

# *Diffus grauschwarze Hyperpigmentierung der Gesichtshaut bei einer 59-jährigen Patientin*

**P. Nenoff, H. Müller, I. Schulze,  
A. Laumanns & W. Handrick**

**Der Hautarzt**  
Zeitschrift für Dermatologie,  
Venerologie und verwandte Gebiete

ISSN 0017-8470  
Volume 66  
Number 3

Hautarzt (2015) 66:214-217  
DOI 10.1007/s00105-014-3574-9



**Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Berlin Heidelberg. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at [link.springer.com](http://link.springer.com)".**

## Wie lautet Ihre Diagnose?

Hautarzt 2015 · 66:214–217  
 DOI 10.1007/s00105-014-3574-9  
 Online publiziert: 31. Januar 2015  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

P. Nenoff<sup>1</sup> · H. Müller<sup>2</sup> · I. Schulze<sup>3</sup> · A. Laumanns<sup>3</sup> · W. Handrick<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Haut- und Laborarzt/Allergologie, Andrologie, Tätigkeitsschwerpunkt: Tropen- und Reisedermatologie (DDA), Labor für medizinische Mikrobiologie, Mölbis, Deutschland

<sup>2</sup> Internistische Praxis, Zwenkau, Deutschland

<sup>3</sup> Hautarztpraxis, Markkleeberg, Deutschland

<sup>4</sup> Institut für Medizinische Diagnostik Oderland, Frankfurt (Oder), Deutschland

## Diffus grauschwarze Hyperpigmentierung der Gesichtshaut bei einer 59-jährigen Patientin

### Kasuistik

Eine 59-jährige Patientin stellte sich mit dunklen Verfärbungen der Gesichtshaut in der Hautarztpraxis vor. Sie gab an, dass diese Verfärbungen bereits seit 3 bis 4 Jahren bestehen würden, sich jedoch in den letzten Monaten verstärkt hätten.

Wegen einer hypothyreoten Struma nodosa, an der sie seit Jahrzehnten litt und die früher auch retrosternal gewachsen wäre, nahm die Patientin aktuell täglich 112 µg L-Thyroxin ein. Sie erhielt wegen einer Refluxösophagitis Pantoprazol, wegen arterieller Hypertonie Torasemid, außerdem Tilidinhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid. Seit etwa 10 Jahren nahm sie wegen persistierenden Talgdrüsenentzündungen im Gesicht im Sinne einer Rosazea und einer Acne tarda täglich 2-mal 100 mg Minocyclin ein.

Es wurde nach der Einnahme von silberhaltigen Magentropfen, z. B. wegen einer chronischen Gastritis, oder anderen silberhaltigen Arzneimitteln gefragt. Eine solche Medikation wurde jedoch verneint.

### Lokalbefund

Oberhalb der Oberlippen (mit Aussparung des Philtrums), in der Nasolabialregion, aber auch an Schläfen, Wangen und Kinn war eine dunkle, grauschwarze Hyperpigmentierung in Hautniveau er-

kennbar (▣ **Abb. 1a–d**). Die Verfärbung breitete sich flächenhaft und diffus aus und wies eine unterschiedliche Intensität der Pigmentierung auf. Das sonstige Integument war frei von Hyperpigmentierungen. Auch Zunge, Mundschleimhaut und harter Gaumen waren nicht betrof-

fen. Eine histologische Untersuchung von Hautgewebe erfolgte nicht.

Für eine Rosazea oder Acne tarda gab es mit flachen, braunroten postinflammatorischen Läsionen im Gesicht allenfalls diskrete Hinweise.



**Abb. 1** ◀ Grauschwarze Hyperpigmentierung der Gesichtshaut bei einer 59-jährigen Patientin. **a** Frontal, **b** rechte Wange, **c** linke Wange, **d** Oberlippen- und Nasolabialbereich links. (Mit freundl. Genehmigung © P. Nenoff 2014. All rights reserved)

## ➤ Wie lautet ihre Diagnose?

### Verlauf

Der Patientin wurde nahegelegt, die Einnahme von Minocyclin sofort zu beenden. Sie war jedoch wegen ihrer entzündlichen Talgdrüsenläsionen beunruhigt und drängte auf eine weitere aus ihrer Sicht effektive Behandlung mit Minocyclin. So wurde vereinbart, zunächst 4 Wochen auf Minocyclin zu verzichten. Zur topischen Aknebehandlung wurde ein Vitamin-A-Säure-Derivat (Adapalen) rezeptiert. Mit der Patientin wurde vereinbart, bei Progression der Knötchen und Pusteln alternativ statt Minocyclin ggf. Doxycyclin einzusetzen. Dies erwies sich jedoch im weiteren Verlauf als nicht notwendig. Bei Kontrollen nach 3 und 6 Monaten war keine Verschlechterung der Hyperpigmentierung im Gesicht zu verzeichnen, jedoch auch keinerlei Besserung.

### Diskussion

Minocyclin ist ein lipophiles Tetracyclin-Derivat und wurde Ende der 1960er-Jahre erstmals eingesetzt. Im Gegensatz zu den klassischen Tetracyclinen ist Minocyclin besser fettlöslich und cheliert wenig mit Kalzium. Deshalb wird es besser aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und hat eine längere Halbwertszeit [3].

Minocyclin diffundiert in Körperflüssigkeiten und Gewebe. Es hemmt die bakterielle Proteinsynthese und wirkt dadurch bakteriostatisch. Das Wirkspektrum entspricht weitgehend dem des Doxycyclins. Sowohl Minocyclin als auch Doxycyclin weisen antientzündliche Effekte auf.

Zu den klinischen Indikationen zählen vor allem Acne vulgaris und Rosazea. Es wurde aber auch eingesetzt bei autoimmunologisch bedingten bullösen Dermatosen, bei Pyoderma gangraenosum und Rheumatoidarthritis [13].

Der erste Bericht über eine Hyperpigmentierung durch Minocyclin erschien bereits im Jahr 1970. Außer Hyperpigmentierungen wurden beim Einsatz von Minocyclin aber noch verschiedene an-

dere Nebenwirkungen beobachtet. Diese betrafen die Haut (Photosensitivität, Lupus-ähnliche Reaktionen, subkutane Knötchen, Pruritus, Urtikaria, Livedo reticularis, kutane Polyarteriitis nodosa; [14]), den Magen-Darm-Trakt (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Ösophagitis, hepatotoxische Effekte) und auch das Zentralnervensystem (Schwindel, erhöhter intrakranieller Druck). Eine Besonderheit stellt das DRESS-Syndrom („drug reaction, eosinophilia, systemic symptoms“) dar [23].

### » Diagnose: Minocyclin-induzierte Hyperpigmentierung, Typ III

Die verfügbaren Daten zur Hyperpigmentierung durch Minocyclin beruhen überwiegend auf Einzelfallbeobachtungen.

### Klinisches Bild

Die Minocyclin-induzierten Hyperpigmentierungen der Haut werden in 4 Typen unterteilt.

- Typ I (kommt am häufigsten vor): blauschwarze Verfärbung in Arealen vorausgegangener Entzündung, z. B. Aknenarben im Gesicht,
- Typ II: blaugraue Pigmentierung in zuvor normalen Hautarealen, z. B. in der Haut der Unterschenkel oder Unterarme [6, 7],
- Typ III (selten): schmutzig-braune Verfärbungen zuvor normaler Haut, vor allem in sonnenexponierten Hautregionen,
- Der neuerdings beschriebene Typ IV wird charakterisiert durch umschriebene blaugraue Verfärbung von Aknenarben am Rücken [12].

Hyperpigmentierungen können aber auch in anderen Körperregionen auftreten: Konjunktiva, Sklera [10, 21], Mundschleimhaut [5], Gingiva, Lippen, Nägel [19], Zähne, Knochen [9], Knorpel, Hirn, Schilddrüse und Herz.

### Häufigkeit und Pathogenese

In der Literatur findet sich der Hinweis, dass Hyperpigmentierungen bei 3–14% der Patienten unter einer Minocyclin-Therapie auftreten [4, 19].

Die Meinungen über die Beziehung zwischen Therapiedauer und Auftreten der Hyperpigmentierung sind kontrovers. Beim Typ I scheint die Therapiedauer bzw. die kumulative Dosis keine Rolle zu spielen. Die Verfärbung kann bereits nach einer Behandlung von nur einigen Wochen beginnen. Dagegen treten die Typen II und III eher nach längerer Therapiedauer (eventuell erst nach Jahren) bzw. höheren kumulativen Minocyclin-Dosen (>70–100 g) auf [12]. Patienten mit Autoimmunerkrankungen sowie ältere Patienten haben offensichtlich ein höheres Risiko, an dieser Nebenwirkung zu erkranken.

Der Mechanismus, der der Hyperpigmentierung zugrunde liegt, ist nicht völlig geklärt. Beim Typ I handelt es sich wahrscheinlich um Ablagerungen von Minocyclin-Eisenchelaten, beim Typ II um Minocyclin-Metaboliten, und beim Typ III hat man erhöhte Melaninmengen in der Epidermis und in dermalen Makrophagen gefunden [11, 19]. Inwieweit sich der unterschiedliche Pathomechanismus auf die Prognose der Minocyclin-Hyperpigmentierung auswirkt – cheliertes Minocyclin vs. Transfer von Melanin – ist nicht bekannt.

Die hier vorgestellte Patientin ist am ehesten dem Typ III der Minocyclin-Hyperpigmentierungen zuzuordnen, da schmutzig-braune Hyperpigmentierungen in sonnenexponierter Haut bestehen, hervorgerufen durch erhöhte Melaninmengen in der Epidermis wie auch durch Melanin in dermalen Melanophagen [2]. Die Patientin setzte sich eher wenig dem Sonnenlicht aus, sodass keine Verschlechterung unter UV-Exposition angegeben wurde. Die Lokalisation im Gesicht spricht jedoch durchaus für einen UV-Einfluss auf die Hyperpigmentierung. Erwähnt werden muss jedoch, dass die Dosierung von täglich 2-mal 100 mg Mino-

## Wie lautet Ihre Diagnose?

cyclin in keiner Weise der üblichen Dosierung entspricht. Diese beträgt bei Akne und Rosazea laut Fachinformation für Minocyclin täglich 1 Kapsel zu 100 mg, in der Regel für nur 7 bis 21 Tage [20].

### Diagnostik und Differenzialdiagnosen

Die Diagnose basiert auf der Anamnese (Minocyclin-Einnahme, oft über längere Zeit) und dem klinischen Bild. In fraglichen Fällen kommt eine Hautbiopsie in Betracht [14]. Diese erlaubt es, den im Einzelfall vorliegenden Typ der Hyperpigmentierung festzustellen, da sich die 3 Typen histopathologisch unterscheiden [5].

Differenzialdiagnostisch ist zu beachten, dass es auch aus anderen Ursachen zu Hautverfärbungen kommen kann. Hier sind verschiedene Erkrankungen zu nennen, z. B. die Purpura pigmentosa progressiva (Morbus Schamberg), die Dermatitis bei venöser Stase, Morbus Addison, Argyrie oder Argyrose [17], Hämochromatose, Riehl-Melanosis und metastatisches Melanom im Endstadium. Aktuell beschrieben wurde die Hyperpigmentierung im Sinne einer Argyrie als kutane Manifestation einer silberummantelten Prothese wegen eines distalen femoralen Osteosarkoms [8]. Aber auch bei der Therapie mit einer Vielzahl anderer Medikamente kann es zu Hautverfärbungen kommen, z. B. beim Einsatz von Amiodaron, Bleomycin, Zidovudin sowie psychotropen und Antimalariamitteln [15]. Eine aktuell publizierte Übersicht hat ergeben, dass eine Kausalität bezüglich der Hyperpigmentierung der Haut nur für Prostaglandine, Minocyclin, Phenothiazin, Nikotin und Malariamittel wahrscheinlich ist [11].

### Therapie und Verlauf

Die erste therapeutische Maßnahme ist die Beendigung der Minocyclin-Therapie. Üblicherweise bildet sich die Hyperpigmentation nach Beendigung der Therapie zurück, dieser Prozess kann aber Monate bis Jahre dauern. Unter Isotretinoin-Behandlung der Akne ließ sich eine Besserung der Hyperpigmentierung erreichen [18]. Die Rückbildung der Hyperpigmentierungen kann durch den Einsatz

einer speziellen Lasertherapie effektiv beschleunigt werden [1, 13]. Ein sehr guter Effekt mit letztendlich erreichter Heilung ist nach wiederholter Anwendung eines gütegeschalteten Rubinlasers („Q switched laser“) bei Minocyclin-induzierten Hyperpigmentierungen vom Typ III berichtet worden [13]. Auch Alexandrit- und Nd:YAG-Laser kommen zur Behandlung in Betracht [22]. Bei hyperpigmentierten Aknenarben kann eventuell auch eine chirurgische Exzision erwogen werden.

In letzter Zeit scheinen sich Berichte über Minocyclin-induzierte Hyperpigmentierungen zu häufen, sodass sich durchaus die Frage nach einem kritischen Einsatz dieses in der Dermatologie nach wie vor wichtigen Antibiotikums stellt [16, 22]. Eine Alternative stellt auch mit Blick auf ein besseres Sicherheitsprofil in Bezug auf schwere Leberschädigungen Doxycyclin dar.

### Fazit für die Praxis

- Zu den klinischen Indikationen von Minocyclin zählen vor allem Acne vulgaris und Rosazea.
- Unter einer Minocyclin-Therapie treten bei 3–14% der Patienten Hyperpigmentierungen auf.
- Die Diagnose basiert auf Anamnese und klinischem Bild.
- Erste therapeutische Maßnahme ist die Beendigung der Minocyclin-Therapie. Üblicherweise bildet sich die Hyperpigmentation nach Beendigung der Therapie zurück. Die Rückbildung der Hyperpigmentierungen kann durch den Einsatz einer speziellen Lasertherapie effektiv beschleunigt werden.
- Eine Alternative zu Minocyclin stellt Doxycyclin dar.

### Korrespondenzadresse

#### Prof. Dr. P. Nenoff

Haut- und Laborarzt/Allergologie, Andrologie  
Tätigkeitsschwerpunkt: Tropen- und  
Reisedermatologie (DDA), Labor für  
medizinische Mikrobiologie  
Straße des Friedens 8, 04579 Mölbis  
nenoff@mykologie-experten.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** P. Nenoff, H. Müller, I. Schulze, A. Laumanns und W. Handrick geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Falle von nicht mündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

## Literatur

1. Alster TS, Gupta SN (2004) Minocycline-induced hyperpigmentation treated with 755-nm Q-switched Alexandrite laser. *Dermatol Surg* 30:1201–1204
2. Altmeyer P, Bacharach-Buhles M (2014) Minocyclin-Hyperpigmentierungen. *Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Umweltmedizin*, 2. Online-Ausgabe, Springer, Berlin Heidelberg
3. Antonini LG, Luder HU (2011) Zahnverfärbungen durch Tetracycline – heute noch? *Auswertung einer Fallserie*. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 121:423–431
4. Dereure O (2001) Drug-induced skin pigmentation. *Am J Clin Dermatol* 2:253–262
5. Filitis DC, Graber EM (2013) Minocycline-induced hyperpigmentation involving the oral mucosa after short-term minocycline use. *Cutis* 92:46–48
6. Fiscus V, Hankinson A, Alweis R (2014) Minocycline-induced hyperpigmentation. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 4. doi:10.3402/jchimp.v4.24063. eCollection 2014
7. Jung Kim S, English JC (2012) Minocycline-induced hyperpigmentation. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 25:77–78
8. Karakasli A, Hapa O, Akdeniz O, Havitcioğlu H (2014) Dermal argyria: cutaneous manifestation of a megaprosthesis for distal femoral osteosarcoma. *Indian J Orthop* 48:326–328
9. Kerbleski GJ, Hampton TT, Comejo A (2013) Black bone disease of the foot: a case study and review of literature demonstrating a correlation of long-term minocycline therapy and bone hyperpigmentation. *J Foot Ankle Surg* 52:239–241
10. Kovach JL, Kovach BT (2013) Minocycline-induced scleral and dermal pigmentation. *JAMA Ophthalmol* 131:608
11. Krause W (2013) Drug-induced hyperpigmentation: a systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges* 11:644–651
12. Mouton RW, Jordaan HF, Schneider JW (2004) A new type of minocycline-induced cutaneous hyperpigmentation. *Clin Exp Dermatol* 29:8–14
13. Nisar MS, Iyer K, Brodeur RT et al (2013) Minocycline-induced hyperpigmentation: comparison of 3Q-switched lasers to reverse its effects. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 31:159–162
14. Odhav A, Odhav C, Dayal NA (2014) Rare adverse effect of treatment with minocycline. *JAMA Pediatr* 168:287–288
15. Pecina JL, Pittelkow MR (2011) Hyperpigmentation – a case study. *Aust Fam Physician* 40:701–702
16. Phizackerley D (2013) Time to stop using minocycline? *Br Med J* 347:f4536

**Für Autoren**

17. Schöpf P, Oppel T, Plewig G (2007) Argyrose nach Silbertrunk. In: Plewig G, Thomas P (Hrsg) Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie, Bd. 20. Springer, Heidelberg, S 748–751
18. Soung J, Cohen J, Phelps R, Cohen SR (2007) Case reports: minocycline-induced hyperpigmentation resolves during oral isotretinoin therapy. J Drugs Dermatol 6:1232–1236
19. Tavares J, Leung WW (2011) Discoloration of nail beds and skin from minocycline. Can Med Assoc J 183:224
20. Udimia 100 mg Hartkapsel/Minocyclinhydrochlorid-Dihydrat. Fachinformation vom September 2012
21. Wetter DA (2012) Minocycline hyperpigmentation. Mayo Clin Proc 87:e33
22. Wirtz M, Helbig D (2014) Nebenwirkungen im Auge behalten. Hautarzt 65:856–858
23. Wu PA, Anadkat MJ (2014) Fever, eosinophilia, and death: a case of minocycline hypersensitivity. Cutis 93:107–110

**Möchten Sie einen Beitrag für „Der Hautarzt“ einreichen?**

**Wir freuen uns, dass Sie unsere Zeitschrift *Der Hautarzt* mitgestalten möchten. Um Ihnen bei der Manuskripterstellung behilflich zu sein, haben wir für unsere Autoren Hinweise zusammengestellt, die Sie im Internet finden unter [www.DerHautarzt.de](http://www.DerHautarzt.de) (Für Autoren).**

**Bitte senden Sie Ihren fertigen Beitrag an:**



**Originalien/Kasustiken:**  
 Prof. Dr. Alexander Kapp  
 Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie,  
 Medizinische Hochschule Hannover,  
 OE 6600,  
 Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover  
[derma@mh-hannover.de](mailto:derma@mh-hannover.de)

**Übersichten/ Wie lautet Ihre Diagnose?**  
 Prof. Dr. Thomas Ruzicka  
 Klinik und Poliklinik für Dermatologie,  
 LMU München

**Anfragen an:**  
 Prof. Dr. Daniela Bruch-Gerharz  
 Hautklinik des Universitätsklinikums  
 Düsseldorf, Moorenstr. 5,  
 40225 Düsseldorf  
 Tel: +49-211-81-18328  
 Fax: +49-211-81-04905  
[s.gehrke@med.uni-duesseldorf.de](mailto:s.gehrke@med.uni-duesseldorf.de)

**Weiterbildung -  
 Zertifizierte Fortbildung:  
 Anfragen an:**

Prof. Dr. Michael Meurer  
 Klinik und Poliklinik für Dermatologie an der  
 Universitätsklinik Carl Gustav Carus,  
 TU Dresden, Fetscherstr. 74,  
 01307 Dresden  
[meurer@rcs.urz.tu-dresden.de](mailto:meurer@rcs.urz.tu-dresden.de)

Prof. Dr. Sonja Ständer  
 Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten,  
 Universitätsklinikum Münster  
 Von-Esmarch-Str. 58  
 48149 Münster  
[sonja.staender@uni-muenster.de](mailto:sonja.staender@uni-muenster.de)

Prof. Dr. E. von Stebut-Borschitz  
 Hautklinik, Universitätsmedizin,  
 Johannes Gutenberg-Universität  
 Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz  
[vonstebu@mail.uni-mainz.de](mailto:vonstebu@mail.uni-mainz.de)

Prof. Dr. Rolf-Markus Szeimies  
 Klinik für Haut-, Allergie-, Venen- und  
 Umwelterkrankungen,  
 Knappschaftskrankenhaus Recklinghausen,  
 Klinikum Vest GmbH,  
 Dorstener Str. 151,  
 45657 Recklinghausen  
[dermatologie@kk-recklinghausen.de](mailto:dermatologie@kk-recklinghausen.de)

**In der Diskussion:**

Prof. Dr. Alexander Kapp/  
 Prof. Dr. Thomas Werfel  
 Klinik für Dermatologie, Allergologie und  
 Venerologie,  
 Medizinische Hochschule Hannover,  
 OE 6600,  
 Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover  
[derma@mh-hannover.de](mailto:derma@mh-hannover.de)

**Leserforum:**

Prof. Dr. Hans F. Merk  
 Klinik für Dermatologie und Allergologie,  
 Universitätsklinikum der RWTH,  
 Pauwelsstraße 30, 52057 Aachen  
[hans.merk@post.rwth-aachen.de](mailto:hans.merk@post.rwth-aachen.de)