

gulation der RAS/MAPK-Signalroute bewirkt. Dieser Signalweg reguliert die delicate Balance von Zellproliferation und -differenzierung und spielt eine wichtige Rolle in der Embryonalentwicklung und Karzinogenese. Die RAS/MAPK-Signalroute beeinflusst die Entwicklung diverser Organsysteme, wodurch die sich teilweise überschneidenden klinischen Symptome der verschiedenen RASopathien wie Herzanomalien, mentale Retardierung, Kleinwüchsigkeit, faziale Dysmorphien, erhöhtes Tumorrisiko und kutane Symptome erklärt werden können [5].

Die Therapie der Hautveränderungen beim CS ist rein symptomatisch. Bei unserer Patientin konnten wir durch eine intensivierte topische Therapie mit palmar 10–15 % und plantar 15–20 % Salicylsäure in Kerasal®-Basiscreme sowie 5–8 % Urea in Unguentum molle am übrigen Integument eine suffiziente Keratolyse und einen stabilen Hautbefund erzielen.

Aufgrund der erhöhten Tumorsuszeptibilität und des Risikos der Kardiomyopathie sollten Patienten mit CS interdisziplinär betreut werden [4]. Da die sich über-

schneidenden klinischen Symptome der RASopathien mit kutanen Symptomen und der syndromalen palmoplantaren Keratodermien eine sichere Diagnose und damit eine gezielte Diagnostik erschweren können, kann zur Abklärung eine molekulargenetische Untersuchung, ggf. unter Einsatz moderner Hochdurchsatzsequenzierungsverfahren, sinnvoll sein.

---

### Korrespondenzadresse

---

**PD Dr. J. Frank**  
Hautklinik und Hauttumorzentrum  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf  
jorgefrank@med.uni-duesseldorf.de

---

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Wirtz und J. Frank geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizie-

ren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Falle von nicht mündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

### Literatur

1. Bezniaikow N, Gos M, Obersztyn E (2014) The RASopathies as an example of RAS/MAPK pathway disturbances – clinical presentation and molecular pathogenesis of selected syndromes. *Dev Period Med* 18(3):285–296
2. Braun-Falco M (2009) Hereditary palmoplantar keratodermas. *J Dtsch Dermatol Ges* 7(11):971–984
3. Costello JM (1971) A new syndrome. *N Z Med J* 74:397
4. Gripp KW et al (2012) Costello syndrome. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle 1993–2014
5. Gripp KW, Lin AE (2012) Costello syndrome: a Ras/mitogen activated protein kinase pathway syndrome (rasopathy) resulting from HRAS germline mutations. *Genet Med* 14(3):285–292. doi:10.1038/gim.0b013e31822dd91f
6. Morice-Picard F et al (2013) Cutaneous manifestations in Costello and cardiofaciocutaneous syndrome: report of 18 cases and literature review. *Pediatr Dermatol* 30(6):665–673. doi:10.1111/pde.12171
7. Siegel DH et al (2012) Dermatological phenotype in Costello syndrome: consequences of Ras dysregulation in development. *Br J Dermatol* 166(3):601–607. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10744.x

Hautarzt 2015 · 66:228–230  
DOI 10.1007/s00105-015-3594-0  
Online publiziert: 11. März 2015  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

**J. Below · D. Helbig**

Hautklinik, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

## Rheumatoide neutrophile Dermatitis

### Anamnese

Ein 70-jähriger Patient stellte sich mit seit mehreren Wochen bestehenden entzündlichen Hautveränderungen an Armen und Unterschenkeln vor. Zudem beklagte der Patient Schwellungen der Hand- und Fußgelenke. In der Jugend sei aufgrund einer nicht erinnerlichen, rheumatischen Erkrankung der Gelenke eine Therapie mit Goldspritzen erfolgt.

### Befunde

**Körperliche Untersuchung inklusive Hautbefund.** Bei Aufnahme zeigten sich an den Unterschenkeln und Unterarmen mit Betonung der Streckseiten erythema-

töse, teils exkorierte Papeln bis Nodi mit zum Teil fibrinös hämorrhagischen Krusten (■ **Abb. 1a, b**).

Im Bereich der proximalen Interphalangealgelenke sowie der Metakarpophalangeal- und Metatarsalgelenke bestanden schmerzhafte Schwellungen sowie Rötungen. Zudem fiel eine Ulnardeviation der Hände beidseits auf.

**Dermatohistopathologischer Befund.** Im Hautbioptat vom linken Unterschenkel zeigten sich unter einer ortholog strukturierten Epidermis dichte perivaskulär und periadnexial akzentuierte entzündliche Infiltrate mit Nachweis multiplexer neutrophiler Granulozyten sowie auch

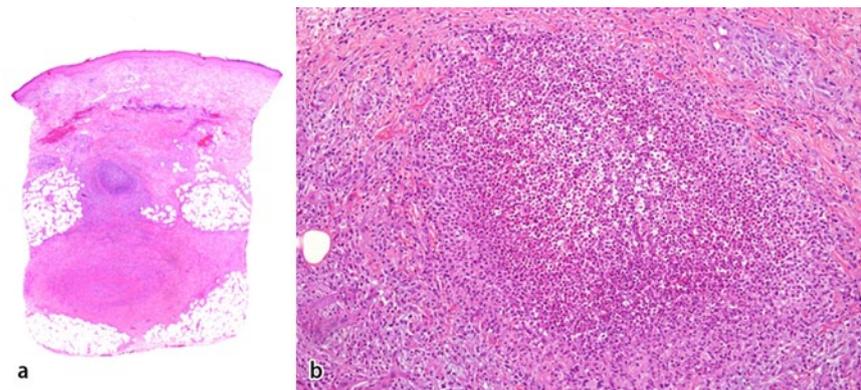
Kernstaub in der tiefen Dermis bzw. des subkutanen Fettgewebes (**Abb. 2a, b**).

**Laborbefunde.** Bei Aufnahme zeigte sich ein erhöhtes CRP [6,5 mg/dl, Referenzbereich (RB): <0,5 mg/dl]. Die Leukozyten waren normwertig. Im Differenzialblutbild zeigte sich sowohl eine relative als auch eine absolute Neutrophilie. Das 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> war deutlich erniedrigt (13 ng/ml, RB: 30–70 ng/ml). Der Rheumafaktor (17,8 IU/ml, RB: <15,0 IU/ml) sowie die Anti-CCP-Antikörper (8 U/ml, RB: <5 U/ml) waren erhöht.

**Weitere Untersuchungen.** In den Röntgenaufnahmen der Hände und Füße zeigten sich eine erosive Arthritis mit Beto-



**Abb. 1** ▲ **a** Erythematöse Papeln, teils krustig belegt, sowie Rötungen und Schwellungen im Bereich der kleinen Gelenke **b** Erythematöser, erosiver Nodus mit hämorrhagisch seröser Kruste



**Abb. 2** ▲ **a, b** Prominentes, aus neutrophilen Granulozyten bestehendes dermales Infiltrat

nung der proximalen Interphalangealgelenke sowie eine Subluxationsstellung einiger Metakarpophalangeal- und Metatarsalgelenke.

Die weiterhin veranlassten Untersuchungen inklusive einer Sonographie des Abdomens, einer Röntgenaufnahme des Thorax, eines Hämoocults sowie einer Gastroskopie und Koloskopie ergaben keine Hinweise auf ein malignes oder infektiöses Geschehen.

## Diagnose

Rheumatoide neutrophile Dermatitis

## Therapie und Verlauf

Unter der eingeleiteten systemischen Therapie mit Prednisolon 50 mg/Tag sowie einem Triamcinolonacetamid-haltigen Externum 2-mal/Tag kam es zu einem deutlichen Rückgang der Hautveränderungen sowie der Gelenkschmerzen und -schwellungen. Überlappend erfolgte die Einleitung einer systemischen Therapie mit Methotrexat 15 mg per os 1-mal wöchentlich, worunter der Patient auch nach Reduktion der Prednisolondosis auf 10 mg/Tag über mehrere Monate komplett beschwerdefrei blieb.

Zudem erfolgte die Substitution des Vitamin-D-Mangels mit Vigantoletten 1000 IE/Tag.

## Diskussion

Die seltene rheumatoide neutrophile Dermatitis wurde erstmals 1978 von Ackermann beschrieben [1]. Klinisch ist sie gekennzeichnet durch erythematöse, teils indurierte bzw. krustig belegte Papeln und Plaques sowie subkutane Nodi, die vornehmlich symmetrisch an den Streckseiten der Extremitäten lokalisiert sind [5, 6].

Charakteristischerweise leiden die Patienten an einer aktiven, seropositiven und meist schwer verlaufenden rheumatoiden Arthritis. Diese besteht im Durchschnitt seit etwa 8,2 Jahren [5]. Das durchschnittliche Manifestationsalter beträgt 57,4 Jahre, wobei Frauen etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer [4].

Zu den Diagnosekriterien der rheumatoiden Arthritis, die 2010 von dem American College of Rheumatology und der European League of Rheumatism aufgestellt wurden, gehören die in **Tab. 1** aufgeführten [2].

Ein Score von  $\geq 6/10$  wird benötigt, um die definitive Diagnose einer rheumatoiden Arthritis zu stellen [2].

Es wurden jedoch auch Fälle einer rheumatoiden neutrophilen Dermatitis in Assoziation zu einer seronegativen rheumatoiden Arthritis beschrieben [3, 7].

Zudem wurde in den vergangenen Jahren auch eine Variante der rheumatoiden neutrophilen Dermatitis beobachtet, die mit Blasenbildung einhergeht. Diese scheint sich u. a. durch ein schlechteres therapeutisches Ansprechen auf systemische sowie topische Glukokortikosteroide von der bisher beobachteten rheumatoiden neutrophilen Dermatitis zu unterscheiden. Jedoch zeigte diese Variante ein gutes Ansprechen auf Medikamente wie Dapson und Colchizin, die gegen neutrophile Granulozyten gerichtet sind und auch in der Behandlung anderer neutrophiler Dermatosen eingesetzt werden [4].

Histologisch zeichnet sich die Erkrankung durch ein prominentes, aus neutrophilen Granulozyten bestehendes, dermales Infiltrat aus, weshalb sie der Gruppe der neutrophilen Dermatosen zugeordnet wird. Die neutrophilen Granulozyten können so zahlreich vorhanden sein, dass es zu (Mikro-)Abszedierungen in der Dermis kommen kann [6]. Wie von Mro-

**Tab. 1** Vom American College of Rheumatology und der European League of Rheumatism 2010 aufgestellte Diagnosekriterien der rheumatoiden Arthritis

Betroffene Gelenke	
1 großes Gelenk	0
2 bis 10 große Gelenke	1
1 bis 3 kleine Gelenke	2
4 bis 10 kleine Gelenke	3
> 10 Gelenke	5
Serologie (mindestens 1 Testergebnis wird benötigt für die Klassifizierung)	
Negativer RF und negatives ACPA	0
Niedrig positiver RF oder ACPA	2
Hoch positiver RF oder ACPA	3
Akute-Phase-Reaktion (mindestens 1 Testergebnis wird benötigt für die Klassifizierung)	
Normales CRP und normale BSG	0
Erhöhtes CRP oder erhöhte BSG	1
Dauer der Symptome	
< 6 Wochen	0
≥ 6 Wochen	1

RF Rheumafaktor, ACPA Antikörper gegen citrullinierte Peptide

wietz et al. in einer Übersichtsarbeit dargestellt, hat die direkte Immunfluoreszenz keine diagnostische Relevanz [5].

Zu der Therapie der rheumatoiden neutrophilen Dermatitis gibt es widersprüchliche Angaben. Bei einem Teil der Patienten – insbesondere wenn Blasen zu beobachten waren – zeigten sich systemische Steroide unwirksam [4]. Bei anderen Patienten führten topische und systemische Glukokortikosteroide zu einem befriedigenden Ergebnis. Bei einem weiteren Teil der Fälle kam es wiederum erst nach Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit Hydroxychloroquin oder Goldsalzen zu einer Abheilung der Effloreszenzen [5].

Die Zusammenschau der klinischen Befunde mit einem Klassifikationsscore der rheumatoiden Arthritis von 9 (> 10 betroffene Gelenke 5, niedrig positiver Rheumafaktor und ACPA 2, erhöhtes CRP 1, Dauer der Symptome > 6 Wochen 1) sowie die histologischen Zeichen einer neutrophilen Dermatoase ohne prominente vaskulitische Komponente führten bei unserem Patienten zu der Diagnose einer rheumatoiden neutrophilen Dermatitis,

die wir erfolgreich mit Methotrexat und Glukokortikosteroiden behandelten.

### Korrespondenzadresse

#### Dr. D. Helbig

Hautklinik, Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf  
Doris.Helbig@med.uni-duesseldorf.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** J. Below und D. Helbig geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Falle von nicht mündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

### Literatur

1. Ackerman AB (1978) Histologic diagnosis of inflammatory skin disease: a method of pattern analysis. Lea & Febiger, Philadelphia, S 449–451
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD et al (2010) 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 69(9):1580–1588
3. Brown TS, Fearneshough PK, Burrus JB, Callen JP (2001) Rheumatoid neutrophilic dermatitis in a woman with seronegative rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 45(4):596–600
4. Fujio Y, Funakoshi T, Nakayama K, Amagai M, Ohyama M (2014) Rheumatoid neutrophilic dermatosis with tense blister formation: a case report and review of the literature. *Australas J Dermatol* 55(1):e12–e14
5. Mrowietz U, Kiene P, Quinkert U (1996) Rheumatoide neutrophile Dermatitis – eine seltene Dermatoase bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis Eine Kasuistik mit Literaturübersicht. *Hautarzt* 47(12):921–926.
6. Panopalis P, Stone M, Brassard A, Fitzcharles M-A (2004) Rheumatoid neutrophilic dermatitis: rare cutaneous manifestation of rheumatoid arthritis in a patient with palindromic rheumatism. *J Rheumatol* 31(8):1666–1668
7. Yamamoto T, Matsunaga T, Nishioka K (2003) Rheumatoid neutrophilic dermatitis, rheumatoid papules, and rheumatoid nodules in a patient with seronegative rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 48(4):634–635

Hautarzt 2015 · 66:228–230  
DOI 10.1007/s00105-015-3594-0  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

J. Below · D. Helbig

## Rheumatoide neutrophile Dermatitis

### Zusammenfassung

Die rheumatoide neutrophile Dermatitis (RND) ist eine seltene Hauterkrankung und ist assoziiert mit einer schwer verlaufenden, seropositiven rheumatoiden Arthritis (RA). Sie tritt meist im mittleren Lebensalter auf. Am häufigsten treten erythematöse Papeln, Plaques und Noduli auf. Im Allgemeinen spricht die RND auf Glukokortikosteroide oder systemische Therapeutika der RA an. Hier präsentieren wir den Fall eines 70-jährigen Patienten mit RND und einer schweren rheumatoiden Arthritis, die auf die Kombination von systemischen Glukokortikosteroiden und Methotrexat ansprachen.

### Schlüsselwörter

Rheumatoide Arthritis · Glukokortikosteroide · Methotrexat · Papeln · Noduli

## Rheumatoid neutrophilic dermatitis

### Abstract

The rheumatoid neutrophilic dermatitis (RND) is a rare disease associated with severe cases of seropositive rheumatoid arthritis (RA) seen in middle-aged individuals. Mostly this disease presents with erythematous papules, plaques and nodules. In general, RND responds either to corticosteroids or systemic treatment of the RA. We present the case of a 70-year-old man with RND and severe RA that responded to systemic corticosteroids and methotrexate.

### Keywords

Rheumatoid arthritis · Corticosteroids · Methotrexate · Papules · Nodules