

# Pemphigoid nodularis ausgehend von einem Hypereosinophilie-Syndrom?

## Kasuistik

Die heute 74-jährige Patientin entwickelte im September 2000 erstmals generalisierte juckende Hautveränderungen. Am Stamm und an den Extremitäten lagen sowohl ekzematöse als auch urtikarielle Effloreszenzen sowie disseminiert stehende prurigoartige Knoten vor (Abb. 1a, b). Antihistaminika, Doxepin und topische Kortikosteroide brachten keine nachhaltige Befundbesserung. An Vorerkrankungen waren arterielle Hypertonie (Erstdiagnose 1965), Adipositas (BMI 37,1) und Hypercholesterinämie bekannt. Um einen Zusammenhang der Hautveränderungen mit der internistischen Medikation (Captopril, Hydrochlorothiazid, Pipamperon, Simvastatin) auszuschließen, wurde diese abgesetzt, jedoch ohne Erfolg.

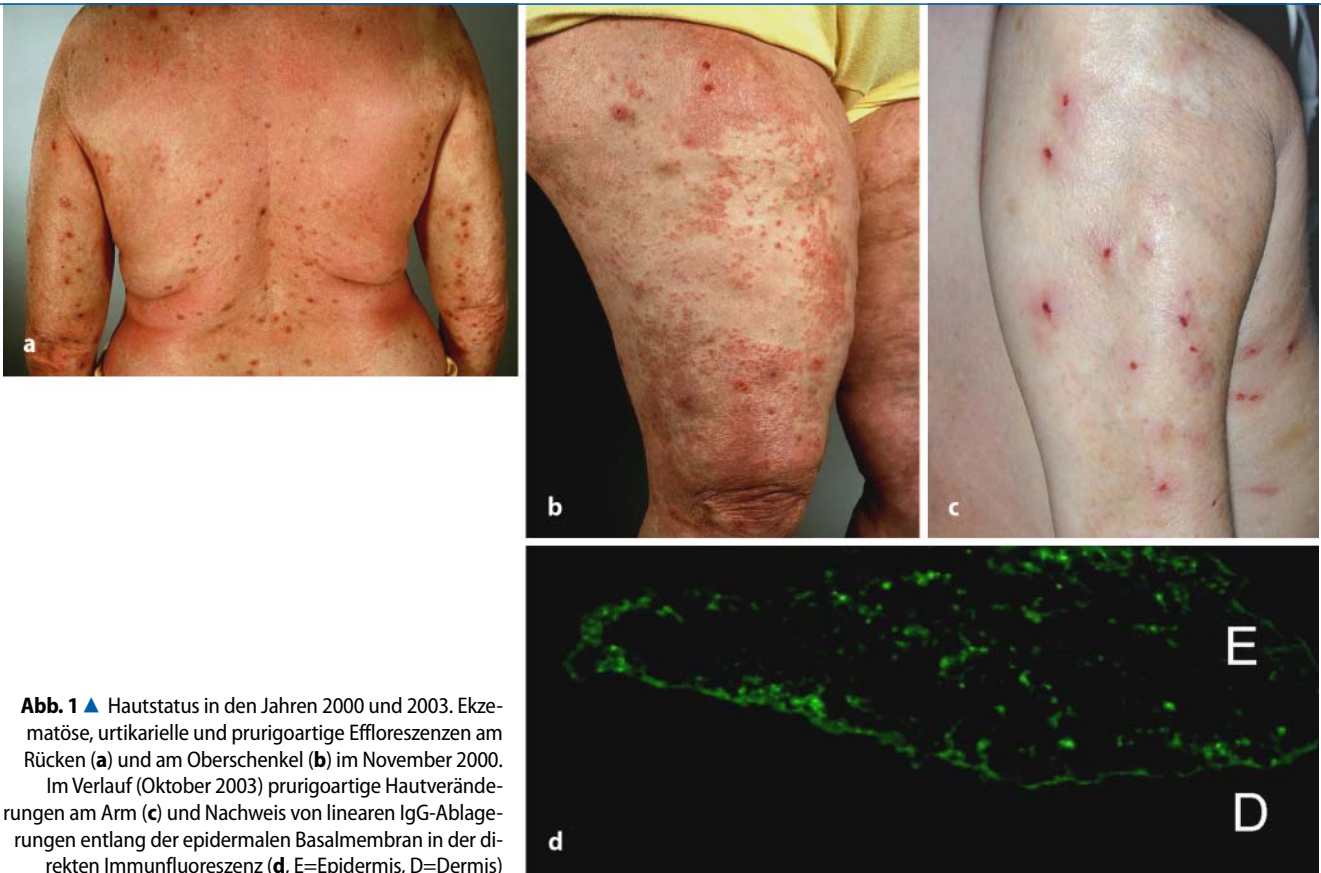
Während einer Hospitalisation im November 2000 wurde aufgrund der Haut- und Bluteosinophilie und nach Ausschluss der Beteiligung anderer Organe sowie allergischer, neoplastischer, infektiöser und rheumatologischer Grundleiden die Diagnose einer idiopathischen hypereosinophilen Dermatitis (Nir-Westfried, HED) gestellt. Die Kombination von systemischen und topischen Kortikosteroiden erzielte eine Befundbesserung, allerdings kam es zu einer Gewichtszunahme von 15 kg innerhalb von 7 Monaten. Die Reduktion der systemischen Kortikosteroide unter Gabe von Diaminodiphenylsulfon (DDS, 100 mg/Tag) führte zu einer Exazerbation der Hauterscheinungen. Aufgrund einer hämolytischen Anämie musste die Verabreichung von DDS nachfolgend gestoppt werden.

Eine erneute Abklärung erfolgte im Juli 2001 bei Fortbestehen der ekzematoiden, urtikariellen und prurigoartigen Effloreszenzen am gesamten Integument sowie neu aufgetretenen Allgemeinsymptomen (Atemnot, Müdigkeit). Histologisch wurden sowohl in der Haut als auch im Magen-Darm-Trakt (Magen, Ileum, Kolon) eosinophile Infiltrate nachgewiesen. In einer zwischenzeitlich entnommenen Knochenmarkbiopsie lag bei persistierender Bluteosinophilie nur eine grenzwertige Eosinophilie von 10–20% vor. Es fanden sich erhöhte IL-5-Werte im Serum, jedoch keine Anhaltspunkte für eine Expansion atypischer T-Zellen. In der Lungenfunktion zeigte sich eine obstruktive Ventilationsstörung. Computertomographisch fielen ein Perikarderguss sowie minimale Pleuraergüsse beidseits auf. Somit wurde

**Tab. 1** Zeitlicher Verlauf der Effloreszenzen, Medikamente und Laborbefunde

Datum	Hautbefund	Systemische Therapie	Eosinophile im peripheren Blut (RF <0,4×10 <sup>9</sup> /l)	IIF Anti-BM-AK	DIF Hautbiopsie	Gesamt-IgE (RF <70 kU/l)	Auto-AK (alle negativ)
11/2000	E, U, P	PD 40 mg/d, DDS 100 mg/d	Persistierend erhöht bis 1,74×10 <sup>9</sup> /l	–	Negativ	1587	ANA, dsDNA, c-ANCA, p-ANCA, RF
8/2001	E, P	L 1000 mg/d		1:1024	–	505	ANA, dsDNA, c-ANCA, p-ANCA, RF, SS-A, SS-B, RNP, Muskulatur Herz, TAK, MAK
11/2001	P	PD 30 mg/d / A 150 mg/d	Normal	1:32	–	–	
9/2002	P	PD 7,5 mg/d	Normal	1:256	Negativ	–	
5/2003	P	PD 2,5 mg/d	Normal	1:4096	Negativ	1546	
7/2003	P	PD 2,5 mg/d	Normal	1:2048	–	–	
10/2003	P	PD 2,5 mg/d	Normal	1:1024	Linear IgG	1407	ANA, dsDNA, RF
5/2004	P	M 2 g/d	Normal	1:1024	Negativ	–	

E ekzematös, U urtikariell, P prurigoartig, PD Prednison, DDS Diaminodiphenylsulfon, L Hydroxycarbamid, A Azathioprin, M Mycophenolatmofetil.



**Abb. 1** ▲ Hautstatus in den Jahren 2000 und 2003. Ekzematöse, urtikarielle und prurigoartige Effloreszenzen am Rücken (a) und am Oberschenkel (b) im November 2000. Im Verlauf (Oktober 2003) prurigoartige Hautveränderungen am Arm (c) und Nachweis von linearen IgG-Ablagerungen entlang der epidermalen Basalmembran in der direkten Immunfluoreszenz (d, E=Epidermis, D=Dermis)

zu diesem Zeitpunkt die Diagnose eines idiopathischen Hypereosinophilie-Syndroms (HES) gestellt. Eine orale Kombinationstherapie mit Kortikosteroiden und Hydroxyurea führte zur Reduktion der Bluteosinophilie bei Persistenz von Pruritus und prurigoartigen Läsionen. Eine Bilytopenie zwang im August 2001 zum Abbruch dieser Therapie.

Klinisch dominierten im weiteren Verlauf exkorierte prurigoartige Knoten. Bei einer weiteren Reevaluation wurden im August 2001 lineare IgG-Ablagerungen entlang der epidermalen Basalmembran in der indirekten Immunfluoreszenz (IIF) mit einem Titer von 1:1024 nachgewiesen. Auf NaCl-Spalthaut zeigte sich eine positive Reaktion im Blasendach. In der direkten Immunfluoreszenz (DIF) waren keine Immunglobulinablagerungen nachweisbar. Differenzialdiagnostisch wurden ein Pemphigoid nodularis (PN) versus ein HES mit erhöhten Anti-Basalmembran-Antikörpern (Anti-BM-AK) allenfalls im Sinne eines Epiphänomens diskutiert. Unter oraler Gabe von Kortikosteroiden und Azathioprin waren Pruritus, Bluteosinophilie und Anti-BM-AK

(1:32, 11/2001) rückläufig, wobei einzelne prurigoartige Läsionen an Armen und Rücken persistierten. Azathioprin verursachte einen starken Anstieg der Leberenzyme und musste gestoppt werden. Eine erneute Gewichtszunahme und eine therapiebedürftige, rasch fortschreitende Osteoporose zwangen zu einer Steroidreduktion, was eine Verschlechterung des Hautbefundes zur Folge hatte. Topisch applizierte Kortikosteroide und Calcineurininhibitoren (Tacrolimus) sowie der Einsatz von Doxycyclin zeigten keinen Erfolg.

Im weiteren Verlauf wurde keine Blut- und Gewebseosinophilie mehr beobachtet. Die erhöhten Gesamt-IgE-Werte persistierten. Die IIF vom September 2002 zeigte einen Titer von 1:256 (■ Tab. 1). Ein ELISA auf BP180 rekombinantes Protein mit Anti-IgG (MBL, Nagoya, Japan) war stark positiv bei erneut negativer DIF. Der Pruritus und die disseminierten Prurigo-knoten vor allem an den Armen und am Rücken blieben (■ Abb. 1c) unter einer Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus) bestehen.

Im Juli 2003 fanden sich in der IIF weiterhin lineare IgG-Ablagerungen mit einem Titer von 1:2048 (■ Tab. 1) auf Spalthaut im Bereich des Blasendaches. Im Oktober 2003 konnte dann erstmals in der DIF entlang der epidermalen Basalmembranzone eine schwache bis mittelstarke lineare Reaktion mit Antiserum gegen IgG, jedoch ohne Ablagerungen von IgM, IgA und C<sub>3</sub> dokumentiert werden (■ Tab. 1). Dieser Befund ließ uns nun eher an die Diagnose eines PN denken. Diese Erkrankung erweist sich in der Regel als therapieresistent. Wir leiteten eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil (2 g pro Tag) ein. Darunter kam es zur Reduktion des Pruritus und der prurigoartigen Knoten.

## Diskussion

Bei diesem komplexen Fall stellten wir initial die Diagnose einer HED. Dieses Krankheitsbild wurde erstmals 1981 von Nir u. Westfried [3] beschrieben. Klinisch ist ein makulopapulöses Exanthem mit Haut- und leichter Bluteosinophilie, jedoch ohne weitere Organbeteiligung, zu

Hautarzt 2006 · 57:434–436  
DOI 10.1007/s00105-005-0940-7  
© Springer Medizin Verlag 2005

V. von Felbert · D. Simon · L. Braathen · T. Hunziker

### Pemphigoid nodularis ausgehend von einem Hypereosinophilie-Syndrom?

#### Zusammenfassung

Pemphigoid nodularis (PN) ist eine seltene Variante des bullösen Pemphigoids, welche durch prurigoartige Hautläsionen und Autoantikörper gegen BP180 und BP230, die Antigene des bullösen Pemphigoids, charakterisiert ist. Interessanterweise entwickeln die meisten PN-Patienten nie Blasen. Die Erkrankung erweist sich als therapieresistent. Wir berichten über eine Patientin, deren Hautläsionen initial einer hypereosinophilen Dermatitis, bei zusätzlichen eosinophilen Infiltraten im Magen-Darm-Trakt, obstruktiver Ventilationsstörung, Perikard- und Pleuraergüssen dann einem idiopathischen Hypereosinophilie-Syndrom zugeordnet wurden. Bei äußerst therapieresistentem Verlauf entwickelte sich in den folgenden 3 Jahren das Bild eines PN.

#### Schlüsselwörter

Hypereosinophile Dermatitis · Hypereosinophilie-Syndrom · Pemphigoid nodularis · Autoantikörper

### Pemphigoid nodularis triggered by hypereosinophilic syndrome?

#### Abstract

Pemphigoid nodularis (PN) is a rare clinical variant of pemphigoid characterized by prurigo-like skin lesions and antibodies against BP180 and BP230 characteristic for bullous pemphigoid. Interestingly, most PN patients never develop blisters. This condition is often resistant to treatment. We describe a female patient who was initially diagnosed with hypereosinophilic dermatitis. Later on, in the presence of eosinophilic infiltrations in the gastrointestinal tract, obstructive ventilation disorder, pericardial and pleural effusions, the diagnosis of idiopathic hypereosinophilic syndrome was made. During the following 3 years she developed recalcitrant PN.

#### Keywords

Hypereosinophilic dermatitis · Hypereosinophilic syndrome · Pemphigoid nodularis · Autoantibodies

beobachten. Fassbare Ursachen einer Eosinophilie müssen ausgeschlossen sein.

Von der HED ist das HES abzugrenzen, welches bei einer über 6 Monate persistierenden Bluteosinophilie ( $>1,5 \times 10^9/l$ ) und Gewebeseosinophilie in mehreren Organen ohne fassbare Ursache diagnostiziert wird [4]. Praktisch alle Organe können betroffen sein.

Das PN stellt eine seltene Variante des bullösen Pemphigoids (BP) dar [5]. Klinisch finden sich juckende Prurigo-Knoten, Papeln oder Plaques, die zusammen mit urtikariellen oder ekzematösen Hautveränderungen auftreten können. Blasen können, müssen aber nicht vorhanden sein. Häufig werden sie erst im späteren Verlauf beobachtet [5]. Meist sind ältere Frauen betroffen. Die Diagnose wird durch immunologische Untersuchungen (DIF, IIF) gestellt. Dabei lassen sich wie beim BP in perilesionaler Haut lineare IgG- und C<sub>3</sub>-Ablagerungen sowie im Serum Anti-BM-AK vorwiegend der Klasse IgG nachweisen. Die histopathologischen Befunde sind – wie auch im hier beschriebenen Fall – wenig spezifisch; interessanterweise sollen eosinophile Infiltrate der Haut fehlen [5].

Die Ursache des PN ist bisher unbekannt. Als auslösender Faktor wird u. a. eine Traumatisierung der Haut bei prädisponierten Personen diskutiert. Dadurch würden BM-Antigene exponiert, was zur Bildung von Pemphigoidantikörpern führen soll [2]. Durch eosinophile Granulozyten vermittelte Entzündungsprozesse könnten ebenfalls eine Rolle bei der Zerstörung der Basalmembran und einer konsekutiven Induktion von Anti-BM-AK spielen [1].

Bei unserer Patientin beobachteten wir zunächst entzündliche Hautveränderungen mit Gewebeseosinophilie. Im Verlauf wurden dann zirkulierende Anti-BM-AK dokumentiert (■ Tab. 1, ■ Abb. 1d). Die DIF wurde erst 2 Jahre später positiv. Es bleibt auch rückblickend unklar, ob schon initial eine nichtbullöse Spezialvariante eines Pemphigoids mit Eosinophilie und erhöhten IgE-Werten vorlag oder ob sich das PN als Folge der HED bzw. des HES entwickelt hat.

## Fazit für die Praxis

Dieser Fall illustriert die diagnostischen, therapeutischen und interpretatorischen Schwierigkeiten bei einer Patientin mit therapieresistenten prurigoartigen Hautläsionen, Blut- und Gewebeseosinophilie sowie Autoantikörpern gegen BP180. Diese Antikörper sind zwar für ein PN pathognomonisch, ihre Rolle in der Pathogenese der nichtbullösen Hauterscheinungen des PN bleibt jedoch offen.

## Korrespondierender Autor

Dr. V. von Felbert

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum der RWTH  
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen  
vfonfelbert@ukaachen.de

**Danksagung.** Wir danken Frau Dr. Z. Beleznyay (Bern), Herrn PD Dr. Luca Borradori (Genf), Herrn Fritz Schweizer (Bern), Herrn Prof. Dr. Hans-Uwe Simon (Bern) für ihre diagnostische und dokumentarische Unterstützung.

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

## Literatur

1. Borrego L, Maynard B, Peterson EA et al. (1996) Deposition of eosinophil granule proteins precedes blister formation in bullous pemphigoid. Comparison with neutrophil and mast cell granule proteins. *Am J Pathol* 148: 897–909
2. Braun B, Baima B, Sticherling M (2002) Bullous pemphigoid manifesting as dyshidrotic eczema and prurigo nodularis. *Hautarzt* 53: 739–743
3. Nir MA, Westfried M (1981) Hypereosinophilic dermatitis. A distinct manifestation of the hypereosinophilic syndrome with response to dapson. *Dermatologica* 162: 444–450
4. Plotz SG, Simon HU, Darsow U et al. (2003) Use of an anti-IL-5 antibody in the hypereosinophilic syndrome with eosinophilic dermatitis. *N Engl J Med* 349: 2334–2339
5. Powell AM, Albert S, Gratian MJ, Bittencourt R, Bhogal BS, Black MM (2002) Pemphigoid nodularis (non-bullous): a clinicopathological study of five cases. *Br J Dermatol* 147: 343–349