

**Aus der Hautklinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Prof. Dr. Dr. h. c. T. Ruzicka**

**Kutane Manifestationen des Lupus erythematoses unter besonderer
Berücksichtigung des
Lupus erythematoses tumidus**

**Dissertation
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Vorgelegt von**

**Dagmar Richter-Hintz
2003**

**Als Inauguraldissertation
gedruckt mit
Genehmigung der**

**Medizinischen Fakultät
der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**gez. Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Alfons Labisch, M.A.
Dekan
Referent: Prof. Dr. Lehmann
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. Schneider**

- 1. Inhaltsverzeichnis**

- 2. Einleitung und Geschichte des kutanen Lupus erythematoses**
 - 2.1. Einleitung**
 - 2.2. Geschichte des kutanen Lupus erythematoses**

- 3. Kutane Manifestationsformen des Lupus erythematoses**
 - 3.1. Klassifikationen des Lupus erythematoses**
 - 3.2. Der diskoide Lupus erythematoses**
 - 3.3. Der subakut kutane Lupus erythematoses**
 - 3.4. Chilbain Lupus erythematoses**
 - 3.5. Lupus erythematoses profundus**
 - 3.6. Hypertropher Lupus erythematoses**
 - 3.7. Akut kutaner Lupus erythematoses**
 - 3.8. Bullöser Lupus erythematoses**
 - 3.9. Papulöse Mucinose**
 - 3.10. Anuläres Erythem**

- 4. Der Lupus erythematoses tumidus**
 - 4.1. Geschichte des Lupus erythematoses tumidus**
 - 4.2. Klinik des Lupus erythematoses tumidus**
 - 4.3. Histologie des Lupus erythematoses tumidus**
 - 4.4. Therapie des Lupus erythematoses tumidus**

- 5. Pathogenese der kutanen Lupus erythematoses**
 - 5.1. Photosensitivität/Photobiologie**
 - 5.2. Entzündungsmediatoren und Zytokine**
 - 5.3. Autoantikörper**
 - 5.4. Apoptose**

- 6. Material und Methoden**
 - 6.1. Auswahl der Patienten**

- 6.2. Histopathologische Untersuchung**
- 6.3. Laboruntersuchungen und Antikörperdiagnostik**
- 6.4. UV-Provokation**
- 6.5. Statistik**

- 7. Kriterien für die Diagnose eines Lupus erythematoses tumidus**

- 8. Ergebnisse der klinischen Daten von 40 Patienten mit Lupus erythematoses tumidus**
 - 8.1. Epidemiologie**
 - 8.2. Klinik**
 - 8.3. Analyse der Labordaten**
 - 8.4. Analyse der Autoantikörper**

- 9. Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung**
 - 9.1. Histopathologie**
 - 9.2. Immunpathologie**

- 10. Photobiologie des Lupus erythematoses tumidus**

- 11. Verlauf der Erkrankung und Ergebnisse der Analyse angewandter Therapien**
 - 11.1. Verlauf der Erkrankung**
 - 11.2. Therapie**

- 12. Diskussion der Differentialdiagnosen des Lupus erythematoses tumidus**
 - 12.1. Diskoider Lupus erythematoses**
 - 12.2. Subakut kutaner Lupus erythematoses**
 - 12.3. Polymorphe Lichtdermatose**
 - 12.4. Retikuläre erythematöse Mucinose**
 - 12.5. Lymphozytäre Infiltration Jessner-Kanof**
 - 12.6. Pseudolymphom**

13. **Diskussion der Ergebnisse: Ist der Lupus tumidus eine eigenständige Form des kutanen Lupus erythematoses?**
14. **Tabellen**
15. **Literatur**
16. **Bildanhang**
17. **Abkürzungen**
18. **Danksagungen**
19. **Lebenslauf**
20. **Zusammenfassung**

2. Einleitung und Geschichte des Lupus erythematoses

2.1. Einleitung

Die Zielsetzung dieser Arbeit war es, die bisher in der Literatur nur unzureichend beschriebene Variante des kutanen Lupus erythematoses, den Lupus erythematoses tumidus (LET), näher zu charakterisieren. In den letzten Jahrzehnten wurde in der Literatur der Lupus erythematoses tumidus zwar als seltene Untergruppe häufiger erwähnt, die Beschreibungen waren aber wenig detailliert und umfassten nur geringe Patientenzahlen.

Daher wurden für diese Arbeit alle zugänglichen Publikationen zum Lupus erythematoses tumidus analysiert und Kriterien für die Diagnose dieser kutanen Manifestationsform erarbeitet, die eine Abgrenzung von verschiedenen Differentialdiagnosen erlauben. Mit Hilfe dieser Kriterien wurden retrospektiv die Krankenakten der Kollagenosen-Sprechstunde, der histologischen Abteilung und der Lichtabteilung der Hautklinik der Universität Düsseldorf durchgesehen, um Patienten mit einem möglichen Lupus erythematoses tumidus zu identifizieren. Mit Einwilligung der Patienten wurden noch fehlende Untersuchungsergebnisse bezüglich der klinischen, laborchemischen oder histologischen Kriterien komplettiert. Anschließend wurden die vorhandenen Daten in eine dafür selbst aufgebaute Datenbank eingegeben und analysiert. Die wichtigsten Ergebnisse sind in dieser Arbeit zusammengefasst.

Insgesamt stellt diese Arbeit die beim jetzigen Stand der Literatur größte Zusammenstellung einer Patientengruppe mit Lupus erythematoses tumidus dar. Die gefundenen Ergebnisse und vor allem die aufgestellten Diagnosekriterien sollen einen Ansatzpunkt für weitere Diskussionen darstellen.

2.2. Geschichte des kutanen Lupus erythematoses

Die erste Erwähnung des Begriff "Lupus" findet sich im Jahre 916 in einer Beschreibung von Herbernus von Tours.²⁵⁶ Im Jahre 1818 schrieb Thomas Bateman (1778-1821) seinem Mentor Robert Willan (1757-1812) die Definition des „Lupus“ als Hauterkrankung zu.¹³ 1845 schuf Ferdinand von Hebra (1816-1880) den Begriff des "Schmetterlingserythems".²⁹⁰

1851 führte Pierre L. Cazenave den Begriff "Lupus érythémateux" ein, um den LE von der Hauttuberkulose zu unterscheiden, und bezog sich dabei auf Laurent T. Biett's (1761-1840) Beschreibung eines diskoiden Lupus erythematoses aus dem Jahre 1833, damals "erytheme centrifuge" genannt.^{46,47} Biett unterteilte Willan's Lupus in drei Untergruppen: 1. Lupus, der die Oberfläche zerstört, 2. Lupus, der in der Tiefe zerstört und 3. Lupus mit Hypertrophie. Bemerkenswert ist die Beschreibung des Gesichtes als Prädilektionsstelle der diskoiden Hautveränderungen und die Gynäkotropie. Cazenave hat weiterhin das Vorkommen von Atrophie, Teleangiektasien, eines fixierten Erythems und festhaftender Schuppung hinzugefügt und nahm selbst eine Unterteilung in 4 Gruppen vor, wobei er den tuberkulösen Lupus vom Lupus erythematoses unterschied.⁴⁷ Aufgrund seiner Kenntnis der Arbeit von Biett benannte Hebra den Begriff "Seborrhoea congestiva" nachträglich 1866 zu "Lupus érythémateux" um.¹²¹

Aufgrund seiner ausführlichen klinischen und histologischen Beschreibung des systemischen Lupus erythematoses (SLE) und der Unterscheidung des "Lupus erythematoses discretus et aggregatus" vom diskoiden Lupus erythematoses (DLE) aus dem Jahre 1872 gilt M. (Kohn) Kaposi (1837-1902) als Erstbeschreiber des Lupus erythematoses.¹⁴⁴ Er betrachtete den Lupus erythematoses nicht als eine Manifestation des Lupus vulgaris.^{143,145,146} Kaposi prägte ebenfalls den Begriff "discoïd" für Läsionen, die sich einem einzelnen Zentrum ausbreiten und unterschied sowohl "disseminierte" als auch "aggregierte" Hautveränderungen, die von multiplen Foci ausgingen.^{145,146} Weiterhin beschrieb er erstmals den Übergang des DLE in einen SLE.¹²¹ Der Begriff des disseminierten DLE wurde 1934 von Paul O'Leary erneut eingeführt, aber bereits 1931 bis 1933 von J.J. Krinjen, W. H. Mook, C. C. Stewart, F. D. Weidman, J. F. Madden, E. Schwarz, I. Goldstein, H. A. Maniar und A. C. Roxburgh verwendet.²¹⁸

1879 publizierte Jonathan Hutchinson (1828-1913) einen Artikel über den LE, in dem er neben Kälte und Wind Sonnenbrand als häufigsten Auslöser nannte und beschrieb 1888 prinzipielle Unterschiede zwischen dem Lupus vulgaris und dem LE: der LE zeige nur wenig oder kein "Apfelgelee-artiges" Wachstum, die Hautveränderungen seien häufig symmetrisch, ulzerierten nicht, verliefen manchmal letal und wären mit Perniones assoziiert.¹²⁸⁻¹³¹ Die erste Beschreibung des Chilblain-Lupus stammt ebenfalls von Hutchinson.²⁴⁵

Erste epidemiologische Angaben stammen von H. R. Crocker (1845-1909): Er gab unter 10.000 dermatologischen Patienten 1,27% mit Lupus vulgaris und 0,68% mit Lupus erythematoses an, während unter 5.000 Privatpatienten das Verhältnis umgekehrt

sei.⁶¹ Ebenso erwähnte Crocker 1896 den hypertrophen Lupus erythematodes des Gesichtes, der 1940 erneut von Behcet beschrieben wurde.^{17,60,245}

1895 charakterisierte Osler den SLE, indem er den Multiorganbefall sowie die Varianten der kutanen und systemischen Manifestationen näher beschrieb.^{98,128,222} 1894 war Payne der erste, gefolgt von Davidson und Birt im Jahre 1938, der Hautveränderungen des DLE mit dem Antimalariamittel Chinin behandelte.^{226,245} 1951 führten P. S. Hench und F. Page als erste im englischsprachigen Raum synthetische Antimalariamittel wie Quinacrine und auch Glucocorticosteroide in die Therapie des LE ein.^{122,223} 1940 hatte dies für Antimalariamittel bereits Prokopchuk bei 35 Patienten mit DLE durchgeführt.²⁴⁵

1921 klärte Goekerman die Beziehung zwischen Lupus vulgaris und systemischem Lupus erythematodes: Der Lupus vulgaris sei bei Patienten mit LE ebenso häufig zu finden, wie bei Patienten mit anderen Dermatosen.^{98,99} Er führte 1932 zusammen mit H. Montgomery erste histologische Untersuchungen durch, in denen er Hautproben des DLE mit denen des SLE verglich.¹⁰⁰ In Autopsien von Patienten mit SLE fand H. Keil 1933 nur bei 20% einen Hinweis auf Tuberkulose. Daraus schloss er, dass das Zusammentreffen dieser beiden Erkrankungen zufällig sei.¹⁵⁰ Ebenfalls 1921 beschrieb Pulay die Auslösung eines DLE durch UV-Exposition.²³⁶ Dies wurde von Rasch 1926 bestätigt, der UV-Exposition als pathogenetische Grundlage des LE betrachtete.²³⁸

O'Leary betonte 1934 die Bedeutung der Verteilung und Ausdehnung der Hautveränderungen beim LE und unterteilte ihn in auf das Gesicht beschränkte Hautveränderungen und über den Körper verteilte Läsionen.²¹⁸ 1936 beobachtete C. K. Friedberg, dass der SLE auch ohne kutane Manifestationen auftreten könne.⁸⁴ Als wahrscheinlich erste Beschreibung eines subakut kutaner LE (SCLE) wird diejenige von Fuhs aus dem Jahre 1922 betrachtet.⁸⁷

Der Begriff des LE profundus wurde 1940 von Samuel Irgang geprägt, der Patienten mit einem DLE von Patienten mit nodulären Läsionen in tieferen Hautschichten, aber geringer epidermaler Beteiligung abgrenzen wollte.¹³² 1948 nannte Arnold den LE profundus Kaposi-Irgang, da Kaposi bereits 1869 einen solchen Patienten beschrieben hatte.^{8,143}

Die Entdeckung von Hauck im Jahre 1910, dass der Wasserman-Test bei Patienten mit LE falsch positiv ausfiel, gab einen weiteren Hinweis auf die nicht-tuberkulöse Genese der Erkrankung.^{119,241} Dieser falsch positive Syphilistest konnte dem Auftreten der Hautveränderungen vorausgehen.¹¹⁷ 1948 beschrieben sowohl Hargrave als auch

Haserick und Sundberg das Vorkommen sogenannter LE-Zellen im Knochenmark von Patienten mit SLE.^{113,118} Der für diese Erscheinung verantwortliche Serumfaktor wurde von Haserick 1950 als Gamma-Globulin identifiziert.¹¹⁸

1952 entdeckten Cowley und Hartman das Lupus-Antikoagulans, und 1954 gelang es erstmals Miescher und Fauconnet, antinukleäre Autoantikörper darzustellen.²⁰⁰ Die Technik zur semiquantitativen Darstellung der Autoantikörper mittels indirekter Immunfluoreszenz wurde von Friou 1957 beschrieben.^{85,86} Ebenfalls 1957 wurde sowohl von Cepellini als auch von Robbins ein Faktor im Serum von Patienten mit SLE gefunden, der spezifisch mit DNS reagierte.^{48,243} Die reaktiven Substanzen hierbei wurden von Beck 1959 als DNS-Histon-Nucleoproteine identifiziert und verschiedene Fluoreszenzmuster (homogen, gesprenkelt, peripher und nukleolär) konnten differenziert werden.^{15,126} Die Antikörper reagierten, wie es von Koffler beschrieben wurde, sowohl mit nativer als auch mit denaturierter (single-stranded) DNS.¹⁶¹ Der positive Lupus-Band-Test wurde erstmals 1963 von Burnham et al. entdeckt, der mittels direkter Immunfluoreszenz sowohl beim DLE als auch beim SLE Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplementfaktoren an der dermo-epidermalen Grenzzone fand.³¹ Den Nachweis in nicht-läsionaler Haut von Patienten mit SLE führte Cormane 1964.⁵⁷

Das 1963 von N. R. Rowell beschriebene "erythema multiforme" beim Sjögren-Syndrom war mit Anti-La/SS-B-Antikörpern assoziiert und wird jetzt zum Spektrum des anulären SCLE gerechnet.²⁴⁶ Hinsichtlich der Epidemiologie des LE beschrieben Beck und Rowell 1966, dass bei 120 Patienten mit DLE während eines fünfjährigen Beobachtungszeitraumes keiner eine systemische Beteiligung entwickelte. Zwei Jahre später stellten Burch und Rowell die Hypothese auf: *"When a genuine transition from DLE to SLE occurs, the affected patient is genetically predisposed to both diseases."*³⁰ Diese Untersuchungen erlaubten eine weitere Abgrenzung des DLE vom SLE. Bereits 1964 hatten schon Dubois und Tuffanelli bei 29% von 520 SLE-Patienten einen DLE beobachtet, und Dubois hatte das breite Spektrum der Hautveränderungen beim LE betont.⁷² Die erste Beschreibung von mit Antiphospholipid-Antikörpern assoziierten Hautveränderungen (Livedo racemosa) kam 1965 von J.B. Sneddon.²⁵⁷

1969 wurden von Clark und Reichlin Anti-Ro-Antikörper beschrieben und fünf Jahre später von Mattioli und Reichlin die Anti-La-Antikörper, die immer in Zusammenhang mit Anti-Ro-Antikörpern auftraten.^{53,191} Die beim Sjögren-Syndrom auftretenden Antikörper SS-A und SS-B wurden von Alspaugh und Tan 1975 entdeckt und von Maddison und

Alspaugh zwei Jahre später ihre Übereinstimmung mit Anti-Ro und Anti-La bemerkt.^{5,6} 1981 wurde die Bedeutung der Anti-Ro-Autoantikörper als Marker des neonatalen Lupus erythematoses (NLE) von Provost und Weston beschrieben, somit waren Anti-Ro/SS-A-Antikörper also nicht nur ein Marker für den SCLE, sondern auch für Patienten mit einem NLE sowie einem LE mit ungewöhnlichen UV-sensitiven Hautveränderungen.^{81,151,198,232}

Die unterschiedlichen kutanen Manifestationsformen des LE wurden 1975 von Prystowski and Gilliam untersucht.²³⁵ 1977-1979 veröffentlichten Gilliam und Sontheimer dann ihre Beschreibung des SCLE, der dem ANA-negativen SLE von Provost ähnelte.^{198,231,232,262-264} Beim „LE/Sjögren overlap syndrome“ finden sich sowohl Läsionen eines SCLE als auch Anti-Ro/SS-A-Antikörper.^{42,234}

Weitere wichtige Entdeckungen neueren Datums sind z. B. die Demonstration, dass UV-Licht zur Expression von Ro-Antigenen auf epidermalen Keratinozyten führen kann. Le Feber zeigte 1984, dass UV-Licht in der Lage ist, die Translokation von Ro (SS-A) aus Nukleus und Zytoplasma auf die Plasmamembran der Keratinozyten zu induzieren.¹⁸¹ Das wichtige Phänomen der Apoptose wurde für den LE erstmals genauer von Casciola und Casciola-Rosen untersucht.^{44,45}

3. Kutane Manifestationsformen des Lupus erythematoses

3.1. Klassifikationen des kutanen Lupus erythematoses

Die Klassifikation der kutanen Manifestationsformen des Lupus erythematoses entwickelte sich erst allmählich. Zeitweise wurde versucht, die einzelnen Formen anhand *serologischer Unterschiede beim SLE* in Untergruppen einzuteilen.⁹⁶

Schur und Sandson betonten 1978, dass Patienten mit einem aktiven SLE sowohl niedriges Komplement als auch hohe Titer von anti-DNS-Antikörpern zeigten.²⁵³ Eine Untergruppe mit erhöhtem Risiko für eine Nierenbeteiligung sowie hohen Titern an komplement-fixierenden anti-DNS-Antikörpern wurde von Gilliam und Sontheimer 1978 beschrieben. Die 1969 identifizierten Anti-Ro/SS-A-Antikörper, welche bei ca. 30% der Patienten mit SLE und bei vielen Patienten mit Sjögren-Syndrom gefunden wurden, boten die Möglichkeit weiterer serologischer Untergruppenbildung.^{5,53} Auch die Frage, ob es sich bei Patienten mit anti-RNP-Antikörpern um eine separate Gruppe mit - wie von Sharp bezeichnet - „mixed connective tissue disease“ oder um eine Variante innerhalb

des Spektrums des SLE handelt, wurde diskutiert.^{94,95,240,255} Eine weitere serologische Untergruppe mit milderer ZNS-Beteiligung oder vaskulitischen Hautveränderungen konnte durch das von Winn et al. beschriebene anti-Sm-Antigen abgegrenzt werden.²⁹⁸

Aufgrund einer ausgedehnten Hautbeteiligung mit Lichtempfindlichkeit, positivem Rheumafaktor, Anti-Ro/SS-A- und Anti-La/SS-B-Antikörpern sowie Gelenks- und Nierenbeteiligung zwischen 10 und 25% erregte eine Untergruppe Aufmerksamkeit, die von Provost et al. als „ANA-negativer LE“ bezeichnet wurde.²³³

Eine Unterscheidung anhand der *kutanen* Manifestation versuchte O’Leary bereits 1934 herzustellen.²¹⁸ Er differenzierte folgende Untergruppen eines kutanen Lupus erythematoses:

- Der chronisch diskoide Lupus erythematoses mit typischen erythematösen, schuppigen, scharf abgrenzbaren, vernarbenden Läsionen im Kopfbereich
- Der generalisierte DLE bzw. der chronisch disseminierte Typ mit diskoiden Hautveränderungen auch unterhalb des Halses
- Der subakute disseminierte Lupus erythematoses
- Der akute disseminierte Lupus erythematoses

Diese Unterscheidung erwies sich prognostisch als brauchbar. In einer Studie von 1234 Patienten mit LE teilten O’Loughlin et al. ihre Patienten entsprechend O’Learys Klassifikation ein und bestätigten deren klinischen Wert.²¹⁹

Von Gilliam und Sontheimer wurde mehrfach angeregt, klinische Kriterien zur Klassifikation der einzelnen Untergruppen des LE heranzuziehen und die spezifischen Hautveränderungen in den Vordergrund zu stellen.^{93,96,235} Folgende 3 Formen wurden voneinander abgegrenzt:⁹⁶

- Der chronisch kutane, diskoide Lupus erythematoses (vernarbend, DLE)
- Der subakut kutane Lupus erythematoses (SCLE)
- Der akut kutane Lupus erythematoses (ACLE)

Hierbei wurde der SCLE erstmals von Gilliam und Sontheimer in dieser Form umfassend beschrieben. Sie konnten eine Untergruppe mit charakteristischen klinischen und serologischen Merkmalen bilden. Später stellten Gilliam und Sontheimer noch eine sehr ausführliche Klassifikation des kutanen LE auf, in der sie zwischen spezifischen und

unspezifischen Hautveränderungen beim LE unterschieden.²⁶¹ Der LET wurde dem chronisch kutanen Lupus erythematoses zugeordnet.²⁶¹

Von der Histologie, die heute eine wichtige Rolle in der Differenzierung dieser Untergruppen bildet, wurde historisch angenommen, das sie sich nur gering unterscheidet.⁶⁶ Mehrere Arbeitsgruppen waren aber in den letzten Jahren in der Lage, histologische und immunhistochemische Klassifikationskriterien zu entwickeln, um eine präzisere Unterscheidung zwischen den einzelnen Subgruppen zu ermöglichen.¹⁸⁸

3.2. Der diskoide Lupus erythematoses

Der diskoide Lupus erythematoses (DLE) ist die häufigste kutane Form des LE. Er ist bei jeder Ethnie zu finden und tritt bei Frauen häufiger auf. Ähnlich wie beim SLE konnte beim DLE eine B-Zell-Aktivierung nachgewiesen werden.²⁹³ Bezüglich der Immungenetik fand sich beim DLE eine Häufung der Leukozytenantigene HLA-B7, -B8, -Cw7, -DR2, -DR3 und -DQw7.¹⁵⁸

Klinisch finden sich zu Beginn der Erkrankung uni- oder bilaterale persistierende, linsen- bis pfenniggroße, scharf begrenzte und deutlich infiltrierte elevierte Erytheme. Die Prädilektionsstellen sind das Gesicht und der behaarte Kopf mit Häufung der Hautveränderungen an den Wangen, Ohren und Lippen.³⁷ Charakteristisch für den DLE ist die Narbenbildung bei Abheilung der Hautveränderungen. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer zentrifugalen Ausbreitung, die Hautveränderungen werden scheibenförmig und können eventuell konfluieren. Sie zeigen eine zentrale festhaftende weißliche Schuppung. Eine Beteiligung der Mundschleimhaut (in Einzelfällen auch anderer Schleimhäute) in Form von scharf umrandeten, erythematösen Plaques oder schmerzhaften Erosionen und Ulzera ist möglich. Bei chronischem Verlauf kann ein Übergang in ein Plattenepithel-Karzinom auftreten. An den Lippen kann es zu einer exsudativen oder verkrusteten Cheilitis mit Neigung zur Atrophie kommen. Bei längerem Bestehen können sich eine ausgeprägte Atrophie bis hin zur Mutilation besonders im Nasen- und Ohrenbereich sowie fleckförmige Depigmentierungen zeigen, auch Hyperpigmentierungen und Teleangiectasien können auftreten. Am Kapillitium kann es zu vernarbender Alopezie kommen. Diagnostisch bedeutsam ist die Hyperästhesie der Hautveränderungen sowie das sogenannte „Tapeziernagelphänomen“, eine follikuläre Hyperkeratose.

Histologisch finden sich beim DLE eine lamelläre bis kompakte Hornschicht, eine vakuolige Degeneration der DEG und dichte, bandartige, primär lymphozytäre Infiltrate in der oberen Dermis, die perivaskulär und periadnexiell angeordnet sind.^{12,54,66} Auch „colloid bodies“ (homogene, eosinophile angefärbte Keratinozyten) können vorkommen.⁶⁶

Beim DLE sind die Immunablagerungen häufig granulär oder dicht, vorwiegend an der dermo-epidermalen Grenzzone, aber auch um Blutgefäße.⁶⁶ Die direkte Immunfluoreszenz ist in läsionaler Haut zu 70-90% positiv, wobei insbesondere IgG, IgM und C3 an der dermo-epidermalen Grenzzone gefunden wurden.⁶⁴ Auch andere Immunablagerungen wurden in der Epidermis dargestellt, u. a. der „membrane attack complex“, Fragmente der Komplementfaktoren C5 bis C9.¹⁸⁸

Aktiviert (HLA-DR+) T-Lymphozyten konnten im vorwiegend T-zellulären (CD4+ Zellen) Infiltrat des DLE nachgewiesen werden.^{242,268,297} Das Adhäsionsmolekül ICAM-1 zeigt sich vor allem in und um die Basalzellschicht oder in enger Assoziation mit intraepidermalen Lymphozyten.^{169,268} Mit dem monoklonalen Antikörper 27E10, einem Marker für die Aktivierung und Differenzierung von Makrophagen, zeigte sich eine Anfärbung der suprabasalen und oberflächlichen Keratinozyten, welche auf eine spezifische Form der Keratinozytenaktivierung und -differenzierung hindeuten könnte, die dem epidermalen T-Zell-Infiltrat vorausgeht.¹⁶⁹

Photosensitiv sind ungefähr 40% der Patienten, sowohl im UVA- als auch im UVB-Bereich, wobei das langsame Auftreten von ersten UV-induzierten Hautveränderungen nach mehreren Tagen typisch ist.^{183,215} Neben UV-Exposition können auch andere unspezifische Reize wie Kälte, in Einzelfällen auch Infektionen oder Medikamente, einen DLE auslösen. Ein Übergang zur systemischen Form fand sich nur bei etwa 5% der Patienten, vorwiegend in Form von Arthralgien.²⁸³

Der DLE weist keine Korrelation der UV-provozierbaren Photosensitivität mit dem Vorkommen von Anti-Ro/SS-A- oder Anti-La/SS-B-Antikörpern auf. Antikörper finden sich beim DLE, meist in niedrigen Titern, nur bei ca. 25% der Patienten, insbesondere Anti-Ro/SS-A-Antikörper.⁶⁵

In der Laborchemie findet man bei den meisten Patienten mit DLE nur eine leichte Leukopenie und gelegentlich eine BSG-Erhöhung.

3.3. Der subakut kutane Lupus erythematodes

Der subakut kutane Lupus erythematodes (SCLE) wurde in dieser Form erstmals von Gilliam und Sontheimer in den Jahren 1977 bis 1979 beschrieben und seine Eigenständigkeit als Untergruppe der kutanen Manifestationsformen des LE in folgenden Untersuchungen bestätigt.^{38,40,97,176,204,262} In der Beschreibung ähnelt er Provost's ANA-negativem SLE.²³¹

Für den SCLE sind schnell auftretende exsudative Hautveränderungen bei starker Photosensitivität typisch, und als serologischer Marker gelten Anti-Ro/SS-A-Antikörper.^{164,166} Es werden zwei klinische Erscheinungsformen unterschieden: der papulosquamöse Typ mit scheibenförmigen oder ovalen Plaques, häufig mit randständiger Schuppung und Übergang in eine psoriasiforme Variante und der anuläre Typ mit gering schuppenden, entzündlichen Infiltraten, welche bogig oder gyriert begrenzt sind und zentral abblassen. Die Hautveränderungen bei Patienten mit SCLE unterteilen sich einer neueren Untersuchung zufolge auf den anulären Typ zu 42%, den psoriasiformen Typ zu 39% und zu 16% auf beide.²²⁵ In anderen Veröffentlichungen finden sich Prozentzahlen von 17–97% für den anulären und von 15–59 % für den papulosquamösen Typ.^{39,40,51,123,260} Die Prädilektionsstellen sind im Gegensatz zum DLE an Hals und Nacken (laut Parodi et al. zu 83%), im Gesicht (zu 66%), an den Schultern und Armen (zu 39%) und dem oberen Thorax zu finden.²²⁵ Im Gegensatz zum DLE erfolgt die Abheilung ohne Narbenbildung, aber Vitiligo-ähnliche großflächige Hypo- oder Depigmentierungen können auftreten. Auch diese kutane Variante des LE tritt bei Frauen häufiger auf, nach Parodi et al. liegt das Verhältnis bei 3,83:1.²²⁵ Das gleichzeitige Auftreten von diskoiden Hautveränderungen wird von einigen Autoren verneint, ist aber mehrfach in der Literatur beschrieben worden.^{58,123,225} Eine assoziierte vernarbende Alopezie findet sich bei 4-50% der Patienten.^{39,51,123,225,264} Schleimhautveränderungen sollen bei bis zu 38% der Patienten auftreten.^{51,123}

Histologisch findet sich beim SCLE eine epidermale Atrophie mit Verlust der „rete ridges“ und vakuoliger Degeneration der dermo-epidermalen Grenzzone, eine Verdickung der Basalmembranzzone sowie ein bandartiges, lymphozytäres, sowohl perivaskuläres als auch periadnexielles Infiltrat in der papillären Dermis.^{2,66,264} Bei der anulären Form des SCLE können ebenfalls Spongiose und Spaltbildung an der dermo-epidermalen Grenzzone vorkommen.^{66,110,123,260}

Die direkte Immunfluoreszenz ist bei weniger als 50% der Patienten positiv.^{66,264} Die Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplementfaktoren zeigen ein granuläres Muster sowohl an der dermo-epidermalen Grenzzone als auch perivaskulär.^{66,176} Eine spezifische IgG-Ablagerung über den Nuclei und dem Zytoplasma der Keratinozyten, „dust like particles“ mit stärkerer Intensität in der unteren Dermis, wurde beschrieben.^{65,66,175,211,286}

Bei ca. 64% der Patienten mit SCLE lassen sich im UVA- und/oder UVB-Bereich spezifische Hautveränderungen experimentell reproduzieren.^{183,215} Hierbei reagierten 53% der Patienten auf UVA- und UVB-Strahlung, 33% auf UVB allein und nur 14% auf UVA allein.¹⁸³ Anamnestisch gaben 72% eine erhöhte Lichtsensibilität an.²²⁵

Charakteristisch für den SCLE sind das Vorkommen von Anti-Ro/SS-A-Antikörpern bei ca. 75% sowie Anti-La/SS-B-Antikörpern bei 12-42% der Patienten, antinukleäre Antikörper sind insgesamt bei 60-80% der Patienten positiv.^{39,262} Antinukleäre Antikörper fanden sich bei 81% der Patienten in niedrigen und bei 63% in hohen Titern.²⁶⁴ Bei Patienten mit SCLE ist die Photosensitivität eng mit dem Vorhandensein von Anti-Ro/SS-A- und Anti-La/SS-B-Antikörpern assoziiert.^{179,205,262}

Der Leukozytenmarker HLA-B8 war bei beiden klinischen Gruppen des SCLE mit 67% vertreten, in der Untergruppe mit anulären Hautveränderungen sogar bei 89%.²⁶³ HLA-DR3 war insgesamt bei 75% der SCLE-Patienten zu finden.²⁶³ Auch das Vorkommen von Anti-Ro/SS-Antikörpern ist mit HLA-B8 und –DR3 eng assoziiert.²⁶²

Der Verlauf des SCLE ist chronisch oder schubweise, etwa 40% der Patienten weisen mehr als 4 ARA-Kriterien und einen Übergang zu einer milden Verlaufsform des SLE auf.^{23,67} Häufige extrakutane Manifestationen sind Arthralgien und/oder Myalgien (bis zu 65%).²²⁵ Als prognostisch ungünstig gilt eine Nierenbeteiligung, welche bei 8-14% der Patienten auftreten kann.^{225,274} Eine schwere ZNS-Beteiligung kommt in der Regel aber nicht oder nur bis 5% vor.^{96,225}

Laborchemisch kann zusätzlich eine erworbene Erniedrigung der Komplementfaktoren C3 und C4 vorliegen (bei 22 bzw. 60% der Patienten).²²⁵

3.4. Chilblain Lupus erythematodes

Beim Chilblain LE handelt es sich nach der Klassifikation von Gilliam und Sontheimer um eine Form des chronisch kutanen LE, welcher sich klinisch mit

„Frostbeulen-ähnlichen“ Läsionen manifestiert.²⁶¹ Die erste Beschreibung dieser Sonderform stammt von Jonathan Hutchinson aus dem Jahre 1888, wurde damals aber noch „lupus pernio“ genannt.¹⁹⁰ Es finden sich in der Literatur nur wenige Fallbeschreibungen, überwiegend bei Frauen.^{190,201} Bei einer Patientin traten die Hautveränderungen nur in der Schwangerschaft auf und verschwanden danach.²⁶⁵ Pathogenetisch wird eine kälteinduzierte mikrovaskuläre Veränderung und mögliche Hyperviskosität durch immunologische Veränderungen diskutiert.¹⁹⁰

Die rötlich-lividen Verfärbungen und papulösen erythematösen Läsionen mit gelegentlicher feiner Hyperkeratose treten gewöhnlich an distalen Körperstellen auf: an den Fingern und Zehen, an den Hand- und Fußrücken, den Waden, Fersen, Knien, Ellbogen, den Ohren und der Nase.¹⁹⁰ Manchmal sind die Hautveränderungen schmerzhaft oder jucken.¹⁹⁰ In der kalten Jahreszeit kommt es häufig zur Exazerbation. Beim gleichen Patienten können auch DLE-Läsionen auftreten, wobei die Chilblain-Läsionen therapieresistenter zu sein scheinen.¹⁹⁰ Auch Ulzerationen der Fingerläsionen oder eine Nekrose der plantaren Hautveränderungen kommen vor, eine Mitbeteiligung der Nagelplatte ist ebenfalls möglich.¹⁹⁰

Histologisch findet sich eine atrophische Epidermis mit ausgeprägter Einschmelzung der basalen Epidermis, Hyperkeratose, Akanthose, eine vakuolige Degeneration der dermo-epidermalen Grenzzone und sowohl perivaskulär als auch periadnexiell ein mononukleäres Infiltrat sowie eine Verdickung der Basalmembran.¹⁶⁷ Immunhistologisch wurden Ablagerungen von IgG, IgM oder C3 an der dermo-epidermalen Grenzzone beschrieben.²⁷⁰

Laborchemisch finden sich bei Patienten mit Chilblain LE häufig ein positiver Rheumafaktor und erhöhte Immunglobuline im Sinne einer polyklonalen Hypergammaglobulinämie.¹⁶⁷ Kälteagglutinine, Kryoglobuline und zirkulierendes Lupus-Antikoagulans fehlen in der Regel, aber antinukleäre Antikörper mit homogenem oder feingesprenkeltem Muster können auftreten.^{4,71,190} Ebenso wurden Anti-dsDNS- oder Anti-Ro/SS-A-Antikörper gefunden.¹⁶⁷ Einen Übergang zum SLE soll es bei ca. 20% der Patienten geben.^{71,167} Zu den Differentialdiagnosen gehören die Kälte-induzierte Vaskulitis, die Sarkoidose und echte Frostbeulen.

Von Su et al. wurden Haupt- und Nebenkriterien für die Diagnose eines Chilblain-Lupus vorgeschlagen. Als Hauptkriterien dienen durch Kälte induzierte oder aggravierte Läsionen an den Akren sowie ein histopathologisch oder durch direkte Immunfluoreszenz gesicherter LE. Die drei Nebenkriterien beinhalteten das gleichzeitige

Vorkommen eines SLE oder einer anderen Form des kutanen LE, ein Ansprechen auf übliche Therapien des LE und der fehlende Nachweis von Kryoglobulinen oder Kälteagglutininen.²⁷⁰ Für eine gesicherte Diagnose sollte zumindest ein Haupt- und ein Nebenkriterium erfüllt sein.

In seinem Überblick über ungewöhnliche kutane Manifestationen des LE betonte Mascaro das schlechte Ansprechen des Chilblain LE auf Antimalariamittel, und stattdessen schlug er systemische Glucocorticoesteroiden, Pentoxifyllin, Dapson, Vasodilatoren und Calciumblocker vor.¹⁹⁰

3.5. Lupus erythematodes profundus

Der Begriff Lupus erythematodes profundus (LEP) wurde von Samuel Irgang 1940 geprägt, um diese Hautveränderungen von einem DLE mit nodulären Läsionen in tieferen Hautschichten, aber ohne epidermale Beteiligung, abzugrenzen.¹³² Von Arnold wurde diese Erkrankung Kaposi-Irgang genannt, da auch von Kaposi aus dem Jahr 1883 eine solche Falldarstellung vorlag.⁸

Der LEP ist selten und tritt vorwiegend bei Frauen auf, in der Anamnese sind häufig Traumen eruierbar.^{190,280} Bei ungefähr 70% der Patienten finden sich für einen DLE typische Hautveränderungen und ca. 50% sollen an einer milden Form des SLE leiden.^{133,190,272} Klinisch zeigen sich meist schmerzhaft, indurierte, scharf abgrenzbare Knoten, die einzeln oder multipel auftreten. Prädilektionsstellen sind das Gesicht, die Schultern, der Brustkorb und die Oberschenkel.¹⁹⁰ Durch das Haften der Epidermis auf den Läsionen kommt es zu einer deutlichen Vertiefung der Subkutis, bei der die Oberfläche sowohl unverändert als auch erythematös sein kann.¹⁶⁷ Es kommt gelegentlich zur Ulzeration und dann zur Abheilung unter Hinterlassung atrophischer Narben.¹⁹⁰

Histologisch findet sich eine sowohl septale als auch lobuläre Pannikulitis mit einem Infiltrat aus Lymphozyten, Plasmazellen und Histiocyten.^{66,190} Die Septen und Lobuli können ein durchscheinendes, eosinophiles Erscheinungsbild bieten.²⁵⁰ Für chronische Läsionen sind nekrotische Veränderungen mit Fibrinablagerungen spezifischer.⁶⁶ Dabei kann es häufig zur Bildung lymphoider Follikel mit Keimzentren kommen.¹⁹⁰ Hyaline Fettnekrosen, Mucinablagerungen und Kalzifikationsherde in der Dermis kommen ebenfalls vor.^{167,190}

Die direkte Immunfluoreszenz zeigt Immunglobulin- und Komplementablagerungen (IgG, IgM und C3) an der Basalmembranzone, den Gefäßen der tiefen Dermis und des subkutanen Fettgewebes in läsionaler Haut bei ungefähr 70% der untersuchten Patienten.^{66,133,190,272,280}

Bei Patienten mit einem LEP wurden mehrfach Veränderungen der Serumkomplementfaktoren und auch antinukleäre Antikörper gefunden, die eine Assoziation zum SLE nahelegen.^{32,33,190,217}

Die Therapie der Läsionen eines LEP ist schwierig, und häufig kommt es trotz Therapie zum Auftreten ausgeprägter Narben und subkutaner Substanzdefekte.¹⁹⁰ Neben den üblichen Therapeutika wie Antimalariamitteln, systemischen und lokalen Steroiden und Immunsuppressiva wie Dapson wurden zuletzt gute Erfolge mit Thalidomid erreicht.^{33,190} Bei Ulzerationen ist zusätzlich eine intensive topische Therapie erforderlich.

3.6. Hypertropher Lupus erythematodes

Beim hypertrophen Lupus erythematodes handelt es sich um eine seltene Variante des chronisch kutanen Lupus erythematodes, im Jahre 1940 wurde er von Behcet ausführlich beschrieben.¹⁷

Klinisch stehen hierbei warzenartige, indurierte, hyperkeratotische Plaques im Gesicht, am oberen Rücken und an den Streckseiten der Arme im Vordergrund, die immer mit Atrophie assoziiert sind.¹⁹⁰ Die Plaques können als einzelne oder multiple papulonoduläre Läsionen mit keratotischer Schuppung auftreten.¹⁹⁰ Eine Manifestation an Palmae und Plantae ist ebenfalls möglich, hierbei kann ein diffuses Keratoderm von 1-3 mm Dicke auftreten, welches die Fingerbeweglichkeit einschränken kann.¹⁹⁰ Nur ungefähr 2% der Patienten mit einem DLE zeigen Läsionen dieser Sonderform, umgekehrt haben aber fast alle Patienten mit einem hypertrophen Lupus erythematodes Läsionen eines DLE.

Histopathologisch findet sich eine pseudokarzinomatöse Hyperplasie, eine intensivere epidermale Akanthose und Hyperkeratose.^{66,167,190,251} Ebenfalls diagnostisch wegweisend können ein dichtes, perivaskulär konzentriertes, lymphozytäres Infiltrat, das Vorhandensein von „colloid bodies“, eine verdickte Basalmembran und vakuolige

Degeneration der dermo-epidermalen Grenzzone sowie eine positive direkte Immunfluoreszenz sein.^{190,251}

Die Therapie dieser Sonderform ist schwierig, neben klassischen Medikamenten sollten auch lokale Kryotherapie und sowohl topische als auch systemische Retinoide in Betracht gezogen werden.^{190,254} Differentialdiagnostisch sollte an ein Keratoakanthom oder einen hypertrophen Lichen planus sowie ein Plattenepithelkarzinom gedacht werden.

3.7. Akut kutaner Lupus erythematodes

Der ACLE ist eine besondere kutane Manifestation des systemischen Lupus erythematodes, einer entzündliche Autoimmunerkrankung, die vor allem bei jungen Frauen auftritt. Es gibt eine Vielzahl pathogenetisch wichtiger Faktoren für das Auftreten eines SLE: UV-Exposition (bei Kaukasiern stärker ausgeprägt), bakterielle und virale Infektionen, endogene Retroviren, Hormone und Medikamente.^{183,285,291,300,304} Zu den bisher beschriebenen Medikamenten, die einen SLE auslösten, gehören u. a.: ASS, Griseofulvin, Hydralazin, Isoniazid, Phenytoin, Methylthiouracil, Penicillin, Tetracycline und, am wichtigsten, Procainamid.²⁸¹ Eine familiäre Häufung des SLE wurde mehrfach beschrieben, und eine Konkordanz bei eineiigen Zwillingen kommt ebenfalls vor.²⁸¹ Immungenetisch wurde ein Zusammenhang mit den Leukozyten-antigenen HLA-DR2 und –DR3 postuliert. Eine enge Assoziation für Patienten mit SLE und Anti-Ro/SS-A-Antikörpern wurde, wie beim SCLE, für HLA-B8 und –DR3 gefunden.¹⁸⁷ Für die Diagnose eines SLE wichtig sind die von der American Rheumatism Association entwickelten sogenannten ARA-Kriterien von 1971, die 1982 überarbeitet wurden (Tabelle 2).^{55,196,273}

Hautveränderungen eines akuten kutanen Lupus erythematodes (AcLE) finden sich bei 70-80% der Patienten, mit den Prädilektionsstellen Gesicht, Brust und Rücken. Typisch ist das Schmetterlingserythem, ein urtikariell ausgeprägtes oder hartnäckig persistierendes, unscharf begrenztes, schuppendes Erythem auf dem ganzen Gesicht mit zentrofazialer Betonung, welches bei 20-60% der Patienten zu finden ist.^{124,228,289,303} Dieses Schmetterlingserythem beginnt häufig mit kleinen Maculae oder Papeln, die konfluieren, ist bei Frauen häufiger und mit einem Beginn der Erkrankung in jüngerem Alter assoziiert.^{50,79} Gewöhnlich heilt es narbenlos ab. Gleichzeitige Herde eines DLE können vorkommen. Bei Afro-Amerikanern tritt es seltener als bei Kaukasiern auf.

Erythematopapulöse Herde mit pityriasiformer, festhaftender Schuppung oder Atrophie können sich im weiteren Verlauf manifestieren. An den Extremitäten zeigen sich fleckige und diffuse Erytheme sowohl palmar als auch plantar und im Periungualbereich der Finger- und Zehenendglieder. Vaskulitische Veränderungen an den Fingerspitzen und der Nagelfalz können zu einem umschriebenen Gangrän oder Ulzerationen führen. An der Mundschleimhaut finden sich in 40% ödematöse, lividrote Erytheme, Erosionen oder fibrinös bedeckte Ulzerationen, häufig auch am harten Gaumen und seltener an der Zunge.

Die Histologie des ACLE variiert wie das klinische Bild und kann dem DLE sehr ähnlich sein.²³⁰ Die Veränderungen sind gerade in frühen erythematösen Läsionen häufig diskret und wenig spezifisch.⁶⁶ Es findet sich eine orthokeratotische Hornschicht mit schmaler Epidermis und Verschmieren der dermo-epidermalen Grenzzone sowie stellenweiser vakuoliger Degeneration. Von manchen Autoren wird auch von einem dermalen Ödem, von Erythrozytenextravasationen in der oberen Dermis, Fibrinablagerungen an der dermo-epidermalen Grenzzone oder in der oberflächlichen Dermis bzw. von einer fokalen Degeneration der epidermalen Basalschicht und gelegentlich von Mucinablagerungen berichtet.^{66,184} Die epidermale Nekrolyse stellt eine schwere Komplikation dar.

In der direkten Immunfluoreszenz zeigen 50-90% der Patienten granuläre oder bandförmige Niederschläge von IgG und/oder IgM, seltener von IgA oder Komplement.^{66,282} Unspezifische Muster von „colloid bodies“, von Immunglobulinen oder Komplement können vorkommen.⁶⁶ Der Lupusbandtest, d.h. die direkte Immunfluoreszenz nicht-läsionaler Haut, ist bei Verdacht auf einen SLE hilfreich, ein positiver Test nicht-läsionaler, nicht-sonnenexponierter Haut kann ein Hinweis auf eine Nierenbeteiligung sein.⁶⁶

In der UV-Provokation zeigen sich bei 25% der Patienten positive Reaktionen nach UVA, UVB und UVA/UVB Bestrahlung.

Bei über 90% der Patienten sind Antikörper der IgG-Klasse serologisch charakteristisch. Hierbei sind Anti-ds-DNS-Antikörper pathognomonisch (bei 60-80% der Patienten) und in geringerer Häufigkeit können Antikörper gegen zytoplasmatische Antigene (Ro, La, Ribosomen, Golgi-Apparat), Phospholipide, Zytoskelettproteine, Basalmembran und verschiedene Zelloberflächendeterminanten auf Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten vorkommen.¹⁹⁷

Bei konsequenter immunsuppressiver Therapie beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate heute 80%.²⁵²

3.8. Bullöser Lupus erythematodes

Der bullöse Lupus erythematodes (BLE) kann sowohl in Zusammenhang mit einer systemischen Beteiligung des LE als auch eigenständig auftreten. Jedes Alter, jede Ethnie und beide Geschlechter können betroffen sein, am häufigsten ist er aber bei schwarzen Frauen.¹⁹⁰ Eine immungenetische Assoziation besteht bei 76% der Patienten für HLA-DR2.¹⁶⁷ Zwei Untergruppen mit unterschiedlichen Autoantikörpern, die gegen das Typ-VII-Kollagen gerichtet sind, können abgegrenzt werden. Der BLE kann sowohl als eigenständige Erkrankung als auch in Koexistenz mit anderen blasenbildenden Dermatosen wie z .B. der Epidermolysis bullosa aquisata auftreten.

Die Hautveränderungen manifestieren sich insbesondere nach UV-Exposition und auf UV-exponierten Hautarealen. Prädilektionsstellen sind das Gesicht, das Decolleté, Oberkörper und Extremitäten sowie die Schleimhäute. Erythematöse Papeln können dem Auftreten der bullösen Veränderungen vorangehen. Es ist sowohl das parallele Auftreten mit einem Schub des SLE möglich als auch die Manifestation an der Haut ohne Zeichen systemischer Beteiligung. Die Blasen können klinisch unterschiedliche Größe und Anordnung zeigen, daher sollten differentialdiagnostisch folgende bullöse Hauterkrankungen erwogen werden: bullöses Pemphigoid, Dermatitis herpetiformis Dühring, Porphyria cutanea tarda, Epidermolysis bullosa aquisata sowie Herpes simplex und Herpes zoster.

Die histologischen Veränderungen des BLE sind lupus-unspezifisch und ähneln manchmal der Dermatitis herpetiformis.⁶⁶ Es zeigt sich eine Entzündung und Auflösung der Basalschicht, die zur subepidermalen Spaltung und Vesikelbildung führt. Dabei kommt es zu keinen epidermalen Veränderungen. In den Papillen findet sich ein Ödem und ein neutrophiles Infiltrat, letzteres ist auch in der Blase oder der oberen Dermis möglich.¹⁹⁰ Das Auftreten von Mikroabszessen sowie Kernstaubbildung sind beschrieben worden. Charakteristische histologische Veränderungen anderer kutaner LE-Läsionen zeigen sich nicht. In der direkten Immunfluoreszenz konnten sowohl lineare als auch granuläre Ablagerungen von Immunglobulinen (IgG, IgM, IgA) oder Komplement in der oberen Dermis und an der dermo-epidermalen Grenzzone mit Betonung der dermalen

Seite dargestellt werden. Ebenso konnten Antikörper gegen Kollagen Typ VII nachgewiesen werden.^{66,89,220} Dies galt sowohl für läsionale als auch für nicht-läsionale Haut.

Die in der Literatur genannten diagnostischen Kriterien eines bullöses LE sind folgende:

- Systemischer Lupus erythematodes
- Klinisch Vesikel und Bullae auf lichtexponierten Arealen
- Histopathologisch nachweisbare Leukozyteninfiltrate, ggf. vereinbar mit Dermatitis herpetiformis oder Vaskulitis.
- Positive direkte Immunfluoreszenz von IgG, IgM und IgA an der Basalmembranzzone
- Negative zirkulierende Autoantikörper.

Therapeutisch spricht der bullöse Lupus erythematodes besonders gut auf Dapson an; um Rezidive zu vermeiden, sollte die Dosierung aber ausgeschlichen werden. Auch Azathioprin, Antimalariamittel, systemische Steroide und auch Cyclophosphamid können hilfreich sein.¹⁹⁰

3.9. Papulöse Mucinose

Bei der papulösen Mucinose handelt es sich um eine seltene Hautveränderung im Rahmen eines DLE, eines SCLE oder – bisher vorwiegend beschrieben - eines SLE.⁹⁰ 1954 wurde sie erstmals von Gold erwähnt, bisher sind weniger als 40 Patienten in der Literatur zu finden.^{80,135,142,160,180,189,224}

Vor allem am Nacken, am Rumpf und den oberen Extremitäten, aber auch im Gesicht zeigen sich hautfarbene Papeln oder Noduli, die nicht jucken und auch nicht schmerzhaft sind. In Einzelfällen können sie die einzige kutane Manifestation eines LE darstellen.

Histologisch sind ausgeprägte Mucinablagerungen sowohl in der papillären als auch in der retikulären Dermis zu finden. Epidermale Veränderungen zeigen sich nicht, ein diskretes oberflächliches Infiltrat aus Lymphozyten kann vorkommen. Wie beim BLE treten auch hier nicht die typischen epidermalen Veränderungen des LE auf.

Therapeutisch können Antimalariamittel als auch systemische Steroide eingesetzt werden, therapieresistente Verläufe sind dokumentiert.

Differentialdiagnostisch sollten andere Mucinosen wie das REM-Syndrom, der Lichen myxödematosus oder das Skleromyxödem Arndt-Gottron bedacht werden.

3.10. Anuläres Erythem

Das anuläre Erythem scheint neben Erythema-exsudativum-multiforme-artigen Exanthenen und Pernio-ähnlichen Erythemen eine häufige kutane Manifestation des Sjögren-Syndroms bei asiatischen Patienten zu sein und gilt als asiatisches Pendant des SCLE bei Kaukasiern.^{42,234,279}

1989 wurde das anuläre Erythem erstmals von Teramoto et al. als eine kutane Manifestationsform des Sjögren-Syndroms bei asiatischen Patienten beschrieben.²⁷⁵ In weiteren Untersuchungen wurde deutlich, dass die anuläre Form des SCLE bei Kaukasiern nicht nur histologisch vom AE-SS bei Asiaten abgegrenzt werden kann, sondern dass die unterschiedliche klinische Ausprägung der anulären Hautveränderungen bei Kaukasiern und Asiaten auf genetische Unterschiede zurückzuführen ist.^{147,148,192,284} Insbesondere die Untersuchungen zur HLA-Haplotyp-Verteilung führten zu neuen Erkenntnissen und konnten das gehäufte Auftreten von AE-SS bei Asiaten sowie der anulären Form des SCLE bei Kaukasiern bestätigen.²⁰² In der jüngsten Literatur wird aufgrund von immunologischen Befunden ein ähnlich pathogenetischer Prozess der beiden Krankheitsbilder angenommen, jedoch konnte ein spezifisches Anti-Ro/SS-A Epitop nicht identifiziert werden. Die Unterscheidung dieser beiden Krankheitsbilder anhand von immunologischen Befunden und einer HLA-Typisierung wurde bestätigt.^{127,202,203,212,275,284} 1993 konnte von Miyagawa et al. eine Assoziation zwischen dem Haplotyp HLA-DRw52 und anulärem Erythem bei Anti-Ro/SS-A-Antikörper-positiven japanischen Patienten festgestellt werden.²⁰³

Die Hautveränderungen beim AE-SS treten insbesondere in lichtexponierten Arealen auf und sind durch Kälteeinwirkung induzierbar.^{148,284} Es finden sich anuläre, erythematöse bis bräunliche Maculae mit unregelmäßiger Begrenzung, die zu größeren Arealen konfluieren können.

Histologisch zeigt sich eine normale Epidermis und häufig ein perivaskuläres lymphozytäres Infiltrat ohne spezifische Anzeichen für einen Lupus erythematoses.¹⁴⁸ Bei ungefähr der Hälfte der Patienten wurde serologisch eine Leukopenie nachgewiesen, und in 60% wurden Anti-Ro/SS-A Antikörper sowie in 47% Anti-La/SS-B

Antikörper beschrieben.²⁸⁴ Hoshino et al. beschrieben eine Assoziation von rezidivierendem anulärem Erythem mit Anti-La/SS-B Antikörpern.¹²⁷

Histopathologisch lässt sich das anuläre Erythem aufgrund fehlender Veränderungen der Basalmembranzzone eindeutig vom SCLE abgrenzen, dermale Mucinablagerungen ähnlich wie beim LET können auftreten.

Therapeutisch haben sich neben topischen Glucocorticosteroiden Antimalariamittel bewährt.

4. Der Lupus erythematoses tumidus

4.1. Geschichte des Lupus erythematoses tumidus

Bereits 1909 erwähnte Erich Hoffmann in einem Vortrag vor der Berliner Dermatologischen Gesellschaft den Lupus erythematoses tumidus (LET) als Variante des diskoiden LE.^{125,248} Im Original beschreibt er den Lupus erythematoses tumidus so: „Scharf abgegrenzte, kreisrunde, pfenniggroße, flach kugelig erhabene Scheibe von mäßig derber Beschaffenheit, die bei Glasdruck bis auf einen leicht gelblichen Farbton verschwindet und nirgends Knötchen erkennen lässt.“ Dieser erste Patient war ein 29jähriger Mann ohne Anhalt für Tuberkulose oder Syphilis. Eine Therapie mit Arsen und Quecksilber-Pflastermull blieb erfolglos, so dass der Patient Bestrahlungen nach Finsen bekam. Eine histologische Untersuchung wurde nicht vorgenommen. In der Literatur der folgenden Jahre, soweit aus dem Index Medicus nachvollziehbar, findet sich keine weitere Erwähnung des LET.

Die Abgrenzung des LET als Untergruppe wird von den meisten Autoren H. Gougerot und R. Burnier zugesprochen, die von 1930 bis 1932 insgesamt 5 Fallberichte zu diesem Thema veröffentlichten.¹⁰⁵⁻¹⁰⁹ In der ersten dieser Publikationen berichteten Gougerot und Burnier von 2 Patienten mit erythematösen, infiltrierten und nicht-vernarbenden Läsionen im Gesicht.¹⁰⁸ In den folgenden Jahren beschrieben sie 3 weitere Patienten mit ähnlichen Hautveränderungen.^{105,106,109} Auch E. Freund nannte 1932 den LET „Typ Gougerot-Burnier“.⁸²

In der deutschen Literatur wird der LET im Jahre 1965 das nächste Mal in einer Veröffentlichung von A. Bazex et al. im Hautarzt erwähnt.¹⁴ Bereits in diesem Artikel wird eine der wichtigsten Differentialdiagnosen des LET diskutiert, die „*lymphocytic infiltration Jessner-Kanof*“. In den folgenden Jahren finden sich die wesentlichen Erwähnungen des LET in der französischen Literatur, und das gleichzeitige Auftreten von LET und diskoidem Lupus erythematoses wird bereits vermerkt.^{43,68} 1984 findet sich in der spanischen Literatur ein Bericht über einen Patienten mit LET, dessen Hautveränderungen narbenlos abgeheilt waren.²⁰⁶ Auch diese Autoren betrachten H. Gougerot als den Erstbeschreiber.

1987 und 1988 ordneten Kind et al. den LET den chronisch kutanen Varianten des LE zu und bemerkten die schwierige Abgrenzung des LET von der polymorphen Lichtdermatose und der „*lymphocytic infiltration Jessner-Kanof*“.^{154,155} Die hohe

Photosensitivität des LET wurde bereits 1990 von Goerz et al. mehrfach betont, ebenso der für den Lupus erythematodes ungewöhnlich hohe Anteil männlicher Patienten.^{101,174}

In weiteren Studien wurde die starke Photosensitivität des LET bestätigt, die gewöhnlich mit starker Lichtempfindlichkeit assoziierten Anti-Ro/SS-A- und Anti-La/SS-B-Antikörper ließen sich bei Patienten mit LET aber nicht nachweisen.¹⁵⁷ Kind beschrieb 1992 zusätzlich die Mucinablagerungen als histopathologisches Charakteristikum des LET.¹⁵⁸ Erste Untersuchungen der direkten Immunfluoreszenz von Patienten mit LET stammen ebenfalls von Kind et al. 1993.¹⁵⁷

1999 wurden zwei Veröffentlichungen über je 4 Patienten mit LET publiziert, die das Auftreten dieser Erkrankung auch bei anderen Ethnien, bei Puertoricanern und einem Schwarzen, beschrieben.^{69,248} Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung der bisher vorliegenden Veröffentlichungen. Häufig wurde der Begriff „tumidus“ auch in Zusammenhang mit dem Lupus vulgaris bzw. der Tuberkulose verwandt (von Gougerot existiert ebenfalls ein solcher Bericht), diese Veröffentlichungen sind in Tabelle 2 nicht aufgeführt.

4.2. Klinik des Lupus erythematodes tumidus

Gougerot und Burnier beschrieben den LET klinisch als scharf abgrenzbare, erythematöse, glänzende, rot-violette, ovale Papeln oder Plaques mit glatter Oberfläche und Abheilung ohne Narbenbildung.^{43,82,105} Die Hautveränderungen können auch eine anuläre Konfiguration zeigen.^{43,248} Eine zentrale Abheilung mit zentrifugaler Ausbreitung der Läsion kann vorkommen.¹⁹⁰ Prädilektionsstellen in den Beschreibungen waren das Gesicht, der Nacken, Rumpf und obere Extremitäten (4 von 4 Patienten) mit Bevorzugung sonnenexponierter Bereiche.^{69,190,248} Die Läsionen persistierten von wenigen Wochen bis zu mehreren Monaten, eine jahreszeitliche Abhängigkeit war bei einzelnen Patienten zu finden.^{69,248} Eine leichte Pigmentveränderung als Residuum ist möglich, wurde aber nur bei Hauttyp IV und V beobachtet.^{69,248} Gougerot, aber auch Dekle et al. und Mosquera Vieitez erwähnten einen möglichen Juckreiz und eine feine Schuppung, die von anderen Autoren wiederum bestritten wurden.^{14,69,105,190,206} Eine folliculäre Hyperkeratose war laut E. Freund auch mit Hilfe einer Lupe nicht erkennbar.⁸² Typisch scheint das erneute Auftreten der Läsion an der gleichen Stelle zu sein, welches von Gougerot „eclipse“ genannt wurde.^{69,105,248}

Die von Ruiz und Sánchez kürzlich beschriebenen 4 Patienten mit LET sind alle Frauen im Alter zwischen 16 und 39 Jahren.²⁴⁸ Ein häufigeres Vorkommen des LET bei Männern im Vergleich zu anderen kutanen Manifestationsformen des LE wurde von Goerz et al. 1990 erwähnt, und bei den vier Patienten von Dekle et al. finden sich je 2 Frauen und 2 Männer.^{69,102} Da die Patienten von Ruiz und Sánchez alle in Puerto Rico behandelt wurden, sind die Patienten vermutlich Latinos.²⁴⁸ Das Vorkommen des LET bei einem schwarzen Mann wurde von Dekle et al. 1999 das erste Mal beschrieben.⁶⁹

Einer der beiden von Gougerot und Burnier vorgestellten Patienten litt gleichzeitig an einem DLE.¹⁰⁵ Bazex et al. vermuteten im LET eine Frühform eines chronischen oder auch akuten Lupus erythematoses.¹⁴ Bei den 4 puertoricanischen Patienten fanden sich bei allen gleichzeitig Läsionen eines DLE, bei 3 von 4 konnte anhand der ARA-Kriterien die Diagnose eines SLE gestellt werden und diese hatten auch positive antinukleäre Autoantikörper.²⁴⁸ Anti-Ro/SS-A- und Anti-La/SS-B-Antikörper konnten bei den bisher beschriebenen Patienten nicht festgestellt werden, aber bei einem Patienten fanden sich Anti-Sm-Antikörper.^{69,248}

Differentialdiagnostisch wurden von Gougerot et al. Hallopeaus und Lereddes „*Lupus érythémateux hypertrophique*“ sowie Brocq's LEP in Erwägung gezogen, aber als nicht identisch betrachtet.⁸² Weitere, im Laufe der Jahre erwähnte Differentialdiagnosen waren die „*lymphocytic infiltration Jessner-Kanof*“, die polymorphe Lichtdermatose (auch Lamb's Dermatitis solaris genannt), das Pseudolymphom, das B-Zell-Lymphom, das figurierte Erythem und die benigne Hautlymphadenose von Bäfverstedt.^{14,43,69,248}

4.3. Histologie des Lupus erythematoses tumidus

Eine erste histologische Untersuchung des LET nahm Eliascheff bereits Anfang der 30-er Jahre vor: „*Histologisch handelt es sich um einen Lupus erythematoses im Anfangsstadium, und die klinischen Eigentümlichkeiten entsprechen den histologischen Befunden: Ödem, Kongestion, Infiltrat, wodurch sich der besondere klinische Anblick erklärt.*“⁸² Eine sehr ausführliche histologische Beschreibung einer 1928 gewonnenen Hautprobe liefert Freund, der nachträglich bei diesem Patienten aufgrund der Veröffentlichung von Gougerot einen LET diagnostiziert.⁸² Mucinablagerungen werden hierbei nicht erwähnt, wohl aber ein dichtes, perivaskuläres, lymphozytäres Infiltrat.⁸²

Die histologischen Befunde des LET sind durch ein dichtes, oberflächliches und tiefes, sowohl perivaskuläres als auch periadnexielles, lymphozytäres Infiltrat charakterisiert, dies wurde von mehreren Autoren bestätigt.^{2,14,43,69,248} Nach Ackerman können auch Plasmazellen oder Neutrophile darin vorhanden sein. Ebenso finden sich beim LET immer Mucinablagerungen zwischen den Kollagenfasern, die vor allem in der kolloidalen Eisenfärbung sichtbar werden.^{69,248} Ackerman unterscheidet histologische Veränderungen in der frühen, der voll entwickelten und der späten Phase.² In frühen Läsionen ist das lymphozytäre Infiltrat um die Venolen der oberen Dermishälfte spärlich, Mucin findet sich in der retikulären Dermis. Wenn die Läsionen voll entwickelt sind, wird das lymphozytäre Infiltrat dichter und die Mucinablagerungen sind in der retikulären Dermis reichlich. Er beschreibt auch das Vorkommen von Teleangiektasien in der oberen Dermis.² Die beim DLE vorhandenen Veränderungen in der Epidermis und papillären Dermis fehlen völlig, nur die retikuläre Dermis ist betroffen.^{66,69,248} Eine minimale folliculäre Hyperkeratose mit Vakuolisierung der Basalmembran wird von Mascaro et al. beschrieben.¹⁹⁰ Bei einem Patienten konnten 9 Monate nach histologischer Diagnose eines LET in einer erneuten Biopsie für einen DLE typische Veränderungen gefunden werden (u. a. vakuolige Degeneration der dermo-epidermalen Grenzzone).⁶⁹ Lediglich die Epidermis kann fokal begrenzt leicht verschmälert sein.² Veränderungen an der dermo-epidermalen Grenzzone waren inkonsistent, sogar beim einzelnen Patienten.⁶⁹

Untersuchungen der direkten Immunfluoreszenz sind in der Regel negativ.²⁴⁸ Nur bei 2 Patienten zeigten sich in nicht-läsionaler lichtgeschützter Haut granuläre Ablagerungen von IgG und C3 an der Basalmembran.^{43,69}

4.4. Therapie des Lupus erythematoses tumidus

Charakteristisch ist für den LET die spontane Heilung auch ohne lokale oder systemische Therapie.^{69,105} Die von Erich Hoffmann erwähnte Behandlung mit Arsen, Quecksilberpflastern und Finsenbestrahlung fand sich in der Literatur nach 1909 nicht mehr.¹²⁵

Von Kind et al. wurde das gute Ansprechen auf Antimalariamitteln 1992 erwähnt und in der Literatur auch bei den meisten Patienten bestätigt.^{158,248} Eine erste Beschreibung über den erfolgreichen Einsatz von „Nivaquine“ gibt es aber bereits aus dem Jahre

1965.¹⁴ Auch topische oder systemische Glucocorticosteroide zeigten in der Regel gute Erfolge.^{69,248} Zusätzlich erhielten die Patienten Lichtschutz.⁶⁹ Unter der Verdachtsdiagnose eines Sweet-Syndroms verordnetes Dapson führte nicht zum Rückgang der Hautveränderungen.⁶⁹

5. Pathogenese der kutanen Lupus erythematoses

5.1. Photosensitivität/Photobiologie

Bereits Cazenave beobachtete ein häufigeres Vorkommen des „lupus érythémateux“ bei erhöhter Exposition gegenüber Witterungseinflüssen, und die Unverträglichkeit von Patienten mit LE gegenüber Licht und Sonne bemerkte Hutchinson 1888.^{46,131} Anfang dieses Jahrhunderts beschrieb Jadassohn eine Prädisposition bestimmter Berufsklassen sowie eine Prädilektion der lichtexponierten Areale beim LE.¹³⁶ Jesionek äußerte sich 1914 zurückhaltend über die damals populäre Strahlentherapie zur Behandlung des DLE, da er bei zwei Patienten einen Übergang in einen SLE beobachtet hatte, für Höhensonne wurde dies 1921 von Nobl beschrieben und 1922 von Fuhs für Quarzlicht.^{87,140,213} Freund beobachtete von 1920 bis 1929 eine Zunahme der Hautveränderungen im März sowie ein Maximum im Mai/Juni, dies wurde 1924 von Harxthausen bestätigt.^{83,114} Eine Exazerbation nach Besuch von Sonnenstudios wurde 1986 von Stern und 1988 von Tronnier berichtet.^{269,278}

UVA-Strahlung emittiert eine Wellenlänge von 320-400 nm und wird in UVA1 (Wellenlänge 340-400 nm) sowie UVA2 (Wellenlänge 320-340 nm) unterschieden. UVA-Strahlung löst Erytheme erst in hohen Dosen aus, induziert aber die Sofortpigmentierung (Immediate pigment darkening, IPD) sowie die Synthese und Freisetzung von Melanin, welches eine Spätpigmentierung verursacht. UVB-Strahlung liegt im Bereich von 280-320 nm und UVC-Strahlung von 180-280 nm. Die biologische Wirkung von UVB-Strahlung zeigt sich als Erythem 6-24 h nach Exposition und als Spätpigmentierung nach 48-72 h.¹⁸ Eine Bestrahlung mit einer UVB-Dosis, die über der minimalen Erythemdosis (MED) liegt, führt histologisch zu charakteristischen phototoxischen Veränderungen an epidermalen Keratinozyten.⁷⁸ Im Gegensatz zu UVB- konnten bei UVA-Dosen bis 700 J/cm² bei normaler Haut keine histologischen Veränderungen induziert werden. Beim LE verhält sich dies anders.¹⁸³

Bei der Photosensitivität beim Lupus erythematoses sind die Zielstrukturen der Schädigung die Epidermis, die kutanen Blutgefäße sowie die dermalen Mastzellen. In den Blutgefäßen finden sich nach UV-Exposition eher Lupus-unspezifische Veränderungen wie leukozytoklastische und urtikarielle Vaskulitis, Vaskulopathien und Livedo reticularis. Beim kutanen Lupus handelt es sich insgesamt um ein Zusammenspiel UV-induzierter Entzündung, unspezifischer Entzündungsreaktionen und einer spezifischen immunologischen Aktivierung.

Experimentell konnte die Auslösung von Läsionen eines LE durch UV-Strahlung erstmals von R. Baer, J. H. Epstein und M. A. Everett 1965 nachgewiesen werden.^{11,74,75} Als Untergruppe eines kutanen LE mit besonders hoher Lichtsensitivität galt bisher der SCLE, bei denen in 70% der Patienten spezifische Hautveränderungen induziert werden konnten. Dies galt nach anderen Untersuchungen nur für 40% der Patienten mit DLE.²¹⁵ Zurückgeführt wurde dies im wesentlichen auf das Vorhandensein von Anti-Ro-/SS-Antikörpern, die als mit hoher Photosensitivität assoziiert gelten. Durch gezielte Lichtprovokation sowohl mit UVA, UVB als auch mit UVA und UVB kombiniert konnten Lehmann und Kind zeigen, dass der SCLE insbesondere auf kombinierte UVA-/UVB-Bestrahlung ansprach (zu 53%), wo hingegen UVB allein nur in 33% und UVA nur in 14% spezifische Hautveränderungen auslösen konnten.^{156,157,183} Es konnte gezeigt werden, dass Fibroblasten von Patienten mit LE eine erhöhte Zytotoxizität nach Bestrahlung mit UVB und UVC zeigten, die nicht allein auf DNS-Reparaturdefekte zurückgeführt werden konnte. Eine erhöhte Zytotoxizität wiesen ebenfalls Keratinozyten von Patienten mit LE auf.⁸⁸ Im Tiermodell und in Zellkulturen gelang Norris et al. der Nachweis, dass die UV-Exposition von Keratinozyten die Bindung von Antikörpern an Ro, La und RNP verstärkt.^{21,214} Dies konnte auch von Golan et al. für photosensitive Patienten mit LE bestätigt werden.¹⁰³

5.2. Entzündungsmediatoren und Zytokine

Das UV-induzierte Erythem wird durch Eikosanoide, vasoaktive Mediatoren, Neuropeptide und Zytokine hervorgerufen, die vor allem von Keratinozyten, Mastzellen und Endothelzellen freigesetzt werden. Spezifisch konnte dies für das mit UVB provozierte Erythem gezeigt werden: hier fand sich eine Induktion von Arachidonsäure, Prostaglandin E₂ und Prostaglandin F₂ α durch die Keratinozyten sowie des Histamins

der Mastzellen. In der papillären Dermis führte UVB zur Freisetzung des Vasodilatators Prostazyklin.

Bei UVA zeigte sich eine andere Verteilung der Entzündungsmediatoren: Arachidonsäure, Prostaglandin E2 und Prostaglandin F2 α aus Endothelzellen als auch Histamin konnten nachgewiesen werden. In der Epidermis wird Interleukin-1 und TNF- α freigesetzt, wobei UVB die Interleukin-1 Transkription aktiviert und damit die Spiegel an zirkulierendem Interleukin-1 erhöht. Durch UVB-Strahlung wird ebenfalls die Freisetzung von Interferon- α aus Keratinozyten verstärkt oder TNF- α wird von Mastzellen durch UVB-induzierte Degranulation freigesetzt. Sowohl Interleukin-1 als auch TNF- α führen zur Expression von Adhäsionsmolekülen. Die Keratinozyten selbst setzen nach Bestrahlung IL-6 frei.

UV-Strahlung hat auch immunsuppressive Effekte: es kommt durch toxische Effekte und Zytokin-induzierter Emigration zur Depletion von Langerhans-Zellen, als immunsuppressive Mediatoren fungieren TNF- α und Interleukin-10, letzteres führt auch zur Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies in Keratinozyten.

5.3. Autoantikörper

Sowohl beim SCLE als auch beim NLE und beim lichtempfindlichen SLE sind Anti-Ro/SS-A-Antikörper und manchmal auch Anti-La/SS-B-Antikörper eng mit der Photosensitivität assoziiert.^{205,262} Beim neonatalen Lupus erythematoses finden sich sogar bei fast 100% der Patienten Anti-Ro/SS-A- oder Anti-La/SS-B-Antikörper.³⁴ Diese Assoziation ist beim SCLE schwächer bezüglich der Anti-Ro/SS-A-Antikörper, und es findet sich eine große Variabilität.²⁵⁹ Die Untergruppen der Anti-Ro/SS-A-Antikörper mit 52 und 60 kD sind aber weder für die Organbeteiligung noch für eine spezifische Erkrankung typisch.¹⁹³ Hierbei reagieren die Anti-Ro-spezifischen Antikörper bei 60 kd mit konformationalen Determinanten, bei 52 kd mit linearen Determinanten und bei 47 kd in Einzelfällen mit konformationalen Determinanten, den Calreticulin-Antikörpern.

Bennion et al. konnten im Mausmodell zeigen, dass die IgG Untergruppen nicht mit klinischen Unterschieden bei Patienten mit NLE einhergingen.¹⁹ Bei der IgG-Ablagerung von Anti-Ro-Autoantikörper handelt es sich vornehmlich um IgG1. Es wird vermutet, dass IgG1 während der Schwangerschaft einer Mutter mit LE für die Ausbildung eines

Herzblocks oder von Hautveränderungen beim Fetus oder Neugeborenen verantwortlich ist.^{35,173,174,177}

Den Unterschied zum DLE, bei dem nur ungefähr 25% der Patienten Anti-Ro/SS-A-Antikörper aufweisen, untersuchten David-Bajar et al.: Zwar ließen sich an der dermo-epidermalen Grenzzone Immunablagerungen zeigen, diese entsprachen aber nicht den spezifischen IgG-Ablagerungen beim SCLE.⁶⁵ Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Lee et al.: Bei den Patienten mit DLE, die Anti-Ro/SS-A-Antikörper aufwiesen, fanden sich substantielle Unterschiede: Eine Präzipitation konnte nicht nachgewiesen werden, die Anti-Ro/SS-A-Antikörper fanden sich nur niedrigtitrig, und im Blot zeigten 12 von 14 Patienten auch andere, unspezifische Antikörper.⁶⁵ Daher wird vermutet, dass andere als Anti-Ro/SS-A-Antikörper an der Pathogenese des DLE beteiligt sind. Die Ablagerungen von Antikörpern an der dermo-epidermalen Grenzzone beim DLE (mittels direkter Immunfluoreszenz sichtbar gemacht) finden sich in den Läsionen erst nach einigen Wochen, eine direkte pathogenetische Bedeutung wird daher angezweifelt.

5.4. Apoptose

Eine gesteigerte Apoptose scheint neueren Untersuchungen zufolge eine Rolle in der Pathogenese verschiedener Hauterkrankungen zu spielen.²³⁹ Grundlegende Untersuchungen dazu beim LE führten Casciola-Rosen et al. 1994 durch.^{44,45} Sie konnten nach UV-Bestrahlung von Keratinozyten eine Kompartimentalisierung an der Zelloberfläche von spezifischen nucleosomen Bestandteilen einschließlich der ribonukleären Proteine nachweisen.^{45,244} Speziell für den Lupus erythematoses wurde dies nachfolgend von mehreren Arbeitsgruppen untersucht.^{1,52,210} Bei Patienten mit Lupus konnte eine gesteigerte Apoptose nachgewiesen werden.⁷³ Ein spezifisches 40kD U1-RNP-Fragment wurde dabei an zytoplasmatischen Zelloberflächen generiert.⁴⁵ In einem Mausmodell für den SLE konnte gezeigt werden, dass die gestörte Apoptose wahrscheinlich auf der Mutation von FAS oder gld Genen beruht.^{209,271}

6. Material und Methoden

6.1. Auswahl der Patienten

Anhand der in der Universitätshautklinik Düsseldorf vorliegenden Krankenakten sowie der Ergebnisse der UV-Provokationen und der histopathologischen Befunde wurden alle Patienten von 1984 bis 1999 identifiziert, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt klinisch oder histologisch die Diagnose eine Lupus erythematoses tumidus gestellt oder erwogen wurde. Dies waren ungefähr 60 Patienten.

Alle diese Patienten wurden mit den wichtigsten klinischen, serologischen, histologischen und photobiologischen Daten in eine Datenbank (Access 6.0, Microsoft) aufgenommen. Die Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel 7.0. Nach ausführlicher Diskussion und anhand der Literatur wurden Kriterien erstellt (Tabelle 4), die die Mindestanforderungen für die Diagnose eines Lupus erythematoses tumidus darstellen. Alle Patienten, bei denen entweder klinisch, photobiologisch oder histologisch eine andere Differentialdiagnose wahrscheinlicher war, wurden ausgeschlossen. Dadurch reduzierte sich die Anzahl der Patienten auf 40. Dies entspricht ca. 16% des gesamten Patientengutes der Kollagenosen-Sprechstunde von 250 Patienten. Alle Patienten mit einem LET waren Kaukasier, wie 95% der oben genannten 250 Patienten.

6.2. Histopathologische Untersuchung

Von allen 40 Patienten lagen Hautproben aus unbehandelten, primären Läsionen vor. Für 28 von 40 Patienten existierten ebenso Hautproben, die nach experimenteller UV-Provokation und nachfolgender Entwicklung von Hautveränderungen genommen worden waren. Für alle diese Untersuchungen lag eine Einverstandniserklahrung der Patienten vor. Es wurden sowohl mit Hamatoxyllin-Eosin gefärbte Preparate als auch mit kolloidalem Eisen gefärbte, in 10% Formalinlösung fixierte Preparate untersucht. Die direkte Immunfluoreszenz wurde bisher nur bei 5 Patienten untersucht, dabei wurden standardisierte Methoden verwendet.

6.3. Laboruntersuchungen und Antikörperdiagnostik

Von allen Patienten lagen sowohl Routineparameter wie das Differentialblutbild, die Transaminasen, Nierenwerte und Elektrolyte und Entzündungsparameter als auch Rheumafaktor, Immunglobuline und Komplementfaktoren vor. In der Regel wurden das Differentialblutbild sowie die Routineserumparameter, CRP und Rheumafaktor mindestens halbjährlich untersucht, bei Patienten mit systemischen Therapien monatlich bis zweimonatlich. Ebenso wurde bei allen Patienten mindestens einmal jährlich das Vorhandensein antinukleärer Autoantikörper untersucht.

Hierbei wurde eine standardisierte indirekte Immunfluoreszenztechnik von Sanofi-Pasteur, Chaska, USA, verwendet, die mit kommerziellen HEp-2-Zellen arbeitet. Ein Titer von größer als 1:160 wurde im Vergleich mit gesunden Kontrollen als pathologisch betrachtet. Mittels standardisiertem ELISA der Firma DPC Biermann, Bad Nauheim, wurden anti-ds-DNS-Antikörper, Anti-Ro/SS-A-, Anti-La/SS-B-, Anti-U1 RNP-, Anti-SCL 70-, Anti-Jo1-Antikörper sowie Anti-Cardiolipin-Antikörper untersucht. Die Immunglobuline IgM, IgG und IgA, die Komplementfaktoren C3 und C4, das C-reaktive Protein und der Rheumafaktor wurden am Nephelometer mittels standardisiertem Protokoll der Firma Behring Diagnostics, Marburg, untersucht.

6.4. UV-Provokation

Die UV-Provokationstestungen wurden von Claudia Oslislo nach der in der Universitäts-Hautklinik Düsseldorf entwickelten Methode durchgeführt und in einer gesonderten Dissertation ausführlich dargelegt.¹⁸³ Als Lichtquelle für die UVA-Provokation diente eine UVA1 Sellas 2000 Einheiten Hochdruck Metallhalidlampe mit einer Wellenlänge von 340-440 nm (Sellas Medizinische Geräte, Gevelsberg). Die UVB-Testung wurde mit einer UV-800 Einheit mit fluoreszierenden Lampen Phillips TL 20 W/12 (Waldmann, Villingen/Schwenningen) durchgeführt. Für die Photoprovokation wurden 4x5 cm große Areale nicht-läsionaler Haut am oberen Rücken mit einzelnen Dosen von 100 J/cm² und/oder 1,5 MED UVB an drei aufeinanderfolgenden Tagen bestrahlt. Die Testareale wurden bis zu 4 Wochen nach der letzten Bestrahlung nachbeobachtet. Die Kriterien für eine positive UV-Provokationstestung beinhalteten das Auftreten von klinisch dem LET ähnelnden Läsionen, die Vereinbarkeit des

histopathologischen Befundes mit LE und den Verlauf des Auftretens, d. h. die langsame Entwicklung der Hautveränderungen und eine Persistenz von Tagen bis Wochen. Keiner der Patienten erhielt eine systemische Medikation während der Bestrahlung.

6. 5. Statistik

Für die Untersuchung der Geschlechterverteilung auf signifikante Unterschiede des LET zu der Kontrollgruppe der Patienten aus der Kollagenosensprechstunde wurde der Fischers Exact Test verwandt. Um Unterschiede bezüglich des Alters bei Erstmanifestation zwischen Männern und Frauen zu beurteilen kam der T Test zu Anwendung. Als Konfidenzintervall wurde 95% gewählt. Ein $p < 0,2$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

7. Kriterien für die Diagnose eines Lupus erythematoses tumidus

Folgende Kriterien wurden als unabdingbar für die Diagnose eines LET betrachtet:

1. Klinik: erythematöse, urtikarielle Plaques, häufig an sonnenexponierten Arealen, die ohne Narbenbildung abheilen.

2. Histopathologie: 1. Perivaskuläres und periadnexielles lymphozytäres Infiltrat mit vereinzelt Neutrophilen. 2. Keine epidermale Beteiligung oder Veränderungen an der dermo-epidermalen Grenzzone sowie der Nachweis von interstitiellen Mucinablagerungen.

3. UV-Provokation: bei 70% der Patienten UV-induzierbare Hautläsionen, die klinisch und histologisch für einen LET spezifisch sind.

4. Therapie: Gelegentlich kommt es, vor allem im Winter, zur spontanen Remission. Konsequenter Lichtschutz (Meidung von UV-Exposition und Applikation von breitbandigen Lichtschutzfiltern mit hohem Schutzfaktor) können Induktion und

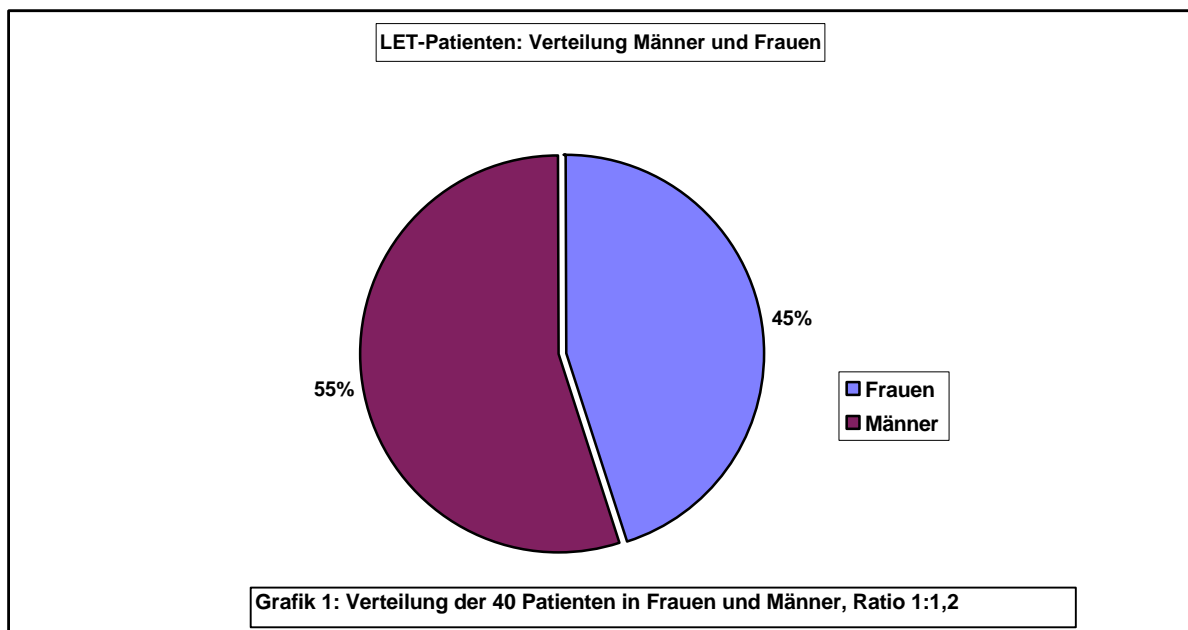
Exazerbation des LET verhindern. Unter der Gabe von topischen Steroiden und/oder Antimalariamitteln deutliche Besserung. Chronisch-rezidivierender Verlauf.

8. Ergebnisse der klinischen Daten von 40 Patienten mit Lupus erythematodes tumidus

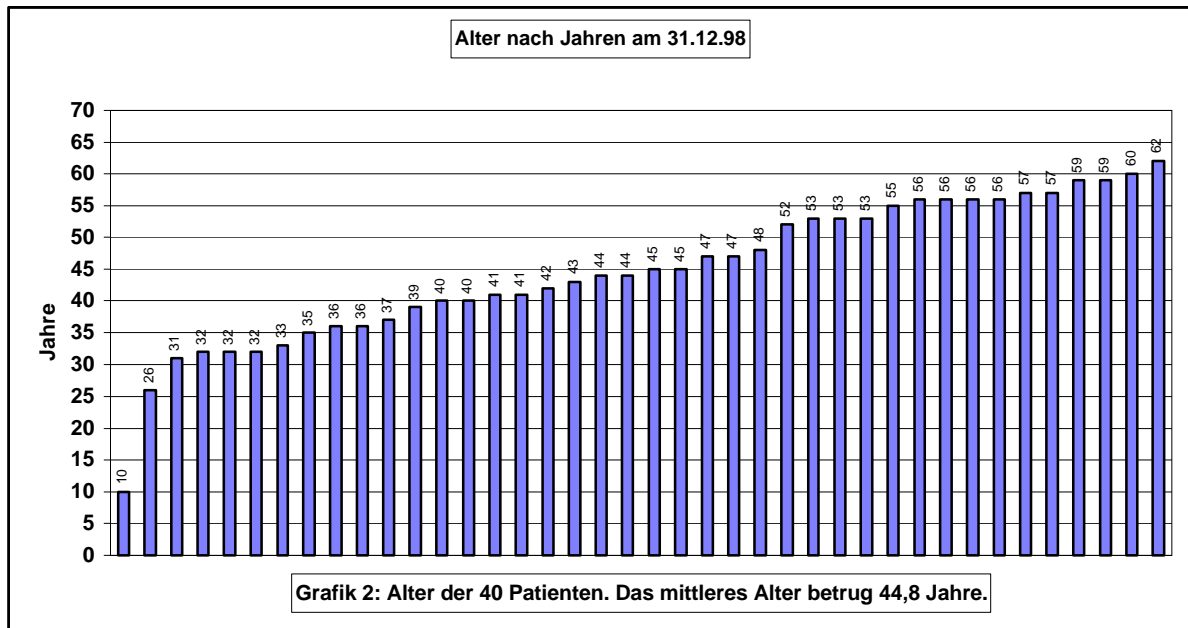
Eine tabellarische Zusammenstellung der einzelnen Patienten findet sich in Tabelle 1.

8.1. Epidemiologie

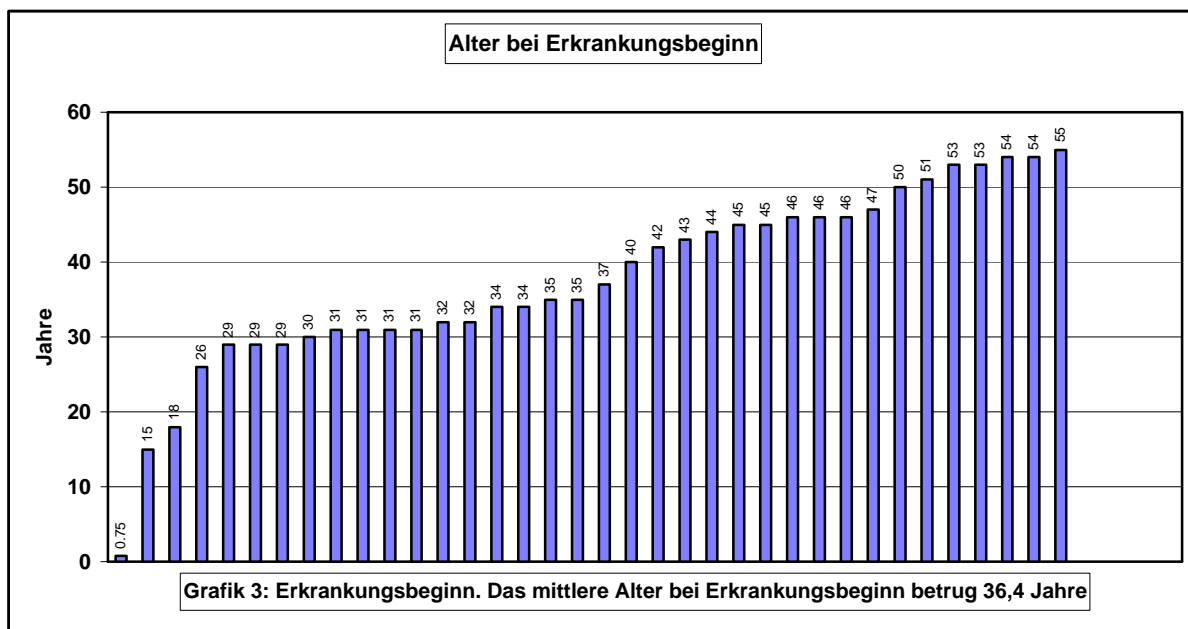
Die Untersuchung ergab einen Anteil von Patienten mit LET von 16% am gesamten Krankengut der Kollagenosen-Sprechstunde der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität von 250 Patienten (Vergleichsgruppe). Alle von uns untersuchten Patienten mit LET waren Kaukasier. 22 Patienten waren Männer und 18 Frauen, das entspricht 55% zu 45% (Grafik 1). Im Vergleich zur Kontrollgruppe von 214 Patienten (66 Männer und 148 Frauen) zeigt dies einen signifikanten Unterschied im Mann:Frau-Verhältnis ($p < 0,003$, Fishers Exact Test).



Das mittlere Alter der Patienten betrug 1999 44,8 Jahre und reichte von 10 bis zu 62 Jahren (Grafik 2).

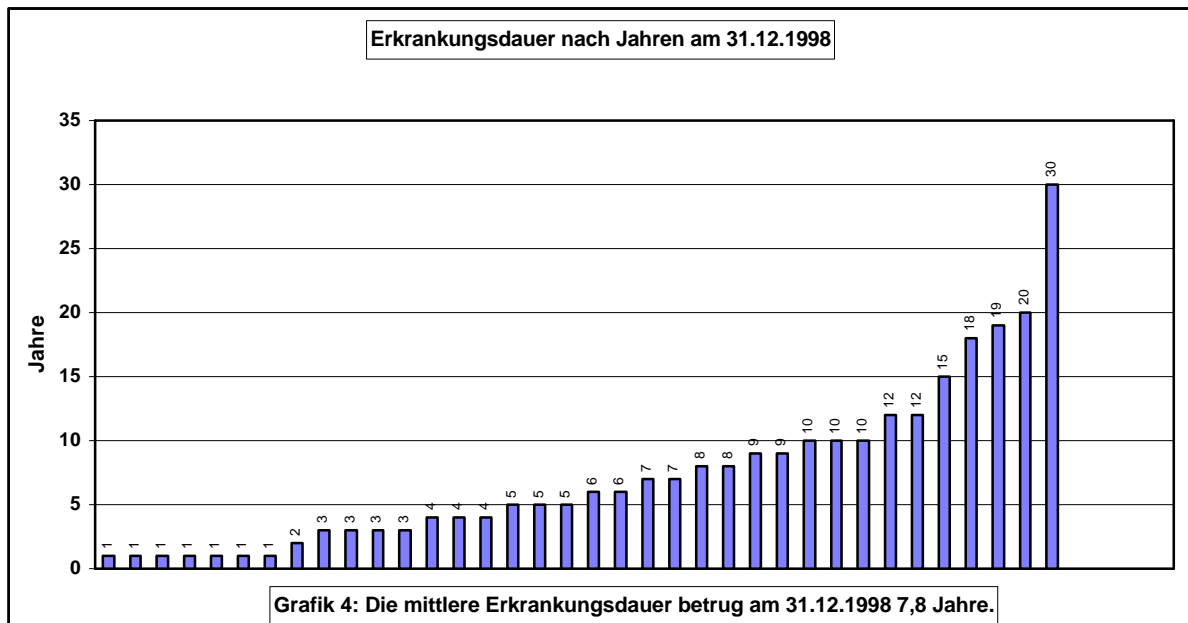


Das mittlere Alter bei Beginn der Erkrankung betrug 36,4 Jahre und reichte von 9 Monaten bis zu 54 Jahren (Grafik 3).

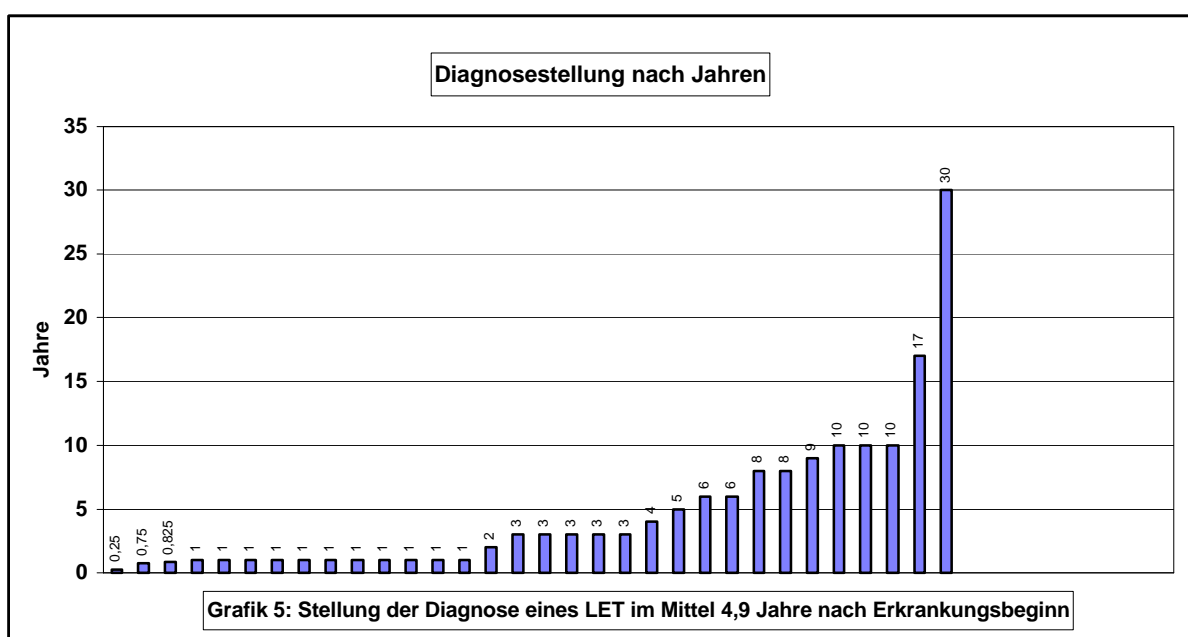


Am 31.12.1998 betrug die mittlere Erkrankungsdauer 7,8 Jahre (Frauen 8,6 Jahre, Männer 7,1 Jahre) und die mittlere Zeit vom Erkrankungsbeginn bis zur

Diagnosestellung 4,9 Jahre, reichte aber von wenigen Monaten bis zu 30 Jahren (Grafik 4). Zwischen Männern und Frauen gab es beim Erkrankungsbeginn keine signifikanten Unterschiede ($p=0,508$, Fishers Exact Test), jedoch scheint bei Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 34,9 Jahren die Erkrankung früher einzusetzen als bei Männern mit 37,5 Jahren.

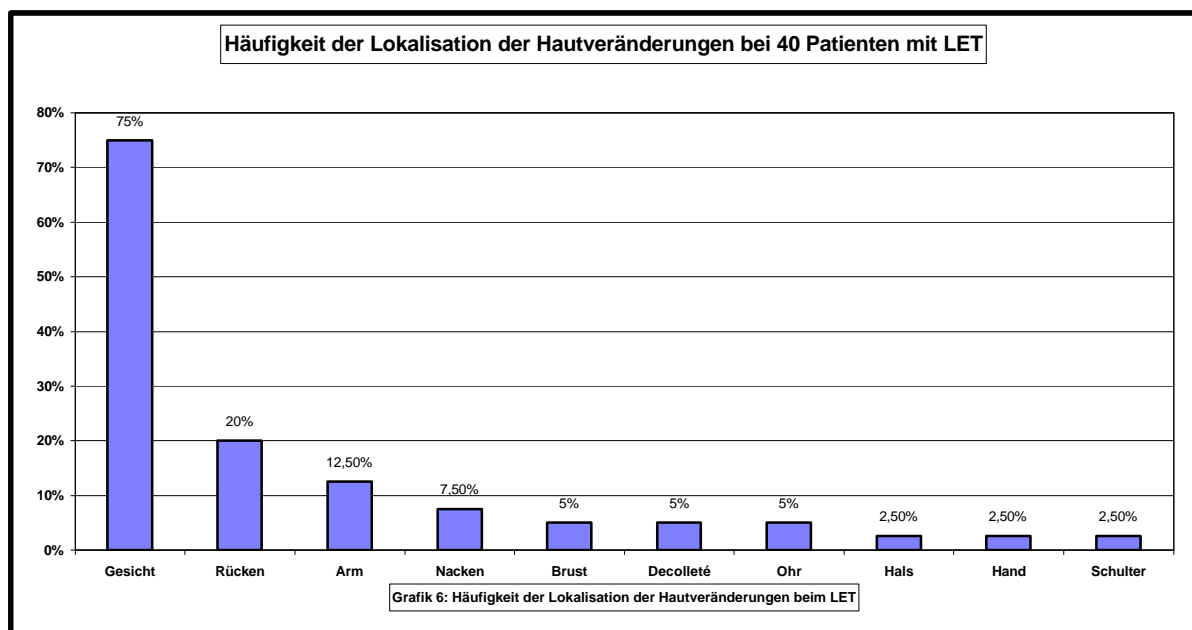


Die Stellung der Diagnose eines LET nach Erkrankungsbeginn betrug zwischen 3 Monaten und 30 Jahren, im Mittel 4,9 Jahre (Grafik 5).



8.2. Klinik

Das klinische Erscheinungsbild des LET besteht aus nicht vernarbenden, erythematösen, urtikariellen Plaques ohne epidermale Beteiligung, die einzeln oder multipel auftreten können. Im allgemeinen sind die lichtexponierten Areale betroffen, das Gesicht, der obere Rücken, das Décolleté, die Schultern und die Streckseiten der Arme (Grafik 6). Hautveränderungen unterhalb der Taille traten nur bei einem einzelnen Patienten auf.



Der Verlauf ist wechselnd, die Läsionen können spontan in Tagen oder Wochen verschwinden, häufig ist aber ein chronisch rezidivierender Verlauf. Zwei von 40 Patienten zeigten zusätzlich im Verlauf ihrer Erkrankung für einen diskoiden Lupus erythematodes typische Hautveränderungen. Eine vernarbende Alopezie oder Schleimhautläsionen traten bei keinem einzelnen Patienten auf. Keiner der Patienten zeigte einen Übergang zum SLE oder erfüllte mehr als 4 ARA-Kriterien (siehe Tabelle 1).

8.3. Analyse der Labordaten

Die Routinelaborparameter zeigten bei allen 40 untersuchten Patienten über den Zeitraum der Beobachtung keine gravierende pathologisch Auffälligkeiten. Eine

vorübergehende Leukopenie fand sich bei einem untersuchten Patienten (2,5%) und eine geringgradige Thrombozytopenie bei 3 Patienten (7,5%). Ein vorübergehender Anstieg des Serum-Kreatinins im Bereich bis 1,6 mg/dl (Norm 0,7-1,3 mg/dl) war bei 5 Patienten (12,5%) auffällig, eine dann durchgeführte Kreatinin-Clearance zeigte aber nie pathologische Werte. Persistierende Transaminasenerhöhungen oder Elektrolytverschiebungen zeigten sich bei keinem Patienten, ebenso keine pathologische Erhöhung der Blutzuckerwerte. Ein vorübergehend erhöhter Rheumafaktor fand sich bei 2 Patienten (5%). Das C-reaktive Protein war bei 12 Patienten (30%) zeitweise erhöht. Die Immunglobuline IgG und IgM waren bei 3 Patienten (7,50%) erhöht, IgA bei 4 Patienten (10%). Bei wiederholt erhöhten Immunglobulinen wurde eine Immunfixationselektrophorese im Serum und im Urin durchgeführt, diese ergab während des Beobachtungszeitraumes nie einen Anhalt für eine Paraproteinämie. Interessanterweise zeigten 11 Patienten (27,5%) während des Untersuchungszeitraumes eine Erniedrigung des Komplementfaktors C3, für den Komplementfaktor C4 war dies nur bei 2 Patienten (5%) der Fall.

8.4. Analyse der Autoantikörper

Eine pathologische Erhöhung der antinukleären Antikörper mit einem Titer von \geq 1:160 konnte bei 4 Patienten (10%) nachgewiesen werden. Diese Patienten zeigten ein feingranuläres Muster in der Immunfluoreszenz, lediglich bei einem Patienten war das Muster homogen. Bei zwei Patienten (5%) waren positive anti-Ro/SS-A- und anti-La/SS-B-Antikörper auffällig. In niedriger Serumkonzentration waren anti-ds-DNS-Antikörper bei einem Patienten (2,5%) vorhanden. Negativ waren anti-U1-RNP-, anti-Sm-, anti-Scl70- und anti-Jo1-Antikörper. Positive Anticardiolipin-Antikörper sowohl der Klasse IgG als auch IgM waren bei 4 Patienten (10%) vorhanden, allerdings immer nur gering erhöht. Die Untersuchung der ANCA Spezifitäten PR3 und MPO zeigte nie einen auffälligen Befund.

9. Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung

9.1. Histopathologie

Von allen 40 Patienten lagen Hautproben aus primären Läsionen vor, für 28 Patienten ebenfalls aus UVA und/oder UVB induzierten Läsionen. In allen untersuchten Biopsien fand sich ein perivaskuläres und periadnexielles lymphozytäres Infiltrat mit wechselnder Intensität, zum Teil bandförmig angeordnet. In wenigen Fällen konnten zusätzlich Neutrophile im Infiltrat beobachtet werden, dies scheint insbesondere für UV-provozierte Läsionen zu gelten und ist Gegenstand weiterer Untersuchungen. In allen Hautproben konnte Mucinablagerung zwischen den Kollagenfasern mittels der kolloidalen Eisenfärbung dargestellt werden. Zusätzlich fand sich ein subepidermales Ödem. In keiner untersuchten Hautprobe fanden sich Veränderungen an der dermo-epidermalen Grenzzone. Eine epidermale Beteiligung konnte bei den primären Läsionen nicht beobachtet werden. Einzelne UV-provozierte Läsionen zeigten eine Hyperkeratose, eine leichte epidermale Hyperplasie und sogenannte „sunburn cells“.

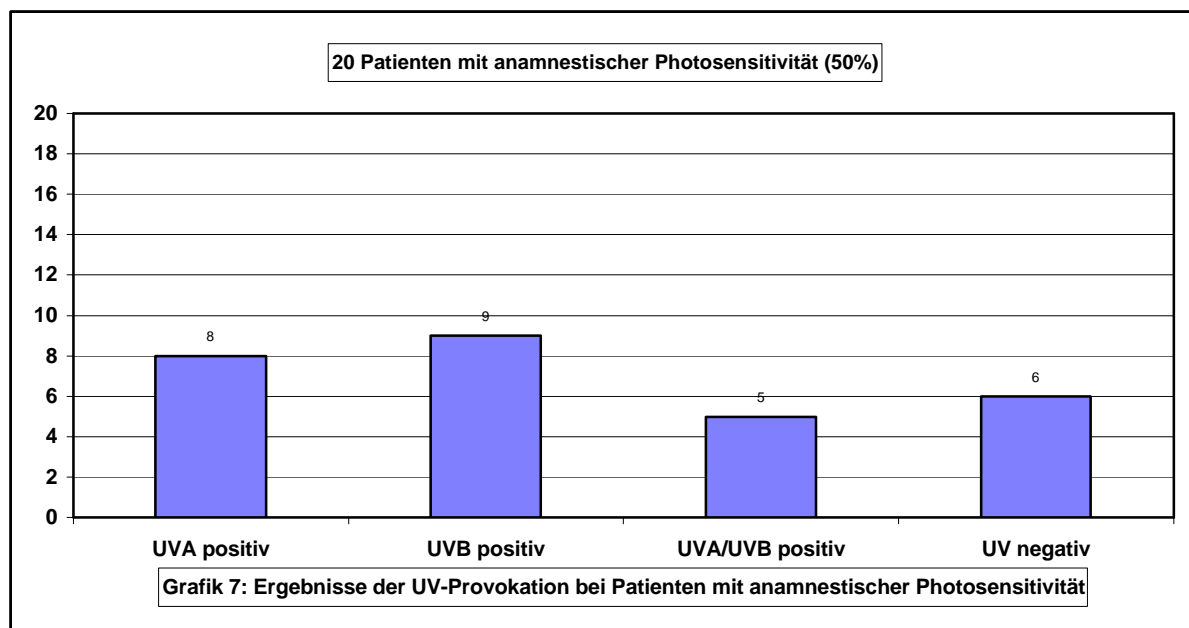
9.2. Immunpathologie

Bisher liegen nur für 5 der 40 Patienten Untersuchungen der direkten Immunfluoreszenz vor. Bei keinem dieser Patienten wurden Ablagerungen der Immunglobulinen IgG, IgM und IgA oder der Komplementfaktoren C3 und C4 beobachtet. Dies gilt sowohl für primäre als auch für photoprovozierte Läsionen. Untersuchungen weiterer Patienten sind vorgesehen.

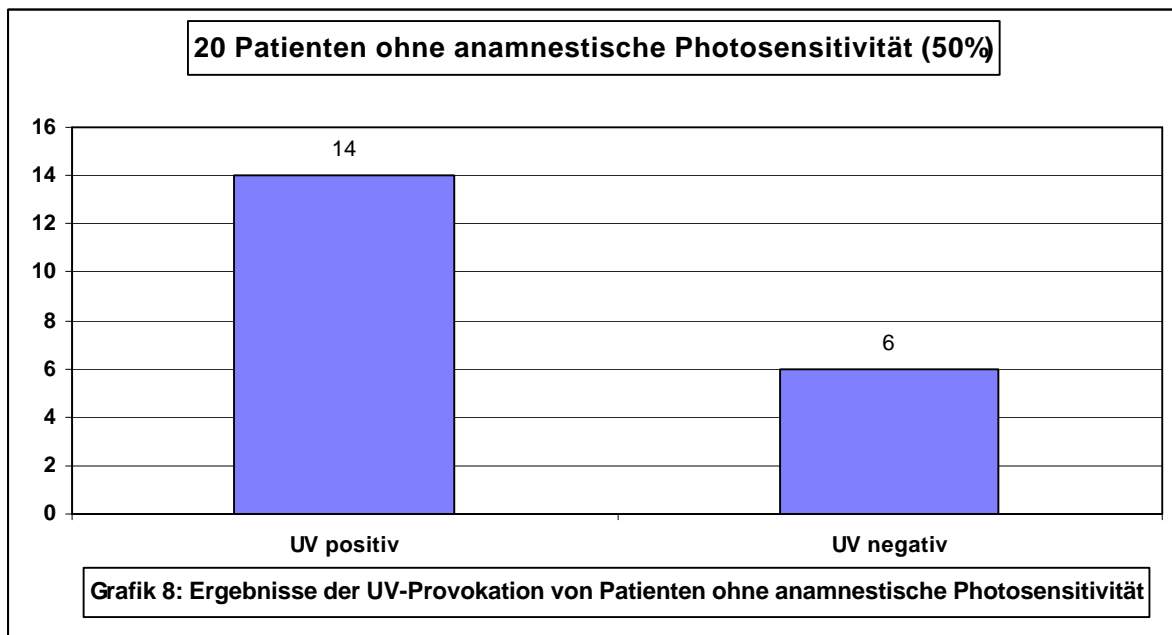
10. Photobiologie des LET

Auffällig bei der UV-Provokation von Patienten mit einem LET ist - im Gegensatz z. B. zur polymorphen Lichtdermatose - die langsame Entwicklung von Hautveränderungen, teilweise über mehrere Wochen, und die längere Persistenz. Die meisten untersuchten Patienten reagierten auf eine kombinierte UVA-/UVB-Bestrahlung. Dies steht im Gegensatz zu früheren Untersuchungen.^{157,292} Im allgemeinen trat wenige Tage nach

Beginn der UV-Exposition ein Erythem im Testareal auf. Dem folgten klinisch und histologisch charakteristische Läsionen eines LET. Diese UV-provozierten Läsionen konnten bei 70% der Patienten induziert werden. Hierbei reagierten 56% auf eine kombinierte UVA-/UVB-Bestrahlung positiv, 40% auf eine reine UVA-Bestrahlung und 38% auf UVB. Eine anamnestische Lichtempfindlichkeit wurde von 50% der Patienten angegeben, und von diesen zeigten 80% eine pathologische Reaktion in der Testung: 8 Patienten (40%) reagierten positiv auf UVA, 9 Patienten (45%) auf UVB und 5 Patienten (25%) auf UVA-/UVB-Bestrahlung (Grafik 7).



Bei Patienten, die eine Photosensitivität in der Anamnese verneinten, konnten trotzdem in 70% der Testungen positive Reaktionen induziert werden, davon bei 8 Patienten (40%) auf UVA, ebenfalls 8 Patienten (40%) auf UVB und 5 Patienten (25%) auf UVA/UVB-Bestrahlung. 6 Patienten reagierten negativ auf alle UV-Provokationen (Grafik 8). Grundsätzlich sind die anamnestischen Angaben über Photosensitivität kritisch zu sehen und experimentell zu überprüfen. Auffällig war die Korrelation von experimentell nachweisbarer Photosensitivität und dem Vorhandensein niedrigtitriger antinukleärer Antikörper.



11. Verlauf der Erkrankung und Ergebnisse der Analyse angewandter Therapien

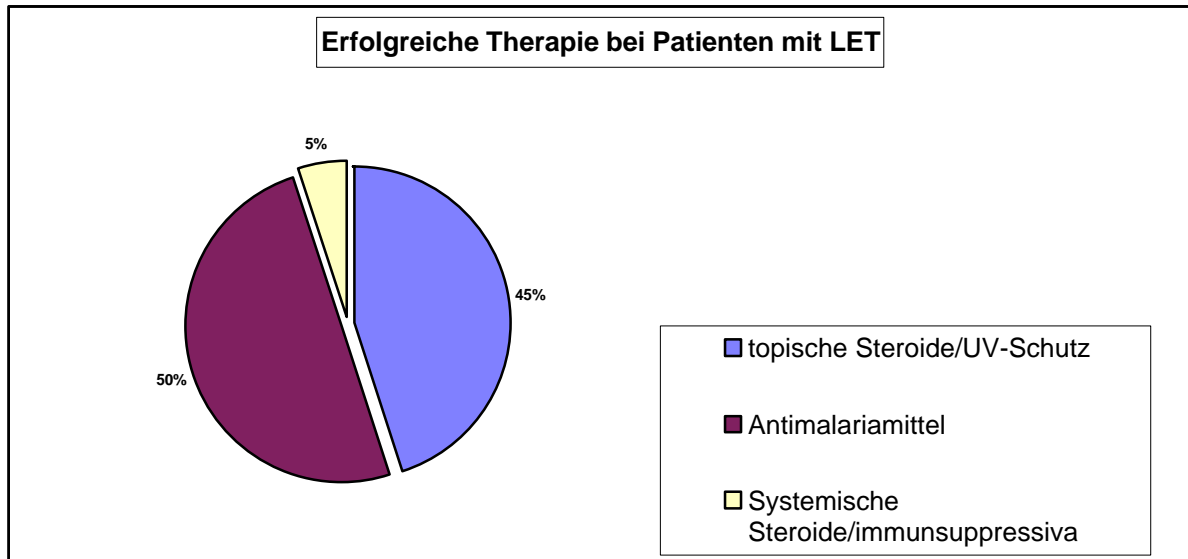
11.1. Verlauf der Erkrankung

Die längste Erkrankungsdauer bestand mit 30 Jahren bei einem Patienten. In der Regel betrug die Erkrankungsdauer bis 1999 weniger als 6 Jahre. Der jüngste Patient hatte bereits im Alter von 9 Monaten die ersten spezifischen Hautveränderungen gezeigt und litt 1999 im Alter von 10 Jahren noch immer an einem chronisch-rezidivierenden LET.¹⁶⁸ Die Hautveränderungen traten im allgemeinen verstärkt im Frühjahr und Sommer auf, was der stärkeren UV-Exposition entspricht. Einzelne Patienten berichteten, sogar bei Sonnenexposition hinter Fensterglas eine Exazerbation ihrer Hautveränderungen zu erfahren, dies deutet auf eine Beteiligung von UVA an der Induktion der Läsionen hin (wie für 40% der Patienten gezeigt werden konnte).

11.2. Therapie

Bei 45% der Patienten war eine lokal vorbeugende Behandlung mit starkem Lichtschutz (Anthelios XXL LSF 60+), einzeln oder kombiniert mit topischen Steroiden, ausreichend und führte zur Restitutio ad integrum. Die durch Lokalthérapeutika nicht ausreichend behandelten Patienten (55%) erhielten Antimalariamittel, in der Regel 250

mg Resochin/die (Chloroquin, entsprechend 3,5 bis 4 mg/kg Körpergewicht) und bei Unverträglichkeit oder mangelndem Ansprechen, welches bei 2 der behandelten Patienten (5%) der Fall war, 400 mg Quensyl/die (Hydroxychloroquin, entsprechend 6 bis 6,5 mg/kg Körpergewicht) (Grafik 9).



Vor Einleitung der Therapie und in 6monatigen Abständen wurden die mit Antimalariamitteln behandelten Patienten ophthalmologisch untersucht. Dabei wurde eine Funduskopie, eine Perimetrie, ein Test auf Farbsehen und eine Elektrooculographie durchgeführt. Keiner der von uns mit Antimalariamitteln therapierten Patienten zeigte okuläre Nebenwirkungen. Ebenso kam es unter Therapie nie zu auffälligen Veränderungen des Blutbildes, der Leber- oder Nierenwerte. Bei 2 Patienten waren die oben genannten Therapien erfolglos, beide erhielten zusätzlich systemische Glucocorticosteroide und/oder andere Immunsuppressiva wie z. B. Dapson, die zu einer Abheilung der Hautveränderungen führten.

12. Diskussion der Differentialdiagnosen des Lupus erythematodes tumidus

12.1. Diskoider Lupus erythematodes

Im Unterschied zum DLE und auch zum SCLE zeigt der LET einen höheren Anteil an männlichen Erkrankten. Der Beginn der Erkrankung stimmt mit den vorliegenden Daten für den diskoiden Lupus erythematodes überein.³⁷

Der Unterschied des LET zum DLE zeigt sich klinisch in mehreren Aspekten: Die für den DLE charakteristische Vernarbung und Atrophie tritt beim LET nicht auf, auch nicht bei Patienten mit einem chronisch-rezidivierenden Verlauf.^{167,247} Ebenso lässt sich beim LET keine für den DLE typische adhärente hyperkeratotische Schuppung und kein „follicular plugging“ finden.

Histologisch findet sich im Frühstadium eines DLE eine lamelläre bis kompakte Hornschicht und eine vakuolige Degeneration der dermo-epidermalen Grenzzone.⁶⁶ Gleichzeitig zeigen sich zum Teil dichte, bandartige, primär lymphozytäre Infiltrate in der oberen Dermis, die perivaskulär und periadnexiell angeordnet sind.^{12,54,66} Auch Makrophagen und vereinzelt Plasmazellen können auftreten. In voll entwickelten Läsionen kann es zum Auftreten von Hornpfröpfen in den Follikeln und zu einer Atrophie der Epidermis oder Akanthose kommen, die Basalmembran kann verdickt sein und das Infiltrat aus vorwiegend T-Lymphozyten konzentriert sich um den oberen und tiefen Gefäßplexus, oder kann auch bis in die tiefe retikuläre Dermis und Subkutis reichen.^{66,153} Auch „colloid bodies“, Teleangieektasien und Fibrosierung und - von David-Bajar et al. beschrieben - Mucinablagerungen können vorkommen.⁶⁶ Histopathologisch lässt sich der LET gut abgrenzen: weder eine fokale Hyperkeratose noch eine epidermale Atrophie, dermo-epidermale Veränderungen, eine vakuolige Degeneration oder eine Verdickung der Basalmembran wie beim DLE ist beim LET zu finden.^{2,12,66} Die homogene, eosinophile Anfärbung einzelner Keratinozyten („colloid bodies“) wird häufig beim DLE und beim SCLE gefunden, tritt aber beim LET unseren Untersuchungen zufolge nicht auf.

Photosensitiv sind nur ungefähr 42% der Patienten, sowohl im UVA- als auch im UVB-Bereich oder kombiniert.^{183,215} Hierbei ist das langsame Auftreten von ersten UV-induzierten Hautveränderungen nach mehreren Tagen typisch, die Abheilung kann bis zu mehreren Monaten dauern. Neben UV-Exposition können auch andere unspezifische Reize wie Kälte, in Einzelfällen auch Infektionen oder Medikamente einen DLE auslösen. Ein Übergang zur systemischen Form fand sich nur bei etwa 5% der Patienten, vorwiegend in Form von Arthralgien.²⁸³ In einer Untersuchung von Rowell et al. entwickelte keiner der untersuchten 120 Patienten mit einem DLE während eines 5jährigen Untersuchungszeitraums eine systemische Beteiligung.¹⁶ Umgekehrt zeigten ca. 13% von 353 Patienten mit SLE Hautveränderungen im Sinne eines DLE während des Krankheitsverlaufes.¹²⁰ Der Lupusbandtest kann im Einzelfall für die Diagnosestellung eines DLE hilfreich sein: ein positiver Lupusbandtest in einer

Hautprobe eines DLE hatte nach George et al. eine positive Aussagekraft von 95%, aber zum Ausschluß nur eine negative Aussagekraft von 32%.⁹¹ Die direkte Immunfluoreszenz ist in läsionaler Haut zu 70-90% positiv, wobei insbesondere IgG, IgM und C3 an der dermo-epidermalen Grenzzone gefunden wurden.⁶⁴ Beim DLE sind die Immunablagerungen häufig granulär oder dicht, vorwiegend an der dermo-epidermalen Grenzzone, aber auch um Blutgefäße.⁶⁶ David-Bajar et al. konnten 1992 zeigen, dass zwar das Vorkommen von Immunablagerungen an der dermo-epidermalen Grenzzone beim DLE häufig ist, aber nicht die spezifischen IgG-Ablagerung zeigt, die beim SCLE gefunden wurde.⁶⁵ Außerdem finden sich diese Ablagerungen in genuiner oder UV-provozierter läsionaler Haut erst mehrere Wochen nach Auftreten der Hautveränderungen.^{64,66} Gleichzeitig wurden auch noch andere Immunablagerungen in der Epidermis gefunden, u. a. der „membrane attack complex“, Fragmente der Komplementfaktoren C5 bis C9.¹⁸⁸ Im Gegensatz dazu zeigen alle bisher vorliegenden Untersuchungen disbezüglich beim LET negative Ergebnisse. Im vorwiegend T-zellulären (CD4+ Zellen) Infiltrat des DLE konnten aktivierte (HLA-DR+) T-Lymphozyten von mehreren Gruppen nachgewiesen werden.^{242,268,297} Die Expression des Adhäsionsmoleküls ICAM-1 zeigt sich vor allem in und um die Basalzellschicht oder in enger Assoziation mit intraepidermalen Lymphozyten.^{169,268} Mit dem monoklonalen Antikörper 27E10, einem Marker für die Aktivierung und Differenzierung von Makrophagen, zeigte sich eine starke, bandförmige Anfärbung der suprabasalen und oberflächlichen Keratinozyten beim DLE.¹⁶⁹ Dies könnte auf eine spezifische Form der Keratinozytenaktivierung und -differenzierung hindeuten, die dem epidermalen T-Zell-Infiltrat vorausgeht.¹⁶⁹ Die Ergebnisse der Untersuchungen hierzu liegen für den LET noch nicht vor.

Der DLE weist - im Gegensatz zum LET - keine Korrelation der UV-provozierbaren Photosensitivität mit dem Vorkommen von Anti-Ro/SS-A- oder Anti-La/SS-B-Antikörpern auf. Antikörper finden sich laut Literatur beim DLE nur bei ca. 25% der Patienten, insbesondere Anti-Ro/SS-A-Antikörper. Hierbei war aber auffällig, dass Anti-Ro/SS-A-Antikörper keine Präzipitation zeigten, nur in niedrigen Titern vorkamen und nur mittels ELISA nachgewiesen werden konnten.⁶⁵ Bei 12 von 14 untersuchten Patienten fanden sich außerdem für anderen Autoimmunerkrankungen spezifische Antikörper, so dass für die Pathogenese des DLE das Vorkommen noch nicht entdeckter Antikörper postuliert wurde.⁶⁵ Lediglich von Lee et al. wurde in einer Veröffentlichung das Vorkommen von niedrigtitrigen Anti-Ro-Antikörpern im Serum von 73% der untersuchten Patienten mit

einem DLE beschrieben.¹⁷⁸ Beim LET konnten wir nur bei 10% der Patienten positive antinukleäre Antikörper nachweisen. In der Laborchemie findet man bei den meisten Patienten mit DLE nur eine leichte Leukopenie und gelegentlich eine BSG-Erhöhung, ähnlich den unspezifischen Ergebnissen beim LET.

12.2. Subakut kutaner Lupus erythematoses

Ein wesentliches klinisches Merkmal des SCLE, die postinflammatorische Hypo- oder Depigmentierung, tritt beim LET nicht auf.²⁶⁰ Einige der Hautveränderungen ähneln dem anulären Erythem bei Sjögren-Syndrom, der „asiatischen Variante“ des SCLE.^{165,249}

Für die definitive Diagnose eines SCLE ist nach David-Bajar et al. eine histologische Untersuchung erforderlich, auch wenn in der ersten Publikation von Gilliam und Sontheimer die histologischen Veränderungen als dem DLE ähnlich, nur geringer ausgeprägt, beschrieben worden sind.^{12,65,66,264} Von manchen Autoren wird bestritten, dass eine histologische Untersuchung allein eine verlässliche Diagnose des SCLE ermöglicht, nur in 42% von 77 untersuchten Hautproben stimmte die histologische mit der klinischen Diagnose überein.^{66,139} Es findet sich eine epidermale Atrophie mit Verlust der „rete ridges“ und vakuoliger Degeneration der dermo-epidermalen Grenzzone, eine Verdickung der Basalmembranzzone sowie ein bandartiges, lymphozytäres Infiltrat in der papillären Dermis.^{2,66} Die vakuolige Degeneration der dermo-epidermalen Grenzzone kann auch fokal begrenzt sein oder bei 25% der Patienten ganz fehlen.^{12,66} Das Infiltrat zeigt sich sowohl perivaskulär als auch periadnexiell in der oberen Dermis.^{66,264} Einzelne Keratinozyten können eosinophil gefärbt sein (colloid bodies).⁶⁶ Von David-Bajar wird auch das Vorkommen von Mucinablagerungen sowie Elastose der oberflächlichen Dermis beschrieben.⁶⁶ Bei der anulären Form des SCLE können ebenfalls Spongiose und Spaltbildung an der dermo-epidermalen Grenzzone vorkommen.^{66,110,123,260} Die histologische Abgrenzung zum DLE im Frühstadium ist schwierig. Histologisch ähnelt das perivaskuläre und periadnexielle Infiltrat des LET dem SCLE; im Gegensatz dazu ist es aber sowohl im mittleren wie im tiefen Korium zu finden.

Die direkte Immunfluoreszenz ist bei weniger als 50% der Patienten positiv, so dass ein negativer Befund die Diagnose nicht ausschliessen sollte.^{66,264} Beachtenswert ist, dass erst 6 Wochen nach UV-Provokation die Läsionen eine positive Reaktion zeigten.⁵⁹ Einer aktuellen Publikation zufolge fanden sich bei 86% der untersuchten Proben in

läsionaler Haut Immunablagerungen.²²⁵ Die ursprünglich beschriebenen Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplementfaktoren zeigten ein granuläres Muster sowohl an der dermo-epidermalen Grenzzone als auch perivaskulär.^{66,176} Eine spezifische IgG-Ablagerung über den Nuclei und dem Zytoplasma der Keratinozyten, „dust like particles“ mit stärkerer Intensität in der unteren Dermis, wurde in den folgenden Jahren beschrieben und mehrfach bestätigt.^{65,66,175,211,286} Parodi et al. fanden dieses Muster allerdings nur bei 3% der Patienten.²²⁵ Lee et al. konnten 1994 zeigen, dass anti-Ro/SS-A-Antikörper-positive Patienten mit SCLE spezifische IgG-Ablagerungen in der Epidermis aufwiesen und sowohl hohe Titer an 60 kD anti-Ro (17 von 17 untersuchten Patienten) und 52 kD anti-La (15/17) im ELISA nachweisbar waren.¹⁷⁸ Nur 4 der 17 untersuchten Patienten waren ebenfalls anti-La/SS-B-Antikörper positiv.¹⁷⁸ Der in der direkten Immunfluoreszenz in der Epidermis erkennbare IgG1 Antikörper beim SCLE ist in der Lage, Komplementfaktoren zu fixieren und zytotoxisch zu wirken.¹⁹ Das Adhäsionsmolekül ICAM ist in der Epidermis läsionaler Haut des SCLE charakteristischerweise ausgeprägt, weist aber interindividuelle Variabilität auf.^{20,199} Der Lupusband-Test zeigte in nicht-läsionaler sonnenexponierter Haut bei 36% ein positives Ergebnis.²²⁵ Wie bereits erwähnt, war die indirekte Immunfluoreszenz bei allen untersuchten fünf von 40 Patienten mit LET negativ. Im Gegensatz dazu sind für den SCLE in bis zu 60% bandförmige Immunablagerungen an der dermo-epidermalen Grenzzone oder als „dust like pattern“ in der Epidermis und innerhalb der Infiltrate berichtet worden.^{12,186,264} Die Bedeutung dieser Untersuchungstechnik für die Diagnosestellung wurde bereits mehrfach in Frage gestellt, die Ergebnisse als methodenabhängig interpretiert.^{31,76,92}

Im Vergleich zum DLE sind Patienten mit SCLE photosensitiver: Bei ca. 64% lassen sich im UVA- und/oder UVB-Bereich spezifische Hautveränderungen experimentell reproduzieren.^{183,215} Hierbei reagierten 53% der Patienten auf UVA- und UVB-Strahlung, 33% auf UVB allein und nur 14% auf UVA allein.¹⁸³ Anamnestisch gaben 72% eine erhöhte Lichtsensibilität an.²²⁵ Die diesbezüglichen Ergebnisse der Untersuchung des LET weisen sogar eine noch stärkere experimentell bestätigte Photosensitivität von 70% auf, unabhängig von der anamnestisch angegebenen Photosensitivität, die bei 50% lag.

Charakteristisch für den SCLE sind das Vorkommen von Anti-Ro/SS-A-Antikörpern bei ca. 75% sowie der Anti-La/SS-B-Antikörpern bei 12-42% der Patienten, antinukleäre Antikörper sind insgesamt bei 60-80% der Patienten positiv.^{39,262} Dies wurde von Parodi et al. bestätigt.²²⁵ Die Anti-Ro/SS-A-Antikörper sind nicht bei allen Patienten mit

Photosensitivität zu finden, aber mit der epidermalen Beteiligung assoziiert. Antinukleäre Antikörper in niedrigen Titern fanden sich bei 81% der Patienten in niedrigen und bei 63% in hohen Titern.²⁶⁴ Zusätzlich kann auch eine erworbene Erniedrigung der Komplementfaktoren C3 und C4 vorliegen (bei 22 bzw. 60% der Patienten).²²⁵ Bei Patienten mit SCLE ist die Photosensitivität eng mit dem Vorhandensein von Anti-Ro/SS-A- und Anti-La/SS-B-Antikörpern assoziiert.^{179,205,262} Für den LET trifft dies nur für das Vorhandensein niedrigtitriger antinukleärer Antikörper zu.

Immungenetisch liess sich der SCLE durch eine enge Assoziation mit Leukozytenantigenen näher charakterisieren: HLA-B8 war bei beiden klinischen Gruppen kombiniert mit 67% vertreten, in der Untergruppe mit anulären Hautveränderungen sogar bei 89%.²⁶³ HLA-DR3 war bei 12 von 12 Patienten mit anulären Läsionen zu finden, sowie zu 60% bei Patienten der papulosquamösen Untergruppe, insgesamt bei 75% der SCLE-Patienten.²⁶³ Das relative Risiko eines HLA-DR3-positiven Patienten, einen SCLE zu entwickeln, beträgt 10,8:1 und für die anuläre Form des SCLE sogar 67,1:1.²⁶³ Auch das Vorkommen von Anti-Ro/SS-Antikörpern ist mit HLA-B8 und -DR3 eng assoziiert.²⁶² Diesbezügliche Untersuchungen für der LET liegen noch nicht vor.

Wie beim SLE wurden in den letzten Jahren auch Medikamenten-induzierte Fälle eines SCLE berichtet, hierbei stand das Antimykotikum Terbenafin im Vordergrund; Einzelfallbeschreibungen existieren von Antihistaminika oder Kalziumkanal-Blocker.^{28,62,63,208,276} Über den Verlauf von 14 Jahren gab es bei den 40 untersuchten Patienten mit LET keinen Hinweis auf eine Induktion der Hautveränderungen durch Medikamente.

Der Verlauf des SCLE ist chronisch oder schubweise, etwa 40% der Patienten weisen mehr als 4 ARA-Kriterien und einen Übergang zu einer milden Verlaufsform des SLE auf.^{23,67} Häufige extrakutane Manifestationen sind Arthralgien und/oder Myalgien (bis zu 65%), ein Sicca-Syndrom, ggf. auch eine Vaskulitis allergica finden sich insbesondere bei HLA-B8 oder-DR3 positiven Patienten.²²⁵ Als prognostisch ungünstig gilt eine Nierenbeteiligung, welche bei 8-14% der Patienten auftreten kann.^{225,274} Eine schwere ZNS-Beteiligung kommt in der Regel aber nicht oder nur bis 5% vor.^{96,225} Im Gegensatz dazu konnten wir bei keinem der untersuchten Patienten mit LET eine systemische Beteiligung nachweisen und der Verlauf war unter topischen Steroiden oder Antimalariamitteln erfreulich günstiger als beim SCLE.

12.3. Polymorphe Lichtdermatose

Die polymorphe Lichtdermatose (PLD) ist eine häufige, UV-induzierte Dermatitis mit ganz unterschiedlicher klinischer Präsentation. Die Hautveränderungen scheinen im wesentlichen durch UVB-Strahlung ausgelöst zu werden, die MED ist aber bei den meisten Patienten im Normbereich.²² Unterschiedliche Angaben machen Gschnait et al., bei denen von 106 UV-provozierten Patienten 85 im UVA- und nur 21 im UVB- Bereich positive Resultate zeigten.¹¹¹

Es konnte gezeigt werden, dass es nach UV-Exposition im Gegensatz zu gesunden Kontrollen bei der PLD nicht zum Verschwinden von Langerhans-Zellen (CD1a+-Zellen), sowohl epidermal als auch dermal, kommt, und die bei gesunden Kontrollen zu findenden epidermalen Defekte traten ebenfalls nicht auf.¹⁶³ Die Autoren halten dies für die Pathogenese der PLD direkt relevant und sehen in diesem Unterschied ein mögliches diagnostisches Kriterium.¹⁶³

Die Läsionen können sowohl papulär, papulovesikulär oder plaqueförmig sein, treten aber beim einzelnen Patienten immer in der gleichen Morphologie auf.^{115,182} Prädilektionsstellen sind die Schultern und Streckseiten der Arme, der Oberkörper, Gesicht und Handrücken in absteigender Häufigkeit.²² Obwohl es keine Begrenzung auf bestimmte Ethnien oder ein Geschlecht gibt, treten die Hautveränderungen meistens bei jungen Frauen auf, ein Frau-Mann-Verhältnis von 80:20% wurde in einer Studie ermittelt.²² Das mittlere Alter bei Auftreten der PLD betrug 28 +/- 14 Jahre.²² Eine familiäre Häufung wurde ebenso beschrieben wie eine Assoziation mit Minorkriterien der atopischen Dermatitis. Ebenso konnte die PLD in Kombination mit Hautveränderungen eines DLE bei eineiigen Zwillingen gefunden werden.²⁹⁹ HLA-Assoziationen wie z. B. beim SCLE konnten bisher bei der PLD nicht nachgewiesen werden.¹⁷² Am häufigsten ist die Erkrankung zwischen März und Juni in Zonen mit gemäßigttem Klima (die Prävalenz beträgt 10-20%), kann aber bei Touristen, die in sonnigen Gegenden Urlaub machen, jederzeit auftreten.¹¹²

Klinisch lassen sich LET und PLD vor allem vom Plaque-Typ zum Teil schwer unterscheiden, auffällig ist aber die unterschiedliche Reaktion auf UV-Exposition: während bei der PLD die Hautveränderungen in der Regel innerhalb von 24 Stunden auftreten und bei Karenz innerhalb weniger Tage abheilen, dauert die Entwicklung spezifischer Läsionen beim LET mehrere Tage bis Wochen und braucht unter

Umständen mehrere Monate bis zur Abheilung.¹⁸² In einer aktuellen Veröffentlichung von Hasan et al. traten die Läsionen einer PLD bei 80% der Patienten innerhalb von 12 Stunden auf.¹¹⁵

Histologisch finden sich ebenfalls deutliche Kriterien, beide Krankheitsbilder voneinander abzugrenzen: bei der PLD findet sich im Initialstadium ein oberflächliches bis tiefes, diskretes bis mäßiges lymphozytäres Infiltrat. Bei vollentwickelten Läsionen ist das Infiltrat dichter, und im Gegensatz zum LET ist ein deutlicheres Ödem in der papillären Dermis zu finden. Interstitielle Mucinablagerungen lassen sich nicht nachweisen und waren auch nicht Teil der ursprünglichen histopathologischen Diagnosekriterien, sondern wurden im Gegenteil in einer Untersuchung ausgeschlossen.^{2,171,302} Immunhistologische Untersuchungen zeigten keine HLA-DR+ T-Lymphozyten im Infiltrat.²⁴² Ebenso dominierten bei UV-provozierten Biopsien CD8+-Zellen, während zum Beispiel beim DLE vorwiegend CD4+ Zellen zu finden waren.²⁶⁸ ICAM-1 Expression fand sich nur in Assoziation mit epidermaler Spongiose.²⁶⁸ In der jüngsten Literatur wurden von Hasan et al. sowohl spontane als auch UV-provozierte Läsionen sowohl des DLE als auch der PLD im Vergleich untersucht.¹¹⁶ Unter der Vorstellung einer Immunantwort auf UV-modifizierte Hautantigene als Pathomechanismus bei beiden Erkrankungen untersuchten sie immunhistochemisch die Verteilung der T-Lymphozytengruppen CD45RO+, CD45RA+ und CD31+ sowie die Expression der Adhäsionsmoleküle E-selectin/P-selectin, ICAM-1 und CD31 Antigen. Hierbei fanden sich sowohl in der Verteilung von CD45RO+ als auch von Adhäsionsmolekülen keine signifikanten Unterschiede. Da aber nur bei Läsionen des DLE zusätzlich CD45RA+ vorherrschte und ein deutlicher Epidermotrophismus des Infiltrats bestand, folgerten die Autoren, dass unterschiedliche zelluläre Immunantworten bei DLE und PLD bestehen.¹¹⁶ Immunhistochemische vergleichende Untersuchungen der PLD und des LET bzw. Untersuchungen zur Immunpathogenese des LET fehlen bisher.

Antinukleäre Autoantikörper können bei einem geringen Prozentsatz der Patienten mit PLD ebenfalls vorkommen, in zwei Studien war bei zwischen 10 und 14% der untersuchten 198 Patienten ein Titer >1:80 nachweisbar, dies korrelierte auch mit einer längeren Dauer der Läsionen bis zur Abheilung.^{207,227} Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Zeitpunktes des Auftretens der Läsionen zeigte sich nicht.²⁰⁷ Ein vergleichbarer Anteil an Patienten mit positiven antinukleären Antikörpern wurde auch bei unserer Patientengruppe mit LET gefunden. Anti-Ro/SS-A-Antikörper waren nach

Kiss et al. niedrigtitrig bei allen 22 untersuchten Patienten mit PLD im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht, Anti-La/SS-B-Antikörper fanden sich nicht.¹⁵⁹

Bezüglich der Therapie gibt es einen deutlichen Unterschied zum LET: Sowohl eine Photochemotherapie als auch das sogenannte „UV hardening“ haben sich in der Behandlung der PLD als sehr effektiv erwiesen, hiernach kommt es bei der Mehrzahl der Patienten nicht mehr zum Auftreten von Hautveränderungen.^{24,221} Hierbei zeigte sich ein Vorteil der UVB-311-Therapie mit gutem Erfolg bei 63% und mäßigem Erfolg bei 26% von 281 Behandlungszyklen.²⁴ Es wurden in den letzten Jahren auch verbesserte Lichtschutzmittel, die ebenfalls den UVA-Bereich abdecken müssen, oder topische Antioxidantien in UV-Provokationstests erfolgreich angewandt.^{111,112} Bei einzelnen Patienten mit therapieresistentem Verlauf war Azathioprin erfolgreich.²¹⁶ In den 90-er Jahren wurden unter der Vorstellung eines gestörten Tryptophan-Metabolismus Behandlungsversuche mit oralem Nicotinamid unternommen, in manchen Studien erfolgreich, auch Retinoide oder Antimalariamittel wurden eingesetzt.^{137,185}

Beim LE führt UV-Exposition im allgemeinen zum Auftreten neuer Hautveränderungen, wie bei 70% unserer Patienten mit LET, und auch Übergänge eines kutanen LE in einen SLE wurden berichtet.^{195,258} Ein mit PUVA behandelter Patient mit PLD entwickelte unter dieser Therapie einen LE.¹⁹⁴

Grundsätzlich ist der Verlauf der PLD langfristig gut, über einen Zeitraum von 32 Jahren waren 24% der 94 Patienten symptomlos geworden, bei 48% kam es zu deutlicher Besserung, und bei weiteren 24% war das Auftreten der Erkrankung unverändert geblieben oder hatte sich verschlimmert.¹¹⁵ 2% der Patienten hatten zusätzlich einen Lupus erythematodes entwickelt, so dass die Assoziation dieser beiden Erkrankungen gering zu sein scheint.¹¹⁵ Eine andere Studie von Jansen et al. kam nach einem Beobachtungszeitraum von 7 Jahren zu ähnlichen Resultaten: 57% der 114 Patienten berichten eine deutliche Besserung, 12 waren völlig symptomfrei.¹³⁸ Langfristige Beobachtungsstudien zum LET existieren bisher nicht.

12.4. Retikuläre erythematöse Mucinose (REM-Syndrom)

Die retikuläre erythematöse Mucinose (REM) wurde erstmals 1974 von Steigleder et al. bei 2 Patienten beschrieben.^{266,267} Die Eigenständigkeit der REM als eigene Diagnose wird jedoch noch diskutiert, von manchen Autoren wird sie als Unterform des kutanen LE

betrachtet.^{2,287} Wie beim LE wird UV-Exposition als möglicher pathogenetischer Faktor betrachtet, experimentelle UV-Expositionen führten aber im Gegensatz zum LET nicht zum Auftreten spezifischer Hautveränderungen, und die minimale Erythemdosis lag im Normbereich.^{2,56} Eine pathologische Reaktion der Fibroblasten auf Interleukin-1 β wurde diskutiert.¹³⁴ Eine Assoziation mit dem Auftreten einer Paraproteinämie vom Typ IgG kappa sowie bei einer Patientin mit einem Mamma-Carzinom wurde beobachtet.^{7,305}

Das REM-Syndrom zeichnet sich klinisch durch das Auftreten eines streifig-netzartigen, urtikariellen Erythems am Rumpf, insbesondere der vorderen und hinteren Schweißrinne, gelegentlich in Tannenbaum-artiger Formation aus, das beim LET bisher nie so beobachtet wurde. Ebenso können klinisch erythematöse, indurierte Papeln auftreten.⁵⁶ Klinisch soll eine UV-Exposition zu Juckreiz der Läsionen führen, wie er auch bei der polymorphen Lichtdermatose, aber nur selten beim LET auftreten kann.⁵⁶ Im Gegensatz zum LET tritt das REM-Syndrom vorwiegend bei jungen Frauen auf, und das Vorkommen bei verschiedenen Ethnien wurde beschrieben.^{56,237}

Histologisch charakteristisch sind, ähnlich wie beim LET, mäßige bis dichte perivaskuläre lymphozytäre Infiltrate, dermale Mucinablagerungen und das Fehlen epidermaler Veränderungen sowie, von einem Autor beschrieben, Fragmentierung elastischer Fasern.^{25,27,56} Eigenständige Kriterien, die eine deutliche Abgrenzung von anderen inflammatorischen Hauterkrankungen erlauben, wurden nicht gefunden.²⁸⁷ Ackerman betrachtet das REM-Syndrom als Variante des kutanen LEs, insbesondere des DLEs und LETs. Das Infiltrat beim REM-Syndrom besteht vorwiegend aus T-Helfer-Zellen.²⁷ Immunhistochemisch wurden bei bisher drei Patienten mit REM Ablagerungen gefunden, diese bestanden z. B. aus kontinuierlichen, feinen, granulären Ablagerungen von IgM an der Basalmembran.⁷⁰ Elektronenmikroskopische Untersuchungen fanden keine neuen Aspekte, die zur Abgrenzung des REM-Syndroms dienen konnten.²⁵

Distinkte laborchemische Marker für das REM-Syndrom wurden bisher nicht gefunden, die Bestimmungen antinukleärer Autoantikörper und anderer beim LE veränderten Parameter waren negativ.⁵⁶

Therapeutisch werden sowohl Lichtschutz als auch Antimalariamittel erfolgreich eingesetzt, die spontane Rückbildungsneigung ist im Gegensatz zum LET gering.⁵⁶ Bei einer Patientin mit Psoriasis und REM-Syndrom wurde Cyclosporin A zur Therapie der Psoriasis eingesetzt, die darunter abheilte.²⁹ Einen positiven Einfluss auf das REM-Syndrom hatte Cyclosporin A nicht.

Der deutlichste Unterschied zum LET liegt somit für das REM-Syndrom, sofern es eine eigene Entität ist, im klinischen Erscheinungsbild und in den unterschiedlichen Prädilektionsstellen.

12.5. Lymphocytic infiltration Jessner-Kanof

Die lymphozytäre Infiltration der Haut (LIS) wurde 1950 von Jessner und Kanof erstmals beschrieben sowie 1957 von Calnan und umfassend 1963 von Gottlieb und Winkelmann diskutiert.^{41,104,141} Sie tritt vorwiegend bei Männern (im Verhältnis 10:1 Frauen) auf und ist durch runde, leicht prominente, bläulich-lividrote Papeln und Plaques, die vorwiegend an der Stirn und den Schläfen lokalisiert sind, gekennzeichnet.^{9,14,149,297} Die Hautveränderungen sind asymptomatisch und vernarben nicht, eine epidermale Beteiligung ist nicht erkennbar.¹⁴ Eine saisonale Abhängigkeit mit Schüben im Winter und Besserung im Sommer wurde beschrieben, dies widerspricht dem üblichen Krankheitsverlauf des LE.¹⁴ Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn beträgt ca. 38 Jahre, zeigt aber eine grosse Variationsbreite.¹⁴

Die LIS ist nicht generell als eigenes Krankheitsbild anerkannt, der letzte direkte Vergleich mit dem LET stammt aus dem Jahre 1965.^{2,14,36} In einer Studie über 72 Patienten, bei denen Patienten mit einem LE ohne dermale Beteiligung eingeschlossen waren, liessen sich klinisch, histopathologisch und immunhistochemisch keine signifikanten Unterschiede zum Spektrum der kutanen Manifestationen eines Lupus erythematoses finden.²⁹⁵ Bonzcowitz und Weyers sehen daher die LIS als Erkrankung im Rahmen des Spektrums kutaner Manifestationen des LE.²⁶ Manche Beschreibungen in der Literatur ähneln dem LET.²⁶ Auch für diese Erkrankung wird eine Verschlechterung durch UV-Exposition diskutiert, von manchen Autoren aber bezweifelt, da UV-Provokationen immer ein negatives Ergebnis hatten.^{9,14,297} Eine systemische Beteiligung wurde bisher nicht berichtet. Die LIS kann auch familiär gehäuft auftreten.⁹ Übergänge in einen DLE oder eine PLD wurden von Toonstra et al. bei ihrer Untersuchung von 100 Patienten nicht beobachtet.²⁷⁷

Histologisch zeichnet sie sich durch scharf abgrenzbare („strangförmige“), peridradnexielle und perivaskuläre, dichte lymphozytäre Infiltrate der oberen und mittleren Dermis aus.^{10,242,277,297} Die Epidermis ist im Gegensatz zum DLE unverändert, folliculäre Hyperkeratosen sind nicht zu finden.^{14,26} Das Fehlen epidermaler Veränderungen

entspricht aber den Ergebnissen beim LET. Das Infiltrat besteht überwiegend aus T-Lymphozyten und vereinzelt Plasmazellen.^{3,169} B-Lymphozyten kommen selten oder gar nicht vor, in Vergleich zum DLE aber immer noch in höherer Zahl, und sind vorwiegend um kleine Blutgefäße lokalisiert.^{3,49,296,297} Plasmacytoide Monozyten konnten, eng mit dermalen Venolen assoziiert, bei 16 von 54 untersuchten Hautproben von Patienten mit LIS nachgewiesen werden und könnten eine Rolle in der Rekrutierung des lymphozytären Infiltrats in die Haut spielen.⁷⁷ Aktivierte T-Lymphozyten (HLA-DR+) wie beim DLE fanden sich nicht.²⁹⁷ Mucinablagerungen finden sich im Gegensatz zum LET nicht (wobei hierzu keine systematischen Studien vorliegen), aber epidermale Veränderungen, Atrophie oder vakuolige Degeneration der Basalmembran fehlen ebenso.^{3,26,297} Bei Abgrenzung der LIS zur PLD haben sich das Vorhandensein dermalen B-Lymphozyten, Plasmazellen und Clustern dermalen, CD68+ plasmazytoider Monozyten als hilfreich erwiesen.³⁰¹

Immunhistochemisch konnte in Abgrenzung zum DLE (siehe oben) keine Anfärbung der Keratinozyten mit dem Makrophagen-Aktivierungsmarker 27E10 gezeigt werden, das auf andere pathogenetische Mechanismen als beim DLE hindeutet.¹⁶⁹ Der Marker LN1, welcher Keimzentrums-B-Zellen anfärbt und bei der LIS in 50% von 17 Patienten positiv war, kann bei der Differenzierung vom DLE hilfreich sein, vor allem in Kombination mit dem Marker MT2 für Mantelzonen-B-Zellen.^{3,49} Untersuchungen der direkten Immunfluoreszenz zeigten bisher negative Ergebnisse.¹⁶² Es scheint aber einer Studie zufolge immunhistochemisch zwei Unterformen der LIS zu geben: eine Variante mit einem gemischten T- und B-Zell-Infiltrat und negativem Ergebnis der direkten Immunfluoreszenz sowie eine Variante mit IgM und C3-Ablagerungen an der Basalmembran.⁴⁹ Ein Versuch, PLD und LIS durch immunhistochemische Untersuchungen klar differenzieren zu können, scheiterte.¹⁷⁰ Alle Erkrankungen wiesen ein vorwiegend T-zelluläres Infiltrat auf, wobei hingegen Willemze nur bei der LIS nie T-Lymphozyten perivaskulär darstellen konnte.²⁹⁷ Dies T-Zell-Infiltrat scheint sich in der Zusammensetzung der T-Zellen (CD4+, CD8+, aktivierte T-Lymphozyten) aber zu unterscheiden.²⁸⁸ Immunhistochemische Untersuchungen diesbezüglich zum LET liegen bisher nicht vor.

Antinukleäre Antikörper wurden bei dieser Erkrankung bisher nicht gefunden.^{26,162} Der Verlauf ist chronisch.

Therapeutisch werden intraläsionale Glucocorticosteroidinjektionen verwendet, Antimalariamittel wurden ebenfalls erfolgreich eingesetzt.¹⁴⁹

12.6. Pseudolymphom

Klinisch stellt auch das Pseudolymphom eine Differentialdiagnose des LET dar. Das B-Zell-Pseudolymphom tritt vorwiegend bei Frauen im Alter zwischen 30 und 70 Jahren auf. Es ist häufig assoziiert mit borrelienbedingten Dermatosen und wird klinisch in die Lymphadenosis cutis benigna solitaria und dispersa eingeteilt. Erstere zeigt klinische Ähnlichkeiten zum LET: sie tritt als großknotig-solitärer Typ oder als kleinknotig-multipler Typ auf. Die Knoten sind tief- bis bläulichrot, relativ scharf begrenzt, weich und kalottenförmig vorgewölbt. Das Infiltrat wirkt diaskopisch gelblichgrau, oft lupoid (beim LET nicht nachweisbar). Prädilektionsstellen sind Ohrläppchen, Nacken, Mamillen, Achseln, Skrotum und Fußrücken.^{149,229}

T-Zell-Pseudolymphome sind häufig der Einnahme bestimmter Arzneimittel wie z.B. Antikonvulsiva oder ACE-Hemmer assoziiert.¹⁴⁹ Klinisch können sie generalisiert auftreten, aber auch solitär als erythematöser Plaque. Eine systemische Beteiligung findet sich bei der solitären Form nicht.¹⁴⁹

Histologisch läßt sich das Pseudolymphom aber gut von LET abgrenzen: bei B-Zell-Pseudolymphomen ist das Infiltrat aus kleinen Lymphozyten nodulär oder diffus, weist Keimzentren und Plasmazellen auf sowie Histiozyten und Eosinophile.^{2,152,229,294} Epitheliale Strukturen oder Adnexe sind häufig ausgespart, die dickwandigen Blutgefäße von verdickten Epithelzellen ausgekleidet, und eine epidermale Beteiligung fehlt. Es ist vorwiegend in der oberen Dermis, gelegentlich auch im subkutanen Fettgewebe lokalisiert. In der Anordnung des Infiltrates ist die obere Dermis betont, gelegentlich zeigt es eine gleiche Verteilung in allen dermalen Schichten.² Bei einem B-Zell-Lymphom würden abnormale Lymphozyten und Mitosen auftreten, so dass dieses auch gut abgegrenzt werden kann.^{2,248} Bei T-Zell-Pseudolymphomen ist das Infiltrat bandförmig und in der oberen Dermis perivaskulär und interstitiell betont, zusätzlich besteht ein Ödem der papillären Dermis, und Erythrozytenextravasationen sind zu finden.^{2,152,229,294}

Immunhistochemische und molekulargenetische Untersuchungen der Klonalität bzw. der Verteilung der B- und T-Zellen geben weitere wichtige Hinweise auf das Vorliegen eines Pseudolymphoms. Der Nachweis polytypischer Immunglobulinleichtketten in netzförmiger Anordnung im Bereich des Keimzentrums gilt als diagnostisch für ein follikuläres B-Zell-Pseudolymphom.¹⁴⁹

Therapeutisch kann bei B-Zell-Lymphomen, insbesondere bei Borrelien-Assoziation eine antibiotische Therapie mit z.B. Penicillin oder Doxycyclin erfolgreich sein. Die Knoten können auch erfolgreich exzidiert werden.

13. Diskussion der Ergebnisse: Ist der Lupus erythematoses tumidus eine eigenständige Form des kutanen Lupus erythematoses?

Die Argumente, die für oder gegen eine mögliche Abgrenzung des LET von den Differentialdiagnosen sprechen, wurden bereits im letzten Kapitel abgehandelt und sind in Tabelle 4 aufgeführt. Hier noch einmal zusammenfassend die wichtigsten Argumente für eine Eigenständigkeit des LET als Unterform des chronisch kutanen Lupus erythematoses:

- Der Lupus erythematoses tumidus ist in seinem Auftreten mehrfach gleichzeitig mit klinisch und histologisch gesicherten anderen kutanen Manifestationen des Lupus erythematoses (DLE und SLE) beschrieben worden.^{69,248}
- Der klinisch und histopathologisch gesicherte Übergang eines LET-Plaques in eine Hautläsion des diskoiden Lupus erythematoses konnte von Dekle et al. bei einem Patienten beobachtet werden.⁶⁹
- Histologisch sind deutlich beurteilbare Kriterien für den LET vorhanden, die die Stellung einer Diagnose allein anhand des lymphozytären Infiltrats, der fehlenden epidermalen Beteiligung und des Mucins erlauben.
- Ein Anteil von Patienten mit positiven antinukleären Autoantikörpern von ca. 10% entspricht Untersuchungen beim diskoiden Lupus erythematoses mit ähnlichen Ergebnissen.
- Die Hautveränderungen beim LET lassen sich bei 70 % der Patienten durch UV-Strahlung-provozieren, und in Probiopsien aus experimentell induzierten Läsionen konnten die gleichen histopathologischen Veränderungen wie bei genuinen Läsionen beobachtet werden. Eine ähnlich hohe reproduzierbare UV-Provokation wurde bisher nur vom SCLE berichtet.
- Der klinische Verlauf der UV-provozierten Läsionen beim LET spricht mit seinem langsamen Beginn nach mehreren Tagen bis zu Spätmanifestationen nach über 3 Wochen für einen Lupus erythematoses, die PLD zeigt klinisch in der Regel innerhalb von 24 Stunden Läsionen nach UV-Provokation, die bei UV-Karenz innerhalb weniger Tage wieder abheilen.
- Wie auch beim DLE und beim SCLE kommt es bei Therapie des LET mit topischen Steroiden und vor allem mit Antimalariamitteln bei 90% der damit behandelten Patienten zu einer Remission.

Argumente gegen den LET als Unterform des Lupus erythematoses bzw. als eigene klinische Entität könnten sein:

- Klinisch könnte es sich beim LET auch um eine Plaquetform der PLD, eine LIS oder ein Pseudolymphom handeln. Juckreiz als klinisches Merkmal der Läsionen spricht unserer Erfahrung nach eher für eine PLD, ist aber von Gougerot beim LET bemerkt worden.
- Histopathologisch lassen sich zwar die polymorphe Lichtdermatose und die „lymphocytic infiltration“ durch das Fehlen von Mucinablagerungen vom LET abgrenzen, beim REM-Syndrom ist das nicht der Fall. Das REM-Syndrom zeigt allerdings durch die höhere Inzidenz bei jungen Frauen und die Konzentration der Läsionen auf den Stamm ganz andere klinische Merkmale.
- Für das REM-Syndrom sowie für die LIS liegen einzelne Fallberichte vor, bei denen über klinische Induktion der Hautveränderungen durch UV-Exposition berichtet wurde. Im Gegensatz zum LET waren diese Läsionen aber nicht experimentell reproduzierbar (s. o.).
- Einzelne Fallberichte über Besserung einer LIS oder einer REM durch Antimalariamittel liegen vor, dies wurde aber noch nicht systematisch untersucht und ausgewertet.

Insgesamt läßt sich sagen, dass eine endgültige Bewertung über den LET als eigenständige Unterform des kutanen Lupus erythematoses anhand der hier vorliegenden Dissertation noch nicht möglich ist. Es wurden aber reproduzierbare Kriterien aufgestellt, die eine Abgrenzung von den Differentialdiagnosen erlauben und vor allem für weitere nähere Charakterisierungen des LET, z. B. immunhistochemisch, eine gute Grundlage darstellen. Eine spätere Revision der Diagnose bei einzelnen Patienten kann erforderlich werden, allerdings kann anhand der bisherigen Literatur vor allem der REM und der LIS bei manchen Patienten retrospektiv ein LET vermutet werden. Nach Studium der Literatur und Durchführung der Untersuchungen hat der LET aber die gleiche Berechtigung, als eigene klinische Entität betrachtet zu werden.

14. Tabellen

Name	Geschlecht	Geburtsdatum	Alter am 31.12.98	Beginn/ Erkrankung	Dauer (Jahre) der Erkrankung	Alter (Jahre) der Erkrankung
E. A.	w	27.01.38	60			
J. A.	w	06.08.58	40			
V. B.	m	29.05.42	56	1988	10	46
B. B.	w	29.10.42	56	1995	3	53
H. D.	m	11.04.51	47	1997	1	46
U.D.	w	13.07.58	40	1989	9	31
E.E.	w	15.07.59	39	1993	5	34
S. E.	m	15.03.62	36	1993	5	31
M. E.	w	18.03.57	41	1992	6	35
F.-J. F.	m	15.03.43	55	1988	10	45
J. F.	w	01.03.54	44	1991	7	37
C. F.	m	03.03.88	10	1988	10	0,75
A. G.	w	17.03.55	43	1986	12	31
E. H.	w	16.07.41	57	1995	3	54
R. J.	w	29.06.51	47	1983	15	32
W. K.	m	17.06.46	52	1997	1	51
S. K.	m	25.01.62	36	1994	4	32
S. K.	m	20.03.66	32			
C. K.	w	19.06.66	32	1997	1	31
M. K.	m	18.04.39	59	1989	9	50
R. K.	w	18.01.63	35	1997	1	34
M. K.	w	19.03.42	56	1997	1	55
K. L.	m	06.12.36	62	1978	20	42
M. L.	m	08.01.39	59	1993	5	54
D. M.	m	27.07.41	57	1985	12	44
B. N.	m	22.02.56	42	1996	2	40
K. P.	m	14.04.61	37	1990	8	29
J. P.	m	24.01.65	33	1994	4	29
M. P.	w	11.10.72	26	1990	8	18
H.-J. R.	m	21.03.45	53	1991	7	46
H. S:	m	08.07.54	44	1997	1	43
U. S.	w	25.09.53	45	1968	30	15
H. S.	w	19.07.45	53	1980	18	35
I. S.	w	26.11.50	48	1994	4	44
O. S.	m	10.03.66	32	1995	3	29
E. S.	m	29.04.57	41			
H.-J. V.	m	02.02.42	56	1995	3	53
F. V.	m	14.09.45	53	1992	6	47
M. W.	w	06.10.67	31	1997	1	30
Z. W.	m	12.04.53	45	1979	19	26

Tabelle 1/1 : Daten der 40 Patienten mit LET

Name	Beginn/ Behandlung	Dauer (Jahre) / Behandlung	Diagnosedatum	Diagnose nach Jahren.
E. A.	18.09.95	3	04.01.96	
J. A.	30.03.84	14	30.03.84	
V. B.	02.10.98	2	02.10.98	10
B. B.	20.03.95	3	15.03.96	1
H. D.	25.06.98	1	25.06.98	1
U.D.	01.03.94	4	13.02.98	9
E.E.	14.09.94	4	14.09.94	1
S. E.	01.11.94	4	01.11.94	1
M. E.	09.12.97	1	06.03.98	6
F.-J. F.			16.01.89	
J. F.	16.06.92	6	16.06.92	1
C. F.	02.11.95	3	27.03.96	8
A. G.	20.07.94	4	20.07.94	8
E. H.	10.06.96	2	29.07.96	1
R. J.	19.08.93	5		
W. K.	04.02.98	1	02.04.98	1
S. K.	08.07.94	4	25.06.97	3
S. K.			25.01.94	
C. K.	24.02.97	1	24.02.98	0,25
M. K.			28.02.89	1
R. K.	29.07.98	1	29.07.98	0,75
M. K.			28.04.89	
K. L.				
M. L.	03.08.98	1	03.08.98	5
D. M.	11.12.85	13	11.12.95	10
B. N.	17.07.98	1	29.10.97	0,825
K. P.	25.11.94	4	30.11.94	4
J. P.	14.07.94	4	14.07.97	3
M. P.	30.04.90	8	24.06.91	1
H.-J. R.	24.02.94	4	08.03.94	3
H. S:	07.11.97	1	07.11.97	1
U. S.	15.09.98	1	15.09.98	30
H. S.	24.11.97	1	24.11.97	17
I. S.	19.06.96	2	28.08.96	2
O. S.	01.02.98	1	02.03.98	3
E. S.			29.05.98	
H.-J. V.	30.07.98	1	03.08.98	3
F. V.	15.05.98	1	20.05.98	6
M. W.	22.07.97	1	22.07.97	1
Z. W.	23.08.89	9	23.08.89	10

Tabelle 1/ 2: Daten der 40 Patienten mit LET

Name	Geschlecht	Anamnestische Photosensitivität	UVA- Provokation	UVB- Provokation	UVA/UVB- Provokation
E. A.	w	positiv	positiv	negativ	negativ
J. A.	w	negativ	negativ	negativ	negativ
V. B.	m	negativ	negativ	positiv	positiv
B. B.	w	negativ	negativ	negativ	negativ
H. D.	m	negativ	negativ	positiv	negativ
U.D.	w	negativ	negativ	positiv	negativ
E.E.	w	negativ	positiv	positiv	negativ
S. E.	m	negativ	positiv	positiv	positiv
M. E.	w	positiv	negativ	negativ	negativ
F.-J. F.	m	negativ	positiv	negativ	negativ
J. F.	w	positiv	negativ	negativ	negativ
C. F.	m	negativ	negativ	negativ	negativ
A. G.	w	positiv	positiv	positiv	negativ
E. H.	w	positiv	positiv	negativ	negativ
R. J.	w	positiv	positiv	positiv	negativ
W. K.	m	positiv	negativ	negativ	positiv
S. K.	m	negativ	negativ	positiv	negativ
S. K.	m	positiv	positiv	negativ	negativ
C. K.	w	negativ	negativ	negativ	negativ
M. K.	m	negativ	positiv	negativ	negativ
R. K.	w	negativ	positiv	negativ	positiv
M. K.	w	positiv	negativ	positiv	negativ
K. L.	m	negativ	negativ	negativ	negativ
M. L.	m	negativ	negativ	negativ	negativ
D. M.	m	positiv	positiv	positiv	negativ
B. N.	m	positiv	negativ	negativ	positiv
K. P.	m	positiv	negativ	negativ	negativ
J. P.	m	negativ	positiv	positiv	negativ
M. P.	w	positiv	negativ	positiv	positiv
H.-J. R.	m	positiv	negativ	positiv	positiv
H. S:	m	negativ	positiv	negativ	negativ
U. S.	w	positiv	negativ	positiv	positiv
H. S.	w	positiv	negativ	negativ	negativ
I. S.	w	positiv	positiv	positiv	negativ
O. S.	m	negativ	positiv	negativ	positiv
E. S.	m	positiv	negativ	negativ	negativ
H.-J. V.	m	positiv	negativ	negativ	negativ
F. V.	m	negativ	negativ	negativ	positiv
M. W.	w	negativ	negativ	positiv	negativ
Z. W.	m	positiv	positiv	positiv	negativ

Tabelle 1/3: Daten der 40 Patienten mit LET

1. Schmetterlingserythem
2. Kutaner Lupus erythematodes, DLE-Läsionen, vernarbende Alopezie
3. Erhöhte Photosensibilität
4. Schleimhautulzerationen
5. Polyarthritits, Arthralgien, Gelenkergüsse
6. Serositis (Pleuritis, Perikarditis, Gelenkergüsse)
7. Nierenbeteiligung (Proteinurie > 0,5 g/24 h oder pathologisches Sediment)
8. ZNS-Beteiligung (Krampfanfälle, unklare neurologische oder psychiatrische Symptome)
9. Hämatologische Veränderungen (hämolytische Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie)
10. Immunologische Veränderungen (Autoantikörper gegen DNS, Sm oder ein falsch positiver Syphillistest)
11. Antinukleäre Antikörper

Tabelle 2: Die 1982 revidierten Kriterien der American Rheumatology Association für die Diagnose eines systemischen Lupus erythematodes

Jahr	Autoren	Titel	Zeitschrift
1909	E. Hoffmann	Isolierter Lupus erythematodes tumidus der Gesichtshaut	Derm. Zeitschr. 16:159-160
1930	H. Gougerot, M. Burnier	Lupus erythematodes « tumidus »	Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 37:1291-1292
1931	H. Gougerot, M. Burnier und O. Eliaschew H. Gougerot, M. Burnier H. Gougerot und A. Carteau H. Gougerot, M. Burnier und O. Eliaschew	Lupus érythémateux tumidus Lupus érythémateux tumidus Lupus érythémateux tumidus Lupus erythematodes tumidus	Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 38:2 Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 38:195 Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 38:195-6 Arch.dermato-syphiligr.Hop.St.Louis 3:273-284
1932	H. Gougerot, M. Burnier und Ragu H. Gougerot, M. Burnier H. Gougerot, M. Burnier H. Gougerot und A. Carteau E. Freund M. Comel	Inoculation positive au cobaye d'un Lupus érythémateux tumidus et retroculture positive Lupus érythémateux tumidus aggravé par l'or Lupus erythematoux tumidus Guérisons spontanées et poussées de lupus érythémateux « tumidus » en dehors du traitement Über einen Fall von Lupus erythematodes tumidus (Typ Gougerot-Burnier) Lupus erythematous tumidus associated with erythema induratum (Bazin) in patient with lymph node tuberculosis	Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 39 :220-1 Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 39 :221-3 Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 39:21 Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 39 :224-5 Arch.f.Dermat.u.Syph. 165:469-474 Gior. Ital. Di dermat. E. sif. 73:1812-1826
1965	P. de Graciansky, C. Grupper und L. Sirkis A. Bazex, R. Salvador, A. Dupré, M. Parant und B. Curistol	Dermato-mycose à Trichophyton rubrum simulant un lupus erythematoux tumidus Ist es berechtigt, die lymphozytäre Infiltration der Haut von Jessner und Kanof als nosologische Entität anzusehen?	Bull.Soc.Fr.Dermatol.Syphiligr. :809-10 Hautarzt. 6:250-254
1967	A. S. Merchan, M. Carames, L. Aguilera	Lupus eritematoso tumidus	Med.Cutan.Ibero.Lat.Am. 2:257-260
1971	A. M. Casala, C. Bianchi, O. Bianchi, S. G. Stringa	Lupus érythémateux tumidus (lymphocytic infiltration of the skin) et lupus érythémateux chronique associés chez le même malade. Etude immuno-fluorescente	Bull.Soc.Fr.Dermatol.Syphiligr. 78:256-258
1984	J. C. Mosquera Vieitez, C. Torre Fraga, M. J. Cruces Prado	Lupus eritematoso de Gougerot	Med.Cutan.Ibero.Lat.Am. 12:425-429
1987	P. Kind und G. Goerz	Klinik und Differentialdiagnose des kutanen Lupus erythematodes	Z. Hautkr. 62:1337-1347
1990	G. Goerz, P. Lehmann, H. C. Schuppe, H. J. Lakomek und P. Kind	Lupus erythematodes	Z. Hautkr. 65:226-234
1997	A. Kuhn, H. C. Schuppe, M. Megahed, G. Goerz und P. Lehmann J. M. Mascaro, C. Herrero und G. Hausmann	Kutaner Lupus erythematodes im Kindesalter (Tumidus-Typ) Uncommon cutaneous manifestations of lupus erythematousus	Z. Hautkr. 72:299-300 Lupus. 6:122-131
1998	S. Ruhdorfer, R. Hein und J. Ring	Differentialdiagnostische und pathogenetische Aspekte des Lupus erythematodes tumidus	Z. Hautkr. 9:602-606
1999	C. L. Dekle, K. D. Mannes, L. S. Davis und O. P. Sanguenza H. Ruiz und J. L. Sanchez	Lupus tumidus Tumid lupus erythematousus	J. Am. Acad Dermatol. 41:250-253 Am. J. Dermatopathol. 21:356-360

Tabelle 3: Bisherige Erwähnungen des Lupus erythematodes tumidus in der Literatur

Klinik	Erythematöse, urtikarielle Plaques in sonnenexponierten Arealen, die ohne Narbenbildung abheilen
Histopathologie	Keine epidermale Beteiligung oder Veränderungen an der dermo-epidermalen Grenzzone, perivaskuläres und periadnexielles lymphozytäres Infiltrat, gelegentlich mit vereinzelt Neutrophilen, interstitielle Mucinablagerung
UV-Provokation	Auftreten spezifischer Hautläsionen nachexperimenteller UVA und/oder UVB-Exposition bei 70% der Patienten
Therapie	Schnelles Ansprechen auf Antimalariamittel (in der Regel Chloroquin oder Hydroxychloroquin) bei ca. 90% der Patienten

Tabelle 4: Diagnostische Kriterien des Lupus erythematodes tumidus

Erkrankung	Klinik	Histologie	UV-Provokation	Antinukleäre Antikörper	Therapie
LET	Erythematöse, succulente, urticaria-ähnliche, nicht vernarbende Plaques vor allem im Gesicht/an UV-exponierten Arealen	Perivaskuläres/periadnexielles lymphozytäres Infiltrat, vereinzelt Neutrophile, interstitielle Muzinablagerungen, keine epidermale Beteiligung, DIF negativ	Positiv bei 70% (Entwicklung der Läsionen nach 7 bis 10 Wochen)	Positive ANA bei 10%, positive anti-Ro/SS-A und anti-La/SS-B-AK bei 5% der Patienten	Antimalariamittel effektiv bei 90%
DLE	Münzförmige, erythematöse, hyperkeratotische Plaques mit Schuppung, zentraler Atrophie und Vernarbung, v. a. im Gesicht/an UV-exponierten Arealen	Hyperkeratose, vakuolige Degeneration der Basalmembran, Verdickung der DEG, DIF positiv bei 90% an DEG läSIONALER HAUT	Positiv bei ca. 50% (Entwicklung der Läsionen nach 7-10 Tagen)	Positive ANA (niedrige Titer) bei 30-40%, nur 5% höhere Titer, anti-Ro/SS-A- oder anti-La/SS-B-AK gelegentlich positiv	Antimalariamittel effektiv bei ca. 50%
SCLE	Erythematöse, papulosquamöse/anulär-polyzyklische, nicht vernarbende Läsionen mit Schuppung, Hyper-/Depigmentierung, an UV-exponierten Arealen	Fokal atrophische Epidermis, vakuolige Degeneration der DEG, oberflächliches, perivaskuläres/ interstitielles lymphozytäres Infiltrat, DIF positiv bei ca. 60% läSIONALER HAUT	Positiv bei ca. 70% (Entwicklung der Läsionen nach 7-10 Tagen)	Positive ANA bei 60-80%, positive anti-Ro/SS-A-AK bei 40-100%, positive anti-La/SS-B-AK bei 12-42%	Antimalariamittel effektiv bei ca. 80%
Polymorphe Licht-dermatose	Papulöse/papulovesikulöse/plaque-artige Läsionen an UV-exponierten Arealen, Juckreiz, starke Variabilität, beim Patienten konstant	Perivaskuläres und periadnexielles lymphozytäres Infiltrat, dermales Ödem, keine Muzinablagerung, DIF negativ	Positiv bei 78% (Entwicklung der Läsionen nach 1-2 Stunden)	Positive ANA bei 14% der Patienten (niedriger Titer), keine anti-Ro/SS-A- oder anti-La/SS-B-Antikörper	Kein positiver Effekt von Antimalariamitteln
Jessner's lymphocytic infiltration of the skin	Papulonoduläre, erythematöse, nicht vernarbende Läsionen an Gesicht und Hals	Perivaskuläres und periadnexielles lymphozytäres Infiltrat, keine Muzinablagerung, kein dermales Ödem oder Neutrophile, DIF negativ	Negativ	Negativ	Vereinzelt positiver Effekt von Antimalariamitteln
Retikuläre erythematöse Mucinose	Von erythematösen, indurierten Plaques bis hin zu retikulären, makulösen Erythem, v. a. am Stamm	Muzinablagerung mit perivaskulärem/periadnexiellem tiefen u. oberflächlichen lymphozytärem Infiltrat, DIF negativ	Vereinzelt photosensibel, aber UV-Provokation häufig negativ	Negativ	Vereinzelt positiver Effekt von Antimalariamitteln
Pseudo-lymphom	Erythematöse, infiltrierte Plaques an Gesicht, Nacken, Brust und Armen	"Top heavy" Infiltrat (beim T-Zell-Pseudolymphom) aus Lymphozyten, häufig Plasmazellen und Eosinophile, keine Muzinablagerung	Negativ	Negativ	Kein positiver Effekt von Antimalariamitteln

Tabelle 5: Differentialdiagnosen des Lupus erythematodes tumidus

15. Literatur

- 1 Abe M, Ishikawa O, Miyachi Y, Kanai Y. In vitro spontaneous and UVB-induced lymphocyte apoptosis are not specific to SLE. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997; **13**: 204-207.
- 2 Ackerman AB. Lupus erythematosus. In: *Williams & Wilkins's Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases*. (2. edn., Baltimore, ML:1997; 525-546.
- 3 Akasu R, Kahn HJ, From L. Lymphocyte markers on formalin-fixed tissue in Jessner's lymphocytic infiltrate and lupus erythematosus. *J Cutan Pathol* 1992; **19**: 59-65.
- 4 Allegue F, Alonso ML, Rocamora A, Ledo A. Chilblain lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1988; **19**: 908-910.
- 5 Alspaugh M, Maddison PJ. Resolution of the identity of certain antigen-antibody systems in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome: an interlaboratory collaboration. *Arthritis Rheum* 1977; **20**: 819-824.
- 6 Alspaugh M, Tan E. Antibodies to cellular antigen in Sjogren's syndrome. *J Clin Invest* 1975; **55**: 1067-1073.
- 7 Aparicio Martinez JC, Marcos Sanchez F, Juarez Ucelay F, Llorente Domingo P, Duran Perez Navarro, A. Erythematous reticular mucinosis associated with breast cancer. *An Med Interna* 1990; **7**: 75-76.
- 8 Arnold HL. Lupus erythematosus profundus (Kaposi-Irgang). *Arch Derm & Syph* 1948; **57**: 196-203.
- 9 Ashworth J, Morley WN. Jessner and Kanof's lymphocytic infiltration of the skin: a familial variant. *Dermatologica* 1988; **177**: 120-122.
- 10 Ashworth J, Turbitt M, MacKie R. A comparison of the dermal lymphoid infiltrates in discoid lupus erythematosus and Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin using the monoclonal antibody Leu 8. *J Cutan Pathol* 1987; **14**: 198-201.
- 11 Baer R, Harber LC. Photobiology of lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1965; **92**: 124-128.
- 12 Bangert JL, Freeman RG, Sontheimer RD, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. Comparative histopathologic findings. *Arch Dermatol* 1984; **120**: 332-337.
- 13 Bateman T. A practical synopsis of cutaneous diseases, 1st American edn., Philadelphia:Collins & Croft, 1818; 305
- 14 Bazex A, Salvador R, Dupré A, Parant M, Curistol B. Ist es berechtigt, die lymphozytäre Infiltration der Haut von Jessner und Kanof als nosologische Entität anzusehen? *Hautarzt* 1965; **6**: 250-254.
- 15 Beck JS. Antinuclear antibodies: methods of detection and significance. *Mayo Clin Proc* 1969; **44**: 600-619.
- 16 Beck JS, Rowell NR. Discoid lupus erythematosus. *Q J Med* 1966; **35**: 119-136.
- 17 Behcet PE. Lupus erythematosus hypertrophicus et profundus. *Arch Derm Syph* 1942; **45**: 33-39.
- 18 Beissert S, Granstein RD. UV-induced cutaneous photobiology. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1997; **31**: 381-404.

- 19 Bennion SD, Ferris C, Lieu TS, Reimer CB, Lee LA. IgG subclasses in the serum and skin in subacute cutaneous lupus erythematosus and neonatal lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1990; **95**: 643-646.
- 20 Bennion SD, Middleton MH, David Bajar KM, Brice S, Norris DA. In three types of interface dermatitis, different patterns of expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) indicate different triggers of disease. *J Invest Dermatol* 1995; **105**: 71S-79S.
- 21 Bennion SD, Norris DA Ultraviolet light modulation of autoantigens, epidermal cytokines and adhesion molecules as contributing factors of the pathogenesis of cutaneous LE. *Lupus* 1997; **6**: 181-192.
- 22 Berg M, Ros AM, Berne B Ultraviolet A phototherapy and trimethylpsoralen UVA photochemotherapy in polymorphous light eruption--a controlled study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994; **10**: 139-143.
- 23 Beutner EH, Blaszczyk M, Jablonska S, Chorzelski TP, Kumar V, Wolska H. Studies on criteria of the European Academy of Dermatology and Venerology for the classification of cutaneous lupus erythematosus. I. Selection of clinical groups and study factors [published erratum appears in *Int J Dermatol* 1991 Aug;30(8):557]. *Int J Dermatol* 1991; **30**: 411-417.
- 24 Bilsland D, George SA, Gibbs NK, Aitchinson T, Johnson BE, Ferguson J. A comparison of narrow band phototherapy (TL-01) and photochemotherapy (PUVA) in the management of polymorphic light eruption. *Br J Dermatol* 1993; **129**: 708-712.
- 25 Bleehen SS, Slater DN, Mahood J, Church RE Reticular erythematous mucinosis: light and electron microscopy, immunofluorescence and histochemical findings. *Br J Dermatol* 1982; **106**: 9-18.
- 26 Bonczkowitz M, Weyers W Differentiation of lupus erythematosus and lymphocytic infiltration. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1996; **80**: 235-240.
- 27 Braddock SW, Kay HD, Maennle D, McDonald TL, Pirruccello SJ, Masih A, Klassen LW, Sawka AR. Clinical and immunologic studies in reticular erythematous mucinosis and Jessner's lymphocytic infiltrate of skin. *J Am Acad Dermatol* 1993; **28**: 691-695.
- 28 Brooke R, Coulson IH, al Dawoud A Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus . *Br J Dermatol* 1998; **139**: 1132-1133.
- 29 Bulengo Ransby SM, Ellis CN, Griffiths CE, Cantu Gonzalez G, et al Failure of reticular erythematous mucinosis to respond to cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1992; **27**: 825-828.
- 30 Burch PR, Rowell NR The sex- and age-distributions of chronic discoid lupus erythematosus in four countries. *Acta Derm Venereol* 1968; **48**: 33-46.
- 31 Burnham TK, Neblett TR, Fine C The application of the fluorescent antibody technique to the investigation of lupus erythematosus and various dermatoses. *J Invest Dermatol* 1963; **41**: 451-456.
- 32 Burrows NP, Rusell Jones R Lupus erythematosus profundus with partial C4 deficiency. *Br J Dermatol* 1997; **137**: 651
- 33 Burrows NP, Walport MJ, Hammond AH, Davey N, Jones RR. Lupus erythematosus profundus with partial C4 deficiency responding to thalidomide. *Br J Dermatol* 1991; **125**: 62-67.

- 34 Buyon JP, Ben Chetrit E, Karp S, Roubey RA, Pompeo L, Reeves WH, Tan EM, Winchester R. Acquired congenital heart block. Pattern of maternal antibody response to biochemically defined antigens of the SSA/Ro-SSB/La system in neonatal lupus. *J Clin Invest* 1989; **84**: 627-634.
- 35 Buyon JP, Hiebert R, Copel J, Craft J, Friedman D, Katholi M, Lee LA, Provost TT, Reichlin M, Rider L, Rupel A, Saleeb S, Weston WL, Skovron ML. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 1658-1666.
- 36 Cabré J, Steigleder GK. Das Krankheitsbild der lymphocytären Infiltration (lymphocytic infiltration) im Sinne von Jessner und Kanof. *Arch Dermatol Res* 1961; **212**: 525-549.
- 37 Callen JP Chronic cutaneous lupus erythematosus. Clinical, laboratory, therapeutic, and prognostic examination of 62 patients. *Arch Dermatol* 1982; **118**: 412-416.
- 38 Callen JP Treatment of cutaneous lesions in patients with lupus erythematosus. *Dermatol Clin* 1994; **12**: 201-206.
- 39 Callen JP, Klein J Subacute cutaneous lupus erythematosus. Clinical, serologic, immunogenetic, and therapeutic considerations in seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 1988; **31**: 1007-1013.
- 40 Callen JP, Kulick KB, Stelzer G, Fowler JF Subacute cutaneous lupus erythematosus. Clinical, serologic, and immunogenetic studies of forty-nine patients seen in a nonreferral setting. *J Am Acad Dermatol* 1986; **15**: 1227-1237.
- 41 Calnan CD Lymphocytic infiltration of the skin (Jessner). *Br J Dermatol* 1957; **69**: 169-173.
- 42 Cantaggio LF, Skinner RP, Smith G, Maddison P Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and serologic characteristics. *J Rheumatol* 1984; **11**: 175-181.
- 43 Casala AM, Bianchi C, Bianchi O, Stringa SG. Lupus erythematosus tumidus (lymphocytic infiltration of the skin) and chronic lupus erythematosus associated in the same patient. Immunofluorescent study. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1971; **78**: 256-258.
- 44 Casciola Rosen LA, Anhalt G, Rosen A Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 1994; **179**: 1317-1330.
- 45 Casciola Rosen LA, Miller DA, Anhalt GJ, Rosen A Specific cleavage of the 70 kDa protein of the U1 small nuclear riboprotein is a characteristic biochemical feature of apoptotic cell death. *J Biol Chem* 1994; **269**: 30757-30760.
- 46 Cazenave A Lupus erythemateux. *Ann Malad Peau Syph* 1851; **2**: 298-303.
- 47 Cazenave PLA, Cahusit M Du lupus. *Ann Malad Peau Syph* 1852; **4**: 113-117.
- 48 Ceppellini R, Polli E, Celada F A DNA-reacting factor in serum of a patient with lupus erythematosus diffusus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957; **96**: 572-574.
- 49 Cerio R, Oliver GF, Jones EW, Winkelmann RK The heterogeneity of Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. Immunohistochemical studies suggesting one form of perivascular lymphocytoma. *J Am Acad Dermatol* 1990; **23**: 63-67.
- 50 Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Domenech I, Aydintug AO, Jedryka Goral A, de Ramon E. Systemic lupus erythematosus: clinical and

- immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine Baltimore* 1993; **72**: 113-124
- 51 Chlebus E, Wolska H, Blaszczyk M, Jablonska S. Subacute cutaneous lupus erythematosus versus systemic lupus erythematosus: diagnostic criteria and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1998; **38**: 405-412.
- 52 Chung JH, Kwon OS, Eun HC, Youn JI, Song YW, Kim JG, Cho KH. Apoptosis in the pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. *Am J Dermatopathol* 1998; **20**: 233-241.
- 53 Clark G, Reichlin M, Tomasi TB. Characterisation of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from a patient with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1969; **102**: 117-122.
- 54 Clark WH, Reed RJ, Mihm MC. Lupus erythematosus. Histopathology of cutaneous lesions. *Hum Pathol* 1973; **4**: 157-163.
- 55 Cohen AS, Franklin EC, Kulka JP, Ropes MW, Shulman LE, Wallace SL. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971; **21**: 643-648.
- 56 Cohen PR, Rabinowitz AD, Ruszkowski AM, DeLeo VA. Reticular erythematous mucinosis syndrome: review of the world literature and report of the syndrome in a prepubertal child. *Pediatr Dermatol* 1990; **7**: 1-10.
- 57 Cormane RH. Band globulin in the skin of patients with chronic discoid lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1964; **1**: 534-535.
- 58 Cribier B, Cuny JF, Schubert B, Colson A, Truchetet F, Grosshans E. Recurrent annular erythema with purpura: a new variant of leucocytoclastic vasculitis responsive to dapsone. *Br J Dermatol* 1996; **135**: 972-975.
- 59 Cripps DJ, Rankin J Action spectra of lupus erythematosus and experimental immunofluorescence. *Arch Dermatol* 1973; **107**: 563
- 60 Crocker HR. Atlas of diseases of the skin, London:1896.
- 61 Crocker HR. Diseases of the skin, 3rd edn., Philadelphia:Blakiston Son & Co. 1907; 1402-1404.
- 62 Crowson AN, Magro CM. Subacute cutaneous lupus erythematosus arising in the setting of calcium channel blocker therapy. *Hum Pathol* 1997; **28**: 67-73.
- 63 Crowson AN, Magro CM. Lichenoid and subacute cutaneous lupus erythematosus-like dermatitis associated with antihistamine therapy. *J Cutan Pathol* 1999; **26**: 95-100.
- 64 Dahl MV Usefulness of direct immunofluorescence in patients with lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1983; **119**: 1010-1017.
- 65 David Bajar KM, Bennion SD, DeSpain JD, Golitz LE, Lee LA. Clinical, histologic, and immunofluorescent distinctions between subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1992; **99**: 251-257.
- 66 David Bajar KM, Davis BM. Pathology, immunopathology, and immunohistochemistry in cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 1997; **6**: 145-157.
- 67 David KM, Thornton JC, Davis B, Sontheimer RD, Gilliam JN. Morbidity and mortality in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE). *J Invest Dermatol* 1984; **82**: 408-409.

- 68 De Graciansky P, Grupper C, Sirkis L Dermato-mycose à *Trichophyton rubrum* simulant un lupus érythémateux tumidus. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1965; 809-810.
- 69 Dekle CL, Mannes KD, Davis LS, Sanguenza OP. Lupus tumidus. *J Am Acad Dermatol* 1999; **41**: 250-253.
- 70 Del Pozo J, Martinez W, Almagro M, Yebra MT, Garcia Silva J, Fonseca E. Reticular erythematous mucinosis syndrome. Report of a case with positive immunofluorescence. *Clin Exp Dermatol* 1997; **22**: 234-236.
- 71 Doutre MS, Beylot C, Beylot J, Pompougnac E, Royer P. Chilblain lupus erythematosus: report of 15 cases. *Dermatology* 1992; **184**: 26-28.
- 72 Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1964; **190**: 104-111.
- 73 Emlen W, Niebur J, Kadera R. Accelerated in vitro apoptosis of lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1994; **152**: 3685-3692.
- 74 Epstein JH, Tuffanelli DL, Dubois EL. Light sensitivity and lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1965; **91**: 483-485.
- 75 Everett MA, Olson RL. Response of cutaneous lupus erythematosus to ultraviolet light. *J Invest Dermatol* 1965; **44**: 133-139.
- 76 Fabbri P, Bernacchi E, Neri R. Subacute cutaneous lupus erythematosus. Review of the literature and immunological studies of 11 patients. *G Ital Dermatol Venereol* 1990; **125**: 329-336.
- 77 Facchetti F, Boden G, De Wolf Peeters C, Vandaele R, Degreef H, Desmet VJ. Plasmacytoid monocytes in Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. *Am J Dermatopathol* 1990; **12**: 363-369.
- 78 Font J, Cervera R, Lopez Soto A, Pallares L, Bosch X, Ampurdanes S, Casals FJ, Ingelmo M. Anticardiolipin antibodies in patients with autoimmune diseases: isotype distribution and clinical associations. *Clin Rheumatol* 1989; **8**: 475-483.
- 79 Font J, Cervera R, Navarro M, Pallares L, Lopez Soto A, Vivancos J, Ingelmo M. Systemic lupus erythematosus in men: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1992; **51**: 1050-1052.
- 80 Fowler JF, Callen JP Cutaneous mucinosis associated lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1984; **11**: 380-383.
- 81 Franco HL, Weston WL, Pebble C, Forstot SL, Phanuphak P. Autoantibodies directed against sicca syndrome antigens in the neonatal lupus syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1981; **4**: 67-72.
- 82 Freund E Über einen Fall von Lupus erythematoses tumidus (Typ Gougerot-Burnier). *Arch f Dermat u Syph* 1932; **165**: 469-474.
- 83 Freund H Inwiefern ist der Lupus erythematoses von allgemeinen Faktoren abhängig? *Dermatol Wochenschrift* 1929; **49**: 137
- 84 Friedberg CK, Gross L, Wallach K Nonbacterial thrombotic endocarditis associated with prolonged fever, arthritis, inflammation of serous membranes and wide-spread vascular lesions. *Ann Intern Med* 1936; **56**: 662-672.
- 85 Friou GJ Clinical application of lupus serum: nucleoprotein reaction using fluorescent antibody technique. *J Clin Invest* 1957; **36**: 890(Abstract)

- 86 Friou GJ, Finch SC, Detre KD Interaction of nuclei and globulin from lupus erythematosus serum demonstrated with fluorescent antibody. *J Immunol* 1958; **80**: 324-329.
- 87 Fuhs E. Lupus erythematoses subacutes mit ausgesprochener Überempfindlichkeit gegen Quarzlicht. *Z Hautkr* 1922; **30**: 308-309.
- 88 Furukawa F, Itoh T, Wakita H, Yagi H, Tokura Y, Norris DA, Takigawa M. Keratinocytes from patients with lupus erythematosus show enhanced cytotoxicity to ultraviolet radiation and to antibody-mediated cytotoxicity. *Clin Exp Immunol* 1999; **118**: 164-170.
- 89 Gammon WR, Briggaman RA. Bullous SLE: A phenotypically distinctive but immunologically heterogenous bullous disorder. *J Invest Dermatol* 1993; **100**: 28S-34S.
- 90 Gammon WR, Caro I, Long JC, Wheeler CE, Jr. Secondary cutaneous mucinosis with systemic lupus erythematosus. A case presentation and review of the literature. *Arch Dermatol* 1978; **114**: 432-435.
- 91 George R, Kurian S, Jacob M, Thomas K. Diagnostic evaluation of the lupus band test in discoid and systemic lupus erythematosus. *International Journal of Dermatology* 1995; **34**: 170-173.
- 92 George R, Mathai R, Kurian S. Cutaneous lupus erythematosus in India: immunofluorescence profile . *Int J Dermatol* 1992; **31**: 265-269.
- 93 Gilliam JN. Immunopathology and pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. In: *Comparative immunology: immunodermatology*. (Safai B, Good RA, eds), New York: Plenum Publishing Corporation, 1981; 323-332.
- 94 Gilliam JN, Prystowsky SD Conversion of discoid lupus erythematosus to mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1977; **4**: 165-169.
- 95 Gilliam JN, Prystowsky SD Mixed connective tissue disease syndrome. *Arch Dermatol* 1977; **113**: 583-587.
- 96 Gilliam JN, Sontheimer RD Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981; **4**: 471-475.
- 97 Gilliam JN, Sontheimer RD Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Rheum Dis* 1982; **8**: 343-352.
- 98 Goeckerman WH Is lupus erythematosus discoides chronicus due to tuberculosis. *Arch Derm Syph* 1921; **3**: 788-801.
- 99 Goeckerman WH Lupus erythematosus as a systemic disease. *JAMA* 1923; **80**: 542-547.
- 100 Goeckerman WH, Montgomery H Lupus erythematosus: an evaluation of histopathologic examination. *Arch Derm & Syph* 1932; **25**: 304
- 101 Goerz G, Lehmann P, Schuppe HC, Lakomek HJ, et al [Lupus erythematosus]. *Z Hautkr* 1990; **65**: 226,229-34.
- 102 Goerz G, Lehmann P, Schuppe HC, Lakomek HJ, et al Lupus Erythematoses. *Z Hautkr* 1990; **65**: 226-234.
- 103 Golan TD, Elkon KB, Gharavi AE, Krueger JG Enhanced membrane binding of autoantibodies to cultured keratinocytes of systemic lupus erythematosus patients after ultraviolet B/ultraviolet A radiation. *J Clin Invest* 1992; **90**: 1067-1076.
- 104 Gottlieb B, Winkelmann RK Lymphocytic infiltration of the skin. *Arch Dermatol* 1962; **86**: 626-633.

- 105 Gougerot H, Burnier Lupus érythémateux tumidus. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1931; **38**: 195
- 106 Gougerot H, Burnier, Éliascheff O Lupus erythematoses tumidus. *Arch dermatosyphiligr Hop St Louis* 1931; **3**: 273-284.
- 107 Gougerot H, Burnier, Éliascheff O Lupus érythémateux tumidus. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1931; **38**: 2
- 108 Gougerot H, Burnier R Lupus érythémateux "tumidus". *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1930; **37**: 1291-1292.
- 109 Gougerot H, Burnier R Lupus érythémateux tumidus. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1932; **39**: 21
- 110 Grant JM. Annular vesicular lupus erythematosus. *Cutis* 1981; **28**: 90-92.
- 111 Gschnait F, Schwarz T, Ladich I Treatment of polymorphous light eruption. *Arch Dermatol Res* 1983; **275**: 379-382.
- 112 Hadshiew I, Stab F, Untiedt S, Bohnsack K, Rippke F, Hölzle E. Effects of topically applied antioxidants in experimentally provoked polymorphous light eruption. *Dermatology* 1997; **195**: 362-368.
- 113 Hargraves M, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements: the "tart" cell and the "LE" cell. *Mayo Clin Proc* 1948; **23**: 25-28.
- 114 Harxthausen H. Über den Einfluss der Jahreszeiten auf verschiedene Hautkrankheiten. *Bibl Laeg* 1924; **116**: 321
- 115 Hasan T, Ranki A, Jansen CT, Karvonen J. Disease associations in polymorphous light eruption. A long-term follow-up study of 94 patients. *Arch Dermatol* 1998; **134**: 1081-1085.
- 116 Hasan T, Stephansson E, Ranki A. Distribution of naive and memory T-cells in photoproved and spontaneous skin lesions of discoid lupus erythematosus and polymorphous light eruption. *Arch Dermatol Res* 1999; **79**: 437-442.
- 117 Haserick JR, Long R. Systemic lupus erythematosus preceded by false-positive serological test for syphilis: presentation of five cases. *Ann Intern Med* 1952; **37**: 559-565.
- 118 Haserick JR, Sundberg RD. Bone marrow as a diagnostic aid in acute disseminated lupus erythematosus: report on Hargraves LE cell. *J Invest Dermatol* 1948; **11**: 209-213.
- 119 Hauck L. Positiver Ausfall der Wassermann-Neisser-Bruckschen Syphilis-Reaktion bei Lupus erythematosus acutus. *Münch med Wchenschr* 1910; **57**: 17
- 120 Hay EM, Gordon BC, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML, Symmons DP, Viner N, Zoma A. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1993; **86**: 447-458.
- 121 Hebra F, Kaposi M. On diseases of the skin, including the exanthemata, London: The New Sydenham Society, 1875;
- 122 Hench PS. The reversibility of certain rheumatic and non-rheumatic conditions by the use of cortisone or of the pituitary adrenocorticotrophic hormone. *Ann Intern Med* 1952; **36**: 1-38.
- 123 Herrero C. Subacute cutaneous lupus erythematosus: clinical pathologic findings in 13 cases. *J Am Acad Dermatol* 1988; **6**: 73-83.

- 124 Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WB, Provost TT, Stevens MB. Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine Baltimore* 1985; **64**: 285-295.
- 125 Hoffmann E. Isolierter Lupus erythematosus tumidus der Gesichtshaut. *Derm Zeitschr* 1909; **16**: 159-160.
- 126 Holman HR, Deicher HR. The reaction of the LE cell factor with desoxyribonucleoprotein of the cell nucleus. *J Clin Invest* 1959; **38**: 2059-2072.
- 127 Hoshino Y, Hashimoto T, Mimori T, Akizuki M, Nishikawa T. Recurrent annular erythema associated with anti-SS-B/La antibodies: analysis of the disease-specific epitope. *Br J Dermatol* 1992; **127**: 608-613.
- 128 Hutchinson J. On lupus and its treatment. *Br Med J* 1880; **1**: 650
- 129 Hutchinson J. Harveian lectures on lupus. *Br Med J* 1888; **1**: 58-63.
- 130 Hutchinson J. Harveian lectures on lupus. Lecture III. On the various forms of lupus vulgaris and erythematosus. *Br Med J* 1888; **1**: 113-118.
- 131 Hutchinson J. Harveian lectures on lupus. *Br Med J* 1888; **1**: 6-10.
- 132 Irgang S. Lupus erythematosus profundus. *Arch Derm & Syph* 1940; **42**: 97-108.
- 133 Izumi AK, Takiguchi P. Lupus erythematosus panniculitis. *Arch Dermatol* 1983; **119**: 61-64.
- 134 Izumi T, Tajima S, Harada R, Nishikawa T. Reticular erythematous mucinosis syndrome: glycosaminoglycan synthesis by fibroblasts and abnormal response to interleukin-1 beta. *Dermatology* 1996; **192**: 41-45.
- 135 Jackson BA, Norum RA, Lowe L, Fivenson DP. Papulonodular dermal mucinosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; **21**: 940-941.
- 136 Jadassohn J. Lupus erythematosus. In: *Handbuch der Hautkrankheiten*. (Mracek F, ed), Wien: Hölder, 1904; 295-424.
- 137 Jansen CT. Oral carotenoid treatment in polymorphous light eruption: a cross-over comparison with oxychloroquine and placebo. *Photodermatol* 1985; **2**: 166-169.
- 138 Jansen CT, Karvonen J. Polymorphous light eruption. A seven-year follow-up evaluation of 114 patients. *Arch Dermatol* 1984; **120**: 862-865.
- 139 Jerdan MS, Hood AF, Moore GW, Callen JP. Histopathologic comparison of the subsets of lupus erythematosus [see comments]. *Arch Dermatol* 1990; **126**: 52-55.
- 140 Jesionek A. Richtlinien der modernen Lichttherapie. *Strahlentherapie* 1914; **7**: 41-65.
- 141 Jessner M, Kanov N. Lymphocytic infiltration of the skin. *Arch Dermatol* 1953; **68**: 447-449.
- 142 Kano Y, Sagawa Y, Yagita A, Nagashima M. Nodular cutaneous lupus mucinosis: report of a case and review of previously reported cases. *Cutis* 1996; **57**: 441-444.
- 143 Kaposi M. Zum Wesen und zur Therapie des Lupus erythematosus. *Arch f Dermat u Syph* 1869; **1**: 18-41.
- 144 Kaposi M. Neue Beiträge zur Kenntnis des Lupus erythematosus. *Arch f Dermat u Syph* 1872; **4**: 36-78.
- 145 Kaposi M. Neue Beiträge zur Kenntnis des Lupus erythematosus. *Arch Derm Syph* 1872; **1**: 36-78.

- 146 Kaposi M. Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten, Wien:Urban & Schwarzenberg, 1893; 714
- 147 Katayama I, Asai T, Nishioka K, Nishiyama S. Annular erythema associated with primary Sjögren syndrome: Analysis of T cell subsets in cutaneous infiltrates. *J Am Acad Dermatol* 1989; **21**: 1218-1221.
- 148 Katayama I, Yamamoto T, Otoyama K, Matsunaga T, et al Clinical and immunological analysis of annular erythema associated with Sjögren syndrome. *Dermatology* 1989; **189**: 14-17.
- 149 Kaudewitz P. Pseudolymphome der Haut. In:*Dermatologie und Venerologie* (Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, eds), 4th edn., Berlin Heidelberg New York:Springer-Verlag, 1995; 1390-1396.
- 150 Kephart D, Hood A, Provost TT Neonatal lupus erythematosus: new serologic findings. *J Invest Dermatol* 1981; **77**: 331-333.
- 151 Kerl H, Ackerman AB. Inflammatory diseases that simulate lymphomas: cutaneous pseudolymphomas. In:*McGraw-Hill's Dermatology in General Medicine* (Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, et al, 4th edn., New York, NY:1993; 1315-1327.
- 152 Kiel H Conception of lupus erythematosus and its morphologic variants. With particular reference to systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1937; **36**: 729-757.
- 153 Kind P, Goerz G. Histopathologie des Lupus erythematosus. In:*Dermatologie und Rheuma* (Holzmann H, Altmeyer P, Marsch WC, Vogel HG, eds), Berlin, Heidelberg, New York:Springer, 1986; 278-283.
- 154 Kind P, Goerz G Klinik und Differentialdiagnose des kutanen Lupus erythematosus. *H + G* 1987; **62**: 1337-1347.
- 155 Kind P, Goerz G. Der kutane Lupus erythematosus (LE). In:*Dr. Hans Biermann's Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Jahrbuch der Dermatologie*. (Macher E, Knop J, Bröcker EB, eds), Münster:1988; 85-103.
- 156 Kind P, Lehmann P Photobiologie des Lupus erythematosus. *Hautarzt* 1990; **41**: 66-71.
- 157 Kind P, Lehmann P, Plewig G Phototesting in Lupus Erythematosus. *J Invest Dermatol* 1993; **100**: 53S-57S.
- 158 Kind P, Schuppe HC, Goerz G Kutane Lupus erythematosus. *Dt Ärztebl* 1992; **89**: 2121-2130.
- 159 Kiss M, Husz S, Dobozy A The occurrence of antinuclear, anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies in patients with polymorphous light eruption. *Acta Derm Venereol* 1991; **71**: 341-343.
- 160 Kobayashi T, Shimizu H, Shimizu S, Harada T, Nishikawa T. Plaquelike cutaneous lupus mucinosus. *Arch Dermatol* 1993; **129**: 383-384.
- 161 Koffler D, Carr RI, Agnello V, Fiezi T, Kunkel HG. Antibodies to polynucleotides: distribution in human serum. *Science* 1969; **166**: 1648-1649.
- 162 Konttinen YT, Bergroth V, Johansson E, Nordström D, Malström M. A long-term clinicopathologic survey of patients with Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. *J Invest Dermatol* 1987; **89**: 205-208.
- 163 Kölgen W, van Weelden H, Den Hengst S, Guikers KL, Kiekens RC, Knol EF, Bruijnzeel Koomen CA, van Vloten WA, de Gruijl FR. CD11b+ cells and ultraviolet-B-

- resistant CD1a+ cells in skin of patients with polymorphous light eruption. *J Invest Dermatol* 1999; **113**: 4-10.
- 164 Kuhn A, Lehmann P, Goerz G Papulöse Muzinose bei subakut kutanem Lupus erythematoses (SCLE). *Z Hautkr* 1995; **70**: 295-297.
- 165 Kuhn A, Richter-Hintz D, Schuppe HC, Ruzicka T, Lehmann P. Anuläres Erythem bei Sjögren-Syndrom: eine Variante des kutanen Lupus erythematoses. *Hautarzt* 2000; **51**: 270-275.
- 166 Kuhn A, Schuppe HC, Barlag K, Schroten H, Lehmann P. Subakut kutaner Lupus erythematoses bei einer Konduktorin der septischen Granulomatose. *Z Hautkr* 1996; **71**: 292-293.
- 167 Kuhn A, Schuppe HC, Lehmann P, Goerz G, Ruzicka T. Hautmanifestationen bei Lupus erythematoses. Was ist wichtig für Rheumatologen? *Rheumatol Europ* 1998; **27**: 95-101.
- 168 Kuhn A, Schuppe HC, Megahed M, Goerz G, Lehmann P. Kutaner Lupus erythematoses im Kindesalter (Tumidus-Typ). *Z Hautkr* 1997; **72**: 299-300.
- 169 Kunz M, Henseleit Walter U, Sorg C, Kolde G Macrophage marker 27E10 on human keratinocytes helps to differentiate discoid lupus erythematosus and Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. *Eur J Dermatol* 1999; **9**: 107-110.
- 170 Kuo TT, Lo SK, Chan HL Immunohistochemical analysis of dermal mononuclear cell infiltrates in cutaneous lupus erythematosus, polymorphous light eruption, lymphocytic infiltration of Jessner, and cutaneous lymphoid hyperplasia: a comparative differential study. *J Cutan Pathol* 1994; **21**: 430-436.
- 171 Lamb JH, Jones P, Maxwell TB Solar dermatitis. *Arch Dermatol* 1957; **75**: 171-180.
- 172 Lane PR, Sheridan DP, Hogan DJ, Moreland A HLA typing in polymorphous light eruption. *J Am Acad Dermatol* 1991; **24**: 570-573.
- 173 Lee LA Neonatal lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1993; **100**: 9S-13S.
- 174 Lee LA, Frank MB, McCubbin VR, Reichlin M Autoantibodies of neonatal lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1994; **102**: 963-966.
- 175 Lee LA, Gaither KK, Coulter SN, Norris DA, et al Pattern of cutaneous immunoglobulin G deposition in subacute cutaneous lupus erythematosus is reproduced by infusing purified anti-Ro (SSA) autoantibodies into human skin-grafted mice. *J Clin Invest* 1989; **83**: 1556-1562.
- 176 Lee LA, Norris DA Mechanisms of cutaneous tissue damage in lupus erythematosus. *Immunol Ser* 1989; **46**: 359-386.
- 177 Lee LA, Norris DA, Weston WL Neonatal lupus and the pathogenesis of cutaneous lupus. *Pediatr Dermatol* 1986; **3**: 491-497.
- 178 Lee LA, Roberts CM, Frank MB, McCubbin VR, et al The autoantibody response to Ro/SSA in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1994; **130**: 1262-1268.
- 179 Lee LA, Weston WL Cutaneous lupus erythematosus during the neonatal and childhood periods. *Lupus* 1997; **6**: 132-138.
- 180 Lee WS, Chung J, Ahn SK Mucinous lupus alopecia associated with papulonodular mucinosis as a new manifestation of lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 1996; **35**: 72-73.

- 181 LeFeber WP, Norris DA, Ryan SR, Huff JC, Lee .A, Kubo M, Boyce ST, Kotzin BL, Weston WL. Ultraviolet light induces binding of antibodies to selected nuclear antigens on cultured human keratinocytes. *J Clin Invest* 1984; **74**: 1545-1551.
- 182 Lehmann P, Hölzle E. Polymorphous light eruption. In:*Lippincott-Raven's Clinical Dermatology* (Demis DJ, ed), 26th edn., Philadelphia, New York:1999; 1-8.
- 183 Lehmann P, Hölzle E, Kind P, Goerz G, Plewig G, Hölzle E. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol* 1990; **22**: 181-187.
- 184 Lever WF, Schaumburg-Lever G. Connective Tissue Diseases. In:*Histopathology of the skin* (Lever WF, Schaumburg-Lever G, eds), Philadelphia:JB Lippincott Company, 1990; 494-505.
- 185 Lindmaier A, Neumann R. Polymorphous photodermatitis. Morphology and temporal course. *Hautarzt* 1992; **43**: 621-624.
- 186 Lipsker D, Di Cesare MP, Cribier B, Grosshans E, Heid E. The significance of the 'dust-like particles' pattern of immunofluorescence. A study of 66 cases. *Br J Dermatol* 1998; **138**: 1039-1042.
- 187 Maddison PJ, Bell DA. HLA antigens in relationship to serologic subsets of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1980; **23**: 714(Abstract)
- 188 Magro CM, Crowson AN, Harrist TJ. The use of antibody to C5b-9 in the subclassification of lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1996; **134**: 855-862.
- 189 Maruyama M, Miyauchi S, Hashimoto K. Massive cutaneous mucinosis associated with systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1997; **137**: 450-453.
- 190 Mascaro JM, Herrero C, Hausmann G. Uncommon cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus* 1997; **6**: 122-131.
- 191 Mattioli M, Reichlin M. Heterogeneity of RNA protein antigens reactive with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1974; **17**: 421-429.
- 192 McCauliffe DP, Faircloth E, Wang L, Hashimoto T, Hoshino Y, Nishikawa T. Similar Ro/SS-A autoantibody epitope and titer responses in annular erythema of Sjogren's syndrome and subacute cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1996; **132**: 528-531.
- 193 McCauliffe DP, Sontheimer RD. Molecular characterization of the Ro/SS-A autoantigens. *J Invest Dermatol* 1993; **100**: 73S-79S.
- 194 McFadden N. PUVA-induced lupus erythematosus in a patient with polymorphous light eruption. *Photodermatol* 1984; **1**: 148-150.
- 195 McGrath H, Jr. Prospects for UV-A1 therapy as a treatment modality in cutaneous and systemic LE. *Lupus* 1997; **6**: 209-217.
- 196 Meurer M. Lupus erythematoses. In:*Dermatologie und Venerologie* (Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, eds), Berlin, Heidelberg, New York:Springer, 1995; 736-750.
- 197 Meurer M, Bieber T. Immunhistologische und serologische Diagnostik von Autoimmunerkrankungen der Haut. *Hautarzt* 1987; **38**: 662-667.
- 198 Meyer O, Hauptmann G, Tappeiner G. Genetic deficiency of C4, C2 or C1q and lupus syndromes. Association with anti-Ro(SS-A) antibodies. *Clin Exp Immunol* 1985; **62**: 678-684.

- 199 Middleton MH, Norris DA. Cytokine-induced ICAM-1 expression in human keratinocytes is highly variable in keratinocyte strains from different donors. *J Invest Dermatol* 1995; **104**: 489-496.
- 200 Miescher P, Fauconnet M. L'absorption du facteur "LE" par les noyaux cellulaires isolés. *Experientia* 1954; **10**: 252-254.
- 201 Millard LG, Rowell NR. Chilblain lupus erythematosus (Hutchinson). A clinical and laboratory study of 17 patients. *Br J Dermatol* 1978; **98**: 497-506.
- 202 Miyagawa S. Clinical, serological and immunogenetic features of Japanese anti-Ro/SS-A-positive patients with annular erythema. *Dermatology* 1994; **189 Suppl 1**: 11-13.
- 203 Miyagawa S, Kazuhiro D, Shima H, Shirai T. HLA antigens in anti-Ro(SS-A)-positive patients with recurrent annular erythema. *J Am Acad Dermatol* 1993; **28**: 185-188.
- 204 Molad Y, Weinberger A, David M, Garty B, Wysenbeek AJ, Pinkhas J. Clinical manifestation and laboratory data of subacute cutaneous lupus erythematosus. *Isr J Med Sci* 1987; **23**: 278-280.
- 205 Mond CB, Peterson MG, Rothfield NF Correlation of anti-Ro antibody with photosensitivity rash in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 1989; **32**: 202-204.
- 206 Mosquera-Vieitez JC, de la Torre Fraga C, Cruces Prado MJ Gougerot's lupus erythematosus tumidus. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1984; **12**: 425-429.
- 207 Murphy GM, Hawk JLM, Hawk JL The prevalence of antinuclear antibodies in patients with apparent polymorphic light eruption. *Br J Dermatol* 1991; 448-451.
- 208 Murphy M, Barnes L Terbinafine-induced lupus erythematosus [letter]. *Br J Dermatol* 1998; **138**: 708-709.
- 209 Nagata S Mutations in the Fas antigen lpr mice. *Semin Immunol* 1994; **6**: 3-8.
- 210 Nakajima M, Nakajima A, Kayagaki N, Honda M, Yagita H, Okumura H. Expression of Fas ligand and its receptor in cutaneous lupus: implication in tissue injury. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; **83**: 223-229.
- 211 Nieboer C, Tak Diamand Z, Van Leeuwen Wallau HE Dust-like particles: a specific direct immunofluorescence pattern in sub-acute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1988; **118**: 725-729.
- 212 Nishikawa T, Provost TT Differences in clinical, serologic, and immunogenetic features of white versus Oriental anti-SS-A/Ro-positive patients. *J Am Acad Dermatol* 1991; **25**: 563-564.
- 213 Nobl G Lupus erythematoses mit starker Reizung durch die Höhensonne. *Arch Dermatol* 1921; **133**: 98-99.
- 214 Norris DA Pathomechanisms of Photosensitive Lupus Erythematosus. *J Invest Dermatol* 1993; **100**: 58S-68S.
- 215 Norris DA, Bennion SD, David Bajar K. Pathomechanisms of cutaneous lupus erythematosus. In: *Dubois' lupus erythematosus* (Wallace DJ, Hahn BH, eds), 5th edn., Baltimore: Williams and Wilkins, 1997; 549-567.
- 216 Norris PG, Hawk JL Successful treatment of severe polymorphous light eruption with azathioprine. *Arch Dermatol* 1989; **125**: 1377-1379.
- 217 Nousari HC, Kimyai Asadi A, Provost TT Generalized lupus erythematosus profundus in a patient with genetic partial deficiency of C4. *J Am Acad Dermatol* 1999; **41**: 362-364.

- 218 O'Leary PA Disseminated lupus erythematosus. *Minn Med* 1934; **17**: 637-644.
- 219 O'Loughlin S, Schroeter AL, Jordon RE A study of lupus erythematosus with particular reference to generalized discoid lupus. *Br J Dermatol* 1978; **99**: 1-11.
- 220 Olansky AJ, Briggaman RA, Gammon WR, Kelly TF, Sams WM. Bullous systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1982; **7**: 511-520.
- 221 Ortel B, Tanew A, Wolff K, Hönigsmann H Polymorphous light eruption: Action spectrum and photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 1986; **14**: 748-753.
- 222 Osler W On the visceral complications of erythema exsudativum multiforme. *Am J Med Sci* 1895; **110**: 629-646.
- 223 Page F Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. *Lancet* 1951; **ii**: 755-758.
- 224 Pandya AG, Sontheimer RD, Cockerell CJ, Takashima A, Piepkorn M. Papulonodular mucinosis associated with systemic lupus erythematosus: possible mechanisms of increased glycosaminoglycan accumulation. *J Am Acad Dermatol* 1995; **32**: 199-205.
- 225 Parodi A, Caproni M, Cardinali C, Bernacchi E, Fuligni A, De Panfilis G, Zane C, Papini M, Veller FC, Vaccaro M, Fabbri P. Clinical, Histological und Immunopathological features of 58 patients with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatology* 2000; **200**: 6-10.
- 226 Payne JF A postgraduate lecture on lupus erythematosus. *Clin J* 1894; **4**: 223-229.
- 227 Petzelbauer P, Binder M, Nikolakis P, Ortel B, Honigsmann H. Severe sun sensitivity and the presence of antinuclear antibodies in patients with polymorphous light eruption-like lesions. A form fruste of photosensitive lupus erythematosus?. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 68-74.
- 228 Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klininberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991; **21**: 55-64.
- 229 Ploysangam T, Breneman DL, Mutasim DF Cutaneous pseudolymphomas. *J Am Acad Dermatol* 1998; **38**: 877-895.
- 230 Provost TT The relationship between discoid and systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1994; **130**: 1262-1268.
- 231 Provost TT, Ahmed AR, Maddison PJ, Reichlin M Antibodies to cytoplasmic antigens in lupus erythematosus: serologic markers for systemic disease. *Arthritis Rheum* 1977; **20**: 1457-1463.
- 232 Provost TT, Arnett FC, Reichlin M Homozygous C2 deficiency, lupus erythematosus, and anti-Ro (SSA) antibodies. *Arthritis Rheum* 1983; **26**: 1279-1282.
- 233 Provost TT, Reichlin M Antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981; **4**: 84-89.
- 234 Provost TT, Talal N, Bias W, Harley JB, Reichlin M, Alexander E, Alexander EL. Ro(SS-A) positive Sjogren's/lupus erythematosus (SC/LE) overlap patients are associated with the HLA-DR3 and/or DRw6 phenotypes. *J Invest Dermatol* 1988; **91**: 369-371.
- 235 Prystowsky SD, Gilliam JN Discoid lupus erythematosus as part of a larger disease spectrum. Correlation of clinical features with laboratory findings in lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1975; **111**: 1448-1452.
- 236 Pulay E Stoffwechselfathologie und Hautkrankheiten. *XVII Dermat Wchnschr* 1921; **73**: 1217-1234.

- 237 Quimby SR, Perry HO Plaquelike cutaneous mucinosis: its relationship to reticular erythematous mucinosis. *J Am Acad Dermatol* 1982; **6**: 856-861.
- 238 Rasch C Some historical and clinical remarks on the effect of light on the skin and skin diseases. *Proc R Soc Med* 1926; **20**: 11-30.
- 239 Raskin C Apoptosis and cutaneous biology. *J Am Acad Dermatol* 1997; **36**: 885-896.
- 240 Reichlin M Problems of differentiating SLE and mixed connective tissue disease. *N Engl J Med* 1976; **295**: 1194-1195.
- 241 Reinhart A Erfahrungen mit der Wassermann-Neiser-Bruckschen Syphilis-Reaktion. *Münch med Wchenschr* 1909; **41**: 2092-2097.
- 242 Rijlaarsdam JU, Nieboer C, de Vries E, Willemze R Characterization of the dermal infiltrates in Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin, polymorphous light eruption and cutaneous lupus erythematosus: differential diagnostic and pathogenetic aspects. *J Cutan Pathol* 1990; **17**: 2-8.
- 243 Robbins WC, Holman HR, Deicher HR, Kunkel HG Complement fixation with cell nuclei and DNA in lupus erythematosus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957; **96**: 575-579.
- 244 Rosen A, Casciola Rosen L, Ahearn J Novel packages of viral and self antigens are generated during apoptosis. *J Exp Med* 1995; **181**: 1557-1561.
- 245 Rowell NR Some historical aspects of skin disease in lupus erythematosus. *Lupus* 1997; **6**: 76-83.
- 246 Rowell NR, Swanson Beck J, Anderson JR Lupus erythematosus and erythema multiforme-like lesions. *Arch Dermatol* 1963; **88**: 176-180.
- 247 Ruhdorfer S, Hein R, Ring J Differentialdiagnostische und pathogenetische Aspekte des Lupus erythematoses tumidus. *Z Hautkr* 1998; **9**: 602-606.
- 248 Ruiz H, Sanchez JL Tumid lupus erythematosus. *Am J Dermatopathol* 1999; **21**: 356-360.
- 249 Ruzicka T, Faes J, Bergner T, Peter RU, Braun Falco O. Annular erythema associated with Sjogren's syndrome: a variant of systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1991; **25**: 557-560.
- 250 Sanchez NP, Peters MS, Winkelmann RK The histopathology of lupus erythematosus panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1981; **5**: 673-680.
- 251 Santa Cruz DJ, Uitto J, Eisen AZ, Prioleau PG Verrucous lupus erythematosus: ultrastructural studies on a distinct variant of chronic discoid lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1983; **9**: 82-90.
- 252 Schröder JO, Euler HH Systemischer Lupus erythematoses. *Internist* 1993; **34**: 351-361.
- 253 Schur PH, Sandson J Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1978; **278**: 533-538.
- 254 Seiger E, Roland S, Goldman S Cutaneous lupus treated with topical tretinoin: a case report. *Cutis* 1991; **47**: 351-355.
- 255 Sharp GC, Irvin WS, Tan E Mixed connective tissue disease - an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; **52**: 148-159.

- 256 Smith CD, Cyr M The history of lupus erythematosus from Hippokrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; **14**: 1-19.
- 257 Sneddon JB Cerebrovascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol* 1965; **77**: 180-185.
- 258 Sonnichsen N, Meffert H, Kunzelmann V, Audring H. UV-A-1-Therapie bei subakut-kutanem Lupus erythematoses. *Hautarzt* 1993; **44**: 723-725.
- 259 Sontheimer RD Questions pertaining to the true frequencies with which anti-Ro/SS-A autoantibody and the HLA-DR3 phenotype occur in subacute cutaneous lupus erythematosus patients. *J Am Acad Dermatol* 1987; **16**: 130-134.
- 260 Sontheimer RD Subacute cutaneous lupus erythematosus: A decade's perspective. *Med Clin North Am* 1989; **73**: 1073-1090.
- 261 Sontheimer RD The lexicon of cutaneous lupus erythematosus--a review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus* 1997; **6**: 84-95.
- 262 Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M, Jordon RE, Stastny P, Gilliam JN. Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1982; **97**: 664-671.
- 263 Sontheimer RD, Stastny P, Gilliam JN Human histocompatibility antigen associations in subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1981; **67**: 312-316.
- 264 Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN Subacute cutaneous lupus erythematosus. A cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol* 1979; **115**: 1409-1415.
- 265 Stainforth J, Goodfield MJ, Taylor PV Pregnancy-induced chilblain lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 1993; **18**: 449-451.
- 266 Steigleder GK, Gartmann H, Linker U [REM-syndrome Reticular Erythematos Mucinosis (round-cell erythematosus)]. *Z Hautkr* 1974; **49**: 235-238.
- 267 Steigleder GK, Gartmann H, Linker U REM syndrome: reticular erythematos mucinosis (round-cell erythematosus), a new entity? *Br J Dermatol* 1974; **91**: 191-199.
- 268 Stephansson E, Ros AM Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and OKM5 in UVA- and UVB-induced lesions in patients with lupus erythematosus and polymorphous light eruption. *Arch Dermatol Res* 1993; **285**: 328-333.
- 269 Stern RS, Docken W An exacerbation of SLE after visiting a tanning salon. *JAMA* 1986; **255**: 3120
- 270 Su WP, Perniciaro C, Rogers RS, White JW, Jr. Chilblain lupus erythematosus (lupus pernio): clinical review of the Mayo Clinic experience and proposal of diagnostic criteria. *Cutis* 1994; **54**: 395-399.
- 271 Suda T, Takahashi T, Goldstein P, Nagata S Molecular cloning of the Fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. *Cell* 1993; **75**: 1169-1178.
- 272 Suss R, Meurer M, Schirren CG, Lubke S, Ruzicka T. Lupus erythematoses profundus Kaposi-Irgang. Lupus erythematosus panniculitis. *Hautarzt* 1994; **45**: 38-41.
- 273 Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, et al The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; **25**: 1271-1277.
- 274 Tebbe B, Hoffmann S, Orfanos CE. Verlauf und Prognose des subakut kutanen Lupus erythematoses. *Hautarzt* 1994; **45**: 690-695.

- 275 Teramoto N, Katayama I, Arai H, Eto H, Kamimura K, Uetsuka M, Kondo S, Nishioka K, Nishiyama S. Annular erythema: A possible association with primary Sjögren's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989; **20**: 596-601.
- 276 Toll A, Campo Pisa P, Gonzalez Castro J, Campo Voegeli A, Azon A, Iranzo P, Lecha M, Herrero C. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with cinnarizine and thiethylperazine therapy. *Lupus* 1998; **7**: 364-366.
- 277 Toonstra J, Wildschut A, Boer J, Smeenk G, Willemze R, van der Putte SC, Boonstra H, van Vloten WA. Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. A clinical study of 100 patients. *Arch Dermatol* 1989; **125**: 1525-1530.
- 278 Tronnier H, Petri H, Pierchalla P UV-provozierte bullöse Hautveränderungen bei systemischem Lupus erythematosus. *Z Hautkr* 1988; **154**: 616-617.
- 279 Trueb RM, Borelli S, Schmid Grendelmeier P, Panizzon RG, Burg G. Sjögren-Lupus erythematosus-Überlappungssyndrom. *Hautarzt* 1995; **46**: 467-471.
- 280 Tuffanelli DL. Lupus erythematosus panniculitis (profundus). *Arch Dermatol* 1971; **103**: 231-242.
- 281 Tuffanelli DL. Lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1972; **106**: 553-566.
- 282 Tuffanelli DL, Dubois EL. Cutaneous manifestation of systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1964; **90**: 377-386.
- 283 Tuffanelli DL, Dubois EL. Discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1982; **90**: 377-386.
- 284 Ueki H, Inagaki Y, Hamasaki Y, Ono M. Dermatologische Manifestationen des Sjögren-Syndrom. *Hautarzt* 1991; **42**: 741-747.
- 285 v.Schmiedeberg S, Fritsche E, Rönnau AC, Golka K, et al Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes in patients with idiopathic systemic autoimmune diseases. *Exp Toxic Pathol* 1996; **48**: 349-353.
- 286 Valeski JE, Kumar V, Forman AB, Beutner EH, et al A characteristic cutaneous direct immunofluorescent pattern associated with Ro(SS-A) antibodies in subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1992; **27**: 194-198.
- 287 Vanuytrecht Henderickx D, Dewolf Peeters C, Degreef H. Morphological study of the reticular erythematous mucinosis syndrome. *Dermatologica* 1984; **168**: 163-169.
- 288 Viljaranta S, Ranki A, Kariniemi AL, Nieminen P, Johansson L. Distribution of natural killer cells and lymphocyte subclasses in Jessner's lymphocytic infiltration of the skin and in cutaneous lesions of discoid and systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1987; **116**: 831-838.
- 289 Vlachoyiannopoulos PG, Karassa FB, Karakostas KX, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Systemic lupus erythematosus in Greece. Clinical features, evolution and outcome: a descriptive analysis of 292 patients. *Lupus* 1993; **2**: 303-312.
- 290 von Hebra F. Jahresbericht über die Fortschritte der gesamten Medicin in allen Ländern im Jahre 1845, Erlangen:F. Enke, 1846; 226-227.
- 291 Walchner M, Leib-Mösch C, Messer G, Kind P Endogene retrovirale Sequenzen als Faktoren in der Pathogenese des systemischen Lupus erythematosus. *Hautarzt* 1996; **47**: 502-509.
- 292 Walchner M, Messer G, Kind P Phototesting and photoprotection in LE. *Lupus* 1997; **6**: 167-174.

- 293 Wangel AG, Johansson E, Ranki A. Polyclonal B cell activation and increased helper-suppressor ratios in discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1984; **110**: 665-669.
- 294 Weinberg JM, Rock AH, Lessin SR. Molecular diagnosis of lymphocytic infiltrates of the skin. *Arch Dermatol* 1993; **129**: 1491-1500.
- 295 Weyers W, Bonczkowitz M, Weyers I. LE or not LE--that is the question: an unsuccessful attempt to separate lymphocytic infiltration from the spectrum of discoid lupus erythematosus. *Am J Dermatopathol* 1998; **20**: 225-232.
- 296 Willemze R, Dijkstra A, Meijer CJLM. Lymphocytic infiltration of the skin (Jessner): a T-cell proliferative disease. *Br J Dermatol* 1984; **110**: 523-529.
- 297 Willemze R, Vermeer BJ, Meijer CJ. Immunohistochemical studies in lymphocytic infiltration of the skin (Jessner) and discoid lupus erythematosus. A comparative study. *J Am Acad Dermatol* 1984; **11**: 832-840.
- 298 Winn DM, Wolfe JF, Lindberg DA, Fristoe FH, Kingsland M, Sharp GC. Identification of a clinical subset of systemic lupus erythematosus by antibodies to the Sm antigen. *Arthritis Rheum* 1979; **22**: 1334-1337.
- 299 Wojnarowska F. Simultaneous occurrence in identical twins of discoid lupus erythematosus and polymorphic light eruption. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1983; **76**: 791-792.
- 300 Wollenberg A, Meurer M. Thiazididiuretika-induzierter subakut-kutaner Lupus erythematosus. *Hautarzt* 1991; **42**: 709-712.
- 301 Wolthuis J, Weltevreden EF, Boer J. Polymorphous light eruption of Morbus Jessner. *Poster 2000*; (Abstract)
- 302 Wright ET, Winer LH. Histopathology of allergic solar dermatitis. *J Invest Dermatol* 1960; **34**: 103-106.
- 303 Wysenbeek AJ, Guedj D, Amit M, Weinberger A. Rash in systemic lupus erythematosus: prevalence and relation to cutaneous and non-cutaneous disease manifestations. *Ann Rheum Dis* 1992; **51**: 717-719.
- 304 Yell JA, Burge SM. The effect of hormonal changes on cutaneous disease in lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1993; **129**: 18-22.
- 305 Zaki I, Shall L, Millard LG. Reticular erythematous mucinosis syndrome and a monoclonal IgG kappa paraprotein--is there an association? *Br J Dermatol* 1993; **129**: 347-348.

16. Bildanhang

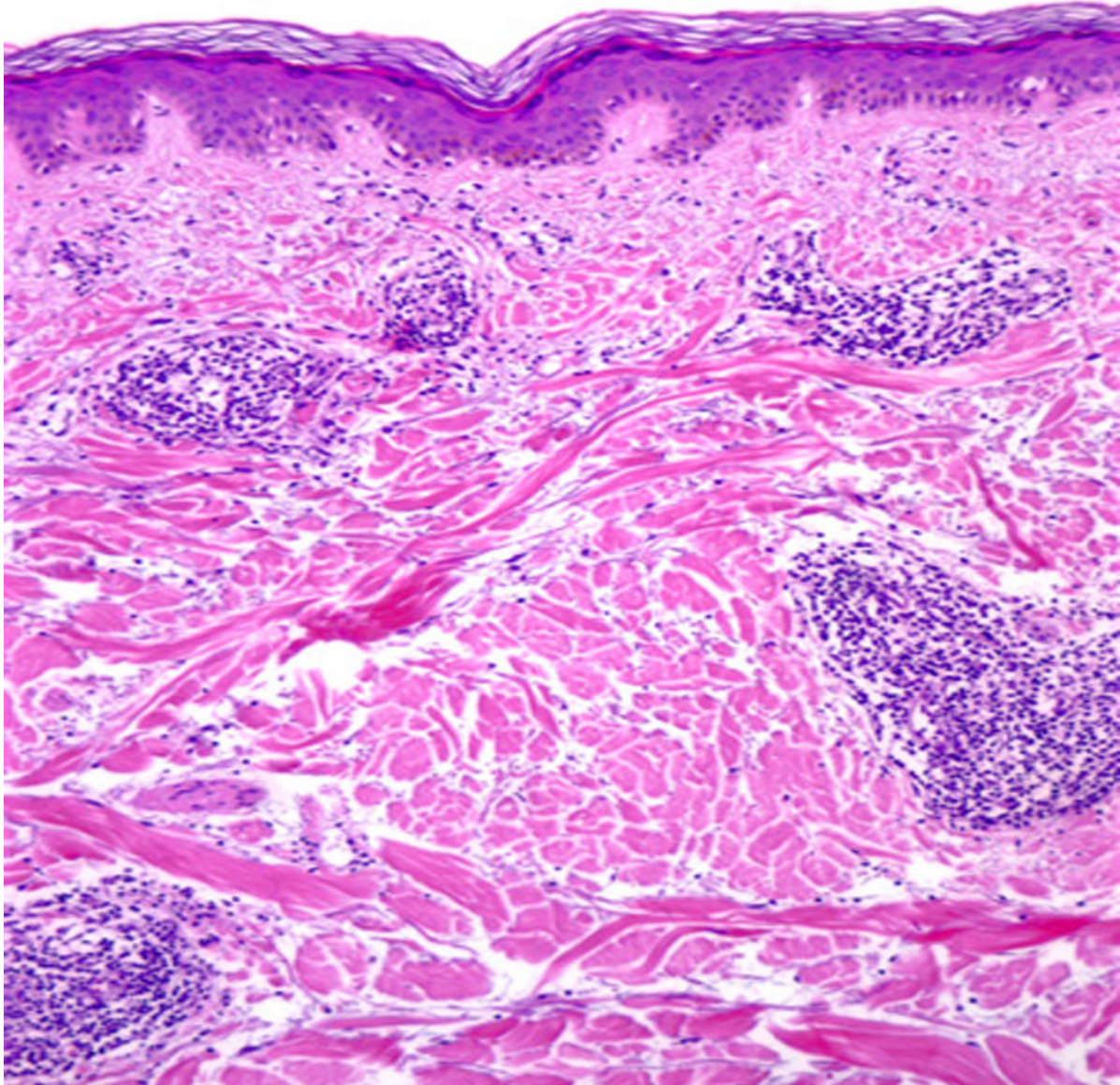


Abbildung 1: Charakteristische histopathologische Übersicht, H&E-Färbung

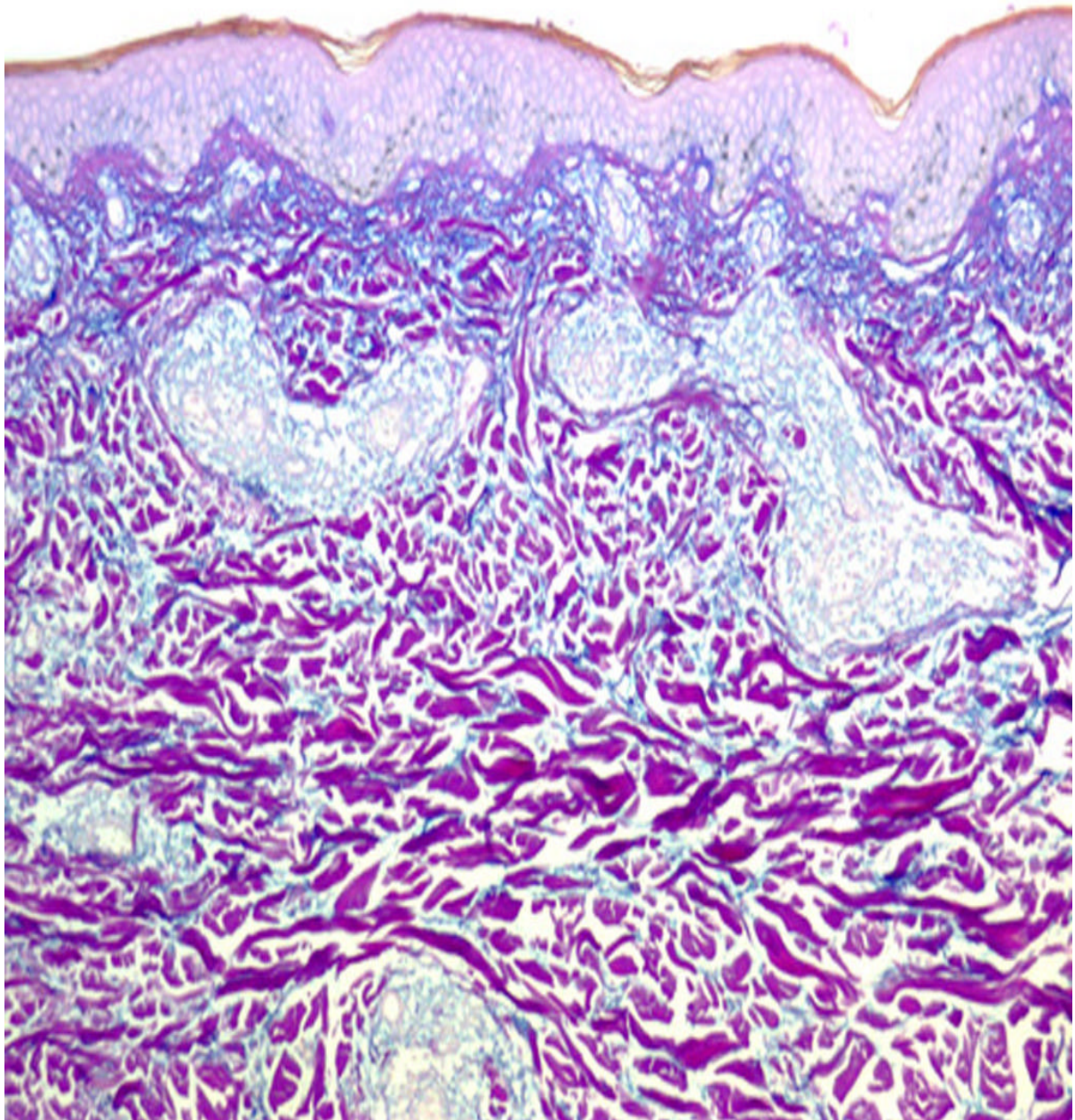


Abbildung 2: Charakteristische histopathologische Übersicht, Mucinfärbung



Abbildung 3: Klinisches Bild eines Patienten mit LET

17. Abkürzungen

AK: Antikörper

ALE: Akuter Lupus erythematoses

ANA: Antinukleäre Antikörper

BLE: Bullöser Lupus erythematoses

DEG: dermo-epidermale Grenzzone

DLE: Diskoider Lupus erythematoses

LE: Lupus erythematoses

LEP: Lupus erythematoses profundus

LET: Lupus erythematoses tumidus

LIS: "lymphocytic infiltration Jessner-Kanof"

PL: Pseudolymphom

PLD: Polymorphe Lichtdermatose

REM: Retikuläre erythematoöse Mucinose

SCLE: subakut kutaner Lupus erythematoses

SLE: Systemischer Lupus erythematoses

18. Danksagungen

19. Lebenslauf

Dagmar Richter-Hintz

**Meesmannstr. 35
58456 Witten**

Persönliche Angaben:

Geburtsdatum: 13.10.1965
Geburtsort: Osnabrück
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet, eine 13jährige Tochter

Ausbildung:

Juni 1984 Abitur, Augustinerschule Friedberg/Hessen
Okt. 1984 Studium der Anglistik, Romanistik und Theaterwissen-
schaften, J. W. v. Goethe-Universität, Frankfurt/Main
Nov. 1986 Beginn mehrerer Krankenpflegepraktika
Okt. 1987 Zulassung zum Studium der Humanmedizin, Justus-
Liebig-Universität, Giessen
April 1991 Physikum
Aug. 1992 1. Staatsexamen
Sept. 1992 Ausbildung zur Psychodrama-Assistentin (DAGG)
Aug. 1993 Auslandsfamulatur, Palliative Care Ward, St. Paul's
Hospital, Vancouver, Kanada
Sept. 1994 2. Staatsexamen
Okt. 1994 Praktisches Jahr. Wahlfach: Rheumatologie
Juni 1995 Beginn der Ausbildung zur Psychodrama-Therapeutin
(DAGG)
Nov. 1995 3. Staatsexamen

Berufserfahrung:

Juli 1997 Tätigkeit als Ärztin im Praktikum in der Abteilung für
bis Jan. 1999 Immunologie am Medizinischen Institut für Umwelt-
hygiene an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
Jan. bis Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin der Abteilung
Juni 1999 für Immunologie am Medizinischen Institut für Umwelt-
hygiene an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
Seit Juli 1999 Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Hautklinik der
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Veröffentlichungen: Originalien:

Richter-Hintz D, Schuppe HC, Homey B, Lehmann P, Ruzicka T. Topical tacrolimus (FK506) is effective in the treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:304-305

Richter-Hintz D, von Schmiedeberg S, Bruch-Gerharz D, Reifenberger J, Schön M, Ruzicka T. Pyoderma gangraenosum der Mundschleimhaut. *Z Hautkr* 2000;75:

Richter-Hintz D, Schuppe HC, Kruse R, Bruch-Gerharz D, Lehmann P, Megahed M. Kindler-Syndrom. *Z Hautkr* 2000, 75:183-185

Richter-Hintz D, Kuhn A, Späth K, Ruzicka T, Lehmann P. Acrodermatitis enteropathica bei parenteraler Ernährung. *Z Hautkr* 1999;74:235-236

Richter-Hintz D, Kuhn A, Schuppe HC, Haneke E, Ruzicka T, Lehmann P. Pseudolymphom nach Herpes zoster-Infektion. *Z Hautkr* 1998;73:703-705

Richter-Hintz D, Kuhn A, Schuppe HC, Simianer S, Ruzicka T, Lehmann P. Eosinophile Fasziitis. *Z Hautkr* 1998;73: 234-236

Kuhn A, **Richter-Hintz D**, Oslislo C, Ruzicka T, Megahed M, Lehmann P. Lupus erythematosus tumidus: a neglected subset of cutaneous lupus erythematosus: report of 40 patients. *Arch Dermatol* 2000;136:1033-1041

Kuhn A, **Richter-Hintz D**, Schuppe HC, Ruzicka T, Lehmann P. Annuläres Erythem bei Sjögren-Syndrom: Eine Variante des kutanen Lupus erythematosus? *Hautarzt* 2000, 51:270-275

Schuppe HC; **Richter-Hintz D**, Stierle HE, Homey B, Ruzicka T, Lehmann P. Topical tacrolimus for recalcitrant leg ulcer in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:105-106

Kuhn A, **Richter-Hintz D**, Oslislo C, Ruzicka T, Megahed M, Lehmann P. Lupus erythematosus tumidus. *Z Hautkr* 1999;74:366-368

von Schmiedeberg S, **Richter-Hintz D**, Lehmann P. Morbus Dowling-Degos. *Z Hautkr* 1999;74:377-378

Kuhn A, Sonntag M, **Richter-Hintz D**, Oslislo C, Ruzicka T, Megahed M, Lehmann P (2001) Phototesting in Lupus erythematosus: a 15-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2001 (im Druck)

von Schmiedeberg S, Fritsche E, Rönna AC, Specker C, Golka K, **Richter-Hintz D**, Schuppe HC, Lehmann P, Ruzicka T, Esser C, Abel J, Gleichmann E. Polymorphisms of the xenobiotic-metabolizing enzymes CYP1A1 and NAT-2 in systemic sclerosis and lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol* 1999;455:147-152

Monographien

Kuhn A, **Richter-Hintz D**, Oslislo C, Ruzicka T, Megahed M, Lehmann P. Lupus erythematosus tumidus: Analyse von 40 Patienten. In: A. Plettenberg, W.N. Meigel, I. Moll (eds.) Dermatologie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend. Aktueller Stand von Klinik und Forschung. Springer Verlag Berlin, 1999.

von Schmiedeberg S, Fritsche E, Rönnau AC, Specker C, Golka K, **Richter-Hintz D**, Schuppe HC, Lehmann P, Ruzicka T, Esser C, Abel J, Gleichmann E. Polymorphisms of the xenobiotic-metabolizing enzymes CYP1A1 and NAT-2 in systemic sclerosis and lupus erythematosus. In: C. Mallia, J. Uitto (eds.) Rheumaderm. Current issues in rheumatology and dermatology. Kluwer Academic-Plenum Press, New York 1999.

Abstracts

Richter-Hintz D, Kruse R, Schuppe HC, Berneburg M, Bruch-Gerharz D, Lehmann P, Megahed M. Kindler-syndrom bei zwei afghanischen Brüdern. Hautarzt 2001; (im Druck)

Richter-Hintz D, Sachs B, Kronenberg S, von Schmiedeberg S, Schuppe HC, Ruzicka T, Abel J, Donath S, Esser C, Gleichmann E. Polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzyme cytochromeP450 1B1 in patients with idiopathic psoriasis. Br J Dermatol 1999;

Richter-Hintz D, Schuppe HC, Specker C, Lehmann P, Ruzicka T. Ulcus cruris bei Rheumatoider Arthritis. Hautarzt 1999, 50;S1:30.

Kuhn A, **Richter-Hintz D**, Oslislo C, Ruzicka T, Megahed M, Lehmann P. Lupus erythematosus tumidus: An underestimated subset of cutaneous lupus erythematosus. Photodermatol Photoimmunol Photomed 1999, 15, 150

Kuhn A, **Richter-Hintz D**, Oslislo C, Ruzicka T, Megahed M, Lehmann P. A rare subset of cutaneous lupus erythematosus: lupus erythematosus tumidus. J Europ Acad Dermatol Venerol 1999;12,S2:103-104

Kuhn A, **Richter-Hintz D**, Oslislo C, Ruzicka T, Megahed M, Lehmann P. Lupus erythematosus tumidus: Analyse von 40 Patienten. Hautarzt 1999, 50;S1:16

Richter-Hintz D, Sachs B, Kronenberg S, v. Schmiedeberg S, Schuppe HC, Ruzicka T, Thier R, Bolt H, Ständer M, Küster W, Gleichmann E, Esser C. Drugs triggering psoriasis and genotype of drug-metabolizing enzymes in patients with psoriasis. Clin Invest Med 1998;S1:26.

Sachs B, **Richter-Hintz D**, Kronenberg S, v. Schmiedeberg S, Ständer M, Schuppe HC, Ruzicka T, Gleichmann E, Esser C. Polymorphisms of the xenobiotic-metabolizing enzymes cytochrome P450 2C19 and 2E1 in patients with psoriasis. Arch Dermatol Res 1998; 290:54

Sachs B, **Richter-Hintz D**, Kronenberg S, v. Schmiedeberg S, Schuppe HC, Ruzicka T, Ständer M, Küster W, Gleichmann E, Esser C. Lack of association between mutant alleles of xenobiotic-metabolizing enzymes cytochrome p450 2C19 and 2E1 and psoriasis. J Invest Dermatol 1998; 110:621

Vorträge

Pyoderma gangraenosum der Mundschleimhaut. Düsseldorf Dermatologenabend; 25.10.2000

Kindler-Syndrom. Düsseldorf Dermatologenabend; 12.04.2000

Acrodermatitis enteropathica bei parenteraler Ernährung. Düsseldorf Dermatologenabend; 15.04.1999

Polymorphismen fremdstoffmetabolisierender Enzyme bei Patienten mit Psoriasis. Sonderforschungsbereich 503, Düsseldorf, 02.11.1998

Drugs triggering psoriasis and genotype of drug-metabolizing enzymes in patients with psoriasis. Canadian Society of Investigative Dermatology, Toronto/Kanada, 26.09.1998

Polymorphismen fremdstoffmetabolisierender Enzyme bei Patienten mit Psoriasis. Hautklinik Düsseldorf, 13.08.1998

Polymorphismen fremdstoffmetabolisierender Enzyme bei Patienten mit Psoriasis. Medizinisches Institut für Umwelthygiene, 30.07.1998

Polymorphismen fremdstoffmetabolisierender Enzyme bei Patienten mit Psoriasis. Doktorandenkolloquium des Graduiertenkollegs "Toxikologie und Umwelthygiene" an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, 19.06.1998

Pseudolymphom nach Herpes zoster-Infektion. Düsseldorf Dermatologenabend, 22.04.1998

Eosinophile Fasziitis. Düsseldorf Dermatologenabend, 28.10.1997

Poster

Richter-Hintz D, Kruse R, Schuppe HC, Berneburg M, Bruch-Gerharz D, Lehmann P, Megahed M. Kindler-Syndrom bei zwei afghanischen Brüdern. Deutsche Dermatologische Gesellschaft, 01.-05.05.2001, Berlin

Richter-Hintz D, Schuppe HC, Stege H, Miller A, Lehmann P, Ruzicka T. Ulcus cruris bei Rheumatoider Arthritis. Deutsche Dermatologische Gesellschaft, 12.-15.05.1999, Hamburg

Richter-Hintz D, Sachs B, Kronenberg S, v. Schmiedeberg S, Schuppe HC, Ruzicka T, Thier R, Bolt H, Ständer M, Küster W, Fritsche E, Abel J, Gleichmann E, Esser C. Genotype of drug-metabolizing enzymes in patients with psoriasis. American Academy of Dermatology, 19-24. März 1999, New Orleans, USA

Richter-Hintz D, Esser C, Sachs B, Kronenberg S, v. Schmiedeberg S, Schuppe HC, Ruzicka T, Thier R, Bolt H, Ständer M, Küster W, Sies H, Gleichmann E. Polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes in patients with idiopathic psoriasis. NIEHS workshop "Linking environmental agents and autoimmune diseases", 1.-3. September 1998, Research Triangle Park, North Carolina, USA

Sachs B, **Richter-Hintz D**, Kronenberg S, v. Schmiedeberg S, Schuppe HC, Ruzicka T, Thier R, Bolt H, Ständer M, Küster W, Gleichmann E, Esser C. Association between mutant allele *m1* of xenobiotic-metabolizing enzyme cytochrome p450 2C19 and slow acetylator genotype in patients with psoriasis. EMBO-Workshop: Autoimmunity: Basic mechanisms and clinical implications", 1.-3. Juni 1998, Mallorca

Sachs B, **Richter-Hintz D**, Kronenberg S, v. Schmiedeberg S, Schuppe HC, Ruzicka T, Thier R, Bolt H, Ständer M, Küster W, Gleichmann E, Esser C. Association between mutant allele *m1* of xenobiotic-metabolizing enzyme cytochrome p450 2C19 and slow acetylator genotype in patients with psoriasis. International Investigative Dermatology, 8.-10. Mai 1998, Köln

Sachs B, **Richter-Hintz D**, Kronenberg S, v. Schmiedeberg S, Ständer M, Schuppe HC, Ruzicka T, Gleichmann E, Esser C. Polymorphisms of the xenobiotic-metabolizing enzymes cytochrome P450 2C19 and 2E1 in patients with psoriasis. 25. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung, 19.-22. Februar 1998, Düsseldorf

20. Zusammenfassung

In dieser Dissertation wurde erstmals die 1930 von Gougerot beschriebene seltene, kutane Variante des chronisch-kutanen Lupus erythematoses, der Lupus erythematoses tumidus, näher charakterisiert. Dazu wurden alle bisherigen Veröffentlichungen, soweit zugänglich, ausgewertet. Weiterhin wurden retrospektiv aus den Unterlagen der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 40 Patienten identifiziert, bei den nach den von uns aufgestellten Kriterien ein Lupus erythematoses tumidus vorlag. Von diesen Patienten wurden alle vorliegenden Daten über den klinischen Verlauf und die Therapie, die Labordaten sowie die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung und der experimentellen UV-Exposition zusammengetragen, vervollständigt und mittels einer dafür eigens aufgebauten Datenbank ausgewertet.

Klinisch zeigen sich bei Patienten mit Lupus erythematoses tumidus erythematöse, z. T. urtikarielle, nicht-schuppige und nicht-vernarbende Plaques an den lichtexponierten Arealen, vor allem im Gesicht. Eine systemische Beteiligung des Lupus erythematoses konnte bei keinem der Patienten nachgewiesen werden und nur 10% wiesen antinukleäre Antikörper auf. Histologisch fand sich bei allen Patienten ein perivaskuläres und periadnexielles Infiltrat aus Lymphozyten sowie, als Diagnosekriterium entscheidend, eine interstitielle Mucinablagerung.

Bei manchen Patienten kam es bereits unter konsequenter Anwendung von Lichtschutz zur Remission. Die Behandlung dieser Hautveränderungen bestand in topischen Steroiden oder, falls erforderlich, in der Gabe von Antimalariamitteln. Dabei war die hohe Erfolgsrate von 90% bemerkenswert, d. h. bei fast allen mit Antimalariamitteln behandelten Patienten bildeten sich die Hautveränderungen zurück. In der UV-Provokation zeigte sich eine im Vergleich mit anderen kutanen Manifestationen des Lupus erythematoses hohe UV-Sensibilität: bei 70% der Patienten konnte experimentell eine UV-Sensibilität nachgewiesen werden.