Pathologie 2020 · 41:334–343

<https://doi.org/10.1007/s00292-020-00785-w>

Online publiziert: 28. April 2020

© Der/die Autor(en) 2020

Schwerpunktherausgeber

T. Mentzel, Friedrichshafen

E. Bierhoff, Bonn

Gerlinde Obermoser¹ · Bettina Zelger² · Bernhard Zelger³

¹ Stanford University, Stanford, USA

² Institut für Pathologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

³ Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Lupus erythematoses – ein klinisch-pathologisch heterogenes Krankheitsbild

Der Lupus erythematoses (LE) ist eine Autoimmunerkrankung, welche durch den Verlust der Immuntoleranz gegenüber endogenen Nukleinsäuren und eine außerordentlich große Bandbreite klinischer Erscheinungsformen gekennzeichnet ist.

Es ist daher auch nicht überraschend, dass die *Pathogenese* des LE [26] nicht nur auf einem Mechanismus beruht: Erleichtert durch einen permissiven genetischen Hintergrund wird die Immuntoleranz gegenüber endogenen Nukleinsäuren (DNA, RNA) gebrochen und es entwickeln sich Autoantikörper gegen DNA und viele weitere Epitope. Von neutrophilen Granulozyten geformte extrazelluläre Netze („traps“) sind eine wichtige Quelle von unzureichend abgebauter freier DNA beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) [4, 10] und kutanem LE [27]. Immunkomplexe aus Antikörpern und Nukleinsäuren stimulieren die Produktion von Typ-I-Interferon, welches in der Folge zu einer chronischen, sich weiter aufschaukelnden Stimulierung des Immunsystems führt. CD123+HLA-DR+BDCA-2+-plasmazytoide dendritische Zellen gehören zu den Hauptproduzenten von Typ-I-Interferon und werden häufig in LE-Entzündungsinfiltraten gefunden (eine Anti-BDCA-2-Therapie zeigte therapeutischen Nutzen beim kutanen LE in einer ersten Phase-I-Studie [9]). Die dramatische Überexpression von Typ-I-Interferon-induzierten Genen (z. B. *MxA*) wird als Interferonsignatur bezeichnet, welche bei zwei Dritteln der erwachsenen Pati-

enten vorhanden ist – aber eben nicht bei allen [3]. Eine Überexpression von interferoninduzierten Molekülen wurde auch bei manchen Formen des kutanen LE nachgewiesen [28, 31]. Ätiopathogenetisch ist UV-Licht ein wichtiger Trigger. Eine UV-induzierte Expression von Autoantigenen (Ro, La) konnte für den subakut kutanen LE (SCLE) gezeigt werden (siehe rezente Übersichtsarbeit in [35]). Erstaunlich wenige Arbeiten haben bisher systematisch Unterschiede in der Genexpression zur molekularen Definition der verschiedenen Formen des kutanen LE untersucht [7, 13].

Frauen erkranken fast 10-mal häufiger am SLE als Männer und v. a. in jungen Jahren. Es gibt jedoch auch pädiatrische Formen und Late-onset-Formen. Eine individuell auf den Patienten bezogene Herangehensweise im Sinn der „personalized medicine“ ist gerade beim LE aussichtsreich, um die Erkrankung besser auf molekularer Ebene zu verstehen und die Entwicklung neuer Therapien voranzutreiben [2].

Klinik

Die große Heterogenität der klinischen Symptome ist typisch für den LE:

- Die klinischen Erscheinungsformen auf der Haut sind mannigfaltig.
- Die Symptome und klinischer Verlauf zwischen den Patienten sind sehr unterschiedlich.
- Der Zusammenhang zwischen Hautmanifestationen und systemischer Beteiligung innerer Organe ist varia-

bel – der akute kutane LE (ACLE) ist fast immer mit einem systemischen Lupus erythematoses (SLE) assoziiert, der lokalisierte chronisch-diskoide LE eher selten.

Der kutane LE ist in unterschiedlichem Ausmaß mit einer systemischen Erkrankung verbunden. Nicht selten zeigt sich an der Haut die Erstpräsentation eines SLE, jedoch können einige Subformen wie der diskoidale LE auch ohne Systembeteiligung auftreten. Etwa 25 % der SLE-Patienten entwickeln zuerst einen kutanen LE und >75 % zeigen Hauterscheinungen während des Krankheitsverlaufes. Gerade bei Erstpräsentation mit kutanem LE sollte man sich nicht zu sehr

Abkürzungen

ACLE	Akuter kutaner Lupus erythematoses
ANA	Antinukleäre Antikörper
CLE	Chronisch kutaner Lupus erythematoses
CLASI	Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index
DLE	Diskoider Lupus erythematoses
LE	Lupus erythematoses
LET	Lupus erythematosus tumidus
REM	Retikuläre erythematoide Muzinose
SCLE	Subakut kutaner Lupus erythematoses
SLE	Systemischer Lupus erythematoses

Tab. 1 Klassifikation der Lupus-erythematoses(LE)-assoziierten Hautmanifestationen. (Nach Gilliam und Sontheimer [11])

Histopathologisch LE-spezifische Hauterscheinungen		Histopathologisch nicht-LE-spezifische Hauterscheinungen	
1.	Akuter kutaner LE (ACLE) Lokalisierter ACLE: Schmetterlingserythem Generalisierter ACLE LE-assoziierte toxisch epidermale Nekrolyse und Erythema exsudativum multiforme (Rowell-Syndrom)	1.	Lupus-Vaskulitis und Vaskulopathien Leukozytoklastische Vaskulitis – palpable Purpura Morbus Degos – ähnliche Vaskulopathie Urtikarielle Vaskulitis
2.	Subakut kutaner LE (SCLE) Annuläre und papulosquamöse Varianten Medikamenteninduzierter SCLE Neonataler LE		Livedo-Vaskulopathie, Atrophie-blanche-ähnliche Vaskulopathie Livedo reticularis Raynaud-Syndrom Erythromelalgie Extravaskuläre nekrotisierende granulomatöse Dermatitis Winkelmann
3.	Chronisch-kutaner LE (CCLE) Diskoider LE (DLE) Hypertropher (verruköser) LE Lupus erythematoses profundus/LE-Pannikulitis Chilblain Lupus erythematoses LE der Schleimhäute Lupus erythematoses tumidus Lupus erythematoses, Typ retikulär erythematoses Muzinose (REM) Lupus erythematoses, Typ papulöse Muzinose Lupus erythematoses, Typ Erythema annulare centrifugum	2.	Nichtvernarbende Alopezie Lupus-Haare Telogeneffluvium Alopecia areata
		3.	Verschiedene: Sklerodaktylie, Rheumaknoten, Kalzinosis cutis, Nicht-LE-spezifische bullöse Läsionen und v. a. m.

auf die SLE-Diagnosekriterien des American College of Rheumatology verlassen, da sie zu einer „Überdiagnostizierung“ eines SLE führen können [30]. In jedem Fall sollte der Patient sorgfältig durchuntersucht und der weitere klinische Verlauf beobachtet werden.

Klassifizierung

Eine möglichst genaue *Klassifizierung* der unterschiedlichen LE-Hauterscheinungen ist wichtig, um besser ihre Prävalenz in verschiedenen ethnischen Gruppen und die Wirksamkeit neuer Therapien zu erheben. Wichtige Schritte in diese Richtung sind eine Aufstellung von Klassifikationskriterien für den diskoiden LE für klinische Studien [8] und eine standardisierte Messung der Krankheitsaktivität (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index, CLASI) [1]. Beim CLASI werden die einzelnen LE-Läsionen nach Krankheitsaktivität (Erythem und Schuppung/Hypertrophie) und Zeichen einer narbigen Abheilung (Dyspigmentierung, Atrophie) mit 0–3 Punkten pro anatomischer Region und unter besonderer Berücksichtigung von Schleimhäuten und Alopezie beurteilt. Durch einfache

Summation wird separat der Gesamtscore für Krankheitsaktivität (Total Activity Score) und Gewebeschaden (Total Damage Score) berechnet – was Sinn macht, da eine erfolgreiche Therapie die Krankheitsaktivität zwar stoppen kann, aber der einmal eingetretene Gewebeschaden nicht reversibel ist.

Therapie

Richtlinien zur *Behandlung des kutanen LE* wurden von der Europäischen Akademie für Dermatologie und Venereologie (EADV) 2017 herausgegeben [17]. Neben Prävention (UV-Blocker, Nikotinkarenz [19]) wird ein stufenweiser Einsatz von topischen Steroiden und Malaria-Medikamenten empfohlen, gefolgt von Immunsuppressiva wie Methotrexat und Mycophenolat-Mofetil. Länger dauernde Anwendung von sowohl lokalen als auch systemischen Steroiden soll aufgrund der bekannten Nebenwirkungen vermieden werden.

Spektrum der LE-spezifischen Manifestationen auf der Haut

Der kutane LE wird auch heute noch vornehmlich nach der von James Gilliam und

Richard Sontheimer 1981 vorgeschlagenen *Klassifikation in LE-spezifische und LE-nichtspezifische Hauterscheinungen* eingeteilt (■ **Tab. 1**), je nachdem ob eine Interface-Epidermatitis¹ vorliegt oder nicht [11]. Histopathologisch gesehen greift diese Klassifikation zu kurz, nachdem z. B. die Lupus-Pannikulitis, aber auch zahlreiche Varianten wie der Lupus erythematoses tumidus oder die retikuläre erythematoses Muzinose keine Interface-Epidermatitis aufweisen, während das Erythema multiforme, Arzneimitel-exantheme oder Graft-versus-Host-Disease eine solche zeigen.

Pathogenetisch signifikant, aber nicht diagnostisch, ist eine Beimischung von *plasmazytoiden dendritischen Zellen* im LE-Entzündungsinfiltrat [5], welche auch durch Fototestung ausgelöst werden kann [22]. Plasmazytoide dendritische Zellen werden durch eine Kombination von verschiedenen Markern definiert: Lineage-HLA-DR+CD123+ oder BDCA-2+, wo-

¹ Entgegen der meisten Literatur ist der Interfaceprozess eine Entzündung, die in Ihrem Kern/Wesen gegen die Junktionszone und damit Epidermis gerichtet ist und daher korrekterweise eigentlich „Epidermatitis“, nicht „Dermatitis“ genannt werden sollte.

bei mit „lineage negative“ die fehlende Expression von CD3, CD14, CD19 und CD56 bezeichnet wird. Das CD123-Molekül ist Teil des Interleukin-3-Rezeptors, welcher von vielen Zellen exprimiert wird. Typischerweise sind auch basophile Leukozyten und Mastzellen CD123+. Multiparameterfärbungen mit mehr als 10 Markern, wie in der Durchflusszytometrie [14] üblich, werden für histologische Untersuchungen zurzeit nur in der Grundlagenforschung verwendet (z. B. MIBI- [15] oder CODEX-Verfahren [15]).

Nachfolgend werden häufige und typische Manifestationen ebenso wie seltener assoziierte Varianten des kutanen LE besprochen. Unter den LE-nichtspezifischen Hauterscheinungen werden die vaskulären Begleiterscheinungen/Phänomene kurz angerissen, die einen LE begleiten bzw. komplizieren können. Für eine weiterführende Diskussion verweisen wir auf umfangreiche Übersichtsartikel der vergangenen Jahre [18, 23, 25, 35].

Akuter kutaner LE (ACLE): lokalisierte und generalisierte Formen

Der ACLE ist fast immer mit einem SLE assoziiert, nicht selten als Erstmanifestation oder Vorbote eines Schubes. Es wird eine lokalisierte von einer disseminierten Form unterschieden:

Schmetterlingserthem

Das typische Bild des lokalisierten ACLE über Nase und angrenzende Wangenpartie spart die Nasolabialfalten aus und kann von leichtem Ödem und milder Hautschuppung (v. a. beim Abheilen) begleitet sein.

Generalisierter ACLE

Der generalisierte ACLE präsentiert sich als makulopapulöses Exanthem, bevorzugt an UV-exponierter Haut. An den Fingern sind charakteristischerweise die Knöchelregionen ausgespart (wichtige Differenzialdiagnose zu den Gottron-Papeln der Dermatomyositis). Nicht selten werden weitere SLE-typische Begleiter wie ein diffuses Effluvium, Schleimhautulzera und Nagelfalzteilektasien/

Pathologe 2020 · 41:334–343 <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00785-w>
© Der/die Autor(en) 2020

G. Obermoser · B. Zelger · B. Zelger

Lupus erythematoses – ein klinisch-pathologisches heterogenes Krankheitsbild

Zusammenfassung

Der Lupus erythematoses (LE) ist eine Autoimmunerkrankung, bei der die Immuntoleranz gegenüber Nukleinsäuren verloren geht und es unter anderem durch ein enthemmtes Typ-I-Interferon-System zu einer chronischen Immunaktivierung kommt. Geradezu typisch für den LE ist seine große Heterogenität von klinischen Symptomen und Verläufen zwischen Patienten. Die LE-Manifestationen auf der Haut können mit Beteiligung innerer Organe verbunden sein oder auch isoliert auftreten und nicht selten einem systemischen Lupus erythematoses vorausgehen. Eine sorgfältige Untersuchung

und Beobachtung des klinischen Verlaufs ist daher wichtig. Die Erscheinungsformen des LE auf der Haut umfassen ein weites Spektrum. Dies macht es schwierig, die verschiedenen Hauterscheinungen zu klassifizieren, um z. B. Ansprechen auf neue Therapieformen zu messen. In diesem Übersichtsartikel werden die wichtigsten Hautmanifestationen des LE mit klinischer Präsentation und Histopathologie behandelt.

Schlüsselwörter

Lupus erythematoses · Hautmanifestationen · Pathogenese · Histologie · Übersichtsarbeit

Lupus erythematosus—a clinico-pathological heterogeneous disease

Abstract

Lupus erythematosus (LE) is an autoimmune disorder where immune tolerance towards nucleic acids is lost and a hyperactivated type I interferon system drives chronic immune activation. Typically, signs, symptoms, and clinical disease course are very variable between patients. Cutaneous LE can be associated with or precede systemic involvement or be limited to the skin, necessitating careful examination and follow-up of patients. LE skin disease

includes a wide range of manifestations and precise classification for clinical studies is challenging. In this review article we discuss common and rare manifestations of cutaneous lupus with its clinical presentation and histopathological characteristics.

Keywords

Lupus erythematosus · Skin manifestations · Pathogenesis · Histology · Review

Splitterblutungen beobachtet. Der ACLE heilt in der Regel ohne Narbenbildung ab, postinflammatorische Hyper- oder Hypopigmentierung sind jedoch möglich.

Histologie

Histologisch (Abb. 1a–c) typisch sind eine Interface-Epidermatitis¹ mit vakuoliger Degeneration der Basalmembran, oberflächliches perivaskuläres, zuerst Richtung Grenzzone bzw. Basalmembranzone zentriertes Neutrophilen-, erst später Lymphozyteninfiltrat und Muzinablagerungen.

Immunfluoreszenz: Granuläre Immunkomplexablagerungen v. a. mit IgG entlang der Basalmembran („Lupus-Band“) und gelegentlich in der mittleren Dermis („dust-like particles“) [21]

sind typisch, aber nicht diagnostisch für den kutanen LE, weil sie auch bei anderen entzündlichen Hauterkrankungen vorkommen können. Granuläre Immunkomplexablagerungen an der Junktionszone in klinisch unauffälliger Haut wird als *nonläsionales Lupusband* bezeichnet und wurde früher zur Diagnose eines SLE verwendet, bevor dieser invasive Test durch serologische und andere Labortests abgelöst wurde.

Bedeutung der direkten Immunfluoreszenz

Im Allgemeinen ist die direkte Immunfluoreszenz vielfach hilfreich, aber in den meisten Fällen für die exakte Diagnostik eines kutanen LE nicht wirklich nötig. Viel wichtiger ist die Zusammenschau von klinischer Präsentation (und Ver-

Abb. 1 ▲ Lupus erythematoses, Typ akuter Lupus erythematoses, mit perivaskulär und diffus, oberflächlich und mittlere Dermis erfassender Verteilung (a) aus betont polymorphkernigen Leukozyten (b). Beachte die Interface-Epidermatitis mit basaler Vakuolisierung (Pfeilspitze in c) und beginnender Spaltformation (Pfeilspitze in b) mit Zentrierung des Krankheitsprozesses auf die Junktionszone

lauf), Laborbefunden (Autoantikörper, Blutbild etc.) und ggf. Histopathologie.

Besonders schwere Formen eines ACLE sind die LE-assoziierte *toxische epidermale Nekrolyse* und *Erythema exsudativum multiforme*, auch bekannt als Rowell-Syndrom. Hier kommt es zu einer perakuten Nekrose der Epidermis mit nachfolgender Ablösung von Haut und Schleimhäuten. Differenzialdiagnostisch muss immer ein Auslöser durch Medikamente oder Infektion (*Herpes simplex*, *Mycoplasma pneumoniae*) bedacht werden.

Subakut kutaner LE (SCLE)

Es werden ein annulärer und ein papulosquamöser („psoriasiformer“) SCLE unterschieden, oft bestehen Mischformen und fast immer besteht Fotosensitivität mit charakteristischer Ausbreitung im V-Nackenbereich und Armen (die nicht lichtexponierten Arminnenseiten und interessanterweise auch das Gesicht sind ausgespart). Abheilung ohne Narben,

jedoch (meist transiente) Hypopigmentierung möglich.

Der SCLE ist mit Anti-Ro- und Anti-La Autoantikörpern (welche auch beim Sjögren-Syndrom vorkommen) und HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3 und 308A-TNF-Promotor-Polymorphismus assoziiert [29, 36]. Antinukleäre Autoantikörper (ANA) sind häufig positiv.

Fast die Hälfte der SCLE-Patienten erfüllt 4 oder mehr SLE-Diagnosekriterien, aber nur jeder 7. bis 10. Patient entwickelt schwere Verläufe mit Beteiligung innerer Organe [29]. Eine Assoziation mit einem Sjögren-Syndrom und anderen Autoimmunerkrankungen (z. B. der Schilddrüse) ist möglich. SCLE-ähnliche Hauterscheinungen werden auch bei hereditären Komplementdefizienzen beobachtet. Seltene Varianten des SCLE sind der LE gyrtum repens, Erythema annulare-centrifugum-ähnliche, pityriasiforme, exanthematische und erythrodermatische Erscheinungsformen (siehe Lupus erythematoses tumidus).

Medikamenteninduzierter SCLE

Ein medikamenteninduzierter SCLE wurde zuerst in Zusammenhang mit Hydrochlorothiaziden beobachtet, kann aber auch durch Terbinafin, Anti-TNF- α , Antiepileptika, Protonenpumpenhemmer und das Chemotherapeutikum Gemcitabin ausgelöst werden [12]. Diagnostisch ist Abheilung nach Absetzen des Medikamentes. Der medikamenteninduzierte SCLE ist weder klinisch noch histologisch oder serologisch vom idiopathischen SCLE abgrenzbar.

Neonataler LE

Der neonatale LE wird durch passiven diaplazentaren Transfer von Autoantikörpern von der Schwangeren auf das Kind verursacht. Postnatal kann es typischerweise in UV-exponierter Haut des Gesichts zu einem SCLE kommen. Wesentlich gefährlicher ist ein AV-Block, verursacht durch eine Kreuzreaktion der Autoantikörper mit Epitopen im fetalen Reizleitungssystem des Herzens. **Wichtig:** Diese Komplikation kann unabhängig von der Krankheitsaktivität bei der Mut-

Abb. 2 ▲ **a, b** Lupus erythematoses, Typ subakut kutaner Lupus erythematoses, mit oberflächlich perivaskulär und subepidermal lichenoidem, dicht aggregiertem Entzündungsinfiltrat (**a**) aus betont Lymphozyten um dilatierete und elongierte Gefäße (schwarze Pfeilspitze in **a**) sowie im Interstitium vermehrt Muzin (weiße Pfeilspitze in **a**). Die Grenzzone zeigt eine Interface-Epidermatitis mit Vakuolisierung der basalen Keratozyten, blass eosinophilen Einzelzellnekrosen („cytoid bodies“) und beginnender Atrophie der Epidermis (Pfeilspitze in **b**). **c, d** Lupus erythematoses, Typ chronisch diskoider Lupus erythematoses, mit oberflächlich bis tief dermal perivaskulär aggregierten Lymphozyten um erweiterte und elongierte Gefäße (Pfeile in **c, d**) sowie im Interstitium zellarmes Stroma mit ausgeprägt Muzin (Pfeilspitzen in **c**). Beachte die Interface-Epidermatitis mit vergleichsweise bescheidener basaler Vakuolisierung, aber ausgeprägter Atrophie der Epidermis sowie kompakter Hyperkeratose (schwarze Pfeilspitze in **d**) inkludierend eine follikuläre Hyperkeratose (weiße Pfeilspitze in **d**)

ter auftreten, entscheidend ist das Vorhandensein von Autoantikörpern bei der Mutter.

Histologie

Ähnlich (Abb. 2a, b) wie beim ACLE, jedoch stärker ausgeprägte vakuolige Degeneration der Basalmembranzzone, perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat, vor allem verdünnte Epidermis.

Immunfluoreszenz: klümpchenförmige Immunglobulinablagerungen in der Dermis.

Chronisch kutaner LE (CCLE)

Der CCLE umfasst den diskoiden LE, die Lupus-Pannikulitis und den Lupus erythematoses tumidus. Im Allgemeinen ist der CCLE viel seltener mit einem SLE verbunden als der SCLE.

Diskoider LE (DLE)

Die münzförmigen (diskoiden), erythrosquamösen Läsionen des DLE breiten sich von einem Haarfollikel ausgehend aus, zeigen zuerst eine starke Rötung und Hyperkeratose und hinterlassen eine atrophe Narbe mit zerstörtem Haarfollikel, Verlust von Melanozyten (Hypopigmentierung) und Teleangiektasien. Die follikuläre Hyperkeratose erklärt, warum abgekratzte Hautschuppen eines DLE wie ein Reißnagel aussehen („carpet tack sign“).

Auf der behaarten Kopfhaut zeigt sich das Bild einer vernarbenden Alopezie (wichtige Differenzialdiagnose: Lichen ruber, Typ Lichen ruber planopilaris, und Follikulitis decalvans). Am Nagelfalz Abheilung mit Dystrophie der Nagelplatte, Leukonychie bis zu Onycholyse.

Der DLE tritt v.a. im Kopf-Hals-Bereich auf. Weiterhin können die Schleimhäute von Mund, Nase und

Genitalschleimhaut betroffen sein. Der generalisierte DLE erstreckt sich darüber hinaus v.a. auf die Außenseiten der Arme. Eine Unterscheidung zwischen lokalisiertem und generalisiertem DLE ist prognostisch wichtig: 20 % der Patienten mit disseminiertem DLE, aber nur 5 % der Patienten mit einem lokalisiertem DLE entwickeln im weiteren Verlauf einen SLE. Der DLE tritt in <5–10 % im Verlauf eines SLE auf [6].

Ein Köbner-Phänomen (Lokalisation eines LE-Herdes in einer präexistierenden Läsion/Veränderung, üblicherweise Narbe, aber auch Tätowierung) wurde bei DLE beobachtet [33]. Eine seltene Variante ist der *hypertrophe oder verruköse DLE*, bei dem die Hyperkeratose besonders stark ausgeprägt ist (Differenzialdiagnose: hypertropher Lichen ruber; Plattenepithelkarzinom oder Viruspapillom, Typ Keratoakanthom).

Abb. 3 ◀ a, b Lupus erythematosus, Typ subkutaner oder tiefer Lupus erythematosus, mit tiefer dermal und subkutan perivaskulärem Entzündungsinfiltrat (a) aus betonten Lymphozyten sowie als Zeichen der Chronizität im Umfeld ausgeprägter Fibrosklerose. Das Infiltrat dabei dermal perivaskulär und subkutan in lobulärer Verteilung, neben hauptsächlich Lymphozyten Präsenz von Plasmazellen (Pfeilspitzen) (b)

Abb. 4 ▲ a, b Lupus erythematosus, Typ akraler oder Chilblain Lupus erythematosus, mit oberflächlich bis tief dermal perivaskulär aggregierten Lymphozyten um erweiterte und elongierte Gefäße sowie im Interstitium vermehrt Muzin. Beachte die zumeist sehr milde Interface-Epidermatitis mit leicht verwaschener Grenzzone und papillär dermale Ödem (Pfeilspitze in b). c, d Lupus erythematosus, Typ Erythema annulare centrifugum, mit elongierten und dilatierten Gefäßen, dicht umschichtet von Lymphozyten sowie keiner signifikanten Interface-Reaktion. Der Lupus erythematosus, Typ REM (retikuläre erythematöse Muzinose)-Syndrom, und der Lupus erythematosus, Typ tumider Lupus erythematosus, zeigen ein analoges Bild, in beiden Fällen jedoch mit vermehrter Präsenz von interstitiellem Muzin, REM oberflächlich, tumider Lupus erythematosus auch die tiefe Dermis betreffend und mit zusätzlich variabel periadnexieller Akzentuierung (Interface-Adnexitis) ähnlich dem akralen/Chilblain Lupus erythematosus

Abb. 5 ◀ **a, b** Lupus erythematosodes der Mundschleimhaut mit völlig analogem Bild wie beim kutanen chronisch diskoiden Lupus erythematosodes, nämlich oberflächlich bis tief dermal perivaskulär aggregierten Lymphozyten um erweiterte und elongierte Gefäße. Beachte die lichenoide Interface-Mukositis bei Präsenz von hoch gelegener quergestreifter Muskulatur (Pfeilspitzen in **a, b**) und Fettgewebe als Charakteristika dieser Region

Ein *linearer LE* (LE linearis) entlang den Blaschko-Linien wurde in der pädiatrischen Literatur beschrieben und umfasst klinisch-histologisch ein Spektrum von ACLE bis SCLE, DLE und Lupus erythematosodes tumidus.

Histologie: Zumeist (▣ Abb. 2c, d) stärker ausgeprägtes Lymphozyteninfiltrat als beim SCLE (Ausnahme u. a. manchmal akrale Lokalisationen) mit Zeichen atropher Vernarbung (verdünnte Epidermis, verdickte Basalmembran, ausgedünnte bis fehlende Haarfollikel).

Typisch ist das Lupusband in der direkten Immunfluoreszenz mit Ablagerungen von Immunglobulinen und C3 an der Junktionszone. Lupus-Autoantikörper kommen seltener vor als beim SCLE oder ACLE.

Lupus erythematosodes profundus/LE-Pannikulitis

Klinische Präsentation mit schmerzhaften, erythematösen tief sitzenden Knoten in der Subkutis, z. T. mit darüber liegendem DLE und chronischem Verlauf, asymmetrisch an Armen, Gesicht, Oberschenkeln oder Brustbereich. Köbner-Phänomen möglich. Abheilung mit atropher Narbenbildung; Hyperkeratose, Kalzifizierung und sogar Ulzeration möglich. Sehr selten Übergang in SLE.

Histologie: Lobuläre Pannikulitis (▣ Abb. 3a, b) mit dichtem Lymphozyten-

Infiltrat, Muzin Ablagerung, nekrotische Adipozyten; sklerotische Abheilung. Interface-Epidermatitis bei gleichzeitig vorliegendem DLE.

Chilblain Lupus erythematosodes

Frostbeulenähnliche erythematöse Papeln und Plaques an akraler Haut (Finger, Nase, Ohren, Ellbogen), welche zu schmerzhaften Fissuren und Exulzeration neigen. Histologie ähnlich zu DLE (▣ Abb. 4a, b). Ein *familiärer Chilblain LE* wurde bei Mutationen in *TREX-1* und *STING* gefunden, welche eine gestörte Abräumung von intrazellulärer DNA und Aktivierung des Typ-I-Interferon-Systems zur Folge haben [16, 20]. Wissenschaftlich interessant, aber diagnostisch ohne signifikante Bedeutung ist die Präsenz von immunhistochemisch dargestellten, CD123-positiven, plasmazytoïd-dendritischen Zellen [32].

LE der Schleimhäute

Die Schleimhäute von Mund, Nase und Genitale können von Varianten des akuten, subakuten und chronisch diskoiden LE (▣ Abb. 5a, b) betroffen sein und heilen je nachdem mit oder ohne Vernarbung ab.

Lupus erythematosodes tumidus (LET)

Der Lupus erythematosodes tumidus zeigt eine ausgeprägte Lichtempfindlichkeit, die mit 1- bis 2-wöchiger Verzögerung

zum Auftreten charakteristischer „sukkulenter“ erythematöser Papeln und Plaques im Gesicht, Halsausschnitt und Oberkörper führt. Die Läsionen heilen charakteristischerweise folgenlos und spontan ab, um bei nächsten UV-Expositionen (nach dem Urlaub, im nächsten Sommer) wieder zu erscheinen. Diagnostisch ist eine UV-Testung. Keine Assoziation mit SLE (abgesehen von wenigen Einzelfallberichten) [34].

Histologie: Eine Interface-Epidermatitis fehlt beim LET. Das Lymphozyteninfiltrat um Gefäße und Adnexe und Muzinablagerungen (Alzian-Färbung) sind aber besonders stark ausgeprägt. Immunfluoreszenz meist negativ.

Histologisch und klinisch dem LET nahestehend sind folgende Hautmanifestationen:

- Lupus erythematosodes, Typ retikulär erythematöse Muzinose (REM): Klinische Präsentation mit netzförmig angeordneten erythematösen Papeln und Plaques an Brust und Rücken. Ähnlich wie beim Lupus erythematosodes tumidus Fotosensitivität, histologisch dichtes Lymphozyteninfiltrat und Muzinablagerung.
- Lupus erythematosodes, Typ papulöse Muzinose: Erythematöse Papeln im Gesicht, an Oberarmen oder Oberkörper. Histologisch wie REM.

Abb. 6 a, b Maligne atrophe Papulose, Morbus Degos, mit V-förmig blasser Ischämie zentriert auf eine atrophe Epidermis mit verwaschener Grenzzone und Hyperkeratose (Pfeilspitze in b), demarkiert/umgeben von dichtem, perivaskulärem Infiltrat aus Lymphozyten um erweiterte und elongierte Gefäße. Der koagulopathische Verschluss in der Region der V-förmigen Spitze am vorliegenden Schnitt angedeutet (Pfeilspitze in a)

- Lupus erythematoses, Typ Erythema annulare centrifugum (Abb. 4c, d): Kann in seiner dermalen Variante eine Manifestation eines LE darstellen. Histologisch wie REM. Differenzialdiagnosen: Borreliose, B-Zell-Lymphome und B-Zell-Pseudolymphome sowie bei epidermalen Varianten auch annuläre Ekzeme in Zusammenhang mit Pityriasis rosea und/oder Stauungssekzemen.

Spektrum der LE-nicht-spezifischen Manifestationen auf der Haut

Lupus-Vaskulitis und Vaskulopathien

Eine Vaskulitis der v.a. kleinen postkapillaren Venolen (und damit eine charakteristische leukozytoklastische Vaskulitis), seltener der größeren dermalen und subkutanen Gefäße werden bei 10–20 % der Patienten mit SLE beobachtet. Ulzera bei Livedo-Vaskulopathie und Splitterblutungen am Nagelfalz und Fingerspitzen aufgrund ischämischer Mikroinfarkte sind meist Komplikationen des Antiphospholipid-Syndroms oder anderer assoziierter Gerinnungsstörungen, zu denen im weiteren Sinn auch von zumindest einigen Autoren das Krankheitsbild der malignen atrophischen Papulose (Morbus Degos) gerechnet wird (Abb. 6a, b).

Urtikarielle Vaskulitis

Im Gegensatz zur Urtikaria bleiben die Hauterscheinungen mehr als 24 h ohne zu wandern bestehen und heilen auch nicht folgenlos ab. Kleine Hautblutungen (Petechien und Purpura) und sekundäre postinflammatorische Hyperpigmentierung sind Folge der zugrunde liegenden leukozytoklastischen Vaskulitis. Neben dem SLE sind andere Autoimmunerkrankungen, chronische Infektionen (Hepatitis B) und Malignome mit der urtikariellen Vaskulitis assoziiert.

Livedo-Vaskulopathie (Livedo vasculitis, Livedo reticularis mit Sommer-Ulzera)

Die klinische Trias aus Livedo racemosa, Atrophie blanche und (typisch!) sehr schmerzhafter kleiner Ulzera in der Fußknöchelregion sind histopathologisch auf eine Koagulopathie bei thrombotischem Verschluss kleiner Arteriolen zurückzuführen (Wichtig: Biopsie immer vom Zentrum der Netzzeichnung mit klinisch unauffälliger Haut und ausreichend tief entnehmen).

Bei unregelmäßiger Netzzeichnung spricht man von einer *Livedo racemosa*, welche in der Regel mit Gerinnungsstörungen assoziiert ist. Die bei kleinen Kindern in der Kälte zu beobachtende *Cutis marmorata* entspricht einer *Livedo reticularis*.

Raynaud-Syndrom und Erythromelalgie

Diese Krankheitsbilder bzw. Phänomene zeigen schmerzhaft brennende Attacken mit Erythem an Händen oder Füßen und können bei LE vorkommen.

Extravaskuläre nekrotisierende granulomatöse Dermatitis Winkelmann

Variabel schmerzhaft erythematöse Papeln und tiefersitzende Knoten an Armen und Beinen verursacht durch eine leukozytoklastische Vaskulitis mit besonders stark ausgeprägtem Influx von Neutrophilen, Makrophagen und fibrinöider Nekrose. Assoziation mit LE und anderen Autoimmunerkrankungen und Infektionen [24].

Fazit für die Praxis

- Lupus erythematoses ist nach Lichen ruber die häufigste histologisch verifizierte Autoimmunerkrankung.
- Histologisches Charakteristikum sind zumeist dicht aggregierte Infiltrate aus T-Lymphozyten um dilatierte und elongierte Gefäße.
- Interface-Epidermatitis und -Adnexitis sind wie interstitielles Muzin diagnostisch hilfreich.
- Klinisch dominieren über Monate persistierende Erytheme, anfänglich reversibel, längerfristig bei Mitbe-

teilung epithelialer Strukturen mit Atrophie und Hyperkeratose.

- Betroffen sind hauptsächlich junge Frauen.
- Akuter Lupus erythematosus ist eine seltene histologische Präsentation charakterisiert durch Neutrophile mit Interfacereaktion.
- Ätiopathogenese komplex mit erblichen sowie triggernden Faktoren: UV-Licht, Nikotin, Infekte, psychische Faktoren/Stress.
- Anfänglich autoinflammatorische, dann T-Lymphozyten-dominierte Prozesse bestimmen den klinischen Verlauf, B-Zell-Phänomene wie ANA (Antinukleare Antikörper) stellen begleitende, diagnostisch oft hilfreiche Epiphänomene dar.

Korrespondenzadresse

Prof. Mag. Dr. Bernhard Zelger

Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich
bernhard.zelger@i-med.ac.at

Funding. Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Obermoser, B. Zelger und B. Zelger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA et al (2005) The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 125:889–894
2. Bancheau R, Hong S, Cantarel B et al (2016) Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients article personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients. *Cell* 165(3):551–565. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.008>
3. Bennett L, Palucka AK, Arce E et al (2003) Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med* 197:711–723
4. Caielli S, Athale S, Domic B et al (2016) Oxidized mitochondrial nucleoids released by neutrophils drive type I interferon production in human lupus. *J Exp Med* 213:697–713
5. Chen SJT, Tse JY, Harms PW et al (2019) Utility of CD123 immunohistochemistry in differentiating lupus erythematosus from cutaneous T cell lymphoma. *Histopathology* 74:908–916
6. Chong BF, Song J, Olsen NJ (2012) Determining risk factors for developing systemic lupus erythematosus in patients with discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 166:29–35
7. Dey-Rao R, Smith JR, Chow S, Sinha AA (2014) Differential gene expression analysis in CCLE lesions provides new insights regarding the genetics basis of skin vs. systemic disease. *Genomics* 104:144–155
8. Elman SA, Joyce C, Nyberg F et al (2017) Development of classification criteria for discoid lupus erythematosus: results of a Delphi exercise. *J Am Acad Dermatol* 77(2):261–267. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.02.030>
9. Furie R, Werth VP, Merola JF et al (2019) Monoclonal antibody targeting BDCA2 ameliorates skin lesions in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 129:1359–1371
10. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B et al (2011) Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 3:73ra20
11. Gilliam JN, Sontheimer RD (1981) Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 4:471–475
12. Grönhagen CM, Ford CM, Linder M et al (2012) Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. *Br J Dermatol* 167:296–305
13. Jabbari A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J et al (2014) Dominant Th1 and minimal Th17 skewing in discoid lupus revealed by transcriptomic comparison with psoriasis. *J Invest Dermatol* 134:87–95
14. Jahan-Tigh RR, Ryan C, Obermoser G, Schwarzenberger K (2012) Flow cytometry. *J Invest Dermatol* 132:e1
15. Keren L, Bosse M, Marquez D et al (2018) A structure tumor-immune microenvironment in triple negative breast cancer revealed by multiplexed ion beam imaging. *Cell* 174:1373–1387.e19
16. König N, Fiehn C, Wolf C et al (2017) Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Ann Rheum Dis* 76:468–472
17. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgő Z et al (2017) S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus—guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venerology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31:389–404
18. Kuhn A, Landmann A (2014) The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun* 48–49:14–19
19. Kuhn A, Sigges J, Biazar C et al (2014) Influence of smoking on disease severity and antimalarial therapy in cutaneous lupus erythematosus: analysis of 1002 patients from the EUSCLE database. *Br J Dermatol* 171:571–579
20. Lee-Kirsch MA, Gong M, Chowdhury D et al (2007) Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 39:1065–1067
21. Nieboer C, Tak-Diamond Z, Van Leeuwen-Wallau HE (1988) Dust-like particles: a specific direct immunofluorescence pattern in sub-acute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 118:725–729
22. Obermoser G, Schwingshackl P, Weber F et al (2009) Recruitment of plasmacytoid dendritic cells in ultraviolet irradiation-induced lupus erythematosus tumidus. *Br J Dermatol* 160:197–200
23. Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B (2010) Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus* 19:1050–1070
24. Obermoser G, Zelger B, Zangerle R, Sepp N (2002) Extravascular necrotizing palisaded granulomas as the presenting skin sign of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 147:371–374
25. Okon LG, Werth VP (2013) Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 27:391–404
26. Rönnblom L, Leonard D (2019) Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med* 6:e270
27. Safi R, Al-Hage J, Abbas O et al (2019) Investigating the presence of neutrophil extracellular traps in cutaneous lesions of different subtypes of lupus erythematosus. *Exp Dermatol* 28:1348–1352
28. Scholtissek B, Zahn S, Maier J et al (2017) Immunostimulatory endogenous nucleic acids drive the lesional inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 137:1484–1492
29. Sontheimer RD (2005) Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25-year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological, and genetic findings. *Autoimmun Rev* 4:253–263
30. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al (1982) The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271–1277
31. Tsoi LC, Hile GA, Berthier CC et al (2019) Hypersensitive IFN responses in lupus keratinocytes reveal key mechanistic determinants in cutaneous lupus. *J Immunol* 202:2121–2130
32. Wang ML, Chan MP (2018) Comparative analysis of chilblain lupus erythematosus and idiopathic perniosis: histopathologic features and immunohistochemistry for CD123 and CD30. *Am J Dermatopathol* 40:265–271
33. Wang RF, Maher M, Chung C, Kaffenberger JA (2019) Koebner phenomenon of discoid lupus erythematosus on old tattoos. *Lupus* 28:241–243

34. Weber F, Schmuth M, Fritsch P, Sepp N (2001) Lymphocytic infiltration of the skin is a photosensitive variant of lupus erythematosus: evidence by phototesting. *Br J Dermatol* 144:292–296
35. Wenzel J (2019) Cutaneous lupus erythematosus: new insights into pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol* 15:519–532
36. Werth VP, Zhang W, Dortzbach K, Sullivan K (2000) Association of a promoter polymorphism of tumor necrosis factor- α with subacute cutaneous lupus erythematosus and distinct photoregulation of transcription. *J Invest Dermatol* 115:726–730

Hohes Thrombose-Risiko bei Menschen mit rheumatischen und muskuloskelettalen Erkrankungen

Weniger venöse Thrombosen durch TNF-Hemmer

Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und hoher Krankheitsaktivität leiden besonders häufig unter Thrombosen. Bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität entwickelt einer von hundert innerhalb eines Jahres eine venöse Thromboembolie – das entspricht einem Anstieg um mehr als das Zweifache im Vergleich zu Patienten in Remission (1). Eine Therapie mit biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARD) kann das erhöhte Thrombose-Risiko reduzieren, zeigen Daten des deutschen RABBIT1-Registers (2).

Aufgrund chronischer Entzündungen, unter denen Patienten mit RA leiden, erhöht sich für sie das Risiko gefährlicher Beinvenen- und Lungenthrombosen um das Zwei- bis Dreifache (3). Welche Faktoren das Entstehen einer Thrombose hier begünstigen und welche Medikamente das Risiko reduzieren könnten, wurde jetzt in zwei aktuellen Studien untersucht:

1 von 100 RA-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität erleidet eine Thrombose

Eine schwedische Kohorten-Studie ging der Frage nach, ob der Grad der Krankheitsaktivität das Thrombose-Risiko beeinflusst (1). Das Team um V. Molander, Karolinska Institutet Stockholm, hat die Daten von 46 311 Patienten mit RA aus dem schwedischen Qualitätsregister für Rheumatologie (SRQ) über einen Zeitraum von zwölf Jahren analysiert.

Die Studie belegt einen starken Zusammenhang zwischen der mit dem DAS28 gemessenen Krankheitsaktivität der RA und dem Risiko einer VTE: „Unter den Patienten mit hohen Entzündungswerten wird einer von hundert innerhalb des kommenden Jahres eine VTE entwickeln – das entspricht einer mehr als zweifachen Zunahme im Vergleich zu Patienten in Remission“, fasst Molander die Ergebnisse zusammen.

Biologika können Thromboserisiko reduzieren

Ob der Einsatz von bDMARDs wie TNF-Inhibitoren im Vergleich zu csDMARDs das Thrombose-Risiko reduziert, haben Wissenschaftler um den Erstautor Dr. M. Schäfer vom Programmbereich Epidemiologie des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums in Berlin untersucht. Hierfür hat das Team die Daten von mehr als 11 000 RA-Patientinnen und -Patienten aus dem deutschen RABBIT1-

Register analysiert, die nach mindestens einem csDMARD-Versagen entweder mit einem weiteren csDMARD behandelt oder auf die Therapie mit einem bDMARD umgestellt wurden.

„Die Behandlung mit TNF-Hemmern reduzierte das Risiko schwerer VTE-Ereignisse im Vergleich zu csDMARDs um fast die Hälfte“, erklärt Schäfer. Eine erhöhte Entzündungsaktivität war auch anhand der RABBIT-Daten mit einem signifikant erhöhten Risiko für VTEs assoziiert: Ein CRP-Wert von mindestens 5 mg/l verdoppelte das Risiko annähernd. „Bei Patienten mit erhöhtem Thrombose-Risiko sollte daher eine alternative Therapie mit TNF-Hemmern statt der Standardbehandlung mit csDMARD in Erwägung gezogen werden“, resümiert PD Dr. A. Strangfeld, Studienleiterin des RABBIT-Registers in Berlin und Mitautorin der Studie. „Darüber hinaus ist die Senkung der Entzündungsaktivität ein wichtiger Faktor, um das Risiko für VTEs zu vermindern.“

Literatur

- 1.) Molander V, Bower H, Askling J. Does the risk of venous thromboembolism vary with disease activity in rheumatoid arthritis? DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.353
- 2.) Schäfer M, Schneider M, Graessler A et al. TNF inhibitors are associated with a reduced risk of venous thromboembolism compared to csDMARDs in RA patients DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1505
- 3.) Chung W, Peng C, Lin C et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014;73:1774–1780.

EULAR