



Jürgen Brunner

Klinik für Pädiatrie I, Rheumatologie, Tirol Kliniken, Universitätskliniken Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Antineutrophile-zytoplasmatische-Antikörper-assoziierte Vaskulitiden im Kindesalter

Primäre Vaskulitiden sind heterogene, seltene und oft schwerwiegend verlaufende systemische Erkrankungen, deren Diagnose und Therapie entsprechende Erfahrung erfordert. Sie sind auf entzündliche Prozesse in der Gefäßwand zurückzuführen. Diese Inflammation kann primär idiopathisch oder auch im Rahmen einer systemischen Erkrankung entstehen, zum Beispiel dem systemischen Lupus erythematoses. Im Gegensatz zu der im Kindesalter häufigen Purpura Schönlein Henoch oder auch zum Kawasaki-Syndrom sind chronische Vaskulitiden im Kindesalter selten, sie zählen zu den „orphan diseases“.

Klassifikation

Die wegweisende Klassifikation der systemischen Vaskulitiden aus dem Jahr 1994 wurde überarbeitet. Es haben sich die Namen einiger Erkrankungen geändert und es sind nunmehr wesentlich mehr Formen systemischer Vaskulitiden in die Klassifikation der Chapel Hill Consensus Conference inkludiert. Generell wurde versucht, Erkenntnissen über die Pathophysiologie dieser Erkrankungen in der Einteilung und Nomenklatur vermehrt Rechnung zu tragen. So sind die Kleingefäßvaskulitiden in zwei Gruppen eingeteilt: Immunkomplex-Kleingefäßvaskulitiden und ANCA-assoziierte Vaskulitiden kleiner und mittlerer Gefäße („ANCA-associated vasculitis“, AAV), die das Auftreten von Anti-Neutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) im Serum gekennzeichnet sind. ANCA sind Bestandteile der neutrophilen Granula und monozytären Lysosomen. Es

werden *drei Erkrankungen* zu den AAV gezählt:

1. Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener, GPA): Die GPA ist eine nekrotisierende, granulomatöse Entzündung der kleinen und mittelgroßen Gefäße mit Beteiligung des Respirationstrakts. Bei der GPA liegt eine Vaskulitis vor, die wahrscheinlich durch eine ANCA-vermittelte intravaskuläre Phagozyten- und Neutrophilenaktivierung hervorgerufen wird.
2. Mikroskopische Polyangiitis (MPA): Die MPA ist eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinen Gefäße ohne granulomatöse Erkrankung des Respirationstrakts. Von den Patienten zeigen 90 % eine Glomerulonephritis.
3. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA):

Tab. 1 Einteilung von Vaskulitiden

<i>I Vaskulitiden großer Gefäße</i>	
Takayasu-Arteriitis (TA)	
<i>II Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße</i>	
Juvenile systemische Panarteriitis nodosa (sPAN)	
Kutane Polyarteriitis nodosa (cPAN)	
Kawasaki-Syndrom (KS)	
<i>III Vaskulitiden kleiner Gefäße</i>	
A Granulomatöse Vaskulitiden	Granulomatose mit Polyangiitis (GPA; Wegener-Granulomatose), ANCA-assoziierte Vaskulitis
	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA; Churg-Strauss-Syndrom)
	ANCA-assoziierte Vaskulitis
B Nichtgranulomatöse Vaskulitiden	Mikroskopische Polyangiitis (MPA)
	ANCA-assoziierte Vaskulitis
	Purpura Schönlein-Henoch (PSH)
	Kutane leukozytoklastische Angiitis
	Hypokomplementäre urtikarielle Vaskulitis
<i>IV Andere Vaskulitiden</i>	
Morbus Behçet	
Sekundäre Vaskulitiden bei:	Infektionserkrankungen
	Malignomen
	Medikamenteneinnahme
	Vaskulitiden assoziiert mit „connective tissue disease“
Isolierte ZNS-Vaskulitiden	
Cogan-Syndrom	
Unklassifizierte Vaskulitiden	

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA; Churg-Strauss-Syndrom, CSS) ist eine ANCA-assoziierte (pANCA) granulomatöse, nekrotisierende Vaskulitis der kleinen Gefäße mit eosinophilen Infiltraten. Die EGPA tritt im Kindesalter außerordentlich selten auf. Epidemiologische Daten bei Kindern existieren nicht.

ANCA-Vaskulitiden werden je nach Organbeteiligung und Schwere der Erkrankung in Kategorien eingeteilt:

- Lokalisierte Vaskulitis (Nasen-/Nebenhöhlen, Luftwege, Lungen, kein weiterer Organbefall, keine systemischen Erkrankungszeichen)
- Frühe systemische Vaskulitis (jede Manifestation, jedoch ohne organbedrohende oder lebensbedrohende Erkrankung)
- Generalisierte Vaskulitis (Nierenerkrankung, organbedrohende Erkrankung, Serumkreatinin <500 µmol/l bzw. 5,6 mg/dl)
- Schwere Vaskulitis (Nieren- oder andere Organversagen, Serumkreatinin >500 µmol/l bzw. 5,6 mg/dl),
- Refraktäre Vaskulitis (progressive Erkrankung, kein Ansprechen auf Glukokortikoide und Cyclophosphamid).

Im Jahr 2008 modifizierte und ergänzte eine Expertengruppe die Kriterien der Vaskulitiden im Erwachsenenalter und validierte nachfolgend die sogenannten EULAR/PRINTO/PRES-Klassifikationskriterien der Vaskulitiden im Kindes- und Jugendalter (■ Tab. 1). Diese Kriterien orientieren sich an der Gefäßgröße. Sie umfassen zusätzlich die Kategorie der anderen Vaskulitiden.

Leitsymptome

Klinische Leitsymptome von Vaskulitiden sind Zeichen einer systemischen Entzündung (Fieber, reduzierter Allgemeinzustand) und lokale Zeichen der Inflammation und konsekutiver Organschädigung (Hautknoten, Sinusitiden, Hämoptysis bei pulmonaler Beteiligung, Hämaturie und/oder Proteinurie als Zeichen einer Nierenbeteiligung, Krampf-

Paediatr. Paedolog. 2020 · 55:257–259 <https://doi.org/10.1007/s00608-020-00831-z>
© Der/die Autor(en) 2020

J. Brunner

Antineutrophile-zytoplasmatische-Antikörper-assoziierte Vaskulitiden im Kindesalter

Zusammenfassung

Eine Vaskulitis ist eine Entzündung der Blutgefäße und eine seltene Erkrankung. Vaskulitiden können als eigenständiges Krankheitsbild ohne bekannten Auslöser auftreten (primäre Vaskulitis). Eine Vaskulitis kann jedoch auch Folge einer anderen Erkrankung oder als Nebenwirkung von Medikamenten auftreten (sekundäre Vaskulitis). Da sich überall im Körper Blutgefäße befinden, können bei einer Vaskulitis prinzipiell alle Organe betroffen sein. Das erklärt auch die vielfältigen Beschwerden. Man unterscheidet Vaskulitiden der großen, mittelgroßen und

kleinen Blutgefäße. Bei einigen primären Vaskulitiden kleiner Blutgefäße geht man davon aus, dass sie von einer speziellen Form von Autoantikörpern (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, ANCA) verursacht werden. Diese Antikörper werden von reifen B-Zellen des Immunsystems gebildet. Man spricht dann von ANCA-assoziierten Vaskulitiden oder ANCA-positiven Vaskulitiden.

Schlüsselwörter

Vaskulitis · Blutgefäße · ANCA

Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides in Childhood

Abstract

Vasculitis is inflammation of the blood vessels and a rare disease. Vasculitis can occur as an independent clinical entity with no known triggers (primary vasculitis). However, vasculitis can also occur as a consequence of another disease or as a side effect of medication (secondary vasculitis). As there are blood vessels all over the body, in principle, all the organs can be affected by vasculitis. This also explains the diverse complaints. A distinction is made between vasculitis

of large, medium-sized, and small blood vessels. Some primary vasculitides of small blood vessels are caused by a special form of auto-antibodies (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA). These antibodies are formed by mature B cells of the immune system. These are called ANCA-associated vasculitides or ANCA-positive vasculitides..

Keywords

Vasculitis · Blood vessels · ANCA

anfälle infolge entzündlicher ZNS-Läsionen sowie Anzeichen ischämischer Organmanifestationen mit entsprechenden Schmerzen, z. B. Claudicatio).

Diagnostik

Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit anderen Fachrichtungen (Neuropädiatrie, Nephrologie, Kardiologie, Ophthalmologie, HNO und Kinderradiologie) erforderlich. Die Labordiagnostik umfasst neben der Bestimmung von Inflammationsparametern und Organfunktionsmarkern insbesondere die Analyse von spezifischen

Antikörpern (Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper). In der bildgebenden Diagnostik kommt neben der Sonographie der Kernspintomographie (MRT) eine tragende Rolle zu. Auch invasive Methoden (z. B. Gewebebiopsie, Endoskopie und Bronchoskopie) müssen angewendet werden.

Therapie

Wesentliche Therapiestrategien bei Vaskulitiden sind eine rasche Kontrolle der Inflammation in der Gefäßwand durch eine adäquate immunsuppressive Therapie und eine Prävention von thrombotisch bedingten sekundären Gefäßstenosen durch Thrombozytenaggregationshemmung.

Die Therapie der GPA und MPA hat in den letzten Jahren deutliche Fortschritte gebracht. Grundsätzlich unterscheidet man eine Remissionsinduktion und eine Remissionserhaltung. Die Dauer der Induktionstherapie liegt heute bei 3–6 Monaten, während die remissionserhaltende Therapie über 1–2 Jahre durchgeführt werden sollte. In der Induktionsphase ist eine begleitende Glukokortikoidtherapie (GC) obligatorisch.

Validierte Empfehlungen zur Therapie der GPA im Kindes- und Jugendalter liegen nicht vor. In der Pädiatrie muss im Verlauf eine Dosis unter der Cushing-Schwelle unbedingt angestrebt werden. Zur Induktion ist eine Behandlung mit Cyclophosphamid (500–1000 mg/m² alle 4 Wochen) oder eine orale Therapie mit hochdosierten oralen Glucocorticoiden (2 mg/kg Körpergewicht (KG) pro Tag in 3 Einzeldosen) oder eine Pulstherapie mit Methylprednisolon (30 mg/kg KG pro Tag) indiziert. Bei Progredienz kann eine Plasmapherese indiziert sein. Eine therapeutische Alternative stellt Rituximab (375 mg/m² pro Woche für 4 Wochen) dar. Die beste Evidenz für eine Remissionserhaltung gibt es derzeit für Azathioprin und Methotrexat.

Die Empfehlung bei schwerer EGPA sieht eine Induktionstherapie mit Cyclophosphamid oder Rituximab und hochdosierten Glukokortikoiden vor. Bei milder Manifestation wird eine Induktions-

therapie mit Methotrexat (initial 15 mg, dann Dosisanstieg auf 20–25 mg/m² pro Woche über 1–2 Monate) und hochdosierten Glukokortikoiden empfohlen.

Zur Erhaltungstherapie wird eine Kombination aus niedrigdosiertem Glukokortikoid und Azathioprin oder Methotrexat verabreicht. Mycophenolatmofetil kann ebenfalls eingesetzt werden.

Korrespondenzadresse



© Privat

**PD Dr. Mag. Dipl. oec. med.
Jürgen Brunner**
Klinik für Pädiatrie I,
Rheumatologie, Tirol
Kliniken, Universitätskliniken
Innsbruck
Innsbruck, Österreich
juergen.brunner@
tirol-kliniken.at

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Brunner gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung,

Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

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

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

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.

 Springer