

Paraneoplastische Livedovaskulopathie bei einem jungen Mann mit Embryonalzellkarzinom des Hodens – ein Fallbericht

Paraneoplastic livedoid vasculopathy in a young man with testicular germ cell tumor – a case report

Autoren

Flavia Angeletti, Markus Meissner, Roland Kaufmann, Eva Valesky

Institut

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Universitätsklinikum Frankfurt

Schlüsselwörter

Ulcus cruris, Livedovaskulopathie, Paraneoplasie

Key words

Leg ulcer, livedoid vasculopathy, paraneoplasm

eingereicht 23.07.2019

akzeptiert 24.07.2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0983-5687>

Online-Publikation: 14.08.2019

Phlebologie 2019; 48: 308–310

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0939-978X

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. Eva Valesky

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Universitätsklinikum Frankfurt

Theodor-Stern-Kai 7

60690 Frankfurt am Main

E-Mail: Eva.Valesky@kgu.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Livedovaskulopathie (LV) ist eine Erkrankung der kleinen Gefäße der Haut, bei der es durch Thromben zu Gefäßverschlüssen kommt. Klinisch präsentieren die Patienten eine Livedo racemosa und schmerzhafte Ulzerationen, die narbig als Atrophie blanche abheilen. Mit der Erkrankung vergesellschaftet sind häufig Störungen der Gerinnung mit Hyperkoagulabilität, aber auch Autoimmunerkrankungen und Neoplasien. Eine gründliche Diagnostik sollte daher bei bestehendem Verdacht auf eine LV durchgeführt werden. Wir präsentieren hier den Fall eines jungen Mannes mit LV, der neben einer Faktor V Leiden-Mutation, ein Antiphospholipid-Syndrom und einen Embryonalzelltumor des Hodens aufwies.

ABSTRACT

Livedoid vasculopathy affects the small vessels of the skin and leads to vascular occlusion due to thrombosis. Clinically, the patients present with livedo racemosa and painful ulcerations that heal with scarring. The disease is often associated with coagulation disorders that lead to hypercoagulability, autoimmune diseases and neoplasia. A thorough examination should therefore be carried out if LV is suspected. Here we present the case of a young man with LV who, in addition to a Factor V Leiden mutation, had an antiphospholipid syndrome and an embryonic cell tumor of the testis.

Einleitung

Die Livedovaskulopathie (LV) ist eine chronisch rezidivierende Erkrankung und betrifft die Mikrozirkulation der Haut. Thrombotische Verschlüsse kleiner Gefäße führen zum typischen klinischen Bild der Livedo racemosa und äußerst schmerzhaften Ulzerationen, die narbig als Atrophie blanche abheilen. Die Pathogenese ist nicht sicher geklärt. Vermutet wird eine Hyperkoagulabilität, wie sie bei hereditären oder erworbenen Gerinnungsstörungen auftreten kann, aber auch Autoimmunerkrankungen und Neoplasien werden diskutiert [1, 2]. Während bei einigen Patienten keine Ursache für die Erkrankung ausfindig gemacht werden kann, illustriert der hier präsentierte Fall eindrücklich die Koexistenz mehrerer Faktoren.

Kasuistik

Vorgeschichte

Der 32-jährige Patient litt seit 5 Jahren an schmerzhaften Ulzerationen beider Beine. Klinisch wie auch histologisch konnte nach Ausschluss weiterer Ursachen die Diagnose einer Livedovaskulopathie gestellt werden (► **Abb. 1**). In der erweiterten Gerinnungsdiagnostik zeigte sich damals lediglich ein hereditärer heterozygoter Faktor V-Mangel. Unter der initiierten Antikoagulation mit 80 mg/die Enoxaparin s. c. in Kombination mit 100 mg/die Acetylsalicylsäure kam es über mehrere Monate zu einer guten Schmerzreduktion und einer Abheilungstendenz der Ulzerationen. Die Wiedervorstellung erfolgte bei erneutem Rezidiv mit massiver Zunahme der Schmerzen und neu aufgetretenen Ulzerationen.



► **Abb. 1** Bizarr konfiguriertes Ulcus mit Fibrinbelägen und Umgebungsrötung.



► **Abb. 2** Erneuter Schub der LV mit neuen Ulcera und deutlicher Aktivität.

Aufnahmebefund

Patient in reduziertem Allgemein- und regelrechtem Ernährungszustand (179 cm, 76 kg). Die internistische Untersuchung ergab keinen wegweisenden pathologischen Befund.

Es fanden sich an beiden Unterschenkeln bizarr angeordnete fibrinös belegte Ulcera mit deutlicher Umgebungsrötung (► **Abb. 2**) und einer Livedo racemosa Zeichnung an Ober- und Unterschenkeln.

Erneut erhobene Befunde diagnostischer Untersuchungen

Probepbiopsie aus Ulcusnähe Dermal zeigten sich mäßig ausgeprägte eosinophilenreiche Immuninfiltrate. In den kleinen Gefäßen der Subcutis fanden sich zahlreiche Mikrothromben.

Farbduplexsonografie FKDS Beinarterien: Kein Nachweis von vasculitischen Veränderungen der großen Gefäße.

FKDS Beinvenen: Kein Hinweis auf tiefe Beinvenenthrombose bds. oder postthrombotische Veränderungen. Keine relevante CVI.

Ergänzende Untersuchungen

Labor:

- Erweitertes Thrombophilie-Screening, Kryoglobuline/-fibrinogen, Kälteagglutinine, Immun-Elektrophorese, ANA/ENA, pANCA, cANCA, Homocystein: opB
- Erstnachweis einer wiederholt positiven Lupusantikoagulanztätigkeit

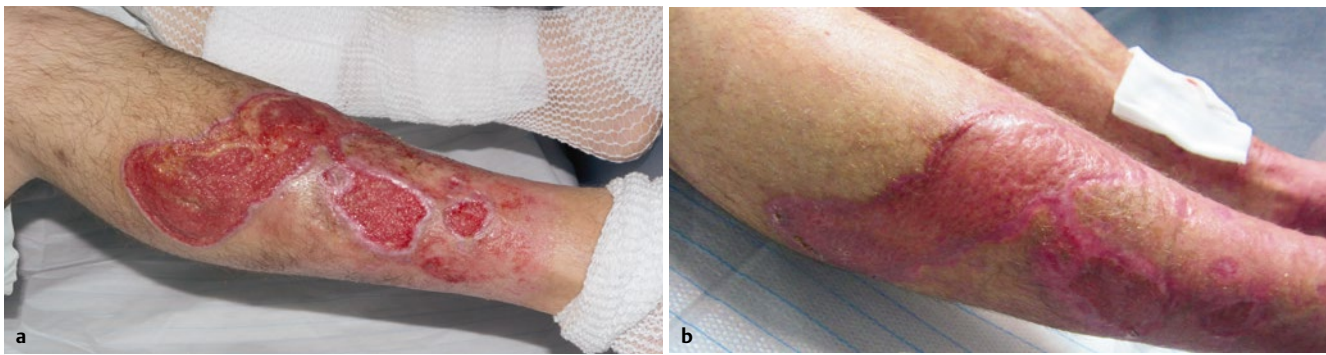
Therapie und Verlauf

In Zusammenschau der neu erhobenen Befunde konnte die Diagnose einer Livedovaskulopathie auf dem Boden einer Hyperkoagulabilität bei heterozygoter Faktor V Leiden-Mutation und positivem Lupusantikoagulant gestellt werden. Zur Verbesserung der rheologischen Situation wurde die Antikoagulation auf eine therapeutische Dosierung eskaliert und auf Rivaroxaban 20 mg pro Tag umgestellt. Zusätzlich erhielt der Patient täglich 40 µg Alprostadil i. v. über insgesamt drei Wochen. Die Wundbehandlung erfolgte stadiengerecht. Nach kurzzeitiger Besserung der Ulzerationen und

Reduktion der Schmerzen kam es erneut zur Verschlechterung der Symptomatik (► **Abb. 2**). Die stark schmerzhaften Nekrosen reichten am linken Unterschenkel bis auf die Sehne des M. tibialis anterior, sodass diese reseziert werden musste. Bei einer erneut initiierten körperlichen Untersuchung inklusive Palpation der Genitalien fiel eine derbe Vergrößerung des rechten Hodens auf. Der klinisch Verdacht eines Hodentumors bestätigte sich in der Diagnose eines bereits lymphogen metastasierten Embryonalzellkarzinoms des Hodens. Es folgte die stadiengerechte radikale urologische Operation mit anschließender Chemotherapie. Der Patient befindet sich bis heute in Remission. Klinisch auffällig war, dass mit Behandlung des Hodentumors unter Fortführung der Antikoagulation ohne weitere Interventionen eine Abheilung der Livedovaskulopathie begann. Residuelle Ulzerationen konnten nach erfolgreicher Wundkonditionierung mittels Spalthauttransplantation zur Abheilung gebracht werden (► **Abb. 3a**, ► **Abb. 3b**).

Diskussion

Um eine erfolgreiche Therapie für das Ulcus cruris einzuleiten, gilt es zunächst die Ursache der Ulzerationen zu identifizieren [3]. Eine Untersuchung der Gefäße und ggfs. eine Gewebeentnahme können hier Aufschluss geben. Die Diagnose der Livedovaskulopathie erfolgt in erster Linie klinisch und histologisch. Häufig wird die Erkrankung aufgrund ihrer Seltenheit und Unkenntnis erst spät diagnostiziert [4]. Betroffene haben vor allem aufgrund der Schmerzhaftigkeit oftmals einen hohen Leidensdruck [5]. Bei unserem Patienten fiel zwar eine angeborene heterozygote Faktor V Leiden Mutation auf, welche im Zusammenhang mit der LV beschrieben wird, allerdings ist diese nur mit einem vier- bis achtfach erhöhten Risiko für Thrombosen vergesellschaftet [6, 7, 8]. Ein weitaus höheres Thromboserisiko geht mit dem Vorhandensein eines Antiphospholipidsyndroms einher, welches ebenfalls mit der Erkrankung assoziiert sein kann und bei unserem Patienten mit einer wiederholt positiven Lupusantikoagulantaktivität nachgewiesen wurde [9]. Rückblickend erscheint die erst im Verlauf offensichtliche Tumorerkrankung als eine weitere Ursache der Thrombophilie mit erheblichem Einfluss auf die Aktivität der Livedovaskulopathie. Antiphospholipid-Antikörper können im Rahmen von immunologischen Erkran-



► **Abb. 3** Stabiler Befund nach Therapie des Embryonalzellkarzinoms. **a** nach Wundkonditionierung **b** abgeheilter Befund nach Spalthauttransplantation.

kungen, aber auch als paraneoplastisches (Epi-)Phänomen auftreten [10]. Die Abheilung der Ulzerationen und der Rückgang der Schmerzen nach erfolgreicher Therapie des Hodentumors stützt die Hypothese eines zusätzlichen paraneoplastischen Triggers.

Das Embryonalzellkarzinom des Hodens ist der häufigste Tumor des jungen Mannes [11, 12]. In der konventionellen Schnittbildgebung sind die Körperabschnitte unterhalb der Symphysis pubis meist nicht erfasst. Bei bestehendem Verdacht, aber auch zum Ausschluss eines paraneoplastischen Geschehens, sollte daher eine sorgfältige körperliche Untersuchung mit Palpation der Lymphknoten und Genitalien durchgeführt werden. Vor allem muss bei intensiver kausaler Therapie und weiter bestehender Aktivität der Livedovaskulopathie an einen weiteren bislang nichtdiagnostizierten Trigger gedacht werden.

Eine standardisierte Therapie der LV gibt es aufgrund fehlender Evidenz zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht. Als wirksam haben sich in erster Linie Antikoagulanzen (Rivaroxaban und niedermolekulare Heparine) erwiesen. Die Frage inwieweit mit systemischen Steroiden und Immunglobulinen eine zusätzliche Verbesserung der Symptomatik erzielt werden kann, wird in der Literatur kontrovers diskutiert und bedarf weiterer klinischer Studien [13, 14, 15].

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literaturverzeichnis

- [1] Hairston BR, Davis MDP, Pittelkow MR et al. Livedoid Vasculopathy. *Arch Dermatol.* 2006;142(11):1413–1418
- [2] Weishaupt C, Strölin A, Kahle B et al. Characteristics, risk factors and treatment reality in livedoid vasculopathy – a multicentre analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* May 2019; jdv.15639
- [3] Dissemund J, Erfurt-Berge C, Goerge T et al. Systemic therapies for leg ulcers. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft.* 2018; 16 (7): 873–890
- [4] Freitas TQ, Halpern I, Criado PR. Livedoid vasculopathy: a compelling diagnosis. *Autops Case Rep.* 2018; 8(3): e2018034. Im Internet: <http://dx.doi.org/10.4322/acr.2018.034>
- [5] Polo Gascón MR, de Carvalho JF, de Souza Espinel DP et al. Quality-of-life impairment in patients with livedoid vasculopathy. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71 (5): 1024–1026
- [6] Calamia KT, Balabanova M, Pernicario C et al. Livedo (livedoid) vasculitis and the factor V Leiden mutation: Additional evidence for abnormal coagulation. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46 (1): 133–137
- [7] Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to Activated Protein C as a Basis for Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330 (8): 517–522
- [8] Dahlbäck B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995; 85 (3): 607–614
- [9] Serra S, Saavedra MJ, Salvador MJ et al. [Livedoid vasculitis in a patient with antiphospholipid syndrome]. *Acta Reumatol Port* 2010; 35 (2): 249–253
- [10] Mahaum N, Prete PE. Antiphospholipid Antibodies in Malignancy. *JCR J Clin Rheumatol* 2011; 17 (8): 429–431
- [11] Chia VM, Quraishi SM, Devesa SS et al. International Trends in the Incidence of Testicular Cancer, 1973–2002. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19 (5): 1151–1159
- [12] Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER* Stat Database: Incidence – SEER 9 Regs Research Data. 2011
- [13] Vasudevan B, Neema S, Verma R. Livedoid vasculopathy: A review of pathogenesis and principles of management. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol* 2016; 82 (5): 478
- [14] Micieli R, Alavi A. Treatment for Livedoid Vasculopathy. *JAMA Dermatology* 2018 ; 154 (2): 193
- [15] Weishaupt C, Strölin A, Kahle B et al. Anticoagulation with rivaroxaban for livedoid vasculopathy (RILIVA): a multicentre, single-arm, open-label, phase 2a, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol* 2016; 3 (2): e72–79