



PM/Scl-Autoantikörper

Indikationen

- ▶ Polymyositis / Sklerodermie-Überlappungssyndrom

Siehe auch

- ▶ Autoantikörper bei entzündlichen idiopathischen Myopathien
- ▶ Autoantikörper bei Sklerodermie und CREST-Syndrom

Immunpathologie

Multiproteinkomplex aus 11 - 16 Proteinen mit Molekulargewichten zwischen 20 und 110 kDa in der Zona granulosa der Nucleoli gelegen. Seine Funktion ist unbekannt, möglicherweise ist er an der Reifung und dem Transport von Ribosomen beteiligt. Das 100 kDa-Protein zeigt Homologien zu einer Serin-/Threoninkinase. Substanzen, die die Synthese der ribosomalen RNA hemmen (Actinomycin D) inhibieren die Expression des PM-Scl-Antigens in der Zelle.

Die im Serum vorhandenen Antikörper können Epitope auf 11 der Proteine erkennen. Regelmäßig findet sich eine Reaktion mit dem 100 kDa-Protein (90 - 98 % der Seren). 50 - 63 % der Seren reagieren mit einem 68 - 80 (p75) kDa großen Protein und 12 % mit einem Protein von 37 kDa. Das aus Thymozyten stammende 100 kDa-Protein besteht aus 860 Aminosäuren (berechnetes Molekulargewicht 98,1 kDa). In HeLa-Zellen enthält die das Protein codierende DNA zusätzliche 75 Basenpaare, was die Antigenität aber nicht beeinflusst. Die B-Zell-Epitope des 100 kDa-Proteins (PM-Scl p100) sind im Aminoterminus gelegen (aa 156 - 312) ein weiteres häufig erkanntes Epitop findet sich mehr zentral (aa 507 - 749).

Die Sequenz des kleineren PM-Scl p75 ist ebenfalls bekannt. Das Protein enthält jedoch nur 355 Aminosäuren bei einem errechneten Molekulargewicht von 39,19 kDa. Die abweichende Wanderung (p75) wird möglicherweise durch eine hochgradig saure Region in dem Molekül ausgelöst. Es bestehen keinerlei Sequenzähnlichkeiten zwischen dem PM-Scl p75 und PM-Scl p100. Das größere Protein enthält neben linearen Epitopen auch Konformationsepitope, sodass zwischen 2 - 10 % der Antikörper bei Verwendung rekombinanter Antigene oder Immunoblotverfahren zum Nachweis nicht erfasst werden.

Die Ursache der Antikörperbildung ist unbekannt. Es handelt sich, soweit untersucht um Antikörper vom Isotyp IgG. Es bestehen keine Korrelationen zwischen Antikörperkonzentration und Krankheitsaktivität oder therapeutischen Maßnahmen. Die Antikörper finden sich stets zu Krankheitsbeginn. Patientenserum, die nur das PM-Scl p75 allein erkennen, sind extrem selten.

Es wurden starke Assoziationen (75 - 100 %) mit HLA-DR 3 gefunden. Weitere Assoziationen bei Antikörper-positiven Personen sind mit HLA-DQw2 (85 %), DQB1*0201 (80 %), HLA-A1 (67 %), HLA-B8 (93 %). Ein gehäuftes Auftreten der Antikörper in Familien wurde nicht gefunden.

Vorkommen

Poly- / Dermatomyositis (8 %), Systemische Sklerose (3 %), Polymyositis / Sklerodermie-Überlappungssyndrom (24 %). Der Nachweis der Antikörper besitzt eine niedrige diagnostische Sensitivität aber eine relativ hohe Spezifität für ein Polymyositis / Sklerodermie-Überlappungssyndrom.

Der prädiktive Wert hängt vom jeweiligen Assay ab sowie den Umständen der Anwendung. Bei einem ELISA, das für das Screening unselektierter Patienten verwendet wird ist der positive prädiktive Wert niedrig, da einerseits die Erkrankung selbst, andererseits auch der Antikörper selten sind und da zusätzlich noch mit einem gewissen Prozentsatz falsch positiver Werte zu rechnen ist. Unter Verwendung der weniger mit falsch positiven Werten behafteten Verfahren wie ID und RIP steigt der PW_{pos} an. Angewendet auf ein selektiertes Krankengut mit peripherer Muskelschwäche und CK-Erhöhung ergibt sich ein höherer positiver Wert, wahrscheinlich aber keine weitere zusätzliche klinische Information.

Etwa die Hälfte der Patienten bei denen anti-PM-Scl gefunden werden zeigen ein Polymyositis / Sklerodermie-Überlappungssyndrom. Die Patienten haben überwiegend (80 %) eine limitierte Form der Sklerodermie. Frauen überwiegen. Die Antikörper finden sich auch bei Kindern. Sie



PM/Scl-Autoantikörper

treten insbesondere bei Patienten der kaukasischen Rasse auf. Zeichen einer Polymyositis finden sich bei 70 - 100 % der Patienten, einer Arthritis bei 58 - 100 %, Raynaudphänomen bei 59 - 100 %, Ösophagusdysmotilität bei 11 - 78 %, interstitielle Lungenfibrose bei 15 - 78 %, eine Herdbeteiligung bei 3 - 11 %, Nierenmanifestationen sind selten (1 - 3 %).

Die Assoziation mit anderen Antikörpern ist extrem selten (anti-ds-DNA, anti-U1snRNP, anti-Jo1 oder andere anti-Acylamino-tRNA-Synthetasen). Es wird vermutet, dass die Patienten mit anti-PM-Scl eine besondere Subgruppe der Myositis und Sklerodermie-Patienten darstellen. Die Prognose anti-PM-Scl positiver Patienten ist relativ gut im Gegensatz zu denen mit anderen Sklerodermie-Markern. Die 10 Jahresüberlebenszeit nach erster Manifestation liegt bei 100 %.

Überlappungs-syndrom

Unter dem Begriff Überlappungssyndrome werden Kollagenosen zusammengefasst, die klinisch überlappende Symptome mit dem SLE, der progressiven systemischen Sklerose (PSS), der Poly- / Dermatomyositis (PM / DM), der chronischen Polyarthritis (RA) oder dem Sjögren-Syndrom (SS) aufweisen. Im Verlaufe des Krankheitsgeschehens kann sich die Symptomatik eines Überlappungssyndroms so wandeln, dass sie sich mehreren definierten Kollagenosen zuordnen lässt. Ein Teil der Überlappungssyndrome mündet im Verlaufe der Krankheit auch in eine der definierten Kollagenosen ein, bei dann gleichbleibender spezifischer Symptomatik.

Aufgrund der besonderen Assoziation mit bestimmten Autoantikörpern wurde eine Gruppe serologisch definierter Überlappungssyndrome konzipiert, die sich durch typische klinische Symptome, einen Autoantikörper bestimmter Antigenspezifität und auch charakteristische HLA-Assoziationen auszeichnen. Es handelt sich hierbei um

- ▶ die Mischkollagenose (MCTD, Sharp-Syndrom)
- ▶ das Polymyositis / Sklerodermie-Überlappungssyndrom (PM-Scl-Syndrom)
- ▶ das Antisynthetase-Syndrom (Jo-1-Syndrom)
- ▶ das Antiphospholipid-Syndrom
- ▶ das sekundäre Sjögren-Syndrom

Nachweismethoden Zum Nachweis der Antikörper im Serum oder Plasma kann u. a. der Elisa eingesetzt werden.