



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 Schöbeler, 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
Erläuterungen zur Nutzung dieses Buches	1
Einleitung	3

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 ₁ R-Antikörper	25
AUF1-Antikörper	25
Azurozidin-Antikörper	26
Beta-Fodrin-Antikörper	27
Beta-2-Glykoprotein I-Antikörper (β 2-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 _A 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 γ -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
Anhänge	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 ³⁵S- oder ³²P-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 γ “ (TIF-1 γ , Synonym: TRIM33), das p140-Antigen als TIF-1 α (Synonym: TRIM24) sowie eine weitere 120 kD autoantigene Zielstruktur bei DM-Patienten als TIF-1 β (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 γ . TIF-1 γ -Antikörper sind bei der Mehrzahl der Patienten in Kombination mit TIF-1 α und/oder TIF-1 β oder als alleinige Antikörper nachweisbar. Auf Grund der starken Homologie zwischen den verschiedenen TIF (insbesondere zwischen TIF-1 γ und TIF-1 α) werden Kreuzreaktivitäten hierfür vermutet.

Nachweismethoden

- Immunpräzipitation unter Einsatz von ^{35}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 ➤ 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 ➤ **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 γ -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 α -Isoform der DNA-Topoisomerase II.

Nachweis

Enzymimmunoassay mit gereinigter DNA-Topoisomerase II α .

Klinische Relevanz

Topoisomerase II α -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 α -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.

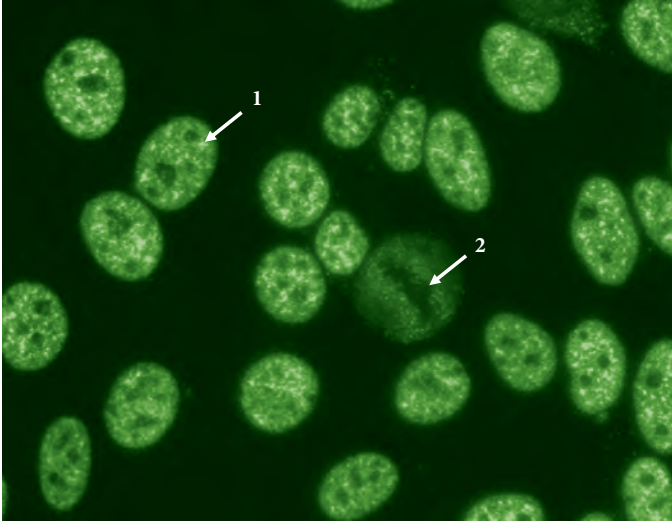


Abbildung 34. Immunfluoreszenzmuster an HEp-2-Zellen eines U1-RNP-Antikörper positiven Serums eines Patienten mit Sharp-Syndrom: über einer diffusen nukleoplasmatischen Fluoreszenz aufgelagerte mittel- bis grobgranuläre Färbung (diese Granula markieren die Foci spliceosomaler Komponenten), die Nukleoli 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 ³²S-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 erythematodes, ➤ 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- β 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.