

FÜR MICH EIN  
TRIUMPH.#

NON-STOP  
im Leben.

PSO\* + PSA\*

TREMFYA® –  
der erste IL-23-Hemmer,  
der beides kann!



**HEISSE NEWS**  
aus der GUIDE-Studie.  
*Hier mehr erfahren ...*

\* TREMFYA® ist indiziert: 1) für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer **Plaques-Psororiasis**, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; 2) allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven **Psoriasis-Arthritis** bei erwachsenen Patienten, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend gewesen ist oder nicht vertragen wurde.<sup>1</sup>

# PASI 90: 84% (Wo 48; n=534) Non Responder Imputation (NRI); PASI 100: 52,7% (Wo 252; n=391) Treatment Failure Rules (TFR)<sup>2</sup>; Signifikante Überlegenheit vs. Placebo in Bezug auf ACR20 (64% vs. 33%, p<0,0001; NRI) nach 24 Wochen in der 8-Wochen-Dosierung (n=248) in bionalen Patienten mit aktiver PsA.<sup>4</sup>

1. Aktuelle Fachinformation TREMFYA®. 2. Reich K et al. Lancet. 2019;394(10201):831–839. 3. Reich K et al. Br J Dermatol. 2021 Jun 9. doi: 10.1111/bjd.20568.

4. Mease P et al. The Lancet 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30263-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30263-4) (Supplementary)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Daher ist es wichtig, jeden Verdacht auf Nebenwirkungen in Verbindung mit diesem Arzneimittel zu melden.

**TREMFYA® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/ in einem Fertigen. Wirkstoff:** Guselkumab. **Zusammensetzung:** Fertigspritze/Fertigen enth. 100 mg Guselkumab. Sonst. Bestandt.: Histidin, Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Sacrose, Wasser f. Injektionszw.. **Anw.geb.:** Für d. Bhdlg. erw. Pat. m. mittelschwerer bis schwerer Plaques-Psororiasis indiziert, d. für e. syst. Therapie in Frage kommen. Als Monotherapie od. in Komb. m. Methotrexat für d. Bhdlg. erw. Pat. m. Psoriasis-Arthritis indiziert, d. auf e. vorherige nicht-biolog. krankheitsmodifiz. antirheumat. (DMARD-)Therapie unzureich. angesprochen od. diese nicht vertragen haben. **Gegenanz.:** Schwerwieg. Überempfindl. gg. Guselkumab od. e. d. sonst. Bestandt., klin. relev. aktive Infektionen (einschl. aktive Tuberkulose), Schwangersch., Stillzeit. **Bes. Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** Um d. Rückverfolgbark. b. biolog. Arzneim. zu verbessern, sollten Name u. Ch.-Bez. d. verabreich. Prod. deut. protokoll. werden. Vors. b. Infektionen, Tuberkulose, Impfungen (vor Anw. v. Lebendimpfst. muss d. Bhdlg. m. Tremfya nach d. letzt. Gabe f. mind. 12 Wo. ausgesetzt werden). B. Erhöhh. v. Leberenzymwerten (ALT/AST) u. Verdacht auf arzneimittelinduz. Leberschädig. sollte d. Bhdlg. vorüberg. unterbr. werden. B. schwerwieg. Überempfindl.reakt. sollte d. Anw. v. Tremfya unverzögl. abgebrochen u. e. geeign. Bhdlg. eingel. werden. Frauen im gebärfäh. Alter sollen währ. u. f. mind. 12 Wo. nach d. Bhdlg. e. zuverläss. Verhütungsmeth. anw.. Arzneim. f. Kdr. unzugängl. aufbewahren. **Nebenwirk.:** *Sehr häufig* (>1/10), *Häufig* (<1/10 bis <1/10), *Gelegentlich* (<1/1.000 bis <1/100). *Sehr häufig:* Atemwegsinfekt., *Häufig:* Kopfschm., Diarrhoe, Arthralgie, Reakt. a. d. Injektionsst., Transamin. erhöht. *Gelegentlich:* Herpes-simpl-Infekt., Tinea-Infekt., Gastroenteritis, Überempfindl.reakt., Anaphylaxie, Urtikaria, Hautausschlag, Neutrophilenzahl erniedr.. Verschreibungspflichtig. **Pharmazeut. Unternehmer:** JANSSEN-CILAG International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. **Örtl. Vertreter für Deutschland:** Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, D-41470 Neuss. **Stand d. Inform.:** 12/2020.



Eingereicht: 20.1.2020  
 Angenommen: 8.3.2020  
 Interessenkonflikt  
 Keiner.

DOI: 10.1111/ddg.14093\_g  
 English online version on Wiley Online Library

# Hautveränderungen bei internen Neoplasien

## Cutaneous manifestations of internal malignancy

**Mareike Alter, Miriam Mengoni, Evelyn Gaffal**

Hautklinik, Universitätsklinikum  
 Magdeburg

Redaktion  
 Prof. Dr. D. Nashan, Dortmund

### Zusammenfassung

Tumorerkrankungen innerer Organe können sich über charakteristische Hautveränderungen wie kutane Metastasen oder typische Effloreszenzen bei genetischen Tumor-Syndromen äußern. Des Weiteren gibt es paraneoplastische Syndrome, welche dadurch gekennzeichnet sind, dass sie nur indirekt mit einer malignen Grunderkrankung in Verbindung stehen und selbst nicht maligne sind. Historisch werden „obligate“ von „fakultativen“ Paraneoplasien abgegrenzt, welche sich durch die Wahrscheinlichkeit einer möglichen Tumorassoziation unterscheiden. Dazu kommen noch unspezifische Hautsymptome, bei denen das Auftreten einer malignen Grunderkrankung eher gering ist. Eine weitere mögliche Einteilung richtet sich nach den pathophysiologischen Mechanismen, die den Hautveränderungen zugrunde liegen. Für den praktisch tätigen Dermatologen ist das Erkennen einer möglicherweise tumorassozierten Dermatose vor allem deswegen von Bedeutung, da diese in vielen Fällen zur Erstdiagnose der malignen Grunderkrankung führen kann.

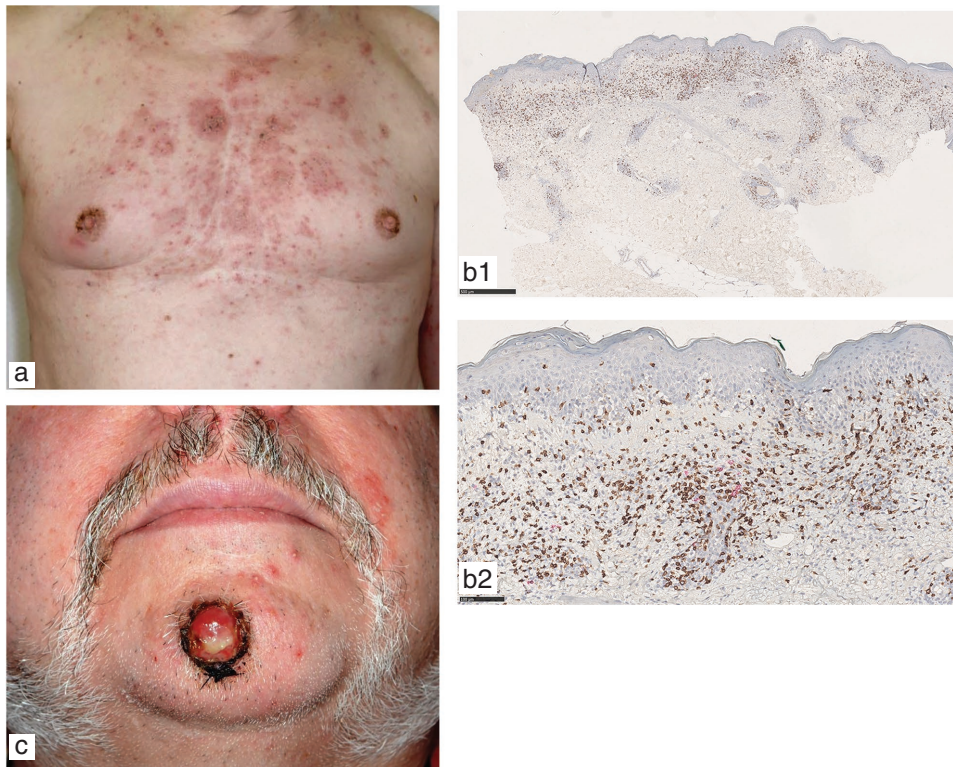
### Summary

Skin lesions associated with internal malignancy may present as cutaneous metastases or as typical lesions occurring in the context of certain cancer-associated genetic syndromes. Paraneoplastic syndromes, on the other hand, are only indirectly associated with an underlying malignancy and are not malignant per se. Historically, a distinction has been made between “obligate” and “facultative” paraneoplastic disorders, depending on the likelihood with which they are potentially associated with malignancy. In addition, there are nonspecific cutaneous manifestations that are only rarely associated with an underlying malignancy. Another possible classification is based on the pathophysiological mechanisms underlying the cutaneous lesions. In everyday practice, it is essential that dermatologists recognize potentially cancer-associated dermatoses, as this will frequently contribute to the initial diagnosis of an underlying neoplasm.

### Einleitung

Eine Reihe von Tumorerkrankungen gehen mit charakteristischen Hautveränderungen einher. Das Erkennen einer tumorassozierten Dermatose ist klinisch von Bedeutung, da sie oft früh auftreten und nicht selten zur Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung führen. Zum einen können Hauterscheinungen direkt





**Abbildung 1** Leucaemia cutis bei Erstdiagnose einer akuten myeloischen Leukämie (a). Histologisch imponiert eine spongiotische Dermatitis mit tiefreichenden angiozentrischen lymphoidzelligen Infiltraten. Es finden sich überwiegend CD3-positive T-Lymphozyten (braun) mit sehr wenigen CD20-positiven B-Lymphozyten (rot) (Immunhistochemische Färbung, Originalvergrößerung X 50 (b1) und X 200 (b2)). Kutane Metastase eines Nierenzellkarzinoms (c).

durch Tumorzellen hervorgerufen werden wie bei kutanen Metastasen solider Tumoren oder bei kutanen leukämischen Infiltraten (Abbildung 1). Hier trägt die histologische Untersuchung zur Erstdiagnose des Tumorleidens bei. In seltenen Fällen sind kutane Veränderungen auch ein Hinweis auf ein zugrundeliegendes genetisches Tumorsyndrom (Tabelle 1). Zum anderen entstehen Hautveränderungen in einem indirekten Zusammenhang mit einer malignen Grunderkrankung. Dabei handelt es sich um die kutanen Paraneoplasien. Besonders häufig treten sie bei Krebserkrankungen der Lunge, des Gastrointestinaltrakts, der weiblichen Geschlechtsorgane und bei hämatologischen Neoplasien auf [1]. Paraneoplasien sind selbst nicht maligne.

Die deutsch-amerikanische Dermatologin Helen Ollendorff-Curth definierte die folgenden Kriterien für das Vorliegen einer kutanen Paraneoplasie (Curth's criteria) [2]:

1. Die Krebserkrankung und die Dermatose sollten gleichzeitig auftreten.
2. Die Beschwerden verlaufen parallel, das heißt, die Hautveränderungen bilden sich mit der Behandlung der Grunderkrankung zurück. Das Wiederauftreten der Effloreszenzen ist ein Hinweis für einen Progress der malignen Grunderkrankung.
3. Es besteht ein einheitlicher Zusammenhang zwischen der Hauterkrankung und der Krebserkrankung. Der jeweilige Tumortyp äußert sich durch einen charakteristischen Hautausschlag.

**Tabelle 1** Auswahl genetischer Syndrome mit charakteristischen kutanen Veränderungen und hoher Inzidenz interner Neoplasien (OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man*. Datenbank zur Erfassung der menschlichen Gene und deren Mutationen).

Genetisches Syndrom	Mukokutane Veränderungen	Interner Tumor
Cowden-Syndrom (PTEN-Gen, OMIM 158350)	Orale Papillomatose, faziale Tricholemmome, akrale Keratosen, Lipome, Hämangiom, Vitiligo	Schilddrüsenkarzinom, Mamma- und Endometriumkarzinom
Neurofibromatose Typ I (NF1-Gen, OMIM 162200)	Kutane Neurofibrome, Café-au-Lait-Flecken, <i>axillary freckling</i> , Pigmentierung der Mundschleimhaut, Naevus anaemicus	Spinale Neurofibrome, Acusticus- und Trigemini-Neurine, Optikus-Gliom
Gardner-Syndrom (familiäre adenomatöse Polyposis, APC-, MUTYH-Gen, OMIM 175100)	Epidermalzysten, Lipome	Kolonkarzinom
Tuberöse Sklerose (Morbus Pringle, TSC1-, TSC2-Gen, OMIM 191100, 613254)	Eschenlaubflecken, faziale Angiofibrome (Adenoma sebaceum), peri- und subunguale Fibrome (Koenen-Tumoren), Gingivahyperplasie	Nierenzellkarzinom
Howell-Evans-Syndrom (rhomboid family member 2-Gen, OMIM 148500)	Hyperkeratose der Hände und Füße	Ösophaguskarzinom
Muir-Torre-Syndrom (MSH1-, MSH2-Gen, OMIM 158320)	Talgdrüsenneoplasien, Basalzellkarzinome, Keratoakanthome	Kolorektalkarzinom, Urogenital- und Mammakarzinome
Birt-Hogg-Dubé-Syndrom (BHDS/ Follikulin-Gen, OMIM 135150)	Fibrofollikulome	Nierenzellkarzinom, Kolonkarzinom
Leiomyomatose (Fumarathydratase-Gen, OMIM 605839)	Leiomyome der Haut	Nierenzellkarzinom

- Basierend auf fundierten Fallkontrollstudien besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Malignität und einer bestimmten Hauterkrankung und/oder
- zwischen der Krebserkrankung und einer bestimmten Hauterkrankung besteht eine genetische Assoziation.

Mindestens eines dieser Kriterien sollte vorliegen, um die Hautveränderung mit einer malignen Grunderkrankung in Verbindung zu bringen.

Historisch werden im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs zwischen Hautveränderung und Tumorerkrankung „obligate“ Paraneoplasien (hohe Inzidenz interner Neoplasien) von „fakultativen“ Paraneoplasien (niedrige Inzidenz interner Neoplasien) abgegrenzt. Dazu kommen noch allgemeine Hautsymptome, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer malignen Grunderkrankung gering ist (Tabelle 2). Diese Einteilung ist allerdings eher willkürlich und wird in der Literatur unterschiedlich gehandhabt. Ihre Berechtigung basiert auf der klinischen Versorgung. Hier ist die Kenntnis der Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs zwischen der Hautveränderung und dem Auftreten eines Malignoms von Bedeutung.

Eine weitere mögliche Einteilung richtet sich nach den vermuteten pathophysiologischen Mechanismen, die den Hautveränderungen zugrunde liegen. Dabei spielen Wachstumsfaktoren oder Hormone, welche von den Tumorzellen produziert werden, sowie autoreaktive Antikörper und T-Zellen eine Rolle (Tabelle 2).

**Tabelle 2** Übersicht zu Paraneoplasien mit hoher und niedriger Inzidenz interner Neoplasien sowie Auswahl von weiteren Hautsymptomen, welche bei internen Tumorerkrankungen vorliegen können.

Paraneoplasien mit hoher Inzidenz interner Neoplasien	Paraneoplasien mit niedriger Inzidenz interner Neoplasien	Weitere Hautsymptome als Hinweis auf interne Neoplasien
– Acanthosis nigricans maligna	– Sweet-Syndrom	– Erythrodermie
– Erythema gyratum repens	– Thrombophlebitis migrans	– Pruritus
– Erythema necrolyticum migrans (Glukagonom-Syndrom)	– Pankreatische Pannikulitis	– Vaskulitiden
– Paraneoplastische Akrokeratose (Bazex-Syndrom)	– Bullöses Pyoderma gangraenosum	– Purpura
– Paraneoplastischer Pemphigus	– Eruptive seborrhische Warzen (Leser-Trélat-Syndrom)	– Skleromyxödem
– Dermatomyositis	– Bullöses Pemphigoid	
– Hypertrichiosis lanuginosa acquisita		

Im Folgenden wird basierend auf dem vermuteten Pathomechanismus eine Auswahl an kutanen Hautveränderungen bei internen Neoplasien vorgestellt (Tabelle 3).

## Wachstumsfaktoren oder metabolische Dysregulation als vermuteter Pathomechanismus

### Acanthosis nigricans maligna

Als Acanthosis nigricans maligna bezeichnet man eine plötzlich auftretende, sich schnell ausbreitende bräunlich-schwarze Hyperpigmentierung mit samtartiger papulös-verruköser Hyperplasie der Haut. Die Effloreszenzen treten meist symmetrisch in den Axillen und in den Beugen auf, entstehen aber auch im Nacken, an den Lippen, Augenlidern, Mamillen, in der Mundhöhle sowie an den Genitalien [3]. In einigen Fällen wurde das gleichzeitige Auftreten einer Acanthosis nigricans maligna mit zahlreichen warzigen Papeln und Knötchen am Rumpf und an den Extremitäten (floride kutane Papillomatose), eruptiv auftretenden multiplen, stark juckenden seborrhischen Keratosen (Leser-Trélat-Syndrom) und einer Acanthosis palmaris (tripe palms) beschrieben [4].

**Tabelle 3** Mögliche Pathomechanismen bei ausgewählten Paraneoplasien.

Paraneoplasie	Pathogenetischer Mechanismus
Acanthosis nigricans maligna	Wachstumsfaktoren (TGF $\alpha$ , IGF-1, FGF, MSH $\alpha$ )
Erythema necrolyticum migrans (Glukagonom-Syndrom)	Metabolisch (Glukagon, Zink- und Aminosäuremangel)
Pankreatische Pannikulitis	Metabolisch (Tryptase, Amylase, Lipase)
Paraneoplastische Akrokeratose (Bazex-Syndrom)	Autoimmunreaktion, Wachstumsfaktoren (TGF $\alpha$ , IGF-1)
Paraneoplastischer Pemphigus	Autoimmunreaktion
Erythema gyratum repens	Autoimmunreaktion
Dermatomyositis	Autoimmunreaktion
Sweet-Syndrom	Granulozytäre Zytokine (GM-CSF)
Hypertrichiosis lanuginosa acquisita	Unbekannt

Die Acanthosis nigricans maligna ist meist mit dem Auftreten von Adenokarzinomen assoziiert.

Die Acanthosis nigricans ist eine asymptomatische Hyperpigmentierung die häufig bei Endokrinopathien auftritt.

Die Acanthosis nigricans maligna ist sehr selten, betroffen sind vor allem Patienten ab dem 40. Lebensjahr. In bis zu 90 % der Fälle ist die Ursache eine Tumorerkrankung des Gastrointestinaltraktes. Besonders häufig ist dabei eine Assoziation der Acanthosis nigricans maligna mit Adenokarzinomen des Magens, es wurden aber auch Adenokarzinome der Lunge, Brust, Prostata, Niere, des Pankreas sowie hepatozelluläre Tumoren als mögliche Auslöser beschrieben. Die mittlere Überlebenszeit nach dem Auftreten einer Acanthosis nigricans maligna beträgt zwei Jahre [5].

In der Pathogenese der Acanthosis nigricans maligna wird die Rolle von Wachstumsfaktoren wie *tumor growth factor alpha* (TGF $\alpha$ ), *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), *fibroblast growth factor* (FGF) und *melanocyte-stimulating hormone alpha* (MSH $\alpha$ ) diskutiert [6, 7].

Die wichtigste Differenzialdiagnose ist die Acanthosis nigricans. Dabei handelt es sich um eine asymptomatische Hyperpigmentierung, die ebenfalls symmetrisch in intertriginösen Arealen auftritt. Im Gegensatz zur Acanthosis nigricans maligna entwickeln sich die Hautveränderungen aber sehr langsam über mehrere Jahre. Histologisch findet sich sowohl bei der benignen als auch bei der malignen Form eine irreguläre Papillomatose mit Hyperkeratose und Akanthose. Mit einem Auftreten bei circa 20 % der Erwachsenen ist die Acanthosis nigricans relativ häufig. Dabei besteht oft eine Assoziation mit Adipositas oder Diabetes mellitus, aber auch Endokrinopathien wie eine Hashimoto-Thyreoiditis oder ein Wilson-Syndrom sollten ausgeschlossen werden.

## Paraneoplastische Akrokeratose (Bazex-Syndrom)

Neben der kutanen Hyperkeratose tritt auch sehr häufig eine Nageldystrophie auf.

Die paraneoplastische Akrokeratose wurde erstmals 1965 von Bazex beschrieben. Sie ist durch das Auftreten von hyperkeratotischen, unscharf begrenzten psoriasisiformen Plaques an den Ohrmuscheln, an der Nase sowie an den Finger- und Zehenendgliedern gekennzeichnet. In über 75 % der Fälle besteht gleichzeitig ein Befall des Nagelbetts mit Onychodystrophie. Im Verlauf breiten sich die Effloreszenzen über Hand- und Fußrücken auf die Extremitäten sowie das Gesicht und den Stamm aus. Diese Ausweitung der Effloreszenzen über den gesamten Körper korreliert meist mit einem progressiven Wachstum der zugrundeliegenden Neoplasie und der Entstehung von Metastasen [8]. Die Histologie ist der einer Psoriasis sehr ähnlich. In der feingeweblichen Untersuchung finden sich eine Akanthose, Ortho- und Parahyperkeratose sowie unspezifische dermale lymphohistiozytäre Infiltrate.

Das Bazex-Syndrom tritt fast ausschließlich bei Männern ab dem 40. Lebensjahr auf. Die Hautveränderungen sind vor allem mit Plattenepithelkarzinomen der Atemwege (Pharynx, Larynx, Lunge) und des oberen Gastrointestinaltrakts assoziiert (Zunge, Ösophagus, Magen). In circa 70 % der Fälle entstehen die psoriasisiformen Effloreszenzen vor der Diagnose einer zugrundeliegenden Tumorerkrankung [9]. Differenzialdiagnostisch sollten eine Psoriasis vulgaris und eine Pityriasis rubra pilaris ausgeschlossen werden.

Als pathophysiologische Mechanismen werden kreuzreaktive Antikörper gegen Tumorantigene, die sich auch gegen Antigene auf Keratinozyten richten, oder eine T-Zell vermittelte Immunantwort gegen epidermale Antigene diskutiert [8]. Auch Wachstumsfaktoren wie TGF $\alpha$  oder IGF-1 könnten für die hyperkeratotischen Effloreszenzen verantwortlich sein [10].

## Erythema necrolyticum migrans (Glukagonom-Syndrom)

Das Erythema necrolyticum migrans beginnt in den meisten Fällen unspezifisch als juckendes inguinales, genitales oder gluteales Erythem. Im Verlauf kommt es dann

Das histologische Bild ähnelt dem von Zinkmangel- oder Proteinmangel-Syndromen.

Das Erythema necrolyticum migrans kann auch bei Pankreasinsuffizienz, Leberzirrhose und Malabsorptionssyndromen auftreten.

Erhöhte Androgenspiegel spielen bei der Entwicklung einer Hypertrichosis lanuginosa acquisita keine Rolle.

zur zentrifugalen Ausbreitung und Entstehung schmerzhafter anulärer, schuppen-der Erytheme mit randständigen Pusteln und Verkrustungen. Die zentralen Anteile heilen unter Entwicklung einer postinflammatorischen Hyperpigmentierung ab. Gleichzeitig können eine Sekundärinfektion mit Staphylokokken, eine Cheilitis, Glossitis und Vulvitis sowie Nageldystrophien bestehen [11]. Das klinische und das histologische Bild sind dem bei Zinkmangel- oder Proteinmangel-Syndromen durch Malabsorption sehr ähnlich. Zu den histopathologischen Veränderungen zählt eine leichte Hyperplasie der Epidermis mit Abblassung der oberen Anteile, bedingt durch die Vakuolisierung der Keratinozyten. Später zeigen sich eine zunehmende Nekrose der Epidermis sowie eine subkorneale und intraepidermale Spaltbildung. Im dermalen Infiltrat sind neutrophile Granulozyten nachweisbar.

Das Erythema necrolyticum migrans tritt bei circa 70 % der Patienten mit einem Glukagonom-Syndrom auf [12]. Dabei kommt es meist aufgrund eines Glukagon-produzierenden Tumors des Pankreas (Inselzellkarzinom) zu einer massiven Erhöhung der Glukagonspiegel im Plasma. Die Folge ist eine katabole Stoffwechsellage mit erhöhtem Gewichtsverlust, starken Durchfällen sowie eine Glukoseintoleranz. Zusätzlich können sich eine Hypoalbuminämie, eine Anämie, ein Zink- und Aminosäuremangel, venöse Thrombosen und neuropsychiatrische Störungen (Demenz, paranoide Wahnvorstellungen) entwickeln. Nicht in allen Fällen ist die Ursache für das Erythema necrolyticum migrans eine maligne Grunderkrankung. Ähnliche Symptome entstehen auch bei normwertigen Glukagonspiegeln beim Pseudo-Glukagonom-Syndrom, das bei einer Pankreasinsuffizienz, einer alkoholisch bedingten Leberzirrhose oder Malabsorptionssyndromen bedingt durch entzündliche Darmerkrankungen oder eine Zöliakie auftreten kann [13].

Der zugrundeliegende Pathomechanismus für die Entstehung eines Erythema necrolyticum migrans ist nicht abschließend geklärt. Eine Hypothese ist, dass die Kombination aus massiv erhöhten Glukagonwerten mit dem Mangel an Zink, Aminosäuren und freien Fettsäuren für die Hautveränderungen verantwortlich ist [14]. So kann die Normalisierung der Glukagonwerte oder die intravenöse Gabe von Aminosäuren zu einer Besserung der Hautsymptome führen [13]. Mögliche Differenzialdiagnosen sind Intertrigo, seborrhoisches Ekzem, pustulöse Psoriasis, Pemphigus foliaceus und Acrodermatitis enteropathica.

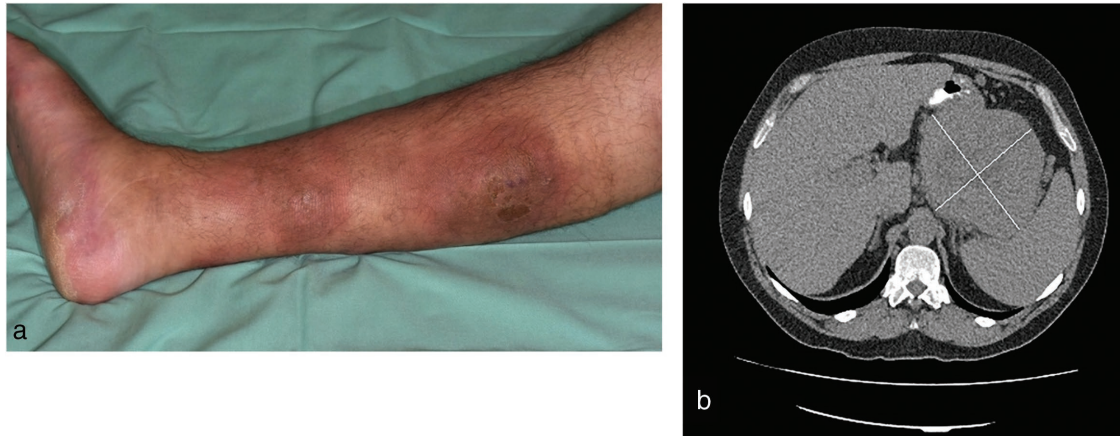
## Hypertrichosis lanuginosa acquisita

Die Hypertrichosis lanuginosa acquisita wurde als paraneoplastisches Syndrom bereits 1865 bei einer Patientin mit Brustkrebs beschrieben [15]. Dabei kommt es zu einem plötzlichen Wachstum feiner, unpigmentierter, Lanugo-artiger Haare im Gesicht mit Trichomegalie der Wimpern. Später kann sich das Haarwachstum auf den Oberkörper und die Extremitäten ausweiten (kraniokaudale Ausbreitung). Betroffen sind zu über 70 % Frauen [16]. Die erworbene Hypertrichose ist häufig mit Adenokarzinomen des Kolons, der Brust, der Lunge und der Niere assoziiert [17]. Die Pathogenese ist bisher nicht geklärt. Eine Differenzialdiagnose der Hypertrichosis lanuginosa acquisita ist das vermehrte Haarwachstum bei Androgen-produzierenden Tumoren (Hirsutismus).

## Pankreatische Pannikulitis

Die pankreatische Pannikulitis ist ein akut auftretendes Krankheitsbild, welches sich durch schmerzhaftes, überwärmtes und gerötetes subkutane Knoten manifestiert [18]. Diese finden sich meist symmetrisch verteilt an den Unterschenkeln, seltener an den Armen, am Rumpf oder an der Glutealregion (Abbildung 2). Begleitend





**Abbildung 2** Pankreatische Pannikulitis mit multiplen roten bis bräunlichen subkutanen Knoten (a) bei Erstdiagnose eines azinären Pankreaszellkarzinoms mit Lebermetastasen (CT-Befund) (b).

tritt häufig Fieber auf. Auch Arthritiden einzelner oder mehrerer Gelenke werden beschrieben, wobei der Symptomkomplex aus Pankreatitis, Pannikulitis und Polyarthritiden als PPP-Syndrom bezeichnet wird [19].

Betroffen sind vorwiegend Männer mit einem mittleren Erkrankungsalter von etwa 61 Jahren [20]. Eine Spindelbiopsie mit Erfassung des subkutanen Festgewebes kann wegweisend für die Diagnosestellung sein: Hierbei stellen sich lobuläre Pannikulitis mit verseifender Nekrose sowie als „Geisterzellen“ bezeichnete kernlose Adipozyten dar.

Die pankreatische Pannikulitis ist häufiger mit Pankreatitiden (akut und chronisch) als mit Pankreaskarzinomen assoziiert. Unter letzteren ist das Azinuszellkarzinom mit knapp 60 % die häufigste Entität [20]. Nachrangig treten auch Inselzellkarzinome, neuroendokrine Pankreaskarzinome, azinäre Zystadenokarzinome sowie extrapancreatische Tumoren auf [21]–[23]. Insgesamt handelt es sich jedoch um ein seltenes Krankheitsbild mit einem Auftreten von 16 % in Patienten mit azinärem Pankreaskarzinom. Bei Manifestation der Pannikulitis sind bereits die Hälfte der Pankreaskarzinome metastatisch fortgeschritten [24]. Als prognostisch ungünstig wird das gleichzeitige Vorliegen einer Polyarthritiden sowie einer Bluteosinophilie (> 500 Eosinophile/ $\mu$ l) gewertet, die zusammen mit der Pannikulitis insbesondere im englischsprachigen Raum als Schmid-Trias bekannt sind [25].

Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist nicht vollständig geklärt. Als ursächlich gelten fokale enzymatische Wirkungen der Pankreasenzyme (unter anderem Lipase, Amylase, Trypsin, Phospholipase), die aus dem erkrankten Pankreas in die Blut- und Lymphzirkulation freigesetzt werden und durch eine direkte Schädigung der Gefäße in das subkutane Fettgewebe gelangen [26]. Dort verursachen sie eine Kolliquationsnekrose mit einer konsekutiven Entzündungsreaktion. Es können Ulzerationen auftreten, aus denen ein zähflüssiges, öliges Exsudat austritt. Neben der Beteiligung des Subkutis können die Nekrosen ebenfalls das periartikuläre, abdominelle sowie intramedulläre Fettgewebe umfassen [27].

Der Verlauf der Erkrankung ist abhängig von der ursächlichen Erkrankung. Insbesondere als paraneoplastische Variante zeigt die Krankheit eine länger andauernde Persistenz und ist insgesamt mit einer schlechten Prognose mit hoher Mortalität von bis zu 74 % vergesellschaftet [20]. Differenzialdiagnostisch müssen weitere Pannikulitiden wie das Erythema nodosum, das Erythema induratum, die Lupuspannikulitis sowie pannikulitische T-Zell-Lymphome ausgeschlossen werden.

Das Vorliegen einer Bluteosinophilie bei einer pankreatischen Pannikulitis gilt als prognostisch ungünstig.

Die enzymatische Wirkung von Pankreasenzymen führt zu Nekrosen im subkutanen und periartikulären Fettgewebe.



## Autoimmunreaktionen als vermuteter Pathomechanismus

### Paraneoplastischer Pemphigus

Aufgrund der heterogenen Hautveränderungen wird die Diagnose eines paraneoplastischen Pemphigus oft erst verzögert gestellt.

Der paraneoplastische Pemphigus wurde erstmals 1990 von Anhalt et al. [28] beschrieben. Das Krankheitsbild ist in fast allen Fällen durch das initiale Auftreten einer schmerzhaften hämorrhagischen Cheilitis und Stomatitis gekennzeichnet (Abbildung 3). Gleichzeitig können Erosionen und Ulzerationen in Oropharynx, Nasopharynx, Ösophagus und an der anogenitalen Schleimhaut auftreten. In über 70 % der Fälle sind auch die Augen betroffen. Im Verlauf entwickeln die Patienten vielgestaltige Hautveränderungen wie Erytheme, Blasen und Plaques, die vor allem an Kopf, Rumpf und Armen entstehen. Histologisch findet sich eine fokale intraepitheliale Akantholyse mit einem bandförmigen lymphohistiozytären Infiltrat. Die direkte Immunfluoreszenz ist durch die intra- und subepidermale Ablagerung von IgG, IgA und C3 charakterisiert. In nahezu allen Fällen treten Autoantikörper gegen Desmoglein 3 auf. Selten werden auch Antikörper gegen Envoplakin, Periplakin, Desmoplakin-1 und -2 und Alpha-2-Makroglobulin-ähnliches Protein 1 nachgewiesen. Basierend auf der Arbeit von Anhalt et al. wurden in den letzten Jahren einige Kriterien definiert, anhand derer die Diagnose eines paraneoplastischen Pemphigus gestellt werden kann (Tabelle 4) [28–30]. Differenzialdiagnostisch sollte an ein Erythema exsudativum multiforme, einen Lichen ruber, Lupus erythematodes oder Pemphigus vulgaris gedacht werden.

Ein paraneoplastischer Pemphigus ist sehr selten. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen, in den circa 500 beschriebenen Fällen in der Literatur lag der Altersgipfel zwischen 45 und 70 Jahren [31]. Zu über 80 % ist der paraneoplastische Pemphigus mit hämatologischen Neoplasien wie Non-Hodgkin-Lymphom, chronisch lymphatischer Leukämie und dem Castleman-Lymphom assoziiert. Es wurden aber auch Fälle von Lungen-, Magen- oder Kolonkarzinomen beschrieben. Aufgrund häufiger Komplikationen wie Sepsis, Blutungen oder respiratorischer Insuffizienz liegt die Mortalitätsrate bei circa 90 % [11, 31].

Die Haut- und Schleimhautveränderungen beim paraneoplastischen Pemphigus entstehen am ehesten durch eine fehlgesteuerte Immunreaktion. Dabei erkennt das Immunsystem Tumorantigene, welche epidermalen Strukturproteinen ähnlich



**Abbildung 3** Cheilitis und Stomatitis bei paraneoplastischem Pemphigus. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. E. Schmidt (Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Lübeck).

**Tabelle 4** Kriterien für das Vorliegen eines paraneoplastischen Pemphigus [28–30].

Kriterien für den Nachweis eines paraneoplastischen Pemphigus
– Stomatitis, Befall der Übergangschleimhäute, polymorphe Hautveränderungen
– Nachweis einer Neoplasie
– Akantholyse in der Histologie
– Ablagerungen von IgG und C3 in der Basalmembran sowie interzellulär
– Autoantikörper gegen Envoplakin, Periplakin, Desmoplakin, Plektin, BP230, $\alpha$ 2-Makroglobulin-like Protein 1, Desmoglein 1, Desmoglein 3 und Desmocollin

Die Effloreszenzen entstehen aufgrund einer Autoimmunreaktion gegen epidermale Strukturproteine.

sind (Plakin-Familie). Durch die Antikörper-Komplement-vermittelte Zytolyse kommt es dann zur Schädigung der Haut und Schleimhäute.

## Erythema gyratum repens

Für das Erythema gyratum repens ist das Auftreten polyzyklischer, girlandenförmiger, parallel verlaufender Erytheme charakteristisch, die sich sehr schnell (bis zu 1 cm pro Tag) über den gesamten Körper ausbreiten. Das Aussehen der Hautveränderungen wird oft mit der Maserung eines Holzstückes verglichen. Gleichzeitig können auch Juckreiz sowie palmoplantare Keratosen bestehen. Die feingewebliche Untersuchung zeigt ein unspezifisches perivaskuläres Infiltrat aus Lymphozyten, Monozyten und eosinophilen Granulozyten. In einem Fallbericht wurde bei einem Patienten mit einem Erythema gyratum repens bei Bronchialkarzinom in der direkten Immunfluoreszenz in der Haut und in der Lunge IgG- und C3-Ablagerungen in der Basalmembran nachgewiesen. Gleichzeitig fanden sich im Serum zirkulierende Anti-Basalmembran-Antikörper [32].

Besonders häufig ist das Erythema gyratum repens mit Bronchialkarzinomen assoziiert.

Das Erythema gyratum repens tritt meist ab dem 60. Lebensjahr auf. Männern sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen [33]. Der erste Fall wurde 1955 bei einer Patientin mit einem metastasierten Adenokarzinom der Brust veröffentlicht [34]. In circa 80 % der Fälle findet sich eine maligne Grunderkrankung. Dabei treten oft Tumorerkrankungen der Lunge (32 %), des Ösophagus (8 %) sowie der Mamma (6 %) auf. In der Literatur wurden aber auch Fälle beschrieben, in denen das Erythema gyratum repens bei einer Tuberkuloseinfektion, einem Sjögren-Syndrom, oder medikamentenassoziiert auftrat [35, 36].

Als ein möglicher Pathomechanismus werden immunologische Mechanismen wie zum Beispiel eine fehlgeleitete Immunantwort gegen Tumorantigene diskutiert. Als Differenzialdiagnosen kommen weitere figurierte Erytheme wie das Erythema annulare centrifugum, das Erythema chronicum migrans oder das Erythema marginatum rheumaticum in Frage.

## Dermatomyositis

Bei der Dermatomyositis handelt es sich um eine erworbene, immunkomplex- oder antikörpervermittelte Autoimmunerkrankung. Sie ist durch das Auftreten von heliotropen Erythemen der oberen Gesichtshälfte, insbesondere der Augenlider, und durch periorale Blässe charakterisiert. Bei circa 70 % der Patienten finden sich livide Infiltrate auf den Streckseiten der Finger (Gottron-Papeln), und es kann sich eine Hyperkeratose der Nagelfalze mit Hämorrhagien entwickeln (Abbildung 4).



**Abbildung 4** Paraneoplastische Dermatomyositis bei Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms. Auftreten von lividen periorbitalen Erythemen und perioraler Blässe (a) mit tiefroten streifigen Erythemen auf den Streckseiten der Finger (Gottron-Papeln) (b).

Es können symmetrische, diskret schuppende, bläulich bis livide Erytheme an den Ellenbogen und Knien (Gottron-Zeichen) auftreten. Zusätzlich leiden die Patienten unter einer ausgeprägten Schwäche der Muskeln vor allem im Bereich des Schulter- und Beckengürtels.

Histologisch ist die Dermatomyositis durch eine vakuolige Degeneration basaler Keratinozyten und ein subepidermales lymphohistiozytäres Infiltrat charakterisiert. Im Muskelgewebe können Nekrosen der quergestreiften Muskulatur nachgewiesen werden. Diagnostisch ist im Serum die deutliche Erhöhung der Kreatinkinase und Aldolase wegweisend. Häufig finden sich auch Myositis-spezifische Autoantikörper (MAA) wie Mi-2, MDAS oder TIF-1. Dabei ist vor allem TIF-1 mit dem Vorliegen einer paraneoplastischen Dermatomyositis assoziiert [37–39].

Bei Frauen tritt eine Dermatomyositis etwas doppelt so häufig auf wie bei Männern. Bei etwa 30 % der Patienten findet sich eine assoziierte interne Neoplasie. Dabei handelt es sich meist um Adenokarzinome der Ovarien, der Brust und der Bronchien sowie von Pankreas, Magen und Kolon. In der Mehrzahl der Fälle wird die Tumordiagnose innerhalb eines Jahres nach dem Auftreten der Dermatomyositis gestellt [40]. Besonders Patienten mit positiven TIF-1-Antikörpern bedürfen einer wiederholten radiologischen Tumorsuche (PET/CT, CT) und regelmäßigen gynäkologischen/urologischen Kontrollen [39].

Die paraneoplastische Form ist häufig mit dem Auftreten von TIF-1-Autoantikörpern assoziiert.

Als Pathogenese der paraneoplastischen Dermatomyositis wird eine durch den Tumor induzierte Autoimmunreaktion ähnlich wie beim paraneoplastischen Pemphigus diskutiert [41, 42]. Differenzialdiagnostisch sollten ein Lupus erythematoses und eine *mixed connective tissue disease* ausgeschlossen werden.

## Sweet-Syndrom

Das Sweet-Syndrom ist durch das akute Auftreten von papulösen oder plaqueförmigen, teils druckdolenten Exanthenen gekennzeichnet. Prädilektionsstellen sind vor allem das Gesicht, der Hals und die oberen Extremitäten (Abbildung 5). Gleichzeitig bestehen bei den Patienten hohes Fieber, Arthralgien und Schwellungen der großen Gelenke sowie eine Konjunktivitis. Laborchemisch finden sich Entzündungszeichen wie ein erhöhtes CRP und eine Leukozytose mit Neutrophilie. Aus diesem Grund wird das Sweet-Syndrom auch als „akute febrile neutrophile Dermatose“ bezeichnet, der charakteristische Symptomenkomplex ist aber häufig unvollständig. Histologisch ist die Epidermis meist unauffällig. Insbesondere dermal findet sich eine Ansammlung neutrophiler Granulozyten mit einem ausgeprägten Papillarkörperödem. Durch das bestehende Ödem entsteht klinisch der Eindruck einer Blasenbildung (Pseudovesikel).

Das Sweet-Syndrom ist häufig mit hämatologischen Neoplasien assoziiert.

Je nach Literatur findet sich bei bis zu 25 % der Patienten mit Sweet-Syndrom eine zugrundeliegende maligne Erkrankung. Am häufigsten ist dabei die Assoziation mit hämatologischen Neoplasien wie der akuten myeloischen Leukämie (42 %). Eher selten finden sich solide Tumoren [43].



**Abbildung 5** Sweet-Syndrom bei Erstdiagnose einer akuten myeloischen Leukämie. Rötliche Papeln und Plaques am oberen Schultergürtel (a) und Arm (b).



In einem Fallbericht mit sechs Patienten wurde berichtet, dass bei der paraneoplastischen Form vermehrt Anämien oder Thrombozytopenien auftraten, die Neutrophilen waren meist normwertig. Auch die Läsionen waren in diesen Fällen häufiger blasenbildend oder ulzerierend und eher an der Mundschleimhaut lokalisiert [44].

Als Pathogenese wird die Freisetzung oder Induktion leukozytotroper Zytokine diskutiert. Hierdurch werden polymorphkernige Granulozyten aus dem Knochenmark mobilisiert und in die Dermis attrahiert. Diese Hypothese wird dadurch unterstützt, dass auch durch die Therapie mit GM-CSF bei myelodysplastischen Syndromen als Nebenwirkungen sukkulente erythematöse Plaques wie beim Sweet-Syndrom auftreten können [45].

## Zusammenfassung

Neoplasien der inneren Organe können sich direkt durch kutane Metastasen oder indirekt durch paraneoplastische Syndrome sowie weitere Hautveränderungen, wie zum Beispiel eine Erythrodermie, äußern. Die Wahrscheinlichkeit einer möglichen Tumorassoziation ist bei den einzelnen Symptomen dabei sehr unterschiedlich. In der Praxis ist das Erkennen einer möglichen tumorassoziierten Dermatose vor allem deswegen von Bedeutung, da diese in vielen Fällen zur Erstdiagnose der malignen Grunderkrankung führen kann und so eine frühzeitige Behandlung der Krebserkrankung ermöglicht wird.

## Literatur

- 1 Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(9): 838–54.
- 2 Curth HO. Skin lesions and internal carcinoma In: Andrade R, Gumport SL, Popkin GL et al. (eds.): *Cancer of the skin*. Philadelphia: WB Saunders, 1976: 1308–9.
- 3 Krawczyk M, Mykała-Cieśła J, Kołodziej-Jaskuła A. Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome. Case reports and review of literature. *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119: 180.
- 4 Kleikamp S, Böhm M, Frosch P et al. Acanthosis nigricans, papillomatosis mucosae and “tripe palms” in a patient with metastasized gastric carcinoma. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(21): 1209–13.
- 5 Silva JA, Mesquita Kde C, Igreja AC et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol* 2013; 88(1): 9–22.
- 6 Ellis DL, Kafka SP, Chow JC et al. Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trélat, and multiple acrochordons. A possible role for alpha-transforming growth factor in cutaneous paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1987; 317(25): 1582–7.
- 7 Koyama S, Ikeda K, Sato M et al. Transforming growth factor-alpha (TGF alpha)-producing gastric carcinoma with acanthosis nigricans: an endocrine effect of TGF alpha in the pathogenesis of cutaneous paraneoplastic syndrome and epithelial hyperplasia of the esophagus. *J Gastroenterol* 1997; 32(1): 71–7.
- 8 Stone SP, Buescher LS. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clin Dermatol* 2005; 23(3): 301–6.
- 9 Bolognia JL, Brewer YP, Cooper DL. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). An analytic review. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70(4): 269–80.
- 10 Khachemoune A, Yalamanchili R, Rodriguez C. Bazex syndrome (paraneoplastic acrokeratosis). *Cutis* 2004; 74(5): 289–92.
- 11 Khoschbin T, Löser C, Dippel E. Paraneoplastic skin diseases. *Internist* 2019; 60(8): 775–82.
- 12 Lobo I, Carvalho A, Amaral C et al. Glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema. *Int J Dermatol* 2010; 49(1): 24–9.

## Korrespondenzanschrift

Priv.-Doz. Dr. med. Evelyn Gaffal  
Hautklinik  
Universitätsklinikum Magdeburg  
Leipziger Straße 44  
39120 Magdeburg  
E-Mail: evelyn.gaffal@med.ovgu.de

- 13 Eldor R, Glaser B, Fraenkel M et al. Glucagonoma and the glucagonoma syndrome – cumulative experience with an elusive endocrine tumour. *Clin Endocrinol* 2011; 74(5): 593–8.
- 14 Compton NL, Chien AJ. A rare but revealing sign: necrolytic migratory erythema. *Am J Med* 2013; 126(5): 387–9.
- 15 Turner M. Case of a woman whose face and body in two or three weeks' time became covered with a thick crop of short and white downy hair. *Med Time Gaz* 1865; 2: 507.
- 16 Hovenden AL. Acquired hypertrichosis lanuginosa associated with malignancy. *Arch Intern Med* 1987; 147(11): 2013–8.
- 17 Vulink AJ, ten Bokkel Huinink D. Acquired hypertrichosis lanuginosa: a rare cutaneous paraneoplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1625.
- 18 Chiari H (1883) Über die sogenannte Fettnekrose. *Prag Med Wochenschr* 8: 285–6.
- 19 Garcia-Romero D, Vanaclocha F. Pancreatic panniculitis. *Dermatol Clin* 2008; 26: 465–70.
- 20 Arbeláez-Cortés A, Vanegas-García AL, Restrepo-Escobar M et al. Polyarthritits and pancreatic panniculitis associated with pancreatic carcinoma: review of the literature. *J Clin Rheumatol* 2014; 20(8): 433–6.
- 21 Preiss JC, Faiss S, Loddenkemper C et al. Pancreatic panniculitis in an 88-year-old man with neuroendocrine carcinoma. *Digestion* 2002; 66: 193–6.
- 22 Beltraminelli HS, Buechner SA, Häusermann P. Pancreatic panniculitis in a patient with an acinar cell cystadenocarcinoma of the pancreas. *Dermatology* 2004; 208: 265–7.
- 23 Corazza M, Salmi R, Strumia R. Pancreatic panniculitis as a first sign of liver carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2003; 83(3): 230–1.
- 24 Klimstra DS, Heffess CS, Oertel JE et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas. A clinicopathologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 1992; 16(9): 815–37.
- 25 Schmid M. The syndrome of metastasizing, exocrine pancreas adenoma with secretory activity. *Z Klin Med* 1957; 154: 439–55.
- 26 Shbeeb MI, Duffy J, Bjornsson J et al. Subcutaneous fat necrosis and polyarthritits associated with pancreatic disease. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1922–5.
- 27 Braun A, Franke I, Tüting T et al. Pankreatische Pannikulitits mit Polyarthritits (PPP-Syndrom). *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17(5): 546–8.
- 28 Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 1729–35.
- 29 Kim JH, Kim SC. Paraneoplastic pemphigus: paraneoplastic autoimmune disease of the skin and mucosa. *Front Immunol* 2019; 4: 10: 1259.
- 30 Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet* 2019; 7; 394(10201): 882–94.
- 31 Vassileva S, Drenovska K, Manuelyan K. Autoimmune blistering dermatoses as systemic diseases. *Clin Dermatol* 2014; 32(3): 364–75.
- 32 Caux F, Lebbe C, Thomine E et al. Erythema gyratum repens. A case studied with immunofluorescence, immunoelectron microscopy and immunohistochemistry. *Br J Dermatol* 1994; 131(1): 102–7.
- 33 Eubanks LE, McBurney E, Reed R. Erythema gyratum repens. *Am J Med Sci* 2001; 321(5): 302–5.
- 34 Gammel JA. Erythema gyratum repens; skin manifestations in patient with carcinoma of breast. *AMA Arch Derm Syphilol* 1952; 66(4): 494–505.
- 35 Matsumura T, Kumakiri M, Sato-Matsumura KC et al. Erythema gyratum repens-like eruption in a patient with Sjogren syndrome. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 327.
- 36 Günter R, Nasser S, Hinrichsen H et al. Erythema gyratum repens: drug reaction following azathioprine administration in a patient with type I autoimmune hepatitis. *Med Klin (Munich)* 2002; 97: 414–7.
- 37 Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3682–9.
- 38 Chinoy H, Fertig N, Oddis CV et al. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1345–9.
- 39 Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguas E, Grau-Junyent JM et al. Malignancy and myositis: novel autoantibodies and new insights. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 627–32.

- 40 Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357: 96–100.
- 41 Bowen GM, Peters NT, Fivenson DP et al. Lichenoid dermatitis in paraneoplastic pemphigus: a pathogenetic trigger for epitope spreading? *Arch Dermatol* 2000; 136: 652–6.
- 42 Chan LS. Epitope spreading in paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2000; 136: 663–4.
- 43 Cohen PR, Holder WR, Tucker SB et al. Sweet syndrome in patients with solid tumors. *Cancer* 1993; 72: 2723–31.
- 44 Cohen PR, Kurzrock R. Chronic myelogenous leukemia and Sweet syndrome. *A J Hematol* 1989; 32: 134–7.
- 45 Suzuki Y, Kuroda K, Kojima T et al. Unusual cutaneous manifestations of myelodysplastic syndrome. *Br J Dermatol* 1995; 133: 483–6.

## [CME-Questions/ Lernerfolgskontrolle]

1. Welche Aussage trifft auf kutane Paraneoplasien am ehesten zu?

- a) Paraneoplasien treten nie im Zusammenhang mit hämatologischen Neoplasien auf.
- b) Das Auftreten einer Paraneoplasie kann einer Tumorerkrankung zeitlich vorausgehen.
- c) Die Behandlung der Tumorerkrankung führt nie zur Regredienz der kutanen, paraneoplastischen Erscheinungen.
- d) Immunreaktionen spielen in der Vermittlung paraneoplastischer Geschehen keine ursächliche Rolle.
- e) Metastasen der Haut werden zu den kutanen Paraneoplasien gezählt.

2. Anteilsweise treten kutane Paraneoplasien am wenigsten häufig auf bei ...

- a) Krebserkrankungen der Lunge.
- b) Krebserkrankungen des Gastrointestinaltrakts.
- c) Krebserkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane.
- d) Krebserkrankungen der Blase und abführenden Harnwege.
- e) Hämatologischen Neoplasien.

3. Welche Aussage zum Bazex-Syndrom tritt am ehesten zu?

- a) Klassischerweise treten eruptiv multiple, stark juckende seborrhoischen Keratosen auf.
- b) Solide Tumoren sind selten ursächlich für das Auftreten eines Bazex-Syndroms.
- c) In über 75 % der Fälle besteht gleichzeitig ein Befall des Nagelbetts mit Onychodystrophie.
- d) Bei Männern wird das Bazex-Syndrom fast nie beobachtet.

- e) Bei Erosionen und/oder Ulzerationen in Oropharynx, Nasopharynx, Ösophagus und an der anogenitalen Schleimhaut sollte differenzialdiagnostisch das Bazex-Syndrom unbedingt in Betracht gezogen werden.

4. Welche Aussage zum paraneoplastischen Pemphigus trifft am ehesten zu?

- a) Typisch ist das plötzliche Wachstum feiner, unpigmentierter lanugoartiger Haare im Gesicht mit Trichomegalie der Wimpern.
- b) Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer.
- c) Ein Befall der Augen tritt in der Minderheit aller Fälle auf.
- d) Ein Erythema exsudativum multiforme sollte differenzialdiagnostisch unbedingt bedacht werden.
- e) Die Immunreaktion richtet sich in aller Regel gegen hemidesmosomale Antigene wie Typ-XVII-Kollagen.

5. Bei welcher der unten genannten Paraneoplasien finden sich histomorphologisch „Geisterzellen“?

- a) Acanthosis nigricans maligna
- b) Paraneoplastische Akrokeratose
- c) Erythema necrolyticum migrans
- d) Sweet-Syndrom
- e) Pankreatische Pannikulitis

6. Welche Tumoren sind am wenigsten häufig mit einer Dermatomyositis vergesellschaftet?

- a) Ovarialkarzinome
- b) Bronchialkarzinome
- c) Glioblastome

- d) Pankreaskarzinome
- e) Kolonkarzinome

7. Welche klinische Differenzialdiagnose sollte am ehesten bei einem Erythema necrolyticum migrans in Betracht gezogen werden?

- a) Acne vulgaris
- b) Lupuspannikulitis
- c) Erythema induratum
- d) Pustulöse Psoriasis
- e) Vitiligo

8. Welche der folgenden Aussagen trifft am ehesten in Bezug auf die Acanthosis nigricans maligna zu?

- a) Betroffen sind vor allem Patienten vor dem 40. Lebensjahr.
- b) In bis zu 90 % der Fälle liegt der Paraneoplasie eine hämatologische Tumorerkrankung zugrunde.
- c) Die mittlere Überlebenszeit nach dem Auftreten einer Acanthosis nigricans maligna beträgt durchschnittlich mehr als zehn Jahre.
- d) Eine Rolle von zirkulierenden Anti-Basalmembran-Antikörpern wird in der Pathogenese der Erkrankung diskutiert.
- e) Differenzialdiagnostisch existiert eine benigne Variante, die mit Adipositas oder Diabetes mellitus assoziiert sein kann.

9. Die sogenannte Schmid-Trias umfasst ...

- a) Polyarthrit, Bluteosinophilie, Pannikulitis
- b) Panzytopenie, Abdominalschmerz, Pannikulitis
- c) Erhöhung der Leberenzyme/ De-Ritis-Quotient > 1, Alopezie, Pannikulitis



- d) Sturzsenkung, Fieber, Pannikulitis
- e) Flush, Hyponatriämie, Pannikulitis

---

**10. Was ist am ehesten bei einem Glukagonom-Syndrom zu erwarten?**

- a) Gewichtsverlust
- b) Obstipation
- c) Dyspnoe
- d) Blutungsneigung
- e) Arthralgien

---

Liebe Leserinnen und Leser,  
der Einsendeschluss an die DDA für diese Ausgabe ist der 13. Juli 2020.  
Die richtige Lösung zum Thema „Multiple Chemikaliensensibilität (MCS) - Ein Leitfaden für Dermatologinnen und Dermatologen zum Umgang mit den Betroffenen“ in Heft 2 (Februar 2020) ist: (1e, 2d, 3e, 4c, 5d, 6b, 7d, 8a, 9b, 10b).

Bitte verwenden Sie für Ihre Einsendung das aktuelle Formblatt auf der folgenden Seite oder geben Sie Ihre Lösung online unter <http://jddg.akademie-dda.de> ein.

---

# ZEIG'S ALLEN!

metex® PEN 7,5 mg / 10 mg / 12,5 mg / 15 mg / 17,5 mg / 20 mg / 22,5 mg / 25 mg/ 27,5 mg / 30 mg Injektionslösung im Fertigpen. **Wirkstoff:** Methotrexat-Dinatrium. **Zusammensetzung:** 1 Fertigpen mit 0,15 ml/0,20 ml/0,25 ml/0,30 ml/0,35 ml/0,40 ml/0,45 ml/0,50 ml/0,55 ml/0,60 ml Lösung enthält 7,5 mg/10 mg/12,5 mg/15 mg/17,5 mg/20 mg/22,5 mg/25 mg/27,5 mg/30 mg Methotrexat. **Sonstige Bestandteile:** Natriumchlorid, Natriumhydroxid-Lösung 5%, Salzsäure 0,37%, Wasser für Injektionszwecke.

**Anwendungsgebiete:** Aktive rheumatoide Arthritis bei erwachsenen Patienten; polyarthritische Formen von schwerer aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend war; mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris bei erwachsenen Patienten, die für systemische Therapieformen in Frage kommen, sowie schwere Psoriasis arthropathica bei Erwachsenen; leichter bis mittelschwerer Morbus Crohn, entweder allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden bei Erwachsenen, die auf Thiopurine nicht ansprechen oder diese nicht vertragen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Methotrexat oder einen der sonstigen Bestandteile; schwere Leberfunktionsstörungen; Alkoholabusus; schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 30ml/min); vorbestehende Blutbildveränderungen wie Knochenmarkshypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie; schwere, akute oder chronische Infektionen wie Tuberkulose, HIV oder andere Immundefizienzsyndrome; Ulzera der Mundhöhle und bekannte Ulzera des Magen-Darm-Traktes; Schwangerschaft, Stillzeit; gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen. **Warnhinweis:** metex PEN (Methotrexat) darf zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis, Psoriasis arthropathica und Morbus Crohn nur einmal wöchentlich angewendet werden. Eine fehlerhafte Dosierung von metex PEN kann zu schwerwiegenden, einschließlich tödlich verlaufenden Nebenwirkungen, führen. **Nebenwirkungen:** Wichtigste Nebenwirkungen sind Beeinträchtigung des hämatopoetischen Systems und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Auftreten und Schweregrad hängen von Dosierung und Häufigkeit der Anwendung ab. Da es auch bei niedrigerer Dosierung zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann, ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich. **Infektionen:** Gelegentlich: Pharyngitis. **Selten:** Infektionen einschließl. Reaktivierung inaktiver chronischer Infektionen, Sepsis, Konjunktivitis. **Neubildungen:** Sehr selten: Lymphom. **Blut, Lymphsystem:** Häufig: Leukozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie. Gelegentlich: Panzytopenie. **Sehr selten:** Agranulozytose, schwere Verläufe von Knochenmarkdepression, lymphoproliferative Erkrankungen, Eosinophilie (Häufigkeit nicht bekannt). **Immunsystem:** **Selten:** Allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, Hypogammaglobulinämie. **Stoffwechsel, Ernährung:** Gelegentlich: Manifestation eines Diabetes mellitus. **Psychiatrisch:** Gelegentlich: Depressionen, Verwirrtheit. **Selten:** Stimmungsschwankungen. **Nervensystem:** Häufig: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Verschlafenheit. Gelegentlich: Schwindel. **Sehr selten:** Schmerzen, Muskelschwäche oder Parästhesie/ Hypoästhesie, Geschmacksveränderungen (metallischer Geschmack), Krampfanfälle, Meningismus, akute aseptische Meningitis, Lähmungen, Enzephalopathie/ Leukenzephalopathie (Häufigkeit nicht bekannt). **Augen:** **Selten:** Sehstörungen. **Sehr selten:** Sehverschlechterung, Retinopathie. **Häufig:** Perikarditis, Perikarderguss, Perikardtamponade. **Gefäße:** **Selten:** Hypotonie, thromboembolische Ereignisse. **Atemwege, Brustraum, Mediastinum:** Häufig: Pneumonie, interstitielle Alveolitis/Pneumonitis, oft verbunden mit Eosinophilie. Symptome, die auf potenziell schwere Lungenschädigungen (interstitielle Pneumonitis) hinweisen: trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit, Fieber. **Selten:** Lungenfibrose, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, Kurzatmigkeit, Asthma bronchiale, Pleuraerguss, Epistaxis, pulmonale alveoläre Blutung (Häufigkeit nicht bekannt). **Gastrointestinaltrakt:** **Sehr häufig:** Stomatitis, Dyspepsie, Übelkeit, Appetitlosigkeit, abdominale Schmerzen. Häufig: Ulzerationen der Mundschleimhaut, Diarrhö. Gelegentlich: Ulzerationen und Blutungen des Magen-Darm-Traktes, Enteritis, Erbrechen, Pankreatitis. **Selten:** Gingivitis. **Sehr selten:** Hämatemesis, Hämatorrhö, toxisches Megakolon. **Leber, Galle:** **Sehr häufig:** Abnorme Leberfunktionswerte (ALAT, ASAT, alkalische Phosphatase und Bilirubin erhöht). Gelegentlich: Leberzirrhose, Leberfibrose, Leberverfettung, Verminderung von Serumalbumin. **Selten:** Akute Hepatitis. **Sehr selten:** Leberversagen. **Haut, Unterhaut:** Häufig: Exantheme, Erytheme, Pruritus. Gelegentlich: Photosensibilität, Haarausfall, Zunahme von Rheumaknoten, Hautulzera, Herpes Zoster, Vaskulitis, herpetiforme Hauteruptionen, Urtikaria. **Selten:** Verstärkte Pigmentierung, Akne, Pityriasis, Ektymose, allergische Vaskulitis. **Sehr selten:** Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), verstärkte Pigmentierung der Nägel, akute Paronychie, Furunkulose, Teleangiektasie, Exfoliation der Haut/ exfoliative Dermatitis (Häufigkeit nicht bekannt). **Skelettmuskulatur, Bindegewebe, Knochen:** Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Osteoporose. **Selten:** Stressfraktur, Osteonekrose des Kiefers, sekundär zu lymphoproliferativen Erkrankungen (Häufigkeit nicht bekannt). **Niere, Harnwege:** Gelegentlich: Entzündungen und Ulzerationen der Harnblase, Nierenfunktionsstörungen, Miktionsstörungen. **Selten:** Niereninsuffizienz, Oligurie, Anurie, Elektrolytstörungen, Proteinurie. **Häufigkeit nicht bekannt:** **Geschlechtsorgane, Brustdrüsen:** Gelegentlich: Entzündungen und Ulzerationen der Vagina. **Sehr selten:** Libidoverlust, Impotenz, Gynäkomastie, Oligospermie, Menstruationsstörungen, vaginaler Ausfluss. **Allgemein, Verabreichungsart:** **Selten:** Fieber, Wundheilungsstörungen, Asthenie, Nekrose an der Injektionsstelle, Ödem (Häufigkeit nicht bekannt), Subkutane Anwendung von MTX ist lokal gut verträglich; nur leichte örtliche Hautreaktionen wie Brennen, Erythem, Schwellung, Verfärbung, Pruritus, starker Juckreiz, Schmerzen, die im Laufe der Behandlung abnehmen. **Verschreibungspflichtig.** medac GmbH, Theaterstr. 6, 22880 Wedel, Deutschland. Stand November 2021



- ▶ Exklusive MTX-Zulassung für die mittelschwere Psoriasis
  - ▶ Kleinstes Injektionsvolumen (50 mg/ml)
  - ▶ Qualität made in Germany
- bewährt | einfach | sicher**

**metex**<sup>®</sup> PEN

medac