

## ANCA-Diagnostik bei Vaskulitiden

### Klassifikation von Vaskulitiden

Vaskulitiden sind charakterisiert als entzündliche Veränderungen von Blutgefäßen.

Die allgemein anerkannte Gliederung der Vaskulitiden unterscheidet primäre Vaskulitiden („idiopathische“) von sekundären Vaskulitiden. Im Gegensatz zu den primären Vaskulitiden, deren Ätiologie definitionsgemäß nicht bekannt ist, können sekundäre Vaskulitiden im Rahmen einer anderen (Autoimmun) -Erkrankung (z. B. Kollagenose, Rheumatoide Arthritis) oder einer Infektionserkrankung bakterieller/viraler Genese oder aber nach Medikamenteneinnahme entstehen.

Die Krankheitsdefinitionen orientieren sich an den 2012 überarbeiteten Kriterien der internationalen Chapel Hill Consensus Conference, die neben der Größe des Gefäßes auch den Organbefall, Begleitsymptome und teilweise histologische Befunde und seit Kurzem immunpathologische Merkmale berücksichtigt. Diesbezüglich erfolgt die Einteilung der Vaskulitiden in „Immunvaskulitiden“ und „pauci-immune“ (wenig-immune) Vaskulitiden.

1. Bei den „**IMMUNVASKULITIDEN**“ spielen immunologische Aspekte in der Pathogenese eine große Rolle. Hier werden zirkulierende Immunkomplexe (ZIK) und/ oder in situ entstehende Immunkomplexe als Auslöser einer Vaskulitis verantwortlich gemacht. Stellvertretend seien hier die Kollagenosen oder chronische Virusinfektionen (Hepatitis-C-Virus) genannt. Neben dem Nachweis von ZIK ist hier meistens eine Erniedrigung der Komplementkomponenten C3 und C4 sowie eine reduzierte gesamthämolytische Aktivität (CH100) als Ausdruck eines Komplementverbrauchs zu beobachten.

2. Bei den „**PAUCI-IMMUNEN VASKULITIDEN**“ sind in der Regel keine Immunkomplexe und kein Komplementverbrauch nachweisbar. Diese Gruppe der Vaskulitiden ist charakterisiert durch Autoantikörper gegen neutrophile Granulozyten und Monozyten (ANCA), denen auch eine pathogenetische Rolle zugeschrieben wird. Diese Vaskulitiden werden als ANCA-assoziierte Vaskulitiden bezeichnet.

Nachfolgend wird in einem vereinfachten Schema die Einteilung der primären Vaskulitiden dargestellt (s. Abb.). Die ANCA-assoziierten Vaskulitiden sind rot markiert.

### Symptome

Klinisch imponieren die Vaskulitiden mit zahlreichen Syndromen, die praktisch jede medizinische Fachdisziplin tangieren. Sie stellen eine außerordentlich komplexe Krankheitsfamilie mit facettenreicher Symptomatik dar, die hohe Anforderungen an Diagnostik und Therapie stellt. Häufige Manifestationen der ANCA-assoziierten Vaskulitiden sind:

- a) Kriterien der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, früher Wegener Granulomatose):
  - Ulzerierende, hämorrhagische, purulente Entzündung im Nasen- und Mundbereich
  - Infiltration der Lunge im Röntgenbild (Rundherde, Kavernen, fixe Infiltrationen)
  - Nephrotisches Urinsediment (Erythrozyturie, Eryzylinder)
  - Histologische Sicherung einer granulomatösen Entzündung in der Gefäßwand (peri- und extravaskulär). Das Vorhandensein von 2 der 4 Kriterien macht eine GPA sehr wahrscheinlich.

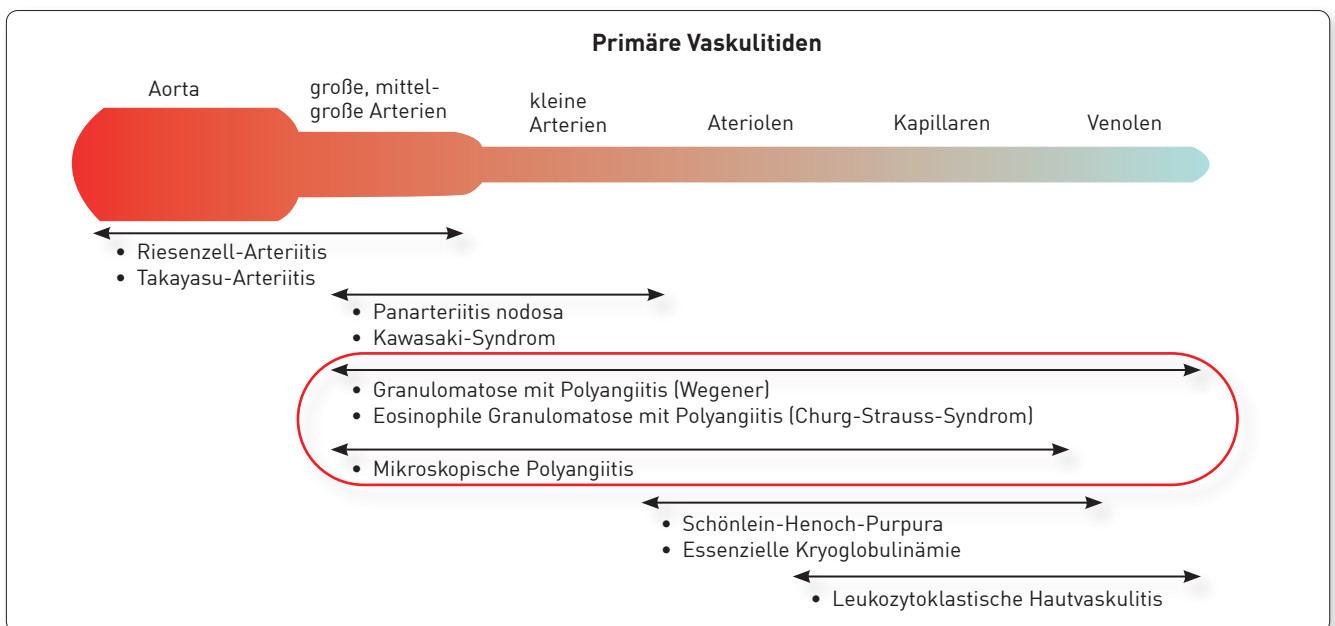


Abb. Bevorzugter Befall von Blutgefäßen bei unterschiedlichen Vaskulitiden. Rot markiert sind die ANCA-assoziierten Vaskulitiden.

Haben Sie Fragen? Unser Service Team beantwortet sie gerne unter +49 (0)30 770 01-220.

b) Mikroskopische Polyangiitis (MPA):

- Glomerulonephritis
- Allgemeinsymptome
- Rheumatische Beschwerden
- vaskulitische Hauteffloreszenzen
- Episkleritis
- Lungenveränderungen

Neben den genannten Kriterien sind noch zahlreiche Symptome, Beschwerden und Organbeteiligungen zu beobachten, die hier aus Platzgründen nicht aufgeführt werden können.

### Diagnose

Aufgrund der Komplexität der klinischen Manifestationen sowie weitgehend fehlender spezifischer Labormarker kommt der gezielten Anamnese eine große Bedeutung zu. Aus labordiagnostischer Sicht lassen sich u. a. diagnose-assoziierte Parameter wie Bluteosinophilie beim Churg-Strauss-Syndrom, Hepatitis-Bs-Antigen bei der klassischen Panarteriitis und die ANCA (s.u.) nennen. Als aktivitäts-assoziierte Parameter gelten: ANCA-Titer, ZIK, Komplementverbrauch, BSG, CRP, Leukozyten-/ Thrombozytenzahl.

### ANCA-Diagnostik bei Verdacht auf autoimmune Vaskulitis

**Antineutrophile z(c)yttoplasmatische Antikörper (ANCA)** haben einen festen Platz in der Diagnostik von ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Als Autoantigene wurden mehrere Enzyme azurophiler und spezifischer Granula neutrophiler Granulozyten beschrieben (Proteinase 3 (PR3), Myeloperoxidase (MPO), BPI, Elastase, Kathepsin G, Azurozidin, Laktoferrin, Lysozym,  $\alpha$ -Enolase u. a.).

Der klassische Nachweis der ANCA erfolgt mittels indirekter Immunfluoreszenz (IFT) an ethanol- bzw. formalinfixierten neutrophilen Granulozyten. Hierbei unterscheidet man zwei gut definierte Fluoreszenzmuster: zytoplasmatische Muster (cANCA) und perinukleäre Muster (pANCA). Neben den klassischen ANCA-Mustern werden auch atypische Muster gefunden (aANCA). Da für cANCA und insbesondere pANCA unterschiedliche Antigene verantwortlich sein können, ist ein bestimmtes IFT-Muster nicht beweisend für eine ANCA-assoziierte Vaskulitis. Aufgrund dessen erfolgt bei positiven ANCA-Ergebnissen (IFT) immer eine anschließende Differenzierung: → PR3-ANCA und MPO-ANCA.

### 1. cANCA / PR3-ANCA

Hauptzielantigen der cANCA ist die Proteinase 3 (PR3)

- PR3-ANCA. cANCA werden fast ausschließlich bei der Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) gefunden. Die Spezifität beträgt 95 - 99 %, die Sensitivität ist vom Stadium und der Aktivität der Erkrankung abhängig und liegt in der inaktiven Initialphase bei ca. 50 % und in der aktiven Generalisationsphase bei 90 %.

Der gleichzeitige Nachweis von cANCA mittels Immunfluoreszenz und PR3-ANCA erhöht die Spezifität auf nahezu 100 %. cANCA/ PR3-ANCA sind auch bei Früh- und Abortivformen einer Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) zu beobachten, sodass diese definitiv diagnostiziert werden können. PR3-ANCA können in geringer bis sehr geringer Frequenz bei einer mikroskopischen Polyangiitis, bei der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom) sowie bei der Panarteriitis nodosa nachweisbar sein. Der Titer der PR3-ANCA korreliert mit der Aktivität der Erkrankung und reflektiert somit den Therapieverlauf.

### 2. pANCA / MPO-ANCA

Hauptzielantigen der pANCA ist die Myeloperoxidase (MPO)

- MPO-ANCA. pANCA werden bei zahlreichen Erkrankungen gefunden: Vaskulitiden, Kollagenosen, chronisch-entzündlichen Darm- und Lebererkrankungen, Infekten. pANCA mit MPO-Spezifität gelten als Marker-Antikörper der mikroskopischen Polyangiitis mit einer Spezifität von 99 % und einer Sensitivität von 60 - 80 %. Des Weiteren gelten sie als Marker einer pauci-immunen fokal nekrotisierenden Glomerulonephritis mit einer Sensitivität von 65 %. MPO-ANCA sind selten bis sehr selten bei einer Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) sowie bei der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom) und der Panarteriitis nodosa nachweisbar. Die Konzentration der MPO-ANCA ist mit der Krankheitsaktivität assoziiert.

### Diagnostische Schlussfolgerungen

- **Aufgrund der Schwere der Erkrankung der Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) (50 % der unbehandelten Patienten versterben innerhalb der ersten sechs Monate) und der mikroskopischen Polyangiitis ist bei einem klinischen Verdacht auf eine autoimmune Vaskulitis sowie deren Früh- und Abortivformen sowie bei akutem Nierenversagen (DD) die ANCA-Bestimmung der ANCA dringend geboten!**
- **cANCA/ PR3-ANCA sind Marker - Antikörper der Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener).**
- **pANCA/ MPO-ANCA sind Marker - Antikörper der mikroskopischen Polyangiitis.**
- **Für die Diagnostik der ANCA-assoziierten Vaskulitiden ist immer die Bestimmung in der Immunfluoreszenz (cANCA, pANCA) und der Nachweis der Autoantikörper gegen die Hauptzielantigene PR3 und MPO erforderlichlich.**

### Anforderung

- ANCA
- PR3-AAk, MPO-AAk
- ZIK, C3, C4, CH100

### Material

1 ml Serum oder Vollblut  
Der Transport ins Labor ist nicht zeitkritisch und kann per Postversand erfolgen.

### Abrechnung

Eine Abrechnung ist bei gegebener Indikation im kassen- und privatärztlichen Bereich gegeben.

### Sie wollen sich einen Vortrag dazu ansehen?

Zu diesem Thema steht Ihnen in unserem Videoarchiv ein Übersichtsvortrag zur Verfügung. Der Zugang ist ohne Anmeldung und kostenfrei möglich.

**inflammatioTHEK** [www.inflammatio.de](http://www.inflammatio.de)