

Redaktion

F. Moosig, Lübeck/Bad Bramstedt
 E. Reinhold-Keller, Hamburg

K. de Groot¹ · E. Märker-Hermann²

¹ Med Klinik III (Nephrologie, Hypertensiologie, Rheumatologie), Klinikum Offenbach GmbH

² Klinik Innere Medizin IV (Rheumatologie, klinische Immunologie, Nephrologie),
 HSK Dr. Horst Schmidt Kliniken GmbH, Wiesbaden

Sekundäre Vaskulitiden und Vaskulitis „Mimics“

Die Differenzialdiagnose einer Vaskulitis zunächst unklarer Genese umfasst neben einer ausführlichen Anamnese hinsichtlich vorangegangener Infektionen und der Einnahme von Medikamenten und Drogen auch die gezielte Suche (Mikrobiologie, Serologie, Bildgebung) nach möglichen Auslösern einer sekundären Vaskulitis bzw. Assoziation einer Vaskulitis mit einer zugrunde liegenden Erkrankung (Malignom, andere rheumatische Systemerkrankung). Pathophysiologisch zu trennen von einer sekundären Vaskulitis sind Vaskulitis „Mimics“.

Infektassoziierte sekundäre Vaskulitiden

Von einer para- und postinfektiösen sekundären Vaskulitis spricht man, wenn ein direkter zeitlicher Zusammenhang mit viralen, bakteriellen oder mykotischen Infektionen gegeben ist. Die Vaskulitis bessert sich häufig nach Elimination oder immunologischer Kontrolle der auslösenden Erreger.

Pathophysiologisch werden folgende Mechanismen diskutiert (Übersicht bei [1]):

- direkte Erregerinvasion und toxische Schädigung der Gefäßwand (z. B. *Mycobacterium fortuitum*, *Treponema pallidum*, Salmonellen und Yersinien und Induktion einer Aortitis),
- Endothelzellinfektion (*Rickettsia prowazekii*, CMV, HIV, HBV, HCV),
- immunologisch vermittelte Gefäßwandschädigung über kreuzreagie-

rende Antikörper oder zytotoxische Zellen, die gegen virusinfizierte Endothelzellen reagieren. Häufig spielen dabei Immunkomplexe, Kryoglobuline, Viskositätssteigerung, Aktivierung von Komplement und Gerinnungssystem sowie Zytokinfreisetzung eine Rolle (z. B. bei chronischen HCV-, HBV- oder HIV-Infektionen, Lues II/III, chronischer Borreliose, Gruppe-A-Streptokokken),

- Störungen in Zahl und Funktion von regulatorischen T-Zellen.

Der Übergang zwischen eindeutig infektassoziierten Vaskulitiden und den als „primäre“ Vaskulitiden klassifizierten Erkrankungen, in denen schon seit Langem eine infektbedingte Ätiopathogenese diskutiert wird, dürfte in vielen Fällen fließend sein ([2], **Tab. 1**).

Sekundäre Vaskulitiden bei Kollagenosen, rheumatoider Arthritis und Sarkoidose

Vaskulitiden (typischerweise vom Typ der Kleingefäßvaskulitis) kommen in Assoziation mit anderen rheumatischen Systemerkrankungen (rheumatoide Arthritis, Kollagenosen) oder der Sarkoidose vor. Besonders häufig treten sie beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) auf, wie in einer großen Studie an 670 SLE-Patienten gezeigt werden konnte: 76 Patienten (11%) wiesen eine sekundäre Vaskulitis auf, von denen allerdings nur 32 (42%) die Chapel-Hill-Klassifikationskriterien erfüllten [3]. Typische klinische Manifestationen einer sekundären

Vaskulitis sind eine Purpura, Ulzerationen, Livedo reticularis, Glomerulonephritis, alveoläre Hämorrhagie, Kardiomyopathie, Lungenknoten, granulomatöse Myokarditis, Hämatemesis, Meläna oder eine Schwerpunktneuropathie. Auch beim primären Sjögren-Syndrom und der Dermato-/Polymyositis sind sekundäre Vaskulitiden nicht selten.

Medikamentös induzierte sekundäre Vaskulitiden

Die Diagnose einer medikamenteninduzierten Vaskulitis basiert auf der Feststellung von Symptomen einer Vaskulitis, die zeitlich im Zusammenhang mit dem ursächlich vermuteten Pharmakon stehen, auf dem Ausschluss einer anderweitigen sekundären Vaskulitis (z. B. getriggert durch Infektionen oder Malignome) sowie evtl. dem Nachweis von Autoantikörpern (darunter ANCA und ANA).

Thyreostatika machen 80–90% der Induktoren einer medikamentös assoziierten Vaskulitis aus, der häufigste Vertreter ist Propylthiouracil (**Tab. 2**). In 6–11% [4, 5] der thyreostatisch behandelten Patienten kann ein positiver P-ANCA nachgewiesen werden, in den allermeisten Fällen mit Antigenspezifität für MPO, seltener für Proteinase 3, Lactoferrin oder humane Leukozytenelastase, Kathepsin G oder BPI [6, 7]. Darüber hinaus treten, im Gegensatz zur primären ANCA-assoziierten Vaskulitis (AAV) auch ANA, ds-DNS-, Histone- und Cardiolipin-Antikörper auf.

Tab. 1 Infektionen als mögliche Ursache klinisch definierter Vaskulitiden. (Aus [1], mod. nach [2])

Leukozytoklastische Vaskulitis einschließlich Schoenlein-Henoch-Purpura	
Bakterien	Streptokokken, Staphylokokken, Salmonellen, Yersinien, Mykobakterien
Viren	Varicella-Zoster, HBV, HCV, CMV, Influenza, Parvoviren
Polyarteriitis nodosa	
Bakterien	Streptokokken
Viren	HAV, HBV, HCV, HIV 1, CMV, HTLV I, Parvoviren
Isolierte granulomatöse Vaskulitis des ZNS	
Bakterien	<i>Treponema pallidum</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i>
Viren	Varicella-Zoster
Fungi	Coccidioides, Actinomyces, Cryptococcus, Histoplasma, Norcadien, Anergillus
Mukokutanen Lymphknotensyndrom (Kawasaki-Syndrom)	
Bakterien	Streptokokken, Salmonellen, Yersinien, Mykoplasmen
Viren	Parainfluenza, Rotavirus

Tab. 2 Übersicht über die wichtigsten Medikamentengruppen, die eine Vaskulitis induzieren können

Thyreostatika	Propylthiouracil, Benzylthiouracil Methimazol, Carbimazol
Antibiotika	Cefotaxim Minocyclin
Aromataseinhibitoren	Anastrozol Letrozol Exemestane
TNF- α -Antagonisten	Adalimumab Infliximab Etanercept
Verschiedene	Allopurinol D-Penicillamin Hydralazin Levamisol Phenytoin Sulfasalazin

» Thyreostatika machen 80–90% der Induktoren einer medikamentös assoziierten Vaskulitis aus

Die Pathophysiologie der medikamentösen Autoantikörperinduktion ist nicht völlig geklärt, denkbar sind [6, 7]:

- Bildung von zytotoxischen Medikamentenmetaboliten durch aus aktivierte Granulozyten freigesetztes MPO, die dadurch selbst immunogen werden und MPO-Antikörperbildung induzieren,

- medikamentenvermittelte Induktion von Apoptose neutrophiler Granulozyten und dadurch Präsentation von ANCA-Antigenen auf der Zelloberfläche,
- medikamenteninduzierte Autoantikörperproduktion mittels der Stimulation des angeborenen Immunsystems.

Nur etwa ein Drittel der medikamentös induzierten, ANCA-positiven Patienten zeigen klinische Vaskulitissymptome. Dabei wird eine Hautvaskulitis deutlich häufiger (63 vs. 25%) bei medikamentös induzierter Vaskulitis als bei primärer AAV beobachtet, eine Glomerulonephritis hingegen viel seltener (19 vs. 75%; [8]). Andererseits wurde in verschiedenen Kohorten gezeigt, dass sowohl die unbehandelte autoimmune Hyperthyreose mit positivem P-ANCA-Nachweis einhergehen kann [4, 5, 9] als auch unter Behandlung mit Propylthiouracil die ANCA-Inzidenz auf bis zu 64% ansteigen kann [4], ohne dass sich eine Vaskulitis klinisch manifestiert.

Fallberichte weisen auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Churg-Strauss-Syndroms (CSS) mit dem Gebrauch von Leukotrienrezeptorantagonisten (LRA) zur steroideinsparenden Behandlung des Asthma bronchiale hin [10, 11]. Hypothesen zur Pathophysiologie reichen von der Demaskierung eines dem Asthma bronchiale zugrunde liegenden CSS durch Steroideinsparung bis hin zur LRA-induzierten Leukotriendysbalance.

Die klinischen Manifestationen und das ANCA-Muster unterscheiden sich nicht vom idiopathischen CSS. Die existierenden Daten lassen allerdings keine eindeutigen Schlüsse auf die kausale oder koinzidentelle Rolle der LRA für das CSS zu. Das NIH und die US FDA haben den Gebrauch von LRA vorerst ohne Einschränkungen zugelassen [7].

Vaskulitis „Mimics“

Hierunter werden Krankheitsbilder verstanden, deren klinische Symptome denen primärer oder sekundärer systemischer Vaskulitiden zum Verwechseln ähnlich sind, denen aber pathophysiologisch und/oder histologisch keine Vaskulitis zugrunde liegt.

Erkrankungen, die mit Mittelgesichtsdestruktionen einhergehen, die an die Granulomanifestationen im HNO-Bereich bei Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Wegener) denken lassen, sind die TAP („transporter associated with antigen presentation“)-Defizienz [12], eine sehr seltene autosomal rezessive Störung der MHC-Klasse-I-Expression auf Zelloberflächen, sowie das Kokain-induzierte Midline-Granulom [13]. Bei der TAP-Defizienz stehen rezidivierende Infekte mit gramnegativen Bakterien der Atemwege im Vordergrund, gefolgt von destruierenden granulomatösen Hautmanifestationen, die zu äußeren Defekten im Mittelgesicht führen können, was bei der GPA typischerweise nicht der Fall ist. ANCA gegen das Zielantigen BPI („bactericidal permeability increasing protein“) können vorkommen [14].

Das Kokain induzierte Midline-Granulom zeichnet sich durch Zerstörung von Knorpel- und Knochenstrukturen im Mittelgesicht ohne äußere Hautdefekte aus, v. a. bei Kokain schnupfenden Frauen, die Veränderungen im HNO-Bereich bei GPA sehr ähneln können. Zusätzlich können purpuraartige Hautveränderungen an den Extremitäten und Ohrläppchen auftreten sowie laborchemisch Leukopenien, ein positiver P-ANCA mit Zielantigen HLE (humane Leukozytenelastase) und ggf. weitere Autoantikörper [15]. Zumindest ein Teil des Krankheitsbildes ist

wahrscheinlich auf die Beimischung von Levamisol zur Augmentierung des Kokaineffektes zurückzuführen. Die wichtigste therapeutische Maßnahme besteht in der Einstellung der Kokaineinnahme.

Auch ein Cholesterinemboliesyndrom kann die klinische Symptomatik einer Kleingefäßvaskulitis imitieren. Durch Katheterinterventionen, ggf. noch Wochen später, oder durch spontanes Aufbrechen von cholesterinhaltigen Plaques, vorzugsweise in der proximalen Aorta, kommt es zur Embolisierung von zahlreichen kleinsten Cholesterinkristallen in kleinste periphere Extremitäten- oder Endorgangefäße mit konsekutivem Gefäßverschluss, Gewebeschämie und sekundärer Entzündungsreaktion. Klinisch findet man eine Livedo reticularis der betroffenen Hautareale, Myalgien, ggf. eine Darmischämie, ein akutes Nierenversagen ohne nephritisches Urinsediment oder multiple kleine Hirninfarkte [16]. Serologisch zeigen sich unspezifische Entzündungsreaktionen ohne ANCA-Nachweis, ggf. eine passagere Eosinophilie und/oder Eosinophilurie. Cholesterinembolien in die kraniale Körperlöhle lassen sich anhand von Cholesterinverschlüssen retinaler Arterien am Augenhintergrund ablesen (Hollenhorst-Plaques). Therapeutisch kann eine auf wenige Wochen begrenzte Kortikosteroidtherapie die sekundäre Entzündungsreaktion eindämmen.

Letztendlich können Medikamente, die zur Vaskulitistherapie eingesetzt werden, durch Hypersensitivitätsreaktionen Symptome auslösen, die klinisch nicht eindeutig von einem Rezidiv der zu behandelnden Grunderkrankung zu unterscheiden sind. Durch Uromitexan (Mesna®) als Zystitisprophylaxe unter Cyclophosphamid können Fieber, Hauterytheme, Arthralgien, Myalgien, Perimyokarditis, Diarrhöen und Schleimhautläsionen induziert werden [17].

Die Gabe von Azathioprin als remissionserhaltende Therapie kann bei Patienten mit Mutationen im Enzym Thiopurinmethyltransferase (TPMT) zu akutem Nierenversagen bei interstitieller Nephritis mit Fieber, Pankreatitis, Hepatitis und

Schock führen [18]. In beiden Fällen sind die potenziell ursächlichen Therapeutika abzusetzen.

Fazit für die Praxis

- Es gibt eine Vielzahl von infektiösen und medikamentösen Auslösern für sekundäre Vaskulitiden, die meist ANCA-negativ verlaufen und auch im Gefolge nichtvaskulitischer systemischer Autoimmunerkrankungen auftreten können.
- Die Abgrenzung zur primären Vaskulitis ist wichtig, weil die Ausschaltung des auslösenden Agens die wichtigste therapeutische Maßnahme bei der sekundären Vaskulitis darstellt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. E. Märker-Hermann

Klinik Innere Medizin IV (Rheumatologie, klinische Immunologie, Nephrologie), HSK Dr. Horst Schmidt Kliniken GmbH Ludwig Erhard Str. 100, 65199 Wiesbaden Elisabeth.Maerker-Hermann@HSK-Wiesbaden.de

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt sich und seinen Koautor an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Märker-Hermann E, Peter HH (2012) Sekundäre Vaskulitiden. In: Peter HH, Pichler W, Müller-Ladner U (Hrsg) Klinische Immunologie. Urban und Fischer, Elsevier, München, S 415–428
2. Mader R, Keystone EC (1992) Infections that cause vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 4(1):35–38
3. Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M et al (2006) Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. *Medicine (Baltimore)* 85(2):95–104
4. Sato H, Hattori M, Fujieda M et al (2000) High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab* 85(11):4270–4273
5. Slot MC, Links TP, Stegeman CA et al (2005) Occurrence of antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated vasculitis in patients with hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 53(1):108–113
6. Csernok E, Lamprecht P, Gross WL (2010) Clinical and immunological features of drug-induced and infection-induced proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies and myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies and vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 22(1):43–48

Z Rheumatol 2012 · 71:771–774

DOI 10.1007/s00393-012-0986-8

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

K. de Groot · E. Märker-Hermann Sekundäre Vaskulitiden und Vaskulitis „Mimics“

Zusammenfassung

Sekundäre Vaskulitiden, d. h. Vaskulitiden mit einem eindeutigen zeitlichen und pathogenetischen Zusammenhang zu einem meist exogenen auslösenden Agens (mikrobielle Erreger, Medikamente, Drogen) oder einem Tumor stellen eine wichtige differenzialdiagnostische Herausforderung dar, da die Elimination des auslösenden Agens nicht selten mit einer Remission oder zumindest Besserung der Vaskulitis einhergeht. Sekundäre Vaskulitiden kommen auch in Assoziation mit Kollagenosen, einer rheumatoiden Arthritis oder einer Sarkoidose vor. Unter Vaskulitis „Mimics“ versteht man Krankheitsbilder, deren klinische Symptome denen primärer oder sekundärer systemischer Vaskulitiden ähneln, denen aber pathophysiologisch und/oder histologisch keine Vaskulitis zugrunde liegt.

Schlüsselwörter

Sekundäre Vaskulitis · Infektassozierte Vaskulitis · Medikamente · Vaskulitis „Mimics“ · Differenzialdiagnostik

Secondary vasculitides and vasculitis mimics

Abstract

Secondary vasculitis is a form of vasculitis for which an underlying disease is known. Diseases associated with secondary vasculitis include infections, drug hypersensitivity, malignancy, rheumatoid arthritis, collagen vascular disease and sarcoidosis. Moreover, there are numerous conditions that can mimic vasculitis clinically, in laboratory testing, radiographically and in histopathology. It is evident that distinguishing primary vasculitis from secondary vasculitis and also vascular inflammation from non-vasculitic disorders (vasculitis mimics) has significant therapeutic implications.

Keywords

Secondary vasculitis · Infection associated vasculitis · Drugs · Vasculitis mimics · Differential diagnostics

7. Gao Y, Zhao MH (2009) Review article: drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)* 14(1):33–41
8. Bonaci-Nikolic B, Nikolic MM, Andrejevic S et al (2005) Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides. *Arthritis Res Ther* 7(5):R1072–1081
9. Noh JY, Asari T, Hamada N et al (2001) Frequency of appearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) in Graves' disease patients treated with propylthiouracil and the relationship between MPO-ANCA and clinical manifestations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54(5):651–654
10. Beasley R, Bibby S, Weatherall M (2008) Leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: culprit or innocent bystander? *Thorax* 63(10):847–849
11. Nathani N, Little MA, Kunst H et al (2008) Churg-Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. *Thorax* 63(10):883–888
12. Gadola SD, Moins-Teisserenc HT, Trowsdale J et al (2000) TAP deficiency syndrome. *Clin Exp Immunol* 121(2):173–178
13. Simsek S, Vries XH de, Jol JA et al (2006) Sino-nasal bony and cartilaginous destruction associated with cocaine abuse, *S. aureus* and antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Neth J Med* 64(7):248–251
14. Schultz H, Schinke S, Weiss J et al (2003) BPI-ANCA in transporter associated with antigen presentation (TAP) deficiency: possible role in susceptibility to Gram-negative bacterial infections. *Clin Exp Immunol* 133(2):252–259
15. Gross RL, Brucker J, Bahce-Altuntas A et al (2011) A novel cutaneous vasculitis syndrome induced by levamisole-contaminated cocaine. *Clin Rheumatol* 30(10):1385–1392
16. Kronzon I, Saric M (2010) Cholesterol embolization syndrome. *Circulation* 122(6):631–641
17. Reinhold-Keller E, Mohr J, Christophers E et al (1992) Mesna side effects which imitate vasculitis. *Clin Investig* 70(8):698–704
18. Reinhold-Keller E, Schmitt WH, Gross WL (2001) Azathioprine toxicity mimicking a relapse of Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 40(7):831–832

Hans-Hartmut Peter, Werner Pichler, Ulf Müller-Ladner (Hrsg.)
Klinische Immunologie

München: Elsevier Verlag 2012, 3., 818 S., 550 Abb., 300 Tab., (ISBN 978-3-437-23256-5), 149,99 EUR

Die "Klinische Immunologie", jetzt erschienen in seiner 3. Auflage, ist eine umfassende, dennoch gut überschaubare Abhandlung der Grundlagen des Immunsystems und seiner Krankheitsbilder. Die Aufgliederung in allgemeine Immunologie, Pathogenese, Anamnese, Diagnose und Differenzialdiagnose und Therapie der Immunerkrankungen, gefolgt von Besprechung spezifischer Erkrankungen, ist besonders gelungen.

Insbesondere hervorzuheben ist die Neuaufarbeitung der Kapitel zur angeborenen Immunität, wie auch die Beschreibung und praktische Anwendung von neuen Techniken der Molekularbiologie. Diese dienen sowohl der molekularen Entschlüsselung von Immundefekterkrankungen im Forschungsbereich, wie auch zunehmend ihrer Anwendung für die Aufschlüsselung autoimmuner und autoinflammatorischer Erkrankungen in der Praxis. Die umfassende Abhandlung der neuen Therapien geht einher mit klinisch relevanten Darstellungen ihrer Anwendung für Immunerkrankungen jeder Art. Hervorzuheben sind die immer zahlreicheren Biologika, die aus der Grundlagenforschung hervorgekommen sind und zunehmend gezielt auf die pathobiologischen Defekte der Immunerkrankungen eingesetzt werden.

Weitere bemerkenswerte und benutzerfreundliche Merkmale des Bandes sind die Kurzzusammenfassungen der wichtigsten immunologischen Grundlagen und klinischen Aspekte von Immundefekten und deren assoziierte Erkrankungen. Die Krankheiten werden abgehandelt als klinische Syndrome wie u.a. rheumatoide Arthritis, Colitis ulcerosa, Vaskulitis, Allergien und verschiedene Immundefekte. Jede Abhandlung ist in sich komplett, damit der Leser nicht viele Kapitel durchsuchen muss, um wichtige Aspekte einzelner Themen zu verstehen.

Als umfassender Text in der klinischen Immunologie sind auch die Organ- und system-spezifischen Immunerkrankungen aufgeführt. Während sich viele Merkmale der Organ- und systemischen Erkrankungen überschneiden, haben die Herausgeber übermäßige Redun-

danz im Text vermieden. Wenn auch die Beiträge zum Teil stylistisch unterschiedlich sind, haben die Herausgeber eine Einheitlichkeit in der textlichen Darstellung erreicht, die dem Nutzer des Lehrbuchs zugutekommen, denn der Band enthält Beiträge von mehr als 140 international anerkannten Experten. Manche Abbildungen klinischer und radiologischer Bilder sind wohl aus Platzgründen etwas zu klein ausgefallen, aber im Ganzen ist das klinische Material gut dargestellt worden. Insgesamt ist die neueste Ausgabe von „Klinische Immunologie“ ein überschaubares, umfassendes und praktisches Werk, das Grundlagen und klinische Aspekte immunologischer Erkrankungen vereinbart. Es gehört in die Bibliothek eines jeden, der sich mit der angewandten Immunologie und ihrer Grundlagen befasst.

Professor Dr. E. L Matteson (Rochester, USA)