

AUS DEM LABOR

Rheumaserologie

Rationelle Diagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen

Rheumaserologie ist eine in der Klinik fälschlicherweise gebrauchte Sammelbezeichnung zur Diagnostik von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Darunter versteht man die serologische Abklärung bei Verdacht auf rheumatisches Fieber, rheumatoide Arthritis und weitere Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.

Die Definition des fälschlicherweise eingesetzten Begriffes „Rheumaserologie“ ist sehr diffus. Meist werden unter dieser Sammelbezeichnung Laborparameter verstanden, welche für die Diagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen eingesetzt werden wie Rheumafaktoren (RF), anti-nukleäre Antikörper (ANA) und anti-Streptolysin Antikörper (ASL). Im breiteren Sinne werden auch Entzündungsmarker (BSR, CRP), Komplement (C3, C4), anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA), anti-Phospholipid Antikörper (APL), sowie der Nachweis von HLA-B27 dazugezählt. Die Bestimmung dieser Labortests in der Abklärung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen sollte nur nach dem genauen Erheben der Anamnese, Durchführung der klinischen Untersuchungen und Erstellen einer Verdachtsdiagnose gezielt eingesetzt werden.

Die Verwendung der so genannten „Rheumaserologie“ als Screening für entzündlich-rheumatische Erkrankungen ist wegen der meist limitierten diagnostischen Eigenschaften der eingesetzten Testverfahren und der eher niedrigen Prävalenz dieser Krankheitsgruppe nicht sinnvoll und bringt häufig nur Verwirrung und zusätzliche Kosten mit sich. Hiermit werden wir auf den diagnostischen Stellenwert einiger „immunologischer“ Laborparameter näher eingehen.



Dr. sc. nat. Luca Bernasconi
Aarau

C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsreaktion (BSR)

Bei klinischem Verdacht auf eine entzündlich-rheumatische Erkrankung sollte die Akutphasen-Reaktion durch die Messung der BSR und des CRP überprüft werden. Erhöhungen der BSR werden bei Entzündungsprozessen wie Infektionen oder Kollagenosen (z.B. systemischer Lupus erythematoses „SLE“, Polymyalgia rheumatica „PMR“ und rheumatoide Arthritis „RA“) beobachtet (1).

CRP wird in der Leber als Antwort auf pro-inflammatorische Signale synthetisiert, widerspiegelt schneller als die BSR die Dynamik von akuten Entzündungsprozessen und hat gegenüber dieser den Vorteil, weniger störanfällig zu sein.

CRP und BSR sind aber unspezifisch und in bestimmten Fällen wenig sensitiv. Sie können wertvolle Marker und Verlaufsp Parameter der Entzündung sein, aber es darf nicht vergessen werden, dass normale Werte bei klinisch dokumentierten entzündlichen Zuständen beobachtet werden können, und infolgedessen eine entzündlich-rheumatische Erkrankung nur aufgrund der Abwesenheit der Akutphase-Proteine nicht ausgeschlossen werden kann (2).

Rheuma Faktor (RF) und Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine (ACPA)

RF wird häufig in Rahmen der RA-Diagnostik eingesetzt und ist mit einem schweren Krankheitsverlauf und extraartikulärer Beteiligung assoziiert. Routinemässig werden bei dieser Messung Immunglobuline von IgM-Typ erfasst, die gegen das Fc-Fragment von IgG-Molekülen gerichtet sind. Die Sensitivität dieses Parameters für RA variiert zwischen 50%-85% je nach Patientenkollektiv und Erkrankungsstadium (ca. 50% der „früh-RA“ sind seronegativ und bis zu 15% der RA-Patienten zeigen im Verlauf der Erkrankung keine Serokonversion!). Zudem ist RF nicht spezifisch für diese Erkrankung und wird auch bei anderen rheumatologischen Erkrankungen (insbesondere bei SLE, Sjögren-Syndrom und Mischkollagenosen), Infekten, Lebererkrankungen, Malignome und, mit fortschreitendem Lebensalter, zunehmend auch bei Gesunden nachgewiesen.

In den im 2010 revidierten ACR / EULAR Kriterien zur Klassifikation der rheumatoiden Arthritis sind neben Entzündungsmarkern und RF neuerdings auch ACPA aufgenommen worden (3). Die bekanntesten Vertreter der ACPA-Antikörperfamilie sind die heutzutage routinemässig gemessenen anti-CCP. Diese besitzen eine RF-ähnliche Sensitivität (60%–75%), allerdings ist ihre Spezifität deren von RF klar überlegen (94–99%). Dies bedeutet, dass ein deutlich erhöhter anti-CCP-Wert mit grosser Wahrscheinlichkeit für die Anwesenheit oder einer zukünftigen Entwicklung einer RA spricht. Anti-CCP können Jahre vor der klinischen Manifestation einer RA-Symptomatik nachgewiesen werden (Frühmarker) und ihre Anwesenheit ist mit der Entwicklung von Gelenkerosionen assoziiert (Prognosemarker). Zudem sind RF und anti-CCP unabhängige Erkrankungsmarker, infolgedessen fallen anti-CCP bei ca. einem Drittel der RF-seronegativen Patienten positiv aus (4).

Anti-nukleäre Antikörper (ANA)

ANA sind eine heterogene Gruppe von Autoantikörpern, die gegen Komponenten des Zellkerns (und in breiteren Sinn auch gegen zytoplasmatische Zielantigene) gerichtet sind. Die Goldstandardmethode für die Bestimmung der ANA ist der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT) auf der HEp-2 Tumorzelllinie. Eine ANA-Bestimmung ist indiziert bei einem fundierten klinischen Verdacht auf eine systemische Autoimmunerkrankung. Dieser Test fällt aber häufig auch bei organspezifischen Autoimmunerkrankungen, bei Infekti-

onserkrankungen und mit zunehmendem Alter auch bei einem relevanten Teil der gesunden Bevölkerung positiv aus. Die Sensitivität ist stark abhängig von der zugrunde liegenden Autoimmunerkrankung; bei SLE liegt sie bei 95%-99% (d.h. ein SLE kann bei negativen ANA mit grosser Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden); bei anderen Kollagenosen variiert sie zwischen 40% bis 85% (d.h. negative ANA schliessen eine Kollagenose nicht aus). Für die Feinspezifizierung hochtitriger ANA ist das HEp-2-Fluoreszenzmuster wegweisend für die Wahl des Bestätigungstests. Zu den klinisch relevanten ANA-Zielantigenen gehören Doppelstrang-DNS, Histone oder Chromatin, verschiedene nukleäre Ribonukleoproteine sowie zytoplasmatische Proteinkomplexe (5) (siehe Tab. 1).

Anti neutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)

Zu den ANCA-assoziierten systemischen Vaskulitiden gehören drei überlappende aber unterschiedliche Entitäten: Granulomatose mit Polyangitis (GPA, früher Wegener Granulomatose), mikroskopische Polyangitis (MPA) und das Churg-Strauss Syndrom (CSS). ANCA sind Autoantikörper gegen Enzyme, die in den primären oder azurophilen Granula von neutrophilen Granulozyten lokalisiert sind. Der gegenwärtige Goldstandard für den Nachweis von ANCA besteht aus der Kombination zweier Testverfahren: die IIFT auf Ethanol-fixierten neutrophilen Granulozyten und antigenspezifische EIAs. Aus dem Ersteren ergeben sich folgende unterschiedliche Fluoreszenzmuster: das klassische (c-ANCA) und das perinukleäre (p-ANCA). Die Proteinase 3 (PR3) ist das Hauptantigen für c-ANCA und anti-PR3 Antikörper werden hauptsächlich bei der GPA nachgewiesen, während die Myeloperoxidase (MPO) das Hauptantigen für p-ANCA ist und anti-MPO Antikörper überwiegend bei MPA- und CSS-Patienten gefunden werden.

Die Kombination eines positiven IIFT und erhöhte anti-MPO- oder anti-PR3-EIA-Werte besitzt eine hohe Spezifität für ANCA-assoziierte systemische Vaskulitiden. Mehr als 95% solcher doppelt positiven Patienten haben auch eine entsprechend pathologische Nierenbiopsie. Der Nachweis von c-ANCA hat bei Patienten mit aktiver generalisierter GPA eine Sensitivität von ca. 95%, während sie bei lokalisierten Formen nur ca. 50% beträgt. MPA-Patienten sind in ca. 70% der Fälle p-ANCA positiv und weisen überwiegend Antikörper gegen MPO auf. Bei CSS ist im Gegensatz dazu nur eine Minderzahl der Patienten p-ANCA positiv. Ausserdem können in seltenen Fällen auch c-ANCA bei MPA und CSS und p-ANCA bei GPA nachgewiesen werden. ANCA-Titer können mit der Erkrankungsaktivität korrelieren, sind normalerweise hoch bei der Erstdiagnose, fallen unter Therapie ab und steigen bei Rezidiv der Erkrankung bei ca. 50% der Patienten wieder an.

Bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, autoimmuner Hepatitis und primär sklerosierender Cholangitis lassen sich manchmal mittels IIFT Antikörper nachweisen, welche ein atypisches, perinukleäres Fluoreszenzmuster zeigen, jedoch nicht mit MPO oder PR3 reagieren. Sie sind gegen andere Granulozytenantigene

TAB. 1	Sinnvolle Antikörperbestimmungen bei Verdacht auf Kollagenosen								
	ds-DNA	Ro/SSA	La/SSB	Sm	RNP	Histone	Zentromer	Sci-70	Jo-1
SLE	(✓)	✓	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)			
pSS		✓	(✓)						
MCTD					(✓)				
DM/PM		✓			(✓)				✓
SSc					(✓)		✓	(✓)	
Undiff. Kollagenose	(✓)	✓							
(✓): Bestimmung nur sinnvoll wenn ANA positiv									

nach: [6]

gerichtet. Eine solche Resultatkonstellation ist nicht mit systemischen Vaskulitiden assoziiert (7).

Anti-Streptolysin Antikörper (ASL) und anti-Streptokokken Desoxyribonuklease B (anti-DNaseB)

Bei Verdacht auf rheumatische Folgeerkrankungen (z.B. rheumatisches Fieber) ist der Direktnachweis von Streptokokken der Gruppe A häufig erfolglos. In solchen Fällen kann die Messung der humoralen Immunantwort gegen Streptokokken-Stoffwechselprodukte ASL (und ADNaseB) hilfreich sein. Nur hochtitrige ASL/ADNaseB-Werte und/oder eine deutlich ansteigende oder abfallende Dynamik des Titerverlaufes nach Wiederholung der Messung innerhalb 2 bis 3 Wochen tragen zur Diagnosestellung bei. Eine Serokonversion der ASL kann 1 bis 3 Wochen nach Streptokokken-Infektion erwartet werden, während positive Anti-DNaseB-Werte meist erst später nachgewiesen werden. Die gleichzeitige Bestimmung der zwei Parameter kann die Sensitivität der einzelnen Tests von 70–85% auf über 90% erhöhen.

HLA-B27

Auch wenn HLA-B27 nicht ein „echter“ serologischer Parameter ist, sollte er an dieser Stelle kurz erwähnt werden. Ein erheblicher Teil der Patienten mit Spondylarthropathien (SpA) haben eine genetische Veranlagung: etwa 90% der Morbus Bechterew Patienten und 40–70% der Patienten mit anderen SpA sind HLA-B27 positiv. Allerdings führt der Nachweis von HLA-B27 allein nicht zur Diagnose. In Europa sind 6–13% aller Menschen positiv für HLA-B27, davon wird nur ein Bruchteil eine SpA entwickeln.

Abkürzungen

ACPA Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine; ACR American College of Rheumatology; ANA Anti-nukleäre Antikörper; ANCA Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper; Anti-CCP anti-cyclic citrullinated peptides; Anti-DNaseB Anti-Streptokokken Desoxyribonuklease B; Anti-MPO Anti-Myeloperoxidase; Anti-PR3 Anti-Proteinase 3; ASL Anti-Streptolysin Antikörper; BSR Blutsenkungsreaktion; c-ANCA Klassische ANCA; CRP C-reaktives Protein; CSS Churg-Strauss Syndrom; DM/PM Dermato/Polymyositis; EIA Enzymimmuno-Assay; EULAR European league against rheumatism; GPA Granulomatose mit Polyangitis; IIFT Indirekter Immunfluoreszenztest; MCTD Mischkollagenose; MPA Mikroskopische Polyangitis; p-ANCA Perinukleäre ANCA; PMR Polymyalgia reumatica; RA Rheumatoide Arthritis; pSS Progressive systemische Sklerodermie; SSC Systemische Sklerose, Sklerodermie; RF Rheuma Faktor; SLE Systemischer Lupus erythematodes; SpA Spondylarthropathien

Dr. sc. nat. Luca Bernasconi

Prof. Dr. med. Andreas R. Huber

Abteilung Immunologie Zentrum für Labormedizin
Kantonsspital Aarau AG, 5001 Aarau
luca.bernasconi@ksa.ch

Rationelle Rheumadiagnostik in der Praxis des Hausarztes

Bei klinischem Verdacht auf eine entzündlich-rheumatische Erkrankung sollte die Akutphasen-Reaktion durch Messung der Blutsenkungsreaktion und CRP überprüft werden.

Das Screening mit Autoantikörpertests auf entzündliche rheumatische Erkrankungen ist wegen der eingeschränkten diagnostischen Eigenschaften der Testverfahren und der eher niedrigen Prävalenz der Erkrankungen nicht sinnvoll.

Ein deutlich erhöhter Anti-CCP-Titer spricht für das Vorhandensein oder die zukünftige Entwicklung einer Rheumatoiden Arthritis. Ein negativer Test für ANA schliesst einen SLE praktisch aus, bei anderen Kollagenosen ist die Sensitivität geringer. Zu den ANCA-assoziierten systemischen Vaskulitiden gehören drei überlappende aber unterschiedliche Entitäten: Granulomatose mit Polyangitis (GPA, früher Wegener Granulomatose), mikroskopische Polyangitis (MPA) und das Churg-Strauss-Syndrom (CSS). C-ANCA werden hauptsächlich bei GPA, p-ANCA bei MPA und CSS gefunden. ANCA-Titer können mit der Krankheitsaktivität korrelieren.

Literatur:

1. Reinhart WH, Therapeutische Umschau. 2006;63: 108
2. Seitz M, Praxis. 2002;91: 67
3. Aletaha D, Arthritis and Rheumatism. 2010;62: 2569
4. Van Venrooij WJ, Ann N Y Acad Sci. 2008;1143: 268
5. Kavanaugh A, Arch Pathol Lab Med. 2000;124: 71
6. Vogt T, Schweiz Med Forum. 2006;6: 977
7. Daikeler T, Schweiz Med Forum. 2010;10:871

Take-Home Message

- ◆ Der Einsatz von immunologischen Laborparametern (Autoantikörpertests) als Screening für entzündlich-rheumatische Erkrankungen ist wegen der meist limitierten diagnostischen Eigenschaften der eingesetzten Testverfahren und der eher niedrigen Prävalenz dieser Erkrankungsgruppe nicht sinnvoll
- ◆ Bei Verdacht auf entzündlich-rheumatische Erkrankungen sollte die Dokumentation der Akutphase-Reaktion mit der Bestimmung von CRP und/oder BSR erfolgen
- ◆ Die anti-CCP Antikörperbestimmung gehört neuerdings zu den ACR/EULAR Kriterien zur Klassifikation der rheumatoiden Arthritis (2010). Sie besitzt eine RF-ähnliche Sensitivität, jedoch eine deutlich höhere Spezifität