

"Lupus Erythematodes" **Therapie von kutanen Läsionen mit dem gepulsten Farbstofflaser**

Ellen Maushagen-Schnaas, Dr. C. Raulin

Zusammenfassung: Die Behandlung kutaner Läsionen beim Lupus erythematodes (L.E.) mit dem gepulsten Farbstofflaser (585 nm) stellt eine nebenwirkungsarme Lokalthherapie dar. Es wird über zwei Patientinnen berichtet, deren kutane Manifestationen des L.E. (chronisch diskoider L.E. im ersten Fall, systemischer LE. im zweiten Fall) mit Hilfe des gepulsten Farbstofflasers kosmetisch sehr zufriedenstellend behandelt werden konnten. Die klinisch deutliche Verbesserung konnte histologisch verifiziert werden.

Einleitung

Infiltrierte, entzündliche Plaques beim Lupus erythematodes (L.E.) stellen für die betroffenen Patienten insbesondere im Gesicht eine erhebliche Belastung dar. Konventionelle lokaltheraeutische Maßnahmen bringen oft keinen befriedigenden Erfolg. Auch interne Therapien können bei stark infiltrierten Läsionen versagen und werden zudem wegen der zu erwartenden Nebenwirkungen von seiten der Patienten gelegentlich abgelehnt. Im folgenden wird über die Behandlung von zwei Patientinnen mit dem gepulsten Farbstofflaser berichtet. Es handelt sich um eine Patientin mit der Verdachts- bzw. Arbeitsdiagnose eines chronisch diskoiden L.E. und eine andere mit systemischem L.E..

Fallbericht und Methode

In beiden hier vorgestellten Fällen kam der gepulste Farbstofflaser mit einer Wellenlänge von 585 nm und einer Impulsdauer von 0,3-0,45 ms (Photo Genica V, Cynosure, Inc.) zur Anwendung. Es wurden Handstücke mit einem Impulsdurchmesser von 7 mm und 10 mm verwendet. Lokalanästhetische Maßnahmen waren nicht erforderlich; jeweils nach der Therapie wurden die behandelten Areale etwa 30 Minuten gekühlt. Die Patientinnen wurden darüber aufgeklärt, die entstehenden feinen Krusten nicht zu beschädigen sowie intensive Sonnenexposition zu meiden.

Patient I

Bei der Erstvorstellung im Juni 1995 zeigten sich an Wangen und Nase der 43jährigen Patientin teils teleangiektatische, teils erythematöse Infiltrate in schmetterlingsförmiger Verteilung (Abb.1). Die Läsionen waren deutlich hyperästhetisch.

Histologisch fanden sich eine gering ausgeprägte perivaskuläre lymphohistiozytäre Infiltration sowie für den L.E. typische interstitielle schlierige Muzineinlagerungen. In der direkten Immunhistologie waren keine Immunglobulin- oder Komplementablagerungen nachweisbar. Ein chronisch diskoider Lupus erythematodes konnte daher nicht mit letzter Sicherheit bewiesen werden. Entsprechende Laborparameter waren fraglich positiv (ANA positiv, IgG-ANA 1: 80).

Unter der Verdachtsdiagnose eines L.E. stellten wir die Patientin in einer Hautklinik vor, wo die Diagnose eines chronisch diskoiden Lupus erythematoses bestätigt und eine Resochin®-Therapie empfohlen wurde. Ein subakut-kutaner bzw. systemischer Lupus erythematoses wurde von internistischer Seite ausgeschlossen.



Abb.1 Teleangiektatische und erythematöse Infiltrate bei DLE.



Abb.2 Vollständige Abheilung der Läsionen nach insgesamt zwei Laserbehandlungen.

Wegen der möglichen Begleitreaktionen einer systemischen Chloroquin-Einnahme wollte die Patientin dieser Therapie nicht zustimmen, so daß die alternativ besprochene Behandlung mit dem gepulsten Farbstofflaser eingeleitet wurde.

14 Tage nach der ersten Probestherapie im September 1995 konnte eine erhebliche Aufhellung des therapierten Areals verzeichnet werden, worauf sämtliche Läsionen mit einer Energiedichte von 5,5 J/cm² bei einem Impulsdurchmesser von 7mm gelasert wurden. Einen Monat später wurden bräunliche Pigmentierungen an Stelle der Infiltrate gesehen, die sich bis Januar 1996 zurückbildeten. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte dann eine erneute Behandlung der verbliebenen Zwischenräume mit dem gepulsten Farbstofflaser (Energiedichte 3,5 J/cm², Impulsdurchmesser 10 mm). Nach komplikationslosem Verlauf zeigte sich Ende Februar 1996 eine vollständige Abheilung der teleangiektatischen Läsionen (Abb. 2). Bei der bisher letzten Kontrolle Ende August 1996 war dieser Befund unverändert. Auch die Hyperästhesien waren verschwunden.

Patient 2

Bei der jetzt 49jährigen Patientin traten erstmalig im Januar 1995 rötlich makulöse Plaques an der Stirn und Nasenregion auf. Seit Mai 1995 manifestierten sich zunehmend ähnliche Effloreszenzen im oberen Rückendrittel (Abb.3). Zu diesem Zeitpunkt stellte sich die Patientin erstmalig bei uns vor. Bei der Untersuchung zeigten sich außerdem periaurikulär, im Bereich der Stirn und Augenbrauen bis zu 1 cm durchmessende, atrophisch wirkende rötliche bis weißliche Maculae mit zentraler Eindellung und Teleangiektasien. Perioral fanden sich disseminierte kleine rötliche Papeln neben Maculae mit atrophischem Aspekt. Darüber hinaus bestand eine ausgeprägte Raynaud-Symptomatik mit Schwellung und bläulich livider Verfärbung der Finger sowie Teleangiektasien am proximalen Nagelfalz. Zusätzlich berichtete die Patientin über rezidivierende Arthralgien. Es erfolgte eine Probestbiopsie aus einer Läsion des Rückens. Histologisch war, neben atrophischen Bezirken mit kompakter Hornschicht, eine unregelmäßige Verbreiterung der Epidermis nachweisbar. Immunhistologisch kamen im Bereich der epidermalen Basalmembran Ablagerungen von Immunglobulinen (IgA, IgM) sowie von Komplementfaktoren (C3) zur Darstellung.



Abb.3 Rötlich makulöse Plaques im oberen Rückendrittel bei systemischem L.E..



Abb.4 Zustand nach vier Laserbehandlungen.

Laborchemisch fanden sich Zellkernantikörper (ANA) mit feingesprenkeltem Muster in mittlerer Konzentration (Titer 1: 1280). Als ANA-Subspezifitäten waren die SLE-spezifischen Antikörper gegen Sm-Antigene (B'- und D-Proteine), außerdem die mit Hauterscheinungen bei SLE assoziierten Anti-körper gegen das 52 kD-Protein des Ro/SSA-Ribonukleoproteinkomplexes differenzierbar. Daneben waren IgM-Antikörper gegen Cardiolipin sowie Antikörper gegen Mitochondrien (Subtyp MI/M6) als zusätzliche SLE-assoziierte humorale Immunphänomene nachweisbar. Die klinischen und labordiagnostischen Befunde erfüllten 4 von 11 ACR-Diagnosekriterien und begründeten damit die Diagnose eines systemischen Lupus erythematoses. Das systemische Therapieregime erfolgte mit QuensyP (Hydroxichloroquinsulfat) 2 x 200 mg/die und Urbason® (Methylprednisolon) in fallender Potenz bis zu 8 mg/die Erhaltungsdosis. Die Lokalthherapie erfolgte zunächst intermittierend mit Advantan® Creme (Methylprednisolon). Diese Kombinationstherapie hatte jedoch kaum einen Effekt auf die Hautveränderungen.

Im September 1995 wurde dann zusätzlich die Behandlung der Läsionen am Rücken mit dem gepulsten Farbstofflaser begonnen. Im Abstand von zunächst 5 Monaten wurden die Plaques mit einer Energiedichte von 5,5 - 6,0 J/cm² bei einem Impulsdurchmesser von 7 mm gelasert; zwei weitere Durchgänge erfolgten jeweils im Abstand von einem Monat. Bei sehr guten therapeutischen Ergebnissen der behandelten Hautveränderungen des Rückens erfolgte zuletzt die Behandlung der fazialen Läsionen in zwei Sitzungen (im Abstand von einem Monat) jeweils mit einer Energiedichte von 3,2 J/cm² bei einem Impulsdurchmesser von 10 mm. Nach komplikationslosem Verlauf zeigte sich zuletzt eine leicht hyperpigmentierte Abheilung aller behandelten Läsionen. Die diskret sichtbaren Närbchen entsprechen der bekannten atrophischen Rückbildung von LE.-Plaques und sind erfahrungsgemäß nicht durch die Lasertherapie bedingt (Abb.4). Einen Monat nach Abschluß der Therapie erfolgte erneut eine histologische Begutachtung zur Dokumentation des Therapieergebnisses. Es zeigten sich subepithelial zahlreiche pigmentbeladene Makrophagen sowie eine spärliche perivaskuläre, lymphohistiozytäre Entzündung; die Basalmembran war schmal, das Deckepithel flach und regulär aufgebaut, es fanden sich keine basalen nekrotischen Keratinozyten. In der Immunhistologie konnten nur noch sehr diskrete Ablagerungen von IgG und Komplement C3 entlang der Junctionszone nachgewiesen werden. Insgesamt war dieser Befund am ehesten vereinbar mit einer postinflammatorischen Hyperpigmentierung.

Diskussion

Bei den kutanen Formen des Lupus erythematoses finden sich häufig im Gesicht erythematokeratotische, mehr oder weniger infiltrierte Plaques. Hautveränderungen beim systemischen Lupus erythematoses treten im Gesicht, an Brust, Rücken und den Akmen auf [3]. Lokaltherapeutisch steht neben Glukokortikoidsalben, evtl. unter Okklusion, die intraläsionale Glukokortikoidinjektion zur Verfügung, die oft nicht den gewünschten Erfolg bringt [14]. Selbst interne Mono- oder Kombinationstherapien mit Chloroquin, Glukokortikoiden und Azathioprin können bei stärker infiltrierte Plaques versagen. Eine systemische Behandlung wird darüberhinaus häufig von Patienten mit rein kutanen Formen des L.E. wegen möglicher Nebenwirkungen abgelehnt.

Eine alternative lokaltherapeutische Maßnahme bei kutanen Läsionen der unterschiedlichen Lupusformen ist die kontaktkryotherapie, welche insbesondere bei rein kutanem Lupus erythematoses für den Gesamtorganismus wenig belastend ist [3,14]. In den nachfolgenden hypopigmentierten Kryonarben entstehen allerdings gelegentlich Teleangiektasien [14].

In der Literatur finden sich bisher zwei kurze Mitteilungen über eine erfolgreiche Behandlung des Lupus erythematoses teieangiectaticus mit dem gepulsten Farbstofflaser (585 nm). Die Teleangiektasien wurden in drei bis sechs Sitzungen ohne Narbenbildung und ohne nachfolgende Pigmentstörungen entfernt. Histologisch zeigte sich in diesen Fällen eine Verkleinerung der Gefäßdurchmesser, jedoch keine Veränderung der dermalen Infiltration oder in der direkten Immunfluoreszenz [10,11]. In einem Fall trat eine transiente Hyperpigmentierung auf [11]. Zur schonenden Entfernung von Teleangiektasien unterschiedlicher Genese ist der gepulste Farbstofflaser grundsätzlich sehr geeignet [12]. Auch der Argon-Laser (514 nm) wurde aufgrund seiner gefäßselektiven Wirkung bei der Behandlung des chronisch diskoiden LE. eingesetzt [9].

Die Ursache des L.E. ist nach wie vor weitgehend ungeklärt. Bekannte Triggerfaktoren kutaner, möglicherweise auch systemischer Entzündungsreaktionen, ist neben Medikamenten und Infektionskrankheiten insbesondere die UV-Exposition [1,2,3,5,6,7,8,10,13,15]. Auch wenn der LE. nicht zu den eigentlichen Photodermatosen zählt, kann aber durch UV-Strahlen eine Induktion erfolgen. Aufgrund dieser theoretischen Überlegungen sollte der Farbstofflaser zur Lokaltherapie der Läsionen mit Vorsicht eingesetzt werden. Daher empfiehlt sich prinzipiell zunächst eine Probebehandlung an einer kosmetisch unauffälligen Stelle. Wie neuere Beobachtungen zeigen konnten [7], sind bei etwa 45% aller L.E.- Patienten Läsionen mit UV-Licht provozierbar. In 53% der induzierbaren Fälle konnten im UVA- und UVB-Bereich positive Testreaktionen erzielt werden, in 33% nur im UVB- und in 14% nur im UVA-Bereich. Die Aktivierung einer photosensibilisierenden Substanz in Lymphozyten und Serum von L.E.- Patienten wurde bisher nur durch Bestrahlung mit einer Wellenlänge von 360-400 nm nachgewiesen [4].

Der Wirkungsmechanismus der Behandlung kutaner LE.- Läsionen mit Licht der Wellenlänge 585 nm (gepulster Farbstofflaser) ist derzeit noch unbekannt. Insbesondere bedarf es Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv, inwieweit auch Patienten mit UV-provozierbarem L.E. dieser Therapieform zugänglich sind.

Da es sich bei der Lasertherapie um die Verwendung von monochromatischem Licht handelt, ist davon auszugehen, daß andere Pathomechanismen induziert werden.

Wir behandelten bislang insgesamt fünf Patienten mit zum Teil stark infiltrierte L.E.- Läsionen mit dem gepulsten Farbstofflaser. In vier Fällen konnte eine entscheidende Verbesserung der äußeren Erscheinung erzielt werden. Eine vorübergehende

Hyperpigmentierung der behandelten Areale wurde bei allen Patienten verzeichnet. Bei einer Patientin hatten sich die anfänglichen Hyperpigmentierungen nach sechs Monaten zurückgebildet; jedoch gab sie zu einem späteren Zeitpunkt an, der Ausgangsbefund habe sich nicht verändert. Zur weiteren Beurteilung und Verlaufskontrolle stellte sich die Patientin nicht wieder vor.

Da ein klinisch imponierender L.E. nicht immer laborchemisch und histopathologisch beweisbar ist (Patient 1), sollte insbesondere in diesen Fällen die Therapie so nebenwirkungsarm wie möglich sein und der Behandlung mit dem Farbstofflaser der Vorzug gegeben werden.

Interessanterweise zeigt die entnommene Probebiopsie aus einem solchen Areal (Patient 2) histologisch den Befund einer postinflammatorischen Hyperpigmentierung. In der lichtmikroskopischen Beurteilung ließen sich keine Residuen eines Lupus erythematoses nachweisen und auch immunhistologisch zeigten sich nur diskrete IgG- und C3-Ablagerungen entlang der Junktionszone. Der immunmodulierende Effekt der Farbstofflaser-Behandlung kann zu diesem Zeitpunkt nur spekulativ sein.

Die Behandlung kutaner Läsionen beim Lupus erythematoses durch den gepulsten Farbstofflaser sollte u. E. als wirkungsvolle, nebenwirkungsarme lokalthérapeutische Alternative zu intraläsionalen Glukokortikoidinjektionen und Kryotherapie Beachtung finden, insbesondere auch in Grenzfällen, wenn die Diagnose nicht mit letzter Sicherheit gestellt werden kann. Erstmals konnte auch beim systemischen Lupus erythematoses ein histologisch gesicherter Therapieerfolg erzielt werden. Die Nachbeobachtungszeiträume sind derzeit noch recht kurz; das bisher längste von uns beobachtete rezidivfreie Intervall beträgt 2 Jahre.

Danksagung

Für die Durchführung und Unterstützung bei der Interpretation der Laborparameter danken wir Herrn Dr. H. Ehrfeld (Laborgemeinschaft Prof. Dr. H. P. Seelig, Dr. R. Seelig, Dr. K. Stockinger, Dr. H. Ehrfeld, Dr. G. Schlüter), Karlsruhe.

Für die histopathologische Beurteilung danken wir Herrn Dr. A. Rütten (Dermatohistologisches Gemeinschaftslabor Dr. H. Hügel, Dr. H. Kutzner, Dr. A. Rütten), Friedrichshafen.

Literatur

- 1 Baer, R., L. Haber: Photobiology of lupus erythematosus. Arch. Dermatol. 92 (1965) 181-186
- 2 Böhm, I., M. Uerlich, R. Bauer: Subakut-kutaner Lupus erythematoses: Remission der Hautläsion nach Appendektomie. H+G 71 (1996) 351 - 355
- 3 Braun-Falco, O., W. Plewig, H. H. Wolff: Lupus erythematoses. In Braun-Falco et al. (Hrsg.): Dermatologie und Venerologie. Springer, Heidelberg (1996) 736-749
- 4 Emerit, I., A. Michelson: Chromosome instability and murine autoimmune diseases: anticlastogenic effect of superoxide dismutase. Acta Physiol. Scand. Suppl. 492 (1980) 59-65
- 5 Kind, P., P. Lehmann, G. Plewig: Phototesting in lupus erythematosus. J. Invest. Dermatol. Vol. 100, No. 1, Suppl. (1993) 53 - 57
- 6 Lehmann, P., E. Hölzle, R. von Kries, G. Plewig: Lichtdiagnosti-

- sche Testverfahren bei Patienten mit Verdacht auf Photodermatosen. Z. Hautkr. 152 (1996) 667 - 682
- 7 Lehmann, P.: Photoprovokation von Hautläsionen bei Lupus erythematoses. Hautarzt Suppl. VIII 39 (1986) 161
- 8 Lehmann, P.: Photosensitivität des Lupus erythematoses. Akt. Dermatol. 22, Sonderheft 2 (1996) 47-51
- 9 Nürnberg, W., B. Algernissen, B. Hermes, B. Henz, G. 1<olde: Erfolgreiche Behandlung des chronisch diskoiden Lupus erythematoses mittels Argonlaser. Hautarzt 47 (1996) 767-770
- 10 Nunez, M., P. Boixeda, E. S. Miralles, R. F. de Misa, A. Ledo: Pulsed dye laser treatment in lupus erythematoses telangiectoides. (Letter) Br.J. Dermatol. 133 (1995) 1010- 1011
- 11 Nunez, M., P. Boixeda, E. S. Miralles, R. F. de Misa, A. Ledo: Pulsed dye laser treatment of telangiectatic chronic erythema of cutaneous lupus erythematoses. (Letter) Arch. Dermatol. 132 (1996) 354-355
- 12 Raulin, C., S. Hellwig: Der gepulste Farbstofflaser in der Kinderheilkunde. Päd. Praxis 51 (1996) 287-294
- 13 Tronnier, H., H. Petri, H. Pierchalla: UV-provozierte bullöse Hautveränderungen bei systemischem Lupus erythematoses. Z. Hautkr. 154 (1988) 617 A
- 14 Wollina, U., I<. Prifert: Kryokontakttherapie kutaner Läsionen beim Lupus erythematoses. Dermatol. Monatsschr. 176 (1990) 105 - 109
- 15 Zamansky, G.: Sunlight-induced pathogenesis in systemic lupus erythematosus. J. Invest. Dermatol. 85 (1985) 179-180