

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Universität Würzburg

Direktorin: Professor Dr. med. Eva-Bettina Bröcker

Retrospektive Analyse von 108 Patienten mit leukozytoklastischer Vaskulitis
aus den Jahren 2001-2007: Diagnose, Prognose und Therapie

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Annette Marie Wons

aus Düsseldorf

Würzburg, Juni 2009

Referentin: Prof. Dr. med. Eva-Bettina Bröcker

Koreferentin: Prof. Dr. med. Christiane Angermann

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 28.10.2009

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern

1. Einleitung	1
1.1. Systemische Vaskulitiden	1
1.1.1. Definition und Historisches.....	1
1.1.2. Klassifikation des American College of Rheumatology (ACR)	3
1.1.3. Klassifikation nach der Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)	5
1.1.4. Defizite der Vaskulitis-Klassifikation	7
1.2. Leukozytoklastische Vaskulitis	8
1.2.1. Klinisches Bild	8
1.2.2. Pathogenese	9
1.2.3. Histologie	10
1.3. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	11
2. Material und Methoden	12
2.1. Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten	12
2.2. Allgemeine Auswertung.....	12
2.2.1. Klinikleitfaden zur Therapie der leukozytoklastischen Vaskulitis an der Universitätshautklinik Würzburg	12
2.2.2. Zusätzlich ausgewertete Parameter	14
2.2.3. Bildung von Subgruppen.....	15
2.3. Auswertung der Daten.....	15
3. Ergebnisse	16
3.1. Demographie	16
3.1.1. Altersverteilung.....	16
3.1.2. Geschlechtsverteilung	18
3.2. Klinisches Bild	19
3.2.1. Morphologie	19
3.2.2. Lokalisation	20
3.2.3. Subjektive Begleitsymptome.....	22
3.2.4. Klinisches Bild in den Subgruppen.....	22
3.2.5. Allgemeine Begleitsymptome & Grundkrankheiten	23
3.2.5.1. Begleitsymptome allgemein	23
3.2.5.2. Begleitsymptome in den Subgruppen.....	24
3.2.5.3. Diabetes mellitus	25
3.2.5.4. Arterielle Hypertonie.....	26
3.3. Labor-Diagnostik	27

3.3.1. Blutbild.....	27
3.3.1.1. Hämoglobin und Thrombozyten	27
3.3.1.2. Leukozyten	28
3.3.2. C-reaktives Protein / Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) / LDH / Transaminasen	28
3.3.3. Blutbildveränderungen und Entzündungsmarker in den Subgruppen.....	29
3.3.4. Serumelektrophorese und Immunglobuline im Serum.....	30
3.3.5. Komplementfaktoren C3, C4	32
3.3.6. Rheumafaktor, Kryoglobuline, Kälteantikörper, Antinukleäre Antikörper (ANA)	32
3.3.7. Autoimmun-Diagnostik und Komplement in den Subgruppen.....	34
3.3.8. Gerinnungsanalysen	34
3.3.9. TSH, ADB/ASL, TPPA	35
3.3.10. Virologische Diagnostik.....	35
3.3.11. Bakteriologische Diagnostik	36
3.4. Histologie & direkte Immunfluoreszenz	36
3.4.1. Histologie	36
3.4.2. Direkte Immunfluoreszenz (DIF).....	36
3.5. Auslöser der leukozytoklastischen Vaskulitis.....	39
3.5.1. Infekte	40
3.5.2. Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises	41
3.5.3. Maligne Erkrankungen.....	42
3.5.4. Medikamenteninduzierte LcV.....	43
3.5.5. Unklare Ursachen.....	44
3.6. Extrakutane Manifestationen der LcV	44
3.6.1. Nierenbeteiligung.....	44
3.6.1.1. Allgemein.....	44
3.6.1.2. Nierenfunktionsdiagnostik	44
3.6.2. Gastrointestinale Beteiligung	45
3.6.3. Risikofaktoren für eine systemische Beteiligung.....	46
3.7. Therapie.....	46
3.8. Verlauf.....	49
3.8.1. Prästationärer Verlauf über 3 Wochen (Initialphase).....	49
3.8.2. Stationärer Aufenthalt	49
3.8.3. Rezidiv	50
4. Diskussion	53
4.1. Demographische Daten	53

4.2.1. Infekte	57
4.2.2. Maligne Erkrankungen.....	57
4.2.3. Kollagenosen.....	59
4.2.4. Medikamente.....	59
4.3. Histologie	61
4.4. Direkte Immunfluoreszenz (DIF).....	62
4.5. IgA-Erhöhung im Serum.....	64
4.6. Systemische Beteiligung	67
4.7. Chronischer Verlauf.....	69
4.8. Therapie.....	70
4.9. Klassifikation	72
5. Zusammenfassung.....	75
6. Abbildungsverzeichnis.....	77
7. Tabellenverzeichnis.....	78
8. Literaturverzeichnis:	80

1. Einleitung

1.1. Systemische Vaskulitiden

1.1.1. Definition und Historisches

Der Begriff „Vaskulitis“ bezeichnet ein großes Spektrum ätiologisch, pathogenetisch, morphologisch und prognostisch unterschiedlicher Erkrankungen, deren gemeinsames Hauptmerkmal die Entzündung der Gefäßwand ist. Gefäße jeder Größe und jedes Organsystems können betroffen sein. Daraus ergibt sich eine große Vielfalt an unterschiedlichen Symptomen und Erscheinungsbildern, die für Vaskulitiden typisch sein können. Die Herausforderung einer einheitlichen Vaskulitis-Klassifikation liegt darin, sowohl die Ätiologie, die Pathogenese, die Gefäßgröße, die Schwere der Erkrankung als auch das klinische Erscheinungsbild in einer übersichtlichen und sinnvollen Einteilung zu erfassen. Anhand dieser Zuordnung sollte nach Diagnosestellung der Verlauf der jeweiligen Vaskulitis-Form einschätzbar sein und eine den Symptomen angepasste Therapie erfolgen können (Fiorentino, 2003; Carlson, 2005).

1866 veröffentlichten Kussmaul und Maier einen ersten Bericht „*Über eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung...*“, welche die beiden Ärzte als Periarteritis nodosa bezeichneten. Sie beschrieben einen Patienten, der unter Fieber, Gewichtsabnahme, Muskelschwäche, Parästhesien, abdominellen Schmerzen und Oligurie litt. In den folgenden Jahren wurden zunächst alle nekrotisierenden Gefäßentzündungen mit der Diagnose Periarteritis nodosa bezeichnet. Erst zu Beginn der Fünfziger Jahre des 20. Jahrhunderts entwickelte die amerikanische Pathologin Zeek eine systematische Einteilung der Vaskulitiden. Diese Vaskulitis-Klassifikation beruhte allein auf der Gefäßgröße, und dient bis heute als Grundgerüst der meisten Klassifikations-Schemata. Die Einteilung erfolgt in drei Gruppen: große Gefäße (Aorta und andere große Arterien), mittlere Gefäße (mittlere und kleine Arterien und Venen) und kleine Gefäße (Arteriolen, Venolen und Kapillaren) (Jennette, 1997; Fiorentino, 2003).

Ende der Dreißiger Jahre wurde erstmals eine granulomatöse Form der Vaskulitiden beschrieben: die Wegener Granulomatose. Klinger berichtete 1931 in seinem Bericht „*Grenzformen der Periarteritis nodosa*“ über das Krankheitsbild. Nachfolgend befasste

sich Wegener mit der Erkrankung und schrieb 1939 „Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren“.

1951 beschrieben Churg und Strauss 13 Patienten, die an Asthma, Eosinophilie, einer nekrotisierenden Glomerulonephritis und einer granulomatösen Vaskulitis litten. Im Folgenden kamen Godman und Churg in einem wegweisenden Artikel zu dem Schluss, dass die Wegener Granulomatose, das Churg-Strauss-Syndrom wie auch die mikroskopische Polyangiitis deutlich von der Polyarteritis nodosa (PAN) zu unterscheiden sind. Gerade diese klinisch sinnvolle Abgrenzung der drei Erkrankungen bekam Anfang der Achtziger Jahre durch die Entdeckung der anti-neutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (ANCA) durch Davies und seine Mitarbeiter eine neue Bedeutung. Vor allem in Hinblick auf die klinische Diagnostik und Abgrenzung der Systemvaskulitiden ist die Suche nach ANCA heutzutage besonders hilfreich (Jennette, 1997; Fiorentino, 2003; Piette, 2004).

1837	Schönlein berichtet einen ersten Patienten mit Purpura, Arthritis und Nierenerkrankung.
1868	Henoch beschreibt Patienten mit Purpura, abdominellen Schmerzen und blutiger Diarrhoe.
1866	Kussmaul und Maier bezeichnen die Periarthritis nodosa als nekrotisierende Entzündung der Arterien.
1890	Hutchinson unterscheidet erstmals die temporale Arteritis von anderen Vaskulitiden.
1898	Erstbeschreibung einer rheumatoiden Vaskulitis.
1926	Der Begriff rheumatoide Vaskulitis wird von Glahn und Pappenheimer erstmals eingeführt.
1939	Wegener beschreibt ein granulomatöses vaskulitisches Syndrom.
1951	Churg und Strauss beschreiben erstmalig eine allergische Granulomatose.
1952	Zeek betrachtet die mikroskopische Panarteritis nodosa als eigene Entität und definiert die Hypersensitäs-Vaskulitis als eigenständige Form.
1973	McDuffie et al. berichten über hypokomplementäre Vaskulitis.
1974	Soter et al. beschreiben erstmalig die Urtikaria-Vaskulitis.
1976-82	Gilliam, Fauci und Smiley entwickeln neue Ansätze einer Vaskulitis-Klassifikation.
1985	Van der Woude entdeckt die anti-neutrophilen zytoplasmatischen Antikörper.
1990	Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) werden zur klinischen Einordnung der Vaskulitiden etabliert.
1992	Erarbeitung einer Vaskulitis-Klassifikation nach histologischen Kriterien durch die CCHC.

Tabelle 1 **Chronologie der Vaskulitis-Klassifikation (modifiziert nach W.W. Piette)**
(Piette, 2004)

1.1.2. Klassifikation des American College of Rheumatology (ACR)

1990 wurde vom American College of Rheumatology nach einer Konsensus-Konferenz eine neue Vaskulitis-Klassifikation eingeführt. Diese basiert auf statistischen Vergleichen mehrerer klinischer Studien von Vaskulitiden. Es wurden unterschiedliche klinische, histologische, laborchemische und epidemiologische Kriterien identifiziert, die in charakteristischer Häufigkeit bei einzelnen Subtypen der Vaskulitiden auftraten und eine hohe Sensitivität und Spezifität für die jeweilige Vaskulitis-Form aufweisen (Jennette, 1994; Scott, 1994; Jennette, 1997; Carlson, 2005; Carlson, 2006).

Eine Studie von Rao et al. mit 198 Patienten zeigte jedoch, dass bei Anwendung der ACR-Kriterien lediglich bei 30% der untersuchten Patienten eine bessere Vorhersagbarkeit des Krankheitsverlaufs möglich war (Rao, 1998).

Große Gefäße	
Riesenzellarteritis/ M.Horton	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alter > 50 Jahre 2. neuartig aufgetretener Kopfschmerz 3. auffällige A. temporalis in der klinischen Untersuchung 4. erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit Sensitivität 93,5%, Spezifität 91,2% bei 3 erfüllten Kriterien
Takayasu-Arteritis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alter < 40 Jahre 2. Claudicatio der Extremitäten (Arme > Beine) 3. abgeschwächter Puls der Brachialarterien 4. RR-Differenz > 10 mmHg zwischen beiden Armen 5. Strömungsgeräusche über der Aorta oder der Arteria subclavia 6. Veränderungen im Arteriogramm Sensitivität 90,5%, Spezifität 97,8% bei 3 erfüllten Kriterien
Mittlere Gefäße	
Polyarteritis nodosa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gewichtsverlust >4 kg Körpergewicht 2. Livedo reticularis 3. Hodenziehen oder -schmerzen 4. Myalgien 5. Neuropathie 6. Blutdruck diastolisch > 90 mmHg 7. Nierenbeteiligung (erhöhtes Kreatinin und Harnstoff) 8. Hepatitis B Virus 9. pathologische Arteriographie 10. neutrophile Infiltration in der Biopsie Sensitivität 82,2%, Spezifität 86,6% bei 3 erfüllten Kriterien
Kleine Gefäße	
Wegener Granulomatose	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nasale oder orale Entzündungsherde 2. Pulmonale Infiltrate, Knoten oder Kavernen 3. Erythrozyten oder Akanthozyten im Urin 4. Histologie: Granulomatöse Entzündung Sensitivität 88,2%, Spezifität 92,0% bei 2 erfüllten Kriterien
Churg-Strauss Syndrom	<ol style="list-style-type: none"> 1. Asthma 2. Eosinophilie (> 10%) 3. Neuropathie 4. pulmonale Infiltrate 5. Sinusitis 6. Histologisch: perivaskuläre Eosinophilie Sensitivität 85%, Spezifität 99,7% bei 4 erfüllten Kriterien
Hypersensitivitäts-Vaskulitis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alter > 16 Jahre 2. mögliche medikamentöse Auslöser 3. Palpable Purpura 4. Kutane Erosionen 5. Typische Histologie Sensitivität 71,0%, Spezifität 83,9% bei 3 erfüllten Kriterien
Purpura Schönlein-Henoch	<ol style="list-style-type: none"> 1. Palpable Purpura 2. Alter < 20 Jahre 3. Respiratorischer Infekt 4. Histologisch: neutrophile Granulozyten an den Gefäßwänden Sensitivität 87,0%, Spezifität 88,0% bei 2 erfüllten Kriterien
Kutane leukozytoklastische Vaskulitis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alter > 16 Jahre 2. Medikamente als mögliche Auslöser 3. Palpable Purpura 4. Kutane Erosionen 5. positive Histologie Sensitivität 71,0 %, Spezifität 83,9 % bei 3 erfüllten Kriterien

Tabelle 2 Klassifikation der Vaskulitiden des American College of Rheumatology (ACR) (modifiziert nach Carlson, 2005)

1.1.3. Klassifikation nach der Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)

1992 wurde bei einem Konsensus-Treffen in Chapel Hill die Klassifikation der Vaskulitiden erneut überarbeitet. Es wurden 10 Vaskulitis-Typen definiert. Die Einteilung erfolgt vorrangig nach histopathologischen Kriterien. Vom histologischen Befund ausgehend lassen sich leukozytoklastische, lymphozytäre und granulomatöse Vaskulitiden unterscheiden. Die eindeutige Zuordnung zu einer Untergruppe aufgrund des histopathologischen Befundes ist jedoch häufig erschwert, da es Übergangsformen zwischen den geschilderten Entitäten gibt, wodurch sich die Anwendung dieser Klassifikation im klinischen Alltag als schwierig gestaltet (Jennette, 1994; Scott, 1994; Hertl, 1998; Carlson, 2006). Eine prospektive Studie illustrierte die Schwierigkeiten der Anwendung der CHCC im klinischen Umgang. Besonders bei der Diagnose des Morbus Wegener wie auch der mikroskopischen Polyangiitis wurden Defizite deutlich. In dieser Studie waren bei strenger Anwendung der CHCC-Kriterien lediglich 8 von 27 Patienten mit Morbus Wegener entsprechend diagnostiziert worden. Eine Ergänzung der histologischen Kriterien um laborchemische Parameter und klinische Symptome erscheint daher für die Praktikabilität der CHCC-Klassifikation erforderlich (Sorensen, 2000).

Große Gefäße	
Riesenzellarteritis/M.Horton	Granulomatöse Vaskulitis der Aorta und der großen Äste mit Prädilektion der extrakraniellen Äste der Karotiden, besonders der A. temporalis; häufig Patienten über 50 Jahre betreffend; vergesellschaftet mit Polymyalgia rheumatica.
Takayasu-Arteritis	Granulomatöse Entzündung der Aorta und der großen Äste; häufig Patienten unter 50 Jahren betreffend.
Mittlere Gefäße	
Polyarteritis nodosa	Nekrotisierende Entzündung der mittelgroßen oder kleinen Arterien ohne Glomerulonephritis oder Vaskulitis der Arteriolen, Kapillaren oder Venolen.
Kawasaki-Syndrom	Arteritis, die großen, mittleren und kleinen Arterien betreffend; vergesellschaftet mit mukokutanem Lymphknoten-Syndrom, häufiger Befall der Koronararterien, Aorta und Venen können betroffen sein; häufig Kinder betreffend.
Kleine Gefäße	
Wegener Granulomatose	Granulomatöse Entzündung mit Beteiligung des Respirationstraktes und nekrotisierender Vaskulitis die kleinen und mittleren Gefäße betreffend (z.B. Kapillaren, Venolen, Arteriolen, Arterien); üblicherweise nekrotisierende Glomerulonephritis.
Churg-Strauss Syndrom	Eosinophilen-reiche und granulomatöse Entzündung mit Beteiligung des Respirationstraktes und nekrotisierender Vaskulitis der kleinen und mittelgroßen Gefäße; vergesellschaftet mit Asthma und Eosinophilie.
Mikroskopische Polyangiitis	Nekrotisierende Vaskulitis mit wenig oder keinen Immunkomplexen, die kleinen Gefäße (Kapillaren, Venolen und Arteriolen) betreffend; zusätzlich mögliche Arteritis der kleinen und mittleren Gefäße, üblicherweise nekrotisierende Glomerulonephritis, häufig pulmonale Kapillaritis.
Purpura Schönlein-Henoch	Vaskulitis mit dominierenden IgA-Immunkomplexen, die kleinen Gefäße betreffend (Kapillaren, Venolen und Arteriolen), typischerweise Beteiligung der Haut, des Gastrointestinaltraktes und der Glomeruli; vergesellschaftet mit Arthralgien oder Arthritis.
Vaskulitis bei Kryoglobulinämie	Vaskulitis mit kryoglobulinen Immunkomplexen, die kleinen Gefäße betreffend und vergesellschaftet mit Kryoglobulinen im Serum. Haut und Glomeruli sind häufig beteiligt.
Kutane leukozytoklastische Vaskulitis	Isolierte kutane leukozytoklastische Angiitis ohne systemische Vaskulitis oder Glomerulonephritis.

Tabelle 3 Klassifikation der Vaskulitiden nach der Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) (modifiziert nach Carlson, 2005)

1.1.4. Defizite der Vaskulitis-Klassifikation

Sowohl bei der Anwendung der ACR- wie CCHC-Klassifikation ergeben sich im klinischen Alltag Schwierigkeiten. So lässt sich beispielsweise anhand der ACR-Klassifikation die Purpura Schönlein-Henoch (PSH) häufig nicht leicht von anderen Formen der leukozytoklastischen Vaskulitis unterscheiden (Michel, 1992). Ein weiteres Problem ergibt sich dadurch, dass die PSH in der ACR-Klassifikation vorrangig als Erkrankung des Kindesalters definiert wird und die IgA-assoziierte leukozytoklastische Vaskulitis des Erwachsenen nicht erwähnt wird. Die Prognose der IgA-assoziierten Vaskulitis im höheren Lebensalter unterscheidet sich jedoch wesentlich von der PSH in der Kindheit (Sorensen, 2000; Sunderkötter, 2006).

Des Weiteren legen beide Klassifikationen einen Schwerpunkt auf die systemischen Vaskulitiden und behandeln Vaskulitiden der Haut nur am Rande. Die Vaskulitiden der großen Gefäße zeigen außer der Arteritis temporalis selten Hautmanifestationen; es sind gerade die Vaskulitiden der kleinen Gefäße, bei denen am häufigsten Hautveränderungen auftreten (Hertl, 1998).

Die Definition der Erkrankung der „kutanen leukozytoklastischen Vaskulitis“ nach der CHCC-Klassifikation schließt eine Systembeteiligung der Vaskulitis aus, was aber dem klinischen Alltag nicht immer entspricht. Außerdem kann das klinisch-histologische Erscheinungsbild einer leukozytoklastischen Vaskulitis auch mit einer Wegener-Granulomatose einhergehen, so dass eine zusätzliche Abgrenzung der Vaskulitiden der kleinen Gefäße untereinander wichtig wäre. Die Trennung zwischen ANCA-positiven oder ANCA-negativen Formen wird in beiden Klassifikationen bisher nicht berücksichtigt, obwohl gerade diese Unterscheidung auch wegweisend für Therapie und Prognose der Erkrankung ist (Sunderkötter und Sindrilaru, 2006; Sunderkötter, 2008).

1.2. Leukozytoklastische Vaskulitis

Definitionsgemäss ist die leukozytoklastische Vaskulitis (LcV), auch Vasculitis allergica genannt, eine durch Immunkomplexe verursachte Vaskulitis der postkapillären Venolen (Fritsch, 2003). Es bestehen eine Reihe synonym verwendeter Begriffe für diese Vaskulitis-Form wie anaphylaktoide Purpura, Arteriolitis allergica, Hypersensitivitäts-Angiitis, allergische Vaskulitis, kutane nekrotisierende Vaskulitis, kutane nekrotisierende Venulitis oder nekrotisierende Angiitis. Diese Synonyme sind jedoch häufig einschränkend in ihrer Beschreibung und nicht präzise (Zelger, 2003). Die LcV der Haut stellt mit 20 Erkrankungen/100.000 pro Jahr die häufigste Manifestation einer Vaskulitis dar. Sie betrifft vorwiegend die Haut, ist aber auch von Allgemeinsymptomen in verschiedenem Ausmaß und dem Befall innerer Organe begleitet. Die Vasculitis allergica kann in jedem Alter auftreten und zeigt eine gleichmäßige Geschlechterverteilung (Braun-Falco, 2000; Sunderkötter, 2004).

Für die Entstehung einer LcV können viele unterschiedliche Erkrankungen ursächlich sein. So können Infekte, maligne Erkrankungen, Medikamente sowie Kollagenosen eine leukozytoklastische Vaskulitis induzieren. Je nach zugrundeliegender Ursache ist der Verlauf episodisch oder chronisch-rezidivierend. Die Diagnose der LcV wird idealerweise aus der Zusammenschau von Anamnese, klinischem Bild und Histopathologie gestellt (Sunderkötter, 2004; Schäkel, 2008).

1.2.1. Klinisches Bild

Charakteristisch für das klinische Bild der LcV ist eine akute, häufig innerhalb weniger Tage auftretende, palpable Purpura, die sich im Verlauf hämorrhagisch-nekrotisierend umwandeln kann. Prädilektionsstellen für die LcV sind Areale mit weitgestellten Gefäßen (Stasis) oder Areale, an denen Gefäße durch Irritationen dilatiert werden (Köbner-Phänomen). Charakteristischerweise sind so zu Beginn der Erkrankung die Hautveränderungen bevorzugt an den Unterschenkeln und Fußrücken sichtbar. Bei nachfolgend zunehmend schwerer Ausprägung können zusätzlich Oberschenkel, unterer Rumpf und Unterarme betroffen sein (Sunderkötter, 2004; Carlson, 2006).

Die Abheilung erfolgt gewöhnlich innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen unter Hinterlassung einer postinflammatorischen Hyperpigmentierung. Konfluierende,

bullöse oder nekrotisierende Läsionen können eine länger andauernde sowie auch narbige Abheilung zur Folge haben. Die Nekrose der Epidermis ist Folge des Verschlusses von mehreren benachbarten Venolen ohne ausreichenden Kollateralkreislauf und zeigt sich klinisch zunächst durch einen leicht lividen, grauen Farbton (Sunderkötter, 2008).

Differentialdiagnosen der LcV sind unter anderem die Purpura progressiva pigmentosa (M. Schamberg), die chronische Stauungsdermatitis sowie Einblutungen bei Gerinnungsstörungen und Thrombozytopenie (Fritsch, 1995).

1.2.2. Pathogenese

Viele Untersuchungen sprechen dafür, dass es sich bei der leukozytoklastischen Vaskulitis um eine Hypersensitivitätsreaktion vom Typ III (nach Coombs und Gell) handelt. Immunkomplexe sind nicht-kovalente Verbindungen von Antigen und Antikörpern, die mit zunehmender Größe eine ansteigende Tendenz zur Präzipitation haben. Chronische Infekte, Medikamente, Autoimmunerkrankungen sowie maligne Erkrankungen bedingen einen Antigen-Überschuss im Blut. Dadurch treten eine Aktivierung des Komplementsystems und eine Opsonierung der Immunkomplexe mit C3b in Kraft. Hierbei aktivieren IgG und IgM-Immunkomplexe Komplement über den klassischen Weg, IgA-Komplexe über den alternativen Weg. Die Verbindung der Immunkomplexe mit C3b führt zu einer besseren Löslichkeit der Komplexe und somit zu einer schnelleren Elimination. Mittels des gebundenen C3b können die Immunkomplexe an die Komplement (CR1)-Rezeptoren der Erythrozyten gebunden werden und mit diesen in Milz und Leber transportiert werden, wo sie von Makrophagen abgelöst und abgebaut werden. Störungen dieses Abräummechanismus erhöhen die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer LcV (Fritsch, 1991; Sais, 1999).

Eine Verlangsamung des Blutflusses durch beispielsweise vasodilatierende Substanzen oder durch Stase im Bereich der Unterschenkel sowie durch Turbulenzen im Blutstrom, wie etwa an Abzweigungen der Blutgefäße, begünstigt eine Ablagerung von Immunkomplexen an den Gefäßwänden. Dadurch wird wiederum das Komplementsystem aktiviert, und es werden chemotaktische Faktoren generiert. Durch die Freisetzung von C5a werden neutrophile und eosinophile Granulozyten angelockt, die sich an den Gefäßwänden anlagern. C3a, C4a und C5a bewirken eine Degranulation

der Mastzellen und damit eine Histamin-Ausschüttung. Durch Histamin wird die vaskuläre Permeabilität gesteigert, wodurch die Diapedese der polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten und Immunkomplexe durch das Endothel der Gefäßwände erleichtert wird. C5a kann zudem auch das Gerinnungssystem aktivieren, was die Bildung von Mikrothromben fördert (Fritsch, 1991; Hertl, 1998; Sunderkotter, 2004).

Aktivierete Mastzellen setzen zusätzlich weitere Mediatoren wie Tumornekrose-Faktor (TNF- α), Heparin, Platelet-activating factor, Neutrophil chemotactic factor A, Leukotriene, Prostaglandine, Tryptase und Proteasen frei. Eosinophile produzieren Leukotriene B₄, C₄, D₄ und Platelet-activating factor und tragen damit auch zur Erhöhung der Gefäßpermeabilität bei (Sais, 1997).

1.2.3. Histologie

Das akute Stadium der Vaskulitis ist histologisch gekennzeichnet durch ein dichtes oberflächliches Neutrophilen-dominiertes Infiltrat. Diese neutrophilen Granulozyten zerfallen unter Hinterlassung von Kerntrümmern, was als Leukozytoklasie bezeichnet wird. Dieser Zerfall tritt so häufig und konzentriert auf, dass er in der Histologie als charakteristisches Merkmal für die LcV zu sehen und begriffsprägend ist. Als weitere Folge der Schädigung der Gefäßwände treten Erythrozyten aus. Fibrin findet sich innerhalb der Gefäßwand von postkapillären Venolen. Zugleich ist in einigen Fällen ein Ödem der papillären Dermis zu sehen, das zu subepidermaler Blasenbildung führen kann. Bei schweren Verlaufsformen zeigt sich häufiger eine Nekrose der Epidermis. In Spätstadien findet man neben allen Veränderungen der vorangegangenen Stadien zusätzlich Erosionen sowie eine Reepithelisation der Epidermis (Zelger, 2003; Ackerman, 2005).

Mit Hilfe der direkten Immunfluoreszenz (DIF) lassen sich an den Gefäßwänden IgG, IgM, IgA, C3 und Fibrinogen nachweisen. In frühen Läsionen lassen sich in der DIF um die kleinen Gefäße Ablagerungen von IgG, IgM und Komplement, bei der Purpura Schönlein Henoch (PSH) häufiger IgA, nachweisen. Die Immunkomplexe persistieren nur für kurze Zeit an den Gefäßwänden, so dass der positive Nachweis von Immunkomplexen mit dem Zeitpunkt der Biopsie-Entnahme korreliert (Zelger, 2003; Barnadas, 2004; Sunderkotter, 2004; Stein, 2008).

1.3. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, Patienten mit LcV, die an der Universitätsklinik Würzburg in den Jahren 2001-2007 diagnostiziert und stationär therapiert wurden, retrospektiv zu erfassen und verschiedene Aspekte des Krankheitsverlaufs sowie die möglichen Auslöser der LcV darzustellen und zu bewerten.

Klinik, Diagnostik, Therapie sowie Verlauf der Erkrankung sollen im Rahmen dieser Arbeit in einer Gruppe von 108 Patienten analysiert und zu in der Literatur bekannten Daten in Bezug gesetzt werden. Da Prognoseparameter für den klinischen Verlauf einer LcV nur in wenigen Studien untersucht wurden, soll eine Beurteilung von Anamnese, Labordiagnostik sowie der Begleiterkrankungen zeigen, inwieweit sich Korrelationen dieser Parameter mit dem klinischen Bild und dem Krankheitsverlauf ergeben.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der Untersuchung möglicher Auslöser einer LcV. Hierzu gibt es in der Literatur abhängig vom untersuchtem Patientenkollektiv unterschiedliche Angaben. Während in älteren Publikationen vor allem Medikamente als Auslöser genannt werden, wird aktuell zunehmend häufiger über infektiologische Ursachen der LcV berichtet.

Die Therapie der LcV mit Kortikosteroiden ist ein weiterer in der Literatur häufig diskutierter Punkt. Es gibt kontroverse Meinungen, ob ein frühzeitiger Einsatz von Glukokortikoiden Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung hat, so dass im Rahmen dieser Arbeit überprüft wird, inwieweit derartige Einflüsse auf den Krankheitsverlauf der LcV zu beobachten sind.

2. Material und Methoden

2.1. Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten

Eingeschlossen wurden in die Studie alle Patienten, bei denen histologisch eindeutig eine LcV diagnostiziert werden konnte und die stationär an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Würzburg behandelt wurden.

Das Mindestalter der Patienten betrug 18 Jahre. Alle Patienten, die in dieser Studie berücksichtigt wurden, erfüllten die ACR- und CHCC-Kriterien für die Diagnose einer leukozytoklastischen Vaskulitis. Des Weiteren wurden Patienten mit positiven ANCA aus der Auswertung ausgeschlossen.

Nach diesen Kriterien konnten 108 Patienten in die retrospektive Analyse eingeschlossen werden. Die erhobenen Patientendaten umfassen den Zeitraum von 7 Jahren. Es wurden die Krankheitsverläufe und Befunde von stationären Patienten der Universitätshautklinik Würzburg aus den Jahren 2001-2007 ausgewertet.

2.2. Allgemeine Auswertung

2.2.1. Klinikleitfaden zur Therapie der leukozytoklastischen Vaskulitis an der Universitätshautklinik Würzburg

Patienten, die sich mit einem klinischen Verdacht einer leukozytoklastischen Vaskulitis in der Hautklinik Würzburg vorstellen, werden seit 1992 einem klinikintern festgelegten Untersuchungsschema unterzogen. Die beiden entscheidenden Ziele dieses Untersuchungsprogramms sind die Klärung der Ursachen der Erkrankung sowie der Ausschluss einer Systembeteiligung der leukozytoklastischen Vaskulitis.

<u>Aufnahmekriterien:</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Ausgedehnter Hautbefall • Eingeschränkte Durchführbarkeit einer adäquaten Lokaltherapie • Reduzierter Allgemeinzustand/Begleiterkrankungen
<u>Diagnostik vor stationärer Aufnahme:</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese & klin. Untersuchung ggf. inkl. Fotodokumentation • Entnahme von Probebiopsien für Histologie und direkte Immunfluoreszenz
<u>Diagnostik bei Aufnahme:</u>	
Routinelabor:	BSG, Diff-Blutbild, CRP, Nieren- und Leberparameter, Gerinnungsstatus (Quick, PTT) LDH, Harnsäure, Serumelektrophorese, Urinstatus (Sticks & Sediment, Akanthozyten)
Sonderlabor:	<ul style="list-style-type: none"> • Nephrolog. Labor: 24h-Sammelurin (Kreatinin-Clearance, Eiweißdifferenzierung) • C3, C4, IgA, IgG, IgM, Rheumafaktor, Kryoglobuline, Kälte-Agglutinine • ANA; wenn positiv ENA-Screen • Hepatitis B & C – Serologie, TPPA, ASL, AST • Rachenabstrich, Hämocult (3x) • bei anamnestischen Verdacht: Stuhl-Untersuchung auf Yersinien, Salmonellen, Shigellen • bei anamnestischen Verdacht: Serologie f. Yersinien, Salmonellen, Shigellen, Mykoplasmen • Mykologie: ggf. Stuhlproben, Zungenabstrich
Apparative Diagnostik:	<ul style="list-style-type: none"> • Röntgen-Thorax in 2 Ebenen • Abdomen-Sonographie
Konsil-Untersuchungen:	<ul style="list-style-type: none"> • Vorstellung zur Focus-Suche in ZMK, HNO, Gynäkologie • Vorstellung in der Allergie-Abteilung • Internistisches Konsil (Nephrologie, Gastroenterologie)

Tabelle 4 Therapiehandbuch nach UQM der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität Würzburg für leukozytoklastische Vaskulitis (Stand 10/02)

2.2.2. Zusätzlich ausgewertete Parameter

Zusätzlich zu dem bereits gegebenen Untersuchungsprogramm wurden in dieser Arbeit noch weitere Parameter und anamnestische Daten erhoben sowie Therapie und Verlauf der Erkrankung analysiert:

Demographische Daten:

- Alter
- Geschlechtsverteilung
- Dauer des stationären Aufenthalts

Klinisches Erscheinungsbild der LcV:

- Petechien, Maculae
- Palpable Purpura
- Hämorrhagisch-nekrotisierend
- Nodös
- Urtikariell

Subjektive Symptome der LcV:

- Schmerzen
- Juckreiz
- Parästhesien

Grunderkrankungen:

- Diabetes mellitus
- Hypertonie
- Einnahme gerinnungshemmender Medikamente

Lokalisation der LcV:

- Unterschenkel
- Unterschenkel + Oberschenkel
- Unterschenkel + Oberschenkel + unteres Abdomen
- Unterschenkel + Unterarme
- Unterschenkel + Oberschenkel + Unterarme
- Gesamtes Integument

Allgemeine Begleitsymptome

- Diarrhoe
- Abdominelle Beschwerden
- Respiratorische Symptome
- Arthralgien
- Thrombose
- Fieber
- B-Symptome

(Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust)

Therapie der LcV:

- Kompression & Bettruhe
- + antibiotische Therapie
- + systemisch Kortikosteroide
- + systemisch Kortikosteroide & antibiotische Therapie
- + Immunsuppressiva

2.2.3. Bildung von Subgruppen

Speziell untersucht wurden Patientenuntergruppen, die klinisch einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf aufwiesen. Aufgrund dessen wurden 5 Subgruppen gebildet:

- Hämorrhagisch-nekrotisierende Vaskulitis (n=42)
- Vaskulitis oberhalb der Gürtellinie (n=62)
- Nierenbeteiligung (n=36)
- Rezidiv (n=19)
- prästationärer Verlauf länger als 3 Wochen (n=39)

2.3. Auswertung der Daten

Die erhobenen Daten wurden durch die Kodierung in Zahlen in Excel für Windows erfasst und anschließend statistisch mit dem Programm Statistical Package for Social Sciences Version 16.0 (SPSS) für Windows ausgewertet. Bei den graphischen Darstellungen kamen die Methoden der deskriptiven Statistik zur Anwendung. Die festgestellten Unterschiede wurden mit dem Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz überprüft. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests auf $p \leq 0,05$ festgelegt, wobei $p \leq 0,001$ als hoch signifikant erachtet wird. Das relative Risiko wurde im Programm Excel für Windows berechnet und ein Konfidenzintervall von 95% gewählt. Da ein sehr hohes Konfidenzintervall von $1 - \alpha = 0,95$ gewählt wurde und das Schätzintervall den Wert 1 nicht überdeckt, kann davon ausgegangen werden, dass die jeweiligen Inzidenzraten verschieden sind. Es besteht daher ein signifikanter Zusammenhang.

Die eingegebenen Daten wurden wiederholt mit den Originaldaten verglichen und die Ergebnisse auf ihre Richtigkeit und Vollständigkeit hin überprüft.

3. Ergebnisse

3.1. Demographie

3.1.1. Altersverteilung

Das Alter der untersuchten Patienten mit LcV reichte von 18 bis 93 Jahren. Der Altersdurchschnitt lag bei $62,46 \pm 17,65$ Jahren. Der Mittelwert im weiblichen Kollektiv (n=60) betrug $63,00 \pm 18,96$ Jahre. Die untersuchten männlichen Patienten (n=48) waren durchschnittlich $61,79 \pm 16,04$ Jahre alt. Es finden sich somit keine signifikanten Unterschiede im Altersdurchschnitt der männlichen und weiblichen Patienten in dieser Studie.

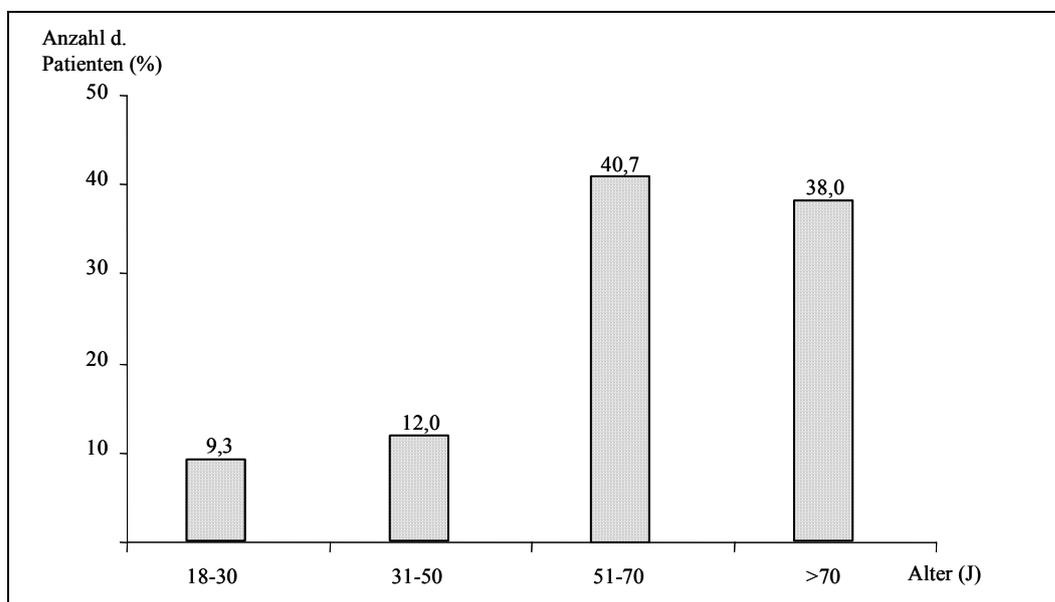


Abbildung 1 Altersverteilung aller Patienten

Wie in der obigen Graphik dargestellt, waren 78,7% der Patienten dieser Untersuchung über 50 Jahre alt. Lediglich 21,3% aller Patienten mit LcV waren im Alter zwischen 18 und 50 Jahren.

Weiterhin wurde die Altersverteilung in den festgelegten Subgruppen (Nierenbeteiligung, Nekrotisierende Vaskulitis, Effloreszenzen oberhalb der Gürtellinie, Therapie mit systemischen Kortikosteroiden, Rezidiv, länger als 3 Wochen prästationärer Verlauf der LcV) untersucht und in der anschließend gezeigten Graphik (Abbildung 2) dargestellt. Das durchschnittliche Alter unterschied sich in den einzelnen

Subgruppen nur gering und lag zwischen 60,18 und 66,81 Jahren. Auffallend war jedoch ein niedrigeres Durchschnittsalter in der Patientengruppe „Rezidiv“ mit $54,79 \pm 19,65$ Jahren.

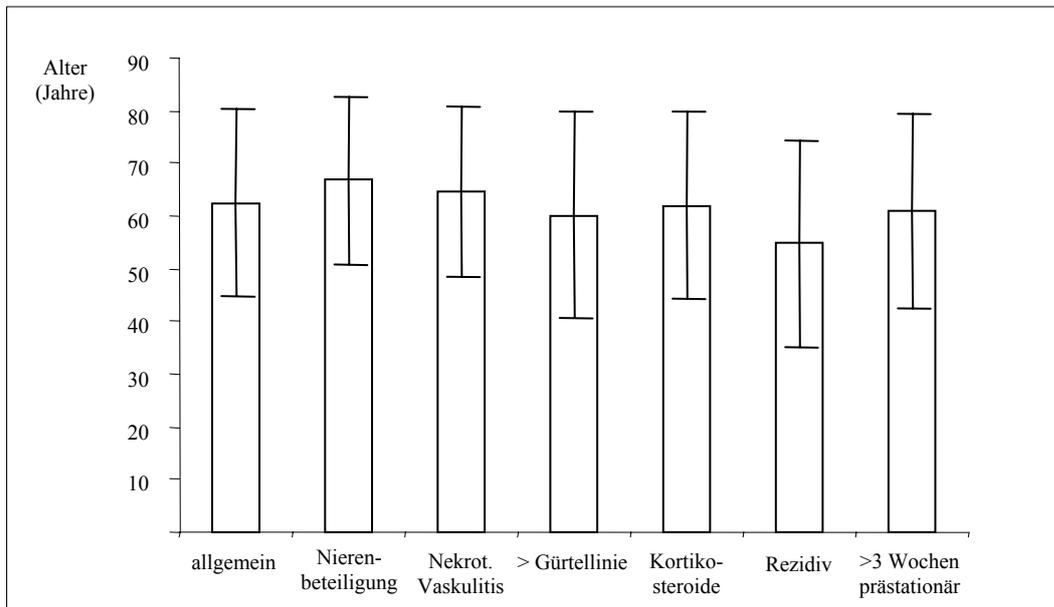


Abbildung 2 Altersverteilung in den Subgruppen

3.1.2. Geschlechtsverteilung

48 der 108 untersuchten Patienten waren männlich (44,4%), 60 waren weiblich (55,6%). Das Geschlechterverhältnis lag somit bei 1:1,25.

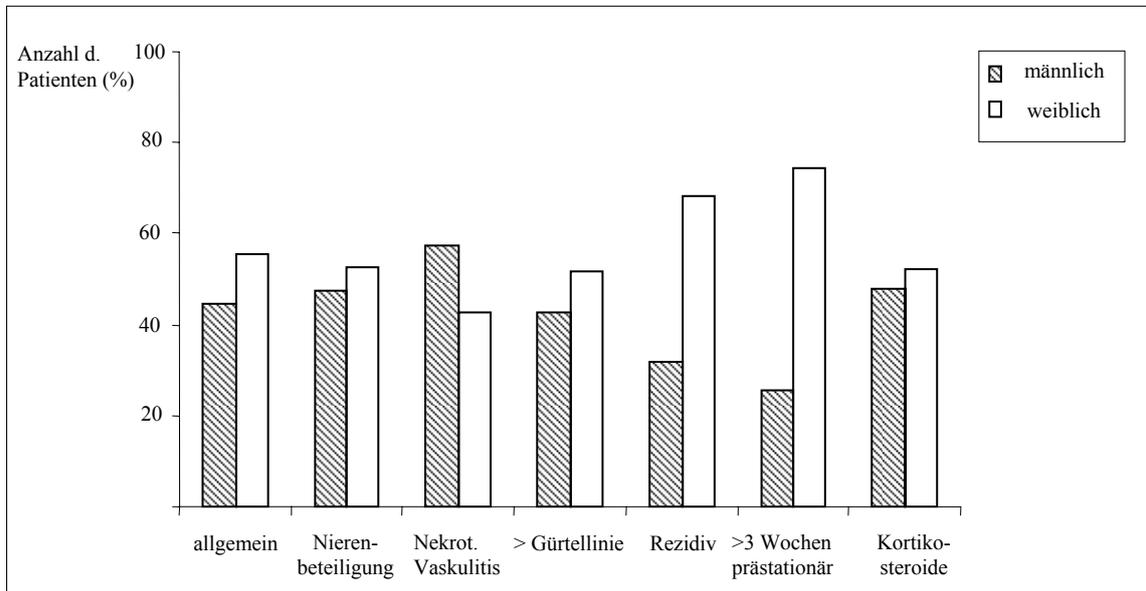


Abbildung 3 Geschlechtsverteilung in den Subgruppen

Zusätzlich wurde auch die Geschlechtsverteilung in den einzelnen Subgruppen bewertet. Wie in Abbildung 3 zu erkennen ist, überwog besonders in den Subgruppen „Rezidiv“ mit 68,4% und „>3 Wochen prästationär“ mit 74,4% der Anteil an weiblichen Patienten. In der Gruppe der Patienten mit nekrotisierender Vaskulitis waren mit 57,1% männliche Patienten etwas häufiger betroffen. In den weiteren Subgruppen zeigte sich das Geschlechterverhältnis weitgehend ausgeglichen.

3.2.Klinisches Bild

3.2.1.Morphologie

Bei 38,9% (n=42) der untersuchten Patienten wurden hämorrhagisch-nekrotisierende Hautveränderungen beobachtet. Bei 36,1% (n=39) der Patienten trat eine palpable Purpura auf. Leichte Ausprägungen einer LcV waren bei 16,7% der Patienten sichtbar.

	Anzahl (n=108)	Prozent (100%)
Petechien, Maculae	18	16,7
Palpable Purpura	39	36,1
Hämorrhagisch-nekrotisierend	42	38,9
Nodös	1	0,9
Urtikariell	8	7,4

Tabelle 5 Effloreszenzen der leukozytoklastischen Vaskulitis

Weiterhin wurde geprüft, ob sich Symptome, Laborwerte oder Begleiterkrankungen bei nekrotisierendem Verlauf der LcV von Parametern bei mildem Verlauf unterscheiden lassen. Auffallend war, dass bei Patienten mit hämorrhagisch-nekrotisierender Verlaufsform deutlich häufiger (52,4%) einen **Diabetes mellitus** als Begleiterkrankung beobachtet wurde. Der Unterschied war hoch signifikant ($p=0,0001$) (Details Abbildung 6).

Laborchemisch wurde eine **IgA-Erhöhung** im Serum bei 38,1% der Patienten mit nekrotisierender Vaskulitis festgestellt. Im Vergleich hierzu waren lediglich bei 13,6% der Patienten ohne schwerwiegenden Hautbefund erhöhte IgA-Werte im Serum gemessen worden. Damit trat eine IgA-Erhöhung im Serum signifikant häufiger bei Patienten mit hämorrhagisch-nekrotisierenden Hautläsionen auf ($p=0,005$) (Details hierzu Abbildung 8).

Den Krankheitsverlauf betreffend fiel häufiger ein kurzer prästationärer Verlauf von unter 3 Wochen bei 78,6% der Patienten mit nekrotisierender Verlaufsform auf ($p=0,014$).

Im Blutbild zeigten diese Patienten vermehrt eine Leukozytose wie auch eine Neutrophilie im Differentialblutbild, jedoch waren die Unterschiede zu Patienten mit milder Verlaufsform der LcV nicht signifikant (Details Tabelle 9).

Gerinnungshemmende Medikamente (Thrombozytenaggregationshemmer, Heparin, Marcumar) wurden bei 42,4% der Patienten mit hämorrhagisch-nekrotisierender Vaskulitis eingenommen. Hier zeigten sich kaum Unterschiede im Vergleich zu Patienten mit milderem Hautsymptomen. 38,1% dieser Patienten standen auch unter Therapie mit gerinnungshemmenden Medikamenten. Allerdings konnte man Unterschiede bei Patienten erkennen, die mit Marcumar oder Heparin effektiv antikoaguliert wurden. 26,2% der Patienten mit hämorrhagisch-nekrotisierender Vaskulitis wurden mit diesen Gerinnungshemmern behandelt, vergleichend dazu 16,67% der Patienten mit milderem Hautbefund.

Es wurden kaum Unterschiede bei Vergleichen der systemischen Beteiligung zwischen Patienten mit geringer Hautsymptomatik und hämorrhagisch-nekrotisierender Ausprägung festgestellt. Eine Nierenbeteiligung wurde bei 38,1% mit nekrotisierendem Hautbefund verzeichnet, vergleichend hierzu ebenso bei 30,3% der Patienten mit leichterem Hautbefund. Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei der Beurteilung der gastrointestinalen Beteiligung. 7,1% der Patienten mit nekrotisierender Vaskulitis litten unter abdomineller Mitbeteiligung wie auch 6,1% der Patienten mit milder Hautbeteiligung.

3.2.2. Lokalisation

Bei allen untersuchten Patienten waren die unteren Extremitäten symmetrisch befallen. 26,9% der Patienten waren ausschließlich von Hautveränderungen an den Unterschenkeln betroffen. Insgesamt zeigten jedoch über 40% der Patienten disseminierte Effloreszenzen, die entweder Unterarme und Beine betrafen oder auch generalisiert auftraten. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass eine Beteiligung der Unterschenkel und der Unterarme nur sehr selten vorkam (1,9%). Eine Mitbeteiligung der Arme wurde erst gehäuft bei Patienten beobachtet, bei denen zusätzlich die Oberschenkel von Hautveränderungen der LcV betroffen waren. Besonders bei Patienten mit urtikariellen Effloreszenzen (12,9%) waren diese nicht auf akrale Lokalisationen beschränkt, sondern traten generalisiert auf.

In der Literatur wird ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vaskulitis-Effloreszenzen oberhalb der Gürtellinie und einer systemischen Beteiligung der Vaskulitis beschrieben (Tancrede-Bohin, 1997). In dieser Studie litten alle Patienten (n=7) mit gastrointestinaler Beteiligung (11,3%) unter Hautläsionen oberhalb der Gürtellinie. Der Unterschied der beiden Vergleichsgruppen war signifikant (p=0,020). Allerdings zeigten sich bei Patienten mit Nierenbeteiligung keine signifikanten Unterschiede zwischen vaskulitischen Effloreszenzen oberhalb oder unterhalb der Gürtellinie (p=0,681). So litten 35,5% der Patienten mit disseminierter LcV unter einer zusätzlichen renalen Manifestation. Jedoch zeigten auch 30,4% der Patienten mit akral lokalisierter Vaskulitis eine Mitbeteiligung der Niere.

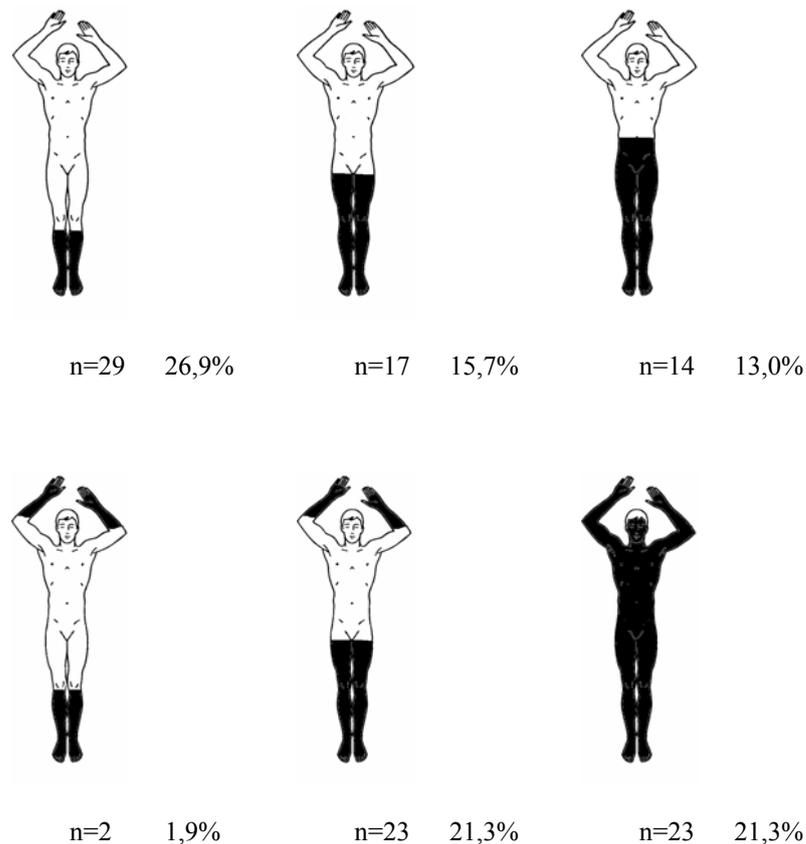


Abbildung 4 Lokalisation der leukozytoklastischen Vaskulitis

3.2.3. Subjektive Begleitsymptome

Zusätzlich zum klinisch morphologischen Bild der LcV wurden subjektive Begleitsymptome ausgewertet. So berichteten 26,9% der Patienten über Juckreiz an den befallenen Arealen als initiales Symptom. Über Schmerzen im Bereich der betroffenen Körperpartien klagten 12,0% der Patienten. 58,3% der Patienten gaben keine spezifischen Symptome an.

	Anzahl (n=108)	Prozent (100%)
Schmerzen	13	12,0
Juckreiz	29	26,9
Parästhesien	3	2,8
keine Symptome	63	58,3

Tabelle 6 Subjektive Symptome der leukozytoklastischen Vaskulitis

3.2.4. Klinisches Bild in den Subgruppen

In den Subgruppen mit schwerwiegendem Verlauf der Vaskulitis fielen folgende Symptome gehäuft auf.

Nekrotisierende Vaskulitiden gingen lediglich bei 14,3% der Patienten mit Juckreiz einher, wohingegen sich bei Patienten mit prä- sowie poststationärem chronischen Krankheitsverlauf Juckreiz häufiger feststellen ließ (31,6% bei Rezidiv, 39,5% bei >3 Wochen prästationär).

Eine besonders häufige Angabe von Schmerzen konnte bei Patienten mit nekrotisierender Vaskulitis nicht festgestellt werden. 14,29% der Patienten mit diesem schwerwiegenden Hautbefall beklagten Schmerzen im Bereich der Läsionen. Allerdings litten auch 10,61% der Patienten mit mildem Hautbefall unter Schmerzen als Begleitsymptom. Patienten mit renaler Mitbeteiligung gaben etwas seltener Schmerzen im Bereich der Hautläsionen an (5,56%), jedoch waren die Unterschiede zur Vergleichsgruppe (15,28%) nicht signifikant.

Oberhalb der Gürtellinie lokalisierte vaskulitis-typische Effloreszenzen waren häufiger bei längerem Verlauf der Erkrankung aufgetreten. Besonders bei Patienten mit Rezidiv (68,4%) waren Hautsymptome vermehrt generalisiert zu beobachten.

	Juckreiz (%)	Schmerzen (%)	> Gürtellinie (%)
Allgemein (n=108)	25,9	12,0	57,4
Nierenbeteiligung			
mit (n=36)	25,0	5,56	61,1
ohne (n=72)	27,8	15,28	55,6
Nekrotisierende Vaskulitis			
mit (n=42)	14,3	14,29	50,0
ohne (n=66)	34,8	10,61	61,1
Vaskulitis > Gürtellinie			
mit (n=62)	30,65	8,06	100,0
ohne n=(46)	21,74	17,39	0,0
Rezidiv (%)			
mit (n=19)	31,6	5,26	68,4
ohne (n=87)	26,4	12,64	56,3
> 3 Wochen prästationär			
mit (n=39)	38,5	12,82	59,0
ohne (n=69)	20,3	11,59	56,5

Tabelle 7 Unterschiede des klinischen Bildes der LcV in den Subgruppen

3.2.5. Allgemeine Begleitsymptome & Grundkrankheiten

3.2.5.1. Begleitsymptome allgemein

Da der Suche nach dem Auslöser einer LcV eine große Bedeutung für Therapie und Verlauf der Erkrankung zukommt, ist die Anamneseerhebung bestimmter Symptome und Grunderkrankungen für die weitere Diagnostik oft wegweisend. Diarrhoe und abdominelle Schmerzen können auf einen gastrointestinalen Infekt hinweisen, aber auch für eine systemische Beteiligung der Vaskulitis sprechen. Arthralgien können bei einer Vaskulitis im Rahmen einer Kollagenose auftreten, sind aber auch ein typisches Begleitsymptom der Pupura Schönlein-Henoch. Fieber erhärtet den Verdacht auf einen akuten Infekt im Vorfeld. B-Symptomatik (Nachtschweiß, Fieber und ungewollter Gewichtsverlust (>10% in den letzten 6 Monaten)) kann einen Hinweis auf eine Neoplasie als Ursache der LcV liefern.

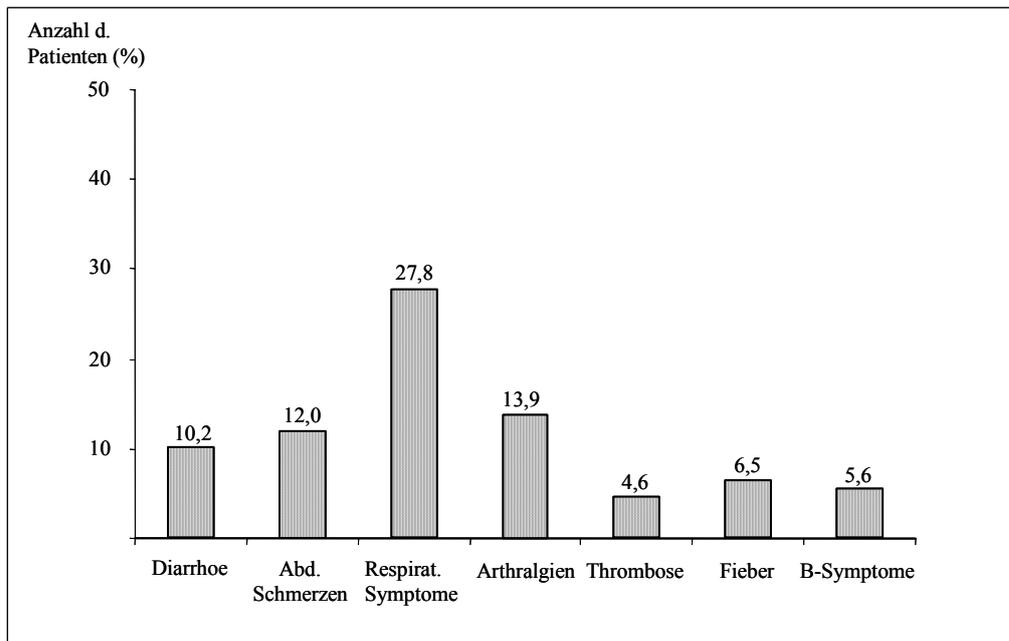


Abbildung 5 Allgemeine Begleitsymptome

Wie in Abbildung 5 dargestellt, gaben Patienten am häufigsten (27,8%) respiratorische Beschwerden im näheren Zeitraum vor Ausbruch der LcV an. Über abdominelle Schmerzen, Diarrhoe oder Arthralgien berichteten jeweils ca. 10% aller untersuchten Patienten. Fieber (über 38,5 °C), B-Symptome wie auch Thrombosen im Vorfeld oder begleitend zur LcV traten eher selten auf (unter 10%).

3.2.5.2. Begleitsymptome in den Subgruppen

Die Bewertung der Begleitsymptome zeigte unterschiedliche Häufungen bestimmter Symptomkomplexe in den verschiedenen Subgruppen. Wie in Tabelle 8 dargestellt, wurde das Symptom „Diarrhoe“ bei Patienten mit Nierenbeteiligung und vaskulitischen Hautveränderungen oberhalb der Gürtellinie häufiger festgestellt (16,13%). Hingegen litten nur wenige Patienten mit langem Krankheitsverlauf unter Diarrhoen (10,53%). Bei Patienten mit mehrwöchigem prästationärem Verlauf der LcV traten besonders häufig Arthralgien (20,51%), Thrombosen (12,82%) und B-Symptomatik (10,26%) im Vorfeld sowie auch zeitgleich mit der LcV auf. Respiratorische Beschwerden und Fieber wurden von diesen Patienten seltener angegeben. Ein ähnliches Verteilungsbild der allgemeinen Beschwerden zeigte sich in der Patientengruppe mit Rezidiv. Hier fiel besonders die häufige Angabe von B-Symptomen (15,79%) auf. Respiratorische

Symptome zeigten weder bei systemischer Beteiligung noch bei Patienten mit nekrotisierender Vaskulitis eine besondere Häufung. Auch bei Arthralgien und abdominellen Beschwerden sind nur leicht erhöhte Prozentzahlen bei Patienten mit Nierenbeteiligung zu beobachten. Lediglich ein selteneres Auftreten von Fieber und B-Symptomen konnte verzeichnet werden.

	Diarrhoe (%)	abd. Schmerzen (%)	Arthralgien (%)	resp. Beschwerden (%)	Thrombose (%)	Fieber (%)	B- Symptome (%)
allgemein (n=108)	10,19	12,04	13,89	27,78	4,63	6,48	5,56
Nierenbeteiligung							
mit (n=36)	16,67	13,89	13,89	22,22	11,00	0,00	0,00
ohne (n=72)	6,94	11,11	13,89	30,56	1,39	9,72	8,33
Nekrotisierende Vaskulitis							
mit (n=42)	9,52	7,14	11,90	23,81	7,14	2,38	4,76
ohne (n=66)	10,61	15,15	15,15	30,30	3,03	9,09	6,06
> Gürtellinie							
mit (n=62)	16,13	16,13	11,29	32,26	4,84	6,45	4,84
ohne (n=44)	2,17	6,52	17,39	21,74	4,35	6,52	6,52
Rezidiv							
mit (n=19)	10,53	15,79	15,79	15,79	10,53	5,26	15,79
ohne (n=87)	10,34	11,49	13,79	31,03	3,45	6,90	2,30
> 3 Wochen prästationär							
mit (n=39)	2,56	10,26	20,51	20,51	12,82	5,13	10,26
ohne (n=69)	14,49	13,04	14,49	31,88	0,00	7,25	2,90

Tabelle 8 Allgemeine Begleitsymptome der LcV in den Subgruppen

3.2.5.3. Diabetes mellitus

Allgemein wurde im Rahmen der Analyse ein besonders hoher Anteil an Diabetikern in der untersuchten Patientengruppe festgestellt. 31,48% aller Patienten mit LcV litten an Diabetes mellitus. 2,78% der Patienten waren an Typ I-Diabetes erkrankt, 28,70% an Typ-II-Diabetes.

Bei der Beurteilung der Häufigkeiten eines Diabetes mellitus in den einzelnen Subgruppen fielen folgende Verteilungen auf (siehe Abbildung 6): Bei Patienten mit nekrotisierender Vaskulitis (52,38%) sowie bei Patienten mit Nierenbeteiligung (47,22%) wurde deutlich häufiger ein Diabetes mellitus als Nebendiagnose verzeichnet. Zwischen Patienten mit nekrotisierender Vaskulitis und Patienten mit mildem

Hautbefall waren die Unterschiede in den Häufigkeiten, an Diabetes mellitus zu leiden, hoch signifikant ($p=0,0001$).

Auch Patienten mit Nierenbeteiligung waren signifikant häufiger ($p=0,016$) an Diabetes mellitus erkrankt. Bei Patienten mit längerem prä- und poststationärem Verlauf wurde ein Diabetes mellitus als Begleiterkrankung weniger häufig beobachtet. 21,05% der Patienten mit Rezidiv und 28,21% der Patienten mit einem prästationären Verlauf über drei Wochen litten an Diabetes mellitus. Folglich scheinen Patienten mit akutem und schwerwiegendem Krankheitsverlauf häufiger zusätzlich an Diabetes mellitus erkrankt zu sein.

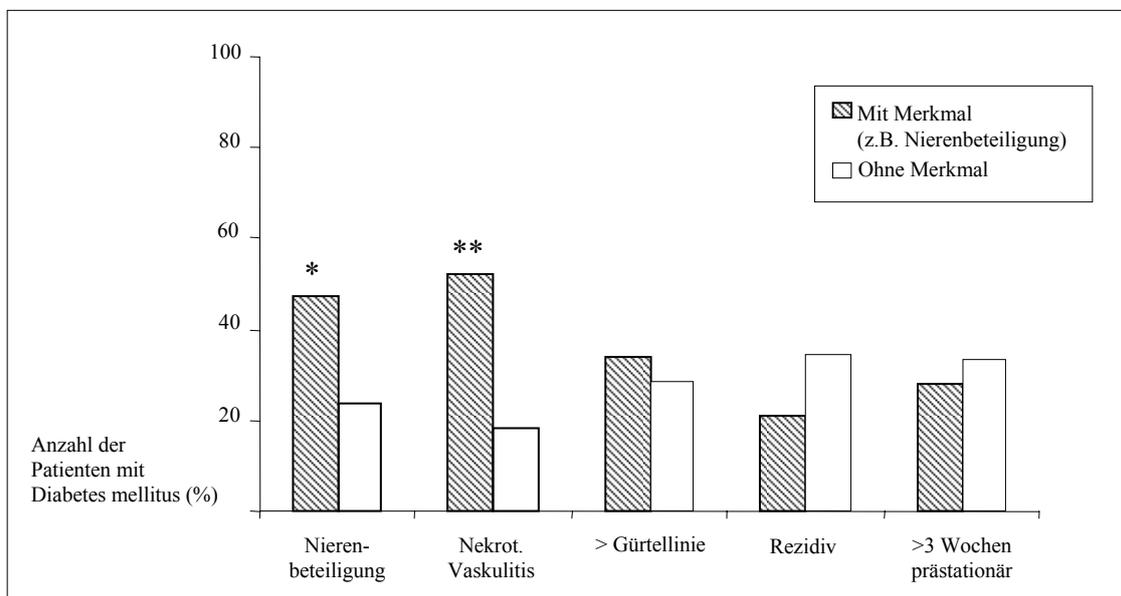


Abbildung 6 Häufigkeiten von Diabetes mellitus als Begleiterkrankung in den Subgruppen

- * Patienten mit Nierenbeteiligung litten signifikant häufiger an Diabetes mellitus ($p=0,016$).
- ** Patienten mit hämorrhagisch-nekrotisierender Vaskulitis waren hoch signifikant häufiger an Diabetes mellitus erkrankt ($p=0,0001$).

3.2.5.4. Arterielle Hypertonie

Eine große Anzahl der untersuchten Patienten (68,52%) litt an arterieller Hypertonie. Bei der Untersuchung der Subgruppen wurden in allen Gruppierungen ähnliche Anzahlen an Patienten mit arterieller Hypertonie festgestellt. So wurden keine

besonderen Häufigkeiten beobachtet, die auf eventuelle Zusammenhänge zwischen Dauer, Schweregrad, Lokalisation und Ausprägung der Vaskulitis und der Begleiterkrankung arterielle Hypertonie hinweisen können.

3.3. Labor-Diagnostik

Im Rahmen dieser Studie wurden folgende Laborbefunde auf eventuelle Zusammenhänge mit dem Krankheitsverlauf oder der Ursachenfindung hin untersucht: Differentialblutbild, C-Reaktives Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Laktatdehydrogenase (LDH), Transaminasen, Serumelektrophorese, Immunglobuline, Rheumafaktor, Kälte-Agglutinine, Kryoglobuline, Komplementfaktoren C3/C4, AntiDNase B (ADB), Antistreptolysin (ASL), Treponema-pallidum-Partikel-Agglutination (TPPA), Thyreotropin (TSH), virologische Serologie, bakteriologische Serologie. Die Auswertungen von Hämocult und Nierenfunktions-Diagnostik (Kreatinin im Serum, Kreatinin-Clearance, Protein im 24h-Urin, U-Status, Akantozysten im Urin-Sediment) werden unter 3.6. im Abschnitt gastrointestinale und Nierenbeteiligung der LcV beschrieben.

3.3.1. Blutbild

3.3.1.1. Hämoglobin und Thrombozyten

Bei der Analyse der Blutbildveränderungen bei Patienten mit LcV konnten bei Erythrozyten und Thrombozyten wenige Auffälligkeiten festgestellt werden. 91,7% der untersuchten Patienten mit LcV zeigten geschlechtsspezifisch normwertige Hämoglobin-Werte. Die Normwerte lagen für männliche Patienten zwischen 13,5-17 g/dl, für weibliche Patienten zwischen 12-16 g/dl. 7,4% aller Patienten litten an einer Anämie (Hämoglobinwert < 10 g/dl). 1 Patient fiel mit einer starken Hämoglobin-Erhöhung auf (>17 g/dl), die einen ersten Hinweis auf eine Polyzythemia vera erbrachte.

Bei 3 Patienten wurde eine massive Thrombozytose (>450.000/ μ l) festgestellt. Einer dieser Patienten litt unter essentieller Thrombozythämie, ein weiterer war an einem myelodysplastischem Syndrom (MDS) erkrankt. Bei dem dritten Patient trat die

Thrombozytose reaktiv im Rahmen einer chronischen Hepatitis C auf. Thrombozytopenien ($<100.000/\mu\text{l}$) traten bei den untersuchten Patienten nicht auf, so dass eine thrombozytopenische Purpura als Differentialdiagnose zur LcV ausgeschlossen werden konnte.

3.3.1.2. Leukozyten

55,6% der Patienten zeigten normwertige Leukozytenzahlen zwischen 4.000-10.000/ μl . Am häufigsten konnte bei 39,8% eine mäßige Leukozytose mit 10.000-20.000 Leukozyten/ μl festgestellt werden. 1,8% der Patienten (n=2) wiesen eine massive Leukozytose von über 20.000 Leukozyten/ μl auf. Einer dieser Patienten litt an einem myeloproliferativen Syndrom. Bei einer weiteren Patientin wurden mehrere Infektherde gefunden, sie litt zudem an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Eine leichte Leukopenie von unter 4.000 Leukozyten/ μl trat bei 2,8% (n=3) der Patienten auf. Hier waren hauptsächlich hämato-onkologische Grunderkrankungen ursächlich.

Im Differential-Blutbild konnte man bei 35,1% der Patienten eine Linksverschiebung nachweisen. Bei 20,4% der Patienten lag der Gesamtanteil der neutrophilen Granulozyten bei über 80%, bei 4,5% der Untersuchten wurde ein Häufung der neutrophilen Granulozyten von über 90% gemessen. 7,41% der Patienten zeigten überwiegend Lymphozyten im Differential-Blutbild. Bei 2,78% waren eosinophile Granulozyten bestimmend.

3.3.2. C-reaktives Protein / Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) / LDH / Transaminasen

Laborchemisch ließ sich in 40,7% der Fälle (n=44) eine leichte Erhöhung des CRP nachweisen (0,5-5 mg/dl). 17,6% der Patienten zeigten eine mittlere CRP-Erhöhung zwischen 5 und 15 mg/dl. Eine kleinere Anzahl der Patienten (9,3%) fiel mit einer deutlichen Erhöhung des CRP von über 15 mg/dl auf. Bei 32,4% war der Entzündungsmarker normwertig und lag unter 0,5 mg/dl.

BSG-Werte konnten nur von einer geringen Anzahl (n=15) an Patienten ausgewertet werden, da die Bestimmungen der Blutsenkungsgeschwindigkeit in der Universitätsklinik Würzburg nicht zentral erfasst wurden. Unter diesen Patienten

waren neun Patienten mit einer BSG von über 30 mm/h aufgefallen, bei drei weiteren Patienten wurde eine stark erhöhte BSG von über 60 mm/h gemessen.

76,9% der Patienten zeigten eine normwertige LDH (<250 U/l). Bei 17,6% war die LDH leicht erhöht und lag zwischen 250-300 U/l, bei 5,6% wurden Werte über 300 U/l gemessen.

Transaminasen (GOT, GPT, γ -GT) waren bei 83,3% der untersuchten Patienten normwertig. 14,8% der Patienten zeigten erhöhte Leberwerte zwischen 100-150 U/l. Zwei Patienten waren mit hohen Leberwertveränderungen von >150 U/l aufgefallen. Zusammenhänge mit einer aktiven oder chronischen Hepatitis-Erkrankung ergaben sich jedoch in diesen Fällen nicht.

3.3.3. Blutbildveränderungen und Entzündungsmarker in den Subgruppen

Häufigkeiten von Blutbildveränderungen und einer CRP-Erhöhung von über 5 mg/dl wurden in den einzelnen Subgruppen auf Auffälligkeiten hin untersucht. Ein niedriger Hämoglobinwert war leicht häufiger bei akuten Verläufen der LcV zu beobachten. Besonders fiel dies bei Patienten (11,29%) mit disseminierten Hautveränderungen auf, allerdings nicht signifikant. Eine Leukozytose wurde vermehrt bei Patienten mit Beteiligung der Nieren (52,78%) und bei hämorrhagisch-nekrotisierendem Verlauf (54,76%) beobachtet. Akute Verläufe schienen auch eine deutlichere Neutrophilie im Differentialblutbild zu zeigen (47,22% bei Patienten mit Nierenbeteiligung, 45,24% bei Patienten mit nekrotisierender Vaskulitis). Erhöhte CRP-Werte traten außerdem häufiger bei Patienten mit schwerwiegendem, akutem Verlauf der LcV auf. 33,33% der Patienten mit renaler Mitbeteiligung, wie auch 35,71% der Patienten mit schwerwiegendem Hautbefund wiesen Erhöhungen des CRP von über 5 mg/dl auf. Signifikante Zusammenhänge ließen sich jedoch zwischen erhöhten Entzündungsparametern und einem akutem Verlauf der LcV nicht zeigen.

	Hb < 10 mg/ml (%)	Leukozyten > 10.000 (%)	Diff.-BB: neutrophil (%)	C-reaktives Protein (%)
allgemein (n=108)	7,41	41,67	35,19	26,85
Nierenbeteiligung				
mit (n=36)	8,33	52,78	47,22	33,33
ohne (n=72)	6,94	36,11	29,17	23,61
Nekrotisierende Vaskulitis				
mit (n=42)	7,14	54,76	45,24	35,71
ohne (n=66)	7,58	33,33	28,79	21,21
> Gürtellinie				
mit (n=62)	11,29	40,32	33,87	27,42
ohne (n=44)	2,17	43,48	36,96	26,09
Rezidiv				
mit (n=19)	5,26	42,11	21,05	15,79
ohne (n=87)	8,05	41,38	37,93	29,89
> 3 Wochen prästationär				
mit (n=39)	5,13	38,46	33,33	20,51
ohne (n=69)	8,70	43,48	36,23	30,43

Tabelle 9 Häufigkeiten von Blutbildveränderungen und Entzündungsmarkern in den Subgruppen

3.3.4. Serumelektrophorese und Immunglobuline im Serum

Bei einigen Patienten (n=5) konnte in der Serumelektrophorese zunächst eine Gammopathie nachgewiesen werden. Durch weitere Immunfixation sowie einer Korrelation mit der Erhöhung von Immunglobulinen im Serum und einer anschließenden Knochenmarkspunktion konnte bei diesen Patienten eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) nachgewiesen werden. Zwei der Patienten, bei denen ein MGUS diagnostiziert werden konnte, wiesen eine IgG-Erhöhung auf. Bei zwei weiteren Patienten fiel eine Erhöhung des IgA auf. IgM war bei einem Patienten mit MGUS erhöht, der zudem an einem MALT-Lymphom erkrankt war.

Bei der Analyse der Immunglobuline im Serum wiesen 89,8% aller untersuchten Patienten normwertige IgG-Werte zwischen 690-1600 mg/dl auf, bei 7,4% war eine Erhöhung festzustellen. Ein Patient fiel mit erniedrigtem IgG auf.

IgM war bei 90,7% der Patienten normwertig (Referenzbereich: 34-210 mg/dl), 3,7% der Patienten zeigten ein erhöhtes IgM, 3,7% erniedrigte IgM-Werte.

Immunglobuline der Klasse A waren in 74,1% der Fälle normwertig (Referenzbereich: 88-410 mg/dl), 25% wiesen erhöhte IgA-Werte auf, ein Patient zeigte erniedrigte IgA-Werte. Bei der Analyse der Subgruppen auf Korrelationen zwischen einer IgA-Erhöhung im Serum und einem schwerwiegenden Krankheitsverlauf zeigten sich folgende Auffälligkeiten. Bei 38,89% der Patienten mit renaler Manifestation der LcV fiel diese Immunglobulin-Erhöhung auf, vergleichend hierzu bei Patienten ohne Nierenbeteiligung in nur 15,28% der Fälle. Dieser Unterschied der Häufigkeiten war im χ^2 -Test signifikant ($p=0,008$). Auch bei Patienten mit nekrotisierender Vaskulitis war das Serum-IgA in 38,10% der Fälle erhöht, wohingegen Patienten mit milderer Hautsymptomatik nur in 13,64% der Fälle erhöhte IgA-Werte aufwiesen. Auch diese Unterschiede zeigten sich im χ^2 -Test als signifikant ($p=0,005$).

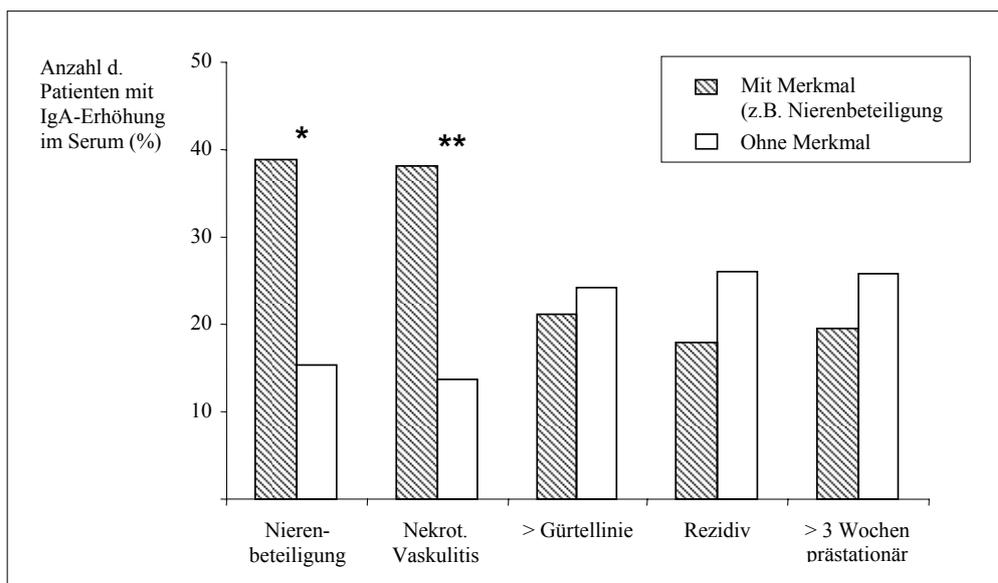


Abbildung 7 Häufigkeiten einer IgA-Erhöhung im Serum in den Subgruppen

* Patienten mit Nierenbeteiligung zeigten signifikant häufiger eine IgA-Erhöhung im Serum ($p=0,008$).

** Bei Patienten mit hämorrhagisch-nekrotisierender Vaskulitis war signifikant häufiger IgA im Serum erhöht ($p=0,005$).

3.3.5. Komplementfaktoren C3, C4

Bei 89,8% der untersuchten Patienten lagen die Werte für C3 und C4 im Normbereich (Referenzbereich: 0,9-1,8 g/l), 5,6% der Patienten zeigten eine Erhöhung des Komplementfaktors C3, lediglich 3,7% (n=4) fielen durch eine Erniedrigung des C3 auf.

Ebenso wurden bei 90,7% der Patienten unauffällige C4-Werte beobachtet (Referenzbereich: 0,1-0,4 g/l). Bei 4,6% wurden erhöhte Werte festgestellt, 3,7% (n=4) der Patienten zeigten erniedrigte C4-Werte. Eine der Patienten mit C3/C4-Erniedrigung litt an einem systemischen Lupus erythematodes, bei allen weiteren drei Patienten blieben Auslöser für die Entstehung der Vaskulitis unklar.

3.3.6. Rheumafaktor, Kryoglobuline, Kälteantikörper, Antinukleäre Antikörper (ANA)

Der Rheumafaktor (RF) ist ein Autoantikörper gegen das Fc-Fragment des Immunglobulin G. Routinemäßig wird RF vom IgM-Typ nachgewiesen. Durch die Bindung des Rheumafaktors können die so entstandenen Immunkomplexe eine kritische Größe erreichen und ausfallen. Sie können somit auch die Entwicklung einer LcV mit hervorrufen. Der Nachweis von Rheumafaktoren ist nicht spezifisch für die rheumatoide Arthritis. 5% aller Gesunden und 10% aller Menschen im Alter über 60 Jahren weisen niedrigtitrige Rheumafaktoren auf. 50% der Patienten mit Sjögren-Syndrom, aber auch bei anderen Kollagenosen sowie bei Hepatitis C und anderen chronischen Infektionskrankheiten kann ein erhöhter Rheumafaktor nachgewiesen werden. Bei dieser Analyse war in 91,67% der Fälle der Rheumafaktor negativ. Bei 8,33% konnte ein erhöhter Rheumafaktor nachgewiesen werden.

Kälteagglutinine sind komplementaktivierende, bei 0-5°C stark agglutinierende Auto-Antikörper. Niedrigtitrige Kälteagglutinine sind nicht als pathologisch zu werten. Die klinische Relevanz der Antikörper ist nicht primär vom Titer abhängig, sondern von ihrer Avidität bei ca. 30°C, was der Temperatur der Akren bei normalen Außentemperaturen entspricht sowie der Stärke der ausgelösten Komplementaktivierung. Man unterscheidet zwischen einem akuten und chronischen Kälteagglutinin-Syndrom. Bei der akuten Form treten polyklonale IgM-Antikörper vom anti-I-Typ, gemeinsam mit leichter Anämie und intravasale Hämolyse auf. Diese Form

kann nach respiratorischen Infekten auftreten und heilt meist spontan innerhalb von 3-4 Wochen ab. Das chronische Kälteagglutinin-Syndrom ist durch monoklonale IgM-Antikörper vom anti-i-Typ gekennzeichnet. Mononukleose oder maligne Lymphome sind häufiger Ursache dieser Antikörperbildung. In dieser Studie wurden bei 3,70% (n=4) Kälte-Agglutinine nachgewiesen. Zwei Patienten mit erhöhten Kälteagglutininen hatten im Vorfeld einen respiratorischen Infekt mit Mykoplasmen gelitten, ein weiterer Patient war einige Wochen zuvor durch Chlamydia pneumoniae erkrankt. Bei einem weiteren Patienten konnte keine Ursache im Vorfeld der LcV gefunden werden, die die Bildung von Kälteagglutininen erklärt hätte.

Kryoglobuline sind bei Kälte präzipitierende Immunglobulinkomplexe, meist IgM-IgG-Komplexe (wobei monoklonales IgM als Autoantikörper mit polyklonalem IgG reagiert). Es erfolgt eine Polymerbildung von monoklonalen oder polyklonalen Kryoglobulinen bei niedrigen Temperaturen, die zu Raynaud-artigen akralen Durchblutungsstörungen führen können. Kryoglobuline verursachen oft zusätzlich einen positiven Rheumafaktor-Nachweis. Charakteristischerweise sind Kryoglobuline häufig mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion oder hämatoonkologischen Erkrankung assoziiert. In dieser Studie fielen drei Patienten (2,78%) mit Kryoglobulinen auf. Einer der Patienten war an einem MALT-Lymphom erkrankt, ein weiterer Patient litt an einem myelodysplastischen Syndrom. Bei der dritten Patientin war im Vorfeld eine CMV-Infektion aufgetreten.

Alle Patienten dieser Studie wurden auf Antinukleäre Antikörper (ANA) anhand eines Hep2-Zell Tests untersucht. Wenn die Nachweisgrenze von 1:160 überschritten wurde, wurden ANAs als positiv gewertet. 9,26% der Patienten fielen mit positiven ANA auf. Diese Patienten zeigten am häufigsten geflecktes Muster (53,13%).

3.3.7. Autoimmun-Diagnostik und Komplement in den Subgruppen

In den Subgruppen scheinen Rheumafaktor, Kryoglobuline, Kälteagglutinine wie auch C3/C4-Erniedrigungen häufiger bei Patienten mit längerem Krankheitsverlauf aufzutreten. In der Patientengruppe mit Rezidiv trat ein positiver Rheumafaktor bei 15,79% der Patienten auf; Kryoglobuline wurden bei 10,53% der Patienten gemessen. Im Vergleich wurden Kryoglobuline nur bei Patienten 2,78% mit Nierenbeteiligung nachgewiesen. Erniedrigte C3/C4-Werte fand man bei 15,79% der Patienten mit Rezidiv und bei 7,69% der Patienten mit über 3 wöchigem prästationärem Verlauf. Bei Patienten mit Nierenbeteiligung oder nekrotisierender Vaskulitis konnten hingegen bei keinem Patienten eine Komplementerniedrigung nachgewiesen werden. ANA-Erhöhungen wurden eher unspezifisch mit ähnlich verteilten Häufigkeiten in allen Patienten-Gruppen beobachtet.

	Rheumafaktor (%)	Kryoglobuline (%)	Kälte-Agglutinine (%)	C3/C4 (%)	ANA > 1:160 (%)
allgemein (n=108)	8,33 (9)	2,78 (3)	3,70 (4)	3,70 (4)	9,26 (10)
Nierenbeteiligung					
mit (n=36)	8,33	2,78	0,00	0,00	11,11
ohne (n=72)	8,33	2,78	5,56	5,56	8,33
Nekrotisierende Vaskulitis					
mit (n=42)	7,14	2,38	2,38	0,00	11,90
ohne (n=66)	9,09	3,03	4,55	6,06	7,58
> Gürtellinie					
mit (n=62)	8,06	0,00	6,45	4,84	9,68
ohne (n=46)	8,70	6,25	0,00	2,17	8,70
Rezidiv					
mit (n=19)	15,79	10,53	5,26	15,79	10,53
ohne (n=87)	6,90	1,15	3,45	1,15	9,20
> 3 Wochen prästationär					
mit (n=39)	15,38	7,69	2,56	7,69	12,82
ohne (n=69)	4,35	0,00	4,35	1,45	7,25

Tabelle 10 Häufigkeiten von Rheumafaktor, Kryoglobulinen, Kälteagglutininen, C3/C4 und Antinukleärer Antikörper (ANA) in den Subgruppen

3.3.8. Gerinnungsanalysen

Bei der Auswertung der Laborwerte der Blutgerinnung waren keine pathologischen Veränderungen festzustellen. Lediglich 9,26% der Patienten zeigten unter Marcumar-Einnahme oder Heparin-Gabe eine verlängerte PTT und einen erniedrigten Quick-Wert.

3.3.9. TSH, ADB/ASL, TPPA

TSH war bei 3,70% der Patienten erhöht. 3 Patienten (2,78%) wiesen Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase auf, sie waren an einer Hashimoto-Thyreoiditis erkrankt.

Anti-DNAse B (ADB), spezifisch bei Hautinfekten, die durch β -hämolyisierende Streptokokken verursacht sind, und Antistreptolysin (ASL), vorzugsweise bei oropharyngealen Streptokokkeninfektionen nachweisbar, wiesen im untersuchten Patientenkollektiv kaum erhöhte Werte auf. Lediglich 10,19% der Patienten fielen mit einem erhöhten ASL-Titer auf. Bei 4,63% der Patienten wurde ein erhöhter ADB-Wert gemessen, obwohl in 27,8% der Fälle anamnestisch respiratorische Infekte und bei 15,9% der Patienten Hautinfektionen nachgewiesen wurden.

Bei keinem der 108 untersuchten Patienten wurde ein positiver TPPA-Test festgestellt, mit dem eine abgelaufene oder aktive Syphilis-Infektion nachgewiesen worden wäre.

3.3.10. Virologische Diagnostik

Bei Patienten mit respiratorischem oder gastrointestinalem Infekt in der Anamnese wurde nach folgenden möglichen viralen Auslösern serologisch untersucht: Parvovirus B19, Coxsackievirus A/B, Adenovirus, Enterovirus, ECHO-Virus, CMV-Virus, EBV-Virus, Influenzavirus A.

Bei lediglich 4,63% der Patienten konnte serologisch ein viraler Infekt als Ursache festgestellt werden. 2 Patienten zeigten serologisch eine Parvo B19-Infektion (1,85%), 1 Patient litt an einer Enteroviren-Infektion, ein weiterer Patient war im Vorfeld der LcV an Influenza A erkrankt, bei einer Patientin konnte eine akute CMV-Infektion nachgewiesen werden.

Zudem wurde bei allen Patienten eine Hepatitis B/C-Diagnostik durchgeführt. Bei einem Patienten wurde eine aktive Hepatitis C Infektion festgestellt, eine Patientin litt an einer aktiven Hepatitis B. Bei 5 Patienten (4,63%) wurde eine abgelaufene Hepatitis B festgestellt.

3.3.11 Bakteriologische Diagnostik

Bei anamnestischem und klinischem Verdacht wurde auf folgende bakterielle Infekte hin serologisch untersucht: Yersinien, Salmonellen, Shigellen, Mykoplasmen, Chlamydia pneumoniae.

Am häufigsten wurden Yersinien-Infektionen entdeckt (n=5; 4,36%). Bei 5 Patienten (4,36%) war ein respiratorischer Infekt mit Mykoplasmen erst kürzlich abgelaufen, bei 4 weiteren Patienten (3,70%) wurden IgM-Antikörper gegen Chlamydia pneumoniae nachgewiesen. Ein Patient litt an einer Infektion mit Salmonellen.

Insgesamt wurde jedoch nur bei 13,89 % aller Patienten serologisch ein konkreter Nachweis einer aktuell bestehenden oder kürzlich zuückliegenden Infektion erbracht.

3.4. Histologie & direkte Immunfluoreszenz

3.4.1. Histologie

Bei klinischem Verdacht auf eine Vaskulitis sichert eine Biopsie die Diagnose und ist der Goldstandard in der Diagnostik. Der optimale Zeitpunkt zur Durchführung der Hautbiopsie liegt zwischen 24 und 48 Stunden nach Auftreten einer Läsion. Bei allen untersuchten Patienten erfolgte eine histologische Untersuchung einer Hautbiopsie, die eindeutig die Diagnose einer leukozytoklastischen Vaskulitis zuließ. Histopathologische Kriterien zur Diagnosestellung waren: perivaskuläre Infiltrate von neutrophilen Granulozyten, neutrophile Kerntrümmer sowie Erythrozytenextravasate und Nachweis von Fibrinablagerungen an den Gefäßwänden.

3.4.2. Direkte Immunfluoreszenz (DIF)

In der direkten Immunfluoreszenz lassen sich bei den Immunkomplexvaskulitiden typischerweise Präzipitationen von IgG, IgM, IgA und Komplementfaktoren an den entzündeten dermalen Blutgefäßen sichtbar machen (Hertl, 1998).

In dieser Studie lag eine direkte Immunfluoreszenzuntersuchung bei 96,3% der Patienten vor. In 20,1% der Fälle konnten keine Ablagerungen nachgewiesen werden.

Isolierte Fibrinogenablagerungen konnten bei 24,1% der Patienten gefunden werden. Bei 45,37% aller untersuchten Patienten wurde C3 nachgewiesen. 25,0% aller Patienten zeigten IgA-Ablagerungen, die häufig zeitgleich mit IgG- oder IgM-Ablagerungen gefunden wurden. Bei vielen Patienten konnten IgG- (31,48%) und IgM-Ablagerungen (36,11%) gesehen werden. In 4,63% der Fälle waren reine IgA-Ablagerungen sichtbar.

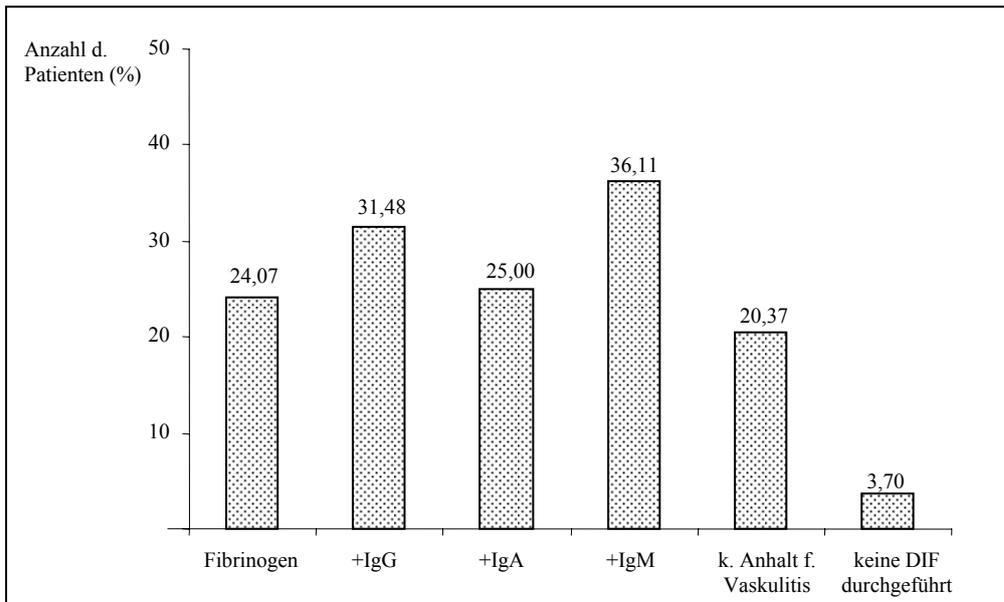


Abbildung 8 Direkte Immunfluoreszenz

In der Literatur wurden mehrfach Zusammenhänge zwischen IgA-Ablagerungen in der DIF und einem allgemein schwerwiegenden Verlauf einer LcV diskutiert. Daher wurden in Abbildung 7 verschiedene Verläufe der LcV mit IgA-Nachweis in der DIF sowie einer IgA-Erhöhung im Serum korreliert. Sowohl Serum-IgA wie auch IgA-Ablagerungen in der DIF traten häufiger bei Patienten mit Nierenbeteiligung wie auch bei Patienten mit nekrotisierender Vaskulitis auf. 27,78% der Patienten mit Nierenbeteiligung wiesen IgA-Ablagerungen in der DIF auf, jedoch waren die Unterschiede zu Patienten ohne Nierenbeteiligung (23,61%) gering und somit nicht signifikant ($p=1,0$). Bei 35,71% der Patienten mit nekrotisierender Vaskulitis waren IgA-Präzipitate in der DIF nachweisbar. Hier ergab sich zwar ein deutlicherer Unterschied zu Patienten mit milder Hautbeteiligung (18,18%), jedoch war dieser ebenso nicht signifikant ($p=0,105$). Bei reinen IgA-Ablagerungen war ebenfalls kein

klarer Zusammenhang zwischen akutem Verlauf der LcV und den Ablagerungen der Immunkomplexe in der DIF zu beobachten.

Als eindeutiger Hinweis auf einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf zeigte sich jedoch eine Erhöhung des IgA im Serum bei Patienten mit renaler Manifestation ($p=0,008$) und bei Patienten mit hämorrhagisch-nekrotisierender Vaskulitis ($p=0,005$).

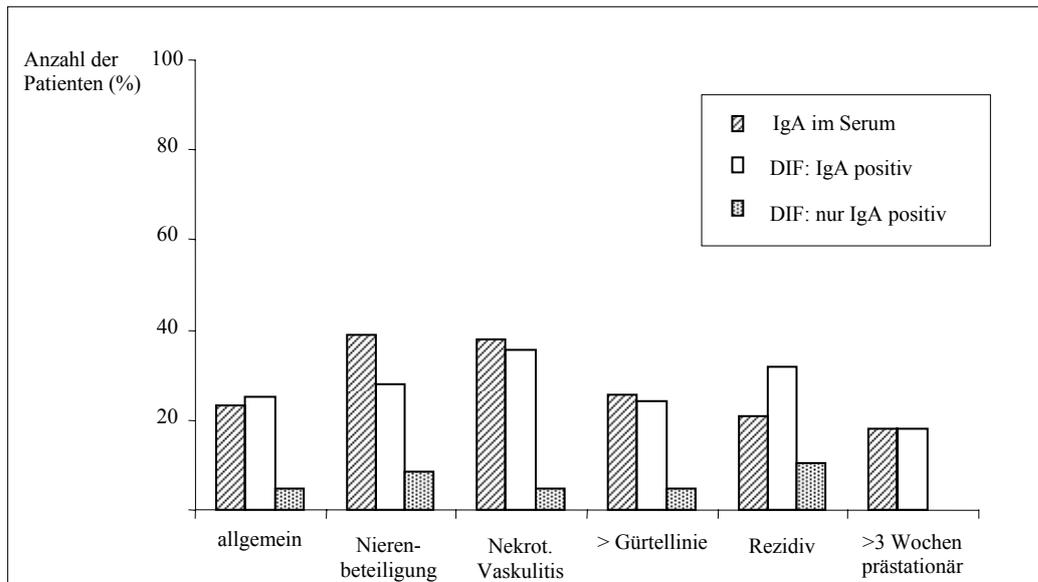


Abbildung 9 Häufigkeiten von IgA-Nachweis in direkter Immunfluoreszenz und IgA-Erhöhung im Serum in den verschiedenen Subgruppen

3.5. Auslöser der leukozytoklastischen Vaskulitis

Als auslösende Faktoren einer LcV kommen in dieser Studie in erster Linie virale und bakterielle Antigene in Frage. Seltener sind Medikamente, Kollagenosen oder Tumoren für die Entwicklung einer LcV mitverantwortlich zu machen. Da bei einigen Patienten mehrere mögliche auslösende Faktoren in Frage kamen, sind Mehrfachnennungen pro Patient berücksichtigt.

	Häufigkeiten (%)	Anzahl (n=120)
Infekte	68,3	82
Maligne Erkrankungen	6,7	8
Kollagenosen	5,8	7
Medikamente	6,7	8
unklar	12,5	15

Tabelle 11 Häufigste auslösende Faktoren der LcV (Mehrfachnennungen möglich; n=120)

In 68,3% der Fälle wurden Infekte im Zusammenhang mit der Entwicklung einer LcV gefunden. Bei jeweils unter 10% der Patienten schienen maligne Erkrankungen, Kollagenosen oder eingenommene Medikamente ursächlich an der Entstehung der LcV beteiligt zu sein. In 12,5% der Fälle konnte trotz intensiver Fokus-Suche und ausgedehnter Labordiagnostik keine Ursache als Auslöser der LcV gefunden werden.

3.5.1. Infekte

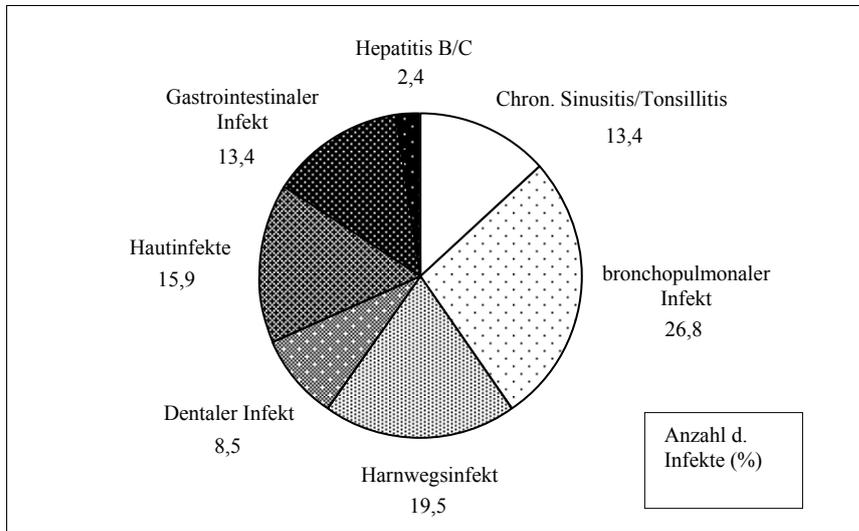


Abbildung 10 Häufigkeiten der Infektionsherde (Mehrfachnennungen möglich; n=82)

Unter den möglichen infektiösen Ursachen stehen Infekte des oberen Respirationstraktes an erster Stelle (26,8%). Als zweithäufigste Auslöser der LcV wurden Harnwegsinfekte (19,5%) gefunden. Auch Infekte der Haut (15,9%) unterschiedlicher Genese spielten eine wichtige Rolle. Klinisch fokalverdächtige Herde im HNO-Bereich wurden bei 13,4% der Patienten entdeckt. 8,5% der Patienten wiesen Infektherde im Mund- und Kieferbereich auf. Aktive Hepatitis B oder C Infektionen wurden nur bei jeweils einem Patienten diagnostiziert. In Fällen, in denen mehrere Foci als Auslöser der LcV in Frage kamen, wurden alle angegebenen Foci berücksichtigt.

3.5.2. Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises

Im Rahmen von Systemerkrankungen wie Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis, M. Wegener, Churg-Strauss-Disease, Morbus Behcet, Mixed Connected Tissue Disease oder Sjögren-Syndrom kann eine leukozytoklastische Vaskulitis auftreten.

In dieser Studie wurde bei 7 Patienten eine rheumatische Erkrankung als möglicher Auslöser der LcV identifiziert. Zwei Patientinnen waren bereits in der Vorgeschichte an systemischem Lupus erythematodes erkrankt, bei einer weiteren Patientin wurde die Verdachtsdiagnose eines Lupus erythematodes im Rahmen der Durchuntersuchung bei Ausbruch der LcV gestellt. An rheumatoider Arthritis litten zwei weitere Patientinnen; eine Mischkollagenose war bei einer Patientin bekannt.

Patienten-Nr.	Alter (J)	Geschlecht (f/m)	Erkrankung des rheumatischen Formenkreises	Nekrot. Vaskulitis	Nierenbeteiligung	>Gürtellinie	Prästat >3 Wochen	Rezidiv	Steroidtherapie
20	71	f	Lupus erythematodes (LE)	-	-	x	x	-	-
29	75	f	rheumat. Arthritis, Autoimmun-Thyreoiditis	-	-	-	-	x	-
40	25	f	Systemischer LE Autoimmun-Thyreoiditis	x	-	x	x	-	x
42	27	f	Chron. entzündliche Darmerkrankung	-	-	x	-	-	x
75	70	f	Chron. Polyarthritits	x	-	-	-	-	x
103	49	f	Systemischer LE	-	-	x	-	-	x
106	70	f	Mixed Connective Tissue Disease	-	x	x	x	-	-
~ 55,2				2 (28,6)	1 (14,2)	5 (71,4)	3 (42,8)	1 (14,2)	4 (57,1)

Tabelle 12 Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (n=7) und deren Häufigkeiten in den Subgruppen (%)

In der Patientengruppe mit einer rheumatischen Erkrankung als möglichem Auslöser der LcV waren alle Patienten weiblich. Das Durchschnittsalter von 55,2 Jahren war unter den Patienten mit Kollagenose am niedrigsten. Häufiger trat bei diesen Patienten eine Urtikaria-Vaskulitis (n=3) auf sowie auch ein generalisiertes Verteilungsmuster der Hautläsionen (n=5). Arthralgien (n=5) waren ein häufiges Begleitsymptom bei diesen Patienten. Antikörper gegen Thyreoperoxidase waren bei 2 Patientinnen positiv. Antinukleäre Antikörper mit einem Titer von 1:320/640 wurden bei 3 Patientinnen

festgestellt. Eine Nierenbeteiligung trat in dieser Patientengruppe lediglich in einem Fall auf.

3.5.3. Maligne Erkrankungen

Patienten-Nr.	Alter (J)	Geschlecht (f/m)	Maligne Erkrankung	Nekrot. Vaskulitis	Nierenbeteiligung	>Gürtellinie	Prästat >3 Wochen	Rezidiv	Steroidtherapie
14	59	f	Myeloproliferatives Syndrom /Essentielle Thrombozytämie	-	-	-	-	-	-
28	67	m	Maligne Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)	x	-	-	-	-	x
51	71	m	Myelodysplastisches Syndrom (MDS)	x	x	-	-	-	-
53	79	f	MDS	-	-	x	-	-	-
64	64	f	MGUS	-	-	x	x	x	x
68	65	f	MGUS	x	-	-	-	-	-
83	62	f	MGUS /MALT-Lymphom	-	-	-	x	x	-
95	72	f	Polycythaemia vera	-	-	x	x	x	-
98	81	f	MGUS	-	-	x	x	x	-
~ 68,9		1:3,5		3 (33,3)	1 (11,1)	4 (44,4)	4 (44,4)	4 (44,4)	2 (2,22)

Tabelle 13 Patienten mit malignen Erkrankungen (n=9) und deren Häufigkeiten in den Subgruppen (%)

Bei neun Patienten dieser Studie wurden maligne Erkrankungen identifiziert, die für die Entstehung der LcV ursächlich sein könnten. Patienten mit einer malignen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) wurden in diese Wertung auch aufgenommen, da sich im Verlauf dieses Befundes in über 20% der Fälle ein multiples Myelom entwickeln kann. Zudem haben einige Studien gezeigt, dass eine LcV der Manifestation einer malignen Erkrankung um Monate voraus gehen kann (Bachmeyer, 2005; Fain, 2007).

Laborchemisch fiel bei den Patienten mit maligner Grunderkrankung häufiger eine LDH-Erhöhung (n=5) und Blutbildveränderungen auf. Prästationär zeichneten sich diese Patienten besonders durch einen längeren Verlauf der Erkrankung aus (n=4), auch

trat im Rahmen der bestehenden Grunderkrankung ein Rezidiv der LcV häufiger auf (n=4).

3.5.4. Medikamenteninduzierte LcV

Bei acht Patienten konnte in dieser Studie ein Medikament als mögliche Ursache der LcV gefunden werden. Bei vier Patienten handelte es sich um ein Antibiotikum (siehe Tabelle 14), was darauf hinweist, dass auch im Vorfeld der LcV ein Infekt vorlag. Es kann argumentiert werden, dass in dieser Patientengruppe nach Absetzen des potentiell auslösenden Medikamentes keine Rezidive der LcV auftraten und somit eine gewisse Bestätigung für das Medikament als möglichen Auslöser vorliegt. Dennoch könnten Antigene des vorangegangenen Infektes synergistisch gewirkt haben.

Auffällig war, dass eine Nierenbeteiligung in dieser Gruppe häufiger auftrat (n=3). Außerdem waren mehr Männer und Patienten mit Diabetes mellitus als Begleiterkrankung (n=7) sowie Patienten mit einer IgA-Erhöhung im Serum (n=5) in dieser Gruppe vertreten.

Patienten-Nr.	Alter (J)	Geschlecht (f/m)	Medikamente	Nekrot. Vaskulitis	Nierenbeteiligung	>Gürtellinie	Prästat. >3 Wochen	Rezidiv	Steroidtherapie
1	70	f	Ciprofloxacin	x	-	x	-	-	x
4	63	f	Influenza-A Schutzimpfung	-	-	-	x	-	x
11	84	m	Penicillin	-	x	-	-	-	-
19	77	f	Clonidin	-	x	-	x	-	-
52	50	m	Fluvastatin	x	-	x	-	-	-
65	75	m	Clindamycin, Piperacillin	x	-	x	-	-	-
93	54	m	Co-Trimoxazol	x	x	x	-	-	x
101	64	m	Triamteren, Hydrochlorothiazid	-	-	-	x	-	-
~ 67,1		1:0,6		4 (50,0)	3 (37,5)	4 (50,0)	3 (37,5)	0 (0,0)	3 (37,5)

Tabelle 14 Patienten mit medikamenteninduzierter LcV (n=8) und deren Häufigkeiten in Subgruppen (%)

3.5.5. Unklare Ursachen

Die Suche nach dem Auslöser einer LcV gestaltet sich mitunter als schwierig und bleibt oft unbefriedigend. Hinzu kommt, dass häufig erst das Zusammenwirken mehrerer Faktoren zur Auslösung einer Vaskulitis führt. Infekte sind oft nicht mehr fassbar, Medikamenteneinnahmen nicht mehr nachvollziehbar. In dieser Studie konnte bei 13,89% aller untersuchten Patienten keine mögliche Ursache für eine LcV gefunden werden.

3.6. Extrakutane Manifestationen der LcV

3.6.1. Nierenbeteiligung

3.6.1.1. Allgemein

Extrakutane Manifestationen der LcV betreffen vor allem Nieren, Magen-Darm-Trakt und Gelenke. 6,48% (n=7) aller Patienten litten unter einer gastrointestinalen Beteiligung. Bei 33,33% (n=36) aller Patienten trat eine renale Manifestation der Vaskulitis auf. 16,67 % (n=6) aller Patienten mit Nierenbeteiligung zeigen auch eine gastrointestinale Beteiligung.

3.6.1.2 Nierenfunktionsdiagnostik

Die Nierenfunktion der Patienten wurde durch Bestimmung mehrerer Parameter im Verlauf der LcV kontrolliert: Kreatinin im Serum, Kreatinin-Clearance, Protein im 24h-Urin, Urin-Status, Erythrozytenmorphologie im Urin-Sediment. Als Beleg für eine Nierenbeteiligung des Patienten galten eine Proteinurie von über 0,3 g/24h und eine Hämaturie mit mehr als 5 Akanthozyten pro Gesichtsfeld im Urin-Sediment. Zudem wurde von einer beeinträchtigten Nierenfunktion ausgegangen, wenn die Kreatininclearance weniger als 60 ml/min betrug und das Serumkreatinin über 1,5 mg/dl gestiegen war.

Als absoluter Beweis einer Nierenbeteiligung ist die Nierenbiopsie zu werten, welche aber nicht bei allen Patienten mit renaler Symptomatik durchgeführt wurde. Bei acht Patienten (7,41%) konnte durch eine Nierenbiopsie eine IgA-Nephritis diagnostiziert werden.

Nierenfunktionsparameter	Anzahl d. Pat. mit Nierenbeteiligung (n=36)	Prozent d. Pat. mit Nierenbeteiligung	Signifikanzen
Proteinurie >0,3 g/24h	12	33,33	p=0,0001
Kreatinin-Clearance im 24h-Urin <60 ml/min	8	22,22	p=0,03
Kreatinin 1,5-3,0 mg/dl	5	13,89	p=0,04
Hämaturie >5 Akanthozyten/Gesichtsfeld	27	75,00	p=0,0001

Tabelle 15 Parameter zur Feststellung einer Nierenbeteiligung

Allgemein fielen 6,48% aller Patienten mit LcV mit einer Kreatinin-Erhöhung von 1,5 mg/dl auf. Bei keinem Patienten wurden Kreatininwerte über 3,0 mg/dl gemessen. 10,19% aller Patienten mit LcV zeigten eine Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min, bei zwei Patienten (1,85%) lag diese sogar unter 30 ml/min. 8,33% aller untersuchten Patienten litten unter einer Proteinurie zwischen 0,3-1,5 g/d. 5 Patienten (4,63%) waren mit einer starken Proteinurie von 1,5-3,0 g/d aufgefallen. Am häufigsten wurde eine Hämaturie in der Nierenfunktionsdiagnostik festgestellt; bei 32,40% aller Patienten ließen sich Akanthozyten im Urin nachweisen.

3.6.2. Gastrointestinale Beteiligung

6,48 % aller Patienten mit LcV wiesen eine gastrointestinale Beteiligung auf. Drei der sieben Patienten (42,8%) litten an Diarrhoe als Begleitsymptom und fünf dieser Patienten (71,4%) gaben abdominale Schmerzen an. Nur ein Patient klagte über Arthralgien, und bei keinem dieser Patienten wurde Fieber festgestellt. IgA im Serum war bei drei dieser Patienten (42,8%) erhöht, in der DIF waren bei zwei Patienten (28,6%) IgA-Ablagerungen zu finden. Bei vier Patienten (57,1%) war das Ergebnis des Hämocult positiv. Zwei Patienten hatten einen prästationären Krankheitsverlauf von über 3 Wochen und einer der Patienten mit gastrointestinaler Manifestation erlitt ein Rezidiv der LcV.

3.6.3. Risikofaktoren für eine systemische Beteiligung

Es wurde im Rahmen dieser Studie festgestellt, dass bestimmte Laborparameter und Begleiterkrankungen der LcV bei Patienten mit systemischer Beteiligung häufiger aufgetreten waren.

Eine Leukozytose wurde bei 52,78% der Patienten mit Nierenbeteiligung festgestellt. Auch konnte man erkennen, dass im Differentialblutbild bei 47,22% dieser Patienten neutrophile Granulozyten dominierten. Eine CRP-Erhöhung über 5 mg/dl wurde bei 33,33 % der Patienten mit systemischer Beteiligung gemessen. Allgemein lässt sich feststellen, dass erhöhte Entzündungsparameter häufiger in dieser Patientengruppe anzutreffen waren. Allerdings waren die Unterschiede zu Patienten ohne Nierenbeteiligung nicht signifikant.

Bei Patienten mit einer IgA-Erhöhung im Serum konnte festgestellt werden, dass diese ein doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung einer Nierenbeteiligung haben wie Patienten mit normwertigen IgA-Werten im Serum.

Diabetes mellitus als Begleiterkrankung konnte als weiterer Risikofaktor für eine renale Manifestation einer LcV identifiziert werden.

Risikofaktor	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall
Diabetes mellitus		
Nicht vorhanden	1	
Vorhanden	1,95	1,17-3,25
IgA-Erhöhung im Serum		
Nicht vorhanden	1	
Vorhanden	2,11	1,28-3,48

Tabelle 16 Risikofaktoren für eine systemische Beteiligung bei der LcV

Das Schätzintervall der in Tabelle 16 zusammengefassten Risikofaktoren überdeckt den Wert 1 nicht. Da ein sehr hohes Konfidenzintervall von $1-\alpha = 0,95$ gewählt wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Inzidenzraten von Patienten mit und ohne diesen Merkmalen verschieden sind.

3.7. Therapie

Allgemein gelten für die Therapie der LcV folgende Grundsätze. An erster Stelle stehen die Identifikation und Elimination der auslösenden Ursache durch Behandlung der

Grunderkrankung (Antibiotika-Therapie, Focussanierung). Bei unkomplizierten Krankheitsverläufen ist häufig eine rein symptomatische Lokalthherapie ausreichend. Wenn Kortikosteroide zum Einsatz kommen, werden diese systemisch gegeben, um den inflammatorischen, gefäßschädigenden Prozess einzudämmen und möglichen systemischen Folgeschäden entgegenzuwirken. In besonders schweren Fällen werden auch Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Cyclophosphamid in die Therapie einbezogen. Immunglobuline, Plasmapherese wie auch die Gabe von Rituximab sind in therapierefraktären Einzelfällen beschrieben.

In dieser Studie erhielten 36,0% der Patienten systemische Kortikosteroide in einer durchschnittlichen Initialdosis von 1mg/kg Körpergewicht (60-100 mg/d). Bei 33,2% der Patienten wurde erfolgreich ausschließlich eine Lokalthherapie ohne Kortikosteroide, Kompression und Bettruhe durchgeführt. 46,4% der Patienten wurden mit Antibiotika behandelt.

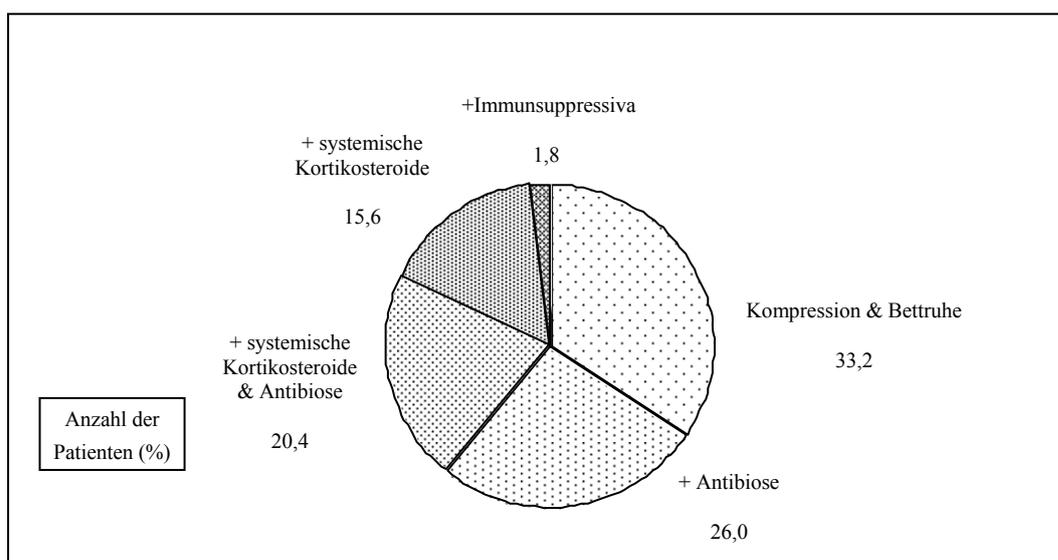


Abbildung 11 Therapie

55,56% der Patienten mit Nierenbeteiligung sowie alle Patienten mit gastro-intestinaler Beteiligung wurden mit systemischen Kortikosteroiden therapiert. Deutlich häufiger waren Kortikosteroide bei Patienten mit Rezidiv (52,63%) als bei Patienten mit einem akuten Krankheitsverlauf (37,93%) eingesetzt. Ebenfalls wurden Patienten mit

generalisierten Hautveränderungen (51,61%) häufiger mit systemischen Steroiden therapiert als solche, die Hautläsionen ausschließlich an den Unterschenkel zeigten (26,09%).

Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt wurden, litten häufiger unter Diarrhoe (20,45%), abdominellen Beschwerden (22,73%) sowie Arthralgien (20,45%). Entzündungsparameter wie CRP-Erhöhung (36,36%) und eine Leukozytose (52,27%) waren ebenso gehäuft festzustellen. Eine Anämie mit einem erniedrigten Hämoglobinwert war bei 13,64% der Patienten unter Kortikosteroid-Therapie festgestellt worden.

Eine IgA-Erhöhung im Serum wiesen 31,82% dieser Patienten auf, 27,27% zeigten IgA-Ablagerungen in der DIF.

50,00% der Patienten mit nekrotischen Hautläsionen wurden mit systemischen Steroiden behandelt, 34,85% der Patienten mit solchen Hautveränderungen erhielten lediglich eine symptomatische Lokalthherapie. 15,15% wurden mit antibiotischer Therapie behandelt.

3.8. Verlauf

3.8.1. Prästationärer Verlauf über 3 Wochen (Initialphase)

Es sollte überprüft werden, ob sich Patienten mit längerem prästationärem Verlauf, d.h. einer Dauer der Erkrankung vor adäquater Therapie von über 3 Wochen, bezüglich Auslöser, Klinik und Verlauf unterscheiden. In unserem Patientenkollektiv konnten wir 39 Patienten (36,11%) mit einem prästationären Verlauf über 3 Wochen identifizieren.

In dieser Patientengruppe konnte kein Unterschied in den Häufigkeiten systemischer Beteiligung nachgewiesen werden. Eine Nierenbeteiligung trat bei 30,77% der Fälle auf, im Vergleich zu 34,78% bei Patienten mit kürzerem prästationärem Verlauf. Gleiches gilt für gastrointestinale Manifestationen der LcV. Diese wurden bei 5,13% der Patienten mit längerem Krankheitsverlauf festgestellt. In der Vergleichsgruppe litten 7,25% der Patienten unter dieser systemischen Mitbeteiligung.

Patienten mit einem längeren prästationären Verlauf zeigten häufiger ein negatives Ergebnis in der DIF und IgA-Ablagerungen konnten nur in 17,95% der Fälle nachgewiesen werden, vergleichend zu 28,99% bei Patienten mit kürzerem prästationären Verlauf. Bei keinem der Patienten mit längerem Krankheitsverlauf konnten isolierte IgA-Präzipitate gefunden werden.

Weniger häufig war auch eine IgA-Erhöhung im Serum (17,95%) zu finden. Bei der Untersuchung der Laborwerte fielen häufiger ein positiver Rheumafaktor (15,38%), Kryoglobuline (7,69%) sowie eine Komplementerniedrigung von C3 und C4 (7,69%) auf.

Hämorrhagische-nekrotisierende Hautveränderungen wurden seltener beobachtet (23,08%). Allerdings waren vermehrt Patienten mit Urtikaria-Vaskulitis in dieser Patientengruppe vertreten (15,38%), was zum Teil eine Häufung des Begleitsymptoms Juckreiz (38,46%) in dieser Subgruppe erklären könnte.

Kaum Unterschiede wurden bei den Häufigkeiten der möglichen Auslöser einer LcV beobachtet.

3.8.2. Stationärer Aufenthalt

Durchschnittlich waren Patienten mit LcV für $16,95 \pm 7,62$ Tage stationär aufgenommen. Eine leichte Verlängerung der Liegedauer war bei Patienten mit Nierenbeteiligung

(n=36) ($20,33 \pm 9,07$ Tage), nekrotisierender Vaskulitis (n=42) ($18,67 \pm 9,98$ Tage) wie auch bei Patienten, die eine systemische Steroidtherapie (n=44) erhielten ($19,73 \pm 9,89$ Tage), zu verzeichnen. Patienten, die in den folgenden sechs Monaten ein Rezidiv der LcV (n=19) erlitten oder bei welchen innerhalb dieses Zeitraumes keine Abheilung der Hautläsionen erfolgte ($15,5 \pm 7,61$ Tage), fielen mit der geringsten Zahl an Tagen mit stationärem Aufenthalt auf.

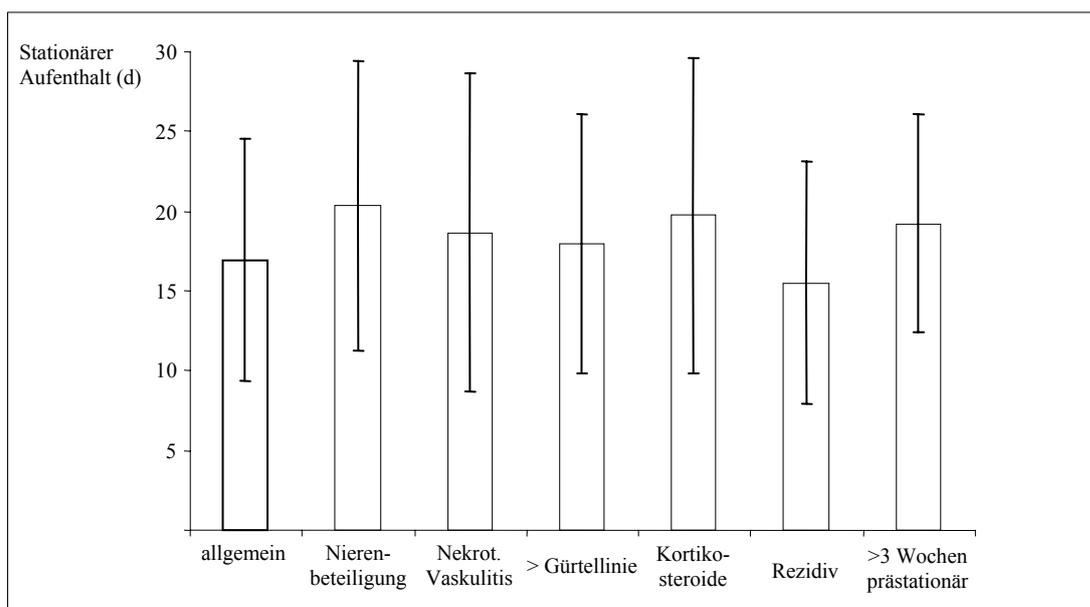


Abbildung 12 Stationärer Aufenthalt

3.8.3. Rezidiv

Der klinische Verlauf der LcV wurde unterteilt in akut (unter 6 Monate) und chronisch (über 6 Monate). Der Patientengruppe mit chronischem Verlauf wurden auch Patienten mit Rezidiv zugeordnet. Allgemein waren 19 Patienten (17,59%) von einem Rezidiv oder langem Krankheitsverlauf betroffen.

Bei Patienten mit chronischem Krankheitsverlauf trat eine Nierenbeteiligung seltener auf (26,32%), bei einer gastrointestinalen Beteiligung (5,26%) konnten diese Unterschiede nicht festgestellt werden.

Im Differentialblutbild war eine Neutrophilie bei diesen Patienten weniger stark ausgeprägt. Eine Leukozytose wurde jedoch mit ähnlicher Häufigkeit wie bei Patienten mit akutem Krankheitsverlauf festgestellt (42,11%). Etwas häufiger lag ein lymphozytär dominierter Blutausschlag (10,53%) vor.

Nur 15,79% der Patienten gaben respiratorische Begleitsymptome in der Patientengruppe mit chronischem Krankheitsverlauf an, vergleichend hierzu klagten 31,03% der anderen Patienten über diese Beschwerden.

Eine Erhöhung des CRP über 5 mg/dl war lediglich bei 15,79% der Patienten mit Rezidiv festzustellen. Ein positiver Rheumafaktor wurde deutlich häufiger in dieser Patientengruppe nachgewiesen (15,79%).

Bei 21,74% der Patienten mit Rezidiv konnte keine Ursache für die LcV gefunden werden, im Vergleich hierzu nur bei 9,26% der Patienten ohne Rezidiv. Eine medikamenteninduzierte LcV führte in keinem der Fälle zu einem Rezidiv. 17,39% der Patienten mit Rezidiv hatten eine maligne Erkrankung als Ursache, im Vergleich bei Patienten ohne Rezidiv 4,12%.

In der folgenden Tabelle 17 wurden Risikofaktoren dargestellt, die gehäuft bei Patienten mit Rezidiv oder chronischem Krankheitsverlauf aufgetreten waren.

Risikofaktor	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall
B-Symptome		
Nicht vorhanden	1	
Vorhanden	3,19	1,27-3,19
Kryoglobuline		
Nicht erhöht	1	
Erhöht	4,12	1,65-10,24
C3/C4		
Normwertig/erhöht	1	
erniedrigt	4,88	2,36-10,05
Prästationärer Verlauf >3 Wochen		
Nicht vorhanden	1	
Vorhanden	6,64	2,37-18,60
Urtikaria-Vaskulitis		
Nicht vorhanden	1	
Vorhanden	3,33	1,44-7,68

Tabelle 17 Risikofaktoren für ein Rezidiv oder chronischen Krankheitsverlauf bei der LcV

Bei den Risikofaktoren „B-Symptome“, „Kryoglobuline“, „C3/C4-Erniedrigung“, „prästationärer Verlauf >3 Wochen“ sowie „Urtikaria-Vaskulitis“ überdeckt das Schätzintervall den Wert 1 nicht. Da ein sehr hohes Konfidenzintervall von $1-\alpha = 0,95$ gewählt wurde, kann davon ausgegangen werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen Merkmalen und dem Auftreten eines chronischen Verlaufs der LcV besteht. So konnte gezeigt werden, dass bei einem Vorhandensein der oben

aufgeführten Merkmale das Risiko für ein Auftreten eines Rezidivs der LcV 3-6fach erhöht ist.

4. Diskussion

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von 108 erwachsenen Patienten mit leukozytoklastischer Vaskulitis (LcV) unter Berücksichtigung demographischer, klinischer, labordiagnostischer wie auch therapeutischer Aspekte. Nach einer allgemeinen Auswertung aller Patientendaten erfolgte eine zusätzliche Analyse von Parametern in fünf Patientengruppen, die einen schweren Verlauf einer LcV aufwiesen: hämorrhagisch-nekrotisierende Vaskulitis (n=42), Vaskulitis oberhalb der Gürtellinie (n=62), Nierenbeteiligung (n=36), Rezidiv (n=19), prästationärer Krankheitsverlauf über drei Wochen (n=39).

4.1. Demographische Daten

Der Altersdurchschnitt lag in dieser Studie bei $62,46 \pm 17,65$ Jahren, was leicht über dem Alterdurchschnitt der bereits veröffentlichten Studien liegt. Dies lässt sich durch den Ausschluss von Patienten unter 18 Jahren in unserer Auswertung erklären. Auffallend war ein niedrigeres Durchschnittsalter in der Patientengruppe „Rezidiv“, das bei $54,79 \pm 19,65$ Jahren lag. Eine Assoziation zu rheumatologischen Grunderkrankungen ließ sich jedoch nicht zeigen (4,35% der Patienten mit Rezidiv (n=1)).

Allgemein wurde bei der Geschlechtsverteilung ein geringgradig höherer Anteil an weiblichen Patienten festgestellt, was sich ähnlich in mehreren bisher veröffentlichten retrospektiven Studien zeigt (Boslet, 1995; Jessop, 1995; Sais, 1998). Zusätzlich wurde in der vorliegenden Studie die Geschlechtsverteilung in den einzelnen Subgruppen bewertet. Hier konnte festgestellt werden, dass besonders in den Subgruppen „Rezidiv“ mit 68,4% wie auch bei einem „prästationärem Verlauf über drei Wochen“ mit 74,4% der Anteil an weiblichen Patienten deutlich überwog. Dies lässt sich möglicherweise durch einen höheren Anteil an Patienten mit Urtikaria-Vaskulitis in diesen Subgruppen erklären, die wiederum häufiger Frauen betrifft. Im Gegensatz dazu waren in der Gruppe der Patienten mit nekrotisierender Vaskulitis männliche Patienten mit 57,1% etwas häufiger betroffen.

In der Literatur beschreibt Watts wiederum, dass die Purpura Schönlein Henoch (HSP) epidemiologisch häufiger Mädchen betrifft (Watts, 2003). Blanco et al. berichten jedoch

über mehr männliche Patienten in ihrer Studie, so dass eine deutliche Geschlechtsdominanz bei der LcV wohl nicht zu beobachten ist (Blanco, 1996).

4.2. Auslöser der leukozytoklastischen Vaskulitis

Als auslösende Faktoren einer LcV kommen in der Literatur sowohl virale und bakterielle Antigene wie auch Medikamente, Kollagenosen oder Tumoren in Frage. Fiorentino fasst Erkenntnisse mehrerer Autoren zusammen und schätzt die möglichen Ursachen einer LcV betreffend prozentual: idiopathisch (45-55%), Infektionen (15-20%), rheumatische Erkrankungen (15-20%), Medikamente (10-15%) sowie maligne Erkrankungen in (<5%) der Fälle (Fiorentino, 2003; Schäkel, 2008).

In unserer Studie wurden am häufigsten (68,3%) bakterielle Infekte im Zusammenhang mit der Entwicklung einer LcV gefunden. Bronchopulmonale Infektionen (26,8%) standen hier an erster Stelle, gefolgt von Harnwegsinfekten (19,5%), Hautinfekten (15,9%) und gastroinestinalen Infektionen (13,4%). Eher selten, bei jeweils unter 10% der Patienten schienen maligne Erkrankungen, Kollagenosen oder eingenommene Medikamente ursächlich an der Entstehung der LcV beteiligt zu sein. In 12,5% der Fälle konnte trotz intensiver Focus-Suche und ausgedehnter Labordiagnostik keine Ursache für die Entwicklung der LcV gefunden werden.

In Tabelle 18 sind die veröffentlichten retrospektiven Studien und deren Ergebnisse bezüglich möglicher Auslöser der LcV zusammengefasst. Zu beachten ist jedoch, dass die jeweiligen Studien unterschiedliche Kohorten von Patienten umfassten, so dass eine Vergleichbarkeit der Zahlen nur mit Vorbehalt möglich ist. Beispielsweise umfassen manche Studien lediglich Patienten mit Purpura Schönlein-Henoch, andere nur Patienten mit Hypersensitivitäts-Vaskulitis, wieder andere schließen Patienten mit ANCA-positiven Vaskulitiden (M. Wegener, Churg-Strauss-Syndrom, Mikroskopische Polyangiitis) ein. Auch der Einschluss von Kindern in eine Studie hat sicherlich Einfluss auf ein häufigeres Auftreten von Infekten als auslösende Ursache einer LcV. Zu beachten ist außerdem, dass nicht alle berücksichtigten Studien an dermatologischen Kliniken durchgeführt wurden. Rheumatologen wie auch Histopathologen führten einige der erwähnten Studien durch (Martinez-Taboada, 1997; Blanco, 1998; García-Porrúa, 1999). In unserer Studie war die dermatologische (klinisch, histopathologisch) Diagnose bei der Patientenauswahl maßgeblich. Patienten mit einer rheumatologischen

Grunderkrankung wurden kaum in unserem Zentrum behandelt, da diese am Universitätsklinikum Würzburg direkt von den Rheumatologen betreut werden und somit möglicherweise in dieser Auswertung unterrepräsentiert sind.

Als weiterer Punkt muss beim Vergleich der unterschiedlichen Studien berücksichtigt werden, dass manche dieser Studien nur Patienten mit einer einzigen eindeutigen Ursache der LcV in die Wertung genommen haben. Patienten, bei welchen mehrere mögliche Auslöser diskutiert werden konnten, wurden nicht berücksichtigt. Obwohl gerade eine Studie von Blanco et al. zeigt, dass bei Patienten mit vorausgehenden Infektionen als Auslöser der LcV häufig parallel eine antibiotische Therapie eingeleitet wurde. Gerade in diesen Fällen lässt sich infekt-getriggert oder medikamenten-induziert nur schwer unterscheiden (Blanco, 1998). Daher wurden in unserer Studie mehrere Auslöser pro Patient in der Wertung berücksichtigt. Dieses unterschiedliche Vorgehen hat sicherlich auch Einfluss auf die Häufigkeiten der ermittelten möglichen Auslöser.

Auffallend ist, dass in unserer Studie die Anzahl an ungeklärten Ursachen im Vergleich zu veröffentlichten Studien (siehe auch Tabelle 18) gering ist und eine Infektion als Auslöser der LcV deutlich an erster Stelle steht. Dies lässt sich eventuell durch die intensive Infektfocussuche erklären, die bei stationärer Aufnahme dieser Patienten angestrebt wird. Auch die geringe Anzahl an Patienten mit Rezidiv (17,59%) verglichen mit anderen Studien (vgl. Ekenstam, 1984: 44%; Sais, 1998: 43,8%) könnte durch die hohe Rate an erkannten Auslösern und deren anschließende Behandlung erklärt werden. Daher ist anhand dieser Zahlen nachvollziehbar, dass das Auffinden zugrundeliegender Infekte, Neoplasmen, Allergien, Kollagenosen oder anderer Erkrankungen einen entscheidenden Vorteil bei der anschließenden Therapie zu liefern scheint.

Studie	Anzahl der Patienten	Altersdurchschnitt (J)	m:w	Infektion (%)	Kollagenose (%)	paraneoplastisch (%)	medikamenten-induziert (%)	unklar (%)
Ekenstam et al. (1984)	82	44,6	1:1,65	13	21	0	13	54
Sanchez et al. (1985)	101	49,2	1:1	9	21	8	13	13
Hodge et al. (1987)	54	-	-	-	14,8	11,1	1,8	63,0
Boslet (1995)	161	56	1:1,35	55	2	4	19	38
Jessop et al. (1995)	69	42	1:2,28	36	23	4,3	8,7	22,9
Sais et al. (1995)	41	51,3	1: 1,41	29,3	14,6	9,7	4,9	41,5
Blanco et al. (1996)	46	53,2	4,11:1	20	-	-	15	72
Martinez-Taboada et al. (1997)	95	48,9	1,21 :1	30,2	-	-	37,1	32,7
Sais et al. (1998)	160	51	1:1,25	28	10,8	10	9,6	40
Cribier et al. (1999)	184	56,6	1,14:1	34,2	3,3	6,0	25,5	44,6
Garcia-Porrúa et al. (1999) (HV)	56	59	1,67:1	23	-	-	46	50
Garcia-Porrúa et al. (1999) (HSP)	27	46	2,37:1	19	-	-	26	70
Barnadas et al. (2004)	50	60,3	1,08:1	27,1	6,3	6,3	35,4	25
Tai et al. (2005)	93	56,4	1,81:1	33,3	8,6	2,2	23,2	44,1
Bahrami et al. (2006)	63	47,4	1:1,25	25	6	5	25	24
Vorliegende Arbeit	108	~62,5	1:1,25	68,3	5,8	6,7	6,7	12,5

Tabelle 18 Häufigkeit der Auslöser einer leukozytoklastischen Vaskulitis in veröffentlichten retrospektiven Studien und der vorliegenden Arbeit

4.2.1. Infekte

Infekte der oberen Luftwege waren die häufigste Ursache für eine LcV (26,8%). Diese Feststellung lässt sich durch ähnliche Ergebnisse anderer retrospektiver Studien bestätigen (Sais, 1995; Blanco, 1998; Garcia-Porrúa, 1999). Der hohe Anteil an Foci im HNO- (13,4%) und dentalen Bereich (8,5%) wie auch urogenital (19,5%) unterstreichen die Wichtigkeit einer gezielten Durchuntersuchung und konsiliarischen Vorstellung der Patienten. Im Gegensatz zur Literatur konnten wir bei 15,9% der Patienten bakterielle Infekte der Haut nachweisen. Diese Häufung lässt sich eventuell durch die intensive dermatologische Untersuchung und Betreuung erklären, die die Patienten durch die Aufnahme in die Hautklinik erfahren haben. Eine weitere mögliche Erklärung könnte der hohe Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus als Begleiterkrankung in unserer Studie sein, da gerade diese Patienten gehäuft zu Hautinfektionen neigen.

Allgemein konnte serologisch bei 4,63% der Patienten ein viraler und bei 13,89% aller Patienten ein bakterieller Nachweis einer aktiven oder kürzlich abgelaufenen Infektion erbracht werden. Diese Zahlen zeigen, dass die serologischen Untersuchungen nur in wenigen Fällen zur Identifikation eines Infektauslösers und somit zu neuen Erkenntnissen für die Therapie geführt haben.

Aktive Hepatitis B oder C-Infektionen wurden nur bei jeweils einem Patienten diagnostiziert und spielten somit als Infektherde eine untergeordnete Rolle. Dies steht im Gegensatz zu einigen veröffentlichten spanischen Studien (Sais, 1998; Martinez-Taboada, 1995; Garcia-Porrúa, 1999). Hier spielen Hepatitis-C-Infektionen eine vordergründige Rolle bei der Infektsuche, bis zu 20% der untersuchten Patienten waren an aktiver Hepatitis C erkrankt. Hier spiegelt sich möglicherweise das allgemein häufigere Auftreten von Hepatitis-C-Infektionen in südlichen Ländern wider.

4.2.2. Maligne Erkrankungen

Es gibt mehrere Berichte in der Literatur, die eine Assoziation zwischen Vaskulitiden und malignen Erkrankungen feststellen. Untersuchungen zeigen eine deutliche Häufung von Vaskulitiden bei hämatologischen Erkrankungen im Gegensatz zu soliden Tumoren. Mehrere Pathomechanismen werden im Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer LcV und einer malignen Grunderkrankung diskutiert. Einerseits werden vorhandene Immunkomplexe unvollständig abgeräumt, andererseits werden im Rahmen

hämatookologischer Erkrankungen eine Reihe von funktionslosen Immunglobulinen produziert. Bei neun Patienten der vorliegenden Studie fielen hämatookologische Erkrankungen auf, die für die LcV ursächlich sein könnten. Patienten mit einer malignen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) wurden in diese Wertung aufgenommen, da in retrospektiven Studien gezeigt wurde, dass vaskulitische Hautveränderungen der Manifestation einer malignen Erkrankung teilweise durchschnittlich 11,9 Monate vorausgingen (Fain, 2007). In einer weiteren Studie von Bachmeyer et al. konnte im zeitlichen Verlauf festgestellt werden, dass Vaskulitiden im Vorfeld (26%), zeitgleich (39%) und auch im späteren Verlauf der hämatookologischen Erkrankung (35%) auftraten. Zudem kamen die Autoren zu dem Schluss, dass eine klare Zuordnung der Ursache des Auftretens einer LcV auch in diesen Fällen oft schwierig ist. Bei nur 61% der in dieser Studie untersuchten Patienten konnte die hämatookologische Erkrankung als alleinige Ursache der Entwicklung einer LcV ermittelt werden. Durch ihre hämatologische Grunderkrankung ist diese Patientengruppe besonders infektgefährdet und befindet sich meist auch in medikamentöser Behandlung, so dass auch diese beiden möglichen Auslöser einer LcV oft nur schwer von der Hand zu weisen sind (Bachmeyer, 2005).

In unserer Studie zeichneten sich die hämatookologischen Patienten besonders durch einen längeren prästationären Verlauf der Erkrankung aus (44,4%). Zudem entwickelten diese Patienten häufiger ein Rezidiv der LcV (44,4%).

Garcia-Porrúa et al. zeigten ähnliche Feststellungen in einer Auswertung. 3 der 6 untersuchten Patienten mit einer hämatookologischen Erkrankung hatten einen chronischen Krankheitsverlauf mit mehrfachen Rezidiven, die auch teilweise im Vorfeld des Krankheitsausbruchs der malignen hämatologischen Erkrankung lagen. Patienten mit soliden Tumoren zeichneten sich durch einen kurzen einmaligen Schub einer LcV aus (Garcia-Porrúa, 1998). Passend hierzu zeigten auch Marini et al. in einem Fallbericht zweier Patienten, dass bei einer therapierefraktären LcV die Suche nach einer malignen Grunderkrankung zielführend sein kann. Zudem ist erst durch Therapie der Grunderkrankung eine langfristige Remission der LcV zu erwarten (Marini, 2006).

Erwähnenswert ist außerdem eine 2007 erschienene umfassende französische Studie, in der 60 Patienten mit Vaskulitiden und malignen Erkrankungen untersucht wurden. Auffällig war, dass Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom als Grunderkrankung

unabhängig vom Subtyp der Vaskulitis häufiger eine Nierenbeteiligung aufwiesen und eine systemische Steroidtherapie benötigten. Patienten mit lymphatischen malignen Erkrankungen litten seltener unter Arthritiden und eine renale Beteiligung trat weniger gehäuft auf (Fain, 2007). Für derartige Aussagen traten maligne Erkrankungen in dieser Studie zu selten auf und so konnten keine ähnlichen Häufigkeiten festgestellt werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Auftreten von malignen Erkrankungen im Zusammenhang mit der LcV ein seltenes Phänomen ist. Dennoch haben die Ergebnisse gezeigt, dass gerade bei chronisch-rezidivierendem Krankheitsverlauf der LcV die Suche nach einer malignen Grunderkrankung nicht vernachlässigt werden sollte.

4.2.3. Kollagenosen

In dieser Studie wurde bei 7 Patienten eine rheumatische Erkrankung als möglicher Auslöser der LcV angesehen. Mehrfach trat bei diesen Patienten eine Urtikaria-Vaskulitis auf sowie ein generalisiertes Verteilungsmuster der Hautläsionen. Arthralgien waren ein häufiges Begleitsymptom. Eine Nierenbeteiligung trat in dieser Patientengruppe selten auf. Der Ausbruch einer LcV kann im Rahmen einer rheumatoiden Grunderkrankung Indikator eines Aktivitätsschubes sein und ist mit einer ungünstigen Verlaufsprognose der Kollagenose assoziiert. Eine Urtikaria Vaskulitis kann nicht selten einer Erkrankung des rheumatischen Formenkreises vorausgehen. In der Literatur werden Patienten mit einer Kollagenose als Grunderkrankung in Studien mit heterogenem Patientenkollektiv häufig ausgeschlossen, so dass bisher kaum epidemiologische Daten für diese Patienten vorliegen. Im Gegenzug gibt es mehrere Berichte, die sich mit Patienten mit vorbekanntem systemischem Lupus erythematoses, die an einer Vaskulitis erkrankt sind, beschäftigen. Hier wird vor allem über die hypokomplementäre Urtikariavaskulitis berichtet. Eine Studie von Chen berichtet über Vaskulitiden bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, allerdings heben diese Autoren hervor, dass es sich dabei um eine äußerst seltene Komplikation handelt (Chen, 2002).

4.2.4 Medikamente

Die zweifelsfreie Zuordnung eines Medikaments als Auslöser einer Vasculitis allergica gelingt bei etwa 10-20% aller Patienten. Zahlreiche Medikamente wie beispielsweise Carbamazepin, Chlorpromazin, Ethosuccimid, Hydralazin, Isoniazid, Methamizol,

Methyldopa, Minozyclin, Penizillamin, Phenytoin, Procainamid, Propylthiouracil, Quinidin und Sulfasalazin werden als auslösende Stoffe beschrieben. Kürzlich berichtete eine französische Studie über 39 Patienten, bei denen ein Zusammenhang zwischen einer kutanen Vaskulitis und der Verabreichung eines TNF-alpha-Antagonisten innerhalb eines Jahres bestand. Am häufigsten jedoch werden Antibiotika, die zur Therapie einhergehender Infekte im Vorfeld eingesetzt wurden, als Auslöser angeschuldigt. Allerdings ist besonders in diesen Fällen eine klare Ursachenfindung nicht mehr möglich, da sowohl der Infekt als auch das Antibiotikum für die Entwicklung der LcV verantwortlich sein können (Bahrami, 2006; Schäkel, 2008).

Bei acht Patienten wurde in unserer Studie ein Medikament als mögliche Ursache der LcV gefunden. Bei vier Patienten handelte es sich um ein Antibiotikum, was wiederum darauf hinweist, dass auch im Vorfeld der LcV ein Infekt vorlag. Es kann argumentiert werden, dass in dieser Patientengruppe nach Absetzen des angeschuldigten Medikamentes keine Rezidive der LcV auftraten, so dass man dies als eine gewisse Bestätigung für diesen möglichen Auslöser gelten lassen kann. Der Verdacht einer Allergie ließe sich jedoch nur durch eine Expositionstestung beweisen. Diese verbietet sich allerdings bei Vaskulitiden, da potentiell auch systemische Beteiligungen der Vaskulitis ausgelöst werden könnten.

In dieser Studie hatte ein Patient im Vorfeld eine Grippeimpfung erhalten. Tavadia et al. veröffentlichten vier Patienten mit leukozytoklastischer Vaskulitis nach Influenza-Impfung. Die ersten Hautläsionen traten bei diesen Patienten ein bis zwei Wochen nach Erst-Vakzinierung auf. Alle Patienten litten an einer renalen Beteiligung der LcV; bei allen Patienten heilte die LcV ohne Spätschäden ab und nach einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 8 Monaten wurde kein Rezidiv der Erkrankung festgestellt (Tavadia, 2002).

Dieses Beispiel zeigt, dass bei der Suche eines Auslösers einer LcV eine genaue Medikamentenanamnese von besonderer Wichtigkeit ist, da die Bandbreite potentieller medikamentöser Auslöser einer LcV sehr groß sein kann.

In der Studie von Bahrami fanden sich bei einer medikamentös-induzierten Vaskulitis deutlich seltener systemische Manifestationen (Bahrami, 2006). Dies ließ sich in unserer Studie nicht bestätigen. Allerdings ist zu beachten, dass unsere Patientengruppe nur 7 Patienten umfasste.

4.3. Histologie

Der Nachweis einer Vaskulitis durch eine Biopsie sichert die Diagnose und ist der Goldstandard in der Diagnostik. Der optimale Zeitpunkt zur Entnahme der Hautbiopsie liegt zwischen 24 und 48 Stunden nach Auftreten einer Läsion. Bei allen untersuchten Patienten erfolgte eine histologische Untersuchung einer Hautbiopsie, die eindeutig die Diagnose einer leukozytoklastischen Vaskulitis zuließ.

Zax et al. zeigten erstmals bei einem Patienten durch Biopsien zu 4 verschiedenen Zeitpunkten, dass sich das entzündliche Infiltrat in einem Zeitraum von 120 Stunden verändert. Während anfangs neutrophile Granulozyten das histologische Bild dominierten, fand sich zu späteren Zeitpunkten eine Dominanz von mononukleären Zellen (Zax, 1990). Es besteht heute kein Zweifel mehr daran, dass das histologische Erscheinungsbild der LcV von dynamischer Natur ist. Allerdings ist eine exakte Zeitbestimmung unsicher, da die Beurteilung der Hautläsionen immer dem subjektiven Urteil des Kliniklers unterliegt (Vidaller, 2001).

Zusammenfassend lassen sich in der Literatur folgende Feststellungen über die Korrelation des histologischen Befundes und der klinischen Manifestation der LcV machen. 1985 untersuchten Sanchez et al. das klinische und histopathologische Krankheitsbild von 101 Patienten mit nekrotisierender Vaskulitis. Die Autoren kamen zu der Erkenntnis, dass vaskulitische Veränderungen in der tiefen Dermis häufiger mit einer systemischen Erkrankung assoziiert sind und auch gehäuft bei Patienten mit maligner Grunderkrankung und Kollagenose auftreten. Bei Patienten mit Komplement-Erniedrigung bestand das entzündliche Infiltrat hauptsächlich aus neutrophilen Granulozyten, wohingegen bei normokomplementären Patienten eher ein gemischtes Infiltrat auffiel (Sanchez, 1985). Zwei Jahre später fanden Hodge et al. in einer Studie mit 54 Patienten mit LcV heraus, dass zwar der Schweregrad der Entzündung im histologischen Präparat mit der klinischen Ausprägung der LcV einhergeht, jedoch keine Schlüsse auf eine Systembeteiligung aus dem Schweregrad der LcV im histologischen Präparat gezogen werden können (Hodge, 1987). Cribier et al. bestätigten in ihrer Studie mit 184 Patienten, dass der Schweregrad der fibrinoiden Nekrose und die Tiefe des entzündlichen Infiltrats im histologischen Bild nicht mit der Häufung an systemischer Beteiligung der Vaskulitis einhergeht und somit nicht als

prädiktiver Faktor herangezogen werden kann (Cribier, 1999). Auch in einer spanischen Studie von Sais et. al fand man keine Zusammenhänge zwischen histopathologischen Kriterien und Prognose der LcV (Sais, 1998). Bahrami et al. konnten ebenfalls keine Zusammenhänge zwischen systemischer Beteiligung der LcV und histopathologischer Ausprägung feststellen. Jedoch konnten sie einen signifikanten Unterschied in der durchschnittlichen Anzahl an Eosinophilen im entzündlichen Infiltrat bei medikamentös induzierter LcV im Vergleich zu LcV anderer Ätiologie nachweisen (Bahrami, 2006). Um weitere präzisere Aussagen über Zusammenhänge des entzündlichen Infiltrats in der Histologie und dem klinischen Verlauf der LcV treffen zu können, fehlen Daten aus prospektiven Studien.

4.4. Direkte Immunfluoreszenz (DIF)

In dieser Studie wurde eine DIF bei 96,3% der Patienten durchgeführt. Bei 31,48% der Patienten konnten IgG-, bei 36,11% IgM-Ablagerungen nachgewiesen werden. 25,0% aller Patienten zeigten IgA-Ablagerungen. In dieser Studie wurde der klinische Verlauf der LcV mit IgA-Ablagerungen in der DIF auf Korrelation hin untersucht. IgA-Ablagerungen in der DIF traten häufiger bei Patienten mit Nierenbeteiligung (27,78%) wie auch bei Patienten mit nekrotisierender Vaskulitis (35,71%) auf, jedoch waren die Unterschiede zu Patienten ohne Nierenbeteiligung und Patienten mit milder Hautbeteiligung nicht signifikant. Patienten mit einem längeren prästationären Verlauf zeigten häufiger ein negatives Ergebnis in der DIF und IgA-Ablagerungen konnten nur in 17,95% der Fälle nachgewiesen werden.

In der Literatur finden sich widersprüchliche Angaben zu Immunglobulinablagerungen bei Vaskulitiden und bestimmten klinischen Verlaufsformen. Auch der Stellenwert der DIF für die Klassifikation der Vaskulitis ist bislang umstritten. Es wurden mehrfach Zusammenhänge zwischen IgA-Ablagerungen in der DIF und einer Häufung an systemischer Beteiligung sowie einem akuten, schwerwiegenden Verlauf einer LcV diskutiert. Baart de la Faille et al. beschrieben 1973 erstmals IgA-Komplexe in der DIF aus Hautbiopsien bei Patienten mit Glomerulonephritiden (Barnadas, 2004). In einer Studie von Van Hale et al. fanden sich in 75% der untersuchten DIF-Proben IgA-Präzipitate bei Patienten mit Purpura Schönlein Henoch. In Proben, die aus unbefallener Haut entnommen wurden, waren ebenfalls in 78% der Fälle IgA-Ablagerungen zu

finden. So konnte gezeigt werden, dass IgA-Immunkomplexe bei HSP-Patienten auch in nicht befallener Haut nachgewiesen werden können (Van Hale, 1986). Im Gegensatz hierzu konnten Helander et al. in einer Studie mit rein IgA-positiven Hautproben und unterschiedlichen dermatologischen Erkrankungen in nur 24% der Proben diese mit einer Purpura Schönlein-Henoch korrelieren. Auch Biopsien von Patienten mit Erythema nodosum, venöser Insuffizienz, Kryoglobulinämie und Livedo-Vaskulitis waren häufig IgA-positiv. Helander et al. kamen so zu dem Schluss, dass DIF-Befunde allein für eine Vaskulitis-Form nicht spezifisch sein können (Helander, 1995). In einer ersten prospektiv durchgeführten Studie mit 50 Patienten mit LcV zeigten 82% der Patienten läsional IgA-Ablagerungen. Der Nachweis von IgA war mit einer häufigeren Nierenbeteiligung vergesellschaftet, aber nicht mit einem schwerwiegenderen kutanen Verlauf. Allerdings konnten Barnadas et al. weder für isolierte IgA-Ablagerungen noch für gemischte Ablagerungen signifikante Unterschiede bei Patienten mit Nierenbeteiligung feststellen. Der Nachweis von IgG oder IgM und die Abwesenheit von IgA zeigten häufiger die Präsenz von Kryoglobulinen sowie auch eine Assoziation mit Hepatitis C. Barnadas et al. interpretieren diese unterschiedlichen Ergebnisse dahingehend, dass das Vorhandensein von IgA-Ablagerungen in Normalhaut bereits zwischen 0 und 32% schwankt (Barnadas, 2004; Barnadas, 2005).

Sais et al. konnten bei 49% ihrer Patienten IgA-Ablagerungen in der DIF nachweisen. Bei Läsionen, die bereits über 72 Stunden bestanden, waren jedoch nur noch selten IgA-Ablagerungen zu finden. Es konnte in dieser Studie keine signifikante Korrelation zwischen dem Nachweis von IgA in der DIF und einem akuten Krankheitsverlauf oder einer systemischen Beteiligung gezeigt werden. Die Autoren betrachten IgA-Ablagerungen als unspezifisch, dennoch räumen sie ein, dass ein Vorhandensein an IgA-Ablagerungen in Korrelation mit anderen klinischen Daten zur Diagnosestellung HSP beitragen kann (Sais, 1998; Sais, 2005).

Insgesamt konnte bisher nicht ausreichend geklärt werden, inwiefern IgA-Präzipitate in der DIF spezifisch für eine HSP sind oder einen Hinweis auf eine systemische Beteiligung der LcV geben. Möglicherweise spielen die unterschiedlichen Zeitpunkte der Biopsieentnahmen wie auch periläsionale oder läsionale Biopsate eine Rolle. Mit möglichen prospektiven Untersuchungen und strengen Einschlusskriterien, den Zeitpunkt und Ort der Biopsieentnahme betreffend, wäre eine genauere Analyse der

Zusammenhänge zwischen IgA-Ablagerungen in der DIF und dem Krankheitsverlauf der LcV möglich. Daher gilt bisher, dass eine IgA-positive DIF nur ein Hinweis für einen möglichen schwerwiegenden, systemischen Verlauf einer LcV in der Zusammenschau weiterer Parameter sein kann.

4.5. IgA-Erhöhung im Serum

In der vorliegenden Studie konnte eine deutliche Erhöhung des IgA im Serum bei Patienten mit schwerwiegendem, akutem Krankheitsverlauf festgestellt werden. Bei Patienten mit Nierenbeteiligung fiel eine IgA-Erhöhung im Serum signifikant ($p=0,008$) häufiger auf. Auch bei Patienten mit nekrotisierender Vaskulitis war das Serum-IgA signifikant ($p=0,005$) erhöht.

In der Literatur wurde der Zusammenhang zwischen erhöhtem Serum-IgA und systemischer oder schwerwiegender kutaner Beteiligung bisher lediglich vereinzelt beschrieben. Die italienische Arbeitsgruppe Trapani et al. führte eine klinisch-epidemiologische Studie bei 150 Kindern mit HSP durch. 37% der Patienten wiesen hier ein erhöhtes Serum-IgA auf. Allerdings wurde in dieser Studie die Erhöhung des Serum-IgA nicht auf Korrelation einer systemischen Manifestation hin untersucht (Trapani, 2005). Pillebout et al. untersuchten 250 Patienten mit HSP und IgA-positiver DIF auf prognostische Faktoren für eine systemische Manifestation. 60% der untersuchten Patienten wiesen erhöhte Serum-IgA-Werte auf. Hierbei zeigte sich, dass über 60jährige Patienten häufiger hämorrhagisch nekrotisierende Läsionen aufwiesen. Zudem war in dieser Patientengruppe häufiger das Serum-IgA erhöht und die Creatinin-Clearance erniedrigt (Pillebout, 2002).

Es stellt sich dennoch die Frage, in wie weit eine Erhöhung des Serum-IgA spezifisch für eine renale Manifestation der LcV oder einen hämorrhagisch-nekrotisierenden Verlauf der LcV ist. Erhöhte IgA-Werte im Serum finden sich beispielsweise auch bei alkoholinduzierter Leberzirrhose, ankylosierender Spondylitis, idiopathischer IgA-Nephropathie, rheumatoider Arthritis, malignen Erkrankungen sowie unter Medikamenteneinnahme, wie beispielsweise von Carbamazepin. Antigene, die aufgrund von Infektionen des Respirationstraktes oder der Harnwege entstehen, können außerdem zu einer Erhöhung des Serum IgA wie auch zu Ablagerungen in unbefallener Haut führen. Besonders Antigene gegen Streptokokken, Mykoplasmen, Pseudomonas

aeruginosa, Salmonellen, Hepatitis A oder C können für Erhöhungen des Serum IgA ursächlich sein (Magro, 1999; Crowson, 2003; Chua, 2005).

In Tabelle 19 wurden alle Patienten dieser Studie mit erhöhtem Serum-IgA dargestellt. Hierbei zeigten sich keine Häufung an erhöhten Transaminasen, die für eine Leberzirrhose sprechen würden und kein erhöhter Rheumafaktor. Die unterschiedlichen Infektfoci als Auslöser der LcV zeigen sich bei Patienten ohne Erhöhung des Serum-IgA in ähnlicher Verteilung. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass eine Erhöhung des Serum-IgA eventuell infekt-getriggert ist. Deutlich zu sehen ist allerdings in Tabelle 19 eine Assoziation von erhöhtem Serum-IgA mit dem Schweregrad der klinischen Manifestation.

Einschränkend ist jedoch zu sagen, dass es sich hier um eine retrospektive Studie handelt und somit erst mit einer prospektiven Studie eine wirkliche Beurteilung der Spezifität und Sensitivität eines erhöhten Serum-IgAs als Parameter für einen schweren kutanen oder systemischen Verlauf einer LcV möglich wäre. Im Rahmen einer solchen Untersuchung wäre es interessant zu ermitteln, ob auch derart große Schwankungen im zeitlichen Verlauf der LcV und in der Erhöhung der Serum-IgA vorliegen, wie diese bei IgA-Ablagerungen in der DIF bekannt sind.

Pat.- Nr.	Gesch- lecht (m/f)	Alter (Jahre)	Infekte	Andere Ursachen	Trans- aminasen (%)	RF (%)	CRP (%)	Leuko- zytose (%)	Niere (%)	Gastro (%)	Nekrotisierende Hautläsionen (%)
1	f	70	Harnwegsinfekt Superinf. Ulcus	Ciprofloxacin	-	-	x	x	-	x	x
6	m	58	Helicobater pylori		-	-	-	x	x	-	x
7	m	53	Resp. Infekt		-	-	x	x	-	-	-
11	m	84	Superinf. Malum perforans	Penicillin	-	-	x	-	x	-	-
17	f	93	Harnwegsinfekt		-	-	-	x	x	-	x
22	m	52	Harnwegsinfekt Wundheilungsstörung		-	-	x	x	-	-	-
28	m	67	-	MGUS	-	-	x	x	-	-	x
31	m	27	Staph.-aureus Superinfektion		-	-	-	-	x	-	x
32	m	82	-	-	-	x	-	-	-	-	-
36	m	67	Phlegmone/ Diarrhoe		-	-	-	x	x	-	x
37	f	69	Superinf. Ulcus/Gastritis		-	-	x	x	x	-	x
38	m	81	Influenza A/Ulcus pept.		-	-	-	x	x	-	x
44	m	72	-	-	x	-	-	-	-	-	-
59	f	78	Harnwegsinfekt		-	-	-	-	x	-	x
64	f	64		MGUS	-	-	x	-	-	-	-
65	m	75	Osteomyelitis	Clindamycin Piperacillin	-	-	x	x	-	-	x
72	f	89	Pneumonie		-	x	x	-	x	-	x
74	m	68	Parodontitis/Tonsilitis		-	-	x	x	-	-	x
77	f	55	Harnwegsinfekt		-	-	x	x	x	-	x
80	m	74			-	-	x	x	-	-	x
86	f	65	Gripaler Infekt		-	-	-	x	x	-	-
88	f	74	Gastritis		-	-	x	x	x	x	-
91	f	71	Chron. Tonsilitis		-	-	x	x	x	-	x
93	m	54	Toxoplasmen-Infektion	Co-Trimoxazol	-	-	x	x	x	x	x
101	m	64	Chron. Sinusitis	Triamteren/HCT	x	-	-	x	-	-	-
1,78:1		~68,2			2 (8)	2 (8)	15(60)	18(72)	14 (48)	3 (12)	16(64)

Tabelle 19 Patienten mit IgA-Erhöhung im Serum (n=25)

4.6. Systemische Beteiligung

Bei der LcV ist es schwierig, im Vorfeld zu beurteilen, ob der betroffene Patient eine systemische Manifestation seiner Erkrankung entwickeln oder ob diese auf die Haut beschränkt bleiben wird. Daher sind Parameter, die bereits frühzeitig auf eine renale oder gastrointestinale Mitbeteiligung hinweisen, von besonderer Wichtigkeit. Extrakutane Manifestationen der LcV betreffen vor allem die Nieren, den Magen-Darm-Trakt und die Gelenke. In dieser Studie konnte eine systemische Beteiligung bei 36,93% der Patienten festgestellt werden. 6,48% aller Patienten mit LcV wiesen eine gastrointestinale Beteiligung auf.

Im Rahmen der Analyse wurde ein besonders hoher Anteil an Diabetikern (31,48%) in der untersuchten Patientengruppe festgestellt. In den einzelnen Subgruppen fiel auf, dass Patienten mit nekrotisierender Vaskulitis (52,38%) ($p=0,0001$) sowie Patienten mit Nierenbeteiligung (47,22%) ($p=0,016$) signifikant häufiger an Diabetes mellitus litten. Dieser Zusammenhang könnte unter anderem dadurch erklärt werden, dass Patienten mit Diabetes mellitus infektanfälliger sind, besonders zu chronischen Infekten neigen und damit ein höheres Risiko aufweisen, große Mengen an zirkulierenden Immunkomplexen auszubilden. Unklar ist, ob bei Patienten mit Diabetes mellitus möglicherweise bereits eine geringfügige Nierenschädigung vorliegt, so dass eine weitere Belastung durch eine immunkomplexbedingte Entzündung schneller zu einer renalen Manifestation führt. Es kann außerdem diskutiert werden, inwiefern eventuell eine diabetische Mikroangiopathie gemeinsam mit einer Immunkomplex-verursachten Entzündung eine Nekrosenbildung in der Peripherie besonders begünstigt.

Eine Leukozytose wurde vermehrt bei Patienten mit Beteiligung der Nieren (52,78%) und bei hämorrhagisch-nekrotisierendem (54,76%) Verlauf beobachtet. Akute Verläufe schienen auch mit deutlicher Neutrophilie im Differentialblutbild einherzugehen (47,22% der Fälle bei Patienten mit Nierenbeteiligung, in 45,24% der Fälle bei Patienten mit nekrotisierender Vaskulitis). Erhöhte CRP-Werte traten zudem häufiger bei Patienten mit schwerwiegendem, akuten Verlauf der leukozytoklastischen Vaskulitis auf. Die erhöhten Entzündungsparameter waren bei Patienten mit renaler Beteiligung zwar auffallend häufiger zu finden, jedoch nicht signifikant.

In der vorliegenden Studie ließen sich folgende Parameter als Risikofaktoren für eine systemische Beteiligung identifizieren:

1. **Diabetes mellitus** (RR=1:1,95 (1,17-3,25))
2. **IgA-Erhöhung im Serum** (RR=1:2,11 (1,28-3,48)).

In einer retrospektiven Studie von Sais et al. wurden bei systemischer Beteiligung signifikant häufiger eine erhöhte BSG, eine Leukozytose und Thrombozytose, ein positiver Rheumafaktor sowie eine aktive HCV-Infektion als Risikofaktoren gefunden. Gleiches gilt für Fieber und abdominelle Schmerzen. Ein Zusammenhang von Dauer der kutanen Läsionen und einer systemischen Beteiligung konnte weder in der Studie von Sais noch bei Ekenstam und Callen gezeigt werden (Ekenstam, 1984; Sais, 1998).

In der Literatur wird ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vaskulitis-Effloreszenzen oberhalb der Gürtellinie und einer gehäuften systemischen Beteiligung der Vaskulitis beschrieben (Tancrede-Bohin, 1997). Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Studie nur teilweise bestätigt werden. Alle 7 Patienten mit gastrointestinaler Beteiligung (11,3%) litten unter Hautläsionen oberhalb der Gürtellinie. Der Unterschied der beiden Vergleichsgruppen war somit signifikant ($p=0,020$). Allerdings zeigten sich bei der Nierenbeteiligung keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Vaskulitis oberhalb oder unterhalb der Gürtellinie ($p=0,681$).

In einer Studie von Gonzalez-Gay zeigten Kinder mit respiratorischen Infekten im Vorfeld der Erkrankung signifikant häufiger eine renale Manifestation der HSP. Bei medikamenteninduzierter HSP war dieser Zusammenhang nicht zu sehen (Gonzalez-Gay, 2004). Respiratorische Symptome zeigten in unserer Studie jedoch bei systemischer Beteiligung keine besondere Häufung.

Garcia-Porrúa et al. untersuchten 28 Erwachsene mit HSP bezüglich Risikofaktoren für eine Nierenschädigung nach einer LcV. Eine Hämaturie zu Beginn der Erkrankung wie auch eine persistierende renale Beteiligung im Verlauf der HSP waren Indikatoren für eine bleibende Nierenschädigung. Im Allgemeinen trat eine renale Mitbeteiligung in den ersten 3 Monaten der Erkrankung auf. Bei späterem Auftreten war dies meist mit neuen Schüben von palpabler Purpura verbunden. Patienten, die im Sommer erkrankten und Patienten mit einer Anämie zu Beginn der HSP wie auch Patienten mit Rezidiven

schiene zu bleibenden Nierenschäden zu neigen. Jedoch spielten Geschlecht, Alter bei Erkrankungsbeginn wie auch Medikamenteneinnahme als Ursache der HSP keine Rolle (Garcia-Porrúa 2001).

4.7. Chronischer Verlauf

Auch bei Patienten mit chronischem Krankheitsverlauf, d. h. mit einer Krankheitsdauer von über 6 Monaten oder einem Rezidiv in diesem Zeitraum, wurde nach Risikofaktoren für einen derartigen Verlauf gesucht.

Wie bereits im Abschnitt 4.2. erwähnt, war bei Patienten mit Rezidiv deutlich häufiger keine Ursache für die LcV gefunden worden (21,74%), im Vergleich hierzu nur bei 9,26% der Patienten ohne Rezidiv. Weiterhin war auffallend, dass 17,39% der Patienten mit Rezidiv eine maligne Erkrankung als Ursache hatten.

An Laborwerten trat in der Patientengruppe mit Rezidiv ein positiver Rheumafaktor bei 15,79% der Patienten auf. Kryoglobuline wurden bei 10,53% der Patienten gemessen, erniedrigte C3/C4-Werte fand man bei 15,79% der Patienten mit Rezidiv. Bei Patienten mit mehrwöchigem prästationärem Verlauf traten als Begleitsymptomatik besonders gehäuft Arthralgien, Thrombosen wie B-Symptomatik im Vorfeld wie auch zeitgleich mit der LcV auf. Eine Urtikaria-Vaskulitis trat bei 21,05% der Patienten mit Rezidiv auf.

So kann in der vorliegenden Studie mit Berechnung des relativen Risikos davon ausgegangen werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen den folgenden Merkmalen und dem Auftreten eines chronischen Verlaufs der LcV besteht:

1. **B-Symptome** (RR=1:3,19 (1,27-3,19))
2. **Kryoglobuline** (RR=1:4,12 (1,65-10,24))
3. **C3/C4-Erniedrigung** (RR=1:4,88 (2,36-10,05))
4. **prästationärer Verlauf > 3 Wochen** (RR=1:6,64 (2,37-18,06))
5. **Urtikaria-Vaskulitis** (RR=1:3,33 (1,44-7,68)).

In der Literatur zeigte eine spanische Studie mit 160 Patienten, die sich mit prognostischen Parametern für den Verlauf der LcV befasste, als prädiktive Faktoren für einen längeren Krankheitsverlauf Arthralgien, Kryoglobulinämie sowie das nicht

Vorhandensein von Fieber. Ein Rezidiv oder längerer Verlauf über sechs Monate wurde bei 43,8% der Patienten beobachtet (Sais, 1998).

Erniedrigte Werte für C3 und C4 wurden gehäuft bei Patienten mit positivem Rheumafaktor, Kryoglobulinen und ANAs in einer Studie von Blanco et al. gefunden, über einen chronischen Krankheitsverlauf dieser Patienten wurde allerdings keine Aussage getroffen (Blanco, 1998).

In einer Studie von Ekenstam zeigten 28% der Patienten einen chronischen Verlauf und bei 16% der Patienten trat ein Rezidiv auf. Sie korrelierten den Verlauf der Erkrankung mit den festgestellten Hautläsionen. Palpable Purpura wies auf einen akuten Krankheitsverlauf hin, während alle Patienten mit urtikariellen Hautveränderungen einen chronischen Krankheitsverlauf aufwiesen (Ekenstam, 1984).

In einer Studie von Tai et al. wurde gezeigt, dass Patienten, die Ulzerationen entwickelt hatten, zu einem chronischen Verlauf neigten. Patienten mit Hepatitis C wie auch die Mehrzahl der Patienten mit einer nachgewiesenen Streptokokkeninfektion zeigten einen längeren Krankheitsverlauf. Eine extrakutane Manifestation verlängerte nicht zwangsläufig den Krankheitsverlauf. In der vorliegenden Studie trat bei Patienten mit chronischem Krankheitsverlauf eine Nierenbeteiligung seltener auf (26,32%). Bei einer gastrointestinalen Beteiligung (5,26%) konnten diese Unterschiede nicht festgestellt werden.

4.8. Therapie

Allgemein gelten für die Therapie der LcV folgende Grundsätze: Therapeutisch an erster Stelle stehen die Identifikation und Elimination der auslösenden Ursache durch Behandlung der Grunderkrankung (Antibiotika-Therapie, Focussanierung). Wegen des häufig günstigen Spontanverlaufes ist bei unkomplizierter LcV eine abwartende Haltung oder eine milde symptomatische Therapie ausreichend. Nach Sunderkötter sind Maßnahmen wie Kortikosteroide und relative Bettruhe oft nicht notwendig (Sunderkötter, 2004). Wenn Kortikosteroide zum Einsatz kommen, werden diese systemisch gegeben, um den inflammatorischen, gefäßschädigenden Prozess einzudämmen und möglichen systemischen Folgeschäden entgegenzuwirken. In besonders schweren Fällen werden auch Immunsuppressiva wie Azathioprin oder

Cyclophosphamid in die Therapie einbezogen. Immunglobuline wie auch Plasmapherese sind in therapierefraktären Einzelfällen beschrieben. Im Gegensatz zu Sunderkötter empfiehlt Jeffrey P. Callen Patienten mit einer Vaskulitis der kleinen Gefäße radikaler zu therapieren, das heißt genauso zu behandeln wie Patienten, die an einer systemischen Erkrankung leiden, unabhängig eines klinischen Nachweises einer extrakutanen Beteiligung. Er sieht die Hautbeteiligung nur als das im Vordergrund stehende Symptom (Callen, 1998).

In unserer Studie erhielten 36,0% der Patienten systemische Kortikosteroide in einer durchschnittlichen Initialdosis von 1mg/kg Körpergewicht (60-100 mg/d). Bei 33,2% der Patienten wurden erfolgreich ausschließlich eine Lokalthherapie, d.h. Kompression sowie Bettruhe, durchgeführt. 46,4% der Patienten wurden mit einer systemischen antibiotischen Therapie behandelt.

55,56% der Patienten mit Nierenbeteiligung sowie alle Patienten mit gastro-intestinaler Beteiligung wurden mit systemischen Kortikosteroiden therapiert. 47,73% der Patienten mit hämorrhagisch-nekrotisierender Vaskulitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt. 32,79% der Patienten mit nekrotischen Hautveränderungen erhielten lediglich eine symptomatische Lokalthherapie. Ebenfalls wurden Patienten mit generalisierten Hautveränderungen (51,61%) häufiger mit systemischen Steroiden therapiert als Patienten mit Hautläsionen, die auf die Unterschenkel beschränkt waren (26,09%). Interessanterweise erlitten Patienten, die mit Steroiden therapiert wurden, deutlich häufiger ein Rezidiv (52,63%) als Patienten, die lediglich antibiotisch oder lokaltherapeutisch behandelt wurden (37,93%). Cacoub et al berichten über drei Fälle von schwerwiegender systemischer Vaskulitis, die mit Infekten im Vorfeld assoziiert waren. Eine reine antibiotische Therapie wird als sehr effektiv beschrieben. Insbesondere sollte das Risiko einer Steroid-Gabe bei unklarem Infektfocus nach Meinung von Cacoub nicht unterschätzt werden (Cacoub, 1997).

Klinische Studien, die die unterschiedlichen Therapien der Vaskulitiden evaluieren, sind nur vereinzelt vorhanden (Sunderkötter, 2006). Sais et al führten eine randomisierte Studie bei 41 Patienten mit LcV mit Colchizin (orale Gabe 0,5 mg zweimal täglich) oder topischer nicht-steroidaler Basis-Therapie über einen Monat durch. Es konnte in dieser prospektiven Studie kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Dennoch war auffällig, dass Patienten, deren Hautläsionen unter Therapie mit Colchizin

abheilen, nach Absetzen des Medikamentes einen Rückfall erlitten (Sais, 1995). 2006 wurden erste Fallberichte veröffentlicht, nach denen positive Ergebnisse bei therapierefraktärer LcV mit dem anti-CD-20-Antikörper Rituximab erzielt wurden. Weitere positive Berichte finden sich bei SLE und begleitender Vaskulitis, bei Kryoglobulin-Vaskulitis wie auch bei Wegener Granulomatose (Chung, 2006). Zur Therapie der IgA-Nephritis wurde von Pozzi & Locatelli eine randomisierte Studie mit 86 Patienten durchgeführt. Hier konnte kein nennenswerter Vorteil für Patienten mit einer kurzfristigen Steroidtherapie im Verlauf der Nephropathie gesehen werden. Es wird diskutiert, ob eine längerfristige Gabe von systemischen Kortikosteroiden bzw. eine zusätzliche Gabe an steroidsparenden Immunsuppressiva mehr Erfolg zeigen wird (Pozzi, 1999; Locatelli, 1999). Erwähnenswert ist jedoch, dass an dieser Studie nur Patienten mit idiopathischer IgA-Nephropathie teilnahmen und Patienten vorausgehender HSP ausgeschlossen wurden.

4.9. Klassifikation

Wie bereits zu Beginn der vorliegenden Arbeit erwähnt, ergeben sich bei der klinischen Anwendung der ACR- wie auch der CHCC-Vaskulitisklassifikation Probleme bei der korrekten Zuordnung der kutanen Vaskulitisformen.

Bisher besteht keine klare Definition der HSP beim Erwachsenen. Michel, der auch an der ACR-Klassifikation der Vaskulitiden mitgewirkt hatte, zeigte in einer Studie, dass eine HSP im Erwachsenenalter signifikant häufiger mit Meläna und Hämaturie assoziiert war. Häufiger traten auch Nierenfunktionsstörungen und kutane Ulzerationen auf. Des Weiteren wurden im Vorfeld der HSP häufiger Medikamente eingenommen. (Michel, 1992). Blanco et al. veröffentlichten 1997 eine Studie, in welcher die unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbilder der HSP im Kinder- und Erwachsenenalter miteinander verglichen wurden. In dieser retrospektiven Auswertung wurden 162 Patienten (46 Erwachsene, 116 Kinder) untersucht, die die Klassifikationskriterien für die HSP nach Michel et al. erfüllt hatten. Es konnte festgestellt werden, dass in der Gruppe der untersuchten Kinder häufiger Infekte der oberen Atemwege im Vorfeld der HSP aufgetreten waren. Allerdings waren bei den Erwachsenen Symptome wie abdominelle Schmerzen, Fieber und Gelenkbeschwerden seltener zu beobachten. Eine

schwerwiegende Nierenbeteiligung sowie eine erhöhte BSG traten in dieser Patientengruppe häufiger auf. Zudem wurden die Erwachsenen öfter mit systemischen Steroiden und Immunsuppressiva therapiert. 43,5% der Erwachsenen wurden aufgrund persistierender Hautläsionen, viszeraler Beteiligung und/oder Nephropathie mit Cortikosteroiden behandelt. Im Gegensatz zu Michel et al. konnten die Autoren keine Häufung an kutanen Ulzerationen und Medikamenten als Ursache der LcV in der Erwachsenenengruppe sehen. Ähnlich häufig heilte die HSP bei Kindern und Erwachsenen in fast 90% der Fälle ab. Die hohe Abheilungsrate in der Gruppe der Erwachsenen ist möglicherweise der aggressiven systemischen immunsuppressiven Therapie zuzuschreiben (Blanco, 1997). Diese Studien haben gezeigt, dass bei Erwachsenen mit HSP ein deutlich aggressiveres Vorgehen in der Therapie notwendig ist und somit eine frühzeitige Diagnosestellung von Vorteil wäre.

Problematisch zeigt sich jedoch die Trennung von Hypersensitivitäts-Vaskulitis (HV) und Purpura Schönlein Henoch (HSP) im klinischen Alltag. Bei Krankheitsbeginn erfüllen etliche Patienten zunächst nicht die Kriterien, die die Diagnose einer HSP ermöglichen würden. In einer retrospektiven Studie von Garcia-Porrúa mit 56 erwachsenen Patienten mit HV und HSP wurden erneut signifikante Unterschiede der beiden Krankheitsverläufe beobachtet. In der Gruppe der Patienten mit HSP litten die Patienten häufiger an Arthralgien, gastrointestinaler und renaler Beteiligung. Auch war bei diesen Patienten häufiger der Einsatz von systemischen Kortikosteroiden und Immunsuppressiva nötig, wobei aber trotz allem eine komplette Remission weniger häufig beobachtet wurde (Garcia-Porrúa, 1999).

95 Patienten wurden nach den Kriterien von Michel et al. zur Definition der HV von Martinez-Taboada untersucht. Die HV wurde als sehr gutartige Form der LcV befunden, da nur in einer geringen Anzahl der Patienten systemische Manifestationen auftraten und bei den meisten Patienten eine komplette Remission eintrat (Martinez-Taboada, 1997).

Fieber, Arthralgien und abdominelle Beschwerden sind charakteristische Begleitsymptome der HSP und werden auch so in den ACR- und CHCC-Klassifikationen beschrieben. In unserer Studie konnte allerdings bei Patienten, die nachweislich eine systemische Beteiligung der LcV aufwiesen, diese Kombination der Symptome nur selten gezeigt werden. So litten lediglich 13,89% der Patienten mit

Nierenbeteiligung sowie 11,11% der Patienten ohne renale Beteiligung unter abdominellen Beschwerden. Gleichfalls gaben 13,89% der Patienten mit oder ohne Nierenbeteiligung der LcV Arthralgien als Begleitsymptome an. Dies zeigt wiederum, dass, wie die bereits veröffentlichten Studien beschrieben, für eine klare Abgrenzung zwischen einer schwer verlaufenden Purpura Schönlein Henoch im Erwachsenenalter und einer milden Hypersensitivitäts-Vaskulitis harte Diagnose-Kriterien fehlen.

2006 veröffentlichten Ozen et al. eine neue Klassifikation der Vaskulitiden im Kindesalter. Die ACR-Kriterien wurden überarbeitet, das Alter als Kriterium wurde gestrichen. Vorherrschende IgA-Präzipitate in der DIF einer Biopsie wurden als neues Kriterium hinzugefügt wie auch eine renale Mitbeteiligung und Arthralgien als mögliche Begleitsymptome berücksichtigt. Die Diagnose HSP gilt demnach als erfüllt, wenn eines der vorher genannten Kriterien oder abdominelle Beschwerden auftreten. Eine palpable Purpura gilt als Grundbedingung für die Diagnosestellung (Ozen, 2006). Dies zeigt, dass der Klassifikation der LcV weiterhin Veränderungen der Parameter, die für die Erkrankung charakteristisch sind, bevorstehen. Es werden allerdings noch weitere prospektive Studien nötig sein, um eindeutigere Entscheidungen bezüglich der Spezifität und Sensitivität von IgA in Serum und DIF für die leukozytoklastische Vaskulitis treffen zu können.

5. Zusammenfassung

Diese Arbeit umfasst eine retrospektive Analyse von 108 Patienten mit leukozytoklastischer Vaskulitis (LcV), welche an der Universitätshautklinik Würzburg in den Jahren 2001-2007 behandelt wurden. Zunächst wurde eine Auswertung aller Patienten unter demographischen, labordiagnostischen wie auch therapeutischen Gesichtspunkten durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Analyse von Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf in fünf Patientengruppen (hämorrhagisch-nekrotisierende Vaskulitis (n=42), Vaskulitis oberhalb der Gürtellinie (n=62), Nierenbeteiligung (n=36), Rezidiv (n=19), prstatinerer Krankheitsverlauf über drei Wochen (n=39)). Ziel dieser Arbeit war, Risikofaktoren für einen schwerwiegenden oder chronischen Verlauf der Erkrankung aufzuzeigen. Zusätzlich wurde ein weiterer Schwerpunkt auf die Analyse möglicher Auslöser einer LcV gelegt.

Die Auswertung zeigte am häufigsten Infekte (68,3%) als Ursache einer LcV. Eher selten schienen maligne Erkrankungen (6,7%), Kollagenosen (5,8%) oder Medikamente (6,7%) an der Entwicklung der LcV beteiligt zu sein. In 12,5% der Fälle konnte trotz intensiver Focus-Suche und ausgedehnter Labordiagnostik keine Ursache für die Entstehung einer LcV gefunden werden. Die Ergebnisse widerlegen Angaben älterer Studien, die Medikamente als primären Auslöser einer LcV postulieren. Bei 21,74% der Patienten mit Rezidiv konnte keine Ursache für die LcV gefunden werden, im Vergleich zu 9,26% der Patienten ohne Rezidiv ($p=0,075$). So konnte gezeigt werden, dass eine intensive Infektfocussuche und deren anschließende Sanierung das Auftreten von Rezidiven der LcV reduziert.

Risikofaktoren für einen schwerwiegenden oder chronischen Verlauf einer LcV werden in der Literatur bisher kontrovers diskutiert. In der vorliegenden Studie konnten folgende Korrelationen aufgezeigt werden: Patienten mit nekrotisierender Vaskulitis litten hoch signifikant ($p=0,0001$) und Patienten mit Nierenbeteiligung signifikant ($p=0,016$) häufiger an Diabetes mellitus. Zudem war bei Patienten mit systemischer Beteiligung der LcV ($p=0,005$) und schwerwiegendem Hautbefall ($p=0,008$) signifikant häufiger IgA im Serum erhöht. Als Risikofaktoren für einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf wie für eine systemische Beteiligung der LcV konnten somit folgende Parameter erhoben werden: Diabetes mellitus (RR=1:1,95 (1,17-3,25)) und IgA-Erhohtung im Serum (RR=1:2,11 (1,28-3,48)).

Bei Patienten mit chronischem Krankheitsverlauf waren signifikant häufiger B-Symptome (RR=1: 3,19 (1,27-3,19)), der Nachweis von Kryoglobulinen (RR=1: 4,12 (1,65-10,24)), eine Komplement-Erhöhung von C3/C4 (RR=1:4,88 (2,36-10,05)), ein prästationärer Verlauf von über 3 Wochen (RR=1:6,64 (2,37-18,60)) sowie eine Urtikaria-Vaskulitis (RR=1:3,33 (1,44-7,68)) zu beobachten.

Die in dieser Arbeit ermittelten Risikofaktoren für einen schwerwiegenden oder chronisch-rezidivierenden Verlauf einer LcV könnten in Zukunft dazu beitragen, früher einen bestimmten Krankheitsverlauf abschätzen zu können und entsprechende Therapieoptionen einzuleiten.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Altersverteilung aller Patienten

Abbildung 2 Altersverteilung in den Subgruppen

Abbildung 3 Geschlechtsverteilung in den Subgruppen

Abbildung 4 Lokalisation der leukozytoklastischen Vaskulitis

Abbildung 5 Allgemeine Begleitsymptome

Abbildung 6 Häufigkeiten von Diabetes mellitus als Begleiterkrankung
in den Subgruppen

Abbildung 7 Häufigkeiten einer IgA-Erhöhung im Serum in den Subgruppen

Abbildung 8 Direkte Immunfluoreszenz

Abbildung 9 Häufigkeiten von IgA-Nachweis in direkter Immunfluoreszenz und IgA-
Erhöhung im Serum in den verschiedenen Subgruppen

Abbildung 10 Häufigkeiten der Infektionsherde (n=82; Mehrfachnennungen möglich)

Abbildung 11 Therapie

Abbildung 12 Stationärer Aufenthalt

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Chronologie der Vaskulitis-Klassifikation (modifiziert nach W.W. Piette, 2004)
Tabelle 2	Klassifikation der Vaskulitiden des American College of Rheumatology (ACR) (Carlson, 2005)
Tabelle 3	Klassifikation der Vaskulitiden der Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) (Carlson, 2005)
Tabelle 4	Therapiehandbuch nach UQM der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität Würzburg für Vasculitis allergica
Tabelle 5	Effloreszenzen der leukozytoklastischen Vaskulitis
Tabelle 6	Subjektive Symptome der leukozytoklastischen Vaskulitis
Tabelle 7	Klinisches Bildes der leukozytoklastischen Vaskulitis in den Subgruppen
Tabelle 8	Allgemeine Begleitsymptome der leukozytoklastischen Vaskulitis in den Subgruppen
Tabelle 9	Häufigkeiten von Blutbildveränderungen und Entzündungsmarkern in den Subgruppen
Tabelle 10	Häufigkeiten von Rheumafaktor, Kryoglobulinen, Kälteagglutininen, Komplementfaktoren C3/C4 und ANA in den Subgruppen
Tabelle 11	Häufigste auslösende Faktoren der leukozytoklastischen Vaskulitis (n=120; Mehrfachnennungen möglich)
Tabelle 12	Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (n=7) und deren Häufigkeiten in den Subgruppen (%)
Tabelle 13	Patienten mit malignen Erkrankungen (n=9) und deren Häufigkeiten in Subgruppen (%)
Tabelle 14	Patienten mit medikamenteninduzierter leukozytoklastischer Vaskulitis (n=8) und deren Häufigkeiten in den Subgruppen (%)
Tabelle 15	Parameter zur Feststellung einer Nierenbeteiligung
Tabelle 16	Risikofaktoren für eine systemische Beteiligung bei der leukozytoklastischen Vaskulitis

- Tabelle 17 Risikofaktoren für ein Rezidiv oder chronischen Krankheitsverlauf bei der leukozytoklastischen Vaskulitis
- Tabelle 18 Häufigkeit der Auslöser einer leukozytoklastischen Vaskulitis in veröffentlichten retrospektiven Studien und der vorliegenden Arbeit
- Tabelle 19 Patienten mit IgA-Erhöhung im Serum

8. Literaturverzeichnis:

1. Ackerman AB, Böer A, Bennin B (2005) Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases: an algorithmic method based on pattern analysis. Ardor Scribendi, New York: 485-97.
2. Bachmeyer C, Wetterwald E, Aractingi S (2005) Cutaneous vasculitis in the course of hematologic malignancies. *Dermatology* 210: 8-14.
3. Bahrami S, Malone JC, Webb KG, Callen JP (2006) Tissue eosinophilia as an indicator of drug-induced cutaneous small-vessel vasculitis. *Arch Dermatol* 142: 155-61.
4. Barnadas MA, Perez E, Gich I, Llobet JM, Ballarin J, Calero F, Facundo C, Alomar A (2004) Diagnostic, prognostic and pathogenic value of the direct immunofluorescence test in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Int J Dermatol* 43: 19-26.
5. Bielsa I, Carrascosa JM, Hausman G, Ferrandiz C (2000) An immunohistopathologic study in cutaneous necrotizing vasculitis. *J Cutan Pathol* 27: 130-5.
6. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Garcia-Fuentes M (1998) Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients. *Medicine* 77: 403-18.
7. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Garcia-Fuentes M, Gonzalez-Gay MA (1997) Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 40: 859-64.
8. Braun-Falco O (2000) *Dermatologie*. Berlin ; New York, Springer.358-370

9. Boslet WT (1995) Vasculitis allergica – eine retrospektive Analyse von 161 Patienten. *Akt. Dermatol.* 21: 381-85.
10. Cacoub P, Sbai A, Gatel A, Wechsler B, Godeau P, Piette JC (1997) Post-infectious systemic vasculitis: recovery without corticotherapy. *J Mal Vasc* 22: 29-34.
11. Callen JP (1998) Cutaneous vasculitis: what have we learned in the past 20 years? *Arch Dermatol* 134: 355-57.
12. Calvino MC, Llorca J (2001) Henoch-Schonlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine* 80: 279-90.
13. Carlson JA, Ng BT, Chen KR (2005) Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol* 27: 504-28.
14. Carlson JA, Cavaliere LF, Grant-Kels JM (2006) Cutaneous vasculitis: diagnosis and management. *Clinics in Dermatology* 24: 414-29
15. Chen KR, Toyohara A, Miyakawa S (2002) Clinical and histopathological spectrum of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol* 147: 905-13.
16. Chen KR, Carlson JA (2008) Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 9: 71-92.
17. Chua IC, Aldridge CR, Finlay AY, Williams PE (2005) Cutaneous IgA-associated vasculitis induced by alcohol. *Br J Dermatol* 153: 1037-40.

18. Chung L, Funke AA, Chakravarty EF, Callen JP, Fiorentino DF (2006) Successful use of rituximab for cutaneous vasculitis. *Arch Dermatol* 142: 1407-10.
19. Cribier B, Couilliet D, Meyer P, Grosshans E (1999) The severity of histopathological changes of leukocytoclastic vasculitis is not predictive of extracutaneous involvement. *Am J Dermatopathol* 21: 532-36.
20. Crowson AN, Magro CM, Usmani A, McNutt NS (2002) Immunoglobulin A-associated lymphocytic vasculopathy: a clinicopathologic study of eight patients. *J Cutan Pathol* 29: 596-601.
21. Crowson AN, Mihm MC, Magro CM (2003) Cutaneous vasculitis: a review. *J Cutan Pathol* 30: 161-73.
22. Ekenstam E, Callen JP (1984) Cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. *Arch Dermatol* 120: 484-89.
23. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Paries J, Stirnemann J, Morin AS, Gatfosse M, Hanslik T, Belmatoug N, Bletry O, Cevallos R, Delevaux I, Fisher E, Hayem G, Kaplan G, Le Hello C, Mouthon L, Larroche C, Lemaire V, Piette AM, Piette JC, Ponge T, Puechal X, Rossert J, Sarrot-Reynauld F, Sicard D, Ziza JM, Kahn MF, Guillevin L (2007) Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arth & Rheum* 57: 1473-80.
24. Fiorentino DF (2003) Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 48: 311-40.
25. Fritsch PO (1991) Nekrotisierende Vaskulitis: I. Grundlagen. *Hautarzt* 42: 599-604.

26. Fritsch PO (1991) Nekrotisierende Vaskulitis: II. Klinische Syndrome. *Hautarzt* 42: 661-70.
27. Fritsch PO (2003) Purpura, Thrombosen und Vaskulitis. in: *Dermatologie, Venerologie* Springer, Berlin Heidelberg New York: 528-48
28. Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA (1998) Cutaneous vasculitis as a paraneoplastic syndrome in adults. *Arthritis Rheum* 41: 1133-35.
29. Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA (1999) Comparative clinical and epidemiological study of hypersensitivity vasculitis versus Henoch-Schonlein purpura in adults. *Semin Arthritis Rheum* 28: 404-12.
30. Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Louzao C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA (2001) Predictive factors for renal sequelae in adults with Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol* 28: 1019-24.
31. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Pujol RM (2005) Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 17: 56-61.
32. Harper L, Ferreira MA, Howie AJ, Savage CO, Richards NT, Michael J, Dwoma A (2000). "Treatment of vasculitic IgA nephropathy." *J Nephrol* 13(5): 360-6.
33. Helander SD, De Castro FR, Gibson LE (1995) Henoch-Schonlein purpura: clinicopathologic correlation of cutaneous vascular IgA deposits and the relationship to leukocytoclastic vasculitis. *Acta Derm Venereol* 75: 125-29.
34. Hene RJ, Velthuis P (1986) The relevance of IgA deposits in vessel walls of clinically normal skin. A prospective study. *Arch Intern Med* 146: 745-9.
35. Hodge SJ, Callen JP, Ekenstam E (1987) Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: correlation of histopathological changes with clinical severity and course. *J Cutan Pathol* 14: 279-84.

36. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. (1994) Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37: 187-92
37. Jennette JC, Falk RJ (1997) Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 337: 1512-23.
38. Jennette CJ, Milling DM, Falk RJ (1994) Vasculitis affecting the skin. A review. *Arch Dermatol* 130: 899-906.
39. Jessop, SJ (1995) Cutaneous leucocytoclastic vasculitis: a clinical and aetiological study. *Br J Rheumatol* 34: 942-45.
40. Lee JS, Loh TH, Seow SC, Tan SH (2007) Prolonged urticaria with purpura: the spectrum of clinical and histopathologic features in a prospective series of 22 patients exhibiting the clinical features of urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 56: 994-1005.
42. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzi C (1999) The patient with IgA-glomerulonephritis – what is the role of steroid treatment. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1057-60.
43. Magro CM, Crowson AN (1999) A clinical and histologic study of 37 cases of immunoglobulin A-associated vasculitis. *Am J Dermatopathol* 21: 234-40.
44. Magro CM, Crowson AN (2003) The spectrum of cutaneous lesions in rheumatoid arthritis: a clinical and pathological study of 43 patients. *J Cutan Pathol* 30: 1-10.
45. Marini A, Fenk R, Plettenberg H, Ruzicka T, Haas R, Hengge UR (2006) Seltene Vaskulitiden als Hinweis auf Plasmozytom. *Hautarzt* 57: 137-43.

46. Martinez-Taboada VM, Blanco R, Garcia-Fuentes M, Rodriguez-Valverde V (1997) Clinical features and outcome of 95 patients with hypersensitivity vasculitis. *Am J Med* 102: 186-91.
47. Martinez-Taboada VM, Blanco R, Rodriguez-Valverde V (1997) Hypersensitivity vasculitis. *Lancet* 350: 1036.
48. Mehregan DR, Gibson LE (1998) Pathophysiology of urticarial vasculitis. *Arch Dermatol* 134: 88-9.
49. Mehregan DR, Hall MJ, et al. (1992) Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 26: 441-8.
50. Michel BA, Hunder GG et al. (1992) Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura: a comparison between the 2 disorders. *J Rheumatol* 19: 721-8.
51. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 33:1114-21.
52. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, Kawasaki T, Lindsley C, Petty RE, Prieur AM, Ravelli A, Woo P (2006) EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 65: 936-41
53. Piette WW, Stone MS (1989) A cutaneous sign of IgA-associated small dermal vessel leukocytoclastic vasculitis in adults (Henoch-Schonlein purpura). *Arch Dermatol* 125: 53-6.
54. Piette WW (2004) Primary Systemic Vasculitis. In: Sontheimer RD, Provost T (Eds.) *Cutaneous Manifestations of Rheumatic Diseases*. Philadelphia: Williams&Wilkins 2004; 159-61

55. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D (2002) Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 13: 1271-8.
56. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, Locatelli F (1999) Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *The Lancet* 353: 883-87.
57. Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Fernando G, Peyri J (1995) Colchicine in the treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Results of a prospective, randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 131: 1399-402.
58. Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Condom E, Peyri J (1997) Adhesion molecule expression and endothelial cell activation in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. An immunohistologic and clinical study in 42 patients. *Arch Dermatol* 133: 443-50.
59. Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Servitje O, Condom E, Peyri J (1998) Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: a clinicopathologic study of 160 patients. *Arch Dermatol* 134: 309-15.
60. Sais G, Vidaller A (1999) Pathogenesis of exercise-induced urticarial vasculitis lesions: can the changes be extrapolated to all leukocytoclastic vasculitis lesions? *Arch Dermatol* 135: 87-9.
61. Sais G, Vidaller A (2005) Role of direct immunofluorescence test in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Int J Dermatol* 44: 970-1
62. Sanchez NP, Van Hale HM, Daniel Su WP (1985) Clinical and histopathologic spectrum of necrotizing vasculitis. Report of findings in 101 cases. *Arch Dermatol* 121: 220-24.

63. Schäkel K, Meurer M (2008). Cutaneous vasculitides. A diagnostic approach. *Hautarzt* 59: 374-81.
64. Sorensen SF, Slot O, Tvede N, Petersen J (2000) A prospective study of vasculitis patients collected in a five year period: evaluation of the Chapel Hill nomenclature. *Ann Rheum Dis* 59: 478-82.
65. Stein A, Hackert I, Meurer M (2008) Histologie der kutanen Vaskulitiden. *Hautarzt* 59: 363-73.
66. Sunderkötter C, Seeliger S, Schönlau F, Roth J, Hallmann R, Luger TA, Sorg C, Kolde G (2001) Different pathways leading to cutaneous leukocytoclastic vasculitis in mice. *Exp Dermatol* 10: 391-404.
67. Sunderkötter CJ, Roth J, Bonsmann G (2004) Leukozytoklastische Vaskulitis. *Hautarzt* 55: 759-83
68. Sunderkötter C, Bonsmann G, Sindrilaru A, Luger T (2005) Management of leukocytoclastic vasculitis. *J Dermatolog Treat* 16: 193-206.
69. Sunderkötter C, Sindrilaru A (2006) Clinical classification of vasculitis. *Eur J Dermatol* 16: 114-24
70. Sunderkötter C (2008) Leukozytoklastische Vaskulitis. *CME Dermatol* 3: 32-50
71. Tai YJ, Chong AH, Williams RA, Cumming S, Kelly RI (2006) Retrospective analysis of adult patients with cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Australas J Dermatol* 47: 92-6.
72. Tancrede-Bohin ES, Ochonisky S, Vignon-Pennamen MD, Flageul B, Morel P, Rybojad M (1997). Schonlein-Henoch purpura in adult patients. Predictive factors for IgA glomerulonephritis in a retrospective study of 57 cases. *Arch Dermatol* 133: 438-42.

73. Tavadia SA, Drummond A, Evans CD, Wainwright NJ (2003) Leucocytoclastic vasculitis and influenza vaccination. *Clin Exp Dermatol* 28: 154-56.
74. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, De Martino M (2005) Henoch Schonlein Purpura in Childhood: Epidemiological and Clinical Analysis of 150 Cases over a 5-year period and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 35: 143-53.
75. Van Hale HM, Lawrence EG, Schroeter AL (1986) Henoch-Schönlein vasculitis: Direct immunofluorescence study of uninvolved skin. *J Am Acad Dermatol* 15: 665-70.
76. Watts RA, Scott DG, Pusey CD, Lockwood CM (2000) Vasculitis-aims of therapy. An overview. *Rheumatology* 39: 229-32.
77. Watts RA, Scott DG (2003) Epidemiology of the vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 15: 11-16.
78. Zax RH, Hodge SJ, Callen JP (1990) Cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Serial histopathologic evaluation demonstrates the dynamic nature of the infiltrate. *Arch Dermatol* 126: 69-72.
79. Zelger B, Sepp N, Fritsch P (2003) Vaskulitis und Vaskulopathie. In: Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH (Hrsg) *Histopathologie der Haut*. Springer, Berlin Heidelberg New York: 185-213

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Cornelia Seitz für die hervorragende Betreuung bei der Durchführung und Auswertung dieser Arbeit. Vor allem möchte ich mich auch für die aufgewendete Zeit bei der gemeinsamen Durchsicht erster Ergebnisse wie auch der Korrektur der Arbeit bedanken.

Ferner danke ich Frau Prof. Dr. med. Eva-Bettina Bröcker als Direktorin der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Würzburg für die Überlassung des interessanten Themas und der Arbeitsmöglichkeit an Ihrer Klinik. Für die wertvollen Anmerkungen und Verbesserungsvorschläge sowie die aufgewendete Zeit bei der Durchsicht der Arbeit möchte ich mich außerdem herzlich bedanken.

Rüdiger Moll gilt mein Dank für viele hilfreiche und organisatorische Ratschläge.

