



Die Bestimmung von Autoantikörpern hat sich zu einem wesentlichen Bestandteil in der Diagnostik, Differentialdiagnostik und Prognostik von Autoimmunerkrankungen entwickelt. Die häufig unterschiedlichen 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 4. Auflage – neben weiteren Aktualisierungen – die neuen Klassifikationskriterien der rheumatoiden Arthritis, neue diagnostisch und/oder pathogenetisch relevante Autoantikörper bei der idiopathischen Myositis, der systemischen Sklerose und der Spondyloarthritis eingearbeitet. 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.

ISBN 978-3-89967-844-4  
www.pabst-publishers.de



K. Conrad, W. Schößler, F. Hiepe

Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen



4. Auflage

Karsten Conrad, Werner Schößler, Falk Hiepe

# Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen

## Ein diagnostischer Leitfaden



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

PABST

# Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen Ein diagnostischer Leitfaden

Karsten Conrad, Werner Schöblier, Falk Hiepe



Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik e.V.  
Dresden  
<http://www.GFID-eV.de>

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

Herausgeber: K. Conrad (Dresden)  
U. Sack (Leipzig)

### **Autoren**

Priv.-Doz. Dr. med. Karsten Conrad  
Institut für Immunologie  
Medizinische Fakultät „Carl Gustav Carus“ der  
Technischen Universität Dresden  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden  
E-mail: karsten.conrad@tu-dresden.de

Prof. Dr. med. Falk Hiepe  
Charité Universitätsklinik  
Medizinische Klinik und Poliklinik III  
Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie  
Schumannstraße 20/21  
10117 Berlin  
E-mail: falk.hiepe@charite.de

Dr. rer. nat. habil. Werner Schößler  
Rathenaustraße 12  
16341 Panketal  
E-mail: dr.schoessler@arcor.de

Karsten Conrad, Werner Schößler, Falk Hiepe

# Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen

*Ein diagnostischer Leitfaden*

4. überarbeitete Auflage

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



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

## Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

*Wichtiger Hinweis:* Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2012 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin

Satz+Umschlag+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

ISBN 978-3-89967-844-4

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort . . . . .	XVII
<b>Erläuterungen zur Nutzung dieses Buches . . . . .</b>	<b>1</b>
<b>Einleitung . . . . .</b>	<b>3</b>

## Teil 1

### Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen

ACPA . . . . .	12
Alanyl-tRNA-Synthetase (ARS)-Antikörper . . . . .	12
Alpha-Aktinin-Antikörper . . . . .	12
Alpha-Enolase-Antikörper . . . . .	12
Alpha-Fodrin-Antikörper . . . . .	14
Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Antikörper . . . . .	15
Annexin V-Antikörper . . . . .	18
Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) . . . . .	19
Antinukleäre Antikörper (ANA) . . . . .	21
ASE-1-Antikörper . . . . .	24
Asparaginyl-tRNA-Synthetase-Antikörper . . . . .	24
Assemblyosom-Antikörper . . . . .	24
AT <sub>1</sub> R-Antikörper . . . . .	25
AUF1-Antikörper . . . . .	25
Azurozidin-Antikörper . . . . .	26
Beta-Fodrin-Antikörper . . . . .	27
Beta-2-Glykoprotein I-Antikörper (β <sub>2</sub> -GPI-Antikörper) . . . . .	28
BPI-Antikörper . . . . .	31
BRAF-Antikörper . . . . .	32
CID-Antikörper . . . . .	33
C1q-Antikörper . . . . .	33
CADM-140-Antikörper . . . . .	35
Calpastatin-Antikörper . . . . .	35

Calretikulin-Antikörper . . . . .	36
cANCA . . . . .	38
Cardiolipin-Antikörper (CL-Antikörper) . . . . .	39
CarP-Antikörper . . . . .	42
CCP-Antikörper . . . . .	43
CD16-Antikörper . . . . .	43
CD74-Antikörper . . . . .	43
CENP-A-Antikörper . . . . .	44
CENP-B-Antikörper . . . . .	44
CENP-C-Antikörper . . . . .	45
CENP-E-Antikörper . . . . .	45
CENP-F-Antikörper . . . . .	46
CENP-H-Antikörper . . . . .	48
CENP-O-Antikörper . . . . .	48
Centriol-Antikörper . . . . .	49
Centromer-Antikörper . . . . .	51
Centrophilin-Antikörper . . . . .	54
Centrosom-Antikörper . . . . .	54
CEP-1-Antikörper . . . . .	54
Chromo-Antikörper . . . . .	55
Citrullinierte Protein-/Peptid-Antikörper . . . . .	56
CLIP-Antikörper . . . . .	59
CLIP-170-Antikörper . . . . .	59
Coilin-Antikörper . . . . .	59
CRP-Antikörper . . . . .	61
DEK-Antikörper . . . . .	61
DFS-70-Antikörper . . . . .	62
Doppelstrang-DNA-Antikörper (dsDNA-Antikörper) . . . . .	62
EEA1-Antikörper . . . . .	66
EF1A-Antikörper . . . . .	67
Einzelstrang-DNA-Antikörper . . . . .	68
EJ-Antikörper . . . . .	69
Elastase-Antikörper . . . . .	69
ENA-Antikörper . . . . .	70
Endothelzell-Antikörper . . . . .	70
EPCR-Antikörper . . . . .	72
ET <sub>A</sub> R-Antikörper . . . . .	72
Exosom-Antikörper . . . . .	73
Fer-Antikörper . . . . .	73
Ferritin-Antikörper . . . . .	73
Fibrillarin-Antikörper . . . . .	74
Fibrillin-1-Antikörper . . . . .	76

Fibroblasten-Antikörper . . . . .	77
Filaggrin-Antikörper . . . . .	77
Galektin-2-Antikörper . . . . .	78
Glutaminyl-tRNA-Synthetase-Antikörper . . . . .	78
Glycyl-tRNA-Synthetase-Antikörper . . . . .	78
GM1-Antikörper . . . . .	79
Golgi-Apparat-Antikörper . . . . .	79
Gu-Antikörper . . . . .	81
GWB-Antikörper . . . . .	82
Histidyl-tRNA-Synthetase (HRS)-Antikörper . . . . .	84
Histon-Antikörper . . . . .	84
HMG-Antikörper . . . . .	87
HMGB1-Antikörper . . . . .	88
HMGCR-Antikörper . . . . .	88
hnRNP-Antikörper . . . . .	89
hnRNP-A2-Antikörper . . . . .	91
hnRNP-D-Antikörper . . . . .	92
HsEg5-Antikörper . . . . .	92
Hsp-Antikörper . . . . .	93
5-HT4-Rezeptor-Antikörper . . . . .	94
IFI-16-Antikörper . . . . .	95
IgA-Autoantikörper . . . . .	96
Isoleucyl-tRNA-Synthetase-Antikörper . . . . .	97
Ja-Antikörper . . . . .	97
Jo-1-Antikörper . . . . .	98
Kathepsin G-Antikörper . . . . .	100
Keratin-Antikörper . . . . .	100
Ki-Antikörper . . . . .	101
Kinectin-Antikörper . . . . .	102
KJ-Antikörper . . . . .	103
Kollagen-Antikörper . . . . .	104
Kryoglobuline . . . . .	105
KS-Antikörper . . . . .	107
Ku-Antikörper . . . . .	107
L5/5S-Antikörper . . . . .	111
L7-Antikörper . . . . .	111
L12-Antikörper . . . . .	112
Laktoferrin-Antikörper . . . . .	112
Lamin B1-Antikörper . . . . .	112
LAMP-2-Antikörper . . . . .	113
La/SS-B-Antikörper . . . . .	114
Leucyl-tRNA-Synthetase-Antikörper . . . . .	117

LEDGF-Antikörper . . . . .	117
LE-Zell-Faktor . . . . .	119
Lipoprotein-Lipase (LPL)-Antikörper . . . . .	120
Lupus-Antikoagulanz (LA) . . . . .	121
Lysobisphosphatidsäure (LBPA)-Antikörper . . . . .	124
Lysosom-Antikörper . . . . .	125
Lysozym-Antikörper . . . . .	126
Lysyl-tRNA-Synthetase-Antikörper . . . . .	126
M3R-Antikörper . . . . .	126
Mas-Antikörper . . . . .	128
MBL-Antikörper . . . . .	128
MCV-Antikörper . . . . .	129
MDA5-Antikörper . . . . .	131
Mi-2-Antikörper . . . . .	133
Midbody-Antikörper . . . . .	136
MJ-Antikörper . . . . .	137
MMP-Antikörper . . . . .	137
MMP-1-Antikörper . . . . .	138
MMP-3-Antikörper . . . . .	138
Mpp10-Antikörper . . . . .	138
MSA-Antikörper . . . . .	139
Myeloperoxidase-Antikörper . . . . .	141
Myosin-Antikörper . . . . .	144
Nedd5-Antikörper . . . . .	144
NMDAR-Antikörper . . . . .	144
NOR-90-Antikörper . . . . .	146
Nukleoläre Antikörper . . . . .	148
Nukleolin-Antikörper . . . . .	149
Nukleophosmin-Antikörper . . . . .	150
Nukleosom-Antikörper . . . . .	151
NuMA-Antikörper . . . . .	154
NXP2-Antikörper . . . . .	156
OJ-Antikörper . . . . .	157
oxLDL-Antikörper . . . . .	157
PAD4-Antikörper . . . . .	159
pANCA . . . . .	160
PCNA-Antikörper . . . . .	161
PDGF-Rezeptor-Antikörper (PDGFR-Antikörper) . . . . .	163
Pentraxin-3-Antikörper . . . . .	163
Perinukleäre Faktoren (PNF) . . . . .	164
Phosphatidsäure-Antikörper (Pa-Antikörper) . . . . .	164
Phosphatidylcholin-Antikörper (PC-Antikörper) . . . . .	165

Phosphatidylethanolamin-Antikörper (PE-Antikörper) . . . . .	166
Phosphatidylinositol-Antikörper (PI-Antikörper) . . . . .	167
Phosphatidylserin-Antikörper (PS-Antikörper) . . . . .	168
Phospholipid-Antikörper (PL-Antikörper) . . . . .	170
PL-7-Antikörper . . . . .	173
PL-12-Antikörper . . . . .	175
PM-1-Antikörper . . . . .	176
PM-Scl-Antikörper . . . . .	176
PM-Scl-75-Antikörper . . . . .	179
PM-Scl-100-Antikörper . . . . .	180
PMS1-Antikörper . . . . .	180
Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Antikörper (PARP-Antikörper) . . . . .	181
Proteasom-Antikörper . . . . .	182
Proteinase 3-Antikörper . . . . .	183
Protein C-Antikörper . . . . .	185
Protein S-Antikörper . . . . .	186
Prothrombin-Antikörper . . . . .	187
RA33-Antikörper . . . . .	189
Replikationsprotein A-Antikörper (RPA-Antikörper) . . . . .	191
Rheumafaktor (RF) . . . . .	192
Ribosomale Antikörper . . . . .	195
Rib-P-Antikörper . . . . .	197
RNA-Antikörper . . . . .	197
RNA-Helicase A-Antikörper (RHA-Antikörper) . . . . .	198
RNA-Helicase II-Antikörper . . . . .	199
RNAP-I-Antikörper . . . . .	199
RNAP-II-Antikörper . . . . .	200
RNAP-III-Antikörper . . . . .	200
RNA-Polymerase-Antikörper (RNAP-Antikörper) . . . . .	200
Ro52-Antikörper . . . . .	203
Ro60-Antikörper . . . . .	205
Ro/SS-A-Antikörper . . . . .	205
RPP-Antikörper . . . . .	210
28S rRNA-Antikörper . . . . .	212
Rrp-Antikörper . . . . .	212
S10-Antikörper . . . . .	212
Sa-Antikörper . . . . .	213
SAE-Antikörper . . . . .	213
SAP-Antikörper . . . . .	214
SC-Antikörper . . . . .	214
Scl-70-Antikörper . . . . .	214
Sip1-Antikörper . . . . .	217

Sm-Antikörper . . . . .	218
snoRNP-Antikörper . . . . .	220
snRNP-Antikörper . . . . .	220
SR-Protein-Antikörper . . . . .	223
SRP-Antikörper . . . . .	223
SS-56-Antikörper . . . . .	225
SS-A-Antikörper . . . . .	226
ssDNA-Antikörper . . . . .	226
Threonyl-tRNA-Synthetase (TRS)-Antikörper . . . . .	226
Th/To-Antikörper . . . . .	226
Thrombomodulin-Antikörper . . . . .	228
TIF-1-Antikörper . . . . .	228
TIF-1 $\gamma$ -Antikörper . . . . .	230
Topoisomerase I-Antikörper . . . . .	230
Topoisomerase II-Antikörper . . . . .	230
TRIM21-Antikörper . . . . .	231
Trimethylguanosin-Antikörper . . . . .	231
U1-RNP-Antikörper . . . . .	231
U2-RNP-Antikörper . . . . .	234
U4/U6-RNP-Antikörper . . . . .	234
U5-RNP-Antikörper . . . . .	234
U7-RNP-Antikörper . . . . .	234
U11-RNP-Antikörper . . . . .	234
U11/U12-RNP-Antikörper . . . . .	234

**Teil 2**  
**Systemische Autoimmunerkrankungen –**  
**Syndrome, Diagnosekriterien, Symptome**

Abort . . . . .	236
Addison-Krankheit . . . . .	236
Akroosteolysen . . . . .	236
Alopezie . . . . .	236
Alveolitis . . . . .	236
Amaurosis fugax . . . . .	237
Amyopathische Dermatomyositis . . . . .	237
Anämie . . . . .	238
ANCA-assoziierte Vaskulitiden . . . . .	238
Ankylosierende Spondylitis (AS) . . . . .	238
Anti-Jo-1-Syndrom . . . . .	238
Anti-Phospholipid-Syndrom (APS) . . . . .	238
Anti-SRP-Syndrom . . . . .	241

Anti-Synthetase-Syndrom . . . . .	242
Anti-TNF-induzierter Lupus (ATIL) . . . . .	243
Arteriitis temporalis . . . . .	244
Arthralgie . . . . .	244
Arthritis . . . . .	244
Arzneimittel-induzierter Lupus (AIL) . . . . .	245
Asthma bronchiale . . . . .	246
Autoimmune Myositis . . . . .	246
Azidose, renal-tubuläre . . . . .	246
Behçet-Syndrom . . . . .	247
Budd-Chiari-Syndrom . . . . .	248
Calcinosis cutis . . . . .	248
Chorea . . . . .	249
Churg-Strauss-Syndrom (CSS) . . . . .	249
Claudicatio der Extremitäten . . . . .	249
Claudicatio der Kaumuskulatur . . . . .	249
Cogan-Syndrom . . . . .	249
Creatinkinase-Erhöhung im Plasma . . . . .	249
CREST-Syndrom . . . . .	250
Darmnekrose . . . . .	250
Demenz . . . . .	250
Dermatomyositis (DM) . . . . .	251
Diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen . . . . .	251
Diskoide Hautveränderungen . . . . .	252
Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom) . . . . .	252
Eosinophilie . . . . .	253
Enzephalopathie . . . . .	253
Epilepsie . . . . .	253
Episkleritis . . . . .	253
Erythem . . . . .	253
Evans-Syndrom . . . . .	254
Facialisparese . . . . .	254
Felty-Syndrom . . . . .	254
Fibrosierende Alveolitis . . . . .	254
Glomerulonephritis . . . . .	255
Glomerulosklerose . . . . .	255
Goodpasture-Syndrom . . . . .	255
Gottron'sches Zeichen . . . . .	255
Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Wegener-Granulomatose) . . . . .	255
Guillain-Barré-Syndrom (GBS) . . . . .	257
Hämorrhagische Alveolitis . . . . .	257
Hemianopsie . . . . .	257

Hepatomegalie . . . . .	257
Herzklappenerkrankungen . . . . .	257
Hirnfarkt . . . . .	258
Hirnorganisches Psychosyndrom . . . . .	258
Hughes-Syndrom . . . . .	258
Hypereosinophilie . . . . .	258
Hypergammaglobulinämie . . . . .	258
Hypertonie . . . . .	258
Hypokomplementämisches urtikarielles Vaskulitis-Syndrom (HUVS) . . . . .	259
Idiopathische entzündliche Myopathien . . . . .	260
Idiopathische interstitielle Pneumonie (IIP) . . . . .	262
Idiopathische Lungenfibrose . . . . .	262
Idiopathische Myositis . . . . .	263
IgA-Nephropathie . . . . .	264
IgA-Vaskulitis (Schönlein-Henoch) . . . . .	264
IgG4-assoziierte sklerosierende Erkrankungen . . . . .	265
Innenohrschwerhörigkeit . . . . .	266
Interstitielle Lungenerkrankungen (ILE) . . . . .	266
Intrakardiale Thromben . . . . .	267
Juvenile chronische Arthritis (JCA) . . . . .	267
Juvenile Dermatomyositis . . . . .	269
Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) . . . . .	269
Juvenile rheumatoide Arthritis (JRA) . . . . .	269
Juvenile Skleromyositis . . . . .	269
Kardiomyopathie . . . . .	270
„Katastrophales“ APS . . . . .	270
Kawasaki-Syndrom . . . . .	271
Knochennekrose, aseptische . . . . .	272
Kollagenosen . . . . .	273
Kongenitaler Herzblock . . . . .	273
Konjunktivitis . . . . .	273
Kopfschmerz . . . . .	274
Kryoglobulinämie . . . . .	274
Kryoglobulinämische Nephropathie . . . . .	274
Kryoglobulinämische Vaskulitis . . . . .	274
Kutane leukozytoklastische Vaskulitis . . . . .	275
Leberinfarkt . . . . .	276
Leukozytopenie . . . . .	276
Leukozytose . . . . .	276
Libman-Sacks-Endokarditis . . . . .	276
Lilac rings . . . . .	276
Livedo racemosa . . . . .	277

Livedo reticularis . . . . .	277
Lungenembolie . . . . .	277
Lungenfibrose . . . . .	277
Lymphadenopathie . . . . .	278
Lymphozytopenie . . . . .	278
Malabsorption . . . . .	278
Mechaniker-Hände („Mechanics’ hands“) . . . . .	278
Medikamenten-induzierter Lupus . . . . .	278
Membranöse Nephritis/Nephropathie (MN) . . . . .	279
Meningitis, aseptische . . . . .	279
Mesenterialinfarkt . . . . .	279
Migräne, atypische . . . . .	279
Mikrostomie . . . . .	279
Mikroskopische Polyangiitis (MPA) . . . . .	280
Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) . . . . .	280
Morbus Addison . . . . .	283
Morbus Behçet . . . . .	283
Morbus Horton . . . . .	283
Morbus Still . . . . .	283
Moschkovitz-Syndrom . . . . .	283
Mukokutanes Lymphknoten-Syndrom . . . . .	283
Multi-Infarkt-Demenz . . . . .	284
Muskelatrophie . . . . .	284
Muskelschwäche . . . . .	284
Myalgie . . . . .	284
Myoglobin-Erhöhung im Plasma . . . . .	284
Myokardinfarkt . . . . .	285
Myositis-Overlap-Syndrome . . . . .	285
Nebennierenrindeninsuffizienz . . . . .	285
Nekrotisierende autoimmune Myopathie (NAM) . . . . .	285
Neonatale Lupus-Syndrome . . . . .	287
Neonataler Lupus erythematodes (NLE) . . . . .	287
Nephritis . . . . .	287
Netzhautischämie . . . . .	288
Neuropathie . . . . .	288
Ösophagusmotilitätsstörung . . . . .	288
Ohrmuschelentzündung . . . . .	288
Otitis media . . . . .	289
Overlap-Syndrome . . . . .	289
Panarteriitis nodosa . . . . .	289
Pankreasinfarkt . . . . .	290
Pankreatitis . . . . .	290

Pannikulitis . . . . .	291
PAPS . . . . .	291
Parotitis . . . . .	292
Perikarderguss . . . . .	292
Perikarditis . . . . .	292
Peritonitis . . . . .	292
Photosensibilität . . . . .	292
Pleuritis . . . . .	293
Pneumonitis . . . . .	293
Polyarteriitis nodosa . . . . .	293
Polymyalgia rheumatica (PMR) . . . . .	293
Polymyositis (PM) . . . . .	294
Polymyositis/Sklerodermie-Overlap-Syndrom . . . . .	297
Polyneuritis cranialis . . . . .	298
Primäres Sjögren-Syndrom . . . . .	298
Proteinurie . . . . .	298
Provost-Syndrom . . . . .	298
Pseudokaverne . . . . .	298
Psychose . . . . .	299
Psychosyndrom, hirnorganisches . . . . .	299
Ptosis . . . . .	299
Pulmonale Hämorrhagie . . . . .	299
Pulmonale Hypertonie (PHT) . . . . .	299
Pulmonale Infiltrate . . . . .	300
Pulslosigkeit . . . . .	300
Purpura . . . . .	300
Purpura kryoglobulinaemica . . . . .	300
Purpura Schönlein-Henoch . . . . .	300
Querschnittsmyelitis (Myelitis transversa) . . . . .	301
Rattenbissnekrose . . . . .	301
Raynaud-Phänomen . . . . .	301
Retinitis . . . . .	301
Rezidivierende Polychondritis . . . . .	302
Rheumaknoten . . . . .	302
Rheumatoide Arthritis . . . . .	303
Rhinitis . . . . .	305
Rhupus . . . . .	305
Riesenzellarteriitis . . . . .	305
Rückenmarkinfarkt . . . . .	306
SAPS . . . . .	307
Sattelnase . . . . .	307
Schlaganfall . . . . .	307

Schmetterlingserythem . . . . .	307
Schwindel . . . . .	308
Sekundäres Sjögren-Syndrom . . . . .	308
Sharp-Syndrom . . . . .	308
Sinus cavernosus-Thrombose . . . . .	308
Sinusitis . . . . .	308
Sinusvenenthrombose . . . . .	308
Sjögren-Syndrom (SjS) . . . . .	308
Skleritis/Episkleritis . . . . .	312
Sklerodaktylie . . . . .	312
Sklerodermie, systemische . . . . .	313
Sklerodermie-Myositis-Overlap . . . . .	315
Sklerodermie-Spektrum-Erkrankungen . . . . .	315
Sklerose sine scleroderma . . . . .	315
Sneddon-Syndrom . . . . .	316
Sonnenempfindlichkeit . . . . .	316
Splenomegalie . . . . .	317
Spondyloarthritis (SpA) . . . . .	317
Spondylitis ankylosans . . . . .	320
Subakut kutaner Lupus erythematodes (SCLE) . . . . .	321
Systemische Autoimmunerkrankungen . . . . .	321
Systemischer Lupus erythematodes (SLE) . . . . .	322
Systemische Sklerose . . . . .	327
Tabakbeutelmund . . . . .	327
Takayasu-Arteriitis . . . . .	327
Teleangiektasie . . . . .	328
Thrombose . . . . .	328
Thrombozytopenie . . . . .	328
Thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP) . . . . .	329
Thrombozytose . . . . .	329
Thyroiditis . . . . .	329
Tolosa-Hunt-Syndrom . . . . .	329
Transitorisch-ischämische Attacke (TIA) . . . . .	330
Ulzera . . . . .	330
Undifferenzierte Bindegewebserkrankung . . . . .	330
Urtikaria . . . . .	331
Vaskulitiden . . . . .	331
Wegener-Granulomatose . . . . .	333
Xerostomie . . . . .	333
Zerebrale Ischämie . . . . .	333

Abkürzungen . . . . .	335
<b>Anhänge</b> . . . . .	339
Anhang I: Empfehlungen zur Autoantikörperdiagnostik bei Verdacht auf rheumatoide Arthritis (RA) . . . . .	340
Anhang II: Empfehlungen zur Autoantikörperdiagnostik bei Verdacht auf systemischen Lupus erythematoses (SLE) . . . . .	342
Anhang III: Empfehlungen zur Autoantikörperdiagnostik bei Verdacht auf Sklerodermie . . . . .	344
Anhang IV: Empfehlungen zur Autoantikörperdiagnostik bei Verdacht auf idiopathische Myositis . . . . .	346
Anhang V: Empfehlungen zur Autoantikörperdiagnostik bei Verdacht auf ANCA-assoziierte Vaskulitis . . . . .	348
Anhang VI: Empfehlungen zur Antikörperdiagnostik bei Verdacht auf Anti-Phospholipid-Syndrom . . . . .	350
Anhang VII: Stufendiagnostik bei Verdacht auf autoimmune Systemerkrankung . . . . .	352

## **Vorwort zur 4. Auflage**

Seit der Veröffentlichung der letzten Auflage dieses diagnostischen Leitfadens sind bereits sechs Jahre vergangen, viel Zeit für die sich außerordentlich dynamisch entwickelnde Disziplin der Autoimmundiagnostik. So wurden z. B. neue Klassifikationskriterien für eine möglichst frühzeitige Diagnostik der rheumatoiden Arthritis unter Einbeziehung von Autoantikörpern gegen citrullinierte Peptide/Proteine erstellt und evaluiert, neue diagnostisch und/oder pathogenetisch relevante Autoantikörper bei der idiopathischen Myositis, der systemischen Sklerose und der Spondylarthritis beschrieben sowie neue Assays zur Bestimmung von Autoantikörpern entwickelt und in die klinische Routine überführt. Auch bedingen neue Erkenntnisse aus Evaluierungsstudien und Meta-Analysen eine teilweise Neubewertung der klinischen Relevanz von Autoantikörperbefunden. All diese Aspekte machten eine generelle Überarbeitung dieses Leitfadens mit zahlreichen Ergänzungen zwingend erforderlich, um der Zielstellung eines umfassenden und aktuellen Nachschlagewerkes für die serologische Diagnostik als auch klinisch angewandte Forschung systemischer Autoimmunerkrankungen gerecht zu werden. Den aufmerksamen und kritischen Lesern sowie den Mitgliedern des GFID-Beirates und der DGKL-Sektion Immundiagnostik sei an dieser Stelle für die wertvollen Hinweise seit Erscheinen der letzten Auflage gedankt.

*Karsten Conrad  
Werner Schöblier  
Falk Hiepe*

## **Teil 1**

---

# **Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen**

**SS-A-Antikörper**

Siehe ➤ **Ro/SS-A-Antikörper**.

---

**ssDNA-Antikörper**

Siehe ➤ **Einzelstrang-DNA-Antikörper**.

---

**Threonyl-tRNA-Synthetase  
(TRS)-Antikörper**

Siehe ➤ **PL-7-Antikörper**.

---

**Th/To-Antikörper**

**Andere (nicht mehr gebräuchliche) Bezeichnung:** Wa-Antikörper.

**Autoantigene**

Mit Th/7-2 und To/8-2 RNAs assoziierte Proteine von 18 bis 120 kD (Rpp38, Rpp30, Rpp25, Rpp20, hPop1) als Komponenten der RNase MRP/RNase P-Komplexe. Rpp38 ist identisch mit dem früher beschriebenen Th40-Protein. Rpp25 und hPop1 werden am häufigsten von Th/To-Antikörpern erkannt (van Eenenaam et al., 2002).

**Nachweismöglichkeiten**

- In der indirekten Immunfluoreszenz an HEp-2-Zellen ist eine homogene nukleoläre Fluoreszenz nachweisbar.
- Mittels Immunpräzipitation mit <sup>35</sup>S- oder <sup>32</sup>P-markierten oder aber biotinylierten Zellextrakten werden die Th/To-RNA-assoziierten Proteine detektiert.
- Immunoblot oder Line-Immunoassay mit rekombinatem Th40/Rpp38-Protein oder rekombinanter Untereinheit Pop1 der humanen Ribonuklease P/MRP.

**Hinweis:** Das Fluoreszenzmuster ist typisch, jedoch nicht spezifisch für Th/To-Antikörper! Für das Routinelabor steht derzeit ein Line-Immunoassay zur Verfügung.

### Klinische Relevanz

- Th/To-Antikörper gelten als Marker der systemischen ➤ Sklerodermie. Sie sind hier in 4–13 % nachweisbar und kommen häufiger bei den limitierten Formen vor. Die Prognose ist wegen häufigerer schwerer interner Manifestationen (Lungenfibrose, pulmonale Hypertonie, Sklerodermie bedingte renale Krise) schlechter als bei ➤ Centromer-Antikörper positiven Patienten (Gündüz et al., 2001; Mitri et al., 2003). Vier von sieben (57 %!) Patienten mit limitierter Sklerodermie und der Kombination renale Krise plus pulmonale Hypertonie wiesen Th/To-Antikörper auf (Gündüz et al., 2001).
- Bei anderen Autoimmunerkrankungen sind Th/To-Antikörper nur selten zu finden: ➤ in 0,3 % bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE), in 2 % der Patienten mit ➤ rheumatoider Arthritis (RA), in 2,5 % der Patienten mit ➤ Polymyositis (PM) sowie in 1,1 % der Patienten mit ➤ idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (Kuwana et al., 2002). Dabei weisen diese Nicht-Sklerodermiepatienten Unterschiede in der Feinspezifität im Vergleich zu den Sklerodermiepatienten auf. So wurde die Reaktivität gegen hPop1 (s. Autoantigene) nur bei einem RA-Patienten gefunden, während hPop1 die Hauptreaktivität bei Sklerodermiepatienten darstellt.
- Sie sind auch nachweisbar beim ➤ Raynaud-Syndrom (Frühform einer Sklerodermie?).
- Bei der lokalisierten Sklerodermie wurden ebenfalls (in 4 %) Th/To-Antikörper gefunden (Yamane et al., 2001).
- Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose und ➤ nukleolären Antikörpern weisen häufig Th/To-Antikörper auf und können im Verlauf eine Sklerodermie entwickeln oder erfüllen die Kriterien einer ➤ Sklerose sine scleroderma (Fischer et al., 2006).

### Indikationen

1. Verdacht auf Sklerodermie nach Ausschluss von ➤ Centromer- und ➤ Topoisomerase I-Antikörpern.
2. Differentialdiagnostik bei Raynaud-Symptomatik.
3. Differentialdiagnostik „idiopathischer“ Lungenfibrosen.

**Wichtiger Hinweis:** Th/To-Antikörper sind wichtige Prognosemarker bezüglich Entwicklung der renalen Krise und der pulmonalen Hypertonie (v. a. in Kombination). Da mit den

ACE-Hemmern und Endothelin-1-Blockern wirksame Therapeutika für diese schwerwiegenden Organmanifestationen zur Verfügung stehen, sollte bei Th/To-Antikörper positiven Patienten ein entsprechendes klinisches Monitoring erfolgen, damit diese von einer rechtzeitigen Therapie profitieren können.

---

### Thrombomodulin-Antikörper

Thrombomodulin ist ein integrales Membranprotein und wirkt als Kofaktor für Thrombin in der Aktivierung von Protein C. Die antikoagulatorischen Eigenschaften des Thrombomodulin können durch Autoantikörper inhibiert werden (Guermazi et al., 2004). Hohe Thrombomodulin-Antikörpertiter sind bei Patienten mit ➤ Budd-Chiari-Syndrom und Thrombosen unbekannter Ursache gefunden worden.

---

### TIF-1-Antikörper

Autoantikörper gegen „**t**ranscription **i**ntermediary **f**actor **1**“ (TIF-1). Synonym: p155/140-Antikörper.

### Autoantigene

Autoantikörper gegen ein Protein-Douplet von “p155/140” wurden 2006 als neue Marker für mit Tumoren assoziierte Dermatomyositiden (DM) beschrieben. Das p155-Antigen wurde als „transcription intermediary factor 1 $\gamma$ “ (TIF-1 $\gamma$ , Synonym: TRIM33), das p140-Antigen als TIF-1 $\alpha$  (Synonym: TRIM24) sowie eine weitere 120 kD autoantigene Zielstruktur bei DM-Patienten als TIF-1 $\beta$  (Synonym: TRIM28) identifiziert (Fujimoto et al., 2012; Sato et al., 2012; Targoff et al., 2006). Die TIF gehören zur „tripartite motif-containing“ (TRIM) Familie von Proteinen, welche eine bedeutende Rolle bei einer Reihe von biologischen Prozessen (u. a. Zellproliferation, Apoptose, angeborene Immunität) haben. Hauptantigen der TIF-Autoantikörper bei DM ist TIF-1 $\gamma$ . TIF-1 $\gamma$ -Antikörper sind bei der Mehrzahl der Patienten in Kombination mit TIF-1 $\alpha$  und/oder TIF-1 $\beta$  oder als alleinige Antikörper nachweisbar. Auf Grund der starken Homologie zwischen den verschiedenen TIF (insbesondere zwischen TIF-1 $\gamma$  und TIF-1 $\alpha$ ) werden Kreuzreaktivitäten hierfür vermutet.

## Nachweismethoden

- Immunpräzipitation unter Einsatz von  $^{35}\text{S}$ -Methionin markierten K562- oder HeLa-Zelllysaten.
- Immunoblot unter Verwendung von immunpräzipitierten oder rekombinanten TIF-Proteinen.
- Enzymimmunoassay unter Verwendung von rekombinanten TIF-Proteinen.

**Hinweise:** Die mittels Immunpräzipitation, Immunoblot und Enzymimmunoassay ermittelten Befunde zeigten eine gute Korrelation (Horillo et al., 2012). In der indirekten Immunfluoreszenz an HEp-2-Zellen kann ein nukleäres feingranuläres Muster sichtbar sein. Ein negativer Befund an HEp-2-Zellen schließt TIF-1-Antikörper jedoch nicht aus.

## Klinische Relevanz

- TIF-1-Antikörper sind hoch spezifisch für die  $\blacktriangleright$  Dermatomyositis (DM). Sie sind bei Patienten mit DM in 17–23 % nachweisbar und nicht oder extrem selten bei Patienten mit anderen Kollagenosen (bisher sind nur ein Patient mit Polymyositis und ein Patient mit SLE positiv getestet worden) und Blutspendern zu finden (u. a. Chinoy et al., 2007; Fujimoto et al., 2012; Targoff et al., 2006).
- Bei TIF-1-Antikörper positiven adulten Patienten mit DM besteht eine starke Assoziation mit Tumoren („**cancer associated myositis**“, **CAM**). Die Inzidenz von Tumoren bei diesen Patienten liegt zwischen 42 und 75 % (u. a. Chinoy et al., 2007; Hamaguchi et al., 2011; Targoff et al., 2006), wobei eine starke Korrelation zum Alter beobachtet wurde. Während bei jüngeren Adulten (< 40 Jahre) keine Tumoren diagnostiziert wurden, hatten Patienten älter als 40 Jahre in 75 %, Patienten älter als 60 Jahre in 86 % einen Tumor (Fujimoto et al., 2012). Betrachtet man die Patienten mit Tumor assoziierter DM, so sind sie in 43 bis zu 100 % der Fälle positiv für TIF-1-Antikörper getestet worden. In einer Meta-Analyse, welche die Ergebnisse von 6 Studien an 312 adulten DM-Patienten auswertete, wurde eine gepoolte Sensitivität von TIF-1-Antikörpern für die Tumor assoziierte DM von 70 % bei einer Spezifität von 89 % ermittelt (Trallero-Araguás et al., 2012). Die positiven und negativen prädiktiven Werte bzgl. Tumordiagnostik lagen bei 58 % bzw. 95 % bei einer gepoolten Tumorprävalenz von 17 % in dieser DM-Population. Damit sind TIF-1-Antikörper wertvolle Marker für die Diagnostik einer Tumor assoziierten Myositis und können zur Frühdiagnostik von Tumoren bei älteren Patienten mit DM beitragen.
- Weiterhin sind TIF-1-Antikörper mit der  $\blacktriangleright$  **juvenilen Dermatomyositis (JDM)** assoziiert. Sie sind bei der JDM in 23–36 % der Fälle nachweisbar (u. a. Gunawardena et al., 2008; Fujimoto et al., 2012; Targoff et al., 2006). Somit ergeben sich für TIF-1-Antikörper positive Patienten drei klinische Korrelationen: (a) JDM mit vorwiegend klassischer DM-Symptomatik und ohne Tumorasso-

ziation, (b) DM bei jungen Adulten (klassische oder amyopathische Form) ohne Tumoren und ohne schwerwiegende Komplikationen und (c) Tumor assoziierte DM bei Adulten > 40 Jahre.

- Unter Therapie können die TIF-1-Antikörper verschwinden (Fujimoto et al., 2012).

### Indikationen

1. Verdacht auf Dermatomyositis.
2. Diagnostik der juvenilen Dermatomyositis.
3. Verdacht auf Tumor assoziierte Myositis.
4. Patienten über 40 Jahren mit Dermatomyositis.

---

### TIF-1 $\gamma$ -Antikörper

Siehe ➤ TIF-1-Antikörper.

---

### Topoisomerase I-Antikörper

**Andere mögliche Bezeichnung:** Anti-Topoisomerase I-Antikörper (ATA); siehe ➤ Scl-70-Antikörper.

---

### Topoisomerase II-Antikörper

#### Autoantigen

Die  $\alpha$ -Isoform der DNA-Topoisomerase II.

#### Nachweis

Enzymimmunoassay mit gereinigter DNA-Topoisomerase II $\alpha$ .

## Klinische Relevanz

Topoisomerase II $\alpha$ -Antikörper wurden zuerst bei Patienten mit **idiopathischer** ➤ **Lungenfibrose** (in ca. 30 %) nachgewiesen. Weiterhin sind sie bei systemischer ➤ Sklerodermie (14–20 %) zu finden, wobei keine Assoziation mit ➤ Scl-70- oder ➤ Centromer-Antikörpern, aber eine positive Assoziation mit ➤ pulmonaler Hypertonie und HLA-B35 besteht. Am häufigsten sind Topoisomerase II $\alpha$ -Antikörper bei der lokalisierten Sklerodermie (76 %) und hier bei der generalisierten Morphea (85 %) zu finden (Takehara et al., 2005). Des Weiteren wurden Topoisomerase II-Antikörper in geringen Frequenzen bei Patienten mit SLE, Sarkoidose und Leberkarzinomen gefunden.

### Indikationen

Derzeit keine.

## TRIM21-Antikörper

Autoantikörper gegen „**tripartite motif-containing**“ Protein 21 (TRIM21), auch bekannt als E3-Ubiquitin-Ligase und Ro52-Antigen. Prognostischer Marker bei systemischer ➤ Sklerodermie und idiopathischer ➤ Myositis. Siehe ➤ Ro52-Antikörper.

## Trimethylguanosin-Antikörper

Siehe ➤ **snRNP-Antikörper** und ➤ RNA-Antikörper.

## U1-RNP-Antikörper

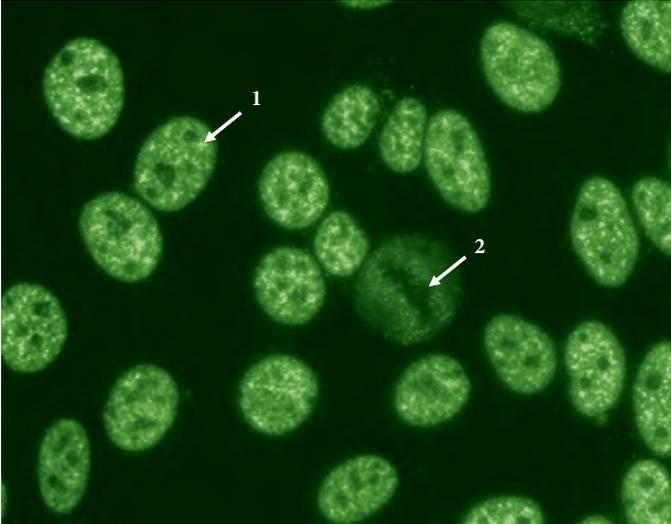
**Andere mögliche Bezeichnung:** RNP-Antikörper.

## Autoantigene

Die U1-snRNP spezifischen Proteine A (34 kD), C (22 kD) und 68 kD (bzw. 70 kD); siehe auch ➤ snRNP-Antikörper.

### Nachweismöglichkeiten

- In der indirekten Immunfluoreszenz an Zellmonolayern (HEp-2) ist das für Spliceosomen typische Muster (Abb. 34) nachweisbar.



**Abbildung 34.** Immunfluoreszenzmuster an HEp-2-Zellen eines U1-RNP-Antikörper positiven Serums eines Patienten mit Sharp-Syndrom: über einer diffusen nukleoplasmatischen Fluoreszenz aufgelagerte mittel- bis grobgranuläre Färbung (diese Granula markieren die Foci spliceosomaler Komponenten), die Nukleoli sind ausgespart (1). In den Metaphasen (2) sieht man eine intensive granuläre Färbung des Mixoplasmas, das Chromatin ist negativ.

**Zu beachten:** Wenn gleichzeitig dsDNA-Antikörper nachweisbar sind, kann das U1-RNP-Muster durch das dsDNA-typische Muster überlagert sein.

- Immundiffusion (Ouchterlony-Technik) oder Überwanderungselektrophorese mit Kalbsthymusextrakten.
- Immunoblot mit Zellextrakten aus Tumorzellen (HeLa-, MOLT4-Zellen): Reaktivität mit den U1-snRNP-spezifischen Proteinen 68 kD, A, C. In den meisten Fällen reagieren U1-RNP-Antikörper gegen das 68 kD-Protein.

**Zu beachten:** U1-RNP-Antikörper können auch mit den Sm-Proteinen B/B' reagieren, falls sie ein den Proteinen A, C und B/B' gemeinsames Motiv in der C-terminalen Region erkennen. In diesem Fall werden keine Sm-Antikörper nachgewiesen!

- Enzymimmunoassay oder Mikrobead-Immunoassays mit gereinigten nativen RNP-Komplexen oder rekombinantem 68 kD-, A- und C-Protein.
- Line-Immunoassay mit rekombinantem 68 kD-, A- und C-Protein.
- Radiimmünpräzipitation  $^{32}\text{S}$ -Methionin-markierter Zellextrakte.

**Hinweis:** In der Routinediagnostik werden Immundiffusion, Enzymimmunoassay und Line-Immunoassays eingesetzt. Die Kombination typisches Immunfluoreszenzmuster mit positivem Ouchterlony-Test ergibt eine sehr spezifische Diagnose. Durch Einsatz eines Enzymimmunoassays kann die Sensitivität für den U1-RNP-Antikörper-Nachweis gesteigert werden. Es sollte jedoch beachtet werden, dass unter Umständen niedrigtitrige Antikörper-Reaktivitäten ohne diagnostische Relevanz auftreten können. Bei solchen Befunden sind Kontrolluntersuchungen durchzuführen.

### Klinische Relevanz

- **Diagnosekriterium der** ➤ **Mixed connective tissue disease (MCTD)** mit einer hohen Spezifität bei Abwesenheit von ➤ Sm- und dsDNA-Antikörpern und einer sehr hohen Sensitivität von 100 % (bedingt dadurch, dass U1-RNP-Antikörper zur Definition der MCTD gehören). Fehlende U1-RNP-Antikörper schließen eine MCTD daher aus.  
**Zu beachten:** Niedrigtitrige Befunde im ELISA bei Abwesenheit des typischen Immunfluoreszenzmusters und negativem Ouchterlony-Test sollten nicht als MCTD-Kriterium gewertet werden.
- Beim ➤ SLE sind U1-RNP-Antikörper in 13–32 % zu finden. Die Angaben zu Assoziationen mit bestimmten Manifestationen beim SLE sind sehr widersprüchlich. Als relativ gesichert gelten kann die positive Assoziation mit vaskulitischen Haut- und Schleimhaut-Manifestationen (discoide Läsionen, orale Ulcera) sowie Raynaud-Symptomatik.
- Bei der systemischen ➤ **Sklerodermie** können U1-RNP-Antikörper in bis zu 10 % nachweisbar sein. Bei diesen Patienten besteht eine Assoziation mit Lungenfibrose und Gelenkbeteiligung.
- Eine Korrelation von U1-RNP-Antikörpern mit aseptischer Meningitis wird diskutiert (Okada et al., 2003).

### Indikationen

1. Verdacht auf MCTD oder Sklerodermie.
2. Verdacht auf SLE.
3. Verdacht auf ➤ undifferenzierte Bindegewebserkrankungen (UCTD).
4. Differenzierung von ANA, welche in der Immunfluoreszenz an Tumorzellmonolayern ein für snRNP-Antikörper typisches granuläres Muster zeigen.

## **Teil 2**

---

# **Systemische Autoimmunerkrankungen — Syndrome, Diagnosekriterien, Symptome**

**Abort**

Rezidivierende Aborte, meist nach der 10. Schwangerschaftswoche auftretend, bedingt durch thrombotische Ereignisse in der Plazenta, sind ein Charakteristikum des ➤ Anti-Phospholipid-Syndroms.

---

**Addison-Krankheit**

Sehr seltene Manifestation (in <1%) des ➤ Anti-Phospholipid-Syndroms, als Folge einer Thrombosierung von Nebennierengefäßen.

---

**Akroosteolysen**

Typisches Merkmal einer systemischen ➤ Sklerodermie. Ausdruck schwerer akraler Mikrozirkulationsstörungen.

---

**Alopezie**

Kann diffus (Alopecia diffusa) oder lokalisiert (Alopecia areata) auftreten beim kutanen Lupus erythematodes (ANA negativ!) oder beim ➤ systemischen Lupus erythematodes.

---

**Alveolitis**

Entzündung der Alveolen (Lungenbläschen). Kann in zwei Formen auftreten: exogen-allergische Alveolitis und diffus-fibrosierende Alveolitis (Synonym: idiopathische pulmonale Fibrose). Führt im Endstadium zur irreversiblen Fibrosierung des Lungenparenchyms (siehe auch ➤ interstitielle Lungenerkrankungen, ➤ Lungenfibrose). Eine fibrosierende Alveolitis ist u. a. bei verschiedenen systemischen Autoimmunerkrankungen zu beobachten (➤ Kollagenosen). Typische Manifestation bei ➤ Sklerodermie (v. a. diffuse Form) sowie ➤ idiopathischen entzündlichen Myopathien (v. a. ➤ Anti-Synthetase-Syndrom). Eine ➤ hämorrhagische Alveolitis

ist bei ➤ systemischem Lupus erythematoses, ➤ ANCA-assoziierten Vaskulitiden und Anti-GBM-Syndrom eine lebensbedrohliche Manifestation.

### Autoantikörper

Bei Alveolitis sollte auf ➤ antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA), ➤ antinukleäre Antikörper (bei Positivität weitere Spezifizierung) und GBM-Antikörper getestet werden. Sklerodermie- und Myositis-spezifische Autoantikörper (v.a. ➤ Aminoacyl-tRNA-Synthetase-, ➤ Scl-70-, ➤ PM-Scl-, ➤ Th/To-Antikörper) können die Diagnostik von Früh- oder oligosymptomatischen Formen der Sklerodermie oder einer ➤ idiopathischen entzündlichen Myopathie ermöglichen (u.a. Watanabe et al., 2011).

### Amaurosis fugax

Reversible, meist einseitige Erblindung infolge Durchblutungsstörung der Retina. Seltene ophthalmologische Manifestation des ➤ Anti-Phospholipid-Syndroms (in ca. 5%). Auch Symptom der ➤ Riesenzellarteriitis.

### Amyopathische Dermatomyositis

**Synonym:** Dermatomyositis sine Myositis, klinisch amyopathische Dermatomyositis (CADM: „Clinically Amyopathic Dermatomyositis“), „dermatomyositis-like skin disease“.

Sonderform der ➤ Dermatomyositis. Die Patienten zeigen die typischen Hautmanifestationen einer Dermatomyositis, aber über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren seit Hautmanifestation keine oder nur subklinische Zeichen einer Myositis (nach Sontheimer et al., 2002). Das Risiko einer raschen Progression einer ➤ interstitiellen Lungenerkrankung ist bei diesen Patienten erhöht.

### Ausschlusskriterien

Systemische immunsuppressive Therapie über einen Zeitraum von mindestens 2 Monaten innerhalb der ersten 6 Monate nach Hautmanifestation; Einnahme von Medikamenten, welche Dermatomyositis-typische Hautmanifestationen induzieren können (z. B. Hydroxyurea).

## Autoantikörper

- MDA5-Antikörper: 53–73 %

---

### Anämie

Eine Anämie kann bei allen entzündlichen Erkrankungen nachweisbar sein, wobei eine Assoziation zur entzündlichen Aktivität besteht. Eine Coombs-positive autoimmunhämolytische Anämie kommt beim ➤ systemischen Lupus erythematoses und selten bei anderen ➤ Kollagenosen vor. Beim ➤ Anti-Phospholipid-Syndrom manifestiert sich eine hämolytische Anämie in ca. 9 %.

---

### ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Gruppe von mit ANCA (➤ cANCA/Proteinase 3-Antikörper, ➤ pANCA/Myeloperoxidase-Antikörper) assoziierten primären systemischen Vaskulitiden:

- Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener-Granulomatose, GPA),
- Mikroskopische Polyangiitis (MPA),
- Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom).

---

### Ankylosierende Spondylitis (AS)

Siehe ➤ Spondylitis ankylosans und ➤ Spondyloarthritiden (SpA).

---

### Anti-Jo-1-Syndrom

Ursprüngliche Bezeichnung für das ➤ Anti-Synthetase-Syndrom.

---

### Anti-Phospholipid-Syndrom (APS)

**Synonyma:** Hughes-Syndrom, Anti-Cardiolipin-Syndrom, Phospholipid-Antikörper-Syndrom, Cardiolipin-Antikörper-Syndrom

Das APS ist eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen mit einer breiten Palette an Manifestationsmöglichkeiten, die von Minimalbefunden bis zu vital-bedrohlichen Komplikationen reicht. Charakteristika sind venöse (z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie als Komplikation der tiefen Beinvenenthrombose, Augenvenenthrombose, Sinusvenenthrombose, Budd-Chiari-Syndrom) und arterielle (z. B. Schlaganfall und transitorisch-ischämische Attacken, Infarkte/Ischämien an Herz und anderen Organen) Thrombosen, rezidivierende Aborte sowie die Expression von ➤ Phospholipid-Antikörpern. Es kann isoliert als primäres APS (➤ **PAPS**) auftreten oder mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert sein (sekundäres APS: ➤ **SAPS**). Aus klinischer Sicht ist eine solche Differenzierung jedoch nicht mehr sinnvoll (Miyakis et al., 2006). Die Mehrzahl der Patienten mit dem sogenannten sekundären APS hat einen ➤ systemischen Lupus erythematoses (SLE). Die pathogenetischen und klinischen Beziehungen zwischen einem APS, einem SLE sowie Lupus-ähnlichen Erkrankungen bleiben weiter abzuklären. Das ➤ Sneddon-Syndrom sowie das ➤ Budd-Chiari-Syndrom sind teilweise auf ein APS zurückzuführen. Selten kommt es zum Auftreten eines sogenannten ➤ „**katastrophalen**“ APS mit ausgeprägten vaskulären Verschlüssen in multiplen Organen mit Nierenversagen und maligner arterieller Hypertonie, schwerer ZNS-Beteiligung, Akrozyanose und Gangrän.

Seit der Formulierung der vorläufigen internationalen Klassifikationskriterien des APS („Sapporo-Kriterien“: Wilson et al., 1999) wurden viele grundlegende Forschungsarbeiten und klinische Studien publiziert, die als Grundlage für eine Revision dieser Kriterien dienten. Ein Expertengremium erstellte in einem Workshop vor dem „Eleventh International Congress on Antiphospholipid Antibodies“ (Sidney, Australien 2005) folgende Klassifikationskriterien:

### Überarbeitete Klassifikationskriterien des APS

(nach MIYAKIS et al., 2006)

#### Klinische Kriterien

##### 1. *Vaskuläre Thrombose\**

Eine oder mehrere Episoden einer Thrombose in den arteriellen, venösen oder kleinen Gefäßen (Ausnahme: oberflächliche venöse Thrombosen). Die Thrombose kann jedes Gewebe oder Organ betreffen und muss durch objektive, validierte Kriterien (z. B. entsprechende Bildgebung oder Histopathologie) bestätigt werden. Bei der histopathologischen Untersuchung darf die Thrombose nicht durch signifikante entzündliche Veränderungen in den Gefäßwänden begleitet sein.

## 2. Schwangerschaftsmorbidität\*\*

- a) eine oder mehrere ungeklärte Fehlgeburten von morphologisch normalen Föten (dokumentiert durch Ultraschall oder direkte Untersuchung des Föten) ab der 10. Schwangerschaftswoche, oder
- b) eine oder mehrere Frühgeburten von morphologisch normalen Föten bis zur 34. Schwangerschaftswoche wegen 1) einer Eklampsie oder schweren Präeklampsie entsprechend der Standarddefinition, oder 2) einer Plazentainsuffizienz, oder
- c) drei oder mehrere ungeklärte Todesfälle von morphologisch normalen Föten vor der 10. Schwangerschaftswoche nach Ausschluss folgender Ursachen: mütterliche Anatomie, hormonelle Störungen, mütterliche und väterliche chromosomale Abnormalitäten.

### Laborkriterien\*\*\*

1. *Lupus-Antikoagulanz*: mindestens zweimaliger Nachweis im Plasma im Abstand von mindestens 12 Wochen, nachgewiesen entsprechend den Richtlinien der International Society on Thrombosis and Hemostasis (Brandt et al., 1995; Wisloff et al., 2002; Pengo et al., 2009).
2. *Anti-Cardiolipin-Antikörper des IgG- und/oder IgM-Isotyps* im Serum oder Plasma in mittelhohen oder hohen Titern (> 40 GPL bzw. MPL oder > 99. Perzentile): mindestens zweimaliger Nachweis im Abstand von 12 Wochen, gemessen mit einem standardisierten Enzymimmunoassay (Tincani et al., 2001; Harris et al., 2002; Wong et al., 2004).
3. *Anti-β2-Glykoprotein I-Antikörper des IgG- und/oder IgM-Isotyps* im Serum oder Plasma in Titern > 99. Perzentile: mindestens zweimaliger Nachweis im Abstand von 12 Wochen, gemessen mit einem standardisierten Enzymimmunoassay (Reber et al., 2004).

**Ein definitives APS liegt vor, wenn mindestens eines der klinischen Kriterien und eines der Laborkriterien vorhanden sind.**

**Zu beachten:** Eine Klassifikation als APS sollte nicht erfolgen, wenn weniger als 12 Wochen oder mehr als 5 Jahre zwischen dem positiven Labortest und der klinischen Manifestation liegen.

\* Koexistierende angeborene oder erworbene Faktoren einer Thrombose gelten nicht als Ausschlusskriterium.

\*\* Bei Studien sollten die Patienten entsprechend der vorliegenden Schwangerschaftsmorbidität stratifiziert werden: a, b, c oder Kombinationen.

\*\*\* Bei Studien wird folgende Katalogisierung empfohlen: I) mehr als ein Laborkriterium vorhanden; IIa) Lupus-Antikoagulanz allein vorhanden; IIb) Anti-Cardio-

lipin-Antikörper allein vorhanden; IIc) Anti- $\beta$ 2-Glykoprotein I-Antikörper allein vorhanden.

Eine Reihe von Manifestationen, welche auf Grund geringer Sensitivität oder geringer Spezifität nicht in die revidierten Klassifikationskriterien aufgenommen wurden, können bei Nachweis von Phospholipid-Antikörpern auf ein APS hinweisen. Diagnostisch relevant sind daher auch folgende Phospholipid-Antikörper-assoziierte Manifestationen:

- *Herzklappenerkrankung*: Läsionen (Verdickungen, irreguläre Knötchen) und/oder moderate bis schwere Regurgitationen und/oder Stenosen der Mitralklappe und/oder Aortenklappe; Libman-Sacks-Endokarditis.  
**Zu beachten:** Rheumatisches Fieber und infektiöse Endokarditiden müssen ausgeschlossen werden.
- *Neurologische Manifestationen*: kognitive Dysfunktion, transverse Myelopathie, Kopfschmerzen, Migräne, Epilepsie.
- *Hautmanifestationen*: ➤ Livedo reticularis (v.a. bei APS-Patienten mit SLE), Hautulzera, pseudo-vaskulitische Läsionen, digitale Gangrän, oberflächliche Thrombophlebitis, maligne atrophische papulöse Läsionen, Anetodermie.
- *Nephropathie*: thrombotische Mikroangiopathie der Arteriolen und der glomerulären Kapillaren.  
**Zu beachten:** Vaskulitiden, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom, maligne Hypertonie sowie andere Ursachen für eine chronische renale Ischämie müssen ausgeschlossen werden.
- *Thrombozytopenie*: Thrombozytenzahlen  $< 100\,000/\text{mm}^3$  müssen in einem Abstand von 12 Wochen bestätigt werden.  
**Zu beachten:** Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, disseminierte intravasculäre Gerinnung, Pseudo-Thrombozytopenie und Heparin-induzierte Thrombozytopenie müssen ausgeschlossen werden.

## Autoantikörper

- Phospholipid-Antikörper (s. a. Anhang VI).

### Anti-SRP-Syndrom

Sonderform der ➤ idiopathischen entzündlichen Myopathie: Siehe auch ➤ nekrotisierende autoimmune Myopathie.

**Charakteristika**

- Akute/subakute symmetrische proximale Muskelschwäche
- Assoziation mit Herzmanifestation oder ➤ interstitieller Lungenerkrankung
- Kreatinkinase im Serum erhöht bis stark erhöht (2000–30 000 IU/l)
- Schwere Myonekrose bei nur minimaler Entzündung
- Schlechtes Ansprechen auf immunsuppressive Therapie, sehr schlechte Prognose (75 % Sterblichkeit nach 5 Jahren!)

**Autoantikörper**

➤ SRP-Antikörper: assoziiert mit Krankheitsaktivität (Titer sinken bei erfolgreicher Therapie). Eine pathogenetische Bedeutung wird diskutiert.

---

**Anti-Synthetase-Syndrom**

**Synonym:** Anti-Jo-1-Syndrom.

Sonderform der ➤ idiopathischen entzündlichen Myopathie (siehe auch ➤ Polymyositis), charakterisiert durch zusätzliches Auftreten von Arthralgien/Arthritis und ➤ interstitieller Lungenerkrankung (➤ Alveolitis, ➤ Lungenfibrose) bei Nachweis von Autoantikörpern, die mit tRNA-Synthetasen (insbesondere Jo-1) reagieren.

**Hauptkriterien des Anti-Synthetase-Syndroms**

- Polymyositis
- Polysynovitis (Arthralgien, Arthritis, Tenosynovitis)
- Interstitielle Lungenerkrankung
- Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Antikörper (v. a. Jo-1-Antikörper)

**Zu beachten:** Eine ➤ interstitielle Lungenerkrankung kann auch ohne Myositis auftreten. Bei diesen Patienten sind vorwiegend PL-12-Antikörper nachweisbar (Friedmann et al., 1996).

**Weitere Assoziationen**

- Rhagaden und Keratosen an den Händen („mechanics’ hands“)
- Raynaud-Symptomatik
- Akrosklerose
- Sicca-Symptomatik

- Dermatomyositis-typische Hautveränderungen

## Autoantikörper

- Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Antikörper.

### Anti-TNF-induzierter Lupus (ATIL)

Die Anti-TNF-Therapie mittels monoklonaler Antikörper (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab) oder TNF-Rezeptor-Fc-Fusionsprotein (Etanercept) führt relativ häufig zur Bildung von Autoantikörpern (v.a. ➤ ANA, ➤ dsDNA-, ➤ Histon-Antikörper), aber nur selten (in < 0,2 %) zur Entwicklung eines SLE-ähnlichen Krankheitsbildes. Die Entwicklung der Symptome kann innerhalb von Wochen bis Monaten nach Therapiebeginn erfolgen. In der Regel verschwinden die Symptome nach Absetzen der TNF-Blocker innerhalb von 2–4 Monaten. Klinisch und serologisch unterscheiden sich die durch TNF-Inhibitoren induzierten Lupus-Fälle von den ➤ Arzneimittel-induzierten Lupus (AIL)-Fällen, welche durch andere Medikamente ausgelöst werden (Chang & Gershwin, 2011; Costa et al., 2007; Williams et al., 2009). Bei ATIL sind signifikant mehr dsDNA-Antikörper (>50 % bei Infliximab-induziertem Lupus) als bei AIL (<5 %) zu finden. Kutane, renale und zerebrale Manifestationen sowie Hypokomplementämie sind häufiger. Bei Anti-TNF-Therapie von Patienten mit ➤ rheumatoider Arthritis (RA) ist der ATIL vom RA-SLE-Overlap (siehe ➤ Rhupus) abzugrenzen.

## Autoantikörper

Am häufigsten sind ➤ antinukleäre (32–100 %), ➤ dsDNA- (49–92 %; IgM häufiger als IgG; häufig bei Infliximab-induziertem, selten bei Etanercept-induziertem Lupus) und ➤ Histon-Antikörper (17–57 %) nachweisbar. Weiterhin können ➤ Nukleosom-, ➤ ssDNA-, ➤ ENA- (➤ Ro/SS-A-, ➤ Sm-) und ➤ Cardiolipin-Antikörper zu finden sein.

**Zu beachten:** Obwohl die Induktion von SLE-typischen Autoantikörpern unter Anti-TNF-Therapie die Entwicklung eines ATIL anzeigen kann, manifestiert sich nur selten ein Lupus-ähnliches Krankheitsbild. Ob Autoantikörper-Titer und -Profil hierfür eine prädiktive Bedeutung zukommt, muss weiter untersucht werden. Um die Exazerbation eines subklinischen SLE (z.B. im Rahmen eines Rhupus) von einem ATIL differenzieren zu können, sollte prätherapeutisch ein ANA-Screening erfolgen und bei positiven ANA auf SLE-Antikörper (v.a. dsDNA-Antikörper) untersucht werden. Weiterhin ist zu beachten, dass eine

gleichzeitige Immunsuppression (MTX, Glukokortikoide) die Autoantikörper-Induktion unterdrücken kann.

---

### Arteriitis temporalis

Manifestation bei ➤ Riesenzellerarteriitis und anderen Vaskulitis-Kategorien.

---

### Arthralgie

Häufiges Symptom, das bei allen degenerativen und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen vorkommt; oft auch als Symptom bei systemischen und organspezifischen Autoimmunerkrankungen anzutreffen.

### Autoantikörper

Screening auf ➤ ANA, ➤ RF, ➤ ACPA und ➤ ANCA, wenn Verdacht auf entzündlich-rheumatische Erkrankung besteht.

---

### Arthritis

Charakteristisch bei entzündlichen Gelenkerkrankungen wie ➤ rheumatoider Arthritis, ➤ juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), HLA-B27 assoziierten ➤ Spondyloarthritis.

### Häufiges Symptom bei:

- ➤ Kollagenosen: ➤ systemischem Lupus erythematodes, ➤ Arzneimittel-induziertem Lupus, ➤ Sjögren-Syndrom, systemischer ➤ Sklerodermie, ➤ Polymyositis, ➤ Mixed Connective Tissue Disease (MCTD), ➤ undifferenzierter Bindegewebserkrankung (UCTD),
- ➤ Systemischen Vaskulitiden: ➤ Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Wegener-Granulomatose), ➤ eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom), ➤ kryoglobulinämischer Vaskulitis, ➤ Purpura Schönlein-Henoch, ➤ Panarteriitis nodosa, ➤ mikroskopischer Polyangiitis,
- ➤ Rezidivierender Polychondritis,
- ➤ Hypokomplementärem urtikariellen Vaskulitis-Syndrom.

### Diskoide Hautveränderungen

Erythematös erhabene Hautflecken mit adhärennten keratotischen Anteilen und follikulärem Verschluss; atrophische Narben können bei älteren Läsionen auftreten. Typisch für den reinen kutanen LE (➤ ANA in der Regel negativ), derartige Veränderungen können aber auch beim ➤ systemischen Lupus erythematodes und dem ➤ Sjögren-Syndrom auftreten. Assoziiert mit ➤ Ro/SS-A-Antikörpern.

### Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom)

**Frühere Bezeichnung:** Churg-Strauss-Syndrom.

Allergische, granulomatöse Vaskulitis der kleinen bis mittelgroßen Gefäße mit Beteiligung multipler Organe, insbesondere der Lunge, in Assoziation mit Bluteosinophilie und Asthma bronchiale. Die Diagnose wird aus der klassischen Trias Asthma bronchiale, systemische Vaskulitis und Bluteosinophilie ( $5-20 \cdot 10^9/l$ ) gestellt.

#### Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) für das Churg-Strauss-Syndrom

(nach MASI et al., 1990)

1. Asthmatische Beschwerden in der Anamnese oder diffuse feinblasige expiratorische Rasselgeräusche über der Lunge
2. Eosinophilie  $> 10\%$  im Differentialblutbild
3. Mononeuropathie, Mononeuropathia multiplex oder Polyneuropathie
4. Wandernde oder vorübergehende radiologisch nachweisbare pulmonale Infiltrationen
5. Akute oder chronisch-rezidivierende Sinusitiden oder radiologische Veränderungen einer chronischen Sinusitis
6. Biopsische Sicherung einer Vaskulitis mit Nachweis einer eosinophilen Infiltration im extravaskulären Gewebe

**Bei Nachweis von mindestens vier dieser 6 Kriterien ist das Vorliegen eines Churg-Strauss-Syndroms wahrscheinlich.**