



Die Bestimmung von Autoantikörpern hat sich zu einem wesentlichen Bestandteil in der Diagnostik, Differentialdiagnostik und Prognostik von Autoimmunerkrankungen entwickelt. Die häufig differenter Ergebnisse von Studien zur Evaluierung der Relevanz von Autoantikörpern, die Entdeckung neuer, potentiell klinisch relevanter Autoantikörper sowie das breite Spektrum an klinischen Manifestationen systemischer Autoimmunerkrankungen machen es für Ärzte in Klinik, Niederlassung und Labor immer schwerer überschaubar, welche Autoantikörper bei welcher Symptomatik zu bestimmen sind. Dieses Buch ist daher als Nachschlagewerk für alle Ärzte gedacht, die in ihrer Tätigkeit mit systemischen Autoimmunerkrankungen konfrontiert werden: von den Haus- und Allgemeinärzten, welche häufig als Erste Patienten mit frühen und z.T. auch uncharakteristischen Symptomen zu sehen bekommen, bis hin zu den Spezialisten der Inneren Medizin, der Pädiatrie, der Dermatologie, der Neurologie, der Labormedizin und anderer Disziplinen.

Die Klassifikations- oder Diagnosekriterien für Autoimmunerkrankungen sowie die Bewertung von Autoantikörperspezifitäten hinsichtlich klinischer Relevanz unterliegen einem ständigen Wandel durch Optimierung der Nachweismethodik, durch neue Evaluierungsstudien und neue Forschungsergebnisse. So wurden in der nun 3. Auflage die überarbeiteten Klassifikationskriterien des Anti-Phospholipid-Syndroms neben weiteren Aktualisierungen eingearbeitet. Auch wurden neue Erkenntnisse zur pathogenetischen Wirksamkeit von Autoantikörpern (M3mAChR-, Scl-70-, Protein S-Antikörper) berücksichtigt und neue krankheitsrelevante Autoantikörper beschrieben (PDGF-Rezeptor-Antikörper).

Das Buch besteht aus zwei alphabetisch gegliederten Komplexen. Im ersten Komplex werden die Autoantikörper (Zielantigene, Nachweismethoden, klinische Relevanz, Indikationen der Autoantikörperbestimmung), im zweiten Komplex systemische Autoimmunerkrankungen sowie Symptome, welche auf derartige Erkrankungen hinweisen können, abgehandelt. Entsprechende Querverweise sollen ein leichtes und schnelles Nachschlagen ermöglichen.



Karsten Conrad, Werner Schößler, Falk Hiepe

Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen

Ein diagnostischer Leitfaden



Immundiagnostische Bibliothek
der Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik e.V.

Adressen der Autoren

Dr. med. Karsten Conrad
Institut für Immunologie
Medizinische Fakultät der TU Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
k_conrad@rcs.urz.tu-dresden.de

Prof. Dr. med. Falk Hiepe
Universitätsklinikum Charité
Med. Klinik und Poliklinik III
Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie
Schumannstraße 20/21
10117 Berlin
falk.hiepe@charite.de

Dr. rer. nat. habil. Werner Schöblier
Rathenaustraße 12
16341 Panketal
w.schoessler@web.de

Karsten Conrad, Werner Schöblier, Falk Hiepe

Autoantikörper bei systemischen
Autoimmunerkrankungen

Ein diagnostischer Leitfaden

3., überarbeitete Auflage



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

VORWORT ZUR 1. AUFLAGE

Die Bestimmung von Autoantikörpern ist ein wesentlicher Bestandteil in der Diagnostik von Autoimmunerkrankungen geworden. Durch die teilweise unterschiedlichen Ansichten zur Relevanz einzelner Autoantikörper, die ständige Verbesserung bestehender und die Einführung neuer Methoden des Autoantikörper-Nachweises sowie die Entdeckung neuer klinisch relevanter Autoantikörper ist es für den praktizierenden Arzt häufig schwer überschaubar, welche Autoantikörper bei welcher Symptomatik zu bestimmen sind. Andererseits kann die Bestimmung von Autoantikörpern eine wertvolle Hilfe in der frühzeitigen Diagnostik, in der Differentialdiagnostik, in der Beurteilung von Organmanifestationen sowie zum Monitoring der Krankheitsaktivität von Autoimmunerkrankungen sein und somit wesentlich zur Reduzierung der Kosten im Gesundheitswesen beitragen. Dieses Buch ist daher als Nachschlagewerk für alle Ärzte gedacht (unabhängig, ob im Krankenhaus oder niedergelassen), welche in ihrer Tätigkeit mit systemischen Autoimmunerkrankungen konfrontiert werden. Dies betrifft nahezu alle Fachrichtungen, von den Haus- und Allgemeinärzten, welche in der Regel als Erste Patienten mit Frühformen verschiedener Autoimmunerkrankungen zu sehen bekommen, bis zu den Spezialisten der Inneren Medizin (v.a. Rheumatologen), der Pädiatrie, der Dermatologie, der Neurologie und anderer Disziplinen. Da eine Standardisierung der Autoantikörper-Bestimmungen vergleichbar der von klinisch-chemischen Parametern nur schwer erreichbar ist, erfordert eine optimale Diagnostik eine engere Kooperation von behandelndem Arzt, untersuchendem Labor und Hersteller der Autoantikörpernachweis-Assays. Diese Notwendigkeit einer interdisziplinären Kooperation spiegelt sich auch in der Autorenschaft dieses Buches wider, so dass hier Erfahrungen aus der Sicht eines Klinikers, eines Immunologen und eines Herstellers von Immundiagnostika einfließen konnten.

VORWORT ZUR 2. AUFLAGE

Die rasche Entwicklung und der breitere Einsatz moderner Methoden zur Identifizierung und Charakterisierung von Autoantikörpern sowie die weitere Evaluierung bekannter Autoantikörper führten seit Erscheinen der 1. Auflage zu einem Erkenntniszuwachs, der eine teilweise Überarbeitung notwendig machte. Insbesondere die deutliche Verbesserung der Rheumaserologie durch Einführung der CCP-Antikörper erleichterte die Entscheidung, schon 4 Jahre nach Erstauflage diesen diagnostischen Leitfaden zu aktualisieren und zu vervollständigen. Auch der steigende Bedarf an einer möglichst kompakten und übersichtlichen Darstellung der Autoantikörperdiagnostik bei Systemerkrankungen sowie die von Anwendern der ersten Auflage gegebenen wertvollen Hinweise und Anregungen beschleunigten diesen Entscheidungsprozess. Den aufmerksamen und kritischen Lesern sei an dieser Stelle herzlich gedankt. Neben den als Diagnosemarker mehr oder weniger anerkannten Autoantikörperspezifitäten sind in der 2. Auflage auch weiterhin, im Hinblick auf historische und potentielle Entwicklungen, jene Autoantikörper aufgeführt, deren diagnostische Bedeutung nicht mehr relevant oder noch ungeklärt ist. Daneben werden auch Autoantikörper mit geringer diagnostischer, aber potentieller pathogenetischer Relevanz erfasst, so dass dieses Nachschlagewerk nicht nur für klinisch tätige Ärzte sondern auch für den auf dem Gebiet der Autoimmunologie forschenden Wissenschaftler hilfreich sein kann.

VORWORT ZUR 3. AUFLAGE

Kurz nach Drucklegung der 2. Auflage wurden modifizierte Klassifikationskriterien für das Anti-Phospholipid-Syndrom (APS) publiziert. Weiterhin wurden APS-typische Charakteristika, welche diagnostisch richtungweisend sein können, aber nicht in die aktualisierten Kriterien aufgenommen wurden, definiert. Diese Daten erschienen uns wichtig genug, um in Verbindung mit weiteren Aktualisierungen diesen Leitfaden auf den neuesten Stand zu bringen. Die Bewertung von Autoantikörperspezifitäten hinsichtlich klinischer Relevanz unterliegt einem ständigen Wandel durch Optimierung der Nachweismethodik (PR3-Antikörper) sowie der Evaluierungsstudien (Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Antikörper, Phospholipid-Antikörper). Auch wurden neue Erkenntnisse zur pathogenetischen Wirksamkeit von Autoantikörpern (M3mAchR-, Scl-70-, Protein S-Antikörper) gewonnen und neue krankheitsrelevante Autoantikörper beschrieben (PDGF-Rezeptor-Antikörper). So hoffen wir, dass diese aktualisierte Auflage wiederum rege Anwendung finden, aber auch zu neuen Studien in der Erforschung der Immunpathogenese sowie zur Optimierung der Immundiagnostik anregen wird.

INHALTSVERZEICHNIS

Vorwort zur 1. Auflage.....	1
Vorwort zur 2. Auflage.....	3
Vorwort zur 3. Auflage.....	5
Inhaltsverzeichnis	7
Erläuterungen zur Nutzung dieses Buches	17
Autoantikörper – Definition und Charakteristika	19
Autoantikörper in der Diagnostik von Autoimmunerkrankungen.....	20
Methodische Aspekte des Nachweises von Autoantikörpern.....	20
Klinische Relevanz von Autoantikörpern	23
TEIL 1	
Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen	27
Alanyl-tRNA-Synthetase (ARS)-Antikörper	27
Alpha-Enolase-Antikörper	27
Alpha-Fodrin-Antikörper	28
Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Antikörper	29
Annexin V-Antikörper	31
Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA).....	32
Antinukleäre Antikörper (ANA)	34
AsparaginyI-tRNA-Synthetase-Antikörper	36
Azurozidin-Antikörper	36
Beta-Fodrin-Antikörper.....	37
Beta-2-Glykoprotein I-Antikörper (β2-GPI-Antikörper)	38
BPI-Antikörper.....	40
C1q-Antikörper	41
CADM-140-Antikörper.....	43
Calpastatin-Antikörper	43
Calretikulin-Antikörper	44
cANCA	45
Cardiolipin-Antikörper (CL-Antikörper)	47
CCP-Antikörper	49
CENP-B-Antikörper.....	49
CENP-C-Antikörper.....	50
CENP-E-Antikörper.....	50
CENP-F-Antikörper.....	51
Centriol-Antikörper.....	52
Centromer-Antikörper.....	54
Centrophilin-Antikörper.....	56

Centrosom-Antikörper	56
Chromo-Antikörper.....	57
Citrullinierte Protein-/ Peptid-Antikörper	57
CLIP-170-Antikörper.....	60
Coilin-Antikörper	60
CRP-Antikörper	61
DEK-Antikörper.....	62
Doppelstrang-DNA- Antikörper (dsDNA-Antikörper)	62
EEA1-Antikörper	65
EF1A-Antikörper	66
Einzelstrang-DNA- Antikörper	66
EJ-Antikörper	67
Elastase-Antikörper.....	67
ENA-Antikörper.....	68
Endothelzell-Antikörper	68
EPCR-Antikörper	70
Fer-Antikörper	70
Ferritin-Antikörper.....	70
Fibrillarin-Antikörper.....	70
Fibrillin-1-Antikörper	72
Fibroblasten-Antikörper	72
Filaggrin-Antikörper	72
Glutaminyl-tRNA-Synthetase-Antikörper	73
Glycyl-tRNA-Synthetase-Antikörper.....	73
GM1-Antikörper	73
Golgi-Apparat-Antikörper.....	74
Gu-Antikörper	75
Histidyl-tRNA-Synthetase (HRS)-Antikörper	75
Histon-Antikörper	75
HMG-Antikörper	77
HsEg5-Antikörper.....	78
Hsp-Antikörper	78
5-HT4-Rezeptor-Antikörper.....	79
IFI 16-Antikörper	79
IgA-Autoantikörper.....	80
Isoleucyl-tRNA-Synthetase-Antikörper	81
Ja-Antikörper	81
Jo-1-Antikörper.....	81
Kathepsin G-Antikörper.....	83
Keratin-Antikörper.....	83
Ki-Antikörper.....	84
Kinectin-Antikörper	85
KJ-Antikörper	85
Kollagen-Antikörper	86
Kryoglobuline	87
KS-Antikörper.....	88

Ku-Antikörper	89
L5/5S-Antikörper	90
L7-Antikörper	90
L12-Antikörper	91
Laktoferrin-Antikörper	91
Lamin B1-Antikörper	91
La/SS-B-Antikörper	92
Leucyl-tRNA-Synthetase-Antikörper	93
LE-Zell-Faktor	93
Lipoprotein-Lipase (LPL)-Antikörper	94
Lupus-Antikoagulan (LA)	95
Lysozym-Antikörper	97
Lysyl-tRNA-Synthetase-Antikörper	97
M3mAchR-Antikörper	97
Mas-Antikörper	98
MBL-Antikörper	98
MCV-Antikörper	98
Mi-2-Antikörper	99
Midbody-Antikörper	101
MJ-Antikörper	102
MMP-3-Antikörper	102
Mpp10-Antikörper	102
MSA-Antikörper	103
Myeloperoxidase-Antikörper	105
Myosin-Antikörper	107
NOR-90-Antikörper	107
Nukleoläre Antikörper	108
Nukleolin-Antikörper	109
Nukleophosmin-Antikörper	110
Nukleosom-Antikörper	111
NuMA-Antikörper	112
OJ-Antikörper	114
oxLDL-Antikörper	114
pANCA	116
PCNA-Antikörper	117
PDGF-Rezeptor-Antikörper (PDGFR-Antikörper)	119
Perinukleäre Faktoren (PNF)	119
Phosphatidsäure-Antikörper (Pa-Antikörper)	119
Phosphatidylcholin-Antikörper (Pc-Antikörper)	120
Phosphatidylethanolamin-Antikörper (PE-Antikörper)	121
Phosphatidylinositol- Antikörper (Pi-Antikörper)	122
Phosphatidylserin- Antikörper (Ps-Antikörper)	122
Phospholipid-Antikörper (PL-Antikörper)	124
PL-7-Antikörper	127
PL-12-Antikörper	128
PM-1-Antikörper	129

PM-Scl-Antikörper.....	129
PM-Scl-100-Antikörper	131
PMS1-Antikörper	131
Poly(ADP-Ribose)- Polymerase-Antikörper (PARP-Antikörper).....	132
Proteasom-Antikörper	133
Proteinase 3-Antikörper	134
Protein C-Antikörper.....	136
Protein S-Antikörper	136
Prothrombin-Antikörper.....	137
RA33-Antikörper	138
Replikationsprotein A-Antikörper (RPA-Antikörper).....	139
Rheumafaktor (RF)	140
Ribosomale Antikörper	142
Rib-P-Antikörper	143
RNA-Antikörper	143
RNA-Helicase A-Antikörper (RHA-Antikörper).....	144
RNAP-I-Antikörper.....	144
RNAP-II-Antikörper	145
RNAP-III-Antikörper.....	145
RNA-Polymerase-Antikörper (RNAP-Antikörper).....	145
Ro52-Antikörper	147
Ro60-Antikörper	147
Ro/SS-A-Antikörper	147
RPP-Antikörper.....	151
28S rRNA-Antikörper.....	152
Sa-Antikörper	152
SAP-Antikörper	153
S10-Antikörper.....	153
SC-Antikörper.....	153
Scl-70-Antikörper	153
Sm-Antikörper	155
snoRNP-Antikörper.....	157
snRNP-Antikörper.....	157
SR-Protein-Antikörper	160
SRP-Antikörper.....	160
SS-A-Antikörper	161
ssDNA-Antikörper	161
Threonyl-tRNA-Synthetase (TRS)-Antikörper	161
Th/To-Antikörper	161
Thrombomodulin-Antikörper.....	163
Topoisomerase I-Antikörper	163
Topoisomerase II-Antikörper	163
Trimethylguanosin-Antikörper.....	164
U1-RNP-Antikörper	164
U2-RNP-Antikörper.....	165
U4/U6-RNP-Antikörper	165

U5-RNP-Antikörper	166
U7-RNP-Antikörper	166
U11-RNP-Antikörper	166

TEIL 2

Systemische Autoimmunerkrankungen – Syndrome, Diagnosekriterien,

Symptome	167
Abort	167
Addison-Krankheit	167
Akroosteolysen.....	167
Aldolase-Erhöhung im Plasma.....	167
Alopezie	168
Alveolitis.....	168
Amaurosis fugax	168
Anämie	168
ANCA-assoziierte Vaskulitiden	169
Anti-Jo-1-Syndrom	169
Anti-Phospholipid-Syndrom (APS)	169
Anti-SRP-Syndrom	171
Anti-Synthetase-Syndrom	172
Arteriitis temporalis	172
Arthralgie	173
Arthritis	173
Arzneimittel-induzierter Lupus (AIL).....	173
Asthma bronchiale	174
Azidose, renal-tubuläre	175
Behçet-Syndrom.....	175
Budd-Chiari-Syndrom.....	175
Calcinosis cutis	175
Chorea	176
Churg-Strauss-Syndrom (CSS)	176
Claudicatio der Extremitäten.....	176
Claudicatio der Kaumuskulatur.....	177
Cogan-Syndrom	177
Creatinkinase-Erhöhung im Plasma	177
CREST-Syndrom	177
Darmnekrose	178
Demenz	178
Dermatomyositis	178
Dermatomyositis, amyopathische	178
Diskoide Hautveränderungen.....	178
Eosinophilie	179
Enzephalopathie	179
Epilepsie.....	179
Episkleritis	179
Erythem.....	179

Evans-Syndrom	180
Facialisparese	180
Felty-Syndrom	180
Glomerulonephritis	180
Glomerulosklerose	181
Goodpasture-Syndrom	181
Gottron'sches Zeichen.....	181
Guillain-Barré-Syndrom (GBS)	181
Hämorrhagische Alveolitis.....	181
Hemianopsie.....	182
Hepatomegalie	182
Herzklappenerkrankungen	182
Hirnfarkt.....	182
Hirnorganisches Psychosyndrom	182
Hughes- Syndrom.....	182
Hypereosinophilie	183
Hypergammaglobulinämie	183
Hypertonie.....	183
Hypokomplementämisches urtikarielles Vaskulitis- Syndrom (HUVS)	183
IgA-Nephropathie	184
Innenohrschwerhörigkeit.....	184
Intrakardiale Thromben.....	184
Juvenile chronische Arthritis (JCA)	184
Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)	186
Juvenile rheumatoide Arthritis (JRA)	186
Juvenile Skleromyositis	186
Kardiomyopathie.....	187
„Katastrophales“ APS	187
Kawasaki-Syndrom	188
Klassische Panarteriitis nodosa	189
Knochennekrose, aseptische.....	190
Kollagenosen.....	190
Kongenitaler Herzblock	190
Konjunktivitis.....	191
Kopfschmerz	191
Kryoglobulinämie	191
Kryoglobulinämische Nephropathie.....	191
Kryoglobulinämische Vaskulitis	191
Kutane leukozytoklastische Vaskulitis	192
Leberinfarkt.....	193
Leukozytopenie	193
Leukozytose	193
Libman-Sacks-Endokarditis	193
Lilac rings	194
Livedo reticularis/ racemosa	194
Lungenembolie.....	194

Lungenfibrose	194
Lymphadenopathie	194
Lymphozytopenie	195
Malabsorption	195
Mechaniker-Hände („Mechanics’ hands“)	195
Medikamenten-induzierter Lupus	195
Membranöse Nephritis/ Nephropathie (MN)	195
Meningitis, aseptische	195
Mesenterialinfarkt	196
Mikrostomie	196
Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)	196
Migräne, atypische	198
Mikroskopische Polyangiitis (MPA)	199
Morbus Addison	199
Morbus Behçet	199
Morbus Horton	199
Morbus Still	199
Moschkovitz-Syndrom	200
Mukokutanes Lymphknoten-Syndrom	200
Multi-Infarkt-Demenz	200
Muskelatrophie	200
Muskelschwäche	200
Myalgie	200
Myoglobin-Erhöhung im Plasma	201
Myokardinfarkt	201
Myositis, idiopathische	201
Myositis-Overlap-Syndrome	201
Nebennierenrindeninsuffizienz	201
Neonatale Lupus-Syndrome	202
Neonataler Lupus erythematoses (NLE)	202
Nephritis	202
Netzhautischämie	203
Neuropathie	203
Ösophagusmotilitätsstörung	203
Ohrmuschelentzündung	203
Otitis media	203
Overlap-Syndrome	204
Panarteriitis nodosa	204
Pankreasinfarkt	204
Pankreatitis	204
Pannikulitis	204
PAPS	204
Parotitis	205
Perikarderguss	205
Perikarditis	205
Peritonitis	206

Photosensibilität.....	206
Pleuritis.....	206
Pneumonitis.....	206
Polyarteriitis nodosa.....	206
Polymyalgia rheumatica (PMR).....	207
Polymyositis (PM) und Dermatomyositis (DM).....	207
Polymyositis/Sklerodermie-Overlap-Syndrom.....	211
Polyneuritis cranialis.....	211
Primäres Sjögren-Syndrom.....	211
Proteinurie.....	211
Provost-Syndrom.....	211
Pseudokaverne.....	212
Psychose.....	212
Psychosyndrom, hirnorganisches.....	212
Ptosis.....	212
Pulmonale Hämorrhagie.....	212
Pulmonale Hypertonie (PHT).....	213
Pulmonale Infiltrate.....	213
Pulslosigkeit.....	213
Purpura.....	213
Purpura kryoglobulinaemica.....	213
Purpura Schönlein-Henoch.....	214
Querschnittsmyelitis.....	214
Rattenbissnekrose.....	215
Raynaud-Phänomen.....	215
Retinitis.....	215
Rezidivierende Polychondritis.....	215
Rheumaknoten.....	216
Rheumatoide Arthritis.....	216
Rhinitis.....	218
Rhupus.....	218
Riesenzellarteriitis temporalis (Morbus Horton).....	218
Rückenmarkinfarkt.....	219
SAPS.....	219
Sattelnase.....	219
Schlaganfall.....	219
Schmetterlingserythem.....	220
Schwindel.....	220
Sekundäres Sjögren-Syndrom.....	220
Sharp-Syndrom.....	220
Sinus cavernosus-Thrombose.....	220
Sinusitis.....	220
Sinusvenenthrombose.....	220
Sjögren-Syndrom (SjS).....	221
Skleritis/Episkleritis.....	223
Sklerodaktylie.....	223

Sklerodermie, systemische	224
Sklerodermie-Myositis-Overlap	225
Sklerodermie-Spektrum-Erkrankungen	226
Sklerose sine scleroderma	226
Sneddon-Syndrom	227
Sonnenempfindlichkeit	227
Splenomegalie	227
Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLE)	227
Systemische Autoimmunerkrankungen	228
Systemischer Lupus erythematoses (SLE)	228
Systemische Sklerose	230
Systemische Vaskulitiden	230
Tabakbeutelmond	231
Takayasu-Arteriitis	231
Teleangiektasie	232
Thrombose	232
Thrombozytopenie	232
Thrombozytopenische thrombotische Purpura (TTP)	233
Thrombozytose	233
Thyroiditis	233
Tolosa-Hunt-Syndrom	233
Transitorisch-ischämische Attacke (TIA)	233
Ulzera	233
Undifferenzierte Bindegewebserkrankung	234
Urtikaria	234
Wegener-Granulomatose (WG)	234
Xerostomie	236
Zerebrale Ischämie	236
Anhänge	237

Hinweis: Ein Zufallsbefund beim ANA-Screening an HEP-2-Zellen sollte zur Kontrolle und Dokumentation des serologischen und klinischen Verlaufs des Centriol-Antikörper-positiven Patienten veranlassen. Die Kooperation mit einem Forschungslabor zur Untersuchung auf Feinspezifitäten des Centriol-Antikörpers sowie zur weiteren Evaluierung der klinischen und pathologischen Relevanz wird empfohlen.

Centromer-Antikörper

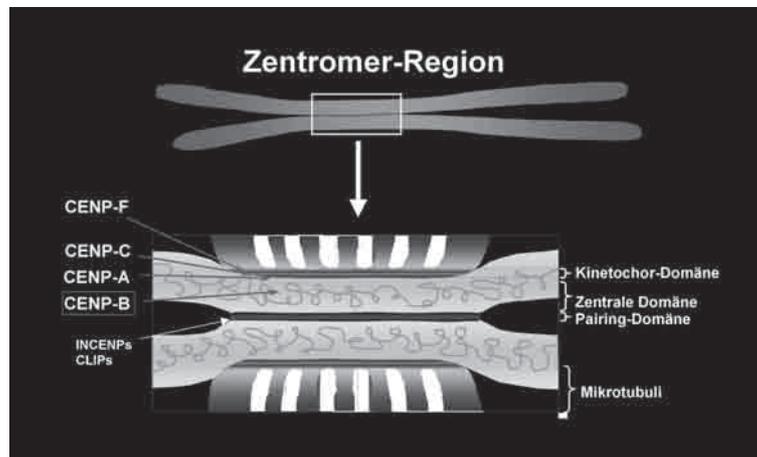
Andere mögliche Bezeichnungen / Synonyma: Anti-Centromer-Antikörper (ACA), CENP-B-Antikörper

Zu beachten: Im anglikanischen Sprachgebrauch bedeutet ACA auch Anti-Cardiolipin-Antikörper (► Cardiolipin-Antikörper) oder Anti-Chromatin-Antikörper.

Autoantikörper gegen andere Centromer-Proteine als jene unter „Autoantigene“ genannten (z.B. die nur transient mit den Centromeren assoziierten Proteine CENP-E, -F) zählen nicht zur „diagnostischen Kategorie ACA“ (s. Nachweismöglichkeiten).

Autoantigene

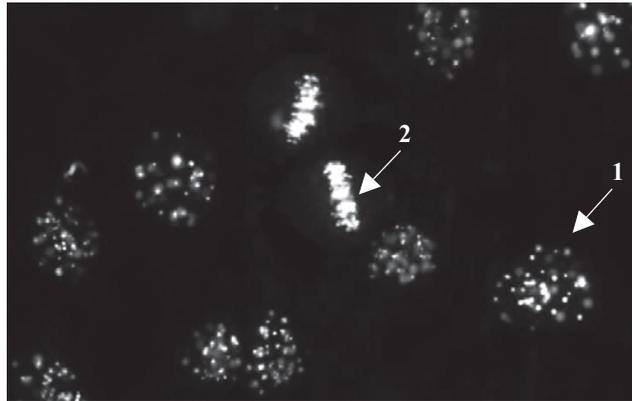
Mit Centromeren-DNA assoziierte Proteine (CENP): CENP-A (17 kD), CENP-B (80 kD) und CENP-C (140 kD):



Das CENP-B ist das häufigste Zielantigen (in > 95 %) bei Patienten mit Sklerodermie oder Raynaud-Symptomatik.

Nachweismöglichkeiten

- In der indirekten Immunfluoreszenz an Tumorzellmonolayern (HEp-2) sind der Anzahl der Chromosomen entsprechende Spots in den Interphasekernen (1) und in der Äquatorialebene der mitotischen Zellen (2) zu finden:



- Enzymimmunoassay (ELISA) mit rekombinantem CENP-B-Protein.
- Immunoblot mit speziellen Zell-Präparationen (z.B. aus MOLT-4): Nachweis von Reaktivitäten gegen die Centromeren-Proteine CENP-A, -B, -C.

Zu beachten: Der immunfluoreszenzoptische Nachweis von ACA ist in der Regel ausreichend, da das Fluoreszenzmuster spezifisch für CENP-A/-B/-C-Autoantikörper ist. In Zweifelsfällen (niedrigtitrige ACA, „Überlagerung“ des ACA-Musters durch andere ANA) sollte mit dem Anti-CENP-B-ELISA kontrolliert werden. Wird auf ACA mittels CENP-B-Antikörper-ELISA gescreent, sollte bei niedrigtitrigen Befunden die Immunfluoreszenz an HEp-2-Zellen nachgeholt werden. Die Relevanz der Befundkonstellation CENP-B-Antikörper positiv (ELISA), ACA in der indirekten Immunfluoreszenz negativ ist geringer einzuschätzen als bei ACA-Positivität an HEp-2-Zellen.

Wenn nur in der Äquatorialebene der mitotischen Zellen die Centromerenregionen gefärbt sind, handelt es sich um andere Spezifitäten von Centromer-Antikörpern (z.B. > CENP-E-Antikörper, > CENP-F-Antikörper).

Klinische Relevanz

- **Diagnostischer Marker der systemischen > Sklerodermie** mit einer Sensitivität von 12–43 % allgemein, 57–82 % beim > CREST-Syndrom oder ähnlichen Varianten relativ milder Verlaufsformen (CRST, usw.) und 3–12 % bei diffusen Formen der Sklerodermie. Die CENP-B-Antikörpertiter sind bei Sklerodermiepatienten meist wesentlich höher als bei anderen ACA-positiven Patienten (Miyawaki 2005).
- **Prognose-Marker der systemischen Sklerodermie:** Die Frequenz von interstieller Lungenfibrose und Nierenbeteiligung ist bei ACA-positiven Sklerodermie-Patienten sehr gering. Organmanifestationen wie die pulmonale Hyperten-

sion und gastrointestinale Komplikationen sind häufiger, treten meist jedoch relativ spät im Erkrankungsprozess auf.

- **Risiko-Marker:** Das Auftreten von ACA bei Risikopersonen oder Patienten mit
➤ Raynaud-Symptomatik ist ein wichtiger Hinweis auf die mögliche Entwicklung einer systemischen Sklerodermie. ACA können Jahre vor Auftreten spezifischer Sklerodermiesymptome nachweisbar sein!
- **Primär-biliäre Zirrhose (PBC):** ACA sind in 10–30 % nachweisbar. Bei ca. der Hälfte dieser Patienten sind eine assoziierte Sklerodermie (Sklerodermie-PBC-Overlap) oder Hinweise auf eine Sklerodermie-Entwicklung (z.B. Raynaud-Symptomatik) zu finden. Die PBC ist relativ häufig (in 4–18 %) mit einer Sklerodermie, meist limitierten Verlaufsformen (CREST u.ä.), assoziiert. Weiterhin sind ACA signifikant mit der Entwicklung einer Leberinsuffizienz assoziiert (Yang 2004).
- Selten sind ACA nachweisbar bei circumskripten Formen der Sklerodermie, beim SLE, bei der Poly-/Dermatomyositis, beim Sjögren-Syndrom, bei der primären pulmonalen Hypertension und bei der chronisch-aktiven Hepatitis. Der positive ACA-Befund kann auch hier (v.a., wenn hochtitrig vorliegend) als Hinweis auf eine mögliche Sklerodermie-Entwicklung angesehen werden.
- Antikörper, welche nur gegen das CENP-C (nicht aber gegen CENP-B) gerichtet sind, wurden in 15 % bei Patienten mit primärem ➤ Sjögren-Syndrom gefunden. Diese zeigen jedoch nicht das für ACA typische Fluoreszenzmuster.
- Die Induktion von ACA durch D-Penicillamin ist beschrieben worden.

Indikationen

1. Verdacht auf systemische Sklerodermie.
2. Immunologische Differentialdiagnostik in Bezug auf die prognostische Entwicklung einer Sklerodermie (ACA vs. ➤ Scl-70-Antikörper).
3. Differentialdiagnostik bei Raynaud-Symptomatik.
4. Testung von Risikopersonen (stark Quarzstaubexponierte, PBC-Patienten).

Centrophilin-Antikörper

➤ NuMA-Antikörper

Centrosom-Antikörper

➤ Centriol-Antikörper

Sklerodermie, systemische

Synonyme: Progressive systemische Sklerodermie (PSS), Systemische Sklerose

Multiorganerkrankung ungeklärter Ätiologie mit Entzündung und Fibrose, die regelmäßig die Haut und die Blutgefäße (Arterien, kleine Blutgefäße), oft auch die Lunge, den Magen-Darm-Trakt (Ösophagus, Magen, Duodenum, Jejunum und Ileum), seltener die Nieren, das Herz und das Bewegungssystem betrifft. Im Vordergrund der klinischen Erscheinungen steht die Sklerodermie (Dermatofibrose) unterschiedlicher Intensität und Ausdehnung (Akrosklerose, limitierte Sklerodermie, diffuse Sklerodermie) und die Durchblutungsstörungen insbesondere der Finger und Zehen (Raynaud-Phänomen, Fingerkuppenulzera) mit progredientem Substanzverlust an den Akren.

Verschiedene Varianten der systemischen Sklerose unterscheiden sich hinsichtlich der Ausdehnung des Hautbefalls, der Art und Intensität der Organmanifestationen, der Progredienz der Erscheinungen und der Prognose:

- Limitierte Sklerodermie (Sklerodermie des Gesichtes und distal der Ellenbogengelenke bzw. Kniegelenke). Diese Form entspricht meist dem Bild des ➤ CREST-Syndroms.
- Systemische Sklerose mit diffusem Hautbefall (auch proximal der Ellenbogengelenke und insbesondere am Stamm)
- Systemische ➤ Sklerose sine scleroderma
- Systemische Sklerose bei ➤ Overlap-Syndromen.

Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) für die systemische Sklerose (nach MASI et al., 1980)

- | | |
|----------------|--|
| Hauptkriterium | 1. Sklerodermie proximal der Fingergrundgelenke |
| Nebenkriterien | 2. Sklerodaktylie |
| | 3. Grübchenförmige Narben oder Substanzverlust der Fingerbeere |
| | 4. Bilaterale basale Lungenfibrose |

Die Klassifikationskriterien für die systemische Sklerose sind erfüllt, wenn entweder das Hauptkriterium (1) oder zwei der Nebenkriterien (2 bis 4) nachweisbar sind.

Die Klassifikationskriterien erlauben die sichere Diagnose einer systemischen Sklerodermie mit einer sehr hohen Spezifität (99,8 %). Auf Grund der geringen Sensitivität ist die Diagnostik von Früh- und Sonderformen (➤ Sklerose sine scleroderma) der

systemischen Sklerose mit diesen Kriterien jedoch nicht möglich. Für die **Klassifikation einer frühen systemischen Sklerose** (nach LeRoy 2001) werden die früh im Erkrankungsprozess auftretenden vaskulären und serologischen Befunde herangezogen: Bei Vorliegen eines (objektiv dokumentierten) Raynaud-Phänomens ODER Sklerodermie-typischer Nagelfalzkapillaroskopie PLUS Sklerodermie-spezifischer Autoantikörper („Marker“-Antikörper, s.u.) ist mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer sich entwickelnden Sklerodermie zu rechnen.

Autoantikörper

„Marker“-Antikörper:

- Scl-70-Antikörper: v.a. bei diffuser Form, schwere systemische Verläufe mit schlechter Prognose
- Centromer-Antikörper: v.a. bei limitierten Formen (➤ CREST-Syndrom), günstigere Prognose
- RNA-Polymerase-Antikörper: v.a. bei diffuser Form
- Fibrillarin-Antikörper: v.a. bei der diffusen Form
- Th/To-Antikörper

Weitere Sklerodermie-spezifische Autoantikörper:

- Chromo-Antikörper (assoziiert mit Centromer-Antikörpern)
- CENP-E-Antikörper (assoziiert mit ➤ CENP-B-Antikörpern)
- Mpp10-Antikörper (assoziiert mit ➤ Fibrillarin-Antikörpern)
- PDGF-Rezeptor-Antikörper

Autoantikörper bei Overlap-Syndromen mit Sklerodermie:

- PM-Scl-Antikörper: v.a. beim ➤ Polymyositis/Sklerodermie-Overlap-Syndrom
- Ku-Antikörper: v.a. beim ➤ Polymyositis/Sklerodermie-Overlap-Syndrom
- U1-RNP-Antikörper: v.a. bei ➤ Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)

Nicht Sklerodermie-spezifische, aber mit der Sklerodermie assoziierte Autoantikörper:

- Midbody-Antikörper (sehr selten nachweisbar)
- NOR-90-Antikörper (selten nachweisbar)
- Centrosom/Centriol-Antikörper (sehr selten nachweisbar)
- Fibrillin-1-Antikörper
- MMP-3-Antikörper
- Nukleophosmin-Antikörper (assoziiert mit ➤ U1-RNP- und ➤ Fibrillarin-Antikörpern)

Sklerodermie-Myositis- Overlap

Siehe ➤ Polymyositis/Sklerodermie-Overlap-Syndrom

Sklerodermie-Spektrum- Erkrankungen

Das Konzept der „Scleroderma spectrum disorder“ (SSD) wurde von Maricq 1980 als Hilfe zur Erkennung von frühen Sklerodermiefällen vorgeschlagen und umfasst alle Formen der ➤ systemischen Sklerodermie (systemische Sklerose) entsprechend den ACR-Kriterien (diffuse, intermediäre und limitierte Formen, ➤ CREST) sowie Erkrankungen mit Sklerosemanifestationen, welche jedoch die ACR-Kriterien (noch) nicht erfüllen (z.B. ➤ Sklerose sine scleroderma, ➤ Raynaud-Phänomen mit für die systemische Sklerodermie typischen Autoantikörpern) und Sklerosemanifestationen im Rahmen von Mischkollagenosen (➤ Polymyositis/Sklerodermie-Overlap-Syndrom, ➤ Mixed Connective Tissue Disease).

Sklerose sine scleroderma

Synonym (engl.): Systemic sclerosis sine scleroderma (ssSSc)

Eine systemische Sklerose ohne Hautmanifestationen kann vorliegen

- a) als Frühmanifestation (Hautmanifestationen folgen später) oder
- b) als mono- oder oligosymptomatische Form der systemischen ➤ Sklerodermie.

Vorgeschlagene Kriterien für die Diagnostik einer Sklerose sine scleroderma (nach POORMOGHIN, 2000)

1. Raynaud-Symptomatik oder andere Symptome einer peripheren vaskulären Erkrankung (Fingerkuppennekrosen oder -gangrän, pathologische Kapillaroskopie)
2. ANA positiv*
3. Eines der folgenden Symptome:
 - distale Oesophagus-Hypomotilität
 - Dünndarm-Hypomotilität
 - pulmonale interstitielle Fibrose
 - primäre pulmonale Hypertonie (ohne Fibrose)
 - sklerodermietypische kardiale Manifestation
 - sklerodermietypische renale Manifestation („scleroderma renal crisis“)
4. Keine andere Kollagenose oder andere Erkrankung als Ursache für 1.–3.

Die Kriterien 1–4 müssen erfüllt sein.

*Die Diagnose wird gestützt durch den Nachweis Sklerodermie-spezifischer ANA-Spezifitäten (➤ Centromer-, ➤ Scl-70-, ➤ U1-RNP-, ➤ nukleoläre Antikörper).