

Purpura pigmentosa progressiva bei Kryoglobulinämie Typ III und Tartrazinintoleranz

Ein Verlauf über 20 Jahre

Zusammenfassung

Wir berichten über den benignen Verlauf einer sekundären, polyklonalen, nicht paraproteinämischen IgG/IgM-Kryoglobulinämie (Typ III) bei einer jetzt 58jährigen Patientin mit Hepatitis-C-Virus (HCV-) Infektion. Klinisch leidet die Patientin unter einer intermittierend auftretenden Purpura pigmentosa progressiva (PPP). Histologisch liegt eine lymphozytäre Vaskulitis vor. Schübe der PPP wurden durch Tartrazin-haltige Lebensmittel getriggert. Ein Purpuraschub konnte durch eine kontrollierte orale Provokation mit Tartrazin ausgelöst werden. In den bisher beschriebenen Fällen geht die HCV-Infekt-induzierte polyklonale Kryoglobulinämie Typ III überwiegend mit einer leukozytoklastischen Vaskulitis und palpabler Purpura einher.

Schlüsselwörter

Kryoglobulinämie Typ III · Hepatitis C · Purpura pigmentosa progressiva · Tartrazinintoleranz

Kryoglobuline sind Proteine, die im Plasma oder Serum bei niedrigen Temperaturen (unter 37°C) als Präzipitat oder Gel ausfallen und bei Erwärmung über 37°C wieder in Lösung gehen. Es werden sekundäre (33% nach [7], von essentiellen (67% nach [7] Kryoglobulinämien unterschieden [1, 16, 22, 25]. Nach der Art des Kryoglobulins (monoklonal oder polyklonal, bzw. gemischt poly-monoklonal) werden drei Typen unterschieden (s. Tabelle 1). 50% der Kryoglobulinämien gehören zum Typ III mit gemischten, polyklonalen Immunkomplexen, die häufig Komplement, virale DNA/RNA und Lipoproteine enthalten. Bei Typ II und III wird gehäuft positive Rheumafaktoraktivität nachgewiesen [5, 7, 11, 14, 15, 16].

Hautveränderungen treten bei 67%–100% der Patienten mit Kryoproteinämien auf [15]. Die Assoziation von HCV-Infektion und Kryoglobulinämie wurde 1990 erstmals beschrieben [22]. Das HC-Virus infiziert nicht nur die Leberzellen, sondern ist auch ein lymphotropes Virus, das Knochenmarklymphozyten und mononukleäre Zellen im peripheren Blut befällt [18]. Die häufigste Hautveränderung bei HCV-Infektion und Kryoglobulinämie ist eine palpable Purpura durch leukozytoklastische Vaskulitis. Wir stellen eine Patientin mit Kryoglobulinämie Typ III bei Hepatitis C vor, welche über 20 Jahre Hautveränderungen im Sinne einer Purpura pigmentosa progressiva (PPP) mit histologisch lymphozytärer Vaskulitis zeigt. Bisher ist keine weitere Organbeteiligung aufgetreten. Die Pur-

puraschübe wurden durch Aufnahme Tartrazin-haltiger Nahrungsmittel ausgelöst. Durch eine kontrollierte orale Provokation mit Tartrazin konnte ein Purpuraschub ausgelöst werden.

Fallbericht

Anamnese

Die 1939 geborene Italienerin leidet seit 1975 unter einer Purpura pigmentosa progressiva mit schubweisem Verlauf. 1970, im Alter von 31 Jahren, wurde nach einer Angina mit anschließendem rheumatischem Fieber eine Tonsillektomie durchgeführt. Seit 1973 litt die Patientin unter postprandialer Nausea und allgemeiner Abgeschlagenheit mit depressiven Verstimmungen. Für diese Symptomatik konnte trotz intensiver internistischer Abklärungen bis 1979 keine Ursache eruiert werden.

Die purpuriformen Hautveränderungen traten erstmals 1978 auf und betrafen anfangs nur die Streckseiten der Arme und Beine (Abb. 1), später breiteten sich purpuriforme, teils flächenhaft konfluierende Hautveränderungen auf das gesamte Integument aus. Zwei 1978 entnommene Biopsien zeigten weder histologisch noch in der Immunfluoreszenz Zeichen einer leukozytoklastischen Vaskulitis, sondern das Bild einer Purpura pigmentosa progressiva

Prof. Dr. B. Wüthrich, Dr. D.U. Kalinke
Dermatologische Klinik und Poliklinik,
Allergiestation, Universitätsspital Zürich,
Gloriastraße 31, CH-8091 Zürich

Purpura pigmentosa progressiva in a case of cryoglobulinemia type III and tartrazine intolerance: a 20-year course

Summary

A 58 year old patient with hepatitis virus C (HCV) infection had a secondary polyclonal IgG-IgM cryoglobulinemia with a benign 20 year course. Clinically the patient suffered from progressive pigmented purpura (PPP). Histologic evaluation revealed a lymphocytic vasculitis. Food containing tartrazine triggered flares of the PPP, as demonstrated with controlled oral provocation testing. In most of the previously described cases of HCV and type III cryoglobulinemia, the typical cutaneous finding was palpable purpura with leukocytoclastic vasculitis.

Key words

Hepatitis C · Mixed cryoglobulinemia · Purpura pigmentosa progressiva · Tartrazine intolerance

Farbbildkasuistik

Tabelle 1

1. Einteilung der Kryoglobulinämien

- Typ I:** Monoklonale Immunglobuline (IgM, IgG oder IgA)
Typ II: Gemischte Kryoglobuline mit monoklonaler und polyklonaler Komponente (IgM-IgG, IgM-IgG-IgA, IgG-IgA, IgG-IgG)
Typ III: Gemischte polyklonale Immunglobuline (IgM-IgG, IgM-IgG-IgA, IgG-IgA)

2. Klinik der Kryoglobulinämien

Hauterscheinungen:	Hämorrhagische Veränderungen akrale Nekrosen Ulzera Kälteurtikaria Raynaud-Syndrom Curtis marmorata Kältepannikulitis
Arthralgien	
Nierenbeteiligung	chronische Glomerulonephritis
Neurologische Störungen:	Periphere sensorische und motorische Lähmungen ZNS-Beteiligung
Lungenbeteiligung	Alveolitis, interstitielle Lungenbeteiligung

3. Grunderkrankungen bei sekundären Kryoglobulinämien

Hämatologische Erkrankungen:	Multiples Myelom Makroglobulinämie Maligne Lymphome
Autoimmunerkrankungen:	Systemischer Lupus erythematodes Sjögren-Syndrom Rheumatoide Arthritis Periarteriitis nodosa Hämolytische Anämie Idiopathische thrombozytopenische Purpura
Infektionskrankheiten:	Hepatitis B und C, Epstein-Barr-Virus u.a.

(PPP) (Abb. 2, Hämatoxylin-Eosin-Färbung, $\times 50$). 1977 wurde serologisch eine Kryoglobulinämie Typ III (polyklonale IgM und IgG) diagnostiziert. 1979 wurden Anti-Hepatitis-B-Antikörper (Anti-HB-AK), 1991 Anti-Hepatitis-C-Antikörper (Anti-HCV-AK) und HCV-RNA nachgewiesen. Der HCV-AK-Titer stieg bis 1997 kontinuierlich an, die HCV-RNA ist bis 1997 nachweisbar. Die Infektionsquelle blieb unklar.

1978 wurde im Rahmen einer stationären Abklärung eine kontrollierte perorale Provokation mit Lebensmitteladditiva und Acetylsalicylsäure durchgeführt. Nach Provokation mit dem Lebensmittelfarbstoff Tartrazin kam es zu einem ausgedehnten Purpuraschub. Im Anschluß wurde eine Tartrazin-freie Diät empfohlen, welche anfangs erfolgreich schien, im Verlauf kam es jedoch zu weiteren Schüben der PPP.

1978 und 1979 durchgeführte Knochenmarkpunktionen ergaben keine

Anzeichen für eine Hämoblastose. Röntgenuntersuchungen des Skeletts zum Ausschluß eines multiplen Myeloms zeigten keine pathologischen Befunde. Wiederholte Blutbilduntersuchungen und Urinstatus gaben keinen Anhalt für weitere Organbeteiligung oder eine Autoimmunerkrankung.

Therapeutisch wurde 1978 eine 6wöchige Prednisolontherapie (30 mg/Tag, ausschleichend) durchgeführt, darunter traten keine neuen Schübe mehr auf. Im Dezember 1980 mußte wieder auf eine Steroidtherapie zurückgegriffen werden, welche von kurzfristig 60 mg Prednisolon/Tag über 7 Jahre (bis 1987) auf 10 mg Prednisolon/Tag reduziert werden konnte und bis 1991 mit 5 mg Prednisolon/Tag fortgeführt wurde, ohne daß es zu erneuten Purpuraschüben gekommen wäre. Da die Patientin unter den Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Akne, Hyperazidität und depressiver Stimmung litt, lehnte

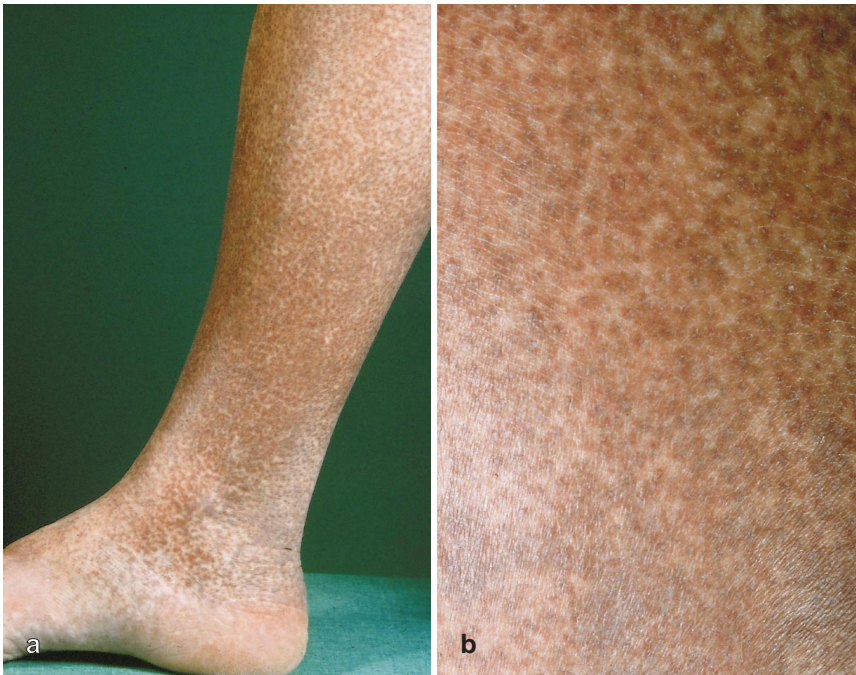


Abb. 1a,b ▲ Hautveränderungen im Sinne einer Purpura pigmentosa progressiva im Bereich des rechten Unterschenkels

sie die Fortführung der Steroidtherapie seit 1991 ab. Regelmäßige Kontrollen ergaben einen benignen Verlauf der Kryoglobulinämie ohne Mitbeteiligung weiterer Organe.

Allergologische Abklärungen

1978: Keine Soforttypreaktion auf Inhalationsantigene und Nahrungsmittel. Die orale Provokation mit Tartrazin verursachte einen Purpuraschub. Positiv war die Reaktion auch mit dem eigenen Wein (Merlot aus Italien), negativ jedoch mit Wein ohne chemische Farbstoffe, Benzoesäure und Acetylsalicylsäure. Medikamententestungen ergaben weder intrakutan noch epikutan eine positive Reaktion.

Serologie/Immunologie

Der Verlauf der IgG, IgM, Immunkomplexe (IgG), C1q-Bindungstest, Rheumafaktor und Kryoglobulinämie sind in Abb. 3 dargestellt. C3-Komplement war seit 1978 bis 1997 vermindert zwischen 61 und 80 mg% (Norm 100–160 mg%), C4 lag im Normbereich. 1979 waren erstmals Anti-HBs-AK nachweisbar, das HBs-Antigen konnte nicht nachgewiesen werden. 1991 wurden erstmals Anti-HCV-IgG und HCV-RNA

bestimmt und waren positiv. Der Anti-HCV-IgG-Titer stieg (1991) von 4,39 (Norm: 0,0–0,9 Koeff.), auf (1993) 262,5, (1994) 250,0 und 1996 auf 592,0 an. Das HCV-Virus war mittels PCR auch 1996 noch nachweisbar.

Die Transaminasen lagen im Normbereich bis auf eine leicht erhöhte GPT, welche maximal auf 67 U/l (1997) erhöht war (Norm <50 U/l). Das HDL-

Cholesterin war über die Jahre wenig schwankend immer erniedrigt (0,82 mmol/l (1997), Norm 1,3–1,6 mmol/l), die Triglyceride waren immer erhöht (2,75 mmol/l (1997), Norm 0,5–1,6 mmol/l). Das Differentialblutbild war unauffällig.

Besprechung

Wir stellen den benignen Verlauf einer Kryoglobulinämie Typ III bei Hepatitis C vor. Symptom der Kryoglobulinämie ist bei dieser Patientin seit über 20 Jahren eine Purpura pigmentosa progressiva (PPP). In den überwiegend beschriebenen Fällen führt die Kryoglobulinämie Typ III bei Hepatitis C zu einer leukozytoklastischen Vaskulitis [9, 11, 14, 20, 23]. Hautveränderungen treten bei 67%–100% der Patienten mit Kryoproteinämien auf [15]. Am häufigsten sind Hautveränderungen im Sinne einer palpablen Purpura bei leukozytoklastischer Vaskulitis.

Pigmentverschiebungen, Petechien, Ulzera und Livedo reticularis sind relativ häufige Hautveränderungen [10]. Seltene Hautveränderungen sind Urtikaria, Kältepannikulitis [17], sarkoidähnliche Knötchen und ulzerierende Plaques, die an eine Necrobiosis lipoidica erinnern und folliculäre Pusteln mit leukozytoklastischer Vaskulitis [6, 7, 12, 15, 19]. Cohen et al. haben in ihrer Studie mit 72 Kryoglobulinämiepatienten zwar bei 15% Hautveränderungen

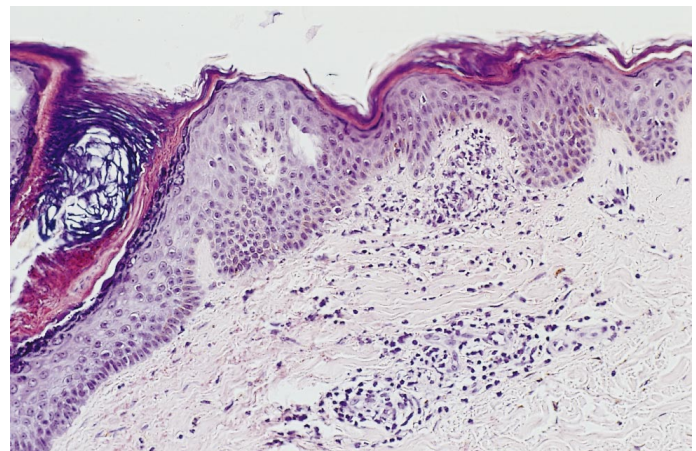


Abb. 2 ▲ Epidermis mit normaler Breite, orthokeratotisch verhornend. Ein diskretes lymphohistiozytäres Infiltrat umgibt die Kapillaren des oberen Coriums, dazwischen finden sich vereinzelt extravasal liegende Erythrozyten. Zahlreiche Siderophagen durchsetzen das mittlere und obere Corium. In der Eisenfärbung kommen in diesem Bereich ausgedehnte Hämosiderinablagerungen zur Darstellung. (Färbung Hämatoxylin-Eosin, $\times 50$). Die direkte Immunfluoreszenz ergab eine mit Antifibrinogen positive Fluoreszenz der Gefäße, vereinbar mit einer Vaskulitis

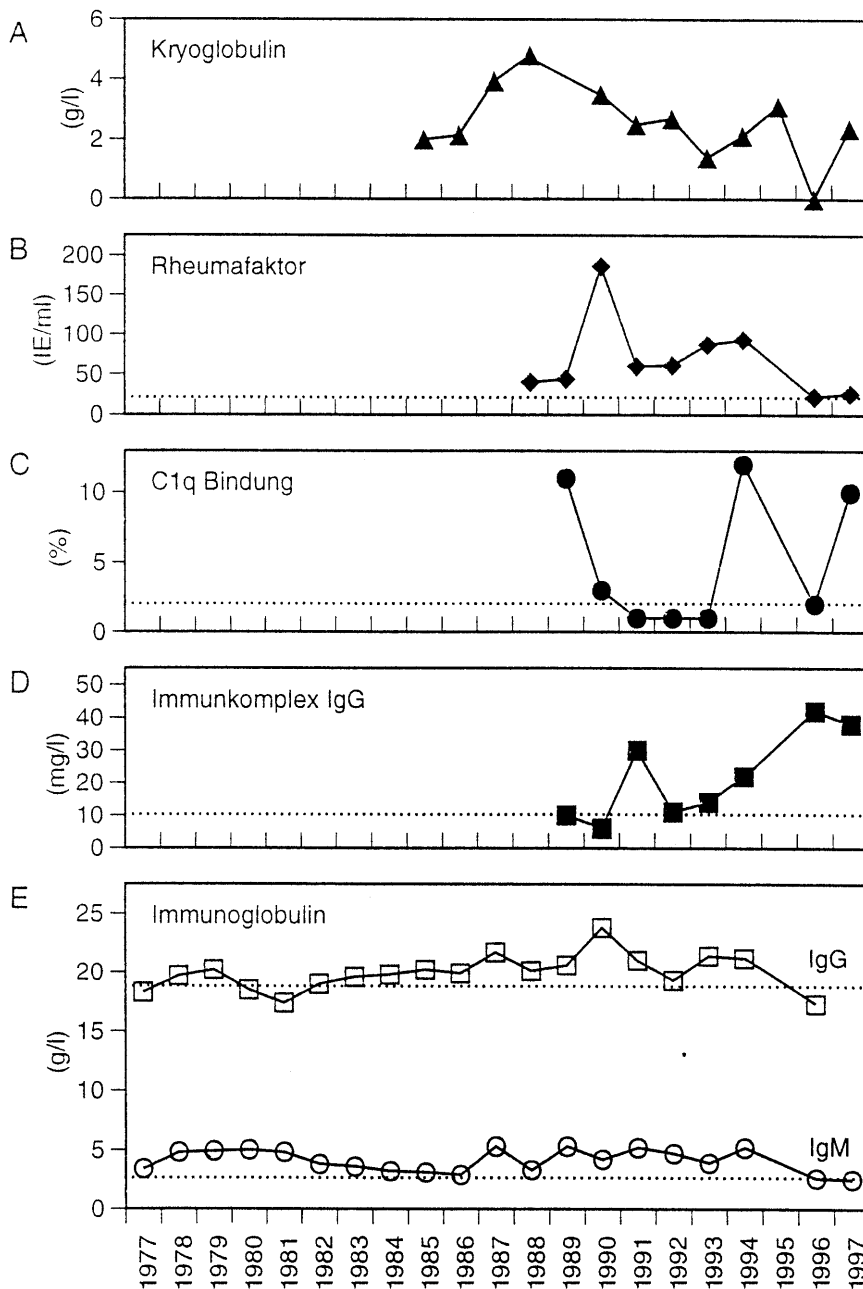


Abb. 3A-E ▲ Der Verlauf der IgG und IgM im Serum ist in E zusammengestellt. IgG und IgM im Serum waren seit 1978 leicht erhöht, 1996 und 1997 lagen die Werte im Normbereich. Die Immunkomplexe (IgG) stiegen in den letzten Jahren deutlich an (D), während die Kryoglobuline rückläufig waren (A). Sowohl der C1q-Bindungstest (C) als auch die Rheumafaktoraktivität verlaufen parallel zur Kryoglobulinämie (B)

im Sinne einer PPP gefunden, diese hatten aber keine Hepatitis [7].

Bevorzugte Lokalisationen der Hautveränderungen sind die Unterschenkel, die Streckseiten der Extremitäten und die Akren [7, 10]. Als Auslöser eines Schubes wurden Kälte, Infekte des oberen Respirationstraktes, körperliche Anstrengungen, langes Stehen sowie Medikamente wie Penicillin, Acetylsalizylsäure und Impfstoffe beschrieben [15].

Bei etwa 35% der Patienten mit Kryoglobulinämie kommt es durch systemische Vaskulitis zu Arthralgien, bei 21% zu Nierenbeteiligung mit chronischer Glomerulonephritis [11, 15]. Bei 7–17% der Patienten finden sich neurologische Symptome wie Dysästhesien, Parästhesien, motorischen Lähmungen und transischämischen Attacken [13]. Bei 60% einer Kryoglobulinämiepatientengruppe fanden sich meist asym-

ptomatische Veränderungen der kleinen Atemwege und röntgenologisch Anzeichen einer interstitiellen Lungenbeteiligung [5]. Bei der hier vorgestellten Patientin konnte die Beteiligung anderer Organe durch regelmäßige Blut- und Urinuntersuchungen über 20 Jahre ausgeschlossen werden. Die systemische Vaskulitis bestimmt die Mortalität, da die Kryopräzipitate zu Gefäßverschlüssen mit der Folge von Organinfarkten führen können.

In dem hier vorgestellten Fall werden die Purpuraschübe durch Aufnahme Tartrazin-haltiger Lebensmittel getriggert, traten jedoch auch unter strikter Tartrazin-freier Diät rezidivierend auf. Die Ausbreitung der Hautveränderungen nicht nur auf die untere Extremität, sondern auch auf Gesicht, Akren und Rumpf sowie die zusätzliche Auslösung von Purpuraschüben durch Kälteexposition, weist auf den Einfluß der Kryoglobuline in diesem Krankheitsgeschehen hin. Die Assoziation von Kryoglobulinämie und HCV-Infektion wurde erst 1990 bekannt, so daß bei unserer Patientin auch erst zu diesem Zeitpunkt nach dem HC-Virus gesucht wurde. Die Infektion mit diesem Virus kann aber auch 1975 schon bestanden haben.

Urtikarielle Hautveränderungen und immunologische Veränderungen nach Aufnahme Tartrazin-haltiger Lebensmittel im Sinne einer leukozytoklastischen Vaskulitis wurden beschrieben [8, 21, 26, 27]. In den dokumentierten Fällen wurden serologisch erniedrigte C3-Werte und in der Immunfluoreszenz C3- und IgA-Ablagerungen im Bereich der dermalen Gefäßwände gefunden und somit eine immunologische Reaktion nachgewiesen [2, 26].

Ursache der Kryoglobulinämie ist in diesem Fall die Infektion mit den Hepatitis-C-Virus. Die Assoziation von Kryoglobulinämien und Infektionskrankheiten, insbesondere das Auftreten einer Kryoglobulinämie nach Infektionen mit lymphotropen Viren wie dem Hepatitis-C-Virus und dem Epstein-Barr-Virus wurde beschrieben [1, 4, 6, 9, 15, 18, 22, 23, 25]. Eine gesteigerte Prävalenz von Anti-HCV-AK in Seren von Patienten mit Kryoglobulinämie wird zwischen 30 und 98% angegeben. In 25–78% werden Anti-HCV-AK in den Kryopräzipitaten nachgewiesen. Die HCV-RNA, also das Virus selbst,

läßt sich in 63–86% der Seren und 75–93% der Kryopräzipitate finden [4, 6, 18, 23], so daß die Virämie eine Voraussetzung für die Bildung von Kryopräzipitaten bestehend aus Anti-HCV-AK und HCV-RNA zu sein scheint [25]. Es wird postuliert, daß die Kryoglobulinämie Folge der chronischen Antigenstimulation ist, die letztlich zu der pathologischen Immunreaktion führt [24]. Warum bestimmte Antikörper die Eigenschaft haben, als Kryopräzipitate auszufallen, ist bisher nicht bekannt. Die Präzipitation ist möglicher Weise Folge einer Konformationsänderung im Antigen-Antikörper-Komplex, abhängig von den bindenden Regionen der Antikörper [25]. Berney et al. untersuchten die Rolle des Rheumafaktors (RF) für die Entstehung von Kryoglobulinen. Eine Kryoglobulinämie konnte in normalen Mäusen durch RF der Subklasse IgG3 induziert werden [3, 24].

Eine Purpura pigmentosa progressiva als klinisches Korrelat einer Kryoglobulinämie Typ III bei Hepatitis C wurde u.W. bisher nicht beschrieben. Möglicherweise beeinflusst die durch die Grunderkrankung (Hepatitis C und Kryoglobulinämie) vorbestehende Immunpathologie die sekundäre immunologische Reaktion, die durch den Lebensmittelfarbstoff Tartrazin getriggert zu einem Schub der Purpura pigmentosa progressiva führt.

Literatur

1. Agnello V, Chung R, Kaplan L (1994) **A role for hepatitis C infection in type II cryoglobulinemia.** *Am J Med* 6:124–132
2. Aldrige R, Main R, Smith M (1980) **Dyes and preservatives in oral antihistamines.** *Br J Derm* 102:545–549
3. Berney T, Fulpius T, Shibata T, Reininger L, Van Snick J, Shan H, Weigert M, Marshak-Rothstein A, Izui S (1992) **Selective pathogenicity of murine rheumatoid factors of the cryoprecipitable IgG3 subclass.** *Int Immunol* 4:93–99
4. Bichard P, Ounanian A, Girard M et al. (1994) **High prevalence of hepatitis C virus RNA in the supernatant and the cryoprecipitate of patients with essential and secondary cryoglobulinemia.** *J Hepatol* 21:58–63
5. Bombardieri S, Paoletti P, Ferri C, Di Munno O, Fornai E, Giuntini C (1979) **Lung involvement in mixed cryoglobulinemia.** *Am J Med* 66:748–756
6. Brouet J, Clauvel J, Danon F, Klein M (1974) **Biological and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases.** *Am J Med* 57:775–788
7. Cohen J, Pittelkow M, Su W (1991) **Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: clinical and histopathologic study of seventy-two patients.** *J Am Acad Dermatol* 25:21–27
8. Criepl L (1971) **Allergic vascular purpura due to tartazine sensitivity.** *J Allergy Clin Immunol* 48:7–12
9. Dupin N, Chosidow O, Lunel F, Cacoub P, Musset L, Cresta P, Frangeul L, Piette J, Goudeau P, Opolon P et al. (1995) **Essential mixed cryoglobulinemia. A comparative study of dermatologic manifestations in patients with infected or non-infected hepatitis C virus.** *Arch Dermatol* 131:1124–1127
10. Feldaker M, Perry H, Hanlon D (1956) **Dermatologic manifestations associated with cryoglobulinemia.** *Arch Dermatol* 73:325–335
11. Fontana A, Grob P, Frick P (1988) **Die Kryoglobulinämien.** *Inn Med Khk* 56:117–126
12. Goerz G, Lissner R (1979) **Kryoproteine und ihre Bedeutung für die Dermatologie.** *Z Hautkr* 54:90–98
13. Häggblom O, Scheele Cv (1979) **Monoklonal neuropathy in monoklonal gammopathy with kryoglobulinemia and arthritis.** *Acta Med Scand* 205:247–249
14. Karlsberg P, Lee W, Casey D, Cockerell C, Cruz PJ (1995) **Cutaneous vasculitis and rheumatoid factor positivity as presenting signs of hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia.** *Arch Dermatol* 131:1119–1123
15. Landthaler M (1980) **Kryoproteinämien.** *Hautarzt* 31:633–638
16. Landthaler M, Scherer R, Wolff H (1980) **Kryoglobulinämie bei Plasmozytom.** *Hautarzt* 31:665–667
17. Meiers H, Illig L (1971) **Die Kryopathien der Haut.** *Med Klin* 66:1007–1010
18. Muratori L, Gibellini D, Lenzi M, Cataleta M, Muratori P, Morelli M, Bianchi F (1996) **Quantification of hepatitis C virus-infected peripheral blood mononuclear cells by in situ reverse transcriptase-polymerase chain reaction.** *Blood* 7:2768–2774
19. Nir A, Pick A, Schreiebmann S, Feuermann E (1974) **Mixed IgG-IgM cryoglobulinemia with follicular pustular purpura.** *Arch Dermatol* 109:539–542
20. Pakula A, Garden J, Roth S (1994) **Cryoglobulinemia and cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with hepatitis C virus infection.** *J Am Acad Dermatol* 28:850–853
21. Parodi G, Parodi A, Reborra A (1985) **Purpuric vasculitis due to Tartrazine.** *Dermatologica* 171:62–63
22. Pascual M, Perrin L, Giosta E, Schifferli J (1990) **Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II.** *J Infect Dis* 162:569–575
23. Schirren C, Zachoal R, Schirren C, Gerbes A, Pape G (1995) **A role for chronic hepatitis C virus infection in a patient with cutaneous vasculitis, cryoglobulinemia and chronic liver disease. Effective therapy with interferon-alpha.** *Dig Dis Sci* 40:1221–1225
24. Spertini F, Coulie P, Van Snick J, Davidson E, Lambert D, Izui S (1989) **Inhibition of cryoprecipitation of murine IgG3 anti-dinitrophenol (DNP) mononuclear antibodies by anionic DNP-amino acid conjugates.** *Eur J Immunol* 19:273–278
25. Wong V, Egner W, Eisey T, Brown D, Alexander G (1996) **Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C virus infection.** *Clin Exp Immunol* 104:25–31
26. Wüthrich B (1983) **Anaphylaktoide Purpura (leukozytoklastische Vasculitis) auf Tartrazin und Benzoesäure.** *Hautarzt [Suppl]* VI (Diaklinik):54–55
27. Wüthrich B, Fabro L (1981) **Acetylsalicylic acid and food additive intolerance in urticaria, bronchial asthma and rhinopathy.** *Schweiz Med Wochenschr* 111:1445–1450

Eingegangen am 18. Juni 1997

Angenommen am 8. Oktober 1997