

Angioendotheliomatose

Eine Literaturübersicht

Katja Wallenfang
R. Stadler

Angioendotheliomatosis – A Literature Overview

Zusammenfassung

Wir berichten über eine 57-jährige Patientin mit multiplen livid-roten Hautinfiltraten im Bereich beider Ohrhelices. Die Diagnose einer reaktiven Angioendotheliomatose wurde histologisch, immunhistologisch und elektronenmikroskopisch anhand proliferierender Endothelzellen mit intravasalen Fibrinthromben gestellt. Verschiedenste Therapieansätze konnten die Erkrankung bei nicht nachweisbarer Grund- bzw. Begleiterkrankung nur mäßig beeinflussen. Wir geben eine Literaturübersicht zur benignen und malignen Form der Angioendotheliomatose.

Abstract

We report about a 57-year-old female patient with multiple livid red skin infiltrations in the area of both ear helices. A reactive angioendotheliomatosis was diagnosed histologically, immunhistologically and by means of electron microscopy showing proliferating endothelial cells with intravasal fibrin thrombus. Different therapeutic concepts could not influence the course of the disease distinctly as the primary or accompanying illness could not be found. We give a review of literature regarding benign and malignant forms of angioendotheliomatosis.

Bei der Angioendotheliomatose ist zwischen einer benignen und malignen Form zu differenzieren. Ätiopathogenese, Histologie, Verlauf und Prognose sind bei der Beurteilung der beiden Krankheitsformen zu berücksichtigen.

Die seltene, benigne Angioendotheliomatose ist ausschließlich auf die Haut beschränkt. Histologisches Kennzeichen sind Endothelzellproliferationen, die zusammen mit kleinen fibrinoiden Thromben das Gefäßlumen verlegen können. Die Pathogenese ist bis heute nicht vollständig geklärt, jedoch werden Minderdurchblutung und Thrombenbildung infolge Gefäßstenosen als Stimulus der intravasalen Endothelzellproliferation verantwortlich gemacht. Die Therapie der reaktiven Angioendotheliomatose gestaltet sich in der Regel mit Behandlung der assoziierten Grunderkrankung komplikationslos.

Die häufigere, maligne Form der Angioendotheliomatose wurde 1959 erstmals von den Wiener Dermatologen Lilly Pfleger und Josef Tappeiner beschrieben [23]. Histologisch ist die maligne

Angioendotheliomatose der Gruppe der B-Zell-Lymphome zuzuordnen. Die Prognose der Erkrankung ist bei begrenzten Therapiemöglichkeiten schlecht und endet durch den ausgedehnten Befall von inneren Organen und des zentralen Nervensystems meist letal.

Ziel der Arbeit ist es, einen Literaturüberblick der letzten Jahre zur benignen und malignen Angioendotheliomatose zu geben.

Kasuistik

Anamnese

1994 bemerkte die 57-jährige Patientin erstmals livid-rote Flecken und Knoten im Bereich der kranialen, linken Ohrhelix. Eine ambulant vorgenommene Probebiopsie ergab histologisch „hämangiöse Veränderungen, möglicherweise aus einem teleangiektatischen Granulom hervorgehend“. 1998 zeigte sich eine Befundprogredienz mit Blaufärbung des gesamten Randes der

Institutsangaben

Hautklinik Klinikum Minden

Korrespondenzadresse

Dr. med. Katja Wallenfang · Hautklinik Klinikum Minden · Portastraße 7–9 · 32423 Minden
E-mail: hautklinik@klinikum-minden.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2002; 28: 374–379 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

linken Ohrhelix einschließlich des Ohrläppchens. Eine erneute Probebiopsie ergab die histologische Diagnose eines „kapillären Hämangioms“. Im Verlauf beobachtete die Patientin keine Abheilung, vielmehr ein Fortschreiten des Hautbefundes mit Befall der rechten Ohrhelix und dabei rezidivierenden Schwellungen und Schmerzen der Ohren. Seit Anfang 2000 auch Befall der Oberarme und Unterschenkel. Bei klinischem Verdacht auf eine Kryoglobulinämie erfolgte im Mai 2000 eine auswärtige Diagnostik auf Kälteagglutinine und Kryoglobuline im Serum, die jedoch ein negatives Ergebnis ergab. Anamnestisch bedeutsam war hierbei die Angabe, dass Wärme subjektiv angenehm sei. Seit September 2000 klagte die Patientin über rezidivierende Kopfschmerzen.

Erst-/Aufnahmebefund

Entlang der Ohrhelices beidseits bis hin zu den Ohrläppchen livid-rote, zentral grau-schwarze, z.T. infiltrierte, z.T. ulzerierte, unscharf begrenzte, bizarr konfigurierte, bis zu 1 cm durchmes-

sende, nicht wegdrückbare, druckschmerzhaft Maculae (Abb. 1). Am linken Oberarm distal eine 0,7 cm × 0,5 cm große hämorrhagische Kruste, umgeben von einem 1 cm durchmessenden, unscharf begrenzten, erythematösen Randsaum. Am linken Unterschenkel medial eine 3 cm durchmessende, livid-rote, leicht erhabene, petechiale Einblutung mit zentral hämorrhagischer Blase. Am rechten Unterschenkel medial und beugeseitig insgesamt sechs bis zu 2 cm große, livid-rote, zentral teils ulzerierte und nekrotische Maculae und Knoten (Abb. 2).

Befunde diagnostischer Untersuchungen

Labordiagnostik

Routinelaborparameter normwertig. Serum-Immunfixations-elektrophorese, C3-Komplement, Rheumafaktor, AMA, ENA, c-ANCA, p-ANCA, Kardiopalin-AK, Kälteagglutinine, Kryoglobuline, Kryofibrinogen und Infektionsserologie unauffällig. ANA's



Abb. 1 Entlang der Ohrhelix bis zu 1 cm durchmessende, unscharf begrenzte, livid-rote, zentral blau-schwarze Maculae.



Abb. 2 An den Unterschenkeln bis zu 2 cm durchmessende, livid-rote, zentral teils ulzerierte und nekrotische Maculae und Knoten.

mit 1 : 160 grenzwertig erhöht, erniedrigtes C4-Komplement im Serum mit 15 mg/dl. Im peripheren Blut Nachweis zirkulierender Immunkomplexe in einer Konzentration von 24 µg Eq/ml. Im zellulären Immunstatus relative (11,1%) und absolute (126 Zell/µl) Minderung der T-Suppressor-Zellen und damit pathologisch erhöhtem TH/TS-Quotient (4,8).

Apparative Diagnostik

In der Abdomen-Sonographie-Darstellung eines Hämangioms im rechten Leberlappen. Kernspintomographie des Schädels, extrakranielle Doppler-Sonographie und farbkodierte Duplex-Sonographie, Echokardiographie, EKG, abdominelle Computertomographie, Lymphknoten-Sonographie, arterielle Doppler-Sonographie der Becken-/Beinarterien, arterielle Druckmessung sowie die akrale Lichtreflexplethysmographie der Finger waren ohne pathologischen Befund.

Histologie

Im Bereich des oberen und tiefen Gefäßplexus Darstellung multiluminaler, glomerulumartiger Gefäß- und Endothelzellproliferate mit zum Teil erweiterten und zum Teil durch Endothelzellproliferate verschlossenen Gefäßlumina. In einigen Gefäßplexus sind die Gefäßlumina durch Mikrothromben, Erythrozyten und zerfallene neutrophile Granulozyten vollständig verlegt. Extravasal zeigen sich kleine Lymphozyten mit teils hyperchromatisch gelappten Kernen (Abb. 3).

Immunhistologie

Durchführung am Paraffin- und Kryostatschnitt mit der Avidin-Biotin-Komplex-Methode. Es wurden die Antikörper CD31, CD34, Lambda- und Kappa-Leichtketten verwendet. In der immunhistologischen Aufarbeitung stellten sich die Gefäßproliferate mit CD31 und CD34 vollständig positiv dar. In den Gefäßlumina keine Ablagerung klonaler Lambda- oder Kappa-Leichtketten (Abb. 4).

Elektronenmikroskopie (PD Dr. med. Geilen, Benjamin-Franklin-Universität, Berlin)

Im elektronenmikroskopischen Dünnschnitt sind der Basalmembran aufsitzende Endothelzellen zu erkennen, die z.T. ödematisiert, z.T. nekrotisch erscheinen. Im Lumen der Gefäße zeigen sich Anschnitte von Erythrozyten sowie von kleineren lymphoiden Zellen mit chromatischem Kern.

Therapie und Verlauf

Während des ersten stationären Aufenthaltes kam es ohne Einleitung einer spezifischen Therapie nahezu zu einer vollständigen Abheilung der chronisch-stationären Herde an den Ohren. Eine Woche nach Entlassung stellte sich die Patientin jedoch mit einem massiven Rezidiv an den Ohrhelices vor. Wir nahmen die Patientin zur Einleitung einer Immuntherapie mit Interferon alpha 2a (Roferon®) erneut stationär auf. Es wurden 3 × 6 Mio. I.E. s.c./Woche unter antipyretischer Begleitmedikation verabreicht und vertragen. Unter der Therapie kam es zur Befundprogredienz, insbesondere mit Auftreten neuer schmerzhafter Läsionen an den Unterschenkeln. Aufgrund der Befundprogredienz und des hohen Leidensdruckes der Patientin führten wir eine Chemotherapie nach dem Knospe-Schema mit Chlorambucil 0,4 mg/kg Körpergewicht über 2 Tage sowie Prednisolon in einer Dosierung von 75 mg am 1. Tag, 50 mg am 2. Tag und 25 mg am 3. Tag durch. Die Wiederholung des Therapieregimes erfolgte in 2-wöchigen

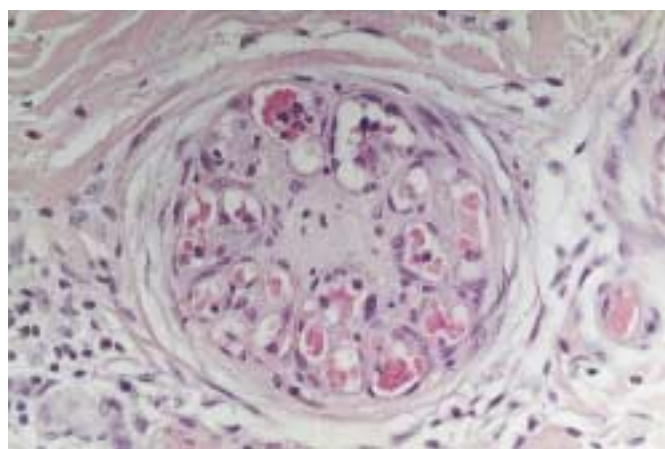


Abb. 3 Multiluminale glomerulumartige Gefäß- und Endothelzellproliferation.

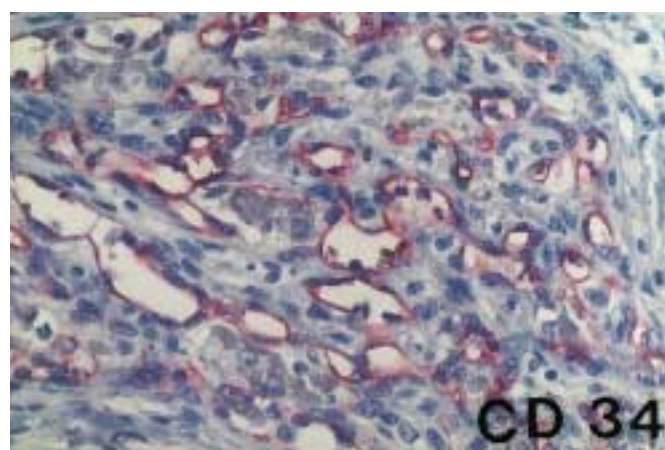


Abb. 4 CD34-positive Gefäßzellproliferate.

Abständen. Während der Chemotherapie kam es zu keiner wesentlichen Befundverbesserung. Wie verordneten zusätzlich rheologische Maßnahmen mit Pentoxifyllin (Trental® 600 mg/die), Kompression der Unterschenkel und Kälteschutz. Aufgrund des nur mäßigen Behandlungserfolges wurde die Chemotherapie nach 6 Zyklen abgebrochen. Unter Fortführung der rheologischen Maßnahmen und konsequentem Kälteschutz Phasen der Abheilung, jedoch ohne bleibende Erscheinungsfreiheit. Auch bei den regelmäßigen Verlaufskontrollen in unserer Sprechstunde Dokumentation eines insgesamt gebesserten Hautbefundes ohne erneute Ulzeration der Haut oder Nekrosenbildung, jedoch weiterhin wechselnde Krankheitsaktivität.

Diskussion und Literaturübersicht

Klinik

Bei der Angioendotheliomatose unterscheiden wir zwischen einer benignen und einer malignen Form. Klinisch-dermatologisch sind die beiden Formen nicht zu unterscheiden. Ihr Erscheinungsbild ist vielgestaltig und uncharakteristisch. Es variiert von blass- bis braunroten, retikulären und flächigen Erythemen über ödematöse indurierte Plaques, subkutane Knoten, anuläre Läsionen bis hin zu poikilodermatischen von Petechien durchsetzten Effloreszenzen. Klinisch müssen Differenzialdiagnosen

wie systemischer Lupus erythematoses, Vaskulitis, Erythema nodosum, Mycosis fungoides, Sarkoidose, Kaposi-Sarkom, Angiosarkom oder kutane Metastasen abgegrenzt werden [32].

Die seltene reaktive Angioendotheliomatose tritt vorwiegend bei Kindern und jüngeren Erwachsenen auf. Sie ist meist mit anderen Erkrankungen assoziiert (Tab. 1). Die maligne Angioendotheliomatose ist eine Erkrankung des höheren Erwachsenenalters und tritt im Vergleich zur reaktiven Angioendotheliomatose wesentlich häufiger auf. Sie stellt einen multifokalen, nicht auf die Haut beschränkten bösartigen Gefäßprozess dar und ist daher mit zahlreichen Komplikationen assoziiert. Die Patienten leiden häufig ähnlich den transitorischen ischämischen Attacken an Parästhesien, monokulärer Erblindung, Ataxie, Dysarthrie, Gleichgewichtsstörungen und allgemeiner Muskelschwäche. Präterminal können Krampfanfälle, Stupor, zunehmende Demenz und komatöse Zustände hinzutreten. Verglichen mit der Haut und dem Nervensystem sind andere Organe deutlich seltener in den multifokalen Prozess einbezogen [1, 13, 15, 28, 32].

Histologie

In der Diagnostik von benigner und maligner Angioendotheliomatose spielen Histologie, Immunhistologie und Elektronenmikroskopie eine entscheidende Rolle. Die reaktive Angioendotheliomatose ist durch eine zellreiche Endothelzellproliferation mit allenfalls diskreten Kernatypien charakterisiert. Die Gefäßlumina sind größtenteils weitgestellt, können jedoch durch intravasale Endothelzellproliferate oder kleine fibrinoide Thromben verlegt sein. Intravasale atypische Lymphozyten fehlen. Typisch und wichtig für die differenzialdiagnostische Abgrenzung sind immunhistologisch nachweisbare muskelaktin-positive perivasale Perizytenmanschetten und eine eindeutige Markierung der intravasalen Proliferation mit Endothelzellmarkern (z.B. CD34, CD31, von-Willebrand-Faktor assoziiertes Antigen, *Ulex europaeus* Agglutinin I) [4, 32]. Im elektronenmikroskopischen Dünnschnitt wird der ultrastrukturelle Aufbau der Gefäße und Zellen dargestellt. Die Blutgefäße sind häufig von einer duplizierten Basalmembran umgeben. Die aktivierten Endothelzellen sitzen der Basalmembran unregelmäßig auf. Im Zytoplasma dieser Zellen sind in der Regel typische Weibel-Palade-Granula und feine Filamente anzutreffen [30].

Tab. 1 Reaktive Angioendotheliomatose und assoziierte Erkrankungen

| Fallbericht | assoziierte Erkrankung | Literaturhinweise |
|-------------|------------------------------------|-------------------|
| 4 | bakterielle Endokarditis | 6, 8, 20, 28 |
| 1 | Otitis media | 22 |
| 1 | Bronchitis | 22 |
| 1 | Lungentuberkulose | 35 |
| 4 | Arteriosklerose | 10, 11, 14 |
| 2 | arteriovenöse Fisteln | 26 |
| 1 | Leberzirrhose/portale Hypertension | 25 |
| 1 | Rheumatoide Arthritis | 32 |
| 1 | CLL | 30 |
| 1 | Antiphospholipid-Syndrom | 4 |
| 4 | Kryoglobulin- und -fibrinogenämie | 16, 17 |
| 1 | Kälteagglutininrankheit | 24 |

Im Gegensatz zur benignen Angioendotheliomatose ist die maligne Angioendotheliomatose durch Proliferation atypischer mononukleärer Zellen in den kleinen Blutgefäßen der betroffenen Organe gekennzeichnet. Durch immunmorphologische Untersuchungsverfahren konnte gezeigt werden, dass es sich bei den Tumorzellen meistens um B-Lymphozyten handelt. Aufgrund der lymphozytären Genese der Tumorzellen spricht man auch vom angiotropen B-Zell-Lymphom [7]. In wenigen Ausnahmefällen fanden sich andere Lymphome wie z.B. ein T-Zell-Lymphom [3, 33], ein histiozytisches Lymphom [18, 21] oder ein in den 70er Jahren als Retikulumzellsarkom bezeichnetes Lymphom [31]. Die von Endothelzellen gut unterscheidbaren großen lymphatischen Tumorzellen lassen Kernpolymorphien und -pleomorphien erkennen. Mitosen sind regelmäßig nachweisbar. Als Hinweis auf ein Lymphom hohen Malignitätsgrades kann die in der AgNOR-Färbung erkennbare Vermehrung der Nukleolusorganisatoren (AgNOR) gewertet werden, die mit dem Proliferationsantigen Ki 67 korreliert [5, 15]. Für die Diagnose entscheidend sind wiederum immunhistologische Färbungen. Der Panleukozytenmarker LCA dient zur orientierenden Unterscheidung von lymphatischen Tumorzellen und Endothelzellen. Nachweisbare B-Zell-Marker (z.B. CD20, CD22, CD45RA) und fehlende T-Zell-Marker (z.B. CD3, CD43, CD45RO) gestatten die weitere Subtypisierung als B-Zell-Lymphom [19, 34]. In der Elektronenmikroskopie sind die intravasalen Tumorzellen durch große, gefaltete Kerne mit grobem, häufig verplumptem Euchromatin gekennzeichnet. Im Zytoplasma der Zellen kommen zahlreiche Mitochondrien, Membranen des rauen und glatten endoplasmatischen Retikulums sowie Ribosomen und Lysosomen vor. Typische Weibel-Palade-Körper kommen in den Tumorzellen nicht vor [13].

Differenzialdiagnosen

Histopathologisch sind benigne und maligne Gefäßtumoren mit intravasaler Proliferation zu differenzieren. Beispiele sind die papilläre endotheliale Hyperplasie (Masson-Tumor), das Granuloma pyogenicum, das glomeruloide Angiom, das seltene maligne papilläre Angioendotheliom (Dabska-Tumor) oder das Angiosarkom, einschließlich dem bestrahlungsinduzierten Angiosarkom. Unter den genannten Tumoren ist ein besonderes Augenmerk auf das glomeruloide Angiom zu richten. Es kann einerseits mit dem POEMS-Syndrom, einer Multisystemerkrankung mit Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie und „Skin“-Befall, andererseits mit der Castleman-Krankheit, einer Plasmazell dysplasie mit angiofollikulärer Lymphknotenhyperplasie assoziiert sein. Die Pathogenese der glomeruloiden Angiome ist weniger als Neoplasie, sondern vielmehr als eine durch Immunglobuline getriggerte reaktive Endothelzellproliferation zu sehen und damit besonders schwer von der reaktiven Angioendotheliomatose abzugrenzen. Möglicherweise ist das glomeruloide Angiom der reaktiven Angioendotheliomatose gleichzusetzen und stellt sich lediglich als eine Form mit erhöhter intravaskulärer endotheliale Proliferation dar [32]. Eine weitere Sonderform der reaktiven Angioendotheliomatose stellt die intravaskuläre Histiozytose (mit intravaskulärer Histiozytenproliferation) dar, insgesamt dreimal in der Literatur beschrieben. Hierbei handelt es sich um eine intravasale Proliferation von Histiozyten, weniger von Endothelzellen. Es wird spekuliert, dass durch intravaskuläre Mikrothromben mononukleäre Phagozyten aktiviert werden, die eine reaktive Endothelzellproliferation auslösen können. Derzeit ist noch nicht definiert, ob die intravaskuläre Histiozytose eine

eigene Entität darstellt oder lediglich eine Vorform der reaktiven Angioendotheliomatose [18,21,27].

Ätiopathogenese

Die Pathogenese ist bis heute nicht vollständig geklärt, jedoch werden Minderdurchblutung und Thrombenbildung infolge Gefäßstenosen bzw. -verschlüsse als Stimulus der intravasalen Endothelzellproliferation verantwortlich gemacht. In der Literatur sind hierzu zahlreiche Fallbeschreibungen und Übersichten zu finden, die kurz zusammengefasst werden sollen:

In arteriosklerotischen Gefäßen zeigt sich die Intima rau und unregelmäßig. Arteriosklerotische Plaques fördern die Thrombenbildung an den Gefäßwänden mit nachfolgender Minderdurchblutung, welche Stimulus der Endothelzellhyperplasie und -proliferation ist. Die Tatsache, dass nach Revaskularisation eine Regeneration des Gefäßendothels beobachtet werden konnte, untermauert beschriebene Hypothese [11,14].

Auch arteriovenöse Fisteln wie z.B. bei dem „subclavian steal syndrome“ [26] führen zu Ischämie-bedingter Hypoxie. Die Hypoxie ist Reiz vermehrter Produktion des Endothelial Growth Factors und schließlich verstärkter Endothelzellproliferation.

Quinn et al. [25] beschreibt die reaktive Angioendotheliomatose als Begleiterkrankung Alkohol-bedingter Leberzirrhose und portalen Hypertension. Hierdurch bedingte Änderungen der intravasalen Hämodynamik, einschließlich Bildung von Mikrothromben, kann wiederum zu vermehrter Endothelzellproliferation führen.

Zahlreiche Berichte gibt es über die reaktive Angioendotheliomatose und gleichzeitig bestehende subakute bakterielle Endokarditis [6,8,20,28]. Kleine intravaskuläre Mikrothromben als Stimulus der Endothelzellproliferation sind durch bakterielle Vegetationen zu erklären, jedoch werden auch andere infektiöse Begleiterscheinungen wie Otitis media, Bronchitis oder Tuberkulose beschrieben [22,35].

Weiterhin konnten im Rahmen reaktiver Angioendotheliomatosen Kälteagglutinine [24], Kryoglobuline und -fibrinogene [16,17] sowie Antiphospholipid Antikörper [4] nachgewiesen werden, wiederum Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko intraluminaler Mikrothrombenbildung einhergehen.

Da histopathologisch Ähnlichkeiten zwischen leukozytoklastischer Vaskulitis und reaktiver Angioendotheliomatose auffällig sind, wird die reaktive Angioendotheliomatose auch als Folge einer „ausgebrannten Vaskulitis“ diskutiert [35]. Unterstützt wird die Diskussion von Salama et al. [29], der bei Patienten mit reaktiver Angioendotheliomatose nachweisbare Immunglobulinablagerungen entlang der Gefäßwände beschreibt. Tomasini et al. [32] berichtet über die seropositive rheumatoide Arthritis als Begleiterkrankung der reaktiven Angioendotheliomatose. Auch diese Fallbeschreibung befürwortet die These einer Immunkomplex-medierten Vaskulitis, die von intra- und perivaskulärer Entzündungsreaktion, Mikrothrombenbildung, Endothelzellhyperplasie und -proliferation begleitet sein kann.

Die Pathogenese der malignen Angioendotheliomatose ist bis heute weitgehend unbekannt. Khalidi et al. [9] beobachteten in

einigen Fällen angiotroper B-Zell-Lymphome die Expression des Oberflächenantigens CD5. CD5 wird bei der chronischen lymphozytischen Leukämie (B-CLL) und beim zentrozytischen Lymphom (Mantelzell-Lymphom), sonst ausschließlich bei T-Zell-Lymphomen exprimiert. Bezüglich der Pathogenese ist zu diskutieren, ob die maligne Angioendotheliomatose aus einer bekannten CD5-positiven B-Zell-Linie oder einer spezifischen frühen Phase der B-Zell-Differenzierung entsteht.

Prognose

Während die reaktive Angioendotheliomatose in der Regel nach Therapie der assoziierten Grundkrankheit, häufig auch spontan ohne Therapie, komplikationslos abheilt, ist die Prognose der malignen Angioendotheliomatose auch nach Multichemotherapie infaust. Kurz- und Langzeitremissionen wurden nach Chemotherapie mit den Zytostatika Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon und Bleomycin beobachtet [12]. Da die Todesursache bei der malignen Angioendotheliomatose jedoch meist auf neurologische Ausfälle zurückzuführen ist, wurden Langzeitremissionen vor allem bei Patienten ohne neurologische Symptomatik beschrieben. Die mittlere Überlebenszeit nach Erstdiagnose beträgt 13 Monate [2].

Schlussbemerkung

Benigne und maligne Angioendotheliomatose lassen sich vom klinischen Aspekt an der Haut oft nicht unterscheiden. Aufgrund der unterschiedlichen Prognose und der Notwendigkeit einer frühen Therapieeinleitung im Falle der malignen Form ist die richtige Diagnosestellung anhand Histologie und Immunhistologie sowie Berücksichtigung des neurologischen Bildes von entscheidender Bedeutung für den Patienten.

Literatur

- Chakravarty K, Goyal M, Scott DGI, McCann BG. Malignant „angioendotheliomatosis“ – (intravascular lymphomatosis) an unusual cutaneous lymphoma in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 932–934
- Chang A, Zic JA, Boyd AS. Intravascular large cell lymphoma: a patient with asymptomatic purpuric patches and a chronic clinical course. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 318–321
- Chen M, Qiu B, Kong J, Chen J. Angiotropic T cell lymphoma. *Chin Med J (Engl)* 1998; 111: 762–764
- Creamer D, Black MM, Calonje E. Reactive angioendotheliomatosis in association with the antiphospholipid syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 903–906
- Crocker J, Hall PA, Macartney JC, Stansfeld AG. A comparative study of nucleolar organizer regions (AgNORs), Ki 67 staining and DNA flow cytometry in non-Hodgkin's lymphomas. *J Pathol* 1988; 154: 37A
- Eisert J. Skin manifestations of subacute bacterial endocarditis: case report of subacute bacterial endocarditis mimicking Tappeiner's angioendotheliomatosis. *Cutis* 1980; 25: 394–400
- Ferry JA, Harris NL, Picker LJ, Weinberg DS, Rosales RK, Tapia J, Richardson EP Jr. Intravascular lymphomatosis (malignant angioendotheliomatosis). A B-cell neoplasm expressing surface homing receptors. *Mod Pathol* 1988; 1: 444–452
- Gotttron HA, Nikolowski W. Extrarenale Löhlein-Herdnephritis der Haut bei Endocarditis. *Arch Klin Exp Dermatol* 1958; 207: 156–176
- Khalidi HS, Brynes RK, Browne P, Koo CH, Battifora H, Medeiros LJ. Intravascular large B-cell lymphoma: the CD5 antigen is expressed by a subset of cases. *Mod Pathol* 1998; 11: 983–988
- Kim S, Elenitsas R, James WD. Diffuse dermal angiomatosis: a variant of reactive angioendotheliomatosis associated with peripheral vascular atherosclerosis. *Arch Dermatol* 2002; 138(4): 456–458

- ¹¹ Kimyai-Asadi A, Nousari HC, Ketabchi N, Henneberry JM, Costarangos C. Diffuse dermal angiomatosis: a variant of reactive angioendotheliomatosis associated with atherosclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 257–259
- ¹² Knobel B, Sommer I, Petchenko P, Lev D, Okon E. Malignant humoral hypercalcemia associated with angiotropic large B cell lymphoma. *Hautarzt* 2001; 140: 204–206, 287
- ¹³ Kolde G. Angioendotheliomatosis proliferans systematisata. *Hautarzt* 1991; 42: 589–592
- ¹⁴ Krell JM, Sánchez RL, Solomon AR. Diffuse dermal angiomatosis: a variant of reactive cutaneous angioendotheliomatosis. *J Cutan Pathol* 1994; 21: 363–370
- ¹⁵ Kutzner H, Englert W, Hellenbroich D, Embacher G, Kutzner U, Schröder U. Angioendotheliomatosis proliferans systemisata: eine kutane Manifestation maligner Lymphome. *Hautarzt* 1991; 42: 384–390
- ¹⁶ Lazova R, Slater C, Scott G. Reactive angioendotheliomatosis. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 63–69
- ¹⁷ LeBoit PE, Solomon AR, Santa Cruz DJ, Wick MR. Angiomatosis with luminal cryoprotein disposition. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 969–973
- ¹⁸ Lim HW, Anderson HM. Angioendotheliomatosis associated with histiocytic lymphoma: response to systematic chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 903–908
- ¹⁹ López-Gil F, Roura M, Umberto I, Umberto P. Malignant proliferative angioendotheliomatosis or angiotropic lymphoma associated with a soft-tissue lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 101–104
- ²⁰ Martin S, Pitcher D, Tschén J, Wolf JE. Reactive angioendotheliomatosis. *J Am Acad Dermatol* 1980; 2: 117–123
- ²¹ O'Grady JT, Shahidullah H, Doherty VR, Al-Nafussi A. Intravascular histiocytosis. *Histopathology* 1994; 24: 265–268
- ²² Pasyk K, Depowski M. Proliferation systematized angioendotheliomatosis of a 5 month-old infant. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1512–1515
- ²³ Pfleger L, Tappeiner J. Zur Kenntnis der systemisierten Endotheliomatose der kutanen Blutgefäße (Retikuloendotheliose?). *Hautarzt* 1959; 10: 359–363
- ²⁴ Porras-Luque JI, Fernández-Herrera J, Daudén E, Fraga J, Fernández-Villalta MJ, García-Díez A. Cutaneous necrosis by cold agglutinins associated with glomeruloid reactive angioendotheliomatosis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 1068–1072
- ²⁵ Quinn TR, Alora MBT, Momtaz KT, Taylor CR. Reactive angioendotheliomatosis with underlying hepatopathy and hypertensive portal gastropathy. *Int J Dermatol* 1998; 37: 378–385
- ²⁶ Requena L, Farina MC, Renedo G, Alvarez A, Yus ES, Sanguenza OP. Intravascular and diffuse dermal reactive angioendotheliomatosis secondary to iatrogenic arteriovenous fistulas. *J Cutan Pathol* 1999; 26: 159–164
- ²⁷ Rieger E, Soyer HP, Leboit PE, Metze D, Slovak R, Kerl H. Reactive angioendotheliomatosis or intravascular histiocytosis? An immunohistochemical and ultrastructural study in two cases of intravascular histiocytic cell proliferation. *Br J Dermatol* 1999; 140: 497–504
- ²⁸ Ruiter M, Mandema E. New cutaneous syndrome in subacute bacterial endocarditis. *Arch Intern Med* 1964; 113: 283–290
- ²⁹ Salama S, Jenkis P. Angiomatosis with intravascular immunoglobulin deposits: a new cutaneous marker for chronic lymphocytic leukemia. A case report with immunohistochemical correlation. *Am J Dermatopathol* 1999; 21: 73
- ³⁰ Schmidt K, Hartig C, Stadler R. Reaktive Angioendotheliomatose bei chronisch lymphatischer Leukämie. *Hautarzt* 1996; 47: 550–555
- ³¹ Scott PWB, Silvers DN, Helwig EB. Proliferating angioendotheliomatosis. *Arch Pathol* 1975; 99: 323–326
- ³² Tomasini C, Soro E, Pippione M. Angioendotheliomatosis in a woman with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 22: 334–338
- ³³ Umberto P, Lopez F, Umberto I. Malignant proliferative angioendotheliomatosis or T-angio-lymphoma associated with a soft-tissue T-lymphoma. *J Cutan Pathol* 1998; 16: 329
- ³⁴ Waring WS, Wharton SB, Grant R, McIntyre M. Angiotropic large B-cell lymphoma with clinical features resembling subacute combined degeneration of the cord. *Clin Neurol Neurosurg* 1999; 101: 275–279
- ³⁵ Wick MR, Rocamora A. Reactive and malignant "angioendotheliomatosis": a discriminant clinicopathological study. *J Cutan Pathol* 1988; 15: 260–271

Preisausschreibung

Joachim Kuhlmann AIDS-Preis 2003

Der Joachim Kuhlmann AIDS-Preis wird seit 1999 alle zwei Jahre europaweit ausgeschrieben. Die Auszeichnung ist mit 25 000 Euro dotiert und wird von der Joachim Kuhlmann AIDS-Stiftung, Essen, vergeben.

Der Preis zeichnet klinisch-wissenschaftliche Arbeiten aus allen Teilbereichen der HIV-Infektion bzw. zum Thema AIDS aus, die zur Publikation angenommen wurden oder im Jahr 2002 erschienen sind. Eine Fachjury, bestehend aus sechs renommierten Wissenschaftlern, befindet über die Zuerkennung des Preises. Die Vergabe der Auszeichnung findet Anfang Juli im Rahmen des 9. Deutschen AIDS-Kongresses in Hamburg statt.

Die vorzulegenden Arbeiten sind in 7facher Ausfertigung in deutscher oder englischer Sprache an die Joachim Kuhlmann AIDS Stiftung, Bismarckstr. 55, 45128 Essen, Tel. 0201/87910-27, E-mail: jk-stiftung@t-online.de, zu senden.

Jede der eingereichten Arbeiten ist mit einem Kennwort zu versehen und darf den Namen der Verfasser nicht enthalten. Dazu ist ein zusätzlicher Umschlag, versehen mit dem o.g. Kennwort außen und einem Bogen mit nachfolgenden Angaben beizufügen: Vor- und Nachname des Verfassers, Geburtsdatum, genaue Adresse, berufliche Stellung, Tätigkeit sowie erneut das Kennwort und der komplette Titel der eingereichten Arbeit.

Einsendeschluss ist der 31. 1. 2003. Nach diesem Termin eintreffende Arbeiten können nicht mehr berücksichtigt werden.