



Vaskulitiden

ANCA-Diagnostik bei Vaskulitiden

Wissenschaftlich-medizinischer Hintergrund

Vaskulitiden sind Entzündungen der Blutgefäße, die zu unterschiedlich stark ausgeprägten Gefäßverschlüssen und Nekrose führen können. Man unterscheidet die primären Vaskulitiden von den sekundären Vaskulitiden (nach Chapel Hill Consensus Conference; Jennette et al., 2012). Die **ANCA-assoziierten Vaskulitiden**, wie die Wegener'sche Granulomatose, Mikroskopische Polyangiitis (MPA) und das Churg-Strauss-Syndrom gehören zu den primären Vaskulitiden der kleinen Gefäße. Sie haben Autoantikörper gegen neutrophile Granulozyten und Monozyten (ANCA), denen auch eine pathogenetische Rolle zugeschrieben wird. Mögliche allgemeine Symptome sind Abgeschlagenheit, Fieber und Gewichtsverlust. Am häufigsten sind die Organe des oberen Respirationstraktes, die Lunge und Nieren betroffen. Als Autoantigene wurden mehrere Enzyme azurophiler Granulozyten beschrieben (Proteinase 3 (PR3), Myeloperoxidase (MPO)). BPI, Elastase, Laktotferrin, Lysozym u.a. sind dagegen wenig krankheitsspezifisch und kommen u.a. bei der Colitis ulcerosa, primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), Autoimmunhepatitis (AIH) und rheumatischen Erkrankungen vor.

ANCA-Nachweismethode:

1. Indirekte Immunfluoreszenz (IFT) -> Screening
2. Enzymimmunoassay (ELiA) -> Differenzierung, Bestätigung

Beide Methoden zusammen verbessern die Nachweisrate und sind diagnostisch entscheidend für das Vorliegen einer ANCA-assoziierten Vaskulitis.

ANCA-IFT (Screening):

Der Nachweis von ANCA erfolgt als erstes mittels **indirekter Immunfluoreszenztechnik (IFT)** auf Objektträgern an ethanol- und formalinfixierten neutrophilen Granulozyten (Mosaik 32, Euroimmun AG). Die ANCA richten sich gegen die zytoplasmatischen Antigene in den Granula der neutrophilen Granulozyten.

Auf dem ethanolfixierten Granulozyten-Schnitt können folgende definierte Fluoreszenzmuster unterschieden werden (ANCA-Titer):

- zytoplasmatisches Muster -> c-ANCA
- perinukleares Muster -> p-ANCA
- gemischtes Muster (atypisch) -> a-ANCA

Auf dem formalinfixierten Granulozyten-Schnitt kann dann die Relevanz (Formalin-resistent oder -sensibel bzw. -negativ) ermittelt werden (Formalin-Angabe); Formalin-resistente ANCA sind mit hoher Wahrscheinlichkeit pathogen.

Mit dem PR3/MPO Suchtest des IFT kann bei einem positiven Ergebnis eine Eingrenzung des Ziel-Antigens erfolgen (wichtig auch bei einer homogenen ANA Überlagerung). Der gleichzeitige Nachweis von positiven ANCA mittels IFT und positivem PR3/MPO Suchtest erhöht die Spezifität.

Da jedoch für c-ANCA und besonders für p-ANCA unterschiedliche Antigene verantwortlich sein können, ist ein Fluoreszenzmuster nicht ausreichend für eine Diagnose der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Daher erfolgt bei positivem ANCA-IFT immer eine ANCA-Differenzierung.

Titeranstiege können Wochen bis Monate einer Verschlechterung der Symptome vorausgehen.

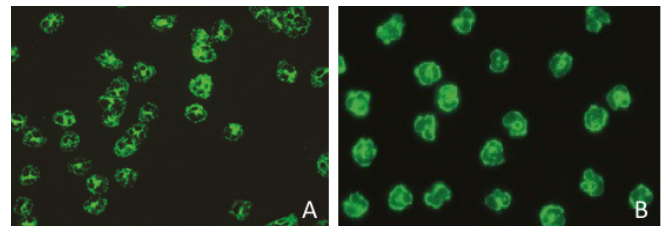


Abbildung 1: Beispiele für positive Fluoreszenzmuster.

A c-ANCA;

B p-ANCA

(Bilder: EUROIMMUN AG).



ANCA-Differenzierung:

a) c-ANCA vom Typ PR3:

Hauptzielantigen der c-ANCA ist die **Proteinase 3 (PR3)** der Granulozyten und Monozyten. Antikörper gegen PR3 erkennen ein Protein der alpha-Granula und werden primär bei Patienten mit Wegener-Granulomatose gefunden (etwa 90% der Patienten). Die Sensitivität ist hierbei abhängig vom Stadium und der Aktivität der Erkrankung (ca. 50% inaktive Initialphase; ca. 98% aktive Generalisationsphase). Somit korreliert der PR3-ANCA Titer mit der Aktivität der Erkrankung und reflektiert daher den Therapieverlauf. Manchmal auch nachweisbar beim Churg-Strauss Syndrom und Mikroskopischer Polyangiitis (bei 10-30%).

b) p-ANCA vom Typ MPO:

Hauptzielantigen der p-ANCA ist die **Myeloperoxidase (MPO)** der Granulozyten und Monozyten. Damit ist sie der diagnostische Marker für die mikroskopische Polyangiitis und der fokal nekrotisierenden Glomerulonephritis. Auch beim Goodpasture-Syndrom (30-40%) können sie zusammen mit GBM-Antikörpern nachweisbar sein. Die Konzentration der MPO-ANCA ist mit der Krankheitsaktivität assoziiert.

c) p-ANCA (MPO negativ):

Die Kombination p-ANCA und MPO negativ kann bei anderen Vaskulitiden, aber auch bei vielen anderen Erkrankungen (z. B. Kollagenosen, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, autoimmunen Lebererkrankungen, Infekten) vorkommen.

d) a-ANCA:

Atypische ANCA sind PR3 und MPO negativ oder grenzwertig, hier kein Hinweis auf eine ANCA-assoziierte Vaskulitis! Sie kommen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, autoimmunen Lebererkrankungen (z.B. PSC, AIH), anderen Autoimmunerkrankungen, chronischen Infektionen etc. vor.

Indikation

Die ANCA-Diagnostik sollte bei einem klinischen Verdacht auf Vaskulitiden erfolgen oder bei Patienten mit systemischen entzündlichen Erkrankungen ohne eindeutigen Fokus.

Präanalytik

Probenmaterial:	1 ml Serum
Nachforderung möglich innerhalb:	2 Wochen
Testhäufigkeit:	1-2 mal pro Woche



Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Autoantikörper (ANCA)

spielen eine bedeutende Rolle in der Diagnostik von systemischen Vaskulitiden und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Sie kommen aber auch bei Erkrankungen der Leber, des rheumatischen Formenkreises und den medikamentös induzierten Vaskulitiden und Infektionen vor.

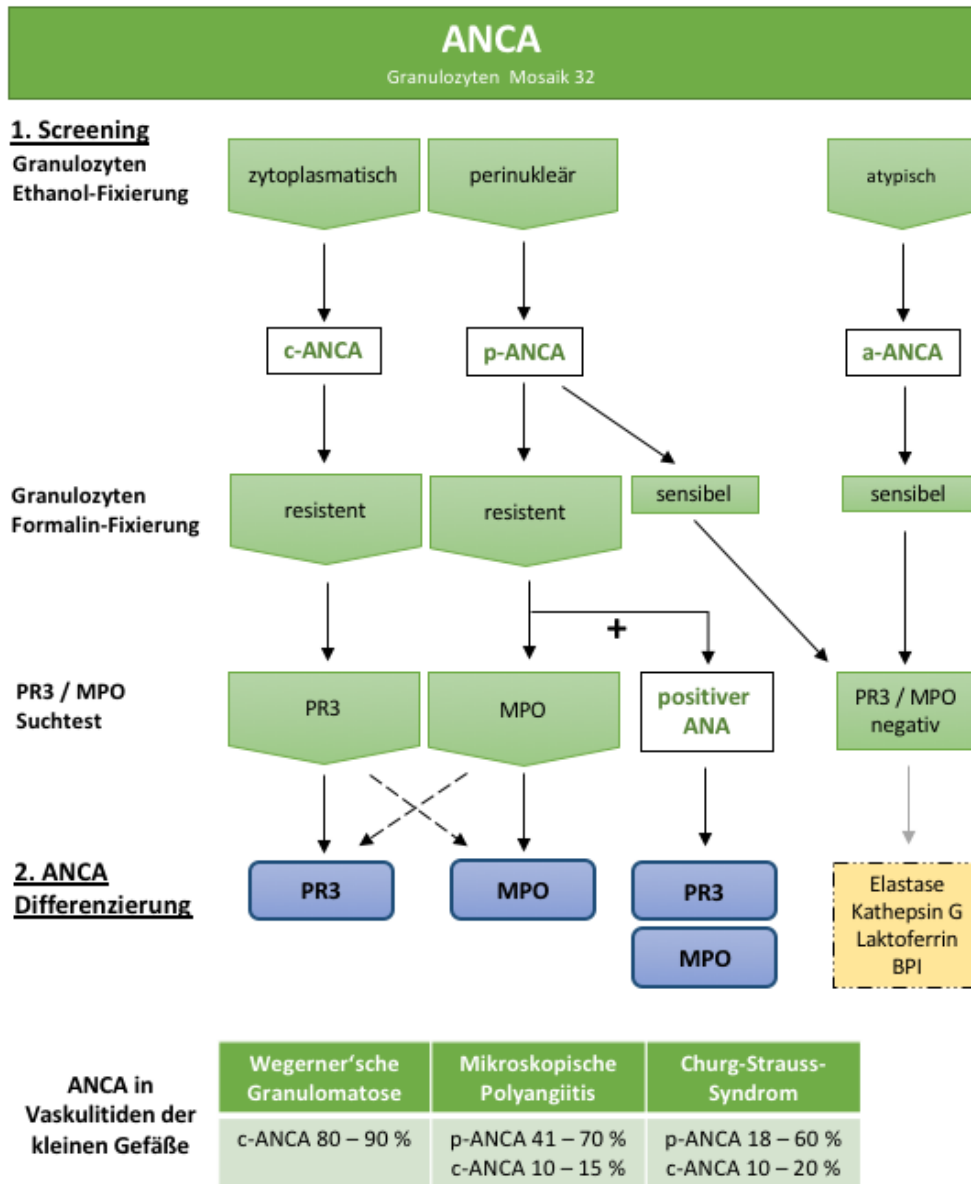


Abbildung 2: Modell der ANCA-Diagnostik bei Verdacht auf Vaskulitis.

grün = IFT, blau = ELiA, gelb = Fremdversand von speziellen Anfragen Blot, IFT, AAK

Fragen?

Ihr Kontakt zu uns:
Telefonkontakt: +49.89.895578-0
E-Mail: info@medizinische-genetik.de

Autoren:
Dr. rer. nat. Isabelle Hodak
Dr. med. Manfred Wick

