

Granulomatöses Skleromyxödem mit dermato-neurologischem Syndrom – Vorstellung einer seltenen Erkrankung mit schwerer Komplikation

Granulomatous Scleromyxedema with Dermatoneurologic Syndrome – A Rare Disease with Severe Complication

Autoren

L. M. Will, T. Vogt, C. S. L. Müller

Institut

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1010-2904> |

Akt Dermatol 2019; 45: 608–611

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Cornelia S. L. Müller, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrbergerstr. 100, 66421 Homburg/Saar
cornelia.mueller@uks.eu

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über eine Patientin mit Skleromyxödem mit monoklonaler Gammopathie berichtet, welche im klinischen Verlauf ein dermato-neurologisches Syndrom entwickelte.

Unter Therapie mit intravenösen Immunglobulinen kam es zu einer deutlichen klinischen Befundbesserung. Das dermato-neurologische Syndrom ist definiert als die Kombination Grippe-ähnlicher Symptome, hohem Fieber, tonisch-klonischer Krämpfe und Koma im klinischen Kontext eines Skleromyxödems und ist ein prinzipiell letales Krankheitsbild. Am vorliegenden Fall wird die dringende Notwendigkeit einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit deutlich.

ABSTRACT

We report on a female patient with scleromyxedema with monoclonal gammopathy, who developed a dermatoneurological syndrome in the clinical course. Therapy with intravenous immunoglobulins led to a clear clinical improvement. The dermatoneurological syndrome is defined as the combination of flu-like symptoms, high fever, tonic-clonic convulsions and coma in the clinical context of a scleromyxedema and is a lethal clinical picture. In this case, the urgent need for close interdisciplinary cooperation becomes apparent.

Im Februar 2018 stellte sich eine 67-jährige Patientin mit einem seit 2015 bekannten und auswärts bioptisch gesicherten Skleromyxödem (SME) mit monoklonaler Gammopathie (IgG-Lambda) vor. Die folgende Anamnese konnte erhoben werden: im Juli 2014 sei es nach 15-tägiger Einnahme eines Vitaminpräparates (Calcitrin®, Kombinationspräparat aus Kalzium, Magnesium, Vitamin D und Haikollagen) zu einem rötlichen, ödematösen Exanthem mit tastbarer Verhärtung der betroffenen Haut, vorwiegend in Gesicht, am Hals, an den Armen und Händen gekommen. Auch nach Absetzen des Medikaments und unter Einnahme von Methylprednisolon persistierte das Exanthem über mehrere Monate. Zwei entnommene Hautbiopsien von unterschiedlicher Lokalisation und im Abstand von 4 Monaten zeigten ein ähnliches Bild: Es wurde eine interstitielle granulomatöse Dermatitis bzw. ein inkomplettes oberflächliches Granuloma anulare diagnostiziert. Differenzialdiagnostisch kamen von Seiten der Histologie ein Lupus erythematoses, eine Dermatomyositis, eine Mixed-connective-tissue-disease, ein granulomatöses Arzneimittellexanthem und eine Borreliose

in Betracht. Zusätzlich zu den Hautbefunden bestanden seit August 2014 immer wieder Parästhesien, Steifigkeit und Schwellungen der Finger, ein Ruhe- und Intentionstremor sowie Sprachschwierigkeiten mit Dysarthrie. Außerdem klagte die Patientin über Mundtrockenheit, zunehmende Gliederschmerzen ohne Fieber bei normalem C-reaktivem Protein und unauffälliger kranialer Computertomografie. Laborchemisch fand sich eine monoklonale Gammopathie (Typ IgG-Lambda).

Im Januar 2015 kam es dann zum Auftreten von Krämpfen in den Händen, vermehrter Mundtrockenheit und erneuten Sprachschwierigkeiten, einmalig auch im Sinne eines epileptischen Anfalles mit der Notwendigkeit der tiefen Sedierung und passagerer Beatmungspflichtigkeit. Die weitere neurologische Abklärung ergab bis auf Residuen eines alten ischämischen Insultes in der kranialen Magnetresonanztomografie keinen richtungsweisenden Befund. Die bisherige Therapie unserer Patientin bestand aus Methylprednisolon 4 mg täglich und Methotrexat 15 mg wöchentlich seit 2015. Des Weiteren erfolgte zweimalig die Gabe von intravenösen Immunglobulinen.

Beides führte zu einer deutlichen Besserung der klinischen Symptomatik und der Hautveränderungen.

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes in unserer Klinik bei erneutem Wiederaufflammen der Hautveränderungen im Februar und März 2018 (► **Abb. 1–3**) mit symmetrischen flieherfarbenen Erythemen und einer derben Verhärtung der Haut am Stamm und Extremitäten wurde erneut eine Hautbiopsie durchgeführt. Diese zeigte erneut diskrete interstitielle histiozytäre Infiltrate, Fibroblastenproliferation als eine sog. „busy dermis“ sowie eine interstitielle Muzinose (► **Abb. 4**).

Nach wiederholter Gabe intravenöser Immunglobuline in 4-wöchigem Rhythmus und einer Bade-PUVA-Lichttherapie als Erhaltungstherapie kam es zu einer Befundstabilisierung; neuerliche neurologische Akutsymptomaten traten nicht auf.

Diagnose

In Zusammenschau der bisherigen histologischen Befunde, der Laborbefunde und der klinischen Symptomatik bestehend aus kombinierten kutanen und neurologischen Befunden wurde abschließend die Diagnose eines Skleromyxödems mit dermato-neurologischem Syndrom gestellt.

Diskussion

Das Skleromyxödem ist eine seltene, chronische, fibromuzinöse Erkrankung unbekannter Ätiologie. Sie wird mehrheitlich im mittleren Lebensalter bei beiden Geschlechtern gleichermaßen beobachtet [1, 2]. Die diagnostischen Kriterien sind in ► **Tab. 1** aufgeführt. Die Erkrankung ist typischerweise mit einer monoklonalen Gammopathie, meist vom Lambda-Typ, assoziiert. Neben den charakteristischen disseminierten und symmetrischen Hauterscheinungen mit eruptiven lichenoiden Papeln an Armen, Kopf-Hals-Bereich sowie Stamm gibt es diverse extrakutane Symptome der Erkrankung: u. a. Myopathie, Polyarthrit, Ösophagusdysmotilität sowie pulmonale, kardiovaskuläre, renale und neurologische Komplikationen [1–4]. Histologische Charakteristika sind die dermale Ablagerung von Muzin, eine gesteigerte Proliferation von Fibroblasten sowie die Verdickung von kollagenen Fasern [2, 5].

Klinische und histologische Differentialdiagnosen sind in ► **Tab. 2** dargestellt und sollten vor dem Hintergrund der extrakutanen Symptome und damit verbundenen Mortalität sorgfältig vom Skleromyxödem abgegrenzt werden.

Einen ausführlichen Überblick über die histologischen Merkmale, histologischen Varianten sowie Differenzialdiagnosen des SME gibt die Arbeitsgruppe um Franco Rongioletti et al [6]. Insbesondere die histologische Variante des SME mit Granulomanuläre-ähnlichem Muster macht eine initiale Diagnosestellung klinischerseits oft schwer. Ebenso sind Fälle eines granulomatösen SME beschrieben, welche von einer Arzneireaktion abgegrenzt werden müssen [2, 3, 7, 8]. Die Bedeutung der granulomatösen Infiltrate in einem SME bleibt aktuell noch völlig offen. Es wird eine immunologische Reaktion auf die monoklonale Gammopathie in Analogie zu bekannten unspezifischen granulomatösen kutanen Reaktionsmustern im Rahmen systemischer Lymphome diskutiert [9]. Im klinischen Kontext einer



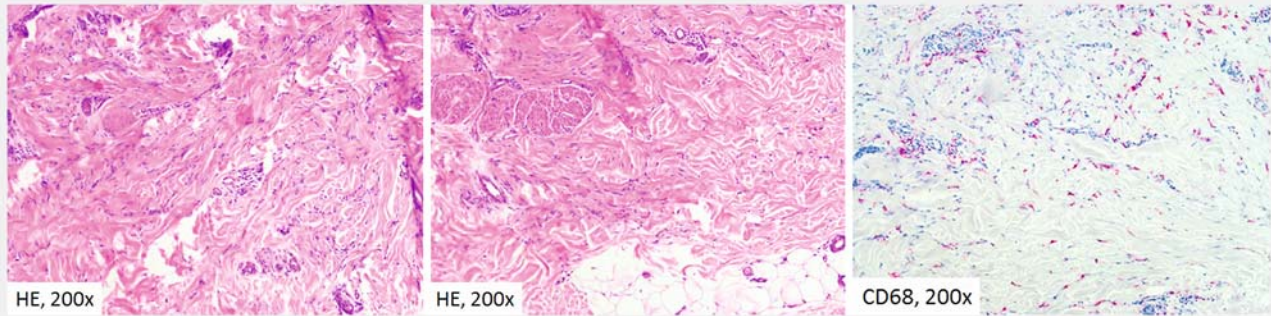
► **Abb. 1** 67-jährige Patientin mit granulomatösem Skleromyxödem im Februar 2018, Dekolleté.



► **Abb. 2** 67-jährige Patientin mit granulomatösem Skleromyxödem im Februar 2018, Rücken der Patientin.



► **Abb. 3** 67-jährige Patientin mit granulomatösem Skleromyxödem im Februar 2018, Oberschenkel.



► **Abb. 4** Histologische Befunde der Hautbiopsie vom Februar 2018 mit interstitiellen Infiltraten lymphohistiocyärer Zellen sowie wenig interstitiellem Muzin.

interstitiellen granulomatösen Reaktion heißt dies für den Kliniker, neben Arzneireaktionen auch an ein SME zu denken und die weiteren Diagnosekriterien zu prüfen.

► **Tab. 1** Diagnostische Kriterien des Skleromyxödems, aus Rongioletti et al. [5, 6].

1. Generalisierte papulöse und sklerodermoide Eruption
2. Monoklonale Gammopathie
3. Histomorphologische Trias: dermale Muzindepositionen, verdicktes Kollagen, Fibroblastenproliferation oder Bild eines interstitielles Granuloma anulare
4. Ausschluss einer Schilddrüsenerkrankung

Eine klinisch relevante Komplikation des SME, welches auch in dem hier gezeigten Fall auftrat, ist das selten zu beobachtende sog. „dermato-neurologische Syndrom“ (DNS).

Das DNS ist definiert als die Kombination Grippe-ähnlicher Symptome, hohem Fieber, tonisch-klonischer Krämpfe und Koma im klinischen Kontext eines Skleromyxödems [10]. Letale Verläufe des Syndroms wurden beschrieben [11]. Fachspezifisch ist das DNS von weiteren neurologischen Assoziationen des SME wie Enzephalopathie, akuten Psychosen, kognitiven Erkrankungen, peripherer Neuropathie und dem Karpaltunnelsyndrom abzugrenzen, welche in 10–15% der Patienten mit SME beobachtet werden können [12, 13]. Die Ätiologie des DNS ist zum aktuellen Zeitpunkt noch völlig unklar, und die Inzidenz ist aufgrund nur sehr geringer publizierter Fallzahlen und der oft schwierigen Abgrenzung zu anderer neurologi-

► **Tab. 2** Wesentliche klinische und histologische Differenzialdiagnosen des Skleromyxödems. Es muss dringend beachtet werden, dass die abschließende Diagnose NICHT allein auf Basis der histologischen Befunde gestellt werden kann [5, 6].

Erkrankung	Klinische Besonderheiten	Histologische Besonderheiten
Systemische Sklerodermie (SS)	Möglichkeit überlappender klinischer Symptome SME: Sklerodaktylie, Raynaud-Phänomen, Ösophagusmotilitätsstörungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SS weist jedoch charakteristische Laborbefunde und weitere klinische Charakteristika auf 	Sklerose steht im Vordergrund, Atrophie der kutanen Adnexstrukturen Muzindepositionen stehen im Hintergrund
Scleroedema adultorum Buschke	Anamnestisch oft Infektionen des oberen Respirationstraktes vorausgehend, Diabetes mellitus und hämatologische Dyskrasie häufig assoziiert	Kaum Fibroblastenproliferation, kaum perivaskuläre lymphoide Infiltrate, deutlich breitere dermale Fibrosklerose
Nephrogene systemische Fibrose	Klinisch ist eine renale Dysfunktion und Exposition mit Gadolinium per definitionem erforderlich. Keine monoklonale Gammopathie	Die histologischen Befunde ähneln denen des SME. Zusätzlich werden dystrophe Kalzifikationen sog. und elastokollagenöse Kugeln beobachtet.
Lokalisierte Varianten des Lichen myxödematosus	Historisch bekannte Entitäten können über die Diagnosekriterien des SME (► Tab. 1) abgegrenzt werden: papulöse Muzinose, Lichen myxödematosus, akral persistierende papulöse Muzinose, u. a. Es handelt sich hier um ein Spektrum einer Erkrankung.	Histologisch keine spezifischen Befunde
Interstitielles (inkomplettes) Granuloma anulare	Differenzierung des SME gelingt hier nur durch enge klinisch-pathologische Korrelation und durch Beachtung der in ► Tab. 1 genannten Diagnosekriterien des SME.	
Interstitielle (granulomatöse) Arzneireaktion)		

schen Komorbidität des SME derzeit nicht anzugeben. Ätiopathogenetisch werden folgende Mechanismen des DNS diskutiert:

- Die monoklonale Gammopathie führt zu einer erhöhten Blutviskosität mit nachfolgender Enzephalopathie [10].
- Zerebrale Leukozytenaggregationen führen zu einer eingeschränkten Mikrozirkulation mit der Folge einer Enzephalopathie [1].
- Erhöhte Interleukin-6-Spiegel induzieren eine Enzephalitis [1, 14].

Eine tabellarische Listung der neurologischen Symptome sowie Befunde von Hirnbiopsien dieser Patienten sind durch Fleming et al. 2012 publiziert und im Detail dort nachzulesen [1].

Therapeutischen Einsatz beim SME finden Melphalan, Bortezomib, intravenöse Immunglobuline, Plasmapherese, hoch dosiertes Dexamethason, autologe Stammzelltransplantation und Kombinationen der genannten Optionen [1, 15–17]. Das DNS zeigt mehrheitlich ein gutes Ansprechen auf Plasmapherese und die Gabe intravenöser Immunglobuline (IVIG) [1, 15, 16]. Melphalan wird aufgrund eines ungünstigen Nebenwirkungsprofils mit hämatologischen Malignomen und septischen Komplikationen den schweren Fällen eines SME vorbehalten sein [1], wengleich eine sehr gute Wirksamkeit der Substanz insbesondere in Kombination mit der autologen Stammzelltransplantation beschrieben wird [18]. IVIG sind aktuell die Therapie der 1. Wahl beim SME mit/oder DNS [19] und werden in einer Dosierung von 2 g/kg Körpergewicht in 6- bis 12-wöchigen Zyklen appliziert [20, 21].

Fazit

Die Diagnosestellung eines Skleromyxödems sowie assoziiertem dermo-neurologischen Syndroms erfordert von allen beteiligten Fachrichtungen (Dermatologen, Neurologen, Hämatonkologen) und den Dermatopathologen ein hohes Maß an fachübergreifendem Wissen und ist nur durch eine enge interdisziplinäre sowie klinisch-pathologische Korrelation möglich. Allein auf Basis der dermatopathologischen Befunde ist bei den o.g. histomorphologischen Differenzialdiagnosen keine Diagnosestellung des Skleromyxödems möglich, und ohne die Kenntnis der vorliegenden Skleromyxödems können auch die neurologischen Symptome nicht korrekt eingeordnet werden. Dies führt im schlimmsten Falle zu einer Verzögerung einer korrekten Therapie und unter Umständen zu fatalem Ausgang.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Fleming KE, Virmani D, Sutton E et al. Scleromyxedema and the dermo-neuro syndrome: case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2012; 39: 508–517
- [2] Shlyankevich J, Stetsenko GY, George E et al. Granulomatous scleromyxedema: case report and literature review. *Am J Dermatopathol* 2015; 37: 240–245
- [3] Akarsu S, Ozbacivan O, Ilknur T et al. An interstitial granulomatous pattern in scleromyxedema with dermato-neuro syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 687–689
- [4] Dinneen AM, Dicken CH. Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 37–43
- [5] Rongioletti F, Rebora A. Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 273–281
- [6] Rongioletti F, Merlo G, Carli C et al. Histopathologic characteristics of scleromyxedema: A study of a series of 34 cases. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 1194–1200
- [7] Long V, Tan W, Lee SSJ et al. Interstitial Granulomatous Variant of Scleromyxedema-A Diagnostic Pitfall. *Am J Dermatopathol* 2018; 40: 279–282
- [8] Rongioletti F, Cozzani E, Parodi A. Scleromyxedema with an interstitial granulomatous-like pattern: a rare histologic variant mimicking granuloma annulare. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 1084–1087
- [9] Rongioletti F, Cerroni L, Massone C et al. Different histologic patterns of cutaneous granulomas in systemic lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 600–605
- [10] River Y, Levy I, Gilead L et al. Fever, convulsions and coma in scleromyxedema: a “dermato-neuro syndrome”. *Neurology* 1996; 46: 1778–1779
- [11] Savran Y, Akarsu S. Dermo-neuro syndrome in a case of scleromyxedema. *Eur J Rheumatol* 2015; 2: 160–162
- [12] Berger JR, Dobbs MR, Terhune MH et al. The neurologic complications of scleromyxedema. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 313–319
- [13] Webster GF, Matsuoka LY, Burchmore D. The association of potentially lethal neurologic syndromes with scleromyxedema (papular mucinosis). *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 105–108
- [14] Johkura K, Susuki K, Hasegawa O et al. Encephalopathy in scleromyxedema. *Neurology* 1999; 53: 1138–1140
- [15] Charles S, Hainaut E, Cante V et al. [Dermo-neuro syndrome during scleromyxedema: efficacy of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin]. *Ann Dermatol Venereol* 2014; 141: 523–527
- [16] Shams SR, Goldstein DA, Kaufman JL et al. Dermo-neuro syndrome in a patient treated with autologous stem cell transplant for scleromyxedema. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14: e213–215
- [17] Fett NM, Toporcer MB, Dalmau J et al. Scleromyxedema and dermato-neuro syndrome in a patient with multiple myeloma effectively treated with dexamethasone and bortezomib. *Am J Hematol* 2011; 86: 893–896
- [18] Donato ML, Feasel AM, Weber DM et al. Scleromyxedema: role of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation. *Blood* 2006; 107: 463–466
- [19] Bielsa I, Benvenuti F, Guinovart RM et al. [Good response of scleromyxedema and dermato-neuro syndrome to treatment with intravenous immunoglobulins]. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103: 317–320
- [20] Blum M, Wigley FM, Hummers LK. Scleromyxedema: a case series highlighting long-term outcomes of treatment with intravenous immunoglobulin (IVIG). *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 10–20
- [21] Jolles S, Hughes J. Use of IGIV in the treatment of atopic dermatitis, urticaria, scleromyxedema, pyoderma gangrenosum, psoriasis, and pretibial myxedema. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 579–591