrodermie.

Da die Erythrodermie eine große Belastung für den Körper darstellt, sollten die Patienten eine relative Bettruhe einhalten. Die Haut sollte mit einer milden Lokalthherapie, wie Hafermehlbäder, Lotionen und schwachen topischen Kortikosteroiden (Triamcinolonacetonid Cremen, 0,025-1%) behandelt werden.¹⁵ Kühlende, feuchte Umschläge können ebenso Linderung verschaffen.

Hyper- und Hypothermien müssen in jedem Fall vermieden werden.

Um sekundäre Infektionen zu vermeiden können verschiedenste Antibiotika zum Einsatz kommen.

Antihistaminika (Hydroxyzinhydrochlorid 25-50mg oral alle vier bis sechs Stunden) können bei starkem Pruritus Linderung verschaffen.

Systemische Steroide sollten, wegen der Vielzahl an Nebenwirkungen, nur mit Vorsicht angewandt werden.

Sobald die akute Irritation der Haut Besserung zeigt, kann mit weiteren therapeutischen Maßnahmen begonnen werden. Diese sollten an die jeweilige Grunderkrankung angepasst werden, da erythrodermatische Zustandsbilder so lange bestehen bleiben, bis die Ursache behoben ist.²

15.1.3 Therapie der akuten Formen der Erythrodermie

Medikamentenintoleranzreaktionen und infektassoziierte Erythrodermien zeigen in den meisten Fällen einen milden, selbstlimitierenden Verlauf. Die Allgemeinmaßnahmen sind hier ausreichend. In einigen Fällen jedoch kommt es zu einem Lyell-Syndrom mit Gefährdung aller Vitalfunktionen. In erster Linie kommen hier die Notfallmaßnahmen zu tragen. Anschließend sollte ein Steroidstoß (80-120mg Methylprednisolon), zur Unterbrechung des Entzündungsvorganges, verabreicht werden. Prophylaktische Antibiotikagabe (Penizillin und Ampizillin) ist ebenfalls anzuraten. Die Lokalthherapie sollte trocken mit metallbeschichteten Folien erfolgen (Vermeidung von traumatischen Verletzungen der Haut).³

15.1.4 Therapie der chronischen Formen der Erythrodermie

15.1.4.1 Atopische Dermatitis:

Bei der Erythrodermie, hervorgerufen durch atopische Dermatitis, sind systemische Kortikosteroide das Mittel der Wahl. In einigen Fällen können jedoch auch Phototherapien (UVA1 und/oder UVB), Photochemotherapien (PUVA), Immunsuppressiva (Cyclosporin A) oder Immunmodulatoren (IFN- γ), zu einer Besserung führen.^{2,3}

15.1.4.2 Präexistente Dermatosen

Erythrodermie durch Psoriasis vulgaris

Bei der erythrodermatischen Psoriasis konnten Retinoide, Carbamazepin, niedrig dosiertes Methotrexat und Cyclosporin A als wirksame Therapieoptionen gefunden werden. Zu beachten ist aber, dass sowohl Carbamazepin als auch Methotrexat in einigen Studien, als Auslöser einer exfoliativen Dermatitis dokumentiert wurden.

Error! Bookmark not defined.

Die PUVA-Therapie gilt ebenfalls als wirksame Therapiemöglichkeit. 71% der erythrodermatischen Psoriasis-Patienten zeigten in der Studie von Daoud et al. ein gutes Ansprechen.²¹

Neuere Therapieoptionen, wie Biologicals, zeigen ebenfalls viel versprechende Erfolge. Eine positive Wirkung, bei der Behandlung der Psoriasis vulgaris, konnte bei folgenden Biologicals nachgewiesen werden:

- Alefazept (fördert die Apoptose bestimmter T-Zell-Populationen)

- Etanercept (TNF- α Blocker)
- Infliximab (TNF- α Blocker, auch in Kombination mit Methotrexat)
- Ustekinumab (IL 12/40 Blocker) ²²

Systemische Steroide sind bei Psoriasis vulgaris, aufgrund der Gefahr eines massiven Rebound Effektes nach Absetzen, absolut kontraindiziert. **Error! Bookmark not defined.**

Erythrodermie durch Pityriasis rubra pilaris

Die Erythrodermie, hervorgerufen durch Pityriasis rubra ist eine besondere therapeutische Herausforderung. Systemische Retinoide, Methotrexat, verschiedene Immunsuppressiva und Phototherapien konnten nur einem Teil der Patienten helfen. In einigen Fällen zeigte auch die extrakorporale Photopherese Erfolg. In der Studie von Müller et al. konnten TNF- α Blocker, speziell Infliximab, als wirksame Therapieoption belegt werden. ²³

15.1.4.3 Kutane T-Zell-Lymphome

Die optimale Therapie der exfoliativen Dermatitis, bei kutanen T-Zell-Lymphomen, konnte bis heute nicht gefunden werden. Die früher postulierte aggressive Therapie mit Zytostatikan verbesserte weder die Ansprechrade noch das Gesamtüberleben. Heute wird eine stadienadaptierte Therapie empfohlen. ²⁴

Gesichert ist die Wirkung der extrakorporalen Photopherese bei Erythrodermien, verursacht durch Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom. ²⁵

Nach Böhm et al. kann eine niedrig dosierte Methotrexattherapie beim Prä-Sézary-Syndrom zu einer signifikanten Besserung führen. ²⁶

Andere Therapiemöglichkeiten, wie systemische Steroide, PUVA-Therapie und systemische Chemotherapien führten in Studien zu verschiedenen Ergebnissen.

Error! Bookmark not defined.

15.2 Erythrodermien im Neugeborenen- und Kindesalter

Die Erythrodermie bei Kindern und Neugeborenen ist oft ein lebensbegleitendes Zustandsbild. Die Therapie muss deshalb so sanft, aber auch so effektiv, wie möglich gewählt werden. Die Gefahr des Flüssigkeits- und Elektrolytdefizits ist bei Kindern wesentlich größer als bei Erwachsenen. Ebenso kommt es häufig zu Mangelernährungen, mit gravierenden Proteindefiziten. Das richtige Therapiemanagement ist hier von besonderer Bedeutung.

Die Therapie richtet sich bei Neugeborenen und Kindern nach der Grunderkrankung.

Ichthyosen, Immundefizienzsyndrome und Pityriasis rubra pilaris können meist nur mit unterstützenden Pflegemaßnahmen therapiert werden.

In einer Studie aus Indien konnte bei Kindern mit erythrodermatischer Psoriasis, ein exzellentes Ansprechen (über 75%) auf Methotrexat, bewiesen werden. Vor allem für ärmere Länder ist dieses Erkenntnis von großer Bedeutung, da Methotrexat ein billiges und relativ sicheres Medikament ist.²⁷

Infektionen müssen, je nach Erreger, antibiotisch, antimykotisch oder antimikrobiell behandelt werden.

Eine Übersicht ist in Tabelle 10 zusammengefasst.

Grunderkrankungen	Therapie
Staphylogenes Syndrom/Lyell-Syndrom	Intravenöse Antibiotika (Flucloxacillin, Amoxicillin/Clavulansäure), Kontaktaufzeichnung (Träger der toxinbildenden Stämme)
Toxisches Schocksyndrome	Wie oben, intravenöse Immunglobuline
Kongenital Candidainfektion	Topische (Nystatin, Miconazole) und orale (Nystatin, Fluconazole) Antimykotika, zum Teil intravenöses Amphotericin notwendig; auch Therapie der mütterlichen vaginalen Candidainfektion
Immundefizienzsyndrome, Omenn Syndrome.	Unterstützende Pflegemaßnahmen, in manchen Fällen ist eine Knochenmarkstransplantation notwendig
Graft versus Host Reaktion	Therapiert wird mit bestrahlten Blutprodukten, bei SCID eignen sich nur unterstützende Pflegemaßnahmen und Knochenmarkstransplantation
Ichthyosisartige Erythrodermien	Rückfettende Pflege
Bullöse ichthyosisartige Erythrodermie	Rückfettende Pflege
Netherton-Syndrom	Rückfettende Pflege, adäquate Hydratation, Retinoide systemisch
Conradi-Hünemann Syndrom	Rückfettende Pflege
Holocarboxidase Synthetase Mangel	Orales Biotin (5-10 mg/Tag) (der normale Tagesbedarf liegt bei > 0.1mg/kg/Tag)
Mangel an essentiellen Fettsäuren	Topische Linolensäure (Sonnenblumenkernöl)
Erythrodermie durch Ceftriaxon	Weglassen von Ceftriaxon, Ersetzen durch anderes Antibiotikum, reversibel
Erythrodermie durch Vancomycin	Weglassen von Vancomycin, Ersetzen durch anderes Antibiotikum, reversibel
Infantile seborrhoische Dermatitis	Feuchtigkeitscremen; Miconazol-Hydrocortison Salben, protective Creme für den Windelbereich
Atopische Dermatitis	Schwache topische Steroide, bei Hautinfektionen systemische Antibiotika, rückfettende Pflege, Tacrolimus, Pimecrolimus
Psoriasis vulgaris	PUVA, Methotrexat, (Biologicals), rückfettende Pflege, topische Steroide
Pityriasis rubra pilaris	Gleiche Behandlung wie bei Psoriasis
Diffuse Mastozytose	Histamin-Antagonisten, orales Natriumchromoglycat, Vermeiden von Substanzen, welche zu einer Mastzell-Degranulation führen können (zum Beispiel: Codein, Opiate, Aspirin, Procaine, radiographische Farbstoffe, Scopolamin, Pancuronium)

Tabelle 10 ⁽¹³⁾: Therapie im Neugeborenen und Kindesalter

16 Studie

17 Einleitung & Fragestellung

Die Erythrodermie ist, ungeachtet der zugrunde liegenden Ursache, ein schwerwiegendes Zustandsbild, das stets Anlass zu intensiver Abklärung und Therapie ist.³

Die Grundlage einer effizienten Behandlung ist die Diagnose der Ätiologie.⁴

In vielen Fällen jedoch ist die Ursachensuche ein langwieriger Prozess, begleitet von einer Vielzahl an Untersuchungen.

Bis heute gelten wiederholte Biopsien als die sicherste und beste Methode, die in zirka 50% aller Fälle zu einem Ergebnis führt.^{2,4}

In vielen Studien zeigen sich pathologische Blutbild- und Differentialblutbild-Befunde, wie Leukozytosen, Anämien, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und Hyperurikämien. Diesen Befunden wurde bisher nicht sehr viel Bedeutung geschenkt, da diese die Ursachenfindung nicht erleichtert hatten.^{1,2,7,9,15}

Erhöhte Gesamt-IgE-Spiegel wurden ebenfalls häufig bei erythrodermatischen Patienten beschrieben, ohne dass ein diagnostischer Nutzen abgeleitet werden konnte. Eine genaue Analyse der einzelnen IgE-Werte wird in der Literatur nicht angegeben.^{1,2,7,9,15}

Die Datenlage der Diagnostik ist in jedem Fall unzureichend und lässt eine Vielzahl an Forschungsfragen offen.

Speziell Patienten mit chronischer Erythrodermie durchlaufen eine langwierige Diagnostik. Bei einigen erythrodermatische Patienten kann erst nach Jahren die Diagnose eines kutanen T-Zell-Lymphoms gestellt werden, da bis heute keine diagnostischen Parameter zur Verfügung stehen, die es ermöglichen Patienten mit erhöhtem Lymphomrisiko frühzeitig zu identifizieren.

In unserer Studie möchten wir uns mit der Wertigkeit einzelner Laborbefunde beschäftigen und einen diagnostischen Algorithmus für Patienten mit Erythrodermie entwickeln.

18 Patienten und Methoden

Die Studie wurde retrospektiv angelegt und beinhaltet die Daten von 157 Patienten mit erythrodermischem Zustandsbild. Von den 157 Patienten waren 64

Frauen und 93 Männer (1:1,4). Alle Patienten waren in den letzten zehn Jahren an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Graz in Behandlung. Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation der Erythrodermie lag bei 61 Jahren. Alle diagnostischen Daten wurden dem Medizinischen Dokumentensystem (Medocs) und der Datenbank der Ambulanz für Photodermatologie entnommen. Verwendet wurden die Labordaten der einzelnen Patienten bei Erstaufnahme mit einem erythrodermatischen Zustandsbild. Zur statistischen Auswertung wurden die Systeme SPSS 17 und Excel 2010 herangezogen.

19 Ursachen der Erythrodermie

In einem ersten Schritt wurden unsere Patienten einer der folgenden, von uns definierten, ätiologischen Gruppen zugeteilt:

1. Atopische Dermatitis (56 Patienten)
2. Präexistente Dermatosen, in erster Linie Psoriasis vulgaris (22 Patienten)
3. Lymphome (13 Patienten)
4. Arzneimittel induzierte Erythrodermien (38 Patienten)
5. Idiopathische Erythrodermien (28 Patienten)

20 Diagnostische Parameter

Im zweiten Schritt wurden die verschiedensten Befunde der Patienten erhoben und die Ergebnisse innerhalb der einzelnen Gruppen verglichen.

Folgende Befunde waren für unsere Studie von Bedeutung:

20.1 Anamnese

Dokumentiert wurde der Beginn des erythrodermatischen Zustandsbildes, die Dauer, Medikamenteneinnahme und etwaige Vorerkrankungen. Im speziellen wurde auf Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis, wie Pollinosis, Asthma und Rhinitis, geachtet. Aber auch familiär gehäuft vorkommende Hauterkrankungen, wie Psoriasis vulgaris und Medikamente wurden dokumentiert.

20.2 Blutbild und Differentialblutbild

Laborveränderungen wurden in einer Vielzahl, aller bisher durchgeführten Erythrodermie-Studien, beschrieben. Dokumentiert wurden Anämien, Leukozytosen, Thrombozytosen, Hypoalbuminämien und Eosinophilien. Diese Befunde konnten jedoch bisher keiner bestimmten Erythrodermie-Ursache zugeordnet werden.^{1,7,9}

Einzig Lymphozytosen und Eosinophilien wurden in der Literatur, vor allem bei Mycosis fungoides und Sézary Syndrom beschrieben.²⁸

20.3 Histopathologie

Die Histopathologie der Erythrodermie zeigte, in bisherigen Studien, meist ein unspezifisches Bild. Häufig fanden sich Hyperkeratosen, Parakeratosen, Akanthosen und chronische perivaskuläre Infiltrate. Das Bild der zugrunde liegenden Erkrankung wurde durch die Erythrodermie maskiert und gestaltete die Diagnosefindung sehr schwierig.²

Dennoch gelten wiederholte Biopsien bis heute, als die beste diagnostische Methode.⁴

In der Studie von Walsh et al konnte bei der Hälfte aller erythrodermatischen Patienten, anhand von Biopsien, die Ursache gefunden werden.²

20.4 Immunglobulin E

Das Immunglobulin E (=IgE) ist ein wichtiger Antikörper bei verschiedensten Erkrankungen. Die Bildung von IgE verläuft in mehreren Schritten. Zuerst kommt es zur Aktivierung des Immunsystems mit der Bildung von Typ2 T-Helfer-Zellen, welche Interleukin 4 produzieren. Interleukin 4 regt Mastzellen zum Wachstum an und stimuliert B-Zellen zur IgE-Produktion.

Bestimmt werden kann der Gesamt-IgE-Spiegel und das allergenspezifische IgE. Für die Bestimmung des Gesamt-IgEs im Serum stehen eine Vielzahl von Enzym- und Fluoreszenzimmunoassays zur Verfügung. Der Normalwert liegt bei unter 100 kU/l.

Das allergenspezifische IgE wird mit Immunoassays, die auf dem klassischen Radioallergosorbenttest beruhen, bestimmt. Die Ergebnisse werden meist in RAST-Klassen, Klasse 1 bis Klasse 6, angegeben.²⁹

Eine Erhöhung des Gesamt-IgE-Spiegels wurde bei folgenden Krankheiten festgestellt:

- Allergien
- angeborene Immundefekte
- HIV-Spätstadien
- Hyper-IgE-Syndrom
- Graft-versus-Host-Reaktion
- Hautverbrennungen
- maligne Tumore (wie Mycosis fungoides und Sézary Syndrom)
- Wurmerkrankungen
- Aspergillose³⁰

Bis jetzt konnte jedoch keine Erkrankung gefunden werden, welche immer mit einer IgE-Erhöhung einhergeht.

20.5 FACS-Analyse

FACS (fluorescence activated cell sorting) = Durchflusszytometrie

Die Untersuchung beruht auf der Emission von optischen Signalen einer Zelle, wenn diese einen Laserstrahl passiert. Sowohl gestreutes Licht als auch Fluoreszenzfarben können gemessen werden. Zellen werden mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert und können so gemessen und sortiert werden. Die gesammelten Daten werden in Graphen dargestellt und können so leichter ausgewertet werden.³¹

Die Anwendungsgebiete sind vor allem:

- Immundiagnostische Erfassung von Leukozyten- und Lymphozyten-Subpopulationen
- Messung von Zellgrößen
- Bestimmung von Granularität und Aktivierungszustand bestimmter Zellen
- HLA-Bestimmung
- Leukämiediagnostik

- Diagnose von Immundefekten und Nachweis von Autoantikörpern
- Vergleiche der CD-Nomenklatur³²

In unserer Studie waren vor allem die Lymphozytensubpopulationen von großer Bedeutung.

Durch sie kann der Nachweis eines Lymphoms, beispielsweise eines Sézary Syndroms erfolgen. Beachtet werden muss aber, dass nicht alle Lymphome signifikante FACS-Veränderungen aufweisen und auch bei anderen Erkrankungen Lymphozytensubpopulationen auftreten können.

20.6 Autoantikörper

Ein wichtiger Marker, besonders für Erkrankungen aus dem Formenkreis der Autoimmunerkrankungen, ist der Antinukleäre Antikörper (ANA). Dieser richtet sich gegen Zellkernbestandteile, wie DNA, RNA, Histone, Ribonukleoproteine. Er kann zur Zerstörung der Kern- und Zellfunktion führen.³³

Antinukleäre Antikörper kommen bei folgenden Erkrankungen vor:

- Kollagenosen
- Autoimmunerkrankungen
- Leber- und Schilddrüsenkrankheiten
- Lymphome
- Medikamentenallergien
- Viruskrankheiten (EBV)
- aber auch bei cirka 5-10 Prozent der Gesunden, vor allem nach dem 60. Lebensjahr

Der Nachweis des Antikörpers erfolgt mittels indirekter Immunfluoreszenz an Gewebekulturzellen. Die genauere Bestimmung erfolgt durch Immunoassays, Gelpräzipitation oder Western-Blots.³⁴

21 Ergebnisse

21.1 Ätiologie

Von den insgesamt 157 Patienten zeigten 56 Patienten eine Atopie-assoziierte Erythrodermie (35,67%), 38 Patienten (24,20%) eine Medikamentenintoleranzreaktion, 22 Patienten litten unter präexistenten Dermatosen (14,01%) und bei 13 (8,28%) Patienten konnte ein kutanes T-Zell-Lymphom festgestellt werden.

Bei 28 Patienten (17,84%) konnte keine Ursache für das erythrodermatische Zustandsbild gefunden werden (idiopathische Erythrodermien).

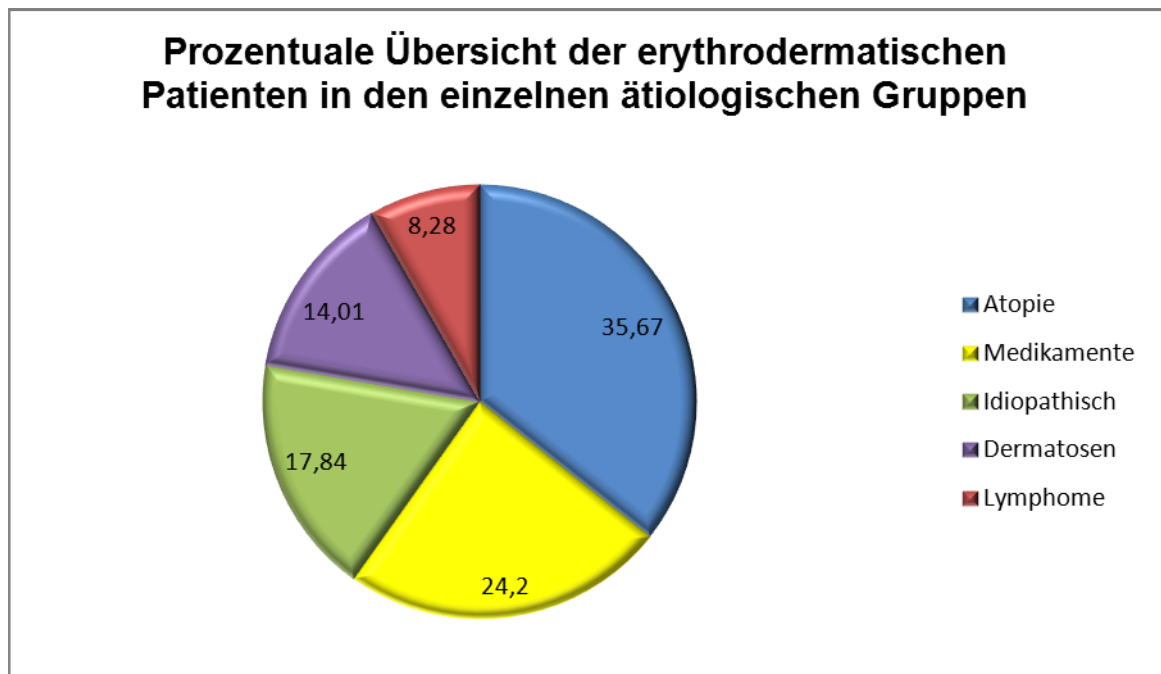


Tabelle 11

In unserer Patientenpopulation war die atopische Dermatitis die häufigste Ursache für ein erythrodermisches Zustandsbild. In der Gruppe der präexistenten Dermatosen stellte die Psoriasis vulgaris, mit 21 Patienten, das häufigste Krankheitsbild dar. Ein Patient litt an einer Pityriasis rubra pilaris.

Bei neun Lymphom-Patienten konnte eine Mycosis fungoides diagnostiziert werden, drei litten an einem Sézary Syndrom und bei einem Patienten wurde ein niedrigmalignes Non-Hodgkin-Lymphom gefunden.

Medikamentenintoleranzreaktionen wurden in über 50% durch Antibiotika verursacht. Amoxicillin war der häufigste Auslöser.

<u>Medikamente</u>	<u>Anzahl der Patienten</u>
<u>Antibiotika</u>	
Amoxicillin	7
Amoxicillin+Clavulansäure	6
Clindamycin	2
Ciprofloxacin	1
Cefpodoxim	1
Levofloxacin	1
Fosfomycin	1
Penicilline	1
Trimethoprim	1
<u>Antiepileptikum</u>	
Carbamazepin	7
<u>Urostatikum</u>	
Allopurinol	4
<u>Anilin-Derivat</u>	
Paracetamol	3
PPI	2
Lansoprazol	1
Pantoprazol	1
<u>Antimykotikum</u>	
Terbinafin	1
<u>NSAR</u>	
Lornoxicam	1
<u>Lokalanästhetikum</u>	
Ropivacain	1
<u>Röntgenkontrastmittel</u>	1

Tabelle 12: Auflistung aller Medikamente, die ein erythrodermisches Zustandsbild in unserem Patientengut, verursachten.

21.2 Durchschnittsalter

Das Durchschnittsalter aller erythrodermatischen Patienten lag bei 61 Jahren. Die jüngste Patientin war sieben Jahre alt und litt an einer atopischen Dermatitis. Die älteste Patientin war 95 Jahre alt und litt unter einer Medikamentenintoleranzreaktion.

Jüngere Patienten, mit einem Altersdurchschnitt von 45 Jahren, fanden sich vorwiegend in der Gruppe der Atopien. Patienten, welche an präexistenten Dermatosen litten waren im Durchschnitt 56 Jahre alt.

Medikamentenintoleranzreaktionen zeigten in unserem Kollektiv ein Durchschnittsalter von 66 Jahren. Patienten mit idiopathischen Erythrodermien waren im Durchschnitt 67 Jahre alt. Ältere Patienten, mit einem Altersdurchschnitt von 71 Jahren, waren in erster Linie in der Gruppe der Lymphom-assoziierten Erythrodermien zu finden.

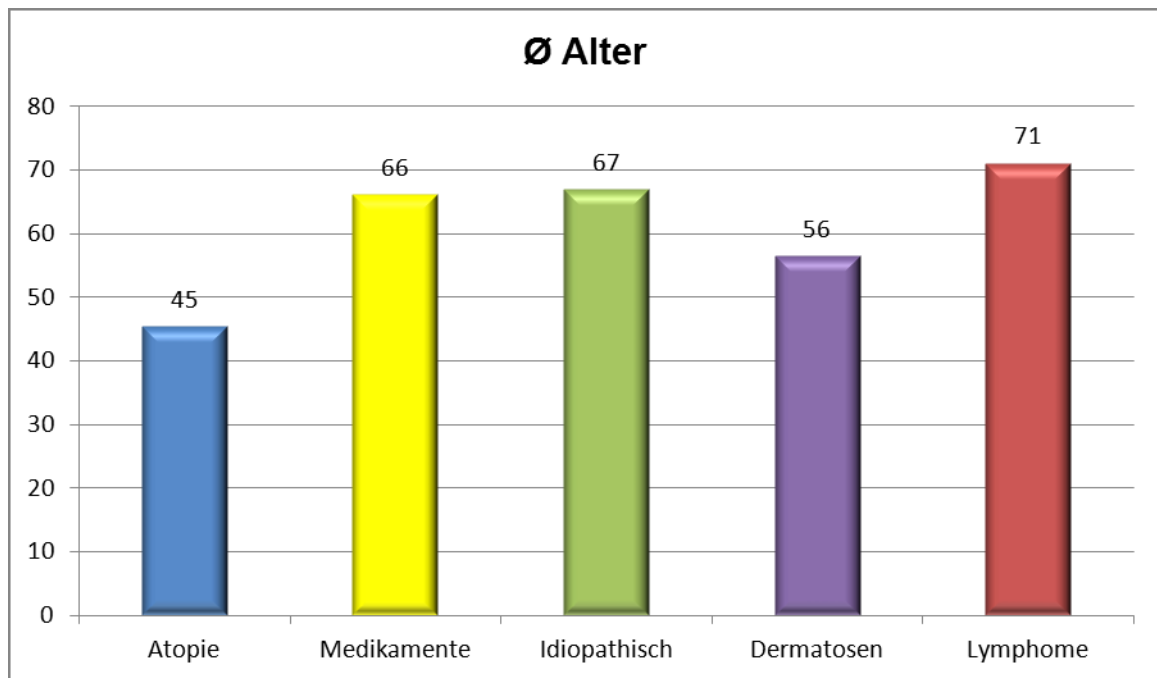


Tabelle 13: Übersicht des Altersdurchschnitts in den einzelnen Gruppen.

21.3 Geschlechterverteilung

In unserem Patientenkollektiv fanden sich insgesamt 64 Frauen und 93 Männer (1:1,4).

Aufgeteilt in den einzelnen ätiologischen Gruppen waren es:

in der Gruppe der Atopie-assoziierten Erythrodermien 31(55,36%) Männer und 25 (44,64%) Frauen, bei den Medikamentenintoleranzreaktionen 21(55,26%) Patienten männlichen Geschlechtes und 17 (44,74%) Patienten weiblichen Geschlechtes und bei den idiopathischen Erythrodermien 17 (60,71%) Männer und 11 Frauen (39,29%).

Der größte Männeranteil fand sich in der Gruppe der vorbestehenden Dermatosen und bei den Lymphomen: Dermatosen - 15 Männer (68,18%) und 7 Frauen (31,82%); Lymphome - 9 Männer (69,23%) und 4 Frauen (30,77%);

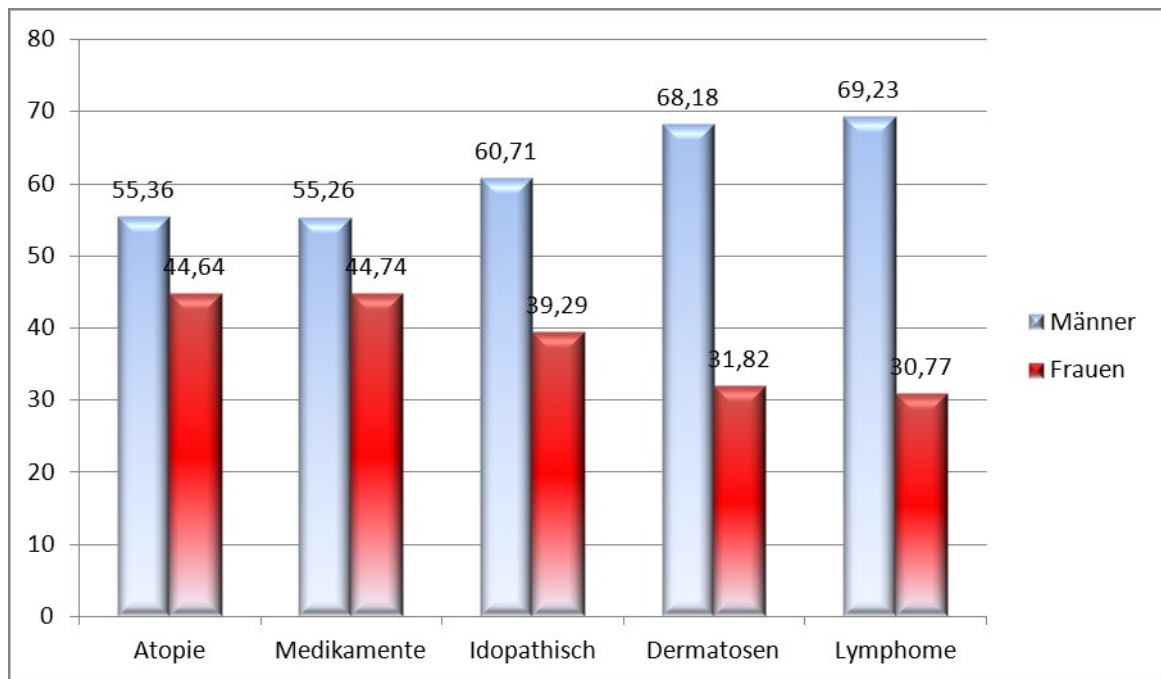


Tabelle 14: Prozentuale Geschlechterverteilung in den einzelnen ätiologischen Gruppen

21.4 Eigenanamnese

Die Eigenanamnese umfasste etwaige Vorerkrankungen aller erythrodermatischen Patienten. In erster Linie wurden Krankheitsbilder des atopischen Formenkreises, wie Pollinosis, Allergische Rhinitis, Kontaktallergien und Asthma bronchiale, erhoben.

Es zeigte sich, dass 26 von 36 Patienten mit Atopie-assoziiierter Erythrodermie eine positive Eigenanamnese aufwiesen. Von 15 Patienten mit präexistenten Dermatosen hatten drei Patienten eine Vorerkrankung des atopischen Formenkreises. Unter den Patienten mit idiopathischer Erythrodermie war nur einer der eine Kontaktdermatitis in der Vorgeschichte angab. In der Lymphom-Gruppe zeigte ein Patient eine positive Eigenanamnese auf Asthma bronchiale.

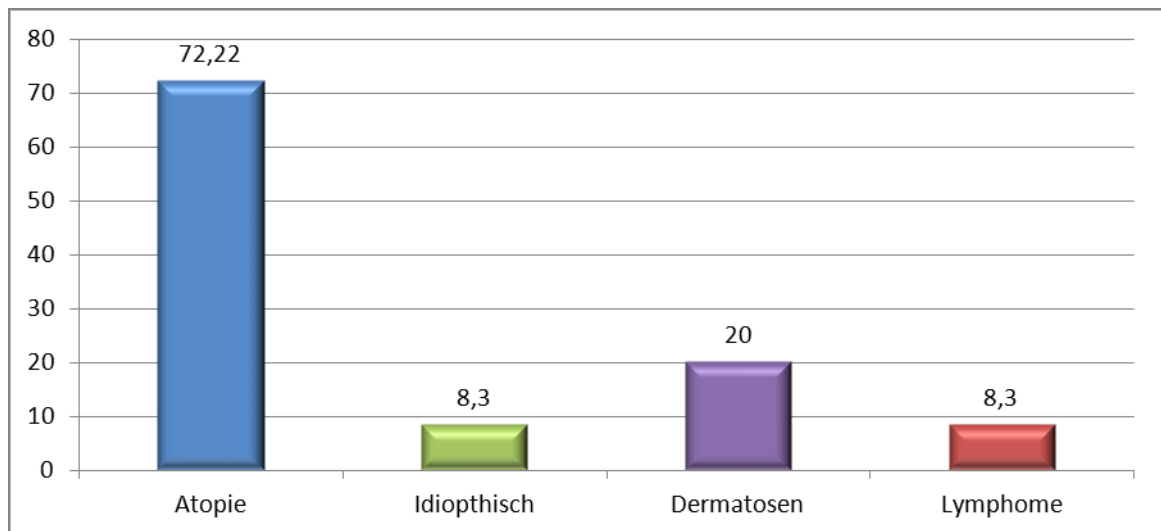


Tabelle 15: Anteil der Patienten mit, auf atopische Disposition hinweisende, Eigenanamnese in den einzelnen Gruppen

Patienten mit einer Atopie-assoziierten Erythrodermie wiesen gehäuft (in 33,33%) eine Sensibilisierung auf inhalative Allergene auf. Eine symptomatische Sensibilisierung, in Form einer allergischen Rhinitis, konnte allerdings nur bei 14% der Patienten nachgewiesen werden. Bei etwa einem Fünftel aller Patienten konnten Kontaktallergien und Asthma bronchiale in der Anamnese festgestellt werden.

21.5 Blutbild und Differentialblutbild

Die Blutbild- und Differentialblutbild-Befunde, der erythrodermatischen Patienten aus den einzelnen ätiologischen Gruppen, wurden von uns auf pathologische Werte analysiert.

Die häufigsten pathologischen Veränderungen waren:

- Leukozytose
- Eosinophilie
- Lymphopenie
- Veränderungen des Neutrophilenwertes
- Anämie
- Thrombozytenzahl-Veränderung
- LDH-Erhöhung
- CRP-Erhöhung
- Harnsäure-Erhöhung
- GGT-Erhöhung

21.5.1 Leukozytose

Leukozytosen waren besonders häufig bei Lymphom-Patienten zu finden. 6 von 12 Patienten (50%) zeigten eine erhöhte Leukozytenzahl mit einem Durchschnittswert von 13,81 g/l (Normwert = 4,4 – 11,3 g/l)

Bei den Medikamentenintoleranzreaktionen wiesen 12 von 36 Patienten (33,33%) einen erhöhten Leukozytenwert von 14,05g/l auf.

In der Gruppe der Atopie-assoziierten Erythrodermien waren 8 von 31 Patienten (25,81%) betroffen. Der durchschnittliche Leukozytenwert lag bei 12,52 g/l.

Bei den idiopathischen Erythrodermien fanden sich drei von 26 Patienten (11,54%) mit einer Leukozytose von 14,43g/l.

Hingegen zeigte lediglich ein Patient (5%) mit einer präexistenten Dermatose einen erhöhten Leukozytenwert von 14,12 g/l.

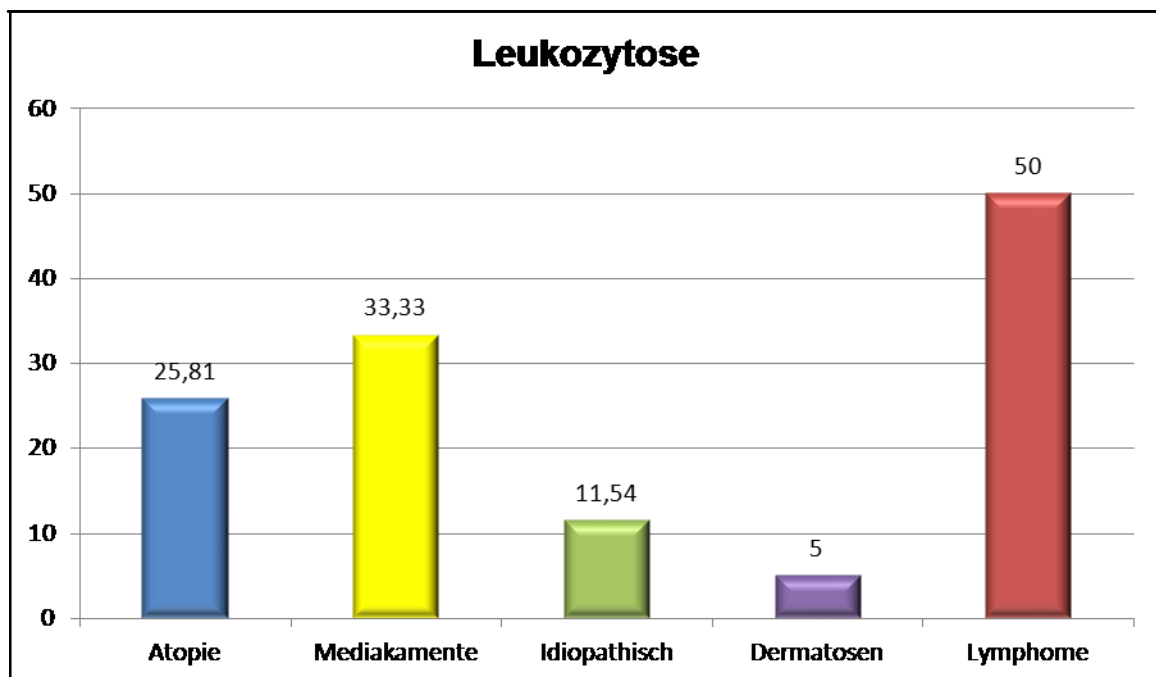


Tabelle 16: Prozentualer Anteil der erythrodermatischen Patienten mit Leukozytosen.

21.5.2 Eosinophilie

Patienten mit idiopathischer Erythrodermie wiesen in 11 von 26 Fällen (42,31%) eine Eosinophilie von durchschnittlich 17,74% auf. (Normwert = 0 – 5%)

Bei den Medikamentenintoleranzreaktionen zeigten 13 von 36 Patienten (36,11%) einen durchschnittlichen Eosinophilenwert von 10,54%.

In der Gruppe der Atopie-assoziierten Erythrodermien konnte hingegen nur in 11 von 31 Fällen (35,48%) ein erhöhter Eosinophilenwert von durchschnittlich 14,8% nachgewiesen werden. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass auch Patienten mit einem schwächer ausgeprägten erythrodermatischen Zustandsbild in dieser Gruppe zu finden waren.

Zwei von 12 Lymphompatienten (16,66%) zeigten eine Eosinophilie von durchschnittlich 12,5%.

In der Gruppe der vorbestehenden Dermatosen wiesen drei von 20 Patienten (15%) einen erhöhten Eosinophilenwert von durchschnittlich 8,43% auf.

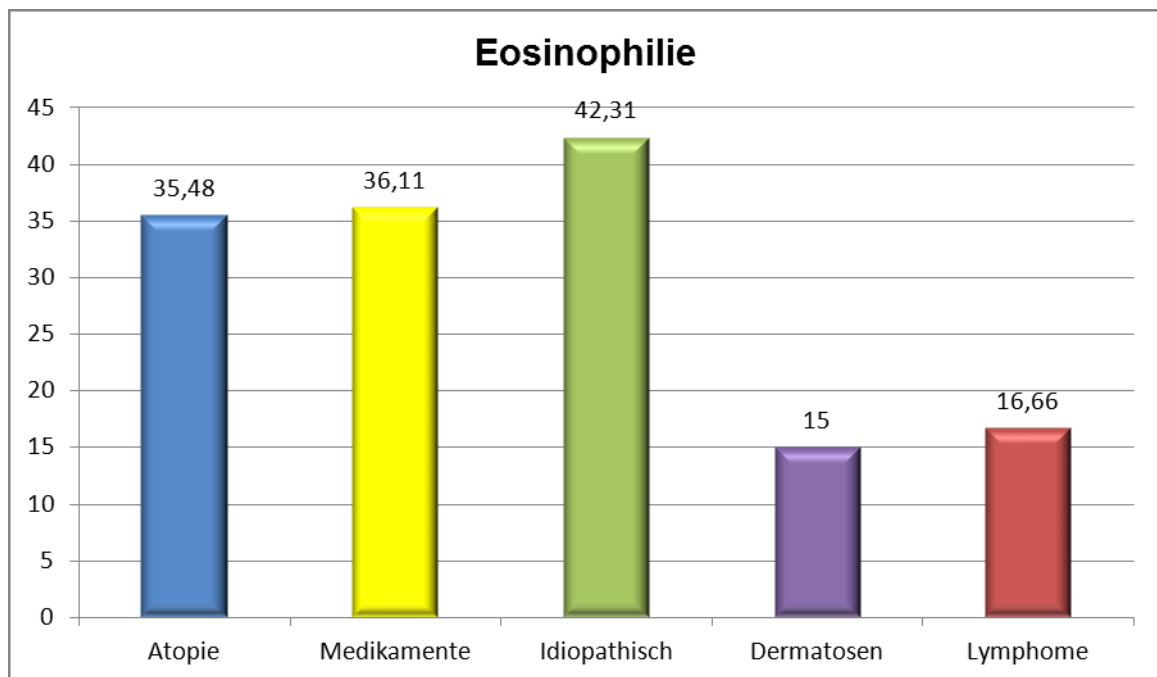


Tabelle 17: Anteil der Patienten mit erhöhten Eosinophilenwerten, aus den verschiedenen ätiologischen Gruppen.

21.5.3 Lymphopenie

Eine Lymphopenie mit einem durchschnittlichen Lymphozytenwert von 14,12% fanden wir bei 14 von 26 Patienten (53,85%) mit idiopathischer Erythrodermie. (Normwert = 20 – 40%)

Eine deutliche Lymphopenie, mit einem Durchschnittswert von 10,92%, zeigte sich bei sechs von zwölf Lymphom-Patienten (50%).

Bei 17 von 36 Patienten (47,22%) mit Medikamentenintolerantreaktionen konnte ein erniedrigter Lymphozytenwert von durchschnittlich 14,29% festgestellt werden.

Fünf von 31 Patienten (16,13%) mit Atopie-assoziiertes Erythrodermie zeigten eine Lymphopenie mit einem Durchschnittswert von 13,2%.

In der Gruppe der präexistenten Dermatosen wiesen vier von 20 Patienten (20%) einen erniedrigten Lymphozytenwert von 12,75% auf.

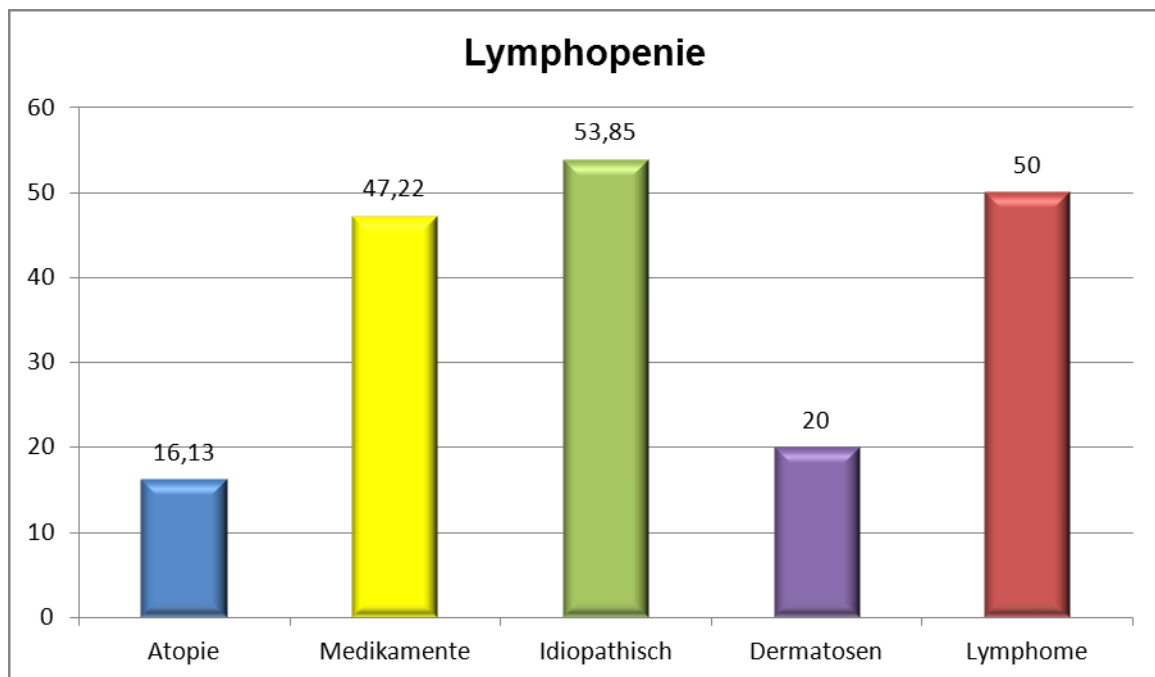


Tabelle 18: Prozentualer Anteil der Patienten mit Lymphopenie

21.5.4 Veränderungen des Neutrophilenwertes

In der Gruppe der Lymphome zeigten fünf von 12 Patienten (41,67%) einen erhöhten Neutrophilenwert von 80,50%. (Normwert = 50 – 75%)

Bei den Medikamentenintoleranzreaktionen wiesen 14 von 36 Patienten (38,89%) eine Neutrophilie von durchschnittlich 78,79% auf und 4 Patienten (11,11%) litten an einer Neutropenie mit dem Durchschnittswert von 45,75%.

Sechs von 26 (23,08%) Patienten mit idiopathischer Erythrodermie zeigten eine Neutrophilie von durchschnittlich 80,17% und bei einem Patienten wurde eine Neutropenie (36%) festgestellt.

Bei zwei von 20 Patienten (10%) mit vorbestehenden Dermatosen konnte ein durchschnittlicher Neutrophilenwert von 78,5% diagnostiziert werden.

In der Gruppe der Atopie-assoziierten Erythrodermien zeigten hingegen nur zwei von 31 (6,5%) Patienten eine Neutrophilie mit dem Durchschnittswert von 84,5%. Ein Patient aus dieser Gruppe litt unter einer Neutropenie (25%).

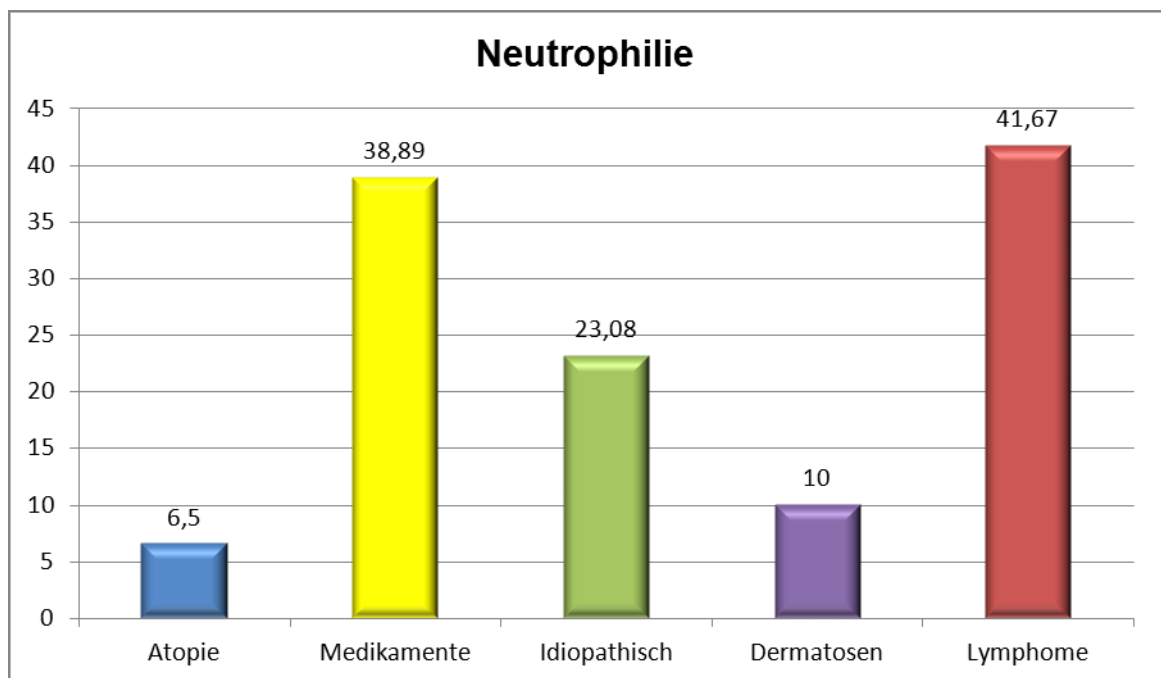


Tabelle 19: Prozentualer Anteil der Patienten mit einer Neutrophilie

21.5.5 Anämie

Am häufigsten waren Anämien (Erythrozyten < 3,8 T/l) in der Gruppe der idiopathischen Erythrodermien zu finden. Sechs von 26 Patienten (23,08%) waren betroffen.

Bei den Atopie-assoziierten Erythrodermien zeigten sieben von 31 Patienten (22,58%) ein anämisches Blutbild.

Zwei von 12 Lymphompatienten (16,67%) litten ebenfalls unter einer Anämie.

Bei den präexistenten Dermatosen wiesen drei von 20 Patienten (15%) einen erniedrigten Erythrozytenwert auf.

Hingegen waren lediglich 4 von 36 Patienten (11,11%) mit Medikamentenintoleranzreaktionen anämisch.

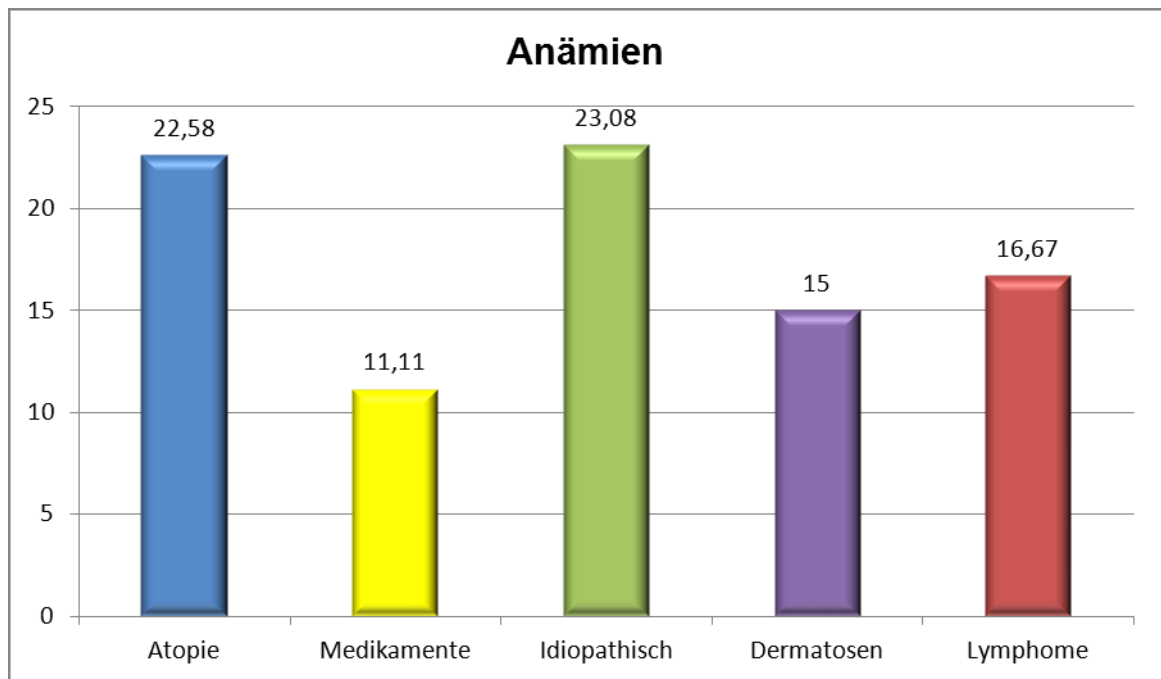


Tabelle 20: Anteil der erythrodermatischen Patienten mit einer Anämie (Angabe in Prozent)

21.5.6 Veränderungen in der Thrombozytenzahl

Die Lymphompatienten zeigten in drei von zwölf (25%) Fällen eine Thrombozytose mit einem Durchschnittswert von 525 g/dl. (Normwert = 140 – 440g/dl)

Zwei von 20 (10%) Patienten mit präexistenter Dermatose litten an einer Thrombozytose (523g/dl) und zwei Patienten litten an einer Thrombopenie (124g/dl).

In der Gruppe der idiopathischen Erythrodermien zeigten vier von 26 (15,38%) Patienten eine Thrombozytose mit einem Durchschnittswert von 561 g/dl. Ein Patient litt unter einer Thrombopenie (116g/dl).

Bei Patienten mit Atopie-assoziierten Erythrodermien und bei Patienten mit Medikamentenintoleranzreaktionen konnte keine Veränderung des Thrombozytenwertes festgestellt werden.

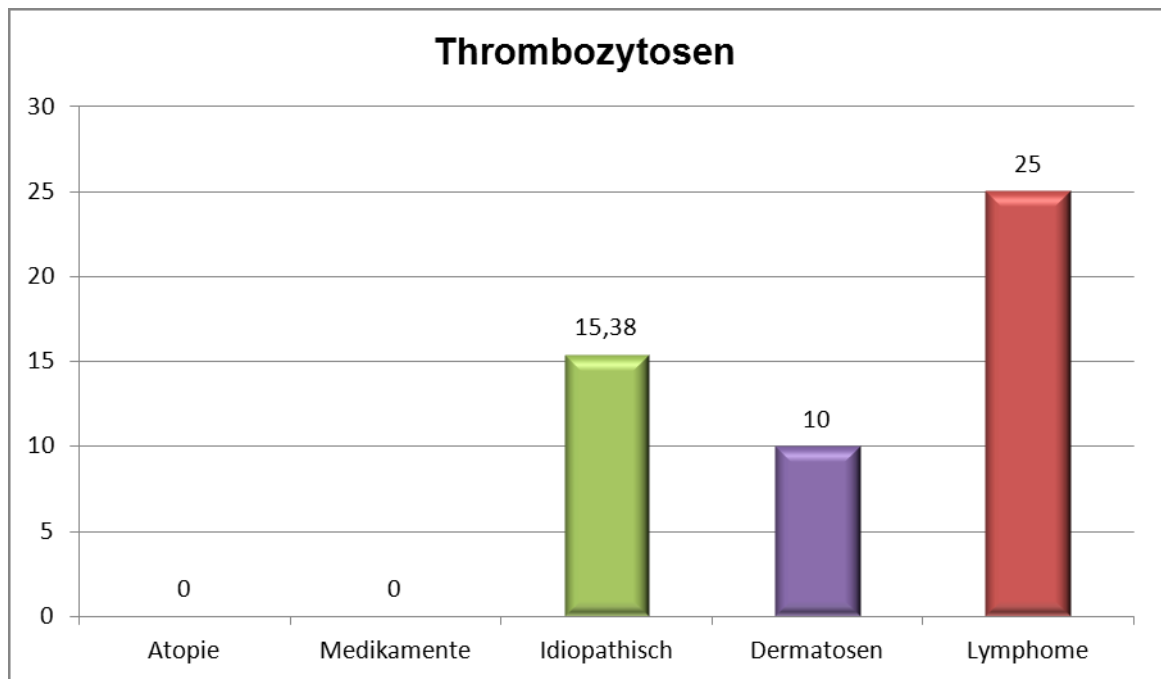


Tabelle 21: Prozentualer Anteil der erythrodermatischen Patienten mit einer Thrombozytose

21.5.7 LDH-Erhöhung

Patienten, welche an einem Lymphom litten, zeigten in sechs von zwölf Fällen (50%) eine LDH-Erhöhung. Der Durchschnittswert in dieser Gruppe lag bei 425 U/l. (Normwert = 120 – 240 U/l)

Ein deutlich erhöhter Laktatdehydrogenase-Spiegel, von durchschnittlich 332 U/l, konnte bei neun von 25 Patienten (36%) mit idiopathischer Erythrodermie festgestellt werden.

In der Gruppe der Atopie-assoziierten Erythrodermien fanden wir bei elf von 33 Patienten (33,33%) einen erhöhten LDH-Spiegel (im Durchschnitt 331,64 U/l).

Neun von 36 Patienten (25%) mit Medikamentenintoleranzreaktionen zeigten eine LDH-Erhöhung von durchschnittlich 480 U/l.

Bei den vorbestehenden Dermatosen wiesen drei von 21 Patienten (14,29%) einen erhöhten Laktatdehydrogenase-Spiegel von durchschnittlich 262 U/l auf.

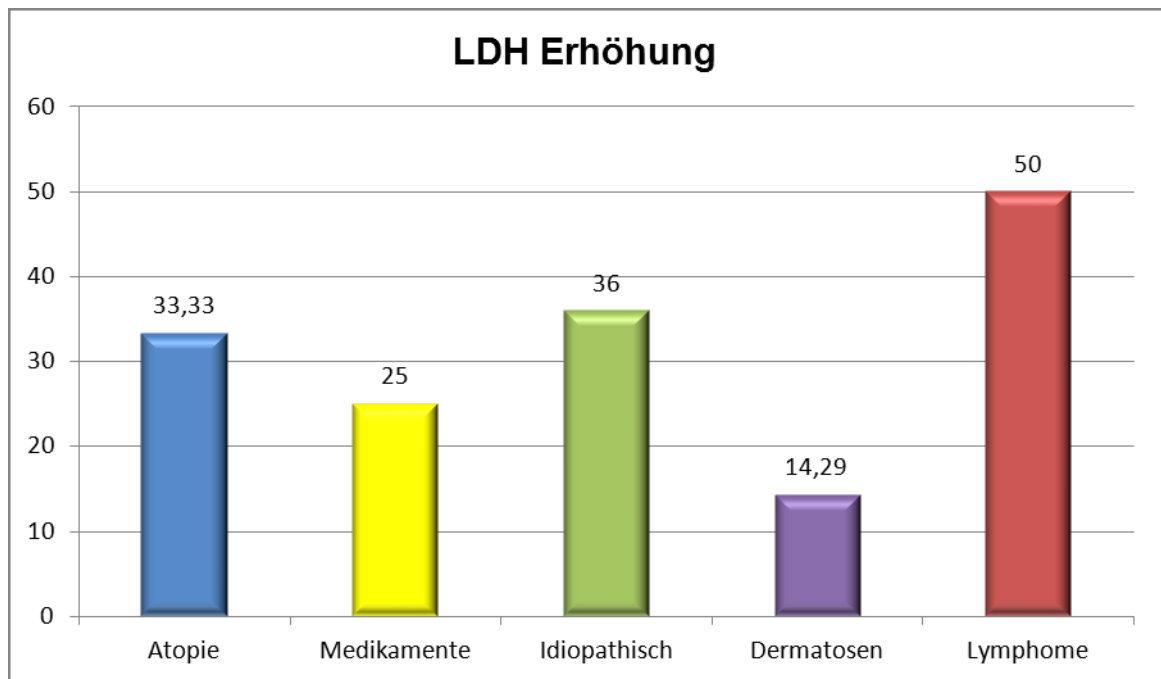


Tabelle 22: Prozentualer Anteil aller erythrodermatischen Patienten mit einer LDH-Erhöhung.

21.5.8 Harnsäure-Erhöhung

Patienten mit erhöhten Harnsäure-Werten waren am häufigsten in der Gruppe der Lymphome zu finden. Fünf von 12 Lymphompatienten (41,67%) zeigten einen erhöhten Harnsäurewert (9,44mg/dl). (Normwert = 2,4 – 5,7 mg/dl)

In der Gruppe der Atopie-assoziierten Erythrodermien konnte bei sieben von 33 Patienten (21,21%) eine Harnsäureerhöhung von durchschnittlich 9 mg/dl festgestellt werden.

Bei den idiopathischen Erythrodermien wiesen vier von 25 Patienten (16%) einen erhöhten Harnsäurewert von durchschnittlich 9,17 mg/dl auf.

Zwei Patienten (9,5%) mit vorbestehender Dermatose und zwei Patienten (5%) mit Medikamentenintoleranzreaktion zeigten ebenfalls eine Harnsäurerhöhung, mit einem Durchschnittswert von 8 mg/dl.

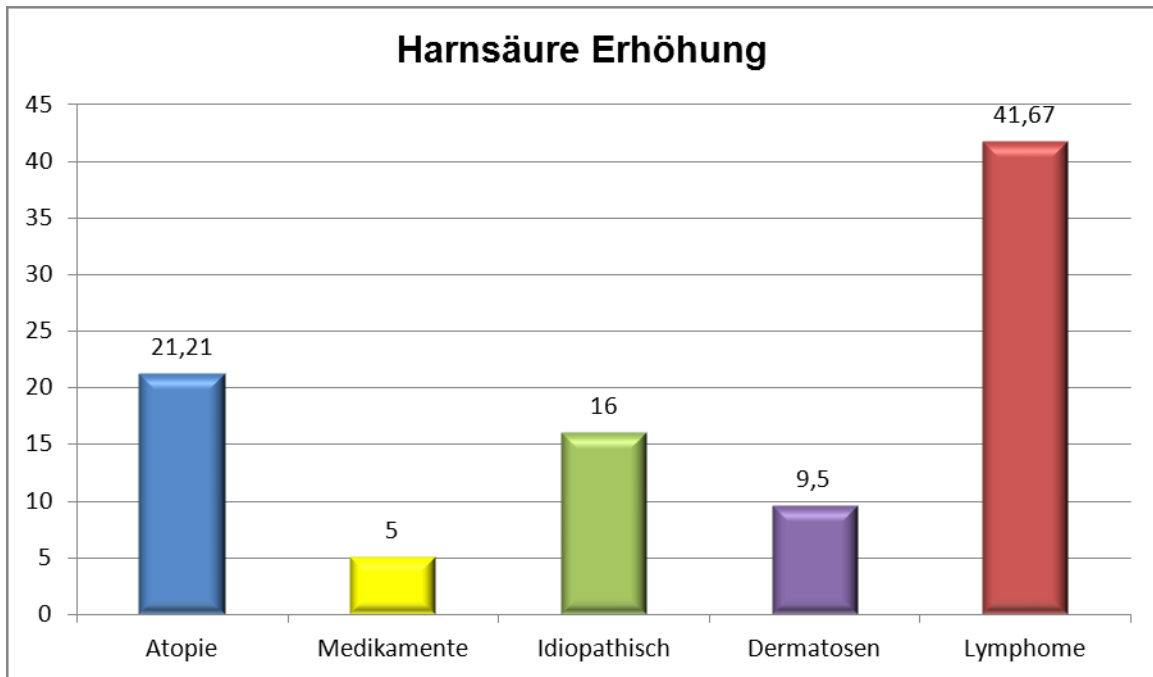


Tabelle 23: Patienten mit Harnsäure-Erhöhlungen (Angabe in Prozent)

21.5.9 GGT-Erhöhlung

Ein erhöhter Gammaglutamyltransferase-Spiegel wurde am häufigsten bei Patienten mit vorbestehenden Dermatosen diagnostiziert. Zehn von 21 Patienten (47,62%) zeigten im Durchschnitt einen GGT-Wert von 92,56 U/l. (Normwert = < 38 U/l)

In der Gruppe der Medikamentenintoleranzreaktionen konnte bei 10 von 36 Patienten (25,64%) ein erhöhter GGT-Wert von durchschnittlich 96,2 U/l festgestellt werden.

Drei von 12 Lymphom-Patienten (25%) wiesen eine GGT-Erhöhlung von 62,67 U/l auf.

Bei den idiopathischen Erythrodermien zeigten acht von 25 Patienten (32%) einen GGT-Wert von durchschnittlich 109,5 U/l.

In der Gruppe der Atopie-assoziierten Erythrodermien fand sich kein Patient mit einer GGT-Erhöhlung.

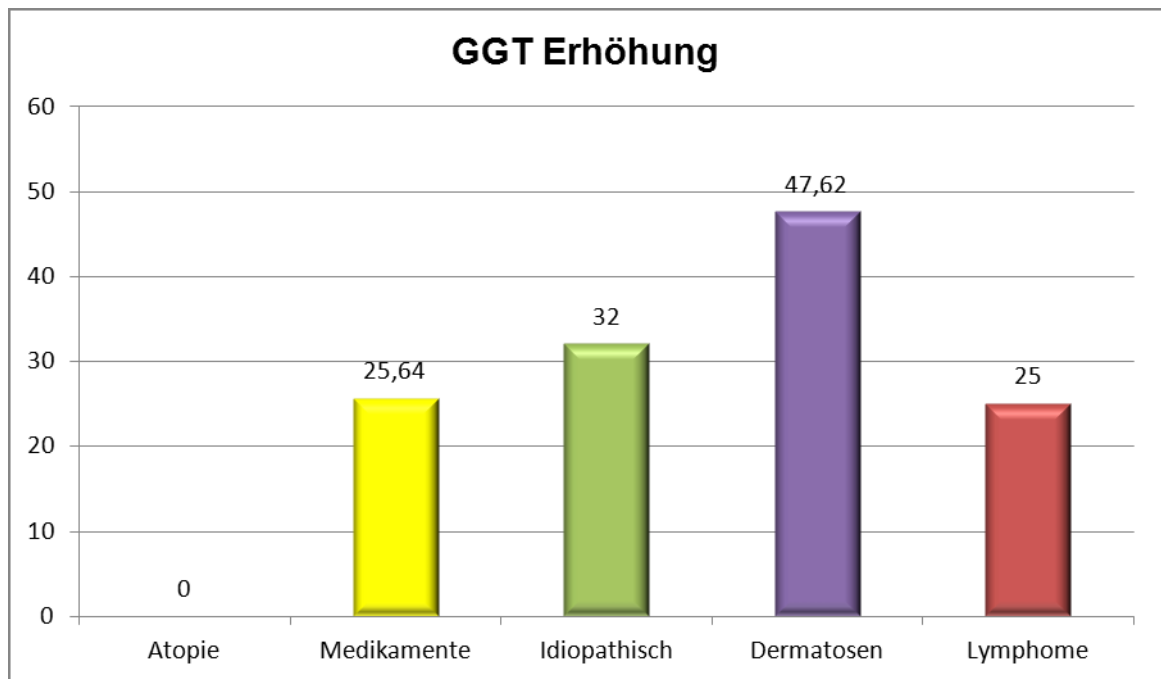


Tabelle 24: Anteil der erythrodermatischen Patienten mit einer GGT-Erhöhung

21.5.10 CRP-Erhöhung

Eine Erhöhung des C-reaktiven-Proteins wurde bei 15 von 25 (60%) Patienten mit idiopathischer Erythrodermie festgestellt. Der Durchschnittswert in dieser Gruppe lag bei 55,5 mg/l. (Normwert = 0 - 8 mg/l) (Medianwert= 21mg/l)

In der Gruppe der Lymphome zeigten fünf von 12 (41,67%) eine CRP-Erhöhung von 72,08mg/l. (Medianwert= 54,1mg/l)

Neun von 36 (25%) Patienten mit Medikamentenintoleranzreaktionen zeigten einen Durchschnittswert von 42,65 mg/l. (Medianwert= 34,8mg/l)

Eine CRP-Erhöhung von durchschnittlich 21,51 mg/l konnte bei 8 von 33 Patienten (24,24%) mit Atopie-assoziiertes Erythrodermie diagnostiziert werden. (Medianwert= 14,95mg/l)

Drei von 21 (14,29%) Patienten mit vorbestehenden Dermatosen zeigten einen durchschnittlichen CRP-Wert von 35,8 mg/l. (Medianwert= 34mg/l)

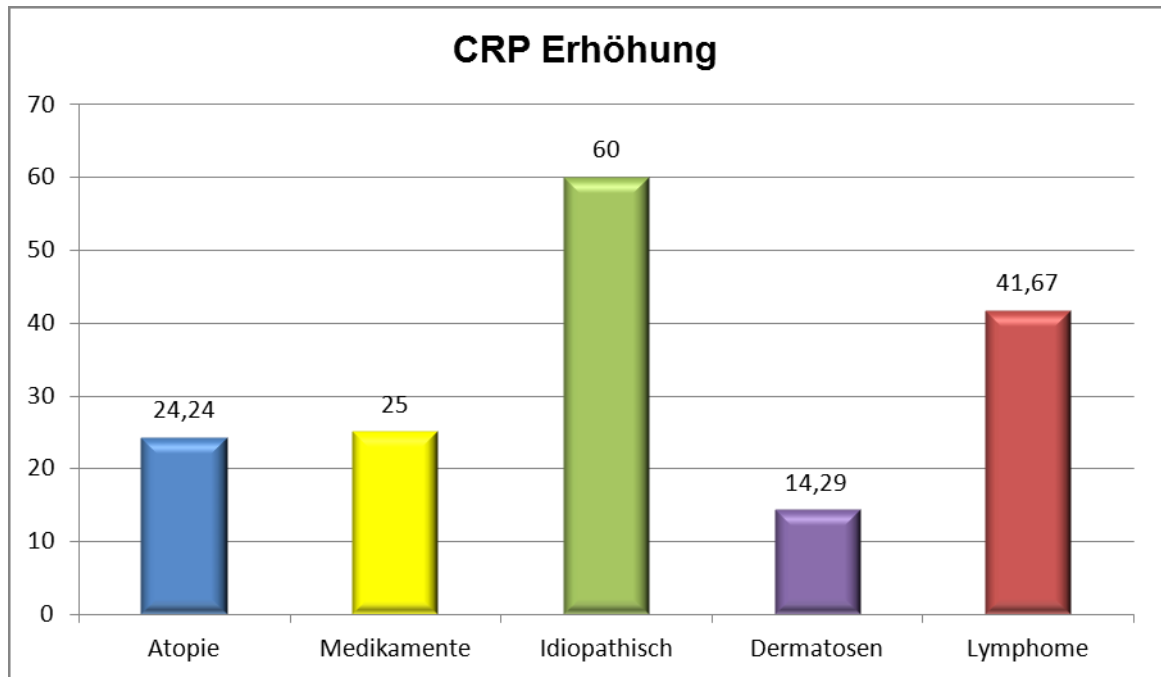


Tabelle 25: Prozentuale Übersicht der CRP-Erhöhungen in den einzelnen ätiologischen Gruppen

21.5.11 Gesamt-IgE Spiegel

Erythrodermatische Patienten mit einem erhöhten Immunglobulin E-Spiegel, wurden in den meisten Studien dokumentiert. Bis heute konnte jedoch nicht belegt werden, ob dieser Wert hilfreich bei der Ätiologiesuche sei könnte. Aus diesem Grund schien es uns besonders wichtig eine genaue Analyse aller Gesamt-IgE Daten durchzuführen.

Die einzelnen Immunglobulin E Werte wurden deshalb in vier Gruppen unterteilt:

- Gesamt-IgE unter 100
- Gesamt-IgE zwischen 100 und 1000
- Gesamt-IgE zwischen 1000 und 2000
- Gesamt-IgE über 2000

In der Gruppe der Atopie-assoziierten Erythrodermien zeigten über 61% der Patienten einen stark erhöhten Gesamt-IgE Spiegel (über 1000 kU/l).

Ein Drittel der Lymphompatienten wies einen IgE-Wert von über 2000kU/l auf.

In den drei weiteren ätiologischen Gruppen konnte keine signifikante IgE-Erhöhung festgestellt werden.

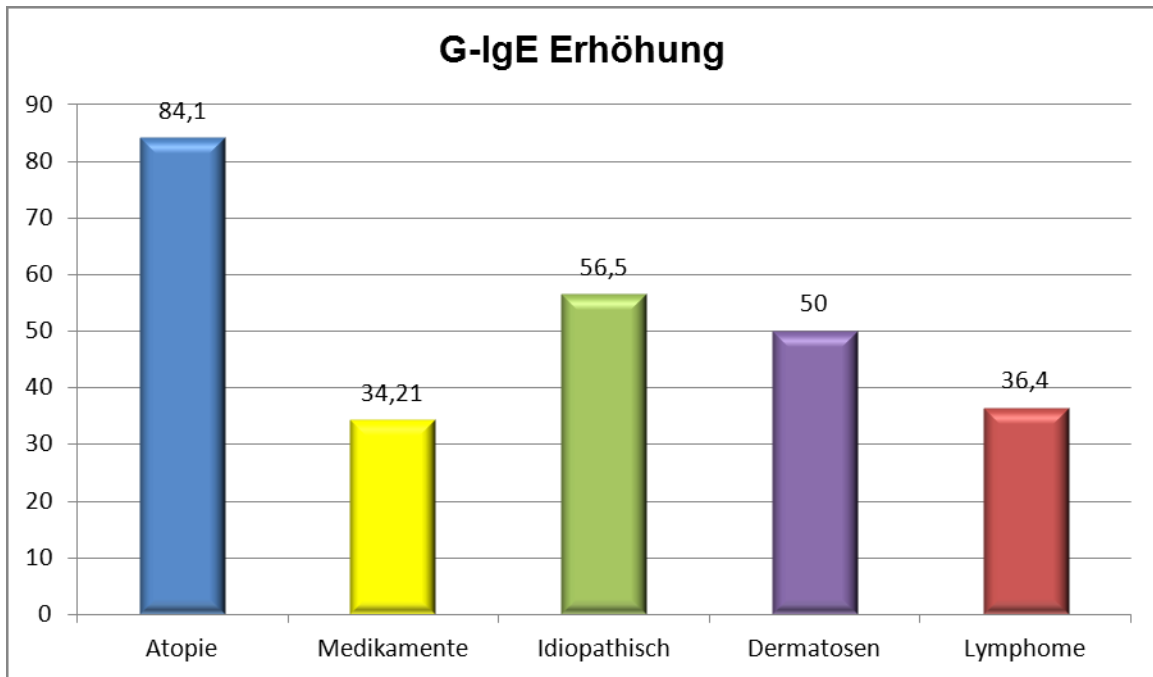


Tabelle 26: Prozentualer Anteil der Patienten mit einem erhöhten Gesamt-IgE Spiegel (> 100kU/l)

Eine genaue Auflistung aller Gesamt-IgE Daten ist in den folgenden Tabellen angegeben.

	Total-IgE unter 100	Total-IgE 100-1000	Total-IgE 1000-2000	Total-IgE über 2000	Medianwert
Atopiker	7/44	10/44	2/44	25/44	>2000
Dermatosen	6/12	3/12	2/12	1/12	647
Kutane T-Zell Lymphome	7/11	1/11	0/11	3/11	33,5
Idiopathische	10/23	8/23	1/23	4/23	413
Medikamenten-assoziierte	25/38	12/38	0/38	1/38	68,3

Tabelle 27: Anzahl der Patienten pro Gruppe

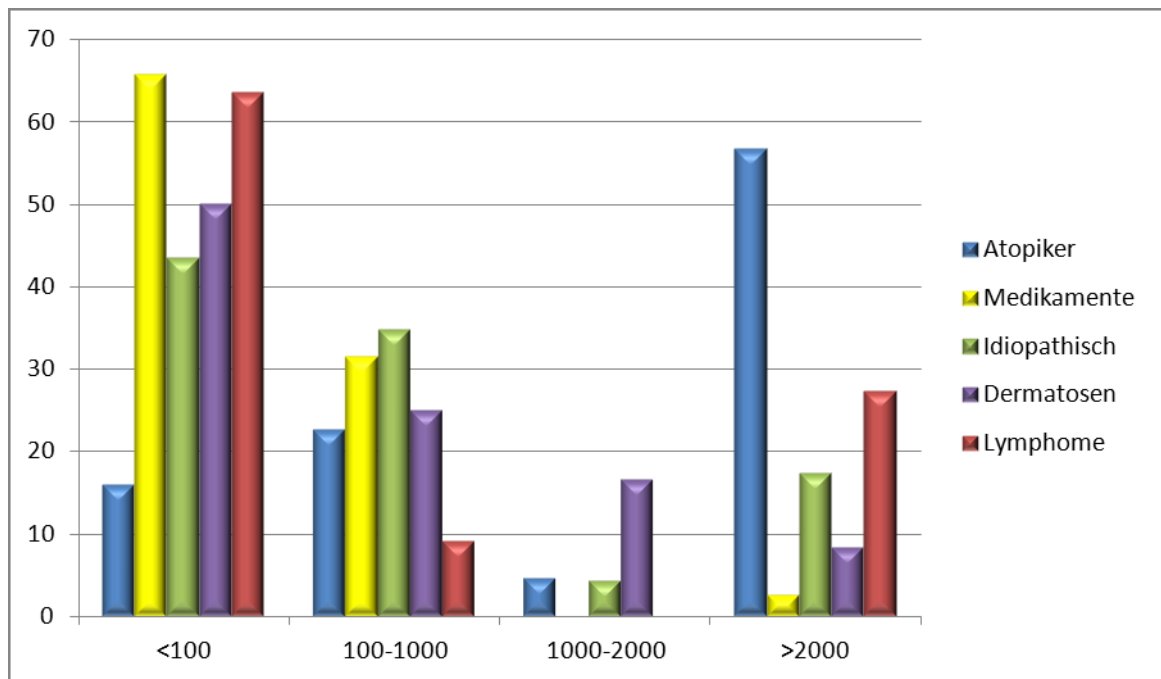


Tabelle 28: Prozentuale Auflistung aller erythrodermatischen Patienten pro Gruppe.

21.5.12 Spezifisches IgE

Spezifische IgE Befunde wurden in erster Linie durch das routinemäßig durchgeführte Atopiescreening erfasst. Die erythrodermatischen Patienten wurden auf Hausstaubmilben, Katzenschuppen, Hühnereiweiß, Milcheiweiß, Lieschgras und Birkenpollen getestet. Bei Verdacht auf weitere Allergien wurden auch die Befunde gegen Schimmelpilzsporen, Tierhaare, Zitrusfrüchte, Penicilline, Gräser, Bienen- und Wespengift erhoben.

In der Gruppe der Atopie-assoziierten Erythrodermien konnten bei 22 von 28 (78,57%) Patienten ein erhöhter spezifischer IgE-Wert erhoben werden.

Bei den Lymphompatienten konnte in vier von 12 (33,33%) Fällen ein positiver Befund erhoben werden.

Sieben von 24 Patienten (29,17%) mit Medikamentenintoleranzreaktionen zeigten positive spezifische IgE-Werte.

In der Gruppe der idiopathischen Erythrodermien wurden drei von 17 Patienten (17,65%) positiv getestet.

Bei den vorbestehenden Dermatosen konnte hingegen kein positiver IgE-Befund erhoben werden.

Die Patienten reagierten hauptsächlich auf Birkenpollen, Hausstaub, Katzenschuppen und Lieschgras. In der Gruppe der Medikamentenintoleranzreaktionen wurden zwei Patienten positiv auf Penicilline getestet.

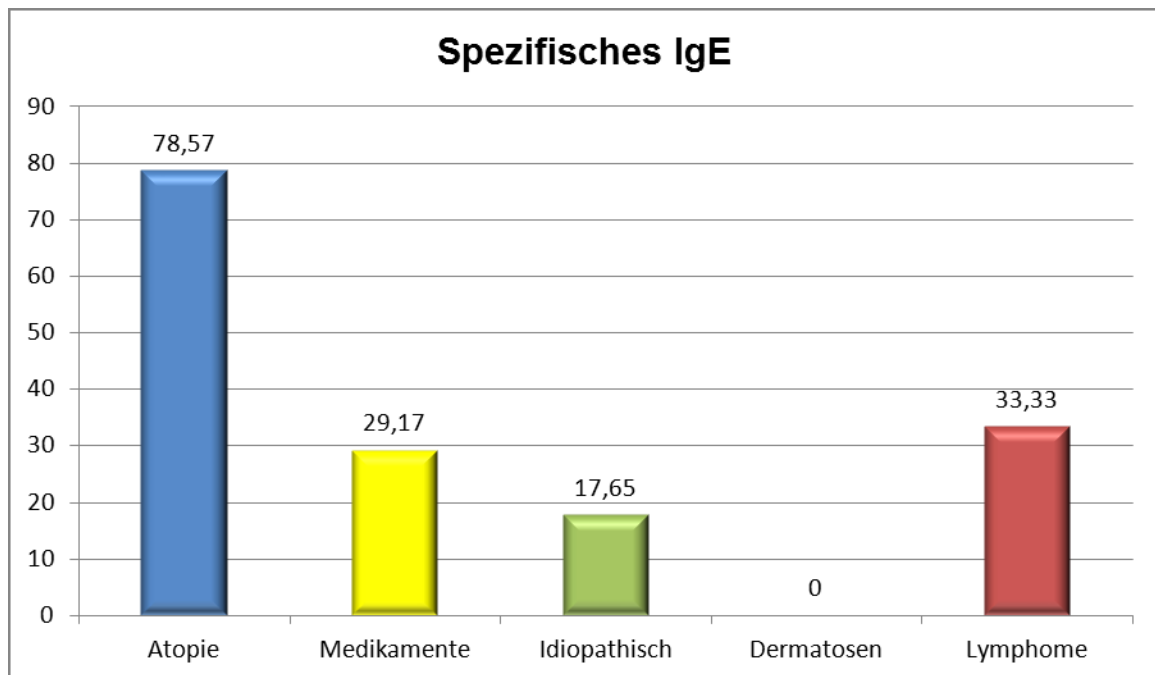


Tabelle 29: Prozentualen Anteil aller Patienten mit einem erhöhten Gesamt-IgE Spiegel, die zusätzlich positive spezifische IgE-Werte aufweisen.

21.5.13 FACS-Analyse

Die Durchflusszytometrie, als diagnostische Maßnahme bei Erythrodermien, dient vorwiegend der Identifizierung von Lymphompatienten. Aus diesem Grund wurden in unserer Studie vorwiegend die Befunde der Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen und die der idiopathischen Erythrodermien erhoben. Dokumentiert wurden jegliche atypischen T-Zellpopulationen und Veränderungen des CD4/CD8-Quotienten (Normwert = 0,9 – 3,2)

21.5.13.1 Lymphompatienten

Die FACS-Analyse wies bei 10 von 10 Lymphompatienten Veränderungen auf. Atypische T-Zellpopulationen konnten bei sechs von zehn (60%) Patienten diagnostiziert werden

Drei Fälle (30%) zeigten eine erhöhte CD4/CD8-Ratio mit einem Durchschnittswert von 7.

Der Befund der Durchflusszytometrie war bei sieben von zehn (70%) Patienten verdächtig auf ein kutanes T-Zell-Lymphom.

21.5.13.2 Atopie-assoziierte Erythrodermien

In dieser Gruppe zeigten acht von neun (88,89%) Patienten einen abnormalen Durchflusszytometrie-Befund. Atypische T-Zellen konnten bei zwei (22,22%) Patienten gefunden werden. Ein T-Zell-Lymphom konnte jedoch bei beiden Patienten ausgeschlossen werden. Der CD4/CD8-Quotient war bei drei von neun (33,33%) Patienten erhöht (Durchschnittswert 7).

21.5.13.3 Patienten mit präexistenten Dermatosen

Der Befund der FACS-Analyse zeigte bei zwei von drei Patienten Abnormalitäten. Atypische T-Zellen wurden bei keinem Patienten gefunden. Ein Patient, mit bekannter HIV-Infektion, zeigte eine Krankheitsbedingte CD 4+ T-Zell-Verminderung (260/ μ l)

21.5.13.4 Idiopathische Erythrodermien

In dieser Gruppe wurde bei neun von zehn Patienten Veränderungen in der FACS-Analyse festgestellt. Acht Patienten (80%) zeigten einen erhöhten CD4/CD8-Quotienten mit einem Durchschnittswert von 13,57. Vier Patienten (40%) wiesen eine atypische T-Zellpopulation auf.

21.5.14 Antinukleärer Antikörper (ANA)

Erythrodermatische Patienten, welche durch Lichttherapie behandelt wurden, mussten sich bei der Voruntersuchung auf Antinukleäre Antikörper testen lassen. Die Befunde lieferten ausschließlich negative und schwach positive (1:80) Ergebnisse, welche auch bei 5% bis 10% der Normalbevölkerung nachgewiesen werden konnten.

In der Gruppe der Atopie-assoziierten Erythrodermien konnten bei drei von 34 (8,82%) Patienten Autoantikörper diagnostiziert werden.

Zwei von 13 Patienten (15,38%) mit vorbestehenden Dermatosen zeigten einen schwach positiven ANA-Befund.

Bei den Lymphompatienten konnten in einem von elf (9%) Fällen antinukleäre Antikörper nachgewiesen werden.

In der Gruppe der idiopathischen Erythrodermien wurden drei von 16 (18,75%) Patienten positiv auf ANA getestet.

21.5.15 Histopathologie

21.5.15.1 Lymphompatienten

Eine histologische Diagnose lag bei allen Lymphompatienten vor. Bei acht Patienten (61,54%) konnte bereits bei der ersten Histologie ein Hinweis auf ein kutanes T-Zell-Lymphom gefunden werden. Bei den anderen Patienten waren wiederholte Biopsien bis zur Diagnose erforderlich.

21.5.15.2 Atopie-assoziierte Erythrodermie

In dieser Gruppe konnten 30 Befunde erhoben werden. Bei 20 Patienten (66,67%) konnte die Diagnose einer Atopie-assoziierte Erythrodermie mittels Histologie gestellt werden.

21.5.15.3 Patienten mit präexistenter Dermatosen

Histopathologische Befunde lagen bei allen Patienten mit vorbestehender Dermatose vor. Bei 15 (68,18%) Befund konnte ein korrekter Hinweis auf eine Psoriasis vulgaris bei der ersten histopathologischen Untersuchung gefunden werden. Bei sieben Patienten mussten mehrere Biopsien, bis zur Diagnosestellung, durchgeführt werden

21.5.15.4 Idiopathische Erythrodermie

In der Gruppe der idiopathischen Erythrodermien wurde bei allen Patienten zumindest eine Biopsie durchgeführt. Die Histopathologie führte jedoch bei keinem dieser Patienten zu einer Diagnose.

21.6 Diagnostische Kriterien der einzelnen ätiologischen Gruppen

21.6.1 Atopie-assoziierte Erythrodermien

Die Atopie-assoziierten Erythrodermien stellten in unserer Studie die größte ätiologische Gruppe dar. Beinahe 36 % aller Erythrodermien waren durch Atopien verursacht. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 45 Jahren.

Eine Sensibilisierung auf Inhalative- und Kontakt-Allergene wurde bei 72% aller Patienten nachgewiesen

Pathologische Blutbild- und Differentialblutbild-Befunde waren bei etwa 75% aller Patienten vorhanden. Eosinophilien und LDH-Erhöhungen waren die häufigsten Laborveränderungen. Pathologische Werte wurden bei etwa einem Drittel der Patienten festgestellt.

Leukozytosen wurden bei 26% aller Patienten diagnostiziert.

Es wurde bei etwa einem Viertel aller Patienten eine Harnsäure-Erhöhungen, eine Anämien oder eine CRP-Erhöhungen festgestellt.

Keiner der Patienten aus dieser Gruppe zeigte pathologische Thrombozyten- oder GGT-Werte.

In seltenen Fällen konnten weitere Laborveränderungen diagnostiziert werden (siehe Ergebnisse).

Der Gesamt-Immunglobulin E Spiegel war bei 84% der Patienten erhöht (über 100kU/l). Eine Erhöhung von über 2000 kU/l konnte bei 57% aller Atopiker festgestellt werden.

In 79% aller Fälle konnte ein positiver spezifischer IgE Befund erhoben werden.

Die FACS-Analyse zeigte bei einem Drittel der Patienten einen erhöhten CD4/CD8-Quotienten und in 20% konnten atypische Zellpopulationen nachgewiesen werden.

Antinukleäre Antikörper wurden lediglich bei 8% aller Atopiker nachgewiesen (schwach positiv).

Bei 67% aller Patienten wurde bereits in der ersten histopathologischen Untersuchung ein Hinweis auf eine Atopie-assoziierte Erythrodermie gefunden. Die anderen Patienten mussten für die Diagnosefindung wiederholt biopsiert werden.

Ein Patient, der alle Kriterien einer Atopie-assoziierten Erythrodermie erfüllt, würde folgende Befunde aufweisen:

- Jüngerer Patient, um das 45. Lebensjahr
- Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der Eigenanamnese und/oder Familienanamnese
- Gesamt-IgE Spiegel über 100kU/l
- Spezifisches IgE positiv
- Laborveränderungen vorhanden, in erster Linie Eosinophilie; keine pathologischen Thrombozyten- oder GGT-Werte
- ANA negativ
- FACS-Analyse: unspezifische Veränderungen
- Histopathologischer Befund: Hinweis auf eine Atopie-assoziierte Erythrodermie gegeben

21.6.2 Erythrodermie verursacht durch präexistente Dermatosen

Das Durchschnittsalter der Patienten in dieser Gruppe war 56 Jahre.

Pathologische Blutbild- und Differentialblutbild-Befunde wurden bei 60% der Patienten festgestellt. Die häufigste Laborveränderung war ein stark erhöhter GGT-Wert bei zirka 50% der Patienten. Pathologische Leberwerte wurden in dieser Gruppe am häufigsten diagnostiziert.

Veränderungen der Thrombozytenzahl und Lymphopenien waren am zweithäufigsten anzutreffen. Ein Fünftel der Patienten zeigte pathologische Werte. Weitere Laborveränderungen waren hingegen bei maximal 15% der Patienten zu finden.

Am seltensten konnten Leukozytosen diagnostiziert werden (5% der Patienten).

Der Gesamt-IgE-Spiegel war bei 50% der Patienten erhöht (über 100 kU/l), jedoch nur in 8% aller Fälle über 2000 kU/l.

Ein positiver spezifischer IgE-Befund konnte bei keinem Patienten nachgewiesen werden.

Die Durchflusszytometrie ergab keine, für Dermatosen, spezifischen Befunde.

Antinukleäre Antikörper konnten bei 15 % der Patienten festgestellt werden (schwach positiv).

Ein korrekter Hinweis auf eine vorbestehende Dermatose konnten bei 68% der Patienten bei der ersten histopathologische Untersuchung gefunden werden. Bei den anderen Patienten waren wiederholte Biopsien bis zur Diagnose erforderlich.

Ein fiktiver Patient, der alle Kriterien einer durch Dermatosen verursachten Erythrodermie erfüllt, würde folgende Befunde aufweisen:

- Älterer Patient, um das 56. Lebensjahr
- Psoriasis vulgaris in der Eigenanamnese und/oder Familienanamnese
- Laborveränderungen vorhanden, in erster Linie pathologische Leberwerte, keine Leukozytose
- Gesamt-IgE Spiegel normal bis leicht erhöht (unter 2000kU/l)
- Spezifisches IgE negativ
- FACS-Analyse: kein spezifischer Befund
- ANA negativ
- Histopathologie: Hinweis auf die Grunderkrankung

21.6.3 Erythrodermie, verursacht durch kutane T-Zell-Lymphome

Der Altersdurchschnitt der Patienten mit Lymphom-assoziiertes Erythrodermie lag bei 71 Jahren.

Die Eigenanamnese, auf atopische Vorerkrankungen, war bei 8% der Patienten positiv.

Die Blutbild- und Differentialblutbild-Befunde aus dieser Gruppe zeigten in allen Fällen pathologische Werte. Leukozytosen, Neutrophilien, Thrombozytosen, Harnsäure und LDH-Erhöhungen waren am häufigsten bei Lymphompatienten zu finden.

Bei 50% der Patienten konnten Leukozytosen, Lymphopenien und LDH-Erhöhungen diagnostiziert werden. Neutrophilien, CRP- und Harnsäure-Erhöhungen wurden in zirka 40% aller Fälle festgestellt. Etwa ein Viertel aller Lymphompatienten zeigte weitere Laborveränderungen, wie Thrombozytosen und GGT-Erhöhungen. Am seltensten fanden sich Eosinophilien und Anämien (16% der Patienten).

Der Gesamt-IgE Spiegel war in 64% aller Fälle im Normbereich (unter 100kU/l). Ein Drittel der Lymphompatienten zeigte jedoch eine Erhöhung von über 2000kU/l.

Ein spezifisches Immunglobulin E konnte bei einem Drittel aller Patienten diagnostiziert werden.

Die Durchflusszytometrie zeigte in 60% der Fälle atypische T-Zellpopulationen und in 30% einen erhöhten CD4/CD8-Quotienten. Ein Hinweis auf ein T-Zell-Lymphom konnte in 70% der Fälle gefunden werden.

Die erste histopathologische Untersuchung gab in 62% aller Fälle einen Hinweis auf ein kutanes T-Zell-Lymphom. Bei den anderen Patienten waren wiederholte Biopsien erforderlich.

Ein Patient, der alle Kriterien eines kutanen T-Zell-Lymphoms erfüllt, würde folgende Befunde aufweisen:

- Älterer Patient, um das 70. Lebensjahr
- Eigenanamnese negativ
- Laborveränderungen vorhanden, in erster Linie Leukozytosen, Lymphopenien, und LDH-Erhöhungen
- Gesamt-IgE Spiegel zumeist im Normbereich, vereinzelt aber stark erhöht
- Spezifisches IgE zumeist negativ
- FACS-Analyse: atypische T-Zellpopulationen vorhanden, Lymphomverdacht
- Histopathologie: Hinweis auf ein kutanes T-Zell-Lymphom

21.6.4 Erythrodermie, verursacht durch Medikamentenintoleranzreaktionen

Die Medikamentenintoleranzreaktionen waren mit 24% die zweitgrößte ätiologische Gruppe in unserer Studie. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 66 Jahren.

In der Anamnese fand sich bei allen Patienten ein Erythrodermie-verursachendes Arzneimittel. In 50% der Fälle handelte es sich um ein Antibiotikum.

Pathologische Blutbild- und Differentialblutbildbefunde waren bei 97% der Patienten vorhanden. Lymphopenien und Veränderungen des Neutrophilenwertes konnten bei etwa 50% der Patienten diagnostiziert werden. Bei einem Drittel aller Patienten wurden Leukozytosen und Eosinophilien festgestellt. Eine Erhöhung der LDH-, GGT- und CRP-Werte konnte bei 25% der Patienten nachgewiesen werden. In seltenen Fällen wurden weitere Laborveränderungen dokumentiert

(siehe Ergebnisse). Veränderungen des Thrombozytenwertes konnten bei keinem Patienten nachgewiesen werden.

Der Gesamt-IgE Spiegel lag bei 66% der Patienten im Normbereich. Ein leicht erhöhter Gesamt-IgE Spiegel (unter 1000 kU/l) wurde in 32% aller Fälle diagnostiziert.

Ein positiver spezifischer IgE-Befund konnte bei 29% der Patienten erhoben werden.

Ein Patient, der alle Kriterien einer Medikamentenintoleranz erfüllt, würde folgende Befunde aufweisen:

- Älterer Patient, um das 65. Lebensjahr
- Anamnese auf Medikamenteneinnahme positiv
- Laborveränderungen vorhanden, in erster Linie Lymphopenien, pathologische Neutrophilenwerte und Eosinophilie
- G-IgE meist im Normbereich (unter 100 kU/l)
- Spezifisches IgE zumeist negativ

21.6.5 Idiopathische Erythrodermie

Patienten mit idiopathischer Erythrodermie waren im Durchschnitt 67 Jahre alt.

Eine Sensibilisierung auf Kontaktallergene konnte bei nur einem Patienten festgestellt werden.

96% der Patienten zeigten pathologische Blutbild- und Differentialblutbild-Befunde. CRP-Erhöhungen (60% der Patienten) und Lymphopenien (54% der Patienten) waren die häufigsten Laborveränderungen. Pathologische Werte konnten bei über der Hälfte aller Patienten nachgewiesen werden. 42% der Patienten zeigten Eosinophilien.

Erhöhungen der LDH- und GGT-Werte wurden in etwa einem Drittel aller Fälle diagnostiziert.

Bei zirka 20% aller Patienten konnten Neutrophilien, Anämien und Veränderungen des Thrombozytenwertes festgestellt werden. Leukozytosen und Harnsäure-Erhöhungen wurden nur in seltenen Fällen nachgewiesen.

Der Gesamt-IgE-Spiegel lag in 44% aller Fälle im Normbereich und in 35% unter 1000 kU/l. Bei 17% der Patienten lag der Wert jedoch über 2000 kU/l.

Ein positiver spezifischer IgE-Befund konnte bei zirka 18% der Patienten erhoben werden.

Die FACS-Analyse zeigte bei 80% der Patienten einen erhöhten CD4/CD8-Quotienten, hingegen wiesen nur 40% aller Patienten atypische T-Zellpopulationen auf. Die histopathologische Untersuchung konnte keinen Hinweis auf eine mögliche Ursache erbringen.

Ein Patient, der alle Kriterien einer idiopathischen Erythrodermie erfüllt, würde folgende Befunde aufweisen:

- Älterer Patient, um das 67. Lebensjahr
- Anamnese negativ
- Laborveränderungen vorhanden, in erster Linie CRP-Erhöhung, Lymphopenie und Eosinophilie; LDH- und GGT-Erhöhung treten ebenfalls gehäuft auf
- G-IgE zumeist < 1000 kU/l
- Spezifisches IgE zumeist negativ
- FACS-Analyse: erhöhter CD4/CD8-Quotient

21.7 Diagnostischer Algorithmus

Die folgenden Schemata dienen der Übersicht, der wichtigsten diagnostischen Kriterien, welche in unserer Studie überprüft wurden.

Das Arbeitsblatt wurde als Hilfestellung für den klinischen Alltag entwickelt. Es ist geplant diese, im Rahmen einer prospektiven Studie mit erythrodermatischen Patienten zu testen. Der diagnostische Pfad soll den Ablauf der einzelnen Untersuchungsverfahren genau beschreiben.

21.7.1 Arbeitsblatt

Persönliche Daten des Patienten

- Name: _____
- Geburtsdatum: _____
- Wohnort: _____

Anamnese

Eigenanamnese

Medikamenteneinnahme:

Vorbestehende Dermatosen:

Erkrankungen des atopischen Formenkreises: JA NEIN

Sonstiges:

Familienanamnese (Dermatosen i.e.L. Psoriasis, atopische Erkrankungen):

Histopathologie

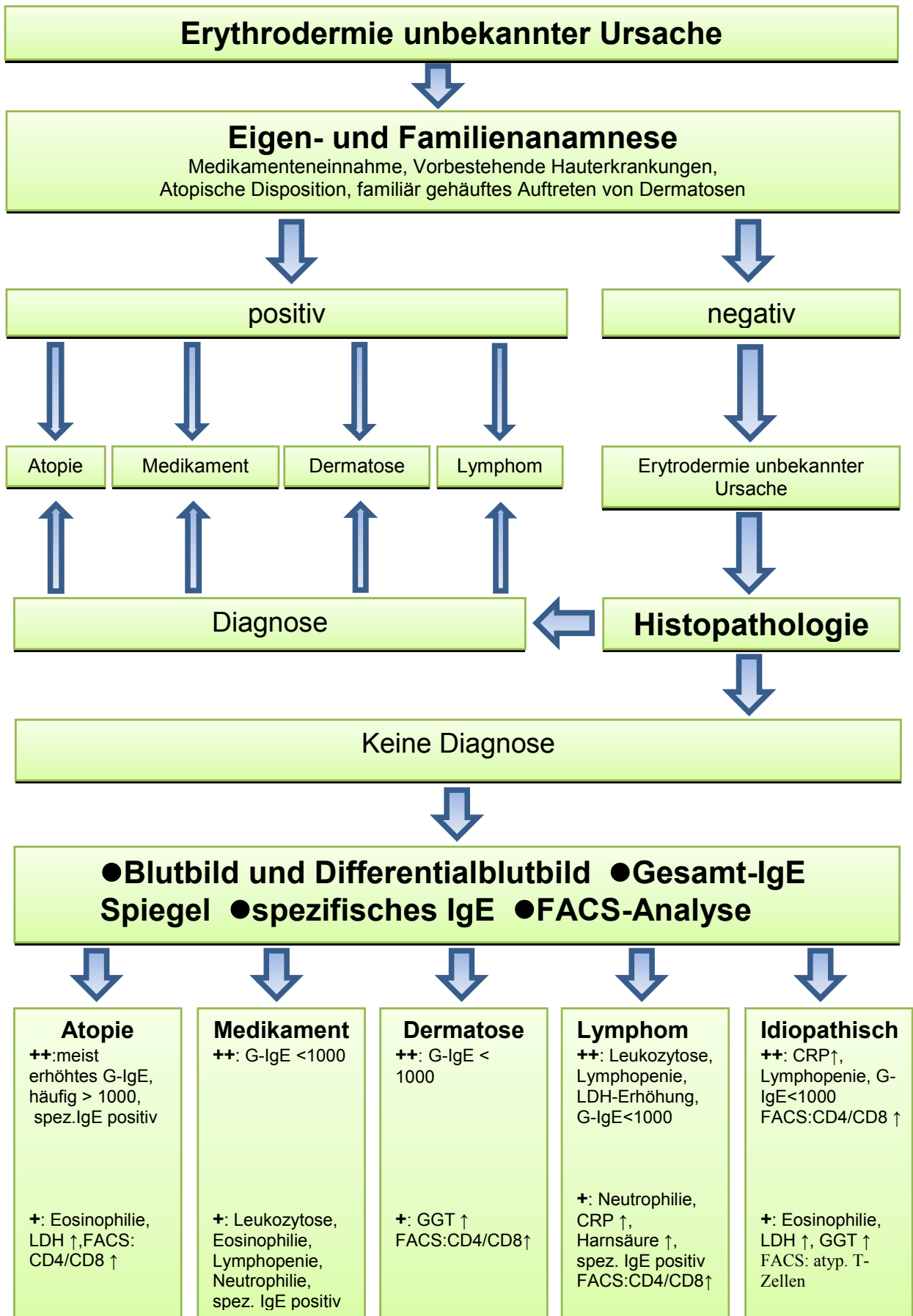
Ergebnis: _____

Weiter Diagnostische Kriterien (*ankreuzen*)

	Atopie	Medikamente	Dermatosen	Lymphome	Idiopathisch
Alter <60					
Alter >60					
Leukozytose					
Eosinophilie					
Lymphopenie					
Neutrophilie					
LDH Erhöhung					
Harnsäure Erhöhung					
GGT Erhöhung					
CRP Erhöhung					
G-IgE <1000					
G-IgE >1000					
spezifisches IgE					
FACS atyp. T-Zellen					
CD4/CD8 Erhöhung					
Diagnose					

- Nebenkriterium (30 – 49% der Patienten)
- Hauptkriterium (≥ 50% der Patienten)

21.7.2 Diagnostischer Pfad



22 Diskussion der Ergebnisse und Literaturvergleich

In unserer Studie wurden diagnostische Parameter der chronischen Erythrodermieformen genau untersucht.

Als Hauptursache eines erythrodermatischen Zustandsbildes fanden wir in unserer Patientengruppe die atopische Dermatitis (circa 36% aller Patienten). Anderen Studien aus dem europäischen Raum kamen zu einem ähnlichen Ergebnis, während in nicht-europäischen Ländern ein Großteil der Erythrodermien durch Psoriasis vulgaris verursacht wird.^{1, 2, 4, 6, 7, 9}

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass atopische Erkrankungen gehäuft im Mittel- und Nordeuropäischen Raum vorkommen. 20% der österreichischen Bevölkerung leiden unter Allergien, während die Prävalenz in afrikanischen Ländern bei lediglich 0,72% liegt.^{1, 35}

Der etwas geringere Anteil an psoriatischen Patienten in unserer Studie kann durch epidemiologischen Daten alleine nicht erklärt werden. In Europa und den USA liegt die Prävalenz der Psoriasis vulgaris bei 1-3%. In Afrika hingegen leiden wesentlich weniger Menschen an einer Schuppenflechte³⁶

Eine mögliche Begründung für den geringen Anteil an erythrodermatischen Psoriasis-Patienten in unserer Studie, könnten die besseren therapeutischen Möglichkeiten (Lichttherapie und systemische Therapie, wie Biologika) in den Industriestaaten sein. Durch eine optimale Therapie der Psoriasis vulgaris kann die Entstehung einer Erythrodermie in vielen Fällen verhindert werden.

Als zweithäufigste Ursache für Erythrodermien fanden wir in unserer Studie Medikamentenintoleranzreaktionen. Da diese ätiologische Gruppe den akuten Erythrodermieformen angehört und meist keine diagnostische Herausforderung darstellt, war sie für unsere Studie von geringerer Bedeutung. In der Literatur gelten Arzneimittel ebenfalls als zweithäufigster Auslöser eines erythrodermatischen Zustandsbildes.^{1, 2, 4, 7, 9}

Idiopathische Erythrodermien standen in unserer Untersuchung mit 15,55 % an dritter Stelle, gefolgt von den vorbestehenden Dermatosen (14,44%) und zuletzt den kutanen T-Zell-Lymphomen mit 7,22%. In früheren Studien wurden ähnliche Häufigkeiten bei den idiopathischen Erythrodermien und den kutanen T-Zell-Lymphomen dokumentiert.^{1, 2, 4, 6, 7}

Das Durchschnittsalter der erythrodermatischen Patienten lag in unserer Studie bei 61 Jahren. Dies entspricht dem in der Literatur angegebenen Altersdurchschnitt.

Eine neue Erkenntnis brachte die genaue Betrachtung des Durchschnittsalters in den einzelnen ätiologischen Gruppen. Patienten mit Atopie-assoziierten Erythrodermien waren im Durchschnitt deutlich jünger als Patienten mit vorbestehenden Dermatosen, Medikamentenintoleranzreaktionen und idiopathischer Erythrodermie, und diese deutlich jünger als erythrodermatische Lymphompatienten.

Für die Diagnostik der Erythrodermie ist eine genaue Anamnese unerlässlich. Das Vorliegen einer atopischen Disposition erleichtert die Diagnosefindung bei einem Patienten mit einer Atopie-assoziierten Erythrodermie. Allerdings zeigten auch 20% der Psoriasispatienten Hinweise auf eine atopische Disposition. In bisherigen Studien wurden meist keine Angaben über anamnestische Daten dokumentiert.

Die histopathologische Untersuchung wird in der Literatur als diagnostisches Standardverfahren bei Erythrodermien angegeben. In über 50% der Fälle kann durch die Biopsie die richtige Diagnose gestellt werden.^{1, 2, 4, 6}

In unserer Studie konnte bei etwa der Hälfte aller Patienten bereits bei der ersten histopathologischen Untersuchung ein Hinweis auf die Ätiologie gewonnen werden. Nach wiederholten Biopsien war eine Diagnose bei weiteren 25% aller erythrodermatischen Patienten möglich.

Die Analyse der Blutbild- und Differentialblutbild-Befunde der Patienten, bei Diagnosestellung einer Erythrodermie, war für unsere Studie von besonderer Bedeutung, da die bisher publizierten Daten wenig Aufschluss über den Stellenwert dieser Untersuchung bei Erythrodermien geben.

Anämien, Leukozytosen, Hypoalbuminämien, Hyperglobulinämien und Hyperurikämien wurden in einer Vielzahl der Erythrodermiestudien gefunden. Diese Laborveränderungen konnten jedoch meist keiner ätiologischen Gruppe zugeordnet werden.^{2, 6}

In einer Studie von Mokni Mourad et al, wurde eine Hypereosinophilie bei erythrodermatischen Patienten mit folgenden Grunderkrankungen beschrieben: Psoriasis vulgaris, verschiedenste Ekzemformen und T-Zell-Lymphomen.¹

Wir fanden Hypereosinophilien hingegen in erster Linie bei idiopathischen Erythrodermien (50% der Patienten), bei Medikamentenintoleranzreaktionen (36,11% der Patienten) und bei Atopie-assoziierten Erythrodermien (35,48% der Patienten).

Sigurdsson et al kamen in einer Studie aus den Niederlanden zu einem ähnlichen Ergebnis wie wir. Sie stellten außerdem fest, dass eine Leukozytose vorwiegend bei Patienten mit kutanen T-Zell Lymphomen zu finden waren.⁹

Diese Feststellung entspricht auch den Ergebnissen aus unserer Studie.

Eine CRP-Erhöhen wurden in unserer Arbeit am häufigsten bei idiopathischer und Lymphom-assoziiierter Erythrodermie diagnostiziert. Erythrodermatische Psoriasispatienten, in unserem Krankengut, unterschieden sich durch stark erhöhte GGT-Werte von den anderen Gruppen. Eine Erklärung hierfür ist, dass einerseits früher eingenommene Psoriasis-Therapeutika, wie Retinoide, Methotrexat und Fumarsäure, eine GGT-Erhöhung hervorrufen können, und andererseits häufig auch eine positive Alkoholanamnese in dieser Patientengruppe zu finden ist.

Ein erhöhter Gesamt-IgE Spiegel bei erythrodermatischen Patienten wurde in einer Vielzahl der Studien dokumentiert. Meist handelte es sich um Patienten mit Atopie-assoziiierter Erythrodermie und Medikamentenintoleranzreaktionen.^{2, 6}

Sigurdsson et al fanden einen stark erhöhten Immunglobulin E-Wert vorwiegend bei Patienten mit Atopie-assoziierten- und idiopathischen Erythrodermien.⁹

In unserer Studie waren erhöhte Gesamt-IgE Werte ebenfalls zumeist in der Gruppe der Atopie-assoziierten Erythrodermie zu sehen. Im Gegensatz zur Arbeit von Sigurdsson zeigte unser Patientenkollektiv mit idiopathischer Erythrodermie meist aber niedrigere IgE-Werte (< 1000 kU/l) und nur vereinzelt stärker erhöhte Werte.

Ein Drittel der Lymphompatienten zeigte in unserer Studie einen stark erhöhten Gesamt-IgE Spiegel, während in der Literatur bei dieser Patientengruppe kaum über IgE-Erhöhen berichtet wurde.^{2, 9}

Normale bis leicht erhöhte Gesamt-IgE Werte wurden in unserer Arbeit am häufigsten bei Psoriasispatienten und Medikamentös-induzierter Erythrodermie gefunden.

Eine zusätzliche Analyse der spezifischen IgE-Werte bei erythrodermatischen Patienten wurde erstmals in unserer Studie durchgeführt. Dies erscheint uns wichtig, da isolierte IgE-Erhöhungen, infolge einer nicht allergischen B-Zell Stimulation, auftreten können und die spezifischen IgE-Werte in einem solchen Fall negativ bleiben. Dies könnte bei der Abgrenzung von Lymphomen zu atopischen Dermatosen hilfreich sein.

In unserer Studie zeigten 79% der Atopie-assoziierten Erythrodermien spezifische IgE-Werte, doch nur etwa ein Drittel der Lymphompatienten und der Patienten mit Medikamentenintoleranzreaktionen. In der Gruppe der idiopathischen Erythrodermien zeigten lediglich 17% der Patienten und bei den vorbestehenden Dermatosen keiner der Patientinnen einen positiven spezifischen IgE-Befund.

Der Nachweis eines spezifischen Immunglobulin E deutet demnach am ehesten auf eine Atopie-assoziierte Erythrodermie hin.

Die Durchflusszytometrie, als diagnostisches Verfahren bei Erythrodermien, führte in keiner der bisherigen Studien zu spezifischen Ergebnissen. Die Theorie von Griffiths et al, dass erythrodermatische Patienten eine verminderte Anzahl an CD4+-Zellen aufweisen, konnte in keiner weiteren Studie belegt werden.²

Eine Analyse des CD4/CD8-Quotienten wurde von Sigurdsson et al durchgeführt. Es zeigten sich sowohl normale als auch erhöhte Werte in allen ätiologischen Gruppen der Erythrodermie.⁹

Unsere Studie führte zu ähnlichen Ergebnissen, mit Ausnahme der idiopathischen Erythrodermien. In dieser Gruppe zeigten 80% der Patienten eine erhöhte CD4/CD8-Ratio, hingegen zeigten die anderen Gruppen nur in 33% einen erhöhten CD4/CD8-Quotienten.

In der Literatur dient die FACS-Analyse hauptsächlich der Identifizierung eines Sézary-Syndroms. Über 20% zirkulierende Sézary Zellen gelten als beweisend für die leukämische Form der kutanen T-Zell-Lymphome.^{2,9}

Bei keinem Patienten unserer Studie konnten über 20% zirkulierende Sézary Zellen diagnostiziert werden. Wir stellten hingegen fest, dass 60% unserer

Lymphompatienten und 40% der Patienten mit idiopathischer Erythrodermie atypische T-Zellpopulationen aufwiesen, während in anderen ätiologischen Gruppen maximal 30% der Patienten einen atypischen T-Zell-Befund zeigten. Anhand dieser Befunde erscheint uns die FACS-Analyse besonders bei den idiopathischen und den Lymphom-assoziierten Erythrodermien von Bedeutung zu sein.

Da bei unserer retrospektiven Studie nur in einem Bruchteil der Patienten FACS-Analysen vorliegen, sind weitere prospektive Studien erforderlich, um den Stellenwert der Durchflusszytometrie, bei erythrodermatischen Patienten, beurteilen zu können.

Der Nachweis von Antinukleären Antikörpern, bei der Aklärung erythrodermatischer Zustandsbilder, zeigte sich in unserer Studie, wie in anderen Studien, als nicht hilfreich.

Insgesamt geben die von uns erhobenen Daten keinen Hinweis dafür, dass es sich bei der idiopathischen Erythrodermieform um ein initiales Stadium einer der anderen, durch Atopie, Psoriasis, Lymphome oder Medikamenteninduzierte-Erythrodermieform handeln könnte. Die in unseren Patientengut gefundenen Laborprofile in den von uns definierten ätiologischen Patientengruppen unterschieden sich in wesentlichen Punkten von einander.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass sich die Patienten auch innerhalb der ätiologischen Gruppen durch unterschiedliche Therapieprotokolle unterschieden, was wiederum Einfluss auf die Laborwerte haben kann.

Aus diesem Grund sind weitere prospektive Untersuchungen an erythrodermatischen Patienten geplant, um den Stellenwert, der von uns gefundenen Befundprofile in den einzelnen Ätiologischen Gruppen, zu prüfen.

22.1 Zusammenfassung

Patienten, deren Ätiologie trotz diagnostischer Bemühungen unbekannt bleibt, werden der Gruppe der idiopathischen Erythrodermie zugeteilt. Meist handelt es sich um therapieresistente Formen der Erythrodermie, die über einen längeren Zeitraum bestehen, bis es schließlich zu einer spontanen Abheilung kommt. Einige Patienten jedoch entwickeln nach Jahren das Vollbild eines kutanen T-Zell-Lymphoms. In bisherigen Studien wird davon ausgegangen, dass nicht diagnostizierte Atopien, Medikamentenintoleranzreaktionen, Lymphome und andere okkulte Malignome die Auslöser idiopathischer Erythrodermien sind.⁷

Anhand der in dieser Studie untersuchten diagnostischen Kriterien zeigt sich, dass es sich bei den idiopathischen Erythrodermien um eine, von Lymphomen, Atopien, Medikamentenintoleranzreaktionen und Psoriasis vulgaris, gut abgrenzbare Form der Erythrodermie handelt. Aus unserer Sicht ist das Vorliegen einer nicht diagnostizierten Atopie unwahrscheinlich, da diese einen wesentlich höheren Gesamt-IgE Spiegel und häufiger spezifische IgE-Werte aufweisen. Auch die Lymphompatienten unterscheiden sich, anhand der Labor- und Durchflusszytometrie-Befunde, sehr deutlich von der Gruppe der idiopathischen Erythrodermien. Die Medikamentös-induzierte Erythrodermie weist zwar Parallelen zu den gefundenen diagnostischen Kriterien der idiopathischen Erythrodermie auf, doch zeigen sich unter anderem Unterschiede bei den CRP-Werten. Weitere Studien sind erforderlich, welche die Relevanz dieser erhöhten CRP-Werte genauer prüfen. Die Vorstellung, dass die idiopathische Erythrodermie ein paraneoplastisches Symptom sein könnte, erscheint uns sehr interessant zu sein. In der Literatur sind einige Fälle von Erythrodermien, verursacht durch Sarkome, Leukämien und Karzinome, dokumentiert. Das Auftreten einer paraneoplastischen Erythrodermie gilt jedoch bis heute als äußerst selten (2% aller Erythrodermien).^{2,9} Sigurdsson fand in seiner Studie zwei Patienten mit paraneoplastischer Erythrodermie, einer litt unter einem Lungen Karzinom, der andere unter einem Magen Karzinom. Die Befunde der beiden Patienten zeigten jedoch weder signifikante Laborveränderungen, noch Erhöhungen des Gesamt-IgE Spiegels.⁹ Weitere Arbeiten sind auch hier erforderlich, um einen möglichen Zusammenhang zwischen idiopathischer und paraneoplastischer Erythrodermie nachzuweisen.

Eine frühzeitige Diagnose ist besonders bei Malignom-assoziierten Erythrodermien von großer Bedeutung. Kutane T-Zell-Lymphome stellen jedoch auch heute noch eine diagnostische Herausforderung dar.

In unserer Studie wurden aus diesem Grund einzelne Parameter überprüft, die bei der Identifizierung von Lymphompatienten hilfreich sein könnten.

Die Ergebnisse zeigen, dass neben der histopathologischen Untersuchung, auch die Bestimmung des Gesamt-IgE Spiegels, spezifischer IgE-Werte, Labordaten und die FACS-Analyse von Bedeutung sind. Anhand unserer Ergebnisse haben wir einen diagnostischen Pfad entwickelt. Eine umfassende Diagnostik, wie sie unsere Studie beschreibt, ist bei jeglicher Erythrodermieform unerlässlich und stellt die Grundlage für die erforderliche Therapie der Patienten dar.

23 Quellenangabe

- ¹ Benmously Mlika Rym, Mokni Mourad, Zouari Bechir, Eleuch Dalenda, Cherif Faika, Azaiz Mohamed Iadh, Ben Osman-Dhahri Amel. Erythroderma in adults: a report of 80 cases. *International Journal of Dermatology* 2005; 44, 731 – 735
- ² Virendra N. Sehgal, Govind Srivastava, Kabir Sardana. Erythroderma/exfoliative dermatitis: a synopsis. *International Journal of Dermatology* 2004, 43: 39 – 47
- ³ Fritch PO. *Dermatologie und Venerologie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1998; 353 – 354
- ⁴ Cidia Vasconcellos, Paula P. Domingues, Valéria Aoki, Ricardo K. Miyake, Naim Sauaia, José Eduardo C. Martins. Erythroderma: analysis of 247 cases. *Rev Saúde Pública* 1995; 29(3): 177 – 182
- ⁵ R. Frühwald, W. Höfer. Agyrophile Fasern bei Hautkrankheiten (speziell bei Erythrodermie). *Archiv für klinische u. experimentelle Dermatologie* 1957; 205: 79-92
- ⁶ Irina Turchin, Benjamin Barankin. Generalized erythema, edema, scaling, and moderate pruritus. *Can Fam Physician* 2005; 51(7): 963-973
- ⁷ Maryam Akhyani, Zahra S. Ghodsi, Siavash Toosi, Hossein Dabbaghian. Erythroderma: A clinical study of 97 cases. *BMC Dermatology* 2005, 5:5 doi: 10.1186/1471-5945-5-5
- ⁸ Anne Pruszkowski, Christine Bodemer, Sylvie Fraitag, Dominique Teillac-Hamel, Jean-Claude Amoric, Yves de Prost. Neonatal and Infantile Erythrodermas. *Arch Dermatol* 2000; 136:875 – 880
- ⁹ Vigfús Sigurdsson, Johan Toonstra, Marianne Hezemans-Boer, Willem A. van Vloten. Erythroderma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1996; 35: 53 – 57
- ¹⁰ Smolle J, Mader FH. *Beratungsproblem Haut*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2001; 259
- ¹¹ Don H. Catlin, Michael Sekera, Daniel C. Adelman. Erythroderma associated with ingestion of an herbal product. *The Western Journal of Medicine* 1993; 159:491 – 493
- ¹² Ortonne N, Le Gouvello S, Mansour H, Poillet C, Martin N, Delfau-Larue MH, Leroy K, Farcet JP, Bagot M, Bensussan A. CD158K/KIR3DL2 transcript detection in lesional skin of patients with erythroderma is a tool for the diagnosis of Sézary Syndrom. *J Invest Dermatol* 2008; 128(2): 465 – 472

- ¹³ Hoeger PH, Harper JI. Neonatal erythroderma: differential diagnosis and management of the "red baby". *Arch Dis Child* 1998; 79: 186 – 191
- ¹⁴ De Gruyter W. *Klinisches Wörterbuch, Pschyrembel* 261. Auflage. Walter de Gruyter GmbH & Co.KG, Berlin 2007; 1384
- ¹⁵ Rothe MJ, Bernstein ML, Grant-Kels JM. Life-threatening erythroderma: diagnosing and treating the "red man". *Clin Dermatol.* 2005; 23(2): 206 – 217
- ¹⁶ Reuler James B, Jones Stephen R, Girard Donald E. Hypothermia in the Erythroderma Syndrom. *West J Med* 1977; 127: 243 – 244
- ¹⁷ Munyao TM, Abinya NA, Ndele JK, Kitili PN, Maimba JM, Kamuri EN, Wanyika HW. Exfoliative erythroderma at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J.* 2007; 84(12): 566 – 570
- ¹⁸ Zinzani PL, Ferreri AJ, Cerroni L. Mycosis fungoides. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008; 65(2): 172 – 182
- ¹⁹ Chandra P, Plaza JA, Zuo Z, Diwan AH, Koeppen H, Duvic M, Medeiros LJ, Prieto VG. Clusterin expression correlates with stage and presence of large cells in mycosis fungoides. *Am J Clin Pathol* 2009; 131(4): 511 – 515
- ²⁰ Leclerc-Mercier S, Bodemer C, Bourdon-Lanoy E, Larousserie F, Hovnanian A, Brousse N, Fraitag S. Early skin biopsy is helpful for the diagnosis and management of neonatal and infantile erythrodermas. *J Cutan Pathol* 2009; (article online in advance of print) doi: 10.1111/j.1600-0560.2009.01344.x
- ²¹ Daoud L, Dhaoui MR, Youssef S, Jaber K, Doss N. Management of severe psoriasis: about 50 cases. *Tunis Med* 2007; 85 (10): 849 – 856
- ²² Hasenöhr N. Psoriasis. *MMA Ärztemagazin* 2004; 45
- ²³ Müller H, Gattringer C, Zelger B, Höpfl R, Eisendle K. Infliximab monotherapy as first-line treatment for adult-onset pityriasis rubra pilaris: case report and review of the literature on biologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(5): 65 – 70
- ²⁴ Stadler R. Kutane Lymphome. *Der Hautarzt* 2006; 57(9): 744 – 755

- ²⁵ Owsianowski M, Garbe C, Ramaker J, Orfanos C E, Gollnick H. Therapeutische Erfahrungen mit der Extrakorporalen Photopherese Technisches Vorgehen, Überwachung und klinische Ergebnisse bei 41 Hautkranken. *Der Hautarzt* 1996; 47(2): 114 – 123
- ²⁶ Böhm J, Schupp G, Pakos E, Bauer R. Niedrig-dosiertes Methotrexat beim Prä-Sézary Syndrom. *Der Internist* 1999; 40(9): 974 – 977
- ²⁷ Kaur I, Dogra S, De D, Kanwar AJ. Systemic methotrexate treatment in childhood psoriasis: further experience in 24 children from India. *Pediatr Dermatol.* 2008; 25(2): 184 – 188
- ²⁸ Fritch PO. *Dermatologie und Venerologie.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1998; 634 – 639
- ²⁹ Fritch PO. *Dermatologie und Venerologie.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1998; 109,171-177
- ³⁰ Hübl Wolfgang. Immunglobuline(Antikörper)-Übersicht. 2004
http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef_immunglobuline.htm
- ³¹. Wikipedia Encyclopedia. Flow cytometrie. 2009
http://en.wikipedia.org/wiki/Fluorescent-activated_cell_sorting#Fluorescence-Activated_Cell_Sorting
- ³² De Gruyter W. *Klinisches Wörterbuch, Pschyrembel 261.* Auflage. Walter de Gruyter GmbH & Co.KG, Berlin 2007; 619
- ³³ De Gruyter W. *Klinisches Wörterbuch, Pschyrembel 261.* Auflage. Walter de Gruyter GmbH & Co.KG, Berlin 2007; 103
- ³⁴ Fritch PO. *Dermatologie und Venerologie.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1998; 445-447
- ³⁵ Dorner Thomas, Rieder Anita, Lawrence Kitty, Kunze Michael. *Österreichischer Allergiebericht, Verein Altern mit Zukunft,* Juni 2006; 7
- ³⁶ Nejla Akyüz-Güler. *Das Fluxsignal der Laser-Doppler-Flowmetrie und des Laser-Doppler-Perfusion-Imaging bei Psoriasis vulgaris und atopischer Dermatitis.* Dermatologische Klinik des St. Josef – Hospitals - Universitätsklinik der Ruhr – Universität Bochum, 2003; 15

24 CURRICULUM VITAE

Persönliche Daten:

Name: Flavia Christine Geissler

Adresse: Kinkstrasse 18, 9020 Klagenfurt

Geburtsdaten: 12.11.1982, in Innsbruck, Tirol

Mutter: Dr. med. Renate Geissler

Vater: Univ. Prof. Dr. med. Dietmar Geissler

Geschwister: Franzika Sophie Geissler, Maximilian Georg Anton Geissler

Ausbildung:

09/03 - 11/09 Studium der Humanmedizin, Medizinische Universität Graz

03/02 – 07/03 Studium der Psychologie, Karl Franzens Universität Graz

09/01 – 01/02 Studium der Humanmedizin, Karl Franzens Universität Graz

09/93 – 07/01 BG/BRG Lerchenfeld, Klagenfurt, Auslandserfahrung in Florida, USA

09/91 – 07/93 Volksschule 6 Klagenfurt

09/89 – 07/91 Volksschule Innsbruck

Praktische Erfahrungen:

Im Rahmen des 6. Studienjahres (2008/2009):

- Praktikum auf der Abteilung für Anästhesie, LKH Klagenfurt
- Praktikum bei Fau. Dr. Eldrid Moser-Rapf (Allgemeinmedizinerin), Klagenfurt
- Praktikum an der Klinik für Psychiatrie, Universitätsklinik Graz
- Auslandspraktikum an der kardiologischen Abteilung, Kreisklinikum Traunstein, Deutschland

Famulaturen:

August 2008 Famulatur an der Abteilung für Dermatologie und Venerologie, LKH Klagenfurt

August 2006 Auslandsfamulatur im Mutter Teresa Orden, Äthiopien

August 2005 Famulatur an der Abteilung für Dermatologie und Venerologie, LKH Klagenfurt

August 2004 Famulatur an der Abteilung für Innere Medizin, 1. Med, LKH Klagenfurt

Sprachen:

- Deutsch
- Englisch
- Italienisch (Grundkenntnisse)