

Tab. 37-4 Anti-Neutrophilenzytoplasma-Antikörper (ANCA) (modifiziert nach Cox et al. 2010)

Antigen	ANCA-Typ	Assoziierte Erkrankungen	
		Vaskulitiden	Andere Erkrankungen (Auswahl)
Proteinase-3	c-ANCA	WG, CSS, MPA	GN
Myeloperoxidase	p-ANCA	WG, CSS, MPA, arzneimittelinduzierte systemische Vaskulitis	GN, SLE
BPI (= CAP 57)	c-ANCA	systemische Vaskulitis	SLE, CED, PSC, CF
Lactoferrin	p-ANCA oder a-ANCA	Livedo reticularis, systemische Vaskulitis, (auch arzneimittelinduziert)	rheumatoide Arthritis, SLE, CED
Humane Leukozyten-Elastase	p-ANCA	WG, arzneimittelinduzierte systemische Vaskulitis	HIV-Infektion
Humanes Lysozym-assoziiertes Membranprotein 2 (h-lamp2)	p-ANCA		GN, Pyoderma gangraenosum

CED = chronisch entzündliche Darmerkrankung; CF = zystische Fibrose; CSS = Churg-Strauss-Syndrom; GN = Glomerulonephritis; MPA = mikroskopische Polyangiitis; PSC = primär sklerosierende Cholangitis; SLE = systemischer Lupus erythematodes; WG = Wegener-Granulomatose

spezifisch gegen PR3 (Proteinase 3, eine Serin-Protease) gerichtet und spezifisch für die Wegener-Granulomatose oder systemische Vaskulitiden. Die wichtigsten p-ANCA sind gegen die Myeloperoxidase (MPO) gerichtet; viele andere p-ANCA-Antikörper sind jedoch unspezifisch und zeigen keine Korrelation zur Krankheitsaktivität. Die Bestimmung der Spezifität von p- oder c-ANCA mittels ELISA oder indirekter Immunfluoreszenz ist daher sehr wichtig. Insbesondere Anti-PR3- und Anti-MPO-Antikörper sind pathogenetisch bedeutsam; ihre Titer spiegeln die Krankheitsaktivität der Wegener-Granulomatose, z. B. bei der Vorhersage eines Rezidivs, wider. ANCA aktivieren die Neutrophilen und stimulieren damit die Freisetzung reaktiver Sauerstoffverbindungen (z. B. NO, Singulett-O₂), von Zytokinen (IL-1, IL-8) und proteolytischen Enzymen. Durch die vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen bleiben Neutrophile an der Gefäßwand kleben, um anschließend vermehrt ins Gewebe zu wandern, das durch die Freisetzung der genannten Verbindungen geschädigt wird (Kluger 2004).

Entzündungen der mittelgroßen Gefäße

Polyarteriitis nodosa (PAN)

Synonyme: Periarteriitis nodosa, Childhood-PAN (cPAN)

■ **Definition und Vorkommen:** Der PAN liegt eine transmurale Entzündung der mittelgroßen und kleinen Arterien zugrunde, die zu Aneurysmabildung,

ischämischen Infarkten und Blutungen in verschiedenen Organen führen kann. Die Gesamtinzidenz liegt bei 4,6 bis 9 : 1 Million; in Populationen, in denen Hepatitis B endemisch ist, steigt die Inzidenz bis auf 77 : 1 Million (McMahon et al. 1989). Bei Kindern ist die Erkrankung selten.

■ **Ätiologie und Pathogenese:** In den Gefäßwänden lagern sich IgM-Immunkomplexe ab. Dadurch kommt es zu einer konsekutiven Komplementaktivierung und Rekrutierung von CD8-positiven T-Zellen sowie Makrophagen. Bei Kindern ist ein Zusammenhang mit vorangehenden Streptokokken-Infektionen häufiger als eine abgelaufene Hepatitis B. Gelegentlich wurde über Assoziationen mit Hepatitis C, Parvovirus B19, VZV und HIV berichtet, ferner mit Leukämien, SLE und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

■ **Klinisches Bild:** Die klassische PAN manifestiert sich mit Fieber (65 %), Abgeschlagenheit, Muskel- und Gelenkschmerzen (81 %) (Tizard und Dillon 2006). Kutane Symptome treten in 81 % auf; sie umfassen Livedo reticularis (Abb. 37-2), subkutane Knoten (insbesondere im Bereich der unteren Extremitäten, gefäßnah), makulopapulöse Purpura und/oder periphere Gangrän und Nekrosen (Abb. 37-3). Die schweren Formen der PAN sind durch Ischämiefolgen an Niere (Bluthochdruck, Nierenversagen), Herz und Gefäßen (Angina, Herzinfarkt, Aneurysmen) und Darm (Bauchschmerzen, Blutung, Perforation und Infarzierung) gekennzeichnet. Begleitend können eine Mononeuritis multiplex auftreten sowie eine Orchitis.

Folgende Unterformen der PAN werden unterschieden:

- Der Verlauf der *infantilen PAN*, die Kinder < zwei Jahren betrifft, ist durch eine schwerwiegende Mul-

tiorganerkrankung mit Herzinsuffizienz und Nierenversagen gekennzeichnet.

- Bei der *benignen kutanen PAN* treten bis auf eine gelegentliche periphere Neuropathie keine weiteren Organsymptome auf.

NB: Patienten mit Livedo reticularis müssen auf eine begleitende Vaskulitis untersucht werden (Tab. 37-2, 37-3). Knotige oder ulzerierende Läsionen sollten biopsiert werden.

■ Diagnostik: → Tabelle 37-3

- **Labor:** Pathognomonische Laborparameter gibt es nicht, auch wenn bei vielen Patienten Antikörper gegen p-ANCA (seltener c-ANCA) nachgewiesen werden können.
- **Biopsie, bildgebende Verfahren:** Diagnostisch entscheidend ist die Hautbiopsie, zusammen mit den klinischen Kriterien (Tab. 37-5). Bei organspezifischen Symptomen ist eine geeignete Bildgebung, ggf. eine Biopsie indiziert.
- **Histologie:** In der Gewebeprobe ist eine nichtgranulomatöse Entzündung der mittelgroßen und kleinen Arterien und Arteriolen, teils nekrotisierend, mit einem initial neutrophilenreichen, später mononukleärem Infiltrat zu sehen, die zu knotigen Schwellungen und Mikroaneurysmen der Gefäßwand führt.

■ **Differenzialdiagnosen:** Glomerulonephritis und Lungenbeteiligung sind typische Zeichen der mikroskopischen Polyangiitis. Die Abgrenzung zwischen cPAN und Kawasaki-Syndrom ist schwierig bis unmöglich.

■ **Prognose:** Die Prognose der benignen kutanen PAN ist gut, bei den übrigen Formen besteht bei schwerer renaler oder kardiovaskulärer Erkrankung ein hohes Letalitätsrisiko.

■ **Therapie:** systemische Steroide (initial 1–2 mg/kg KG/Tag, langsames Ausschleichen über Monate je nach Klinik); in schweren Fällen dreitägige Pulstherapie (30 mg Methylprednisolon/kg KG/Tag i. v.) in Kombination mit Azathioprin, Ciclosporin A oder in schwersten Fällen mit Cyclophosphamid. Begleitend Behandlung der Komplikationen (z.B. antihypertensive Therapie). Bei gleichzeitig vorliegender chronisch entzündlicher Darmerkrankung gutes Ansprechen auf Sulfapyridin. Patienten mit benigner kutaner PAN sprechen oftmals auf eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika an.

Kawasaki-Syndrom (KS)

Synonym: mukokutanen Lymphknotensyndrom

■ **Definition und Vorkommen:** Das KS ist eine akute, febrile systemische Vaskulitis des Kleinkindes- und Säuglingsalters. Etwa 20 % der unbehandelten Patien-

Tab. 37-5 EULAR-Kriterien der Polyarteriitis nodosa bei Kindern

Charakteristische Histopathologie oder typische angiographische Anomalien *plus* eines der folgenden Kriterien:

- **Hautbeteiligung:**
 - Livedo reticularis
 - schmerzhafte subkutane Knoten
 - oberflächliche oder tiefe Hautulzerationen
 - Nekrose/Gangrän
- **Myalgie:** Muskelschmerzen oder Berührungsempfindlichkeit
- **Hypertension:** systolischer und/oder diastolischer Druck > 95. Altersperzentile
- **periphere Neuropathie:**
 - sensorische periphere Neuropathie
 - motorische Mononeuritis multiplex
- **Nierenbeteiligung:**
 - Proteinurie > 0,3 g/24 Stunden
 - Hämaturie oder Erythrozyturie
 - eingeschränkte Nierenfunktion: GFR < 50 %

Sensitivität der Kriterien: 89 %, Spezifität 99 % (Ozen et al. 2010)

ten entwickeln Anomalien der Koronararterien (Stenosen, Thrombosen, Aneurysmen, Infarkt, plötzlicher Tod). Die Erkrankung ist damit die häufigste Ursache erworbener Herzerkrankungen bei Kindern. Die Erkrankung tritt weltweit auf. In den USA werden jährlich etwa 3 000, in Japan 5 000 bis 6 000 Fälle diagnostiziert; dort ist die Inzidenz kontinuierlich bis auf 1,5 : 1 000 gestiegen. KS ist keine neue Erkrankung; viele Fälle wurden früher als infantile Periarteriitis nodosa diagnostiziert. Der erste Peak der Erkrankung liegt zwischen neun und elf Monaten. 50 % der Patienten sind < zwei Jahre, 80 % < vier Jahre; nur selten sind ältere Kinder oder Adoleszenten betroffen, sodass eine protektive Immunität angenommen wird. Das Geschlechtsverhältnis männlich : weiblich ist 1,4 : 1.

■ **Ätiologie und Pathogenese:** Das KS führt zu einer Vaskulitis aller Blutgefäße, vorzugsweise der mittelgroßen Arterien und insbesondere der Koronararterien. Die Ursache der Erkrankung ist weiterhin unbekannt, aber das klinische Bild und epidemiologische Daten (junges Alter der Erkrankten, Epidemien mit wellenförmiger geografischer Ausdehnung, fieberhafter Krankheitsverlauf mit Exanthem) sprechen für einen infektiösen Ursprung. Kürzlich konnten virusartige zytoplasmatische Einschlusskörperchen aus Gewebeproben akut Erkrankter isoliert werden, deren Bedeutung allerdings noch ungeklärt ist (Rowley und Shulman 2010). Andererseits scheint die Kontagiosität sehr gering zu sein, sodass eine zusätzliche genetische Disposition wahrscheinlich ist. Folgende genetische Dis-



Abb. 37-4 Kawasaki-Syndrom. **a** Konjunktivale Injektion mit perilibraler Aussparung. **b** Hyperämie der Lippen (»Lacklippen«) mit Krustenbildung. **c** Enanthem: »Erdbeerzunge«. **d** Palmarerythem. **e** Morbilliformes Exan-

them. **f** In den Hautfalten betontes, konfluierendes Exanthem ähnlich einer Windeldermatitis. **g** Akral betonte, groblamelläre Abschuppung.

positionsfaktoren für das Kawasaki-Syndrom konnten identifiziert werden:

- Ein Polymorphismus des Gens für das »angiotensin converting enzyme« (*ACE*) geht mit einem erhöhten Risiko für das KS, aber nicht für koronare Aneurysmen einher (Wu et al. 2004).
- Polymorphismen des Inositol-1,4,5-triphosphat-3-Kinase-C- (*IKPKC*-)Gens (eines Negativregulators der T-Zell-Aktivierung) disponieren zu einer immunologischen Hyperreaktivität und einem erhöhten Risiko sowohl für ein KS selbst als auch für Koronaraneurysmen (Onouchi et al. 2008).
- Weitere Polymorphismen betreffen das Gen für den Chemokin-Rezeptor *CCR5* und für einige Matrix-Metalloproteinasen. Diese genetische Heterogenität spiegelt sich in der klinischen Variabilität des KS wider (Cox et al. 2010).

■ **Klinisches Bild:** → »Diagnostische Kriterien« (Tab. 37-6, S. 528). Das Krankheitsbild sollte bei allen Kleinkindern und älteren Säuglingen mit Fieber, Exanthem und bilateraler Konjunktivitis in Betracht gezogen werden. Die vielfältige klinische Symptomatik

erklärt sich durch die variable Beteiligung verschiedener Organsysteme:

- **Allgemeinsymptome:** Der Fieberbeginn ist meist abrupt, das Fieber persistiert bei $> 39^{\circ}\text{C}$ und spricht schlecht auf Antipyretika und nicht auf Antibiotika an. Die Kinder sind meist äußerst irritabel, einige lethargisch. Unbehandelt hält die Fieberphase zehn bis 14 Tage, in Einzelfällen bis zu vier Wochen an.
- **mukokutane Symptome:** Die Gefäßinjektion im Bereich der Bindehäute ist oft ausgeprägt (Abb. 37-4a), lässt aber charakteristischerweise den Limbus frei. Die Lippen sind deutlich gerötet, manchmal zeigen sie Fissuren oder Krustenauflagerungen (Abb. 37-4b). Auch die Rachenschleimhaut ist oftmals gerötet, die Zunge ähnlich gekörnt wie beim Scharlach (im Sinne einer »Erdbeerzunge«; Abb. 37-4c). Akrale Veränderungen umfassen ein oftmals schmerzhaftes, diffuses Ödem von Händen und Füßen (ohne Dellenbildung) und ein charakteristisches Erythem im Palmar- (Abb. 37-4d) und/oder Plantarbereich. Zwar tritt bei nahezu allen Kindern mit KS im Verlauf ein als »polymorph« beschriebenes Exanthem auf, dessen Art und Ausprä-

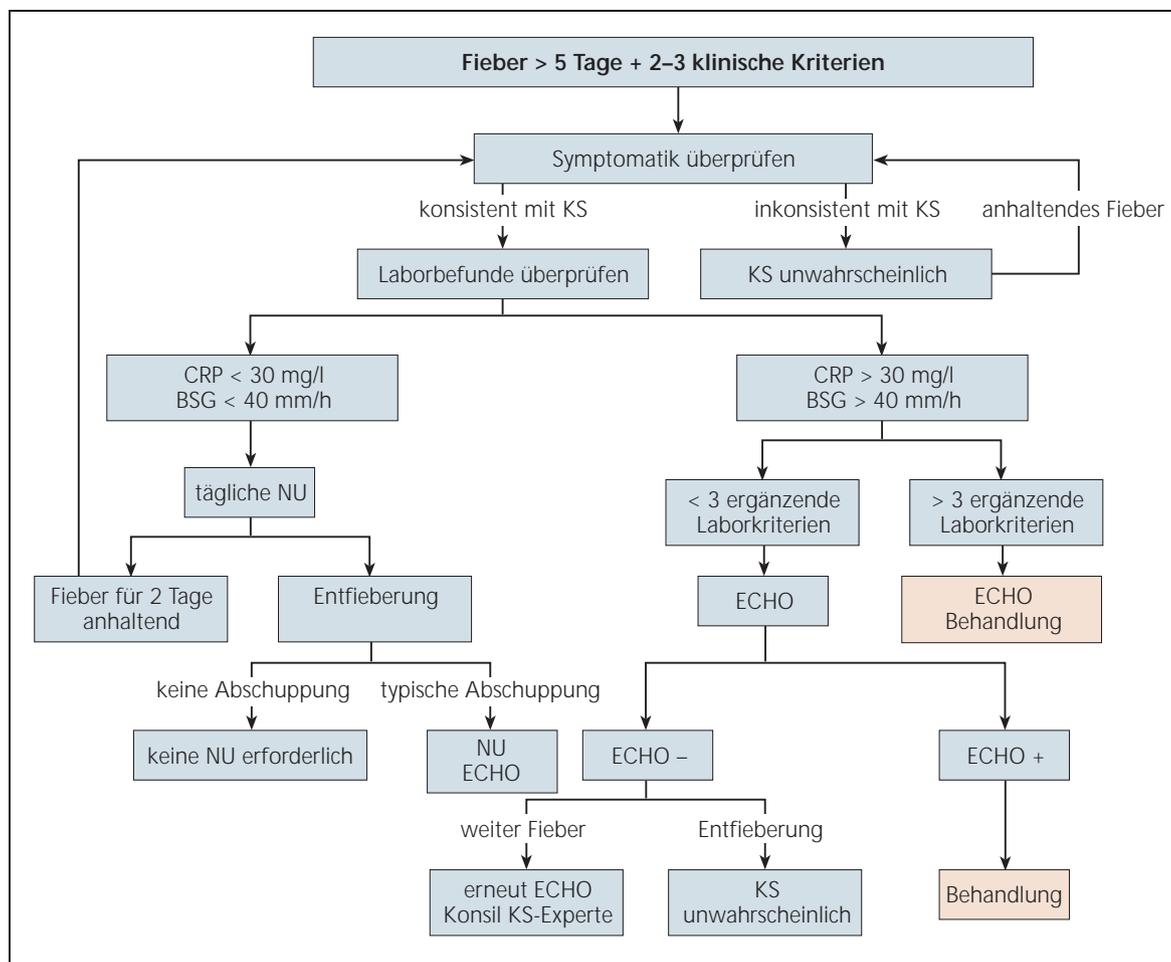


Abb. 37-5 Vorgehen bei Verdacht auf Kawasaki-Syndrom (KS) (modifiziert nach Newburger et al. 2004). »Positive« Echokardiographie bedeutet hier, dass mindestens eine Bedingung erfüllt ist: Nachweis eines Aneurysmas; z-score $\geq 2,5$; ≥ 3 andere Kriterien erfüllt: perivaskuläre Aufhellung, verminderte linksventrikuläre Funktion, Mitralregurgitation, Perikarderguss, z-score 2–2.5. Bei positiver Echokardiographie sollte die Behandlung innerhalb von

zehn Tagen nach Fieberbeginn begonnen werden, bei Kindern mit anhaltender klinischer Symptomatik oder positiven Entzündungszeichen (CRP, BSG) auch danach. Die Abschuppung beginnt subungual im Bereich der Finger, anschließend der Zehen. BSG = Blutsenkungsreaktion; CRP = C-reaktives Protein; ECHO = Echokardiographie; NU = Nachuntersuchung.

ungsgrad ist allerdings sehr variabel: Es reicht von einem feinmakulären oder diskreten makulopapulösen Exanthem wie bei Scharlach bis zu einem disseminierten morbilliformen Exanthem aus teils zu großflächigen Erythemen konfluierenden Maculae (Abb. 37-4e); auch urtikarielle, pustulöse oder Varianten mit psoriasiformen Plaques kommen vor. Typisch ist die Betonung der Hautfalten, insbesondere der Leisten, was bei Säuglingen mit einer Windel dermatitis verwechselt werden kann (Abb. 37-4f). Dort und im Bereich der Akren tritt als erstes die großlamelläre Schuppung auf (Abb. 37-4g), die das Abklingen der akuten Krankheitsphase einläutet.

- **zervikale Lymphknotenvergrößerungen:** Diese werden nur bei 50 bis 70 % der Patienten beobachtet.

- **kardiovaskuläre Symptome:** Myokarditis (bei 50 %), verminderte ventrikuläre Auswurfleistung, Perikarditis mit kleinem Perikarderguss, Koronararterien-Aneurysma (bei 25 % in der 2./3. Woche), -Thrombose oder -Stenose, selten Aneurysmen anderer Arterien
- **gastrointestinale Symptome:** milde Hepatitis, Diarrhoe, Gallenblasenhydrops
- **Gelenke:** Arthritis der Hand- und Sprunggelenke, von Knie und Hüfte entweder in der ersten oder der zweiten bzw. dritten Woche, nicht selten über einige Wochen persistierend