

## Ein Puzzle

# Polyarthrititis und Hautläsionen: ein Rätsel?

Sophie Voruz<sup>a</sup>, Jean-Baptiste Oboni<sup>a</sup>, Pierre-Alexandre Bart<sup>a</sup>, François Kuonen<sup>b</sup>, Maxime Vernez<sup>b</sup>, Gérard Waeber<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service de Médecine Interne, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne; <sup>b</sup> Service de dermatologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

## Fallbeschreibung

Der 59-jährige Patient wurde aufgrund von invalidisierenden Schmerzen in den Knie-, Knöchel- und Handgelenken und diversen Hautläsionen in unserem Notfallzentrum vorstellig.

Er war uns bereits aufgrund seiner Vorgeschichte mit Schlaganfall nach Karotidisdissektion mit linksseitigem Hemisyndrom und residualen kognitiven Verhaltensstörungen, einer Lungenembolie sowie einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung bekannt. Seine Medikation war seit mehreren Monaten unverändert: Azetylsalizylsäure, Simvastatin, Phenprocoumon, Tolerodin, Gingko biloba und inhalatives Tiotropium. Gegen die Gelenkschmerzen nahm er Mefenacid nach Bedarf ein.

Er berichtete über das seit vier Tagen symmetrische Auftreten von Schmerzen, Schwellungen, Hitzegefühl und Steifheit, zunächst in den Knie-, dann in den Knöchel- und Handgelenken mit anschliessender beidseitiger Ausbreitung auf die Metakarpophalangealgelenke (MCP), die proximalen (PIP) und distalen Interphalangealgelenke (DIP). Die Intensität der Symptome nahm zu, sie wanderten jedoch nicht. Die Beschwerden gingen mit schmerzhaften, zentimetergrossen rötlich violetten

Hautknoten, vorwiegend an den Händen, jedoch auch an den unteren Gliedmassen und am Rumpf einher. Bei einigen dieser Läsionen befand sich in der Mitte eine Blutblase. Die Schleimhäute waren läsionsfrei. Des Weiteren wies der Patient einen Status subfebrilis mit einer Körpertemperatur von bis zu 38°C und leichten Kopfschmerzen auf. Die übrigen Ergebnisse der klinischen Untersuchung waren unauffällig.

Die Anamnese ergab, dass der Patient kurz zuvor an einer Streptokokkenangina gelitten hatte, die achtzehn Tage vor den ersten Manifestationen per Schnelltest nachgewiesen und zehn Tage lang mit Co-Amoxicillin behandelt worden war.

Die Laborergebnisse ergaben eine Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) von über 110 mm/Std. und einen CRP-Wert (C-reaktives Protein) von 220 mg/l. Der Leukozytenwert betrug 8,2 g/l mit unauffälliger Verteilung. Es wurde eine leichte normozytäre Anämie mit 112 g/l festgestellt. Der Thrombozytenwert lag im Normbereich, Leber- und Nierenfunktion waren erhalten.

## Frage 1

Welche Zusatzuntersuchung erscheint Ihnen in diesem Stadium am wenigsten zielführend?

- Eine Gelenkspunktion
- Eine Echokardiographie
- Eine Duodenalbiopsie
- Ein PCR-Test des Urins auf Chlamydien und Gonokokken
- Die Entnahme von mehreren Blutkulturen

Vor dem Hintergrund einer erstmalig aufgetretenen, akuten, symmetrischen und febrilen Polyarthritisepisode mit Hautknoten der Hände sind zunächst einmal die lebensbedrohlichsten Ursachen wie eine infektiöse Endokarditis oder eine Herzbeteiligung im Rahmen eines akuten Gelenkrheumatismus auszuschliessen. Die entnommenen Blutkulturen waren negativ, und die transthorakale Echokardiographie zeigte keinerlei Anzeichen für eine Herzklappenerkrankung, -vegetation oder einen Perikarderguss. Die Herzenzyme lagen im Normbereich, und im EKG waren keine AV-Überleitungsstörungen feststellbar. Auch lag keine septische Embolie der Gefässe des Augenhintergrunds vor, und die Urinsedimentuntersuchung war negativ.



Abbildung 1: Hautläsionen der Hände.

Der leichte Gelenkerguss eines Knies wurde punktiert. Die Gelenkflüssigkeit war klar und ohne Entzündungszeichen (Zellzahl von 0,55 g/l). Sie enthielt keine Harnsäurekristalle. Für eine mikrobiologische Analyse war die Probenmenge zu gering, eine septische Arthritis konnte jedoch zuverlässig ausgeschlossen werden. Der PCR-Test des Urins auf Gonokokken war negativ. Da das klinische Gesamtbild auch auf eine reaktive Arthritis hätte hinweisen können, wurde der Urin mittels PCR zusätzlich auf Chlamydien getestet, mit ebenfalls negativem Ergebnis. Da keine Verdauungsbeschwerden vorlagen, wurden keine Untersuchungen auf enteropathogene Keime (Yersinien, Salmonellen, Shigellen, Campylobacter, Tropheryma whipplei) durchgeführt. Zudem klagte der Patient über ein einseitiges, klar tränendes Auge, die ophthalmologische Untersuchung ergab eine noduläre Skleritis ohne Uveitis.

**Frage 2**

Welche Diagnose erscheint Ihnen in diesem Stadium am wahrscheinlichsten?

- a) Kryoglobulinämie
- b) Akuter Gelenkrheumatismus
- c) Rheumatoide Polyarthrit
- d) Sweet-Syndrom
- e) Lyme-Borreliose

Anhand einer Blutuntersuchung konnten eine Hepatitis-A-, -B-, -C- und HIV-Infektion ausgeschlossen werden. Die Proteinelektrophorese und Immunsubtraktion im Serum zeigten eine Akutphasereaktion, jedoch keine monoklonale Gammopathie. Der Antistreptolysin-Titer war auf 1170 IU/ml erhöht, der Komplementfaktor nicht vermindert, der Test auf antinukleäre und antizytoplasmatische Antikörper der neutrophilen Granulozyten (ANCA) negativ. Auch der Rheumafaktor und die Anti-CCP-Antikörper (gegen das zyklische citrullinierte Peptid gerichtete Antikörper) lagen im Normbereich. Anhand dieser negativen immunologischen und Infektiologischen Nachweise konnte eine Kryoglobulinämie zuverlässig ausgeschlossen werden. Eine rheumatoide Polyarthrit (RP) war unwahrscheinlich, da in diesem Fall die rheumatoiden Knoten



Abbildung 2: Hautläsionen am Rücken.

schmerzlos sind, erst spät auftreten und die Gelenkflüssigkeit Entzündungszeichen aufweist. Auch ein akuter Gelenkrheumatismus (AAR) konnte ausgeschlossen werden, da der Patient die Jones-Kriterien nicht erfüllte. Bei AAR sind die subkutanen Knoten nicht entzündlich und weisen typischerweise auf eine schwere Form mit Karditis hin [1]. Zudem entsprachen die Hautläsionen nicht den Kriterien eines Erythema marginatum. Angesichts des fehlenden Erythema migrans und des fehlenden Zeckenkontakts sprachen die symmetrischen Gelenksbeschwerden gegen die Diagnose einer Lyme-Borreliose.

Es erfolgten zwei Hautbiopsien: Am Handrücken wurde eine akute entzündliche Infiltration des gesamten Hautareals mit zahlreichen neutrophilen und einigen eosinophilen Granulozyten festgestellt. Ferner wurden eine Leukozytoklasie, eine fokale fibrinoide Nekrose und Erythrozytenextravasate nachgewiesen (Abb. 3). Die per Biopsie entnommene Probe aus den Läsionen am Rücken zeigte ein gemischtes lymphohistiozytäres, neutrophiles Infiltrat mit zahlreichen, vorwiegend perivaskulär angeordneten, eosinophilen Granulozyten sowie eine leichte Leukozytoklasie. Der direkte Immunfluoreszenztest war, ebenso wie die mikrobiologische Untersuchung, negativ.

Tabelle 1: Diagnose des akuten Gelenkrheumatismus: modifizierte Jones-Kriterien [1].

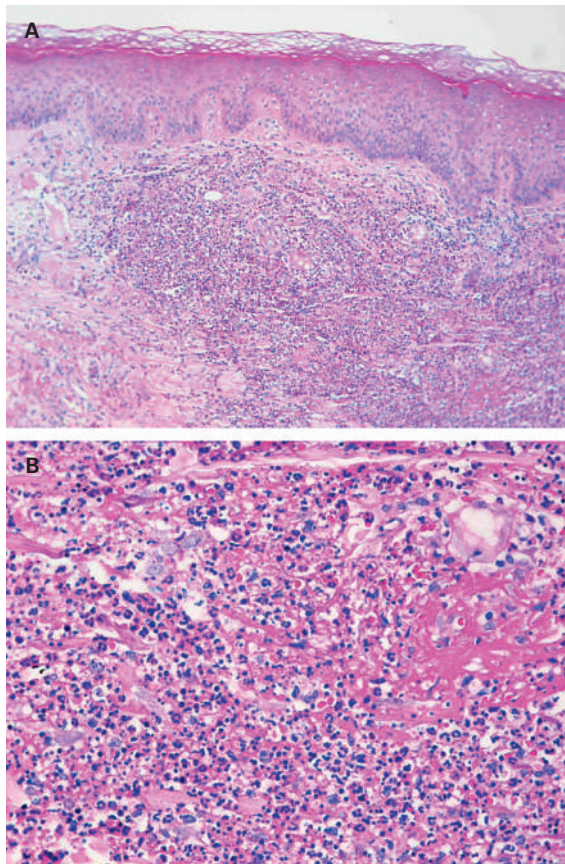
Hauptkriterien	Nebenkriterien	A-Streptokokken-Infektion
Karditis	Fieber	Positiver Rachenabstrich
Polyarthrit	Gelenkschmerzen	Positiver Schnelltest
Chorea minor	Erhöhte BSG oder erhöhtes CRP	Erhöhter Antistreptolysin-Titer
Erythema marginatum	Verlängertes PR-Intervall	
Subkutane Knoten		

Für die Diagnose müssen zwei Hauptkriterien oder ein Haupt- und zwei Nebenkriterien erfüllt sein sowie der Nachweis einer kürzlich erfolgten A-Streptokokken-Infektion vorliegen. Beim Vorliegen einer Arthritis als Hauptkriterium gelten Gelenkschmerzen nicht als Nebenkriterium.

**Frage 3**

Welche Behandlung(en) ist (sind) in dieser Phase am sinnvollsten?

- a) Penicillin
- b) Colchicin
- c) Nichtsteroidales Antirheumatikum
- d) Prednison
- e) Anti-Interleukin-1-Therapie



**Abbildung 3:** Histopathologischer Befund der Läsion des Handrückens (H&E, x100 [A] und x400 [B]).

Unser Patient litt also an einer akuten febrilen neutrophilen Dermatose mit symmetrischer, nicht wandernder Polyarthrit, die drei Wochen nach einer nicht zuverlässig diagnostizierten Streptokokkenangina aufgetreten war. Während die klinischen Anzeichen für ein Sweet-Syndrom sprachen, wiesen die histopathologischen Ergebnisse eher auf eine leukozytoklastische Vaskulitis hin, welche ebenfalls infolge einer Streptokokkenerkrankung auftreten kann. Es wurde eine systemische Prednisontherapie begonnen, die eine rasche Wirkung auf die Arthritis zeigte und zum Abklingen der Hautläsionen innerhalb weniger Wochen führte. Obgleich die Streptokokkenangina der wahrscheinliche Auslöser für die Symptome war, wurden zusätzliche Untersuchungen durchgeführt, um eine eventuelle Neoplasie auszuschliessen.

## Diskussion

Das *Sweet-Syndrom* ist eine seltene Erkrankung, die sich durch eine akute Infiltration der Haut mit reifen Neutrophilen ohne infektiöse Ursache auszeichnet. Es geht im Allgemeinen mit Entzündungszeichen und Fieber einher. Die damit assoziierten Hautläsionen sind stark entzündliche, schmerzhafte (mitunter als

brennend beschriebene), plötzlich auftretende Knoten oder Plaques, in manchen Fällen Pusteln. Diese treten meist an Händen und Armen, Gesicht, Hals und Rumpf auf. Die Schleimhäute sind so gut wie nie betroffen. Es kommt zu Allgemeinsymptomen wie Asthenie, Unwohlsein, Kopf- und Gelenkschmerzen. Relativ häufig treten extrakutane Symptome im Bereich der Augen (Konjunktivitis, Episkleritis) und des Muskel-Skelettsystems (Myalgien, Arthritis, Gelenkschmerzen) auf. Seltener erstreckt sich die Infiltration auf andere Organe: aseptische Meningitis, Osteomyelitis, neutrophile Lungenentzündung, Glomerulonephritis, Infiltration des Gastrointestinaltrakts, des Herzens oder der grossen Gefässe [2].

Die Pathogenese ist nur zum Teil untersucht. Drei Faktoren scheinen das Sweet-Syndrom zu begünstigen: eine durch ein beispielsweise virales oder bakterielles Antigen mediierte Überempfindlichkeitsreaktion; eine Regulationsstörung mit erhöhter Zytokinproduktion (IL-3, IL-6, IL-8, GM-CSF), insbesondere von durch Th1-Zellantwort sezernierten Zytokinen (IL-1, IL-2, IFN- $\gamma$ ) und eine genetische Disposition (HLA-B54) [3].

Gelegentlich wird das Sweet-Syndrom in drei Gruppen unterteilt: die klassische (oder idiopathische) Form, die paraneoplastische und die medikamentös induzierte Form. Letztere wird z.B. durch G-CSF oder Co-Trimoxazol verursacht, wobei die Symptome innerhalb von zwei Wochen nach der Applikation auftreten und bei erneuter Exposition ein Rezidivrisiko besteht. Für die Diagnose des Sweet-Syndroms müssen zwei Haupt- und mindestens zwei Nebenkriterien erfüllt sein. *Hauptkriterien* sind das rasche Auftreten empfindlicher oder schmerzhafter erythematöser oder violetter Plaques bzw. Knoten bei der klinischen Untersuchung sowie die Assoziation mit einer primär neutrophilen Infiltration der Haut mit Leukozytoklasie, aber ohne Vaskulitis bei der histopathologischen Untersuchung. Zu den *Nebenkriterien* zählen eine Vorgeschichte mit Infekt oder Fieber, das Vorliegen von Gelenkschmerzen, Fieber, einer Konjunktivitis, Neoplasie oder Leukozytose, ein gutes Ansprechen auf systemische Kortikoide, jedoch nicht auf Antibiotika, und eine erhöhte BSG [4]. Die häufigsten mit der *klassischen* Form assoziierten Ursachen sind Infektionen (der oberen Atemwege oder des Gastrointestinaltrakts, eine bis drei Wochen vor dem Auftreten des Sweet-Syndroms), Schwangerschaften und Autoimmunerkrankungen, darunter entzündliche Darmkrankheiten. Bei der *paraneoplastischen* Form stellen maligne Hämopathien (Leukämie, myelodysplastisches Syndrom) die Haupttumorursachen dar [5].

Die diagnostischen Schwierigkeiten bei dem oben beschriebenen Patienten waren *stricto sensu* das fehlende Fieber, die starke Arthritis, die uns an einen akuten

Gelenkrheumatismus oder eine reaktive Polyarthrit nach Streptokokkenbefall denken liess, sowie ein histopathologischer Befund, der auf eine leukozytoklastische Vaskulitis hindeutete, ohne Immundepots beim Immunfluoreszenztest. Formal gesehen sind damit die diagnostischen Kriterien für das Sweet-Syndrom nicht erfüllt. Dennoch steht diese Diagnose zur Diskussion. Tatsächlich wird das Vorliegen einer leukozytoklastischen Vaskulitis ohne Immundepots von einigen Autoren als zulässiges Kriterium für das Sweet-Syndrom anerkannt [6, 7].

Die Hautbiopsie ist ein entscheidendes Diagnosekriterium und dient zudem zum Ausschluss von (durch Bakterien, Mykobakterien und Pilze verursachten) Infektionskrankheiten mit ähnlichem klinischem Bild. Beim Sweet-Syndrom kann, ähnlich wie bei *Pyoderma gangraenosum*, einer anderen neutrophilen Dermatose, ein Pathergie-Phänomen vorliegen [8].

Bei der Beurteilung einer neutrophilen Dermatose sollten eine Anamnese und eine gründliche klinische Untersuchung (Schilddrüse, Lymphknoten, Mundhöhle, digital-rektale, gynäkologische und urogenitale Untersuchung) erfolgen sowie nach Anzeichen für eine eventuell zugrundeliegende Neoplasie oder Immunerkrankung bzw. eine medikamentös bedingte Ursache gesucht werden. Je nach Serie liegt bei 21–35% der Sweet-Syndrom-Fälle eine Neoplasie zugrunde, die möglicherweise erst im Folgejahr der Diagnosestellung zutage tritt [9]. Ausserdem kann ein zusammen mit einer

hämoproliferativen Erkrankung diagnostiziertes Sweet-Syndrom bei erneutem Auftreten auf ein Rezidiv hinweisen [10].

Die meisten Fälle sprechen hervorragend auf eine systemische Kortikoidtherapie (Prednison in einer Dosis von 0,5–1 mg/kg/Tag) an. Alternativ können Dapson, Ciclosporin und Colchicin eingesetzt werden. Anakinra (IL-1-Rezeptorantagonist) wurde bislang nur mit anekdotischen Therapieerfolgen eingesetzt [11]. Bei der *klassischen* und *neoplastischen* Form kommt es in einem Drittel der Fälle zu Rezidiven [2].

#### Literatur

- Burke RJ, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(4–5):503–7.
- Cohen PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;26(2):34.
- Prat L, Bouaziz JD, Wallach D, et al. Neutrophilic dermatosis as systemic diseases. *Clin Dermatol*. 2014;32(3):376–88.
- Van den Driessche P. Sweet syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:535–56.
- Dabade TS, Davis MDP. Diagnosis and treatment of the neutrophilic dermatosis (pyoderma gangrenosum and Sweet syndrome). *Dermatol Ther*. 2011;24:273–84.
- Malone JC, Slone SP, Wills-Frank LA, et al. Vascular inflammation (vasculitis) in sweet syndrome: a clinical pathologic study of 28 biopsy specimens from 21 patients. *Arch Dermatol*. 2002;138(3):345–9.
- Cohen PR. Skin lesions of Sweet syndrome and its dorsal hand variant contain vasculitis – an oxymoron or an epiphenomenon? *Arch Dermatol*. 2002;138(3):400–3.
- Wallach D, Vignon-Pennamen MD. From acute febrile neutrophilic dermatosis to neutrophilic disease: forty years of clinical research. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(6):1066–71.
- Rochet NM, Chavan RN, Cappel MA, et al. Sweet syndrome: Clinical presentation, associations, and response to treatment in 77 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(4):557–64.
- Raza S, Kirkland RS, Patel AA, et al. Insight into Sweet's syndrome and associated-malignancy: a review of the current literature. *Int J Oncol*. 2013;42(5):1516–22.
- Kluger N, Gil-Bistes D, Guillot B, Bessis D. Efficacy of anti-interleukin-1 receptor antagonist anakinra (Kineret®) in a case of refractory Sweet's syndrome. *Dermatology*. 2011;222:123–7.

Korrespondenz:  
Sophie Voruz  
Service de Médecine Interne  
CHUV  
CH-1011 Lausanne  
sophie.voruz[at]chuv.ch

#### Antworten

Frage 1: c. Frage 2: d. Frage 3: d.