

# Hautmanifestationen bei inneren Erkrankungen – 1. Teil

Carine Houriet, Eckart Haneke, Christoph Schlapbach, Luca Borradori, Nedzmidin Pelivani

Universitätsklinik für Dermatologie, Inselspital Bern

## Quintessenz

- Gute dermatologische Grundkenntnisse sind für viele medizinische Spezialitäten von grosser praktischer Bedeutung und erlauben dem praktizierenden Arzt, eine Vielzahl von täglichen Problemen ohne unnötige Abklärungen korrekt zu klassifizieren und kostengünstig zu behandeln.
- Die nichtsegmentalen Formen der Vitiligo sind mit einer Autoimmunitätsassoziation assoziiert, insbesondere bei Frauen, grosser Ausdehnung des Hautbefalls und langer Erkrankungsdauer.
- Beim Pyoderma gangraenosum findet sich in 50–70% eine zugrundeliegende innere Erkrankung. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind mit 20–30% am bedeutsamsten.
- Patienten mit einer Dermatitis herpetiformis als kutane Manifestation der Glutensensitivität berichten nur in ca. 20% der Fälle über gastrointestinale Beschwerden; in 90% der Fälle findet sich jedoch eine Enteropathie.

Für die Mehrzahl der Patienten ist der Hausarzt die erste Anlaufstelle bei Hautproblemen. Verschiedene Studien zeigen, dass etwa 10–15% aller Konsultationen beim Grundversorger wegen dermatologischer Diagnosen erfolgen [1], nur Konsultationen wegen respiratorischer oder neurologischer Erkrankungen sind häufiger [2]. Die meisten durch den Grundversorger gestellten Diagnosen in den verschiedenen Studien umfassen Hautinfekte, Warzen, Ekzeme und Akne [3, 4]. Eine amerikanische Studie analysierte die Prävalenz von Hautproblemen bei neu hospitalisierten Patienten in einem Tertiärzentrum. Es zeigte sich, dass 35% der Patienten signifikante Hauterkrankungen beim Eintritt aufwiesen. In fast 15% der Fälle stellten die Hautveränderungen entweder den eigentlichen Hospitalisationsgrund dar oder waren direkt mit einer systemischen Erkrankung assoziiert [5].



Carine Houriet

## Haut und innere Erkrankungen

Eine Vielzahl von Dermatosen tritt als Ausdruck einer inneren Erkrankung auf, wobei die Hautbefunde der manifesten Erkrankung zeitlich lange vorausgehen können. Das Erkennen dieses Zusammenhangs kann in vielen Fällen massgeblich an der Diagnosestellung der Grunderkrankung beteiligt sein. Auch bei der (Früh-) Erkennung von malignen Erkrankungen kann die Haut eine kritische Rolle übernehmen. Einerseits kann eine direkte kutane Metastasierung/Manifestation auftreten, andererseits zeigen sich gewisse charakteristische Hautveränderungen als paraneoplastisches Syndrom.

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Eine korrekte Erhebung des Hautstatus, die auch die Untersuchung der einsehbaren Schleimhäute, Nägel, Haare sowie einen Gefäss- und Lymphknotenstatus umfasst, ist unumgänglich. Dazu gehört die Beschreibung der Effloreszenzen, der Grösse, Form und Verteilung der Hautveränderungen.

Die Effloreszenzen werden in Primär- und Sekundäreffloreszenzen aufgeteilt. Zu den Primäreffloreszenzen gehören Maculae, Bläschen, Blasen, Papeln, Nodi, Plaques, Pusteln und Quaddeln. Im weiteren Verlauf entstehen als Sekundäreffloreszenzen Krusten, Lichenifikation, Nekrosen, Schuppen (Squamae), Erosionen, Ulzera, Rhagaden, Atrophien oder Narben.

In den folgenden Ausführungen wird der Fokus auf Hautmanifestationen im Zusammenhang mit systemischen Erkrankungen gelegt und nach Organsystemen geordnet. Auf die Darstellung der Kollagenosen, die meist wegen Hautveränderungen diagnostiziert werden, wird bewusst verzichtet.

## Hautveränderungen bei endokrinen Störungen

Eine Übersicht zu Hautveränderungen bei endokrinen Erkrankungen zeigt Tabelle 1 .

### Diabetes mellitus

In der Schweiz leiden etwa 250 000 Menschen an einem Diabetes mellitus, bei etwa 15 000 jährlichen Neuerkrankungen. Insgesamt werden durch die Behandlung des Diabetes und dessen Spätfolgen etwa 4% der gesamten schweizerischen Gesundheitskosten verursacht. Bei gut 30% der Patienten führt die Erkrankung im Verlauf zu Hautveränderungen. Die nichtenzymatische Glykosylierung von Struktur- und Regulationsproteinen bewirkt eine Störung der Homöostase der Haut und insgesamt eine veränderte Keratinozytenproliferation und -migration. Zusammen mit der gestörten Barrierefunktion, der Mikro- und Makroangiopathie sowie der Polyneuropathie verursacht dies eine erhebliche Wundheilungsstörung [5]. Als wichtige Folge der gestörten Hautbarriere besteht eine vermehrte Anfälligkeit für bakterielle Infekte wie Erysipele, Furunkel und Erythrasma sowie für Pilzinfekte [5]. Bei etwa 10% der Patienten mit Diabetes tritt im Verlauf eine vorwiegend prätibiale *diabetische Dermopathie* auf mit scharf begrenzten, hyperpigmentierten, leicht atrophischen Maculae. Es wurde gezeigt, dass insbesondere Patienten mit einer mikroangiopathischen Spätkomplikation (Nephropathie, Polyneuropathie oder Retinopathie) diese Veränderungen aufweisen [6].

**Tabelle 1**

Hautveränderungen bei endokrinologischen Störungen.

Endokrinologische Störungen	Hautveränderungen
Diabetes mellitus	Diabetische Dermopathie Bullosis diabetorum Necrobiosis lipoidica diabetorum Pyodermien und Pilzinfektionen Disseminiertes Granuloma anulare Perforierende Dermatose Diabetisches Fussyndrom
Schilddrüsenfunktionsstörungen	Vitiligo Myxödem Pruritus Urtikaria Alopecia areata Diffuses Effluvium Palmarerythem Onycholysen
Cushing-Syndrom	Striae Rubeosis faciei Hypertrichose Acanthosis nigricans
Morbus Addison	Hyperpigmentierung von Ellbogen, Knie, Gesicht, Mamillen-Genitale und Handfurchen, diffuses Effluvium

**Abbildung 1**

Necrobiosis lipoidica: scharf begrenzte weiss-gelbliche, zentral atrophe Plaques.

Die *Necrobiosis lipoidica* (Abb. 1) manifestiert sich mit nicht schmerzhaften, weiss-gelblichen atropen Plaques und unregelmässiger Begrenzung ebenfalls vorwiegend prätibial. Männer sind häufiger betroffen. Als histologisches Korrelat lässt sich eine granulomatöse Entzündung mit Ablagerungen von Lipiden in der Dermis erkennen. In fast der Hälfte der Fälle kann eine Assoziation zum Diabetes mellitus nachgewiesen werden. Die sekundäre Perforation kann zu schwer therapierbaren Ulzera führen.

Papillomatöse hyperpigmentierte Plaques mit vorwiegender Lokalisation in den intertriginösen Arealen (Axilla, inguinal), in den seitlichen Halspartien und nuchal lassen an eine *Acanthosis nigricans benigna* denken (Abb. 2). Es finden sich erheblich unterschiedliche Prävalenzen je nach Rasse, wobei Afroamerikaner bei weitem häufiger betroffen sind als Europäer. Es besteht eine Gynäkotropie und eine starke Assoziation mit Adipositas und endokrinologischen Störungen, insbesondere einer Insulinresistenz. Auch polyzystische Ovarien, eher selten das Cushing-Syndrom, Akromegalie oder M. Addison können die genannten Hautveränderungen hervorrufen. Vor allem bei Patienten mit einem langjährigen Diabetes mellitus tritt gelegentlich eine *Bullosis diabetorum* mit schmerzlosen Blasen vor allem an den Unterschenkeln und Füssen auf. Hierbei besteht eine Assoziation mit einer fortgeschrittenen Mikroangiopathie.

Das *Granuloma anulare*, typischerweise als anuläre oder arciforme Plaques an den Extremitäten von jungen Patienten zu sehen, findet sich in solitärer oder disseminierter Form. Letztere betrifft häufiger Patienten mit einem Diabetes mellitus, und es gibt auch Fälle im Zusammenhang mit einer HIV-Erkrankung [7].

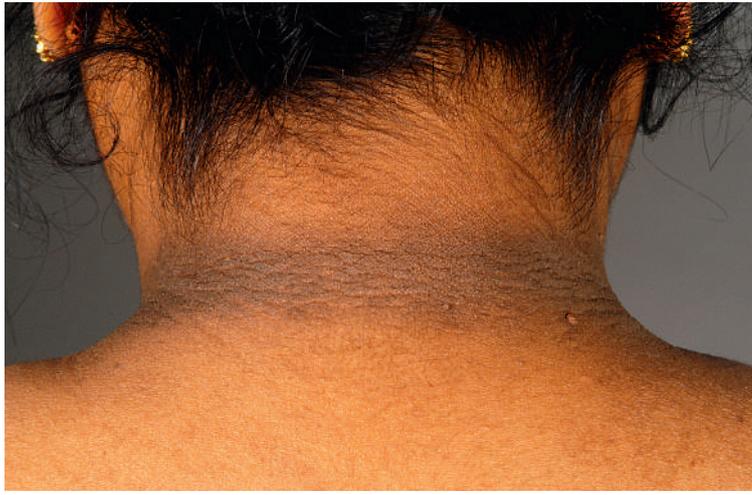
Das *diabetische Fuss-Syndrom* wird durch die diabetische Neuropathie verursacht. Sie geht mit Osteoarthropathie, Makro- und Mikroangiopathie einher. Meist druckbedingt entstehen Ulzera, sei es durch zu enges Schuhwerk, durch Traumata oder durch unzureichende Fusspflege. Ein Kallus ist hier immer ein Zeichen von erhöhtem mechanischem Druck und muss zu einer Anpassung des Schuhwerks führen [5].

Im Kontext des seltenen, aber eindrucklichen *Sclerödem adutorum* finden sich rasch progrediente, panzerartige, symmetrische Hautindurationen an Hals und Rücken durch dermale Muzinablagerungen [8].

### Schilddrüsenerkrankungen

Durch Stimulation von TSH-Rezeptorantikörpern und einer anschliessenden Erhöhung der T3/T4-Werte verursacht der Morbus Basedow allgemeine Symptome wie Hitzegefühl, Palpitationen, Muskelschwäche und Gewichtsverlust. Die Haut der Patienten fühlt sich meist warm und trocken an, häufig kommt es zu einem *prätibialen Myxödem*. Dieses äussert sich als derbe Schwellung vorwiegend der unteren Extremität, der Einbezug der Haarfollikel bewirkt den Aspekt einer *Peau d'orange* [9]. Eine diffuse Hyperpigmentierung wird manchmal beobachtet.

Bei der Hypothyreose ist die Haut im Gegensatz dazu trocken, kalt und blass. Ablagerungen von Glycosaminoglykanen und Muzin führen bei der schweren Hypothyreose zum generalisierten Myxödem, einer eher teigigen



**Abbildung 2**

Acanthosis nigricans benigna: papillomatöse, hyperpigmentierte Plaques nuchal bei ethnischer Prädisposition.



**Abbildung 3**

Vitiligo an beiden Händen und Unterarmen.



**Abbildung 4**

Kreisrunder Haarausfall bei Alopecia areata.

Schwellung [10]. Ein Karpaltunnelsyndrom ist manchmal Zeichen einer beginnenden Hypothyreose.

Die Assoziation von Autoimmunthyreoiditis (vom Typ Hashimoto oder Basedow) und Vitiligo (Abb. 3) ist epidemiologisch signifikant, insbesondere bei generalisierten Formen, wobei sich Anti-TPO-Antikörper bei 4,4–21% der Patienten finden [11]. Die Vitiligo manifestiert sich mit scharf begrenzten, kreide- oder milchweissen Depigmentierungen, insbesondere an Prädilektionsstellen, wie periorifizial im Gesicht, auf dem Handrücken, an den Mamillen, umbilical, inguinal und anogenital oder in Regionen, die einer erhöhten mechanischen Belastung ausgesetzt sind (Knochenvorsprünge wie Ellbogen, Knie, Axillen, Sakrum). Die Depigmentierungen treten lokalisiert, segmental oder generalisiert auf, in sehr seltenen Fällen kommt es auch zu einer universellen Depigmentierung. 0,5–2% der Weltbevölkerung sind von Vitiligo betroffen. Die Destruktion der funktionellen Melanozyten ist histologisch als Fehlen von Melanozyten oder deren Enzym Tyrosinase zu erkennen.

Die Inzidenz einer gleichzeitigen Autoimmunthyreoiditis scheint insbesondere beim weiblichen Geschlecht erhöht zu sein, dies gilt auch bei ausgedehntem Hautbefall, Erkrankungsbeginn über 20 Jahre und bei Erkrankungsdauer von mehr als fünf Jahren [12]. Bei diesen Gruppen empfehlen gewisse Experten eine zweijährliche Evaluation der Schilddrüsenfunktion (Bestimmung von TSH und Antikörperdiagnostik), obwohl keine klare Kosten-Nutzen-Analysen vorliegen. Eine Vitiligo kann einer manifesten Schilddrüsenerkrankung vorausgehen [11]. Sowohl Hyper- als auch Hypothyreose können ein *diffuses Erythema* auslösen. Die Assoziation von Alopecia areata (Abb. 4) mit einer Autoimmunthyreoiditis findet sich bei etwa 8–28% der Patienten [12]. Die Patienten klagen auch häufig über Pruritus oder eine *chronische spontane Urtikaria*.

#### Erkrankungen der Nebennierenrinden

Eine Hyperpigmentierung typischerweise an Ellbogen, Knien, Handfurchen, Mamillen, Mund-, Genital- und Analschleimhaut ist bei 20–40% der Patienten erstes Zeichen eines M. Addison. Die Hyperpigmentierung ist Folge der Überproduktion von melanozytenstimulierenden Hormonen wie MSH und ACTH, die die NNR stimulieren. Tumoren können durch ektope Produktion von ACTH analog dazu zu einer diffusen Hyperpigmentierung führen. Neben den klassischen Stigmata wie Vollmondgesicht, Büffelnacken und Umverteilung des Körperfetts besteht bei einem Teil der Patienten mit M. Cushing oder dem iatrogenen Cushing-Syndrom ebenfalls eine diffuse Hyperpigmentation. Weitere kutane Veränderungen sind Striae distensae, generelle Hautatrophie, Purpura und Rubeosis faciei [13].

#### Hautveränderungen bei gastroenterologischen Erkrankungen

Hautveränderungen bei gastrointestinalen Störungen sind häufig und mannigfaltig. Die Hautveränderungen können unter Therapie der Haupterkrankung einen sichtbaren Aktivitätsparameter derselben darstellen.



**Abbildung 5**  
Idiopathisches Erythema nodosum.



**Abbildung 7**  
Generalisierte, juckende, vesiculobullöse Läsionen bei Patienten mit Dermatitis herpetiformis.



**Abbildung 6**  
Pyoderma gangraenosum am Unterarm, assoziiert mit einem myelodysplastischen Syndrom.

Beim *Erythema nodosum* (Abb. 5 📷), einer lobulären Pannikulitis, handelt es sich um die häufigste kutane Manifestation bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie M. Crohn und Colitis ulcerosa, die sich insgesamt bei etwa 4–6% der Betroffenen findet [14]. Vorzugsweise bei Frauen und meist an den Unterschenkeln treten akute, schmerzhafte, subkutane Knoten auf, in vielen Fällen begleitet von konstitutionellen Symptomen wie eingeschränktem Allgemeinbefinden, Arthralgien und Fieber. Eine Vielzahl von weiteren Erkrankungen ist als Ursache des Erythema nodosum be-

kannt. Häufig tritt es nach einem Infekt der oberen Luftwege, meist infolge Streptokokken, auf. Auch gastrointestinale Erreger, insbesondere Yersinien, *Campylobacter* und *Salmonellen*, Tuberkulose oder virale Erreger können ein Erythema nodosum verursachen. Beim *Löfgren-Syndrom* im Rahmen der akuten Sarkoidose finden sich neben dem Erythema nodosum auch eine bilaterale Lymphadenopathie und eine Arthritis.

Neutrophile Dermatosen wie das *Pyoderma gangraenosum* (PG) (Abb. 6 📷) manifestieren sich meist als schmerzhaftes Ulkus, jedoch sind auch pustulöse, bullöse und vegetierende Formen bekannt. Häufig besteht initial eine Pustel oder Papel, die sich relativ schnell zu einem meist schmerzhaften Ulkus mit lividem unterminiertem Randsaum entwickelt. Das PG ist eine Ausschlussdiagnose, das heisst, es erfordert für seine Diagnose die Erwägung zahlreicher anderer ulzierender Prozesse. Hinweisend für die Diagnose ist das Pathergiephänomen, wo nach vergleichsweise kleinem Trauma oder chirurgischem Eingriff krankheitsspezifische Erscheinungen auftreten oder eine bestehende Veränderung rasch aggraviert. Wird ein PG nicht erkannt, hat dies für den Patienten leider meist erhebliche Konsequenzen, da bei vermuteter Wunddeshiszenz oder Abszessen häufig multiple operative Eingriffe vorgenommen werden. Eine zugrundeliegende internistische Erkrankung findet sich in 50–70% und muss aktiv gesucht werden. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind mit 20–30% am bedeutsamsten, wobei die Colitis ulcerosa eine etwas



**Abbildung 8**  
Aphthosis.

höhere Korrelation zeigt als der M. Crohn. Als weitere assoziierte Erkrankungen gelten die seronegative rheumatoide Arthritis, Spondylitis und hämatologische Erkrankungen, vor allem die akute und chronische myeloische Leukämie. Selten wurden auch andere Malignome beschrieben [14].

Die *Pyostomatitis vegetans* ist eine andere Entität im Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die sich vorwiegend an den Lippen und der buccalen Schleimhaut mit vegetierenden oberflächlichen Ulzerationen äussert. Eine Verbesserung der Befunde ist durch die Behandlung der Darmerkrankung zu erwarten.

Aus der Gruppe der autoimmunbullösen Dermatosen ist die *Dermatitis herpetiformis* (Abb. 7) als kutane Manifestation der glutensensitiven Enteropathie zu nennen. Die Dermatitis herpetiformis äussert sich an der Haut mit einem polymorphen Bild: Charakteristisch ist ein chronischer Pruritus mit Kratzspuren und Papulovesikeln, typischerweise an den Extremitätenstreckseiten, am unteren Rücken und Gesäss. Depositionen zirkulierender IgA-Antikörper, die spezifisch gegen die epidermale Transglutaminase gerichtet sind, finden sich in der papillären Dermis entlang der Basalmembran und den dermalen Papillen und Gefässwänden [15]. Betroffene Patienten zeigen in 80–90% der Fälle alle serologischen Merkmale einer Zöliakie mit Nachweis von IgA- und IgG-Antikörpern gegen Gewebetransglutaminase und Gliadin. Eine rasche Verbesserung der Hautbefunde und des Pruritus kann durch eine strikt glutenfreie Diät und den Einsatz von Dapson erreicht werden [16].

### Aphthen und buccale Ulzerationen

Als Aphthen (Abb. 8) bezeichnet man entzündliche, einzeln oder herdförmig auftretende, rundliche oder ovale, schmerzhaft Ulzera der Schleimhäute mit gelb-

weissem oder gräulichem Belag und gerötetem, infiltriertem und ödematösem Hof. Histologisch besteht eine Vaskulopathie mit einer neutrophilen Entzündungsreaktion, die zur Nekrose des Epitheliums führt.

Rezidivierende Aphthen werden in drei Formen eingeteilt:

- 1) Minor-Form mit Auftreten an nichtkeratinisierter Lippen-, Wangen- und Mundbodenschleimhaut und narbenloser Abheilung;
- 2) Major-Form mit tiefreichenden und grösseren Ulzera und narbiger Abheilung, die oft Wochen dauert;
- 3) Herpetiformer Typ mit gruppierten Aphthen, die in grosser Anzahl auftreten.

Obschon eine Vielzahl von potentiellen Auslösern wie Nahrungsmittel, Mangelzuständen, parainfektiose Ursachen oder Stress) vermutet werden, kennt man die genaue Pathogenese der Aphthen nicht.

Der Morbus Adamantiades-Behçet manifestiert sich zu Beginn im Allgemeinen mit Aphthen im Mund und am Genitale. Diese Aphthen können klinisch nicht von den «normalen», idiopathischen Aphthen differenziert werden. Nur zusätzliche Hinweise auf einen Organbefall mit weiteren kutanen, ophthalmologischen, vaskulären, artikulären oder zentralnervösen Symptomen erlauben, die Diagnose zu stellen. Auch verschiedene Medikamente können zu aphthenartigen Veränderungen führen, zum Beispiel Nicorandil.

Schmerzhaft enorale nekrotische Ulzerationen können als Folge einer Agranulozytose auftreten. Die akute Leukämie verursacht ebenfalls aphthoide Läsionen, zusätzlich als häufiges Zeichen auch Gingivablutungen und eine hyperplastische Gingivitis. Verschiedene Infektionen können ebenfalls mit enoralen Erosionen und aphthoiden Ulzerationen einhergehen, zum Beispiel Herpes simplex mit gruppierten und teilweise konfluierenden Veränderungen, HIV-Primoinfektion, Herpangina sowie Lues- und Candida-Infektionen. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen können entweder aphthoide Veränderungen oder spezifische Schleimhautläsionen verursachen.

#### Korrespondenz:

Dr. med. Carine Houriet  
Inselspital/Universitätsspital Bern  
Freiburgstrasse  
CH-3010 Bern  
[carine.houriet\[at\]insel.ch](mailto:carine.houriet[at]insel.ch)

#### Empfohlene Literatur

- Gey A, Diallo A, Seneschal J, Leaute-Labreze C, Boralevi F, Jouary T, et al: Autoimmune thyroid disease in vitiligo: multivariate analysis indicates intricate pathomechanisms. *Br J Dermatol.* 2013;168(4): 756–61.
- Thrash B, Patel M, Shah KR, Boland CR, Menter A: Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part II. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(2):e211–33; quiz 244–16.
- Rose C, Armbruster FP, Ruppert J, Igl BW, Zillikens D, Shimanovich I: Autoantibodies against epidermal transglutaminase are a sensitive diagnostic marker in patients with dermatitis herpetiformis on a normal or gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(1):39–43.

Die vollständige Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).