

Vaskulopathie und Vaskulitis

Vasculopathy and Vasculitis

Autor

T. Goerge

Institut

Klinik für Hautkrankheiten, Abteilung für Wundheilung/Phlebologie, Universitätsklinikum Münster

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1377959>
Akt Dermatol 2014; 40: 519–522
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

PD Dr. Tobias Goerge
Leiter der Abteilung für
Wundheilung/Phlebologie
Klinik für Hautkrankheiten
Universitätsklinikum Münster
von Esmarch Str. 58
48149 Münster
tobias.goerge@ukmuenster.de

Zusammenfassung

Die Livedovaskulopathie (LV) ist eine chronisch rezidivierende Gefäßverschluss-Erkrankung der kutanen Mikrozirkulation und stellt aufgrund fehlender klarer Diagnose-Parameter eine große Herausforderung für Arzt und Patient dar. Der Mangel an Therapie-Daten aus größeren Studien vereinfacht die Situation nicht und jedwede Therapieform stellt gegenwärtig einen individuellen Heilversuch dar. Die Bündelung der Patienten an spezialisierten Zentren und Analyse einer kritischen Masse sollte gemeinsames ärztliches Bestreben im Sinne der Patienten sein. Die phlebologische Sprechstunde ist häufig gefordert, um bei der Differenzialdiagnose des Ulcus cruris die entsprechende Expertise einfließen zu lassen. Auch wenn ein venöses Ulcus mit ca. 60% die häufigste Ursache des Ulcus cruris venosum

darstellt, so sollte auch in den verbleibenden 40% der Fälle die richtige Diagnose gefunden werden. Es wird davon ausgegangen, dass ca. 10% der Ulzerationen nicht auf die primären Gefäßserkrankungen venöse Insuffizienz, pAVK und Diabetes mellitus rückführbar sind. Die Liste der selteneren Differenzialdiagnosen ist lang, eine Untergruppe davon stellen die Vaskulopathien und Vaskulitiden dar. Während die Vaskulitiden primäre entzündliche Erkrankungen der hautversorgenden Gefäße darstellen (häufigster Vertreter: leukozytoklastische Vaskulitis [1]), so wird in der Gruppe der Vaskulopathien eine Entität beschrieben, in der es primär zu intravasalen Gerinnungsprozessen kommt, welche eine Minderperfusion der kutanen Mikrozirkulation nach sich ziehen und somit zu Infarzierungen der Haut führen. Hauptdiagnose in dieser Gruppe ist die Livedovaskulopathie.

Definition

Die Livedovaskulopathie ist eine chronisch-rezidivierende Erkrankung gekennzeichnet durch Gefäßverschlüsse der kutanen Mikrozirkulation [2]. Klinisch zeigen sich das Bild einer Livedo racemosa, Ulzerationen und Atrophie blanche. Eine eindeutige molekulare Ursache der Livedovaskulopathie ist bis heute nicht bekannt.

PPURPLE) und auch heute finden sich noch Publikation zum Begriff „Livedovaskulitis“, die sich bei näherer Lektüre als Beschreibungen von Patienten mit einer Livedovaskulopathie darstellen [6]. Auch kennt der ICD-10-Code nur die Livedovaskulitis (L95.0) und keine LV.

Einleitung

Eine der ersten Beschreibungen der Livedovaskulopathie (LV) ist auf Feldaker et al. zurückzuführen, die 1955 eine Livedo reticularis mit Sommerulzerationen beschrieben haben [3]. Die LV wurde auch als segmentale hyalinisierende Vaskulitis beschrieben, wobei hier noch nicht das Verständnis vorlag, dass die Vaskulopathie von einer Vaskulitis strikt abzugrenzen ist [4,5]. Weitere Begriffe wurden im Laufe der Zeit gewählt (z.B.

Klinisches Bild

Das klinische Bild der LV zeigt in der Vollaussprägung eine Trias aus Livedo racemosa-Zeichnung, Ulzerationen und einer Atrophie blanche. Es ist möglich, dass bei einzelnen Patienten nicht alle Merkmale sichtbar sind. Die Erkrankung wird von lokalisierten Schmerzen begleitet [7].

Livedo racemosa

Die Livedo racemosa bezeichnet eine rötlich livide Gefäßzeichnung auf der Haut, welche insbeson-



Abb. 1 Krustös belegte Ulzerationen oberhalb des linken Außenknöchels einer 23-jährigen Patientin. Minimale Racemosa-Zeichnung im Vorfuß-Bereich.

dere an der unteren Extremität zu finden ist. Die Färbung ist die Folge einer Perfusionsstörung in der kutanen Mikrozirkulation und lässt sich per Spatel vorübergehend wegdrücken. Ihre Ausprägung ist temperaturabhängig. Abzugrenzen von der Livedo racemosa ist die Livedo reticularis, bei welcher das durchscheinende Gefäßnetz aus vollständigen Kringeln besteht (analog zur Cutis marmorata), wohingegen die Racemosa-Zeichnung meistens aus unvollständigen Kreisen besteht [8]. Patienten selber haben diese Erscheinungsform auch als Giraffenfell-Muster bezeichnet.

Ulcerationen

Die Ulcerationen sind in der Regel der Auslöser, weswegen der Patient ärztlichen Rat sucht. Als Folge reduzierter Gefäßperfusion kommt es zu kutanen Nekrosen, welche zu flachen und in der Einzelläsion kleineren (<1 cm Durchmesser) Ulcerationen führen. Die Ulcerationen sind in der Regel sehr schmerzhaft und zeigen eine verzögerte Heilungstendenz mit einer lang anhaltenden krustösen Phase (☛ **Abb. 1**). Eine Prodromalphase von 1–3 Tagen kündigt häufig das Auftreten neuer Ulcerationen an [9]. In dieser Phase sollte eine Therapie eingeleitet werden.

Atrophie blanche

Aus den Ulcerationen entstehen im Laufe der Zeit porzellanweiße atrophe Narben von sternförmigem Aspekt. Diese Herde zeichnen ein unwiederrufliches Bild der LV und können entstellendes Ausmaß annehmen. Die Atrophie blanche ist nicht pathognomonisch und kann auch im Rahmen einer CVI beobachtet werden. Die Atrophie blanche wird auch als Capillaritis alba bezeichnet [10].

Histologische Untersuchung

Eine histologische Untersuchung ist für die Diagnose der LV zu fordern – wenngleich auch diese allein nicht eindeutig zur Diagnose führen kann. Die Biopsie sollte als tiefe Inzisionsbiopsie im Übergang von gesunder zu erkrankter Haut erfolgen. Der Diagnosezeitpunkt beeinflusst das Untersuchungsergebnis maßgeblich. Besteht eine Läsion bereits seit einigen Tagen, kann schon ein

Umbauprozess stattgefunden haben und sekundär einwandernde Leukozyten lassen eine Vaskulitis vermuten. Ideal zu biopsieren sind Läsionen in der Übergangsphase von einer rot-lividen Makula zur Nekrose, weil sich dann am ehesten die zu erwartenden fibrinoiden Ausgüsse und Gefäßokklusionen der mittleren und oberen Dermis nachweisen lassen. Zudem wird eine Hyalinisierung der Gefäßwand und Infarzierung im Präparat bei LV beschrieben [11]. Diese sind auch charakteristisch für die Atrophie blanche [12]. Wichtige histologische Differenzialdiagnose ist die Panarteriitis nodosa. Hierbei finden sich ebenfalls okkludierte Gefäße, allerdings sind diese in weit tieferen Schichten der Dermis zu erwarten und eine begleitende Entzündungsreaktion ist regelhaft vorhanden. Diese tritt bei der LV überhaupt nicht oder nur sekundär auf.

Pathophysiologie

Wenngleich die genauen molekularen Mechanismen, die zur Entstehung der LV führen, weiterhin Gegenstand aktueller Forschungsvorhaben sind, so ist es gesichert, dass der LV eine Gerinnungsstörung und keine Entzündung zugrunde liegt. Dieses Erkenntnis ist inzwischen hinlänglich gesichert [2,4–6], hat sich aber noch nicht bei allen Behandlern durchgesetzt. Auslöser der LV ist eine chronisch-rezidivierende Thrombosierung in der kutanen Mikrozirkulation. Die betroffenen Gefäße befinden sich in der obersten und mittleren Dermis und somit in den Versorgungsgefäßen der darüber liegenden Hautschichten. Eine längere Liste von Gerinnungsparametern, welche bei LV-Patienten pathologisch verändert sein können, ist beschrieben. Hier gilt anzumerken, dass in einer retrospektiven Patientenanalyse von 45 LV-Fällen bei weniger als der Hälfte der Patienten solche assoziierten Marker entdeckt werden konnten (42%) [6,13,14]. Es ist davon auszugehen, dass die offensichtlich vorliegende Thrombosierung durch eine Gerinnungsstörung ausgelöst wird, die bisher in der Routine-Diagnostik nicht bekannt ist. Auffällig ist hierbei auch die Lokalisation der Ulcerationen, welche hauptsächlich an der unteren Extremität auftreten. Hier müssen lokale Perfusionsfaktoren eine Rolle spielen, die zu einem vermehrten Gefäßverschluss in der Haut der Knöchelregion führen. Als jüngster Kandidat konnte Lp(a) zur Liste der LV-assoziierten Gerinnungsmarker beigefügt werden, jedoch ist auch hier abzuwarten, wie sich die Verteilung in größeren Patientenkollektiven darstellt [15].

Differenzialdiagnose

In der akuten Phase der Ulceration ist theoretisch jede Form des Ulcus cruris eine potenzielle Differenzialdiagnose [16]. Die Schwierigkeit von klinischen Diagnosen ohne klare Laborparameter ist bei der LV nicht unerheblich und wird durch die Seltenheit der Erkrankung noch erschwert. Die Inzidenz wird bei max. 1/100000 Einwohnern angesetzt und somit ist es schwierig, Ärzte mit hoher Erfahrung in der Behandlung der LV anzutreffen. Es bleibt abzuwarten, ob gegenwärtige Aufklärungsarbeit und multizentrische Studien dazu beitragen können, dass das Wissen um die Erkrankung insgesamt wächst (www.livedovaskulopathie.de; EudraCT number: 2012-000108-13). Bei der Anamnese ist genauestens zu beachten, welche Schmerzsymptomatik der Patient angibt. Charakteristisch ist, dass der Ulceration ein Prodromalstadium vorhergeht und der Patient mit geschlossenen Augen bei lokalisiertem Schmerz die Haut-

Tab. 1 Differenzialdiagnosen der Livedovaskulopathie (adaptiert nach [7]).

Ulcus cruris unklarer Genese
Polyarteriitis nodosa (PAN)
Antiphospholipid-Syndrom
Lupus erythematosus
Cryoglobulinämie
Pyoderma gangraenosum
Sjögren-Syndrom

läsion zentimetergenau anzeigen kann. Laborparameter können die LV nicht beweisen, aber vielleicht helfen, Alternativ-Diagnosen zu verwerfen oder zu bestätigen. Eine Liste zu berücksichtigender Differenzialdiagnosen ist in **Tab. 1** dargestellt.

Die sichtbare Livedo racemosa-Zeichnung findet sich neben der LV z. B. auch beim Sneddon-Syndrom. Das Sneddon-Syndrom hat jedoch über die kutane Beteiligung hinaus systemische Zeichen wie Verschluss von Hirngefäßen mit entsprechender neurologischer Symptomatik. Es ist dem Autor bisher kein Fall aus der Literatur und Praxis bekannt, in dem die LV eine Organbeteiligung gezeigt hätte – es ist eine strikt kutan limitierte Erkrankung. Histologisch ist die Panarteriitis nodosa ebenfalls mit Fibrinthrombi versehen. Hier liegt der Fokus jedoch in den tieferen Schichten der Dermis und ein perivaskuläres Infiltrat kennzeichnet die Erkrankung, welches bei der LV nicht in der Form gesehen wird. Klinisch kann die LV auch Ulzerationen im Rahmen von Autoimmunerkrankungen wie einem SLE oder einem Antiphospholipid-Syndrom ähneln [17–19]. Es hat sich bewährt zur Abgrenzung von entzündlichen Dermatosen nach Ausschluss von Kontraindikationen eine kurzfristige Antikoagulations-Therapie zu initiieren [20]. Die LV spricht auf diese rasch an – entzündliche Dermatosen so gut wie nie!

Therapie

Es hat sich gezeigt, dass eine frühzeitige Behandlung der LV essentiell ist [15]. Zum einen kann man in der Frühphase noch das Auftreten von Ulzerationen und damit auch von irreversiblen Narbenbildungen verhindern. Zum anderen ist in dieser Phase die Schmerzsymptomatik noch modellierbar und der Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Die auslösenden Faktoren für Schübe der LV sind individuell verschieden und sollten per sorgfältiger Anamnese vermieden werden. Insbesondere bei Hitze-bedingter LV sollte an heißen Tagen auf ausreichende Hydratation geachtet werden.

Hinsichtlich einer topischen oder systemischen Therapie ist leider bis heute noch kein Ergebnis einer kontrollierten Studie zur LV publiziert worden. Die in der Literatur verfügbaren Daten und Übersichtsarbeiten basieren meistens nur auf Einzelfallberichten oder monozentrischen Fallserien. Größere Patientenkollektive wurden teilweise retrograd über einen Zeitraum von 10 Jahren hinsichtlich Therapie und Ansprechen ausgewertet. Somit besteht nur ein sehr geringer Evidenzgrad. Mit besonderer Spannung darf daher das Ergebnis einer ersten multizentrischen Studie zur LV erwartet werden (EudraCT number: 2012-000108-13). Große Einigkeit besteht hinsichtlich der Tatsache, dass die LV als Vaskulopathie mittels Antikoagulantien behandelt werden sollte [2, 4, 6]. Der Einsatz von niedermolekularem Heparin in der therapeutischen Dosierung (1 mg/kgKG Enoxaparin 1-0-1) wird empfohlen. Die Dosis kann in Phasen geringerer Krankheitsaktivität halbiert werden. Dazu hat sich der Einsatz von Patienten-

tagebüchern bewährt. Der Patient dokumentiert täglich den LV-bedingten Schmerz auf einer Visual Analog Scale (VAS) und kann nach Abklingen der Schmerzen unter 50% vom Ausgangswert eine Dosisadaptation vornehmen [15]. In der amerikanischen Literatur wird auch vielfach der Einsatz von Cumarin-Derivaten zur erfolgreichen Therapie der LV beschrieben [21]. Hierbei bleibt aber sowohl die Thematik der häufigen Therapiekontrolle als auch die Möglichkeit von Therapieversagern bestehen. Während Cumarin-Derivate eine selektive Ausschaltung der Vitamin-K-abhängigen plasmatischen Gerinnung bewirken, ist der antithrombotische Effekt der niedermolekularen Heparine mit einem breiteren Ansatzspektrum größer.

Einzelne Arbeiten haben einen Erfolg im Einsatz von Fibrinolytika als auch von Immunglobulinen gesehen [22, 23]. Diese Therapieformen sind sicher nicht in der großen Breite einsetzbar und nicht zuletzt aufgrund der Kosten nur im ausgewählten Einzelfall nutzbar. Was nicht mehr vorkommen sollte, ist, dass die LV mittels Steroidtherapie topisch und systemisch behandelt wird. Leider stellt der Autor fest, dass viele Patienten diesem Regime immer noch längere Zeit unterworfen werden, auch wenn sich keine Besserung einstellt.

Interessant ist die Entwicklung neuer Antikoagulantien, welche die Therapie der LV weiter vereinfachen können. Neue Berichte zeigen, dass der Einsatz von Rivaroxaban, einem oralen Faktor-Xa-Antagonisten, in der Behandlung der LV Erfolg gezeigt hat, und es wird gegenwärtig in einer multizentrischen prospektiven Studie überprüft, ob Rivaroxaban effektiv für die Behandlung der LV eingesetzt werden kann [24]. Der Einsatz eines oralen Medikaments ohne stetige Blutwertkontrolle stellt für die Patienten einen großen möglichen Gewinn an Lebensqualität dar.

Anmerkung

Der Autor steht für Fallbesprechungen und Anfragen zum Thema Livedovaskulopathie gerne bereit. Weiterführende Informationen für Ärzte und Patienten sind auch auf der Webseite www.livedovaskulopathie.de verfügbar.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Vasculopathy and Vasculitis

Livedoid vasculopathy (LV) is a chronic recurrent thrombotic disease of the cutaneous microcirculation. The lack of clear cut diagnostic criteria is a continuous challenge for physicians and patients. Valuable therapy data can only be collected if patients are treated in specialized institutions. Phlebologists do see chronic leg ulcers and should thus be able to find out this rare ulcer type among their patients. Vasculitis is a primary inflammatory disease of the cutaneous circulation while vasculopathy results in intravascular coagulation leading to cutaneous malperfusion and skin infarction. The major player in this group of diseases is the livedoid vasculopathy.

Literatur

- 1 Hillgruber C, Steingraber AK, Pöppelmann B et al. Blocking von Willebrand factor for treatment of cutaneous inflammation. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 77–86
- 2 Kerk N, Goerge T. Livedoid vasculopathy – a thrombotic disease. *Vasa* 2013; 42: 317–322
- 3 Feldaker M, Hines EA Jr, Kierland RR. Livedo reticularis with summer ulcerations. *AMA Arch Derm* 1955; 72: 31–42
- 4 Jorizzo JL. Livedoid vasculopathy: what is it? *Archives of Dermatology* 1998; 134: 491–493
- 5 Papi M, Didona B, De Pittà O et al. Livedo vasculopathy vs small vessel cutaneous vasculitis: cytokine and platelet P-selectin studies. *Archives of Dermatology* 1998; 134: 447–452
- 6 Callen JP. Livedoid vasculopathy: what it is and how the patient should be evaluated and treated [comment]. *Archives of Dermatology* 2006; 142: 1481–1482
- 7 Goerge T. Livedoid vasculopathy. Pathogenesis, diagnosis and treatment of cutaneous infarction. *Hautarzt* 2011; 62: 627–634; quiz 635
- 8 Copeman PW. Livedo reticularis. Signs in the skin of disturbance of blood viscosity and of blood flow. *Br J Dermatol* 1975; 93: 519–529
- 9 Goerge T. Niedermolekulare Heparin-Therapie zur Behandlung der Livedovaskulopathie. *Aktuelle Dermatologie* 2010; 36: 484–487
- 10 Metz J, Sturm G. Atrophie blanche (so-called capillaritis alba). *Hautarzt* 1974; 25: 105–109
- 11 Gray HR, Graham JH, Johnson W et al. Atrophie blanche: periodic painful ulcers of lower extremities. A clinical and histopathological entity. *Arch Dermatol* 1966; 93: 187–193
- 12 Alavi A, Hafner J, Dutz JP et al. Livedoid vasculopathy: an in-depth analysis using a modified Delphi approach. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 1033–1042 e1
- 13 Di Giacomo TB, Hussein TP, Souza DG et al. Frequency of thrombophilia determinant factors in patients with livedoid vasculopathy and treatment with anticoagulant drugs – a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1340–1346
- 14 Hairston BR, Davis MD, Pittelkow MR et al. Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. *Archives of Dermatology* 2006; 142: 1413–1418
- 15 Goerge T, Weishaupt C, Metz D et al. Livedoid vasculopathy in a pediatric patient with elevated lipoprotein(a) levels: prompt response to continuous low-molecular-weight heparin. *Arch Dermatol* 2010; 146: 927–928
- 16 Meyer V, Kerk N, Meyer S et al. Differential diagnosis and therapy of leg ulcers. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 1035–1051; quiz 1052
- 17 Abou Rahal J, Ishak RS, Otrrock ZK et al. Livedoid vasculopathy in a patient with lupus anticoagulant and MTHFR mutation: treatment with low-molecular-weight heparin. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 34: 541–544
- 18 Yasue T. Livedoid vasculitis and central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Archives of Dermatology* 1986; 122: 66–70
- 19 Cardoso R, Gonçalo M, Tellechea O et al. Livedoid vasculopathy and hypercoagulability in a patient with primary Sjogren's syndrome. *International Journal of Dermatology* 2007; 46: 431–434
- 20 Meyer V, Schneider SW, Gorge T. Dermatologic aspects of anticoagulation. *Hautarzt* 2010; 61: 705–716; quiz 717–718
- 21 Davis MD, Wysokinski WE. Ulcerations caused by livedoid vasculopathy associated with a prothrombotic state: Response to warfarin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008; 58: 512–515
- 22 Deng A, Gocke CD, Hess J et al. Livedoid vasculopathy associated with plasminogen activator inhibitor-1 promoter homozygosity (4G/4G) treated successfully with tissue plasminogen activator. *Archives of Dermatology* 2006; 142: 1466–1469
- 23 Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F et al. Pulsed intravenous immunoglobulin therapy in livedoid vasculitis: an open trial evaluating 9 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 574–579
- 24 Kerk N, Drabik A, Luger TA et al. Rivaroxaban prevents painful cutaneous infarctions in livedoid vasculopathy. *Br J Dermatol* 2013; 168: 898–899