

# ANCA und assoziierte Erkrankungen

Thomas Daikeler<sup>a</sup>, Stephan Regenass<sup>b</sup>, Ingmar Heijnen<sup>c</sup>, Alan Tyndall<sup>a</sup>, Thomas Vogt<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Rheumatologische Universitätsklinik, Universitätsspital und Felix Platter-Spital, Basel

<sup>b</sup> Diagnostik AKI, Klinik für Immunologie, Universitätsspital Zürich

<sup>c</sup> Medizinische Immunologie, Labormedizin, Universitätsspital Basel

## Quintessenz

- Beim Nachweis von ANCA mittels Immunfluoreszenzmikroskopie können charakteristische Muster (C-ANCA, P-ANCA, ANCA mit atypischer Färbung) beobachtet werden.
- Die am besten dokumentierten Zielantigene der ANCA sind die Myeloperoxidase (MPO, Zielantigen von MPO-ANCA) und die Serin-Proteinase 3 (PR3, Zielantigen von PR3-ANCA). Sie können spezifisch mittels Enzymimmunoassays (EIA) gemessen werden.
- Unter dem Begriff «ANCA-assoziierte Vaskulitiden» (AAV) werden die Wegener'sche Granulomatose (WG), die mikroskopische Polyangiitis (MPA) und das Churg-Strauss-Syndrom (CSS) zusammengefasst. Bei den ANCA in dieser Assoziation handelt es sich um PR3- und MPO-ANCA. Bei einer Reihe nicht vaskulitischer Krankheitsbilder wurde der Nachweis von ANCA mittels Immunfluoreszenz auch beschrieben. Bei diesen ANCA handelt es sich in der Regel um andere Antikörper als PR3- oder MPO-ANCA.
- Eine Untersuchung auf ANCA soll mittels Immunfluoreszenz und EIA (Bestimmung der MPO- und PR3-Spezifität) durchgeführt werden. Die primär spezifische Bestimmung von PR3- und MPO-ANCA mittels ELISA kann eine alternative Strategie sein. Eine negative ANCA-Bestimmung schliesst eine Vaskulitis nicht aus. Zur exakten Diagnostik gehört immer auch eine histologische Untersuchung von geeignetem Gewebe.

## Einführung


Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) umfassen eine heterogene Gruppe von Antikörpern. Sie wurden erstmals 1982 beschrieben. In der Folge wurde eine Verbindung der ANCA mit einer Gruppe von Vaskulitiden deutlich, die kleinere arterielle Gefässe befällt. Zu Beginn erfolgte der Nachweis von ANCA mittels Immunfluoreszenzmikroskopie. Da die Zielantigene vorwiegend in den Granula, z.T. auch im Zytosol von Äthanol-fixierten neutrophilen Granulozyten lokalisiert sind, kann beim Markieren von Antikörpern ein charakteristisches Muster im Zytoplasma dieser Zellen festgestellt werden. Die Methode ergibt als Resultat eine rein visuelle Beschreibung des beobachteten Musters. Es werden hauptsächlich drei verschiedene Muster unterschieden: ANCA mit klassischem zytoplasmatischem granulärem Fluoreszenzmuster (C-ANCA), ANCA mit einer perinukleären Fluoreszenz (P-ANCA) und ANCA mit atypischer Färbung. Später wurden Zielantigene der ANCA charakterisiert. ANCA gegen diese Zielantigene können nun spezifisch

mittels Enzymimmunoassays (z.B. ELISA oder Immunoblot) gemessen werden. Die am besten dokumentierten Zielantigene sind die Myeloperoxidase (MPO, Zielantigen von MPO-ANCA) und die Serin-Proteinase 3 (PR3, Zielantigen von PR3-ANCA).

Die mittels ELISA nachgewiesenen ANCA lassen sich oft mit einem bestimmten Muster in der Immunfluoreszenz verbinden. PR3-ANCA ergeben in der Regel ein C-ANCA-Muster, MPO-ANCA ergeben meistens ein P-ANCA-Muster. Neben MPO- und PR3-ANCA gibt es weitere Auto-Antikörper, die zu einem ANCA-, vor allem P-ANCA-Muster führen können.

Der Nachweis von ANCA lässt zusammen mit Symptomen und weiteren Laborbefunden Rückschlüsse auf das Vorliegen von Krankheiten zu (Abb. 1 )

## Bedeutung von ANCA

Gemäss ANCA-Zytokinsequenztheorie können sich ANCA (PR3- oder MPO-ANCA) an Granulozyten binden, die z.B. durch eine Infektion aktiviert wurden. Dadurch wird in kleinen Gefässen die Freisetzung lysosomaler Enzyme ausgelöst, und diese führen so zu nekrotisierenden Veränderungen der kleinen Gefässe (Abb. 2 )

Diese Theorie wird durch klinische und experimentelle Beobachtungen gestützt. Für ANCA mit anderen Zielantigenen ist das Vorkommen bei verschiedenen Krankheiten beschrieben, die ursächliche Verbindung mit der jeweiligen Erkrankung ist jedoch weniger gut geklärt.

## ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Die ANCA haben in der Differenzialdiagnostik der Vaskulitiden eine grosse Bedeutung. Wegen ihrer Verbindung mit den ANCA (speziell PR3- und MPO-ANCA) werden unter dem Begriff «ANCA-assoziierte Vaskulitiden» (AAV) die Wegener'sche Granulomatose (WG), die mikroskopische Polyangiitis (MPA) und das Churg-Strauss-Syndrom (CSS) zusammengefasst. Entsprechend der Grösse der befallenen Gefässe zählen die AAV zu den Kleingefässvaskulitiden. Charakteristisch für die AAV ist, dass in den entzündlichen Gefässläsionen in der Regel keine Immunkomplexe nachgewiesen werden können. Daher kommt auch die Bezeichnung «pauci-immune» Vaskulitis.

Die zurzeit noch verwendeten Klassifikationskriterien (*American College of Rheumatology* 1990, *Chapel Hill* 1994) berücksichtigen die ANCA nicht, obwohl diese in



Thomas Daikeler

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

der Klinik etabliert sind. Neue Klassifikations- und Diagnosekriterien sind in Entwicklung, es ist zu erwarten, dass die ANCA in diese Eingang finden.

### Klinik der ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Den AAV liegt eine Entzündung vorwiegend der kleinen arteriellen Gefäße zugrunde. So ist es möglich, dass je nach Ausdehnung des Gefässbefalls mehrere oder auch nur einzelne Organe von der Erkrankung betroffen sind. Die Symptome dieser Vaskulitiden sind von den betroffenen Organsystemen abhängig und können somit sehr uncharakteristisch sein. Beschwerden wie Ab-

geschlagenheit, Fieber oder Gewichtsverlust können im Vordergrund stehen. Vaskulitische Veränderungen der Haut, wie palpable Purpura, Ulzerationen oder auch eine leukozytoklastische Vaskulitis sind häufig. Alle AAV können Ursache eines pulmorenalen Syndroms sein.

Bei allen Patienten mit systemisch entzündlichen Erkrankungen ohne eindeutigen Fokus ist immer auch an eine AAV zu denken. ANCA können hier differentialdiagnostisch hilfreich sein. Laborchemisch sind die Entzündungsparameter (z.B. BSG und CRP) meist deutlich erhöht. Im Blutbild können sich sowohl eine Anämie als auch eine reaktive Thrombozytose zeigen.

Im Folgenden soll kurz auf die einzelnen Entitäten und ihre Assoziation mit spezifischen ANCA eingegangen werden.

### Morbus Wegener

Beim Morbus Wegener handelt es sich um eine granulomatöse Entzündung der kleineren und z.T. auch mittleren Gefäße. Meistens tritt die Krankheit mit Symptomen im Bereich der oberen Atemwege, der Lunge und der Nieren auf, aber auch andere Organe können betroffen sein. Die Jahresinzidenz liegt bei ca. zehn Neuerkrankungen pro Million Einwohner, die Prävalenz bei ca. hundert Fällen pro Million Einwohner, wobei jeweils deutliche regionale Unterschiede beschrieben sind.

Bei lokalisierter Erkrankung kann sich ein Morbus Wegener zunächst als chronische Sinusitis zeigen. Ein blutiges Sekret aus der Nase, vermischt mit Borken, sollte auch an einen Morbus Wegener denken lassen. Bei einem ausgedehnteren Befall können unterschiedlichste pulmonale Befunde auftreten, unter anderem kann sich der Morbus Wegener in der Bildgebung wie eine Tuberkulose darstellen und umgekehrt. Bei unklaren Lungenbefunden gehört diese Erkrankung somit immer in die differentialdiagnostischen Überlegungen. Eine Nierenbeteiligung tritt beim Morbus Wegener bei über 70% der Patienten in Form einer rasch progredienten Glomerulonephritis auf. Diese kann zu einem irreversiblen Verlust der Nierenfunktion führen. Neu auftretende Lähmungserscheinungen oder Gefühlsstörungen im Sinne einer Mononeuritis sind bei Befall der Gefäße peripherer Nerven möglich. Entzündungen der Augen, meist in Form einer Episkleritis, sind ebenfalls nicht ungewöhnlich und z.T. visusbedrohend.

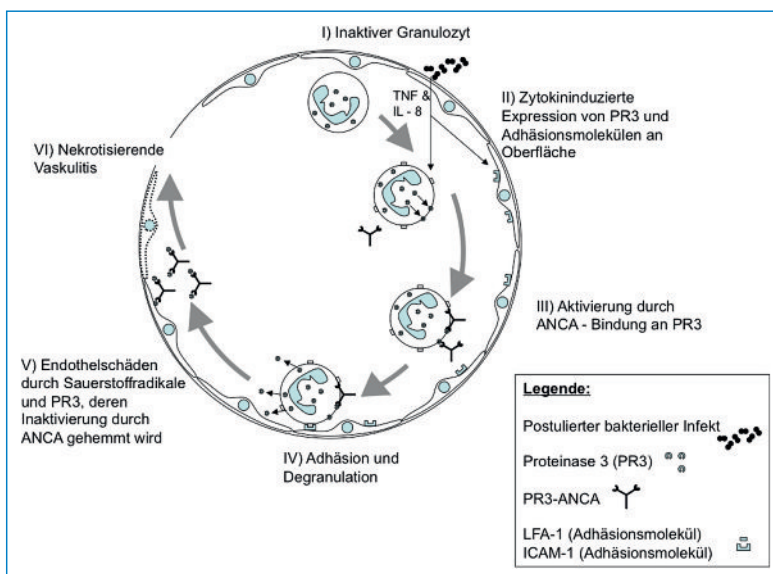
Histologisch typisch für den M. Wegener sind eine granulomatöse Entzündung mit Nachweis von Riesenzellen sowie eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinen arteriellen Gefäße.

In der Untersuchung mittels Immunfluoreszenzmikroskopie sind bei 90% der Patienten mit aktivem M. Wegener C-ANCA nachweisbar, gelegentlich P-ANCA. Das Zielantigen ist bei 80–95% der Fälle PR3, seltener MPO. Bei limitierter Ausbreitung (z.B. nur Beteiligung der oberen Atemwege oder isolierter Nierenbefall) können die ANCA negativ sein.

Bei Bestimmung von ANCA mittels ELISA können Veränderungen der Konzentration von PR3- oder MPO-ANCA gemessen werden. Diese Resultate lassen bei Morbus Wegener z.T. Rückschlüsse auf die Krankheits-

Vorkommen	AAV (ANCA - assoziierte Vaskulitiden)		Andere Erkrankungen
Immunfluoreszenz-Muster (äthanol-fixierte Granulozyten)	C-ANCA	P-ANCA	P-ANCA oder atypisch
Häufigstes Antigen (ELISA)	PR3	MPO	Diverse, viele unbekannt
Beschrieben bei	M. Wegener (meist PR3-ANCA)  Mikroskopische Polyangiitis (meist MPO-ANCA)  Churg-Strauss-Syndrom (meist MPO-ANCA)		Rheumatoide Arthritis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa > M. Crohn), Autoimmunhepatitis, Zystische Fibrose, und weitere.

**Abbildung 1**  
ANCA-Muster in der Immunfluoreszenzmikroskopie: ANCA mit klassischem zytoplasmatischem granulärem Fluoreszenzmuster (C-ANCA), ANCA mit einer perinukleären Fluoreszenz (P-ANCA) und ANCA mit atypischer Färbung.



**Abbildung 2**  
ANCA (hier PR3-ANCA) binden sich an Granulozyten, die z.B. durch eine Infektion aktiviert wurden, und lösen in kleinen Gefäßen die Freisetzung lysosomaler Enzyme aus. Diese führen dann zu den nekrotisierenden Veränderungen der kleinen Gefäße.

aktivität oder das Rezidivrisiko zu. Die ANCA tragen jedoch nicht als alleiniger Faktor zur Krankheitsentstehung bei. So kann beim individuellen Patienten der Anstieg eines ANCA-Wertes auf ein Rezidiv der Vaskulitis hinweisen, diese Beobachtung lässt sich jedoch nicht verallgemeinern. Die Behandlungsindikation wird deshalb weiterhin durch das klinische Bild bestimmt.

### Mikroskopische Polyangiitis

Die mikroskopische Polyangiitis (MPA) wurde früher als besondere Verlaufsform der Polyarteriitis nodosa betrachtet. Charakteristisch sind die Entwicklung einer rasch progredienten Glomerulonephritis und pulmonale Blutungen. Allgemeinsymptome und eine Hautbeteiligung in Form der palpablen Purpura sind klinisch zusätzlich erfassbar. Bei 70% der Patienten sind in der Immunfluoreszenz ANCA (meist P-ANCA) nachweisbar. Im ELISA entspricht dies fast ausschliesslich MPO-ANCA. Bei Nachweis von PR3-ANCA ist die Abgrenzung zum M. Wegener schwierig.

Den AAV liegt eine Entzündung der kleinen arteriellen Gefässe zugrunde

### Churg-Strauss-Syndrom

Beim Churg-Strauss-Syndrom bestehen neben allgemeinen Krankheitssymptomen typischerweise eine Eosinophilie im Blut, und aus der Vorgeschichte ist fast immer ein allergisches Asthma bekannt. Eine schon früh im Krankheitsverlauf im Vordergrund stehende Rhinitis, mit zum Teil ausgeprägter Polypenbildung, kann auf die Diagnose hinweisen. Zusätzlich treten systemische Manifestationen auf, z.B. eine Sinusitis oder eine Mononeuritis multiplex.

Im Blutbild ist eine Eosinophilie zwar typisch, jedoch nicht immer vorhanden. Radiologisch werden flüchtige, migratorische pulmonale Infiltrate beschrieben. Histologisch werden eosinophilenreiche, granulomatöse, nekrotisierende vaskulitische Läsionen beschrieben.

Die Erkrankung ist insgesamt selten mit einer Inzidenz von etwa drei Erkrankten auf 1 Million Einwohner, wobei regionale Unterschiede bestehen.

Bei etwa 50% der Patienten sind mittels Immunfluoreszenz ANCA nachweisbar, häufig handelt es sich dabei um Antikörper, welche gegen MPO gerichtet sind, seltener sind PR3-ANCA.

### Renal limitierte Vaskulitis

Bei der renal limitierten Vaskulitis handelt es sich um eine pauci-immune Vaskulitis der Niere mit fehlender Systembeteiligung. Der ANCA-Nachweis, überwiegend MPO-ANCA, gelingt fast immer. Im Verlauf können zusätzliche systemische Manifestationen auftreten, so dass dann eine Klassifizierung als Morbus Wegener oder MPA möglich wird.

### Medikamenteninduzierte ANCA-assoziierte Vaskulitis

Vor allem Propylthiouracil, Hydralazin, Minocyclin, aber auch Kokain können eine oft lokal begrenzte Vaskulitis verursachen. Seltener sind schwere Verläufe, die eine intensive Immunsuppression benötigen. Häufig

werden P-ANCA nachgewiesen, welche gelegentlich im ELISA MPO-ANCA entsprechen, daneben können aber vor allem auch atypische ANCA mit anderen Zielantigenen (z.B. Lactoferrin oder Elastase) gefunden werden.

### Nichtvaskulitische Krankheitsbilder mit ANCA-Nachweis

Neben den AAV wurde bei einer Reihe nichtvaskulitischer Krankheitsbilder der Nachweis von ANCA mittels Immunfluoreszenz beschrieben. Beispiele sind aus dem rheumatischen Formenkreis die rheumatoide Arthritis, der systemische Lupus erythematodes oder Myositiden. Auch bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, bei der primär sklerosierenden Cholangitis und der Autoimmunhepatitis, bei granulomatösen Entzündungen wie der Tuberkulose und Sarkoidose, bei zystischer Fibrose und bei der subakuten Endokarditis können ANCA gefunden werden. Diese Erkrankungen sind deshalb bei der Interpretation einer positiven Immunfluoreszenz für ANCA in der Differentialdiagnose zu berücksichtigen.

Meistens entspricht die Beschreibung einem atypischen ANCA-Muster, welches im Direktnachweis mittels ELISA nur selten durch Antikörper gegen MPO oder PR3 bedingt ist. Die Zielantigene können Lactoferrin, Cathepsin G, Elastase, Lysozym, *bactericidal/permeability-increasing* Protein und andere sein, sie werden mangels Aussagekraft normalerweise nicht bestimmt.

Bei der Colitis ulcerosa können P-ANCA deutlich häufiger (50–70%) nachgewiesen werden als beim Morbus Crohn (10–30%). In der Abgrenzung dieser beiden Krankheiten voneinander können deshalb solche P-ANCA-Muster ohne deutlich positiven Nachweis von PR3- bzw. MPO-ANCA hilfreich sein.

### ANCA-Bestimmung: Indikation und Interpretation der Resultate

Grundsätzlich hängt die diagnostische Bedeutung eines Testresultats von der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Erkrankung ab. Die AAV sind sehr seltene Erkrankungen. Bei einem Einsatz der ANCA-Immunfluoreszenzdiagnostik als Screeningmethode ergibt sich somit wahrscheinlich eine grosse Zahl von Resultaten, welche bezogen auf die Frage nach AAV falsch positiv sind. Zum Beispiel kann beim Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA) gelegentlich ein ANCA-Muster vorgetäuscht werden. Gemäss internationalem Konsensus soll deshalb eine Untersuchung mittels Immunfluoreszenz durchgeführt werden, begleitet von einem ELISA zur Bestimmung der MPO- und PR3-Spezifität. Die primär spezifische Bestimmung von PR3- und MPO-ANCA mittels ELISA kann bei gezielter Fragestellung nach AAV eine alternative Strategie sein. Die Autoimmunserologie ist ein Baustein in der Diagnostik der AAV und muss in Zusammenschau aller Befunde interpretiert werden


Die Autoimmunserologie ist ein Baustein in der Diagnostik der AAV und muss in Zusammenschau aller Befunde interpretiert werden

Die Autoimmunserologie ist ein Baustein in der Diagnostik der AAV und muss in Zusammenschau aller Befunde interpretiert werden

**Tabelle 1. Hinweise auf ANCA-assoziierte Vaskulitiden, welche für eine ANCA-Bestimmung sprechen.**

Verdacht auf systemische Vaskulitis z.B. bei:
– unspezifischen Allgemeinsymptomen (z.B. Fieber, Gewichtsverlust, Myalgien, Arthralgien)
– Arthritis
– systemischer Entzündung
Glomerulonephritis, Lungenblutung oder beides (pulmorenales Syndrom)
Vaskulitische Hautveränderungen/Livedo reticularis
Rundherd(e)/Infiltrate im Thorax-Röntgenbild
Antibiotikaresistente Pneumonie
Vorgeschichte von allergischem Asthma
Nasenschleimhauterosionen, Epistaxis
Langdauernde Sinusitis/Otitis, chronische Rhinitis mit Polypenbildung
Stenose tracheal/subglottisch
Retroorbitaler Tumor
Mononeuritis

funde interpretiert werden. Im Hinblick auf eine meist intensive längerfristige Therapie mit potentiell gefährlichen Nebenwirkungen muss unbedingt eine exakte Diagnostik durchgeführt werden. Dazu gehört neben der Klinik und den Laboruntersuchungen immer auch eine histologische Untersuchung von geeignetem Gewebe.

Wenn sich bei unerklärten Allgemeinsymptomen der Verdacht auf eine Vaskulitis ergibt, sollte die Bestimmung von ANCA in Betracht gezogen werden. Nicht alle systemischen Vaskulitiden sind mit dem Vorkommen von ANCA assoziiert, deshalb schliesst eine negative ANCA-Bestimmung eine Vaskulitis nicht aus. Die Indikation zur Bestimmung von ANCA wird erhärtet, wenn zusätzliche Hinweise für eine AAV gefunden werden (Tab. 1 .

Ergibt die Immunfluoreszenzuntersuchung ein positives Resultat für C-(oder P-)ANCA, und werden im ELISA PR3-ANCA gefunden, so ist bei positiver Klinik ein Morbus Wegener wahrscheinlich. Positive P-(oder C-)ANCA und ein Nachweis von MPO-ANCA im ELISA weisen eher auf das Vorliegen einer MPA oder eines CSS hin (immer vorausgesetzt, dass auch klinisch entsprechende Hinweise vorliegen). In beiden Fällen, aber auch wenn bei negativen Resultaten der Verdacht bestehen bleibt, sollte hier mit einem Spezialisten Kontakt aufgenommen werden. Der nächste Schritt, die histologische Bestätigung und die folgende Behandlung, sollte auf jeden Fall spezialärztlich begleitet werden.

## Zusammenfassung

Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) umfassen eine heterogene Gruppe von Antikörpern, die in der Differentialdiagnostik der Vaskulitiden eine grosse Bedeutung haben.

In der mikroskopischen Immunfluoreszenzuntersuchung kann für ANCA ein charakteristisches Muster beschrieben werden. Es werden hauptsächlich drei verschiedene Muster unterschieden: ANCA mit klassischem zytoplasmatischem granulärem Fluoreszenzmuster (C-ANCA), ANCA mit einer perinukleären Fluoreszenz (P-ANCA) und ANCA mit atypischer Färbung. Zielantigene wurden charakterisiert, ANCA gegen diese Zielantigene können mittels Enzymimmunoassays (EIA) gemessen werden. PR3-ANCA ergeben in der Regel ein C-ANCA-Muster, MPO-ANCA ergeben meistens ein P-ANCA-Muster.

Wegen ihrer Verbindung mit den ANCA (speziell PR3- und MPO-ANCA) werden unter dem Begriff «ANCA-assoziierte Vaskulitiden» (AAV) die Wegener'sche Granulomatose (WG), die mikroskopische Polyangiitis (MPA) und das Churg-Strauss-Syndrom (CSS) zusammengefasst.

Bei allen Patienten mit systemisch-entzündlichen Erkrankungen ohne eindeutigen Fokus ist immer auch an eine AAV zu denken. ANCA können hier differentialdiagnostisch hilfreich sein.

Eine ANCA-Untersuchung soll immer mittels Immunfluoreszenz durchgeführt werden, begleitet von einem EIA zur Bestimmung der MPO- und PR3-Spezifität. In jedem Fall muss die Diagnose durch eine histologische Untersuchung gesichert werden. Liegt der Verdacht auf eine nekrotisierende Vaskulitis vor, ist eine Überweisung zum Spezialisten sinnvoll.

### Korrespondenz:

Dr. med. Thomas Vogt  
Rheumatologische Universitätsklinik  
Felix Platter-Spital  
Postfach  
CH-4012 Basel  
[thomas.vogt@fps-basel.ch](mailto:thomas.vogt@fps-basel.ch)

### Empfohlene Literatur

- Kallenberg CG, Heeringa P, Stegeman CA. Mechanisms of Disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(12):661–70.
- Little MA, Smyth CL, Yadav R, Ambrose L, Cook HT, Nourshargh S, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions in vivo. *Blood.* 2005;106(6):2050–8.
- Bosch X, Guilbert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet.* 2006;368(9533):404–18.
- Aries PM, Hellmich B, Gross WL. Diagnose und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Dtsch Med Wochenschr.* 2006;131(9):443–6.
- Holle JU, Gross WL. ANCA-Associated vasculitides: Pathogenic aspects and current evidence-based therapy. *J Autoimmun.* 2009;32(3–4):163–71.