

Klassifikation und Diagnostik der Vaskulitiden

M. Sigl, K. Amendt

Gefäßzentrum Oberrhein/Angiologie, Diakonissenkrankenhaus Mannheim



Martin Sigl



Klaus Amendt

Zusammenfassung

Für die heterogene Erkrankungsgruppe der Vaskulitiden wurde 2012 im Rahmen der Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) die 1994 geschaffene Einteilung überarbeitet, erweitert und die Nomenklatur vereinheitlicht. Evidenzbasierte, validierte Kriterien zur primären Diagnose der Vaskulitiden existieren derzeit nicht, die Entwicklung derselben ist Ziel der internationalen Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis Study (DCVAS).

Schlüsselwörter: Vaskulitis, Chapel Hill Consensus Conference, Diagnostic and Classification Criteria for Primary Systemic Vasculitis Study

Summary

For the heterogeneous group of vasculitis in 2012 the Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) revised and expanded the nomenclature of 1994 in the purpose of standardisation. Today, evidence-based criteria for primary diagnosis of vasculitis do not exist. The international Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis Study (DCVAS) aims to develop such criteria.

Keywords: vasculitis, Chapel Hill Consensus Conference, Diagnostic and Classification Criteria for Primary Systemic Vasculitis Study

Résumé

Pour le groupe hétérogène des vascularites, la classification établie en 1994 fut révisée et élargie et la nomenclature unifiée dans le cadre de la conférence de consensus de Chapell Hill (CHCL). Des critères pour le diagnostic des vascularites basés sur l'évidence et validés n'existent pas à l'heure actuelle, le développement de ceux-ci est le but de l'étude internationale de diagnostic et classification des critères de vascularite (DCVAS).

Mots clés: vascularite, conférence de consensus de Chapel Hill, critères de diagnostic et de classification dans l'étude de la vascularite systémique primaire.

▲ Einleitung

Der Begriff Vaskulitis fasst eine Gruppe von Erkrankungen der Arterien, Venen und Kapillaren zusammen, deren gemeinsames Merkmal die Entzündung der Gefäßwand ist. Gefäße unterschiedlichen Kalibers und verschiedener Lokalisation können dabei isoliert oder in Kombination befallen sein. Für die heterogene Erkrankungsgruppe der Vaskulitiden wurde 2012 im Rahmen der **Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)** die Nomenklatur vereinheitlicht (Tab. 1) (8). Die Einteilung leitet sich im Wesentlichen von pathogenetischen (z.B. antikörperassoziiert, immunkomplexvermittelt, infekassoziert usw.) und (histo-) pathologischen (z.B. Gefäßgröße, Beschreibung des entzündlichen Infiltrats usw.) Erkenntnissen ab. Ein Ersatz für die 1990 geschaffenen und immer noch gültigen ACR-Kriterien (2), bei denen klinischen Merkmalen ein wesentlicher Stellenwert zukommt, ist sie nicht. Diagnostischer

Goldstandard ist nach wie vor der histopathologische Nachweis der Gefäßwandentzündung. Evidenzbasierte validierte Kriterien zur primären Diagnose von Vaskulitiden existieren bislang nicht, die Entwicklung derselben ist Ziel der aktuellen internationalen American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) Diagnostic and Classification Criteria for Primary Systemic Vasculitis Study (DCVAS, NCT01066208). Im Rahmen der Studie wurden bislang circa 5000 Patienten erfasst, die Rekrutierungsphase wurde bis Ende 2017 verlängert.

(Differenzial-) Diagnose einer Vaskulitis

Die den Vaskulitiden zugrunde liegenden Pathomechanismen sind nur bruchstückhaft bekannt, mögliche Folgen der Entzündungsreaktion am Blutgefäß sind vielfältig und reichen von atheromatösen Veränderungen und Gefäß-

wandulzeration, Thrombosierung und Thrombembolie, Gefäßwanddestruktion (Aneurysma, Pseudoaneurysma, Dissektion) bis zu okkludierendem Remodeling (Stenose, Verschluss), erhöhter Gefäßpermeabilität und Blutungen usw. Die klinische Symptomatik ist Ausdruck der lokalen oder systemischen Entzündung bzw. Folge der Schädigung des entsprechend betroffenen Organs. Systemische Vaskulitiden sind damit wichtige Differenzialdiagnosen bei Vorliegen klinischer bzw. laborchemischer Zeichen einer systemischen Entzündung (wie z.B. fever of unknown origin), ggf. in Kombination mit einer Vielzahl möglicher Organbeteiligungen, von zentral- und peripher-neurologischer Affektion, einer möglichen Beteiligung diverser innerer Organe (gastrointestinale, renale Ischämie, Nierenfunktionsstörungen) bis zur Manifestation an den Extremitäten (arterielle, venöse, Hautveränderungen wie Purpura, Ulzera, Livedo, neurologische Befunde wie Mononeuritis multiplex usw.).

Vaskulitiden sind damit wichtige Differenzialdiagnosen häufiger vaskulärer Erkrankungen. Aufgrund der Vielfältigkeit der Erkrankungsmanifestation können im Folgenden nur wenige Beispiele genannt werden.

Unter den **Großgefäßvaskulitiden** ist die **Riesenzellarteriitis** aufgrund des häufigen Befalls extrakranieller Arterien eine der wichtigsten Differenzialdiagnosen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit mit ebenfalls altersabhängig steigender Prävalenz und z.B. bei Patienten mit einer Schaufenster-Erkrankung in Erwägung zu ziehen (10) (Abb. 1).

Bei gastrointestinaler, renaler und koronarer Makroangiopathie sollte vor allem bei Patienten in mittlerem Lebensalter an die seltene **Polyarteriitis nodosa** als **Vaskulitis mittelgroßer Gefäße** gedacht werden, welche unbehandelt eine schlechte Prognose aufweist. Als Ausschlusskriterien wurden von der CHCC die Glomerulonephritis, die Affektion von Arteriolen, Kapillaren und Venolen und der Nachweis von antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) formuliert. Bei Verdacht muss aufgrund der häufigen Assoziation eine Hepatitis B-Virus-Infektion gesucht werden.

In den europäischen Ländern ist im Rahmen der aktuellen Immigration mit einer deutlichen Zunahme des im östlichen Mittelmeerraum sowie im Nahen und Fernen Osten endemischen Morbus Behçet zu rechnen. Zu den häufigsten vaskulären Manifestationen zählen die Thrombophlebitis, die venöse Thrombembolie sowie okkludierende

und aneurysmatische Veränderungen der großen Arterien inklusive Pulmonalarterie. Aufgrund der ebenso auftretenden vaskulitischen Veränderungen kleiner Gefäße mit z.B. Haut- und Augenmanifestationen wird der M. Behçet zu den **Vaskulitiden variabler Gefäßgröße** gezählt. Liegen bei eher jüngeren Patienten mit entsprechendem ethnischen Hintergrund derartige Veränderungen vor, muss aus gefäßmedizinischer Sicht insbesondere nach oralen und genitalen Apthen gefragt werden, da diese unter den vielfältigen Symptomen des M. Behçet bei einer überwiegenden

Mehrzahl der Patienten vorkommen und einen hohen diagnostischen Stellenwert besitzen (5). Mit dem Pathergie-Test steht ein einfaches klinisches Nachweisverfahren eines M. Behçet zur Verfügung. Hierbei wird – ähnlich wie beim Prick-Test – an der Innenseite des Unterarms mit einer 20G-Kanüle eingestochen, einmal mit und einmal ohne Injektion von 1 ml Kochsalz intradermal. Bildet sich eine typische Papulopustel mit entzündlichem Randsaum ist der Test positiv, was die Diagnose wesentlich untermauert (6). Ein negatives Ergebnis schließt einen M. Behçet aufgrund der eingeschränkten Sensitivität nicht aus.

Wird die Verdachtsdiagnose einer Vaskulitis gestellt, so ist es zunächst erforderlich, ein individuelles

diagnostisches Konzept zu entwerfen. Ein standardmäßiges „Vaskulitis-Screening“ ist sinnlos aufgrund der Diversität im Erkrankungsspektrum. Hier ist die Expertise des Kliniklers mit Vaskulitis-Erfahrung gefragt, um einerseits unnötige Kosten durch teure, ungezielte Diagnostik zu vermeiden, andererseits durch die korrekte Interpretation der Untersuchungsergebnisse Fehldiagnosen bei unspezifischen Befunden mit resultierend falschem Therapieansatz zu verhindern. Dabei wird die klinische Einschätzung des jeweiligen Krankheitsbildes auf Basis der aktuellen Literatur mit epidemiologischen Daten, patientenabhängigen Faktoren (Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen), der vermuteten Gefäßbeteiligung (große, mittelgroße, kleine Gefäße) und der möglichen Organbeteiligung (Einzelorgan-Vaskulitis, systemische Vaskulitis) abgeglichen. Die betroffene Gefäßgröße und -region kann auf einen Vaskulitis-Typ hinweisen, bedingt durch Überlappungen zwischen den verschiedenen Erkrankungen stellt sie jedoch kein alleiniges Kriterium für die Diagnose dar. Zusätzlich sind andere Erkrankungen in Erwägung zu ziehen, welche eine Assoziation mit Vaskulitiden aufwei-

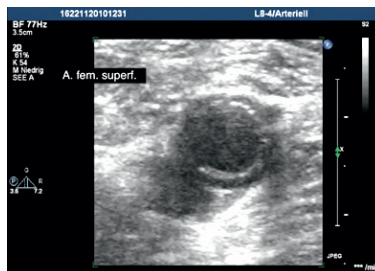


Abb. 1: Sonographisches Bild einer pathologisch veränderten Arteria femoralis superficialis einer 49-jährigen Patientin mit vaskulitischem Befall der Extremitätenarterien im Rahmen einer Riesenzellarteriitis: Querschnitt mit konzentrischer Wandverdickung („Halo“-Zeichen bzw. Ummantelungsphänomen) bei gleichzeitig vorliegender intimaler Fibrose bzw. Sklerose.

| |
|---|
| 1 Vaskulitiden großer Gefäße (LVV) <ul style="list-style-type: none"> • Takayasu-Arteriitis (TAK) • Riesenzellarteriitis (GCA) |
| 2 Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße (MVV) <ul style="list-style-type: none"> • Polyarteriitis nodosa (PAN) • Kawasaki-Erkrankung (KD) |
| 3 Vaskulitiden kleiner Gefäße (SVV) <ul style="list-style-type: none"> • ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) <ul style="list-style-type: none"> ○ mikroskopische Polyangiitis (MPA) ○ Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) – früher: Morbus Wegener ○ eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) – früher: Churg-Strauss-Syndrom • Immunkomplex-Vaskulitiden <ul style="list-style-type: none"> ○ Anti-GBM (Glomeruläre Basalmembran-Antikörper)-Erkrankung ○ kryoglobulinämische Vaskulitis (CV) ○ IgA-Vaskulitis (IgAV) – früher: Purpura Schönlein-Henoch ○ hypokomplementämische urtikarielle Vaskulitis (HUV) |
| 4 Vaskulitiden variabler Gefäßgröße (VVV) <ul style="list-style-type: none"> • Behçet-Erkrankung (BD) • Cogan-Syndrom (CS) |
| 5 Einzel-Organvaskulitis (SOV) <ul style="list-style-type: none"> • kutane leukozytoklastische Angiitis • primäre ZNS-Vaskulitis • isolierte Aortitis • andere |
| 6 Vaskulitiden bei Systemerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Lupus-Vaskulitis • rheumatoide Vaskulitis • Sarkoidose-Vaskulitis • andere |
| 7 Vaskulitis mit wahrscheinlicher Ätiologie <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis-C-Virus assoziierte kryoglobulinämische Vaskulitis • Hepatitis-B-Virus assoziierte Vaskulitis • Syphilis assoziierte Aortitis • medikamentenassoziierte Immunkomplex-Vaskulitis • medikamentenassoziierte ANCA-assoziierte Vaskulitis • tumorassoziierte Vaskulitis • andere |

Tab. 1: Chapel-Hill-Nomenklatur von 2012 mit englischen Abkürzungen (mod. nach (8))

sen, so z.B. die mit der Riesenzellarteriitis assoziierte Polymyalgia rheumatica. Zur Verhinderung von katastrophalen Verläufen bei Fehleinschätzungen ist gerade bei den Vaskulitiden oftmals die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit in der Diagnostik und Therapie von Vaskulitiden erfahrenen Spezialisten (z.B. Angiologe, Rheumatologe, Nephrologe) unabdingbar.

Bildgebung bei Vaskulitiden mit Befall großer und mittelgroßer Gefäße

Mit der (heute weit verbreiteten) hochauflösenden Farbduplexsonographie steht eine Untersuchungsmethode zur Verfügung, mit welcher die großen und mittelgroßen Arterien kostengünstig und sensitiv dargestellt werden können. Die sonographische Zugänglichkeit des Gefäßes und eine entsprechende Expertise des Untersuchers vorausgesetzt, können auf das Vorliegen einer Vaskulitis hinweisende Veränderungen erfasst und von anderen Gefäßpathologien, wie z.B. einer Arteriosklerose, abgegrenzt werden. Eine konzentrische Wandverdickung (Media/Aventitia) um ein arterielles Lumen bei erhaltener Intima, das sogenannte „Halo“- oder „Makkaroni“-Zeichen, kann als typischer Befund einer Vaskulitis angesehen werden (9). Die Farbduplexsonographie kann hier sowohl als diagnostisches Werkzeug als auch als Methode zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden.

Nicht-invasive Untersuchungsmethoden haben die invasive Angiographie als früheren diagnostischen Goldstandard der Vaskulitiden großer und mittelgroßer Gefäße weitgehend verdrängt. Mit den nachfolgend genannten Bildgebungsmodalitäten stehen verschiedene Optionen der Darstellung von Gefäßwänden sowie intraluminaler und perivaskulärer Folgezustände zur Verfügung, vor allem auch für Lokalisationen, die der Sonographie nicht zugänglich sind. Für eine sensitive Erfassung von Vaskulitiden ist hierbei der Einsatz spezifischer Untersuchungsprotokolle erforderlich.

Mithilfe der Magnetresonanztomographie (MRA) können durch die Kombination von T1- und T2-gewichteten Sequenzen mit der intravenösen Verabreichung von Gadolinium-Kontrastmittel zum einen anhand der Verdickung und ödematösen Schwellung Zeichen der Entzündung und/oder Hypervaskularisierung von Gefäßwänden in Abgrenzung zum umgebenden Weichteilgewebe dargestellt werden (3), zum anderen über die der arteriellen Kontrastmittelpase nachfolgende späte Kontrastmittelanreicherung die Gefäßwand weiter charakterisiert werden. Es soll darauf hingewiesen werden, dass letztere – ähnlich wie am Myokard – vermutlich nicht spezifisch für das Vorliegen einer aktiven Inflammation ist. Zwar konnte eine Korrelation zwischen der Signalintensität der Gadolinium-Aufnahme und serologischer Entzündungsmarker bei aktiver Vaskulitis gezeigt werden, doch wurde

auch festgestellt, dass atherosklerotische Plaques ebenfalls eine Kontrastverstärkung aufweisen (11).

Mit der **computertomographischen Angiographie (CTA)** steht ein weiteres verbreitetes Schnittbildverfahren zur Darstellung vaskulärer und perivaskulärer Strukturen zur Verfügung. Die Anwendung eines geeigneten 3-Phasen-Protokolls vorausgesetzt, kommt die z.B. frühe Form der Takayasu-Arteriitis in Form einer arteriellen Gefäßwandverdickung mit Doppelringstruktur in der Spätaufnahme zur Darstellung (4). Während die MRA exzellent in der Lage ist, Weichteilgewebe voneinander abzugrenzen, werden Kalzifikationen besser durch die CTA erfasst.

Die **Positronen-Emissions-Tomographie mit 18F-Fluorodesoxyglukose in Kombination mit der Computertomographie (18F-FDG-PET/CT)** als etablierte, nuklearmedizinische Bildgebungsmodalität wurde in den letzten Jahren für diverse entzündliche Erkrankungen validiert. Das Prinzip besteht in einer verstärkten Glukoseaufnahme in Körperregionen mit hoher metabolischer Aktivität, wobei im Falle einer Vaskulitis größerer Gefäße eine Akkumulation von radioaktiv markiertem 18F-FDG in der Gefäßwand und damit die inflammatorische Aktivität derselben visualisiert wird. Die Kombination der PET mit der Computertomographie (18F-FDG-PET/CT) ermöglicht die anatomische Lokalisation der metabolisch aktiven Gewebe bei hoher räumlicher Auflösung. Bei adäquater Vorbereitung des Patienten (z.B. Blutzucker <150 mg/dl) kann mit dieser Methode etwa bei Vergleich mit der Aufnahmeintensität der Leber eine semiquantitative Aktivitätsbestimmung der Gefäßwand-Inflammation erreicht werden (1). Limitiert wird diese Messung gerade auch bei älteren Patienten durch altersabhängige Gefäßwandveränderungen einschließlich der Aktivität atherosklerotischer Plaques, welche es von vaskulitischen Läsionen abzugrenzen gilt (12). Generell ist die Sensitivität und Spezifität der Methode abhängig von Größe und Lokalisation der vaskulitisch veränderten Arterie und z.B. an den Arterien der unteren Extremitäten im Verhältnis zu supraaortalen Gefäßen als geringer einzustufen (7).

Eine Hauptlimitation sämtlicher Bildgebungsverfahren ist darin zu sehen, dass eine histopathologisch bestätigende Biopsie – Goldstandard der Vaskulitis-Diagnose – nur in den seltensten Fällen vorliegt und die Erkrankungsaktivität von Vaskulitiden teilweise schwierig zu erfassen ist.

Labordiagnostik bei Vaskulitiden

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Vaskulitis sind Laboranalysen und organspezifische Untersuchungen individuell auf jeden einzelnen Patienten abzustimmen. Es ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit unter Führung eines in der Diagnostik und Therapie von Vaskulitiden erfahrenen Mediziners, welche neben allgemeiner Labor-

diagnostik den gezielten Einsatz organspezifischer Untersuchungen sicherstellt und die langfristige Weiterbehandlung unter Nutzung moderner Therapiekonzepte gewährleistet.

Die Labordiagnostik umfasst mindestens ein Infekt- und Organscreening (Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein, Nierenretentionsparameter und errechnete GFR, Muskelenzyme, Transaminasen) sowie eine Urinanalyse (Proteinurie, Hämaturie) inklusive einer Urinsedimentuntersuchung (Akanthozyten, Zylindrurie), welche bei Verdacht auf eine systemische Kleingefäß-Vaskulitis ggf. mehrfach durchzuführen ist, um Hinweise auf eine Glomerulonephritis nicht zu übersehen. Bei den Kleingefäß-Vaskulitiden werden nach CHCC im Wesentlichen die ANCA-assoziierten (pauci-immunen) Vaskulitiden von den Immunkomplex-Vaskulitiden unterschieden. Organ- und häufig auch typische Hautmanifestationen führen zur entsprechenden Verdachtsdiagnose. Je nach Verdachtsdiagnose sind immunserologische Untersuchungen zu ergänzen (ANA/ENA, Rheumafaktor, Anti-CCP-Antikörper bei Verdacht auf eine Kollagenose- oder RA-assoziierte Vaskulitis, ANCA-Screening bei Verdacht auf eine ANCA-assoziierte Vaskulitis, Serum-IgG4) bzw. ein Screening auf spezifische Infektionskrankheiten (Hepatitis-B- und -C-Serologie, HIV-Test).

Fazit

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Vaskulitis kommt aufgrund des breiten Erkrankungsspektrums der Expertise des Klinikers eine entscheidende Rolle zu, um eine sinnvolle Diagnostik und Therapie durchzuführen. Die Vaskulitiden werden derzeit nach der 2012 im Rahmen der Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) geschaffenen Einteilung klassifiziert, die entsprechende Nomenklatur sollte im Sinne der Vereinheitlichung verwendet werden. Eine aktuelle internationale Studie (Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis Study, DCVAS) hat die Entwicklung validierter Kriterien zur **primären** Diagnose der Vaskulitiden zum Ziel.

Literatur

1. Besson FL, Parienti JJ, Bienvenu B et al. Diagnostic performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(9):1764-1772.
2. Bloch DA, Michel BA, Hunder GG et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. *Arthritis Rheum* 1990;33:068- 1073.
3. Choe YH, Kim DK, Koh EM, et al. Takayasu arteritis: diagnosis with MR imaging and MR angiography in acute and chronic active stages. *J Magn Reson Imaging* 1999;10(5):751-757.

4. Chung JW, Kim HC, Choi YH, et al. Patterns of aortic involvement in Takayasu arteritis and its clinical implications: evaluation with spiral computed tomography angiography. *J Vasc Surg* 2007;45(5):906-914.
5. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT et al. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(3):338-347.
6. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Chams-Davatchi C et al.: Impact of the positive pathergy test on the performance of classification/diagnosis criteria for Behçet's disease. *Mod Rheumatol* 2013;23(1):125-132.
7. Förster S, Tato F, Weiss M, et al.: Patterns of extracranial involvement in newly diagnosed giant cell arteritis assessed by physical examination, colour coded duplex sonography and FDG-PET. *Vasa* 2011; 40(3):219-27.
8. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):1-11.
9. Maeda H, Handa N, Matsumoto M et al. Carotid lesions detected by B-mode ultrasonography in Takayasu's arteritis: "macaroni sign" as an indicator of disease. *Ultrasound Med Biol* 1991;17:695-701.
10. Sigl M, Hsu E, Scheffel H et al. Lower extremity vasculitis in giant cell arteritis: important differential diagnosis in patients with lower limb claudication. *Vasa* 2014; 43(5):326-336.
11. Wasserman BA. Advanced contrast-enhanced MRI for looking beyond the lumen to predict stroke: building a risk profile for carotid plaque. *Stroke* 2010;41(10 Suppl):S12-16.
12. Yun M, Yeh D, Araujo LI et al. F-18 FDG uptake in the large arteries: a new observation. *Clin Nucl Med* 2001; 26(4):314-319.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Martin Sigl
 Gefäßzentrum Oberrhein (Mannheim-Speyer)
 Innere Medizin 1 (Angiologie, Kardiologie,
 Diabetesfolgeerkrankungen)
 Diakonissenkrankenhaus Mannheim
 Speyerer Str. 91-93
 68163 Mannheim
 E-Mail: martin.sigl@diakonissen.de