

Kontaktallergie durch Bufexamac unter dem Bild einer chronischen Pigmentpurpura

Anamnese

Vier Tage nach Anwendung einer Bufexamac-haltigen Hämorrhoidensalbe (weitere allergologisch relevante Inhaltsstoffe: Lidocainhydrochlorid, Parabene) über 2 Tage entwickelte sich bei dem 56-jährigen Patienten eine überwiegend nicht palpable Purpura mit Beginn am Stamm und Generalisation innerhalb weniger Tage. Es bestand ein mäßiger, perianal betonter Juckreiz. Ein Infekt lag nicht vor. Der Patient nahm keine Medikamente ein. Etwa 1 Jahr zuvor hatte sich der Patient bereits mit einem gleichartigen purpuriformen Exanthem in unserer stationären Behandlung befunden. Gestützt durch die Histologie wurde damals die Diagnose einer chronischen Pigmentpurpura (CPP) gestellt. In einer Epikutantestung konnten seinerzeit Sensibilisierungen auf Bufexamac und Dibromdicyanobutan/Phenoxyethanol festgestellt werden. Diese wurden zum damaligen Zeitpunkt als klinisch nicht relevant gewertet, da der Patient damals die Anwendung eines Externums mit diesen Inhaltsstoffen verneinte. Sensibilisierungen gegenüber Paraben-Mix und Lidocainhydrochlorid ließen sich nicht nachweisen.

Klinischer Befund

Wir sahen eine generalisierte, überwiegend nicht palpable, braun-rote petechiale Purpura unter Betonung von Stamm und unteren Extremitäten mit Neigung zur Konfluenz (Abb. 1a, b). Teils bestand eine geringgradige Infiltration sowie eine

feinlamelläre Schuppung. Am Anoderm und perianal fiel ein infiltrierte, teils hämorrhagisches Erythem mit Schuppung und Streupapeln auf (Abb. 2).

Histologie

Es wurden 2 Hautbiopsien entnommen (1. Bauch: nicht palpable Purpura, 2. Oberschenkel: hämorrhagisches Erythem mit Infiltration und Schuppung), die das gleiche histologische Bild zeigten: Unter einer schichtentypisch differenzierten Epidermis mit geringer fokaler spongiotischer Auflockerung fand sich im oberen Korium eine perivaskulär akzentuierte Entzündungsreaktion mit einem überwiegend aus Lymphozyten und einigen Plasmazellen bestehenden Entzündungsinfiltrat. Darüber hinaus waren Erythrozytenextravasate sichtbar. Hinweise auf eine etablierte Ekzemreaktion oder eine

leukozytoklastische Vaskulitis fanden sich nicht (Abb. 3).

Labor

Es bestand eine geringgradige Leukozytose mit Neutrophilie. Die übrigen Routine-laborparameter waren unauffällig.

Diagnose

Chronische Pigmentpurpura durch Bufexamac.

Therapie und Verlauf

Die Bufexamac-haltige Hämorrhoidensalbe war bereits vor Behandlungsbeginn vom Patienten nicht mehr angewandt worden. Wir therapierten mit Prednisolon 10 mg p.o. einmalig. Im Anschluss wurde mit einem mittelpotenten to-



Abb. 1 ▲ Disseminierte, überwiegend nicht palpable petechiale Purpura, teils mit Konfluenz, unter Betonung von **a** Stamm und **b** unteren Extremitäten. Am proximalen Unterschenkel Konfluenz, geringgradige Infiltration, Schuppung



Abb. 2 ◀ Gering infiltriertes, teils hämorrhagisches Erythem mit Schuppung und Streupapeln perianal

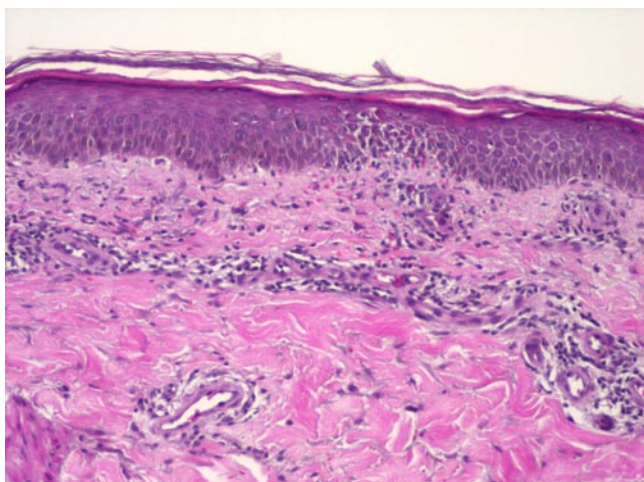


Abb. 3 ◀ Histologie: im oberen Korkium perivaskulär akzentuiertes Entzündungsinfiltrat aus Lymphozyten. Erythrozytenextravasate

pischen Glukokortikoid behandelt. Darunter bildete sich die entzündliche Komponente rasch, die Purpura langsamer zurück. Nach 4 Wochen war der Patient völlig hauterscheinungsfrei.

Diskussion

Aufgrund des zeitlichen Verlaufs (Auftreten des Exanthems 4 Tage nach topischer Applikation von Bufexamac), der bereits bekannten Typ-IV-Sensibilisierung auf Bufexamac, des klinischen Bildes (generalisierte, nicht palpable Purpura) und der Histologie (oberflächliche kutan-vaskuläre lymphozytäre Entzündung mit frischen Erythrozytenextravasaten) stellten wir die Diagnose einer CPP durch Bufexamac. Bei der CPP handelt es sich um eine Gruppe verwandter Dermatosen, die durch das klinische Leitsymptom einer nicht palpablen, petechialen Purpura gekennzeichnet sind. Der bekannteste Vertreter der CPP ist die Purpura pigmentosa progressiva (Schamberg). Daneben exis-

tieren noch 4 weitere klassische Varianten [18, 25]:

- Purpura annularis teleangiectoides (Majocchi),
- lichenoides Purpura (Gougerot und Blum),
- Lichen aureus sowie
- die ekzematidartige Purpura (Doucas und Kapetanakis).

Allen CPP-Formen liegt – mit geringen, für die einzelnen Varianten typischen Unterschieden – das gleiche charakteristische histologische Bild zugrunde. Es handelt sich um eine sog. Kapillaritis in der oberen Dermis mit Ödem der Endothelzellen und einem perivaskulären Infiltrat aus Lymphozyten und Makrophagen. Hinzu treten Erythrozytenextravasate sowie Hämosiderinablagerungen in Makrophagen [18]. Je nach Variante der CPP können z. B. auch Neutrophile und eine Spongiose (ekzematidartige Purpura) oder ein lichenoides Infiltrat (Lichen aureus, lichenoides Purpura) sichtbar sein. Fibrinoide Gefäß-

wandnekrosen, Fibrinablagerungen oder intraluminale Thromben fehlen, weshalb von einigen Autoren, so z. B. Ackermann, die CPP auch nicht als Vaskulitis im eigentlichen Sinne angesehen wird [18, 25]. Unangetastet davon bleibt jedoch die Feststellung, dass die Histologie typisch und allen Formen der Pigmentpurpura gemeinsam ist.

Systemische Medikamente sind die häufigsten Auslöser einer CPP

Die Ätiologie ist vielfältig (■ Tab. 1). Am häufigsten wird über systemische Medikamente als Auslöser berichtet [17]. Zu nennen sind hier insbesondere Sedativa, nichtsteroidale Antiphlogistika, Antihypertensiva und Antidiabetika [2, 17, 18]. Auch Infektionen sind als Auslöser der CPP beschrieben. Satoh et al. [19] berichteten von 5 Fällen mit offenkundiger Auslösung durch Zahnfoki (Peridontitis, Pulpitis). Weiterhin können Kontaktallergene Ursache einer CPP sein. Dabei handelt es sich v. a. um Azofarbstoffe in Textilien [14, 18]. Diese sind als Auslöser purpuriformer Kontaktdermatitiden bekannt [5, 12, 22]. Einige dieser Fälle bieten, wie in unserem Fall, das klinische und histologische Bild einer CPP [9, 21]. Daneben können Gummiinhaltsstoffe (N-Isopropyl-N-phenyl-4-phenyldiamin) z. B. in Bandagen oder rohe Wolle CPP-artige Krankheitsbilder verursachen [1]. Auch topische Medikamente wie Perubalsam, Proflavin und Fluorouracil wurden als Auslöser beschrieben [1, 26].

Zusätzlich scheinen auch Kofaktoren für die Entstehung der CPP eine Rolle zu spielen. Hier sind v. a. venöse Hypertension, Sport und Kapillarfragilität beschrieben [18].

Zu beachten ist, dass eine Mycosis fungoides im Frühstadium das klinische Bild einer CPP phänotypisieren kann. Außerdem kann eine persistierende CPP sekundär in ein kutanes T-Zell-Lymphom übergehen [6]. Die Bedeutung auch wiederholter histologischer Untersuchungen wird hier deutlich.

Pathogenetisch handelt es sich nach heutigem Stand der Literatur vermutlich um eine primär durch zellvermittelte Immunität verursachte Entzündung mit se-

Tab. 1 Mögliche Ursachen der Pigmentpurpura

Medikamente	Systemisch: – Sedativa (Diazepam, Meprobamat) – NSAR – Antihypertensiva (Hydralazin, Reserpin) – Antidiabetika (Carbutamid, Glipizid) Topisch: – Bufexamac – Fluorouracil – Perubalsam – Proflavin
Kontaktallergene	Azofarbstoffe Gummiinhaltsstoffe (N-Isopropyl-N-phenyl-4-phenylendiamin) Rohe Wolle Topische Medikamente (s. oben)
Infektiöse Foki	Zähne: Peridontitis, Pulpitis
Nahrungsmittel und -zusatzstoffe	
Mycosis fungoides (M.f.)	CPP als Phänokopie einer M.f. oder Transformation einer CPP in eine M.f.

kundären vaskulären Veränderungen [3]. Dies wird aufgrund immunhistochemischer Untersuchungen mit Nachweis typischer Marker der Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ vermutet [23, 25, 27]. Die pathogenetische Nähe zur Typ-IV-Reaktion könnte auch die Verursachung einer CPP durch Kontaktallergene wie in unserem Fall erklären.

Ein sicher wirksames Therapiekonzept existiert für die CCP nicht. Mögliche Auslöser sollten gemieden und evtl. Ko-faktoren, wie z. B. eine venöse Stase, entsprechend behandelt werden. Topische Glukokortikoidoide sind häufig nicht ausreichend wirksam. Über eine erfolgreiche PUVA-Therapie wurde mehrfach berichtet [13, 24, 28]. Über andere Therapieoptionen, wie z. B. Cyclosporin, existieren nur Kasuistiken [15].

➤ Eine bedeutende unerwünschte Wirkung von Bufexamac ist die ausgeprägte kontaktallergene Potenz

Bufexamac gehört zu den topischen nichtsteroidalen Antiphlogistika [20]. Es wird seit über 30 Jahren zur Behandlung verschiedener entzündlicher Dermatosen wie der atopischen Dermatitis oder dem Analekzem eingesetzt, teils auch außerhalb der üblichen Indikationsstellung bei Erkrankungen infektiöser Genese wie Mollusca contagiosa oder Pityriasis versicolor [10, 20]. Als „Kortisonersatz“ wird es

häufig auch bei Kindern zur Behandlung der atopischen Dermatitis verwendet [7].

Eine bedeutende unerwünschte Wirkung von Bufexamac ist die ausgeprägte kontaktallergene Potenz [10]. Die Prävalenz der Sensibilisierung bei Patienten, bei denen unter dem Verdacht eines allergischen Kontaktekzems ein Epikutantest durchgeführt wurde, schwankt in den verschiedenen Studien zwischen 1 und 5,7%. Bei Patienten, die Bufexamac-haltige Externa benutzt haben, beträgt der Anteil der Bufexamac-Sensibilisierungen fast 60% [11]. Bei Kindern gehört Bufexamac mittlerweile zu den „Top ten“ der Kontaktallergene (Sensibilisierungsrate getesteter Kinder bei Verdacht auf allergisches Kontaktekzem: 4,6%), was vermutlich auf den gehäuften Einsatz bei Kindern mit atopischer Dermatitis zurückzuführen ist [7].

Die Diagnosestellung des allergischen Kontaktekzems auf Bufexamac ist dabei oft nicht ganz einfach, da dieses von der Grunderkrankung, meist Ekzemen, nicht immer zweifelsfrei zu unterscheiden ist. Auch eine kurzfristige Exazerbation nach Absetzen von Bufexamac ist möglich, was ebenfalls in der Diagnosestellung irrelevant sein kann. Außerdem kann das klinische Bild der Kontaktdermatitis sehr variantenreich sein. Dies reicht vom klassischen Kontaktekzem mit Exsudativpapeln und Streuung über urtikarielle oder bullöse Formen bis hin zu schweren Reaktionen wie EEM-artigen Kontaktdermatitiden

Hautarzt 2008
DOI 10.1007/s00105-008-1656-2
© Springer Medizin Verlag 2008

K. Waltermann · W.Ch. Marsch · B. Kreft Kontaktallergie durch Bufexamac unter dem Bild einer chronischen Pigmentpurpura

Zusammenfassung

Wir berichten über den Fall einer durch topisches Bufexamac bedingten hämatogen gestreuten allergischen Kontaktdermatitis unter dem klinischen und histologischen Bild einer chronischen Pigmentpurpura (CPP). Unseres Wissens nach handelt es sich dabei um den ersten Bericht einer durch Bufexamac ausgelösten CPP. Er ist ein weiteres Beispiel der großen klinischen Variabilität der kutanen unerwünschten Wirkungen von Bufexamac.

Schlüsselwörter

Bufexamac · Unerwünschte Wirkung · Chronische Pigmentpurpura · Purpura pigmentosa progressiva · Allergische Kontaktdermatitis

Bufexamac-induced pigmented purpuric eruption

Abstract

We report on a case of a bufexamac-induced allergic contact dermatitis with hematogenous dissemination presenting with the clinical and histological picture of a pigmented purpuric eruption. To our knowledge this is the first report on a bufexamac-induced pigmented purpuric dermatosis. It represents a further example of the clinical variety of cutaneous side-effects caused by bufexamac.

Keywords

Bufexamac · Side-effect · Pigmented purpuric dermatoses · Progressive pigmented purpuric dermatoses · Allergic contact dermatitis

oder dem Bild des „Baboon-Syndroms“ [4, 8, 16]. Wir berichten hier erstmals über eine hämatogen gestreute allergische Kontaktdermatitis unter dem klinischen und histologischen Bild einer CPP.

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Bufexamac-Sensibilisierung wurden von Schnuch et al. [20] neben dem Vorhandensein weiterer Sensibilisierungen bestimmte Lokalisationen der therapierten Ekzeme (Anogenitalregion und Beine) sowie die Art des Ekzems (atopische Dermatitis) benannt. Beim Anal ekzem handelt es sich dabei häufiger um Hämorrhoiden-assoziierte Ekzeme, für deren Behandlung Bufexamac-Zubereitungen explizit eingeführt wurden. Auch unser Patient hatte eine solche Bufexamac-haltige Salbe zur Behandlung eines Hämorrhoidalleidens verwendet. Das hohe Sensibilisierungsrisiko anogenital ist möglicherweise durch eine gesteigerte Resorption in diesem Bereich begründet. Generell stellen Ekzeme durch die Barrierestörung der Haut einen Prädispositionsfaktor für die Sensibilisierung und folgende Entwicklung von allergischen Kontaktekzemen dar.

Im Gegensatz zu den gut dokumentierten unerwünschten Wirkungen von Bufexamac existieren bis heute keine sicheren Angaben über dessen Wirksamkeit. In einigen Studien wird keine oder eine im Vergleich zu Placebo kaum bessere Wirksamkeit konstatiert. Ein eindeutiger Nachweis einer antientzündlichen Wirksamkeit fehlt [20].

Fazit für die Praxis

Die Ursachen der CPP sind vielfältig. Hier sollte auch an Kontaktallergene wie Bufexamac als topisches Medikament gedacht werden. Die Histologie ist für die Diagnosestellung einer CPP oft richtungsweisend und nicht zuletzt zum Ausschluss einer Mycosis fungoides wichtig. Aufgrund des hohen Sensibilisierungspotenzials von Bufexamac und des Vorhandenseins therapeutischer Alternativen sollte auf die Anwendung von Bufexamac verzichtet werden.

Korrespondenzadresse

K. Waltermann



Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergie, Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55, 45122 Essen
katharina.waltermann@uk-essen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aberer W, Kränke B (2003) Nicht ekzematöse Kontaktdermatitis. *Allergo J* 12: 508–512
2. Adams BB, Gadenne A-S (1999) Glipizide-induced pigmented purpuric dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 41: 827–829
3. Aiba S, Tagami H (1988) Immunohistological studies in Schamberg's disease. *Arch Dermatol* 124: 1058–1062
4. Bauer A, Greif C, Gebhardt M, Elsner P (1999) Schwere Epikutantestreaktion auf Bufexamac in einem Hämorrhoidal-Therapeutikum. *Dtsch Med Wochenschr* 124: 1168–1170
5. Foti C, Elia G, Filotico R, Angelini G (1998) Purpuric clothing dermatitis due to Disperse Yellow 27. *Contact Dermatitis* 39: 273
6. Georgala S, Katoulis AC, Symeonidou S et al. (2001) Persistent pigmented purpuric eruption associated with mycosis fungoides: a case report and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 15: 62–64
7. Heine G, Schnuch A, Uter W, Worm M (2004) Frequency of contact allergy in German children and adolescents patch tested between 1995 and 2002: results from the information network of departments of dermatology and the German contact dermatitis research group. *Contact Dermatitis* 51: 111–117
8. Koch P, Bahmer FA (1994) Erythema-multiforme-like, urticarial papular and plaque eruptions from bufexamac: report of 4 cases. *Contact Dermatitis* 31: 97–101
9. Komericki P, Aberer W, Abab E et al. (2001) Pigmented purpuric contact dermatitis from Disperse Blue 106 and 124 dyes. *J Am Acad Dermatol* 45: 456–458
10. Kränke B, Derhasching J, Komericki P, Aberer W (1996) Bufexamac is a frequent contact sensitizer. *Contact Dermatitis* 34: 63–64
11. Kränke B, Szolar-Platzer C, Komericki P et al. (1997) Epidemiological significance of bufexamac as a frequent and relevant contact sensitizer. *Contact Dermatitis* 36: 212–215
12. Lazarov A, Cordoba M (2000) Purpuric contact dermatitis in patients with allergic reaction to textile dyes and resins. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 14: 101–105
13. Ling TC, Goulden V, Goodfield MJD (2001) PUVA therapy in lichen aureus. *J Am Acad Dermatol* 45: 145–146
14. Marsch WC (2005) Hämorrhagische Diathesen und Hyperkoagulabilität. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH et al. (Hrsg) *Dermatologie und Venerologie*, 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 847–849
15. Okada K, Ishikawa O, Miyachi Y (1996) Purpura pigmentosa chronica successfully treated with oral cyclosporin A. *Br J Dermatol* 134: 180–181
16. Proske S, Uter W, Schnuch A, Hartschuh W (2003) Schwere allergische Kontaktdermatitis mit generalisierter Streuung auf Bufexamac unter dem Bild eines „Baboon“-Syndroms. *Dtsch Med Wochenschr* 128: 545–547
17. Ratnam KV, Su WPD, Peters MS (1991) Purpura simplex (inflammatory purpura without vasculitis): a clinicopathologic study of 174 cases. *J Am Acad Dermatol* 25: 642–647
18. Sardana K, Sarkar R, Sehgal VN (2004) Pigmented purpuric dermatosis: an overview. *Int J Dermatol* 43: 482–488
19. Satoh T, Yokozeki H, Nishioka K (2002) Chronic pigmented purpura associated with odontogenic infection. *J Am Acad Dermatol* 46: 942–944
20. Schnuch A, Gefeller O, Uter W (2005) Eine heimtückische und häufige Nebenwirkung: Kontaktallergien durch das Ekzemtherapeutikum Bufexamac. *Ergebnisse des IVDK. Dtsch Med Wochenschr* 130: 2881–2886
21. Shah SAA, Ormerod AD (2000) Pigmented purpuric clothing dermatitis due to disperse dyes. *Contact Dermatitis* 43: 360
22. Shimunes E (1978) Purpuric allergic contact dermatitis to paraphenyldiamine. *Contact Dermatitis* 4: 225–229
23. Simon M jr, Heese A, Götz A (1989) Immunopathological investigations in purpura pigmentosa chronica. *Acta Derm Venereol* 69: 101–104
24. Simon jr M, Hunyadi J (1986) PUVA-Therapie der Ekzematid-artigen Purpura. *Akt Dermatol* 12: 100–102
25. Tristani-Firouzi P, Meadows KP, Vanderhooft S (2001) Pigmented purpuric eruptions of childhood: a series of cases and review of literature. *Pediatr Dermatol* 18: 299–304
26. Voelter WW (1983) Pigmented purpuric dermatosis-like reaction to topical fluorouracil. *Arch Dermatol* 119: 875–876
27. Von den Driesch P, Simon M jr (1994) Cellular adhesion antigen modulation in purpura pigmentosa chronica. *J Am Acad Dermatol* 30: 193–200
28. Wong WK, Ratnam KV (1991) A short report of two cases of pigmented purpuric dermatoses treated with PUVA therapy. *Acta Derm Venereol* 71: 68–70