

Der Internist  
1999 • 40:951-968 © Springer-Verlag 1999

#### Redaktion

H.P. Schuster, Hildesheim (Schriftleitung)  
H. Lydtin, Starnberg  
K. Wilms, Würzburg  
U. K. Lindner, Heidelberg

Die Beiträge der Rubrik „Weiterbildung“ sollen dem Stand des zur Facharztprüfung für den Internisten notwendigen Wissen entsprechen und zugleich dem Facharzt als Repetitorium dienen. Die Rubrik beschränkt sich auf gesicherte Aussagen zum Thema.

W. L. Gross • Poliklinik für Rheumatologie der Medizinischen Universität zu Lübeck (MUL) und Akademisches Lehrkrankenhaus der MUL an der Rheumaklinik Bad Bramstedt GmbH

# Primär systemische Vaskulitiden

## Teil II: Krankheitsbild

**Primär systemische Vaskulitiden:**  
**Teil I: Allgemeine Übersicht**  
→ **Teil II: Krankheitsbild**  
**Teil III: Pathogenese und Therapie**

**Im Verlauf hinzutretende rheumatische Beschwerden lassen an eine entzündliche Systemerkrankung denken.**

▶ „small vessel vasculitis“

Vaskulitiden gelten als in Theorie und Praxis schwer zu handhabende Krankheitsbilder. Die lückenhafte Kenntnis der Ätiopathogenese erlaubt bis heute keine kausale Klassifikation. Die Diagnose ergibt sich aus der Beobachtung klinischer und pathologisch-anatomischer Charakteristika, die im Hinblick auf die „Feindiagnose“ zunehmend durch immunologische, infektiologische und andere Labordaten ergänzt werden. In diesem Sinne sollen die neuen Krankheitsdefinitionen und Klassifikationskriterien ergänzt durch diese der „Feindiagnose“ assoziierten Marker bei der Entwicklung der Diagnose bzw. von Diagnosekriterien helfen. Ferner ermöglichen diese zusammen mit diagnostischen Fortentwicklungen in der klinischen Immunologie, der Immunhistochemie und bei den bildgebenden Verfahren auch die Diagnostik von Früh- und Abortivformen. Damit ist die Grundlage für eine stadien- und aktivitätsadaptierte Therapie geschaffen.

Bei den primär-systemischen Vaskulitiden (PSV) handelt es sich um ein Spektrum ätiologisch, pathogenetisch, morphologisch und klinisch verschiedenartiger Syndrome, denen die entzündliche Schädigung oder Zerstörung der Gefäßwand gemeinsam ist. Uncharakteristische Krankheitssymptome und -verläufe sind den verschiedenen Immunvaskulitiden eigen, und sie imponieren somit klinisch als facettenreiche Krankheitsbilder mit meist unvorhersehbarem, nicht selten bösartigem Verlauf.

Auch wenn die ersten Symptome einer Immunvaskulitis häufig uncharakteristisch sind und einen infektiösen oder neoplastischen Prozeß vermuten lassen, so sind es nicht selten die im Verlauf hinzutretenden rheumatischen Beschwerden, die an eine entzündliche Systemerkrankung denken lassen. Schließlich sind es die Schlüssel- oder Leitsymptome, die zur klinischen Diagnose führen. So zeigt sich die periphere Neuropathie z. B. zunächst mit akralen Kribbelparästhesien (Polyneuropathie, Mononeuritis multiplex), die Nephropathie mit einer blassen Mikrohämaturie (Glomerulonephritis, GN) und die Lungenmanifestation z. B. mit Hämoptysen (beim alveolären Hämorrhagiesyndrom, AHS) bevor schwere Organfunktionsbeeinträchtigungen z. B. das pulmo-renale Syndrom mit der rapid-progredienten GN und dem ausgedehnten AHS das klinische Bild der nunmehr unmittelbar lebensbedrohlichen (katastrophalen) Vaskulitis bestimmen. Hautläsionen (palpable Purpura, Livedo reticularis, Ulcerationen), Augenmanifestationen (Episkleritis, Amaurosis) u. a. sind frühzeitig wegweisende und alarmierende Befunde einer ▶ „small vessel vasculitis“, die, wenig

Prof. W. L. Gross • Poliklinik für Rheumatologie der Medizinischen Universität zu Lübeck (MUL) und Akademisches Lehrkrankenhaus der MUL an der Rheumaklinik Bad Bramstedt GmbH, Oskar-Alexander-Straße 26, D-24576 Bad Bramstedt

Hinweise auf die Immunpathogenese finden sich im Blut und Gewebe.

► Seromarker

► ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AVV)

bekannt, nicht selten fehlinterpretiert werden. Demgegenüber führen Läsionen an mittelgroßen bis großen Arterien seltener zu differentialdiagnostischen Problemen, wenn auch noch die „indirekten“ Hinweise beachtet werden. Aber auch Mitbeteiligungen der Venen (z. B. beim M. Wegener) am systemisch-vaskulitischen Prozeß werden häufig übersehen.

Steht die klinische „Arbeitsdiagnose Vaskulitis“, dann ist zunächst eine sekundäre Vaskulitis, d.h. eine dem vaskulitischen Prozeß zugrundeliegende Erkrankung aus dem Formenkreis der Autoimmunkrankheiten, Infektionskrankheiten, Neoplasien etc. zu suchen bzw. auszuschließen. Erst hiernach wendet man sich der Feindiagnostik der „primären Vaskulitis“ zu.

## Krankheitsbilder

Der Systematik liegen klinisch-pathologische Kriterien zugrunde, die seit kurzem durch immunpathologische Merkmale ergänzt werden. Aus immunpathogenetischer Sicht wird – in Anlehnung an die Überempfindlichkeitsreaktionen nach Gell & Coombs – zwischen den „Allergie-assoziierten Vaskulitiden“ (z. B. Churg-Strauss-Syndrom), den Autoantikörper-vermittelten Vaskulitiden (z. B. ANCA-assoziierte Vaskulitiden), den Immunkomplexvaskulitiden (z. B. kryoglobulinämische Vaskulitis) und den T-Zell-vermittelten, granulomatösen Vaskulitiden (z. B. Riesenzellarteriitis) differenziert (Tabelle 1). Hinweise auf die Immunpathogenese finden sich im Blut („Seromarker“) und im Gewebe über immunhistochemische Untersuchungen; immunhistochemisch sind insbesondere die Immundepot- (Immunkomplex-) positive Vaskulitis (=Immunkomplexvaskulitis) von der Immundepot-negativen Vaskulitis (= pauci-immune Vaskulitis) zu trennen.

► **Seromarker** sind in der Regel als Einzelkomponenten der komplexen Pathogenese zu sehen und haben die diagnostische Kraft des Indizienbeweises. Anti-Neutrophile Cytoplasma Autoantikörper (ANCA) gegen Proteinase 3 (PR3; PR3-ANCA) und gegen Myeloperoxidase (MPO; MPO-ANCA) markieren die Gruppe der pauci-immunen Vaskulitis; diese wird auch als Gruppe der ► **‘ANCA-assoziierten Vaskulitiden’** (AVV) bezeichnet und umfaßt den M. Wegener, das Churg-Strauss-Syndrom

Tabelle 1

### Mechanismen der Gefäßschädigung bei nekrotisierenden Vaskulitiden

#### A: indirekt („Immunvaskulitis“):

Typ 1. IgE-vermittelte Typ I Reaktion (z. B. IgE <sup>↑</sup> ; Eosinophilie <sup>↑</sup> )	„Allergische Vaskulitis“ (z. B. Urtikaria-V., CSS)
Typ 2. Autoantikörper: (z. B. ANCA, AECA) <sup>a</sup>	„pauci-immune Vaskulitis“ <sup>c</sup> (z. B. WG, mPAN)
Typ 3. Immunkomplexe: (z. B. HBs-Ag-AK; αDNA/DNA)	„Immunkomplexvaskulitis“ (z. B. cPAN, SLE)
Typ 4. T-Zellreaktionen: (z. B. CD4+)	„granulomatöse Vaskulitis“ (z. B. M. Horton)

#### B: direkt (infektiöse Vaskulitis; neoplastische Vaskulopathie)

Typ 1. zytopathogene Virusschäden; z. B. CMV <sup>b</sup> -Vaskulitis („direkter Viruseffekt“)
Typ 2. Tumorzell-induzierte Vaskulitisläsion („direkter Tumorzelleffekt“) z. B. Haarzelleukämievirus

<sup>a</sup>AECA, Endothelzellantikörper

<sup>b</sup>CMV, Zytomegalievirus

<sup>c</sup>keine/minimale Immunkomplexe

Tabelle 2

**ANCA Fluoreszenzmuster und „Subspezifitäten“ in Assoziation mit primären Vaskulitiden**

Muster	Subspezifität	Krankheitsassoziation
cANCA	PR3-ANCA	M. Wegener <sup>1</sup> seltener: mikroskopische Polyangiitis Churg-Strauss Syndrom
pANCA	MPO-ANCA	mikroskopische Polyangiitis <sup>2</sup> seltener M. Wegener, Churg-Strauss Syndrom

<sup>1</sup>pANCA-Assoziation < 5% (meist MPO-ANCA)<sup>2</sup>cANCA und pANCA ohne nachweisbare Feinspezifität bzw. mit Nicht-MPO-ANCA-Spezifität (HLE-ANCA etc.) kommen vor

Die Gefäßentzündung bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden spielt sich überwiegend im Bereich der kleinen Gefäße ab.

- Systemische nekrotisierende Angiitis
- Nekrotisierende Glomerulonephritis
- Nekrotisierende Entzündung des Respirationstraktes

## ► Initialphase

In der Initialphase der WG fehlen klinische Zeichen einer Vaskulitis.

## Symptomatik:

Beschwerden in der Nasenhaupthöhle

## ► Cotrimoxazol

und die Mikroskopische Polyangiitis. Die Gefäßentzündung bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden spielt sich überwiegend im Bereich der kleinen Gefäße ab.

Die Antikörperfamilie der ANCA hat bei den PSV eine ähnliche Situation geschaffen wie sie zuvor bei den generalisierten Autoimmunerkrankungen durch die ANA (antinukleäre Antikörper) erreicht worden war: Zunächst führten die ANA zu einer scheinbaren Zunahme (Inzidenz und Prävalenz) von Kollagenosen, z. B. durch Erfassen von blanden Formen, dann zur Erkennung von Varianten, z. B. Sharp-Syndrom durch RNP-Antikörper, und letztlich zur Beschreibung von immunpathogenetischen Abläufen, z. B. Lupusnephritis durch dsDNA-Antikörper. Tatsächlich haben auch die ANCA die Zahl der diagnostizierten PSV in die Höhe schnellen lassen. Darüber hinaus können über die ANCA-Feinspezifität klinisch ähnliche, aber morphologisch differente PSV differenziert werden (Tabelle 2). Da Varianten der klassischen PSV (z. B. mikroskopische Panarteriitis) bislang wenig bekannt und Früh- und Abortivformen (z. B. „limited“ Wegener) außerhalb der althergebrachten Anschauung lagen, bedurfte es neuer Krankheitsdefinitionen und Klassifikationen, die vorgestellt werden sollen.

### M. Wegener

Die Wegener'sche Granulomatose (WG) (Synonyme: Rhinogene oder Pneumogene Granulomatose; Patherge Granulomatose) mit dem klassischen von Goodman & Churg beschriebenen Trias (systemische nekrotisierende Angiitis, nekrotisierende Glomerulonephritis, nekrotisierende Entzündung des Respirationstraktes) wird den PSV zugerechnet, auch wenn sie meist mit dem Bild eines granulomatös-entzündlichen Prozesses im Bereich des oberen Respirationstraktes beginnt (Abb. 1). In dieser Krankheitsphase spricht man in Deutschland entweder von der ► **Initialphase** oder im englischen Schrifttum auch von der lokalisierten WG. Die alte Bezeichnung „limited WG“ beschränkt sich auf Patienten ohne Glomerulonephritis (eine andere Form von Nierenbeteiligung kann vorliegen) und wird wegen ihrer Mißverständlichkeit heute weniger gebraucht. In diesem Stadium der WG fehlen klinische Zeichen einer Vaskulitis. Dementsprechend wird die Symptomatik durch den lokoregionär überwiegend auf den oberen Respirationstrakt begrenzten Prozeß bestimmt (Tabelle 3): Die nekrotisierende granulomatöse Entzündung führt in der Nasenhaupthöhle zu Beschwerden wie einer verstopften Nase, blutigen Rhinitis, Epistaxis u.a.m. Labortechnisch finden sich nur minimale oder z.T. auch keine Auffälligkeiten, d.h. die Entzündungsparameter sind nur leicht verändert. Der cANCA (PR3-ANCA) findet sich in diesem Stadium nur bei ca. der Hälfte der Patienten! Die Diagnose basiert somit auf dem klinischen Bild (erfahrener HNO-Arzt!) und der Histologie. In diesem Stadium kann allein mit ► **Cotrimoxazol** (Bactrim forte 2 x 1/d) in einigen Fällen eine Vollremission induziert werden.

Die Initialphase schreitet unbehandelt scheinbar durch eine Ausbreitung per continuitatem bzw. kanalikulär mit ihrem granulomatösen Prozeß voran und mündet meistens nach sehr variabler Zeitspanne (Monate bis Jahre) in die vaskulitisch ge-

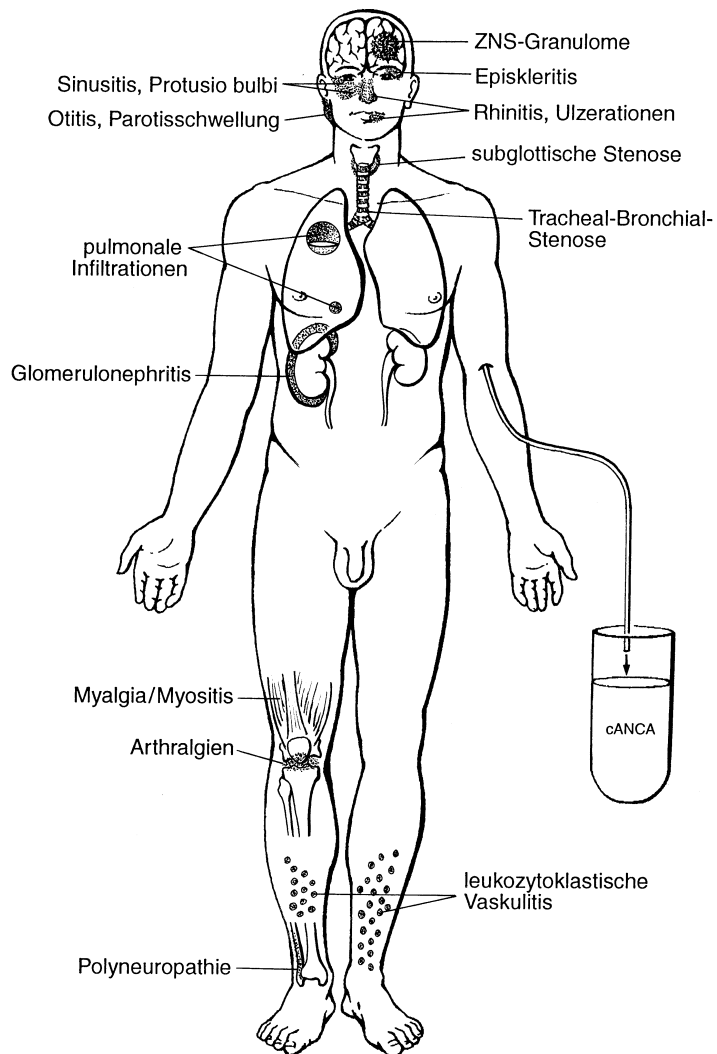


Abb. 1 ▲ Wegenersche Granulomatose

► **Generalisationsphase**

Auch in diesem Stadium wird die klinische Diagnose histologisch gesichert.

► **ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)**

prägte Systemerkrankung (► **Generalisationsphase**). Hierbei sind überwiegend die kleinen Gefäße – besonders auch im Bereich von Niere und Lunge – betroffen („small vessel vasculitis“). Auch in diesem Stadium wird die klinische Diagnose histologisch gesichert; Hauptbiopsieort bleibt der HNO-Bereich (Nasenhaupthöhle). Bei „isoliertem“ Befall der Niere (oder Lunge) wird man natürlich die Niere punktieren oder unter Durchleuchtungskontrolle transbronchial biopsieren. Im übrigen weist die Generalisationsphase der WG ein der Mikroskopischen Polyangiitis zum Verwechseln ähnliches klinisches (und im Gefäßbereich auch histologisches) Bild auf (vgl. MPA, s.u.). Immunhistochemisch finden sich keine oder nur minimale Immunglobulin- und/oder Komplementablagerungen im Gefäß („pauci-immune“ Vaskulitis); im Serum lassen sich in ca. 95% cANCA bzw. PR<sub>3</sub>-ANCA (s.u.) nachweisen: Die WG wird somit den ► **ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV)** zugerechnet.

Die Charakteristika der WG gehen aus der CHC-1992-Definition (Tabelle 9, Teil 1) oder den ACR-1990-Klassifikationskriterien (Tabelle 4) hervor. Neben den dort hervorgehobenen charakteristischen Organmanifestationen findet sich eine ausführlichere Krankheitsbeschreibung in der Tabelle 8 (Teil 1) mit der Beschreibung des „Disease Extent Index“. Die allen AAV gemeinsamen Symptome der Kleingefäßvaskulitis sind unter dem Begriff „Leitsymptome“ (s.u.) beschrieben und finden sich auch in Abb. 1 und 2. Dennoch soll hervorgehoben werden, daß die Nieren- und

Tabelle 3  
**Granulomatös-entzündliche Manifestationen des M. Wegener im Respirationstrakt**

(Endo)nasal	Borkig-krustige, nekrotisch-granulierende Entzündung Epistaxis Perforation des Nasenseptums Gewebsdestruktion „per continuitatem“ Sattelnase
Nasen-Rachen	nekrotisch granulierende Entzündung Verlegung der Tubenöffnung
Nasennebenhöhlen	(Pan-)Sinusitis Sekundäre Infektionen
Ohr, Mastoid	Chronische Otitis media Subakute Mastoiditis Schalleitungsschwerhörigkeit
Larynx, Trachea	Subglottische Granulome: subglottische Stenose tiefere Trachea/-bronchialgranulationen:-Stenosen Narbenstrikturen
Gingiva	Hyperplasie
Gaumen, Mundboden	Ulcerationen

Tabelle 4  
**ACR-1990-Kriterien für die Klassifikation der Wegener'schen Granulomatose**

- Entzündung in Nase oder Mund (ulzerierend/hämorrhagisch/purulent)
- Infiltration der Lunge im Rö-Thorax (Rundherde, Kavernen, „fixe“ Infiltrationen)
- nephritisches Urinsediment (Erythrozyturie (>5 Erys/Gesichtsfeld), Ery-Zylinder)
- histologisch granulomatöse Entzündung (in der Gefäßwand, peri- und extravaskulär)

Es sollten mindestens 2 dieser 4 Kriterien vorhanden sein (Sensitivität 88%, Spezifität 92%)

► **Rasch-progrediente Glomerulonephritis (RPGN)**

**cANCA-Sensitivität:**

- Initialphase nur ca. 50% cANCA-positiv;
- Generalisationsphase : >90% cANCA-positiv

► **Titerhöhe**

**Titeranstiege gehen oft mit einem Rezidiv einher.**

Lungenmanifestation von prognostischer Bedeutung sind. Die Nierenbeteiligung ist im allgemeinen durch die aggressive nekrotisierende Glomerulonephritis (meist mit Halbmondbildung) charakterisiert; klinisch ist somit eine ► **rasch-progrediente Glomerulonephritis (RPGN)** zu beobachten, die in extremen Situationen in wenigen Tagen zur Oligo-Anurie führt. Sie ist weder klinisch, immunologisch noch morphologisch von der mPA zu unterscheiden.

Zahlreiche Untersuchungen einschließlich einer großen prospektiven Studie haben bestätigt, daß der cANCA (PR3-ANCA) als Seromarker der WG anzusehen ist (Spezifität >90%). Die Sensitivität hängt vom Stadium und der Aktivität der biphasisch verlaufenden Erkrankung ab: Während der Initialphase, in der sich die WG in Abwesenheit klinisch erkennbarer vaskulitischer Symptome als „rein“ granulomatöser Prozess auf den oberen und unteren Respirationstrakt beschränkt, liegt die Sensitivität nur bei 50%. Da viele Patienten in dieser Krankheitsphase lediglich HNO-Symptome bieten (insbesondere chronische Rhinitis, Sinusitis, seltener subglottische Stenose), kommt der HNO-ärztlichen Diagnostik hier besondere Bedeutung zu. Mit Eintritt in das Generalisationsstadium, das durch Symptome der Vaskulitis bestimmt ist, steigt die Sensitivität auf über 90%.

**cANCA Titer**

Die ► **Titerhöhe** folgt in der Regel der Krankheitsaktivität, d. h. bei aktiven generalisierten Erkrankungen finden sich meist hohe Titer, die unter Therapie mit Erreichen einer partiellen Remission deutlich fallen und mit Eintritt in die Vollremission häufig negativ werden. Titeranstiege gehen oft – aber durchaus nicht immer – mit einem Rezidiv einher und können ihm um mehrere Wochen vorauslaufen. Eine prospektive Studie zeigt, daß sich Rezidive verhindern lassen, sobald bei einem Titeranstieg um 2 Stufen und mehr die Therapie intensiviert wird. Titer > 1:64 sprechen nach unserer Erfahrung für eine generalisierte Erkrankung; allerdings sind die Werte ver-

**Interkurrente Infektionen induzieren keinen Titeranstieg.**

**Die Auswirkung der Vaskulitis ist von der Gefäßgröße mitbestimmt.**

► **Nichtvaskulitische Prodromalphase**

**Die zweite Krankheitsphase ist durch die Blut- und Geweeseosinophilie geprägt.**

► **Hypereosinophilie**

**Beim CSS ist oftmals das Herz geschädigt (Hauptodesursache).**

schiedener Laboratorien nicht immer miteinander vergleichbar. Zur Verlaufsbeobachtung sollten die Proben deshalb möglichst immer dem selben Labor zugehen. Persistierend erhöhte Werte finden sich u. a. bei Nichtansprechen auf die Therapie und bei Patienten mit einer besonderen Neigung zu Rezidiven, aber auch gelegentlich ohne erkennbare weitere klinische Bedeutung. Wichtig ist, daß interkurrente Infektionen (z. B. opportunistische Infektionen unter Immunsuppression) demgegenüber keine Titerveränderung induzieren.

### Leitsymptome

Im klinischen Alltag helfen bei der Suche nach Leitsymptomen die Orientierung am zugrundeliegenden Pathomechanismus. Dieser wird von dem nekrotisierenden granulomatösen Entzündungsprozeß im oberen Respirationstrakt und/oder der Lunge und der nekrotisierenden Vaskulitis (inkl. Glomerulonephritis) bestimmt. Die Auswirkung der Vaskulitis ist von der Gefäßgröße mitbestimmt. Kleingefäßvaskulitiden werden maßgeblich durch die Kapillaritis geprägt. Diese kann z. B. an der Haut zur Purpura, am Auge zur Episkleritis führen. Lebensbedrohliche Situationen entstehen, wenn die Lunge und/oder Niere (pulmo-renales Syndrom) mitbetroffen sind. Damit ist zumindest bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden immer zu rechnen, wenn sich eine Purpura, eine Episkleritis oder ein Hörsturz zeigt. Wie eingangs dargestellt, ist die WG in der Regel durch eine Mikrovaskulitis geprägt und größere Gefäße werden wesentlich seltener betroffen.

### Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch sind die verschiedensten Kleingefäßvaskulitiden zu beachten und mittels klinischer, serologischer (ANCA) und immunhistochemischer (pauci-immune Vaskulitis) Merkmale zu differenzieren. Daneben sind speziell in der Initialphase aber auch andere granulomatöse Entzündungen mit Bevorzugung des Respirationstraktes zu bedenken: das Granuloma gangraenesens (letales Midline-Granulom), die lymphomatoide Granulomatose (malignes B-Zell-Lymphom), die nekrotisierende sarkoide Granulomatose und die bronchozentrische Granulomatose. Die rezidivierende Polychondritis kann primär auftreten, aber auch (sekundär) als Symptom bei der WG gesehen werden.

### Churg-Strauss-Syndrom

Das Churg-Strauss Syndrom (CSS, Synonym: allergische Granulomatose und Angiitis) hat auch eine monate- bis jahrelange ► **nichtvaskulitische Prodromalphase**. In dieser wird das klinische Bild meist durch eine allergische Reaktion im oberen Respirationstrakt (allergische Rhinitis, Polyposis nasi) geprägt. Im weiteren tritt ein allergisches Asthma bronchiale hinzu. Die zweite Krankheitsphase ist durch die Blut- und Geweeseosinophilie geprägt und die klinischen Bilder sind dem Löffler-Syndrom, der chronisch eosinophilen Pneumonie oder der eosinophilen Gastroenteritis entsprechend. Zum Generalisationsstadium des CSS kommt es jedoch erst mit dem Hinzutreten der Vaskulitis, die im Allgemeinen mit einer ► **Hypereosinophilie** und extravaskulären Granulomen einhergeht (Abb. 2). Diagnostisch wird man sich wieder an der CHC-1992-Definition (Tabelle 9, Teil 1) und den ACR-1990-Klassifikationskriterien (Tabelle 5) orientieren. Neben den dort hervorgehobenen Organmanifestationen (Lunge: Infiltrationen; periphere Nerven: Mononeuritis multiplex) kommt es beim CSS oft zur Beteiligung vom Herzen (Hauptodesursache!), seltener der Nieren (nekrotisierende GN: oft ANCA-assoziiert), des Gastrointestinaltrakts und des muskuloskelettalen Systems mit rheumatischen Beschwerden. Die Herzbeteiligung zeigt sich meist in variablen Rhythmusstörungen. Autoptisch finden sich im Herzen meist eine eosinophile granulomatöse Myokarditis, seltener eine Myokardschädigung durch die Vaskulitis der Koronararterien. Eine schematische Übersicht der klinischen Symptomatik und Laborchemie gibt die Abb. 2.

Tabelle 5  
**ACR-1990-Kriterien zur Klassifikation des Churg-Strauss-Syndroms, CSS<sup>a</sup>**

1. Asthma bronchiale
2. Eosinophilie (> 10% im Differentialblutbild)
3. Allergie
4. Mono-/Polyneuropathie
5. Lungeninfiltration (migratorisch, transitorisch)
6. Paranasale Sinusaffälligkeit
7. Histologisch: Blutgefäßdarstellung mit extravaskulärer Eosinophilenakkumulation

<sup>a</sup>Bei 4/6 Kriterien kann ein Patient als CSS klassifiziert werden (Spezifität: 99%, Sensitivität: 85%)

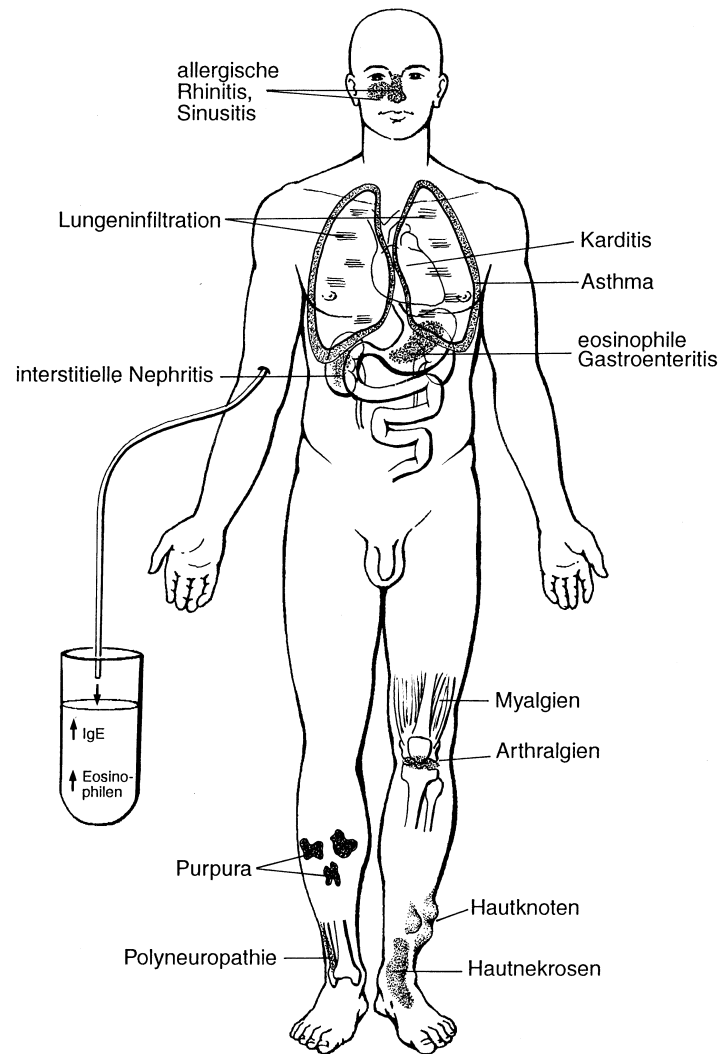


Abb.2 ▲ Churg-Strauss-Syndrom

### ► Eosinophilie

### ► CSS-Granulome

Laborchemisch fällt im aktiven Stadium eine hochgradige periphere **► Eosinophilie** auf. Diese nimmt häufig extreme Ausmaße an (>5000 Eos/ $\mu$ l).

Die Histologie zeigt neben der pauci-immunen Vaskulitis (bei ANCA-assoziierten Verlaufsformen) extravaskuläre nekrotisierende Granulome meist mit eosinophilen Infiltraten. Bei einem Teil der Patienten zeigt sich auch eine eosinophile Vaskulitis. Kutane und subkutane Knoten – sogenannte **► CSS-Granulome** – sind diagnostisch unspezifisch: Sie werden in >50% der Fälle auch bei anderen Systemerkrankungen beobachtet. ANCA finden sich in ca. 40% der Fälle. Mehrheitlich handelt es sich um cANCA mit einer Spezifität für PR<sub>3</sub> (klinisch dann auch häufig Granulome) und in ca. 1/3 der Fälle um MPO-(p)ANCA.

### Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch sind praktisch alle klinischen Situationen mit einer Hypereosinophilie zu berücksichtigen. Diese umfassen parasitäre Infektionen, allergische Zustände, medikamentös induzierte Formen (z. B. Eosinophilie-Myalgie-Syndrom), das Löffler-Syndrom, das idiopathische Hypereosinophilie-Syndrom und auch sog. Bindegewebserkrankungen (z. B. Shulman-Syndrom). Speziell ist auch an die pul-

Im schlimmsten Fall kommt es zur extrakapillären Zellproliferation mit der sog. Halbmondbildung (rapid-progressive Glomerulonephritis).

Keine oder nur minimale pauci-immune Glomerulonephritis

- ▶ Alveoläre Hämorrhagie
- ▶ Pulmo-renales Syndrom

Bei der mPA steht klinisch meist die nekrotisierende GN im Vordergrund.

- ▶ Hydralazin-induzierte nekrotisierende GN

monale Aspergillose zu denken. Auch die WG geht häufig mit einer (allerdings leichten) Bluteosinophilie (<10% bzw. 351-1500 Zellen/ $\mu$ l) einher. Beim CSS finden sich stets höhere Werte (>10% Bluteosinophile). Darüber hinaus weist die häufig im Vordergrund des CSS stehende Neuropathie und die Herzbeteiligung auf die klinische Eigenständigkeit.

Zu CSS (oder CSS-ähnlichen Bildern) ist es unter Zafirlukast (Leukotrien Typ 1-Rezeptorantagonist) gekommen (Medikamentenanamnese!).

## Mikroskopische Polyangiitis

Die mikroskopische Polyangiitis (mPA, Synonyme: mikroskopische Polyarteriitis, mikroskopische Panarteriitis) befällt bevorzugt die kleinen Blutgefäße von Lunge und Niere und ähnelt im klinischen Bild der Generalisationsphase der WG; charakteristisch ist natürlich das Fehlen der granulomatösen Entzündung.

Die renale Manifestation der mPA (=renale Vaskulitis: vaskulitische Glomerulonephritis) findet sich in aller Regel. Die GN imponiert in Abhängigkeit von der Aktivität der mPA sehr variabel. Zunächst findet sich eine fokal-segmentale nekrotisierende und sklerosierende GN; im weiteren kann es zu der gefürchteten halbmondbildenden GN kommen. Klinisch und morphologisch sind somit verschiedenen schwere Stadien erkennbar: Im schlimmsten Fall kommt es zur massiven extrakapillären Zellproliferation mit der sog. Halbmondbildung, die klinisch bei einer rapid-progressiven Glomerulonephritis (RPGN) das charakteristische pathologisch-anatomische Substrat darstellt. Immunhistologisch finden sich bei dieser GN, die morphologisch in der Mehrzahl der Fälle nicht von der der WG abtrennbar ist, keine oder nur minimale Ablagerungen von Immunkomponenten (Immunglobulin- und/oder Komplementkomponenten negativ: pauci-immune Glomerulonephritis). Wie schon betont, läßt sich auch die extreme Form der Glomerulonephritis (RPGN) histologisch und immunhistochemisch nicht von der bei der fulminanten WG (oder auch bei der selteneren GN des CSS) abtrennen. Auch sonst ähnelt das klinische Bild der mPA aufgrund der gemeinsamen Gefäßpräferenz in vielerlei Hinsicht dem der WG in der Generalisationsphase. Oft kommt es sowohl zur RPGN als auch zur pulmonalen Vaskulitis, nicht selten in Form einer ausgedehnten Kapillaritis mit diffuser ▶ **alveolärer Hämorrhagie**. Man spricht dann vom ▶ **pulmo-renalen Syndrom**; eine granulomatöse Entzündung – wie bei der WG anzutreffen – fehlt jedoch bei der mPA definitionsgemäß. Bei der Diagnosefindung orientiert man sich an der CHC-1992-Definition (Tabelle 9, Teil 1), ACR-Klassifikationskriterien gibt es für diese Form der Vaskulitis nicht.

pANCA wurden zuerst bei Patienten mit nekrotisierender, halbmondbildender GN beschrieben, bei denen oft weitere nichtrenale Symptome durch zusätzliche Läsionen im Rahmen einer nekrotisierenden Entzündung der kleinen und kleinsten Gefäße (Arteriolen, Kapillaren, Venolen) bestanden. Tatsächlich steht klinisch bei der mPA meist die nekrotisierende GN im Vordergrund. Begleitet wird sie häufig von einer hämorrhagisch-nekrotisierenden Kapillaritis der Alveolen und weiteren vaskulitischen Läsionen, u. a. der Haut (palpable Purpura), des Nervensystems (Polyneuropathie), des Auges (Episkleritis) und nicht zuletzt im Bereich der Nasenhaupt- und -nebenhöhlen. Hier fehlen jedoch stets die für die WG wegweisenden Granulome. Somit erscheint die mPA als „M. Wegener ohne Granulomatose“.

Bei der mPA findet sich in mehr als 50% der Fälle ein pANCA, der gegen Myeloperoxidase (MPO) gerichtet ist (Spezifität ca. 80%). Auch hier korrelieren die Titer in der Regel mit der klinischen Aktivität der Erkrankung. MPO-ANCA sieht man selten aber auch bei nahe verwandten Erkrankungen wie z. B. der WG (ca. 5% der Fälle) und dem Churg-Strauss-Syndrom. Eingeschränkt wird die Spezifität durch gelegentliche Beobachtungen von MPO-ANCA bei weiteren entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (z.B. Kollagenosen: <1% MPO-ANCA positiv), hierfür sind wahrscheinlich methodische Gründe verantwortlich. Anders bei der ▶ **Hydralazin-induzierten nekrotisierenden GN** und der Antibasalmembran-GN (in bis zu 30% der Fälle): Hier scheint Hydralazin (oder auch Propylthiouracil) sowohl ANCA als auch eine AAV medikamentös auszulösen.



Differentialdiagnostisch wird häufig zunächst beim Auftreten einer Purpura an andere Kleingefäßvaskulitiden, z. B. die harmlosere kutane leukozytoklastische Angiitis (KLA. s.u.) oder die allergische Hautvaskulitis (Hypersensitivitätsvaskulitis: sekundäre Vaskulitis) gedacht, da sich die ersten Symptome der mPA nicht selten in Form der palpablen Purpura (leukozytoklastische Vaskulitis) an der Haut finden. Diese sind jedoch ANCA-negativ. Ferner ist die mPA von der cPAN, der Kawasaki-Erkrankung, und vor allen Dingen von anderen Krankheiten, die zu einem pulmo-renalen Syndrom (oder einer RPGN bzw. einem alveolären Hämorrhagie-Syndrom führen (Tabelle 7, Teil 1), abzutrennen.

### Schönlein-Henoch-Purpura

Die Schönlein-Henoch-Purpura (Synonym: M. Schönlein-Henoch, Purpura abdominalis) ist mit der ► **klassischen Trias (Purpura, Bauchschmerz, Nephritis)** eine Erkrankung des Kindesalters (Inzidenz 13,5/100 000), kommt jedoch auch bei Erwachsenen vor. Die Abb. 3 zeigt grob schematisch das klinische Bild der Schönlein-Henoch Purpura.. Auch hier orientiert sich die klinische Diagnostik an den CHC-1992-Definitionen (Tabelle 9, Teil 1) und den ACR-1990-Kriterien (Tabelle 6). Die Schönlein-Henoch-Erkrankung tritt nach einer Infektion des oberen Respirationstrakts

► **Klassische Trias:**

- Purpura
- Bauchschmerz
- Nephritis

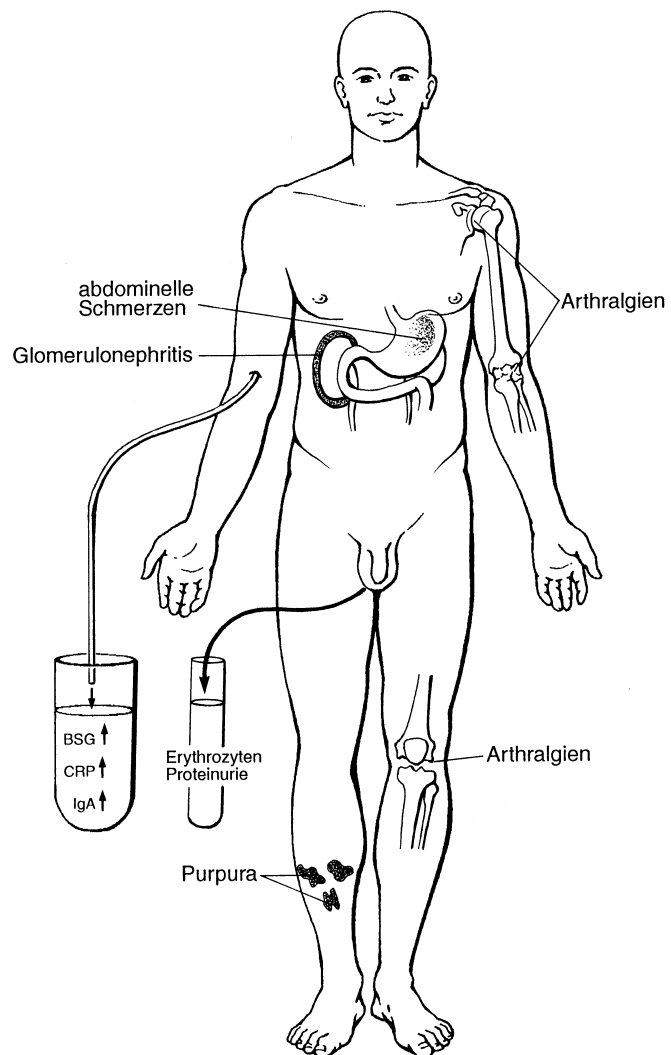


Abb. 3 ▲ Schönlein-Henoch-Purpura

Tabelle 6  
**ACR-1990-Kriterien für die Klassifizierung des Schönlein-Henoch-Syndroms**

- palpable Purpura
- Patient bei Auftreten der Krankheit < 20 Jahre
- Angina abdominalis
- bioptisch nachweisbare Gefäßwandgranulozyten

Es sollten mindestens 2 dieser 4 Kriterien vorhanden sein (Sensitivität 87,1%, Spezifität 87,7%).

IgA-Depots können auch in klinisch unauffälligen Hautarealen nachgewiesen werden.

Bei pulmo-renaler Symptomatik muß mit einem bedrohlichen Verlauf gerechnet werden.

- ▶ Meltzer'sche Trias
- Palpable Purpura
- Arthralgien
- Abgeschlagenheit

▶ Immunkomplexdeposition

(z.B. A-Streptokokken-Angina), aber auch nach verschiedenen Pharmaka (ACE-Hemmer, Levodopa) auf und geht dann charakteristischerweise mit Purpura, Arthralgien/Arthritiden und kolikartigen Abdominalschmerzen (manchmal mit Melaena) einher. Bei der Hälfte der Patienten kommt es zur Glomerulonephritis. Hier finden sich – wie auch in den betroffenen Blutgefäßen (Venolen, Kapillaren und Arteriolen) – Immunkomplexe mit Anreicherung von IgA. Zu IgA-Ablagerungen kommt es aber auch im Bereich der Haut; diagnostisch interessant ist dabei, daß IgA-Depots auch in klinisch unauffälligen Hautarealen (außerhalb der Purpura-regionen) nachgewiesen werden können! Das Auftreten einer RPGN ist selten und die Lunge bleibt ebenso wie das periphere Nervensystem im allgemeinen ausgespart. Ohne diese Komplikationen ist die Prognose sehr gut. Bei pulmo-renaler Symptomatik muß mit einem bedrohlichen Verlauf gerechnet werden.

Differentialdiagnostisch sind die ANCA-assoziierten Vaskulitiden auszuschließen, aber auch die kryoglobulinämische Vaskulitis zeigt eine Reihe von klinischen Überlappungssymptomen. Vaskulitiden bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa) sind zu beachten.

### Essentiell kryoglobulinämische Vaskulitis

Bei der essentiell kryoglobulinämischen Vaskulitis (ECV) betroffene Organsysteme sind die Haut, das periphere Nervensystem, der Bewegungsapparat und die Niere (Abb. 4). Neben der ▶ **Meltzer'schen Trias** (palpable Purpura, Arthralgien und Abgeschlagenheit) ist das periphere Nervensystem in Form einer akrodistal betonten sensiblen oder sensomotorischen Schwerpunktneuropathie betroffen, die sich von anderen (z. B. metabolischen oder toxischen) Neuropathien charakteristischerweise durch ihre raschere Progression unterscheidet. Die häufigen „rheumatischen Beschwerden“ umfassen polyartikuläre Arthralgien oder Arthritiden sowie (Poly-)Myalgien. Seltener werden Myositiden (mit einer Erhöhung der CK und einem myopathischen EMG-Muster gefunden. Bei den Glomerulonephritiden handelt es sich um mesangioproliferative, membranoproliferative, membranöse und endokapilläre Formen mit dem immunhistologischen und elektronenmikroskopischen Zeichen der ▶ **Immunkomplexdeposition**. Klinisch werden dabei überwiegend nephrotische, seltener nephritische Verläufe beobachtet. Rapid-progressive Glomerulonephritiden können vorkommen. Entzündliche Allgemeinsymptome („B-Symptomatik“) kommen in variabler Ausprägung vor. Seltener Manifestationen sind Herdenzephalitiden (zerebrale Vaskulitis), intestinale Vaskulitiden mit abdominalen Koliken und blutenden Schleimhautläsionen, Perimyokarditiden und – in der Regel subklinische – Alveolitiden. Fulminant verlaufende pulmorenale Syndrome wurden in Einzelfällen beschrieben, daneben gibt es auch bei der ECV Verlaufsformen, bei denen nur einzelne Organsysteme betroffen sind, z. B. die Haut oder das periphere Nervensystem (Tabelle 7).

Tabelle 7

#### Klinische Manifestationen bei 1033 Patienten mit essentiell gemischter Kryoglobulinämie (essential mixed cryoglobulinemia = EMC)

Purpura	82%
Arthralgie	42%
Adynamie	45%
„path. Leberchemie“	42%
Glomerulonephritis	34%
Raynaud Phänomen	22%
Sicca-Syndrom	6%

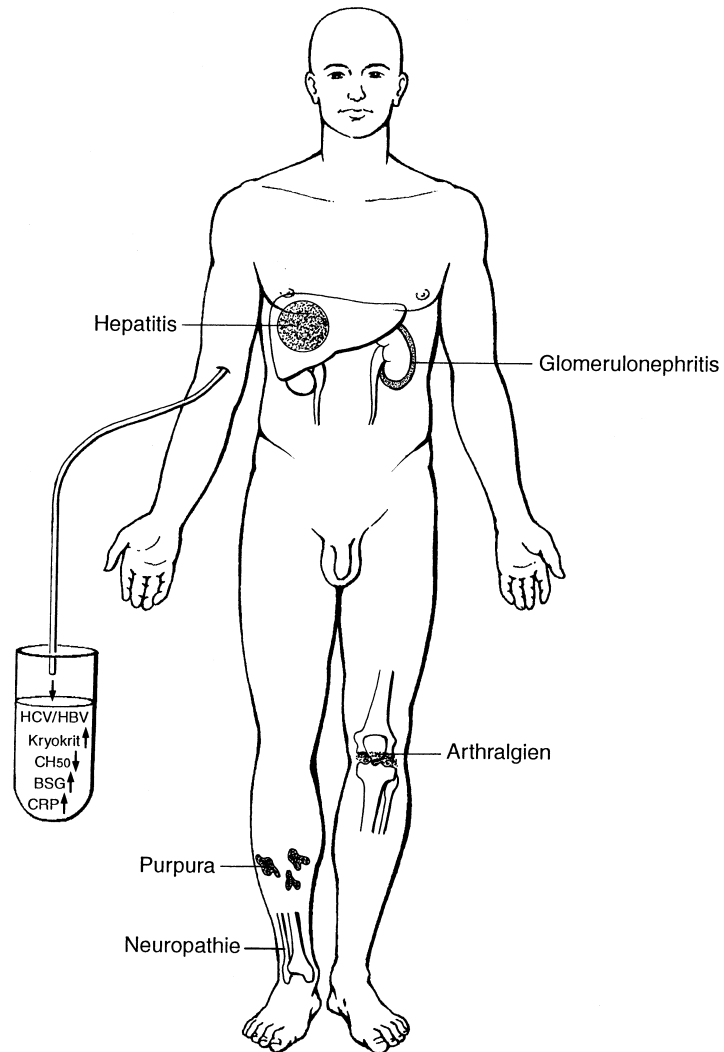


Abb. 4 ▲ Essentiell gemischte Kryoglobulinämie

### Differentialdiagnose

Die Diagnose der ECV basiert auf der Beobachtung des klinischen Bildes, der Immunphänomene und der Histopathologie. Natürlich ist der Nachweis einer Kryoglobulinämie essentiell. ► **Kryoglobuline** sind in Kälte präzipitierende Komplexe, bestehend aus einem und/oder mehreren mono- und polyklonalen Immunglobulinen. Die Klassifikation der Kryoglobulinämien nach Brouet mit den klinischen Assoziationen gibt Tabelle 8. Seit wenigen Jahren ist bekannt, daß die häufigste Ursache einer gemischten Kryoglobulinämie mit einem IgM- und einem IgG-Anteil eine ► **Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion** ist. Deshalb umfaßt die virologische Basisdiagnostik den Nachweis von anti-HCV-Antikörpern und von HCV-RNA im Serum mit der Polymerasekettenreaktion (PCR). Da bei der chronischen Hepatitis C nur ca. 1/3 der Patienten erhöhte Transaminasenwerte zeigt, muß auch bei Fehlen einer Leberaffektion an eine chronische HCV-Infektion gedacht werden. Selbstverständlich ist auch an andere mit Kryoglobulinämien assoziierte Infektionen und Erkrankungen zu denken (Tabelle 9).

In über 75% der Fälle weisen Kryoglobuline ► **Rheumafaktor (RF)**-Aktivität auf. Bei unklaren rheumatischen Prozessen mit meist sehr hoher Rheumafaktoraktivität ist daher differentialdiagnostisch stets an eine CV zu denken. Eine ► **Hypokomplementämie** wird in etwa 80% der Fälle gefunden; hierbei ist die gesamthämolytische

► **Kryoglobuline**

► **Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion**

► **Rheumafaktor (RF)**

► **Hypokomplementämie**

Tabelle 8

**Klassifikation der Kryoglobulinämien nach Brouet und Mitarbeitern und klinische Assoziationen**

Typ	Typ 1	Typ 2	Typ 3
Kryoglobulinämie Bezeichnung	monoklonale Kryoglobulinämie	gemischte Kryoglobulinämie	gemischte Kryoglobulinämie
Zusammensetzung der Kryoglobuline	IgM, IgG IgA oder Bence Jones	IgM**-IgG IgG**-IgG	IgM-IgG IgM-IgG-IgA
Krankheitsassoziationen	lympho-proliferative Krankheiten	Ess. kryoglobulinäm. Vaskulitis Autoimmunkrankheiten, virale und bakterielle Infektionen lymphoproliferative Erkrankungen	Ess. kryoglobulinäm. Vaskulitis Autoimmunkrankheiten, virale und bakterielle Infektionen lymphoproliferative Krankheiten

*Ig = Immunglobulin*

\* besteht aus einem oder mehreren polyklonalen Immunglobulinen und gelegentlich anderen Komponenten wie z. B. C1q-Komplement oder  $\beta$ -Lipoprotein  
 \*\*Monoklonale Komponente des Kryoglobulin-Komplexes in Typ-2-Kryoglobulinen monoklonales IgM, polyklonales IgM und polyklonales IgA der Kryoglobuline können Rheumafaktoraktivität besitzen.

**Die Hypokomplementämie ist ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden.**

Aktivität CH<sub>50</sub> sowie C<sub>3</sub> erniedrigt und die Einzelkomponente C<sub>4</sub> sehr deutlich abgesenkt. Weiterhin können verschiedene Autoantikörper im Serum nachgewiesen werden, darunter antinukleäre Antikörper (ANA) und seltener auch ANCA. Das Auftreten dieser Autoantikörper ist ebenso wie die Kryoglobulinämie wahrscheinlich Folge der HCV-induzierten B-Zellaktivierung. Es bedarf keiner weiteren Erläuterung, daß das Auftreten verschiedener Autoantikörper das Risiko von Fehldiagnosen birgt. Die Hypokomplementämie ist ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Die differentialdiagnostische Unterscheidung der ECV von sekundären Vaskulitiden im Rahmen von Kollagenosen (z. B. SLE) kann im Einzelfall schwierig sein, da in beiden Fällen Kryoglobuline und Hypokomplementämien auftreten und Autoantikörper manchmal falsche Wege weisen. Allerdings sind die Autoantikörper in aller Regel niedertitrig. Den wichtigen Hinweis gibt dann der Nachweis von im Kryopräzipitat angereicherten HCV-Antigenen und HCV-Antikörpern.

Differentialdiagnostisch ist die ECV labortechnisch (und bioptisch) sowohl von der HSP als auch von der kutanen leukozytoklastischen Angiitis (KLA) abzutrennen. Bei der KLA handelt es sich um eine Angiitis der Haut ohne systemische Vaskulitis oder Glomerulonephritis, d.h. um keine PSV.

Tabelle 9

**Mit Kryoglobulinämien und kryoglobulinämischen Vaskulitiden assoziierte Infektionen und Erkrankungen**

Virale Infektionen	Bakterielle und parasitäre Infektionen	Autoimmunkrankheiten	Lymphoproliferative Krankheiten
Hepatitis-C-Virus (HCV) <i>selten:</i> Human-Immunodeficiency-Virus (HIV) Epstein-Barr-Virus (EBV) Hepatitis-A-Virus (HAV) Hepatitis-B-Virus (HBV) Cytomegalie-Virus (CMV) Parvovirus B19	infektiöse Endokarditis Sepsis (verschiedene Erreger) Q-Fieber Rickettsiosen Lepra Syphilis Trypanosomiasis u. a. m.	systemischer Lupus erythematodes primäres Sjögren-Syndrom <i>selten:</i> Rheumatoide Arthritis Dermato-/Polymyositis	Non-Hodgkin-Lymphome (z. B. M. Waldenström)

Das wegweisende Frühsymptom scheint der uncharakteristische Bauchschmerz zu sein.

### ► Gastrointestinale Symptomatik

## Polyarteriitis nodosa

Die (klassische) Polyarteriitis nodosa (cPAN, Synonyme: Polyarteriitis nodosa, Periarteriitis, Panarteriitis nodosa, Kussmaul-Meier-Erkrankung) geht auch in vielen Fällen mit einer uncharakteristischen Prodromalphase einher, wie z.B. den eingangs genannten vaskulitischen Allgemeinsymptomen und uncharakteristischen rheumatischen Beschwerden (Tabelle 6, Teil 1). Das wegweisende Frühsymptom scheint der uncharakteristische Bauchschmerz zu sein. Nicht selten weist das Alter des Patienten („juveniler“ Schlaganfall; Myokardinfarkt bei jungen Patienten ohne Risikofaktoren) auf die cPAN. Die die klinische Entität prägende Symptomatik wird in der CH-1992-Definition (Tabelle 9, Teil 1) beschrieben, und man orientiert sich in der Praxis im weiteren an den ACR-1990-Klassifikationskriterien (Tabelle 10); hierbei ist jedoch zu beachten, daß die letzteren nicht zwischen cPAN und mikroskopischer Polyangiitis differenzieren. Die Abb. 5 zeigt eine schematische Übersicht zum klinischen Bild.

Ferner wird die prognostisch ungünstige ► **gastrointestinale Symptomatik** in den ACR-1990-Kriterien nicht dargestellt, vermutlich weil sie nur bei ca. 1/3 der Patienten auftritt. Sie ist sehr „bunt“ und reicht von der Durchblutungsstörung (meist Dünndarmbereich), über die GI-Blutung und die Darmperforation bis zu extraintestinalen Manifestationen (Pankreatitis, Cholezystitis, Appendizitis).

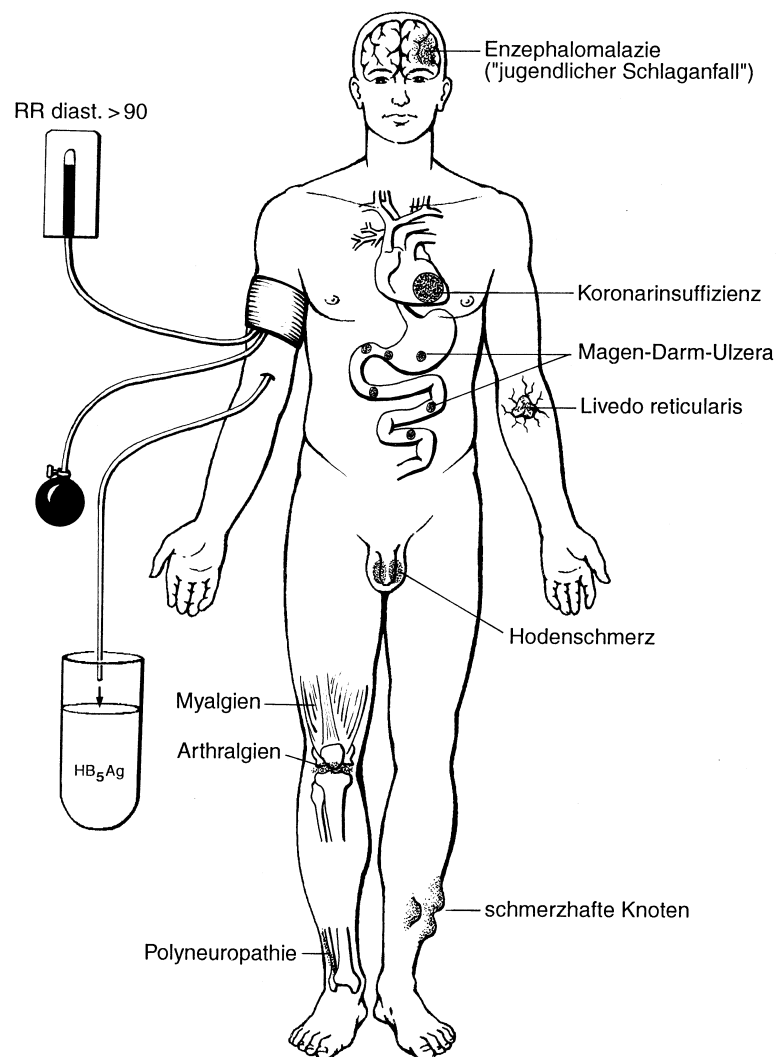


Tabelle 10

### ACR-1990 Kriterien für die Klassifikation der Polyarteriitis nodosa

1. Gewichtsverlust > 4 kg seit Krankheitsbeginn
2. Livedo reticularis
3. Unerklärter Hodenschmerz oder Schwellung
4. Myalgie, Schweregefühl in den Beinen
5. Mononeuritis oder Polyneuropathie
6. Diastolische Blutdruckerhöhung >90 mmHg
7. Serum-Kreatininerhöhung >1,5 mg/dl
8. Hepatitis B Virus Nachweis im Serum
9. Pathologisches Arteriogramm (Aneurysmata, Verschlüsse)
10. Typische Histologie

Eine Erkrankung darf als cPAN klassifiziert werden, wenn mindestens 3 der 10 Kriterien zutreffen: Sensitivität 82,2%, Spezifität 86,6%

Abb. 5 ▲ Klassische Panarteriitis nodosa

Tabelle 11

**Diagnostische Kriterien des Kawasaki-Syndroms**

Fieber über mindestens 5 Tage (und länger) ohne andere Ursache mit wenigstens 4 der nachfolgenden Kriterien:

- Veränderungen im Bereich der Extremitäten, z.B. Palmar(Plantar-)erythem, Hand(Fuß-)rückenödeme (akute Phase), periunguale Desquamation (Rekonvaleszenzphase)
- Schleimhautveränderungen, z.B. entzündete Lippen (mit Fissuren), entzündeter Pharynx, Erdbeerzunge
- polymorpher Hautausschlag
- akute, nichteitrige zervikale Lymphadenopathie (wenigstens 1 LK  $\geq$  1,5 cm)

- ▶ Angiographie
- ▶ Mikroaneurysmen

- ▶ Kutane Polyarteriitis nodosa

- ▶ Kawasaki Syndrom

- ▶ Schläfenkopfschmerz

- ▶ HALO-Phänomen

- ▶ Temporalarterienbiopsie

Laborchemisch gibt es keinen auch nur annähernd pathognomonischen Befund. ANCA spielen diagnostisch keine Rolle! (DD: Mikroskopische Polyangiitis, s.u.). ▶ **Angiographisch** sind (in den charakteristischerweise betroffenen mittelgroßen Arterien) ▶ **Mikroaneurysmen** diagnostisch wegweisend, jedoch nicht spezifisch für diese spezielle Vaskulitiserkrankung. Ungezielte Biopsien haben eine geringe Trefferquote. Muskelbiopsien nach Muskel-NMR führen am sichersten zum erkrankten Areal.

**Differentialdiagnose**

Differentialdiagnostisch muß bedacht werden, daß zahlreiche primäre und sekundäre Immunkomplexvaskulitiden das klinische und morphologische Bild einer cPAN imitieren können. Insofern sind hier speziell die sekundären Vaskulitiden sehr sorgfältig auszuschließen. Darüber hinaus ist an das Vorliegen einer infektiösen Vaskulitis zu denken, z. B. HIV-assoziierte Vaskulitis. Ferner muß die ▶ **kutane Polyarteriitis nodosa**, eine auf das Hautorgan beschränkte Verlaufsform der cPAN, differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden.

Der ▶ **M. Kawasaki** (synonym: infantile Polyarteriitis, mukokutanes Lymphknoten-Syndrom) ist eine akute febrile Erkrankung des Kleinkindalters mit drei klinischen Stadien: der akuten Phase mit Fieber und meist noch uncharakteristischen Allgemeinbeschwerden (1. Woche), der subakuten Phase mit Lymphadenopathie, periungualen Desquamationen, rheumatischen Beschwerden (z. B. Arthritis) und myokardialen Dysfunktionen (2.-3. Woche) und der Rekonvaleszenzphase. Die diagnostischen Kriterien zeigt die Tabelle 11. Pathognomonische Laborwerte fehlen.

**Riesenzell-(Temporal-) Arteriitis**

Die Riesenzell-(Temporal-) arteriitis (TA, Synonyme: Arteriitis cranialis, M. Horton) tritt charakteristischerweise in höherem Lebensalter auf und ist häufig mit der Polymyalgia rheumatica (PMR) assoziiert. Die TA ist die häufigste Vaskulitis (Inzidenz: 17,8 per 100 000 über 50 LJ; Prävalenz: 200 per 100 000 Personen über 50 LJ in USA). Diagnostisch orientiert man sich auch hier an den CHC-1992-Definitionen (Tabelle 9, Teil 1) und den ACR-Kriterien von 1990 (Tabelle 12). Bei der TA besteht eine Prädisposition für die vom Aortenbogen nach kranial abgehenden Gefäße, speziell die A. temporalis, die A. ophthalmica und die hinteren Ciliararterien. Der ein- oder beidseitige ▶ **Schläfenkopfschmerz** gilt als wegweisendes Symptom. Die Abb. 6 gibt einen groben Überblick über das Symptomenspektrum der TA. Mittels der Farbduplex-Sonographie kann ein ▶ **HALO-Phänomen** in umschriebenen Bereichen der Temporalarterie den erfolgversprechendsten Biopsieort markieren. Die Indikation zur ▶ **Temporalarterienbiopsie** wird speziell bei klinischer Unsicherheit und praktisch immer fehlenden krankheitsspezifischen Laborwerten vorzugsweise im Bereich des

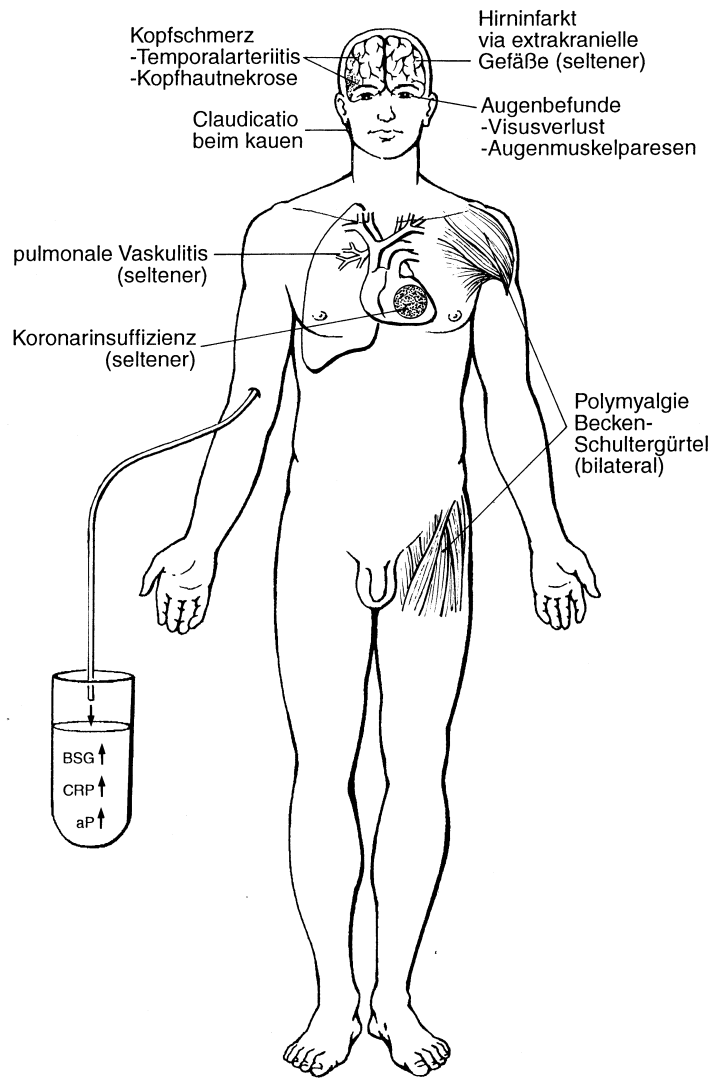


Abb.6 ▲ Temporalarteriitis

Tabelle 12

**ACR-1990-Kriterien für die Klassifizierung der Riesenzell-(Temporal-)arteriitis**

- Patient bei Erstmanifestation über 50 Jahre
- neu auftretende Kopfschmerzen
- klinische Auffälligkeiten der Temporalarterien (Druckschmerz, Pulslosigkeit)
- stark erhöhte BSG
- „positive“ Arterienbiopsie

Es sollten mindestens 3 dieser 5 Kriterien vorhanden sein (Sensitivität 93,5%, Spezifität 91,2%)

## ► Visusverlust

## ► Kau-Claudicatio

## ► Polymyalgia rheumatica (PMR)

Ramus posterior der A. temporalis superficialis empfohlen, wenn nicht die Farbduplexsonographie einen anderen Bereich ausgemacht hat. Speziell die Manifestation am Auge mit ► **Visusverlust** ist gefürchtet und fordert nicht nur die zügige Diagnostik, sondern auch bei dringendem klinischen Verdacht die sofortige Einleitung der Kortikosteroidtherapie. Die Symptome der ► **Kau-Claudicatio** und/oder des Zungenschmerzes werden oft übersehen.

Die TA geht häufig mit der ► **Polymyalgia rheumatica (PMR)** einher. Bei der PMR kommt es meist zu einem plötzlichen Krankheitsbeginn mit symmetrischen muskelkaterartigen Schmerzen im Schulter- und Beckengürtelbereich. Für die PMR gibt es ebenso kein spezifisches oder beweisendes Merkmal. Die PMR tritt auch isoliert (ohne TA) auf. Hilfreich sind die PMR-Diagnosekriterien (Tabelle 13).

Differentialdiagnostisch sind von der TA andere Vaskulitiden abzutrennen. So sind Temporalarteriitiden – allerdings eher selten – bei verschiedenen PSV (z. B. der WG, der cPAN), beschrieben. Hierbei handelt es sich gelegentlich auch um Riesenzellarteriitiden. Manchmal kommt es bei der TA auch zum Aortenbogensyndrom („Takayasu-Syndrom“).

Tabelle 13

### Diagnostische Kriterien der Polymyalgia rheumatica (nach Bird et al 1979)

1. Schulterschmerzen und/oder beidseitige Steifigkeit\*
2. Krankheitsbeginn innerhalb von 2 Wochen
3. Initiale BSG-Beschleunigung > 40 mm/1h
4. Morgendliche Steifigkeit von mehr als einer Stunde
5. Alter über 65 Jahre
6. Depression und/oder Gewichtsverlust
7. Beidseitige Druckschmerzhaftigkeit in den Oberarmen

\* alternativ auch Schmerzen in den folg. Regionen: Nacken, Oberarme, Gesäß, Oberschenkel.  
Schulterschmerzen = bester Diskriminator gegenüber PMR-ähnlichen Syndromen. Wahrscheinlich: PMR: 3 Kriterien oder Koexistenz von 1 Kriterium plus Temporalarteriitis.

Ein PMR-ähnliches Bild – meist in deutlich abgeschwächter Form – findet sich bei vielen systemischen Vaskulitiden im akuten Stadium; das Wiederauftreten von Myalgien (z. B. in der Remission) wird als Alarmsymptom gewertet. Myalgische Beschwerden finden sich bei einer ganzen Reihe verschiedenartiger Krankheitsbilder (Tabelle 14)

### Takayasu-Arteriitis

An der Takayasu-Arteriitis (Synonym: M. Takayasu, Aortenbogen-Syndrom) erkranken charakteristischerweise junge Menschen, und es sind neben der Aorta die Aortenabgänge und auch die Pulmonalarterien (= große elastische Gefäße) betroffen. Die Histopathologie zeigt eine granulomatöse Entzündung mit Lymphozyten, Histiozyten und Riesenzellen. Die Takayasu-Arteriitis ist in der kaukasischen Bevölkerung selten und in Japan oder Mexiko relativ häufig. Der Verlauf ist sehr variabel (5 Jahre Überlebenszeit ca. 90%). Die ACR-Kriterien für die Klassifikation der Takayasu-Arteriitis finden sich in Tabelle 15.

Die Erkrankung läuft häufig in 3 Phasen ab: In der „Prepulseless-Phase“ stehen die Allgemeinsymptome im Vordergrund und direkte Vaskulitiszeichen fehlen. In der Gefäßentzündungsphase treten Schmerzen entlang der entzündeten großen Gefäße auf. Die Entzündung führt letztlich in den erkrankten Arealen zur Stenose und/oder Aneurysmabildung. In der sog. okklusiven Phase der Erkrankung wird das klinische Bild durch die Auswirkungen bzw. Folgereaktionen des transmuralen Entzündungsprozesses geprägt. Die Claudicatio intermittens der Arme, besonders bei Arbeiten mit erhobenen Armen, und das ► **subclavian steal syndrome** gelten als typische Symptome. Die Stenosen verursachen Geräusche, z. B. in der Fossa supraclavicularis. Die fehlenden Radialis- oder Carotispulse bei jungen Frauen stellen wegweisende Symptome dar. Die Diagnose basiert auf den Veränderungen, die im Angiogramm (Aortenbogendarstellung) sichtbar werden: Neben der Aorta thoracica und der von ihr abgehenden Äste kann auch die Aorta abdominalis mit den proximalen Mesenterial- und/oder Nierenarterien betroffen sein. Im follow-up sind Untersuchungen mit Ultraschall, CT oder MRI im Hinblick auf das therapeutische Ansprechen notwendig.

### Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch müssen Aortenbogenveränderungen unterschiedlicher Ätiologie abgetrennt werden: infektiöse Angiitiden (z. B. Aortitis luica), Angiopathien bei hereditären Bindegeweserkrankungen (z. B. Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom etc.) u. a. m.

In der Gefäßentzündungsphase treten Schmerzen entlang der entzündeten großen Gefäße auf.

#### ► Subclavian steal syndrome



Tabelle 14

**Wichtige Differentialdiagnosen der Polymyalgia rheumatica**

Erkrankung	Unterscheidungskriterien
Alters-RA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chronische symmetrische Synovitiden</li> <li>• chronische erosive Gelenkveränderungen</li> <li>• Rheumafaktornachweis</li> </ul>
Fibromyalgie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fehlende systemische Entzündungszeichen</li> <li>• klinischer Nachweis typischer Druckpunkte an Sehnenansatzstellen</li> <li>• Schlafstörung</li> </ul>
para-, postinfektiöse Myalgien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• flüchtige Myalgien (Virusinfekte)</li> <li>• Virustiter (z. B. Influenza, Röteln, Hepatitis)</li> <li>• Bakterienserologie (z. B. Gruber-Widal, Lyme-Borreliose, AST, Chlamydien)</li> <li>• Tine-Test</li> </ul>
bakterielle Endokarditis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auskultationsbefund</li> <li>• Blutkulturen, Echokardiogramm</li> <li>• Kryoglobuline, C3-IFT trotz erhöhtem CRP logischerweise negativ</li> </ul>
paraneoplastische Syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumornachweis</li> <li>• evtl. Kortikoidversuch</li> </ul>
Polymyositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muskelschwäche &gt; Myalgien</li> <li>• Muskelenzyme (CK, GOT) erhöht</li> <li>• Myositis-assoziierte Autoantikörper</li> <li>• Elektromyogramm pathologisch</li> <li>• Muskelbiopsie diagnoseweisend</li> </ul>
Kollagenose (SLE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoantikörper (ANA, Phospholipid-AK)</li> <li>• Komplementstatus</li> <li>• Multiorganbefall (Haut, Nieren, Lunge, ZNS)</li> </ul>
systemische Vaskulitiden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoantikörper (z. B. ANCA)</li> <li>• Kryoglobuline, Komplementerrhöhung</li> <li>• Multiorganbefall</li> <li>• Haut-, Muskelbiopsie</li> </ul>
Plasmozytom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunelektrophorese, Bence-Jones-Proteine</li> <li>• röntgenologische Skelettveränderungen</li> <li>• Beckenkammbiopsie</li> </ul>
Schilddrüsen-erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T3, T4, TSH (Hyper- und Hypothyreosen)</li> <li>• Schilddrüsenautoantikörper</li> </ul>

Tabelle 15

**ACR – 1990 - Kriterien für die Klassifizierung der Takayasu-Arteriitis**

- Patient bei Erstmanifestation der Krankheit <40 Jahre
- Claudicatio der Extremitäten
- verminderter Brachialarterienpuls
- Blutdruckdifferenz >10 mm Hg zwischen beiden Armen
- Geräusch über der Arteria subclavia oder Aorta
- Auffälligkeiten bei der Arteriographie

Es sollten mindestens 3 dieser 6 Kriterien vorhanden sein (Sensitivität 90,5%, Spezifität 97,8%)

## Fragen und Antworten zur Erfolgskontrolle

1. Welche Krankheitsbilder gehören zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden?

Wegener'sche Granulomatose, mikroskopische Polyangiitis, Churg-Strauss-Syndrom.

2. Was sind häufige klinische Manifestationen einer small vessel vasculitis?

Glomerulonephritis, alveoläre Hämorrhagie, palpable Purpura, Episkleritis, periphere Neuropathie (Mononeuritis multiplex, Polyneuropathie).

3. Was sind die zwei wichtigsten ANCA-Feinspezifitäten bei den Kleingefäßvaskulitiden?

Proteinase-3-ANCA, Myeloperoxidase-ANCA.

4. Was ist die Haupttodesursache beim Churg-Strauss-Syndrom?

Die cardiale Beteiligung.

5. Welche Erkrankungen können mit einer Kryoglobulinämie assoziiert sein?

Virus-Infektionen (insbesondere die Hepatitis C-Infektion), Kollagenosen, Lymphoproliferative Erkrankungen.

## Literatur

1. Bird HA, Esselinck W, Dixon AS, Mowat AG, Wood PH (1979) **Polymyalgia rheumatica – a clinical study with particular reference to arterial disease.** J Rheumatol 1: 190-202
2. Ferri C, La Civita L, Longombardo G, Zignego AL, Paseri G (1998) **Mixed cryoglobulinaemia: a cross-road between autoimmune and lymphoproliferative disorders.** Lupus 7:275-279
3. Gross WL, Schmitt WH (1995) **ANCA-assoziierte Vaskulitiden.** Hautarzt 46 :511-524
4. Gumber SC, Chopra S (1996) **Hepatitis C: a multifaceted disease.** Ann Intern Med 123:615-620
5. Hunder GG (1998) **Giant cell arteritis.** Lupus 7:266-269
6. Kerr GS (1994) **Takayasu's arteritis.** Curr Opin Rheumatol 6:32-38
7. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW, Masi AT, McShane DJ, Mills JA, Stevens MB, Wallace NJ, Zvaifler NJ (1990) **Criteria for the classification of Wegener's Granulomatosis.** Arthritis Rheum 33: 1101-1106
8. Lhote F, Cohen P, Guillemin L (1998) **Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome.** Lupus 7:238-258
9. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, Arend WP, Calabrese LH, Leavitt RY, Lie JT, Masi AT, Mills JA, Stevens MB, Wallace SL (1990) **Criteria for the classification of polyarteritis nodosa.** Arthritis Rheum 33: 1088-1092
10. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lightfoot RW, McShane DJ, Mills JA, Stevens MB, Wallace SL, Zvaifler NJ (1990) **Criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis) and angiitis.** Arthritis Rheum 33: 1094-1098
11. Nordborg E, Nordborg C, Malmvall B-E, Andersson R, Bengtsson B-A (1995) **Giant-cell arteritis.** Rheum Dis Clin North Am 21: 1013-1026
12. Nölle B, Gross WL (1998) **Augenmanifestationen bei systemischer Vaskulitis.** Ophthal 95:266-285
13. Nölle B, Specks U, Lüdemann J, Rohrbach MS, DeRemee RA, Gross WL (1989) **Anticytoplasmic Autoantibodies: Their immunodiagnostic value in Wegener Granulomatosis.** Ann Intern Med 111:28-40