

Hohe Nachweisrate perivaskulärer Ablagerungen von Immunglobulinen bei Immunkomplex-Vaskulitis aus Biopsien von frühen makulären Effloreszenzen

High percentage of positive direct immunofluorescence in immune complex vasculitis

Luisa Herda | Christiane Michl | Cord Sunderkötter 

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Cord Sunderkötter, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ernst-Grube-Straße 40, 06097 Halle (Saale).
Email: cord.sunderkoetter@uk-halle.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Bei Immunkomplexvaskulitiden ist der Nachweis perivaskulärer Immunglobuline mittels direkter Immunfluoreszenz (DIF) nicht nur hilfreich zur Diagnosebestätigung, sondern auch zur Bestimmung der Vaskulitisform (IgA-IgG/IgM-, rheumatoide oder kryoglobulinämische Vaskulitis). Der Wert der DIF wurde aber durch sehr unterschiedliche Detektionsraten in vorangegangenen Vaskulitis-Studien in Zweifel gezogen. Ein Hauptgrund für eine negative DIF ist eine längere Bestandsdauer der biopsierten Effloreszenz. Um daher möglichst frühe Vaskulitis-Effloreszenzen für eine Biopsie auszuwählen, wandten wir konsequent folgende morphologische Kriterien an: teilweise noch wegdrückbare Maculae, die aber schon eine kleine petechiale oder papulöse Komponente enthalten. In dieser retrospektiven Untersuchung wurden die Detektionsraten durch DIF ermittelt.

Patienten und Methodik: Aus dem Zeitraum 2017–2024 fanden wir an unserer Klinik 56 Patienten mit histologisch und klinisch gesicherter Immunkomplex-Vaskulitis bei denen auch eine entsprechende Hautbiopsie für die DIF durchgeführt wurde.

Ergebnisse: Bei 92,9% dieser Patienten fanden sich perivaskuläre Ablagerungen von mindestens einem Immunglobulin, meist IgA (85,7%), mit oder ohne IgG oder IgM, bei 7,1% kein IgA, aber IgG oder IgM. Biopsien, die nur C3 ohne IgA, IgG oder IgM enthielten, bewerteten wir als negativ. Von den IgA-positiven Patienten hatten 15% eine systemische, 83% eine auf die Haut begrenzte IgA-Vaskulitis und 2% eine rezidivierende makuläre Vaskulitis.

Schlussfolgerungen: Bei Befolgung der genannten morphologischen Kriterien zur Auswahl der Biopsiestelle erreicht die DIF eine hohe Sensitivität für den Nachweis perivaskulärer Immunglobulinablagerungen und taugt damit auch als mögliches Kriterium für einen diagnostischen Algorithmus.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2025 The Author(s). *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Deutsche Dermatologische Gesellschaft.

SCHLÜSSELWÖRTER

Detektionsrate direkte Immunfluoreszenz, Immunkomplex-Vaskulitis, Perivaskuläre Immunglobuline, Systemische und kutan-begrenzte IgA Vaskulitis

Summary

Background: In immune complex vasculitis the detection of perivascular immunoglobulins by direct immunofluorescence (DIF) not only helps to confirm the diagnosis, but also to define the type of vasculitis (e.g., IgA-, IgG/IgM-, rheumatoid or cryoglobulinemic vasculitis). The value of DIF, though, has been questioned due to the heterogeneous yield of positive reactions in various studies. One major reason for a negative DIF is a biopsy of older lesions. To ensure selection of fresh lesions, we consistently apply morphological criteria: partially blanchable macules with only a minor petechial and papular component and in proximity to palpable or retiform purpura. This study aimed to evaluate retrospectively the detection rate attainable by this procedure.

Patients and Methods: In our department, we identified 56 patients from 2017–2024 with histologically and clinically confirmed immune complex vasculitis from whom a corresponding biopsy had been obtained.

Results: 92.9% of these patients showed perivascular deposition of at least one immunoglobulin (mostly IgA (85,7%), with or without IgG or IgM, 7,1% showed no IgA, but IgG or IgM). Biopsies positive only for C3 were considered negative. Of the IgA-positive patients 15% had a systemic, 83% a skin-limited IgA-vasculitis and 2% recurrent macular vasculitis.

Conclusions: When using defined morphological or clinical criteria for selecting appropriate biopsy sites, DIF demonstrates high sensitivity in identifying the nature of perivascular immunoglobulins in immune complex vasculitis and may serve as a valid criterion in diagnostic algorithms.

KEYWORDS

detection rate of direct immunofluorescence, immune-complex vasculitis, perivascular immunoglobulines, systemic and skin-limited IgA vasculitis

EINLEITUNG

Bei Verdacht auf kutane Vaskulitis der kleinen Gefäße untermauert der Nachweis perivaskulärer Immunglobuline mittels direkter Immunfluoreszenz (DIF) nicht nur die Diagnose einer Immunkomplex (IC)-Vaskulitis, sondern gibt auch Aufschluss darüber, um welche Art von IC-Vaskulitis es sich handeln könnte, zum Beispiel IgA-Vaskulitis, IgG/IgM-Vaskulitis, kryoglobulinämische Vaskulitis (CV), Lupus- oder rheumatoide Vaskulitis.¹

Trotz ihrer Bedeutung ist der Einsatz der DIF zum Nachweis perivaskulärer Immunglobuline als zuverlässiger Parameter oder gar als Kriterium in diagnostischen Algorithmen bisweilen umstritten,² da die Rate positiver Ergebnisse stark variieren kann.³ Eine beträchtliche Anzahl von Hautbiopsien, die routinemäßig für die DIF-Untersuchung aufbereitet wurden, um die Diagnose einer bestimmten IC-Vaskulitis zu stützen oder zu präzisieren, wiesen keine perivaskulären Immunglobulinablagerungen auf, selbst in Fällen, in denen die Diagnose einer Vaskulitis ansonsten durch histologische und klinische Kriterien eindeutig gesichert war.⁴

Unsere Literaturrecherche zu entsprechenden Studien oder Fallserien ergab in der Tat eine große Bandbreite bei den Detektionsraten für perivaskuläre Immunglobuline oder der Zahl an Proben mit positiven oder negativen Ergebnissen in den DIF-Untersuchungen bei Vaskulitiden (Tabelle 1).

Es ist bemerkenswert, dass die meisten Studien nur Daten zur Nachweisrate aller in der DIF getesteten perivaskulären Ablagerungen angaben, also die Summe der Biopsien, die positiv auf perivaskuläre Immunglobuline oder auch nur C3 (oder sogar nur Fibrinogen) reagierten. Es ist jedoch wichtig, Biopsien, die positiv für IgA, IgG oder IgM sind, von denen zu unterscheiden, die ausschließlich für C3, ohne Nachweis von Immunglobulinen, positiv sind, da nur Immunglobuline, nicht aber C3 oder Fibrinogen, für die Bestätigung oder Spezifizierung einer bestimmten Form der IC-Vaskulitis relevant sind. Der Nachweis von perivaskulärem C3 ohne begleitende Immunglobuline könnte darauf hindeuten, dass zuvor Immunkomplexe vorhanden waren und eine Komplementaktivierung stattgefunden hat. Allerdings liefert dieser Befund keine Information über die Art des Immunglobulins und ermöglicht somit keine

TABELLE 1 Ergebnisse der DIF in früheren Studien zu Vaskulitis.

Studie Anzahl der Patienten	Insgesamt positiv bezüglich perivaskulärer Ablagerungen	Perivaskuläre Immunglobuline	IgA	IgG	IgM	Isoliert perivaskuläres IgG und IgM ohne IgA	Zeitpunkt der Biopsie
Mackel und Jordan (1982) ⁷ n = 37 (mit DIF)	92%	IgA, IgG, IgM, C3, Fibrinogen 78,4%	40,5% nur IgA 5,4%	8,1%	73%	IgG 0% IgM 35%	Weniger als 24 Stunden alt
Alalwani et al. (2014) ⁵ n = 88 (mit Biopsie)	70,5%	47,7%	36,4% nur IgA 21,6%	11,4%	21,6%	IgG 3,4% IgM 4,5%	Mittlere Dauer von Beginn des Exanthems bis zum Zeitpunkt der Biopsie 5,5 (20,8) Monate
Takatu et al. (2017) ⁶ n = 235 (mit DIF)	70,2%	45,9%	30,64% nur IgA 7,66% (IgA + C3 9,36%)	11,07%	22,13%	IgG 1,75% (IgG + C3 0,85%) IgM 2,13% (IgM + C3 10,21%)	Nicht spezifiziert
Barnadas et al. (2004) ²³ n = 50	Nicht spezifiziert	Nicht angegeben oder feststellbar	82%	20%	56%	Nicht spezifiziert	Klinisch neue Effloreszenzen (nicht weiter definiert)
Poornimambaa et al. (2017) ²⁴ n = 34 (mit DIF)	92%	Nicht angegeben oder feststellbar	67,6%	5,9%	17,6%	Nicht spezifiziert	Dauer zwischen 1 und 7 Tagen
Herrmann et al. (1980) ²⁵ n = 57	86%	Nicht angegeben oder feststellbar	65%	16%	35%	Nicht spezifiziert	Akute Vaskulitis (weniger als 30 Tage, n = 26) Chronische Vaskulitis (längere Dauer, n = 23) Rezidivierend (n = 8)
Sais et al. (1998) ⁸ n = 160*	84,2%	Nicht angegeben oder feststellbar	64,7%	42,2%	49%	Nicht spezifiziert	< 24 h 24 - 48 h > 48 - 72 h > 72 h
Linsky et al. (2011) ²⁶ n = 62	82%	Nicht angegeben oder feststellbar	50%	Nicht spezifiziert	Nicht spezifiziert	Nicht spezifiziert	Nicht spezifiziert
Ertekin et al. (2023) ²⁷ n = 81	90,1%	Nicht angegeben oder feststellbar	43,2%	22,2%	23,5%	Nicht spezifiziert	Nicht spezifiziert (Erkrankungsdauer zwischen 2 und 180 Tagen)

(Fortsetzung)

TABELLE 1 (Fortsetzung)

Studie Anzahl der Patienten	Insgesamt positiv bezüglich perivaskulärer Ablagerungen	Perivaskuläre Immunglobuline	IgA	IgG	IgM	Isoliert perivaskuläres IgG und IgM ohne IgA	Zeitpunkt der Biopsie
Gülseren et al. (2020) ³ n = 68	53%	Nicht angegeben oder feststellbar	42,6%	5,9%	19,1%	Nicht spezifiziert	Mittlere Zeit vom Exanthem zur Biopsie war 14 Tage
Gower et al. (1977) ⁹ n = 5	80% vor Histamin-Provokation 80% nach Histamin-Provokation	Nicht angegeben oder feststellbar	40% vor Histamin-Provokation 40% nach Histamin-Provokation	0% vor und nach Histamin-Provokation	40% vor Histamin-Provokation 80% nach Histamin-Provokation	Nicht spezifiziert	Histamin-Provokation, Biopsien nach 1h, 4h, 8h, 24h
Boullier et al. (2016) ²⁸ n = 99 (mit DIF)	94,4%	Nicht angegeben oder feststellbar	40,5%	13,1%	42,9%	IgG 4,8% IgM 15,5%	Nicht spezifiziert
Lath et al. (2018) ²⁹ n = 198	60%	Nicht angegeben oder feststellbar	35,4% Nur IgA 14,1%	18,6%	24,7%	IgG 2% IgM 3,5%	Nicht spezifiziert (Ekrankungsdauer zwischen 1–2 Tagen bis über 10 Jahre)
Sams Jr. et al. (1975) ²² n = 13	76%	Nicht angegeben oder feststellbar	30,8%	0%	30,8%	Nicht spezifiziert	Nicht spezifiziert
Nandeesh, Tirumalae (2013) ⁴ n = 198	39%	Nicht angegeben oder feststellbar	23%	10%	7%	Nicht spezifiziert	der Zeitpunkt der Biopsie reichte von < 3 Tagen bis zu sechs Monaten
Grunwald et al. (1997) ³⁰ n = 40	92%	Nicht angegeben oder feststellbar	17%	28%	25%	Nicht spezifiziert	Nicht spezifiziert
Audemard-Vergier et al. (2017) ²⁰ n = 216 (mit DIF)**	Nicht angegeben oder feststellbar	Nicht angegeben oder feststellbar	81%	Nicht spezifiziert	Nicht spezifiziert	Nicht spezifiziert	Nicht spezifiziert
Schroeter et al. (1971) ³¹ n = 26***	Nicht angegeben oder feststellbar	Nicht angegeben oder feststellbar	0%	57,7%	44%	Nicht spezifiziert	Nicht spezifiziert
Braverman und Yen (1975) ¹⁰ Histamin: n = 4 klinisch: n = 3****	Klinisch: 100% Histamin: 100%	Klinisch: 100% Histamin: 100%	Klinisch: 33% Histamin: 25%	Klinisch: 100% Histamin: 75%	Klinisch: 100% Histamin: 75%	Klinisch: 66% Histamin: 75%	Klinisch: nicht spezifiziert Histamin: 3–4 Stunden nach Injektion

*Überwiegend „allergische Vaskulitis“, aber auch unter Einschluss von kryoglobulinämischer Vaskulitis, rheumatoider Vaskulitis, Panarteritis nodosa, Livedo Vasculopathie und Churg-Strauss-Vaskulitis (insgesamt 12%).

**Die Kohorte von Audemard-Vergier et al. war vorselektiert, da nur Patienten mit systemischer IgA-Vaskulitis eingeschlossen wurden. Daher zeigt die Studie wahrscheinlich nicht die exakte Detektionsrate in einer unselektierten Patientengruppe mit Vaskulitis (und die Detektionsraten waren nicht der Zielparameter).

***Heterogene Kohorte, wir selektierten und evaluierten Patienten mit nekrotisierender Angitis (n = 26).

****Untersucht wurden klinische Effloreszenzen und Effloreszenzen nach Injektion von Histamin.

Aussage über den Typ der Immunkomplex-Vaskulitis. Fibrinogen hat keinen besonderen Wert bei der Bestimmung des Vaskulitistyps. In den wenigen Studien, in denen die spezifische Nachweisrate perivaskulärer Immunglobuline entweder explizit angegeben wurde oder sich aus den veröffentlichten Daten ableiten ließ, lag sie in zwei Fällen unter 50% (47,7%,⁵ 45,9%⁶) und einmal bei 78,4%.⁷ Die Gesamtprozentsätze für die DIF, einschließlich des Nachweises von C3, waren entsprechend in der Regel höher und lagen häufig über 80%, zeigten jedoch erhebliche Schwankungen (Tabelle 1).

Der Hauptgrund für ein negatives DIF-Ergebnis in Fällen mit ansonsten bestätigter IC-Vaskulitis, sei es eine IgA-Vaskulitis, eine kryoglobulinämische oder eine andere Form, ist wahrscheinlich das Alter der biopsierten Effloreszenz, sprich ein längerer Zeitraum zwischen Auftreten der Effloreszenz und der Biopsie.⁸ Sequenzielle Biopsien von Patienten, teilweise nach Provokation mit Histamin,^{9,10} und Kinetiken bei Tiermodellen für IC-Vaskulitis,^{11–13} haben nachgewiesen, dass die Positivität nach 72 Stunden abklingt. Eine spätere Studie mit Vaskulitispatienten bestätigte, dass das Verschwinden der Immunglobuline in weniger als 48 Stunden einsetzte, und dass nach 72 Stunden nur noch C3 und Fibrinogen vorhanden waren.⁸

Im Krankenhausalltag oder in einer dermatologischen Ambulanz ist es jedoch nur selten möglich, entsprechend das genaue Alter einer Effloreszenz zu bestimmen, bevor sie für eine Biopsie ausgewählt wird. Außerdem sind die meisten Dermatologen darin geschult, reifere oder ältere vaskulitische Effloreszenzen für eine Biopsie auszuwählen, wie zum Beispiel aus einer eingebluteten Papel (palpablen Purpura), um eine angemessene histologische Befundung zu gewährleisten. Da solche Effloreszenzen in der Regel älter als 72 Stunden sind, lassen sich in ihnen oft keine perivaskulären Immunglobuline nachweisen, wenn sie nach Teilung der Biopsie auch für die DIF verwendet werden.

Um die Detektionsrate perivaskulärer Immunglobuline zu erhöhen, haben wir beschlossen, morphologische Kriterien für die Auswahl früher vaskulitischer Effloreszenzen zu verwenden, anstatt das Alter oder die Dauer der Effloreszenzen zu bestimmen. Daher wählen wir für die DIF als Biopsiestelle eine teilweise wegdrückbare Macula mit geringer papulöser oder petechialer Komponente, wie sie bereits von Piette und Stone beschrieben wurde.^{14,15} Diese Vorgehensweise brachte nach ersten Beobachtungen eine höhere Ausbeute an positiven DIF-Ergebnissen.^{16,17}

In dieser retrospektiven Studie haben wir analysiert, wie hoch die Nachweisrate perivaskulärer Immunglobuline unter Anwendung dieser Kriterien in den letzten sieben Jahren war und wie sie im Vergleich zu den Detektionsraten anderer Studien abschneidet.

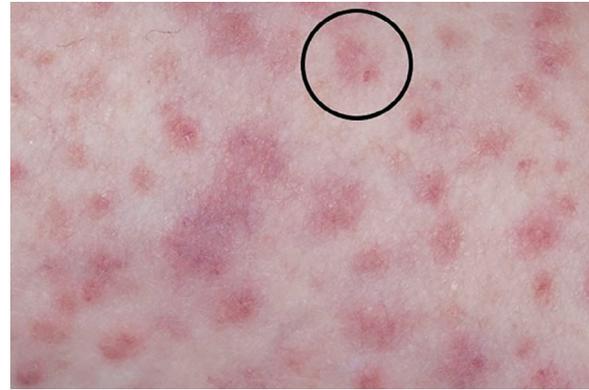


ABBILDUNG 1 Teilweise wegdrückbare Maculae.

MATERIALIEN UND METHODIK

In unsere retrospektive Studie schlossen wir alle Patienten der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums Halle ein, die von Januar 2017 bis August 2024 eine histologisch und klinisch bestätigte akute (aktive) IC-Vaskulitis aufwiesen und von denen eine Hautbiopsie einer frischen Effloreszenz für die direkte Immunfluoreszenz gewonnen wurde.

Nach dem Standardverfahren unserer Abteilung sollten Biopsien für die direkte Immunfluoreszenz aus Effloreszenzen entnommen werden, die die folgenden Kriterien erfüllen:

- teilweise wegdrückbare Maculae (Abbildung 1),
- mit einer geringen petechialen oder papulösen Komponente,
- in der Nähe einer tastbaren oder retiformen Purpura.

Außerdem wurde regelmäßig eine ältere vaskulitische Effloreszenz im Sinne einer palpablen Purpura (formalinfixiert und in Paraffin eingebettet) für die histologische Analyse biopsiert. Im Gegensatz zu frühen makulären Effloreszenzen weisen sie zuverlässiger die charakteristischen Zeichen einer leukozytoklastischen Vaskulitis auf, das heißt, oberflächliche, um die Gefäße konzentrierte Infiltrate aus neutrophilen Granulozyten, reichlich Kernstaub (karyorrhektische Trümmer), Fibrin in der Wand der postkapillären Venolen (fibrinoide Nekrose) (im frühen Stadium nicht immer vorhanden) und deutliche Erythrozytenextravasate.

Die Biopsien für die DIF wurden eingefroren und in einem Gefriermikrotom bei 4 µm geschnitten. Die Schnitte wurden mit Fluoresceinisothiocyanat (FITC)-konjugierten Antisera gegen IgA, IgG und IgM sowie C3 inkubiert. Eine Probe galt als positiv, wenn granuläre Ablagerungen in den Wänden eines oder mehrerer Gefäße (meist postkapilläre Venolen) gefunden wurden. Biopsien, in denen nur C3 positiv war (ohne perivaskuläre Immunglobuline), wurden im

TABELLE 2 Ergebnisse der DIF.

Perivaskuläre Ablagerungen	Prozent (%)	Anzahl der Patienten
Alle Immunglobuline	92,9	52
Gesamt-IgA	85,7	48
Isoliertes IgA	69,6	39
IgA + IgM	8,9	5
IgA + IgG	1,8	1
IgA + IgG + IgM	5,4	3
Nicht-IgA (nur IgG und/oder IgM)	7,1	4
IgM	3,8	2
IgG	1,8	1
IgM + IgG	1,8	1
Negativ (keine perivaskulären Ablagerungen)	7,1	4

Rahmen dieser Studie als negativ gewertet. Wir berechneten den Prozentsatz der Biopsien (pro Fall) mit nachgewiesenen perivaskulären Immunglobulinen aus allen Fällen mit Biopsien (n = 56), die einem DIF-Test unterzogen wurden.

Die retrospektive Analyse der Daten wurde mit Zustimmung der lokalen Ethikkommission (Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Votum Nr. 2019/139) durchgeführt.

ERGEBNISSE

Zwischen dem 1. Januar 2017 und dem 31. August 2024 wurden im Archiv der Klinik insgesamt n = 56 Patienten mit kutaner Vaskulitis identifiziert, die eine histologisch und klinisch bestätigte IC-Vaskulitis aufwiesen und von denen eine Hautbiopsie des betroffenen Gewebes mittels DIF untersucht wurde.

Von diesen 56 Patienten wiesen 52 Patienten (92,9%) in der DIF perivaskuläre Ablagerungen von mindestens einem Immunglobulin (IgA, IgG, IgM) auf, während 7,1% keine Ablagerungen zeigten (Tabelle 2).

Nur in einigen Fällen mit positiver DIF wurde die Morphologie der Biopsiestelle explizit als teilweise wegdrückbare Macula dokumentiert. In den vier Fällen ohne perivaskuläre Immunglobuline war sie hingegen nicht angegeben. Zwei der Patienten mit negativer DIF waren mit Glukokortikoiden behandelt worden, aber auch zwölf mit positiver DIF.

Perivaskuläres IgA wurde in 48 der 56 Fälle (85,7%) gefunden, wobei fünf Patienten zusätzlich perivaskuläres IgM, ein Patient IgG und drei Patienten sowohl IgM als auch IgG aufwiesen (Tabelle 2). Von den IgA-positiven Patienten hatten sieben Patienten eine systemische IgA-Vaskulitis (postprandiale Bauchschmerzen oder Anzeichen einer IgA-Nephritis in Form von dysmorphen Erythrozyten im Urin oder Arthritis mit geschwollenen Gelenken), 40 Patienten hatten eine auf die Haut begrenzte IgA-Vaskulitis und ein Patient hatte eine rezidivierende makuläre Vaskulitis bei

Hypergammaglobulinämie (hypergammaglobulinämische Purpura vom Typ Waldenström).

Bemerkenswert ist, dass vier Patienten keine IgA-Ablagerungen hatten, sondern ausschließlich perivaskuläres IgM (n = 1) oder IgG (n = 2) oder sowohl IgG als auch IgM (n = 1) aufwiesen. Einer der Patienten mit IgM zeigte eine rezidivierende makuläre Vaskulitis bei Hypergammaglobulinämie, eine Patientin mit IgG litt unter einem myelodysplastischen Syndrom und möglicherweise einer Gammopathie-bedingten IC-Vaskulitis, bei einem der Patienten waren nicht alle für eine genauere Diagnose oder Eingruppierung nötigen Parameter erhoben worden, während ein Patient mit IgG in allen Untersuchungen keine Hinweise auf eine andere Form der IC-Vaskuliden aufwies. Der letztgenannte Fall erfüllte somit die Kriterien einer genuinen (reinen) (IgA-negativen) IgG/IgM-Vaskulitis.^{1,18}

Im Hinblick auf mögliche auslösende Ereignisse oder Provokationsfaktoren der Vaskulitis gaben 44% der Patienten (n = 25) an, dass sie vor der Vaskulitis Zeichen einer Infektion gehabt hätten, wie eine Harnwegsinfektion (n = 8), eine Infektion der Atemwege (n = 5), eine Bursitis (n = 2), Hepatitis E (n = 1) oder grippeähnliche Symptome (n = 9). Ein Patient hatte einen Schub einer entzündlichen Darmerkrankung, und drei Patienten gaben an, dass sie innerhalb von 4 Wochen vor der Vaskulitis ein zusätzliches Medikament (zum Beispiel Ibuprofen bei Bedarf) eingenommen haben oder haben könnten.

DISKUSSION

In dieser retrospektiven Analyse zeigte sich eine Nachweisrate von deutlich über 90% für perivaskuläre Immunglobuline bei Patienten mit IC-Vaskulitis, wenn die Biopsien aus morphologisch frischen Effloreszenzen entnommen wurden. Diese waren definiert als teilweise wegdrückbare Maculae mit geringer petechialer oder papulöser Komponente in der Nähe einer palpablen oder retiformen Purpura. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie können wir nicht mit letzter Sicherheit belegen, dass alle Effloreszenzen nach den geforderten Kriterien ausgewählt wurden, aber immer, wenn die Erfüllung dieser Kriterien entweder durch Fotodokumentation oder explizite Beschreibung in der Krankenakte bestätigt wurde, waren die Biopsien positiv im Sinne des Nachweises eines perivaskulären Immunglobulins.

Die gleichzeitige Einnahme von Glukokortikoiden scheint den Nachweis perivaskulärer Immunglobuline nicht wesentlich zu beeinflussen, sofern trotz der Therapie noch frische Effloreszenzen auftreten. Dies unterstreicht, dass perivaskuläre Immunglobulinablagerungen eine zentrale Rolle als auslösender Faktor für die Entwicklung der IC-Vaskulitis spielen.

Die hohe Anzahl von Patienten mit kutan begrenzter (statt systemischer) IgA-Vaskulitis ist bemerkenswert, aber nicht überraschend, wenn man bedenkt, dass (1) es sich um eine Kohorte aus einer dermatologischen Abtei-

lung handelt, und (2) die meisten statistischen Daten über die Immunglobulin-A-assoziierte Vaskulitis (IgAV, ehemals Henoch-Schönlein-Purpura genannt) aus nephrologischen oder rheumatologischen Abteilungen stammen, in welchen hauptsächlich Patienten mit systemischer IgAV gesehen werden; durch die publizierten Auswertungen ist der Eindruck erweckt worden, dass es sich bei IgAV um eine hauptsächlich systemische Erkrankung handelt.

Es sollte erwähnt werden, dass sowohl die systemische als auch die auf die Haut begrenzte IgAV mit der Ablagerung von Galaktose-defizientem IgA1 einhergeht, dessen Nachweis durch die konventionelle DIF sich nicht von dem des normalen IgA unterscheidet.¹⁹

Der Prozentsatz der durch DIF nachgewiesenen perivaskulären Ablagerungen von Immunglobulinen in unserer Studie war deutlich höher als die entsprechenden Prozentsätze (zwischen 45,9% und 78,4%) in den Studien, die entweder direkt oder indirekt die Daten für ausschließlich perivaskuläre Ablagerungen von Immunglobulinen vorgelegt hatten.⁵⁻⁷ Er war sogar höher als der Prozentsatz positiver DIF in den meisten anderen Studien, die alle perivaskulären Ablagerungen, also auch C3 oder gar Fibrinogen als positiv gewertet haben, auch wenn keine Immunglobuline perivaskulär gesehen wurden. Eine spezifische retrospektive Unterscheidung des Prozentsatzes der perivaskulären Ablagerungen allein von Immunglobulinen war mit den vorliegenden Daten der meisten Studien nicht möglich (Tabelle 1).

Komplementfaktor 3 war oft die am häufigsten nachgewiesene positive Komponente in der DIF, besitzt jedoch nicht die gleiche diagnostische Aussagekraft wie IgA, IgG oder IgM. Es wird während eines Amplifikationsschritts der Komplementkaskade gebildet, wobei die Anzahl der gebundenen C3-Moleküle die der Immunglobuline deutlich übersteigen kann. Diese Eigenschaft trägt zu einer längeren Persistenz von C3 bei, sodass es das einzige perivaskuläre Molekül sein kann, das nach dem möglichen Abbau oder Ablösen der perivaskulären Immunglobuline verbleibt. Dies könnte erklären, warum die in mehreren Artikeln berichteten Prozentsätze C3-positiver DIF deutlich höher liegen als die Prozentsätze für DIF mit perivaskulären Immunglobulinen. Beispielsweise ergaben sich 70,5% positive DIF, wenn auch Schnitte berücksichtigt wurden, die ausschließlich perivaskuläres C3 ohne IgA, IgG oder IgM zeigten, im Vergleich zu 47,7%, wenn nur Proben mit perivaskulären Immunglobulinen als positiv gewertet wurden.⁵

Von den Studien, die Daten zu ausschließlich perivaskulären Immunglobulinen bereitstellen, zeigten nur zwei einen ähnlich hohen Prozentsatz wie unsere Kohorte. In der Studie von Audemard-Verger et al. (2017)²⁰ waren 81% der 260 Patienten positiv für perivaskuläres IgA. Allerdings war diese Kohorte vorselektiert, da sie ausschließlich Patienten mit histologisch nachgewiesenen IgA-Ablagerungen in der Niere umfasste, während 44 Patienten aufgrund fehlender IgA-Ablagerungen ausgeschlossen worden waren. In einer Studie von Mackel und Jordan (1982)⁷ haben wir

berechnet, dass 78,4% (n = 29) der Biopsien aus einer Kohorte von n = 37 positiv für perivaskuläre Immunglobuline waren. Die Autoren gaben an, dass die biopsierten Effloreszenzen weniger als 24 Stunden alt waren, wodurch ein ähnlicher Ansatz wie in unserer Studie verfolgt wurde. Andere Studien, in denen hohe Prozentsätze genannt werden, hatten ihre Kohorten nach positiven DIF-Ergebnissen vorausgewählt.²¹

Die Studien von Braverman und Yen (1975) sowie Gower et al. (1977) sind Pionierarbeiten, da sie die Ablagerung von Immunglobulinen in Effloreszenzen mit definiertem Alter untersucht haben. Bei einem Vaskulitis-Schub kann durch intrakutane Injektion von Histamin eine Vaskulitis an der Injektionsstelle ausgelöst werden (Histaminprovokation). Dies erfolgt durch Dilatation der Gefäße, die die Ablagerung von Immunglobulinen begünstigt, wie es bei der menschlichen IC-Vaskulitis beobachtet wird.^{9,10} Sie konnten damit erstmals nachweisen, dass der Zeitpunkt der Biopsie entscheidend ist, da Proben, die nach 48 oder 72 Stunden entnommen wurden, in der DIF negativ ausfallen können. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die abgelagerten Immunglobuline von Leukozyten aufgenommen oder schnell abgebaut werden.^{10,12,22}

Nur wenige der in Tabelle 1 aufgeführten Studien haben angegeben, ob und wie sie die Effloreszenzen für die Biopsien ausgewählt haben. Sie berichten über eine höhere Ausbeute an positiven DIF, wenn die Biopsien innerhalb eines geschätzten Zeitrahmens von 72 Stunden entnommen wurden.^{4,7} Sie weisen jedoch auch auf die Schwierigkeit hin, eine Effloreszenz zeitlich genau zu definieren. Streng genommen erfordert dies entweder eine fortlaufende Beobachtung des Patienten oder ist nur bei Patienten möglich, die in der Lage sind, das Auftreten einer neuen Effloreszenz korrekt zu beobachten und zu identifizieren. Wir hatten uns daher entschlossen, die Morphologie der Effloreszenz als entscheidendes Auswahlkriterium heranzuziehen, die eine teilweise wegdrückbare Macula mit einer geringfügigen papulösen oder petechialen Komponente in der Nähe einer palpablen oder retiformen Purpura umfasst (letztere ist klinisch nahezu pathognomonisch für eine IC-Vaskulitis).^{14,15}

Unsere retrospektive Studie zeigt, dass Biopsien von Patienten mit IC-Vaskulitis, die nach den genannten Kriterien ausgewählt wurden, in nahezu allen Fällen DIF-positiv Ergebnisse liefern und die Art der perivaskulären Immunglobuline darstellen. Sie können daher als valides Kriterium in diagnostischen Algorithmen für IC-Vaskulitis herangezogen werden.

DANKSAGUNG

Open access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

INTERESSENKONFLIKT

Im Zusammenhang mit Vaskulitis hat C.S. Honorare für Vorträge und Beratungsgremien von GSK, Vifor Pharma und

Novartis erhalten. Bei L.H. liegen keine Interessenkonflikte vor.

ORCID

Cord Sunderkötter  <https://orcid.org/0000-0002-2929-145X>

LITERATUR

- Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, et al. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(2):171-184.
- Larson AR, Granter SR. Utility of immunofluorescence testing for vascular IgA in adult patients with leukocytoclastic vasculitis. *Am J Clin Pathol.* 2014;142(3):370-374.
- Gülseren D, Erbağcı E, Gokoz O, Atakan N. The relationship between direct immunofluorescence findings and clinical and laboratory parameters in patients with cutaneous small vessel vasculitis. *Turkish J Dermatol.* 2020;14:42.
- Nandeesh B, Tirumalae R. Direct immunofluorescence in cutaneous vasculitis: experience from a referral hospital in India. *Indian J Dermatol.* 2013;58(1):22-25.
- Alalwani M, Billings SD, Gota CE. Clinical significance of immunoglobulin deposition in leukocytoclastic vasculitis: a 5-year retrospective study of 88 patients at Cleveland clinic. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(9):723-729.
- Takatu CM, Heringer APR, Aoki V, et al. Clinicopathologic correlation of 282 leukocytoclastic vasculitis cases in a tertiary hospital: a focus on direct immunofluorescence findings at the blood vessel wall. *Immunol Res.* 2017;65(1):395-401.
- Mackel SE, Jordon RE. Leukocytoclastic vasculitis. A cutaneous expression of immune complex disease. *Arch Dermatol.* 1982;118(5):296-301.
- Sais G, Vidaller A, Jucglà A, et al. Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: a clinicopathologic study of 160 patients. *Arch Dermatol.* 1998;134(3):309-315.
- Gower RG, Sams WM, Jr., Thorne EG, et al. Leukocytoclastic vasculitis: sequential appearance of immunoreactants and cellular changes in serial biopsies. *J Invest Dermatol.* 1977;69(5):477-484.
- Braverman IM, Yen A. Demonstration of immune complexes in spontaneous and histamine-induced lesions and in normal skin of patients with leukocytoclastic angitis. *J Invest Dermatol.* 1975;64(2):105-112.
- Sunderkötter C, Seeliger S, Schönlau F, et al. Different pathways leading to cutaneous leukocytoclastic vasculitis in mice. *Exp Dermatol.* 2001;10(6):391-404.
- Cream JJ, Bryceson AD, Ryder G. Disappearance of immunoglobulin and complement from the Arthus reaction and its relevance to studies of vasculitis in man. *Br J Dermatol.* 1971;84(2):106-109.
- Cochrane CG, Weigle WO, Dixon FJ. The role of polymorphonuclear leukocytes in the initiation and cessation of the Arthus vasculitis. *J Exp Med.* 1959;110(3):481-494.
- Piette WW, Stone MS. A cutaneous sign of IgA-associated small dermal vessel leukocytoclastic vasculitis in adults (Henoch-Schönlein purpura). *Arch Dermatol.* 1989;125(1):53-56.
- Piette WW. The differential diagnosis of purpura from a morphologic perspective. *Adv Dermatol.* 1994;9:3-23; discussion 24.
- Mayer-Hain S, Gebhardt K, Neufeld M, et al. Systemic Activation of Neutrophils by Immune Complexes Is Critical to IgA Vasculitis. *J Immunol.* 2022;209(6):1048-1058.
- Drerup C, Metze D, Ehrchen J, et al. Evidence for immunoglobulin-mediated vasculitis caused by monoclonal gammopathy in monoclonal gammopathy of unclear significance prompting oncologic treatment. *JAAD Case Rep.* 2019;5(3):288-291.
- Marzano AV, Genovese G, Tavecchio S, et al. Clinical and immunopathologic features of idiopathic cutaneous immunoglobulin M/IgA vasculitis versus idiopathic skin-limited immunoglobulin A vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(1):175-178.
- Neufeld M, Molyneux K, Pappelbaum KI, et al. Galactose-deficient IgA1 in skin and serum from patients with skin-limited and systemic IgA vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(5):1078-1085.
- Audemard-Verger A, Terrier B, Dechartres A, et al. Characteristics and Management of IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein) in Adults: Data From 260 Patients Included in a French Multicenter Retrospective Survey. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(9):1862-1870.
- Helander SD, De Castro FR, Gibson LE. Henoch-Schönlein purpura: clinicopathologic correlation of cutaneous vascular IgA deposits and the relationship to leukocytoclastic vasculitis. *Acta Derm Venereol.* 1995;75(2):125-129.
- Sams WM, Jr., Claman HN, Kohler PF, et al. Human necrotizing vasculitis: immunoglobulins and complement in vessel walls of cutaneous lesions and normal skin. *J Invest Dermatol.* 1975;64(6):441-445.
- Barnadas MA, Pérez E, Gich I, et al. Diagnostic, prognostic and pathogenic value of the direct immunofluorescence test in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Int J Dermatol.* 2004;43(1):19-26.
- Poornimambaa M, Asokan N, Augustine J. Utility of Direct Immunofluorescence in the Diagnosis of Small Vessel Vasculitis of the Skin: A Cross-Sectional Study. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8(6):515-517.
- Herrmann WA, Kauffmann RH, van Es LA, et al. Allergic vasculitis. A histological and immunofluorescent study of lesional and non-lesional skin in relation to circulating immune complexes. *Arch Dermatol Res.* 1980;269(2):179-187.
- Linskey K, Kroshinsky D, Mihm M, Hoang M. Immunoglobulin-A-associated small-vessel vasculitis: A 10-year experience at the Massachusetts General Hospital. *J Am Acad Dermatol.* 2011;66:813-822.
- Ertekin SS, Koku Aksu AE, Leblebici C, et al. Systemic disease in leukocytoclastic vasculitis: a focus on direct immunofluorescence findings. *An Bras Dermatol.* 2023;98(1):59-67.
- Bouiller K, Audia S, Devilliers H, et al. Etiologies and prognostic factors of leukocytoclastic vasculitis with skin involvement: A retrospective study in 112 patients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(28):e4238.
- Lath K, Chatterjee D, Saikia UN, et al. Role of Direct Immunofluorescence in Cutaneous Small-Vessel Vasculitis: Experience From a Tertiary Center. *Am J Dermatopathol.* 2018;40(9):661-666.
- Grunwald MH, Avinoach I, Amichai B, Halevy S. Leukocytoclastic vasculitis – correlation between different histologic stages and direct immunofluorescence results. *Int J Dermatol.* 1997;36(5):349-352.
- Schroeter AL, Copeman PW, Jordon RE, et al. Immunofluorescence of cutaneous vasculitis associated with systemic disease. *Arch Dermatol.* 1971;104(3):254-259.

How to cite this article: Herda L, Michl C, Sunderkötter C. Hohe Nachweisrate perivaskulärer Ablagerungen von Immunglobulinen bei Immunkomplex-Vaskulitis aus Biopsien von frühen makulären Effloreszenzen. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2025;23:479–486. https://doi.org/10.1111/ddg.15636_g