

Martina Moderer  
A. Wollenberg  
C. A. Sander  
G. Plewig  
H. Wolff

## Hyperplastische Perifolliculitis barbae bei Ciclosporin-Einnahme

*Hyperplastic Perifolliculitis Barbae After Ciclosporin Treatment*

### Zusammenfassung

Eine Perifolliculitis barbae bei immunsupprimierten Patienten wurde in der Literatur wiederholt beschrieben. Wir berichten über einen 52-jährigen, seit 10 Jahren nierentransplantierten Patienten mit dem klinischen Bild einer hyperplastischen Perifolliculitis barbae und Gingivahyperplasie. Bei dem Patienten bestanden vor allem am Kinn dicht stehende, weiche, teils hautfarbene, erythematöse Papeln und Knoten. Die entzündlichen Knoten und Papeln heilten unter Narben ab. Aufgrund eines 1997 erstmals beschriebenen Patienten mit einer Ciclosporin-induzierten Pseudofolliculitis barbae stellten wir in Analogie der Klinik und Histologie dieselbe Diagnose. Therapeutisch zeigte sich kein Ansprechen auf Antibiotika sowie intraläsionale Applikation von Kortikosteroiden. Schließlich erfolgte durch die betreuenden Nephrologen die Umsetzung der immunsupprimierenden Medikation von Ciclosporin A auf Mycophenolatmofetil. Die von uns erwartete Rückbildung der hyperplastischen Folliculitis barbae konnte leider nicht dokumentiert werden, da der Patient aufgrund eines Nierenversagens erneut dialysepflichtig wurde und kurz danach verstarb.

### Abstract

Perifolliculitis in immunosuppressed patients has been described in the literature. We report about a 52-year-old male kidney-transplanted patient with the clinical findings of hyperplastic perifolliculitis barbae and gingival overgrowth. There were numerous soft, skin-coloured and erythematous papules and nodules on his chin. The inflamed papules and nodules healed with extensive scarring. In 1997 a similar patient had been described. In analogy to the clinical findings and histology, we also diagnosed a ciclosporin-induced perifolliculitis barbae. Treatment with antibiotics or intralesional corticosteroids had no effect. Finally, the nephrologists changed the immunosuppressive medication from ciclosporin A to mycophenolate mofetil. Unfortunately, the expected regression of the hyperplastic perifolliculitis could not be verified because the patients' renal function deteriorated. He refused hemodialysis and passed away shortly afterwards.

Ciclosporin A (CSA) wurde aus dem Pilz *Tolypocladium inflatum* isoliert und ist eines der am häufigsten eingesetzten T-Zell-gerichteten Immunsuppressiva [1]. Es ist ein zyklisches Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 1202 Dalton, hat eine hohe Lipophilie und bindet intrazellulär an den Cyclophilin-Rezeptor. Der CSA-Cyclophilin-Komplex inaktiviert über eine Calcineurin-Inhibition unter anderem die Interleukin-2-Produktion. Daraus resultiert eine Proliferations- und Aktivierungshemmung der T-Lymphozyten und es kommt zur Verhinderung einer unerwünschten T-Zell-vermittelten Immunantwort, z.B. bei der

Transplantatabstoßung. Über das Cytochrom-P450-III-A-Enzymsystem wird CSA in der Leber metabolisiert [2, 3]. Daraus resultieren zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. Als unerwünschte Wirkungen sind neben der Nephrotoxizität auch dermatologische Nebenwirkungen beschrieben, wie z.B. eine erhöhte Photokarzinogenese, Gingivahyperplasie und generalisierte Hypertrichose [4, 5]. Eine tumoröse Perifolliculitis am Kinn als Nebenwirkung bei Einnahme von CSA wurde bisher erst einmal in der Literatur erwähnt [6]. Wir beschreiben hier einen weiteren Patienten mit dieser Nebenwirkung.

### Institutsangaben

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. H. Wolff · Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie · Ludwig-Maximilians-Universität München · Frauenlobstraße 9 – 11 · 80337 München · E-mail: hans.wolff@lrz.uni-muenchen.de

### Bibliografie

Akt Dermatol 2002; 28: 199–202 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

**Anamnese**

Der 1991 aufgrund beidseitiger Schrumpfnieren unklarer Genese nierentransplantierte 52-jährige Patient erhielt seit Jahren eine immunsuppressive Medikation mit CSA (2,5 mg/kg KG/die) und Azathioprin (50 mg/die). Zusätzlich wurde Amlodipin, Metoprolol, Benzbromaron, Minoxidil, Clonidin und Furosemid zur Behandlung der bestehenden Hypertonie und Hyperurikämie verabreicht. Nach einer Verletzung mit einer Rasierklinge traten 1995 erstmals die Hautveränderungen am Kinn auf. Vor allem in den letzten drei Jahren verschlechterte sich der Hautbefund kontinuierlich. Vom Patienten wurden leichte Schmerzen sowie ein Brennen und Spannen am Kinn angegeben. Mehrere stationäre Aufenthalte folgten zur Abklärung und Therapie der Hautveränderungen. Während dieser Aufenthalte wurden bereits erfolglos Klasse IV-Steroidexterna lokal sowie Kryotherapie angewendet.

**Aufnahmebefund**

Am Kinn und an der rechten Schläfe zahlreiche dicht stehende, weiche, teils hautfarbene, teils erythematöse Papeln und Knoten. Am linken Mundwinkel ein derber, druckdolenter erythematöser Knoten mit zentraler Erosion. Am Kinn links eine vertikal laufende 4,5 cm lange hypertrophe Narbe bei Zustand nach Exzision eines Knotens im März 2001 (Abb. 1). Nebenbefundlich massive Gingivahyperplasie (Abb. 2). Zusätzlich Hypertrichose im Gesicht und am Kapillitium.

**Laboruntersuchungen**

Rotes und weißes Blutbild unauffällig.  $\gamma$ -GT mit 33 U/l gering erhöht, Kreatinin mit 2,5 mg/dl und Harnsäure mit 10,5 mg/dl deutlich erhöht. Die restlichen Serumparameter lagen im Normbereich. Gerinnung, Urinstatus und Luesserologie unauffällig. Mikrobiologische Untersuchungen auf *Mycobacterium tuberculosis*, Aktinomyzeten und atypische Mykobakterien negativ. Eine bakteriologische Abstrichuntersuchung des Knotens am Kinn ergab vereinzelt *Staphylococcus aureus* sowie Koagulase-negative Staphylokokken. Die Polymerasekettenreaktion (PCR) auf Mykobakterien war negativ.

**Histologie, Kinn links (Abb. 3)**

Akanthose des Epithels. In der Dermis abschnittsweise Einblutung. An den Haarfollikeln zahlreiche neutrophile Granulozyten sowie einzelne Plasmazellen. Fokal Muzinablagerungen und mehrkernige Riesenzellen. Polarisation negativ. In der PAS-Färbung kein Hinweis für eine Pilzinfektion. Beurteilung: vereinbar mit einer Follikulitis.

**Therapie und Verlauf**

Unter Fortführung der auswärts angesetzten Therapie wurde der Patient zunächst systemisch mit Levofloxacin (Tavanic®) oral 250 mg einmal täglich für insgesamt sieben Tage behandelt. Die relativ niedrige Dosis wurde aufgrund der bereits eingeschränkten Nierenfunktion gewählt. Der Knoten am Kinn links verkleinerte sich langsam. Dann wurde an drei aufeinander folgenden Tagen Triamcinolon Kristallsuspension intraläsional injiziert (Volon A®, 10 mg, 1 : 1 in Natriumchlorid verdünnt). Unter dieser Therapie kam es nur zu einer geringen Abflachung der Hautver-



Abb. 1 Hautfarbene und erythematöse Papeln und Knoten. Am Kinn links hämorrhagisch-erosive Oberfläche.



Abb. 2 Gingivahyperplasie bei langjähriger Ciclosporin-A-Anwendung.

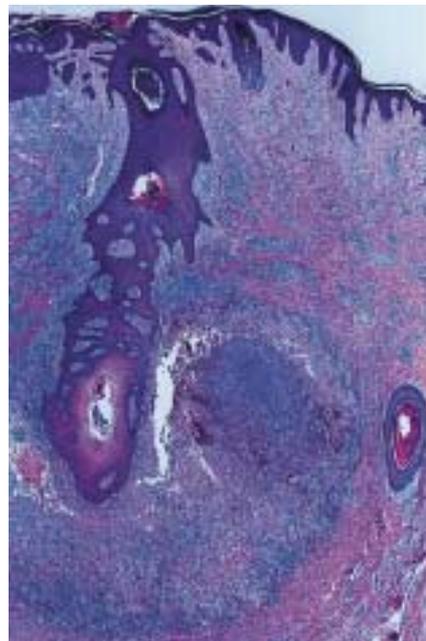


Abb. 3 Histologie eines entzündeten Knotens am Kinn. Akanthose und Papillomatose des Epithels. Fokal Nachweis eines hyperplastischen Follikels, der abschnittsweise von einem dichten Infiltrat umgeben ist. Hier Nachweis von neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und Histiocyten.

änderungen. Bei einem vorausgehenden stationären Aufenthalt wurde ein derb tastbarer Knoten am Kinn links chirurgisch entfernt. Nach einigen Wochen kam es jedoch an gleicher Stelle zum Rezidiv des hyperplastischen Knotens. Die Histologie ergab eine chronisch-fibrosierende Entzündung. Schließlich erfolgte in Absprache mit den Nephrologen die Umsetzung des als Auslöser vermuteten CSA auf Mycophenolatmofetil. Einige Wochen darauf kam es bei dem Patienten aus ungeklärter Ursache zu einem akuten Nierenversagen. Er wurde erneut dialysepflichtig und verstarb innerhalb von vier Wochen, da er sich der Dialyse entzog.

## Diskussion

Die Besonderheit bei dem hier vorgestellten Patienten ist das Auftreten einer massiven hyperplastischen Follikulitis im Bartbereich. Die vom Patienten geschilderte Verletzung bei Nassrasur könnte der Anstoß für die Erstmanifestation der fibrosierenden Follikulitis gewesen sein. Pathophysiologisch könnte man die Fibrose in Analogie zu der ebenfalls bestehenden sehr ausgeprägten Gingivahyperplasie sehen. Eine solche dermatologische Komplikation wurde von Lear et al. beschrieben [6]. Auch dieser Patient war wie unser Patient nierentransplantiert und erhielt eine immunsuppressive Therapie mit CSA und Azathioprin.

Die Perifolliculitis barbae ist eine Entzündung des perifollikulären Gewebes, die vom Schweregrad zwischen der Follikulitis und einer abszedierenden Entzündung (Furunkel) eingeordnet wird [7]. Sie wird meist durch Staphylokokken verursacht. Die von Dubreuilh 1922 erstmalig beschriebene Pseudofolliculitis barbae durch Pili recurvati wird durch gebogene, spitze Haaren verursacht, die wieder in die Epidermis einwachsen und sich in das obere Bindegewebe eingraben. Dies führt zu perifollikulären Fremdkörperreaktionen mit abszedierenden Entzündungen. Auch bei unserem Patienten bestand sehr starker Bartwuchs.

Das seit 1983 in Deutschland zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung zugelassene Immunsuppressivum CSA ist auch heute noch eines der bedeutendsten Medikamente in der Transplantationsmedizin. Neben seiner Hauptwirkung hat CSA auch zahlreiche Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität, Hypertonus, gastrointestinale und neurologische Symptome [8]. Auch an der Haut und den Schleimhäuten wurden verschiedene unerwünschte Wirkungen unter der Einnahme von CSA beobachtet. Neben der Hypertrichose und der gingivalen Hyperplasie wird langfristig eine Förderung der Photokarzinogenese beobachtet [4]. Vor allem werden jedoch Nebenwirkungen geschildert, die den Haarfollikel und den Talgdrüsenapparat betreffen [5].

Bei anderen systemisch gegebenen Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Mycophenolatmofetil, die ebenfalls häufig in der Transplantationsmedizin angewendet werden, wurden bisher keine Follikulitiden beobachtet [9,10]. Eine Gingivahyperplasie weisen 30% der mit CSA behandelten Patienten auf [11]. Es wird angenommen, dass diese Hyperplasie aufgrund vorangegangener lokaler Infektionen im Bereich des Zahnfleisches als parainflammatorische Reaktion zu betrachten ist. Als Ursache wird eine Interaktion zwischen Medikament, Metabolit und gingivalen Fibroblasten vermutet [12,13]. Da unser Patient ebenfalls eine Gingivahyperplasie aufwies, könnte es sein, dass die hyper-

plastische Perifolliculitis einem ähnlichen Pathomechanismus folgt.

Azurdia et al. [14] berichten über nierentransplantierte CSA-Patienten mit hypertropher Narbenbildung bei Acne keloidalis nuchae. Auch Ozluer u. Mitarb. [15] berichten über nierentransplantierte Patienten, die nach CO<sub>2</sub>-Lasierung zur Behandlung plantarer Verrucae vulgares hypertrophe Narben bildeten.

Unser Patient wies nach einer Operation am Kinn ebenfalls eine hypertrophe Narbe auf, obwohl er vor der Transplantation nie dazu neigte. Es ist anzunehmen, dass es sich hierbei um eine allgemeine Proliferationssteigerung handelt, analog zur gingivalen Hyperplasie.

Differenzialdiagnostisch war bei unserem Patienten auch eine virale Infektion in Betracht gezogen worden. Histologisch fand sich jedoch kein Hinweis auf Mollusca contagiosa gigantea. Eine tiefe Trichophytie konnte mittels PAS-Färbung sowie negativer mykologischer Abstriche ausgeschlossen werden. Eine Mykobakteriose wurde mit PCR ausgeschlossen.

Da sich die fibromatös-keloidiforme Perifolliculitis barbae gegenüber verschiedenen chirurgischen und medikamentösen Therapieversuchen resistent zeigte, wurde ein Umsetzen von CSA auf Mycophenolatmofetil vorgeschlagen. Der Vorschlag wurde von den behandelnden Nephrologen aufgenommen, zumal sich nach zehn Jahren bereits eine CSA-bedingte Schädigung der Transplantatniere abzeichnete (Kreatinin bei Aufnahme 2,5 mg/dl). Wir glauben nicht, dass die Änderung des immunsuppressiven Regimes für die eingetretene Niereninsuffizienz verantwortlich war. Ein weiterer Verlauf ließ sich bei dem Patienten leider nicht beurteilen, da er sich nach Eintritt der dekompensierten Niereninsuffizienz einer Hämodialyse entzog und kurz darauf verstarb. Über eine Regression der Gingivahyperplasie nach Umstellung der immunsuppressiven Medikation von CSA auf Tacrolimus wurde bereits berichtet [16]. Ob die Umstellung von CSA auf ein anderes Immunsuppressivum wie Mycophenolatmofetil zu einer Abheilung der Perifolliculitis barbae führt, bleibt bisher unbeobachtet.

## Literatur

- 1 Mutschler E. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2001: 931–932
- 2 Lauerma AI, Granlund H, Reitamo S. Use of the newer immunosuppressive agents in Dermatology. *BioDrugs* 1997; 8: 96–106
- 3 Kahan B, Grevel J. Optimization of cyclosporine therapy in renal transplantation by a pharmacokinetic strategy. *Transplantation* 1988; 46: 631–644
- 4 Kostanje MJ, van de Staak SW. High cumulative dose of ultraviolet radiation is a contraindication for Cyclosporin therapy. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 76
- 5 Richter A, Beideck S, Bender W, Frosch P. Epidermalzysten und Follikulitiden durch Cyclosporin A. *Hautarzt* 1993; 44: 521–523
- 6 Lear J, Bourke J, Burns D. Hyperplastic pseudofolliculitis barbae associated with cyclosporin. *Br J Dermatol* 1997; 136: 132–133
- 7 Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H, Burgdorf W. *Dermatology*. Heidelberg, Berlin: Springer, 2000: 144
- 8 Bornhoeved EC, Schuller E, Bieber T, Wollenberg A. Immunsuppressive Makrolide und ihr Einsatz in der Dermatologie. *Hautarzt* 2000; 9: 646–654

- <sup>9</sup> Tan B, Lear J, Gawkrödger D, English J. Azathioprine in dermatology: a survey of current practice in the U.K. *Br J Dermatol* 1997; 136: 351 – 355
- <sup>10</sup> Silverman Kitchin J, Keltz Pomeranz M, Pak G, Washenik K, Shupack J. Rediscovering mycophenolic acid: review article of its mechanism, side effects, and potential use. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 445 – 449
- <sup>11</sup> Bennett J, Christian J. Cyclosporine-induced gingival hyperplasia: case report and literature review. *J Am Dent Assoc* 1985; 111: 272 – 273
- <sup>12</sup> Seymour R, Jacobs D. Cyclosporin and the gingival tissues. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 1 – 11
- <sup>13</sup> Seymour R, Thomason J, Ellis J. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 165 – 175
- <sup>14</sup> Azurdia R, Graham R, Weismann K, Guerin D, Parslew R. Acne keloidalis in caucasian patients on cyclosporine following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000; 143: 465 – 467
- <sup>15</sup> Ozluer S, Chuen B, Barlow R, Markey A. Hypertrophic scar formation following carbon dioxide laser ablation of plantar warts in cyclosporin-treated patients. *Br J Dermatol* 2001; 145: 1005 – 1007
- <sup>16</sup> Thorp M, DeMattos A, Bennett W, Barry J, Norman D. The effect of conversion from cyclosporine to tacrolimus on gingival hyperplasia, hirsutism and cholesterol. *Transplantation* 2000; 69: 1218 – 1220

## Buchbesprechung

### Naturheilverfahren bei Hauterkrankungen

Augustin M. (Hrsg.)

460 Seiten, 24 Abb., 34 Tab. Hippokrates, Stuttgart 2002. Geb. 64,95. ISBN 3 – 77731 – 156 – 1

In den letzten Jahren haben die alternativmedizinischen Verfahren zunehmend Bedeutung in der Öffentlichkeit, bei Patienten und in Behandlungseinrichtungen erlangt. Auch in der Dermatologie oder gerade dort sind Ärzte in zunehmendem Maße mit diesen Behandlungsansätzen konfrontiert, da viele dermatologische Krankheiten einen chronisch rezidivierenden Verlauf zeigen. Unterstützt durch die Umweltdiskussion und den eigenen Krankheitsverlauf suchen viele Patienten nach ganzheitlichen und alternativmedizinischen Verfahren. In diesem Buch erhält der Leser zuerst eine kurze Einführung in die Grundlagen der Naturheilverfahren, in die dermatologische Nomenklatur, Diagnostik und Differenzialdiagnose. Im Anschluss daran werden dermatologische Erkrankungen mit den unterschiedlichen alternativmedizinischen Therapieverfahren vorgestellt. Zusätzlich werden im nächsten Kapitel die einzelnen naturheilkundlichen Verfahren, welche in der Dermatologie zur Anwendung kommen, systematisch mit den vorhandenen Literaturangaben dargestellt. Zur umfassenden Information und Übersicht über die große Bandbreite der naturheilkundlichen Therapiemöglichkeiten werden auch viele Verfahren vorgestellt, welche aus der Erfahrungsmedizin kommen und bisher nicht oder unzureichend durch wissenschaftliche Studien in ihrer Wirksamkeit belegt sind. Der Herausgeber und die Autoren arbeiten seit Jahren auf dem Gebiet der Naturheilkunde. Sie beschreiben im vorliegenden Buch sehr fundiert und objektiv den momentanen Kenntnisstand der naturheilkundlichen Therapieverfahren in der Dermatologie als Ergänzung zur praktizierten Schulmedizin zum Wohl des einzelnen Patienten. Die Voraussetzung zum Einsatz dieser Verfahren sind allerdings solides dermatologisches Fachwissen. Dieses Buch ist ein essenzielles Lehrbuch und Nachschlagewerk zum kompetenten Umgang mit diesem Thema und besonders hilfreich im Dialog mit unseren Patienten, die häufig eine differenzierte Antwort von uns zu diesen Themen erwarten. Dieses Buch sollte in keiner Klinik oder Praxis fehlen!

K. S. Krämer-Schultheiss,  
R. Stadler, Minden