

Innere Medizin 2023 · 64:805–809
<https://doi.org/10.1007/s00108-023-01517-x>
Angenommen: 28. März 2023
Online publiziert: 30. Mai 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Redaktion

H. Haller, Hannover (Schriftleitung)
B. Salzberger, Regensburg
C.C. Sieber, Nürnberg



Therapiealternativen bei amyopathischer MDA5-positiver Dermatomyositis

Falk Schumacher^{1,3} · Maximilian Wollsching-Strobel^{2,3} · Doreen Kroppen^{2,3} · Sarah Bettina Schwarz^{2,3} · Johannes Strunk¹ · Wolfram Windisch^{2,3} · Melanie Berger^{2,3}

¹ Klinik für Rheumatologie, Krankenhaus Porz am Rhein gGmbH, Köln, Deutschland

² Lungenklinik Merheim, Kliniken der Stadt Köln GmbH, Köln, Deutschland

³ Department Humanmedizin, Universität Witten/Herdecke, Witten, Deutschland

Zusammenfassung

Wir berichten über den Fall eines atypischen Therapieverlaufs bei amyopathischer MDA5-Antikörper-positiver Dermatomyositis mit Lungenbeteiligung. Aufgrund der schlechten Prognose erfolgte initial neben der Gabe von Prednisolon die frühzeitige Therapie mit Cyclophosphamid, gefolgt von Rituximab. Aufgrund des Therapieversagens erfolgte die Umstellung der Basistherapie auf Mycophenolat-Mofetil. Hierunter zeigte sich ein überraschend rascher positiver Verlauf bezüglich der Lungenveränderungen, der Hautveränderungen und der allgemeinen Krankheitsaktivität.

Schlüsselwörter

Interdisziplinär · Idiopathische inflammatorische Myopathie · Interstitielle Lungenveränderungen · Cyclophosphamid · Mycophenolat-Mofetil

Anamnese

Im November 2020 erfolgte die erstmalige Vorstellung einer 50-jährigen Patientin. Vorbekannt war ein effektiv therapierter Morbus Basedow und eine rezidivierende AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (AVNRT) mit klinisch erfolgreicher Ablation. Die Patientin gab an, nie geraucht zu haben.

Befund

Seit 8 Wochen bestanden rasch progrediente Hautveränderungen im Sinne eines Erythems im Bereich des Dekolletés mit Juckreiz, rötlich-lividen Hautveränderungen im Bereich der Streck-/und Beugeseiten mehrerer Finger sowie papulösen Veränderungen der Handinnenflächen (Abb. 1, 2 und 3). Klinisch zeigten sich orale Aphthen, Arthralgien der Handgelenke beidseits, rezidivierendes Fieber bis 39°C und ein ungewollter Gewichtsver-

lust von 5 kg in 6 Wochen sowie eine neu aufgetretene Belastungsdyspnoe.

Diagnose

Laborchemisch bestanden keine relevant erhöhten Entzündungszeichen und normale Werte der Kreatinkinasen (CK). Es erfolgte eine umfangreiche Diagnostik ohne Hinweis auf eine infektiöse oder maligne Genese der Symptomatik. Initial zeigten sich in der Computertomographie (CT) des Thorax beginnende subpleural, peribronchial und basal betonte Konsolidierungen (Abb. 4). Lungenfunktionell zeigten sich eine restriktive Ventilationsstörung und eine Diffusionsstörung (Tab. 1). In der erweiterten Labordiagnostik ergaben sich der Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA) mit einem Titer von 1:100, positive Anti-Ro-52-Antikörper sowie gegen das Melanom-Differenzierungsantigen 5 gerichtete Antikörper (Anti-MDA5-Antikörper). Hinweise auf ein Sjögren-Syn-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



Abb. 1 ▲ Hautveränderungen des Dekolletés (V-Zeichen), zervikal (Schal-Zeichen) und der Oberlider/periorbital (heliotropes Exanthem)



Abb. 2 ▲ Hautveränderungen der Beugeseiten mehrerer Finger vor der Therapie mit MMF



Abb. 3 ▲ Ulzera der Streckseiten mehrerer Finger vor der Therapie mit MMF



Abb. 4 ▲ CT-Thorax mit geringen subpleural, peribronchial und basal betonten Konsolidierungen bei Symptombeginn



Abb. 5 ▲ CT-Thorax mit progredienten Konsolidierungen 8 Monate nach Symptombeginn und vor der Therapie mit Mycophenolat-Mofetil (MMF)



Abb. 6 ▲ Regrediente Hautveränderungen der Beugeseiten nach Therapie mit Mycophenolat-Mofetil (MMF)



Abb. 7 ▲ Regrediente Hautveränderungen der Streckseiten nach Therapie mit Mycophenolat-Mofetil (MMF)



Abb. 8 ▲ CT-Thorax mit regredienten Konsolidierungen unter 8-monatiger Therapie mit Mycophenolat-Mofetil (MMF)

drom wie eine Sicca-Symptomatik oder ein positiver Schirmer-Test bestanden zu diesem Zeitpunkt nicht. Wir stellten die Diagnose einer amyopathischen MDA5-positiven Dermatomyositis.

Therapie und Verlauf

Es erfolgte eine Therapie mit Prednisolon (1 mg/kgKG) und Azathioprin

(150 mg/Tag) über 4 Monate. Unter der Prednisolon-Reduktion bis 20 mg/Tag zeigten sich rezidivierende Gottron-Papeln, ein erneutes heliotropes Exanthem sowie eine beginnende Muskelschwäche der proximalen Extremitäten. Bei klinisch deutlich progredienter Belastungsdyspnoe und auskultatorischem Knisterrasseln zeigten sich im CT-Thorax ebenfalls progrediente Konsolidierungen, sodass eine Therapie mit Cyclophosphamid (dreimalige Gabe von 1000 mg) erfolgte (Abb. 5). Die geplante Gabe von 6 Infusionen à 1000 mg Cyclophosphamid wurde aufgrund der rasch progredienten Verschlechterung der

Tab. 1 Verlauf der Lungenfunktionsparameter								
	FVCex	TLC	FEV1/FVC	FEV1	TGV	RV	TLco	Kco
11/2020 (A)	2,5l (66%)	4,5l (83%)	77% (89%)	–	–	1,8l (96%)	–	–
01/2022 (B)	2,5l (66%)	4,1l (76%)	75% (95%)	1,9l (64%)	2,2l (79%)	1,6l (85%)	47%	76%
03/2022 (C)	2,7l (72%)	4,1l (76%)	77% (97%)	2,1l (70%)	2,3l (81%)	1,4l (74%)	50%	73%
06/2022 (D)	2,8l (74%)	5,0l (91%)	77% (97%)	2,2l (74%)	3,2l (111%)	2,1l (110%)	56%	77%

FVCex forcierte expiratorische Vitalkapazität, TLC totale Lungenkapazität, FEV1 Einsekundenkapazität, TGV thorakales Gasvolumen, RV Residualvolumen, TLco Kohlenmonoxid-Transferfaktor, Diffusionskapazität Kco Transferkoeffizient

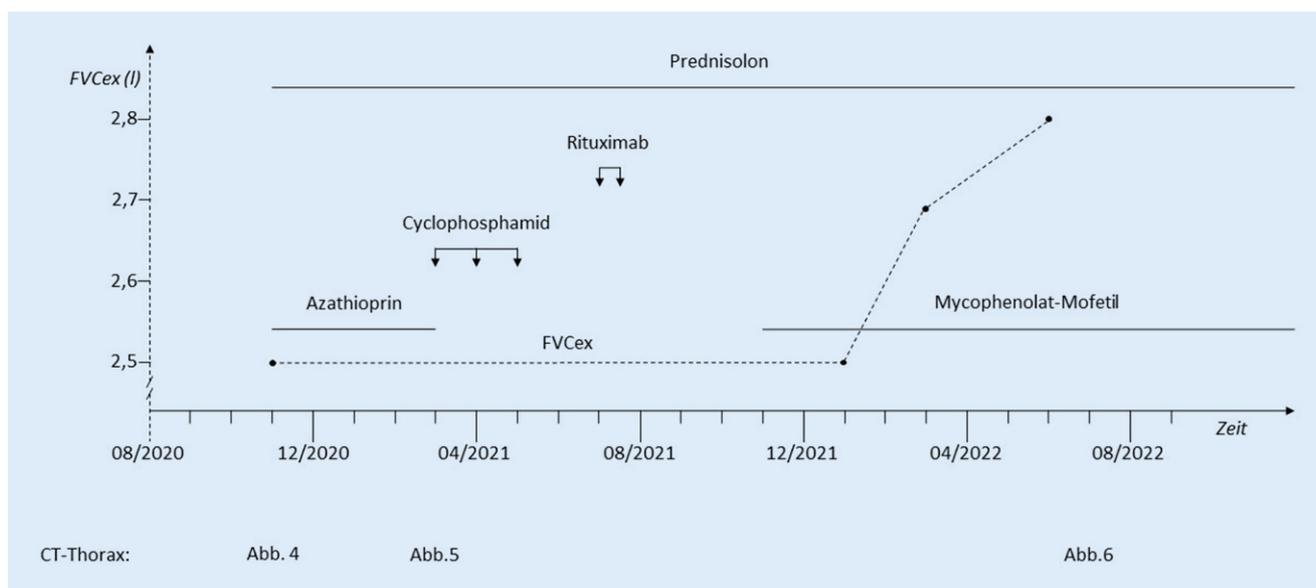


Abb. 9 ▲ Zeitlicher Verlauf der Diagnostik (CT-Thorax und Lungenfunktion) und Therapie (FVCex forcierte expiratorische Vitalkapazität)

respiratorischen und kutanen Manifestationen somit zugunsten eines Wechsels der Therapiestrategie unterbrochen. Bei einem Therapieversagen von Cyclophosphamid und weiter progredienter Lungenbeteiligung in der CT nach 4 Monaten erfolgte eine zweimalige Gabe von 1000 mg Rituximab (im Abstand von 2 Wochen). Nach einem weiteren Intervall von 4 Monaten war keine Prednisolon-Reduktion unter eine Tagesdosis von 30 mg möglich. Es erfolgte bei weiter progredienter Belastungsdyspnoe eine Umstellung der Basistherapie auf Mycophenolat-Mofetil (MMF), 2 g/Tag.

Erstmalig war es nach 3 Monaten unter der Therapie mit MMF zu einer klinischen Besserung gekommen. Sowohl die Hautveränderungen als auch die Arthralgien/Myalgien und die Belastungsdyspnoe zeigten sich deutlich gebessert (Abb. 6

und 7). Zu Fieberschüben ist es nicht mehr gekommen. Nach 5 Monaten war eine Dosisreduktion der Prednisolon-Therapie auf 7,5 mg/Tag möglich.

In der Computertomographie (CT) des Thorax zeigte sich nach 8 Monaten Therapie mit MMF eine Größenregredienz der subpleural, peribronchial und basal betonten Konsolidierungen (Abb. 8). Lungenfunktionell zeigte sich im Verlauf von 6 Monaten eine Besserung der restriktiven Ventilationsstörung sowie der Diffusionsstörung (Tab. 1). Somit konnte ein positiver Verlauf unter MMF bei therapierefraktärer MDA5-assoziiierter Dermatomyositis mit rasch progredienter Lungenbeteiligung gezeigt werden (Abb. 9).

Diskussion

Die interstitiellen Lungenveränderungen bei amyopathischer MDA5-Antikörper-positiver Dermatomyositis bestimmen maßgeblich die Morbidität und die Mortalität dieser Patientengruppe [1]. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die Evidenz zur Etablierung von Handlungsempfehlungen begrenzt. Die in der Literatur beschriebene 6-Monats-Überlebensrate liegt bei 40% [2]. Aufgrund der hohen Mortalität wird häufig auch eine aggressive Kombination von immunmodulierenden Therapien eingesetzt [1]. Die Therapie mit MMF in Kombination mit Prednisolon tritt somit bei den Therapieoptionen häufig in den Hintergrund. Einige Fallberichte beschreiben eine Verbesserung der interstitiellen Lungenveränderungen unter der Therapie mit Rituximab nach Versagen anderer

immunsuppressiver Therapien wie Cyclophosphamid [3, 4]. Dieser Verlauf ließ sich in unserem Fall nicht bestätigen. Der positive Effekt der Therapie mit MMF konnte allerdings in anderen Fallberichten auch in der Erstlinientherapie bestätigt werden [5].

In der Literatur konnte ein positiver Nutzen eines kombinierten Therapieschemas aus hoch dosierten systemischen Glukokortikoiden und anderen Immunsuppressiva wie Calcineurin-Inhibitoren und/oder Cyclophosphamid gezeigt werden [6]. In dem von uns berichteten Fall wurde zum Zeitpunkt der Therapie mit Cyclophosphamid von einer Ergänzung der Therapie um einen Calcineurin-Inhibitor aufgrund der möglichen unerwünschten Nebenwirkung einer zeitgleichen Medikation und der bestehenden Therapiealternativen vorerst abgesehen.

In unserem Fall erfolgte eine sequenzielle Therapie. Dennoch wäre auch ein verzögertes Therapieansprechen auf Rituximab und somit eventuell auch eine synergistische Wirkung von Rituximab und MMF möglich. [7].

Auch wenn die Literatur weitere vielversprechende Therapieoption mit neuen Substanzen wie JAK-Inhibitoren (z. B. Tofacitinib) bietet [8], sollte MMF in die Entscheidung des individualisierten Therapie-regimes von Patienten mit MDA5-positiver Dermatomyositis mit Lungenbeteiligung eingeschlossen werden.

Fazit für die Praxis

Mycophenolat-Mofetil stellt eine relevante Therapiealternative bei therapierefraktärer amyopathischer MDA5-positiver Dermatomyositis mit Lungenbeteiligung dar.

Korrespondenzadresse

Falk Schumacher

Klinik für Rheumatologie, Krankenhaus Porz am Rhein gGmbH
Urbacher Weg 19, 51149 Köln, Deutschland
f.schumacher@khporz.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Treatment alternatives for amyopathic MDA5-positive dermatomyositis

We report a case of an atypical course of therapy in amyopathic MDA5-antibody-positive dermatomyositis with interstitial lung disease. Due to the poor prognosis, early therapy with cyclophosphamide followed by rituximab was carried out initially in addition to the administration of prednisolone. Due to therapy failure, treatment was switched to mycophenolate mofetil. This showed a surprisingly rapid positive course in terms of interstitial lung disease, skin manifestation, and general disease activity.

Keywords

Interdisciplinary · Idiopathic inflammatory myopathy · Interstitial lung disease · Cyclophosphamide · Mycophenolate mofetil

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Schumacher, M. Wollsching-Strobel, D. Kroppen, S.B. Schwarz, J. Strunk, W. Windisch und M. Berger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patient/-innen zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern/Vertreterinnen eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J et al (2021) Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers* 7(1):86. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00321-x>
2. Ye S, Chen X, Lu X et al (2007) Adult clinically amyopathic dermatomyositis with rapid progressive interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *Clin Rheumatol* 26(10):1647–1654. <https://doi.org/10.1007/s10067-007-0562-9>
3. Koichi Y, Aya Y, Megumi U et al (2017) A case of anti-MDA5-positive rapidly progressive interstitial lung disease in a patient with clinically amyopathic dermatomyositis ameliorated by rituximab, in addition to standard immunosuppressive treatment. *Mod Rheumatol* 27(3):536–540. <https://doi.org/10.3109/14397595.2015.1014140>
4. So H, Wong VTL, Lao VWN, Pang HT, Yip RML (2018) Rituximab for refractory rapidly progressive interstitial lung disease related to anti-MDA5 antibody-positive amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 37(7):1983–1989. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4122-2>
5. Parperis K, Kiyani A (2018) Clinically amyopathic dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibody. *BMJ Case Rep.* <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-222060>
6. McPherson M, Economidou S, Liampas A, Zis P, Parperis K (2022) Management of MDA-5 antibody positive clinically amyopathic dermatomyositis associated interstitial lung disease: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 53:151959. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.151959>
7. Hisanaga J, Kotani T, Fujiki Y, Yoshida S, Takeuchi T, Makino S (2017) Successful multi-target therapy including rituximab and mycophenolate mofetil in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive rapidly progressive interstitial lung disease with clinically amyopathic dermatomyositis. *Int J Rheum Dis* 20(12):2182–2185. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13136>
8. Chen Z, Wang X, Ye S (2019) Tofacitinib in amyopathic dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 381(3):291–293. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1900045>

Hier steht eine Anzeige.

