

Erschwerte Diagnosestellung

Unklare Ulzerationen auf dunkler Haut

Eva Akermann^a, dipl. Ärztin; Prof. Dr. Dr. med. Antonio Cozzio^b

Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen: ^aKlinik für Allgemeine Innere Medizin/Hausarztmedizin; ^bKlinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Fallbeschreibung

Die notfallmässige Selbstvorstellung einer 31-jährigen, aus Angola stammenden Patientin erfolgte aufgrund von bräunlichen Flecken im Gesicht, begleitet von seit drei Monaten bestehenden rezidivierenden Schwellungen in Gesicht und Halsbereich. Die Patientin berichtete des Weiteren von Juckreiz im Nacken und brennender Kopfhaut beim Duschen. Neben den Hautmanifestationen gab sie auch einen Kraftverlust und Schmerzen bei Arbeiten mit den Armen an. Zudem bestanden ein Schweregefühl und Schmerzen in den Unterschenkeln, die anamnestisch seit zwei Jahren langsam progredient waren.

In der klinischen Untersuchung präsentierte sich eine afebrile Patientin in gutem Allgemeinzustand, mit Hauttyp VI nach Fitzpatrick, Xerosis cutis, hyperpigmentierten Makulae im Gesicht und multiplen kleinen Narben, die anamnestisch nach Kratzen auftraten, sowie multiplen, scharf begrenzten, meist kleinen und wie ausgestanzt wirkenden Erosionen inguinal, im Nacken, prästernal, abdominal, an den Armen und am Hals (Abb. 1). Im Bereich der Hände zeigte sich eine Hyperkeratose des proximalen Nagelwalls (jedoch bei Status nach Maniküre). In der klinischen Untersuchung konnte keine muskuläre Schwäche festgestellt werden.

Frage 1: An welche Differentialdiagnosen muss gedacht werden?

- a) Kratzexkoriationen und Ulzerationen bei Pruritus
- b) Kokain-Konsum
- c) Kollagenose
- d) Infektiöse Ursache
- e) a–d

Initial wurden Kratzexkoriationen vermutet, da die Patientin einen ausgeprägten Pruritus angab. Das zunächst durchgeführte Pruritus-Screening (Bestimmung von Blutbild, Kreatinin, C-reaktivem Protein [CRP], Ferritin, Leberwerten, Thyreoidea-stimulierendem Hormon [TSH], Hämoglobin A_{1c} [HbA_{1c}], Humanes Immundefizienz-Virus-[HIV-]Serologie, Helminthen-

Suchtest) ergab jedoch keine wegweisenden Befunde. Als mögliche exogene Ursache wurde ein Kokain-Konsum diskutiert, da dieser mit pseudovaskulitischen Läsionen assoziiert ist. Insbesondere mit Levamisol (Anthelminthikum in der Veterinärmedizin) gestrecktes Kokain zeigt eine Assoziation mit einer kutanen Vaskulitis oder Vaskulopathie und kann zu den in Abbildung 1 dargestellten Ulzerationen führen [1]. Auf Nachfrage berichtete die Patientin über einen gelegentlichen Cannabis-Konsum, verneinte jedoch die Verwendung von Kokain. Weiter dachten wir differentialdiagnostisch an eine ekzematöse Ursache im Sinne eines pruriginösen Ekzems. Anamnestisch bestanden allerdings keine Hinweise auf Asthma, Pollinosis oder atopische Dermatitis und das Gesamt-Immunglobulin E (IgE) sowie die Tryptase waren im Normbereich. Auch die infektiologischen Abklärungen (bezüglich Lues, kutaner Tuberkulose, tiefer Trichophytie, Leishmaniose etc.) zeigten sich allesamt unauffällig. Es bestanden keine Hinweise auf eine bullöse Autoimmunerkrankung bei unauffälliger Immunfluoreszenz ohne Hinweise auf Ablagerungen von Antikörpern oder Komplement und serologisch nicht erhöhten Antikörpern für ein bullöses Pemphigoid oder einen Pemphigus. In der initialen Hautbiopsie präsentierte sich histologisch ein unspezifischer Befund ohne Hinweise auf einen Lupus erythematoses oder eine Dermatomyositis. Klinisch bestanden keine typischen Hautveränderungen wie Gottron-Papeln, heliotropes Erythem sowie V- oder Schäl-Zeichen, die eine Dermatomyositis vermuten liessen. Da bei dieser jedoch ulzerierende Verläufe ebenfalls beschrieben sind und neben den muskulären Schmerzen und dem symmetrischen Kraftverlust laborchemisch eine erhöhte Kreatinkinase (CK) von 557 U/l (Normwert <145 U/l) vorlag, erhärtete sich der Verdacht auf eine Dermatomyositis. Dazu passend zeigte sich eine Erhöhung der Antinukleären Antikörper (ANA) auf 1:160, die CK stieg im Verlauf weiter auf 2818 U/ml an (begleitet von einem Anstieg der Transaminasen und der Laktatdehydrogenase [LDH]).



Eva Akermann



Abbildung 1: Hautbefunde bei Erstvorstellung: nuchal (A), jugulär (B), abdominal (C), axillär rechts (D), kubital links (E), am Oberarm links (F). Ein schriftlicher Informed Consent für die Publikation liegt vor.

Frage 2: Welche diagnostischen Schritte sind als nächstes denkbar?

- Bestimmung von Myositis-assoziierten Autoantikörpern
- Magnetresonanztomographie betroffener Muskeln
- Biopsie betroffener Muskeln
- Elektromyographie (EMG)
- Alle genannten Untersuchungen

Bei progredienten Muskelschmerzen und ansteigenden CK-Werten wurde zur weiteren Abklärung eine elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt, welche kleinamplitudige Potentiale im Musculus tibialis anterior und diskrete Zeichen einer Spontanaktivität in der paravertebralen Muskulatur auf Höhe Th12 als mögliche Hinweise auf eine Myositis ergab. Die Elektromyographie kann bei der Unterscheidung zwischen einer Muskelerkrankung und einer neuropathisch bedingten Muskelschwäche helfen. Charakteristische Veränderungen können die Verdachtsdiagnose einer Dermatomyositis erhärten, sind aber nicht diagnostisch eindeutig, da ähnliche Veränderungen bei infektiösen, toxischen oder metabolischen Myositiden zu sehen sind [2]. Im ergänzend durchgeführten Magnetresonanztomogramm (MRT) der Unterschenkel zeigte sich ein bilaterales, langstreckiges, muskuläres Ödem mit pathologischer Kontrastmittelaufnahme als Hinweis auf eine bilaterale akute Myositis (Abb. 2).

Kernspintomographisch kann der Befund nicht von einer Rhabdomyolyse, einer Muskeldystrophie oder einer metabolischen Myopathie unterschieden werden. Die Bildgebung ermöglicht aber eine zielgerichtete Biopsie im muskulären Entzündungsgebiet und redu-

ziert das Risiko eines «sampling error» [3]. Histologisch zeigten sich in der Muskelbiopsie perivaskuläre Lymphozytenansammlungen im Peri- und Endomysium, jedoch keine atrophischen Muskelfasern. Dies entspricht einem sehr unspezifischen Befund, der zusammen mit der entsprechenden Klinik der Patientin mit einer Dermatomyositis vereinbar ist, jedoch ohne beweisenden Charakter. Eine Muskelbiopsie ist nicht bei jedem Betroffenen notwendig, wenn die Diagnose bereits anhand von Klinik und Laborbefunden gestellt werden kann [2]. In der Zusammenschau mit dem serologischen Myositis-Blot mit Positivität für Anti-«transcription intermediary factor»-(TIF)-1- γ -Antikörper konnte bei unserer Patientin schliesslich eine Dermatomyositis diagnostiziert werden.

Frage 3: Welches weitere Vorgehen ist am ehesten indiziert?

- Weitere Diagnostik, Therapie erst nach Vorliegen der Resultate
- Schutz vor UV-Strahlung, lokale Therapie
- Systemische Therapie
- Lokale und systemische Therapie
- Schutz vor UV-Strahlung, lokale und systemische Therapie, weitere Diagnostik

Bei der Dermatomyositis handelt es sich um eine idiopathische entzündliche Myopathie mit Dermatitis, die klinisch heterogen ist und schwer zu diagnostizieren sein kann. Die kutanen Manifestationen (Schal-Zeichen, heliotropes Erythem, Gesichtsoedem, Gottron-Papeln, Holster-Zeichen, Flagellaten-Zeichen) variieren und können zeitgleich mit der Myositis oder zeitlich versetzt (in bis zu 30% vorangehend) auftreten. Bei

Erwachsenen mit Dermatomyositis besteht ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen respektive die Entstehung einer malignen Erkrankung. Dabei kann die Diagnosestellung des Malignoms vor, zeitgleich mit oder nach der Diagnosestellung der Dermatomyositis liegen – am häufigsten erfolgt sie zeitgleich oder innerhalb des ersten Jahres nach Dermatomyositis-Diagnose. Deshalb sind neben der Therapieeinleitung weitere diagnostische Schritte zur Tumorsuche dringend indiziert, um eine potentielle Neoplasie zu identifizieren. Ulzerierende Verläufe der Dermatomyositis, wie bei der vorgestellten Patientin, scheinen häufiger mit einer paraneoplastischen Ursache sowie mit Anti-TIF1- γ - oder «melanoma differentiation-associated protein 5»-(MDA5-)Antikörpern im Myoblot assoziiert zu sein. Therapeutisch etablierten wir neben einer lokalen anti-inflammatorischen Behandlung mit Glukokortikoiden (Klasse III) und einer systemischen antipruriginösen Therapie mit Antihistaminika eine systemische Therapie zur Behandlung der Dermatomyositis.

Frage 4: Welche Aussage zur Anti-TIF1- γ -positiven Dermatomyositis ist falsch?

- a) Das Risiko einer malignen Erkrankung ist im Vergleich zur Anti-TIF1- γ -negativen Dermatomyositis stark erhöht.
- b) Am häufigsten besteht eine Assoziation mit Ovarialkarzinom, Mammakarzinom oder Non-Hodgkin-Lymphom.
- c) Ein jährliches Krebscreening ist für mindestens 3 bis 5 Jahre nach Diagnosestellung der Dermatomyositis empfohlen.
- d) Anti-TIF1- γ -positive Betroffene weisen häufiger eine begleitende interstitielle Lungenerkrankung, ein Raynaud-Phänomen oder eine Arthritis auf.
- e) Betroffene mit anti-TIF1- γ -positiver Dermatomyositis haben einen ausgedehnteren Hautbefall.

Das Autoantikörper-Spektrum erlaubt zu einem gewissen Grad prognostische Aussagen. Unter den Myositis-spezifischen Autoantikörpern ist der Anti-TIF1- γ -Antikörper mit einem stark erhöhten Malignitätsrisiko assoziiert [4, 5]. Bei den über 40-jährigen Betroffenen haben bis zu 75% der Anti-TIF1- γ -Positiven eine Malignom-assoziierte Dermatomyositis [6]. Am häufigsten besteht eine Assoziation mit Ovarialkarzinomen, Mammakarzinomen und Non-Hodgkin-Lymphomen, deshalb ist ein (halb-)jährliches Tumorscreening für mindestens 3 bis 5 Jahre nach Diagnosestellung empfohlen. Erkrankte mit anti-TIF1- γ -Autoantikörpern zeigen verglichen mit Anti-TIF1- γ -Negativen ausgedehntere Hautbefunde, hingegen sind begleitende interstitielle Lungenerkrankungen, Raynaud-Phänomen und Arthritis seltener [7]. Nach erfolgreicher Behandlung des Malignoms können klinische Remissionen der Dermatomyositis und serologisch rückläufige

bis nicht mehr nachweisbare anti-TIF1- γ -Antikörper beobachtet werden [4, 8]. Ein erneuter Anstieg der Antikörper kann Hinweis auf ein Tumorzidiv oder eine Zunahme der Aktivität der Dermatomyositis sein [9]. Bei unserer Patientin führten wir ein ausführliches Tumorscreening durch. Computertomographisch zeigte sich zervikal, thorakal, abdominal und zerebral kein Anhaltspunkt für ein Malignom. Im transvaginalen Ultraschall bestand kein Hinweis auf ein Ovarialkarzinom oder ein anderes gynäkologisches Malignom und der Papanicolaou-(PAP-)Abstrich war unauffällig. Auch die weiterführenden Abklärungen mittels Gastroskopie, Koloskopie, Zystoskopie und fiberendoskopischer Hals-Nasen-Ohren-(HNO-)Untersuchung ergaben keine Hinweise auf eine maligne Erkrankung. Auch kernspintomographisch zeigte sich kein malignitätsverdächtiger Befund. Bei der Mammographie sowie Sonographie des Brustgewebes bestand der Verdacht auf Fibroadenome beidseits. Da insbesondere bei der Anti-TIF1- γ -Antikörper-positiven Dermatomyositis das Risiko für eine Paraneoplasie besteht und Mammakarzinome dabei nicht selten vorkommen, erfolgten trotz radiologisch am ehesten benignem Befund mehrere Biopsien der Mammæ mit histologischer Bestätigung der Fibroadenome. Somit konnte bei der Patientin bis zum jetzigen Zeitpunkt keine maligne Grunderkrankung diagnostiziert werden.

Frage 5: Welches ist die systemische Erstlinientherapie bei Dermatomyositis?

- a) Methotrexat oder Azathioprin
- b) Hydroxychloroquin
- c) Glukokortikoide
- d) Immunglobuline
- e) Rituximab

Trotz der verschiedenen unerwünschten langfristigen Wirkungen werden systemische Glukokortikoide in der Erstlinienbehandlung eingesetzt. Wir etablierten eine hochdosierte systemische Steroidtherapie mit Methylprednisolon intravenös über drei Tage, gefolgt von Prednison per os (1 mg/kg). Hierunter zeigten sich das Gesichtssödem sowie die Muskelschmerzen regredient. Des Weiteren zeigte sich eine erfreuliche Besserung der Hautveränderungen mit vollständiger Reepithelialisierung der Ulzerationen und laborchemisch regredienter CK. Um eine möglichst steroidsparende Behandlung zu erreichen, wurde die Therapie um Azathioprin (100 mg/d) ergänzt. Durch die zeitgleiche Behandlung mit Immunsuppressiva wie Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder Cyclophosphamid können die Steroiddosis für die Remissionsinduktion reduziert und das Rezidivrisiko während des

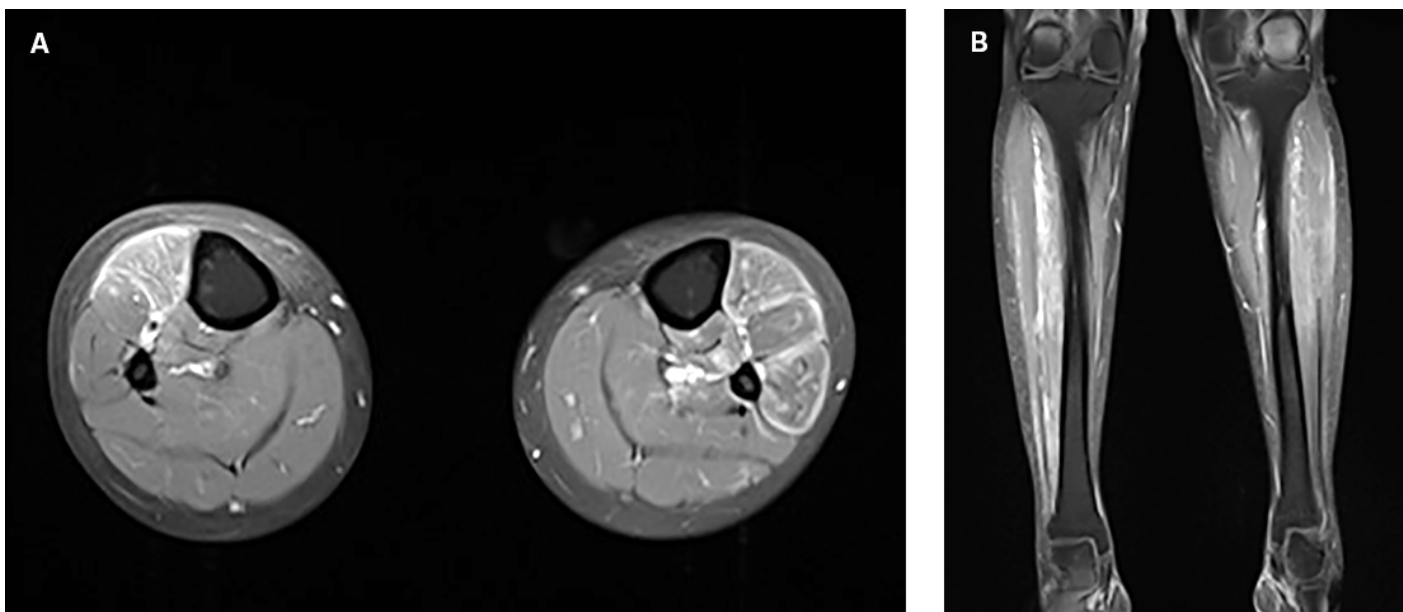


Abbildung 2: Magnetresonanztomogramm des Unterschenkels in Frontal- (A) und Transversalebene (B); T1-Sequenz mit Kontrastmittel (in Weiss). Bilaterales, langstreckiges, muskuläres Ödem mit pathologischer Kontrastmittelaufnahme.

Glukokortikoid-Taperings reduziert werden [10]. Da der Effekt bei Azathioprin erst nach zwei bis sechs Monaten zu erwarten ist und unsere Patientin weiterhin eine starke Krankheitsaktivität zeigte, wurde die Therapie um die intravenöse Gabe von Immunglobulinen (2 g/kg Körpergewicht alle 4–8 Wochen) hinzugefügt. Intravenöse Immunglobuline können bei schwerer Erkrankung oder refraktärem Verlauf ergänzend verabreicht werden, sind bei 70% der Betroffenen wirksam und zeigen eine Verbesserung der Muskelkraft, die oft bereits nach der ersten Infusion zu beobachten ist. Jedoch ist die Wirkung nur von limitierter Dauer und es sind wiederholte Infusionen erforderlich [11, 12]. Für Rituximab bestehen für die kutane Dermatomyositis begrenzte Wirksamkeitsnachweise. Es wird insbesondere bei refraktärer Myositis oder Dermatomyositis-assoziiierter Lungenerkrankung eingesetzt. Bei Antimalariamitteln wie Hydroxychloroquin wurden positive Effekte auf die Hautmanifestationen beobachtet, jedoch nicht auf die Myositis [12]. Zwei Jahre nach Diagnosestellung ist unsere Patientin unter Prednison (2,5 mg/d) und regelmässigen intravenösen Immunglobulin-Gaben aktuell in anhaltender Remission sowie weiterhin tumorfrei.

Diskussion

Dermatologische Erkrankungen können sich auf dunkler Haut klinisch deutlich anders präsentieren als auf heller Haut, und gerade erythematöse Veränderungen sind schwieriger zu erkennen. Wir haben entsprechend als Ursache der Ulzerationen nicht primär eine

Dermatomyositis erwartet. Die Diagnosestellung war bei dieser Patientin nicht einfach und dauerte insgesamt mehrere Monate. Neben unzähligen ambulanten Konsultationen bei verschiedenen Dermatologen erfolgten vorgängig mehrere Vorstellungen auf unterschiedlichen Notfallstationen. Zum einen lag die erschwerte Diagnosestellung an den für die Dermatomyositis unspezifischen Hautbefunden, zum anderen auch an den nicht spezifischen histologischen Befunden in den Hautbiopsien ohne Hinweise auf eine Kollagenose-assoziierte Interface-Dermatitis. Richtungsweisend war die Anamnese mit Muskelschmerzen und -schwäche bei initial nur leicht erhöhter CK, die uns zu den weiteren diagnostischen Schritten führte. In den folgenden Untersuchungen wurden sowohl kernspintomographisch, elektrophysiologisch als auch histologisch immer unspezifische, nichtpathognomonische Veränderungen gesehen. Im Besonderen konnten in der Muskelbiopsie keine atrophischen Muskelfasern nachgewiesen werden, die histologischen Veränderungen waren unspezifisch und diagnostisch nicht eindeutig. Erst in der Zusammenschau aller zum aktuellen Zeitpunkt möglichen diagnostischen Mittel, insbesondere der Myositis-spezifischen Antikörper, war die Diagnosestellung schliesslich möglich. Als weiterer Faktor könnte unsere fehlende ärztliche Vertrautheit mit Dermatosen auf dunkler Haut zur Verzögerung der Diagnose beigetragen haben. In einer Studie waren 47% des dermatologischen ärztlichen Personals der Meinung, dass ihre Ausbildung nicht ausreicht, um Hautkrankheiten bei dunkler Haut zu diagnostizieren, was unter anderem wohl auch an der untervertretenen Darstel-

lung von Befunden auf schwarzer Haut in Lehrmaterialien begründet liegt [13]. Diesem Missstand wird zunehmend entgegengewirkt: neben besonders auf dunkle Haut spezialisierten Lehrbüchern sind auch vermehrt Online-Quellen mit Bildern von Dermatosen auf unterschiedlich stark pigmentierter Haut verfügbar.

Antworten:

Frage 1: e. Frage 2: e. Frage 3: e. Frage 4: d. Frage 5: c.

Online- Quellen für Dermatosen auf schwarzer Haut

- dftbskindeep.com (kostenlos)
- www.visualdx.com (kostenpflichtig)

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent für die Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Marquez J, Aguirre L, Muñoz C, Echeverri A, Restrepo M, Pinto LF. Cocaine-Levamisole-induced vasculitis/vasculopathy syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(6):36.
- 2 Yang SH, Chang C, Lian ZX. Polymyositis and dermatomyositis – challenges in diagnosis and management. *J Transl Autoimmun.* 2019;2:100018.
- 3 Del Grande F, Carrino JA, Del Grande M, Mammen AL, Christopher Stine L. Magnetic resonance imaging of inflammatory myopathies. *Top Magn Reson Imaging.* 2011;22(2):39–43.
- 4 Dani L, Holmqvist M, Martínez MA, Trallero-Araguas E, Dastmalchi M, Svensson J, et al. Anti-transcriptional intermediary factor 1 gamma antibodies in cancer-associated myositis: a longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(1):67–73.
- 5 De Vooght J, Vulsteke JB, De Haes P, Bossuyt X, Lories R, De Langhe E. Anti-TIF1-γ autoantibodies: warning lights of a tumour autoantigen. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(3):469–77.
- 6 Oldroyd A, Sergeant JC, New P, McHugh NJ, Betteridge Z, Lamb JA, et al. The temporal relationship between cancer and adult onset anti-transcriptional intermediary factor 1 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(4):650–5.
- 7 Alenzi FM. Myositis specific autoantibodies: A clinical perspective. *Open Access Rheumatol.* 2020;12:9–14.
- 8 Shimizu K, Kobayashi T, Kano M, Hamaguchi Y, Takehara K, Matsushita T. Anti-transcriptional intermediary factor 1-γ antibody as a biomarker in patients with dermatomyositis. *J Dermatol.* 2020;47(1):64–8.
- 9 Ikeda N, Yamaguchi Y, Kanaoka M, Ototake Y, Akita A, Watanabe T, Aihara M. Clinical significance of serum levels of anti-transcriptional intermediary factor 1-γ antibody in patients with dermatomyositis. *J Dermatol.* 2020;47(5):490–6.
- 10 Sasaki H, Kohsaka H. Current diagnosis and treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Mod Rheumatol.* 2018;28(6):913–21.
- 11 Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet.* 2003;362(9388):971–82.
- 12 Cobos GA, Femia A, Vleugels RA. Dermatomyositis: An update on diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(3):339–53.
- 13 Lester JC, Taylor SC, Chren MM. Under-representation of skin of colour in dermatology images: not just an educational issue. *Br J Dermatol.* 2019;180(6):1521–2.

Korrespondenz:
Eva Akermann
Klinik für Allgemeine Innere
Medizin/Hausarztmedizin
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St. Gallen
eva.akermann[at]hin.ch