

Diagnostik und histologische Besonderheiten von Systemvaskulitiden – Teil 2

Was ist für den Dermatologen relevant?

Clinical Diagnostic and Histomorphological Aspects of Systemic Vasculitis – Part 2
What is Relevant for the Dermatologist?



C. S. L. Müller¹, Y.-J. Kim², T. Vogt¹, C. Pöhler¹

¹ Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

² Institut für Pathologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

VNR

2760512016149751285

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-111413>
Akt Dermatol 2016; 42: 360–373
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

**Priv.-Doz. Dr. med.
Cornelia S. L. Müller**
Universitätsklinikum
des Saarlandes
Klinik für Dermatologie,
Venerologie und Allergologie
Kirrbergerstraße
66421 Homburg/Saar
cornelia.mueller@uks.eu

Zusammenfassung

Unter dem Begriff der Systemvaskulitiden werden diejenigen Entzündungen zusammengefasst, die zum einen neben der Hautbeteiligung auch eine Vielfalt an Organbeteiligungen aufweisen können, welche durch einen möglicherweise lebensbedrohlichen Verlauf gekennzeichnet sind, als auch die Entzündungen an den großen Gefäßen (Aorta, Organgefäßen). Sui generis ergeben sich hierdurch andere Anforderungen an die Diagnostik, die Therapie und das Therapiemonitoring dieser Patienten und die Notwendigkeit eines engen interdisziplinären Managements dieser

Erkrankungen zwischen den beteiligten Fachrichtungen, insbesondere Dermatologie und Rheumatologie. Die Rolle des Dermatologen ist in Bezug auf diese Vaskulitiden die des „Weichenstellers“ und er ist für die Unterscheidung der rein kutanen Vaskulitiden von Vaskulitiden mit potenziell lebensbedrohlichem Verlauf durch Multiorganbeteiligung verantwortlich. Daher werden in Teil 2 dieser Weiterbildungsreihe die dermatologisch relevanten Charakteristika der sog. Systemvaskulitiden schwerpunktmäßig dargestellt, aktuelle Begriffe und Namensänderungen diskutiert und histologische Befunde präsentiert.

Lernziele

- Nach der Lektüre dieses Beitrages
- ▶ kennen Sie die für den Dermatologen relevanten Charakteristika der Systemvaskulitiden und ihre Überlappungen mit kutanen Symptomen.
 - ▶ kennen Sie die neuen Definitionen der ANCA-assoziierten Vaskulitiden.
 - ▶ kennen Sie klinisch relevante histopathologische Besonderheiten der verschiedenen Systemvaskulitiden.
 - ▶ sind Sie auf Symptomkonstellationen sensibilisiert, die auf eine systemische Vaskulitis mit der Möglichkeit eines schweren klinischen Verlaufes hinweisen können.

Einleitung

In Teil 1 dieser Weiterbildungsreihe wurden die kutanen Vaskulitiden in Abgrenzung zu den Systemvaskulitiden thematisiert. Grundlage der aktuellen Einteilung der Vaskulitiden ist die Nomenklatur der Chapel-Hill-Consensus-Conference (CHCC) 2012 [1,2]. Diese hat insbesondere bei den Systemvaskulitiden zu einer Vereinheitlichung der Begrifflichkeiten geführt: weg von historisch begründeten Eponymen (Morbus Wegener, Churg-Strauss-Syndrom, etc.) hin zu mehr

histomorphologisch charakterisierten Bezeichnungen [3]. Der Morbus Wegener, syn. Wegener-Granulomatose, wird nun als „Granulomatose mit Polyangiitis“ (GPA) bezeichnet und das Churg-Strauss-Syndrom erhält die pathophysiologisch korrekte Bezeichnung der sog. „eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis“ (EGPA) [2,3].

Granulomatose mit Polyangiitis – früher Wegener-Granulomatose; Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis – früher Churg-Strauss-Syndrom

Neben der CHCC 2012, welche für jede Vaskulitis-Entität auch Klassifikationskriterien definiert [2] (☛ **Tab. 1**, siehe Teil 1, *Akt Dermatol* 2016; 42: 287), existieren derzeit nur für die GPA und EGPA von der American-College-of-Rheumatology (ACR) erarbeitete Klassifikationskriterien [4,5]. Gemeinsam ist diesen Erkrankungen die Vaskulitis kleiner bis mittelgroßer Gefäße, wobei bei der GPA und EGPA noch eine granulomatöse Inflammation beobachtet wird und die EGPA eine Eosinophilie aufweist [3].

Von einer **systemischen Vaskulitis** sollte grundsätzlich nur gesprochen werden, wenn auch viszerale Organe betroffen sind. Allein das begleitende Auftreten einer systemischen Inflammation, wie z. B. Fieber oder reaktive Arthralgien, rechtfertigt noch nicht die Diagnose einer Systemvaskulitis.

In Analogie zur CHCC 2012 werden die Vaskulitiden allgemein nach der Größe des betroffenen Gefäßes und des betroffenen Organsystems sowie Assoziation mit anderen Systemerkrankungen (Lupus erythematosus, Rheumatoide Arthritis oder Sarkoideose) subklassifiziert. Diese Einteilung ist jedoch für den klinisch tätigen Dermatologen wenig hilfreich. Traditionell hat sich die Unterscheidung in reine kutane Gefäßentzündungen und sog. Systemvaskulitiden im dermatologischen Alltag bewährt.

Unter dem Begriff der **Systemvaskulitiden** werden diejenigen Entzündungen zusammengefasst, welche zum einen neben der Hautbeteiligung auch eine Vielfalt an Organbeteiligungen aufweisen können, welche durch einen möglicherweise lebensbedrohlichen Verlauf gekennzeichnet sind, als auch die Entzündungen an den großen Gefäßen (Aorta, Organgefäßen). Sui generis ergeben sich hierdurch andere Anforderungen an Diagnostik, Therapie und Therapiemonitoring dieser Patienten und die Notwendigkeit eines engen interdisziplinären Managements dieser Erkrankungen zwischen den beteiligten Fachrichtungen, insbesondere Dermatologie und Rheumatologie. Die derzeitige Diskussion um Klassifikationskriterien, Diagnosekriterien und pathogenetische Konzepte der Systemvaskulitiden muss den klinisch tätigen Dermatologen allerdings nicht im Detail interessieren.

Daher werden wir in diesem Artikel die dermatologisch relevanten Charakteristika der sog. Systemvaskulitiden schwerpunktmäßig darstellen mit dem Ziel, die klinisch tätigen Kollegen zu sensibilisieren, ab wann eine palpable Purpura über eine rein kutane – harmlose – Form einer Vaskulitis hinausgeht und bei welchen Läsionen und Begleitkonstellationen an eine Systemvaskulitis gedacht und der Patient an spezialisierte internistisch-rheumatologische Zentren verwiesen werden muss. **Die Rolle des Dermatologen ist in Bezug auf die Vaskulitiden die des „Weichenstellers“ und er ist für die Unterscheidung der rein kutanen Vaskulitiden von Vaskulitiden mit potenziell lebensbedrohlichem Verlauf durch Multiorganbeteiligung verantwortlich.**

Klinische Symptome und Befunde, die in Assoziation zu typischen Hautveränderungen (palpable Purpura, Knoten, Ulzerationen, Livedo etc.) an eine Systemvaskulitis denken lassen müssen, umfassen systemische Entzündungszeichen (Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust), Krampfanfälle, Hämaturie, Proteinurie sowie Merkmale ischämischer Organmanifestationen (schwere Myalgien, Claudicatio, Bauchschmerzen, Schlaganfälle).

Während die meisten Systemvaskulitiden als idiopathische Autoimmunerkrankungen angesehen werden, werden zunehmend auch genetische Risikokonstellationen evident. Hierdurch eröffnen sich gezielte therapeutische Ansätze. Bisher

konnte für die Takayasu-Vaskulitis im Rahmen von Kandidatengen-Analysen eine sehr starke Assoziation zu HLA-B52 und für die Riesenzellarteriitiden mit HLA-DRB1 aufgezeigt werden. Weitere Polymorphismen in HLA-Genen sind bekannt [6]. Auch für die Kleingefäßvaskulitiden und hier besonders die ANCA-positiven Vaskulitiden (v.a. GPA, MPA und EGPA) existieren sowohl gemeinsame genetische Risikofaktoren als auch einzeln definierende.

Die in der CHCC 2012 klassifizierte Großgefäßvaskulitis, die **Takayasu-Vaskulitis**, soll aufgrund ihres schwerpunktmäßigen Befalls der Aorta sowie deren Äste und Befall der Pulmonalarterien hier nicht besprochen werden.

ANCA-assoziierte Vaskulitiden



In der CHCC 2012 wurden die mikroskopische Polyangiitis (MPA), die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA; früher Wegener-Granulomatose) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA; früher Churg-Strauss-Syndrom) unter den **anti-neutrophilen cytoplasmatischen Antikörper-(ANCA)-assoziierten Vaskulitiden** subsummiert. Typisch für diese Erkrankungen ist der **stadienhafte Verlauf**, welcher durch eine Multiorganbeteiligung lebensbedrohlich sein kann. Ziel der Behandlung dieser Patienten muss es daher sein, diese Erkrankungen zu erkennen und eine systematische Diagnostik zur Erfassung von Organbeteiligungen einzuleiten, um den Schweregrad der Erkrankung festlegen und eine optimierte Therapie einleiten zu können. Remissionsinduzierende und anschließend remissionserhaltende Therapien sind in spezialisierten internistisch-rheumatologischen Zentren durchzuführen und zu überwachen [3].

Bzgl. der **Stadien der Erkrankungen** teilt man in lokalisierte Phasen (früher: Initialphase), frühsystemische und generalisierte Phasen ein. Die GPA weist in der lokalisierten Phase klassische Symptome wie blutige/borkige Rhinitis und Sinusitis sowie pulmonale Rundherde auf, während bei der EGPA ein therapierefraktäres Asthma, polypöse Sinusitis und auch eine periphere Eosinophilie in variablem Ausmaß beobachtet werden [3]. Der Übergang von der lokalisierten in die generalisierte Phase ist möglich, wenngleich er bei ca. 5% der Patienten nicht zu beobachten ist. Diese Patienten verbleiben im lokalisierten Stadium [3]. Das frühsystemische und das generalisierte Stadium sind gekennzeichnet durch Vaskulitismanifestationen an diversen Organen, wobei diese bei der frühsystemischen Form nicht lebensbedrohlich sind, jedoch bei der generalisierten Form vital bedrohlich verlaufen [3]. Im generalisierten Stadium steht Organversagen im Vordergrund (besonders Nierenversagen) und auch z.B. die beatmungspflichtige alveoläre Hämorrhagie. Während in den lokalisierten Initialphasen der ANCA-assozii-



Abb. 1 a Ulzierender Knoten am Arm eines Patienten mit GPA (Morbus Wegener). b Teils erythematöse, teils ulzierierende Läsionen an den Extremitäten. Gluteal urtikarielle Hautveränderungen im Rahmen eines GPA (Morbus Wegener).



ierten Vaskulitiden keine B-Symptome auftreten, werden diese in frühsystemischen und generalisierten Stadien bei fast allen Patienten gesehen. Daneben treten auch muskuloskeletale Symptome (Arthralgien, Arthritiden und Myalgien) auf [3]. Im Vordergrund stehen Manifestationen im **HNO-Bereich**: blutig-borkige Rhinitis, Sinusitis, Paukenergüsse mit nachfolgender Reduktion des Hörvermögens und auch subglottische und tracheobronchiale mukosale Entzündungen wie auch orbitale Granulome. **Internistisch-rheumatologisch** werden v.a. alveoläre Hämorrhagien, pulmonale Granulome, Lungenfibrosen sowie nekrotisierende Glomerulonephritiden beobachtet. In 20–60% der Fälle (MPA > EGPA > GPA) treten **Hautveränderungen** in Form einer Purpura und auch kutaner Ulzerationen auf [3]. Recht häufig (bis zu 75%) wird die sensomotorische Polyneuropathie/ Mononeuritis multiplex gesehen [7–9].

Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener-Granulomatose) und die Dermatologie



Die Erkrankung äußert sich klinisch als Multisystemerkrankung und ist im Vollbild klassischerweise durch eine Triade aus 1) Entzündung im oberen und/oder unteren Respirationstrakt (Hals-Nasen-Ohren-Bereich, Nasennebenhöhlen, Lungen), 2) nekrotisierender Vaskulitis vor allem in den Lungen und im oberen Respirationstrakt und 3) Befall der Nieren, meist in Form einer Glomerulonephritis, gekennzeichnet.

Die Wegener-Granulomatose wurde 1936 durch den Lübecker Pathologen Friedrich Wegener beschrieben [10]. Die häufigste makroskopisch fassbare Hautveränderung ist die palpable Purpura (v.a. an der oberen Extremität), histopathologisch meist korrespondierend zu einer leukozytoklastischen Vaskulitis. Weiterhin kann der Hautbefall als Knoten, (Pyoderma-gangraenosum-ähnliche) Ulzeration oder im Verlauf ulzierierende erythematöse Läsionen auftreten (Abb. 1a) [11]. Spezifische Hautveränderungen existieren nicht, Berichte über nekrotisierende Läsionen an der Haut existieren aber (Abb. 1b) [12,13]. Die GPA tritt überwiegend in der 4.–5. Lebensdekade auf, wobei die Inzidenzen sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen steigen [11]. Interessanterweise stehen bei jungen Patienten akneiforme Hautveränderungen und folliculäre Papeln im Vordergrund [11].

Klinische Differenzialdiagnosen

Papeln, die v.a. an den unteren Extremitäten auftreten, können mit einer persistierenden Arthropodenstichreaktion verwechselt werden. Die Papeln können auch an ein Granuloma anulare denken lassen. Subkutane Knoten können ein subkutanes Granuloma anulare oder auch ein Lipom imitieren. Der histopathologische Nachweis einer Vaskulitis sollte differenzialdiagnostisch immer auch an das Vorliegen einer Granulomatose mit Polyangiitis denken lassen.

Histologie

Die histopathologischen Veränderungen der GPA sind meist wenig spezifisch. Bei ca. ¼ der kutanen Manifestationen sind v.a. eine leukozytoklastische Vaskulitis, palisadenbildende Granulome oder eine granulomatöse Vaskulitis als indikative histopathologische Veränderungen nachzuweisen. Das histomorphologische wie auch das klinische Bild können jedoch von Fall zu Fall stark variieren.

Die histopathologischen kutanen Veränderungen bei der GPA sind in mehr als der Hälfte der Fälle unspezifisch. In den übrigen Fällen ist häufig eine Polyangiitis der kleinen bis mittelgroßen Blutgefäße, v.a. unter dem Bild einer leukozytoklastischen Vaskulitis und nekrotisierenden granulomatösen Entzündung nachweisbar. Die **leukozytoklastische Vaskulitis** betrifft i.d.R. die obere Dermis und kann bis in die Subkutis reichen. Häufig sind sowohl kleine Arterien als auch Venen betroffen sowie auch die Kapillaren der oberflächlichen Dermis, wobei Mikrothromben und fibrinoide Gefäßwandnekrosen zu sehen sind. Erythrozytenextravasate oder auch ausgedehntere Hämorrhagien in der Umgebung der betroffenen Blutgefäße sind häufig nachzuweisen. Das entzündliche Infiltrat ist vorwiegend akut, mit degranulierenden Neutrophilen, seltener auch chronisch [14, 15]. Eine weitere typische Manifestationsform



der kutanen GPA ist die **interstitiell granulomatoöse Dermatitis**. In diesen Läsionen sind Histiozyten, Lymphozyten und mehrkernige Riesenzellen enthalten, bisweilen auch Plasmazellen und Eosinophile. Kleinherdige mehr oder weniger umschriebene Nekrosen, mitunter auch mit basophillem, fibrillärem Debris mit palisadenartigem Saum aus Histiozyten können ebenfalls auftreten [14, 15].

In der indirekten Immunfluoreszenz ist häufig eine diffuse zytoplasmatische Markierung des c-ANCA detektierbar. In der direkten Immunfluoreszenz können IgG-Ablagerungen, seltener auch IgM oder IgA, in den Gefäßwänden subepidermaler Blutgefäße und teilweise auch an der Junctionszone nachgewiesen werden [16].

Histologische Differenzialdiagnose

Die interstitiell granulomatoöse Dermatitis ist keinesfalls spezifisch und kann in identischer Form auch im Rahmen anderer Systemerkrankungen beobachtet werden (z. B. rheumatoide Arthritis oder Lupus erythematosus). Differenzialdiagnostisch sind insbesondere auch anderweitige granulomatoöse Entzündungen der Haut zu erwägen:

- ▶ **Tuberkuloide Granulome** zeigen zentral verkäsende Nekrosen auf, außerdem Epitheloidzellen und mehrkernige Riesenzellen vom Langhans-Typ. Degranulierende neutrophile Granulozyten sind für diese Granulome nicht typisch.
- ▶ **Sarkoidosegranulome** sind im Wesentlichen aus Epitheloidzellen aufgebaut, weisen jedoch keine verkäsenden Nekrosen auf.
- ▶ **Granuloma anulare**: Eine assoziierte leukozytoklastische Vaskulitis ist eher untypisch, palisadenbildende Histiozyten sind um prominentes Muzin angeordnet.
- ▶ **Retikulär abszedierende Entzündungen; Lymphadenitiden** (z. B. Katzenkratzkrankheit): Histiozyten und Plasmazellen umsäumen zentrale Abszesse.

Histopathologische Merkmale der kutanen Granulomatose mit Polyangiitis

- ▶ Leukozytoklastische Vaskulitis und/oder
- ▶ Interstitiell granulomatoöse Dermatitis: histiozytär gesäumte Palisadengranulome in der tiefen Dermis, zentral mit fibrillärem Debris oder
- ▶ Wegener-Granulom: histiozytär gesäumte Palisadengranulome mit landkartenartig konfluierenden Nekrosen
- ▶ Vorkommen von zahlreichen neutrophilen Granulozyten

Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom) und die Dermatologie



Diese Erkrankung wurde primär im Jahre 1951 durch die Pathologen Jacob Churg und Lotte Strauss des Mount Sinai Hospitals in New York beschrieben [17]. Bereits 1951 beschrieben die gleichen Autoren die histologischen Charakteristika der kutanen Läsionen im Rahmen der EGPA [18]. Hautveränderungen treten in der vaskulitischen Phase der Erkrankung auf, wobei eine palpable Purpura und Knoten v. a. am Skalp und den Extremitäten beobachtet werden. Weitere Hautveränderungen sind makulopapulöse erythematöse Exantheme (teils EEM-artig), Livedo racemosa, Vesikel, aseptische Pusteln, Petechien, Ekchymosen und urtikarielle Läsionen (◉ **Abb. 2 a–b**). Papulonoduläre Läsionen können im Verlauf eine nekrotisierende und ulzerierende Entwicklung nehmen [7]. Selten werden im Rahmen einer EGPA auch bullöse Läsionen beobachtet, ätiopathogenetisch werden hier Depositionen von eosinophilen zytotoxischen Proteinen in der papillären Dermis diskutiert [19]. Ratzinger et al. konnten 2013 und 2014 am Beispiel von 3 Patienten sowie an Biopsien und klinischem Verlauf weiterer 17 Patienten eine Diskussion initiieren, ob die EGPA und das **Wells-Syndrom** pathogenetisch im Sinne zweier Enden eines morphologischen Spektrums zusammengehören [20, 21]. Beide Erkrankungen überlappen in ihren definierenden Kriterien (erhöhtes Gesamt-IgE im Serum, Eosinophilie im Blut, erhöhtes eosinophiles kationisches Protein, Gewebseosinophilie und Granulombildung in späten Stadien). Sunderkötter und Kollegen bezeichnen gar die EGPA als „ehemals Wells-Syndrom“ [22]. Inwieweit sich diese Etymologie in den dermatologischen Fachkreisen durchsetzt, bleibt abzuwarten. Einzig die eosinophile Vaskulitis wurde bislang als distinktes morphologisches Kriterium der EGPA definiert. Nun konnten o. g. Autoren auch in den 17 Biopsien von Patienten mit Wells-Syndrom morphologische Kriterien einer eosinophilen leukozytoklastischen Vaskulitis zeigen, sodass in der Tat beide Erkrankungen miteinander in Verbindung stehen. Klinisch relevant ist die Conclusio der Autoren, dass Patienten mit Wells-Syndrom überwacht werden sollen hinsichtlich der Entwicklung eines Churg-Strauss-Syndroms [20, 21].

Patienten mit Wells-Syndrom müssen hinsichtlich des Übergangs in eine EGPA überwacht werden.

Insbesondere das Auftreten asthmatischer Beschwerden im Erwachsenenalter in Kombination mit einer Eosinophilie und einer systemischen Vaskulitis sollten den Verdacht auf das Vorliegen einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis lenken.



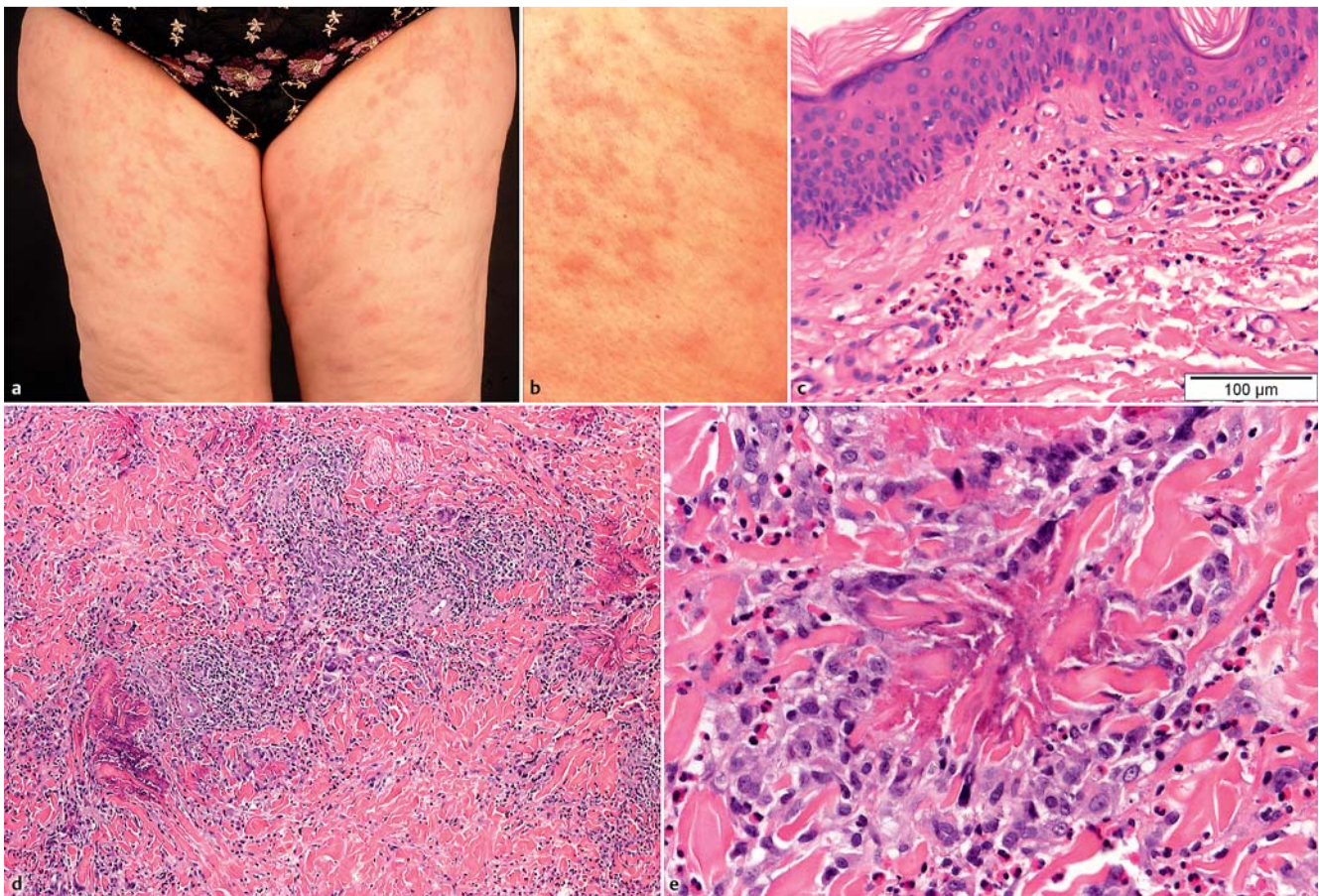


Abb. 2 a Klinisches Bild einer Patientin mit EGPA (Churg-Strauss-Syndrom) mit retikulär konfigurierten urtikariellen Läsionen am gesamten Körper. b Gleiche Patientin aus **Abb. 2a**; Detailaufnahme. c EGPA (Churg-Strauss-Syndrom). HE-Färbung. Man beachte die eosinophilenreichen Infiltrate subepidermal in der Umgebung eines kleinen Gefäßes des oberen Gefäßplexus. d EGPA (Churg-Strauss-Syndrom). HE-Färbung. 10× Vergrößerung. Dichte perivaskuläre Infiltrate aus reichlich Lymphozyten und Histiocyten sowie auffallend vielen eosinophilen Granulozyten. Deutlich verdickte Endothelien. e EGPA (Churg-Strauss-Syndrom). HE-Färbung. 40× Vergrößerung. Churg-Strauss-Granulom mit histiozytär gesäumtem Palisadengranulom und reichlich Eosinophilen sowie sog. flame figures.

Die Initialphase mit asthmatischen Beschwerden und anderen Atopie-typischen Beschwerden können den Organmanifestationen und dem vaskulitischen Stadium lange Jahre vorausgehen.

Hautmanifestationen, die bei ca. 30 % der Patienten auftreten, äußern sich als palpable Purpura, Petechien, Ekchymosen und/oder hämorrhagische Bullae. Papeln und Knötchen sind häufig im Schädelbereich lokalisiert oder sind symmetrisch über die Extremitäten verteilt.

Histologie

Bei ca. 2/3 der Patienten mit EGPA treten kutane Läsionen auf. Somit kann die Biopsie läsionaler Haut zur initialen und frühen Diagnosesicherung dienen [23]. Wie bei der Granulomatose mit Polyangiitis (M. Wegener) treten auch bei der EGPA vaskulitische und extravaskuläre granulomatöse Veränderungen auf, wobei vaskulitische Veränderungen vergleichsweise seltener zu finden sind. Die Vaskulitis manifestiert sich v.a. an den kleinen Blutgefäßen und ist reich an Eosinophilen. Es sind dabei Blutgefäße der oberflächlichen bis mittleren dermalen Abschnitte betroffen. Daneben findet sich eine Gewebeeosinophilie der Dermis (**Abb. 2c–d**). Die extravaskuläre Entzün-

dung imponiert als extravaskuläre granulomatöse Dermatitis mit reichlich Eosinophilen und landkartenartigen Nekrosen aus kollagenhaltigem Debris, gesäumt von Histiocyten (Churg-Strauss-Granulom, **Abb. 2e**) [24]. Unter Kortisontherapie bzw. in Remission ist die Eosinophilie mitunter nicht mehr nachweisbar. Ausgeheilte vaskulitische Narben mit scharf demarkiertem Verlust der Lamina elastica in Verbindung mit Narbengewebe können in diesen Fällen als einziges Indiz einer abgeheilten Vaskulitis gedeutet werden. Im Serum der Patienten mit EGPA können *p*-ANCA nachweisbar sein. In der indirekten Immunfluoreszenz lassen sich in ca. 40 % der Fälle *p*- oder *c*-ANCA detektieren. In der direkten Immunfluoreszenz sind i. d. R. keine Immunglobulin- oder Komplement-Ablagerungen nachweisbar [25].

Histologische Differenzialdiagnose

► **Wells-Syndrom** (eosinophile Zellulitis): Akute Läsionen weisen histologisch eine Infiltration der Dermis mit Eosinophilen auf, denaturierte Kollagenfasern werden von eosinophilen Granulozyten gesäumt und bilden sog. „Flammenfiguren“. Eine Demarkation durch Histiocyten wie bei der EGPA fehlt jedoch i. d. R. Eine Vas-



kulitis gehört nicht zum klinisch-morphologischen Spektrum des Wells-Syndroms.

Histopathologische Merkmale der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis

- ▶ Eosinophilenreiche leukozytoklastische Vaskulitis der kleinen bis mittelgroßen Arterien/Venen in Dermis und Subkutis und/oder
- ▶ Geweboseosinophilie der Dermis und/oder
- ▶ Churg-Strauss-Granulome: histiozytär gesäumte Palisadengranulome mit landkartenartigen Nekrosen mit reichlich Eosinophilen und/oder
- ▶ Extravaskuläre Granulome: zentral basophile Nekrosen mit Kernstaub und Neutrophilen gesäumt von Histiozyten

Mikroskopische Polyangiitis und die Dermatologie

Die Klassifikation der mikroskopischen Polyarteriitis (MPA) ist unübersichtlich. Bereits in Teil 1 dieser Serie beschrieben, wird sie der systemischen Polyarteriitis nodosa zugeordnet. In früheren Jahren wurde diese Erkrankung auch der Wegener-Granulomatose zugeordnet, wobei hier jedoch keine Granulome beobachtet wurden.

Die MPA in ihrer heute anerkannten Form wurde 1985 durch Caroline Savage erstbeschrieben [26]. Nach der CHCC 2012 handelt es sich um eine nekrotisierende Vaskulitis mit wenig bzw. keinen Immunglobulinablagerungen (sog. pauci-immune Vaskulitis), welche überwiegend kleine Gefäße (Kapillaren, Arteriolen und Venulen) befällt [2]. Recht häufig werden eine nekrotisierende Glomerulonephritis und die pulmonale Kapillaritis beobachtet [27]. Kutane Läsionen treten in ca. 30–60% der Fälle auf und sind in bis zu 30% das erste Symptom dieser Multisystemerkrankung [28]. Das häufigste klinische Symptom der MPA ist die palpable Purpura, gefolgt von einer Livedozeichnung sowie Nodi [29]. Ähnlich der GPA werden die Hautsymptome auch bei der MPA oft von Arthralgien und Myalgien begleitet [29,30]. Die klinischen und histologischen Merkmale entsprechen denen der Polyarteriitis nodosa, welche im 1. Teil dieser Serie ausführlich beschrieben wurden.

Von eminenter Bedeutung ist die diagnostische Abgrenzung der kutanen Polyarteriitis nodosa von der MPA, welche als Multiorganerkrankung einen erheblich schwereren Verlauf nehmen kann und einer differenzierten Therapie bedarf.

Die palpable Purpura tritt sowohl bei der GPA, EGPA als auch der MPA auf. Auf Basis der klinischen Präsentation ist keine Differenzierung der ANCA-assoziierten Vaskulitiden möglich. Dies bedarf zwingend der vollständigen Organdiagnostik.

Stellenwert serologischer Parameter bei den systemischen Vaskulitiden

In der Rheumatologie und auch der Dermatologie existieren eine Reihe immunologischer Parameter, welche zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der Krankheitsaktivität rheumatologischer Erkrankungen (Vaskulitiden, Kollagenosen und anderer autoimmuner Multisystemerkrankungen) verwendet werden [31]. Diese sind jedoch keineswegs für einzelne Krankheiten spezifisch, sondern werden u. a. auch bei chronischen Lebererkrankungen, Infektionserkrankungen und auch chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen beobachtet [31,32].

Das Akronym ANCA steht für antineutrophile zytoplasmatische Antikörper. Hierunter wird eine Reihe von Autoantikörpern zusammengefasst, die gegen Zellbestandteile von neutrophilen Granulozyten und Monozyten gerichtet sind [31]. Es werden die sog. *c*- und *p*-ANCA unterschieden: Erstere weisen eine diffuse grobgranuläre zytoplasmatische Fluoreszenz auf ethanolfixierten Granulozyten auf, welche zwischen der Kernlappung der neutrophilen Granulozyten zu sehen ist. *p*-ANCA hingegen zeigen ein perinukleäres und auch nukleäres Immunfluoreszenzmuster. Dieses charakteristische Fluoreszenzmuster kann technisch bedingt nur an alkoholfixierten Granulozyten gesehen werden, während eine Formaldehydfixierung eine Differenzierung im Fluoreszenzmuster unmöglich macht [31]. Im sog. ANCA-Screening werden klassischerweise als sog. Goldstandard Immunfluoreszenztechniken angewendet. Die Auswertung der Proben erfordert ein hohes Maß an Erfahrung und sollte daher spezialisierten Laboren vorbehalten sein. Eine weiterführende Differenzierung von ANCAs in weitere Subklassen erfolgt mittels direktem ELISA [31].

Für die **GPA (Wegener-Granulomatose)** ist das Auftreten anti-neutrophiler cytoplasmatischer Antikörper (*c*-ANCA) mit dem Zielantigen Proteinase 3 aus neutrophilen Granulozyten im Serum pathognomonisch (daher die genaue Bezeichnung *PR3*-ANCA). Bei typischen Verläufen korreliert der Antikörpertiter mit der Krankheitsaktivität. Dieser sinkt in der Remission oder unter erfolgreicher Therapie ab und steigt bei Exazerbationen wieder an [33]. Andererseits können die Antikörper bei atypischen monosymptomatischen oder protrahierten Krankheitsverläufen auch fehlen [15,16]. Der ANCA-Titerverlauf alleine sollte keinesfalls Anlass zur Änderung eines Therapieregimes geben, da dieser keinen ausreichenden prädiktiven Wert für ein Rezidiv besitzt [34].

Im Serum der Patienten mit **EGPA (Churg-Strauss-Syndrom)** können *p*-ANCA nachweisbar sein. In der indirekten Immunfluoreszenz lassen sich in ca. 40% der Fälle *p*- oder *c*-ANCA detektieren [25]. Bei der **mikroskopischen Polyangiitis** können in bis zu 60% der Patienten *p*-ANCA mit anti-Myelo-



peroxidaseaktivität (*MPO-ANCA*) gefunden werden. Diese treten ebenso bei der EGPA (50%), der GPA (24%) sowie dem medikamenteninduzierten Lupus erythematosus (50%) auf. *p-ANCA* mit anti-Myeloperoxidaseaktivität (*MPO-ANCA*)-Aktivität werden hingegen nicht beim Kawasaki-Syndrom, der Takayasu-Arteriitis oder der Purpura Schönlein-Henoch detektiert. Ebenso sind die Riesenzellerteriitiden negativ für *MPO-ANCA* [33]. Neben der genannten wichtigsten Antikörpergruppe, den ANCA, sind weitere Autoantikörper beschrieben worden: *ADAMTS 13-Antikörper* bei der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura sowie die *Innenohrantikörper* (gegen *DEO-1/CD148*-Antigen gerichtet), welche beim Cogan-Syndrom relevant sind [33]. Bislang wurden keine Autoantikörper für den Morbus Behçet identifiziert; Aortaantikörper und Endothelzellantikörper sind derzeit von unbekannter diagnostisch-klinischer Relevanz bei der Takayasu-Aortitis oder dem Morbus Kawasaki [33].

Von einer unkritischen Bestimmung der *c-* und *p-ANCA*s wird abgeraten; sie eignen sich **nicht** als Screeninguntersuchungen zum Nachweis der systemischen Vaskulitiden: Der prädiktive Wert eines positiven indirekten ANCA-Immunfluoreszenztests ist <5%. Erst bei begründetem klinischen Verdacht mit entsprechenden klinischen Befunden steigt der prädiktive Wert auf >90% an [33].

Unkritische Screeninguntersuchungen auf *p-* oder *c-ANCA*s sollten vermieden werden.

Falsch-positive Werte treten auf bei Patienten mit anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (60–75%), Colitis ulcerosa (60–80%), Autoimmunhepatitiden, Morbus Crohn und anderen.

Kawasaki-Syndrom

Das Kawasaki-Syndrom wird in der CHCC 2012 neben der Polyarteriitis nodosa in die Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße eingeordnet und beschreibt eine generalisierte Vaskulitis unklarer Ursache, welche eine große Ähnlichkeit zu Infektionserkrankungen (z. B. Scharlach oder Mumps) aufweist [2]. Assoziiert treten zervikale Lymphknotenschwellungen, bilaterale nicht-putride Konjunktivitiden und Hautbefunde auf. Primäres Zielorgan der Erkrankung sind die Koronararterien (koronare Vaskulitis in 15–25% der Fälle). Hin und wieder werden auch periphere Ischämien durch Entzündung mittelgroßer Gefäße der Extremitäten beobachtet [35].

Die Erkrankung weist einen Häufigkeitsgipfel im Kindes- und Jugendalter auf. Leitsymptome umfassen ein hohes antibiotikaresistentes Fieber

unklarer Genese über mindestens 5 Tage und 4 der 5 folgenden Kriterien [36]:

- ▶ Bilaterale konjunktivale Injektion
- ▶ Schleimhautveränderungen im Oropharynx, Lacklippen, trockene, rissige Lippen, Erdbeersprache
- ▶ Veränderungen an peripheren Extremitäten (Ödeme, palmoplantare Erytheme, Desquamation an den Fingerkuppen beginnend)
- ▶ Stammbetontes Exanthem, polymorph, nicht vesikulär
- ▶ Zervikale Lymphadenopathie

Meist werden die erkrankten Kinder durch den Kinderarzt behandelt, der Dermatologe wird meist wegen eines eventuell begleitend auftretenden Exanthems oder anderer o. g. Hautveränderungen konsultiert.

Die Kombination aus hohem antibiotikaresistentem Fieber und unspezifischen Hautveränderungen muss an das Kawasaki-Syndrom denken lassen und bedarf einer stationären Einweisung.

Riesenzellerteriitis/Granulomatöse Vaskulitis – Arteriitis temporalis

Definition und klinisches Bild

Die Arteriitis temporalis ist eine granulomatöse Vaskulitis, welche die mittleren und großen Arterien, aber auch die posterioren Ziliararterien betrifft. Synonym werden die Begriffe Riesenzellerteriitis und Bing-Horton-Erkrankung verwendet. Sie ist die häufigste Form einer systemischen Vaskulitis bei über 50-Jährigen. Frauen sind weit häufiger betroffen als Männer und es existiert ein deutliches Nord-Süd-Gefälle mit häufigerer Erkrankungswahrscheinlichkeit in nördlichen Ländern. Bevorzugt sind die A. temporalis, A. ophthalmica, A. facialis, A. occipitalis, A. lingualis und die A. maxillaris betroffen. Die klinische Symptomatik hängt vom befallenen Gefäß ab. Typische Symptome sind neu auftretende Kopfschmerzen, proximale Myalgien im Schulterbereich und/oder Hyperästhesie der Kopfhaut bei Befall der A. temporalis. Typisch sind eine deutliche Druckschmerzhaftigkeit über der Arteria temporalis, herabgesetzte und seitendifferente Pulsation sowie knötchenförmige, fokale Verdickungen und Indurationen der Arterie und nachfolgende Ulzerationen im temporoparietalen Bereich (☉ **Abb. 3 a**) [37–39].

Eine Claudicatio masticatoria wird bei Befall der A. facialis, Hinterkopf- und Nackenschmerzen bei Befall der A. occipitalis gesehen. Eine Amaurosis wird bei Befall der A. centralis retinae beobachtet. Bei Verschluss der posterioren Ziliararterien wird die sog. anteriore ischämische Optikusneuropathie wahrgenommen. Begleitend sind Allgemeinsymptome in Form einer B-Symptomatik (Fieber,



Nachtschweiß, Gewichtsverlust) und gelegentlich eine Depression. Die Symptome können akut oder schleichend auftreten. Eine drastisch erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit ist typisch.

Goldstandard in der Diagnose der Arteriitis temporalis ist die Temporalarterienbiopsie.

Goldstandard in der Diagnose der Arteriitis temporalis ist die Temporalarterienbiopsie (Abb. 3b). Ein positives Biopsieergebnis ist beweisend für die Diagnose einer Riesenzellarteriitis, während ein negatives kein Ausschlusskriterium darstellt. In ca. 5–13% aller Fälle sind in der Temporalarterienbiopsie keine pathologischen Veränderungen zu finden. Dies liegt an einer häufig zu kurzen Länge der entnommenen Arterienbiopsie, da in ca. 8% der Fälle sog. „skip lesions“ bestehen. Dies sind Bereiche der Arteria temporalis, welche eine normale Gefäßwand aufweisen ohne die typischen feingeweblichen Charakteristika der Riesenzellarteriitis. Gelegentlich ist auch das Intervall zwischen Biopsie und Therapiebeginn zu lang und feingewebliche Befunde werden durch eine erfolgreiche Therapie verschleiert [37–39].

Klinische Differenzialdiagnosen

Die Diagnose einer Arteriitis temporalis ist bei charakteristischer klinischer Befundlage und typischer Laborkonstellation klar. Abhängig von anderen betroffenen Gefäßen kommt eine Vielzahl von neurologischen und orthopädischen Krankheitsbildern differenzialdiagnostisch in Betracht.

Wichtig ist die Abgrenzung zur Polymyalgia rheumatica, bei der Morgensteifigkeit, Schmerzen im Schultergürtel und BSG-Erhöhung klinisch führend sind. Weitere Formen systemischer Vaskulitiden (rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Granulomatose mit Polyangiitis [M. Wegener] und die Takayasu-Arteriitis) können überlappende Symptome aufweisen. Das Takayasu-Syndrom ist überwiegend eine Erkrankung junger Frauen und manifestiert sich an Arterien des Aortenbogens mit entsprechender Symptomatik [37–39].

Histologie

Betroffen sind subkutane Arterien, welche zu Beginn der Erkrankung eine ödematöse Auflockerung der Gefäßwand und Lumeneinengung durch prominente Endothelzellen aufweisen. Initial können auch transmurale Infiltrate durch neutrophile Granulozyten mit Kernstaub, Lymphozyten und Histiozyten beobachtet werden.

Später überwiegt dann eine transmurale Inflammation mit Aggregation von Histiozyten, Riesenzellen im Bereich der Membrana elastica interna (Abb. 3c). Eine Elastophagozytose kann innerhalb der Riesenzellen als Folge der Destruktion der Membrana elastica interna gesehen werden.

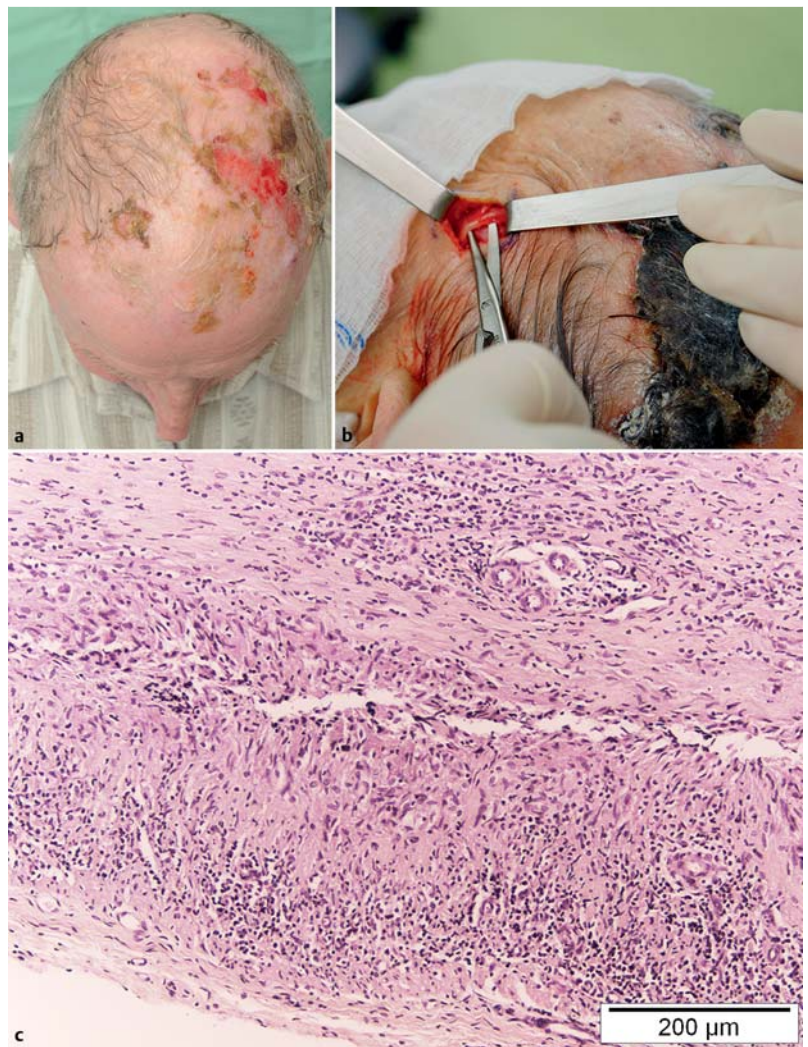


Abb. 3 a Arteriitis temporalis mit konfluierenden Ulzerationen am Capillitium und in der Temporalregion bei einem 82-jährigen Patienten. b Intraoperativer Situs bei Temporalarterienbiopsie. Man beachte die weißliche Verdickung der A. temporalis sowie das anteilig erfasste große Ulkus mit festhaftender Nekroseplatte rechts temporoparietal. c Arteriitis temporalis. HE-Färbung. Transmurale Entzündung mit Ansammlung von Histiozyten und Riesenzellen.

In ausgebrannten Läsionen dominiert dann wieder eine subendotheliale Lumeneinengung durch Fibrosierungen, Verlust der Membrana elastica interna, gelegentlich Verkalkungsareale und diskretes lymphohistiozytäres Infiltrat mit residuellen Riesenzellen. Bei der histopathologischen Aufarbeitung zu beachten sind pathologisch alterierte Gefäßabschnitte mit dazwischen liegenden Arealen ohne pathologische Befunde, sog. „skip lesions“, was die Notwendigkeit von Stufenschnitten nahelegt.

Histopathologische Merkmale der Arteriitis temporalis

- ▶ Riesenzellvaskulitis subkutaner Arterien
- ▶ Variable Entzündungsinfiltration mit Beteiligung neutrophiler Granulozyten, gelegentlich Kernstaub und Histiozyten
- ▶ Im Vollstadium bizarre Riesenzellen im Bereich der Membrana elastica interna mit Elastophagozytose



Abb. 4 Sneddon-Syndrom mit generalisierter Livedo racemosa, hier ausschnittsweise am Arm eines Patienten mit zerebralen Symptomen.



Arteriitis temporalis – Rolle des Varizella-Zoster-Virus (VZV)

Bereits in Teil 1 dieser Fortbildungsreihe wurde die Varizella-Zoster-Virus-assoziierte Vaskulopathie großer Gefäße im Rahmen der infektiösen Vaskulitiden/Vaskulopathien genannt. VZV gehört zu den neurotrophen α -Herpesviren, welche zunächst Erreger der Windpocken als Primärinfektion sind, in Ganglien der gesamten neuronalen Achse zeitlebens persistieren und durch Virus-Reaktivierung zum Herpes Zoster führen. Diese Erkrankung und auch die häufigste Komplikation des Herpes Zoster, die postherpetische/postzosterische Neuralgie, sind den Dermatologen sehr gut geläufig. Weitere, seltener auftretende Komplikationen der VZV-Reaktivierung umfassen jedoch neben Meningoenzephalitiden und Myelitiden auch die VZV-Vaskulopathie. Diese resultiert aus einer direkten reproduktiven Infektion der Endothelien von Zerebralarterien aber auch extrakraniellen Gefäßen, wie der A. temporalis externa, Aae. ophthalmicae und retinaler Arterien [40–43]. Neurologische Symptome wie die transiente ischämische Attacke (TIA) und andere sind die Folge [44].

VZV-DNA sowie VZV-Antigene konnten mittels Immunhistochemie und Polymerasekettenreaktion sowohl auf Protein- als auch auf DNA-Ebene in der Adventitia, Media und Intima der erkrankten Arteria temporalis externa nachgewiesen werden; ein Befund, der auch bei der VZV-Vaskulopathie intrazerebraler Gefäße mit fatalem Ausgang beobachtet wurde [43,45].

Wenngleich zwischenzeitlich Zweifel an der Spezifität der immunhistochemischen VZV-Detektion laut wurden, welche wahrscheinlich auf einer gewissen Kreuzreaktivität der verwendeten Antikörper beruht [46], so sollte doch der klinisch tätige Dermatologe den möglichen kausalen Zusammenhang zwischen einer manifesten Arteriitis temporalis und einer VZV-Reaktivierung kennen, um ggf. im interdisziplinären Kontext auch

kausal behandeln zu können. Aufgrund der Immunpathologie der VZV-Vaskulopathie scheint eine Kombinationstherapie aus antiviralen Therapeutika und Glukokortikosteroiden sinnvoll zu sein [43,45,47].

Varizella-Zoster-Virus wurde in einer Vielzahl von Fällen einer Arteriitis temporalis nachgewiesen und scheint im Sinne einer infektiösen Vaskulopathie kausal eine große Rolle zu spielen. Dies sollte im klinischen Alltag (differenzial-)diagnostisch und therapeutisch implementiert werden.

Sneddon-Syndrom

Definition und klinisches Bild

Das Sneddon-Syndrom ist eine seltene **neurokutane** Erkrankung unklarer Ätiologie, die durch das enigmatische Auftreten einer generalisierten Livedo racemosa in Kombination mit zerebrovaskulären Ereignissen gekennzeichnet ist (► **Abb. 4**). Die Prävalenz von anti-Phospholipid-Antikörpern oder von Lupus-Antikoagulans bei Sneddon-Syndrom geben Hinweise auf mögliche Assoziationen zum Antiphospholipidsyndrom und Lupus erythematoses. Die kutanen Veränderungen gehen den zerebrovaskulären Ereignissen i. d. R. um einige Jahre voraus. Nicht selten bestehen außerdem weitere, meist milde Organbeteiligungen, die sich als Aortenvitien, chronische Pyelonephritiden, arterielle Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom äußern. Der histologische Nachweis von Verschlüssen von Arteriolen an der Dermis-Subkutis-Grenze durch eine Intimaprolieration in Hautbiopsien in Kombination mit neurologischen Symptomen ist diagnostisch wegweisend. Auch die neurologischen Ereignisse basieren i. d. R. auf einer zerebralen Mikroangiopathie.

Die kutanen Veränderungen des Sneddon-Syndroms gehen den zerebrovaskulären Ereignissen i. d. R. um einige Jahre voraus.

Die Erkrankung tritt bevorzugt bei jüngeren Patienten (3. bis 4. Lebensjahrzehnt) auf. Frauen sind etwa doppelt so häufig wie Männer betroffen [48]. Die Erkrankung beginnt mit einer generalisierten Livedo racemosa, mit den Prädilektionsstellen Beine, Oberarme, Gesäß und Rücken. Die im Verlauf auftretenden neurologischen Komplikationen sind meist als Hirninfarkte oder reversible Ischämiesyndrome ausgeprägt, seltener als Krampfanfälle oder Migräne. Die Krankheit schreitet chronisch fort mit episodenhafter Verschlechterung bis hin zur Multiinfarktdemenz [48–50].

Klinische Differenzialdiagnosen

Im Gegensatz zur generalisierten **Livedo racemosa** stellt sich die **Livedo reticularis** als netzförmige und marmorierte Hautzeichnung dar (Cutis marmorata). Diese tritt vor allem bei jungen Frau-



en, hauptsächlich an den Oberschenkelinnenseiten, auf und ist bei Erhöhung der Außentemperatur reversibel. Die **Cutis marmorata** ist Ausdruck einer vasomotorischen Dysfunktion und weist keine strukturellen mikroangiopathischen Veränderungen auf [49,50].

Histologie

Typischerweise sind die kleinen Arterien an der Dermis-Subkutis-Grenze betroffen sowie die Gefäße in den oberen Abschnitten der Fettgewebsepten (Arkadengefäße). Im Frühstadium sind die Blutgefäße durch eine Proliferation der Endothelzellen („Sub-Endothelitis“) und durch begleitende Fibrinthromben okkludiert oder hochgradig stenotisiert. In den Gefäßwänden sind vereinzelt Lymphozyten nachweisbar, im periadventitiellen Bindegewebe sind mäßig zahlreiche Leukozyten eingestreut, weiterhin finden sich Erythrozytenextravasate. Im Vollbild sind die tiefen Arkadengefäße (Arteriolen und kleine Arterien) deutlich stenotisiert, gelegentlich mit okkludierten Lumina und fast immer mit markant hypertrophierten Gefäßwänden. Hier findet sich sowohl eine subendotheliale myofibroblastäre Spindelzellvermehrung (fortgeschrittenes Stadium der „Sub-Endothelitis“) als auch eine Zunahme der glatten Muskulatur in der Media. Die Lamina elastica interna fehlt teilweise und ist aufgesplittert. Spärliche vaskuläre lymphozytäre Infiltrate können vorkommen. Die Adventitia kann eine Vermehrung der Vasa vasorum mit assoziierter Fibroplasie aufweisen. Im Spät- und Residualstadium findet sich eine Gefäßatrophie durch eine weitestgehende Schrumpfung der Media auf wenige Lagen von Myozyten. Durch Granulations- oder Narbengewebe ist das Lumen vollständig oder subtotal okkludiert. Die Lamina elastica interna ist entweder aufgesplittert oder fehlt vollständig. Die Adventitia ist vernarbt und weist vermehrt kleine Blutgefäße auf.

Das Sneddon-Syndrom ist sui generis eine Vaskulopathie.

Beachtenswert ist, dass das Sneddon-Syndrom eine Vaskulopathie und keine genuine Vaskulitis ist. Die inflammatorischen Phänomene sind i. d. R. sehr diskret. Umso mehr kann eine fokale Gefäßstenose eines tiefgelegenen Arkadengefäßes das histologische Bild dominieren. Diese Gefäße können manchmal nur anhand mehrerer Serienschnitte gefunden werden. Fast immer vorhanden sind reaktiv weitgestellte Gefäße in der Peripherie, die jedoch nicht zur Fehldiagnose einer Livedo reticularis Anlass geben sollten [50,51]. Das Vorkommen von anti-Phospholipid-Antikörpern im Serum ist sehr variabel und wird mit bis zu 40%–80% d.F. angegeben. In einigen Fällen können laborserologisch Gerinnungsstörungen nachweisbar sein, z. B. vermehrt Gerinnungsfaktor VII, Mangel an Protein S oder aktiviertes Protein C [49].

Histologische Differenzialdiagnose

Die **Polyarteriitis nodosa** zeigt eine deutlichere entzündliche Komponente, in der Initialphase mit einer entzündlichen Auflockerung der Media mit Neutrophilen, im weiteren Verlauf mit einer noch deutlicheren Entzündung in der Media und Adventitia. Im Spätstadium ist noch eine residuale histiozytäre Entzündung nachweisbar sowie ein narbiger Umbau. Verschiedene **mit Gerinnungsstörungen assoziierte Vaskulopathien** (Lupus-Antikoagulans, Protein C, Protein S, Kryoglobulinämie) zeigen sich mit Thromben in den oberen Plexusgefäßen. Die **Oxalose** ist gekennzeichnet durch polarisationsmikroskopisch doppelbrechende Thromben [50,51].

Morbus Behçet/Behçet-Erkrankung



Der Morbus Behçet oder die Behçet-Erkrankung (BE) ist eine die Dermatologie selten betreffende Erkrankung, wenngleich Hautläsionen als definierende Krankheitskriterien häufig und oft auch primäre Manifestation der Erkrankung sind. In der CHCC 2012 ist die BE als Vaskulitis variabler Gefäßgrößen klassifiziert [2]. Es handelt sich um eine Multisystemerkrankung, im Besonderen eine Multisystemvaskulitis. Die typischen Hautbefunde umfassen die aphthöse Stomatitis, rekurrende genitale Ulzerationen, Erytheme-nodosum-ähnliche Läsionen sowie papulopustulöse Läsionen. Die Klassifikationskriterien der International Study Group for Behçet's disease (ISBD) zur Diagnosestellung umfassen weiter Augenläsionen (Uveitis anterior et posterior, retinale Vaskulitis) sowie einen positiven Pathergietest. An weiteren Befunden wurden jedoch auch Epididymitis, neurologische Symptome durch Vaskulitis an den zerebralen Gefäßen, Arthritiden und auch gastrointestinale Beschwerden beschrieben [52,53].

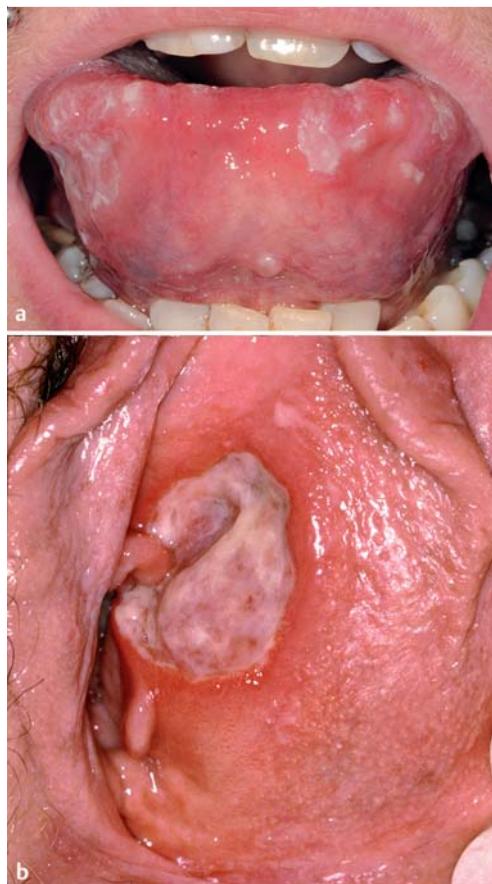
Klassifikationskriterien des Morbus Behçet umfassen rekurrende orale Aphthen, rezidivierende genitale Läsionen, Augenläsionen, Hautveränderungen und einen positiven Pathergietest.

Die BE wurde erstmalig im Jahre 1937 durch den türkischen Dermatologen Hulusi Behçet beschrieben [54]. Zwischenzeitlich ist eine Vielzahl an synonymen Begriffen für die BE bekannt: Behçet Triade, Behçet-Syndrom, Morbus Adamantiades Behçet u. a. [55].

Die Erkrankung wird weltweit beobachtet, die meisten Fälle treten jedoch entlang der alten Seidenstraße auf (deren Hauptroute verbindet das Mittelmeer auf dem Landweg über Mittelasien mit Ostasien). Der genetische Hintergrund der Erkrankung spiegelt sich auch in einer Assoziation mit HLA-B5- und HLA-B51-Genen wider. Die Prävalenz wird mit ca. 20–421/100 000 angegeben, Kinder sind selten betroffen [56]. Die Erkrankung wird auch im Iran, Israel, China, Nordkorea und



Abb. 5 Behçet-Erkrankung.
a Orale Aphthen an der Zunge. **b** Major-Aphthe an der innenseitigen Labia minora, Vulva.



Japan beobachtet. Genetische Faktoren scheinen ätiopathogenetisch eine größere Rolle zu spielen als Umweltfaktoren, sodass in aktuellen Zeiten der Migrationswellen nach Europa auch mit einem Anstieg der Inzidenz in unseren Breiten gerechnet werden sollte.

Üblicherweise sind Patienten in der 3. oder 4. Lebensdekade betroffen. Eine Geschlechterprädominanz gibt es nicht, wobei Männer einen schwereren Krankheitsverlauf sowie häufiger eine schwere Augenbeteiligung mit einer höheren Tendenz zum Visusverlust sowie neurologische und pulmonale Symptome aufweisen [57].

Primärmanifestation des Morbus Behçet ist meist eine rekurrende orale Aphthose.

Relevante Hautveränderungen, die im Kontext eines entsprechenden ethnischen Hintergrundes und Altersspektrums in der 3./4. Lebensdekade an einen Morbus Behçet differenzialdiagnostisch denken lassen müssen, werden im Folgenden diskutiert [55]:

Mukokutane Manifestationen

Rekurrierende aphthöse Stomatitiden: 97–100% aller Patienten weisen rekurrende aphthöse Stomatitiden im Verlauf ihrer Erkrankung auf. Diese können sowohl als Initialmanifestation als auch während einer bereits bestehenden Erkrankung auftreten. Am häufigsten sind die Schleim-

häute der Lippen, die buccale Mukosa sowie die lateralen Zungenränder betroffen (● **Abb. 5a**). Die Läsionen sind ausgesprochen schmerzhaft. Unterschieden werden **Minor-Aphthen** (<10mm Durchmesser, Spontanheilung innerhalb 7–10 Tage), **Major-Aphthen** (>10mm Durchmesser, Abheilung unter Bildung narbiger Residualzustände) sowie **herpetiforme Aphthen**, welche durch Konfluenz multipler solitärer Aphthen entstehen. Definitionsgemäß treten derlei Aphthen mind. 3×/Jahr auf [55].

Genitale Ulzera: Genitale Aphthen gelten als eines der Kardinalsymptome der BE und treten mit einer Prävalenz von 50–85% auf. Während bei Männern meist Skrotum, Inguines und Penis betroffen sind, werden bei Frauen genitale Aphthen femoro-inguinal und an der Vulva beobachtet (● **Abb. 5b**). Die Läsionen heilen meist unter Ausbildung von Narben ab und sind sehr schmerzhaft. Initialläsion sind meist Papeln oder Pusteln, welche im Verlauf ulzerieren und recht groß werden können (>1cm) [55].

Noduläre Läsionen umfassen das **Erythema nodosum** sowie **superfizielle Thrombophlebitiden**. Daneben treten typischerweise **papulopustulöse Läsionen**, **Sweet-artige Läsionen** sowie **extraorale** und **extragenitale Ulzerationen** auf [55]. Recht spezifisch tritt bei der BE das sog. **Pathergie-Phänomen** auf, welches für sich genommen eine niedrige Spezifität hat und auch bei anderen Erkrankungen (z. B. der Tuberkulose oder dem Pyoderma gangränosum) beobachtet werden kann und als eine hypererge Reaktion auf einen Nadelstich/ein Minimaltrauma definiert ist [55]. Als positives Pathergie-Phänomen wird die Entwicklung einer Papulopustel an der Einstichstelle einer Nadel innerhalb von 48 Stunden bezeichnet. Die Intensität und Inzidenz des positiven Pathergietests ist bei Männern höher [55].

Vaskuläre Beteiligung bei der BE

Die BE ist eine Vaskulitis variabler Gefäßgrößen [2] und betrifft sowohl Venen als auch Arterien, wobei Venen häufiger befallen sind [55]. Das häufigste Symptom ist eine Venenthrombose an den unteren Extremitäten mit nachfolgender tiefer Beinvenenthrombose und auch Thrombosierung der Vena cava inferior. Ein Budd-Chiari-Syndrom wird gelegentlich beobachtet. Arterielle Beteiligungen im Rahmen einer BE werden in Form von Aneurysmen und Thrombosen v. a. pulmonaler Gefäße und der Aorta sowie aller weiteren größerlumigen Arterien (femoral, iliacal, popliteal usw.) manifest.

Vaskulitiden assoziiert mit anderen Systemerkrankungen

Im Rahmen aller Kollagenosen, der Sarkoidose sowie auch der rheumatoiden Arthritis u. a. rheumatologischen Krankheitsbildern können assoziierte (früher sekundäre) Vaskulitiden und auch



Vaskulopathien auftreten, die spezifisch als Vasculitis/Vaskulopathie in Assoziation zu einer der genannten Systemerkrankungen bezeichnet werden sollten (rheumatoide Vasculitis, Lupus-Vasculitis, Sarkoidose-Vasculitis, u. s. w.).

Die Grunderkrankung ist bei diesen Patienten meist bekannt, sodass dem klinisch tätigen Dermatologen in erster Linie die Funktion des Weichenstellers und Diagnostikers zukommt. Im Rahmen der Kollagenosen und Sarkoidose sind variable klinische Manifestationen einer Vasculitis beschrieben, welche von milden kutanen Zeichen (i. S. e. palpablen Purpura) bis hin zu schweren, vital bedrohlichen Symptomen (Glomerulonephritis mit Nierenversagen, transienten zerebralen Ischämien, Aortendissektion etc.) reichen [58, 59].

Fazit

Der klinisch tätige Dermatologe muss sich der Existenz der diversen Systemvasculitiden mit ihrer klinischen Vielschichtigkeit bewusst sein. Oft wird an der Haut lediglich eine palpable Purpura beobachtet, welche keinesfalls spezifisch für eine spezielle Vasculitis ist und auch nichts über den generellen Verlauf der Erkrankung vorher sagt. Die umfassende klinische Untersuchung, vollständige Anamneseerhebung, auch unter Erfassung von gelegentlich unspezifisch erscheinenden Symptomen wie Myalgien oder Arthralgien etc., und ein über die fachspezifischen Grenzen hinaus offener diagnostischer Blick sind erforderlich, um die oft harmlosen, aber häufig beobachteten Single-Organ-Vasculitiden von den vital bedrohlichen Multiorganvasculitiden zu unterscheiden. Hier ist dann dringlich eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und Überweisung des Patienten an spezialisierte Zentren erforderlich.

Unerlässlich für die korrekte Diagnostik ist auch die feingewebliche Untersuchung von läsionaler Haut einschließlich der direkten Immunfluoreszenz an Nativmaterial. Um dem Histologen die Möglichkeit zu geben, über den Befund einer leukozytoklastischen Vasculitis und Bestimmung der Größe des betroffenen Gefäßsystems hinaus die Erkrankung einordnen zu können, sind die Angabe anamnestischer Daten sowie wichtig oder auch subjektiv unwichtig erscheinender klinischer Angaben auf dem Einsendeschein (neu aufgetretenes Asthma bronchiale im Erwachsenenalter oder Bluteosinophilie oder auch rezidivierende Polyp-Erkrankungen im HNO-ärztlichen Bereich u. a.) zwingend erforderlich. Die Qualität der Gewebeentnahme sollte den Anforderungen des „Standard of reasonable Care“ entsprechen. Oberflächliche Shave-Biopsien oder Kürettagen verbieten sich bei der Fragestellung nach Vasculitiden der Haut. Vice versa muss der Kliniker den histologischen Befund aufmerksam lesen, um ggf. über den banalen Befund hinausgehende Befundkriterien (z. B. eine auffallende Gewebs-

eosinophilie oder auch Gefäßokklusionen) nicht zu verpassen; Merkmale, die vor dem Hintergrund diverser klinischer Befunde Hinweise auf eine zugrunde liegende Systemerkrankung liefern können, dürfen nicht überlesen werden. Die Korrelation der klinischen und pathologischen Befunde ist daher zwingend erforderlich.

Es erscheint gar nicht so wichtig, die seit Jahrzehnten andauernde Diskussion um Klassifikationen und die dauernden Namensänderungen der Vasculitiden stetig zu verfolgen; von eminenter Bedeutung für unsere Patienten ist jedoch das Wissen um die Merkmale und möglichen Verläufe der Systemvasculitiden und die Notwendigkeit der interdisziplinären Betreuung dieser Patienten.

Abkürzungsverzeichnis

CHCC	Chapel Hill Consensus Conference
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis (früher: Wegener-Granulomatose/ Morbus Wegener)
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (früher: Churg-Strauss-Syndrom)
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
BE	Behçet-Erkrankung (syn. Behçet disease, Morbus Behçet)

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Diagnostik und histologische Besonderheiten von Systemvasculitiden – Teil 2

System vasculitis sums up all forms of vasculitis involving the skin and other organs that bear the risk of a life-threatening course and may involve large vessels as the aorta or large organ vessels. In these cases the demands concerning diagnostic procedures, therapy as well as therapy monitoring are challenging and require a close interdisciplinary teamwork with other disciplines such as dermatology and rheumatology. The dermatologist himself plays the role of a pointsman – he is responsible for the differentiation between vasculitis of the skin and other forms of vasculitis with a potential life-threatening course due to multi-organ involvement. In the second part of this training course, we focus on the relevant dermatologic criteria of system vasculitis. Furthermore, current terms and term changes as well as histological features are presented and discussed.

Literatur

- Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. Clin Exp Nephrol 2013; 17: 360–373



- 2 Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11
- 3 Holle JU. ANCA-associated vasculitis. *Internist* 2015; 56: 41–50; quiz 51–52
- 4 Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101–1107
- 5 Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094–1100
- 6 Holle JU, Wiczorek S, Epplen JT et al. Genetischer Hintergrund der Vasculitiden. *Z Rheumatol* 2011; 70: 198–204
- 7 Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 341–348
- 8 Groh M, Pagnoux C, Baldini C et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 545–553
- 9 Mahr A, Moosig F, Neumann T et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etiopathogenesis, assessment and management. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 16–23
- 10 Wegener F. On generalised septic vessel diseases. By Friedrich Wegener, 1937 (translation). *Thorax* 1987; 42: 918–919
- 11 Wright AC, Gibson LE, Davis DM. Cutaneous manifestations of pediatric granulomatosis with polyangiitis: a clinicopathologic and immunopathologic analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 859–867
- 12 Boucelma M, Hakem D, Ibrir M et al. Wegener's Granulomatosis and necrotizing ulceration of the breast. One case report. *Rev Med Interne* 2005; 26: 155–157
- 13 Massone C, Felletti R, Noto S et al. Enlarging ulcers in the mouth and on the back. Granulomatosis with polyangiitis. *Am J Dermatopathol* 2015; 37: 293–294, 341–342
- 14 Barksdale SK, Hallahan CW, Kerr GS et al. Cutaneous pathology in Wegener's granulomatosis. A clinicopathologic study of 75 biopsies in 46 patients. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 161–172
- 15 Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA et al. Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 605–612
- 16 Comfere NI, Macaron NC, Gibson LE. Cutaneous manifestations of Wegener's granulomatosis: a clinicopathologic study of 17 patients and correlation to antineutrophil cytoplasmic antibody status. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 739–747
- 17 Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277–301
- 18 Strauss L, Churg J, Zak FG. Cutaneous lesions of allergic granulomatosis; a histopathologic study. *J Invest Dermatol* 1951; 17: 349–359
- 19 Ishibashi M, Kudo S, Yamamoto K et al. Churg-Strauss syndrome with coexistence of eosinophilic vasculitis, granulomatous phlebitis and granulomatous dermatitis in bullous pemphigoid-like blisters. *J Cutan Pathol* 2011; 38: 290–294
- 20 Ratzinger G, Zankl J, Eisendle K et al. Eosinophilic leukocytoclastic vasculitis – a spectrum ranging from Wells' syndrome to Churg-Strauss syndrome? *Eur J Dermatol* 2014; 24: 603–610
- 21 Ratzinger G, Zankl J, Zelger B. Wells syndrome and its relationship to Churg-Strauss syndrome. *Int J Dermatol* 2013; 52: 949–954
- 22 Sunderkotter C, Pappelbaum KI, Ehrchen J. Cutaneous symptoms of various vasculitides. *Hautarzt* 2015; 66: 589–598
- 23 Ishibashi M, Kawahara Y, Chen KR. Spectrum of cutaneous vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): a case series. *Am J Dermatopathol* 2015; 37: 214–221
- 24 Davis MD, Daoud MS, McEvoy MT et al. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 199–203
- 25 Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2926–2935
- 26 Savage CO, Winearls CG, Evans DJ et al. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 1985; 56: 467–483
- 27 Kallenberg CG. The diagnosis and classification of microscopic polyangiitis. *J Autoimmun* 2014; 48–49: 90–93
- 28 Greco A, De Virgilio A, Rizzo MI et al. Microscopic polyangiitis: Advances in diagnosis and therapeutic approaches. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 837–844
- 29 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
- 30 Kawakami T, Soma Y, Saito C et al. Cutaneous manifestations in patients with microscopic polyangiitis: two case reports and a minireview. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 144–147
- 31 Csernok E. Stellenwert der Antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (ANCA) in der Diagnostik von Vasculitiden. *Med Welt* 2004; 55: 78–84
- 32 Biesen R, Burmester GR, Hiepe F. Rheumatoid factor or antinuclear antibodies as incidental finding. *Internist (Berl)* 2014; 55: 1157–1164
- 33 Hartung K, Seelig HP. Laboratory diagnostics of systemic autoimmune diseases. Part II: rheumatoid arthritis and vasculopathies. *Z Rheumatol* 2007; 66: 225–237; quiz 238
- 34 de Groot K, Reinhold-Keller E. Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Z Rheumatol* 2009; 68: 49–63; quiz 64
- 35 Gomez-Moyano E, Vera Casaño A, Camacho J et al. Kawasaki disease complicated by cutaneous vasculitis and peripheral gangrene. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: e74–e75
- 36 Yellen ES, Gauvreau K, Takahashi M et al. Performance of 2004 American Heart Association recommendations for treatment of Kawasaki disease. *Pediatrics* 2010; 125: e234–e241
- 37 Ness T, Auw-Hadrich C, Schmidt D. Temporal arteritis (giant cell arteritis). Clinical picture, histology, and treatment. *Ophthalmologie* 2006; 103: 296–301
- 38 Schmidt D, Ness T. Giant cell arteritis (arteriitis temporalis, arteriitis cranialis). *Ophthalmologie* 2006; 103: 293–295
- 39 Wagner AD. Giant cell arteritis (temporal arteritis). Pathophysiology, immunology. *Ophthalmologie* 2006; 103: 302–307
- 40 Chang GY. Clinical recognition of varicella zoster virus vasculopathy. *Eur Neurol* 2012; 67: 297–299
- 41 Nagel MA, Mahalingam R, Cohrs RJ et al. Virus vasculopathy and stroke: an under-recognized cause and treatment target. *Infect Disord Drug Targets* 2010; 10: 105–111
- 42 Silver B, Nagel MA, Mahalingam R et al. Varicella zoster virus vasculopathy: a treatable form of rapidly progressive multi-infarct dementia after 2 years' duration. *J Neurol Sci* 2012; 323: 245–247
- 43 Gilden D, Nagel M. Varicella Zoster Virus in Temporal Arteries of Patients With Giant Cell Arteritis. *J Infect Dis* 2015; 212 (Suppl. 01): 37–39
- 44 Nagel MA, Gilden D. Update on varicella zoster virus vasculopathy. *Curr Infect Dis Rep* 2014; 16: 407
- 45 Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R et al. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 731–740
- 46 Pisapia DJ, Lavi E. VZV, temporal arteritis, and clinical practice: False positive immunohistochemical detection due to antibody cross-reactivity. *Exp Mol Pathol* 2016; 100: 114–115
- 47 Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology* 2008; 70: 853–860
- 48 Gottlob P, Bezold G, Schaer A et al. Sneddon's syndrome in a child. *Br J Dermatol* 2000; 142: 374–376
- 49 Frances C, Piette JC. The mystery of Sneddon syndrome: relationship with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2000; 15: 139–143
- 50 Wohlrab J, Fischer M, Marsch WC. Current diagnosis of Sneddon syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 725–728
- 51 Zelger B, Sepp N, Schmid KW et al. Life history of cutaneous vascular lesions in Sneddon's syndrome. *Hum Pathol* 1992; 23: 668–675
- 52 Altenburg A, Mahr A, Maldini C et al. Epidemiology and clinical aspects of Adamantiades-Behcet disease in Germany. Current data. *Ophthalmologie* 2012; 109: 531–541
- 53 Kötter I. Update Morbus Behcet. *Z Rheumatol* 2012; 71: 760–764
- 54 Behcet H, Matteson EL. On relapsing, aphthous ulcers of the mouth, eye and genitalia caused by a virus 1937. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28 (Suppl. 60): 2–5
- 55 Mat MC, Sevim A, Fresko I et al. Behcet's disease as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014; 32: 435–442
- 56 Verity DH, Marr JE, Ohno S et al. Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999; 54: 213–220
- 57 Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 60–76
- 58 Fernandes SR, Singen BH, Hoffman GS. Sarcoidosis and systemic vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30: 33–46
- 59 Sapia T, Lundstrom RJ. Severe Coronary Vasculitis During a Systemic Lupus Erythematosus Flare Improved Angiographically With Immune-Suppressant Therapy. *Circulation* 2016; 133: 1048

CME-Fragen Systemvaskulitiden

- 1 Welche Symptome weisen *nicht* auf eine Systemvaskulitis hin?**
- A Fieber
 - B Fatigue
 - C Claudicatio
 - D Hämaturie
 - E Onychodystrophie
- 2 Welche Erkrankungen werden *nicht* als Systemvaskulitis bezeichnet?**
- A Alopecia areata
 - B Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
 - C Kawasaki-Syndrom
 - D Takayasu-Syndrom
 - E Sneddon-Syndrom
- 3 Welche Aussage zur Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) trifft zu?**
- A Bei der GPA ist üblicherweise ausschließlich die Haut betroffen.
 - B Es handelt sich um eine Multisystemerkrankung mit potenziell fatalem Verlauf.
 - C An der Haut tritt selten eine palpable Purpura auf.
 - D Es existieren spezifische Hautveränderungen im Rahmen der GPA.
 - E Histopathologische Befunde aus Hautbiopsien sind immer spezifisch wegweisend.
- 4 Welche Aussage zur Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) trifft zu?**
- A Die Erkrankung tritt in Deutschland sehr häufig im dermatologischen Patientengut auf.
 - B Neben einer Purpura können auch Blasen oder Exantheme beobachtet werden.
 - C Die Erkrankung hat keine weiteren bekannten Assoziationen zu pulmonalen Erkrankungen.
 - D Histopathologische Befunde aus Hautbiopsien sind immer spezifisch wegweisend.
 - E Die Erkrankung verläuft immer selbstlimitierend.
- 5 Welche Aussage zu den Immunparametern der Systemvaskulitiden trifft zu?**
- A Für jede Systemvaskulitis existiert ein spezifisches Autoantikörperprofil, welches für diese Erkrankung hoch-spezifisch ist.
 - B Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen weisen nie anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA) auf.
 - C Zum ANCA-Screening werden Immunfluoreszenz-techniken verwendet.
 - D Für die GPA sind *p*-ANCAs im Serum des Patienten typisch.
 - E Für die EGPA sind *c*-ANCAs im Serum des Patienten typisch.
- 6 Welche Aussage zum Kawasaki-Syndrom ist richtig?**
- A Das Kawasaki-Syndrom tritt überwiegend bei Patienten in der 6.–8. Lebensdekade auf.
 - B Primäres Zielorgan der Erkrankung sind die kleinen Arteriolen des Innenohres.
 - C Typisch ist ein hohes Antibiotika-resistentes Fieber über mehrere Tage.
 - D Die Hautveränderungen im Rahmen des Kawasaki-Syndroms sind hochspezifisch.
 - E Lymphknotenschwellungen werden nie beobachtet.
- 7 Welche Aussage zur Arteriitis temporalis ist korrekt?**
- A Typischerweise liegt eine deutlich verlangsamte Blutsenkungsgeschwindigkeit vor.
 - B Goldstandard in der Diagnostik ist die Messung des C-reaktiven Proteins im Serum.
 - C Typischerweise sind Kinder in den ersten fünf Lebensjahren betroffen.
 - D Eine Druckschmerzhaftigkeit über der A. temporalis ist ein typisches Symptom.
 - E Eine Lokaltherapie mit niedrigpotenten Glukokortikoiden ist therapeutisch ausreichend.
- 8 Welche Aussage zum Morbus Behçet ist richtig?**
- A Die Erkrankung wird überwiegend bei postmenopausalen, südamerikanischen Patientinnen beobachtet.
 - B Die Erkrankung wird als Systemvaskulitis klassifiziert und betrifft mehrere Organsysteme.
 - C Epididymitis, Arthritiden und gastrointestinale Beschwerden können auftreten.
 - D Hautsymptome werden nicht beobachtet.
 - E Die Erkrankung geht in fast 100% der Fälle mit einer Alopezie einher.
- 9 Welche Hautsymptome werden beim Morbus Behçet *nicht* beobachtet?**
- A rezidivierende Aphthen an der Mundschleimhaut
 - B rezidivierende Aphthen an der Vulva
 - C Chondrodermatitis helicis
 - D Erythema nodosum-ähnliche Knoten
 - E Pathergie-Phänomen
- 10 Welche Aussage zu den Systemvaskulitiden ist richtig?**
- A Systemvaskulitiden können auch im Rahmen einer Sarkoidose auftreten.
 - B Überwiegend sind im Allgemeinen weibliche Kinder mit Hauttyp 1 betroffen.
 - C Topische Therapien sind ausreichend zur Behandlung der Systemvaskulitiden.
 - D Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ist meist nicht notwendig.
 - E Die Systemvaskulitiden zeigen immer einen selbstlimitierenden Verlauf.