Artikel online veröffentlicht: 04.09.2020

Elephantiasis nostras verrucosa gigantea nach nekrotisierender Fasziitis – Erfolgreiche Therapie mit Acitretin

Elephantiasis nostras verrucosa gigantea Following Necrotizing Fasciitis – Successful Treatment with Acitretin

Autoren
R. Saternus, C. S. L. Müller, L. Heinricy, J. Reichrath, T. Vogt

Institut
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Campus Homburg, Homburg

online publiziert 4.9.2020

Bibliografie
Akt Dermatol 2020; 46: 486–489
DOI 10.1055/a-1212-3230
ISSN 0340-2541
© 2020. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse
Dr. med. Roman Saternus, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinik des Saarlandes, Campus Homburg, 66421 Homburg, Deutschland
Roman.Saternus@uks.eu

ZUSAMMENFASSUNG

Wir berichten über einen 54-jährigen männlichen Patienten mit einer posttraumatischen und postinflammatorischen Elephantiasis nostras verrucosa (ENV) des linken Beines. 5 Jahre zuvor war ein Arbeitsunfall vorausgegangen (Bagatellverletzung der linken Patella) mit nachfolgendem komplikationsreichen Verlauf (u. a. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasziitis). Die dadurch entstandenen Hautdefekte wurden mittels Spalthauttransplantation versorgt. Nach initialer Einheilungstendenz kam es bei Verbandswechseln jedoch zu erheblichem Spalthautverlust mit begleitender infizierter Wundheilungsstörung. In den darauffolgenden Jahren bildeten sich eine massive Umfangsvermehrung des linken Beins sowie übel riechende, vegetierende, flächige Hyperkeratosen mit scharfer zirkulärer Demarkationslinie ca. 10 cm proximal des Kniegelenkes. Wir begannen eine Therapie mit Acitretin 40 mg/d p. o., eine intensivierte externe Therapie (stadienadaptiert antiseptisch, aggressiv keratolytisch) sowie mechanische Débridements (Skalpell, Kürette) zur Massenabtragung. Im Verlauf wurde die Acitretindosis auf 10 mg alle 2 Tage reduziert. Hierunter zeigt sich ein langfristig stabiler Befund. Pathogenetisch kann eine ENV bei einer wie im vorgestellten Fall insuffizienten Wiederherstellung des lymphatischen Abflusses nach z. B. Operationen oder Traumen mit Sistieren des Clearings relevanter Zytokine und Wachstumsfaktoren entstehen. Aufgrund der Seltenheit der ENV mit nur wenigen Fallberichten in der Literatur existiert keine standardisierte Therapie. Im hier dargestellten Fall wird über eine erfolgreiche Therapie der ENV mit Acitretin berichtet.

ABSTRACT

We present a 54-year-old male patient with a posttraumatic and postinflammatory elephantiasis nostras verrucosa (ENV) of the left leg due to a minor accident at work (minor injury of the left patella), 5 years ago. After major complications (including development of necrotizing fasciitis), it was necessary to cover the developed skin defects with autologous split skin transplantations. The skin graft showed an initial healing tendency, but during wound dressing changes the patient developed a considerable loss of skin grafts along with an infected wound healing disorder. Additionally, in the following years the patient developed a massive increase in the circumference of the left leg in combination with massive malodorous hyperkeratosis with a sharp circular demarcation line approx. 10 cm proximal to the knee. We started an oral therapy with acitretin 40 mg/d, an intensified external therapy (stage-adapted antiseptic, aggressive keratolytic) as well as mechanical debridement (scalpel, curette) for mass ablation. In the further course, we could reduce acitretin dose to 10 mg every 2 days, showing a long-term stable result. Pathogenetically, an ENV can occur in case of insufficient restoration of lymphatic drainage (after surgery or trauma for example) with a limited clearance of relevant cytokines and growth factors. Due to the rarity of ENV with only a few case reports in literature, there is no established standard therapy. In this case we present a successful treatment of ENV with acitretin.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Einleitung

Die Elephantiasis nostras kann ein großes Problem in der Dermatotherapie sein. Wir präsentieren einen außergewöhnlich schweren Fall, bei dem eine Acitretin-Therapie zu einer wesentlichen Verbesserung führte.

Kasuistik

Ein 54-jähriger Patient in gutem Allgemein- und Ernährungszustand stellte sich aufgrund von Hautveränderungen beider Beine in unserer Klinik vor. 5 Jahre zuvor erlitt er eine Bagatellverletzung während der Arbeit im Bereich der linken Patella. Nach komplikationsreichem Verlauf (u. a. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasziitis, wiederholten Re-Operationen) erfolgte in einer Unfallklinik eine Spalthauttransplantation (Donorareale rechter Oberschenkel/Unterschenkel zirkulär sowie linker Oberschenkel/Leiste). Es kam jedoch zu weiteren Komplikationen (u. a. Spalthautverlust mit erforderlicher erneuter Spalthauttransplantation (Donorareal linke Oberschenkelinnenseite), nachfolgend infizierte Wundheilungsstörung der Spender- und Transplantationsareale). In den darauffolgenden Jahren bildeten sich eine massive Umfangsvermehrung des linken Beins sowie übel riechende, vegetierende, flächige Hyperkeratosen. An Vordiagnosen sind ein Morbus Meulengracht und ein ehemaliger chronischer Alkoholabusus zu nennen.

Untersuchungsergebnisse

Bei Aufnahme in der Universitätshautklinik zeigten sich eine ausgeprägte Schwellung und massive flächige, verruköse, an Ichthyosis hystrix erinnernde Hyperkeratosen des linken Beines mit scharfer zirkulärer Demarkationslinie ca. 10 cm proximal des Kniegelenkes (▶ **Abb. 1**). Am rechten Unterschenkel fanden sich Zeichen einer chronisch-venösen Insuffizienz im Stadium I (Corona phlebectatica, reversibles Knöchelödem). Es bestand extremer Foetor, eine Separierung von anderen Patienten wurde erforderlich.

Mikrobiologisch wurde eine Besiedelung bzw. Superinfektion des linken Unterschenkels mit *Staphylococcus aureus* (massenhaft) nachgewiesen. Laborchemisch bestand lediglich eine leichte normochrome, normozytäre Anämie. Eine Magnetresonanztomografie-Angiografie (MRT-Angio) zeigte frei perfundierte Abdomen-, Becken- und Oberschenkelstrombahnen sowie eine Dreigefäßversorgung beider Unterschenkel.

Therapie

Äußerlich führten wir eine antiseptische, aggressiv keratolytische, stadienadaptierte Lokaltherapie durch (2 %ige Eosinlösung, 10 % Salicylsäure in Vaselinum album, Braunollösung unter Metalline®-Folie über Nacht, okklusiv), in Kombination mit mehreren Sitzungen mechanischen Débridements (Skalpell, Kürette) mit Abtragung von jeweils 1 – 2 cm Schichtdicke verrukösen Materials, gerade bis zur leichten oberflächlichen Erosion (▶ **Abb. 2**). Eine physikalische Entstauungstherapie war aufgrund der massiven Hyperkeratosen nicht durchführbar.

▶ **Abb. 1** Befund bei Aufnahme, „bemoostes Bein".

▶ **Abb. 2** Initiale Therapiephase nach massiver Dermabrasion (scharfer Löffel, Skalpell).

▶ **Abb. 3** Stabiles Langzeitergebnis (12 Monate) mit akzeptabler Lebensqualität (geruchsfrei, gut beweglich im Knie und eingeschränkt im OSG) unter antisepischer keratolytischer Lokaltherapie und Acitretin-Dauermedikation.

Systemisch wurde Acitretin (Neotigason®) eingeleitet, aufgrund der ausgeprägten Hyperkeratosen in einer initial hohen Dosierung von 40 mg/d p. o. Unter der Therapie kam es zunächst zu einer deutlichen Remission und nach wenigen Tagen zum vollständigen Sistieren des Geruchs sowie der Superinfektion, sodass der Patient nach 16 Tagen mit einer Empfehlung zur Einnahme von Acitretin 40 mg/d p. o. und topischer Appli-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

kation vom 2% Triclosan, 0,1% Triamcinolonacetonid in Unguentum leniens 2×/d entlassen werden konnte.

Aufgrund von diskretem Haarausfall, unter dem der Patient psychisch stark litt, wurde die Dosis von Acitretin auf aktuell 10 mg alle 2 Tage p. o. zur Dauertherapie reduziert. Hierunter zeigt sich ein langfristig stabiler Befund (▶ **Abb. 3**, ein Jahr nach Therapiebeginn).

Diskussion

Die Elephantiasis ist eine massive Umfangsvergrößerung mit deformierender Schwellung eines Körperteils (Stadium III des chronischen Lymphödems) [1]. Lymphödeme werden in primäre (hervorgerufen durch angeborene Fehlanlage, Hypoplasie oder Verschluss der Lymphgefäße) und in sekundäre (hervorgerufen durch Störung oder Verschluss der zuvor normalen Lymphgefäße) Formen unterteilt [2]. Die weltweit häufigste Form der sekundären Lymphstauung wird durch Filarien (wie z. B. *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi, Brugia timori)* verursacht und kann zur sog. Elephantiasis tropica (Filarial elephantiasis, lymphatic filariasis) führen [1 – 3]. Daneben gibt es in tropischen Ländern die endemische, nicht durch Filarien verursachte Elephantiasis, die auch als Podoconiosis bezeichnet wird und durch häufigen Kontakt der Füße mit Chemikalien-haltigen Böden auftreten kann [15]. Die in westlichen Ländern vorkommende, ebenfalls nicht durch Filiarien ausgelöste Form der Elephantiasis wird als Elephantiasis nostras (EN) bezeichnet und kann durch rezidivierende bakterielle Infektionen (Lymphangitis, Erysipel), Trauma, Neoplasien, vorangegangene Operationen, Bestrahlung, Sklerodermie, Übergewicht sowie durch lymphatische oder chronisch-venöse Stauung hervorgerufen sein [1, 2]. Meistens tritt diese Form im Bereich der unteren Extremität auf, jedoch können alle Regionen des Körpers, inklusive der Genitalregion, betroffen sein [1, 4, 10].

Pathogenetisch entsteht eine Elephantiasis nostras, wenn das lymphatische System sowie die Gewebsproteasen nicht mehr in der Lage sind, Plasmaproteine aus der Peripherie zu entfernen [4]. Durch die erhöhte interstitielle Proteinkonzentration mit osmotischer Wirkung kommt es zu einer vermehrten Flüssigkeitssequestrierung ins Gewebe. Die Akkumulation und verminderte Clearance der interstitiellen Flüssigkeit (sog. verminderter interstitieller Flow) führt zu einem chronisch-inflammatorischen Milieu, inklusive einer erhöhten Gefahr rezidivierender und weiter aggravierender Lymphangitiden, die schließlich in eine fortschreitende Fibrosierung mit epidermaler Hyperplasie münden [1, 4, 12]. Eine Schlüsselrolle hierbei spielen CD4+-T-Zellen [13]. Deren Zytokine Interleukin (IL)-4 und IL-13 führen zum einen zu einer beeinträchtigten Neo-Lymphangiogenese, zum anderen zu einer Hochregulation der Transforming Growth Factor (TGF)-beta1-Expression [13]. TGF-beta1 bewirkt eine Differenzierung dermaler Fibroblasten zu Myofibroblasten, deren Vermehrung und Aktivierung der Kollagenbiosynthese mit der Konsequenz einer flächigen narbigen Fibrosierung [12, 13].

Demgegenüber konnte ein Effekt von TGF-beta1 auf Keratinozyten nicht gezeigt werden [14]. Wahrscheinlich kommt es durch die Stagnation der Lymphflüssigkeit zu einer erhöhten Konzentration der Zytokine bzw. Wachstumsfaktoren IL-1ß, IL-6, Tumor necrosis factor (TNF)-alpha und Keratinocyte Growth Factor (KGF), die die Proliferation der Keratinozyten stimulieren und deren Differenzierung inhibieren [14]. Durch diese Mechanismen entstehen die typischen epidermalen Begleitphänomene der verrukösen Pseudoepitheliomatose mit Hyperkeratose, selten so extrem wie im vorgestellten Fall [1, 5]. Während eine Papillomatosis cutis regelhaft der Elephantiasis nostras folgt, ist die hier vorgestellte verruköse, an Ichthyosis hystrix erinnernde Form sehr ungewöhnlich und kann als Elephantiasis nostras verrucosa (ENV) bezeichnet werden. Bei dem hier vorgestellten Patienten kam es aufgrund der multiplen Operationen und Entzündungen des betroffenen Beins sicher nicht nur zu einer chronischen Lymphstauung, sondern nach Transplantation und Nekrosen vermutlich zu einer völlig insuffizienten Wiederherstellung des lymphatischen Abflusses mit Sistieren des Clearings relevanter Zytokine und Wachstumsfaktoren. Die Elephantiasis nostras verrucosa (ENV) ist eine sehr seltene Erkrankung mit nur wenigen Fallberichten in der Literatur und ist unter verschiedenen Namen wie Lymphostasis verrucosa, Elephantiasis crurum papillaris et verrucosa, Pachydermia vegetans oder „bemoostes" Bein beschrieben [1, 4].

Aufgrund der Seltenheit der ENV existiert keine standardisierte Therapie. Komplikationen der Erkrankung sind wie im vorgestellten Fall die mikrobielle Superinfektion, Bewegungseinschränkungen des betroffenen Körperteils sowie eine Geruchsbelästigung. Hieraus resultieren eine verminderte soziale Teilhabe und Stigmatisierung. Zusätzlich besteht ein Risiko einer malignen Transformation [4]. Mit der ENV verwandt ist die Papillomatosis cutis carcinoides, die durch einzelne oder multiple verruköse, mitunter auch ulzerierte Tumoren auf chronisch irritierter, ödematöser Haut charakterisiert ist [4]. Aufgrund der histologischen und klinischen Ähnlichkeit beider Erkrankungen werden sie auch als verschiedene Ausprägungsformen der gleichen Erkrankung angesehen [4, 11].

Therapeutisch wurden Erfolge mit oraler bzw. topischer Applikation von Retinoiden, insbesondere Etretinat erzielt [4, 6]. Zouboulis et al. berichteten 1992 über 3 Fälle von übergewichtigen Patienten, die erfolgreich mit Etretinat p. o. behandelt wurden [4]. Ein Bericht existiert bislang über eine Behandlung mit Acitretin [9]. Daneben wurden auch Erfolge durch chirurgische Abtragungen, Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten, Kompressionstherapie und Madentherapie beschrieben [6, 7].

In dem hier dargestellten Fall wurde mit dem Retinoid Acitretin behandelt, das sich v. a. in der Behandlung der Psoriasis palmoplantaris und anderen hyperkeratotischen Erkrankungen seit vielen Jahren bewährt hat. Bislang ist nur ein Fallbericht über eine erfolgreiche Behandlung der ENV mit Acitretin bekannt [9]. Acitretin ist der pharmakologische aktive Metabolit von Etretinat [8]. Beide gehören zur zweiten Generation der Retinoide [8]. Acitretin bindet an die RAR-Kernrezeptoren (Retinsäurerezeptoren). Dies führt zu einer erhöhten Transkription von Genen, die antiproliferative und antiinflammatorische Wirkungen haben und dadurch eine Normalisierung der epidermalen Zellproliferation, -differenzierung und -verhornung bewirken [8].

Allerdings hängt der dauerhafte Therapieerfolg von einer konsequenten Einnahme von Acitretin, einer begleitenden

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

mechanischen und topischen Therapie sowie ausreichender Compliance des Patienten ab, da die ursächlichen Schäden naturgemäß irreversibel sind.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

[1] Judge N, Kilic A. Elephantiasis Nostras Verrucosa. Excision with full-thickness skin grafting of the penis, scrotum, and perineal area. J Dermatol Case Rep 2016; 10: 32–34

[2] Fredman R, Tenenhaus M. Elephantiasis Nostras Verrucosa. Eplasty 2012; 12: ic14

[3] Yimer M, Hailu T, Mulu W et al. Epidemiology of elephantiasis with special emphasis on podoconiosis in Ethiopia: A literature review. J Vector Borne Dis 2015; 52: 111–115

[4] Zouboulis CC, Biczó S, Gollnick H et al. Elephantiasis nostras verrucosa: beneficial effect of oral etretinate therapy. British Journal of Dermatology 1992; 127: 411–416

[5] Manupati S, Ahmed FZ. Elephantiasis nostras verrucosa secondary to congestive cardiac failure. BMJ Case Rep 2016; 2016: bcr2016214720

[6] Pitcher AA, Pagan CA, Small K et al. Excision of Elephantiasis Nostras Verrucosa Lesions in a Patient With Hereditary Lymphedema: Case Report and Review. Literature Journal of Foot and Ankle Surgery 2015; 54: 747–750

[7] Borst GM, Goettler CE, Kachare SD et al. Maggot Therapy for Elephantiasis Nostras Verrucosa Reveals New Applications and New Complications: A Case Report. International Journal of Lower Extremity Wounds 2014; 13: 135–139

[8] Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Acitretin in dermatology. IJDVL 2013; 79: 759–771

[9] Polat M, Sereflican B. A case of elephantiasis nostras verrucosa treated by acitretin. J Drugs Dermatol 2012; 11: 402–405

[10] Nenoff P, Simon JC, Muylowa GK et al. Podoconiosis – non-filarial geochemical elephantiasis – a neglected tropical disease? J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8: 7–14

[11] Jungmann J, Vogt T, Müller CS. Giant verrucous carcinoma of the lower extremity in women with dementia. BMJ Case Rep 2012; 2012: bcr2012006357

[12] Rutkowski JM, Schwartz MA. A driving force for change: interstitial flow as morphoregulator. Trends in Biology 2016; 17: 44–50

[13] Ly CL, Kataru RP, Mehrara BJ. Inflammatory Manifestations of Lymphedema. International Journal of Molceular Sciences 2017; 18: 171. doi:10.3390/ijms18010171

[14] Domaszewska-Szostek A, Zaleska M, Olszewski WL. Hyperkeratosis in human limb lymphedema: the effect of stagnant tissue fluid/lymph. Journal of European Academy of Dermatology and Venerology 2016; 30: 1002–1008

[15] Olanipekum T, Qin H, Fransua M. Podoconiosis: Nonfilarial endemic elephantiasis. Eur J Intern Med 2018; 54: e5–e6. doi:10.1016/j.ejim.2018.01.021

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.