

Paraneoplastischer oder medikamenteninduzierter subakut kutaner Lupus erythematoses?

Paraneoplastic or Drug-Induced Subacute Cutaneous Lupus erythematosus?

Autoren

S. Knispel, J. Kirschke, C. Tigges, J. Hyun, A. Kreuter

Institut

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, HELIOS St. Elisabeth Klinik, Oberhausen

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1365475>
 Akt Dermatol 2014; 40: 181–183
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med.

Alexander Kreuter

Chefarzt der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
 HELIOS St. Elisabeth Klinik
 Josefstr. 3
 46045 Oberhausen
alexander.kreuter@helios-kliniken.de

Zusammenfassung

Im Januar 2013 stellte sich in unserer Klinik erstmalig eine 72-jährige Patientin mit stammbetonten, großflächigen, zum Teil anulär konfigurierten erythematosen Plaques sowie einer Livedozeichnung im Bereich der unteren Extremitäten vor. Bei der Patientin war 1995 ein Mammakarzinom diagnostiziert worden. Zum Zeitpunkt der Aufnahme bestanden bei der Patientin neu aufgetretene ossäre Filiae. Zudem war der monoklonale Antikörper Denusomab zur Behandlung der Knochenmetastasen begonnen worden. Aufgrund

des klinischen Bildes, des histopathologischen Befundes und der charakteristischen Serologie stellten wir die Diagnose eines subakut kutanen Lupus erythematoses. Unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes und des zeitgleichen Auftretens der Hautveränderungen mit der Entstehung von Metastasen und Einleitung einer Therapie mit Denusomab kann in dem hier präsentierten Fall sowohl das Vorliegen eines paraneoplastischen als auch eines medikamenteninduzierten subakut kutanen Lupus erythematoses diskutiert werden.

Fallbericht

Anamnese und Hautbefund

Im Januar 2013 stellte sich in unserer Klinik erstmalig eine 72-jährige Patientin mit stammbetonten, zum Teil anulären, zum Teil schuppenden und sekundär superinfizierten, großflächigen, erythematosen Plaques vor (Abb. 1 und Abb. 2). Zusätzlich bestand eine bizarre Livedozeichnung der unteren Extremitäten (Abb. 3). Bei der Patientin war 1995 ein Mammakarzinom diagnostiziert und mittels brusterhaltender Chirurgie und anschließender Radiatio behandelt worden. 2007 seien erstmals im Rahmen der Routine-Nachsorgeuntersuchung pulmonale Filiae aufgefallen und mit einer Chemotherapie bestehend aus 4 Zyklen Paclitaxel therapiert worden. Bei Nachweis einer HER-2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2)-Überexpression im Tumorgewebe wurde anschließend eine Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab bis zum Jahr 2011 durchgeführt. Im Jahr 2012 wurden bei der Patientin ossäre Filiae im 4. und 5. Brustwirbelkörper diagnostiziert. Daraufhin erfolgte eine Radiatio beider Wirbelkörper sowie die Einleitung einer Therapie mit dem humanen monoklonalen Antikörper Denusomab. Kurz darauf sei es erstmals zum Auftreten

von erythematosen Plaques an den Unterarmen und am Rücken gekommen. Bei extern gestellter Verdachtsdiagnose eines Arzneimittelexanthems auf Denusomab wurde zunächst die Therapie mit Denusomab beendet. Zusätzlich erhielt die Patientin eine kurzzeitige Therapie mit systemischen Glukokortikosteroiden. Darunter kam es initial zu einer leichten Befundverbesserung, im Verlauf aber zu einer erneuten Zunahme der Hautveränderungen. An Nebendiagnosen bestand eine arterielle Hypertonie, die seit vielen Jahren mit Bisoprolol, Enalapril und Moxonidin behandelt wurde. Aufgrund des ungewöhnlichen klinischen Bildes und der fehlenden Besserung nach Beendigung des angeschuldigten Medikamentes erfolgte die Einweisung der Patientin zur stationären Aufnahme in unsere Klinik.

Diagnostik und Therapie

Aufgrund der Klinik und Vorgeschichte der Patientin führten wir eine weiterführende histologische und serologische Diagnostik durch. Der histopathologische Befund einer 3 mm-Probebiopsie aus läsionaler Haut zeigte das typische Bild einer Interface-Dermatitis (Abb. 4). Die direkte Immunfluoreszenz erbrachte diskrete bandförmige IgG-Ablagerungen an der dermo-epidermalen Junktionszone. Im Differenzialblutbild und der



Abb. 1 Klinisches Bild bei Erstvorstellung in unserer Klinik. Im Bereich des Rückens, der Arme und der Glutealregion imponieren erythematöse, zum Teil anuläre, zum Teil konfluierende Plaques mit sekundärer Superinfektion.



Abb. 2 Nahaufnahme der rechten Schulterregion. Hierbei zeigt sich eine randbetonte Schuppung der Hautveränderungen.



Abb. 3 Nahaufnahme des rechten Oberschenkels. Es imponiert ein ausgeprägtes Livedo-Bild.

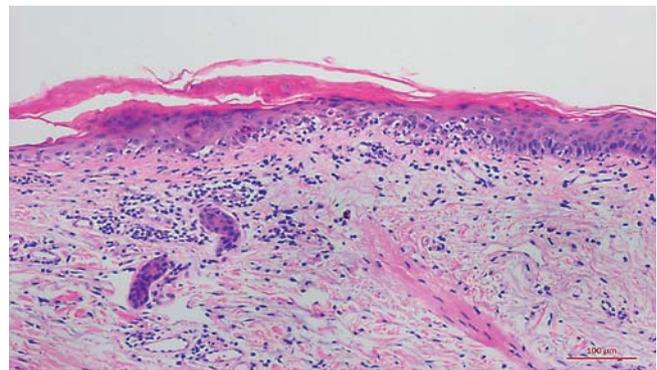


Abb. 4 Histopathologischer Befund. Superfizielle, zum Teil perivaskulär angeordnete lymphozytäre Infiltrate zeigen sich in der papillären und retikulären Dermis. Zusätzlich besteht eine fokale Verdünnung der Epidermis sowie eine unscharf begrenzte Basalmembranzzone mit vakuolärer Degeneration der basalen Zellen.

klinischen Chemie fielen bis auf eine leichte Erhöhung der Gamma-Glutamyl-Transferase keine pathologischen Werte auf. In der weiterführenden Auto-Antikörperdiagnostik zeigten sich jedoch erhöhte antinukleäre Antikörper (1:640) sowie ein positiver Anti-SS-A (Ro)-Antikörper. Antikörper gegen Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure oder Histone fanden sich nicht. Auch die weitere apparative Durchuntersuchung (Echokardiografie, Sonografie der Bauchorgane, Röntgen des Thorax) zeigte keine Hinweise für einen systemischen Lupus erythematoses. In der Gesamtschau der Befunde stellten wir die Diagnose eines subakut kutanen Lupus erythematoses, wobei aufgrund der Tumor- und

Medikamentenanamnese sowohl ein paraneoplastischer als auch ein medikamenteninduzierter Lupus möglich erscheint.

Es erfolgte nach augenärztlicher Kontrolle die Initiierung einer systemischen Therapie mit 200 mg Hydroxychloroquin per os zweimal täglich. Zur rascheren Befundverbesserung wurde zusätzlich eine intravenöse Therapie mit 100 mg Soludecortin H in rasch absteigender Dosierung unter Magenschutz mit Pantoprazol 40 mg per os durchgeführt. Zudem erfolgte eine systemische antibiotische Therapie mit Ceftriaxon für 7 Tage bei deutlicher bakterieller Superinfektion. Unter diesem Behandlungsregime kam es zu einer deutlichen Befundbesserung. Ein Jahr nach Diagnosestellung und Therapieeinleitung ist die Patientin aktuell erkrankungsfrei unter einer laufenden Monotherapie mit Hydroxychloroquin. Hinweise für weitere Filiae des metastasierten Mammakarzinoms bestehen aktuell nicht.

Diskussion



Der subakut kutane Lupus erythematoses ist eine im Jahr 1979 von Sontheimer et al. [1] erstbeschriebene Variante des kutanen Lupus erythematoses, die sich durch anuläre oder papulosquamöse Hautveränderungen besonders in lichtexponierten Arealen des Körpers sowie serologisch durch den Nachweis von Ro (SS-A)-Antikörpern auszeichnet. Als Triggerfaktoren gelten neben

ultraviolettem Licht auch Medikamente. Scheinbar werden bis zu 38% aller Fälle eines subakut kutanen Lupus erythematoses durch Medikamente ausgelöst [2]. Zu den häufigsten Substanzen gehören Antimykotika (insbesondere Terbinafin), Hydrochlorothiazid und Kalzium-Kanal-Blocker. In den letzten Jahren wurde jedoch auch zunehmend über monoklonale Antikörper und Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Inhibitoren als Auslöser eines Lupus erythematoses berichtet [3]. In dem hier präsentierten Fall wurde zeitgleich mit dem Erstauftreten der Hautveränderungen eine Therapie mit Denusomab eingeleitet. Denusomab ist ein seit Mai 2010 in Europa zugelassener humaner monoklonaler Antikörper, der im Knochenstoffwechsel eine ähnliche Wirkung wie Osteoprotegerin, ein von Osteoblasten produziertes Protein, entfaltet und somit den Knochenabbau bremst. Denusomab ist zur Therapie der Osteoporose, zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen bei Menschen mit Knochenmetastasen durch solide Tumoren und Behandlung von Riesenzelltumoren des Knochens zugelassen. Nach aktueller Literaturrecherche ist bis dato noch kein Fall von medikamenteninduziertem Lupus durch Denusomab beschrieben worden. Unter Experten gilt die Meinung, dass bei ausgedehnten Verläufen eines subakut kutanen Lupus erythematoses, der zu Hautveränderungen auch unterhalb des Bauchnabels führt, immer auch eine medikamentöse Ursache in Betracht gezogen werden muss. Dies war bei unserer Patientin der Fall. Der medikamenteninduzierte subakut kutane Lupus erythematoses muss differenzialdiagnostisch von dem häufiger auftretenden medikamenteninduzierten systemischen Lupus erythematoses abgegrenzt werden. Letzterer ist charakterisiert durch Serositiden, Arthralgien oder Arthritiden sowie positive Anti-Histon-Antikörper und meist Fehlen von spezifischen Hautveränderungen [4].

Rheumatische Krankheitsbilder sind seit langem als paraneoplastische Syndrome bekannt. Dies trifft in besonderem Maße für die Dermatomyositis zu, die in bis zu 60% der Fälle mit einem Malignom assoziiert sein kann [5]. Der genaue pathogenetische Zusammenhang zwischen Tumorerkrankung und „paraneoplastischer rheumatischer Erkrankung“ ist unklar; drei Hypothesen werden jedoch diskutiert. Erstens: Malignom und paraneoplastisches Syndrom haben denselben Auslöser, z. B. ein Virus. Zweitens: Das paraneoplastische Syndrom ist ein direkter Effekt eines durch den Tumor exprimierten inflammatorischen Faktors. Drittens: Die rheumatische Erkrankung ist eine „Hypersensitivitätsreaktion“ auf Proteine, die vom Malignom produziert werden [5]. In mehreren Berichten wurde auch über Tumor-assoziierte Formen eines subakut kutanen Lupus erythematoses berichtet. Hierbei wird angenommen, dass Tumorantigene mit Ähnlichkeiten zu Ro (SS-A) eine entscheidende Rolle spielen. Das Spektrum der malignen Grunderkrankung reicht dabei von Lungen-, Magen-, Prostata-, Brust-, Kopf und Hals- sowie Lebertumoren bis zu hämatologischen Erkrankungen wie dem Hodgkin-Lymphom [6–9]. Vielfach ist das Malignom schon vor Auftreten des paraneoplastisch induzierten subakut kutanen Lupus erythematoses bekannt, in einigen Fällen gehen jedoch die neu auftretenden Hautveränderungen einem zugrundeliegenden malignen Prozess voraus.

Bei unserer Patientin kam es zeitgleich mit den Hautveränderungen im Rahmen des Lupus zu einem stark ausgeprägten Livedo-Bild im Bereich der unteren Extremitäten. Ein ähnlicher Fall einer Patientin mit metastasiertem Mamma-Karzinom und generalisierter Livedo reticularis wurde bereits in der Literatur beschrieben [10]. Dieses Phänomen stärkt wiederum die Hypothese des paraneoplastischen Syndroms bei unserer Patientin.

Fazit



Bei Patienten mit sehr ausgedehntem subakut kutanen Lupus erythematoses, der sich auch außerhalb der lichtexponierten Körperpartien manifestiert, sollte immer auch an eine Medikamenteninduktion gedacht werden. Zunehmend wird der subakut kutane Lupus erythematoses auch als paraneoplastisches Syndrom im Rahmen von Tumorerkrankungen beschrieben, was bei entsprechender Anamnese berücksichtigt werden sollte.

Interessenkonflikt



Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Paraneoplastic or Drug-Induced Subacute Cutaneous Lupus erythematosus



In January 2013 a 72 year old women presented to our department with widespread, annular, erythematous plaques located on the trunk as well as livedo racemosa located on the lower extremities. In 1995 a diagnosis of breast cancer was made. At the time of in-patient care, new bone metastases were diagnosed. Additionally, treatment with the monoclonal antibody denusomab was initiated for bone metastases. Based on the clinical picture, histopathological analyses, and characteristic serological findings, a diagnosis of subacute cutaneous lupus erythematosus was made. Facing the clinical course of disease with concomitant occurrence of skin lesions and breast cancer metastases as well as beginning of denusomab therapy, the presence of a paraneoplastic or drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus might be discussed.

Literatur

- 1 Sonthheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol* 1979; 115: 1409–1415
- 2 Fernandes NF, Rosenbach M, Elenitsas R et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with capecitabine monotherapy. *Arch Dermatol* 2009; 145: 340–341
- 3 Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 242–251
- 4 Callen JP. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus – filling the gap in knowledge: comment on “subacute cutaneous lupus erythematosus induced by chemotherapy”. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 1075–1076
- 5 Racanelli V, Prete M, Minoia C et al. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 352–358
- 6 Torchia D, Caproni M, Massi D et al. Paraneoplastic toxic epidermal necrolysis-like subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 455–456
- 7 Renner R, Sticherling M. Incidental cases of subacute cutaneous lupus erythematosus in association with malignancy. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 700–704
- 8 Chaudhry SI, Murphy LA, White IR. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a paraneoplastic dermatosis? *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 655–658
- 9 Evans KG, Heymann WR. Paraneoplastic subacute cutaneous lupus erythematosus: an underrecognized entity. *Cutis* 2013; 91: 25–29
- 10 Gambichler T, Baier P, Altmeyer P. Generalized livedo reticularis as the first sign of metastatic breast carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 253–254