

Diagnostik und Therapie von dermatologischen Symptomen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Cutaneous Symptoms in Patients with Rheumatoid Arthritis

Autor

C. S. Seitz

Institut

Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin Göttingen

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0028-1119444
Akt Dermatol 2009; 35:
87–89 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. Cornelia S. Seitz
Abteilung für Dermatologie
und Venerologie
Universitätsmedizin Göttingen
Von-Siebold-Str. 3
37075 Göttingen
cseitz@med.uni-goettingen.de

Zusammenfassung

Die rheumatoide Arthritis ist die häufigste Erkrankung des entzündlich-rheumatischen Formkreises und geht häufig mit extra-artikulären Symptomen verschiedener Organsysteme einher. Im Verlauf der Erkrankung kommt es häufig zu Hautmanifestationen. Das Spektrum der Symptome reicht dabei von krankheitsspezi-

fischen, teilweise mit der Krankheitsaktivität korrelierenden Hautveränderungen bis zu dermatologischen Erkrankungen, die auf die immunsuppressive Therapie zurückzuführen sind. Für eine optimale interdisziplinäre Betreuung der Patienten ist daher für den Dermatologen die Kenntnis dieser Hautmanifestationen entscheidend.

Einleitung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist mit einer Prävalenz von ca. 1% die häufigste chronisch-entzündliche Gelenkerkrankung, bei der es neben Gelenkdeformitäten und damit einhergehenden Bewegungseinschränkungen zur Beteiligung weiterer Organsysteme wie beispielsweise Lunge, Niere, Herz, Augen und Nervensystem kommen kann [1]. Durch diese extra-artikulären Manifestationen erhöht sich häufig die bereits beträchtliche Morbidität der betroffenen Patienten. Bei einem Großteil der Patienten mit RA treten Hautveränderungen im Laufe der Erkrankung auf [2–4]. Neben RA-spezifischen Hautmanifestationen müssen RA-assoziierte Hauterkrankungen von Hautsymptomen abgegrenzt werden, die durch die immunsuppressive bzw. immunmodulierende Therapie hervorgerufen werden. Die folgende Zusammenfassung soll einen kurzen Überblick über das gesamte Spektrum vorkommender Hautsymptome geben.

Spezifische kutane Manifestationen

Klinisch charakterisiert als subkutane Knoten mit bevorzugtem Auftreten an den Streckseiten der Unterarme und Finger, der Achillessehnen oder der Ohrmuschel sind **Rheumaknoten** die häufigsten spezifischen Hautveränderungen, die bei bis zu 40% aller RA Patienten auftreten. Bei Patienten

mit positivem Rheumafaktor finden sich Rheumaknoten im Laufe der Erkrankung sogar in bis zu 90% der Fälle. Dabei ist ein gehäuftes Auftreten der Rheumaknoten mit längerer Erkrankungsdauer und erhöhter Krankheitsaktivität assoziiert. Die histologische Diagnose eines Rheumaknotens begründet sich auf das Vorhandensein einer zentralen Nekrobiose mit umgebenden Palisadengranulomen. Eine spezifische Therapie der üblicherweise asymptomatischen Rheumaknoten ist meist nicht erforderlich. Lediglich bei Ulzerationen oder Auftreten von sekundären Infektionen kann eine operative Entfernung notwendig werden.

Plötzliches schubweises Auftreten schmerzhafter Knoten unter Betonung der Hände vor allem im Bereich der Metakarpophalangeal- und proximalen Interphalangealgelenke wird „**akzelerierte rheumatische Nodulosis**“ genannt [5]. Ursprünglich wurde dieses Phänomen ausschließlich bei Patienten mit aktiver RA unter Methotrexattherapie beobachtet (MTX-induzierte akzelerierte rheumatische Nodulosis). Kürzlich jedoch wurde ein Auftreten dieser Sonderform ebenfalls bei Patienten unter TNF α -Blockade beschrieben.

Das sogenannte „rope sign“, d. h. eine strangartige hautfarbene Verdickung bevorzugt am Stamm [6] sollte den Dermatologen an die äußerst seltene **interstitielle granulomatöse Dermatitis** denken lassen. Diese Entität ist histologisch gekennzeichnet durch ein bandförmiges histiozytäres Infiltrat in der mittleren Dermis. Eine spezifische

Tab. 1 Hautveränderungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Hautveränderungen bei RA	Referenz
Spezifische RA-Manifestationen	
Rheumaknoten	[2–4]
akzelerierte rheumatische Nodulositis	[5]
interstitielle granulomatöse Dermatitis	[6]
rheumatoide Vaskulitis	[7–9]
rheumatoide neutrophile Dermatitis	[13]
Assoziierte dermatologische Erkrankungen	
Pyoderma gangraenosum	[14]
akute neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom)	–
sekundäres Raynaud Syndrom	[15]
Xerostomie/Xerophthalmie (Sjögren-Syndrom)	–
Therapie-assoziierte Erkrankungen	
Infektionen (bakteriell, viral, mykotisch)	[16, 17]
nicht-melanozytäre Hauttumoren	[18, 19]
Nebenwirkungen applizierter Immunsuppressiva	[20]

Therapie dieser symptomlosen Hauterscheinung ist nicht bekannt.

Mit einer hohen Morbidität behaftet ist die bei bis zu 5% der RA-Patienten auftretende **rheumatoide Vaskulitis (RV)**, die neben der Haut weitere Organsysteme wie Herz, Lunge, Nieren, Magen-Darm-Trakt, Augen, periphere Nerven (Neuropathie, Mononeuritis) und das ZNS befallen kann [7,8]. Die klinischen Symptome sind entsprechend der betroffenen Organe vielfältig. In über 90% der Patienten zeigt sich frühzeitig eine kutane Beteiligung, sodass den dermatologischen Symptomen oftmals eine große diagnostische Bedeutung zukommt. Das Spektrum vaskulitischer Hautveränderungen reicht von palpabler Purpura, klassischerweise an Unterschenkel und Fußrücken lokalisiert, bis zu ischämischen digitalen Ulzerationen und digitaler Gangrän. Bei der klinischen Untersuchung gilt zu beachten, dass vaskulitische Veränderungen der Haut insbesondere an den Akren minimal ausgeprägt sein können. Als Beispiel seien die sog. Bywater-Läsionen genannt, welche klinisch als winzige petechiale Einblutungen im Bereich des distalen Nagelbetts imponieren und bei denen es sich um vaskulitische Veränderungen im Endstromgebiet des Nagelbetts handelt [9]. Als Maximalform vaskulitischer Hautveränderungen gilt die hämorrhagisch-nekrotisierende Variante, bei der es durch Konfluenz nekrotischer Areale zu großflächigen, bizarr konfigurierten Ulzerationen bevorzugt im Bereich der Unterschenkel kommt [10]. Aufgrund verschiedener Komorbiditäten wie chronisch venöser Insuffizienz oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowie eingeschränkter Beweglichkeit der Sprunggelenke ist die Abheilung der Ulzerationen ein oft langwieriger, sich über mehrere Monate hinstreckender Prozess [11,12].

Sehr selten kommt es bei Patienten mit langjährigem Krankheitsverlauf einer seropositiver RA und hoher Krankheitsaktivität zum Auftreten der **rheumatoiden neutrophilen Dermatitis**, die sich klinisch durch extremitätenbetonte livid-rote Papeln und Plaques auszeichnet [13]. Histologisch erkennt man neutrophilenreiche Infiltrate über das gesamte Korium. Nach Intensivierung der RA-Therapie kommt es üblicherweise zu einer zügigen Abheilung der Hautveränderungen.

Assoziierte dermatologische Erkrankungen



Eine Assoziation zeigt die RA mit einem breiten Spektrum neutrophilenreicher Dermatosen wie dem Pyoderma gangraenosum und der akuten febrilen neutrophilen Dermatose (Sweet-Syndrom). Das **Pyoderma gangraenosum** entwickelt sich nach einem Bagateltrauma oder einem operativen Eingriff aus einer pustulösen Primärläsion rasch zu einem zentral nekrotischen Ulcus mit livid-rotem unterminiertem Randsaum. Die Therapie besteht in der Gabe systemischer Kortikosteroide in Kombination mit steroidsparenden Immunsuppressiva wie beispielsweise Cyclosporin A oder Mycophenolatmofetil [14].

Wie bei anderen entzündlich rheumatischen Erkrankungen kann es bei der RA zum Auftreten eines sekundären **Raynaud Syndrom** kommen. Die Prävalenz wird bei der RA je nach Studie auf bis zu 17% geschätzt [15]. Die Diagnose wird auf die Anamnese und das typische klinische Bild gestützt. Die Therapie besteht primär in Kälteschutz und Meiden weiterer Triggerfaktoren. Sekundär kommen Kalziumantagonisten und andere vasodilatierende Substanzen zum Einsatz.

Ebenfalls relativ häufig leiden RA-Patienten an einer Mund- und Augentrockenheit, die im Rahmen eines sekundären **Sjögren-Syndroms** auftreten kann.

Hautveränderungen unter immunsuppressiver Therapie



Zur Therapie der RA werden Medikamente mit immunsupprimierender und immunmodulierender Wirkung häufig über viele Jahre bis Jahrzehnte verabreicht. Patienten unter dieser Therapie zeigen gegenüber der Gesamtbevölkerung ein erhöhtes Risiko an **viralen, bakteriellen oder mykotischen Infektionen** zu erkranken. Verläufe von Infektionskrankheiten sind bei immunsupprimierten Patienten häufig schwerer ausgeprägt, was sich beispielsweise bei einem Herpes zoster in einem Befall mehrerer Segmente, einer hämorrhagisch-nekrotisierenden Variante oder einer Generalisation mit Befall von Lunge und ZNS äußern kann [16]. Bakterielle Infektionen der Haut können bei immunsupprimierten Patienten ebenfalls fulminant verlaufen, da Erhöhung serologischer Entzündungsparameter wie CRP und klinische Symptome wie Fieber fehlen können. Immunsupprimierte Patienten erkranken zudem häufiger an atypischen Infektionen. Daher sollte bei klinisch ungewöhnlichen, langsam progredienten Ulzerationen oder Knoten an seltene Erreger wie beispielsweise atypische Mykobakterien gedacht werden [17].

Zusätzlich haben Patienten mit RA gegenüber der Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung **nicht-melanozytärer Hauttumoren** [18,19]. Hierbei besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Dauer der Immunsuppression und dem eingesetzten Immunsuppressivum, sowie dem Alter, dem Geschlecht (Männer sind häufiger betroffen) und dem Hauttyp (I und II). Außerdem ist die Entwicklung nicht-melanozytärer Hauttumoren (Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome) erwartungsgemäß von der Sonnenexposition abhängig. Es wird daher empfohlen, Patienten bereits bei Einleitung einer immunsuppressiven Therapie bezüglich Sonnenschutz und Freizeitverhalten aufzuklären und mindestens jährliche hautfachärztliche Kontrolluntersuchungen durchzuführen.

Da Hautmanifestationen wie im Falle der rheumatoiden Vaskulitis ein Symptom einer systemischen Progression der Erkrankung darstellen können, ist die Kenntnis von RA-spezifischen bzw. as-

soziierten Hautveränderungen für die frühzeitige Diagnosestellung und Therapie entscheidend.

Abstract

Cutaneous Symptoms in Patients with Rheumatoid Arthritis

Rheumatoid arthritis is the most common systemic rheumatic disease frequently leading to extraarticular symptoms. With long duration of the chronic inflammatory systemic disease skin lesions may develop. The spectrum of skin symptoms ranges from specific cutaneous manifestations of rheumatoid arthritis to therapy-dependent dermatologic conditions. Optimal interdisciplinary clinical care for patient with rheumatoid arthritis may therefore be only achieved by detailed knowledge of cutaneous manifestations.

Literatur

- 1 Douglas KM, Ladoyanni E, Treharne GJ et al. Cutaneous abnormalities in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic conditions. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1341 – 1345
- 2 Sayah A, English JC 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53: 191 – 209
- 3 Hata T, Kavanaugh A. Rheumatoid arthritis in dermatology. *Clin Dermatol* 2006; 24: 430 – 437
- 4 Jorizzo JL, Daniels JC. Dermatologic conditions in rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 439 – 457
- 5 Kerstens PJSM, Boerbooms AMT, Jeurissen MEC et al. Accelerated nodulosis during low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: an analysis of ten cases. *J Rheumatol* 1992; 19: 867 – 871
- 6 Long D, Thiboutot DM, Majeski JT et al. Interstitial granulomatous dermatitis with arthritis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 957 – 961
- 7 Chen KR, Toyohara A, Suzuki A, Miyakawa S. Clinical and histopathological spectrum of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 905 – 913
- 8 Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic rheumatoid vasculitis: a review. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 88 – 98
- 9 Bywaters EG, Scott JT. The natural history of vascular lesions in rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis* 1963; 16: 905 – 914
- 10 McRorie ER, Ruckley CV, Nuki G. The relevance of large-vessel vascular disease and restricted ankle movement to the aetiology of leg ulceration in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1295 – 1298
- 11 McRorie ER. The assessment and management of leg ulcers in rheumatoid arthritis. *J Wound Care* 2000; 9: 289 – 292
- 12 Thurtle OA, Cawley MID. The frequency of leg ulceration in rheumatoid arthritis: a survey. *J Rheumatol* 1983; 10: 507 – 509
- 13 Brown TS, Fearneyhough PK, Burruss JB, Callen JP. Rheumatoid neutrophilic dermatitis in a woman with seronegative rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 596 – 600
- 14 Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 273 – 283
- 15 Saraux A, Allain J, Guedes C et al. Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 752 – 754
- 16 Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology* 2006; 45: 1370 – 1375
- 17 Seitz CS, Trautmann A, Bröcker EB et al. Skin nodules in rheumatoid arthritis. Consider infections with *Mycobacterium haemophilum*. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 428 – 429
- 18 Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 2005; 32: 2130 – 2135
- 19 Gridley G, McLaughlin JK, Ekblom A et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 307 – 311
- 20 Lee HH, Song IH, Friedrich M et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol* 2007; 156: 486 – 491