

Erfahrungsbericht zur Behandlung hereditärer und symptomatischer Verhornungsstörungen

Mykotische Infektion als Trigger und Tipps zu Diagnostik und Therapie

Experience in Treating Hereditary and Symptomatic Hyperkeratosis
Mycotic Infection as a Trigger-Factor and Recommendations for Diagnosis and Therapy

Autor

P. Foss

Institut

Hautarzt/Allergologie, Wadern

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1256370>
Online-Publikation: 28. 4. 2011
Akt Dermatol 2011; 37: 205–209 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Pierre Foss
Hautarzt/Allergologie
Kräwigstr. 8 – 10
66671 Wadern
info@hautarzt-foss.de

Zusammenfassung

Die palmoplantaren Hyperkeratosen mit den vielen Befallsvarianten sind therapieresistent – seien es die hereditären oder die symptomatischen Verhornungsstörungen. Alle Therapieoptionen sollten durch eine gezielte Diagnostik der Verhornungsstörung ausgeschöpft werden. Hierzu zählt auch die intensive Abklärung einer Verhornungsstörung mit einem Pilzbefall, da die Tinea manuum et pedis selbst zu Hyperkeratosen führen kann. Die Diagnostik des mykotischen Befalls der Hyperkeratosen ist jedoch oft nicht einfach, da die anti-hyperkeratotische Lokalthherapie mit Harnstoff- und Salizylsäure-Präparaten fungistatisch wirkt und so das zytologische, histologische und kulturelle Analysebild verfälscht. Zudem müssen die Probenentnahmen an Händen und Füßen großflächig erfolgen, da die Pilzstrukturen – im Gegensatz zur Onychomykose – auf Handfläche und Fußsohle verteilt sind bzw. nestförmige Anordnungen aufweisen. Außerdem sollten die Probenentnahmen tiefe Hornschichten erreichen. Aufgrund der lokalen fungistatischen Vorbehandlungen zeigen sich die Pilzhyphen und Sporen im zytologischen und histologischen Bild dystroph

und deutlich verkleinert, sodass diese Pilzelemente oft nur durch eine gründliche Durchsicht der Präparate detektiert werden können. Hierzu müssen die bewährten Spezialfärbungen (PAS, uam. oder Fluoreszenztechniken) genutzt werden. Werden Pilzstrukturen in den Hyperkeratosen entdeckt, so führen nur intensive lokale und orale Therapien über mehrere Monate hinweg zur Besserung des klinischen Beschwerdebildes. Nach eigenen Recherchen verstärken in fast 30% der Fälle die Pilzinfektionen die erheblichen Verhornungen der Hyperkeratosen. In einzelnen Fällen verbleiben nach der antimykotischen Intensivtherapie nur noch wenige Reste der vormals erheblichen und den Patienten stark belastenden Verhornungen. Die intensive, mykotische Abklärung von palmoplantaren Hyperkeratosen ist zu fordern, da die antimykotische Therapie dieser oft sehr belastenden und schmerzenden Krankheiten eine einfache und erfolgreiche Behandlungsoption für die Patienten darstellt. Eine mykotische Mitverursachung der Verhornungen sollte vor allem dann beachtet werden, wenn Onychomykosen zusätzlich beim Patienten vorhanden sind.

Einleitung und Fragestellung

Der Autor befasst sich seit über 15 Jahren intensiv mit zytologischen Untersuchungen der Haut und Nägel zur Detektion von dermalen Mykosen [4–6]. Eine spezielle Fräszytologie wurde entwickelt, die patentrechtlich seit 2001 geschützt ist [6]. Diese Methode wurde genutzt, um die Pilzdetektionen genau und umfassend durchzuführen. Da die Tinea pedis in ihrer hyperkeratotischen Form und die Onychomykose mit ihren subungualen Hyperkeratosen sowie andere Pilzinfektionen der Haut (Chromoblastomykose, Sporotrichose, Malassezia) teils zu erheblichen flächigen und verruiformen Hyperkeratosen führen können, lag es

nahe, die palmoplantaren Hyperkeratosen intensiv auf Pilzinfektionen abzuklären und die Wirkung der antimykotischen Therapien auf die Hyperkeratosen zu beobachten [2,9].

Material und Methodik

Seit über 3 Jahren werden in der Praxis des Autors alle Patienten mit palmoplantaren Keratosen intensiv über fräszytologische Verfahren nach einem mykotischen Befall der Hyperkeratosen routinemäßig abgeklärt. Es wurden bisher 12 Patienten mit hereditären Verhornungsstörungen abgeklärt (☉ **Abb. 1, 2**), von denen 3 Pilzinfektionen



Abb. 1 56-jähriger Patient mit Keratosis punctata palmoplantaris Buschke-Fischer-Brauer.

a Massive verruciforme und spike-ähnliche Hornmaterialplatten an der Fußsohle, **b** Zehen mitbetroffen. **c** Befund der Handflächen. Zytologie: keine pilztypischen Strukturen: Behandlung zusammen mit der Uni-Hautklinik Homburg [8].



aufwiesen. Bei 2 Patienten konnte nach dem zytologischen Nachweis kulturell *Trichophyton rubrum* bestimmt werden.

Therapie

Nach dem Pilznachweis wurden die Patienten intensiv antimykotisch lokal (Ciclopirox-Creme morgens, Terbinafin-Creme abends, teils unter Folienokklusion) und oral (Terbinafin 125 mg/Tag als Intervall-Therapie) je nach Therapieerfolg teils über 1 Jahr behandelt. Zudem wurden podologische Therapien und Erbiumlaser-Abtragungen genutzt und in einem Fall eine Kostenübernahme seitens der BG erwirkt (► **Abb. 3–5**).

Diskussion und Schlussfolgerungen

Im dem Standardwerk „Dermatologie und Venerologie“, Braun-Falco et al., 3. Auflage von 1984, findet sich im Kapitel der palmo-plantaren Keratosen kein Vermerk über eine mykotische Superinfektion dieser Verhornungen. In der 5. Auflage von 2005 dieses Werkes [2] steht: „Häufig ist die Keratose mit Dermatophyten besiedelt.“ Es wurde nicht explizit auf die Notwendigkeit einer antimykotischen Therapie hingewiesen.

Dass Mykosen (Chromoblastomykose auch Dermatitis verrucosa genannt, Sporotrichose als fixer kutaner Typ, *Malassezia furfur* [Papillomatosis confluens et reticularis]), Bakterien (Keratoderma blennorrhagicum beim Morbus Reiter) und Viren (HPV) [2, 3, 10] in der Haut und den Schleimhäuten Hyperkeratosen erzeugen können, ist bekannt. Eine mykotische Infektion wirkt synergistisch. Wie Pilze die bekannten Hyperkeratosen auslösen bzw. diese modifizieren ist nicht bekannt.

Ein Hauptproblem der Diagnostik einer mykogen mitverursachten Hyperkeratose besteht darin, dass die Diagnostik in den Hyperkeratosen großflächig und tief erfolgen muss. Dies kann über zytologische Verfahren ungefährlich und tolerierbar für den Patienten durchgeführt werden. Hierzu dient in exzellenter Weise die Fräszytologie der Handinnenflächen und der Fußsohlen. Der abgefräste Hautstaub wird für die zytologischen Untersuchungen auf Objektträger aufgefangen oder für histologische Zwecke aserviert. Zudem können PCR- und MALDI-TOF-Analysen hieraus gewonnen werden. Ein weiteres diagnostisches Problem besteht darin, dass das zytologische und histologische Bild Besonderheiten aufweist. Durch die lokale anti-hyperkeratotische Therapie mit den hochkonzentrierten Harnstoff- und Salizylsäure-Präparaten, die auch fungistatisch wirken, zeigen sich im zytologischen Bild meist nur Mikrosporen und dystrophe, dünne Hyphenstrukturen, die sich locker verteilt, nestförmig in den Hyperkeratosen zeigen und die tiefen Schichten der Hyperkeratosen bevorzugen [5]. Auch zeigen sich ungewöhnliche Pilzelemente wie Kurzhyphe, Hyphenfragmente und Pilzzerfallstrukturen, die der ungeübte Betrachter nicht als Pilzstrukturen identifiziert. Eine weitere Schwierigkeit entsteht dadurch, dass die Lokaltheraeutika einfache Färbungen wie die Methylenblau-Färbung behindern, indem diese Substanzen die Anfärbung der Pilzstrukturen verhindern oder die Pilzelemente sich sogar im Negativkontrast darstellen.

Aufgrund dieser Widrigkeiten müssen die zytologischen und histologischen Präparate genau durchmustert und unbedingt Spezialfärbungen (wie PAS uam.) genutzt werden [3, 10]. Hilfreich zur genauen Inspektion der Präparate sind auch Fluoreszenz-Techniken wie Blankophor [3, 10]. Die Pilzelemente können sich nicht



Abb. 2 Abtragende Therapien mit Erbium-YAG- und CO₂-Laser, Bimsstein und Podologie. Orale Therapie mit Vitamin-A-Säure-Derivat (Acitretin).

a Zustand der Füße nach CO₂-Laserung in Narkose. **b** Zustand nach Teilabtragung der harten verrukösen Papeln mittels Erbium-YAG-Laser an der rechten Hand.



nur durch die Rarität oder Kleinheit der Strukturen dem Untersucher entziehen, sondern auch durch ihre intrazelluläre Lage, die es verhindern kann, dass die üblichen Färbungen die Pilze hervorheben oder kontrastieren [1]. Wenn eine begleitende Onychomykose vorliegt, ist eine Tinea pedis, die synergistisch hyperkeratotisch wirkt, sehr wahrscheinlich (● **Abb. 5, 6**).



Abb. 3 Besserung des Befundes nach 1 Jahr intensiver externer und interner antimykotischer Therapie. Fast Schmerzfreiheit bei der beruflichen Arbeit. Behandlung zu Lasten der BG; regelmäßige podologische Behandlung. Kleine Rhagade an der Innenseite der Ferse des linken Fußes.



Abb. 4 Deutliche Besserung der Verhornungen. Bei Unterbrechung der antimykotischen Therapie Verschlechterungen an Händen und Fersen.

Nach dem Nachweis der mykogenen Kowirkung soll eine intensive antimykotische Therapie über Monate hindurch eingehalten werden. Zusätzlich ist eine fachgerechte Abtragung der Hyperkeratosen unbedingt anzuraten. Hierzu kann podologische Kompetenz genutzt werden, ebenso die abtragenden Laserungen mit dem Erbium-YAG-Laser oder dem CO₂-Laser [7,8] (● **Abb. 2**). Hilfreich sind nach den Laserungen feine Abtragungen der nachwachsenden Hyperkeratosen mittels Bimsstein. Diese Maßnahme kann der Patient zuhause durchführen. Bevor eine orale Therapie mit Vitamin-A-Derivaten [7,8] geplant wird, sollten evtl. die positiven Wirkungen der antimykotischen und abtragenden Behandlungen abgewartet werden. Bei berufstätigen Patienten kann eine BG-Meldung des Patienten in Erwägung gezogen werden, da das beruflich nötige Sicherheitsschuhwerk die Hyperkeratosen und Tinea pedis oft verschlimmert (● **Abb. 3–8**).

Bei den 3 Patienten mit den mykotischen Koinfektionen besserten sich die Hyperkeratosen der Hände und Füße deutlich bis fast zur Abheilung. Das Hauptproblem der meist mobilen und berufstätigen Patienten sind die Schmerzen beim Gehen durch Rhagaden und Hyperkeratosen. Diese Schmerzen führen teils zum obligaten Gebrauch von Gehhilfen, Analgetika-Missbrauch und Berufsunfähigkeiten. Bei den palmoplantaren Keratosen können



Abb. 5 Erhebliche Onychomykose.



Abb. 6 Nach antimykotischer Therapie Abheilung der Onychomykose.



Abb. 7 45-jähriger Patient mit seit 10 Jahren bestehenden Verhornungsstörungen an Händen und Füßen: Mutter auch betroffen, keine Psoriasis in der Familie. Zytologie: erhebliche Hyphenansammlungen in den Fußsohlen, den Handinnenflächen und den Großzehnägeln, teils auch dystrophe, sehr dünnfädige Hyphennester und Mikrosporen. Kultur: *Trichophyton rubrum*. Schmerzhaftige Risse im Vorderfußbereich und vor allem an den Fersen. Während der beruflichen Tätigkeit in den Sicherheitsschuhen Schmerzen.



Abb. 8 Schuppung, leichte Verhornung und Rhagaden palmar. Fräszytologisch Normhyphen, dystrophe Hyphen, Sporen und Mikrosporen.

sich an den Füßen nicht nur eine *Tinea pedis* synergistisch ausbilden, sondern auch ein *Keratoma sulcatum* über eine *Hyperhidrosis* aufpfropfen.

Unter der antimykotischen Therapie heilen die Hyperkeratosen nicht gänzlich ab, bessern sich aber klinisch erheblich. Die antimykotische Lokalthherapie wirkt indirekt anti-hyperkeratotisch und andererseits weist die lokale anti-hyperkeratotische Therapie wiederum antimykotische Effekte auf. Weiter ist zu bedenken, dass die oft notwendige externe Cortisontherapie die mykotische Besiedlung der Haut weiter fördert. Entsprechend sollten bei diesen Patienten Kombinationspräparate aus Cortison- und Antimykotika bevorzugt werden. Bei den erwähnten Patienten verschlechterte sich der Hautzustand wieder, wenn die antimykotische Therapie nicht intensiv und konsequent durchgeführt wird.

Offen ist die Frage, über welchen Mechanismus die dermalen Pilze die Hyperkeratosen der Haut oder Nägel induzieren und ob bestimmte Pilzspezies diese Verhornungen besonders stark befördern.

Schlussforderungen für die tägliche Praxis

1. Die palmoplantaren Hyperkeratosen sollten intensiv auf eine mögliche mykogene Koinfektion abgeklärt werden.
2. Wird eine *Tinea pedis* und/oder *manuum* gefunden, so sollte eine konsequente antimykotische Therapie, lokal und oral, über mindestens 6 Monate durchgeführt werden. Diese Therapien verbessern die klinischen Befunde oft erheblich.
3. Die zytologischen oder histologischen Probenentnahmen müssen großflächig und bei dicken Hyperkeratosen tief erfolgen.
4. Zur Anfärbung der Pilzelemente müssen Spezialfärbungen und evtl. Fluoreszenzanalysen genutzt werden. Die Präparate sollten sehr gründlich durchmustert werden, da sich die Pilzstrukturen aufgrund der keratolytischen Vorbehandlungen klein und dystroph darstellen und in einzelnen Nestern überleben.

Abstract

Experience in Treating Hereditary and Symptomatic Hyperkeratosis

Palmoplantar hyperkeratosis with their many variants of infestations are often resistant to therapy. This holds true for the hereditary forms as well as for the symptomatic forms. All possible therapeutic options should therefore be exploited through targeted diagnosis of the cornification disorders. This includes intensive examination of the cornification disorder for fungal infections since tinea manuum et pedum might themselves lead to hyperkeratosis. Diagnosis of the mycotic infestation of the hyperkeratosis is not easy as anti-hyperkeratotic local therapy with high doses of urea and salicylic acid preparations itself act fungistatic leading to false negative cytological, histological and cultural results. The samples taken at the hands and feet should include a wide area because the fungal structures might be loosely distributed over palms and soles in contrast to onychomycosis. Samples should also be taken from deep horny layers. Due to local fungistatic pretreatments, the fungal hyphae and spores are dystrophic and considerably smaller in the cytological and histological picture, with the result that these fine fungal elements might be detected only by thorough examination of the specimens. The known dyes PAS or fluorescence techniques should be applied. If fungal structures are detected in the hyperkeratosis, only intensive local and oral therapies over several months lead to an improvement in the clinical symptoms. According to our own experience, the fungal infections intensify the considerable

cornifications of hyperkeratosis in almost 30% of cases. In isolated cases, only a few residues of the previously considerable and for the patients distressing cornifications remain after intensive anti-mycotic therapy. Mycotic analyses of palmoplantar hyperkeratosis is mandatory as anti-mycotic therapy is a simple and often successful option for the treatment of these distressing and painful disorder. A mycotic cofactor leading to the cornification should be considered especially if the patient also exhibits onychomycosis.

Literatur

- 1 Wächtler B, Hube B. Die Phasen des Invasionsprozesses von *Candida albicans*. *Praktische Dermatologie* 2010; 4: 332–334
- 2 Braun-Falco O et al. *Dermatologie und Venerologie*. 5. Auflage, Heidelberg: Springer Medizin; 2005
- 3 Grigoriu D, Delacretaz J, Borelli D. *Lehrbuch der medizinischen Mykologie*. Bern, Stuttgart, Wien: Hans Huber; 1984
- 4 Foss P. Die Wundgrundzytologie. *Akt Dermatol* 2008; 34: 262–265
- 5 Foss P. Die pedocrurale Tinea bei vorgeschädigter Unterschenkelhaut und beim Ulcus cruris. *Akt Dermatol* 2009; 35: 447–452
- 6 Foss P. Patenturkunde der Bundesrepublik Deutschland: Verfahren zur Analyse von hartem Gewebe, Patentnr.: 10 100 807.
- 7 Gemmeke A, Werner T. Keratosis palmoplantaris Busche-Fischer-Brauer. *Akt Dermatol* 2010; 36: 322–323
- 8 Müller CSL, Niclou M, Vogt T. Keratosis palmoplantaris maculosa seu papulosa Buschke-Fischer-Brauer. *Akt Dermatol* 2010; 36: 480–483
- 9 Röcken M et al. *Taschenatlas Dermatologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2010
- 10 Seebacher C, Blaschke-Hellmessen R. *Für die medizinische Praxis, Mykosen*. 1. Auflage, Jena: Gustav Fischer; 1990