

# Differentialdiagnose Vaskulitis und Vasculopathie aus dermatologischer Sicht

## Differential Diagnosis of Vasculitis and Vasculopathy from a Dermatological Point of View

### Autoren

Carolin Mitschang<sup>1</sup>, Jan Ehrchen<sup>2</sup>, Tobias Görges<sup>1</sup>

### Institute

- 1 Abteilung für Wundheilung/Phlebologie, Universitätsklinikum Münster Klinik für Hautkrankheiten, Münster, Germany
- 2 Abteilung für Autoimmun-Dermatologie, Universitätsklinikum Münster Klinik für Hautkrankheiten, Münster, Germany

### Schlüsselwörter

Vaskulitis, Vasculopathie, Livedovaskulopathie, Differentialdiagnose

### Key words

Vasculitis, vasculopathy, livedoid vasculopathy, differential diagnosis

### Bibliografie

Akt Rheumatol 2022; 47: 303–314

DOI 10.1055/a-1876-2616

ISSN 0341-051X

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

PD Jan Ehrchen

Universitätsklinikum Münster Klinik für Hautkrankheiten

Abteilung für Autoimmun-Dermatologie

Münster

Germany

jan.ehrchen@ukmuenster.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Vasculopathien und Vasculitiden stellen diagnostisch und therapeutisch eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Zugrunde liegen unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen, die zu vielfältigen klinischen Krankheitsbildern führen können und therapeutisch unterschiedliche Ansätze erlauben. Sowohl Vasculitiden als auch Vasculopathien müssen nicht zwangsläufig mit einer Systembeteiligung einhergehen, sondern können auch als rein kutane Varianten auftreten. Aufgrund mangelnder pathognomonischer Laborparameter ist die Diagnose häufig klinisch zu stellen. Dieser Artikel soll den differentialdiagnostischen Blick, insbesondere auf die kutanen Manifestationsformen bei Vasculopathien und Vasculitiden, schärfen.

### ABSTRACT

Vasculopathies and vasculitides pose an interdisciplinary challenge in terms of diagnosis and therapy. They are based on different pathophysiological mechanisms that can lead to clinical symptoms and allow different therapeutic approaches. Neither vasculitides nor vasculopathies have necessarily to be associated with systemic involvement, but can also occur as purely cutaneous variants. Due to the lack of pathognomonic laboratory parameters, the diagnosis is often clinical. This article is intended to focus on the differential diagnostic view, particularly in the case of cutaneous manifestations of vasculitis and vasculopathies.

## Einleitung

Vasculopathien und Vasculitiden stellen sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie eine multidisziplinäre Herausforderung dar. Vasculitiden zeichnen sich pathophysiologisch durch eine Entzündung der Gefäßwand aus, währenddessen bei Vasculopathien der zentrale Pathomechanismus die thrombotische Okklusion des Gefäßlumens ist. Vasculitiden können als eigenständige Erkrankungen oder aber im Rahmen von Systemerkrankungen wie z. B. Kollagenosen

auftreten. Der häufigste Vertreter der Kleingefäßvasculitiden, die Immunkomplexvasculitis, ist in vielen Fällen rein auf die Haut begrenzt, kann aber auch in Form einer Systemvasculitis in Erscheinung treten. Ein Beispiel für eine okkludierende, rein kutane Vasculopathie ist die Livedovasculopathie (LV). Bedingt durch thrombotische Verschlüsse in der kutanen Mikrozirkulation kommt es zur Ausbildung der typischen Klinik mit Livedo racemosa, Atrophie blanche und schmerzhaften Nekrosen. Bei Auftreten vasculitischer oder vasculopathischer Effloreszenzen und/oder Symptomen, die auf eine

Systembeteiligung hinweisen könnten (z. B. neurologische, rheumatische, organspezifische Begleiterscheinungen), sollte eine entsprechende differentialdiagnostische Einordnung des Krankheitsbildes erfolgen, welche rasch zur richtigen Diagnose und entsprechenden Therapie führen sollte.

## Vaskulitiden

Vaskulitiden können laut Empfehlung der Chapel-Hill-Consensus-Conference (CHCC) anhand der Größe des prädominant betroffenen Gefäßes eingeteilt werden. Man unterscheidet eine Vaskulitis der kleinen, mittelgroßen und großen Gefäße [1]. Laut CHCC handelt es sich bei den kleinen Gefäßen um intraparenchymale Arteriolen, Venolen und Kapillaren. Die mittelgroßen Gefäße umfassen die kleinen viszeralen Arterien und Venen, und die großen Gefäße sind definitionsgemäß die Aorta und die davon angehenden Gefäße, aber auch andere Gefäße unterschiedlicher Größe. In der Haut findet man nur kleine und mittelgroße Gefäße. Es gibt 4 weitere Kategorien, die eine detailliertere Einteilung ermöglichen: Vaskulitis variabler Gefäßgröße, Vaskulitis einzelner Organe, Vaskulitis bei systemischer Erkrankung, Vaskulitis mit wahrscheinlicher Ätiologie [1]. Eine Übersicht der Einteilung der Vaskulitiden, angelehnt an die CHCC-2012, findet sich in ► **Tab. 1** (angelehnt an [2]).

Neben der Einteilung anhand der Größe des betroffenen Gefäßes ist es von großer diagnostischer und prognostischer Relevanz, dass sich Vaskulitiden als Teil einer aktiven systemischen Vaskulitis zeigen können, häufig aber auch als kutan begrenzte Variante einer systemischen Vaskulitis („skin limited“) oder als Einzelorganvaskulitis („single organ vasculitis“), die auf die Haut beschränkt ist, manifestieren können [1, 3]. Die Diagnose einer Vaskulitis muss also nicht immer gleichbedeutend mit dem Vorliegen einer Systembeteiligung sein. Wichtig ist auch, dass eine Systemvaskulitis nur dann als solche bezeichnet werden sollte, wenn auch Organbeteiligungen vorliegen und nicht, wenn Allgemeinsymptome wie Arthralgien, Fieber oder ähnliches im Rahmen einer kutanen Vaskulitis auftreten [4].

## Vaskulitiden mit kutaner Beteiligung

Das klinische Bild der Vaskulitiden ist abhängig von der Größe, Funktion und Lokalisation des betroffenen Gefäßes, sodass es zu einer Vielfalt an klinischen Symptomen kommen kann. Da in der Praxis allein das Auftreten von kutanen vaskulitischen Effloreszenzen häufig zu der (Fehl-)diagnose einer Systemvaskulitis führt, soll im Folgenden auf die häufigsten Vaskulitiden mit kutaner Beteiligung eingegangen werden. Die unterschiedlichen Effloreszenzen und deren Lokalisation können Aufschluss über die zugrundeliegende Form der Vaskulitis geben, somit lohnt sich ein erfahrener dermatologischer Blick auf dieses häufig betroffene Organ. Sowohl das Erstauftreten als auch der Verlauf der einzelnen Effloreszenzen geben zusätzliche Hinweise. Außerdem ist die Haut einer Biopsieentnahme meist gut zugänglich, sodass eine schnelle Entnahme und die histologische Untersuchung einfach handhabbar sind.

Eine Vaskulitis der kleinen Gefäße der Dermis, wie z. B. der postkapillären Venolen, zeigt klinisch das Bild einer palpablen Purpura. Diese entsteht durch die durch Gefäßzerstörung bedingte Erythrozytenextravasation mit Begleitödem und Hämorrhagie [2, 4]. His-

tologische Kriterien einer Vaskulitis der kleinen Gefäße sind eine Leukozytoklasie, eine fibrinoide Ablagerung in den Gefäßwänden und ggf. ein intramurales Infiltrat (welches nur bei Gefäßen mit einer Tunica media nachgewiesen werden kann). Der auch zum Teil namensgebende Begriff der Leukozytoklasie beschreibt den Zerfall von neutrophilen Granulozyten, der im histologischen Präparat als „Kernstaub“ bezeichnet und sichtbar wird. Der Nachweis einer Leukozytoklasie ist charakteristisch für das Vorliegen einer Vaskulitis, allerdings muss hier betont werden, dass der Begriff der leukozytoklastischen Vaskulitis ein rein deskriptiver ist und nicht auf die Ursache der zugrundeliegenden Vaskulitis hinweist. Die Immunkomplexvaskulitis ist die häufigste Kleingefäßvaskulitis, sodass auf sie im folgenden Kapitel noch detaillierter eingegangen werden soll. Bei einer Beteiligung der mittelgroßen Gefäße der Subkutis (Arteriolen, kleinkalibrige Arterien und Venen), steht klinisch die Ausbildung eines subkutanen, schmerzhaften Knotens im Vordergrund. Ein Beispiel der aus der Gruppe der Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße ist die Polyarteriitis nodosa (PAN), die sowohl in Form einer rein kutanen als auch systemischen Variante auftreten kann [5]. Neben dem charakteristischen Auftreten von subkutanen, schmerzhaften Knoten, die im Verlauf nicht selten auch ulzerieren, ist zusätzlich oft eine Livedo racemosa sichtbar [2]. Sind große Gefäße von einer Vaskulitis betroffen, finden sich Krankheitsbilder wie z. B. die Riesenzellarteriitis (GCA) oder die Takayasu-Arteriitis (TAK). Da sich keine großen Gefäße in der Haut befinden, werden Patienten mit diesen Krankheitsbildern in der dermatologischen Praxis nur dann gesehen, wenn infolgedessen ischämisch bedingte kutane Ulzerationen wie z. B. an der Kopfhaut auftreten [6].

Neben einer ausführlichen Anamnese (Auslöser, Infekte, Impfanamnese, Zeitpunkt des Auftretens, Begleitsymptome, Begleiterkrankungen, etc.) und der Ganzkörperuntersuchung (inkl. Schleimhautinspektion), steht zunächst der Ausschluss akuter Ursachen wie einer Bakteriämie, einer Sepsis oder einer schwerwiegenden zugrunde liegenden Erkrankung im Vordergrund [2]. Im Anschluss sollte bei Vorliegen von vaskulitischen Effloreszenzen eine kutane Biopsie (z. B. eine 4 mm Stanzbiopsie) und die anschließende histologische Untersuchung durchgeführt werden. Die korrekte Entnahmestelle und -technik der Hautbiopsie ist für eine korrekte Diagnosestellung unerlässlich. Die Hautbiopsie für die histologische Untersuchung sollte aus einer gut entwickelten, nicht zu frischen aber auch nicht zu alten Läsion, entnommen werden. Die Entnahme aus nekrotischen Arealen oder dem Ulkusgrund kann zu falschen Biopsieergebnissen führen. In diesem Fall zeigt sich dann auch ein entzündliches Infiltrat der Gefäßwand, welches aber nicht die primäre Vaskulitis anzeigt, sondern als sekundäres, unspezifisches Phänomen zu werten ist. Dieses Phänomen der „Begleitvaskulitis“ findet sich häufig in Biopsien unterschiedlichster Ulzerationen an der Haut, z. B. auch beim Ulcus cruris venosum oder dem nekrotisierenden Herpes zoster. Der Nachweis einer fokalen Vaskulitis aus nekrotischen Arealen oder dem Ulkusrand darf also nicht unkritisch zur Diagnosestellung einer primären Vaskulitis führen, sondern muss vielmehr durch den Kliniker kritisch im klinischen Kontext gewertet werden [7].

Zusätzlich zur Entnahme einer läsionalen Biopsie für die histologische Aufarbeitung am Paraffinpräparat, sollte auch eine Hautstanze (z. B. 4 mm Stanzbiopsie) zur Durchführung der direkten Immunfluoreszenz entnommen werden. Diese sollte aus einer fri-

► <b>Tab. 1</b> Übersicht der Einteilung der Vaskulitiden, angelehnt an die CHCC-2012.	
Vaskulitis der großen Gefäße (LVV)	Riesenzellarteriitis (GCA)
	Takayasu-Arteriitis (TAK)
Vaskulitis der mittelgroßen Gefäße (MVV)	Polyarteriitis nodosa (PAN)
Vaskulitis der kleinen Gefäße (SVV)	Kawasaki-Erkrankung (KD)
	ANCA-assoziierte Vaskulitis (AAV)
	▪ Mikroskopische Polyangiitis (MPA)
	▪ Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Wegener's)
	▪ Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss)
	Kleingefäß-Immunkomplexvaskulitis
	▪ IgA-Vaskulitis (IgAV, Schönlein-Henoch)
	▪ Anti-GBM-Erkrankung (anti-GBM)
	▪ Kryoglobulinämische Vaskulitis (CV)
	▪ Hypokomplementämische Urtikaria-vaskulitis (HUV, anti-C1q-Vaskulitis)
Vaskulitis variabler Gefäßgrößen (VVV)	Behçet-Erkrankung (BD)
	Cogan-Syndrom (CS)
Vaskulitis einzelner Organe (SOV)	Kutane leukozytoklastische Angiitis
	Kutane Arteriitis
	andere
Vaskulitis bei systemischer Erkrankung	Lupus-Vaskulitis
	Rheumatoide Vaskulitis
	Sarkoidale Vaskulitis
	andere
Vaskulitis mit wahrscheinlicher Ursache	Hepatitis-C-Virus assoziierte kryoglobulinämische Vaskulitis
	Hepatitis-B-Virus-assoziierte Vaskulitis
	Syphilis-assoziierte Vaskulitis
	Medikamenten-assoziierte
	Immunkomplexvaskulitis
	Medikamentenassoziierte- ANCA-assoziierte Vaskulitis
	Krebs-assoziierte Vaskulitis
	andere

schen Läsion entnommen werden, da hier die Wahrscheinlichkeit am höchsten ist, dass Immunglobulinablagerungen an der Gefäßwand (IgA, IgM, IgG) nachzuweisen sind [2].

Ergeben sich anamnestische und/oder laborchemische Hinweise auf das Vorliegen einer zusätzlichen Organbeteiligung (wie z. B. Proteinurie etc.), sollten eine symptombezogene, spezifische und ggf. apparative Diagnostik sowie ein interdisziplinärer Austausch erfolgen.

### Vaskulitis der kleinen Gefäße

Zu den primären Kleingefäßvaskulitiden zählen die Immunkomplexvaskulitiden, die kryoglobulinämische Vaskulitis, und die ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV). Außerdem werden leukozytoklastische Vaskulitiden im Rahmen von Kollagenosen, wie z. B. Sjögren-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und

rheumatoider Arthritis (RA), zu den Vaskulitiden der kleinen Gefäße gezählt. Des Weiteren gehören die septische Vaskulitis, das Erythema elevatum et diutinum, die nodöse Vaskulitis und die makulöse Vaskulitis bei Hypergammaglobulinämie zu dieser Gruppe [4]. Im Folgenden soll auf einige Vertreter dieser Gruppe detaillierter eingegangen werden.

### Immunkomplexvaskulitis

Die häufigste kutane Form der Vaskulitis der kleinen Gefäße ist die Immunkomplexvaskulitis. Durch die Ablagerung von Immunkomplexen in den postkapillären Venolen kommt es zu einer Entzündungsreaktion [4]. Aufgrund von Erythrozytenextravasaten mit Begleitödem und Entzündungsinfiltrat kommt es klinisch zur Ausbildung einer kutan palpablen Purpura, die stasebedingt initial an den Unterschenkeln, im Verlauf auch von distal nach proximal aufsteigend am Abdomen und/oder den oberen Extremitäten, auftreten kann. Nicht immer muss die klassische palpable Purpura vorliegen. Nicht selten sind auch erythematöse, nicht wegdrückbare Maculae oder flache erythematöse, nicht wegdrückbare Papeln Zeichen einer Immunkomplexvaskulitis (► **Abb. 1, 2**). Im Verlauf können sich auch hämorrhagische Blasen mit folgender Erosion/Ulzeration entwickeln (► **Abb. 3**). Dabei sind bei schwerem Verlauf auch bei der Immunkomplexvaskulitis größere Ulzerationen möglich [2]. Je nach Organbeteiligung können unterschiedliche Symptome wie



► **Abb. 1** Übersichtsaufnahme einer IgA + IgG-positiven Immunkomplexvaskulitis: von distal nach proximal aufsteigende erythematöse Maculae und zum Teil palpable Purpura.



► **Abb. 2** Detailaufnahme einer Immunkomplexvaskulitis mit erythematösen Maculae, zum Teil auch palpable Purpura.



► **Abb. 3** Übersichtsaufnahme einer IgA-positiven Immunkomplexvaskulitis („Purpura Schönlein-Henoch“): palpable Purpura, erythematöse Maculae und hämorrhagische Blasen, beginnende Nekrotisierung.

gastrointestinale Symptome (Nausea, Emesis, Diarrhoen), Hämaturie und/oder Proteinurie oder Visusstörungen auftreten [2]. Betont werden muss aber, dass häufig rein kutane Varianten ohne

Hinweise auf eine Systembeteiligung auftreten. Diagnostisch sollte eine läsionale kutane Biopsie entnommen und zusätzlich eine direkte Immunfluoreszenz an einem weiteren Hautbiopsat durchgeführt werden. In der direkten Immunfluoreszenz lassen sich meist IgA und C3, aber auch andere Immunglobuline wie IgM und IgG nachweisen. Häufig misslingt der Nachweis von Immunglobulinablagerungen, vermutlich, weil die Immunkomplexe bereits abgebaut sind. Für die Diagnosesicherung ist aber die typische Histologie ausreichend. Handelt es sich um eine IgA-positive Immunkomplexvaskulitis, spricht man meist von der klassischen, als Purpura Schönlein-Henoch bezeichneten Erkrankung, die sowohl im Kindes- als auch seltener im Erwachsenenalter auftreten kann (► **Abb. 3**). Klinisch zeigt sich eine retiforme, palpable Purpura, die auch blasig oder nekrotisch werden kann. Begleitend können Oligoarthritis und periartikuläre Weichteilschwellungen auftreten, welche aber nicht im Sinne einer Systemvaskulitis gewertet werden. Außerdem kann bei der Hälfte der betroffenen Kinder eine gastrointestinale Beteiligung auftreten, die Symptome wie Diarrhoe, Emesis, Nausea und Bauchschmerzen hervorruft. Gastrointestinale Symptome sind bei Erwachsenen seltener. Bei Kindern, aber häufiger bei Erwachsenen, kann eine Nierenbeteiligung mit Nachweis einer Protein- und Erythrozyturie auftreten. Selten treten schwere Symptome oder eine Beteiligung des zentralen Nervensystems auf [8]. Werden statt IgA andere Immunglobuline wie IgM oder IgG nachgewiesen, spricht man von einer IgA-negativen Vaskulitis. Das klinische Bild ist dem der IgA-Immunkomplexvaskulitis weitestgehend ähnlich, ob sich diese Varianten im Hinblick auf eine Systembeteiligung unterscheiden, ist noch nicht abschließend geklärt. Auch die weiterführende Diagnostik entspricht weitestgehend der der IgA-Immunkomplexvaskulitis, allerdings sollte hier dann in jedem Fall eine kryoglobulinämische und urtikarielle Vaskulitis, eine Vaskulitis bei RA oder SLE, eine Paraproteinämie, eine Hypergammaglobulinämie und andere Vaskulitisformen ausgeschlossen und eine symptomorientierte Diagnostik eingeleitet werden.

### ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)

Die Ätiologie der antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA)-assoziierten Vaskulitiden (AAV) ist nicht vollständig geklärt. Gemeinsam haben sie, dass pathogenetisch Autoantikörper eine Rolle spielen, die gegen Enzyme in den zytoplasmatischen Granula neutrophiler Granulozyten gerichtet sind. Die bedeutendsten Autoantigene sind Myeloperoxidase (MPO-ANCA) und Proteinase-3 (PR3-ANCA). Zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden zählen die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, ehemals Wegener-Granulomatose), die mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, ehemals Churg-Strauss-Syndrom) [9]. Insgesamt sind die AAV selten. Die Häufigkeit der Assoziation mit dem Vorliegen von ANCA ist zwischen den einzelnen Krankheitsbildern unterschiedlich. Während der Nachweis von PR3-ANCA stark für das Vorliegen einer GPA spricht, sind MPO-ANCA häufig mit der MPA und der EGPA assoziiert. Wenn der ANCA-Nachweis gelingt, ist dieser aber weder zu 100 % spezifisch für das Vorliegen einer AAV, noch schließt der fehlende Nachweis mit letzter Sicherheit eine ANCA-assoziierte Vaskulitis aus [10].

Hinsichtlich der kutanen Manifestation findet sich häufig ein sehr heterogenes klinisches Bild. Häufig zeigen sich eine (palpab-

le) Purpura, hämorrhagische Maculae, Papeln, bis hin zu konfluierenden Plaques, die häufig nicht so ausgeprägt und nicht unbedingt nur an den unteren, sondern auch an den oberen Extremitäten und dem Stamm auftreten. Im Falle einer sich von den postkapillären Venolen in die kleinen Venen fortsetzenden Beteiligung, findet man häufiger eine retiforme (verzweigte) Purpura. Sind kleine Arterien von der Vaskulitis betroffen, können auch subkutane Knoten und auch Pyoderma-gangänosum-artige Ulzerationen oder auch Fingerendnekrosen bei Beteiligung der Aa. digitales auftreten. Anhand der kutanen Effloreszenzen kann nicht zwischen den einzelnen Krankheitsbildern der ANCA-assoziierten Vaskulitiden unterschieden werden. Bei den granulomatösen Formen wie der Granulomatose mit Polyangiitis und der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis jedoch, treten häufiger bräunliche, zum Teil auch rötliche Knoten und Plaques auf, die einer extravaskulären, granulomatösen Entzündung entsprechen. An den Schleimhäuten der Mundhöhle und der Nase können dann nekrotisierende Ulzerationen auftreten [11]. In Folge der granulomatösen Entzündung können zum Teil erhebliche Komplikationen auftreten, wie zum Beispiel eine Destruktion des Nasenknorpels („Sattelnase“), eine Protrusio bulbi (durch retroorbitale Raumforderungen) und/oder Augenbeteiligungen in Form einer Retinavaskulitis oder Skleritis [12]. Die Publikation von Klassifikationskriterien für die ANCA-assoziierten Vaskulitiden steht kurz bevor. In einigen Fällen kann es sinnvoll sein, die Diagnose histologisch anhand einer Gewebebiopsie der betroffenen Organe zu erhärten. Hier kommen Biopsien aus dem HNO-Trakt, der Niere, dem Gastrointestinaltrakt, den Bronchien und der Haut in Frage. Während in Biopsien aus dem HNO-Trakt (häufig unspezifische chronische Entzündung) und der Haut (unspezifische leukozytoklastische Vaskulitis) eher nur den Hinweis auf das Vorliegen einer AAV liefern, zeigen Nierenbiopsien in manchen Fällen spezifische Veränderungen (z. B. Halbmondbildung, nekrotisierende Glomerulonephritis) [13–15]. Hautbiopsien eignen sich aber aufgrund ihrer guten Zugänglichkeit sehr gut für die Gewebeentnahme. Hier muss aber betont werden, dass in den kutanen Biopsien der Patienten mit granulomatösen Formen häufig auch nur eine leukozytoklastische Vaskulitis gesehen wird und eher selten die für die granulomatösen Formen der ANCA-Vaskulitiden als pathognomisch bezeichnete granulomatöse Vaskulitis. Aber die Biopsie kann Hinweise geben: bei einer EGPA finden sich ggf. vermehrt eosinophile Infiltrate und extravaskuläre Granulome (letztere aber auch nur in 10–20% der Fälle) auf, bei der GPA weniger eosinophiles Entzündungsinfiltrat, aber auch hier ggf. extravaskuläre Symptome. Bei der MPA fehlen Granulome.

Die AAV sind häufig fulminant und akut ablaufende Krankheitsbilder, die jedes Organ betreffen können, sodass eine schnelle Diagnose und Therapieeinleitung notwendig werden. Bei Verdacht auf oder gesicherter AAV sollte unverzüglich mit der Therapie begonnen werden, um die Mortalität der Erkrankung zu reduzieren.

## Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße

### Klassische Polyarteriitis nodosa

Die Panarteriitis nodosa (PAN) ist eine Vaskulitis der mittelgroßen Arterien. Die klassische PAN ist eine seltene, aber schwere systemische Multiorganerkrankung, die potentiell lebensbedrohlich verlaufen kann und einen akuten Krankheitsverlauf zeigt. Als Folge der Gefäßverschlüsse in den mittelgroßen Gefäßen können begleitend

systemische Symptome wie abdominelle Koliken, gastrointestinale Nekrosen, Aneurysmata der viszeralen Arterien, Hypertonie, Epididymitis, Arthritiden und/oder bei ZNS-Beteiligung auch Hirninsulte auftreten. In ca. 30% der Fälle einer klassischen PAN treten auch kutane Manifestationen auf [5]. An der Haut können dann ulzerierende Nekrosen vor allem der Finger- oder Zehenen und subkutane, schmerzhaftige Knoten vor allem im Bereich der unteren Extremitäten auftreten. Weiterhin finden sich selten auch eine begleitende Livedo racemosa und hämorrhagische Papeln und Maculae [16]. Diagnostisch sollte eine tiefe Spindelbiopsie, z. B. aus einem subkutanen Knoten (und ggf. auch Biopsie der betroffenen viszeralen Gefäße), entnommen werden, um die Diagnose histologisch zu untermauern. Die histopathologischen Auffälligkeiten der systemischen PAN gleichen denen der kutanen Variante und werden im Abschnitt „kutane PAN“ detaillierter beschrieben.

### Kutane Polyarteriitis nodosa

Von der bereits ausführlicher beschriebenen systemischen PAN muss die rein auf die Haut beschränkte (kutane) PAN abgegrenzt werden. Sie wird als eigene Entität betrachtet, ist im Vergleich zur systemischen PAN häufiger und zeigt einen weniger akuten, häufiger auch chronischen Krankheitsverlauf. Betroffen sind typischerweise die Arteriolen und mittelgroße Arterien in der Junktionszone zwischen Dermis und Subkutis und in der Subkutis selbst [17].

Aufgrund der Beteiligung der mittelgroßen Gefäße zeigt sich klinisch ein anderes Bild als bei den Kleingefäßvaskulitiden: Charakteristisch ist eine lokale Livedo racemosa (unregelmäßige livide netzartige Zeichnung, bedingt durch periphere Dexoxygenierung des Blutes bei Schädigung der subkutanen Arteriolen/Arterien) und subkutane Knoten, die auch ulzerieren können und unter einer sogenannten „Atrophie blanche“ narbig abheilen (► **Abb. 4**). In den meisten Fällen beschränken sich die Hauterscheinungen auf die untere Extremitäten (vor allem Unterschenkel), allerdings können seltener auch Läsionen an den Armen oder am Stamm auftreten [18]. Die Patienten berichten über Schmerzen im Bereich der nekrotischen Areale, die zum einen durch die lokale Minderperfusion, aber auch durch eine möglicherweise parallel auftretende periphere Neuropathie und lokale Nervenreizung im Entzündungsareal, erklärbar sind [19]. Auch wenn die kutane PAN rein auf die Haut beschränkt ist, können Allgemeinsymptome wie z. B. Fieber, Abgeschlagenheit, Arthralgie und Myalgien auftreten [20].

Bei Verdacht auf eine kutane PAN sollte eine tiefe Spindelbiopsie für die histologische Aufarbeitung und Durchführung einer direkten Immunfluoreszenz entnommen werden. Auch hier spielt die korrekte Entnahme der Hautbiopsie eine große Rolle. Sie sollte ausgehend vom gesunden in das kranke Gewebe erfolgen, bei nekrotischen Läsionen also vom gesunden, umliegenden Gewebe des Ulkusrandes bis in die Ulzeration hinein und vor allem ausreichend tief sein. Nur so können die betroffenen Arteriolen und mittelgroßen Arterien der dermo-dermalen Junktionszone und Subkutis erfasst werden. Der häufigste Grund für eine Wiederholung der Gewebeentnahme bei Patienten mit einer kutanen PAN ist die unzureichende Menge an Gewebe für eine aussagekräftige histologische Untersuchung [21]. Auch wenn bei der PAN typischerweise mittelgroße Gefäße betroffen sind, können ebenfalls kleine Gefäße der Dermis betroffen sein und daher gerade bei zu oberflächlicher Biopsie eine Immunkomplexvasculitis der kleineren Gefäße vortäu-



► **Abb. 4** Übersichtsaufnahme einer kutanen Polyarteriitis nodosa: schmerzhafte, subkutane Knoten mit Erythem, die zum Teil nekrotisieren und fibrinbelegt sind.

schen. Die kutane PAN beginnt in den Arterien und zeigt meist keine Vaskulitis der kleinen Gefäße [17]. Histologisch zeigen sich eine segmentäre leukozytoklastische Vaskulitis in den Arterien der tiefen Dermis und/oder Subkutis mit Gefäßverschlüssen, weiterhin auch fibrinoide Ablagerungen an den Gefäßwänden und ein lymphozytäres, entzündliches Infiltrat. Die direkte Immunfluoreszenz kann C3 und IgM Ablagerungen aufweisen, in vielen Fällen ist sie aber auch negativ [22, 23].

Laborchemisch weist die kutane PAN keine spezifischen Veränderungen auf. Es zeigt sich in manchen Fällen eine leichte Anämie, eine Leukozytose, eine meist eine erhöhte BSG bei negativen ANA und ANCA [20, 23].

Die Einleitung einer Therapie hängt von Schweregrad, Schmerzen und dem klinischen Allgemeinzustand ab. Für milde Formen ohne Nekrosen und ohne Allgemeinzustandsverschlechterung und -symptomen kann eine topische Therapie mit Steroiden [24] und eine Kompressionstherapie eingeleitet werden. Bei schweren Formen und/oder ausgeprägten Schmerzen und Nekrosen stehen systemische Therapieoptionen wie die orale Steroidtherapie [25], Methotrexat, Cholchizin, Hydroxychloroquin, Dapson oder Azathio-

prin [26] oder intravenöse Immunglobuline [27] zur Verfügung. Außerdem profitieren die Patienten von einer Therapie mit NSAR, welche nicht nur antiinflammatorisch sondern auch schmerzlindernd wirken [20].

Der Übergang einer kutanen PAN in eine systemische PAN ist bisher nicht wissenschaftlich belegt [20]. Einige wenige Kasuistiken beschreiben einen solchen Übergang, allerdings muss hier kritisch hinterfragt werden, ob nicht bereits zu Beginn der Diagnose eine systemische PAN vorlag, die aber nicht rechtzeitig erkannt worden ist.

## Vaskulitiden großer Gefäße

### Riesenzellarteriitis

Die Riesenzellarteriitis (syn. Giant cell arteritis, GCA) gehört zu den Vaskulitiden der großen Gefäße und ist bei Patienten über 50 Jahren die häufigste Systemvaskulitis. Das Vorliegen einer GCA ist häufig assoziiert mit dem Vorliegen einer Polymyalgia rheumatica. Ca. 40–50 % der betroffenen Patienten mit einer GCA, leiden auch unter einer Polymyalgia rheumatica [28]. Die GCA ist eine granulomatöse Vaskulitis der großen Gefäße und kann sich als klassische kraniale (nicht immer nur temporale) Vaskulitis, als Vaskulitis anderer großer Gefäße oder als Arteriitis eines bestimmten Organs („single-organ-vasculitis“) manifestieren [28]. Charakteristisch für die Riesenzellarteriitis sind Granulome mit typischen mehrkernigen Riesenzellen, die die Gefäßwand infiltrieren [29].

Häufig sind die Äste der A. carotis externa betroffen, sodass Symptome wie Amaurosis fugax, Claudicatio masseterica und zunehmende Kopfschmerzen die Patienten veranlassen zum Arzt zu gehen. In der dermatologischen Praxis kommt die GCA nur selten vor, da in der Haut keine großen Gefäße vorkommen. Im Falle einer kranialen Arteriitis, stellen sich einige Patienten aufgrund der schmerzenden oder auch brennenden behaarten Kopfhaut bei Angabe von meist beidseitigem Kopfschmerz in der dermatologischen Ambulanz vor. Im Falle einer Arteriitis temporalis kann die betroffene Arterie sowohl sicht- als auch tastbar sein. Als Folge der Minderperfusion können in seltenen Fällen Nekrosen im jeweiligen Versorgungsgebiet auftreten, so zum Beispiel an der Kopfhaut oder der Zunge [6, 30]. Im Falle ausgeprägter Nekrosen sollte zum gesamten Therapiekonzept auch ein adäquates, modernes Wundmanagement erfolgen, um die Wundheilung zu beschleunigen und Sekundärkomplikationen wie Infektionen und ggf. daraus entstehende Weichgewebsinfektionen zu vermeiden.

### Vaskulitiden bei anderen Systemerkrankungen

Bei Vorliegen von bestimmten Systemerkrankungen, wie z. B. der RA, dem SLE, dem Sjögren-Syndrom, der Sarkoidose, der systemischen Sklerose und der Dermatomyositis kann neben den charakteristischen Symptomen der jeweiligen Grunderkrankung auch eine Vaskulitis auftreten.

Eine dermatologische Mitbehandlung der Patienten mit RA wird häufig dann gefordert, wenn extraartikuläre Hautmanifestationen auftreten. Diese können durch verschiedenste Mechanismen wie die Aktivierung von Entzündungszellen (Neutrophile, Lymphozyten und Makrophagen), Vaskulopathie oder Vaskulitis ausgelöst werden. Neben einigen unspezifischen Hautveränderungen wie z. B. Hautatrophie mit Ödem, hauptsächlich an Interphalangealgelenken, Palmarerythem und bläulich-livide Fingerkuppen und Na-

gelveränderungen, sind rheumatoide Knötchen, rheumatoide Vasculitis und Bywaters-Läsionen spezifischer.

Die Vasculitis bei RA tritt in den meisten Fällen erst nach jahre- oder jahrzehntelangem Krankheitsverlauf (> 10 Jahre) auf und betrifft vor allem männliche Patienten mit hohen RF-Titern, multiplen rheumatoiden Knoten, Gelenkerosionen, die bereits unter medikamentöser Therapie stehen [31, 32]. Charakteristisch ist ein sehr heterogenes klinisches Bild, welches von befallenem Organ und betroffenem Gefäßkaliber abhängt. Bei Vorliegen einer rheumatoiden Vasculitis treten bei ca. 90 % der Patienten Hauteffloreszenzen auf, die klinisch sehr heterogen ausfallen können: palpable Purpura (insbesondere der unteren Extremitäten), ulzerierende Knoten (ähnlich wie bei PAN), Nekrosen und Gangrän der Fingerendglieder bei Befall von Fingerendgefäßen, bis hin zu hämorrhagisch-nekrotischen Maximalformen [33, 34]. Bei Patienten mit Verdacht auf eine rheumatoide Vasculitis lohnt sich auch ein Blick auf die Finger bzw. Fingerpfalz: treten hier kleinste, schmerz- und symptomlose petechiale Einblutungen oder purpuriforme Papeln im Bereich des Nagelbettes auf, handelt es sich vermutlich um sogenannte Bywaters-Läsionen, die als charakteristisch für die rheumatoide Vasculitis beschrieben werden [35]. Sie werden bei bis zu 41 % der Patienten mit einer RV beobachtet, sind aber nicht mit dem Vorliegen einer systemischen Vasculitis assoziiert [32, 34, 36]. Häufig sind die Haut und die peripheren Nerven betroffen, prinzipiell aber können alle Organe betroffen sein, eine Systemvasculitis erscheint mit 1 % der Fälle selten. Im Falle einer kutanen Manifestation können Petechien oder petechiale Maculae, palpable Purpura, hämorrhagische Blasen und/oder (bei Befall von mittelgroßen Gefäßen) auch PAN-artige Knoten sein. Entsprechend präsentiert sich histologisch ein Bild aus leukozytoklastischer Vasculitis der postkapillären Venolen und kleiner dermalen Kapillaren, sowie auch eine Beteiligung der mittelgroßen Arterien. Oft können in der direkten Immunfluoreszenz IgM und C3, manchmal auch IgA-Ablagerungen nachgewiesen werden [34]. Insgesamt scheinen die rheumatoide Vasculitis und auch die beschriebenen Bywaters-Läsionen im dermatologischen Alltag eher selten vorzukommen.

Neben klassischen Hauterscheinungen im Rahmen eines systemischen Lupus erythematoses, wie z. B. dem Schmetterlingserythem, ist die Vasculitis auch hier eher selten auftretend. Im Zusammenhang mit dem SLE ist die urtikarielle Vasculitis beschrieben, die sich klinisch mit urtikariellen, über 24 Stunden hinaus bestehenden, erhabenen Erythemen präsentiert, die meist gar nicht oder nur wenig jucken und unter Hyperpigmentierungen abheilen können. Histologisch zeigt sich eine leukozytoklastische Vasculitis der postkapillären Venolen mit fibrinoider Gefäßwandnekrose mit Endothelhyperplasie, perivaskulären neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und vereinzelt Erythrozytenextravasaten. In der direkten Immunfluoreszenz aus läsionaler Haut können IgG-, IgM- und C3-Ablagerungen nachgewiesen werden [37, 38]. Auch wenn die urtikarielle Vasculitis am häufigsten in Kombination mit einem SLE gesehen wird, kann sie u. a. auch bei Sjögren-Syndrom, Hepatitis-B-Infektionen, Kryoglobulinämie, Serumkrankheit, IgM-Gammapathie oder malignen Tumoren auftreten [39].

Im Falle einer extraglandulären, kutanen Manifestation des Sjögren-Syndroms im Sinne einer assoziierten Vasculitis, können neben einer makulösen und/oder palpablen Purpura auch hier kutane Symptome wie im Rahmen der zuvor beschriebenen urtikari-

ellen Vasculitis auftreten. Es ist beschrieben, dass das Auftreten einer Vasculitis bei Vorliegen eines Sjögren-Syndroms mit einem schweren Krankheitsverlauf und erhöhter Gefahr für eine systemische Beteiligung assoziiert ist [40]. Durch die erhöhte B-Zellaktivität im Rahmen der Erkrankung, findet man im Serum der Patienten häufig einen positiven Rheumafaktor, Autoantikörper gegen SS-A (Ro) und SS-B (La), eine Hypergammaglobulinämie und teils auch Kryoglobulinämie [41]. Obwohl die genaue Pathogenese einer Vasculitis bei Sjögren-Syndrom bis dato nicht geklärt ist, wird angenommen, dass Autoantikörper gegen SS-A/SS-B-Gene Immunkomplexe bilden und so zu einer Immunkomplexvasculitis führen [42]. Das kutane klinische Korrelat bei Vorliegen einer Hypergammaglobulinämie, welche nicht selten auch bei Sjögren-Syndrom vorkommt, ist die rezidivierende makuläre Vasculitis. Sie zeichnet sich durch das Auftreten von unzähligen petechialen Maculae mit Prädilektion an den unteren Extremitäten und vor allem nach längerer Belastung aus. Häufig beschreiben die Patienten vor Auftreten ein unangenehmes Brennen. Im Rahmen des Sjögren-Syndroms kann neben der beschriebenen urtikariellen und rezidivierenden makulären Vasculitis auch eine kryoglobulinämische Vasculitis auftreten [4].

Eher selten tritt eine Vasculitis bei Sarkoidose auf. Bei der akuten Sarkoidose mit systemischer Beteiligung tritt häufiger eine leukozytoklastische Vasculitis auf, während für die chronische Sarkoidose und systemische Vasculitis eher Formen der granulomatösen Vasculitis beschrieben sind [43].

Grundsätzlich können klinisches Bild, der Nachweis von bestimmten Antikörpern, die Konstellation von Serumparametern und histologische Kriterien und Symptome im Rahmen der zugrundeliegenden Kollagenose zur Diagnosefindung führen. Allerdings muss betont werden, dass insbesondere bei Vasculitiden bei Kollagenosen zum Teil heterogene klinische Bilder, die mitunter vom betroffenen Gefäßkaliber und Gefäßlokalisierung abhängen, vorliegen können, sodass die Diagnose nicht immer sofort gestellt werden kann.

## Differentialdiagnose Vasculitis – Purpura pigmentosa progressiva

In der dermatologischen Praxis kommt es nicht selten vor, dass Patienten mit einer Purpura pigmentosa progressiva (PPP) zur Abklärung einer möglicherweise vorliegenden kutanen Vasculitis überwiesen werden. Aus diesem Grund soll an dieser Stelle kurz auf diese Differentialdiagnose eingegangen werden. Bei der im Vergleich zu den Vasculitiden eher harmlosen Erkrankung der PPP entstehen im Bereich der unteren Extremitäten stecknadelkopfgroße Petechien bis hin zu irregulären, konfluierenden, rötlich bis orange-bräunlichen Maculae (► **Abb. 5, 6**). Dies wird im dermatologischen Alltag, wie auch bereits vom Erstbeschreiber Schamberg, als ein Cayenne-Pfeffer-artiges Aussehen beschrieben. Ähnlich wie bei insbesondere den Kleingefäßvasculitiden, steigen die meist völlig symptomlosen Effloreszenzen von distal nach proximal auf und rufen ein buntes Bild unterschiedlich großer und farbintensiver Maculae hervor. Es liegt eine rein kutane Erkrankung vor, die keine Allgemeinsymptome hervorrufen kann (allenfalls einen lokalisierten Juckreiz) [44]. Diagnostisch kann ein Rumpfe-Leede-Test, welcher positiv ausfällt, Hinweise auf das Vorliegen einer PPP liefern [45]. Weiterhin kann bei nicht eindeutigen, klinischem Bild auch eine



► **Abb. 5** Übersichtsaufnahme einer Purpura pigmentosa: bräunlich, orange-farbene und zum Teil auch erythematöse Maculae.



► **Abb. 6** Detailaufnahme einer Purpura pigmentosa: vorwiegend erythematöse, zum Teil auch bräunlich, orange-farbene Maculae, „Cayenne-Pfeffer-artiger“ Aspekt.

4 mm Hautstanzbiopsie genommen werden. Histologisch kann die PPP meist eindeutig von Vaskulitis unterschieden werden. Es zeigen sich Erythrozytenextravasate im Stratum papillare und Hämosiderinablagerungen in der oberen Dermis, weiterhin auch manch-

mal ein perivaskuläres, lymphozelluläres Infiltrat [46]. In den meisten Fällen ist die direkte Immunfluoreszenz negativ, selten finden sich aber auch Ablagerungen von C3 oder C1q an der Gefäßwand [47]. Bei gesicherter PPP sollte frühzeitig eine systemische Kombinationstherapie mit einem Rutin und Vitamin C eingeleitet werden (z. B. mit Rutin 50 mg 2 x tgl. in Kombination mit 1 g Vitamin C 1xtgl.) [48, 49]. Die Kombination aus Vitamin C und dem Flavonoid Rutin hat antioxidative Wirkung und schützt vor einer erhöhten Gefäßpermeabilität und -fragilität und wirkt „gefäßstabilisierend“. Vitamin C ist zudem Kofaktor bei der Kollagensynthese. Als Bestandteil der Basallamina von Gefäßen und des umliegenden Bindegewebes ist Kollagen für die Funktionalität der Kapillaren von Bedeutung [44].

## Vaskulopathien

Pathophysiologisch handelt es sich bei den Vaskulopathien um Gefäßerkrankungen, deren Pathomechanismus ein partieller oder totaler Gefäßverschluss zugrunde liegt. Dieser Gefäßverschluss kann durch einen thrombotischen oder embolischen Verschluss oder sekundär durch eine pathologische Veränderung der Gefäßwand verursacht werden. Auch hier bestimmen Größe, Funktion und Lokalisation des Gefäßes die klinische Manifestation. Zum einen können Gerinnungsstörungen ursächlich sein, zum anderen aber auch Embolien (z. B. durch Cholesterin oder Oxalat, bei nichtbakterieller und bakterieller Endokarditis, Fremdkörper, Medikamente), durch Thrombozytenaggregate wie bei der heparininduzierten Hautnekrose oder myeloproliferativen Erkrankungen (z. B. Polycythaemia vera oder thrombotisch thrombozytopenische Purpura). Weiterhin kommen Krankheitsbilder wie das Ulcus Martorell, die Kalziphylaxie oder das Sneddensyndrom ursächlich in Betracht. Für die große Gruppe der Vaskulopathien gilt, dass zahlreiche Ursachen zugrunde liegen können. Liegt eine bekannte, auslösende Ursache der Vaskulopathie vor, so sollte diese frühzeitig aufgedeckt und therapiert werden.

Im Folgenden sollen zwei Vertreter aus dieser Gruppe, die Lividovaskulopathie und das Antiphospholipidsyndrom (APS), beschrieben werden. Insbesondere die Diagnose einer LV wird in der Praxis selten gestellt und zwischen erstem Auftreten der Symptome und korrekter Diagnosestellung vergehen häufig Jahre. Diese Verzögerung führt aufgrund der häufig auftretenden, multiplen Rezidive der Erkrankung zu massiven irreversiblen Schädigungen der Haut.

## Okkludierende Vaskulopathien

### Lividovaskulopathie

Die in der dermatologischen Praxis am häufigsten anzutreffende okkludierende Vaskulopathie ist die LV. Bei der LV kommt es durch die partielle oder totale Okklusion der Gefäße in der oberen und mittleren Dermis zu kutanen Hautinfarkten, die mit einer typischen Klinik einhergehen. Die Patienten berichten häufig über brennende Missempfindungen und/oder ausgeprägte Schmerzen im betroffenen Bereich, noch bevor Effloreszenzen zu sehen sind. Analog zum Ischämieschmerz eines Herzinfarktes ist auch bei der kutanen Infarzierung der akute Schmerz das klinische Leitsymptom. Manifestationsort dafür ist immer die Haut unterhalb der Kniehöhe und am häufigsten an den distalen Unterschenkeln, bevorzugt im Mal-





► **Abb. 7** Übersichtsaufnahme einer Livedovaskulopathie: Livedo racemosa mit blitzfigurenartigem Charakter, keine geschlossenen, sondern offene, „blitzfigurenartige“ livide Ringstrukturen mit Ulzeration im medialen Malleolargebiet und Atrophie blanche.



► **Abb. 8** Übersichtsaufnahme einer Livedo racemosa: „blitzfiguren-artiger“ Charakter, keine geschlossenen, sondern offene livide Ringstrukturen.



► **Abb. 9** Livedo reticularis: kreisrunde regelmäßige und geschlossene livide Ringstrukturen.

leolargebiet und an den lateralen Fußkanten und -rücken [50]. Durch die Strömungsverlangsamung und Thrombosierung der Gefäße wird eine lokal begrenzte blitzfigurenartige Livedo racemosa sichtbar. Hier ist es wichtig, zwischen der für die LV typischen, pathologischen Livedo racemosa (► **Abb. 7, 8**) und der funktionell bedingten Livedo reticularis (► **Abb. 9**) zu unterscheiden. Bei der Livedo reticularis kommt es klinisch zu regelmäßigen, kreisrunden, geschlossenen lividen Ringstrukturen, welche durch eine Strömungsverlangsamung und Hypoxygenierung auftreten können und häufig physiologisch, z. B. nach Kältereiz, auftreten können. Bei der Livedo racemosa entsteht ein unregelmäßiges Bild aus nicht geschlossenen, „blitzfigurenartigen“ Ringstrukturen, denen eine Minderperfusion des Stratum reticulare in der Dermis zugrunde liegt [51]. Insbesondere in der englischen Literatur ist diese Unterscheidung nicht immer so genau definiert und wird häufig unter dem Begriff „livedo reticularis“ zusammengefasst. Im Anschluss entstehen durch die kutane Minderperfusion schmerzhafte Ulzerationen und Nekrosen, die im Verlauf verkrusten. Die narbige Abheilung der Ulzerationen hinterlässt porzellanweißes Narbengewebe, das klinisch als Atrophie blanche bezeichnet wird (► **Abb. 7**) [51]. Im klassischen Sinn liegt bei der LV also eine Trias aus Livedo racemosa, Ulzeration und Atrophie blanche vor, wobei nicht immer das Vollbild mit allen drei Kriterien für die Diagnosestellung vorliegen muss [2]. Unabdingbar für die Diagnosestellung ist das Auftreten von schmerzhaften Ulzerationen. Der molekulare Pathomechanismus für die okkludierende Vaskulopathie ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Mehrere prothrombotische Marker sind gehäuft bei Patienten mit LV beschrieben worden, allerdings lassen sich diese in weniger (!) als der Hälfte der Fälle nachweisen. Diagnostisch sollte bei Verdacht auf eine LV immer auch eine zugrunde liegende Gerinnungsstörung, wie z. B. ein Protein C Mangel, Lipoprotein(a) – Mangel und/oder das Vorliegen von Antikardiolipin-Antikörper ausgeschlossen werden, wobei nicht abgeleitet werden darf, dass der fehlende Nachweis einer Gerinnungsstörung die Diagnose einer LV ausschließt. Außerdem empfiehlt es sich, zur weiteren differentialdiagnostischen Einordnung und dem Nachweis okkludierter Gefäße, eine tiefe Spindelbiopsie von gesunder bis in die erkrankte Haut zu entnehmen. Histologisch können bei einer LV fibrinoide Gefäßokklusionen, Gefäßthromben und Gefäßwanddegenerationen ohne oder mit nur wenig perivaskulärem Entzündungsinfiltrat typischerweise in der oberen und mittleren Dermis gesehen werden [68]. Die leitliniengerechte Therapie besteht aus einer antithrombotischen Therapie mit niedermolekularen Heparinen (z. B. 1 mg/kgKG Enoxaparin 1xtgl., in Schubphasen auch 2xtgl.) [69] oder einer Therapie mit DOAKs (z. B. initial Rivaroxaban 10 mg 2xtgl, bei Befundbesserung 1xtgl.) [50]. Die bisher größte kontrollierte Therapiestudie konnte zeigen, dass die adäquate Antikoagulationstherapie zunächst zu einem raschen Abfall der Schmerzsymptomatik führt und mittelfristig die Abheilung bestehender Ulzerationen beschleunigt, als auch das Neuauftreten von Ulzera verhindern kann [52]. Zusätzlich sollte ein stadiengerechtes und modernes Wundmanagement bei Vorliegen von Ulzerationen eingeleitet werden. Es ist auffällig, dass die LV einer saisonalen Schwankung unterliegt, wobei die früher angenommene ausschließliche Präsentation als „Sommer-Vaskulitis“ einer genaueren Betrachtung nicht standgehalten hat, und die LV schubweise ganzjährig zu diagnostizieren ist [51]. Die wichtigste Differentialdiagnose bei Vorliegen einer Live-

do racemosa-Zeichnung ist das Sneddon-Syndrom. Hier kommt es zu auffälliger Gefäßzeichnung der Haut, begleitet von neurologischen Auffälligkeiten. Es ist wichtig zu erinnern, dass die LV eine streng kutane Vaskulopathie ist und es bis dato keine Hinweise auf eine systemische Gefäßerkrankung gibt.

### Antiphospholipidsyndrom

Ebenfalls klar abzugrenzen von der LV ist das APS. Diese Autoimmunerkrankung ist gekennzeichnet durch zirkulierende Antiphospholipidantikörper, (aPL), die zu einer Hyperkoagulabilität führen und arterielle oder venöse Thrombosen in unterschiedlichen Organen auslösen und bei Frauen häufig auch zu Aborten und/oder Schwangerschaftskomplikationen führen können [53]. Per definitionem liegt bei über 3 Thrombosen in unterschiedlichen Organen und fulminantem Krankheitsverlauf ein katastrophales APS vor [54]. Neben dem primären APS kann auch in Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen ein sekundäres APS vorliegen. Hervorzuheben ist hier der systemische Lupus erythematodes, der am häufigsten mit einem APS assoziiert ist. In 50 % der Fälle haben Patienten mit einem APS auch eine kutane Manifestation. Unter den kutanen Erscheinungsformen ist die Livedo racemosa die häufigste und sie scheint auch mit dem Auftreten arterieller Thrombosen in anderen Organen und zerebrovaskulären Ereignissen vergesellschaftet zu sein [55]. Wie oben bereits beschreiben, kommt es infolge der Minderperfusion und kutanen Thromboembolien zu Gefäßverschlüssen, die sich klinisch auch zu bizarr konfigurierten Nekrosen ausbilden können und unter einer Atrophie blanche abheilen. Das klinische Bild der kutanen Manifestation kann je nach befallenen Gefäß und dessen Lokalisation variieren und zu Krankheitsbildern wie z. B. einer digitalen Gangrän der Fingerendglieder und/oder Nekrosen an anderen entsprechenden Lokalisationen führen [56]. Eher selten treten subunguale Splitterhämorrhagien auf. Sie präsentieren sich als longitudinale, nicht wegdrückbare Einblutungen unter den Fingernägeln [55, 57].

### FAZIT

Vaskulitiden und Vaskulopathien stellen sowohl klinisch als auch differentialdiagnostisch eine Herausforderung dar. Oftmals zeigt sich eine kutane Beteiligung, die aufgrund der charakteristischen Effloreszenzen, deren Lokalisation und Verteilungsmuster auf die zugrunde liegende Ursache hinweisen kann. Der dermatologische Blick kann nicht per se die Ursache und Art der vorliegenden Vaskulitis oder Vaskulopathie benennen, er kann aber einen Beitrag zur schnelleren Diagnose und Beurteilung liefern.

Für die weitere diagnostische Einordnung der Vaskulitiden und Vaskulopathien mit Hautbeteiligung ist die histologische Beurteilung von zentraler Bedeutung. Entscheidend ist dabei die korrekte Wahl der Biopsiestelle und die Kenntnis der histologischen Differentialdiagnostik. Im Idealfall erfolgt die Hautbiopsie daher durch einen erfahrenen Dermatologen und die Beurteilung durch einen Dermatohistopathologen.

Wichtig zu betonen ist, dass sowohl bei den Vaskulitiden als auch den Vaskulopathien häufig rein kutane Verlaufsformen ohne eine Systembeteiligung vorliegen können (wie z. B. bei der Immunkomplexvaskulitis oder der LV). Begleiterscheinungen wie Abgeschlagenheit, Fieber und/oder Arthralgien können dann parallel vorliegen, dürfen aber nicht per se zur Diagnose einer Systemvaskulitis führen. Um die Differentialdiagnosen und insbesondere die vielen Vaskulitis- und Vaskulopathieformen voneinander abgrenzen zu können, sollte eine gezielte Labor- und ggf. weiterführende Diagnostik (Bildgebung, Organbiopsien etc.) durchgeführt werden. Therapeutisch steht bei den Vaskulitiden primär die antientzündliche Therapie im Fokus, während bei den Vaskulopathien hauptsächlich eine antikoagulatorische Therapie eingesetzt wird.

### Interessenskonflikte

Die Autoren geben an, dass keine Interessenskonflikte bestehen.

### Literatur

- [1] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11. doi:10.1002/art.37715
- [2] Mitschang C, Görges T. Diagnosis and treatment of vasculitic ulcerations. *Hautarzt* 2020; 71: 870–879. doi:10.1007/s00105-020-04694-0
- [3] Sunderkötter CH, Zelger B, Chen K-R et al. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 171–184. doi:10.1002/art.40375
- [4] Sunderkötter C, Roth J, Bonsmann G. Leukocytoclastic vasculitis. *Hautarzt* 2004; 55: 759–783. quiz 784-5. doi:10.1007/s00105-004-0760-1
- [5] Díaz-Pérez JL, De Lagrán ZM, Díaz-Ramón JL et al. Cutaneous polyarteritis nodosa. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26: 77–86. doi:10.1016/j.sder.2007.02.003
- [6] Tsianakas A, Ehrchen JM, Presser D et al. Scalp necrosis in giant cell arteritis: case report and review of the relevance of this cutaneous sign of large-vessel vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 701–706. doi:10.1016/j.jaad.2008.11.913
- [7] Gonzalez CD, Florell SR, Bowen AR et al. Histopathologic vasculitis from the periulcer edge: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81: 1353–1357. doi:10.1016/j.jaad.2019.04.011
- [8] Pillebout E, Sunderkötter C. IgA vasculitis. *Semin Immunopathol* 2021; 43: 729–738. doi:10.1007/s00281-021-00874-9
- [9] Schirmer JH, Aries PM, de Groot K et al. S1 guidelines Diagnostics and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Z Rheumatol* 2017; 76: 77–104. doi:10.1007/s00393-017-0394-1
- [10] Aries PM, Hellmich B, Gross WL. Diagnosis und therapy of ANCA-associated vasculitis. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 443–446. doi:10.1055/s-2006-932541
- [11] Sunderkötter C. Vaskulitis und Vaskulopathien. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, Hrsg. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018: 1139–1182. doi:10.1007/978-3-662-49544-5\_64

- [12] Marzano AV, Raimondo MG, Berti E et al. Cutaneous Manifestations of ANCA-Associated Small Vessels Vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 53: 428–438. doi:10.1007/s12016-017-8616-5
- [13] Berden AE, Ferrario F, Hagen EC et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1628–1636. doi:10.1681/ASN.2010050477
- [14] Aasarød K, Bostad L, Hammerstrøm J et al. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 953–960. doi:10.1093/ndt/16.5.953
- [15] Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002; 62: 1732–1742. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00605.x
- [16] Kluger N, Pagnoux C, Guillevin L et al. Comparison of cutaneous manifestations in systemic polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 615–620. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08725.x
- [17] Ratzinger G, Zelger BG, Carlson JA et al. Vasculitic wheel – an algorithmic approach to cutaneous vasculitides. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 1092–1117. doi:10.1111/ddg.12859
- [18] Munera-Campos M, Bielsa I, Martínez-Morillo M et al. Manifestations, clinical course and prognostic markers in cutaneous polyarteritis nodosa. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18: 1250–1259. doi:10.1111/ddg.14271
- [19] de Boysson H, Guillevin L. Polyarteritis Nodosa Neurologic Manifestations. *Neurol Clin* 2019; 37: 345–357. doi:10.1016/j.ncl.2019.01.007
- [20] Morgan AJ, Schwartz RA. Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review. *Int J Dermatol* 2010; 49: 750–756. doi:10.1111/j.1365-4632.2010.04522.x
- [21] Ricotti C, Kowalczyk JP, Ghersi M et al. The diagnostic yield of histopathologic sampling techniques in PAN-associated cutaneous ulcers. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1334–1336. doi:10.1001/archderm.143.10.1334
- [22] Bauzá A, España A, Idoate M. Cutaneous polyarteritis nodosa. *Br J Dermatol* 2002; 146: 694–699. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04624.x
- [23] Diaz-Perez JL, Schroeter AL, Winkelmann RK. Cutaneous periarteritis nodosa: immunofluorescence studies. *Arch Dermatol* 1980; 116: 56–58
- [24] Rogalski C, Sticherling M. Panarteritis cutanea benigna--an entity limited to the skin or cutaneous presentation of a systemic necrotizing vasculitis? Report of seven cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2007; 46: 817–821. doi:10.1111/j.1365-4632.2007.02975.x
- [25] Daoud MS, Hutton KP, Gibson LE. Cutaneous periarteritis nodosa: a clinicopathological study of 79 cases. *Br J Dermatol* 1997; 136: 706–713
- [26] Boehm I, Bauer R. Low-dose methotrexate controls a severe form of polyarteritis nodosa. *Arch Dermatol* 2000; 136: 167–169. doi:10.1001/archderm.136.2.167
- [27] Lobo I, Ferreira M, Silva E et al. Cutaneous polyarteritis nodosa treated with intravenous immunoglobulins. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 880–882. doi:10.1111/j.1468-3083.2007.02478.x
- [28] Buttgerit F, Dejaco C, Matteson EL et al. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. *JAMA* 2016; 315: 2442–2458. doi:10.1001/jama.2016.5444
- [29] Wang X, Hu ZP, Lu W et al. Giant cell arteritis. *Rheumatol Int* 2008; 29: 1–7. doi:10.1007/s00296-008-0662-0
- [30] Tago M, Oishi T, Makio S et al. Tongue Necrosis: An Atypical Sign of Giant-cell Arteritis. *Intern Med* 2021; 60: 3347–3348. doi:10.2169/INTERNALMEDICINE.7096-21
- [31] Chua-Aguilera CJ, Möller B, Yawalkar N. Skin Manifestations of Rheumatoid Arthritis, Juvenile Idiopathic Arthritis, and Spondyloarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 53: 371–393. doi:10.1007/s12016-017-8632-5
- [32] Cojocar M, Cohocar IM, Chico B. New insight into the rheumatoid vasculitis. *Rom J Intern Med* 2015; 53: 128–132. doi:10.1515/rjim-2015-0017
- [33] McRorie ER, Ruckley CV, Nuki G. The relevance of large-vessel vascular disease and restricted ankle movement to the aetiology of leg ulceration in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1295–1298. doi:10.1093/rheumatology/37.12.1295
- [34] Lora V, Cerroni L, Cota C. Skin manifestations of rheumatoid arthritis. *G Ital Dermatol Venereol* 2018; 153: 243–255. doi:10.23736/S0392-0488.18.05872-8
- [35] Bywaters EG, Scott JT. The Natural History of Vascular Lesions in Rheumatoid Arthritis. *J Chronic Dis* 1963; 16: 905–914. doi:10.1016/0021-9681(63)90139-5
- [36] Sayah A, English JC 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 191–209. quiz 210-2. doi:10.1016/j.jaad.2004.07.023
- [37] Sanchez NP, Winkelmann RK, Schroeter AL et al. The clinical and histopathologic spectrums of urticarial vasculitis: study of forty cases. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 599–605. doi:10.1016/s0190-9622(82)70139-2
- [38] Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 441–448. doi:10.1016/0190-9622(92)70069-r
- [39] Kuhn A, Schuppe HC, Ruzicka T et al. Rare cutaneous manifestations of lupus erythematosus. A clinical overview. *Hautarzt* 2000; 51: 818–825. doi:10.1007/s001050051224
- [40] Kittridge A, Routhouska SB, Korman NJ. Dermatologic manifestations of Sjögren syndrome. *J Cutan Med Surg* 2011; 15: 8–14. doi:10.2310/7750.2010.09033
- [41] Koh JH, Park Y, Lee J et al. Hypergammaglobulinaemia predicts glandular and extra-glandular damage in primary Sjögren's syndrome: results from the KISS cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39: 114–122
- [42] Lawley TJ, Moutsopoulos HM, Katz SI et al. Demonstration of circulating immune complexes in Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1979; 123: 1382–1387
- [43] Sunderkötter C, Michl C. Cutaneous alterations in vasculitides: Part 2: Special aspects of diseases of large, medium and small vessels. *Internist (Berl)* 2019; 60: 805–813. doi:10.1007/s00108-019-0642-3
- [44] Mitschang C, Görg T. Purpura pigmentosa progressiva. *Phlebologie* 2017; 46: 358–360
- [45] Sherertz EF. Pigmented purpuric eruptions. *Semin Thromb Hemost* 1984; 10: 190–195. doi:10.1055/s-2007-1004422
- [46] Sardana K, Sarkar R, Sehgal VN. Pigmented purpuric dermatoses: an overview. *Int J Dermatol* 2004; 43: 482–488. doi:10.1111/j.1365-4632.2004.02213.x
- [47] Iwatsuki K, Aoshima T, Tagami H et al. Immunofluorescence study in purpura pigmentosa chronica. *Acta Derm Venereol* 1980; 60: 341–345
- [48] Schober SM, Peitsch WK, Bonsmann G et al. Early treatment with rutoside and ascorbic acid is highly effective for progressive pigmented purpuric dermatosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12: 1112–1119. doi:10.1111/ddg.12520
- [49] Laufer F. The treatment of progressive pigmented purpura with ascorbic acid and a bioflavonoid rutoside. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 290–293
- [50] Weishaupt C, Strölin A, Kahle B et al. Characteristics, risk factors and treatment reality in livedoid vasculopathy - a multicentre analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 1784–1791. doi:10.1111/jdv.15639
- [51] Schiffmann M-L, Dissemond J, Erfurt-Berge C et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Livedovaskulopathie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021; 19: 1667–1678. doi:10.1111/ddg.14520\_g
- [52] Weishaupt C, Strölin A, Kahle B et al. Anticoagulation with rivaroxaban for livedoid vasculopathy (RILIVA): a multicentre, single-arm, open-label, phase 2a, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol* 2016; 3: e72–e79. doi:10.1016/S2352-3026(15)00251-3

- [53] Baker WF JR, Bick RL. The clinical spectrum of antiphospholipid syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22: 33–52. v-vi. doi:10.1016/j.hoc.2007.10.007
- [54] Gkogkolou P, Ehrchen J, Goerge T. Severe antiphospholipid antibody syndrome - response to plasmapheresis and rituximab. *J Dermatolog Treat* 2017; 28: 564–566. doi:10.1080/09546634.2017.1282599
- [55] Francès C, Niang S, Laffitte E et al. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1785–1793. doi:10.1002/art.21041
- [56] Crome CR, Rajagopalan S, Kuhan G et al. Antiphospholipid syndrome presenting with acute digital ischaemia, avascular necrosis of the femoral head and superior mesenteric artery thrombus. *BMJ Case Rep* 2012; 2012. doi:10.1136/bcr-2012-006731
- [57] Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (II): thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus* 2011; 20: 174–181. doi:10.1177/0961203310395052