

Zusammenfassung

Der Morbus Crohn stellt eine chronisch-granulomatöse, segmental auftretende, transmurale Entzündung des gesamten Gastrointestinaltraktes mit häufigster Lokalisation im terminalen Ileum und proximalen Kolon dar. Im Rahmen der Erkrankung finden sich gehäuft Hautmanifestationen, die sich in spezifische granulomatöse kontinuierliche und diskontinuierliche sowie in definierte assoziierte Dermatosen unterteilen lassen. Wir berichten über eine 13-jährige Patientin mit seit dem 4. Lebensjahr rezidivierend auftretenden Rötungen und Schwellungen im Genitalbereich ohne bisherige gezielte Diagnostik und spezifische Therapie. Wir konnten die Hautveränderungen spezifischen granulomatösen Effloreszenzen eines Morbus Crohn zuordnen.

Abstract

Crohn's disease is a chronic granulomatous segmental inflammation of the whole gastrointestinal tract, although terminal ileum and colon are most commonly involved. The skin manifestation can be classified as specific granulomatous continuous and discontinuous skin infiltrations as well as defined associated dermatoses. We report a case of a 13 years old girl with genital swelling and erythema beginning at the age of 4 years without purposeful clinical examination or specific therapy. We classified the skin lesions as a specific granulomatous manifestation of Crohn's disease.

Einleitung

Beim Morbus Crohn (MC) lassen sich Hautveränderungen mit und ohne Kontinuität zum erkrankten Darmtrakt feststellen [5]. Spezifische, meist granulomatöse, kontinuierliche Hautläsionen sind relativ häufig und präsentieren sich im Bereich des kutanen Analtrichters, des Analkanals oder der perinealen Hautregion. Hier handelt es sich meistens um Fissuren, Fistelbildungen und abszedierende sowie infiltrierende Entzündungen [7]. Diskontinuierliche, ebenfalls granulomatöse Entzündungsreaktionen aufweisende Haut- und Schleimhautveränderungen finden sich z.B. als granulomatöse Knötchen oder aphthoide Ulzerationen

der Mundschleimhaut, als Cheilitis granulomatosa und knotige Hautinfiltrationen [3].

Die Pathogenese dieser spezifischen Hautveränderungen ist unbekannt. Wahrscheinlich handelt es sich um granulomatöse Abwehrreaktionen gegenüber Antigenen, die in der Haut bzw. Schleimhaut abgelagert werden [10], weshalb man auch bei dieser Form der Erkrankung seit 1965 von metastasierendem Morbus Crohn spricht. Wir diagnostizierten bei einem 13-jährigen Mädchen eine Vulvitis granulomatosa bei bis dorthin nicht bekanntem Morbus Crohn. Die durchgeführte Therapie war sehr effektiv.

Institutsangaben

Hautklinik der SLK Kliniken Heilbronn, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg,
Direktor: Prof. Dr. med. Dj. Djawari

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dj. Djawari · Hautklinik · SLK Kliniken · Am Gesundbrunnen · 74078 Heilbronn ·
E-mail: djamil.djawari@slk-kliniken.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2004; 30: 77–80 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541 ·
DOI 10.1055/s-2004-814387

Kasuistik

Bei einem 13-jährigen Mädchen waren bereits seit dem 4. Lebensjahr wiederholt Effloreszenzen im Genito-Analbereich aufgetreten. Rezidivierend sei es in unterschiedlicher Ausprägung zur Schwellung und Rötung der Labien, verbunden mit Schmerzen und Juckreiz gekommen.

Die Patientin war bis dato bereits in verschiedenen Fachdisziplinen ohne Therapieerfolg behandelt worden. Diagnostisch wurden die Hautveränderungen u. a. als Erysipel oder auch Ekzemerkrankungen, z. B. kontaktallergischer Genese, eingeordnet. In letzter Zeit seien auch zunehmend ungeformte Stühle mit Frequenzen von 2–4 ×/die mit zum Teil blutiger Auflagerung beobachtet worden.

Bei der Vorstellung zeigte sich die Patientin in einem leicht reduzierten Allgemein- und schlanken Ernährungszustand bei insgesamt depressiver Grundstimmung.

Im Genitalbereich lag eine massive, teigige Schwellung und Rötung der Labia majora und teilweise auch der Labia minora mit derber Infiltration vor (Abb. 1). In der Rima ani mit Bevorzugung der Perianalregion zeigten sich erosive, teils ebenfalls derb infiltrierte, teils wulstartig-tumoröse Effloreszenzen mit schmierigen Belägen und entzündlicher Komponente (Abb. 2).

Labor

BKS 51/97 mm n.W., CRP 8,6 mg/dl, Leukozyten 13 Tsd/mic., Hb 10,8 g/dl, Hkt 34,6%, HbE 22,9 pg, MCV 67,5 fl, MCHC 29,9 g/dl, Fe 33 micg/dl, Ferritin 16 micg/ml, Antistreptolysin-Titer 1157 U/ml. Die übrigen Laborparameter waren normwertig.

Paraklinik

In der Koloskopie zeigte sich eine floride Crohn-Kolitis. Die entnommenen Probiopsien ließen histologisch im terminalen Ileum deutliche lymphofollikuläre Hyperplasien und im Coecum bis Rectum neben schweren chronischen Entzündungszeichen epitheloidzellige Granulome sowie fissurale Nekrosen erkennen.

Die weitere Paraklinik (sonographische und röntgenologische Untersuchungen) blieb unauffällig.

Histologie der Haut

Histologisch zeigte sich in der vom rechten Labium major entnommenen Hautprobe unter einem mehrschichtigen gering verhornenden Plattenepithel ein chronisches Lymphödem mit Fibrosklerose und reichlich ektatischen Lymphgefäßen. Perivascular fanden sich neben einer lockeren lympho-plasmazellulären Infiltration Makrophagen einschließlich einiger histiozytärer Riesenzellen und Ansammlung von epitheloiden Zellen, die kleine gefäßassoziierte Granulome bilden. Zusätzlich zeigten sich insbesondere in den basalen Anteilen der Epidermis einzelne spongiotische Herde mit Lymphozyteninfiltration (Abb. 3).

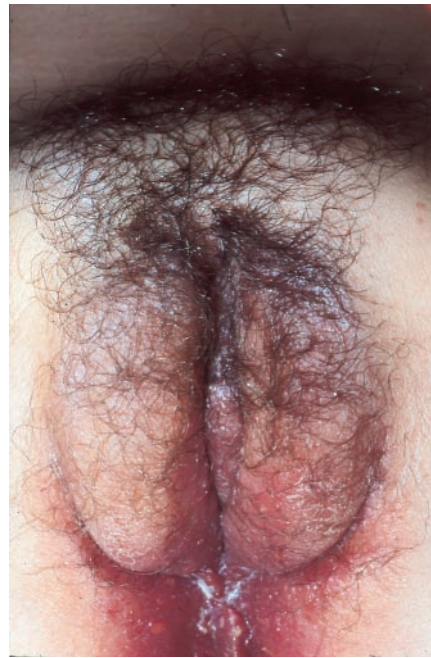


Abb. 1 Massive teigige Schwellung und Rötung der Labien bei einem 13-jährigen Mädchen mit Morbus Crohn.



Abb. 2 Wulstartige derbe Infiltrate mit Rötung und schmierigen Belägen im Anal- und Perianalbereich der 13-jährigen Patientin mit Morbus Crohn.

Therapie und Verlauf

Das klinische Bild und der Verlauf ließen an eine chronische granulomatöse Entzündung denken. Nach Bestätigung der durch uns gestellten Verdachtsdiagnose eines MC wurde eine Therapie mit Mesalazin und Metronidazol (3 × 200 mg/die) eingeleitet. Unter dieser Medikation kam es zur Besserung der Stuhlfrequenz sowie zur Abheilung des Genitoanalbefundes (Abb. 4). Die Patientin wurde ambulant weiterbetreut. Nach 2 Jahren kam es zu einem Rezidiv der Vulvitis granulomatosa. Der Patientin wurden Kortikosteroide in Kombination mit Metronidazol verabreicht. Nach einwöchiger Behandlung kam es zu einer ersten Besserung

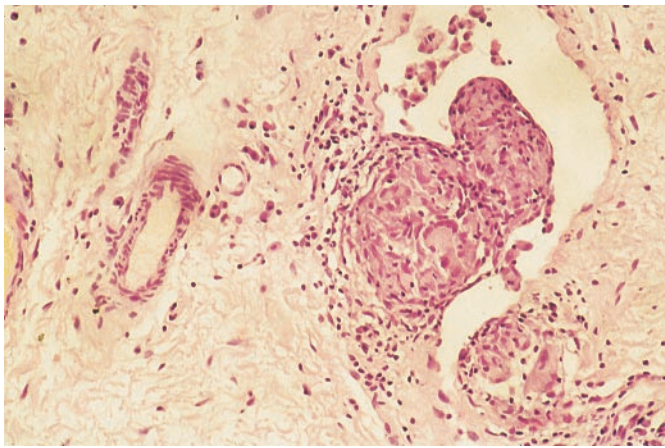


Abb. 3 Biopsie vom Labium major einer 13-jährigen Patientin mit Morbus Crohn mit lympho-plasmazellulärer Infiltration, Lymphangiectasien, histiozytären Riesenzellen und gefäßassoziierten epitheloidzelligen Granulomen (HE-Färbung).



Abb. 4 Abheilung der Herde nach einer 6-wöchigen oralen Metronidazol-Therapie bei der Patientin von Abb. 1 u. 2.

des Lokalbefundes mit rückläufiger Schwellung der Labia majora. Die Therapie wurde unter der Regie unserer Kinderklinik fortgesetzt.

Diskussion

Die erstmals 1932 von CROHN und seinen Mitarbeitern in JAMA beschriebenen 14 Fälle von entzündlichen Veränderungen im terminalen Ileum wurde als Ileitis terminalis bezeichnet. Inzwischen hat sich gezeigt, dass die transmurale Entzündung trotz der Bevorzugung des terminalen Ileums und proximalen Kolons, den gesamten Verdauungstrakt vom Mund bis zum Anus befallen kann.

Das Prädispositionsalter liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. In deutlich geringerer Anzahl finden sich auch Patienten,

die bereits im frühen Kindesalter erkranken. Epidemiologisch finden sich erhebliche Schwankungen bezüglich der Inzidenz und Prävalenz aufgrund regionaler und ethnischer Unterschiede. So schwankt die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen zwischen 2 und 10 Fällen/100 000 Einwohnern. Die Prävalenz liegt hingegen aufgrund des chronischen Verlaufs des MC mit 34–146/100 000 Einwohner deutlich höher. Frauen sind etwas häufiger betroffen.

Die Ätiopathogenese der Erkrankung ist bis heute unbekannt. Diskutiert werden, neben einer genetischen Prädisposition (bekannte familiäre Häufung bei vermutlich multifaktorieller Vererbung) auch (auto-)immunologische und mikrobiologische Faktoren (z.B. Mycobacterium paratuberculosis, Masernvirus). Darüber hinaus wurden der Einfluss der Ernährung (z.B. gehärtete Fette, raffinierte Kohlenhydrate mit Stabilisatorzusätzen), des Zigarettenrauchens, die Wirkung bestimmter Medikamente (z.B. orale Kontrazeptiva) sowie psychische Beeinträchtigungen (Einwirkung der Psyche auf die Darmfunktion über Kortex und Hypothalamus sowie das autonome Nervensystem) als begünstigende Faktoren untersucht. Gegenwärtig scheint ein multifaktorielles Modell am meisten tragfähig, das von einem Zusammenwirken mehrerer Ursachen ausgeht [7].

Die Auslösung der Erkrankung setzt drei pathogenetische Phasen in Gang, die in der Aktivierung lymphatischer Zellen der Darmwand (GALT = gut associated lymphoid tissue bzw. MALT = mucosa associated lymphoid tissue) beginnen und über spezifische Entzündungsmediatoren letztlich in der Ausbildung lokaler Gewebsschädigungen mit Erosionen, Nekrosen und Ulzerationen enden [5].

In der Histologie derart betroffener Schleimhautareale zeigt sich eine transmurale Entzündung mit lymphoplasmazellulärem Infiltrat. Als Besonderheit finden sich Epitheloidzellgranulome, mehrkernige Riesenzellen, herdförmige Lymphozytenansammlungen, eine Hyperplasie der zugehörigen Lymphknoten und Lymphangiectasien [5, 7].

Klinisch äußern sich die pathologischen Veränderungen je nach Lokalisation und Aktivität der Entzündung in Abdominalschmerzen, häufigem Stuhldrang mit breiigen bis wässrigen Diarrhoen (meist ohne Blutbeimengungen) und Flatulenz. Bei der akuten Form stehen, ähnlich wie bei einer Appendizitis, akuter kolikartiger Schmerz, Druckdolenz und Abwehrspannung im Bereich des rechten Unterbauches im Vordergrund. Oft leiden die Patienten zudem an Nausea, Fieber und Gewichtsabnahme [8].

Bei den extraintestinalen Manifestationen des MC findet sich in bis zu 80% eine Beteiligung der Leber, reichend von unspezifischen Veränderungen wie Verfettung, bis zur primär sklerosierenden Cholangitis oder reaktiven Hepatitis. Weitere Organmanifestationen kommen in Form von Monoarthritis, Polyarthritis, ankylosierende Spondylitis, Arthralgie, Urethritis, Osteomyelitis, Uveitis und Episcleritis vor [5, 7].

Eine der häufigsten Komplikationen des MC sind Fistelbildungen, die zwischen verschiedenen Darmschlingen sowie dem Darm und benachbarten inneren Organen und der Haut auftreten, die Stenosen, Konglomerattumore und anorektale Abszesse

verursachen. Der chronische Verlauf führt zu Spätkomplikationen wie sekundärer Amyloidose und erhöhtem Karzinomrisiko [6].

Beim MC gehören Erythema nodosum, Pyoderma gangränosum, selten auch Epidermolysis bullosa acquisita, Palmarerythem und nekrotisierende Vasculitis zur Gruppe der assoziierten Dermatosen.

Die Hautbeteiligung tritt unabhängig von der Erkrankungsdauer, der Krankheitsaktivität und dem Geschlecht des Patienten auf [3]. Falls die extraintestinalen dermatologischen Manifestationen der Diagnose eines MC vorausgehen, gestaltet sich die klinische Einordnung aufgrund der Seltenheit und der Ähnlichkeit mit anderen Hauterkrankungen oft schwierig [4]. Differentialdiagnostisch können Schwellungen der Vulva durch Infektionen, wie rezidivierende Erysipele, Tuberkulose, Lymphogranuloma venereum, tiefe mykotische Infektionen, Sarkoidose, Langerhanszell-Histiozytose, Akne inversa und artefizielle Dermatosen dem MC in seiner kutanen Manifestation ähneln [2].

Die Hautmanifestation des MC bessert sich unter der laufenden Therapie des gastrointestinalen MC. Hier stehen bekanntermaßen als Medikamente der 1. Wahl systemische Kortikosteroide sowie 5-Aminosalizylsäurepräparate wie Mesalazin, als Präparate der 2. Wahl Immunsuppressiva wie Azathioprin und 6-Mercaptopurin sowie das Antibiotikum Metronidazol zur Verfügung. In klinischer Erprobung befinden sich derzeit monoklonale Antikörper gegen Tumornekrosefaktor (TNF) und Interleukin 10. Trotz zu verzeichnender Besserungstendenz auch der kutanen MC-Manifestation unter o.g. Therapien bleiben einige Fälle den bisherigen Behandlungsmethoden sehr schlecht zugänglich. Daher ist dieses Gebiet nach wie vor von großem Forschungsinteresse. Bisher galt als effektivste Therapie des kutanen MC die orale Gabe von Metronidazol über 4–6 Wochen. Neueste Studien zeigen erfolgreiche Behandlungen von unter konventioneller Therapie resistenten Fällen mit perinealen Fisteln sowie oralen und perinealen Ulzerationen mit dem Tacrolimus, einem Immunmodulator [1,6]. Oral verabreicht, führte diese Therapie zur z.T. kompletten Remission nach bereits 2-monatiger Gabe. Ein Absetzen des Präparates brachte jedoch wieder symptomatische Verschlechterung, so dass derzeit die Möglichkeiten der Langzeittherapie untersucht werden. Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Studie mit der topischen Anwendung von Tacrolimus. Von therapeutischem Nutzen ist auch hier die hohe Aufnahme in entzündlicher Haut ohne messbare Serumkonzentrationserhöhung und des weiteren die konsekutive Reduktion der Chemo-

kine-Produktion in den Keratinozyten. In einer Dosierung von 0,5 mg/die Tacrolimus kam es bei 8 Kindern mit therapieresistenten oralen und/oder perinealen MC-Ulzerationen zu einer Besserung nach 6 Wochen und zur Abheilung über einen Zeitraum von 1–6 Monaten. Setzte man die Therapie ab oder schlich die Dosierung zu schnell aus, kam es ebenfalls zu einer erneuten Verschlechterung der Befunde.

Daher sind weitere kontrollierte Studien notwendig, um die Effizienz und eventuelle Risiken der Langzeittherapie mit Tacrolimus einzuschätzen. Ähnliche positive Ergebnisse liegen derzeit von Studien vor, welche die intravenöse Gabe von Infliximab bei Patienten mit abdominalen und perianalen Fisteln und perinealen MC-Ulzerationen untersuchten und auch hier eine deutliche Effizienz feststellen konnten [4,9]. Bei unserer Patientin, die seit ihrem 4. Lebensjahr rezidivierende Beschwerden und Hauterscheinungen hatte, wurde die MC-Diagnose anhand der Hauterscheinungen durch uns gestellt. Die oben beschriebene kombinierte Therapie war effektiv. Sie ist in regelmäßiger pädiatrisch-internistischer Betreuung.

Literatur

- 1 Casson DH, Eltumi M, Tomlin S, Walker-Smith JA, Murch SH. Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral perineal Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 436–440
- 2 Dippel E, Rosenberger A, Zouboulis CC. Distant cutaneous manifestation of Crohn's disease presenting as a granulomatous erysipelas-like lesion. *J Eur Acad Venereol* 1999; 12: 65–66
- 3 Djawari Dj. Kutane Manifestation des Morbus Crohn. *Z Hautkr* 1990; 65: 842–844
- 4 Geyer AS, Anhalt GJ, Nousari HC. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory perineal cutaneous Crohn disease. *Arch Dermatol* 2000; 136: 459–460
- 5 Gregory B, Ho VC. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 153–166 und 371–383
- 6 Ierardi E, Principi M, Rendina M, Francavilla R, Ingrosso M, Pisani A, Amorosa A, Panella C, Francavilla A. Oral tacrolimus (FK 506) in Crohn's disease complicated by fistulae of the perineum. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 200–202
- 7 Kleemann E. Hautveränderungen bei Morbus Crohn. *Z Hautkr* 1991; 66: 547–549
- 8 Ploysangam T, Heubi JE, Eisen D, Balistreri WF, Lucky AW. Cutaneous Crohn's disease in children. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 697–704
- 9 Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398–1405
- 10 Schlaider UK, Suckow M, Rosenthal P, Kowalzik L. Kutane Reaktion bei Morbus Crohn. *Vasculitiden verschiedener Etagen des Hautorgans. Hautarzt* 1997; 48: 328–331