

Eine sehr seltene Konstellation

# Diagnostische Herausforderungen bei einer Kleingefässvaskulitis

Dr. Daniela Median<sup>a</sup>, Dr. med. Katja Veraguth<sup>a</sup>, Dr. med. Barbara-Christina Padberg Sgier<sup>b</sup>,  
Dr. med. Monique Niklaus<sup>b</sup>, Prof. Dr. med. Andrea Rubbert-Roth<sup>c</sup>, Dr. med. Florian Glaser-Gallion<sup>d</sup>,  
PD Dr. med. Thomas Neumann<sup>c</sup>

Kantonsspital St. Gallen: <sup>a</sup> Klinik für Allgemeine Innere Medizin; <sup>b</sup> Institut für Pathologie; <sup>c</sup> Klinik für Rheumatologie; <sup>d</sup> Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin

## Hintergrund

Vaskulitiden sind Autoimmunerkrankungen, die sich in unterschiedlichen Organsystemen manifestieren. Die Klassifikation dieser Erkrankungen erfolgt entsprechend der betroffenen Gefässabschnitte, dem klinischen und histologischen Bild sowie nach den vorhandenen Antikörpern. Eine Untergruppe der primär systemischen Vaskulitiden ist über die typischerweise nachweisbaren antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (ANCA) als ANCA-assoziierte Vaskulitis charakterisiert. Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Morbus Wegener) ist eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinen Gefässe mit Granulomen vor allem im Bereich der Atemwege und in den Nieren. Lokalisierte Manifestationen der GPA können im Bereich der oberen Atemwege oder Augen auftreten [1]. Während ANCA bei systemischen Verläufen der Erkrankung in den meisten Fällen nachweisbar sind, finden sich diese bei lokal begrenzten Verläufen nur in 83% der Fälle [2]. Die ANCA-Diagnostik erfolgt entsprechend der Konsensusempfehlungen von 2017 bei Verdacht auf eine ANCA-assoziierte Vaskulitis durch Antigen-spezifische Assays (ELISA) für Proteinase 3 (PR3) und Myeloperoxidase (MPO) [3]. Bei negativem Testergebnis und hohem klinischem Verdacht sollte ergänzend die indirekte Immunfluoreszenz (IIF) durchgeführt werden. In der IIF an humanen ethanolfixierten neutrophilen Granulozyten kann man unterschiedliche zytoplasmatische Fluoreszenzmuster unterscheiden: granulär zytoplasmatisch (cANCA), perinukleär (pANCA) oder atypisch zytoplasmatisch (xANCA). Dem Nachweis von PR3-ANCA entspricht in den meisten Fällen der positiven IIF für cANCA und der Nachweis von MPO-ANCA korrespondiert meist der IIF für pANCA [3].



Daniela Median

## Fallbericht

### Anamnese und Status

Wir berichten über einen 54-jährigen Patienten, der aufgrund einer unklaren systemischen Entzündung

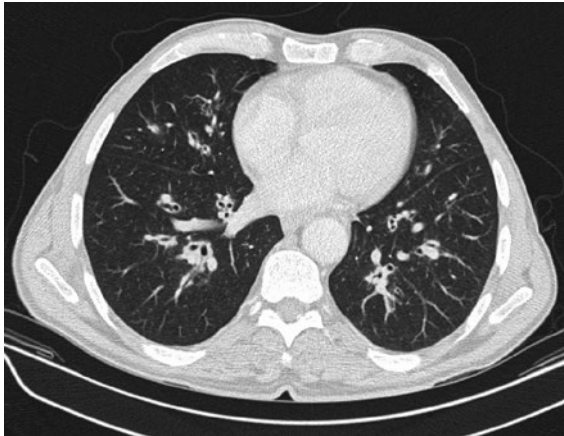
untersucht wurde. Er präsentierte sich in reduziertem Allgemein- und Ernährungszustand (Body Mass Index 21,2 kg/m<sup>2</sup>). Die führenden Symptome waren trockener Husten, Rhinosinusitis, Xerostomie, Odynophagie, Epiphora, Otalgie, Hypakkusis, Fieber (39 °C), Gewichtsverlust (neun Kilogramm in fünf Monaten) und Müdigkeit. In der klinischen Untersuchung bestätigte sich die Hypakkusis, und es bestanden eine Rhinosinusitis sowie eine Tubenventilationsstörung. Darüber hinaus fielen eine weisslich belegte Zunge und Unterschenkelödeme ohne weitere kardiopulmonale Befunde auf.

### Befunde und Diagnose

In der Labordiagnostik zeigten sich ein CRP von 100 mg/l (normal <5 mg) und eine hypochrome mikrozytäre Anämie mit Hb 74 g/l (140–180 g/l), MCH 26 pg (27–31 pg), MCV 76 fl (80–95 fl). Das Kreatinin war normwertig. In den Urinuntersuchungen war kein aktives Sediment vorhanden. Es stellte sich lediglich eine diskrete Mikroalbuminurie dar (Albumin/Creatinin Ratio 5,3 g/mol Creatinin; normal 2,26 g/mol Creatinin, total Proteine/Creatinin Ratio 14,93 g/mol Creatinin; normal <7,9 g/mol).

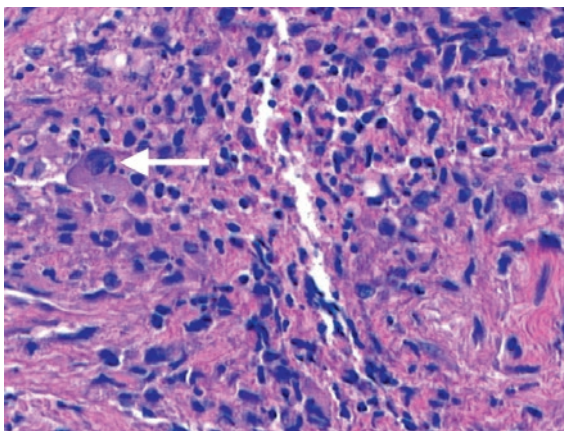
Im Thorax-Computertomogramm (CT) zeigten sich eine generalisierte, zentral betonte peribronchovaskuläre Strukturvermehrung und vereinzelte intrapulmonale Noduli und Konsolidationen (Abb. 1). In der Bronchoskopie fielen eine im distalen Abschnitt nach links verschobene Trachea sowie eine an der Hauptcarina pflastersteinreliefartige kontaktsensible Schleimhaut auf. In der bronchoalveolären Lavage (BAL) war die Gesamtzellzahl leicht erhöht mit einer Vermehrung der neutrophilen Granulozyten auf 44%. Die Feinnadelpunktion der Lymphknoten (LK)-Stationen 7 und 10 links zeigte eine blande lymphatische Zellpopulation, keine Granulome oder maligne Zellen. Mikrobiologisch wurde eine bakterielle Ursache ausgeschlossen.

Nachdem eine maligne oder infektiöse Ursache gemäss der Anamnese und Befunde unwahrscheinlich erschien, bestand der Verdacht auf eine systemisch entzündliche Erkrankung aus dem rheumatologi-



**Abbildung 1:** Thorax-CT. Ausgedehnte, zentral betonte und alle Lungenlappen betreffende, teils noduläre Weichteilvermehrungen peribronchovaskulär mit vereinzelt kleinen intrapulmonalen Noduli und kleinfleckigen Konsolidationen im Rahmen einer atypischen Granulomatose bei Polyangiitis.

schen Formenkreis. In einer  $^{18}\text{F}$ -Fluor-Desoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET)-Untersuchung sollten ein entzündlicher Fokus dargestellt und ein möglicher Biopsieort gesucht werden. Ein vermehrter Glukosemetabolismus bestand in den peribronchovaskulären Weichteilvermehrungen (exemplarisch Mittellappensegmentbronchus «standardized uptake value» [SUV] max. 6,4), den nodulären Konsolidationen im Lungenparenchym (Oberlappen rechts dorsal SUV max. 2,1), den pleuranahen Konsolidationen (Lungenapex SUV max. 5,6), in den Nasenhaupt- und allen Nasennebenhöhlen (SUV 8,9), in der Tonsilla pharyngea beidseits (SUV 10) sowie in der infrarenalen Aortenwand (SUV 5). Anhand des Vertei-



**Abbildung 2:** Biopsie der rechtseitigen unteren Nasenmuschel (Hämatoxylin-Eosin-Färbung,  $\times 40$ ). Zentrale Nekrose, links im Bild mit mehrkerniger Riesenzelle (Pfeil). Die histologischen Präparate der Nasenschleimhaut wurden zur konsiliarischen Begutachtung an das Institut für Pathologie des Marienkrankenhauses Hamburg, Deutschland, übersandt, wobei die Diagnose einer GPA bestätigt wurde.

lungsmusters der entzündlichen Veränderungen, der klinischen und laboranalytischen Befunde kamen differentialdiagnostisch für uns eine ANCA-assoziierte Vaskulitis und eine IgG4-assoziierte Erkrankung in Betracht. Der Serum IgG4 Spiegel war erhöht (539 mg/dl, normal  $<135$  mg/l), PR3-ANCA und MPO-ANCA (ELIA ImmunoCap<sup>TM</sup>) und Immunfluoreszenz (NOVA Lite<sup>®</sup> ANCA, ethanol fixed) waren negativ. In einer zweiten Bronchoskopie mit gezielten Biopsien stellte sich wiederum nur eine nicht charakteristische Entzündung ohne Hinweise auf eine Vaskulitis oder Granulome dar. Nach einer Biopsie der unteren rechtsseitigen Nasenmuschel und einer rechtsseitigen Polypektomie stellte sich histologisch in der unteren Nasenmuschel eine ulzeröse nekrotisierende Entzündung/Rhinitis mit Nachweis diffus verteilter mehrkerniger Riesenzellen dar (Abb. 2). Die IgG/IgG4-Ratio der vermehrt vorliegenden Plasmazellen war  $<40\%$ , somit nicht aussagekräftig für eine IgG4-Erkrankung. Eine Eosinophilie lag nicht vor. Aufgrund der morphologischen Befunde wurde das Vorliegen einer GPA in Betracht gezogen.

### Therapie und Verlauf

Die Entscheidung über die Remissionsinduktionstherapie orientiert sich an der Schwere der Erkrankung und den Organmanifestationen. Alternativ stehen für die systemische, potentiell organbedrohende Erkrankung zwei Therapieregime zur Auswahl: Cyclophosphamid oder Rituximab [4]. Allerdings besteht in der Schweiz eine Limitatio für den Einsatz von Rituximab. Die Therapie kann nur erfolgen, wenn ein Rezidiv unter Cyclophosphamid auftritt, Kontraindikationen gegen Cyclophosphamid vorliegen, oder die Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist. Wir entschieden uns für eine Therapie mit Cyclophosphamid nach dem CYCLOPS-Schema (6 Pulse mit 15 mg/kg über 13 Wochen) bis zum Erreichen der Remission [4]. Gleichzeitig wurde eine Glukokortikoidtherapie mit Methylprednisolon 150 mg i. v. über drei Tage, anschliessend 1 mg/kg oral mit Dosisreduktion über die folgenden Monate begonnen. Darunter beobachteten wir eine rasche Verbesserung der Symptomatik, ein sinkendes CRP (17 mg/l) und einen Hb-Anstieg (124 g/l). Für die Remissionserhaltung war eine Behandlung mit Azathioprin oder Rituximab geplant.

### Diskussion

In der hier dargestellten Kasuistik lag eine systemisch entzündliche Erkrankung mit Beteiligung des unteren und oberen Respirationstrakts und mit histologischem Nachweis granulomatöser Veränderungen vor. Differentialdiagnostisch kamen neben der GPA eine

Korrespondenz:  
Dr. Daniela Median  
Kantonsspital St. Gallen  
Allgemeine Innere Medizin  
Rorschacherstrasse 95  
CH-9007 St. Gallen  
daniela.median[at]kssg.ch

IgG4-assoziierte Erkrankung oder eine andere Kleinge-  
fässvaskulitis sowie eine eosinophile Granulomatose  
mit Polyangiitis (EGPA) oder mikroskopische Polyangi-  
itis (MPA) in Betracht [1].

IgG4 kann im Serum von Patienten mit ANCA-assozii-  
erte Vaskulitiden erhöht sein [5]. Der Patient erfüllte  
aufgrund des Laborbefunds die Umehara-Kriterien für  
eine mögliche IgG4-assoziierte Erkrankung, wobei in  
diesem Fall zuvor andere Erkrankungen ausgeschlossen  
werden müssten [5]. Für eine EGPA fehlten das  
Asthma und die Eosinophilie, und Granulome sind  
nicht charakteristisch für eine MPA [1].

Die Diagnose einer GPA erfordert zunächst die Einord-  
nung der Erkrankung in das Spektrum der ANCA-assozii-  
ierten Vaskulitiden. Dafür sollte mindestens eines  
der folgenden Kriterien erfüllt sein: histologischer  
Nachweis einer Vaskulitis, klinische Surrogatmarker  
(Mononeuritis multiplex, Purpura) oder Nachweis  
von ANCA und mindestens eine Organmanifestation  
ausserhalb des Respirationstrakts. Erst im Anschluss  
können die Klassifikationskriterien des «American  
College of Rheumatology» (ACR) von 1990 angewendet  
werden [4, 6].

Die besondere Herausforderung bei diesem Fall be-  
stand darin, bei fehlendem ANCA-Nachweis sowie  
ohne histologischen Nachweis einer Vaskulitis eine  
Erkrankung aus der Gruppe der ANCA-assoziierten  
Vaskulitiden zu klassifizieren. Wäre bei diesem Patien-  
ten ein ANCA (PR3 oder MPO) nachweisbar gewesen,  
dann wäre die Erkrankung problemlos als GPA klassifi-

ziert worden. Die Definition der GPA entsprechend der  
Nomenklatur des «International Chapel Hill Consen-  
sus» von 2012 war ebenfalls erfüllt [1]. In der Literatur  
sind bis zu 96% aller GPA-Patienten ANCA-positiv, bei  
lokalisierten Verläufen 83% [2]. Die ANCA-negativen  
Fälle sind in der Regel Verlaufsformen mit limitiertem  
Organbefall, üblicherweise im oberen Respirationstrakt.  
Im hier beschriebenen Fall war auch der untere  
Respirationstrakt betroffen. Die im PET-CT dargestellte  
Entzündung der infrarenalen Aorta bleibt unklar, kann  
aber potentiell ebenfalls einer Manifestation der GPA  
entsprechen.

Es handelt sich somit um die sehr seltene Konstellation  
einer systemischen GPA mit fehlendem Nachweis  
von ANCA. Diese Konstellation wird bei der Anwen-  
dung der aktuellen Kriterien nicht berücksichtigt. Es  
werden derzeit auf Basis einer umfangreichen Daten-  
bank der «Diagnostic and Classification Criteria for Va-  
sculitis Study» (DCVAS) neue Klassifikationskriterien  
für verschiedene Vaskulitiden entwickelt.

#### Verdankung

Wir danken Dr. med. Konstanze Holl-Ulrich, Leitende Ärztin am Insti-  
tut für Pathologie, Marienkrankenhaus Hamburg, für die wertvolle  
Zusammenarbeit.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen  
im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

#### Literatur

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11.
- Kallenberg CG. Usefulness of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in diagnosing and managing systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(1):8–14.
- Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suarez LF, Guillevin L, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):683–92.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583–94.
- Yoo J, Ahn SS, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. No overlap between IgG4-related disease and microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis despite elevated serum IgG4 at diagnosis: a retrospective monocentric study. *Clin Rheumatol.* 2019;38(4):1147–54.
- Jayne D. The diagnosis of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23(3):445–53.

## Das Wichtigste für die Praxis

- ANCA-assoziierte Vaskulitiden sind in der Regel systemische Autoimmun-  
erkrankungen mit Nachweis von ANCA im Serum.
- Die Diagnose einer GPA erfordert zunächst die Einordnung der Erkrank-  
ung in das Spektrum der ANCA-assoziierten Vaskulitiden, anschliessend  
können die Klassifikationskriterien des «American College of Rheumatol-  
ogy» (ACR) von 1990 angewendet werden.
- Der fehlende Nachweis von ANCA schliesst eine GPA nicht aus, wenn  
sich die Erkrankung über klinische oder histologische Befunde diagnos-  
tizieren lässt.