

Vaskulitis mimics

Vasculitis mimics

Autorinnen/Autoren

Jan Henrik Schirmer¹, Marcus Both², Oliver J Müller³

Institute

- 1 Klinik für Innere Medizin I, Sektion Rheumatologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel, Kiel, Germany
- 2 Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel, Kiel, Germany
- 3 Klinik für Innere Medizin III (Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin), Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel, Kiel, Germany

Schlüsselwörter

Riesenzellarteriitis, medikamenteninduziert, infektiöse Aortitis, Endokarditis, ANCA

Key words

drug-induced, infectious aortitis, endocarditis, ANCA, giant-cell arteritis

Bibliografie

Akt Rheumatol 2023; 48: 29–42

DOI 10.1055/a-1949-8509

ISSN 0341-051X

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Jan Henrik Schirmer

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Klinik für Innere Medizin I, Sektion Rheumatologie

Arnold-Heller-Str. 3

24105 Kiel

Germany

Tel.: 043150022203

janhenrik.schirmer@uksh.de

ZUSAMMENFASSUNG

Idiopathische Vaskulitiden sind seltene entzündliche Systemerkrankungen, die nach der Chapel-Hill Konsensus-Nomenklatur nach der Größe der prädominant betroffenen Gebiete von Blutgefäßen (große, mittelgroße, kleine Gefäße und Gefäße variabler Größe) eingeteilt werden. Vaskulitis mimics sind Syndrome, die ein ähnliches klinisches Bild hervorrufen oder leicht mit einer idiopathischen Vaskulitis verwechselt werden und teils sogar ein Krankheitsbild, das klinisch und histologisch einer Vaskulitis gleicht, auslösen können. Die Zahl der Vaskulitis mimics ist groß, je nach betroffenem Gefäßgebiet kommen hereditäre Erkrankungen des Bindegewebes, genetisch bedingte Immundefekt- und Autoinflammationssyndrome, infektiöse Erkrankungen, seltene entzündliche Systemerkrankungen, Tumorerkrankungen, medikamenteninduzierte Syndrome und zahlreiche weitere infrage. In diesem Review wird eine Auswahl klassischer Imitatoren von Vaskulitiden, orientiert an der Größe der betroffenen Blutgefäße präsentiert und Konstellationen, die typische „Fallstricke“ in der klinischen Abklärung darstellen können, diskutiert.

ABSTRACT

Idiopathic vasculitides are rare inflammatory systemic diseases grouped in the Chapel-Hill consensus nomenclature by the size of the predominantly affected vessels (large, medium, small and variable vessel vasculitis). Vasculitis mimics are syndromes that cause a clinical image similar to idiopathic vasculitides or can easily be confused with them. Sometimes they even cause the full-blown clinical and histological pattern of a vasculitis disease. There are numerous vasculitis mimics: depending on the affected vessel size, hereditary connective tissue diseases, genetic immunodeficiency and autoinflammatory syndromes, infectious diseases, rare inflammatory systemic diseases, malignancies, drug-induced syndromes and several others should be considered. This review presents a selection of classical mimickers of vasculitides grouped by vessel size and discusses constellations that can be typical “pitfalls” in the clinical workup.

Einleitung

Unter dem Begriff systemische Vaskulitiden wird eine Gruppe heterogener Erkrankungen zusammengefasst, deren Gemeinsamkeit eine Entzündung von Gefäßen ist. Die Einteilung erfolgt gemäß der

revidierten Chapel Hill Konsensus-Nomenklatur von 2012 zunächst anhand der Größe der betroffenen Gefäße in Vaskulitiden großer (z. B. Aorta mit großen Abgängen und korrespondierende Venen), mittelgroßer (Viszeralgefäße und deren erste Abgänge) und klei-

ner Gefäße (intraparenchymale Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen und Venen), sowie Vaskulitiden von Gefäßen variabler Größe und Einzelorganvaskulitiden [1]. Die Kleingefäßvaskulitiden werden weiter unterteilt in Erkrankungen assoziiert mit antineutrophilen zytoplasma Antikörpern (ANCA) und Erkrankungen assoziiert mit Immunkomplexen. Weiterhin werden Vaskulitiden anhand ihrer Ätiologie eingeteilt, die idiopathischen werden unterschieden von Vaskulitiden mit anzunehmender/bekannter Ätiologie, so bei Systemerkrankungen (z. B. Systemischer Lupus erythematodes [SLE]), Infektionen (z. B. Hepatitis C Virus [HCV] – assoziierte kryoglobulinämische Vaskulitis), medikamenteninduzierten Vaskulitiden, paraneoplastischen Vaskulitiden und anderen. Da Vaskulitiden zu schweren Komplikationen führen können (je nach betroffenen Stromgebiet z. B. durch Gefäßdissektion, -verschluss oder -ruptur, lokalisierten oder diffusen Blutungen oder Versagen betroffener Organe) ist eine korrekte rasche Diagnose und Therapie essenziell.

Vaskulitis „mimics“ (aus dem Englischen, etwa: „Imitatoren“) sind Syndrome, die das Vorliegen einer Vaskulitis imitieren können, etwa dadurch, dass bei ihnen eine klinisch ähnlich wirkende Konstellation vorliegt. Die Abgrenzung kann zusätzlich erschwert sein dadurch, dass manche Vaskulitis mimics einhergehen können mit spezifischen Befunden, die für Vaskulitiden typisch sind, so etwa Laborbefunden oder Befunden in der Bildgebung. Diverse der als Vasculitis mimics bezeichneten Syndrome können sich sogar klinisch und histologisch als Vaskulitis darstellen, obwohl ihnen eine andere Pathogenese zugrunde liegt. Der Begriff Vaskulitis mimics wird in der Regel für Erkrankungen genutzt, die aus Perspektive des Kliniklers von einer idiopathischen Vaskulitis abgegrenzt und häufig auch anders therapiert werden müssen, hierunter können sowohl Vaskulitiden mit anzunehmender/bekannter Ätiologie (z. B. Substanz-induziert), als auch Krankheitsbilder, die mit Vaskulitiden leicht zu verwechseln sind, aber formal keine Vaskulitis darstellen, fallen. Das Management bestimmter Subtypen von Vaskulitiden sieht standardmäßig die Berücksichtigung auslösender Faktoren von Vaskulitiden vor (z. B. bei Polyarteriitis nodosa [PAN] und kryoglobulinämischer Vaskulitis, die mit Hepatitis B Virus [HBV] und HCV assoziiert sind [2, 3]). Im Folgenden wird versucht, eingeteilt anhand der Größe der meistens betroffenen Gefäße insbesondere solche Erkrankungen als Vaskulitis mimics zu beleuchten, die differenzialdiagnostische „Fallstricke“ darstellen. Bei einer Verwechslung besteht nicht nur das Risiko eines Ausbleibens der korrekten Behandlung der eigentlich vorliegenden Grunderkrankung, sondern auch des Beginns einer nicht indizierten, mit potenziellen Komplikationen behafteten immunsuppressiven Therapie (die im Falle einer als idiopathische Vaskulitis verkannten infektiösen Erkrankung besonders schwerwiegende Folgen haben kann).

► **Tab. 1** stellt eine Auswahl von Vaskulitis mimics mit Angabe der prädominant imitierten Manifestationen von Vaskulitiden dar, von denen typische Beispiele im Folgenden näher diskutiert werden.

Imitatoren von Vaskulitiden mit prädominanter Beteiligung großer Gefäße

Die klassischen idiopathischen Großgefäßvaskulitiden sind die Takayasu Arteriitis und die Riesenzellarteriitis [1]. Beide können die Aorta und ihre großen Abgänge, sowie die großen organversor-

genden Gefäße betreffen, nicht selten resultieren Gefäßstenosen, Aneurysmen und Dissektionen. Insbesondere die Verzögerung der Therapie bei einer Riesenzellarteriitis kann zu Visusverlust und Erblindung infolge okulärer Ischämiesyndrome führen [4]. Da die meisten der betroffenen Gefäße außerhalb von gefäßchirurgischen Eingriffen einer bioptischen Sicherung kaum zugänglich sind, wird die Diagnose oft anhand von Klinik, Labor und unterstützender Bildgebung gestellt, z. B. mittels Sonographie, Magnetresonanztomographie (MRT) oder Positronen-Emission-Tomographie (PET) in Kombination mit einer Computertomographie (CT) [5]. Obwohl die oberflächlich liegende Arteria temporalis bei Verdacht auf Riesenzellarteriitis für eine Biopsie gut erreichbar ist, stellt auch hier in der klinischen Praxis zunehmend die Bildgebung die diagnostische Modalität der Wahl dar.

Hereditäre Erkrankungen mit Beteiligung des Bindegewebes

Zahlreiche hereditäre Erkrankungen des Bindegewebes können zu Aneurysmen und Gefäßdissektionen führen und mit Großgefäßvaskulitiden verwechselt werden.

Das Marfan-Syndrom ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, der Mutationen im Fibrillin-1 (FBN1) Gen zugrundeliegen [6]. Es geht typischerweise mit Aneurysmen der Aortenwurzel einher (► **Abb. 1a**) und führt gehäuft zu Aortendissektionen. Auch extrathorakale Aneurysmen, z. B. im Kopf-Hals-Bereich oder von abdomineller Aorta, Viszeralarterien oder Iliakalgefäßen kommen vor [7]. Weitere typische Manifestationen sind Luxationen der Augenlinsen, Netzhautablösung und Veränderungen des Skelettsystems, darunter Hochwuchs und Trichterbrust.

Mit Ehlers-Danlos Syndrom (EDS) wird eine Gruppe heterogener erblicher Erkrankungen des Bindegewebes bezeichnet, denen bei den meisten Subtypen eine Überdehnbarkeit von Gelenken und elastischer und leicht verletzlicher Haut gemein ist. Aktuell wird es in 13 Typen unterteilt, denen unterschiedliche Genmutationen zugrundeliegen [8]. Insbesondere beim vaskulären EDS (früher Typ IV), das autosomal dominant, meist durch Mutationen, die Kollagen Typ III betreffen (*COL3A1*), vererbt wird, kommt es zu vaskulären Komplikationen. Aneurysmen, Dissektionen und Sinus-Cavernosus-Fisteln sind typische Symptome. Auch ohne die vorherige Bildung von Aneurysmen kann es zu spontanen Rupturen von Arterien (aber auch des Kolons oder des Uterus im dritten Trimenon der Schwangerschaft) mit letalem Ausgang kommen [9]. Aneurysmen, Dissektionen und Gefäßrupturen können jedoch auch bei anderen Subtypen des EDS (z. B. klassisches EDS oder hypermobiles EDS) vorkommen [8, 10].

2005 wurde das Loeys-Dietz-Syndrom beschrieben, eine autosomal dominant vererbte Bindegewebserkrankung, die durch Mutationen im Signalweg des transforming growth factor β ausgelöst wird [11–13]. Durch den raschen Progress der Forschung und Beschreibung neuer assoziierter Mutationen, werden auch hier inzwischen 5 Typen unterschieden. Es handelt sich um komplexe, multisystemische Syndrome, bei denen neben auffallend geschlängelten arteriellen Gefäßen und der Ausbildung von Aneurysmen und Dissektionen auch Veränderungen des Kopfes und Skeletts (Hypertelorismus, Gaumenspalte, blaue Skleren, Skoliose, Talipes, Hyperlaxizität der Gelenke, Arachnodaktylie), Hautveränderungen und allergische Erkrankungen vorkommen.

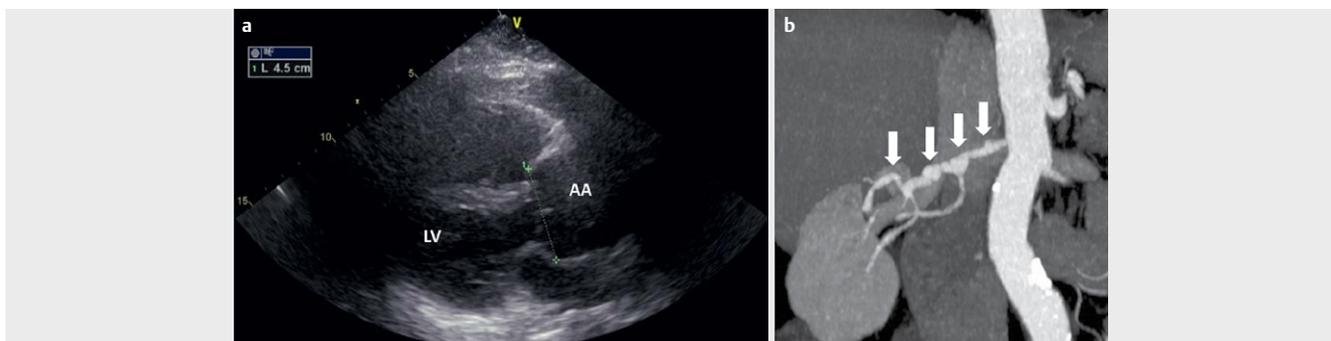
► **Tab. 1** Tabellarische Auflistung typischer Vaskulitis mimics mit Angabe der Gefäßgröße, bei der schwerpunktmäßig Verwechslungen mit Vaskulitiden in der Literatur berichtet werden (auch Manifestationen darüberhinaus kommen vor).

Erkrankung	Große Gefäße	Mittelgroße Gefäße	Kleine Gefäße	Imitation einer GPA in Orbitae/HNO-Trakt
Infektiöse Erkrankungen	x	x	x	x
Endokarditis	x	x	x	
Lues	x			x
Tuberkulose	x			x
Nichttuberkulöse Mykobakterien	x			x
Pilze	x	x	x	x
COVID19		x	x	
HIV	x	x	x	
HBC		x	x	
HCV		x	x	
Herpesviren	x	x	x	
Andere Erreger	x	x	x	x
Hereditäre Erkrankungen mit Beteiligung des Bindegewebes	x	x		
Marfan Syndrom	x			
Ehlers – Danlos Syndrom	x	x		
Loeys – Dietz Syndrom	x			
Turner – Syndrom	x			
Neurofibromatose	x	x		
Pseudoxanthoma elasticum	x			
Grange Syndrom		x		
Genetisch determinierte Syndrome mit Immundefekt oder Autoinflammation	x	x	x	x
TAP Defizienz			x	x
ADA2 Defizienz		x	x	
VEXAS Syndrom	x	x	x	x
weitere hereditäre Autoinflammationssyndrome und Immundefekte		x	x	x
Entzündliche Systemerkrankungen	x		x	x
IgG4-assoziierte Erkrankung	x		x	x
Erdheim-Chester-Erkrankung	x			x
Antiphospholipidsyndrom			x	
Thrombotische Mikroangiopathien (z. B. Thrombotisch-thrombopenische Purpura)			x	
Sarkoidose	x	x	x	x
Medikamentös induzierte Syndrome	x	x	x	x
s. hierzu Tabelle 2	x	x	x	x
Malignome/paraneoplastische Syndrome	x	x	x	x
Sonstige		x	x	
Fibromuskuläre Dysplasie	x	x		
Segmentale arterielle Mediolyse	x	x		
TIPIC - Syndrom	x			
Arteriosklerose (inkl. nicht-arteriitische okuläre Ischämiesyndrome)	x	x		
Cholesterin-Embolie-Syndrom		x	x	
Kalziphylaxie		x	x	
Idiopathische Häm siderose der Lunge			x	
Thrombangiitis obliterans		x	x	
Mesenteriale inflammatorische veno-okklusive Erkrankung			x	

► **Tab. 1** Fortsetzung.

Erkrankung	Große Gefäße	Mittelgroße Gefäße	Kleine Gefäße	Imitation einer GPA in Orbitae/HNO-Trakt
Skorbut			×	
Thrombopenie			×	
Anstrengungs-induzierte Kapillaritis („Golfer- oder Wanderer-Vaskulitis“)			×	
Chronisch-venöse Insuffizienz		×	×	
Pyoderma gangraenosum		×	×	
Livedo – Vaskulopathie		×	×	

AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ADA2: Adenosin-Deaminase 2; COVID19: Coronavirus disease 2019; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; HBV: Hepatitis B Virus; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HNO: Hals-Nasen-Ohren; IgG4: Immunglobulin G 4; MHC: Major histocompatibility complex; PAN: Polyarteriitis nodosa; VEXAS: Akronym aus „vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic.“



► **Abb. 1** **a** 53-jähriger Patient mit plötzlichem Leistungsknick. Bei Nachweis eines Aneurysmas der Aorta ascendens (AA) im Echokardiogramm zeigte sich im weiteren Verlauf kein Anhalt auf eine Aortitis. Die weitere körperliche Untersuchung und Anamnese ergaben Hinweise auf ein Marfan-Syndrom, welches durch eine genetische Untersuchung bestätigt wurde. LV = linker Ventrikel; **b** Kontrastmittel-verstärkte CT, schräg-koronare Maximum-Intensitäts-Projektion (MIP): Perlschnurartige Veränderungen der rechten Nierenarterie mit Ektasien und Stenosen bei fibromuskulärer Dysplasie – ähnliche Befunde können bei der PAN vorliegen.

Weitere seltene hereditäre Erkrankungen, bei denen es zur vaskulären Komplikationen, die Großgefäßvaskulitiden ähneln, kommen kann, sind zum Beispiel Neurofibromatose Typ 1 (u.A. Aneurysmen, Stenosen oder Gefäßmalformationen) [14] oder Pseudo-xanthoma elasticum (u.A. akute Blutungen oder kardiovaskuläre Ereignisse) [15], siehe auch ► **Tab. 1**. Neben typischen physischen Stigmata bestimmter genetischer Syndrome, führen die Familienanamnese und bei Verdacht gezielte genetische Abklärungen zur korrekten Diagnose.

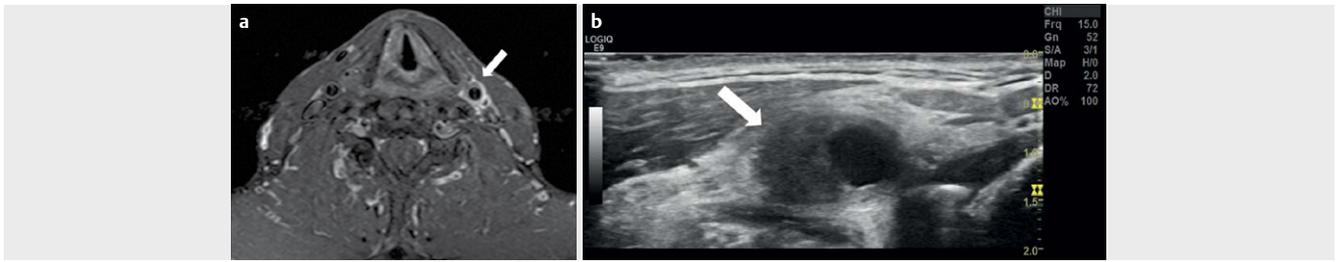
Infektiöse Aortitis

Infektiöse Aortitiden und durch die resultierende Schädigung der Gefäßwand entstehende Aneurysmen sind in der Mehrzahl der Fälle ausgelöst durch Bakterien der Arten *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Pneumococcus* spp. und *Escherichia coli* [16]. Selten können im Tertiärstadium der Lues Aortitiden mit *Treponema pallidum* vorkommen. Ebenfalls selten werden (in der Regel im Kontext einer medikamentösen, erworbenen (HIV) oder hereditären Immunsuppression Aortitiden mit Pilzen wie *Candida* oder *Aspergillus* spp., Tuberkulose oder nichttuberkulösen Mykobakterien berichtet. Auch unabhängig von bakteriellen oder anderen Infek-

tionen besteht eine Assoziation von HIV mit Aortenektasien. Neben einer antimikrobiellen Therapie können Schäden der Gefäße eine Resektion und operativen Ersatz notwendig machen [17]. Der Ausschluss von Infektionen mittels Blutkulturen und weiteren serologischen Tests (z. B. Lues, Viren, Quantiferontest) sollte bei entzündlichen Krankheitsbildern mit Verdacht auf das Vorliegen einer idiopathischen Großgefäßvaskulitis zur initialen Abklärung gehören und bei Therapierefraktärität oder anderen klinisch atypischen Konstellationen ggf. wiederholt oder intensiviert werden.

Arteriosklerose und nicht arteriitische okuläre Ischämiesyndrome

Eine Arteriosklerose kann Gefäße aller Größen in unterschiedlich starker Ausprägung betreffen und in manchen Fällen Befunde, wie sie bei Vaskulitiden großer Gefäße vorliegen, in der Bildgebung imitieren. Insbesondere die kostengünstige und schnell am Krankenbett oder in der Ambulanz verfügbare Sonographie der Arteria temporalis und Axillargefäße stellt zunehmend ein zentrales Element im diagnostischen Standard für die Riesenzellerarteriitis dar [4, 5]. Die Arteriosklerose ist eines von mehreren Krankheitsbildern, die mit einer signifikanten Erhöhung der Intima-media-Dicke und einem



► **Abb. 2** TIPIC Syndrom/Carotidynie: **a** Kontrastmittel-Mehranreicherung an der linken A. carotis communis (Pfeil) bei einem 38-jährigen Patienten (MRT, fettsupprimierte transversale T1w-Spinocho-Sequenz). Serologisch kein Nachweis einer Entzündung.; **b** Sonographischer Querschnitt durch den Carotisbulbus rechts mit exzentrischer perivaskulärer Infiltration der Arteria carotis (Pfeil) bei einer Patientin mit seit 3 Tagen bestehenden Schmerzen im Nackenbereich und dumpfem Schmerz am Hals rechts beim Schlucken. Quelle: Prof. Stefano Barco (Universitätsspital Zürich).

positiven Kompressionszeichen der Temporalarterien einhergehen und damit (z. B. im Kontext von durch eine infektiöse Erkrankung erhöhten Entzündungswerten und Kopfschmerzen) fälschlich für eine Riesenzellarteriitis gehalten werden kann [18, 19]. Auch in der PET-CT kann eine ausgeprägte Arteriosklerose schwer von dem Vorliegen einer Großgefäßvaskulitis zu unterscheiden sein [20]. Abhängig vom verwendeten Beurteilungsmaßstab für Positivität können 17 % bis zu 63 % der Patienten mit ausgeprägter Arteriosklerose für eine Vaskulitis der großen Gefäße gehalten werden. Eine hohe Spezifität kann erreicht werden, wenn als Kriterien sowohl die Aufnahme von Fluoresoxyglucose (FDG) im Vergleich zur Aufnahme der Leber, als auch das Muster der FDG-Aufnahme (diffus versus homogen) und die Anzahl und Verteilung der betroffenen Gefäße herangezogen wird.

Die Anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION) ist die häufigste ischämische Komplikation der RZA am Auge [4]. Obwohl die nicht-arteriitische Genese der AION häufiger ist, als die arteriitische AION im Kontext einer RZA, erfordert die Differenzierung häufig eine sorgfältige Abwägung von Symptomen und Befunden [21]. Die unbehandelte RZA geht in fast allen Fällen mit erhöhten Entzündungswerten einher [22]. Insbesondere im Kontext von Entzündungswerten infolge eines begleitenden Infektes oder habituell bedingten leicht bis moderat erhöhten Entzündungswerten kann die Abgrenzung schwierig sein. Neben embolischen Verschlüssen am Auge (z. B. im Kontext von Vorhofflimmern oder rupturierten Gefäßplaques) sind Risikofaktoren für die Entwicklung einer multifaktoriellen, nicht arteriitischen AION: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, nächtliche Hypotension, Hyperlipidämie, Schlafapnoesyndrom, Arteriosklerose, ischämische Herzerkrankung und andere kardiovaskuläre Erkrankungen [21].

TIPIC Syndrom

Eine erst kürzlich vorgeschlagene Entität, die *Transient Perivascular Inflammation of the Carotid artery* (TIPIC), umfasst Patientinnen und Patienten, deren Krankheitsbild früher anhand ihres Hauptsymptoms, der Carotidynie, beschrieben wurde. Beim TIPIC Syndrom besteht neben akuten, meist einseitigen Schmerzen im Halsbereich bildmorphologisch eine exzentrische perivaskuläre Infiltration der Arteria carotis (► **Abb. 2**) [23, 24]. Die Diagnose setzt den Ausschluss einer anderen vaskulären oder nichtvaskulären Ursache voraus. In Fallserien kommt es innerhalb von 14 Tagen meist zu einer deutlichen Besserung, spontan oder unter Therapie mit Acetylsalicylsäure oder anderen Analgetika mit antiphlogistischer Wirkung

[23, 24]. Es muss erwähnt werden, dass einzelne Patienten in einer Fallserie [23] Glukokortikoide erhielten oder unter einer Autoimmunerkrankungen litten, die zeitgleich mit dem Auftreten des TIPIC-Syndroms, exazerbiert war. In Einzelfällen kam es zu Rezidiven des TIPIC-Syndroms. Das klinische und sonographische Bild kann leicht mit den bildmorphologischen Befunden einer Großgefäßvaskulitis, die sich ebenfalls mit dem Symptom Carotidynie äußern kann, verwechselt werden. Allerdings wurde nur bei 6 % der Patienten mit TIPIC-Syndrom in der zitierten Kohorte ein erhöhtes CRP oder eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit festgestellt [23]. Die Auslöser, pathophysiologischen Mechanismen und die Langzeitrelevanz sind noch weitgehend unbekannt, ein Zusammenhang mit atherosklerotischen Veränderungen wird zumindest in einigen Fällen diskutiert [25]. Tatsächlich ist die anfängliche Symptomatik oft mild und selbstlimitierend. Die Auffälligkeiten in der Bildgebung sind schnell reversibel. Daher könnte bei Patienten mit akuten Beschwerden, in denen keine kurzfristige sonographische Untersuchung durchgeführt wird, eine erhebliche Unterdiagnose wahrscheinlich sein [24].

Imitatoren von Vaskulitiden mit prädominanter Beteiligung mittelgroßer Gefäße

Die idiopathischen Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße sind das Kawasaki Syndrom und die PAN. Das Kawasaki-Syndrom (auch: Mukocutanes Lymphknotensyndrom) ist eine multisystemische Vaskulitis, die bei Kindern vorkommt, oft mit einem hoch inflammatorischen Bild einhergeht und nicht selten die Koronararterien befällt, wo es zur Ausbildung von Aneurysmen und konsekutiven Herzerkrankungen führen kann [26]. Bei der PAN ist insbesondere die Beteiligung des peripheren Nervensystems, der Haut und des Gastrointestinaltraktes häufig [3]. Der angiographische Nachweis von charakteristischen Mikroaneurysmen im Parenchym innerer Organe, insbesondere des Darms oder der Nieren, stellt weiterhin ein charakteristisches diagnostisches Kriterium dar, wenn die Erkrankung nicht histologisch eingeordnet werden kann. In der Vergangenheit war ein erheblicher Anteil der PAN mit HBV assoziiert. Infolge der Verfügbarkeit effektiver Impfstoffe und Therapien kommt HBV-assoziierte PAN nur noch sehr selten vor.

Fibromuskuläre Dysplasie

Die fibromuskuläre Dysplasie (FMD) ist eine nicht-arteriosklerotische Erkrankung, die vor Allem mittelgroße Gefäße betrifft [27].

Die Mehrzahl der Betroffenen sind Frauen (>90%). FMD führt zu einer Verengung (meist mit einer „perlschnurartigen“ Darstellung in der Bildgebung, seltener mit fokalen Stenosen) oder aneurysmatischen Erweiterung der Gefäße und kann in einer Dissektion (inklusive der spontanen Koronardissektion) resultieren. Am häufigsten manifestiert sich die FMD an den Nierenarterien und der Arteria carotis externa, jedoch kommen auch multifokale Manifestationen, unter anderem an Mesenterial-, Iliakal- und Armgefäßen vor. Die Manifestationen können leicht mit einer Vaskulitis verwechselt werden, jedoch können die Abwesenheit stark erhöhter Entzündungszeichen und das charakteristische „perlschnurartige“ Bild an typischen Lokalisationen die Abgrenzung erleichtern (► **Abb. 1b**).

Die Symptome sind abhängig von der Lokalisation. Hypertonie, Kopfschmerzen und ein pulsatiler Tinnitus sind typische Befunde [27]. Da keine kausale Therapie zur Verfügung steht, erfolgt häufig eine regelmäßige Kontrolle betroffener Gefäßregionen, Lifestyle-Modifikation und in manchen Fällen vaskuläre Interventionen, z. B. Angioplastien.

Segmentale arterielle Mediolyse

Die segmentale arterielle Mediolyse (SAM) ist eine nicht entzündliche, und nicht-arteriosklerotische Erkrankung, die zu Gefäßaneurysmen und -dissektionen, manchmal mit konsekutiver Organischämie oder massiven Blutungen führt [28–30]. Sie betrifft mittelgroße und große Arterien. Ihre Ätiologie ist ungeklärt (infektiöse und genetische Ursache konnten bisher nicht demonstriert werden). Histopathologisch liegt eine Lyse der Media der Gefäße vor, sowie eine Ablösung der Adventitia mit Fibrinablagerungen zwischen Media und Adventitia und die Ausbildung kleiner „Lücken“ („gaps“) in der Arterienwand, die Prädilektionsstellen für Aneurysmabildung sind. Manche Autoren betrachten die SAM als Manifestationsform oder Vorstufe der FMD [31], andere gehen von einer Entstehung infolge des Einsatzes von Vasopressoren oder von Gefäßkonstriktionen aus. Wie auch bei der FMD kann die Abgrenzung der bildmorphologischen Veränderungen einer SAM von z. B. den Veränderungen, die sich in den Mesenterial- und Nierengefäßen bei PAN finden, schwierig sein (► **Abb. 3**).

Weitere Imitatoren von Vaskulitiden mit Befall insbesondere mittelgroßer Gefäße

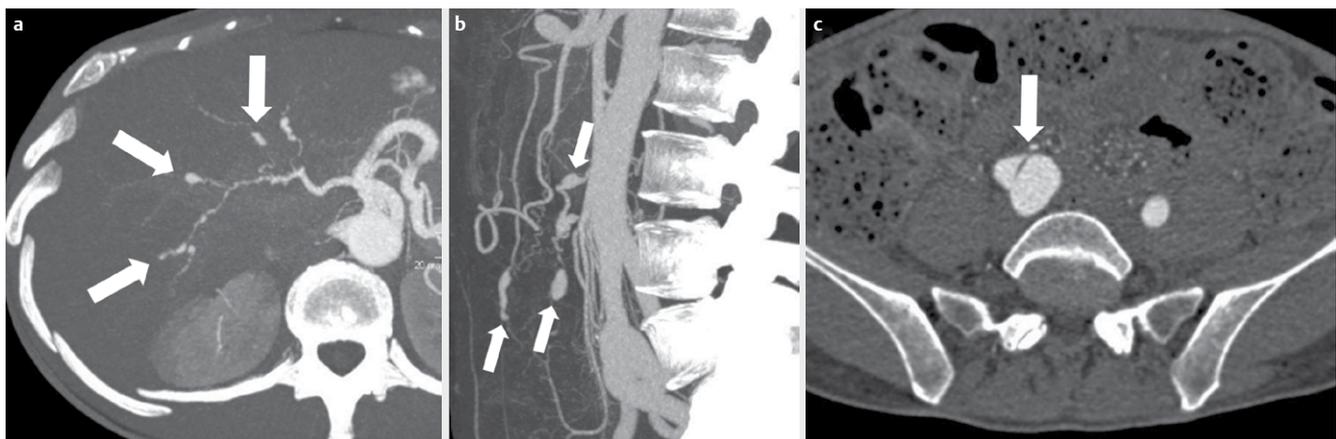
Weitere Imitatoren von Vaskulitiden mittelgroßer (und kleiner) Gefäße sind das Cholesterin-Embolie-Syndrom (das vor Allem nach Angiographien oder gefäßchirurgischen Eingriffen eintreten kann) [32] und die in den meisten Fällen mit chronischer oder akuter Niereninsuffizienz assoziierte Kalziphylaxie [33], einer lebensbedrohlichen Erkrankung, bei der es zu Ablagerungen von Kalzium und Phosphat in den Gefäßen von Haut und Fettgewebe mit nachfolgender Vaskulitis, Pannikulitis und Nekrose kommt.

Imitatoren von Vaskulitiden mit prädominanter Beteiligung kleiner Gefäße

Idiopathische Kleingefäßvaskulitiden werden unterteilt in Vaskulitiden mit Immunkomplexablagerungen (z. B. IgA-Vaskulitis, kryoglobulinämische Vaskulitis, Anti-glomeruläre Basalmembran Erkrankung/Goodpasture Syndrom) und ANCA-assoziierte (pauci-immune) Vaskulitiden, wie Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), mikroskopische Polyangiitis (MPA) und Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) [1]. Häufig betroffene Organsysteme sind die Lunge (Alveolitis oder alveoläres Hämorrhagiesyndrom bis hin zum Vollbild eines „acute respiratory distress syndrome“) und die Niere (oft rapid-progrediente Glomerulonephritis), bzw. beides kombiniert als „pulmo-renales Syndrom“. Auch das Nervensystem ist häufig in Form einer Mononeuritis multiplex betroffen [34]. Die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis stellt eine besondere Form der AAV mit Hypereosinophilie, meist begleitendem Asthma bronchiale und Sinusitiden/Polypositis nasi dar.

Substanzinduzierte Vaskulitiden mit ANCA

Substanzen, in deren Kontext Vaskulitis-Syndrome berichtet wurden, gibt es zahlreiche (► **Tab. 2**). Insbesondere solche, die Autoantikörper wie ANCA induzieren können, womit ein hohes Potenzial für die Verwechslung mit einer idiopathischen Vaskulitis besteht, sollen hier besprochen werden. Sowohl illegale, als auch legale, zu therapeutischen Zwecken eingesetzte Substanzen, können eine Vaskulitis mit ANCA als Begleitphänomen zu induzieren.



► **Abb. 3** Zahlreiche Aneurysmata (Pfeile) der intrahepatischen A. hepatica-Äste (a) und der A. mesenterica superior (b), dargestellt in MIP-Rekonstruktionen einer CT-Angiographie. Zudem ein disseziertes Aneurysma (Pfeil) der rechten A. iliaca communis (c). Insbesondere letztgenannter Befund ist untypisch für eine PAN: Im vorliegenden Fall wurde eine segmentale arterielle Mediolyse histologisch gesichert.

► **Tab. 2** Tabellarische Auflistung mit Vaskulitiden in Verbindung gebrachter Substanzen, mod. nach Yaseen et al. Curr Rheumatol Rep 2022.

Mit Vaskulitiden in Verbindung gebrachte Substanzen	Große Gefäße	Mittelgroße Gefäße	Kleine Gefäße	ANCA-assoziierte Vaskulitis
Allopurinol			×	×
Amphetamine		×	×	
Amiodaron			×	
Antibiotika (Beta-Laktam-Antibiotika, Isoniazid, Fluorchinolone, Makrolide, Minocyclin, Sulfonamide oder ausgelöst durch vorangegangene Infektion)			×	×
Antikonvulsiva (Phenytoin, Valproat)			×	×
Checkpoint Inhibitoren	×	×	×	×
DMARDs (D-Penicillamin, Sulfasalazin, TNF-Antagonisten)			×	×
Empagliflozin		×		
G-CSF (rekombinant)	×			
Gemcitabin		×		
Hydralazin			×	×
Kokain (Levamisol)			×	×
Nichtsteroidale Antirheumatika			×	
Statine			×	
Thyreostatika (Carbimazol, Propylthiouracil, Thiamazol)			×	×
Warfarin			×	

DMARD: Disease-modifying antirheumatic drug; G-CSF: Granulozyten Kolonie stimulierender Faktor; TNF: Tumor-Nekrose-Faktor α .

Insbesondere im Zusammenhang mit Kokainkonsum wird gehäuft vom Auftreten von Vaskulitiden berichtet [35]. Die in Europa konsumierte Menge kann weiterhin als hoch eingeschätzt werden. Alleine im Jahr 2019 wurden durch die europäischen Behörden 213 Tonnen Kokain sichergestellt [36]. Umfrageergebnisse gehen davon aus, dass 2,2 Millionen der 15 bis 34-jährigen EU-Bürger (> 2 %) im Jahr vor der Befragung Kokain konsumierten [36]. Die Inanspruchnahme spezialisierter Behandlungen für Probleme infolge Kokainkonsums steigt in den meisten europäischen Ländern an. Vaskulitis-Syndrome werden vor Allem mit der Substanz Levamisol in Verbindung gebracht, die zum Verschneiden von Kokain weit verbreitet ist [35, 37]. Levamisol wurde in den 1990er Jahren in einigen Ländern als immunmodulatorisches Medikament (z. B. gegen Rheumatoide Arthritis oder Colitis ulcerosa) oder als Therapie bei Malignomen eingesetzt, wird jedoch aufgrund seiner teils schweren Nebenwirkungen in der Humanmedizin nicht mehr verwendet. Als Antihelminthikum kommt es noch in der Veterinärmedizin zum Einsatz [38].

2005 wurde erstmalig von mit Levamisol gestrecktem Kokain in der Fachpresse berichtet. Obwohl seit 2008 zahlreiche Berichte von schweren Komplikationen durch mit Levamisol gestrecktem Kokain (Agranulozytosen, nekrotisierende Vaskulitiden, pulmonale Hypertonie) erschienen, wird davon ausgegangen, dass inzwischen der Großteil des vertriebenen Kokains (> 70 %) Levamisol enthält [35, 38, 39].

Klinisch manifestieren sich durch Kokain/Levamisol induzierte Vaskulitiden häufig durch kutane Manifestationen, wie Purpura und

Nekrosen, diese betreffen bei einem Großteil der Patienten unter anderem das Gesicht, insbesondere die Ohren. Auch schwere Organbeteiligungen der Lunge oder der Nieren mit akutem Nierenversagen kommen vor [37]. Die Levamisol-induzierten Vaskulitiden gehen häufig mit ANCA einher (> 90 %). Bei über 40 % finden sich (anders, als bei idiopathischen Vaskulitiden) gleichzeitig ANCA gegen Proteinase 3 (PR3), als auch gegen Myeloperoxidase (MPO). Darüber hinaus ist ein typischer Befund der Nachweis atypischer ANCA, insbesondere gegen Humane Leukozyten Elastase (HLE). Auch die Induktion weiterer Autoantikörper (darunter Antinukleäre Antikörper [ANA], Doppelstrang-DNA-Antikörper [dsDNA-Ak], Antiphospholipid-Antikörper und weitere atypische ANCA-Spezifitäten wie Cathepsin G – ANCA) kommen vor und führen zu einem „bunten Bild“ an Autoantikörpern [35, 37]. Weitere bei Kokainmissbrauch auftretende Komplikation sind die sogenannten *cocaine-induced midline destructive lesions* (CIMDL). Diese werden in Abschnitt Kokain-induzierte destruierende Mittelliniengranulome erläutert.

Auch das zur Behandlung von Akne verwendete Tetrazyklin-Antibiotikum Minocyclin kann diverse, teils schwer von idiopathischen Autoimmunsyndromen abzugrenzende Erkrankungen induzieren, darunter Vaskulitiden, Arthritiden und dem SLE ähnelnde Krankheitsbilder [35, 40]. Neben ANCA-assoziierten Vaskulitiden gibt es Fallberichte, bei denen das Krankheitsbild einer Polyarteriitis nodosa ähnelt [41]. Weitere Substanzen, bei denen es zu Vaskulitiden mit ANCA kommen kann, sind Hydralazin und Thyreostatika (ins-

besondere Propylthiouracil, seltener finden sich Berichte auch über Thiamazol und Carbimazol) [35, 42, 43]. Wie bei den Levamisol-assoziierten Vaskulitiden liegt bei den anderen in diesem Abschnitt dargestellten substanzinduzierten Vaskulitiden ebenfalls gelegentlich ein Bild mit mehreren Autoantikörpern vor, zu denen je nach Variante neben ANCA gegen HLE und MPO auch andere atypische ANCA-Spezifitäten, ANA und Antiphospholipid-Antikörper zählen können. Ebenfalls besteht bei einer Re-Exposition ein hohes Rezidivrisiko [35, 37]. Häufig kann eine Substanzkarenz zur Behandlung der Krankheitsbilder ausreichen, wenn keine organ- oder lebensbedrohenden Krankheitsbilder vorliegen. Für das Vorliegen schwerer Manifestationen, z. B. mit pulmonaler Hämorrhagie oder akuter Glomerulonephritis, gibt es keine kontrollierten Studien, in der Literatur wird in einigen Fällen vom Einsatz hochpotenter immunsuppressiver Therapien analog zur Remissionsinduktion bei idiopathischen Vaskulitiden berichtet [44]. Eine Anamnese auf auslösende Substanzen sollte stets zur Abklärung von Vaskulitiden gehören, bei konkretem Verdacht kann eine Screeninguntersuchung auf auslösende Drogen oder der toxikologische Nachweis einer vermuteten auslösenden Substanz erfolgen.

Imitatoren einer Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis

Die EGPA ist eine seltene Vaskulitis, die in der Regel mit Asthma bronchiale und Sinusitiden oder Polyposis einhergeht. Bei Hyper-eosinophilie kann die Abgrenzung von anderen klonalen oder reaktiven hypereosinophilen Syndromen eine Herausforderung sein. Neben medikamenten-induzierten Syndromen wie der mit Asthma einhergehenden Aspirin-verstärkten Atemwegserkrankung (auch Samter-Trias oder Morbus Widal) [45] und dem *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) [46] gibt es zahlreiche Differenzialdiagnosen (infektiöse, maligne Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und weitere), für deren umfassende Abklärung hier auf die weiterführende Literatur verwiesen wird [47, 48].

Imitatoren von Manifestation einer Granulomatose mit Polyangiitis im Orbita- und HNO-Bereich

Die Granulomatose mit Polyangiitis kann neben Epistaxis schwere destruierende Veränderungen von Nasenscheidewand, Conchae nasales, Nasennebenhöhlen, Mastoid, Orbita und Schädelbasis zur Folge haben. Einige Fälle von GPA verlaufen längerfristig im lokalisierten Stadium. In diesem Stadium lassen sich in ca. 50% der Fälle keine ANCA nachweisen, häufig ist eine bioptische Sicherung notwendig, die aus Gewebe aus dem HNO-Trakt aber ebenfalls nur in 50% der Fälle gelingt [49–51].

Kokain-induzierte destruierende Mittelliniengranulome

CIMDL können leicht mit den destruierenden Veränderungen einer GPA im HNO-Trakt verwechselt werden (insbesondere z. B. bei begleitenden Levamisol-induzierten ANCA und Hautvaskulitis). Neben Nasenseptumperforationen kann es zu Sattelnasen, Destruktionen der Conchae nasales, der Wände der Nasennebenhöhlen, des harten Gaumens, der Orbita, und sogar des Mittelgesichts oder von Neurokranium und Schädelbasis kommen [52].

TAP Defizienz und andere hereditäre Immundefektsyndrome

Mutationen in den Genen der *transporter associated with antigen presentation* (TAP) 1 oder 2 führen zum TAP Defizienz – Syndrom [53]. TAP ist beteiligt an der Präsentation von intrazellulären Peptiden auf MHC Klasse I Molekülen, der Funktionsverlust des TAP Komplexes resultiert in eine starke Beeinträchtigung der Antigenpräsentation. Das klinische Bild des TAP – Defizienz Syndroms besteht vor Allem aus rezidivierenden Sinusitiden, Otitiden, Mastoiditiden und pulmonalen Infekten. Gleichzeitig kommt es zu nekrotisierenden granulomatösen Hautläsionen, teils mit ausgedehnten Destruktionen im Bereich des Gesichtsschädels. Auch eine leukozytoklastische Vaskulitis mit Purpura und das Auftreten von BPI-ANCA (die bei mehreren Krankheitsbildern mit chronischen bakteriellen Infektionen in Verbindung gebracht werden) wurde beschrieben [54]. Die Manifestationen des äußerst seltenen TAP Defizienz Syndroms weisen deutliche Ähnlichkeit zur GPA auf. Auch bei anderen Immundefektsyndromen sind rezidivierende Sinusitiden und Otitiden, sowie der histologische Nachweis von granulomatöser Entzündung typisch [55], in einigen Fällen wurde auch in deren Kontext vom Auftreten von Vaskulitiden berichtet [56]. Zum Screening auf primäre Immundefekte erfolgt in der Regel neben der Familienanamnese eine Anamnese bezüglich einer pathologischen Infektionsanfälligkeit einer assoziierten Störung der Immunregulation. Auch hier können Dismorphien im Rahmen von Syndromen vorliegen. Zum initialen Screening erfolgt meist eine Bestimmung von Differenzialblutbild (zur Erkennung von Zytopenien) und Immunglobulinen, bei begründetem Verdacht erfolgt häufig auch eine genetische Testung. Zur ausführlichen Diagnostik dieser komplexen Erkrankungen wird auf die entsprechende Literatur verwiesen.

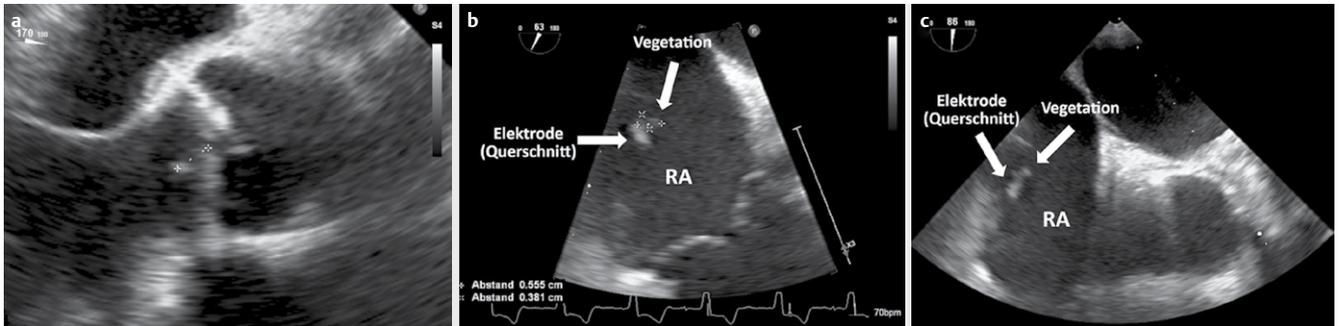
Extranodales NK/T-Zell-Lymphom und andere lokale Malignome und Infektionen

Zahlreiche Varianten lokaler Infektionen und Malignome können die entzündlichen und destruierenden Veränderungen einer GPA imitieren. Eine Differenzialdiagnose, die zu massiven Destruktionen der Nasenhöhle und des Gesichtes führen kann, ist das extranodale NK/T-Zell Lymphom (früher als „lethal midline granuloma“ bezeichnet) [57]. Auch zahlreiche Infektionen, wie Mykobakteriosen, Lues, Pilzinfektionen, Leishmaniose und zahlreiche andere Bakterien können Lokalbefunde oder Histologie einer GPA imitieren [58, 59].

Imitatoren von Vaskulitiden unterschiedlicher Gefäßgröße

Infektiöse Endokarditis und weitere Infektionserkrankungen

Infektiöse Endokarditiden können klinisch stark variierende und manchmal schwer zu diagnostizierende Krankheitsbilder sein [60]. Sie sind einer der wichtigsten Auslöser der im Abschnitt Großgefäßvaskulitiden diskutierten infektiösen Aortitis. Neben der initial oft unspezifischen Manifestation als entzündliche Erkrankung mit Fieber, kommt es in zahlreichen Fällen zu immunologischen Begleitphänomenen, die leicht mit einer Vaskulitis verwechselt werden



► **Abb. 4** (a) 75-jähriger Patient mit seit einer Woche bestehender Schwäche und Abgeschlagenheit und unklarer CRP-Erhöhung ohne initialen Nachweis eines Infektfokus. Bei der differentialdiagnostischen weiteren Abklärung zeigte sich im transösophagealen Echokardiogramm eine Vegetation der Aortenklappe (7 mm flottierende Struktur).; (b) und (c) 83-jähriger Patient mit initialem V.a. Riesenzellarteriitis bei Cephalgien, Fieber, Gewichtsverlust, deutlich erhöhtem CRP und inkonklusiver Bildgebung der Temporalisgefäße. Im Verlauf dann im transösophagealen Echo Identifikation von Vegetationen auf der Elektrode eines Schrittmachersystems im Bereich des rechten Vorhofes (RA).

können [61, 62]. Einerseits bestehen bei Endokarditiden häufig positive ANCA (ca. 18 % ANCA, ca. 8 % mit PR3- oder MPO-Spezifität), Rheumafaktoren (ca. 35 %), ANA (ca. 16 %), Antiphospholipid-Antikörper (ca. 23 %) und eine Erniedrigung der Komplementfaktoren, andererseits kommt es zu (leukozytoklastischer) Vaskulitis der Haut, (Immunkomplex-)Nephritiden (teils mit Halbmondbildung und raschem Nierenversagen) oder Imitation entzündlicher Rundherde oder dem Bild intraparenchymaler Vaskulitismanifestationen durch septische Embolien oder intraparenchymale Blutungen [60, 61, 63]. Es besteht damit eine das Potenzial für die Verwechslung mit zahlreichen Vaskulitiden, darunter Großgefäßvaskulitiden, ANCA-assoziierten Vaskulitiden und Immunkomplexvaskulitiden.

Die Sicherung mittels Blutkulturen und bei konkretem Verdacht mittels (transösophagealer) Echokardiographie (► **Abb. 4**) und ggf. weiterer Bildgebung sollte großzügig erfolgen [60] (Diagnostik anhand der Duke-Kriterien). Eine diagnostische Herausforderung sind Blutkultur-negative Formen der infektiösen Endokarditis (unter den Erregern sind *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp., *Legionella pneumophila*, *Tropheryma whippelii*, und Pilze), die eine gezielte Suche mittels serologischer Techniken notwendig machen können [60]. Einige Erreger sind evtl. nicht mittels Blutkulturen und serologischen Untersuchungen, sondern nur mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) oder immunhistochemischen Untersuchungen aus OP-Präparaten detektierbar.

IgG4-assoziierte Erkrankung

Die Immunglobulin G4 (IgG4) – assoziierte Erkrankung kann sich in praktisch jedem Organ mit entzündlichen Infiltrationen und Bildung fibrosierender Tumore manifestieren. Da ihre serologischen Phänomene (erhöhtes IgG4 und Immunglobulin E [IgE], Eosinophilie, Komplementerniedrigung) nicht krankheitsspezifisch sind, wird die Diagnose meist histopathologisch oder, wenn dies nicht gelingt, anhand typischer serologischer Phänomene gemeinsam mit einem typischen klinischen Bild gestellt [64–66]. Neben der Bildung entzündlicher Rundherde oder erosiver Läsionen im HNO-Bereich (► **Abb. 5a**) [67], die mit einer lokalisierten GPA verwechselt werden können, kann auch eine Beteiligung der großen und mittelgroßen Gefäße bei der IgG4-assoziierten Erkrankung vorliegen (Aortitis und Periaortitis inklusive inflammatorischem Aneurysma und retroperitonealer pa-

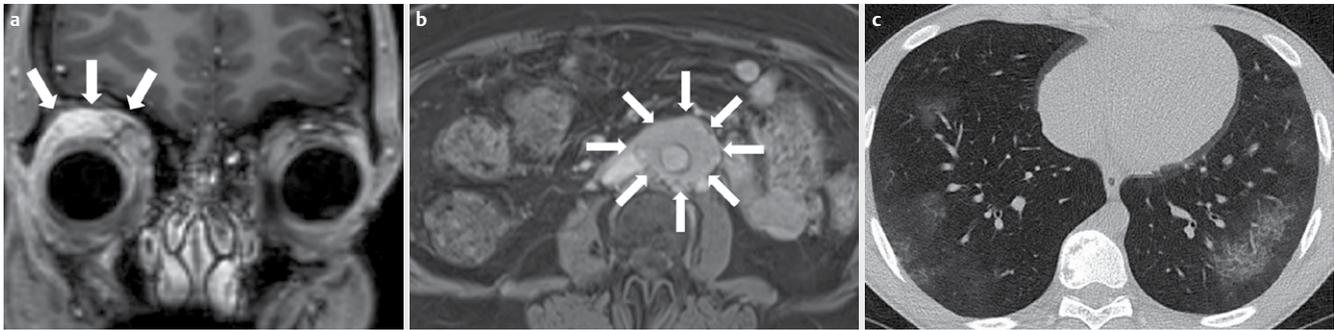
raortaler Fibrose, ► **Abb. 5b**). Wenn keine weiteren Manifestationen einer IgG4-assoziierten Erkrankung vorliegen, ist nur anhand der Bildgebung ohne histologische Aufarbeitung eine Manifestation im Rahmen z. B. einer Takayasu-Arteriitis oder idiopathischen retroperitonealen Fibrose nicht von einer IgG4-assoziierten Erkrankung zu unterscheiden [68].

Erdheim – Chester Erkrankung

Die seltene Erdheim-Chester Erkrankung ist eine Histiozytose, deren klinisches Spektrum von klinisch kaum apparenten Lokalbefunden zu fulminant verlaufenden entzündlichen Multisystemerkrankungen reicht [69]. Ursächlich sind meist Mutationen im *mitogen activated protein* (MAP) – Kinase oder Phosphatidylinositol 3 – Kinase – Signalweg, die auch für Diagnostik und Auswahl der Therapie eine entscheidende Rolle spielen. Mehrere Manifestationen können in der Bildgebung mit Vaskulitiden verwechselt werden: Sowohl periaortale Weichgewebsprozesse (in der Bildgebung oft als „coated aorta“, etwa „ummantelte Aorta“), als auch inflammatorische Prozesse der Orbitae im Kontext einer Multisystemerkrankung mit z. B. Herz und ZNS-Beteiligung können in der Abgrenzung von Vaskulitiden und anderen Systemerkrankungen Schwierigkeiten bereiten. Typisch für die Erdheim-Chester-Erkrankung sind neben charakteristischen histopathologischen und genetischen Veränderungen auch bildmorphologische Kriterien, zum Beispiel perirenale fibrosierende Veränderungen (im Englischen „hairy kidneys“) und gelenknahe Osteosklerose von Femur, Tibia und Fibula. Abhängig vom klinischen Bild und zugrundeliegender Mutation kommen Proteinkinaseinhibitoren (z. B. Vemurafenib oder Dabrafenib) zum Einsatz, Interferon α und anti-Interleukin 1 Therapien werden seltener eingesetzt.

Monogenetische Erkrankungen mit Autoinflammation

Kürzlich wurden Mutationen im Gen von Adenosin-Deaminase 2 (ADA2) als Ursache einer monogenetischen Form von Vaskulitis identifiziert, die sich als familiäre, meist in der Kindheit beginnende Polyarteriitis nodosa manifestiert [70, 71]. Auch ischämische Insulte, Immundefizienz und Knochenmarkversagen können bei ADA2-Defizienz vorkommen. ADA2-Defizienz findet sich in mehreren Fällen bei Formen pädiatrischer Vaskulitis und vermeintlich



► **Abb. 5** (a) Koronare MRT-Schicht: deutliche Kontrastmittel-Mehranreicherung (Pfeile) in Umgebung der Glandula lacrimalis bei IgG4-assoziiierter Orbitopathie.; (b) Chronische Periaortitis, dargestellt in der MRT mittels Kontrastmittel-verstärkter, T1-gewichteter Gradientenechosequenz. Als typisches Kennzeichen liegt dorsal der Aorta eine weniger ausgeprägte Gewebeansammlung vor als an den übrigen Bereichen der Gefäßzirkumferenz, während eine primäre Großgefäßvaskulitis wie die Riesenzellarteriitis oder die Takayasu-Arteriitis üblicherweise durch gleichmäßige Gefäßwandverbreiterungen gekennzeichnet ist.; (c) Junger Patient mit neu aufgetretenen Hämoptysen. Die native thorakale low dose-CT demarkiert multiple pulmonale Hämorrhagien beider Lungenflügel mit zumeist Milchglasinfiltraten, partiell auch beginnend konsolidierten Verdichtungen. Eine vermutete pulmonale Kleingefäßvaskulitis ließ sich nicht bestätigen. Erhöhte Transglutaminase-Antikörper im Serum und die Endoskopie führten zum Nachweis einer Zöliakie, somit im vorliegenden Fall zur Diagnose eines Lane-Hamilton-Syndroms/idiopathischen pulmonalen Hämösiderose.

idiopathischer PAN [72]. In der Regel sind anti-TNF-Therapien bei ADA2-Defizienz wirksam. Auch bei anderen hereditären Autoinflammationssyndromen, wie dem familiären Mittelmeerfieber können Vaskulitiden mit dem Bild einer Polyarteriitis nodosa, seltener auch andere, z. B. mit dem Bild einer Takayasu-Arteriitis oder einer kutanen und renalen Immunkomplexvaskulitis vorkommen [73]. Eine familiäre Häufung seltener Vaskulitiden sollte an hereditäre Autoinflammationssyndrome in der Differenzialdiagnostik denken lassen, auch hier ist die genetische Testung bei begründetem Verdacht nicht selten ein Schlüsselement in der Diagnostik.

VEXAS – Syndrom

Erstmals wurde 2020 von einer bis dahin nicht bekannten Erkrankung berichtet, die den Namen VEXAS-Syndrom (*vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic*) erhielt [74]. Somatische Mutationen im X-chromosomalen *UBA1* Gen, das für das Ubiquitinlike modifier-activating enzyme 1 codiert (welches die Ubiquitinierung von Proteinen initiiert), sind ursächlich für das VEXAS-Syndrom. Die Patienten entwickeln im Erwachsenenalter ein schweres (schwer behandelbares und oft letales) multisystemisches Inflammationssyndrom, zu dem Fieber, Zytopenien, Myelodysplasie, sowie neutrophile Infiltrationen in Haut und Lungen, Chondritis und Vaskulitis von Gefäßen unterschiedlicher Größe gehört. In der Knochenmarkshistologie finden sich auffällige Vakuolen in myeloischen Vorläuferzellen. Eine der Besonderheiten des VEXAS-Syndroms ist, dass die Erkrankungen von Patienten, die die Klassifikationskriterien scheinbar nicht zusammenhängender Syndrome (z. B. rezidivierende Polychondritis, Riesenzellarteriitis oder Sweet-Syndrom) erfüllten, durch die gleiche Mutation erklärt werden konnten. Das VEXAS-Syndrom kann neben einer Chondritis auch mit einer Vaskulitis von Gefäßen unterschiedlicher Größe einhergehen und zum Beispiel RZA, PAN oder Kleingefäßvaskulitiden (insbesondere leukozytoklastische Hautvaskulitis, in Einzelfällen auch GPA oder MPA) imitieren [75, 76].

Therapie mit onkologischen Immuntherapien (Checkpoint-Inhibitoren)

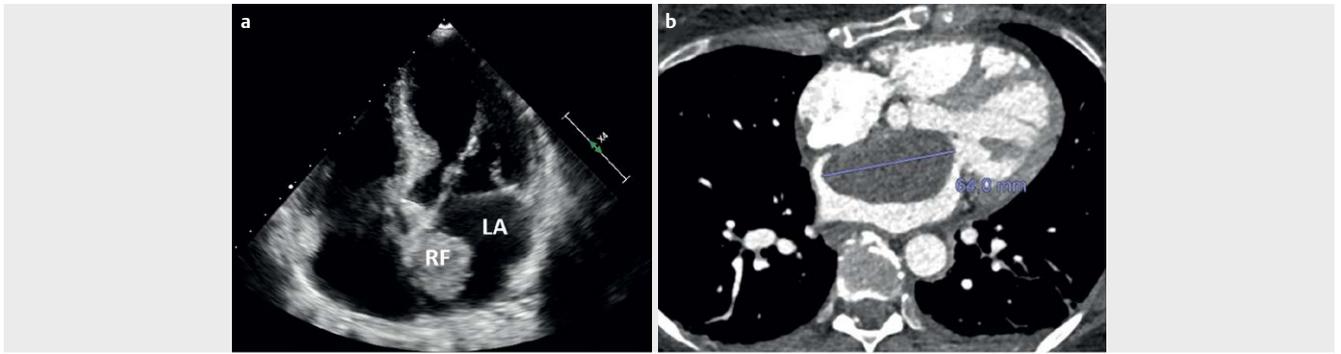
Die onkologischen Immuntherapien (auch genannt Checkpoint-Inhibitoren) haben kürzlich zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose teils weit fortgeschrittener Tumorerkrankungen geführt. Ihre Wirkung vermitteln die Checkpoint-Inhibitoren durch das Eingreifen in kostimulatorische und inhibitorische Signalwege (sogenannte Immuncheckpoints), die häufig von Tumorzellen genutzt werden, um sich der Erkennung und Zerstörung durch das Immunsystem zu entziehen. Die resultierende verstärkte Immunantwort gegen Malignome geht jedoch in diversen Fällen mit einer Vielzahl von unterschiedlichen autoimmunologisch vermittelten Nebenwirkungen einher, die praktisch jedes Organsystem betreffen können. Zu den unter Checkpoint-Inhibitor-Therapie berichteten Vaskulitiden zählen RZA, andere Großgefäßvaskulitiden, GPA, primäre Angiitis des Zentralnervensystems (PACNS), Periaortitis, kryoglobulinämische Vaskulitis sowie retinale und akrale Vaskulitiden [77]. ► **Tab. 2** zeigt eine Übersicht über substanzinduzierte Vaskulitiden.

Imitatoren von Vaskulitiden des Zentralnervensystems

Neben der primär im ZNS lokalisierten PACNS können die meisten systemischen Vaskulitiden mit einer Beteiligung des ZNS einhergehen. Einige Vaskulitis mimics imitieren vor allem zerebrale Vaskulitiden und müssen von diesen abgegrenzt werden.

Atriale Myxome

Endokard-Myxome sind primäre Neoplasien des Herzens und meist im linken Vorhof lokalisiert (► **Abb. 6**). Sowohl Symptome, einer konsumierenden entzündlichen Systemerkrankung (wie Fieber, Gewichtsverlust), als auch embolische Komplikationen (in der Mehrzahl der Fälle nach intrazerebral, jedoch kann jedes Stromgebiet betroffen sein) können ein vaskulitis-ähnliches Bild erzeugen [78–80].



► **Abb. 6** (a) 79-jährige Patientin mit unklarer AZ-Verschlechterung. Im transthorakalen Echokardiogramm zeigte sich eine 30x32mm große Raumforderung (RF) im linken Vorhof (LA), die sich im weiteren Verlauf als Myxom herausstellte.; (b) Umfangreiches Myxom des linken Herzvorhofes in der kardialen CT.

Die Embolisation von Tumorfragmenten kann zu ischämischen Schlaganfällen führen, in manchen Fällen infiltrieren Tumorzellen die Gefäßwände und führen zu Aneurysmen, selten kommt es auch zu einer intraparenchymalen Aussaat. Der Ausschluss/Nachweis erfolgt im ersten Schritt meist mittels Bildgebung.

Reversibles Zerebrales Vasokonstriktionssyndrom

Das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) manifestiert sich durch massive, binnen weniger Sekunden ihre maximale Intensität erreichende Kopfschmerzen (im Englischen „thunderclap headache“) [81, 82]. Obwohl das Krankheitsbild sich folgenlos innerhalb weniger Monate normalisieren kann, kommt es bei manchen Patienten zu transitorischen ischämischen Attacken, ischämischen Insulten und selten auch zerebralen Blutungen. Typischerweise stellt sich in der Bildgebung der zerebralen Gefäße ein Nebeneinander stenotischer und dilatierter Gefäßareale, „perlschnurartig“ dar. Zu den diagnostischen Kriterien gehören segmentale zerebrale arterielle Vasokonstriktion in der Bildgebung, der Ausschluss einer Subarachnoidalblutung, eine unauffällige Liquoruntersuchung, schwere Kopfschmerzen mit oder ohne neurologische Symptome und die Reversibilität innerhalb von 12 Wochen [82, 83]. Auch eine bei V.a. PACNS gelegentlich durchgeführte Hirnbiopsie zeigt keine entzündlichen Veränderungen bei RVCS. Es gibt zahlreiche auslösende Faktoren, darunter der Konsum von Drogen (z. B. Kokain, Cannabis, LSD) oder großer Mengen Alkohol, Antidepressiva, Steroide und zahlreicher anderer vasoaktiver Substanzen, außerdem tritt das RCVS gelegentlich postpartal auf. Zur Therapie wurden in Fallberichten Calciumantagonisten eingesetzt [82].

Weitere Erkrankungen, die Vaskulitiden des Zentralnervensystems imitieren können

Weitere Erkrankungen, die mit einer PACNS oder anderen Vaskulitis im Zentralnervensystem verwechselt werden können, werden in ► **Tab. 3** dargestellt. Hierzu zählen zum Beispiel das Susac-Syndrom [84], die zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortik-

► **Tab. 3** Tabellarische Auflistung von Vaskulitis mimics, die insbesondere Vaskulitiden des Zentralnervensystems imitieren können.

Spezielle Syndrome, die eine Vaskulitis des Zentralnervensystems imitieren können

Susac Syndrom
Reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom
CADASIL
Amyloid-Angiopathie
Moyamoya Erkrankung
Arteriovenöse Malformationen
Atriales Myxom

CADASIL: zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie.

kalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL) [85], die Moyamoya-Erkrankung [86], die Amyloid-Angiopathie [87] und Andere.

Andere Befunde, die Vaskulitiden imitieren können

Weitere Vasculitis mimics gibt es zahlreich, vor Allem an der Haut sind die Differenzialdiagnosen so vielfältig, dass eine vollumfängliche Darstellung kaum gelingt. ► **Tab. 1** zeigt einige weitere Differenzialdiagnosen, darunter Skorbut [88], Anstrengungs-induzierte Kapillaritis (auch „Golfer- oder Wanderer-Vaskulitis“) [89], idiopathische pulmonale Häm siderose (z. B. Lane-Hamilton-Syndrom im Kontext einer Zöliakie, ► **Abb. 5c**) [90] und andere.

FAZIT

Die Zahl der Syndrome, die idiopathische Vaskulitiden induzieren oder ihr Bild imitieren kann, ist groß. Auch bei langjähriger klinischer Erfahrung kann die präsentierte Auswahl an Imitatoren große differenzialdiagnostische Schwierigkeit bereiten oder – trotz sorgfältiger Aufarbeitung einer Systemerkrankung – übersehen werden. Eine an der Klinik orientierte zielgerichtete Anamnese und Umfelddiagnostik zum Ausschluss infektiöser, maligner, hereditärer und medikamentöser Auslöser sollte stets zur Abklärung von Systemerkrankungen gehören. Auch bei refraktärer Vaskulitis, also fehlenden Ansprechen auf die Standardtherapie oder nicht zur „klassischen“ Manifestation der Erkrankung passenden Symptomen und Befunden sollte stets die Diagnostik erweitert und das Vorliegen von Vaskulitis mimics ausgeschlossen werden.

Aufgrund der Heterogenität (sowohl der Vaskulitiden, als auch ihrer Mimics), der großen Ähnlichkeit vieler Mimics mit idiopathischen Vaskulitiden und der Vielzahl an klinischen Konstellationen, für die jeweils andere Imitatoren zu berücksichtigen sind, gibt es keine einfache oder universell anwendbare differenzialdiagnostische Technik zur sicheren Abgrenzung. In der Regel erfordern solch komplexe Situationen die Arbeit in interdisziplinären Teams, die in der Versorgung und Differenzialdiagnostik von Vaskulitiden erfahren sind.

In manchen Fällen können auch Wiederholungen bereits durchgeführter Untersuchungen (z. B. Wiederholung von Blutkulturen oder transösophagealer Echokardiographie) oder die interdisziplinäre Abklärung einer komplexen Befundkonstellation notwendig sein, um die korrekte Diagnose stellen und die korrekte Therapie einleiten zu können.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11. doi:10.1002/art.37715
- [2] Dammacco F, Lauletta G, Russi S et al. Clinical practice: hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis. *Clin Exp Med* 2019; 19: 1–21. doi:10.1007/s10238-018-0536-z
- [3] Schirmer JH, Moosig F. [Update: polyarteritis nodosa]. *Z Rheumatol* 2018; 77: 397–408. doi:10.1007/s00393-018-0469-7
- [4] Schirmer JH, Aries PM, Balzer K et al. [S2k guidelines: management of large-vessel vasculitis]. *Z Rheumatol* 2020; 79: 67–95. doi:10.1007/s00393-020-00893-1
- [5] Dejaco C, Ramiro S, Duftner C et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 636–643. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212649
- [6] Milewicz DM, Braverman AC, De Backer J et al. Marfan syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7: 64. doi:10.1038/s41572-021-00298-7
- [7] Requejo-Garcia L, Martinez-Lopez R, Plana-Andani E et al. Extra-Thoracic Aneurysms in Marfan Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Ann Vasc Surg* 2022; S0890-5096: 00505–2. doi:10.1016/j.avsg.2022.08.005
- [8] Malfait F, Francomano C, Byers P et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175: 8–26. doi:10.1002/ajmg.c.31552
- [9] Benrashid E, Ohman JW. Current management of the vascular subtype of Ehlers-Danlos syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2020; 35: 603–609. doi:10.1097/HCO.0000000000000797
- [10] Rashed ER, Ruiz Maya T, Black J et al. Cardiovascular manifestations of hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders. *Vasc Med* 2022; 27: 283–289. doi:10.1177/1358863X211067566
- [11] Loeys BL, Chen J, Neptune ER et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005; 37: 275–281. doi:10.1038/ng1511
- [12] Loeys BL, Schwarze U, Holm T et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006; 355: 788–798. doi:10.1056/NEJMoa055695
- [13] Gouda P, Kay R, Habib M et al. Clinical features and complications of Loeys-Dietz syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol* 2022; 362: 158–167. doi:10.1016/j.ijcard.2022.05.065
- [14] Oderich GS, Sullivan TM, Bower TC et al. Vascular abnormalities in patients with neurofibromatosis syndrome type I: clinical spectrum, management, and results. *J Vasc Surg* 2007; 46: 475–484. doi:10.1016/j.jvs.2007.03.055
- [15] Iwanaga A, Utani A, Koike Y et al. Clinical practice guidelines for pseudoxanthoma elasticum (2017): Clinical Practice Guidelines for Pseudoxanthoma Elasticum Drafting Committee. *J Dermatol* 2022; 49: e91–e98. doi:10.1111/1346-8138.16301
- [16] Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 2010; 121: e266–e369. doi:10.1161/CIR.0b013e3181d4739e
- [17] Cox K, Sundaram RD, Popescu M et al. A review on the deeper understanding of inflammation and infection of the thoracic aorta. *Vascular* 2022; 17085381211060928. doi:10.1177/17085381211060928
- [18] Fernández-Fernández E, Monjo-Henry I, Bonilla G et al. False positives in the ultrasound diagnosis of giant cell arteritis: Some diseases can also show the halo sign. *Rheumatology* 2020; 59: 2443–2447. doi:10.1093/rheumatology/kez641
- [19] Czihal M, Köhler A, Prearo I et al. Hyperechogenic intimal lesions and wall thickness of the temporal and facial arteries in elderly patients with arterial occlusions of the eye. *RMD Open* 2021; 7: e001688. doi:10.1136/rmdopen-2021-001688
- [20] Nienhuis PH, van Praagh GD, Glaudemans AWJM et al. A Review on the Value of Imaging in Differentiating between Large Vessel Vasculitis and Atherosclerosis. *J Pers Med* 2021; 11: 236. doi:10.3390/jpm11030236

- [21] Hayreh SS. Management of ischemic optic neuropathies. *Indian J Ophthalmol* 2011; 59: 123–136. doi:10.4103/0301-4738.77024
- [22] Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS et al. Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 866–871. doi:10.1016/j.semarthrit.2011.10.005
- [23] Lecler A, Obadia M, Savatovsky J et al. TIPIIC Syndrome: Beyond the Myth of Carotidynia, a New Distinct Unclassified Entity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38: 1391–1398. doi:10.3174/ajnr.A5214
- [24] Miceli E, Voci D, Mumoli N et al. Transient perivascular inflammation of the carotid artery (TIPIIC) syndrome. *Vasa* 2022; 51: 71–77. doi:10.1024/0301-1526/a000989
- [25] Cziala M, Löw A, Lottspeich C et al. TIPIIC syndrome associated to arteriosclerosis of the carotid bifurcation. *Vasa* 2022; 51: 323–325. doi:10.1024/0301-1526/a001021
- [26] James KE, Kalot MA, Husainat NM et al. Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Benefits and Harms of Common Treatments. *ACR Open Rheumatol* 2021; 3: 671–683. doi:10.1002/acr.2.11308
- [27] Brinza EK, Gornik HL. Fibromuscular dysplasia: Advances in understanding and management. *Cleve Clin J Med* 2016; 83: S45–S51. doi:10.3949/ccjm.83.s2.06
- [28] Kalva SP, Somarouthu B, Jaff MR et al. Segmental arterial mediolysis: Clinical and imaging features at presentation and during follow-up. *J Vasc Intervent Radiol* 2011; 22: 1380–1387. doi:10.1016/j.jvir.2011.07.001
- [29] Skeik N, Olson SL, Hari G et al. Segmental arterial mediolysis (SAM): Systematic review and analysis of 143 cases. *Vasc Med* 2019; 24: 549–563. doi:10.1177/1358863X19873410
- [30] Abu Sneineh M, Farkas A, Natsheh A et al. Segmental arterial mediolysis: a vasculitis mimicker. A single centre experience. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38: 148–154
- [31] Slavin RE, Saeki K, Bhagavan B et al. Segmental arterial mediolysis: a precursor to fibromuscular dysplasia? *Mod Pathol* 1995; 8: 287–294
- [32] Saric M, Kronzon I. Cholesterol embolization syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2011; 26: 472–479. doi:10.1097/HCO.0b013e32834b7fdd
- [33] Gallo Marin B, Aghagholi G, Hu SL et al. Calciphylaxis and Kidney Disease: A Review. *American Journal of Kidney Diseases* 2022; S0272638622008496. doi:10.1053/j.ajkd.2022.06.011
- [34] Almaani S, Fussner LA, Brodsky S et al. Anca-associated vasculitis: An update. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10: . doi:10.3390/jcm10071446
- [35] Pendergraft WF 3rd, Niles JL. Trojan horses: drug culprits associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 42–49. doi:10.1097/BOR.0000000000000014
- [36] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *Europäischer Drogenbericht 2021: Trends und Entwicklungen*. LU: Publications Office; 2021
- [37] Dartevell A, Chaigne B, Moachon L et al. Levamisole-induced vasculopathy: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 48: 921–926. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.07.010
- [38] Chang A, Osterloh J, Thomas J. Levamisole: A Dangerous New Cocaine Adulterant. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 408–411. doi:10.1038/clpt.2010.156
- [39] Wolford A, McDonald TS, Eng H et al. Immune-mediated agranulocytosis caused by the cocaine adulterant levamisole: a case for reactive metabolite(s) involvement. *Drug Metab Dispos* 2012; 40: 1067–1075. doi:10.1124/dmd.112.045021
- [40] Martins AM, Marto JM, Johnson JL et al. A Review of Systemic Minocycline Side Effects and Topical Minocycline as a Safer Alternative for Treating Acne and Rosacea. *Antibiotics (Basel)* 2021; 10: 757. doi:10.3390/antibiotics10070757
- [41] Kermani TA, Ham EK, Camilleri MJ et al. Polyarteritis Nodosa-like Vasculitis in Association with Minocycline Use: A Single-Center Case Series. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42: 213–221. doi:10.1016/j.semarthrit.2012.03.006
- [42] Arai N, Nemoto K, Oh-Ishi S et al. Methimazole-induced ANCA-associated vasculitis with diffuse alveolar haemorrhage. *Respirol Case Rep* 2018; 6: e00315. doi:10.1002/rcr2.315
- [43] Mavrakanas TA, Bouatou Y, Samer C et al. Carbimazole-induced, ANCA-associated, crescentic glomerulonephritis: case report and literature review. *Ren Fail* 2013; 35: 414–417. doi:10.3109/0886022X.2012.760356
- [44] Yaseen K, Nevares A, Tamaki H. A Spotlight on Drug-Induced Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2022; 24: 323–336. doi:10.1007/s11926-022-01088-0
- [45] Bertlich M, Ihler F, Bertlich I et al. Management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Samter triad by low-dose ASA desensitization or dupilumab. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e27471. doi:10.1097/MD.00000000000027471
- [46] Schunkert EM, Divito SJ. Updates and Insights in the Diagnosis and Management of DRESS Syndrome. *Curr Dermatol Rep* 2021; 10: 192–204. doi:10.1007/s13671-021-00348-z
- [47] Schirmer JH, Hoyer BF. Hypereosinophilic syndrome and other rheumatic diseases with hypereosinophilia. *Z Rheumatol* 2019; 78: 322–332. doi:10.1007/s00393-019-0623-x
- [48] Klion A. Hypereosinophilic syndrome: approach to treatment in the era of precision medicine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018; 2018: 326–331. doi:10.1182/asheducation-2018.1.326
- [49] Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K et al. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: Does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1934–1939. doi:10.1136/ard.2010.130203
- [50] Hellmich B, Flossmann O, Gross WL et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 605–617. doi:10.1136/ard.2006.062711
- [51] Pendolino AL, Unadkat S, Zhang H et al. The role of surgery in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides affecting the nose and sinuses: A systematic review. *SAGE Open Med* 2020; 8: . doi:10.1177/2050312120936731
- [52] Nitro L, Pipolo C, Fadda GL et al. Distribution of cocaine-induced midline destructive lesions: systematic review and classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022; 279: 3257–3267. doi:10.1007/s00405-022-07290-1
- [53] Gadola SD, Moins-Teisserenc HT, Trowsdale J et al. TAP deficiency syndrome. *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 173–178. doi:10.1046/j.1365-2249.2000.01264.x
- [54] Schultz H, Schinke S, Weiss J et al. BPI-ANCA in transporter associated with antigen presentation (TAP) deficiency: possible role in susceptibility to Gram-negative bacterial infections. *Clin Exp Immunol* 2003; 133: 252–259. doi:10.1046/j.1365-2249.2003.02197.x
- [55] Ardeniz O, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2009; 133: 198–207. doi:10.1016/j.clim.2009.05.001
- [56] Gutierrez MJ, Sullivan KE, Fuleihan R et al. Phenotypic characterization of patients with rheumatologic manifestations of common variable immunodeficiency. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 48: 318–326. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.02.013
- [57] Tse E, Kwong Y-L. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 85. doi:10.1186/s13045-017-0452-9

- [58] Pedro B, Meleiro M, Marinho A. Not All ENT Granulomas Are Wegener's - Keep Tuberculosis in Mind. *European journal of case reports in internal medicine* 2020; 7: 001469. doi:10.12890/2020_001469
- [59] Sardana K, Goel K. Nasal septal ulceration. *Clin Dermatol* 2014; 32: 817–826. doi:10.1016/j.clindermatol.2014.02.022
- [60] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36: 3075–3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319
- [61] Ai S, Liu J, Ma G et al. Endocarditis-associated rapidly progressive glomerulonephritis mimicking vasculitis: a diagnostic and treatment challenge. *Ann Med* 2022; 54: 754–763. doi:10.1080/07853890.2022.2046288
- [62] Wang F, Zhou Z, Teng J et al. The clinical pattern differentiates ANCA-positive infective endocarditis patients from ANCA-associated vasculitis patients: a 23 years' retrospective cohort study in China and follow-ups. *Clin Rheumatol* 2022. doi:10.1007/s10067-022-06313-w
- [63] Mahr A, Batteux F, Tubiana S et al. Brief report: Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. *Arthritis Rheum* 2014; 66: 1672–1677. doi:10.1002/art.38389
- [64] Deshpande V, Zen Y, Chan JK et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25: 1181–1192. doi:10.1038/modpathol.2012.72
- [65] Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 77–87. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216561
- [66] Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X et al. Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Disease. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 927–939. doi:10.1016/j.mayocp.2015.03.020
- [67] Lanzillotta M, Campochiaro C, Trimarchi M et al. Deconstructing IgG4-related disease involvement of midline structures: Comparison to common mimickers. *Modern Rheumatology* 2017; 27: 638–645. doi:10.1080/14397595.2016.1227026
- [68] Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 88–94. doi:10.1097/BOR.0b013e3283412f7c
- [69] Goyal G, Heaney ML, Collin M et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood* 2020; 135: 1929–1945. doi:10.1182/blood.2019003507
- [70] Zhou Q, Yang D, Ombrello AK et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med* 2014; 370: 911–920. doi:10.1056/NEJMoa1307361
- [71] Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med* 2014; 370: 921–931. doi:10.1056/NEJMoa1307362
- [72] Schnappauf O, Sampaio Moura N, Aksentijevich I et al. Sequence-Based Screening of Patients With Idiopathic Polyarteritis Nodosa, Granulomatosis With Polyangiitis, and Microscopic Polyangiitis for Deleterious Genetic Variants in ADA2. *Arthritis Rheum* 2021; 73: 512–519. doi:10.1002/art.41549
- [73] Demir S, Sag E, Dedeoglu F et al. Vasculitis in Systemic Autoinflammatory Diseases. *Front Pediatr* 2018; 6: 377. doi:10.3389/fped.2018.00377
- [74] Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 2628–2638. doi:10.1056/NEJMoa2026834
- [75] Watanabe R, Kiji M, Hashimoto M. Vasculitis associated with VEXAS syndrome: A literature review. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 983939. doi:10.3389/fmed.2022.983939
- [76] Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y et al. Somatic Mutations in UBA1 Define a Distinct Subset of Relapsing Polychondritis Patients With VEXAS. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 1886–1895. doi:10.1002/art.41743
- [77] Daxini A, Cronin K, Sreih AG. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors—a systematic review. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 2579–2584. doi:10.1007/s10067-018-4177-0
- [78] Cho J, Quach S, Reed J et al. Case report: left atrial Myxoma causing elevated C-reactive protein, fatigue and fever, with literature review. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20: 119. doi:10.1186/s12872-020-01397-1
- [79] Aguilar C, Carbajal T, Beltran BE et al. Cerebral embolization associated with parenchymal seeding of the left atrial myxoma: Potential role of interleukin-6 and matrix metalloproteinases. *Neuropathology* 2021; 41: 49–57. doi:10.1111/neup.12697
- [80] Corin J, Carlsson A, Peters B. Right atrial myxoma as the first manifestation of granulomatosis with polyangiitis, and a possible association with vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin 6 (IL-6): a case report and review of the literature. *Eur J Med Res* 2022; 27: 4. doi:10.1186/s40001-022-00632-z
- [81] Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ et al. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007; 146: 34–44. doi:10.7326/0003-4819-146-1-200701020-00007
- [82] Song T-J, Lee KH, Li H et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a comprehensive systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25: 3519–3529. doi:10.26355/eurrev_202105_25834
- [83] Pacheco K, Ortiz JF, Parwani J et al. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome in the Postpartum Period: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurol Int* 2022; 14: 488–496. doi:10.3390/neurolint14020040
- [84] David C, Sacré K, Henri-Feugeas M-C et al. Susac syndrome: A scoping review. *Autoimmun Rev* 2022; 21: 103097. doi:10.1016/j.autrev.2022.103097
- [85] Paraskevas GP, Stefanou MI, Constantinides VC et al. CADASIL in Greece: Mutational spectrum and clinical characteristics based on a systematic review and pooled analysis of published cases. *Eur J Neurol* 2022; 29: 810–819. doi:10.1111/ene.15180
- [86] Ihara M, Yamamoto Y, Hattori Y et al. Moyamoya disease: diagnosis and interventions. *Lancet Neurol* 2022; 21: 747–758. doi:10.1016/S1474-4422(22)00165-X
- [87] Malhotra K, Theodorou A, Katsanos AH et al. Prevalence of Clinical and Neuroimaging Markers in Cerebral Amyloid Angiopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2022; 53: 1944–1953. doi:10.1161/STROKEAHA.121.035836
- [88] Francescone MA, Levitt J. Scurvy masquerading as leukocytoclastic vasculitis: a case report and review of the literature. *Cutis* 2005; 76: 261–266
- [89] Sanyal S, Tsang Y, Miller J et al. Golfer's purpura – an under recognised form of exercise-induced capillaritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1403–1404. doi:10.1111/jdv.13247
- [90] Saha BK, Datar P, Aiman A et al. Comparative Analysis of Adult Patients With Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis and Lane-Hamilton Syndrome: A Systematic Review of the Literature in the Period 1971-2022. *Cureus* 2022; 14: e23482. doi:10.7759/cureus.23482