Drei auf einen Streich

C. Böddeker, T. Jansen, B. Homey

Klinik für Dermatologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund

Das prätibiale Myxödem, die Necrobiosis lipoidica und die Prurigo nodularis sind pathogenetisch unterschiedliche Dermatosen, die mit charakteristischen Veränderungen der extrazellulären Matrix einhergehen. Trotz unterschiedlicher immunologischer Mechanismen könnte die Beteiligung JAK-STAT-abhängiger Signalwege einen gemeinsamen therapeutischen Angriffspunkt darstellen.
Wir berichten über das gleichzeitige Auftreten dieser drei Dermatosen bei einer Patientin mit Morbus Basedow und deren klinisches Ansprechen auf den präferenziellen JAK1-Inhibitor Upadacitinib.

Fallbericht

Eine 73-jährige Patientin mit bekanntem Morbus Basedow und endokriner Orbitopathie stellte sich mit seit mehreren Monaten progredienten, derb-ödematösen sowie stark pruriginösen Noduli bis Nodi der Unterschenkel vor. Zusätzlich habe Sie bereits seit mehreren Jahre eine scharf begrenzte erythematöse bis braun-gelbe Plaque mit atrophen Anteilen bekannt. Seit 2022 seien wiederholte Lymphdrainagen bei persistierenden Unterschenkelödemen erfolgt. Auch unter einer Glukokortikosteroid-Stoßtherapie aufgrund der Orbitopathie zeigte sich keine relevante Besserung der kutanen Veränderungen.
Histopathologisch bestätigten sich die drei Verdachtsdiagnosen der Prurigo nodularis (Abb. 1 a) , des prätibialen Myxödems (Abb.1 b) und der Necrobiosis lipoidica (Abb. 1 c).

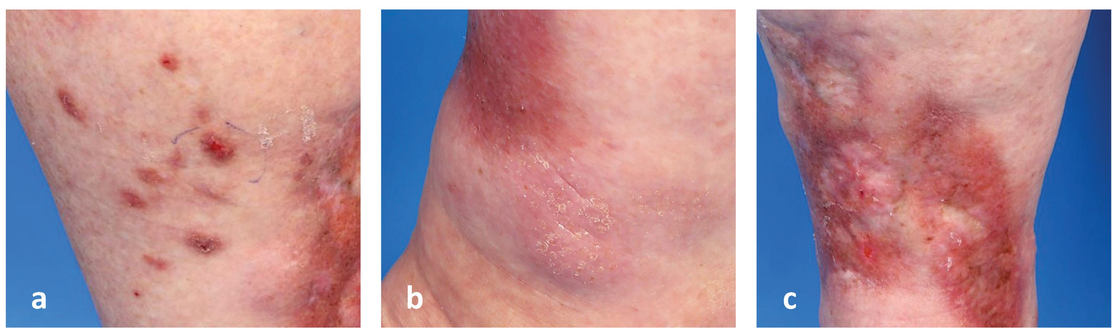


Abb. 1: Drei koexistierende Dermatosen am Unterschenkel. (a) Prurigo nodularis mit multiplen, teils exkoriierten erythematösen Noduli. (b) Prätibiales Myxödem mit hell-erythematösem, derb-ödematösem Nodus. (c) Necrobiosis lipoidica mit scharf begrenzter, erythematös-braungelblicher, teils atropher Plaque.

Pathophysiologie

Durch eine Schädigung der Schilddrüse, beispielsweise infolge einer Radiojodtherapie, können Autoantigene freigesetzt werden, die eine autoimmune Reaktion mit Bildung von TSH-Rezeptor-Antikörpern (TRAK) begünstigen. Diese binden an TSH-Rezeptoren dermaler Fibroblasten und stimulieren die Synthese von Glykosaminoglykanen (GAG), insbesondere Hyaluronsäure [1-3].
Zusätzliche mechanische Reize oder Traumata könnten über die Freisetzung von DAMPs ein proinflammatorisches Milieu mit Aktivierung von Th1-Zellen begünstigen [2,3].

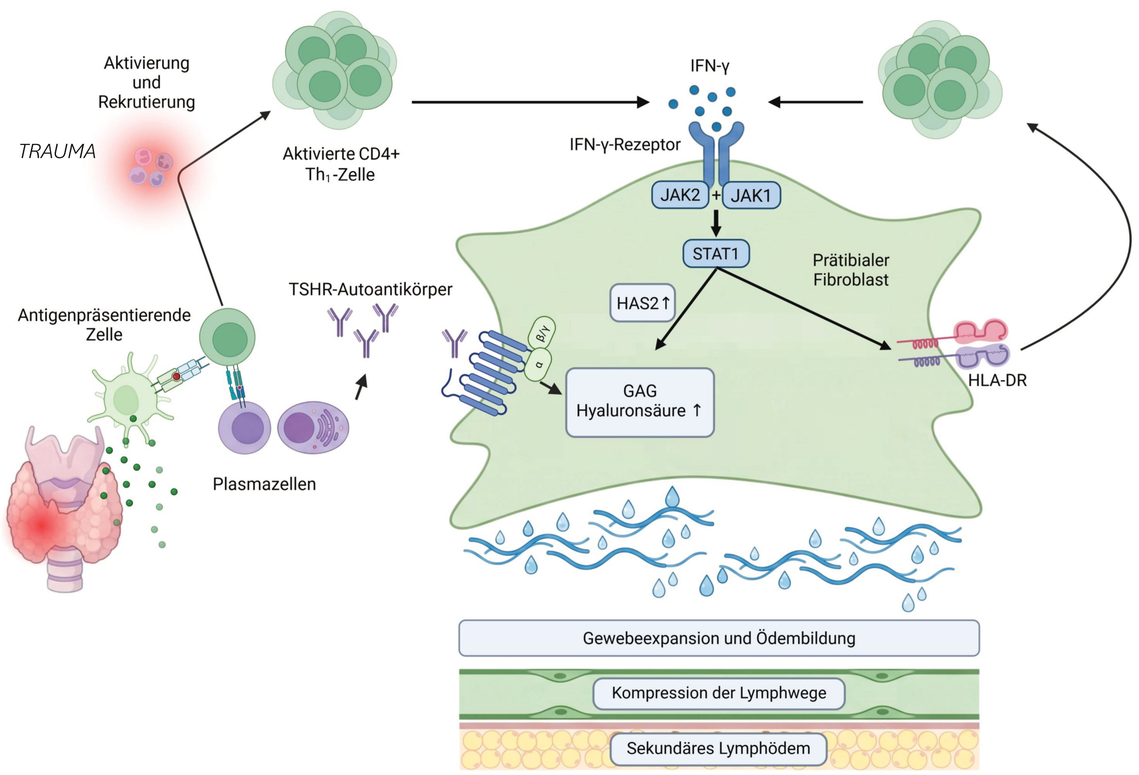


Abb. 2: Vermutete Pathophysiologie des prätibialen Myxödems. Eigene Darstellung nach [1–5]. *Created with BioRender.com.*

Das freigesetzte IFN-γ aktiviert den JAK1/JAK2-STAT1-Signalweg und könnte die GAG-Synthese weiter begünstigen [2,4,5].
Gleichzeitig fördert IFN-γ die HLA-DR-Expression auf Fibroblasten, wodurch ein sich selbst verstärkender lokaler Entzündungskreislauf entstehen kann [3,4]. Die hydrophilen GAG binden Wasser und führen zur dermalen Gewebeexpansion mit konsekutiver Beeinträchtigung des Lymphabflusses [2] (Abb. 2). Erste Fallberichte beschreiben ein erfolgreiches therapeutisches Ansprechen des prätibialen Myxödems auf den JAK-Inhibitor Tofacitinib [5,6].
Die Prurigo nodularis ist eine chronisch pruriginöse, Typ-2-entzündungsvermittelte Dermatose. Insbesondere IL-4, IL-13 und IL-31 aktivieren JAK-STAT-abhängige Signalwege und tragen zur neuroimmunologischen Entzündung und zu fibrotischen Veränderungen der extrazellulären Matrix bei.

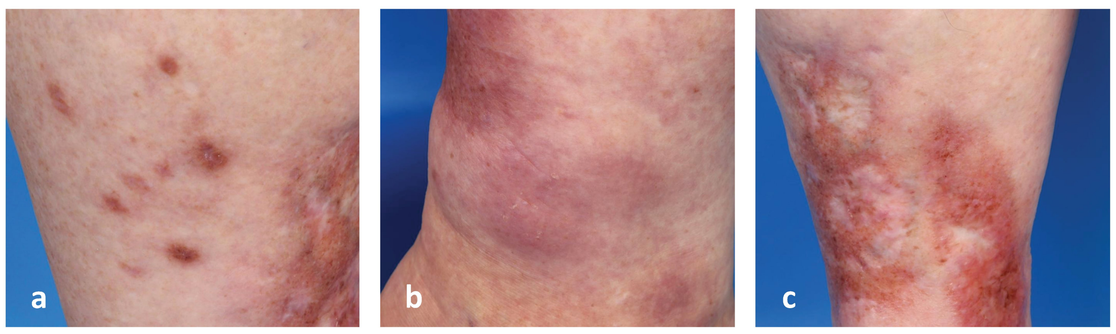


Abb. 3: Klinisches Ansprechen nach 60 Tagen Upadacitinib (15 mg/Tag p.o.). (a) Rückbildung der Prurigo nodularis, (b) Abflachung des prätibialen Myxödems und (c) Erythemreduktion der Necrobiosis lipoidica.

Eine prospektive Kohortenstudie zeigte bereits ein klinisches Ansprechen der Prurigo nodularis auf Upadacitinib [7].
Die Necrobiosis lipoidica ist eine granulomatöse Dermatose mit Th1-/Th17-assoziierter Entzündung und Kollagennekrobiose. Eine Beteiligung JAK-STAT-abhängiger Signalwege an der granulomatösen Entzündungsreaktion bietet einen potenziellen therapeutischen Angriffspunkt [8,9].

Therapie und Verlauf

Wir leiteten eine systemische Therapie mit Upadacitinib 15 mg einmal täglich p.o. im *Off-Label-Use* ein. Bereits nach 60 Tagen zeigte sich ein deutliches klinisches Ansprechen aller drei Dermatosen (Abb. 3). Die Prurigo nodularis war unter vollständiger Pruritusfreiheit deutlich rückläufig, mit verbliebenen postinflammatorischen Hyperpigmentierungen. Bei der Necrobiosis lipoidica zeigte sich eine deutliche Erythemreduktion. Gleichzeitig imponierten die Plaques des prätibialen Myxödems zunehmend abgeflacht und palpatorisch weicher. Die Therapie wurde gut vertragen; laborchemische Auffälligkeiten traten im Beobachtungszeitraum nicht auf.

Fazit

Trotz unterschiedlicher Pathomechanismen zeigten alle drei Dermatosen unter Upadacitinib innerhalb von 60 Tagen eine deutliche klinische Besserung. Die Hemmung überlappender JAK-STAT-abhängiger Entzündungssignalwege könnte einen gemeinsamen therapeutischen Ansatz darstellen. Der Fall unterstreicht das Potenzial der JAK1-Inhibition bei entzündungsvermittelten Veränderungen der extrazellulären Matrix.

[1] Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1552–1565.
[2] Katsiaunis A et al. Update on pathophysiology and treatment of pretibial myxedema: A comprehensive review of the literature. *JAAD Rev.* 2025;4:116–122.
[3] Chen X et al. Local immune microenvironment of skin may play an important role in the development of pretibial myxedema. *Exp Dermatol.* 2021;30:1820–1824.
[4] Heufelder AE et al. Increased induction of HLA-DR by interferon-gamma in cultured fibroblasts derived from patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial dermopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:307–313.
[5] Zhao CX et al. Effective treatment of pretibial myxoedema with tofacitinib: a case report and analysis of immunopathogenesis. *Thyroid Res.* 2025;18:50.
[6] Lee J et al. Treatment With Upadacitinib in Refractory Prurigo Nodularis: A Prospective Cohort Study. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2024;16:546–554.
[7] Damsky W et al. Treatment of necrobiosis lipoidica with combination Janus kinase inhibition and intralesional corticosteroid. *JAAD Case Rep.* 2020;6:133–135.
[8] Springer R et al. JAK inhibitor treatment for non-infectious granulomatous skin diseases—A retrospective case study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2026;40–e627.
[9] Wang S et al. Tofacitinib Treatment for Pretibial Myxedema. *JAMA Dermatol.* 2024;160:578–580.