

## Hautveränderungen als Leitsymptom<sup>1)</sup>

G. Wozel

### Einleitung

Das Organ Haut ist diagnostisch exzellent zugänglich. Deshalb sind Assoziationen zwischen Veränderungen der Haut und Erkrankungen der inneren Organe seit langem bekannt und hinreichend dokumentiert. Im Gegensatz dazu ist die Pathogenese dieser dermatologischen Leitsymptome überwiegend ungeklärt, spekulativ und heterogen. Neue molekulare Erkenntnisse sind durch die zunehmend genutzten „targeted therapies“ in Onkologie und Dermatologie zu erwarten (z. B. VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren, TNF $\alpha$ -Antagonisten). Aus klinischer Perspektive hat das Gewahrwerden bestimmter Hautveränderungen eine Signalfunktion. Im Folgenden werden deshalb häufige, charakteristische oder prognoserelevante Hautmanifestationen – quasi als Leitsymptome – zusammengestellt. Der Anspruch an eine vollständige Darstellung ist nicht zu erfüllen. Angesichts der Heterogenität kutaner Leitsymptome wird ein klinisch orientiertes Klassifizierungssystem gewählt.

Hautveränderungen bei:

- Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises,
- Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes,
- Stoffwechselleiden, insbesondere Diabetes mellitus und
- obligate paraneoplastische Syndrome.

### Hautveränderungen bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises

Die kutane Symptomatik bei rheumatologischen Systemerkrankungen wie Lupus erythematodes (LE), progressive Systemsklerose (pSS), Dermatomyositis (DM), Psoriasis-Arthritis (PsA), Arthritis urica (Au) ist in all ihren Facetten diagnostisch ausge-

sprochen charakteristisch, teils dominant und teils krankheitsdefinierend. Es soll lediglich schlaglichtartig an Schmetterlingserythem bei LE, Mikrostomie („Tabaksbeutelmund“) bei pSS, heliotrope Lidschwellung bei DM, Gichttophi bei Au und Daktylitis/Enthesitis bei PsA erinnert werden. Diese Erkrankungen sind gut definierte Entitäten, haben Komplexcharakter und sollen in diesem Rahmen nicht berücksichtigt werden.

Bei rheumatologischen Erkrankungen sind unter dermatologischem Aspekt an erster Stelle die sogenannten neutrophilen Dermatosen zu nennen. Es handelt sich dabei um nicht-infektiöse klinisch charakterisierte Krankheitsbilder, deren gemeinsames histologisches Merkmal die Akkumulation von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN) in der Haut ist. Fakultativ besteht bei allen eine Assoziation zu autoimmunen oder lympho-/myeloproliferativen Erkrankungen. Vordergründig handelt es sich um drei Krankheitsbilder:

- Akute febrile neutrophile Dermato-  
tose (SWEET-Syndrom),
- Pyoderma gangraenosum,
- Rheumatoide neutrophile Dermato-  
tose.

### Akute febrile neutrophile Dermato- tose (SWEET-Syndrom)

Bei dieser eher seltenen Dermato-  
tose besteht die Symptomentrias Fieber,

Hautläsionen und Leukozytose. Für Patienten meist eindrucksvoll treten ödematös gerötete, rund-ovale, erhabene Herde in unterschiedlicher Größe an Stamm und Extremitäten auf (Abb. 1). Im Vollbild der Erkrankung klagen die Patienten teils über Schmerzhaftigkeit der Läsionen, Arthralgien, Fieber und allgemeines Krankheitsgefühl. Laborchemisch finden sich Erhöhungen der Akutphasenproteine und eine periphere Leukozytose, die teils leukämioide Zahlen erreichen kann. Diagnostisch wegweisend ist eine histologische Untersuchung: Ödem der papillaren Dermis mit dominanter Infiltration von PMN's. Die Ursache der Dermato-  
tose ist – abgesehen von möglichen medikamenteninduzierten Formen (zum Beispiel B. GCSF, Imatinib, Minocyclin, Kontrazeptiva, Hydralazin, u. a.) – unbekannt [6]. Wichtig ist jedoch die in verschiedener Häufigkeit auftretende Assoziation mit Rheumatoid-Arthritis, Sjögren-Syndrom und in 25 – 30 % hämatologischen Neoplasien, nach denen gesucht werden muss. Zur Therapie stehen Glucocorticosteroide (zum Beispiel Prednisolon 0,5 – 1 mg/kg) als erstes Mittel der Wahl zur Verfügung. Bei chronisch-rezidivierendem Verlauf finden Immunsuppressiva, Dapson und TNF $\alpha$ -Antagonisten Anwendung. Mögliche Grunderkrankungen bedürfen einer krankheitsspezifischen Therapie.



Abb. 1: Sweet-Syndrom

<sup>1)</sup> Auszugsweise vorgetragen im Rahmen des Fortbildungssemesters der Sächsischen Landesärztekammer Frühjahr 2010 „Leitsymptome“ am 3. März 2010 in Dresden

### **Pyoderma gangraenosum**

Die in der Namensgebung des Krankheitsbildes vermutete infektiöse Genese ist falsch. Das „Pyoderma“ ist eine nicht-ansteckende, ulzerierende Hauterkrankung, mit häufig rascher Entwicklung (Abb. 2). Initial besteht meist eine Pustel, die schnell Größenwachstum zeigt, später ulzeriert und teils Schmerzen verursacht. Das Pyoderma gangraenosum kann unilokulär oder multilokulär auftreten. Befallen sind sehr häufig die unteren Extremitäten. Typischerweise ist der Randwall des Ulcus zur gesunden Haut aufgeworfen, leicht verletzlich und unterminiert. Das Pyo-



Abb. 2: Pyoderma gangraenosum (klassische Variante)

derma gangraenosum entwickelt sich teilweise in wenigen Tagen und kann schnell zu nekrotischen Belägen führen. Histologisch besteht eine abszedierende Entzündung der Dermis mit Präsenz von PMN's. In der aktiven Krankheitsphase ohne Therapie lässt sich das sogenannte Pathergiephänomen auslösen. Dabei führen Minimaltraumen, zum Beispiel Intraokultantestungen oder Verletzungen mit spitzen Gegenständen zu einer hämorrhagischen nekrotisierenden Entzündung in loco, aus der sich nachfolgend ein Pyoderma gangraenosum entwickeln kann. Selbst nach operativen Eingriffen besteht teils die Gefahr, dass die zunächst unauffällige OP-Wunde sich in ein Pyoderma gangraenosum transformiert. Klinisch werden vier Varianten unterschieden: klassisch, atypisch, peristomal, mucosal [6]. Das Pyo-

derma ist in 25 – 30 % mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, in ca. 10 % mit Rheumatoid-Arthritis und in 15 % auch mit Hämoblastosen vergesellschaftet. Auslösung durch Medikamente ist möglich (zum Beispiel Interferon). Zur Unterbrechung der Entzündungskaskade finden Glucocorticosteroide, Immunsuppressiva (insbesondere Ciclosporin), Dapson und TNF $\alpha$ -Antagonisten Anwendung. Manchmal steht in der nachfolgenden Stabilisierungsphase die Indikation zur plastischen Versorgung.

### **Rheumatoide neutrophile Dermatose**

Diese meist symmetrisch auftretende Erkrankung entwickelt im Durchmesser ca. 3 – 5 mm große, urtikarielle Plaques oder Papeln an Stamm oder Extremitäten und hat Exanthemcharakter [2,8,10] (Abb. 3). Die Erstmanifestation zeigt sich meist ab 50. Lebensjahr; das weibliche Geschlecht ist etwa viermal häufiger betroffen. Die Dermatose kann ein Hinweis für das Vorliegen rheumatischer Erkrankungen sein (zum Beispiel Rheumatoid-Arthritis, Sjögren-Syndrom). Das Krankheitsbild tritt selten auf und soll deshalb nur erwähnt werden. Zur Therapie kommen Glucocorticosteroide, Dapson, Chloroquin/Hydroxychloroquin zur Anwendung.

Die **Polychondritis chronica (recidivans)** ist eine seltene, vor allem im

mittleren Lebensalter auftretende Erkrankung, die durch rezidivierende, akut entzündliche Veränderungen am Knorpelgewebe gekennzeichnet ist [11]. Betroffen sind in absteigender Häufigkeit Ohrmuscheln, Gelenke, Nase, Atemtrakt sowie Herzkreislauf-System. Hilfreich sind die von Mc Adam und Mitarb. 1976 vorgeschlagenen Diagnosekriterien [7] (Tab. 1). Infolge der entzündlichen Prozesse kommt es mehr und mehr zur charakteristischen Deformierung der Ohrmuschel („floppy ears“), der Nase („Sattelnase“) bis hin zur möglichen Obstruktion der Atemwege. Differentialdiagnostisch wichtig ist die Aussparung des Ohrläppchens (knorpelfreies Gewebe) und erleichtert die Abgrenzung zu anderen entzündlichen Affektionen des Ohres. Klinische Relevanz erhält das Krankheitsbild dadurch, dass bei ca.  $\frac{1}{3}$  der Patienten zusätzlich rheumatologische (zum Beispiel Rheumatoid-Arthritis), autoimmune (zum Beispiel SLE) oder hämatologische Erkrankungen bestehen (zum Beispiel Hodgkin-Lymphom). Bei Nachweis dieser muss eine adäquate Therapie eingeleitet werden. Zur Behandlung einer isoliert bestehenden Polychondritis chronica werden symptomatisch Glucocorticosteroide, NSAID's, Dapson, Immunsuppressiva und TNF $\alpha$ -Antagonisten eingesetzt. Abbildung 4 zeigt einen charakteristischen Befall beider Ohren bei einer 89-jährigen Patientin („floppy ears“).

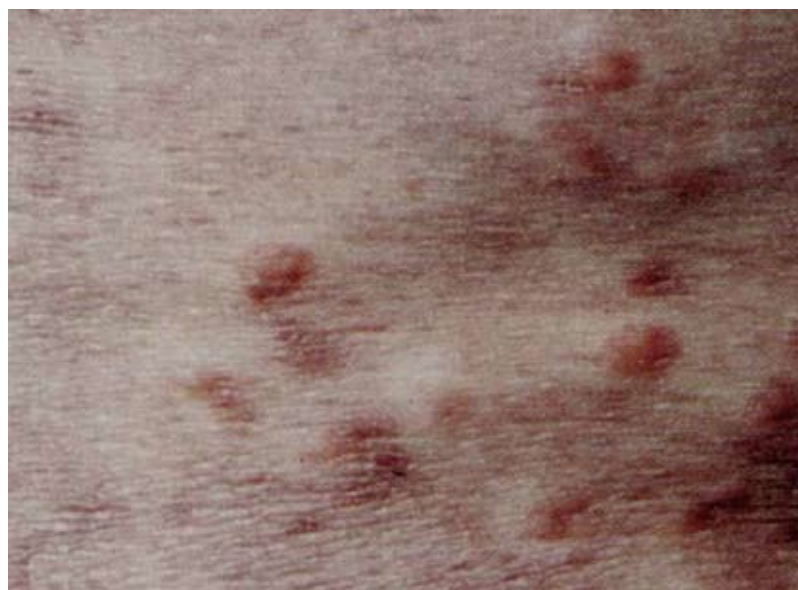


Abb. 3: Rheumatoide neutrophile Dermatose

Tab. 1: Diagnosekriterien für Polychondritis chronica nach McAdam et al. 1976 [7]:

Bilaterale Chondritis der Ohrmuschel
Nicht-erosive seronegative Polyarthritiden
Chondritis der Nase
Augenentzündung
Chondritis des Respirationstraktes
Audio-vestibuläre Schädigungen

Ein charakteristischer Vertreter der reaktiven und enteropathischen Arthritiden ist der **Morbus Reiter**. Typischerweise wenige Wochen nach einer Infektion mit Yersinien, Chlamydien, Mycoplasmen, Shigellen u. a. Erregern des Darmes (postenterisch) oder der Urethra (posturethritisch) wird im Vollbild die Symptomentrias rezidivierende Arthritis, unspezifische Urethritis, Konjunktivitis/Iritis bei den Patienten auffällig [5]. Hautveränderungen, gekennzeichnet durch umschriebene Rötungen, entzündliches Infiltrat, teils Pustulation, Abschuppung oder Hyperkeratosen, ergänzen später das klinische Bild. Diese psoriasiformen Veränderungen sind

betont an den Akren lokalisiert (Abb. 5). Korrespondierende Nagelveränderungen sind nicht selten (zum Beispiel aufgehobene Transparenz, Onychodystrophie). Zusätzlich ist diagnostisch die Balanitis circinata richtungsweisend: polyzyklische erosive gerötete Läsionen an der Glans penis und am inneren Präputialblatt. In ca. 75 – 80 % sind die Patienten HLA-B 27 positiv. Der Rheumafaktor ist in der Regel negativ. Das männliche Geschlecht ist häufiger befallen. Bei Präsenz von zwei Kardinalsymptomen und einem zusätzlichen klinischen Zeichen ist die Diagnose Morbus Reiter meist sicher. Problematisch kann die Situation werden, sofern

Die **eosinophile Fasziitis** ist ein seltenes, sklerodermiformes Krankheitsbild, das im Kindheitsalter durch eine Häufigkeitsverteilung bei weiblichem Geschlecht (ca. 75 %) dominiert, später im Erwachsenenalter hinsichtlich Geschlechtsverteilung eher ausgeglichen scheint. Patienten zwischen 2. und 6. Lebensdekade sind am häufigsten betroffen. Das klinische Bild zeigt meist einen akuten Beginn mit teigiger Schwellung der Haut besonders der Extremitäten, später in etwa 40 % auch Rumpfhautbeteiligung, allmähliche subkutane Sklerosierung, Ausbildung von Beugekontrakturen, sogenanntem Pseudo-Orangenhautphänomen und Karpaltunnelsyndrom (Abb. 6). Von den insgesamt 8 von Shulman angegebenen Kriterien erscheinen 5 besonders wichtig [9]:

- Eosinophilie,
- keine primär viszerale Beteiligung,
- fehlende Raynaud-Symptomatik,
- Hypergammaglobulinämie,
- histologischer Befund.



Abb. 4: „Floppy ears“ bei einer Patientin mit Polychondritis chronica



Abb. 5: Morbus Reiter – charakteristische psoriasiforme Veränderungen im Zehenbereich

Verläufe bei uncharakteristischer Anamnese mit psoriasiformer oder keratotischer Akzentuierung der Hautsymptomatik bestehen. Hier muss eine Psoriasis-Arthritis und vor allem die seltenen hereditären palmo-plantaren Keratoderme ausgeschlossen werden. Letztere große heterogene Gruppe manifestiert sich teils erst ab dem 20. bis 40. Lebensjahr (zum Beispiel Ösophagus-Karzinom bei Howell-Evans-Syndrom, Kardiomyopathie bei Naxos-Syndrom) [3]. Hier ist dermatologisches Facharztwissen gefragt.

Obwohl die Eosinophilie kein krankheitsspezifischer Prozess ist, sind die weiteren diagnostischen Kriterien (BSG-Erhöhung, außergewöhnliche körperliche Belastung vor Krankheitsbeginn, gutes Ansprechen auf Glucocorticosteroide) noch unspezifischer. In Ergänzung an der Originalmitteilung sind in den letzten Jahren eine Reihe von assoziierten Symptomen und Krankheiten beschrieben worden wie Hashimoto-Thyreoiditis oder Mitbefall von Lunge, Oesophagus, Myocard, Niere, Colon und ZNS. Darüber hinaus besteht bei Patienten mit eosinophiler Fasziitis ein erhöhtes Risiko (ca. 10 %) an hämatologischen Neoplasien zu erkranken. Auch sind Assoziationen mit Mamma- oder Prostata-Karzinomen beschrieben worden. Zusätzlich kann in ca. 40 % ein Karpaltunnelsyndrom und/oder eine Arthritis auftreten. Im Gegensatz zur progressiven Sklerodermie fehlt dagegen neben dem Raynaud-Phänomen auch eine Sklerodaktylie. Laborchemisch findet sich eine periphere Eosinophilie in ca. 60 % – 80 % der Patienten sowie in ca. 70 % eine Hypergammaglobulin-



Abb. 6: Eosinophile Fasziiitis

ämie und in ca. 80 % eine erhöhte BSG. ANA-Titer und Rheumafaktoren sind in der Regel negativ. Ätiologie und Pathogenese der eosinophilen Fasziiitis sind nicht geklärt. Therapie der ersten Wahl bei eosinophiler Fasziiitis sind systemische Glucocorticosteroide in mittlerer Dosierung (zum Beispiel Initialdosis 1 mg/kg Körpergewicht Prednisolon oder Äquivalente), die mittelfristig zum Einsatz kommen. Etwa 60 – 90 % der Patienten sprechen auf diese Therapie an. Bei ungenügender Wirksamkeit kommen weitere Therapieverfahren mit wechselndem Erfolg zum Einsatz: D-Penicillamin, Immunmodulatorische Systemtherapeutika (zum Beispiel Cyclophosphamid, Methotrexat, Chloroquin, Hydroxychloroquin), extrakorporale Photopherese/Photochemotherapie, Interferon  $\alpha$  [12].

### Hautveränderungen bei Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Zwischen Gastrointestinaltrakt und Haut bestehen funktionelle Ähnlichkeiten. Beide werden durch Epithel abgegrenzt; beide stellen wichtige Immunorgane dar und sind ein Mittler zwischen Umwelt und Organismus. Letzteres wird beispielhaft bei dem Krankheitsbild Nahrungsmittelallergie offensichtlich. Im Folgenden sollen vier Erkrankungen des Intestinums besprochen werden, die in der Regel charakteristische kutane Leitsymptome zeigen:

### Peutz-Jeghers-Syndrom

Dieses seltene autosomal dominant erbliche Tumorsyndrom gehört zu den malignom-assoziierten Genodermatosen, bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung bösartiger Tumoren besteht [3]. Die Hautsymptomatik ist richtungsweisend und per se gutartig. Angesichts der Seltenheit und der Heterogenität können nicht alle Syndrome besprochen werden. In Tabelle 2 sind deshalb einige relevante Krankheitsbilder zusammengestellt. Bei dem Peutz-Jeghers-Syndrom liegt eine Mutation des Tumorsuppressor-Gens STK 11 vor (Serin-Threonin-Kinase). An der Haut finden sich ab früher Kindheit multiple Lentigines, teils intensiv pigmentiert vor allem perioral, perinasal, periorbital, an Lippen und Mundschleimhaut (Abb. 7). Die Konjunktiven können betroffen sein.

Letztlich steht hinsichtlich Hautbefall für die Patienten in frühen Jahren zunächst die kosmetische Beeinträchtigung im Vordergrund. Bei diesem

auch als „Pigmentfleckenpolypose“ bezeichneten Syndrom ist häufig eine Polypose des Magen-Darm-Traktes zu beobachten (90 % Jejunum, 50 % Magen, Colon, Rectum), die überwiegend in der 2. bis 3. Lebensdekade manifest wird und zu Obstruktion, Blutung, Anämie u. a. führen kann. Eine maligne Transformation der Polypen ist selten (< 5 %), weitaus höher jedoch das Auftreten solider bösartiger Tumoren in verschiedenen Organen (zum Beispiel Hoden, Ovarien, Gastrointestinaltrakt, Pankreas, Bronchialsystem). Damit ist Aufklärung und ein enges, regelmäßiges klinisches Monitoring der Patienten die ärztlich wichtigste Maßnahme. Unter dem Aspekt der Hautveränderungen bei entzündlichen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes sind Morbus Crohn und Colitis ulcerosa aus dermatologischer Perspektive wichtig, da beide Erkrankungen mit einem ganzen Spektrum von dermatologischen Erkrankungen assoziiert sein können (Tab. 3).



Abb. 7: Peutz-Jeghers-Syndrom

Tab. 2: Malignom-assoziierte Genodermatosen (Auswahl) [3]

Familiäre adenomatöse Polyposis
Cronkhite-Canada Syndrom
Peutz-Jeghers Syndrom
Multiples Hamartom Syndrom
Muir-Torre Syndrom
Neurofibromatose
Ruvalcaba-Myhre-Smith Syndrom
u. a.

Tab. 3: Hautveränderungen bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Spezifische cutane Manifestationen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fissuren / Fisteln</li> <li>• Metastasierender Morbus Crohn</li> </ul>
Assoziierte Dermatosen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythema nodosum</li> <li>• Pyoderma gangraenosum</li> <li>• Cheilitis granulomatosa</li> <li>• Aphthen</li> <li>• Vaskulitiden / Exantheme</li> </ul>

### **Dermatitis herpetiformis Duhring**

Die **Dermatitis herpetiformis Duhring** ist die Hautmanifestation bei bestehender glutensensitiver Enteropathie. Der Krankheitsbeginn liegt meist im frühen Erwachsenenalter mit Dominanz für das männliche Geschlecht. Initial bestehen stark juckende, gerötete Bläschen bis Papulovesikel, die sich durch Kratzen rasch in Erosionen transformieren. Die Größe der Bläschen überschreitet selten 5 mm. Die Läsionen treten gruppiert („herpetiform“) auf mit Prädilektionsstellen – meist in symmetrischer Anordnung – von Streckseiten der Extremitäten, Knie, Ellenbogen sowie am Capillitium [12]. Der Verlauf ist chronisch, aber meist schubweise. Juckreizattacken sind typisch – auch an nicht befallener Haut. Die Erkrankung persistiert in der Regel lebenslang. Pathogenetisch spielen IgA-Antikörper gegen Gewebe-Transglutaminase eine Rolle.

Mittels DIF lassen sich IgA-Ablagerungen in der papillären Dermis nachweisen, die durch das ausgesprochen charakteristische Bild die Dermatitis herpetiformis von anderen blasenbildenden Autoimmunerkrankungen unterscheidet (Abb. 8). Unbehandelt sind Laborauffälligkeiten nicht selten: periphere Eosinophilie, makrozytäre Anämie, Nachweis von zirkulierenden Immunkomplexen sowie Antigliadin-Antikörper (ca. 30 %), reticuline – und endomyosiale Antikörper (ca. 80 %). Therapeutisch ist Dapson absolutes Mittel der Wahl. Geradezu krankheitsspezifisch klingt innerhalb weniger Tage nach Therapiestart der Juckreiz ab, und der Hautbefund ist – abgesehen von Restpigmentierungen – erscheinungsfrei. Die Behandlung muss als Langzeittherapie geführt werden. Zur Unterstützung ist eine glutenfreie Kost angezeigt [4].

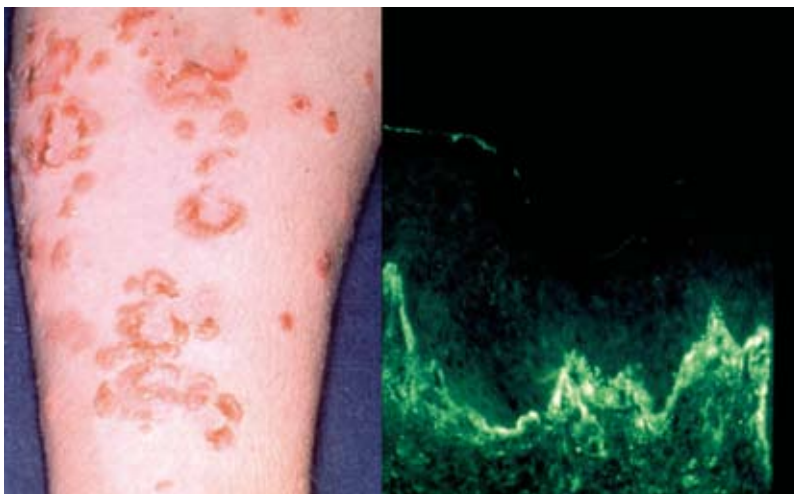


Abb. 8: Dermatitis herpetiformis Duhring (re: Immunfluoreszenz mit Ablagerungen von IgA in Papillenspitzen)

### **Hautveränderungen bei Stoffwechselleiden, insbesondere bei Diabetes mellitus**

Hautmanifestationen bei der großen Gruppe von Stoffwechselstörungen (zum Beispiel Ernährungsstörungen, Vitaminmangelzustände, Zinkmangel, Hormonstörungen) sind vielfältig, teils diagnostisch richtungsweisend für bestimmte Organerkrankungen (zum Beispiel Xanthome bei Fettstoffwechselstörungen, Pellagra bei Vitamin B3-Mangel, u. a.). Da diese Thematik den vorgegebenen Umfang überschreitet, muss auf detaillierte Ausführungen verzichtet werden.

Aus der Gruppe von Stoffwechselleiden weist der Diabetes mellitus mit Abstand die häufigsten und breit gefächertsten Hautsymptome auf. Deshalb soll auf diese zumindest in tabellarischer Form hingewiesen werden (Tab. 4). Sie sind insgesamt häufig und nicht selten ein erster Hinweis für einen bestehenden Diabetes mellitus.

### **Obligate paraneoplastische Syndrome**

Allgemein können sich interne Neoplasien auf unterschiedlichen Wegen an der Haut manifestieren [1,3]:

1. Obligate Paraneoplasien (in mehr als 50 % mit internen Tumoren assoziiert)
2. Fakultative Paraneoplasien (in weniger als 50 % mit internen Tumoren assoziiert)
3. Hereditäre Syndrome (Genodermatosen mit Tumorassoziation)
4. Induktion der Hautsymptomatik direkt durch den Tumor (zum Beispiel B. Flush bei Karzinoidsyndrom)
5. Direkte Tumorzellinfiltration der Haut (zum Beispiel Metastasen)

Kutane Paraneoplasien sind richtungsweisende Hautveränderungen mit Signalcharakter (obligate und fakultative Paraneoplasien). Sie treten selten auf, können zeitlich sowohl vor als auch synchron mit einem malignen Tumor in Erscheinung treten. In der Regel ist keine kutane Paraneoplasie für einen speziellen Tumor spezifisch. Im Folgenden werden die obligaten kutanen Paraneoplasien kurz vorgestellt:

Tab. 4: Hautassoziierte Veränderungen bei Diabetes mellitus

Nicrobiosis lipoidica diabetorum (flache, teils gelblich tingierte Läsionen, meist prätibial)
Pseudoacanthosis nigricans (verstärkte Pigmentierungen in Intertriginen)
Pruritus diabetorum (Juckreiz ohne klinische Veränderungen)
Prurigo diabetica (papulöse, juckende Veränderungen, meist Streckseiten)
Rubeosis diabetica (Rosacea-ähnliches Kolorit im Gesicht und anderen Körperteilen)
Bullosis diabetorum (Blasenbildung betont an Füßen und Streckseiten der unteren Extremitäten bei meist länger bestehendem Diabetes)
Eruptive Xanthome (häufig bei dekompensiertem Diabetes mellitus)
Scleroderma diabetorum (teigige Schwellung der Haut mit Übergang in Hautinduration)
Hautinfektionen (bakteriell und mykotisch, insbesondere Candida albicans) (z. B. Candida-Balanitis)
Diabetisches Fußsyndrom (z. B. Malum perforans, diabetische Gangrän)
Diabetische Dermopathie (bis münzgroße, rot-bräunlich atrophe Herde betont prätibial)

Tab. 5: Richtungsweisende Befunde bei einer Patientin mit Glucagonom-Syndrom

Klinik	Paraklinik
Gewichtsabnahme	Glucagonbestimmung (Erhöhung im Serum um 10 – 15-fach)
Diabetes mellitus	Histologie (Haut)
Anämie	Nachweis Staph. aureus
Glossitis	Ausschluss anderer Grunderkrankungen
Weibliches Geschlecht	Glucagonerhöhung (Faktor 10 – 15)
45. Lebensjahr	

### 1. Acanthosis nigricans

Es finden sich symmetrisch angeordnete, unscharf begrenzte, zunehmende braun-schwarze Pigmentierungen und Vergrößerung des Oberflächen-

reliefs („Baumrindenhaut“) insbesondere der Achseln, des Nackens, der Inguinal- und Periumbilikalregion. Die Entwicklung ist allmählich und entwickelt sich in ca.  $\frac{2}{3}$  der Fälle parallel



Abb. 9: Glucagonom-Syndrom (Staphyloidermia superficialis) mit Glucagon produzierendem Tumor im Pankreas

zum Tumor. Häufig ist die Acanthosis nigricans mit intraabdominellen Tumoren vergesellschaftet, wobei Adenokarzinome des Magens mit 62 % an der Spitze stehen. Differentialdiagnostisch ist die Acanthosis nigricans maligna von der Acanthosis nigricans benigna (sogenannte Pseudoacanthosis) abzugrenzen, die häufig bei adipösen Patienten mit Insulinresistenz beobachtet wird (meist weniger Pigmentierung, multiple weiche Fibrome).

### 2. Acrokeratose Bazex

Diese Paraneoplasie ist primär ausschließlich an den Akren lokalisiert und zeigt symmetrisch Rötungen, Rhagaden und Hyperkeratosen. Nagelbefall ist möglich (zum Beispiel Onychodystrophie). Nahezu alle Acrokeratosen treten fast ausschließlich bei Männern auf und sind mit Karzinomen des Oropharynx- oder des Magen-Darm-Traktes assoziiert. In den überwiegenden Fällen bildet sich die Acrokeratose innerhalb von ca. zehn Tagen nach der Tumorentfernung zurück. Differentialdiagnostisch ist eine Psoriasis abzugrenzen.

### 3. Erythema gyratum repens

Diese kutane Paraneoplasie ist ausgesprochen eindrucksvoll: Am oberen Stamm und proximalen Extremitätenabschnitten bestehen gyrierte, 1 – 3 cm breite, länglich parallel angeordnete, teils gewundene Erytheme mit schuppiger Begrenzung. Die Erytheme können täglich wandern und zeitlich den Neoplasien vorausgehen (zum Beispiel Bronchialkarzinom und andere Organtumoren).

### 4. Hypertrichosis lanuginosa acquisita

Charakteristisch ist ein exzessives Wachstum heller Lanugohaare zunächst im Gesicht, an den Ohren, am Rücken und an den Beinen. Die Ursache liegt in einer plötzlich einsetzenden Synchronisation des Haarzyklus. Frauen sind dreimal häufiger betroffen als Männer. Bedauerlicherweise sind die meisten Patienten bei Diagnosestellung bereits metastasiert. Eine Assoziation mit unterschiedlichen bösartigen Tumoren ist bekannt (zum Beispiel kolorektale Tumoren, Bronchialkarzinom, Hämoblastosen).

## 5. Glucagonom-Syndrom

(Syn. Migratorisches nekrolytisches Erythem, Staphylodermia superficialis)

Es entwickeln sich peripher ausbreitende Erytheme, die rasch nekrolytisch werden und sich später unter Hyperpigmentierung und Krustenbildung zurückbilden. Der Verlauf ist ausgesprochen chronisch mit ständig schubweiser Aktivität. Damit finden sich am Integument letztlich alle Stadien (akut nässend, Erosionen, schuppige Rötungen, Pigmentierungen, Schmerzhaftigkeit). Befallen ist betont die Haut von Körperöffnungen (insbesondere perioral und perigenital), Achseln, Leisten und Gesäß. Letztlich kann jedes Hautareal flächenhaft befallen sein. Klinisch wichtig ist die absolute Therapieresistenz auf jedwedem äußerlich angewendete Medikament. Ein charakteristisches Patientenprofil ist in Tab. 5 dargestellt. Abb. 9 zeigt eine Patientin mit Glucagonom-Syndrom, bei der ein gutartiger Tumor im Pankreas bestand. Die Ursache des Syndroms ist ein Glucagon-produzierender Inselzelltumor ( $\alpha$ -Zelltumor) des Pankreas oder anderer Organe (solitär oder multipel auftretend). In ca. 80 % liegt ein malignes Glucagonom vor; ca. 20 % sind benignen Natur. Auffällig ist die eindrucksvolle rasche Rückbildung der Hauterscheinungen

nach operativer Entfernung (innerhalb weniger Tage). Wichtigste diagnostische Maßnahme bei Verdacht dieser Paraneoplasie ist die Bestimmung des Glucagons im Serum (meist 50- bis 100-fach erhöht). Bei gutartigen Tumoren und vollständiger Entfernung kann eine Restitutio ad integrum erzielt werden.

Neben den vorgestellten dermatologischen Krankheitsbildern mit Charakter einer Leitsymptomatik gibt es viele weitere, bei denen Veränderungen der Haut/Hautanhangsgebilde auf interne Störungen hinweisen (zum Beispiel Zinkmangelsyndrom, Erkrankung der Schilddrüse, polyzystisches Ovar, Hämochromatose). Wichtig ist bei allen unklaren Dermatosen, die Patienten frühzeitig zum Facharzt oder in interdisziplinär arbeitende Zentren zu überweisen.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenz  
Prof. Dr. med. habil. Gottfried Wozel  
Komm. Direktor

Klinik und Poliklinik für Dermatologie  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
an der Technischen Universität Dresden  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden

Tel.: 0351 458 - 3860  
Gottfried.Wozel@uniklinikum-dresden.de