

## 1. Einleitung

Der Lupus erythematoses ist eine genetisch determinierte Autoimmunerkrankung unbekannter Ätiologie. Als Folge einer Dysregulation sowohl des zellulären wie auch des humoralen Immunsystems kommt es zur autoaggressiven Zerstörung körpereigener Zellstrukturen. Der kutane Lupus erythematoses (CLE) ist durch eine T-zellvermittelte Immunantwort charakterisiert. Zielzelle der immunologischen Auseinandersetzung sind die Keratinozyten. Demgegenüber sind die Manifestationen des systemischen Lupus erythematoses (SLE) an den inneren Organen eher Ausdruck einer B-zellvermittelten Reaktion.

### 1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz des systemischen Lupus erythematoses (SLE) weist in verschiedenen Studien markante Unterschiede auf. Die Ursache für die Variabilität mag zum einen die unterschiedliche Methode der Diagnostik sein, zum anderen können sozioökonomische Faktoren dafür verantwortlich gemacht werden.

Obwohl der LE viele Jahrzehnte als eine seltene Erkrankung betrachtet worden ist, scheint die Inzidenz und Prävalenz jedoch häufiger zu sein, als zunächst angenommen. Zu den am häufigsten vorkommenden Autoimmunerkrankungen zählt der systemische Lupus erythematoses (SLE). Die Prävalenzrate variiert weltweit zwischen 20 und 50 pro 100.000 Einwohner (Hochberg 1985, Siegel und Lee 1973, Fessel 1974, Michet 1985). Obwohl konkrete Zahlen noch nicht vorliegen, kommen laut Schätzung rein kutane Formen 2 bis 3 mal häufiger vor wie der SLE (Lahita 1992, Tebbe et al. 1997).

Klinisch klassische Varianten des kutanen LE sind der chronisch-diskoide Lupus erythematoses (CDLE) und der subakut-kutane Lupus erythematoses (SCLE). Die Prävalenz des CDLE variiert im selektierten LE-Patientenkollektiv zwischen 42 und 72% (Kind und Goerz 1987, Tebbe und Orfanos 1987) und des SCLE zwischen 7 und 32% (Sontheimer et al. 1979, Tebbe und Orfanos 1987, Molad 1987, Weinstein 1987, Herrero et al. 1988, Mooney et al. 1989).

Der Lupus erythematoses kann sich in jedem Lebensalter manifestieren. Am häufigsten weisen Patienten im Alter zwischen 20 und 40 Jahren eine Erstmanifestation auf, mit einer weiblichen Dominanz von 3:1 bis 6:1. Das Durchschnittsalter liegt bei 30 Jahren (Rothfield et al. 1963, Hough 1966, Tebbe und Orfanos 1987, Cervera et al. 1993). Erstmanifestationen des LE kamen

mitunter zu 8-15% bei Patienten unter 15 Jahren und vergleichbar häufig bei Patienten mit über 55 Jahren vor (Cervera et al. 1993, Font et al. 1991, Nepom and Schaller 1984, Ting und Hsieh 1992).

Klinische Studien demonstrierten durchweg eine weibliche Dominanz an LE-erkrankten Patienten. In größeren europäischen Studien mit 1.000 LE-Patienten betrug der weibliche Anteil 91% (Cervera et al. 1993). Im Vergleich dazu waren in einer großen amerikanischen Studie mit 1.103 LE-Patienten 88% weiblich (Ginzler et al. 1982).

Epidemiologische Daten zeigten eine höhere Inzidenz und Prävalenz des LE bei farbigen Patienten (Siegel and Lee 1973). Eine britische Studie aus Birmingham beschrieb eine altersabhängige höhere Inzidenz und Prävalenz bei Patienten mit afro-karibischer Herkunft im Vergleich zu weißen Patienten (Johnson et al. 1995).

In verschiedenen Studien konnte eine familiäre Häufung von SLE-Kranken beschrieben werden. Im Gegensatz zu entfernten Familienangehörigen, liegt das Risiko bei Angehörigen ersten Grades an einem SLE zu erkranken bei 3-10% (Hochberg 1985, Lawrence 1987).

## **1.2 Klinische Aspekte des kutanen Lupus erythematodes**

Der Lupus erythematodes (LE) kann ausschließlich auf die Haut beschränkt sein, sich an Haut und inneren Organen manifestieren oder nur an den inneren Organen in Erscheinung treten.

Kutane Manifestationen zählen zu den häufigsten Symptomen beim LE und treten bei bis zu 70% der LE-Patienten im Krankheitsverlauf auf, vergleichbar mit Arthralgien/Arthritiden (70-80%) (Wallace 1993). Hierbei werden nach der Klassifikation von Gilliam und Sontheimer „spezifische“ und „nicht-spezifische“ kutane Manifestationen unterschieden (Gilliam und Sontheimer 1981).

Ausgehend von der klinischen Manifestation des kutanen Lupus erythematodes (CLE) erfolgte eine Klassifikation der Patienten in einen *chronisch-diskoiden Lupus erythematodes* (CDLE), *subakut-kutanen Lupus erythematodes* (SCLE) und *systemischen Lupus erythematodes* (SLE).

Der CDLE und SCLE zeigen eine Reihe von Gemeinsamkeiten aber auch Unterschiede, die für die Therapie und Prognose der Erkrankung von Bedeutung sind. Beide klassischen LE-Varianten manifestieren sich in der 3.-5. Lebensdekade und treten bei Frauen 3-6 mal häufiger auf als bei Männern.

Ein Kardinalsymptom des kutanen LE ist die Photosensitivität, d.h. die Induktion oder Aggravation der LE-spezifischen Hautläsionen durch UV-Licht. Läsionale Haut von LE-Patienten reagiert weitaus empfindlicher auf UV-Bestrahlung als gesunde Haut. Wiederholte Applikation von geringen UV-Dosen vermögen LE-Läsionen zu induzieren (Baer et al. 1965, Epstein et al. 1965, Everett et al. 1993). Photosensitivität kann in 69-90% der CDLE- und in 52-100% der SCLE-Patienten diagnostiziert werden (Beutner et al. 1991, Callen 1985, Callen et al. 1986, Sontheimer et al. 1979). Ein pathologisches Testergebnis im Photoprovokationstest mit UVA- und UVB-Bestrahlung ergab sich bei 60-70% der Patienten mit kutanem LE (CDLE und SCLE) (Hasan et al. 1997, Kuhn et al. 2001, Lehmann et al. 1990, van Weelden et al. 1989). Die Präsenz von anti-Ro/SSA Antikörpern und positive Photoprovokationstestresultate sind streng miteinander assoziiert (Hasan et al. 1997).

Der *chronisch-diskoide Lupus erythematoses* (CDLE) ist die häufigste kutane LE-Form, welcher lokalisiert oder disseminiert und in beiden Fällen mit oder ohne systemische Manifestation auftreten kann. Typische diskoide LE-Hautläsionen sind bei 5-10% der betroffenen SLE-Patienten bei Ausbruch präsent. Annähernd 30% der Patienten entwickeln im Laufe eines SLE diskoide LE-Hautläsionen, die in der Regel dem disseminierten Typ zuzuordnen sind (Cervera et al. 1993, Hymes und Jordon 1989, Tebbe et al. 1997).

Der CDLE manifestiert sich in 80% der Patienten im Gesicht und am Kapillitium. In bis zu 20% der Patienten auch an anderen, meist lichtexponierten Hautarealen. Klinische Charakteristika sind uni- als auch bilaterale scheibenförmige (diskoide) Herde mit typischem Zonenaufbau der Einzelherde. Dabei imponiert ein erythematöser Rand, zentral eine Keratose und später eine weißliche Atrophie. Der CDLE heilt in der Regel unter Zurücklassen von oberflächlicher Atrophie, Hypo- und Hyperpigmentierungen ab, am Kapillitium häufig mit der Folge einer nicht reversiblen Alopezie.

Der *subakut-kutane Lupus erythematoses* (SCLE) wurde 1979 von Sontheimer et al. erstmals als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben (Sontheimer et al. 1979).

Der SCLE tritt in 80% der Patienten in lichtexponierten Hautarealen auf und bei 20% der Patienten im Gesicht/Kopf-Bereich. Der Hautbefund ist charakteristisch und imponiert durch zwei verschiedene klinische Ausprägungen. Anfangs besteht eine erythematös-papulosquamöse Läsion, welche sich entweder zu einer psoriasiformen oder einer randbetonten anulär-polyzyklischen Form entwickelt. Beide Formen sind etwa gleich häufig (Kind, Goerz 1987, Sontheimer et al. 1979). Die kutanen Läsionen sind weit ausgedehnt in lichtexponierten Hautarealen, symmetrisch und bilden sich ohne Narbenbildung zurück. Einige Patienten weisen eine Mischform aus psoriasiformen und anulären Hauterscheinungen auf (Sontheimer 1989).

Extrakutane LE-Manifestationen treten beim CDLE selten auf (5-10%), wohingegen beim SCLE in 50-60% der Patienten eine milde extrakutane Systembeteiligung vorliegt, die zu einem Übergang in einen SLE führen kann (Sontheimer 1989, Tebbe et al. 1987).

Der *systemische Lupus erythematoses* (SLE) ist eine Multisystemkrankheit mit vielfältigen Organ- und Systemsymptomen und variablem Verlauf. Es handelt sich dabei um eine primäre Autoimmunkrankheit des Gefäßsystems und der serösen Häute. Er verläuft schubartig, kann durch Organbefall zum Tode führen, jedoch auch spontan ausheilen. Das Schmetterlingserythem gilt als typisch klinisch-kutane Manifestation. Charakteristisch ist ein zentral im Gesicht lokalisiertes Erythem. Es kann jedoch auch in Form eines generalisierten Exanthems vorkommen (Fabbri et al. 2003).

### 1.3 Immunerologische Diagnostik

Zur immunerologischen Diagnostik beim kutanen LE gehört die Bestimmung von antinukleären Antikörpern (ANA), anti-ds-DNS Antikörpern und Antikörpern gegen extrahierbare nukleäre Kernantigene (ENA).

Antinukleäre Antikörper (ANA) sind gegen verschiedene Zellkernbestandteile gerichtet und werden häufig bei Patienten mit kutanem LE (CDLE/SCLE) diagnostiziert. Sie gelten als unspezifische Marker, da sie häufig bei anderen rheumatischen Erkrankungen gefunden werden und altersabhängig bei bis zu 20% der gesunden Bevölkerung in niedriger Konzentration positiv sein können (Mill 1994). Der Nachweis von ANA ist methodenabhängig. Bei 4-63% der CDLE (Prystowsky et al. 1976, Millard et al. 1979) und 60-80% der SCLE-Patienten (Sontheimer et al. 1979, Sontheimer et al. 1982, David et al. 1984, Callen et al. 1988, Shou-yi et al. 1987) konnte ein positives Ergebnis nachgewiesen werden. ANA sind diagnostische Prognosemarker für einen kutanen LE. Das Vorhandensein von hohen ANA-Titerwerten ( $\geq 1:320$ ) deutet auf ein Risiko für die Entwicklung eines schweren Krankheitsverlaufs hin (Tebbe et al. 1997).

Der Nachweis von anti-ds-DNS Antikörpern ist hochspezifisch für die Diagnose eines LE. Die weit verbreitete Testmethode eines Enzymimmunoassays (ELISA) zeigt jedoch nicht nur eine hohe Affinität für Antikörper vom Isotypen IgG sondern ebenso eine geringe Affinität für Antikörper der Isotypen IgM (Egner 2000). Deshalb weist eine erhebliche Anzahl von Patienten mit kutanem LE ein positives Testergebnis auf. Die Multizenterstudie von Tebbe et al. erwies, dass anti-ds-DNS Antikörper nicht als Vorhersagekriterium dienen, einen Übergang vom

kutanen LE in einen SLE zu prognostizieren. Hierbei wurde bei 34,7% der erfassten Patienten mit kutanem LE (CDLE/SCLE) eine erhöhte DNS-Bindungskapazität diagnostiziert (Tebbe et al. 1997). In anderen Studien betrug die Anzahl von anti-ds-DNS Antikörper positiven CDLE/SCLE-Patienten 20% (Wallace 1992, Prystowsky 1976, Tebbe und Orfanos 1987).

Neben dem häufigen Nachweis von antinukleären Antikörpern, sind gegen extrahierbare nukleäre Kernantigene (ENA) gerichtete Antikörper ebenso ein häufiger Befund. Charakteristisch sind unter anderem bei 30-60% der SCLE-Patienten der Nachweis von anti-Ro/SS-A und in 12-25% Antikörper gegen La/SS-B (Sontheimer 1982, Callen 1986, Sontheimer 1989, Synkowski 1982). Gelegentlich werden auch andere ENA-Antikörper wie U1-RNP und Sm nachgewiesen. Bei 36% der SCLE-Patienten sind meist Anticardiolipin-Antikörper (ACA) vom IgG Typ in niedrigen Konzentrationen vorhanden. Zu den häufig vorkommenden pathologischen Laborparametern gehören unter anderem eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), eine Erhöhung der Gamma-Globulinfraction, eine Leukozyto- bzw. Lymphozytopenie, ein positiver Rheumafaktor sowie eine Erniedrigung der C3/C4-Komplementfraktion (Ruzicka 1987).

#### **1.4 Ätiologie und Pathogenese**

Der Lupus erythematoses (LE) ist eine Autoimmunerkrankung, die zu den Kollagenosen gerechnet wird. Es ist bekannt, dass der LE durch das Auftreten von Autoantikörpern und Störungen der zellulären Immunantwort charakterisiert ist. Die genaue Ursache ist gegenwärtig noch unklar.

Durch eine Reihe von experimentellen Studien konnte in den letzten Jahren ein größerer Einblick in die Pathogenese des kutanen LE gewonnen werden. Zum einen führt eine gesteigerte Empfindlichkeit der Haut zur UV-medierte Sekretion von Zytokinen, zum anderen resultiert eine Translokation von Antigenen an epidermalen und dermalen Zellen. Des Weiteren aktivieren Zytokine verschiedene immunologische Effektormechanismen, welche gegen epidermale und dermale Zellen gerichtet sind. Hierbei handelt es sich um eine primär T-zellvermittelte Autoimmunerkrankung, bei der die Zielzelle der immunologischen Auseinandersetzung der basale Keratinozyt ist. Darauf basiert die hydropische Degeneration des Stratum basale. Es liegt eine gestörte Immunregulation vor, die durch eine B-Zellaktivierung mit sekundärer Antikörperbildung und eine gestörte T-Zellimmunität gekennzeichnet ist. Durch eine antikörper-

abhängige, zelluläre Zytotoxizitätsreaktion entstehen LE-spezifische Hautläsionen, indem autoreaktive T-Lymphozyten die basalen Keratinozyten zerstören. Bei dieser immunologischen Auseinandersetzung lagern sich Antikörper der Spezifitäten Ro/SS-A, La/SS-B, Sm und U1-RNP an die veränderte Keratinozytenoberfläche an. Die Keratinozyten präsentieren sich, durch Expression von zytoplasmatischen und nukleären Ribonukleoproteinen, dem Immunsystem als Fremdartigen. Die vom Immunsystem als fremd erkannten Keratinozyten werden anschließend in einer komplementabhängigen Reaktion von aktivierten, zytotoxischen T-Zellen lysiert (Bachmann et al. 1990, Furukawa et al. 1988, Golan et al. 1992, Norris 1990). Darüber hinaus scheinen andere immunologische Mechanismen der Zellerkennung und der Zytotoxizität in der Pathogenese eine Rolle zu spielen. Dazu zählen Interaktionen zwischen dem Zelladhäsionsmolekül ICAM-1 und dem Lymphozytenantigen LFA-1, wodurch eine Zytolyse der Keratinozyten initiiert wird (Tebbe et al. 1995).

Die Photosensitivität definiert eine pathologische Hautreaktion in Folge von UV-Bestrahlung, die im Vergleich zu gesunder Haut empfindlicher auf UV-Lichtprovokation reagiert (Sanders et al. 2003). Neuere Studien mit Photoprovokation bestätigen, dass ultraviolettes (UV)-Licht (UVA, UVB) (Kuhn et al. 2001, 2001b, Lehman et al. 1990, Walchner et al. 1997) und sichtbares Licht (Sanders et al. 2003) kutane Läsionen in allen photosensitiven Formen des LE (Cheong et al. 1994) provoziert. UV-Licht setzt Entzündungsmediatoren, wie Zytokine, Prostaglandin E, Proteasen und Histamin, aus Keratinozyten frei, die zur Aktivierung und Mobilisierung von Leukozyten führen (Tebbe 1992, Flores 1994, Schilling 1991, Wandl 1992, Graninger 1991, Fleischmann 1996, Wallace 1992).

In vitro Studien an Keratinozyten haben bewiesen, dass UV-Bestrahlung zu einer Translokation von zytoplasmatischen und nukleären Ribonukleoproteinen an der Zelloberfläche führen, an die anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti-Sm und anti-RNP Antikörper binden (Norris 1993, Furukawa et al. 1990, Bachmann et al. 1990, Golan et al. 1992, Lee 1989, Yu 1996).

Der CDLE und SCLE sind durch eine zunehmende Anzahl an apoptotischen Zellen in kutanen LE-Läsionen charakterisiert (Baima and Sticherling 2001, Pablos et al. 1999). Sowohl UVA- als auch UVB-Strahlen sind potente Induktoren für eine Apoptose in der Epidermis. DNA Fragmente können durch bestimmte Testverfahren nachgewiesen werden (Murphy et al. 2001). Obwohl das Endprodukt gleich ist, differiert der Mechanismus und Zeitrahmen im Vergleich zur induzierten Apoptose zwischen UVA- und UVB-Strahlen (Godar 1999, Nghiem et al. 2002).

## 1.5 Histologie und Immunhistologie

Histologisch sind Epidermis und Dermis betroffen. Das subkutane Bindegewebe bleibt für gewöhnlich verschont. Histologische Charakteristika des kutanen LE sind Orthokeratose, fleckenförmige epidermale Atrophie und hydropische Degeneration des Stratum basale.

Kennzeichnend für einen kutanen LE (CDLE/SCLE) ist die Atrophie der Epidermis, die vakuolige Degeneration des Stratum basale und ein dermales Infiltrat, welches überwiegend aus T-Lymphozyten und sehr wenigen B-Lymphozyten besteht und vornehmlich an der epidermalen/dermalen Junctionzone und an den Hautanhangsgebilde lokalisiert ist. Darüber hinaus kann ein perivaskuläres Infiltrat in der papillären und der retikulären Dermis vorhanden sein. Die T-Lymphozyten weisen ein gemischtzelliges Infiltrat aus CD4+ und CD8+ Zellen auf. In der direkten Immunfluoreszenzuntersuchung finden sich bandförmige Ablagerungen von IgG, IgA, IgM sowie C3 und C4 entlang der dermo-epidermalen Grenzzone läsionaler Haut. Es bestehen nur geringfügige histologische Unterschiede zwischen CDLE und SCLE, die eine Differenzierung von Frühläsionen fast unmöglich macht. Ein markantes histologisches Merkmal des CDLE ist die hydropische Degeneration der Basalmembran. Beim SCLE ist das mononukleäre Zellinfiltrat weniger intensiv, mehr diffus verteilt und betonter im retikulären Anteil der Dermis als beim CDLE (Bangert 1984, Jerdan 1990). Die vakuolige Degeneration ist ebenso am Stratum basale von SCLE-Patienten diagnostizierbar, wohingegen eine Atrophie der Epidermis selten ist. Aggressionen gegen die Follikel sind selten, demzufolge fehlt die folliculäre Hyperkeratose (Bangert 1984). Ablagerungen von IgG, IgA, IgM sowie C3 an der dermo-epidermalen Junctionzone sind nicht nur auf die läsionale Haut beschränkt, sondern lassen sich häufig auch in klinisch unbefallener Haut nachweisen.

## 1.6 Therapie

Die Therapie sollte dem jahrelangen Verlauf der Krankheit angepasst sein. UV-Exposition ist zu vermeiden. Die Therapieoptionen umfassen lokale und systemische Therapiemaßnahmen.

**Lokale Therapie:** Lokale Behandlungsstrategien sind bei Bestehen kutaner Einzelläsionen indiziert. Im Vordergrund steht die Anwendung von Kortikosteroiden mit mittelstarker Wirkpotenz. Ihr Wirkungsspektrum reicht von antiinflammatorisch, vasokonstriktiv, immunsuppressiv bis hin zu antiproliferativ. Bei der Dauerbehandlung sollte eine niedrige

Erhaltungsdosis angestrebt werden. Um eine schnelle Gewöhnung an das Steroid zu verhindern und die Nebenwirkungen gering zu halten, wird eine intermittierende Therapie empfohlen.

Einzelne Läsionen können auch kryotherapeutisch angegangen werden. Durch ein vorsichtiges Anfrieren (Stickstoff (-190°C)) werden oberflächlich entzündliche Infiltrate zerstört. Als Folge können Atrophien und Depigmentierungen auftreten.

**Systemische Therapie:** Zur systemischen Standardtherapie zählt die Behandlung mit Antimalariamitteln, Chloroquin und Hydroxychloroquin. Chloroquin verfügt über einen rascheren Wirkungseintritt, deshalb ist eine Intervalltherapie über 3 Monate mit Gaben von 250mg/d Chloroquin sinnvoll. Alternativ sind 200-400mg/d Hydroxychloroquin anzuwenden. Unterstützend wirkt während der ersten vier Wochen eine Kombination mit Prednisolon (20-30mg/d). Chloroquin kann in verschiedenen Geweben langfristig nach dem Absetzen einer Therapie persistieren, wodurch seine langfristige Wirkung zu erklären ist (Grundmann 1972).

Beim Vorliegen einer extrakutanen Manifestation müssen CDLE- sowie SCLE-Patienten in jedem Fall systemisch behandelt werden. Azathioprin ist ein Antimetabolit der Purinsynthese und stellt die klassische Medikation in Kombination mit Prednisolon bei Autoimmun- und rheumatologischen Erkrankungen dar (Abu-Shakra et al. 2001, Ashinoff et al. 1988, Callen et al. 1991, Toskos et al. 1985).

**Therapeutische Alternativen:** Etwa 5-10% der Patienten mit CDLE/SCLE sprechen auf die Behandlung mit Antimalariamitteln nicht an, so dass in diesen Fällen therapeutische Alternativen angewandt werden müssen. Als therapeutisch wirksame Alternative 1. Ordnung gelten synthetische Retinoide wie Etretnat, Acitretin und Isotretinoin. Nachteilig ist die Teratogenität. Etretnat (Dosis: 50mg/d) oder Isotretinoin (Dosis: 80mg/d) führt bei ca. 50% der Patienten zu einem relativ guten Behandlungserfolg (Newton 1986, Shornick 1991). Klinische Studien belegen im Vergleich zu einer Therapie mit Hydroxychloroquin einen gleichwertigen Behandlungserfolg mit Acitretin, wobei die Erfolgsrate bei 75% liegt (Ruzicka 1992).

Einen Therapieerfolg von 90% verspricht der Einsatz von Thalidomid (Atra 1993). Einige Studien beschrieben eine Reihe von immunmodulierenden Eigenschaften. Berichtet wurde über eine Hemmung von TNF alpha, eine Reduktion von CD5+ B-Zellen sowie eine Änderung des Adhäsionsmolekülmusters peripherer Lymphozyten (Nogueira 1994, Vilanova 1994, Weglicki 1993).

Bevor Antimalariamittel an Bedeutung gewannen war die gängige therapeutische Alternative die intramuskuläre Goldtherapie. Heute bewährt sich der Einsatz von oralen Goldtherapeutika, die nebenwirkungsärmer und durchaus für die Anwendung von therapierefraktären LE-Varianten, sowie LE-Varianten mit Gelenkbeteiligung zu empfehlen sind (Dalkziel 1986).



## 1.7 Krankheitsverlauf und Prognose des kutanen Lupus erythematodes

Die Prognose des kutanen LE, sowohl des CDLE als auch des SCLE, ist im Allgemeinen basierend auf empirischen Erfahrungen als günstig einzustufen. Allerdings liegen nur wenige gut dokumentierte, prospektive Studien vor, die diese Annahme bestätigen. Schwere Krankheitsverläufe mit tödlichem Ausgang sind eher selten. Werden allerdings nicht nur schwere, lebensbedrohliche Organkomplikationen bei Patienten mit kutanem LE registriert, sondern auch Minimalsymptome der Erkrankung, beträgt der Anteil von Patienten mit extrakutanen Manifestationen beim CDLE 14-27% und beim SCLE 67-70%. Am häufigsten bestehen Arthralgien/Arthritiden und Proteinurie (Sontheimer 1989, Tebbe et al. 1992, 1997, Watanabe und Tushiba 1995).

Die Ausdehnung der Hautbeteiligung kann dabei als prognostischer Marker zur Vorhersage für den Krankheitsverlauf angesehen werden. Dementsprechend neigen LE-Patienten mit disseminierten Hautmanifestationen, das heißt am Kopf und anderen Lokalisationen eher dazu, eine extrakutane Manifestation zu entwickeln, als Patienten mit einer lokalisierten Hautmanifestation, bei denen die Hautläsionen auf Gesicht und Kapillitium beschränkt sind (Tebbe und Orfanos 1987).

Nichtspezifische kutane LE-Läsionen, wie generalisierte oder an den Akren manifestierte Vaskulitis (4-30%), Livedo reticularis (22-35%) und Alopezie (38-78%) sind häufiger bei Patienten mit kutanem LE präsent (Beutner et al. 1991, Callen 1985, 1986, Molad 1987, Moschella 1989, Sontheimer 1979, Tebbe und Orfanos 1992).

Lediglich bei 5-10% der CDLE-Patienten werden nach einem mehrjährigen Krankheitsverlauf Übergänge in einen systemischen LE beobachtet (Healy et al 1995, Le Bozec et al. 1994, Millard und Rowell 1979, Rowell 1984, Schiodt 1984). In den meisten Fällen dauert die Zeit bis zum Übergang in den SLE mehr als 5 Jahre (Healy et al. 1995, Le Bozec et al. 1994). Erste klinische Anzeichen einer extrakutanen Organmanifestation sind unter anderem Abgeschlagenheit, Fieber, Arthralgien und Myalgien. Allerdings können auch schwere lebensbedrohliche Manifestationen an den Nieren oder dem zentralen Nervensystem bei CDLE-Patienten auftreten. In einer Studie entwickelten 4 von 11 CDLE-Patienten schwere Beteiligungen an diesen Organen (Le Bozec et al. 1994).

Eine weitere Komplikation des CDLE ist, dass sich auf älteren, abgeheilten Narben in seltenen Fällen Plattenepithelkarzinome entwickeln können (Stavropoulos 1996, Dabski 1986). Ein LE-assoziiertes Karzinom wird für gewöhnlich im Gesicht und am behaarten Kopf beobachtet.

Dabei handelt es sich vor allem um ein Plattenepithelkarzinom, ein Keratoakanthom sowie ein Basalzellkarzinom (Presser et al. 1981, Dabski 1986, Fanti et al. 1989).

Die Prognose des SCLE ist als relativ günstig zu beurteilen, obwohl extrakutane Organmanifestationen vorhanden sein können und Übergänge in einen SLE vorkommen. Bis zu 50-60% aller SCLE-Patienten können zusätzlich zu der kutanen Manifestation innerhalb weniger Jahre eine systemische Beteiligung entwickeln, die eine systemische Behandlung mit Immunsuppressiva erfordert (Callen und Klein 1988, Cohen und Crosby 1994, Johansson-Stephansson et al. 1989, Sontheimer 1989).

Eine prospektive Studie zum Verlauf des SCLE mit 34 SCLE-Patienten zeigte, dass keiner der Patienten im Beobachtungszeitraum von drei Jahren eine ernsthafte, lebensbedrohliche LE-Krise entwickelte oder an den Folgen des LE verstarb. Auffallend war eine Zunahme der Häufigkeit von akral-lokalisierter Vaskulitis von 20 auf 40%. Parallel dazu erhöhte sich der Prozentsatz von Patienten mit Arthralgien von 47 auf 62%. Zwischen diesen beiden klinischen Parametern bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang, das heißt das Vorhandensein von akral-lokalisierter Vaskulitis bei SCLE-Patienten kann als ein Indikator für eine Beteiligung der Gelenke angesehen werden. Zudem etablierten sich diese Parameter als Progressionsmarker, die einen milden Krankheitsverlauf indizieren (Tebbe et al. 1994).

Letale Verläufe von SCLE-Patienten sind eher die Ausnahme. Während einer Verlaufsbeobachtung über zehn Jahre starben 5 (10,6%) von 47 SCLE-Patienten, jedoch lediglich ein Patient an den Folgen des LE (Sontheimer 1989).

Während einer Langzeitbeobachtung von 78 anti-/Ro/SS-A positiven Patienten, war eine Krankheitsprogression in 65% der Fälle zu beobachten. Zudem zeigte sich in 25% der Patienten mit kutanem LE ein Symptomwandel mit klinischen Zeichen eines Sjögren Syndroms und/oder einer rheumatoiden Arthritis (Simmons-O'Brien et al. 1995).

In den letzten zehn Jahren wurden verschiedene Indices zur Einschätzung der Lebensqualität von Patienten in der Dermatologie eingeführt (Lewis und Finlay 2004). Verschiedene Bezeichnungen sind dafür im Umlauf, darunter auch der „Dermatology Life Quality Index“ (DLQI) (Finlay und Khan 1994). Die portugiesisch-brasilianischen Version des DLQI zeichnete sich durch eine hohe Verlässlichkeit und Gültigkeit der Messwerte aus. Hierbei zeigte die Alopezie eine klinisch wichtige Auswirkung und hatte signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität von LE-Patienten. Der LE hat negativen Einfluss auf das Selbstvertrauen und Selbstwertgefühl des erkrankten Patienten. Als Konsequenz kommt es zu einer Minderung der Lebensqualität (Ferraz et al. 2005).

Obwohl es aufgrund von klinischen und histologischen Kriterien einfach ist einen CDLE oder SCLE zu diagnostizieren, ist es bis heute schwierig vorherzusagen, in welchem Fall sich eine systemische Beteiligung und ein Übergang in einen systemischen LE (SLE) entwickeln könnte.