

Vorwort zur 1. Auflage

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

Vorwort zur 2. Auflage

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

Vorwort zur 3. Auflage

Kurz nach Drucklegung der 2. Auflage wurden modifizierte Klassifikationskriterien für das Anti-Phospholipid-Syndrom (APS) publiziert. Weiterhin wurden APS-typische Charakteristika, welche diagnostisch richtungsweisend sein können, aber nicht in die aktualisierten Kriterien aufgenommen wurden, definiert. Diese Daten erschienen uns wichtig genug, um in Verbindung mit weiteren Aktualisierungen diesen Leitfaden auf den neuesten Stand zu bringen. Die Bewertung von Autoantikörperspezifitäten hinsichtlich klinischer Relevanz unterliegt einem ständigen Wandel durch Optimierung der Nachweismethodik (PR3-Antikörper) sowie der Evaluierungsstudien (Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Antikörper, Phospholipid-Antikörper). Auch wurden neue Erkenntnisse zur pathogenetischen Wirksamkeit von Autoantikörpern (M3mAChR-, Scl-70-, Protein S-Antikörper) gewonnen und neue krankheitsrelevante Autoantikörper beschrieben (PDGF-Rezeptor-Antikörper). So hoffen wir, dass diese aktualisierte Auflage wiederum rege Anwendung finden, aber auch zu neuen Studien in der Erforschung der Immunpathogenese sowie zur Optimierung der Immundiagnostik anregen wird.

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*

Erläuterungen zur Nutzung dieses Buches

Dieser Leitfaden für die serologische Diagnostik von systemischen Autoimmunerkrankungen besteht aus zwei alphabetisch gegliederten Komplexen. Im ersten Komplex werden die Autoantikörper (AAk), im zweiten Komplex Autoimmunerkrankungen sowie Symptome, welche auf eine Autoimmunerkrankung hinweisen, abgehandelt. Entsprechende Querverweise (markiert mit ➤) sollen ein leichtes und schnelles Nachschlagen (vom Symptom zur Erkrankung, von der Erkrankung zu den relevanten Autoantikörpern) ermöglichen. Auf Grund der Vielfältigkeit der Problematik wurde auf Literaturhinweise verzichtet. Lediglich bei historischen oder aktuellen Publikationen wurden die Erstautoren erwähnt. Original- und Übersichtsartikel, welche neben den eigenen Ergebnissen und Erfahrungen die Quellen für diesen Leitfaden sind, können bei den Autoren angefordert werden.

Zur besseren Orientierung wurde bei der alphabetischen Auflistung der Autoantikörper – von einigen Ausnahmen abgesehen (z. B. antinukleäre Antikörper) – auf das „Anti-“ im Namen verzichtet. Anti-Centromer-Antikörper sind demnach unter Centromer-Antikörper zu suchen. Wenn vorhanden, wurden auch alternative Bezeichnungen bzw. Synonyma aufgeführt. Falls diese noch gebräuchlich sind, erscheinen sie in der alphabetischen Auflistung mit dem Querverweis auf die von den Autoren favorisierte Bezeichnung.

Bezüglich Relevanz von Autoantikörpern wurde von den Autoren eine Wertung durch unterschiedliche Kennzeichnung in der alphabetischen Auflistung vorgenommen:

Weißer Schrift auf grünem Hintergrund

Diagnostisch wichtige Autoantikörper (Marker für Diagnose, Prognostik oder Monitoring), deren Bestimmung in der Regel in allen Laboratorien möglich ist.

Schwarze Schrift auf grünem Hintergrund

Diagnostisch wertvolle Autoantikörper, welche aber nicht routinemäßig bzw. nur in spezialisierten Laboratorien bestimmt werden können.

Schwarze Schrift auf hellgrünem Hintergrund

Klinische Relevanz des entsprechenden Autoantikörpers ist (noch) unklar auf Grund einer zu geringen Nachweisfrequenz, wegen unterschiedlicher Evaluationsergebnisse (nicht vergleichbare Studien bezüglich Studiendesign, Methodik, ethnischen Differenzen) oder problembehafteter Nachweismethoden oder aber auf Grund noch nicht abgeschlossener Evaluierung.

Schwarze Schrift auf weißem Hintergrund

Eine klinische Relevanz ist (derzeit) nicht, nicht mehr oder nur in Ausnahmefällen gegeben. Dies kann auch diagnostisch spezifische Autoantikörper betreffen, wenn diese gegenüber anderen Parametern keinen diagnostischen Gewinn erbringen.

Für einige Autoantikörper beginnt die Beschreibung mit einer kurzen Einleitung bzw. Historie. Es folgen Ausführungen zu den Zielstrukturen der Autoantikörper (den Autoantigenen), zu den Nachweismöglichkeiten der Autoantikörper, zu deren klinischer Relevanz sowie zu den Indikationen der Autoantikörper-Bestimmung. Nachfolgend werden einige für die Diagnostik von Autoimmunerkrankungen wichtige Aspekte zur Methodik und klinischen Relevanz von Autoantikörpern erörtert.

Einleitung

Autoantikörper – Definition und Charakteristika

Autoantikörper sind hinsichtlich ihrer Spezifität, ihrer Induktion, ihrer Wirksamkeit und ihrer klinischen Bedeutung eine sehr heterogene Gruppe von Immunglobulinen:

- Autoantikörper sind gegen körpereigene Antigene (Autoantigene) gerichtet. Autoantigene Zielstrukturen können Proteine (z.B. intrazelluläre Enzyme, Rezeptoren, Strukturproteine), Glykoproteine (z.B. Beta-2 Glykoprotein I), Nukleinsäuren (z.B. dsDNA, tRNA), Nukleinsäure-Protein-Komplexe (z.B. Nukleosomen), Phospholipide (z.B. Cardiolipin) oder Glykolipide (Glykosphingolipide, z.B. Ganglioside) sein.
- Autoantikörper sind im Serum und z.T. auch in anderen Körperflüssigkeiten (z.B. Synovial-, Zerebrospinalflüssigkeit) nachweisbar. In Abhängigkeit von der erkannten Zielstruktur können sie auch im Gewebe gebunden auftreten (z.B. Autoantikörper bei blasenbildenden Autoimmundermatosen).
- Autoantikörper können durch spezifischen Antigenkontakt induziert werden (nicht-natürliche oder pathologische Autoantikörper) oder aber ohne derartige Induktion im natürlichen Repertoire vorliegen (natürliche Autoantikörper). Während den natürlichen Autoantikörpern eher eine physiologische Rolle (z.B. erste Infektabwehr, Immunregulation) zukommt, können nicht-natürliche Autoantikörper auch pathogenetisch wirksam sein (z.B. Blockierung oder Stimulierung von Rezeptoren).
- Unabhängig, ob pathogenetisch wirksam oder nicht, kommt einer Vielzahl von nicht-natürlichen Autoantikörpern eine große diagnostische Bedeutung zu, wenn sie in signifikant höherer Prävalenz und in signifikant höheren Titern im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsgematchten lokalen Kontrollgruppe nachweisbar sind. Die Titer pathologisch wirksamer Autoantikörper sind häufig mit der Krankheitsaktivität assoziiert.

Autoantikörper in der Diagnostik von systemspezifischen Autoimmunerkrankungen

Die gesundheitspolitische Bedeutung der Autoantikörper-Diagnostik ergibt sich aus der Prävalenz von Autoimmunerkrankungen in der Bevölkerung von ca. 3–5 % bei steigender Tendenz. Derzeit wird die rheumatoide Arthritis als häufigste Autoimmunerkrankung angesehen, gefolgt von autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen, dem Anti-Phospholipid-Syndrom und autoimmunen Lebererkrankungen. Die Prävalenz der meisten der bisher definierten Autoimmunerkrankungen ist jedoch gering. Im vorliegenden Leitfaden werden die systemischen Autoimmunerkrankungen und deren Autoantikörper behandelt. In einem weiteren Band werden Autoantikörper in der Diagnostik von organspezifischen Autoimmunerkrankungen abgehandelt. Zu den systemischen Autoimmunerkrankungen zählen v.a. die autoimmunen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wie die rheumatoide Arthritis (RA), die Kollagenosen („chronische Bindegewbserkrankungen“), das Anti-Phospholipid-Syndrom (APS) sowie die systemischen Vaskulitiden (v.a. die ANCA assoziierten Vaskulitiden). Neben den Klassifikations- und/oder Diagnosekriterien werden auch wichtige Organmanifestationen dieser Erkrankungen aufgeführt.

Methodische Aspekte des Nachweises von Autoantikörpern

PROBLEM Biologische Heterogenität der Autoantikörper

In der Regel sind die diagnostisch relevanten Autoantikörper in ihrer Feinspezifität heterogen, d.h. sie können ein unterschiedliches Spektrum an Epitopen oder gar Peptiden erkennen. Mit unterschiedlichen Assays werden daher häufig unterschiedliche Subpopulationen von Autoantikörpern erfasst. Die Ergebnisse bezüglich einer bestimmten Autoantikörperspezifität können so je nach eingesetzter Methode differieren. Für die Praxis ergeben sich daraus v.a. zwei Schlussfolgerungen:

1. Falsch positive oder falsch negative Befunde können nie sicher ausgeschlossen werden, wenn nur eine Nachweismethode zur Bestimmung einer bestimmten Autoantikörperspezifität eingesetzt wird. In der serologischen Diagnostik von Kollagenosen hat sich die Kombination Screening auf ➤ antinukleäre Antikörper (ANA) mittels indirekter Immunfluoreszenz plus nachfolgende Differenzierung mittels Enzymimmunoassay bewährt. Eine negative Kernfluoreszenz bei positivem Befund einer bestimmten ANA-Spezifität (z.B. ➤ dsDNA-, ➤ Sm- oder ➤ U1-RNP-Antikörper) sollte Anlass für Kontrolluntersuchungen sein.

Aber auch bei Ausschluss falsch positiver Befunde ist die diagnostische Wertigkeit bei genannter Konstellation eingeschränkt (s. a. 2.).

2. Die diagnostische Wertigkeit einer Autoantikörperspezifität differiert je nach eingesetzter Nachweismethode. Eine höhere Assay-Sensitivität, welche meist auch zu einer höheren diagnostischen Sensitivität führt, bedingt häufig eine geringere Spezifität eines bestimmten Autoantikörpers für die entsprechende Erkrankung. So sind Autoantikörper gegen verschiedene „extrahierbare nukleäre Antigene“ bei Nachweis mittels doppelter radialer Immundiffusion (Ouchterlony-Technik) hochspezifisch für Kollagenosen bei jedoch eingeschränkter Sensitivität. Der Einsatz hochempfindlicher Enzymimmunoassays erhöht die diagnostische Sensitivität, jedoch meist auf Kosten der diagnostischen Spezifität. Vor Einsatz in der Routinediagnostik sollten daher neue Assays im Hinblick auf ein möglichst optimales Verhältnis Sensitivität/Spezifität gründlich evaluiert werden. Hierbei sind laborinterne Besonderheiten zu berücksichtigen (zur Verfügung stehendes Methodenspektrum bzw. Kooperationsmöglichkeiten mit Referenzlaboratorien; klinische Erfahrungen des Laborarztes bzw. Grad der Kooperation mit den behandelnden Ärzten). Die bei kommerziellen Assays von den Firmen vorgegebenen bzw. empfohlenen Grenzwerte können nicht immer bedenkenlos übernommen werden. Bewährt hat sich eine differenzierte Abstufung von Referenzbereichen (z. B. grenzwertig bzw. schwach positiv, positiv, stark positiv). Hierbei ist jedoch eine enge Kooperation zwischen Labor und Kliniker erforderlich, welche bei der häufig geübten Praxis des Probentransfers zur „Laborindustrie“ schwer realisierbar ist.

Stehen dem Labor nur Enzymimmunoassays für die Bestimmung von Autoantikörpern zur Verfügung, kann im Allgemeinen gelten: je höher der Titer, desto sicherer die diagnostische Aussage (bei Ausschluss falsch positiver Reaktivitäten, s. 1.). Höhertitrige Befunde sind signifikant häufiger assoziiert mit positiven Befunden alternativer hochspezifischer Assays als Befunde mit niedrigen Antikörpertitern. Zu beachten ist jedoch hierbei, dass die Titer einiger Autoantikörperspezifitäten (➤ ANCA, ➤ dsDNA-Antikörper) mit der Krankheitsaktivität korrelieren.

PROBLEM Reaktivität mit Assaykomponenten

Ein generelles Problem, mit dem alle kommerziellen Hersteller von Enzymimmunoassays konfrontiert werden, ist die bisweilen zu beobachtende Reaktion von Patientenseren mit Assaykomponenten wie dem Blockierungsmedium. Üblicherweise muss die Mikrotiterplatte nach Beschichten mit dem spezifischen Antigen mit sogenannten Inert-Proteinen blockiert werden. Häufig eingesetzte Blockierungsproteine sind z. B. Rinderserumalbumin (RSA), Kasein, fötales Kälberserum, Gelatine. Bei Patienten mit Reaktivitäten gegen diese Proteine (beispielsweise wird RSA häufig als Stabilisierungsreagenz und Trägerprotein in zahlreichen Vaccinen

und Arzneimitteln eingesetzt) sind falsch positive Ergebnisse zu beobachten. Diese sind in der Regel dadurch charakterisiert, dass in zahlreichen Parametern unplausible und hohe Reaktivitäten auftreten. In diesen Fällen sollte unbedingt an eine Reaktion mit dem Blockierungsmedium gedacht werden und das zu untersuchende Serum in ein Referenzlabor oder aber an den Hersteller zur Untersuchung eingesandt werden. Es sei an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Überprüfung der Plausibilität bei der Bestimmung in den einzelnen Enzymimmunoassays hinsichtlich falsch positiver Ergebnisse weitaus schwieriger ist. Deshalb sollten unplausible Laborbefunde, die im Widerspruch zu der Klinik stehen, durch mindestens eine zweite Methode verifiziert werden.

PROBLEM Standardisierung

Alle einsendenden Ärzte erwarten, dass die Laborbefunde zwischen verschiedenen Laboratorien und verschiedenen Testen reproduzierbar und vergleichbar sind. Dies ist seit langer Zeit in der klinischen Chemie durch entsprechende Standardisierungsbemühungen weitgehend gegeben. Hingegen steckt die Standardisierung der Bestimmung von Autoantikörpern noch in den Kinderschuhen, so dass unterschiedliche Resultate ein und desselben Serums gemessen mit den Testkits verschiedener Hersteller tägliche Praxis sind. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass zwischen den Anbietern kommerzieller Testkits erhebliche Unterschiede hinsichtlich Sensitivität und Spezifität beobachtet werden. Deshalb gibt es vielfältige und intensive Bemühungen, die Standardisierung in der Autoimmundiagnostik zu verbessern. Ein erster Schritt hierzu ist die Einführung sogenannter Standard- und Referenzseren. Diese Standardseren sind Seren mit einer definierten Konzentration des Analyten in International Units (IU/ml). Sollte dieses Serum keine quantitative Bestimmung zulassen, spricht man von einem durch die IUIS und WHO akzeptierten internationalen Referenzserum, das eine definierte Spezifität besitzt. Einen wichtigen Beitrag zur Optimierung der Autoantikörperdiagnostik leistet die Teilnahme der Laboratorien an Ringversuchen, unter anderem vom INSTAND e.V. oder der EULAR. Empfehlungen für eine bessere Standardisierung der indirekten Immunfluoreszenz sowie von Enzymimmunoassays wurden von dem Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) erarbeitet (document I/LA2-A2).

Standard- bzw. Referenzseren sind erhältlich im Center for Disease Control (CDC), USA, im Central Laboratory of the Netherlands Red Cross Bloodtransfusion Service (CLB), im National Institute for Biological Standards and Control (England), bei American Diagnostica Inc. (AD) (USA) sowie bei Inova Diagnostics, Inc. (USA).

Da die Menge der international erhältlichen Standards limitiert ist, setzen die meisten Hersteller von immundiagnostischen Testkits eigene Standards, sogenannte „in

house“-Standards, ein. Der Einsatz dieser „in house“-Standards ist nur zulässig, wenn diese mit den international verfügbaren Primärstandards kalibriert wurden. Nur dann dürfen sie als Sekundärstandards eingesetzt werden. Diese Kalibrierung sollte mit jeder Charge von hergestellten Testkits erfolgen.

Die internationalen Referenzseren sind sehr wertvolle Hilfen, um die Sensitivität und Spezifität von Testkits zum Nachweis von ANA/ENA-Antikörpern zu bestimmen. Sie sollten deshalb unbedingt von allen Herstellern derartiger Produkte für jede Charge eingesetzt werden.

Internationale Standard- und Referenzseren

Autoantikörper (Ak)	Name	Lieferant
➤ Antinukleäre Ak (ANA)	WHO 66/233	CLB
➤ ANA homogen/dsDNA-Ak	CDC1	CDC
➤ ANA gesprenkelt	CDC3	CDC
➤ β 2-Glykoprotein I-Ak (IgG)	HCAL	CDC/Inova
➤ β 2-Glykoprotein I-Ak (IgM)	EY2C9	CDC/Inova
➤ Cardiolipin-Ak (IgA)	aCL IgA („Harris-Standard“)	AD
➤ Cardiolipin-Ak (IgG)	aCL IgG („Harris-Standard“)	AD
➤ Cardiolipin-Ak (IgG)	HCAL	CDC/Inova
➤ Cardiolipin-Ak (IgM)	aCL IgM („Harris-Standard“)	AD
➤ Cardiolipin-Ak (IgM)	EY2C9	CDC/Inova
➤ Centromer-Ak	CDC8	CDC
➤ Doppelstrang-DNA-Ak	WHO-Wo/80	CLB
➤ Jo-1-Ak	CDC10	CDC
➤ La/SS-B-Ak (ANA gesprenkelt)	CDC2	CDC
➤ Myeloperoxidase-Ak	CDC15	CDC
➤ Nukleoläre Ak	CDC6	CDC
➤ PM-Scl-Ak	CDC11	CDC
➤ Proteinase 3-Antikörper	CDC16	CDC
➤ Rheumafaktor (RF)	WHO-64/1	CLB
➤ Rib-P-Antikörper	CDC12	CDC
➤ Ro/SS-A-Ak	CDC7	CDC
➤ Scl-70-Ak	CDC9	CDC
➤ Sm-Ak	CDC5	CDC
➤ U1-RNP-Ak	CDC4	CDC
➤ U1-RNP-Ak	WHO-aNRNP	CDC

Klinische Relevanz von Autoantikörpern

Die Bestimmung von Autoantikörpern kann sinnvoll bzw. notwendig sein in der Diagnostik, Differentialdiagnostik, Prognostik oder im Monitoring von Autoimmunerkrankungen. Wichtige Kriterien für die Evaluierung der diagnostischen Relevanz eines bestimmten Autoantikörpers für eine definierte Erkrankung sind diagnostische Sensitivität, diagnostische Spezifität, sowie positiver und negativer prä-

diktiver Wert. Je höher diese Werte sind, desto wertvoller sind die jeweiligen Autoantikörper für die entsprechende Diagnostik. Wie bereits in den methodischen Aspekten erwähnt, differieren diese Werte bei Einsatz unterschiedlicher Tests für den Nachweis einer bestimmten Autoantikörperspezifität. Die diagnostische Sensitivität entspricht dem Anteil der Patienten mit der entsprechenden Erkrankung, welche mit dem Test korrekt identifiziert wurden (= Quotient aus der Anzahl richtig positiver Testergebnisse und der Gesamtzahl der Patienten mit dieser Erkrankung). Die diagnostische Spezifität ergibt sich aus dem Quotienten der Anzahl richtig negativer Testergebnisse und der Gesamtzahl der Patienten/Probanden ohne die entsprechende Erkrankung. Sie entspricht dem Anteil der Patienten/Probanden ohne die entsprechende Erkrankung, welche mit dem Test korrekt identifiziert wurden. Bei vielen Autoantikörperspezifitäten sind unter der Rubrik „klinische Relevanz“ Werte zur diagnostischen Sensitivität und Spezifität aufgeführt, welche als Richtwerte angesehen werden sollten. Diese Werte können je nach Art des Tests (s. oben) und des Studiendesigns differieren. Auch ist zu beachten, dass z. T. erhebliche ethnische Differenzen in der Ausprägung bestimmter Autoimmunantworten bestehen können.

Ideal für die Diagnostik wären eine Sensitivität von 100 % *und* eine Spezifität von 100 %, was jedoch für keinen der diagnostisch relevanten Autoantikörper zutrifft. So gibt es beispielsweise Autoantikörper mit einer nahezu 100 %igen Spezifität, aber einer sehr geringen Sensitivität (z. B. ➤ PL-7-Antikörper bei der ➤ Polymyositis). Andererseits gibt es Autoantikörper mit geringer Spezifität, aber hoher Sensitivität (z. B. ➤ Ro/SS-A-Antikörper beim ➤ Sjögren-Syndrom). Sehr hohe Werte beider diagnostischer Kriterien ergeben sich in der Regel für Autoantikörper, welche an der Pathogenese der entsprechenden Erkrankung beteiligt sind (z. B. ➤ Proteinase 3-Antikörper bei der ➤ Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener Granulomatose)). In solchen Fällen besteht meist auch eine Assoziation des Autoantikörper-Titers mit der Krankheitsaktivität, so dass die hohe Sensitivität „nur“ in den aktiven Phasen der Erkrankung erreicht wird.

Autoantikörper gelten z. T. als ein Kriterium für die Klassifizierung einer definierten Erkrankung (z. B. Kriterien des American College of Rheumatology/ACR und der European League Against Rheumatism/EULAR für die Klassifizierung des ➤ systemischen Lupus erythematoses oder der ➤ rheumatoiden Arthritis). Dies kann auch der Fall sein, wenn die Autoantikörper keine hohe Spezifität für die entsprechende Erkrankung haben (z. B. ➤ Rheumafaktoren und ➤ rheumatoide Arthritis; ➤ Anti-Phospholipid-Antikörper und ➤ Anti-Phospholipid-Syndrom), aber im Zusammenhang mit typischen Symptomen diagnostisch wegweisend sind. Andererseits gibt es zahlreiche Autoantikörperspezifitäten, welche trotz ihrer hohen Spezifität (bisher) nicht in den Kriterienkatalog für die Klassifizierung einer bestimmten Erkrankung aufgenommen wurden (z. B. ➤ Jo-1-Antikörper bei ➤ Polymyositis; ➤ Topoisomerase I-Antikörper bei systemischer ➤ Sklerodermie).

Neben der „Diagnosesicherung“ bei typischer Symptomatik kommt einer Reihe von erkrankungsspezifischen Autoantikörpern große Bedeutung in der Frühdiagnostik bei mono- oder oligosymptomatischen oder atypisch verlaufenden Fällen zu (z. B. ➤ Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener Granulomatose)).

Was sollte man tun, wenn man erkrankungsspezifische Autoantikörper bei Patienten/Probanden ohne typische Symptomatik findet? Zunächst sollte sichergestellt werden, dass es sich nicht um falsch positive Messergebnisse handelt (s. Methodische Aspekte des Nachweises von Autoantikörpern). Gegebenenfalls ist hierfür ein Referenzlabor zu Rate zu ziehen. Wird der Befund als richtig positive Bindung des Autoantikörpers an das entsprechende Autoantigen charakterisiert (= richtig positives Messergebnis), sollte eine Kontrolluntersuchung in 3 bis 6 Monaten (bei ➤ Cardiolipin-Antikörpern nach 12 Wochen) durchgeführt werden. Bei Verschwinden des Antikörpers kann es sich z. B. um eine polyklonale B-Zell-Stimulation im Rahmen eines Infektes gehandelt haben, in deren Folge auch positive Reaktivitäten (meist jedoch in niedrigem Titer) für bestimmte Autoantikörper bei Einsatz hochsensitiver Tests möglich sind. Weiterhin ist zu beachten, dass erkrankungsspezifische Autoantikörper auch bei Tumoren auftreten können. Ist eine Persistenz oder gar Titererhöhung des Autoantikörpers zu verzeichnen, empfiehlt sich ein Monitoring des klinischen und serologischen Verlaufes in halb-, ein- oder zweijährigen Intervallen (je nach erwarteter Krankheitsentwicklung).

Teil 1

Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen

ACPA

Anti-citrullinierte Protein/Peptid-Antikörper (ACPA) ist eine Sammelbezeichnung für alle Autoantikörper gegen citrullinierte Proteine oder Peptide. Siehe ➤ citrullinierte Protein/Peptid-Antikörper.

Zu beachten: ACPA ist eine frühere Bezeichnung der antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (ANCA) und steht auch für antizytoplasmatische Antikörper, welche mittels indirekter Immunfluoreszenz an HEp-2-Zellen detektiert werden können.

**Alanyl-tRNA-Synthetase
(ARS)-Antikörper**

Siehe ➤ PL-12-Antikörper.

Alpha-Aktinin-Antikörper

Die beim ➤ systemischen Lupus erythematoses nachweisbaren Alpha-Aktinin-Reaktivitäten sind mit glomerulärem Aktinin kreuzreagierende und mit aktiver Lupus-Nephritis assoziierte ➤ dsDNA-Antikörper (Renaudineau et al., 2007). Das nephritogene Potential und die prognostische Relevanz dieser Autoantikörper werden jedoch kontrovers diskutiert (Kalaaji et al., 2006; Zhao et al., 2006; Manson et al., 2009).

Alpha-Enolase-Antikörper**Autoantigen**

Das ubiquitär vorkommende glykolytische Enzym α -Enolase. Es besteht eine 82 %ige Homologie mit den beiden anderen Isoformen β - und γ -Enolase sowie eine Homologie mit dem löslichen Linsenprotein Tau (einem Cristallin).

Nachweis

Enzymimmunoassay oder Immunoblot mit gereinigter α -Enolase.

Klinische Relevanz

Alpha-Enolase-Antikörper sind bei einer Reihe von (autoimmunen) entzündlichen sowie Infekt- und Tumorerkrankungen, aber auch in bis zu 6 % bei gesunden Blutspendern zu finden. Die Autoantikörper bei Gesunden sind jedoch in der Regel niedrigtitrig und binden andere Epitope als die Alpha-Enolase-Antikörper bei Erkrankten.

Die Induktion von Autoantikörpern gegen die ubiquitär vorkommende α -Enolase kann die Folge mikrobieller Infektionen oder hyperproliferativer Prozesse in bestimmten Organen unter bestimmten pathophysiologischen Bedingungen sein, was das Vorkommen bei verschiedensten Erkrankungen erklären würde. Eine pathogenetische Wirkung auf Endothelien über Komplementaktivierung, Hemmung der Bindung von Plasminogen an α -Enolase und Apoptose-Induktion wird vermutet.

Im Folgenden eine Aufzählung von α -Enolase-Antikörper-Befunden bei systemischen Autoimmunerkrankungen (Übersicht bei Terrier et al., 2007; α -Enolase-Antikörper bei organspezifischen Autoimmunerkrankungen siehe K. Conrad, W. Schöfler, F. Hiepe: „Autoantikörper bei organspezifischen Autoimmunerkrankungen — Ein diagnostischer Leitfaden“, Pabst Science Publishers, Lengerich 2010):

- **Parameter einer Nephropathie:** Häufig nachweisbar bei membranöser Nephropathie (MN): in 69 % bei primärer MN und in 58 % bei sekundärer MN bei Patienten mit ➤ SLE und ➤ rheumatoider Arthritis. Beim SLE in 27 % nachweisbar und mit aktiver renaler Erkrankung assoziiert. Alpha-Enolase ist Zielstruktur für nephritogene ➤ dsDNA- und non-DNA-Antikörper (Migliorini et al., 2002). Bei der gemischten Kryoglobulinämie mit Nephritis sind Alpha-Enolase-Antikörper in 32 % zu finden, nicht jedoch bei Kryoglobulinämie ohne Nephritis!
- Bei ➤ **Sklerodermie** sind α -Enolase-Antikörper in ca. 30 % nachweisbar und assoziiert mit der diffusen Form mit Lungen- und vaskulitischen Manifestationen (Pratesi et al., 2000).
- α -Enolase ist als zytoplasmatisches Enzym neutrophiler Granulozyten ein Minor-Zielantigen **ANCA-assoziierter Vaskulitiden**.
- α -Enolase aus humanen dermalen mikrovaskulären Endothelzellen wurde als Zielantigen von Autoantikörpern in 37,5 % der Patienten mit ➤ Behçet-Syndrom beschrieben (Lee 2003).
- Bei der ➤ **rezidivierenden Polychondritis** wurden α -Enolase-Antikörper in 46 % der Fälle nachgewiesen (Tanaka et al., 2006).
- Bei Patienten mit ➤ **rheumatoider Arthritis** sind Autoantikörper gegen citrullinierte α -Enolase in 24–62 % nachweisbar (Lundberg et al., 2008; Fisher

et al., 2011). Siehe auch ➤ citrullinierte Protein-/Peptid-Antikörper und ➤ CEP-1-Antikörper.

Indikationen

Bisher keine. Es bleibt weiter abzuklären, ob die Bestimmung dieser Autoantikörper einen klinischen Gewinn bringt bei gemischter Kryoglobulinämie (Nierenmanifestation), bei Retinopathien (Paraneoplasie?) oder anderen Erkrankungen.

Hinweis: Bei den α -Enolase-Antikörpern handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Autoantikörpern, die unterschiedliche Epitope der α -Enolase (z.T. auch der β - und γ -Enolase) und möglicherweise auch verwandte Proteine (z.B. Linsenprotein Cristallin/Tau) sowie unterschiedliche posttranslationelle Modifikationen (z.B. citrullinierte Epitope) erkennen. Die Beziehung zu den ➤ ANCA und ➤ Centriol-Antikörpern bedarf einer Klärung. Weitere Untersuchungen sind also erforderlich zur Feindifferenzierung und damit auch der Verbesserung der klinischen Aussagen der α -Enolase-Antikörper.

Alpha-Fodrin-Antikörper

Autoantigen

Ein 120 kD apoptotisches Spaltprodukt des Alpha-Fodrin. Alpha-Fodrin ist ein 240 kD Protein, welches mit Beta-Fodrin oder Beta-Spektrinen Heterodimere des Membranskeletts eukaryotischer Zellen bildet. Eine Bedeutung in der Regulation der Drüsensekretion wird diskutiert.

Nachweis

Immunoblot unter Verwendung von Gewebeextrakten oder ELISA mit rekombinantem Antigen oder N-terminalen Alpha-Fodrin-Peptiden (Shiari et al., 2006; Chen et al., 2007).

Klinische Relevanz

- Alpha-Fodrin-Ak (IgA und/oder IgG) wurden in einigen Studien bei Patienten mit primärem und sekundärem ➤ **Sjögren-Syndrom** in hoher Sensitivität (> 60–93 % je nach Klassifikationskriterien) und Spezifität (93 %) gefunden (u.a. Witte et al., 2000 und 2003). Andere Studien zeigten jedoch eine

weitaus geringere diagnostische Relevanz für das Sjögren-Syndrom (u. a. Zandbelt et al., 2003; Sordet et al., 2005), wobei unterschiedliche Patientenkollektive hinsichtlich Klassifikationskriterien und Erkrankungsaktivität und methodische Aspekte diskutiert werden. So sinken z. B. die Ak-Titer unter Glukokortikoidtherapie, was die niedrigen Frequenzen in einigen Studien erklären könnte. Auch korrelieren die Titer der IgA- und IgG-Autoantikörper mit dem Grad der Lymphozyten-Infiltration in den Speicheldrüsen.

- Alpha-Fodrin-Ak können sehr frühzeitig (z. T. vor der Expression von Ro/SS-A-Antikörpern) nachweisbar sein (Kobayashi et al., 2001). Bei „gesunden“ Kontrollen ist der Nachweis von Alpha-Fodrin-Antikörpern mit Sicca-Symptomatik assoziiert (Witte et al., 2006). Es bleibt zu klären, ob Autoantikörper gegen Alpha-Fodrin als prädiktive Marker bezüglich Entwicklung eines Sjögren-Syndroms oder als allgemeine Parameter einer Sekretionsstörung der Speicheldrüsen anzusehen sind.
- Alpha-Fodrin-Ak sind auch in 30–40 % bei Patienten mit ➤ rheumatoider Arthritis und in 20 % bei Patienten mit ➤ systemischem Lupus erythematoses sowie bei Patienten mit multipler Sklerose (MS) und Glaukom nachweisbar (Ulbricht et al., 2003; He et al., 2005; Grus et al., 2006). Interessanterweise finden sich Alpha-Fodrin-Spaltprodukte in den ZNS-Plaques der MS-Patienten. Eine Assoziation von Alpha-Fodrin-Ak mit Rezidiven der MS wird diskutiert.
- In hoher Frequenz (72 %) wurden Alpha-Fodrin-Ak bei der Moyamoya-Erkrankung gefunden (Ogawa et al., 2003).

Indikationen

Verdacht auf Sjögren-Syndrom, wenn ➤ Ro/SS-A- und/oder ➤ La/SS-B-Antikörper nicht nachweisbar sind.

Hinweise: Für das Routinelabor stehen kommerzielle ELISAs zur Verfügung. Alpha-Fodrin-Antikörper sind nicht Bestandteil der neuen ACR-Kriterien des Sjögren-Syndroms (Shiboski 2012). Die klinische Bedeutung der Alpha-Fodrin-Ak bezüglich Frühdiagnostik und Monitoring des Sjögren-Syndroms bleibt weiter abzuklären. Hilfreich kann die Bestimmung von Alpha-Fodrin-Antikörpern für die Diagnostik eines Sjögren-Syndroms bei Patienten mit möglicherweise extraglandulären Symptomen (z. B. Polyneuropathie) sein.

Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Antikörper

Synonym: Anti-Synthetase-Antikörper; im Englischen ist die Abkürzung ARS für Aminoacyl-tRNA-Synthetase gebräuchlich.

Sammelbegriff für alle Autoantikörper, welche gegen Aminoacyl-tRNA-Synthetasen (ARS) gerichtet sind. Bisher sind folgende Autoantikörper beschrieben worden:

- Alanyl-tRNA-Synthetase (ARS)-Antikörper (➤ PL-12-Antikörper)
- ➤ AsparaginyI-tRNA-Synthetase-Antikörper (➤ KS-Antikörper)
- Glutaminyl-tRNA-Synthetase-Antikörper
- Glycyl-tRNA-Synthetase-Antikörper (➤ EJ-Antikörper)
- Histidyl-tRNA-Synthetase (HRS)-Antikörper (➤ Jo-1-Antikörper)
- Isoleucyl-tRNA-Synthetase-Antikörper (➤ OJ-Antikörper)
- Leucyl-tRNA-Synthetase-Antikörper
- Lysyl-tRNA-Synthetase-Antikörper (➤ SC-Antikörper)
- Phenylalanyl-tRNA-Synthetase-Antikörper (Zo-Antikörper)
- Threonyl-tRNA-Synthetase (TRS)-Antikörper (➤ PL-7-Antikörper)
- Tyrosyl-tRNA-Synthetase-Antikörper (Ha-Antikörper)

Autoantigene

Aminoacyl-tRNA-Synthetasen. Diese zytoplasmatischen Enzyme katalysieren die Bindung einer bestimmten Aminosäure an die entsprechende Transfer-RNA (tRNA). So wird z. B. die Aminosäure Histidin mittels Histidyl-tRNA-Synthetase (HRS) an die tRNA^{his} gebunden und der Histidyl-tRNA-Komplex gebildet.

Nachweismöglichkeiten

- Indirekte Immunfluoreszenz an HEp-2-Zellen: diffuse feingranuläre zytoplasmatische Fluoreszenz.
Zu beachten: Die Immunfluoreszenzmuster sind hinweisend, nicht aber spezifisch für Anti-Synthetase-Antikörper. Eine fehlende zytoplasmatische Färbung schließt das Vorliegen von Anti-Synthetase-Antikörpern nicht aus.
- Immundiffusion (Ouchterlony-Technik) oder Überwanderungselektrophorese mit löslichen Antigenen aus Kaninchenthymus oder humaner Milz.
Zu beachten: geringe Nachweismöglichkeit! Nicht alle Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Antikörper sind mit dieser Methode nachweisbar!
- Immunoblot mit HeLa- oder MOLT4-Zell-Extrakten oder speziellen Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Präparationen.
Zu beachten: mitunter falsch-negative Befunde!
- Enzym-, Line- oder Line-Mikrobead-Immunoassays mit biochemisch gereinigten oder rekombinanten Aminoacyl-tRNA-Synthetasen.
- Immunpräzipitation, z. B. Radioimmunpräzipitation von tRNA aus ³²P-markierten Zellextrakten (Zelllinie HeLa S3).

Hinweis: Für das Routinelabor stehen derzeit Immundiffusion bzw. Überwanderungselektrophorese sowie Enzym-, Dot-/Line-Immunoassays und Mikrobead-Assays zur Verfügung (➤ Jo-1-, ➤ PL-7-, ➤ PL-12-, ➤ EJ-, ➤ OJ-Antikörper).

Klinische Relevanz

Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Antikörper sind spezifische Marker für idiopathische (autoimmune) Myositiden, v. a. der ➤ Polymyositis. Erkrankungen, die mit diesen Autoantikörpern einhergehen, zeigen meist ähnliche Symptomatik und werden daher auch als Anti-Jo-1- oder ➤ Anti-Synthetase-Syndrom bezeichnet. Auffällig bei diesen Patienten ist v. a. das Auftreten von fibrosierender Alveolitis. Die Lungenmanifestation kann der Myopathie/Myositis vorangehen (bei diesem klinischen Subtyp sind Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Antikörper am häufigsten zu finden), aber auch amyopathisch verlaufen (Yoshifuji et al., 2006).

Mit Ausnahme der ➤ Jo-1-Antikörper sind die einzelnen Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Antikörper nur sehr selten bei idiopathischen Myositiden zu finden (<1–3 %). In der Regel bestehen weder Kreuzreaktionen noch Koexistenzen zwischen diesen Antikörpern. Patienten mit Myositis und interstitieller Lungenerkrankung haben in 60–80 % einen der genannten Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Antikörper.

Indikationen

1. Diagnostik/Differentialdiagnostik von Myositiden.
2. Diagnostische Abklärung von fibrosierenden Alveolitiden.

Hinweis: Der Nachweis von für die Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Antikörper typischen Immunfluoreszenzmustern ist auch ohne positive Ergebnisse in den zur Verfügung stehenden Assays zum Nachweis von Jo-1-, PL-7- und PL-12-Antikörpern diagnostisch wertvoll bei Verdacht auf idiopathische Myositis, v. a. bei Patienten mit gleichzeitiger Lungenfibrose. Das Vorhandensein von anderen Aminoacyl-tRNA-Synthetase- oder ➤ KJ-Antikörpern ist in solchen Fällen wahrscheinlich.

Annexin V-Antikörper

Autoantigen

Annexin V ist ein potentes Ca^{2+} abhängiges, antikoagulatorisch wirksames Protein, dessen Aktivität auf der hochaffinen Bindung an anionische Phospholipide und somit der Inhibition der Phospholipid-abhängigen Gerinnungskaskade beruht. Annexin V bildet zweidimensionale Kristalle auf der Phospholipidmembran und bildet somit ein Schutzschild zwischen den im Blut zirkulierenden Gerinnungsfaktoren und den Phospholipiden aus, sodass diese für die Gerinnungsfaktoren nicht mehr zugänglich sind. Bei Bindung von Anti-Phospholipid-Antikörpern wird dieses Annexin V-Schild zerstört, in dessen Folge durch die nun zugänglichen Phospholipide eine akzelerierte Gerinnung einsetzen kann (Rand et al., 2010). Es hat eine bedeutende Rolle in der Regulation der Apoptose. Des Weiteren scheint Annexin V eine thrombomodulatorische Rolle in der plazentären Zirkulation zuzukommen, wo es für die Erhaltung der plazentaren Integrität verantwortlich ist.

Nachweis

Enzymimmunoassay unter Verwendung von gereinigtem Annexin V, welches auf γ -bestrahlten Polystyren-Platten immobilisiert wird.

Klinische Relevanz

- Annexin V-Antikörper wurden bei Patienten mit ➤ APS, Kollagenosen (v. a. ➤ SLE) mit oder ohne APS und systemischer ➤ Sklerodermie sowie ➤ RA nachgewiesen. Patienten mit Annexin V-Antikörpern können Symptome eines APS auch bei Abwesenheit von Phospholipid-Antikörpern aufweisen (Kaburaki et al., 1997). Bei Patienten mit Sklerodermie korrelieren die Annexin V-Antikörper mit dem Auftreten einer digitalen Ischämie.
- Annexin V-Antikörper wurden vor allem bei SLE-Patientinnen mit rezidivierenden Aborten, intrauterinem Fruchttod und Frühgeburten beschrieben. Eine Multivarianzanalyse von Risikofaktoren ergab, dass bei Vorliegen von Annexin V-Antikörpern ein signifikant erhöhtes Risiko für intrauterinen Fruchttod bei SLE-Patientinnen besteht (Nojima et al., 2001). Diese Ergebnisse wurden durch weitere Arbeitsgruppen bestätigt (Zammiti et al., 2006, Sater et al., 2011). In einer prospektiven Studie mit 1038 gesunden Schwangeren konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von Annexin V-

Antikörpern und Schwangerschaftskomplikationen nachgewiesen werden (Bizaro et al., 2005). Somit ist die Assoziation von Annexin V-Antikörpern und rezidivierenden Aborten in der Normalbevölkerung Gegenstand kontroverser Diskussionen. Hingegen scheint diese Assoziation bei Patientinnen mit dem APS sowohl aufgrund der klinischen als auch experimentellen (Zerstörung des Annexin-Schilds durch Phospholipid-Antikörper; s. o.) Daten gesichert.

- Eine pathogenetische Bedeutung der Annexin V-Antikörper bei Schwangerschaftskomplikationen wird diskutiert. Bei schwangeren BALB/c-Mäusen führte die Infusion dieser Antikörper zu Aborten, Plazentathrombosen und Gewebnekrosen. Auch konnte gezeigt werden, dass Annexin V-Antikörper die Apoptose von Endothelzellen und Synzytiotrophoblasten induzieren und die Gonadotropinsekretion der Trophoblasten inhibieren können (Di Simone et al., 2001).
- Annexin V-Antikörper vom IgG-Typ wurden in 13,9 % der Fälle bei Patienten mit Schlaganfall nachgewiesen, wobei diese häufig keine ➤ Cardiolipin-Antikörper oder ➤ Lupus-Antikoagulanzen aufwiesen (Lee et al., 2011).
- Gehäuft wurden Annexin V-Antikörper bei Patienten mit ➤ Takayasu-Arteriitis gefunden (Tripathy et al., 2003). Eine Assoziation mit Krankheitsaktivität und ➤ Endothelzell-Antikörpern wurde beschrieben.

Indikationen

1. Verdacht auf ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen im Rahmen der APS-Diagnostik.
2. Rezidivierende Aborte unklarer Genese.

Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)

Sammelbegriff für alle Autoantikörper, welche gegen zytoplasmatische Antigene neutrophiler Granulozyten gerichtet sind, z. B.

- cANCA (➤ Proteinase 3-Antikörper),
- pANCA (➤ Myeloperoxidase-Antikörper),
- BPI-Antikörper,
- Azurozidin-Antikörper.

Anfang der achtziger Jahre wurden Autoantikörper gegen zytoplasmatische Antigene humaner neutrophiler Granulozyten bei Patienten mit segmental nekrotisie-

render Glomerulonephritis (GN) sowie bei Patienten mit systemischer Vaskulitis beschrieben (Davies et al., 1982; Hall et al., 1984). Die zunächst „ACPA“ bezeichneten antizytoplasmatischen Antikörper wurden bald darauf als krankheitsspezifisch für die ➤ Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener-Granulomatose) angesehen (van der Woude et al., 1985). Es konnte auch gezeigt werden, dass deren Titer mit der Krankheitsaktivität korreliert. Neben dem klassischen ACPA (später cANCA genannt) wurde ein zweites Hauptfluoreszenzmuster (pANCA) bei Patienten mit nekrotisierender GN und ➤ mikroskopischer Polyangiitis (MPA) beschrieben (Falk et al., 1988). Als Zielantigen für die MPA-spezifischen ANCA wurde die Myeloperoxidase (MPO) und für die WG-spezifischen ANCA die Proteinase 3 (PR3) identifiziert (Falk et al., 1988, Jenne et al., 1990).

Autoantigene

Enzyme azurophiler und spezifischer Granula neutrophiler Granulozyten, z.T. auch vorkommend in Monozyten und Endothelzellen:

ANCA-Zielantigen	Immunfluoreszenzmuster an ethanolfixierten humanen neutrophilen Granulozyten
Proteinase 3	cANCA, sehr selten pANCA
Myeloperoxidase	pANCA, sehr selten cANCA
Elastase	pANCA
Kathepsin G	pANCA
Azurozidin	pANCA
Laktoferrin	pANCA
Lysozym	pANCA
BPI	atypisches cANCA- oder pANCA-Muster

Neben diesen Enzymen sind auch ubiquitär vorkommende Proteine, wie α-Enolase und HMG-Proteine als ANCA-Zielantigene beschrieben worden.

Nachweismöglichkeiten

- In der indirekten Immunfluoreszenz an humanen ethanolfixierten neutrophilen Granulozyten kann man unterschiedliche zytoplasmatische Fluoreszenzen unterscheiden: granulär zytoplasmatisch (➤ cANCA), perinukleär (➤ pANCA), atypisch zytoplasmatisch (aANCA oder xANCA).
- Enzymimmunoassays mit hochgereinigten oder rekombinanten Antigenen.

Klinische Relevanz

- cANCA der Proteinase 3-Spezifität und die pANCA mit der Myeloperoxidase-Spezifität sind Marker systemischer Vaskulitiden, welche daher auch als ➤ ANCA-assoziierte Vaskulitiden bezeichnet werden. Siehe ➤ Myeloperoxidase-Antikörper und Proteinase-3-Antikörper.
- Neben diesen klassischen ANCA werden antineutrophil-zytoplasmatische Antikörper mit typischen oder atypischen pANCA-Mustern (atypische ANCA; xANCA) bei der ➤ rheumatoiden Arthritis, bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, bei der primär sklerosierenden Cholangitis sowie der zystischen Fibrose (➤ BPI-Antikörper) gefunden.
- ANCA verschiedener Spezifitäten können durch Propylthiouracil-Therapie bei Patienten mit Hyperthyreose induziert werden (u. a. Gao et al., 2004). Eine Assoziation zu systemischen Vaskulitiden besteht jedoch nur bei Vorliegen von ➤ Proteinase 3- oder ➤ Myeloperoxidase-Antikörpern. Weiterhin wurden Assoziationen von ANCA mit Hydralazin- und Minozyklintherapie, Kokain-Abusus und HIV-Infektionen beschrieben (u. a. Jansen et al., 2005).
- ANCA (v. a. BPI- und Elastase-Antikörper) sind signifikant häufiger bei homozygoter Alpha1-Antitrypsin-Defizienz im Vergleich zu Probanden ohne Alpha1-Antitrypsin-Defizienz nachweisbar (Audrain et al., 2001). Diese ANCA-positiven Patienten entwickeln jedoch keine systemische Vaskulitis.

Indikationen

1. Verdacht auf eine ANCA-assoziierte Vaskulitis.
2. Differentialdiagnostik von Nephritiden.
3. Verdacht auf eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung.
4. Verdacht auf eine primär-sklerosierende Cholangitis.
5. Hämorrhagische Alveolitis.

Antinukleäre Antikörper (ANA)

Frühere Bezeichnung: Antinukleäre Faktoren (ANF).

Sammelbegriff für alle Autoantikörper, welche konservierte (d.h. in allen Zellen vorkommende) nukleäre Antigene erkennen, z. B.:

- Antinukleoläre Antikörper
- Centromer-Antikörper

- Coilin-Antikörper
- dsDNA-Antikörper
- IFI 16-Antikörper
- Histon-Antikörper
- Ku-Antikörper
- La/SS-B-Antikörper
- LEDGF-Antikörper
- Mi-2-Antikörper
- Nukleosomen-Antikörper
- PCNA-Antikörper
- PM-Scl-Antikörper
- Ro/SS-A-Antikörper
- Scl-70-Antikörper
- Sm-Antikörper
- U1-RNP-Antikörper

Im engeren Sinne versteht man unter ANA jene Autoantikörper, welche in der indirekten Immunfluoreszenz an Gewebeschnitten (z. B. Rattenleber) oder humanen Tumorzellmonolayern (z. B. HEp-2-Zellen) eine nukleäre Färbung verursachen. Dies schließt auch Reaktivitäten gegen subnukleäre Strukturen (z. B. Centromeren, Nukleoli, “coiled bodies”, Kernmembran/“nuclear pore complex”) ein.

Autoantigene

Ubiquitär vorkommende (nichtorganspezifische) Antigene des Zellkerns. Sie können im Chromatin, im Nukleolus, im Nukleoplasma, in der nukleären Matrix oder in der Kernmembran lokalisiert sein. Wichtige Zielantigene von antinukleären Antikörpern sind z. B. doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure (dsDNA), DNA-assoziierte Proteine (Histone, Centromeren-Proteine) sowie zellbiologisch bedeutungsvolle Enzyme (Splicing-Enzyme, RNA-Polymerasen, DNA-Topoisomerase I):