

„Ein Unglück kommt selten allein ...“

“Bad Luck Rarely Comes Unaccompanied ...”

Autoren

S. Schuh, J. Welzel

Institut

Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Augsburg

Korrespondenzadresse

Dr. med. Sandra Schuh, Klinik für Dermatologie,
Universitätsklinikum Augsburg, Sauerbruchstr. 6,
86179 Augsburg
sandra.schuh@uk-augsburg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die nichtinvasiven Geräte wie die optische Kohärenztomografie (OCT) und die konfokale Lasermikroskopie (KLM) sind bei der Diagnostik und Therapieauswahl vieler Erkrankungen z. B. von nichtmelanozytärem Hautkrebs sehr hilfreich. Ihr Einsatz eignet sich insbesondere dann, wenn differenzialdiagnostisch mehrere Diagnosen infrage kommen, die eine die andere Erkrankung verschleiert oder ein tieferer nichtinvasiver Blick in die Haut nötig wird.

Wir berichten über den Fall einer 89-jährigen Patientin mit Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) nach Einnahme von Allopurinol aufgrund von Hyperurikämie und Gicht. Mit der OCT und KLM können erstmals die Charakteristika beider gemeinsam vorliegender Erkrankungen in vivo dargestellt werden.

ABSTRACT

Noninvasive devices like optical coherence tomography (OCT) and confocal laser microscopy (CLSM) are very useful in the diagnosis and therapeutic decision of many diseases, for example of non-melanoma skin cancer. Their use is particularly suitable, if a number of diagnoses need to be considered as a differential diagnosis, or if one disease obscures the other or if a deeper non-invasive look into the skin is necessary.

We here report on the case of an 89-year-old female patient with Stevens-Johnson syndrome (SJS) after the intake of allopurinol due to hyperuricemia and gout. With OCT and CLSM the characteristics of both together occurring diseases can be displayed in vivo.

Einleitung

Bei der Gicht handelt es sich um eine systemische Erkrankung, die durch einen Anstieg der Harnsäurekonzentration zur Ablagerung von Uratkristallen in den Gelenken führt [1,2]. Dort kommt es daraufhin zu einer Entzündungsreaktion mit Rötung und Schwellung [1,2]. Eine Therapieoption stellen Xanthinoxidase-Inhibitoren wie Allopurinol dar, das ein häufiger Auslöser des seltenen Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) ist [3]. Dabei kommt es 1–3 Wochen nach dem Kontakt zu schmerzhaften Erosionen, Ulzerationen sowie zu nekrotischen Ablösungen der Epidermis und typischerweise der Schleimhäute [2].

In unserem Fall können erstmals mit der OCT und KLM die Charakteristika beider gemeinsam vorliegender Erkrankungen in vivo beschrieben werden.

Kasuistik

Anamnese

Konsiliarische Vorstellung der Patientin aus der Inneren Medizin. Eine Eigenanamnese war zum Zeitpunkt der Aufnahme bei desorientierter Patientin dort nicht möglich gewesen. Sie war laut Rettungsdienstprotokoll Vigilanz-gemindert im Bett aufgefunden worden, Verschlechterung des Allgemeinzustandes seit einigen Tagen und Fieber von 39,5°.

Bei Aufnahme auf die dermatologische Station war die Patientin nach intravenöser Flüssigkeitssubstitution aufgeklärt und berichtet, dass sie seit 2–3 Wochen Allopurinol neu eingenommen habe. Alle anderen Medikamente habe sie schon seit einem halben Jahr in der gleichen Dosierung. Keine Allergien bekannt.

Dauermedikation: ASS 100 mg 0-1-0, Amlodipin 5 mg 1-0-1, Betahistin 12 mg 1-0-0, Torasemid 20 mg 1-0-0, Bisoprolol 5 mg 1-0-0, Ramipril 5 mg 1-0-1, Apixaban 2,5 mg 1-0-1, Simvastatin 20 mg 0-0-1, Ranolazin 375 mg 1-0-1.

Hautbefund

Reduzierter altersentsprechender Allgemeinzustand. Im Bereich der Ober- und Unterlippe ausgeprägte Erosionen, leicht blutend, teilweise mit Krusten belegt. Zunge komplett weiß-gelblich belegt. Soweit einsehbar keine weiteren Ulzerationen im Mund-Rachenbereich. Stammbetont findet sich ein makulopapulöses Exanthem. An den Fingerendgelenken der Finger 1 – 3 beidseits sowie am Fingermittelgelenk rechts finden sich derbe, weiß-gelbliche Knötchen mit einer dünnen, blasigen, auf Druck leicht rupturierenden Epidermis darüber (► **Abb. 1 a** und ► **Abb. 2 a**). Genitoanal keine Schleimhautbeteiligung. Leichte Rötung des linken Oberlids.

Labor und Untersuchungsbefunde

Labor bei Aufnahme

Natrium 134 mmol/l (↓), Kalium 3,18 mmol/l (↓), Harnstoff 144 mg/dl (↑), Kreatinin 2,74 mg/dl (↑), geschätzte GFR (MDRD) 17,4 ml/min/1,73 m² (↓), geschätzte GFR (CKD-EPI) 14,9 ml/min/1,73 m² (↓), Harnsäure 6,02 mg/dl (↑), CRP 2,77 mg/dl (↑), Glukose 130 mg/dl (↑), Leukozyten 10,39/nl (↑), Erythrozyten 3,86/pl (↓), Hämoglobin 107 g/l (↓), Hämatokrit 32,6% (↓). Restliches Labor im Normbereich.

HNO-Konsil: keine Ulzerationen enoral.

Fokussuche mit Röntgen-Thorax: Herz vergrößert, basaler Erguss rechts sowie Infiltrate rechts kardioepiphrenal. Es besteht zudem eine mäßige pulmonalvenöse Stauung. Nach retrosternal reichende Struma mit Rechtsverlagerung der Trachea.

Dermatoskopie (Dermlite DL200 Hybrid, San Juan Capistrano, USA): In der Dermatoskopie zeigen sich homogene weiße Areale unter einer rissigen oder blasigen Epidermis (► **Abb. 1 b** und ► **Abb. 2 b**).

(D-)OCT (VivoSight®, Michelson Diagnostics Ltd, Maidstone, Kent, United Kingdom): In der OCT zeigen sich an der dermoepidermalen Junktionszone sowie in der Dermis Uratkristalle als hyperreflektive, runde, wolken-ähnliche Strukturen (► **Abb. 1 d** und ► **Abb. 2 d**). Der darüber liegende Bereich ist scharf abgegrenzt durch einen hyporeflektiven Rand, der das granulomatöse Gewebe darstellt (► **Abb. 1 d** und ► **Abb. 2 d**). Zusätzlich sind signalfreie kleinere und größere Bullae mit hellerer Binnenstruktur als Zeichen des SJS zwischen der Epidermis und Dermis zu sehen (► **Abb. 1 d** und ► **Abb. 2 d**). In der dynamischen OCT zeigen sich erweiterte und vermehrte Blutgefäße, vermutlich aufgrund der Entzündungsreaktion oder durch die Obstruktion des Blutflusses bedingt durch die Uratkristalle (► **Abb. 1 e** und ► **Abb. 2 e**).

KLM (Vivascope 3000®, MAVIG GmbH, Munich, Germany): In der KLM sind zahlreiche längliche, nadelähnliche Strukturen in ungeordneten Clustern ohne Orientierung, die z. T. hexagonale Formen bilden, über einem hyporeflektiven Hintergrund zu sehen (► **Abb. 1 c** und ► **Abb. 2 c**).

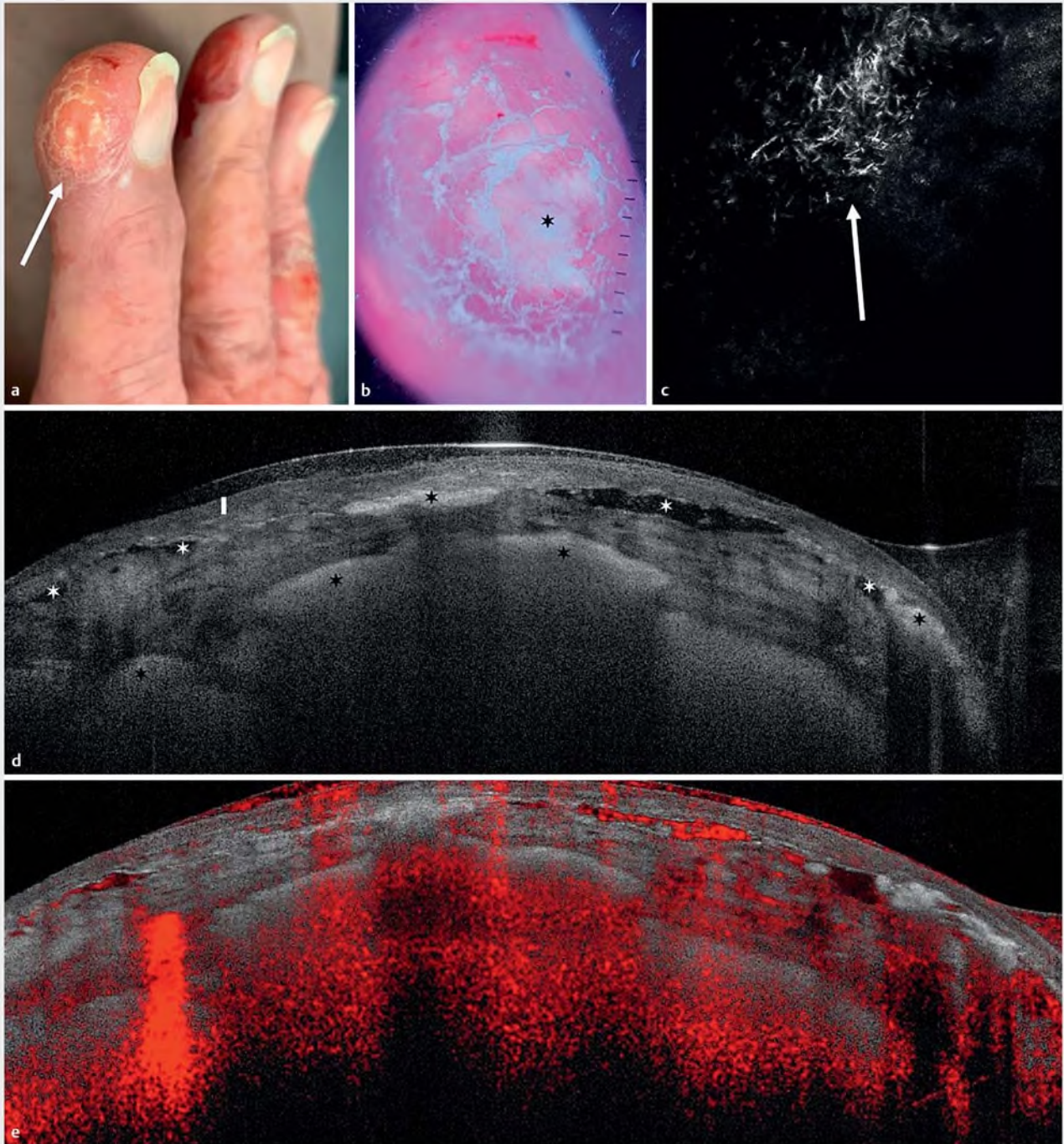
Therapie und Verlauf

Absetzen von Allopurinol, Prednisolon 60 mg/die (1 mg/kg/KG) unter Magenschutz Pantoprazol 40 mg, bei Entlassung Reduktion von 10 mg Prednisolon pro Woche. Topische Steroide Klasse III am Integument, auf offene Erosionen Locacorten-Vioform Paste 2 × täglich mit Lomatuell®. Im Bereich der Mundschleimhaut und an den Unter- und Oberlippen nach Auftragen von Prilocain-haltigem Spray Chlorhexidin-Mundspülung und Dexpanthenol-Salbe mehrmals täglich. 1000 ml Sterofundin® in bilanzierter Form, Lagerung auf Metalline®-Folie.

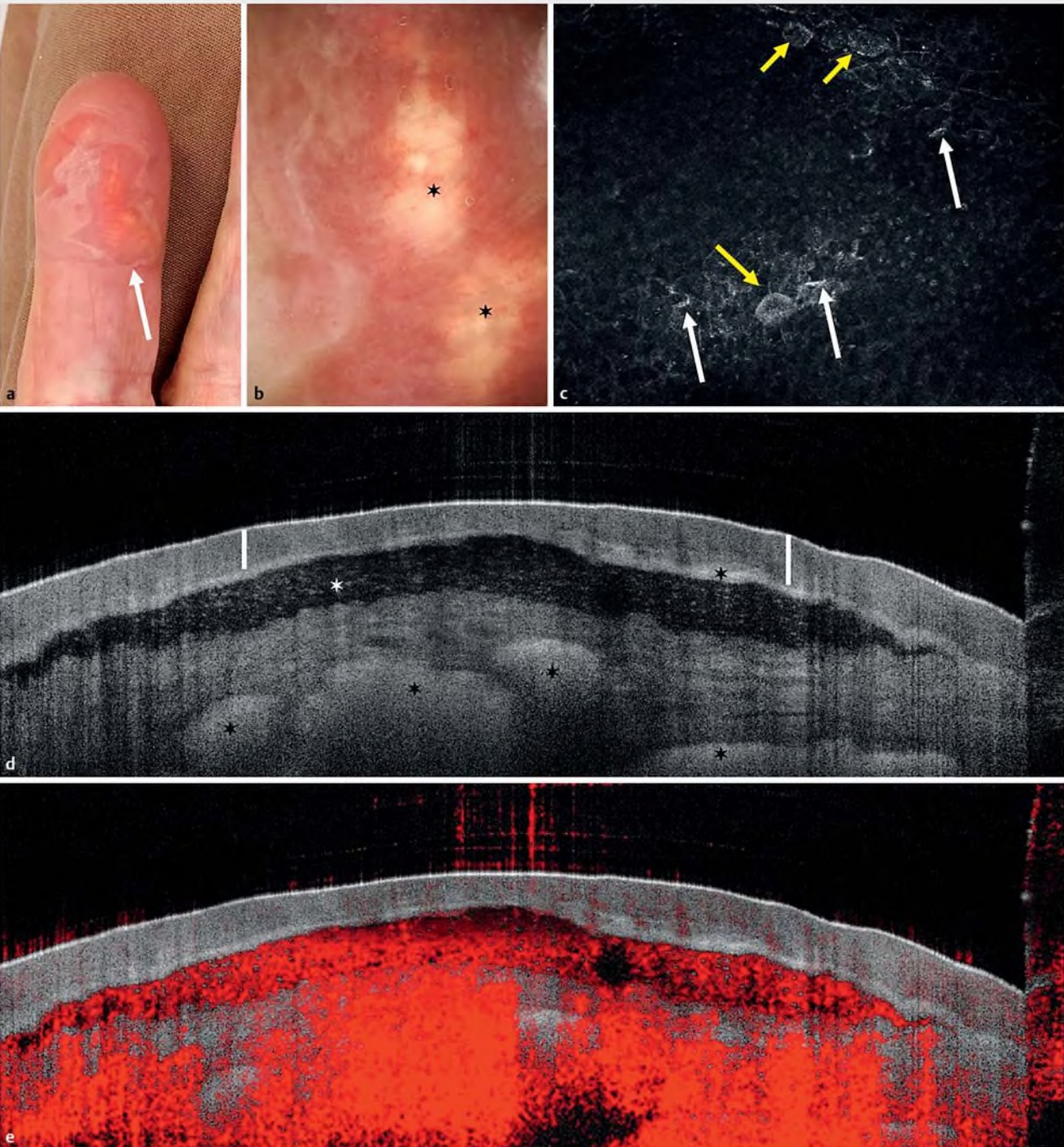
Bei V. a. Pneumonie und mäßiger pulmonalvenöser Stauung Gabe von 20 mg Torasemid sowie Piperacillin/Tazobactam 4,5 g 3 × täglich alle 8 h und 4 – 5 × tägliche Inhalationen mit Salbutamol und Ipratropiumbromid, Atemgymnastik.

Diskussion

Gichttophi sind die typische Manifestation der chronischen Gicht [1, 2]. Es handelt sich dabei um Granulom-ähnliche Gebilde aus Entzündungszellen, die die Ablagerungen aus Uratkristallen umgeben [1, 2, 4]. Diese sind typischerweise am Großzehengrundgelenk, über dem Schleimbeutel am Ellenbogen, der Achillessehne und den Ohren anzutreffen [1, 2, 5]. Die Diagnose Gicht wird i. d. R. klinisch und in Zusammenschau mit der Anamnese (Vorgeschichte mit schmerzhaften plötzlichen Gelenkschwellungen und deren Rückgang innerhalb von 2 Wochen; Hyperurikämie >7 mg/dl, Vorhandensein von Gichttophi) gestellt, und die Diagnostik der Gichttophi gelingt leicht. Bei unklarer Differenzialdiagnose liegt der Goldstandard der Diagnostik im Nachweis negativ doppelbrechender Natriumuratkristalle im Gewebe oder der Gelenkflüssigkeit in der Polarisationsmikroskopie. Denn auch wenn sich Gichttophi typischerweise als harte, geschwollene, weiß-gelbliche Knötchen mit der darüber liegenden dünnen, geröteten Haut präsentieren, können sie auch als Ulzerationen, Papeln, Plaques, Blasen, Pusteln oder Pannikulitis-ähnliche Läsionen auftreten [5, 6]. Darüber hinaus war auch in unserem Fall bei Blasenbildung über den weiß-gelblichen Knötchen die Diagnose nicht ganz klar. Laborchemisch zeigte sich in unserem Fall bei Aufnahme zudem nur eine geringe Hyperurikämie (6,02 mg/dl). Die sichtbare Blasenbildung an den Fingern gab klinisch keine sichere Auskunft über die Höhe der Bulla, und von einer Probebiopsie an den Fingern bei bereits ausgeprägten Schmerzen wurde abgesehen. Daher eignen sich die OCT und KLM insbesondere in dieser Situation zur weiteren Diagnostik. Ein Fallbericht differenziert die Höhe der Blasenbildung bei Staphylococcal scalded skin syndrome und bei toxisch epidermaler Nekrolyse (Hautablösung >30%, SJS <10% Hautablösung) mit der OCT [7]. Aber auch hinsichtlich der Morphologie der Gichttophi in der OCT existieren einzelne Publikationen. Banzhaf et al. beschrieben die Ähnlichkeiten und Unterschiede von Gichttophi und Granuloma annulare mit der OCT [8]. Die OCT konnte außerdem zeigen, dass asymptomatische Gichttophi eine andere Morphologie und Kapsel besitzen, die vermutlich Schmerz und Entzündung verhindert, während symptomatische Gichttophi eine Spaltung der Kapsel aufweisen [9]. Damit sollte zukünftig un-



► **Abb. 1** **a** Gichttophus an der Fingerspitze des rechten Zeigefingers als derbes, weiß-gelbliches Knötchen mit einer dünnen, blasig abgehobenen Epidermis darüber (weißer Pfeil). **b** Dermatoskopie mit homogenem weißem Hintergrund unter einer rissigen Epidermis (schwarzer Stern). **c** In der KLM sind zahlreiche längliche, nadelähnliche Strukturen in ungeordneten Clustern ohne Orientierung über einem hyporeflektiven Hintergrund zu sehen (weißer Pfeil). **d** In der OCT zeigen sich an der dermoepidermalen Junctionszone sowie in der Dermis Uratkristalle als hyperreflektive, runde, wolken-ähnliche Areale (schwarzer Stern). Der darüber liegende Bereich ist scharf abgegrenzt durch einen hyporeflektiven Rand, der das granulomatöse Gewebe darstellt (weißer Balken). Zusätzlich sind signalfreie kleinere und größere Bullae mit hellerer Binnenstruktur als Zeichen des Stevens-Johnson Syndroms zwischen der Epidermis und Dermis zu sehen (weißer Stern). **e** In der dynamischen OCT zeigen sich erweiterte und vermehrte Blutgefäße, vermutlich aufgrund der Entzündungsreaktion oder durch die Obstruktion des Blutflusses bedingt durch die Uratkristalle.



► **Abb. 2** **a** Gichttophus an der Fingerspitze des linken Zeigefingers (weißer Pfeil). **b** Dermatoskopie mit homogenem weißem Hintergrund unter einer sich blasig abhebenden Epidermis (schwarzer Stern). **c** In der KLM sind zahlreiche längliche, nadelähnliche Strukturen in ungeordneten Clustern ohne Orientierung (weiße Pfeile), z. T. hexagonale Formen bildend (gelbe Pfeile), über einem hyporeflektiven Hintergrund zu sehen. **d** In der OCT zeigen sich gering an der dermoepidermalen Junctionszone sowie ausgeprägt in der Dermis Uratkristalle als hyperreflektive, runde, wolken-ähnliche Areale (schwarzer Stern). Der darüber liegende Bereich ist scharf abgegrenzt durch einen hyporeflektiven Rand, der das granulomatöse Gewebe darstellt (weißer Balken). Zusätzlich ist eine signalfreie große Bulla mit hellerer Binnenstruktur als Zeichen des Stevens-Johnson-Syndroms zwischen der Epidermis und Dermis zu sehen (weißer Stern). **e** In der dynamischen OCT zeigen sich erweiterte und vermehrte Blutgefäße, vermutlich aufgrund der Entzündungsreaktion oder durch die Obstruktion des Blutflusses bedingt durch die Uratkristalle.

tersucht werden, ob es sinnvoll ist, eine frühzeitige Therapie zur Senkung der Harnsäurewerte durchzuführen, da dies zu einer Kapselzerstörung führen kann. Doch nicht nur mit der OCT, sondern auch mit der KLM wurden typische Merkmale der Gichttophi visualisiert [10]. Hier sind vor allem die nadelähnlichen länglichen Strukturen in chaotischer Anordnung auf zellulärer Ebene zu sehen [10].

Aus diesem Grund – zur Differenzialdiagnostik von Gichttophi – und bei gleichzeitig vorliegendem Verdacht auf ein Stevens-Johnson-Syndrom nach Einnahme von Allopurinol bei Hyperurikämie und Gicht stellen wir hier einen Fall vor, bei dem der Einsatz von nichtinvasiven Methoden wie der OCT und KLM zur Diagnostik durchaus hilfreich ist. Außerdem wurden damit erstmals die Charakteristika beider gemeinsam vorliegender Erkrankungen (Gichttophi, Stevens-Johnson-Syndrom) in vivo beschrieben. Denn in diesem Fall kam ein Unglück selten allein ...

Funding

Beide Autorinnen sind Partner im EU-Forschungsprojekt ADVANCE (Automatic Detection of VAscular Networks for Cancer Evaluation) Grant Agreement No. 621015.

Interessenkonflikt

Sandra Schuh erhielt ein Vortragshonorar von der Fa. Michelson. Julia Welzel gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet* 2016; 388: 2039–2052
- [2] Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev* 2010; 233: 218–232
- [3] Schöpf E, Mockenhaupt M, Rzany B. Schwere Arzneimittelexantheme: Toxisch Epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema exsudativum multiforme: Diagnose, Epidemiologie und Therapie. In: Braun-Falco O, Plewig G, Meurer M, Hrsg. Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. Berlin: Springer; 1993: 251–256
- [4] Tognetti L, Cinotti E, Fiorani D et al. Noninvasive diagnosis of liquefied gouty tophus: Reflectance confocal microscopy as an alternative to polarizing light microscopy analysis. *Skin Res Technol* 2019; 25: 240–241
- [5] Ning TC, Keenan RT. Unusual clinical presentations of gout. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 181–187
- [6] Chhana A, Dalbeth N. The gouty tophus: a review. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 19
- [7] Hussain AA, Banzhaf CA, Themstrup L et al. A case report of differentiating staphylococcal scalded skin syndrome and toxic epidermal necrolysis by optical coherence tomography. *Skin Res Technol* 2015; 21: 363–365
- [8] Banzhaf C, Jemec GBE. Imaging granulomatous lesions with optical coherence tomography. *Case Rep Dermatol* 2012; 4: 14–18
- [9] Abignano G, Del Galdo F, McGonagle D. THU0509 Optical coherence tomography description of tophi in gout shows that irregular tophus morphology, oedema and absence of capsule are associated with symptomatic disease. *Annals of the Rheumatic diseases* 2016; 75: 376
- [10] David C, Cinotti E, Labeille B et al. Contribution of reflectance confocal microscopy and optical coherence tomography in the diagnosis of gouty tophus: first reported case. *Ann Dermatol Venereol* 2017; 144: 652–654