

Schwere psoriatische Erythrodermie bei 22q11-Deletionssyndrom

Jan C. Preiß¹, Christos C. Zouboulis², Martin Zeitz¹, Rainer Duchmann¹

ZUSAMMENFASSUNG

□ **Hintergrund:** Die psoriatische Erythrodermie stellt eine schwere Manifestation der Psoriasis dar, die durch verschiedene Faktoren getriggert werden kann.

□ **Fallbeschreibung:** Ein 35-jähriger Mann wurde mit schwerer, fast generalisierter exfoliativer, exsudativer Erythrodermie bei bekannter Psoriasis vulgaris, Fieber sowie Pfötchenstellung der Hände und Beinkrämpfen stationär aufgenommen. Er stand unter einer Therapie mit Acitretin. Laborchemisch zeigten sich eine ausgeprägte Hypokalzämie auf dem Boden eines primären Hypoparathyreoidismus sowie eine Hypalbuminämie. Unter Normalisierung des Serumcalciums und des Albumins kam es zu einer raschen Rückbildung der kutanen Symptomatik und des Fiebers. Eine infektiöse Erkrankung konnte weitgehend ausgeschlossen werden. Der Hypoparathyreoidismus war gemeinsam mit einer rechtsverlaufenden Aorta Folge eines 22q11-Deletionssyndroms.

□ **Schlussfolgerung:** Epidermale Zellproliferation und Bildung von interzellulären junctionalen Komponenten der Epidermis sind in hohem Maße calciumabhängig. Zudem sind Trägerproteine wie Albumin notwendig für die Aufnahme von Acitretin im peripheren Gewebe. Der beschriebene Fall deutet darauf hin, dass Calcium in der Pathogenese der Psoriasis zumindest bei manchen Patienten direkt beteiligt sein kann und dass systemische Retinoide bei niedrigem Serumalbumin nicht genügend wirksam sind.

Schlüsselwörter: Psoriasis · Hypokalzämie · Primärer Hypoparathyreoidismus · Hypalbuminämie · Acitretin · 22q11-Deletionssyndrom · FISH-Analyse

Med Klin 2005;100:275–8.
DOI 10.1007/s00063-005-1034-0

ABSTRACT

Severe Erythrodermic Psoriasis in a Patient with 22q11 Deletion Syndrome

□ **Background:** Erythrodermic psoriasis is a severe manifestation of psoriasis and can be triggered by several factors.

□ **Case Report:** A 35-year-old man was admitted with severe, almost generalized exfoliative, oozing erythrodermic psoriasis, fever, and cramping of hands and legs. He was under systemic treatment with acitretin. Laboratory examination revealed a marked hypocalcemia as a consequence of primary hypopara-

Hypokalzämie ist eine mitunter lebensbedrohende Elektrolytstörung. Da Calcium in jedem Gewebe als „second messenger“ genutzt wird, kann sich eine Störung der Calciumhomöostase in den verschiedensten Befunden niederschlagen. Somit wird eine Hypo- oder Hyperkalzämie bei Abwesenheit klassischer Leitsymptome leicht übersehen. Weitreichend sind auch die Erkrankungen, die zu einer Erniedrigung des Calciumspiegels führen können. Dazu gehören angeborene und erworbene, aber auch iatrogene Störungen [1]. Wir beschreiben hier einen Patienten, der sich initial mit einer schweren erythrodermatischen Psoriasisexazerbation vorstellte, als deren Ursache schließlich eine Hypokalzämie auf dem Boden eines angeborenen Hypoparathyreoidismus bei 22q11-Deletionssyndrom identifiziert werden konnte.

Fallbeschreibung

□ Anamnese

Ein 35-jähriger Mann stellte sich in unserem Hause mit einer fieberhaft exazerbierten erythrodermen Episode einer seit mehreren Jahren bekannten Psoriasis vor. In den vorangegangenen 3 Monaten hatte er sich bereits zweimal wegen ähnlicher Symptome sowie wegen generalisierter Pustelbildung in einem anderen Krankenhaus in stationäre Behandlung begeben. Eine Ursache der Verschlechterung konnte damals nicht gefunden werden; die Psoriasis besserte sich jeweils unter konservativer Therapie. Krämpfe der Hände traten bei dem Patienten rezidivierend seit mehreren Jahren auf, in den Beinen seit 1 Woche. Auf mütterlicher Seite war ein Großonkel als Kind an einem angeborenen Herzfehler verstorben, Großmutter und wohl auch die Mutter litten unter häufigen Beinkrämpfen. Der Vater ist unbekannt.

□ Aufnahmebefund

Bei Aufnahme zeigte sich ein wacher und voll orientierter, adipöser Mann mit

¹Medizinische Klinik I (Gastroenterologie, Infektiologie, Rheumatologie), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin,

²Klinik und Hochschulambulanz für Dermatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin.

KASUISTIK



Abbildung 1. Hautbefund vor Calciumsubstitution: schwere, fast generalisierte exfoliative, exsudative psoriatische Erythrodermie.

schwerer, fast generalisierter exfoliativer, exsudativer Erythrodermie (Abbildung 1). Der Blutdruck betrug 120/80 mmHg bei einer Pulsfrequenz von 105/min und einer Körpertemperatur von 39,0 °C. Während der Untersuchung klagte der Patient über krampfartige Schmerzen in den Oberschenkeln. Gleichzeitig zeigte sich eine pfötchenartige Verkrampfung der Hände. Die weitere körperliche Untersuchung ergab keinen wesentlichen pathologischen Befund.

□ Diagnostik

□ **Laborchemische und mikrobiologische Untersuchungen:** Laborchemisch bestanden erhöhte Entzündungsparameter (C-reaktives Protein [CRP] 163 mg/l, normal < 6 mg/l; Leukozyten 15,8/nl, normal 4–10/nl; Thrombozyten 440/nl, normal 150–400/nl) und eine normochrome, normozytäre Anämie (Hämoglobin [Hb] 10,2 g/dl, normal 14–18 g/dl) sowie eine ausgeprägte Hypokalzämie (Serumcalcium 1,10 mmol/l, normal 2,24–2,78 mmol/l) bei Hypalbuminämie (Albumin 23 g/l, normal 38–51 g/l). Das albuminkorrigierte Serumcalcium lag bei 1,52 mmol/l. Calcium im Urin war nicht nachweisbar. Das intakte Parathormon (23 ng/l, normal 10–65 ng/l) war relativ zum Serumcalcium deutlich erniedrigt, während Calcitonin (< 1,0 ng/l) adäquat supprimiert war. Ferner bestanden eine Hypomagnesiämie (0,6 mmol/l, normal 0,72–1,0 mmol/l) und eine Hyperphosphatämie (1,6 mmol/l, normal 0,87–1,45 mmol/l).

thyroidism as well as hypalbuminemia. After normalization of the serum calcium and albumin levels, cutaneous symptoms and fever rapidly improved. No infectious etiology could be found. Hypoparathyroidism together with a right-sided aorta was caused by a 22q11 deletion syndrome.

□ **Conclusion:** Epidermal cell proliferation and formation of intercellular junctional components of the epidermis are strongly calcium-dependent. Furthermore, carriers like albumin are necessary for the transportation of acitretin in the peripheral tissue. This case report suggests that calcium can be involved in psoriasis pathogenesis at least in a subgroup of patients and that systemic retinoids exhibit insufficient effectiveness under low serum albumin levels.

Key Words: Psoriasis · Hypocalcemia · Primary hypoparathyroidism · Hypalbuminemia · Acitretin · 22q11 deletion syndrome · FISH analysis

Med Klin 2005;100:275–8.
DOI 10.1007/s00063-005-1034-0

Im Normbereich lagen Vitamin D, Natrium und Kalium in Serum und Urin, Leber- und Nierenfunktionswerte, Lipase, Ferritin, Coeroluplasmin sowie bei Verdacht auf ein polyglanduläres Autoimmunsyndrom eine breite Palette von Autoantikörpern (Nebenschilddrüsenantikörper, antinukleäre, antimitochondriale, Cardiolipin-, LKM- [„liver-kidney microsomal“], SLA- [„soluble liver antigen“], Gliadin-, Transglutaminase- und Intrinsic-Factor-Antikörper).

Der bei Aufnahme bestehende Verdacht auf eine durch einen Infekt getriggerte Exazerbation der Psoriasis konnte im Weiteren nicht erhärtet werden. Serielle Blutkulturen sowie serologische Untersuchungen auf Rickettsien, Brucellen, Leptospiren, *Coxiella burnetii*,

Francisella tularensis oder eine HIV-Infektion waren negativ.

Eine FISH-Analyse („fluorescent in situ hybridization“) der 22q11.2-Region zeigte eine heterozygote Deletion in diesem Bereich (Abbildung 2).

□ **Apparative Untersuchungen:** Das initiale EKG zeigte ein deutlich verlängertes QTc-Intervall (500 ms, normal 440 ms). Die bildgebenden Untersuchungen (CCT, CT und Sonographie des Abdomens, CT des Thorax, trans-thorakale und transösophageale Echo-kardiographie) stellten keinen Infektionsherd dar. Als einzig auffälliger Befund zeigte sich im CT des Thorax sowie in einer Endosonographie des oberen Gastrointestinaltrakts eine rechtsverlaufende Aorta mit einer retroösophageal verlaufenden linken A. subclavia. Eine Ultraschalluntersuchung ergab einen normalen Schilddrüsenbefund, Nebenschilddrüsen konnten nicht dargestellt werden.

□ **Diagnose:** 22q11-Deletionssyndrom mit angeborenem Hypoparathyreoidismus und fieberhaft exazerbierter Psoriasis auf dem Boden einer ausgeprägten Hypokalzämie.

Therapie und Verlauf

Aufgrund der ausgeprägten und klinisch symptomatischen Hypokalzämie wurde eine Substitutionstherapie mit anfangs intravenösem, später oralem Calcium

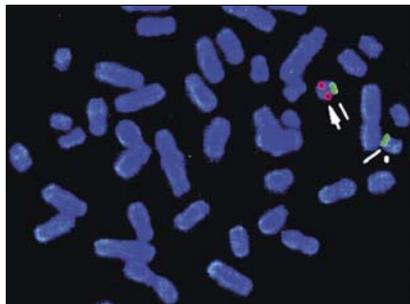


Abbildung 2. FISH-Analyse mit Sonden D22S553, D22S609 und D22S942 (22q11.2-Region, Pfeil), Kontrollsonde ARSA (22q13, Strich) und Deletion (Punkt). (Mit freundlicher Genehmigung Labor Prof. Seelig & Kollegen, Karlsruhe.)

begonnen. Zudem erhielt der Patient oral 1,25-Hydroxycalcitriol. Darüber hinaus wurde eine Humanalbuminsubstitution durchgeführt. Unter dieser Therapie ließen sich stabile normalniedrige Calciumspiegel und Albuminwerte erreichen. Mit Normalisierung des Calciums und des Albumins zeigte sich eine rasche Besserung der kutanen und systemischen Befunde unter unveränderter systemischer antipsoriatischer Therapie mit Acitretin 35 mg/d (ca. 0,5 mg/kg Körpergewicht) sowie lokaler Therapie mit Salicylvaseline 2% und Hydrocortison 1% in Salbe.

Bei sonographisch nicht nachweisbaren Nebenschilddrüsen, fehlenden Autoantikörpern und ausgeprägt erniedrigtem Parathormon bestand ein primärer Hypoparathyreoidismus. Dies sowie der aberrante Verlauf der Aorta legten eine genetische Ursache nahe. Es wurde daher eine FISH-Analyse der 22q11.2-Region durchgeführt, die eine heterozygote Deletion in diesem Bereich zeigte (Abbildung 2). Die rechtsverlaufende Aorta und die fehlende Anlage der Nebenschilddrüsen wurden somit als Minimalvariante eines 22q11-Deletionssyndroms interpretiert.

Der Patient wurde mit deutlich gebesserter Hautbefund in eine ambulante endokrinologische und dermatologische Betreuung entlassen.

DISKUSSION

Störungen des Calciumstoffwechsels

Die Konzentration des extrazellulären ionisierten Calciums ist unter physiologischen Bedingungen eng reguliert durch ein Zusammenspiel von Parathormon, Calcitriol und Calcitonin.

Ein erhöhter Calciumspiegel bleibt meist asymptomatisch. Erst bei chronisch hohem Calciumspiegel von > 3 mmol/l lässt sich die klinische Trias von „Stein, Bein- und Magenpein“ beobachten. Zugrunde liegen meist ein primärer Hyperparathyreoidismus, ein paraneoplastisches Syndrom oder unerwünschte Medikamentenwirkungen [2].

Eine Hypokalzämie kann erworben oder angeboren sein. Häufige Ursachen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Folgen einer Hypokalzämie können nahezu alle Körpersysteme betreffen, jedoch überwiegen meist neurologische Symptome wie muskuläre Spasmen bis hin zur Teta-

Tabelle 1. Ursachen der Hypokalzämie.

Angeborene Störungen

Hypoparathyreoidismus

- 22q11-Deletionssyndrom
 - Polyglanduläre Autoimmunerkrankung I
- Autosomal-dominantes Hypokalzämie-syndrom
Pseudohypoparathyreoidismus
Vitamin-D-resistente Rachitis

Erworbene Störungen

Hypoparathyreoidismus

- Nach Thyreoidektomie
 - Neoplastische Infiltration der Nebenschilddrüse
- Osteoblastische Metastasen
Vitamin-D₃-Mangel
- Chronisches Nierenversagen
 - Malabsorption, Mangelernährung
 - Antikonvulsivatherapie
 - Vitamin-D-Mangel-Rachitis
- Akute Pankreatitis
Sepsis
Respiratorische Alkalose
Hypomagnesiämie
Medikamente
- Komplexierung
– Citratblut, EDTA, Foscarnet
 - Bisphosphonate, Calcitonin, Phosphat
 - Colchicin

nie sowie Erregbarkeit, Verwirrheitszustände, Halluzinationen, extrapyramidale Manifestationen und Krampfanfälle [1, 3]. Bedrohlich ist vor allem die kardiovaskuläre Beteiligung. Eine reduzierte Muskelkontraktilität kann zu Herzinsuffizienz, Hypotonie und Angina pectoris führen [4]. Ein typisches EKG-Zeichen ist die Verlängerung des QT-Intervalls, die Herzrhythmusstörungen zur Folge haben kann. Als weitere Symptome können ein laryngealer Stridor, periorale Anästhesie, biliäre und intestinale Koliken und auch frühzeitige Wehen auftreten [1].

Hypokalzämie und Psoriasis

Im Zusammenhang mit einer Hypokalzämie können häufig Krankheiten der Haut auftreten, die mit einer pustulösen Nekrolyse der Epidermis und begleitender Entzündung einhergehen, wie z.B. eine exfoliative, exsudative psoriatische Erythrodermie oder eine Psoriasis pustulosa, insbesondere bei Patienten mit bekannter Psoriasis [5–7], und eine Impetigo herpe-

tiformis [8, 9]. In den meisten Fällen war die Hypokalzämie durch einen Hypoparathyreoidismus bedingt, aber auch Geschwister mit Pseudohypoparathyreoidismus und Psoriasis sind beschrieben worden [10]. In der Mehrzahl der Berichte führte eine Normalisierung des Calciumspiegels, wie auch bei unserem Patienten, zu einer Besserung der Hauterkrankung. Die Behandlung der Psoriasis mit Vitamin-D-Analoga ist ein etabliertes Therapieprinzip [11]. Die Wirksamkeit topischer Präparate konnte mittlerweile in mehreren Studien belegt werden [12]. Nur ein Teil der Patienten scheint jedoch von dieser Therapie zu profitieren [13]. Dies mag daran liegen, dass eine Störung des Calciumstoffwechsels nicht bei allen Psoriasispatienten vorliegt. Die pathophysiologische Grundlage dieser Therapieform besteht wahrscheinlich in der Bedeutung von Calcium für die Hauthomöostase, insbesondere für die Differenzierung und Proliferation epidermaler Keratinozyten [8, 14]. Während normale bzw. erhöhte Calciumwerte die Zelldifferenzierung fördern, führen niedrige Calciumwerte zur defekten Differenzierung und ggf. Hyperproliferation, zwei der Hauptcharakteristika psoriatischer Läsionen. Darüber hinaus scheinen Zelladhäsionsmoleküle, vor allem Cadherine, in ihrer Funktion calciumabhängig zu sein [6, 8].

22q11-Deletionssyndrom

Patienten mit 22q11-Deletionssyndrom, zu denen fast alle Patienten mit einander überlappenden Krankheitsbildern aus dem Umfeld des DiGeorge-Syndroms gehören, zeigen eine Anlagestörung der dritten und vierten Schlundtasche mit variierender Ausprägung von Thymusaplasie, Hypoparathyreoidismus, Störungen der Herzanlage und der kardialen Ausflussbahn sowie Gesichtsfehlbildungen und Lernstörungen. Vermutlich ist der Verlust des *Tbx1*-Gens, das für einen T-box-Transkriptionsfaktor kodiert und eine wichtige Rolle in der frühen Vertebratenontogenese spielt, für die Folgen dieser Mikrodeletion verantwortlich [15].

Die monoallelische Mikrodeletion von Chromosom 22q11.2 ist das häufigste Deletionssyndrom des Menschen mit einer geschätzten Häufigkeit von 1 : 4 000 Lebendgeburten. Obwohl etwa 90% der Patienten eine typische, unge-

KASUISTIK

fähr 30 Gene umfassende Deletion von ca. 3 Mb aufweisen, zeigt das 22q11-Deletionssyndrom klinisch ein sehr heterogenes Bild mit hoher phänotypischer Variabilität auch innerhalb betroffener Familien mit identischer Deletion und sogar bei monozygoten Zwillingen [16]. Patienten mit milden Verlaufsformen werden zunehmend diagnostiziert [17]; mitunter sind die Fehlbildungen nur geringfügig, und die Erkrankung wird erst im Erwachsenenalter entdeckt [18]. Die einzigen Defekte, die wir bei unserem Patienten nachweisen konnten, waren eine Veränderung der kardialen Ausflussbahn mit einer rechtsverlaufenden Aorta und die letztendlich zur Aufnahme führende Hypokalzämie auf dem Boden eines Hypoparathyreoidismus.

Retinoide und Serumalbumin

Systemisch appliziertes Acitretin, ein Retinoid, stellt eine hochwirksame Therapie der Psoriasis dar [19]. Die Darmresorption und die intrazelluläre Aufnahme der Retinoide in Keratinozyten sowie ihre Wirkung sind von der Konzentration möglicher Trägerproteine wie Albumin abhängig [20]. Acitretin liegt im Blut nahezu ausschließlich albumingebunden vor [21]. Daher kann eine Hypalbuminämie die Konzentration von Acitretin sowie seine zelluläre Aufnahme und Wirkung negativ beeinflussen.

SCHLUSSFOLGERUNG

Bereits mehrfach wurde die Hypothese aufgestellt, dass ein Calciummangel zumindest bei einem Teil der Patienten mit Psoriasis in der Pathogenese und Exazerbation der Erkrankung von Bedeutung sein könnte. Auch wenn der endgültige Beweis bisher nicht geführt wurde, so unterstützt der vorliegende Fall diese Vermutung. Eine Calciumbestimmung sollte daher bei Patienten mit Psoriasis routinemäßig erfolgen.

Bei Patienten mit Hypokalzämie sollte der Mangel nicht nur ausgeglichen werden, sondern auch immer eine detaillierte Aufklärung der Ätiologie erfolgen. Bei Patienten mit primärem Hypoparathyreoidismus sollte auch an eine oligosymptomatische Verlaufsform eines 22q11-Deletionssyndrom gedacht werden.

Literatur

- Gärtner R. Tetanie. Internist (Berl) 2003;44:1237–42.
- Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. Am Fam Physician 2003;67:1959–66.
- McFarlane S, Doty C, Zehtabchi S, et al. Generalized seizure in a 30-year-old man with presumed intracranial hemorrhage: a case report. J Emerg Med 2000;19:135–8.
- Lehmann G, Deisenhofer I, Ndrepepa G, et al. ECG changes in a 25-year-old woman with hypocalcemia due to hypoparathyroidism. Hypocalcemia mimicking acute myocardial infarction. Chest 2000;118:260–2.
- Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. Arch Dermatol 1991;127:1339–45.
- Kawamura A, Kinoshita MT, Suzuki H. Generalized pustular psoriasis with hypoparathyroidism. Eur J Dermatol 1999;9:574–6.
- Laifaoul JIA, Guillen E, Worret WI, et al. Exacerbation einer Psoriasis vulgaris zu einer generalisierten Psoriasis pustulosa mit psychiatrischen Komplikationen als erstes Symptom eines primären Hypoparathyreoidismus. Akt Dermatol 2003;29:293–5.
- Owens DW, Brunton VG, Parkinson EK, et al. E-cadherin at the cell periphery is a determinant of keratinocyte differentiation in vitro. Biochem Biophys Res Commun 2000;269:369–76.
- Gueydan M, Folchetti G, Christofilis MA, et al. L'impétigo herpétiforme, une manifestation rare de l'hypocalcémie sévère. Ann Endocrinol (Paris) 2002;63:502–4.
- Montenegro RM Jr, Albuquerque de Paula FJ, Foss NT, et al. Familial association of pseudohypoparathyroidism and psoriasis: case report. Sao Paulo Med J 2002;120:23–7.
- Kira M, Kobayashi T, Yoshikawa K. Vitamin D and the skin. J Dermatol 2003;30:429–37.
- Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. Br J Dermatol 2002;146:351–64.
- Lehmann B, Querings K, Reichrath J. Vitamin D and skin: new aspects for dermatology. Exp Dermatol 2004;13:Suppl 4:11–5.
- Bikle DD, Ng D, Tu CL, et al. Calcium- and vitamin D-regulated keratinocyte differentiation. Mol Cell Endocrinol 2001;177:161–71.
- Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. Lancet 2003;362:1366–73.
- Yamagishi H, Srivastava D. Unraveling the genetic and developmental mysteries of 22q11 deletion syndrome. Trends Mol Med 2003;9:383–9.
- Oskarsdottir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. Arch Dis Child 2004;89:148–51.
- Van den Bosch MA, Wittebol S, van Dijk H, et al. Hypocalcemic tetany as an early sign of DiGeorge syndrome in an adult woman. Am J Med 2002;112:161–2.
- Zouboulis CC. Retinoids – which dermatological indications will benefit in the near future? Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2001;14:303–15.
- Zouboulis CC, Seltmann H, Sass JO, et al. Retinoid signaling by all-trans retinoic acid and all-trans retinoyl-beta-D-glucuronide is attenuated by simultaneous exposure of human keratinocytes to retinol. J Invest Dermatol 1999;112:157–64.
- Urien S, Claudepierre P, Meyer J, et al. Comparative binding of etretinate and acitretin to plasma proteins and erythrocytes. Biochem Pharmacol 1992;44:1891–3.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. Rainer Duchmann
Medizinische Klinik I
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Telefon (+49/30) 8445-4963
Fax -4481
E-Mail: Rainer.Duchmann@charite.de