

Histologie der kutanen Vaskulitiden

Vaskulitis ist definiert als Entzündung von Gefäßen mit Alteration oder Zerstörung der Gefäßwand [25, 30]. Die Vaskulitis kann kleine, mittelgroße und große Gefäße des arteriellen und/oder venösen Systems eines jeden Organs des Körpers betreffen [7]. Die folgenden Ausführungen zur Histologie beziehen sich im Wesentlichen auf die für den Dermatologen und Dermatohistologen relevanten kutanen Vaskulitiden der kleinen und mittelgroßen Gefäße, die zwar einerseits in der Mehrzahl der Fälle auf die Gefäße der Haut begrenzt sind, andererseits aber Vorbote oder Ausdruck einer lebensbedrohlichen Systembeteiligung sein können. Ziel der diagnostischen Bemühungen muss es sein, nach histologischer Sicherung einer Vaskulitis, mittels klinisch-pathologischer Korrelation zwischen lokalisierten kutanen und systemischen Vaskulitiden zu differenzieren sowie eine exakte Diagnose zu stellen, um so die Einleitung einer effektiven Therapie der Vaskulitis zu ermöglichen.

Gefäßversorgung und Gefäße der Haut

Die Gefäßversorgung der Haut erfolgt im Wesentlichen über die Dermis und wird aus größeren Gefäßen (Arterien und Venen) in der Subkutis gespeist. Aus dem tiefen subkutanen Gefäßplexus ziehen Gefäße nach oben und bilden im unteren Stratum reticulare den tiefen Gefäßplexus. Von hier aus dringen kleinere Gefäße in die Dermis ein, geben Äste an die Hautadnexstrukturen und münden im oberen

Stratum reticulare in einem oberflächlichen Gefäßplexus kleiner Arteriolen und Venolen. Aus dem oberflächlichen Plexus ziehen kleine Kapillarschlingen in die dermalen Papillen bis dicht unter die Basalmembran der Epidermis, die selbst avaskulär ist [1, 17, 26]. Außerdem enthält die Dermis zahlreiche arteriovenöse Anastomosen einschließlich spezieller Shunts (Glomusanastomosen), die sich überwiegend in den Fingerspitzen finden.

Große Gefäße finden sich nicht an der Haut; die Arteriitis temporalis und die Takayasu-Vaskulitis gehören daher nicht zu den Vaskulitiden, die primär in der Dermatologie betreut werden.

Mittelgroße Gefäße wie mittelgroße und kleine Arterien und Venen enthalten eine Gefäßwand aus glatter Muskulatur (Media) und sind in der Haut im unteren Stratum reticulare und in der Subkutis gelegen. Bei den Arterien muskulären Typs besteht die Media aus dicht gepackten Lagen glatter Muskelzellen, bei den Venen ist die Media dagegen sehr viel lockerer gefügt, aus 1–2 Lagen glatter Muskelzellen aufgebaut und enthält mehr kollagene und elastische Fasern. Die Lamina elastica interna ist bei den Arterien sehr viel deutlicher ausgeprägt als bei den Venen.

Kleine Gefäße wie Arteriolen und Venolen bilden die oben genannten beiden wichtigen Gefäßplexus der Haut und weisen typischerweise einen Durchmesser von weniger als 50 µm auf. Im Stratum papillare besteht die Mehrzahl der Gefäße aus postkapillären Venolen (12–35 µm) – neben Arteriolen (17–26 µm) und Kapillaren (10–14 µm). Arteriolen und Venolen in der unteren Dermis und in der Subkutis sind doppelt so groß (40–50 µm) wie die Gefäße in der oberen Dermis, und die

Gefäßwände sind dicker [4]. Während Arteriolen eine sehr dünne Intima, eine 2-schichtige Media und eine Adventitia aufweisen, bestehen Kapillaren aus einer Endothelzellschicht mit benachbarten Perizyten. Postkapilläre Venolen sind größer, haben aber den gleichen Grundaufbau wie Kapillaren.

Diagnose Vaskulitis

Aufgrund des oben genannten anatomischen Wandaufbaus ist bei großen und mittelgroßen Gefäßen der Nachweis von Entzündungszellen innerhalb der Gefäßwand für die Diagnose Vaskulitis entscheidend und ausreichend [1, 30].

Bei kleinen Gefäßen ist der zusätzliche Nachweis von Fibrin in der Gefäßwand und/oder eines Thrombus im Gefäßlumen und/oder perivaskulärer und interstitieller Infiltrate von Neutrophilen, neutrophilen Kerntrümmern und eine unterschiedlich stark ausgeprägte Beimengung von Erythrozyten zur Diagnose Vaskulitis erforderlich.

Entzündliche und nichtentzündliche Erkrankungen, die diese Kriterien nicht

Abkürzungen

ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
CSS	Churg-Strauss-Syndrom
DIF	Direkte Immunfluoreszenz
EED	Erythema elevatum et diutinum
HSP	Purpura Schönlein-Henoch
LcV	Leukozytoklastische Vaskulitis
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
PAN	Polyarteriitis nodosa
SV	Septische Vaskulitis
UV	Urtikariavaskulitis
WG	Wegener-Granulomatose

Tab. 1 Einteilung der kutanen Vaskulitiden. (Mod. nach [7, 27, 30])

Größe der hauptsächlich betroffenen Gefäße	Klassifikation	Subklassifikation
Kleine	Leukozytoklastische Vaskulitis (LcV)	Kutane LcV LcV mit systemischer Beteiligung Purpura Schönlein-Henoch Akutes hämorrhagisches infantiles Ödem Urtikariavaskulitis Granuloma faciale/Erythema elevatum et diutinum
	Septische Vaskulitis	
Kleine und mittelgroße	Sekundäre Vaskulitiden	Infektionen (z. B. Bakterien, Viren) Medikamenteneinnahme Systemerkrankungen Neoplasien
	Kryoglobulinämische Vaskulitis ANCA-assoziierte Vaskulitiden	Wegener-Granulomatose Churg-Strauss-Syndrom Mikroskopische Polyangiitis
Mittelgroße	Polyarteriitis nodosa (PAN)	Klassische (systemische) PAN Kutane PAN
Große	Arteriitis temporalis Thrombophlebitis	

Tab. 2 Typische histologische Befunde kutaner Vaskulitiden. (Nach [7, 17])

Vaskulitis	Histologie
Kutane LcV/LcV mit systemischer Beteiligung	LcV der kleinen Gefäße, oberflächliche Dermis oder pandermal
Purpura Schönlein-Henoch/akutes hämorrhagisches infantiles Ödem	LcV der kleinen Gefäße, oberflächliche und mittlere Dermis
Urtikariavaskulitis	LcV der kleinen Gefäße – häufig diskret, oberflächliche bis mittlere Dermis
Granuloma faciale/Erythema elevatum et diutinum	LcV der kleinen Gefäße, oberflächliche bis mittlere Dermis oder pandermal; im Spätstadium Fibroplasie; EED mit mehr Sklerose und Neutrophilen, weniger Eosinophilen als bei Granuloma faciale
Septische Vaskulitis	Thromben in den Lumina kleiner Gefäße, häufig pandermal; ausgeprägte Erythrozytenextravasate; keine Leukozytoklasie und kein Fibrin
Sekundäre Vaskulitiden	LcV der kleinen Gefäße, selten mittelgroße Gefäße
Kryoglobulinämische Vaskulitis	Papeln: LcV der kleinen Gefäße, oberflächliche Dermis und subkutan Ulzera: LcV der mittelgroßen Gefäße, tiefe Dermis und subkutan Häufig Kryoglobulinablagerungen intraluminal
Wegener-Granulomatose	Nebeneinander oder sequenzielles Auftreten von LcV der kleinen Gefäße und/oder Vaskulitis subkutaner Arterien und/oder extravaskulärer Manifestationen (interstitiell granulomatöse Dermatitis oder Wegener-Granulom); Neutrophile dominieren über Eosinophile
Churg-Strauss-Syndrom	Wie WG, extravaskuläre Manifestationen (interstitiell granulomatöse Dermatitis oder Churg-Strauss-Granulom) häufiger als Vaskulitis; Eosinophile dominieren über Neutrophile
Mikroskopische Polyangiitis	LcV der kleinen Gefäße und Vaskulitis der kleinen und/oder mittelgroßen Arterien, keine Granulome
Kutane PAN	LcV von mittelgroßen Arterien an der Dermis-Subkutis-Grenze oder oberflächlich subkutan, keine lobuläre Begleitpannikulitis
Arteriitis temporalis	Vaskulitis von großen Arterien der Subkutis mit granulomatöser Entzündung entlang der Elastica interna
Thrombophlebitis	Vaskulitis subkutaner Venen, okkludierender Thrombus, lobuläre Begleitpannikulitis

erfüllen, bei denen es aber im Krankheitsverlauf zum physiologischen Auswandern von Entzündungszellen durch Kapillaren und/oder Venolen (Diapedese) kommt, wie z. B. bei Kontaktdermatitis oder Psoriasis vulgaris, dürfen nicht der Gruppe der Vaskulitiden zugeordnet werden [30].

Hautbiopsie

Der Nachweis einer Vaskulitis durch eine Biopsie sichert die Diagnose und ist der Goldstandard in der Diagnostik [5, 6, 7, 11, 12]. Eine Biopsieentnahme ist nur aus pathologisch verändertem Gewebe sinnvoll, wobei insbesondere die Haut durch die einfache Zugänglichkeit für eine Diagnosesicherung prädestiniert ist.

— **Der optimale Zeitpunkt zur Entnahme der Hautbiopsie liegt zwischen 24 und 48 h nach Auftreten einer Läsion.**

In diesem Zeitraum sind – zumindest bei der leukozytoklastischen Vaskulitis – Neutrophile und neutrophile Kerntrümmern am besten zu erkennen. Zu einem früheren Zeitpunkt können die beweisenden histomorphologischen Befunde noch nicht vorhanden sein, oder es kann zu einem späteren Zeitpunkt (nach 48 h) häufig ein mononukleäres lymphozytenreiches Infiltrat überwiegen und somit zu einer falschen Diagnose führen [5, 8, 22]. Die Hautproben sollten aus frischen Läsionen, die keine sekundären Veränderungen aufweisen, oder aus dem Randbereich einer Ulzeration entnommen werden. Wenn möglich, sollten Areale proximal des Unterschenkels biopsiert werden, um stasisbedingte, sekundäre Gefäßveränderungen auszuschließen [27].

Zur Probeentnahme geeignet sind bei Verdacht auf eine Vaskulitis kleiner Gefäße Stanzbiopsien mit einem Durchmesser von 4–5 mm, bei Verdacht auf eine Vaskulitis mittelgroßer Gefäße sollte die Biopsie als spindelförmige Exzision in der Tiefe bis in das subkutane Fettgewebe erfolgen. Generell erleichtert es dem Dermatohistologen die Befundung, wenn jede Gewebeerntnahme auch subkutanes Fettgewebe mit erfasst. Eine Shavebiopsie ist daher für die Diagnosesicherung nicht geeignet. Da in der Regel bei der Hautbiopsie zur Fragestellung

Hier steht eine Anzeige.



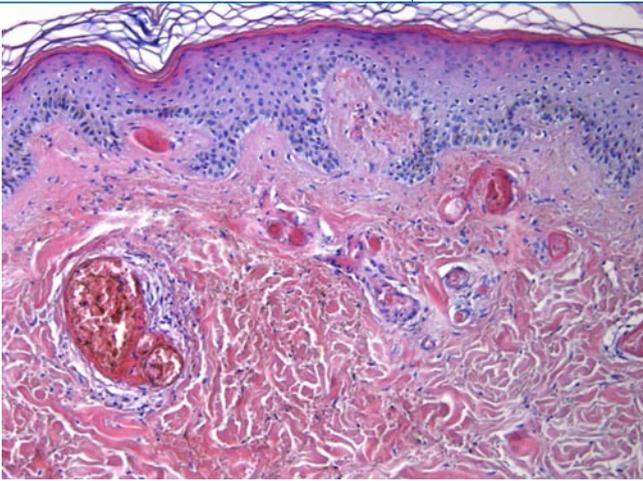


Abb. 1 ◀ Livedovas-
kulitis. Mäßige ober-
flächliche und tiefe per-
ivaskuläre Infiltrate
aus Neutrophilen und
Lymphozyten, Fibrin
innerhalb der Gefäß-
wände und zahlreiche
Thromben innerhalb
der Lumina oberfläch-
licher Gefäße

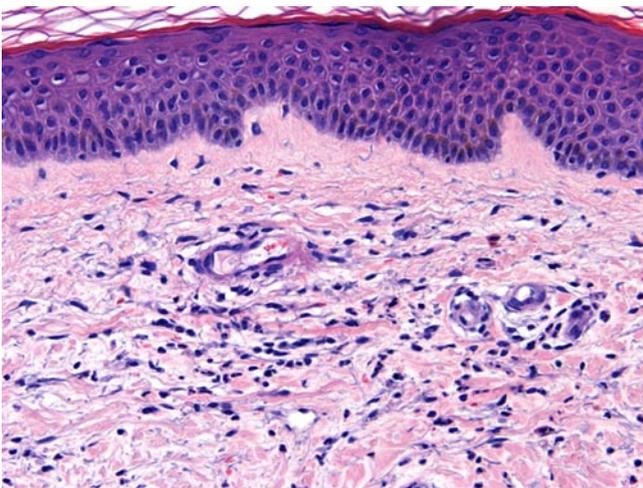


Abb. 2 ◀ Leukozyto-
klastische Vasculitis,
Frühstadium. Ober-
flächliches perivas-
kuläres und interstiti-
elles Infiltrat aus Lym-
phozyten, Neutrophilen,
neutrophilen Kern-
trümmern und einzel-
nen Eosinophilen

einer Vasculitis sowohl Material für die histologische als auch für die unten genannte direkte Immunfluoreszenzuntersuchung erforderlich ist, empfiehlt sich entweder die Entnahme von 2 Stanzbiopsien oder die Durchführung einer spindelförmigen Exzision mit anschließender Teilung des Präparates im Verhältnis 2/3 zu 1/3 für Histologie bzw. direkte Immunfluoreszenz.

Direkte Immunfluoreszenz

Die direkte Immunfluoreszenzuntersuchung (DIF) ist wichtiger Bestandteil der Diagnostik und Differenzialdiagnose der leukozytoklastischen Vasculitis (LcV) und anderer Vasculitiden kleinkalibriger Hautgefäße. Die LcV ist in den meisten Fällen eine immunkomplexbedingte Erkrankung ähnlich der klassischen Arthus-Reaktion [24]. Die Immunkomplexe werden in den Wänden der kleinen Blutgefäße, insbesondere der postkapillären Venolen, abgelagert. Grunwald et al. [10]

konnten bei 92% ihrer Patienten mit LcV positive Befunde in der DIF nachweisen, wobei sich die DIF als sensitiv nicht nur im frühen, sondern auch im voll entwickelten und späten Stadium einer Vasculitis erwies. Je nach Klasse der beteiligten Immunglobuline ergeben sich unterschiedliche klinische Verläufe [27]. Bei perivaskulärer IgA-Ablagerung ist der Verdacht auf eine PSH mit ihren möglichen Früh- und Spät komplikationen gegeben [2, 27, 28, 29]. Vasculitiden, bei denen eher IgG oder IgM als IgA involviert sind, zeigen klinisch häufiger nur einen kutanen Befall oder haben auch bei systemischer Beteiligung eine günstigere Prognose als die HSP [27]. Generell gilt, dass IgA-Ablagerungen in befallener und unbefallener Haut länger nachweisbar bleiben als von IgG oder IgM. Die Aussagekraft der DIF sollte allerdings nicht überschätzt werden, da sich perivaskuläre Ablagerungen von IgM und der Komplementkomponente C3 bei vielen entzündlichen Hauterkrankungen wie Ekzemen, Psoriasis

oder Lichen ruber und auch bei nichtentzündlichen Gefäßerkrankungen wie der Pigmentpurpura finden. Auch sind Artefakte und abhängig von der Erfahrung des durchführenden Labors sowohl falsch positive als auch falsch negative Ergebnisse der DIF nicht selten. Diese praktischen Umstände relativieren auch Vorschläge, innerhalb der leukozytoklastischen Vasculitis zwischen IgA-, IgG- bzw. IgM-positiven Formen zu unterscheiden [27].

— Die Biopsie für die DIF-Untersuchung sollte aus frischen, nicht ulzerierten Läsionen entnommen werden oder bei einer reifen Läsion den periläsionalen Rand erfassen.

Barnadas et al. [2] fanden bei LcV unterschiedlicher Ätiologie in läsionaler Haut mehr positive Ablagerungen von IgA > IgM > IgG, C3 und Fibrinogen als in periläsionaler Haut, wobei IgA am häufigsten detektiert wurde.

Als Alternative zur Biopsie aus vorhandenen Läsionen wurde von einigen Autoren die intrakutane Injektion von Histamin (Histaminquaddel) empfohlen, die im positiven Fall zu einer Läsion mit frischen Immunglobulin- und Komplementablagerungen führt [3, 27].

Klassifizierung von kutanen Vasculitiden

Eine Klassifizierung von Vasculitiden erfolgt nach histologischen Kriterien, wobei Chung et al. [7] in Anlehnung an die Chapel Hill Consensus Conference [13] bei ihrem Klassifikationsschema der kutanen Vasculitiden die Größe der hauptsächlich betroffenen Gefäße berücksichtigen (■ Tab. 1). Die weitere Klassifizierung erfolgt nach der Ausdehnung der Vasculitis in der Dermis und Subkutis (z. B. oberflächlich vs. pandermal oder tief dermal und/oder subkutan; [5, 6]) und nach der Art und Zusammensetzung des Entzündungszellinfiltrates bzw. dem vorherrschenden Entzündungszelltyp des Infiltrates (z. B. überwiegend neutrophil, eosinophil, granulomatös oder lymphozytär; [1, 5, 6, 30]). In den Hautbiopsien weisen 60% der Patienten mit kutaner Vasculitis eine kleinkalibrige Vasculitis in der oberen Dermis auf; die übrigen zeigen ei-

A. Stein · I. Hackert · M. Meurer

Histologie der kutanen Vasculitiden

Zusammenfassung

Der Nachweis einer Vasculitis durch eine Hautbiopsie sichert die Diagnose und ist der Goldstandard in der Diagnostik. Die Hautproben sollten aus frischen Effloreszenzen oder aus dem Randbereich einer Ulzeration entnommen werden und alle Hautschichten einschließlich des subkutanen Fettgewebes erfassen. Eine Klassifizierung von Vasculitiden erfolgt nach histologischen Kriterien, wobei die Größe des hauptsächlich betroffenen Gefäßes, die Ausdehnung der Vasculitis in Dermis und Subkutis und die Art und Zusammensetzung des Entzündungszellinfiltrates berücksichtigt werden. Bei den kutanen Vasculitiden sind v. a. kleine und mittelgroße Gefäße des arteriellen und/oder venösen Systems betroffen. Während bei den größeren Gefäßen der Nachweis von Entzündungszellen innerhalb der Gefäßwand für die Diagno-

se Vasculitis ausreicht, sind bei kleinen Gefäßen der zusätzliche Nachweis von Fibrin in der Gefäßwand und/oder eines Thrombus im Gefäßlumen und/oder perivaskulärer und interstitieller Infiltrate von Neutrophilen, Kernstaub und extravasale Erythrozyten zur Diagnose erforderlich. Die leukozytoklastische Vasculitis stellt die häufigste Form der Vasculitis an der Haut dar. Eine korrekte Diagnose erfordert die Zusammenschau von Anamnese, klinischem Befund, Serologie, bildgebender Diagnostik, direkter Immunfluoreszenz und Histologie.

Schlüsselwörter

Leukozytoklastische Vasculitis · Septische Vasculitis · Kryoglobulinämische Vasculitis · ANCA-assoziierte Vasculitiden · Polyarteriitis nodosa

Histology of cutaneous vasculitides

Abstract

Identification of vasculitis by skin biopsy represents the diagnostic gold standard. Skin biopsies should be taken from fresh lesions or from margin of an ulceration and should contain all layers of the skin including subcutis. Classification of vasculitis is based on histological criteria considering the size of the predominantly affected vessel, the distribution of vasculitis in the dermis and subcutis, and the predominant inflammatory cell-type. In cutaneous vasculitis, small and medium-sized vessels of the arterial and/or venous system are predominant affected. Vasculitis of the larger-sized blood vessels is based on inflammatory cells within the wall of the vessel; in small vessel vasculitis, additional features in-

clude fibrin within the vessel wall and/or an intraluminal thrombus and/or perivascular and interstitial infiltrates of neutrophils, nuclear dust and extravasated erythrocytes are required for the diagnosis of vasculitis. Leukocytoclastic vasculitis is the most common form of cutaneous vasculitis. An correct diagnosis requires careful correlation of medical history, the clinical, serological, imaging and direct immunofluorescence data, and histologic findings.

Keywords

Leukocytoclastic vasculitis · Septic vasculitis · Cryoglobulinemic vasculitis · ANCA-associated vasculitides · Polyarteriitis nodosa

ne Vasculitis der kleinen und/oder mittelgroßen muskulären Gefäße in der tiefen Dermis und subkutan [5]. Bei der weiteren Zuordnung ist das Vorhandensein einer extrazellulären Komponente, definiert als Mitbeteiligung des Krankheitsprozesses über die Grenzen des adventitiellen Bindegewebes hinaus, hilfreich, z. B. extravaskuläres Granulom neben Wegener-Vasculitis [30].

Vasculitiden können als eigenständiges Krankheitsbild bzw. idiopathisch auftreten und werden dann den primären Vasculitiden (45–55%) zugeordnet [5, 7, 8]. Vasculitiden in der Folge von direkten Infektionen (15–20%), Medikamenteneinnahmen (10–15%), vorbestehenden Systemerkrankungen (15–20%), wie z. B. von Kollagenosen oder der rheumatoiden Arthritis, oder von neoplastischen Erkrankungen (5%) zählen zu den sekundären Vasculitiden ([7]; **Tab. 1**). Die Mehrzahl der kutanen Vasculitiden zeigt das histologische Bild einer kleinkalibrigen neutrophilen Vasculitis [5, 6, 7, 8].

Im Gegensatz zur Vasculitis ist die Vasculopathie definiert als Gefäßerkrankung mit dem partiellen oder kompletten Verschluss eines Gefäßes ohne primär entzündlichen Prozess z. B. durch ein thrombotisches oder embolisches Geschehen (Vasculokoagulopathie). Allerdings treten dabei im weiteren Krankheitsverlauf häufig entzündliche Veränderungen auf, die die Definitionskriterien einer Vasculitis erfüllen [30]. So ist die Livedovasculitis eine Erkrankung kleiner Gefäße bei der sich sowohl die Veränderungen einer Koagulopathie als auch einer Vasculitis nachweisen lassen. In Abhängigkeit vom Entwicklungsstadium finden sich bis mäÙig dichte oberflächliche und tiefe perivaskuläre Infiltrate aus Neutrophilen und Lymphozyten, Fibrin innerhalb der Gefäßwände und zahlreiche Thromben innerhalb der Lumina postkapillärer Venolen (**Abb. 1**).

Vasculitiden kleiner GefäÙe

Leukozytoklastische Vasculitis

Die leukozytoklastische Vasculitis (LcV) stellt die häufigste Form der Vasculitis an der Haut dar und ist eine Entzündung klei-

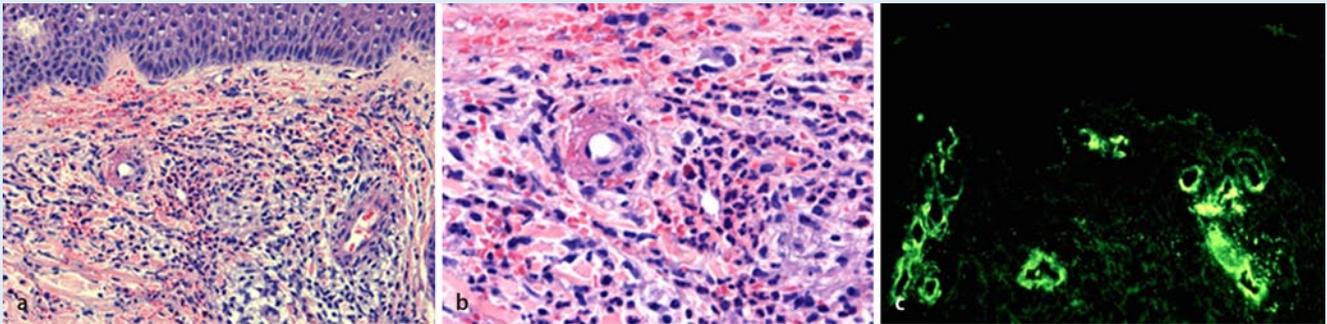


Abb. 3 ▲ Leukozytoklastische Vasculitis, voll ausgeprägtes Stadium. **a** Dichtes perivaskuläres und interstitielles Infiltrat aus Neutrophilen, neutrophilen Kerntrümmern, Eosinophilen, Fibrin innerhalb der Gefäßwände und deutlicher Erythrozytenextravasation. **b** HE, Vergr. 200:1. **c** Perivaskuläre und intramurale IgG-Ablagerungen im oberen Korium (DIF, Vergr. 200:1)

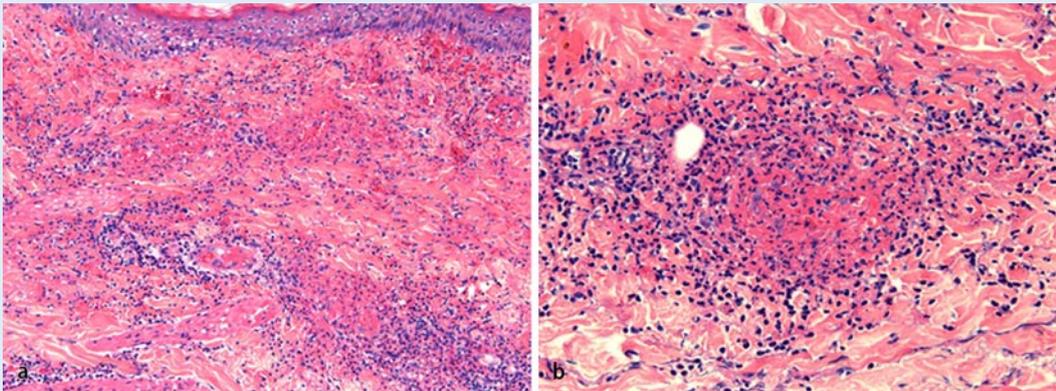


Abb. 4 ◀ Leukozytoklastische Vasculitis, nekrotisierend. **a** Dichtes perivaskuläres und interstitielles neutrophilenreiches Infiltrat mit ausgeprägter Leukozytoklasie, fibrinoider Nekrose der Gefäßwände, Thromben in den Gefäßlumina und Erythrozytenextravasation. **b** HE, Vergr. 200:1

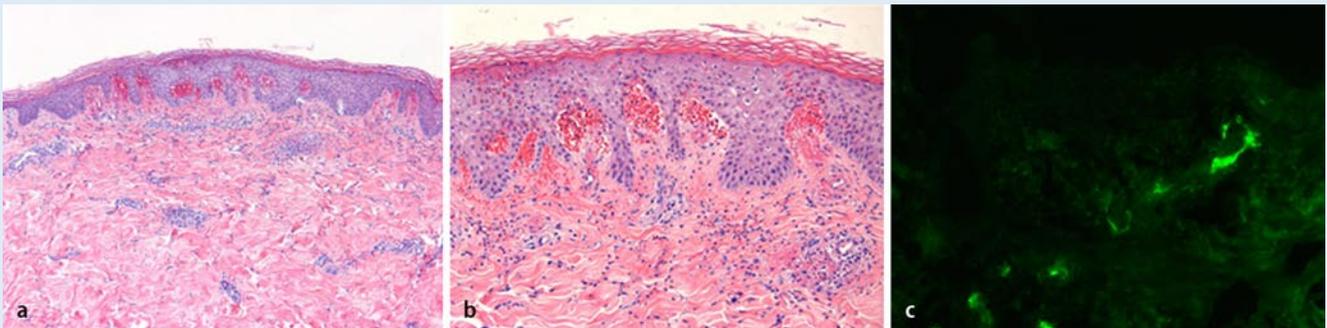


Abb. 5 ▲ Purpura Schönlein-Henoch. **a** Oberflächliche leukozytoklastische Vasculitis mit ausgeprägten Erythrozytenextravasaten im Bereich der Papillenspitzen. **b** HE, Vergr. 100:1. **c** Im oberen Korium granuläre IgA-Ablagerungen in den Gefäßwänden und perivaskulär (DIF, Vergr. 200:1)

ner Gefäße, wobei v. a. die postkapillären Venolen betroffen sind. In der angloamerikanischen Literatur wird dafür der Begriff der „cutaneous small vessel vasculitis, CSVV“ präferiert. Die LcV stellt keine eigene Krankheitsentität, sondern ein vaskuläres Reaktionsmuster auf zirkulierende Immunkomplexe dar, die durch eine Vielzahl zugrunde liegender Ursachen (z. B. Medikamente, Infektionen) und Systemerkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, M. Behçet, Sjögren-Syndrom) be-

dingt sein können [17]. In der Einteilung von Chung et al. [7] werden diese Vasculitiden den sekundären Vasculitiden zugeordnet (■ Tab. 1). Allerdings ist in ca. 50% der Fälle von LcV kein auslösendes Agens oder eine zugrunde liegende Erkrankung nachzuweisen [6, 14].

Das Ausmaß des histologischen Substrates ist abhängig vom Stadium der Erkrankung (■ Tab. 2).

In frühen Stadien finden sich ein perivaskuläres und/oder interstitielles Infiltrat mit Dominanz von Neutrophilen und neu-

trophilen Kerntrümmern („Kernstaub“), resultierend aus dem apoptotischen Zerfall der Zellkerne (Karyorrhexis), auch als Leukozytoklasie bezeichnet, und der Austritt von Erythrozyten in das umgebende Bindegewebe (Erythrozytenextravasation; ■ Abb. 2). Daneben lassen sich Veränderungen der Endothelzellen, am häufigsten Schwellung, aber auch Schrumpfung oder Ablösung, darstellen.

Im voll ausgeprägten Stadium der Erkrankung sind zusätzlich Fibrin innerhalb der Gefäßwände (■ Abb. 3a, b)

und/oder Thromben in den Gefäßlumina (■ **Abb. 4a, b**), nachweisbar. Häufig findet sich eine Nekrose der Epidermis.

Auch die Befunde der DIF variieren in Abhängigkeit vom Stadium bzw. Alter der Läsion. Ghersetich et al. [9] fanden in frühen Läsionen überwiegend C₃ und IgM, im voll ausgeprägten Stadium überwiegend Fibrinogen und IgG und in älteren Läsionen Fibrinogen und C₃ (■ **Abb. 3c**).

Die kutane LcV ist die häufigste Form der LcV in der dermatologischen Praxis [27]. Nach der CHCC-Klassifikation ist sie definiert als isolierte kutane leukozytoklastische Angiitis ohne systemische Vaskulitis oder Glomerulonephritis [13]. Die kutane LcV ist eine Ausschlussdiagnose, die erst nach klinisch-pathologischer Korrelation und Ausschluss einer systemischen Beteiligung gestellt werden kann [6, 8, 27]. Bei fast 50% der Patienten mit LcV findet sich eine extrakutane Manifestation [14], sodass diese Fälle heute zunehmend als LcV mit systemischer Beteiligung klassifiziert werden ([27]; ■ **Tab. 1, 2**).

Purpura Schönlein-Henoch

Histomorphologisch zeigt die HSP eine LcV der kleinen dermalen Gefäße in der oberen und mittleren Dermis (■ **Abb. 5a, b**). In der DIF finden sich innerhalb der Gefäßwände und perivaskulär insbesondere IgA-Ablagerungen [27], aber auch C₃- und Fibrinogenablagerungen ([29]; ■ **Abb. 5c**).

Akutes hämorrhagisches infantiles Ödem

Bei dieser seltenen, prognostisch gutartigen Erkrankung im frühen Kindesalter wird histologisch eine LcV mit Einbeziehung der Kapillaren und postkapillären Venolen der oberflächlichen und mittleren Dermis beschrieben [8, 21]. Entscheidend für die definitive Diagnosestellung ist die klinisch-pathologische Korrelation.

Urtikariavaskulitis

Das histologische Bild zeigt eine LcV (■ **Abb. 6**), jedoch können die Veränderungen häufig diskret sein und dann fälschlicherweise zur Diagnose einer Urtikaria führen. Histologisch finden sich besonders

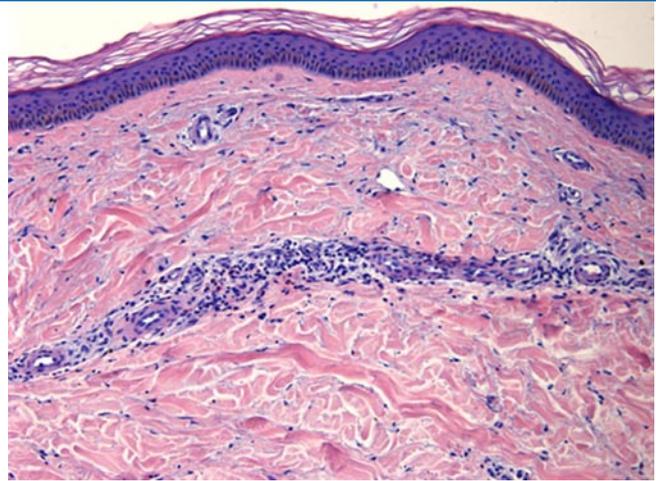


Abb. 6 ▶ Urtikariavaskulitis. Mäßiges oberflächliches perivaskuläres Infiltrat aus Lymphozyten, Neutrophilen, neutrophilen Kerntrümmern und einzelnen Eosinophilen

in älteren Läsionen interstitiell Neutrophile oder perivaskuläre Lymphozyten mit extravasalen Erythrozyten [17, 30]. Bei der hypokomplementämischen Form der UV ist die Gewebsneutrophilie deutlicher ausgeprägt als bei der normokomplementämischen Form, wo eine Eosinophilie überwiegt [7]. Von entscheidender Bedeutung ist die klinisch pathologische Korrelation, um die UV von anderen Formen der LcV differenzieren zu können [17].

Die DIF zeigt vaskuläre Ablagerungen von C₃ und/oder IgM [7].

Granuloma faciale und Erythema elevatum et diutinum

Beide Erkrankungen sind besondere Varianten einer chronischen LcV; das histologische Bild ist weitgehend identisch [30].

Im frühen Stadium findet sich in der oberen bis mittleren Dermis ein noduläres bis diffuses Infiltrat von Neutrophilen und neutrophilen Kerntrümmern mit variabler Beimengung von Lymphozyten und Eosinophilen sowie Fibrin in der Gefäßwand (■ **Abb. 7a, b**). Häufig ist beim Granuloma faciale eine schmale subepidermale und teilweise auch perifollikuläre Grenzzone, die durch das Infiltrat ausgespart bleibt, darzustellen.

Im voll ausgeprägten Stadium sind zusätzlich Plasmazellen und Histiozyten nachweisbar. Im Spätstadium kommt es zu einer Fibroplasie mit zahlreichen Fibrozyten. Das EED zeigt mehr Sklerose sowie Neutrophile und weniger Eosinophile als das Granuloma faciale [17].

In der DIF sind granuläre Ablagerungen überwiegend von IgG und C₃ sowie reichlich Fibrinogen entlang der der-

moepidermalen Junctionszone, um die Haarfollikel und innerhalb der Gefäßwände zu verzeichnen [20].

Septische Vaskulitis

Die septische Vaskulitis (SV) ist eine Entzündung kleiner Gefäße, bei denen im Rahmen einer Septikämie Thromben in den Lumina postkapillärer Venolen auftreten, Leukozytoklasie und Fibrin sind nicht nachzuweisen [30]. Carlson et al. [6] ordnen die septische Vaskulitis den durch Infektion induzierten Vaskulitiden zu. Aufgrund ihrer besonderen histologischen Merkmale wird sie jedoch von einigen Autoren von der durch Infektion verursachten LcV abgegrenzt [1, 30].

Histologische Kriterien einer SV sind in frühen Stadien spärliche, im voll ausgeprägten Stadium dichtere perivaskuläre und interstitielle Infiltrate aus Neutrophilen und Lymphozyten, Thromben in den Lumina kleiner Gefäße und oft ausgeprägte Erythrozytenextravasate; Leukozytoklasie und Fibrin in der Gefäßwand fehlen (■ **Tab. 2**). In ca. 10% der Fälle sind intravaskuläre Bakterienhaufen nachzuweisen. Häufig findet sich eine epidermale Nekrose. Spätstadien zeigen ein oberflächliches und tiefes perivaskuläres lymphozytäres Infiltrat, interstitiell Neutrophile und vereinzelt Thromben [30].

Vaskulitiden kleiner und mittelgroßer Gefäße

Sekundäre Vaskulitiden

Infektionen, hervorgerufen durch Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen, Spirochä-

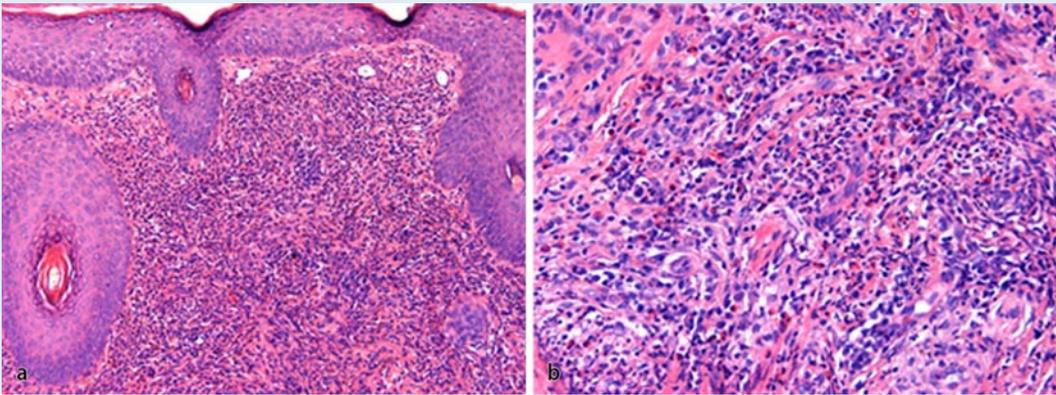


Abb. 7 ◀ Granuloma faciale. **a** Dichtes diffuses Infiltrat von Neutrophilen und neutrophilen Kerntrümmern mit deutlicher Beimengung von Eosinophilen sowie Schwellung der Endothelzellen und Fibrin in der Gefäßwand. **b** HE, Vergr. 200:1

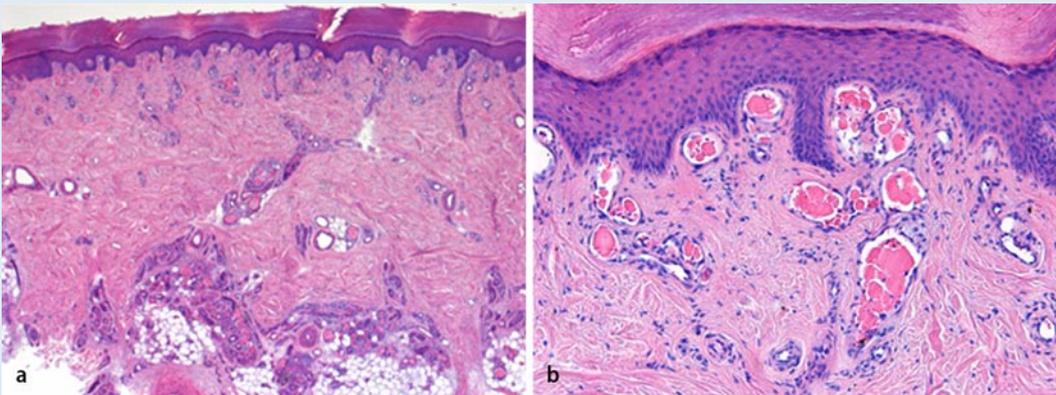


Abb. 8 ◀ Kryoglobulinämie (Typ I). **a** Homogen eosinophiles Material in den Lumina zahlreicher Venolen und kleiner Venen der Dermis und Subkutis ohne Vasculitis. **b** HE, Vergr. 200:1

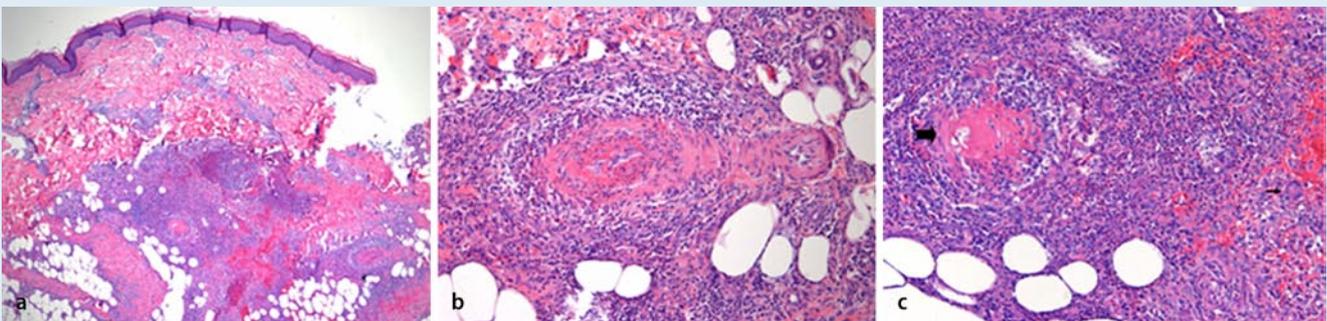


Abb. 9 ▲ Wegener-Granulomatose. **a** Granulomatöse Entzündung und nekrotisierende Vasculitis der subkutanen Arterien. **b** Mittelgroße Arterie mit teilweiser fibrinoider Nekrose der Gefäßwand und Teilthrombosierung des Gefäßlumens (HE, Vergr. 200:1). **c** vollständig nekrotische Arterie (→) und einzelne Riesenzellen (→); (HE, Vergr. 200:1)

ten und Rickettsien und zahlreiche Medikamente, können zu einer LcV überwiegend der kleinen, seltener auch der mittelgroßen, Gefäße führen [14, 17, 18, 23, 25, 27, 30].

Systemerkrankungen, am häufigsten rheumatoide Arthritis und systemischer Lupus erythematodes, aber auch M. Behçet, Sharp- sowie Sjögren-Syndrom, können in ihrem Krankheitsverlauf durch eine LcV kompliziert werden [17, 30].

Selten repräsentiert die LcV eine paraneoplastische Manifestation einer zugrunde liegenden Neoplasie, insbesonde-

re von Leukämien und Lymphomen [6, 17, 25, 27, 30]. In schweren Fällen kann eine LcV, insbesondere in Assoziation mit Kollagenosen und Malignomen, zu einer Mitbeteiligung der Gefäße der tiefen Dermis und der Subkutis führen [17].

Kryoglobulinämische Vasculitis

Die papulösen Läsionen der kryoglobulinämischen Vasculitis (KV) zeigen eine LcV der kleinen Gefäße in der oberflächlichen Dermis und der Subkutis, wohingegen ulzeröse Läsionen eine Vasculitis

der mittelgroßen Gefäße aufweisen. Die Gefäßlumina können eosinophile, refraktile oder glasige Ablagerungen enthalten [19]. Im Unterschied zur KV Typ II und III, bei denen sich vaskulitische Veränderungen und häufig Kryoglobulinablagerungen darstellen lassen, finden sich bei der Kryoglobulinämie Typ I eher hyaline Kryoglobulinablagerungen ohne Nachweis einer Vasculitis (■ **Abb. 8a, b**).

Carlson et al. [6] fanden mittels DIF bei der KV in der papillären Dermis granuläre perivaskuläre Ablagerungen von IgM und C₃.

Hier steht eine Anzeige.



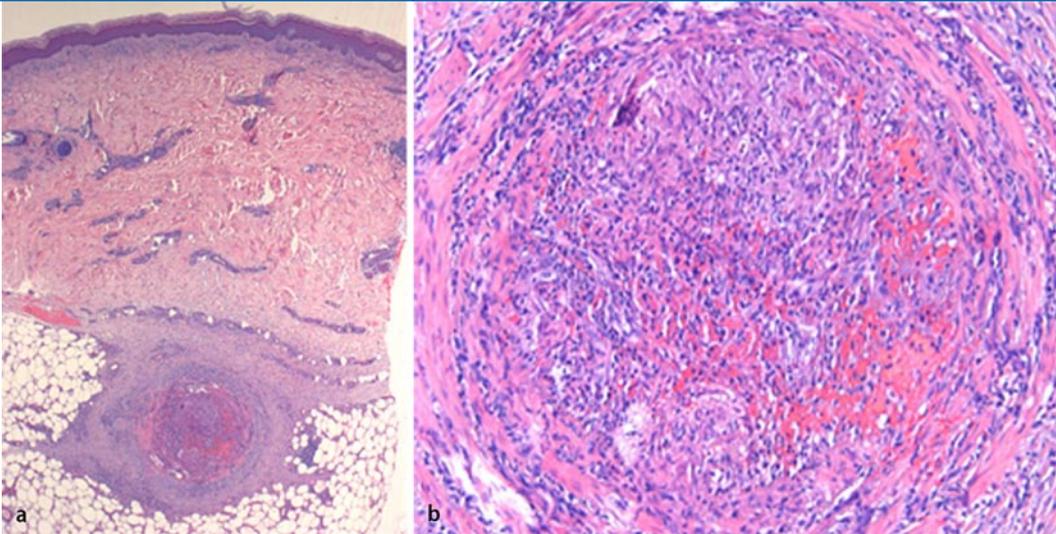


Abb. 10 ◀ Polyarteriitis nodosa. **a** An der Dermis-Subkutis-Grenze nekrotisierende Vaskulitis einer mittelgroßen Arterie mit fibrinoider Nekrose der Gefäßwand und Thrombosierung des Gefäßlumens. **b** HE, Vergr. 200:1

ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Zu den 3 systemischen, ANCA-assoziierten Vaskulitiden gehören die Wegener-Granulomatose, das Churg-Strauss-Syndrom und die mikroskopische Polyangiitis ([15, 16], **Tab. 1**).

Wegener-Granulomatose

Typischerweise geht die Wegener-Granulomatose (WG) mit einer granulomatösen Entzündung und nekrotisierenden Vaskulitis einher. Im Bereich der Haut bzw. hautnahen Schleimhäute, die in ca. 40% der Fälle mitbeteiligt sind und in 10% der Fälle das alleinige klinische Zeichen darstellen [8], können konsekutiv, nebeneinander oder häufig auch isoliert eine leukozytoklastische Vaskulitis und/oder Vaskulitis der mittelgroßen subkutanen Arterien (**Abb. 9a, b**) und/oder extravaskuläre Manifestationen auftreten (**Tab. 2**). Letztere zeigen zusätzlich zu Infiltraten aus Neutrophilen, neutrophilen Kerntrümmern und Eosinophilen bei der interstitiell granulomatösen Dermatitis in der tiefen Dermis histiozytäre Palisadengranulome um Fibrin und degeneriertes Kollagen oder beim Wegener-Granulom ohne Bezug zu Gefäßen landkartenartige Nekrosen mit palisadenförmigem histiozytärem Randwall [17, 30].

Churg-Strauss-Syndrom

Das histologische Bild entspricht weitgehend dem der Wegener-Granulomatose; allerdings weist das Entzündungsinfiltrat im fortgeschrittenen Stadium eine Dominanz von Eosinophilen mit eosinophilen Kerntrümmern auf. Dabei sind vaskuli-

tische Veränderungen seltener nachzuweisen als extravaskuläre Manifestationen wie interstitiell granulomatöse Dermatitis oder Churg-Strauss-Granulom ([17, 18, 30]; **Tab. 2**).

Mikroskopische Polyangiitis

Das histologische Charakteristikum der mikroskopischen Polyangiitis (MAP) ist eine segmentale nekrotisierende Vaskulitis der kleinen Gefäße wie Kapillaren, Venolen und Arteriolen und eine Vaskulitis der kleinen und/oder mittelgroßen Arterien [18]. Eine granulomatöse Entzündung ist nicht nachweisbar. Die MAP muss histologisch von der Polyarteriitis nodosa (PAN) differenziert werden, wobei die PAN ausschließlich die mittelgroßen Gefäße befällt (**Tab. 2**).

Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße

Polyarteriitis nodosa

Die Polyarteriitis nodosa ist eine Multisystemerkrankung charakterisiert durch eine segmentale nekrotisierende Vaskulitis der mittelgroßen Gefäße.

Die kutane PAN ist eine auf die Haut begrenzte Variante mit einem mehr gutartigen, aber chronischen Krankheitsverlauf [5, 7, 8, 17, 25, 30].

Histologisch sind immer Arterien an der Dermis-Subkutis-Grenze oder in der oberen Hälfte der subkutanen Bindegewebssepten betroffen (**Abb. 10a, b**). Die PAN geht von der Intima aus und greift allmählich auf die Media und Adventitia über (Panarteriitis nodosa). His-

topathomorphologisch verläuft sie in 3 Stadien:

- dem Stadium der fibrinoiden Nekrose,
- gefolgt vom Stadium des Granulationsgewebes und
- dem sich darauf anschließenden Narbenstadium [26].

In Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung finden sich unterschiedlich stark ausgeprägte Infiltrate aus Neutrophilen, neutrophilen Kerntrümmern, Eosinophilen und Lymphozyten sowie Fibrin in der Gefäßwand und partiell bis vollständig okkludierende Thromben im Lumen. Die Adventitia zeigt prominente kleine Gefäße (Neovaskularisation) und ein gemischtzelliges Infiltrat mit Ausdehnung auf das perivaskuläre Bindegewebe (Periarteriitis) ohne lobuläre Begleitpanikulitis. In Spätstadien dominieren Histiozyten neben Lymphozyten und einzelnen Eosinophilen, und es zeigen sich stenosierende Intimafibrose, Elastikaruptur und Fibrosierung der Media-Adventitia mit Verringerung des Gefäßdurchmessers.

In der DIF finden sich oft IgM und/oder C3 in den Gefäßwänden der kutanen Arterien [6, 24, 28, 29].

Vaskulitiden großer Gefäße

Arteriitis temporalis

Das histologische Bild zeigt eine Vaskulitis von Arterien der Subkutis mit Dominanz von Histiozyten transmural und mehrkernigen Fremdkörperriesenzellen mit

intrazytoplasmatischem Nachweis elastischer Fasern v. a. im Bereich der Membrana elastica interna ([19]; **Tab. 2**). Bei Nachweis einer fibrinoiden Nekrose muss nach anderen systemischen Vaskulitisformen gefahndet werden. Im höheren Lebensalter lassen sich auch kleine perivaskuläre Entzündungsherde finden, ohne dass eine echte Vaskulitis vorliegt. Da die Durchführung der Gewebibiopsie überwiegend durch den Ophthalmologen erfolgt, wird der Dermatohistologe eher selten mit der histologischen Diagnosesicherung konfrontiert.

Thrombophlebitis

Bei der Thrombophlebitis handelt es sich um eine Vaskulitis subkutaner Venen (**Tab. 2**).

In Abhängigkeit vom Entwicklungsstadium finden sich in frühen Stadien intramural Neutrophile. Im voll ausgeprägten Stadium sind in der Gefäßwand Neutrophile, Lymphozyten und Histiozyten, gelegentlich Riesenzellen, ein okkludierender Thrombus im Lumen, Granulationsgewebe mit granulomatöser Entzündung in Adventitia und Umgebung sowie Schaumzellen und Mikropseudozysten in der Subkutis auszumachen [30]. Im Spätstadium kommt es zur Reorganisation des Thrombus durch Granulationsgewebe; in der Umgebung findet sich eine granulomatöse und fibrosierende Pannikulitis [17, 30].

Fazit für die Praxis

Die Hautbiopsie ist der Goldstandard in der Diagnostik kutaner Vaskulitiden anhand von Hämatoxylin-Eosin-(HE-)gefärbten Präparaten und ist ebenfalls erforderlich zum Nachweis perivaskulärer Immunglobulinablagerungen mittels DIF. Die Hautproben sollten aus frischen Effloreszenzen oder aus dem Randbereich einer Ulzeration durch Stanzbiopsie oder spindelförmige Exzision entnommen werden und alle Hautschichten einschließlich des subkutanen Fettgewebes erfassen. Eine Klassifizierung von Vaskulitiden erfolgt nach histologischen Kriterien, wobei die Größe des hauptsächlich betroffenen Gefäßes, die Ausdehnung der Vaskulitis in Dermis und Subkutis und die Art und Zusammensetzung des

Entzündungszellinfiltrates berücksichtigt werden. Die Mehrzahl der kutanen Vaskulitiden zeigt das histologische Bild einer kleinkalibrigen neutrophilen Vaskulitis mit Leukozytoklasie.

Die bioptische Sicherung einer Vaskulitis erfordert die sorgfältige Korrelation des histologischen Befundes mit Anamnese, klinischem Befund und den Ergebnissen von DIF, Serologie und Bildgebung. Nur die genaue klinisch pathologische Korrelation erlaubt die Differenzierung zwischen lokalisierten kutanen und systemischen Vaskulitiden sowie eine exakte Diagnosestellung und ermöglicht so die Einleitung einer effektiven Therapie der Vaskulitis.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Stein

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Annette.Stein@uniklinikum-dresden.de

Danksagung. Wir danken Herrn André König und Frau Beate Primus für die Anfertigung der histologischen Schnittpräparate und Herrn Nick Zimmermann und Frau Jana Eger für die Anfertigung der DIF-Präparate.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Ackermann AB, Böer A, Bennin B et al. (2005) Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases: an algorithmic method based on pattern analysis. Artdor Scribendi, New York
- Barnadas MA, Perez E, Gich I et al. (2004) Diagnostic, prognostic and pathogenic value of the direct immunofluorescence test in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Int J Dermatol* 43: 19–26
- Braverman IM, Yen A (1975) Demonstration of immune complexes in spontaneous and histamine-induced lesions and in normal skin of patients with leukocytoclastic angiitis. *J Invest Dermatol* 64: 105–112
- Braverman IM (2000) The cutaneous microcirculation. *J Invest Dermatol Symposium Proceedings* 5: 3–9
- Carlson JA, Ng BT, Chen KR (2005) Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol* 27: 504–528
- Carlson JA, Chen KR (2006) Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic syndromes. *Am J Dermatopathol* 28: 486–506
- Chung L, Kea B, Fiorentino DF (2008) Cutaneous Vasculitis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds) *Dermatology*. Mosby Elsevier, London, pp 347–367
- Fiorentino DF (2003) Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 48: 311–340

- Ghersetich I, Lotti T (1995) Cellular steps in the pathogenesis of cutaneous necrotizing vasculitis. *Int J Angiol* 14: 107–112
- Grunwald MH, Avinoach I, Amichai B et al. (1997) Leukocytoclastic vasculitis – correlation between different histologic stages and direct immunofluorescence results. *Int J Dermatol* 36: 349–352
- Hellmich B, Voswinkel J, Aries PM et al. (2004) Primäre systemische Vaskulitiden: Wege zur Diagnose. *Dtsch Med Wochenschr* 129: 1322–1327
- Hellmich B, Lamprecht P, Aries PM et al. (2005) Frühdiagnose von Vaskulitiden. *Z Rheumatol* 64: 538–546
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. (1994) Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37: 187–192
- Kaufmann J, Hein G, Stein G (2003) Hypersensitivitätsvasculitis. *Med Klin* 98: 19–29
- Lamprecht P (2004) Aktuelle Aspekte ANCA-assoziiierter Vaskulitiden. *Med Klin* 99: 518–522
- Lamprecht P, Ahmadi-Simab K, Gross WL et al. (2006) *Rheumatologie – Teil 3. Aktuelle Forschungsergebnisse zur Epidemiologie, Diagnose und Therapie von primär systemischen Vaskulitiden*. *Med Klin* 101: 212–225
- McKee PH, Calonje E, Granter SR (2005) *Vascular diseases*. In: McKee PH, Calonje E, Granter SR (eds) *Pathology of the skin with clinical correlations*. Elsevier Mosby, Philadelphia, pp 709–773
- Meister P (2003) *Vaskulitiden: Klassifikation, Klinik, Pathologie*. *Pathologie* 24: 165–181
- Narula N, Gupta S, Narula J (2005) The primary vasculitides. A clinicopathologic correlation. *Am J Clin Pathol* 124: 84–95
- Nieboer C, Kalsbeek GL (1978) Immunofluorescence studies in granuloma eosinophilicum faciale. *J Cutan Pathol* 5: 68–75
- Poyrazoğlu HM, Per H, Gündüz Z et al. (2003) Acute hemorrhagic edema of infancy. *Pediatr Int* 45: 697–700
- Sams WM Jr, Thorne EG, Small P et al. (1976) Leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol* 112: 219–226
- Schäkel K, Meurer M (2004) *Vasculitis allergica*. In: Schulze-Werninghaus G, Fuchs T, Bachert C, Wahn U (Hrsg) *Manuale allergologicum*. Dustri-Verlag, München Orlando, S 1115–1125
- Schroeter AL, Copeman PWM, Jordon RE et al. (1971) Immunofluorescence of cutaneous vasculitis associated with systemic disease. *Arch Dermatol* 104: 254–259
- Sepp N (2005) *Vaskulitis*. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH et al. (Hrsg) *Dermatologie und Venerologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 779–803
- Stevens A, Lowe J, Übers. und bearb. von Tiedemann K (1992) *Histologie*. VCH, Weinheim Basel, S 348–368
- Sunderkötter C, Roth J, Bonsmann G (2004) *Leukozytoklastische Vaskulitis*. *Hautarzt* 55: 759–785
- Ueki H, Meurer M (1983) Immunkomplexe in der Dermatologie heute: eine kritische Bestandsaufnahme. *Hautarzt* 34: 371–376
- Ueki H, Yaoita H (1991) Erythematöse Erkrankungen und Vaskulitiden. In: Laaff H, Wiemers S (Hrsg) *Dermato-Immunhistochemie: Atlas und Handbuch für Klinik und Praxis*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S 128–143
- Zelger B, Sepp N, Fritsch P (2003) *Vaskulitis und Vasculopathie*. In: Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH (Hrsg) *Histopathologie der Haut*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 185–213