



## Mitochondrien Typ M3-Autoantikörper

### Hinweis

Das die Antikörper induzierende Medikament Venocuran (Pseudo-LE) ist seit über 20 Jahren nicht mehr im Handel.

### Immunpathologie

Mitochondrien-Autoantikörper vom Typ M3 (M3-Antikörper, anti-M3) reagieren mit einem bisher biochemisch noch nicht charakterisierten Antigen (M3-Antigen), das fest in der äußeren Mitochondrien-Membran verankert zu sein scheint. Bei dem trypsinresistenten Antigen handelt es sich möglicherweise nicht um ein Proteinantigen. M3-Antigen enthaltende Mitochondrienfraktionen sedimentieren bei einer Dichte von 1,099 - 1,146 g/cm<sup>3</sup>; sie lassen sich durch isopyknische Gradientenzentrifugation von dem für die primär biliäre Zirrhose (PBC) charakteristischen Mitochondrien Typ M2-Antigenkomplex (d = 1,122 - 1,219 g/cm<sup>3</sup>) abtrennen.

Im indirekten Immunfluoreszenztest mit Kryostatschnitten von Ratten-Niere, -Leber, -Magen rufen M3-Antikörper ein ähnliches Fluoreszenzmuster wie die für die PBC spezifischen M2-Antikörper hervor. Die P1-, P2- und P3-Segmente der proximalen Tubuli weisen eine gleich starke Fluoreszenz wie die distalen Tubuli auf (anti-M2 führen dagegen zu einer stärkeren Fluoreszenz der distalen als der proximalen Tubuli). Die Henle'schen Schleifen und Sammelrohre sind schwach angefärbt. Die Fluoreszenz der Hepatozyten und Parietalzellen ist deutlich, die der Hauptzellen des Magens schwach ausgeprägt. Regelmäßig sind Antikörper des Isotyps IgG, vereinzelt zusätzlich auch die Isotypen IgA, IgM und/oder IgD anzutreffen.

Die Mitochondrien-Autoantikörper des später charakterisierten Typs M3 wurden erstmals 1972 bei einem als Pseudo-LE Syndrom beschriebenen Krankheitsbild nachgewiesen. Dieses mit Mitochondrien-Autoantikörpern (AMA) einhergehende Pseudo-LE Syndrom (Pseudo-Lupus erythematodes Syndrom) ist von dem mit antinukleären Antikörpern (ANA) vergesellschafteten medikamenteninduzierten Lupus erythematodes (drug induced LE) abzugrenzen. Zwischen 1972 und 1981 wurden etwa 200 Fälle des Pseudo-LE Syndroms publiziert.

Das Pseudo-LE Syndrom entwickelte sich bei Patienten, die das inzwischen aus dem Handel gezogene Venenmittel Venocuran (Venopyronum) einnahmen, ein Medikament, das Phenopyrazon (Pyrazolon), Rosskastanienextrakt und Glykosidextrakte aus weißer Meerzwiebel (*Urginea maritima*), *Convallaria*, *Oleander* und *Adonis*) enthielt. Etwa 90 % der längerfristig mit dem Medikament behandelten Patienten entwickelten Mitochondrienantikörper vom Typ M3, bei 30 % kam es zu Prodromi der unten aufgeführten Symptome und mehr als 10 % entwickelten das Vollbild des Pseudo-LE Syndroms. Als Auslöser der Mitochondrienantikörper wird die analgetische Phenopyrazon-Komponente angesehen, da nur diese Komponente nach Reexposition zu einem erneuten signifikanten Wiederanstieg von anti-M3 führte.

Von dem Pseudo-LE Syndrom waren fast ausschließlich Frauen im mittleren und älteren Lebensalter betroffen. Sie zeigten in variabler Ausprägung rezidivierende Fieberschübe bis über 40 °C bei beschleunigter Blutsenkungsreaktion, mäßige Anämie, Muskelschmerzen, Polyarthralgien, Perikarditis und Myokarditis, Pleuritis und Pleuraergüsse, entzündliche peribronchiale oder pneumonische Lungeninfiltrate, Polyserositis, seltener neurologische Symptome. Die Lebersymptomatik manifestierte sich in einer Hepatomegalie mit Erhöhung der Transaminasen; histologisch fanden sich zum Teil Zeichen einer reaktiven Hepatitis. Die Nieren blieben im Gegensatz zum systemischen Lupus erythematodes weitgehend vom Krankheitsgeschehen ausgespart. Über eine Assoziation mit einer interstitiellen Nephritis wurde berichtet. Mit dem Immunfluoreszenztest wurden AMA bis zu Titern von etwa 1 : 1.280 bestimmt, mittels der Komplementbindungsreaktion wurden AMA-Titer bis zu etwa 16.000 gemessen. Es fanden sich auch Korrelationen zwischen dem Schweregrad der klinischen Symptomatik und der Konzentration der Mitochondrienantikörper.

Nach Absetzen des Medikamentes verschwanden die klinischen Symptome innerhalb von Wochen bis Monaten, dauerten bei einigen Patienten aber bis zu über fünf Jahren an. Auch



## Mitochondrien Typ M3-Autoantikörper

teilweise mehrfache Rezidive wurden nach Absetzen des Medikamentes beobachtet. Im gleichen Zeitraum verschwanden in der Regel auch die Mitochondrienantikörper; in einigen Fällen persistierten die Antikörper bei geringen Antikörpertitern. Nach erneuter Medikamentenexposition stiegen die Antikörpertiter wieder deutlich an.

Das serologisch herausragende Charakteristikum des Pseudo-LE Syndroms waren Mitochondrien-Autoantikörper mit der besonderen Antigenspezifität anti-M3, die sich bisher durch kein anderes Medikament induzieren ließen. Nachdem das Medikament aus dem Handel gezogen wurde, sind keine neuen Fälle von Pseudo-LE Syndrom aufgetreten.