



Autoantikörper bei Sklerodermie und CREST-Syndrom

- Krankheitsmarker
- möglicher Krankheitsmarker
- diagnostische Relevanz unbekannt
- diagnostische Relevanz gering
- Suchtest

Autoantikörper gegen	Bemerkungen
● <u>Zellkerne</u> (ANA-Screening)	<p>Sensibilität: > 95 %</p> <p>Spezifität: <<1 % (Allgemeinbevölkerung; höher in Zentren mit selektionierten Patienten).</p> <p>Bei negativem <u>ANA-Screening</u> ist die Diagnose einer systemischen Sklerodermie eher unwahrscheinlich.</p> <p>Antikörpertiter unabhängig vom klinischen Bild. Größere Titterschwankungen im Krankheitsverlauf möglich, jedoch nur geringe Korrelation mit der klinischen Aktivität.</p> <p>Bei etwa 30 % der Patienten findet sich ein nukleoläres Fluoreszenzmuster (FM), das bei der systemischen Sklerodermie durch Antikörper gegen die <u>RNA-Polymerasen</u>, <u>Fibrillarin</u>, <u>Th/To-Ribonukleoprotein</u> oder <u>PM/ScI</u> (Sklerodermie-Polymyositis-Überlappungssyndrom) hervorgerufen werden kann. Das nukleoläre FM ist jedoch nicht für die systemische Sklerodermie spezifisch. Andere Antikörper richten sich gegen unterschiedliche im Nukleoplasma gelegene Antigene (granuläre bzw. homogene FM, anti-<u>Topoisomerase I</u>, anti-<u>U1-snRNP</u>, anti-<u>SS-A/Ro</u>), gegen die <u>Zentromeren</u> der Chromosomen (besonders bei Patienten mit Akrosklerodermie) oder auch gegen außerhalb des Kerns liegende zytoplasmatische Antigene wie <u>tRNA-Synthetasen</u> oder Zentrosomen (Siehe unten, <u>ANA-Fluoreszenzmuster</u>).</p>



Autoantikörper bei Sklerodermie und CREST-Syndrom

<p>● <u>Topoisomerase I</u> (anti-Scl-70)</p>	<p>Sensibilität: 30 - 38 % Spezifität: 100 % Vorkommen: Afrikaner >> Kaukasier Markerantikörper bei diffuser systemischer Sklerodermie mit multiplen viszeralen Organmanifestationen. Die Antikörper gelten als Hinweis auf einen prognostisch ungünstigen Krankheitsverlauf. Sie werden bei der limitierten Form der systemischen Sklerodermie (Akrosklerodermie) nur sehr selten angetroffen. Antikörper gegen Topoisomerase I sind in der Regel nicht zusammen mit Antikörpern gegen Zentromeren oder gegen andere Sklerodermie-assoziierte Antigene vergesellschaftet. Bei einem gemeinsamen Nachweis verschiedener Sklerodermie-assoziiierter Autoantikörper sollte das Testergebnis überprüft werden. Ausnahmen hiervon bestehen aber bei bestimmten ethnischen Gruppen (Japaner, Choctaw-Indianer, Oklahoma), bei denen gleichzeitig Antikörper gegen <u>Topoisomerase I</u> und gegen die phosphorylierte Form der <u>RNA-Polymerase II</u> vorkommen können.</p>
<p>● <u>RNA-Polymerase I,II,III</u></p>	<p>Sensibilität: 22 - 30 % Spezifität: hoch Assoziiert mit diffuser systemischer Sklerodermie insbesondere mit ausgeprägten Hautläsionen, hoher Inzidenz von schweren Herz- und Nierenmanifestationen (bis zu 50% bei Patienten mit renaler Krise) und genuiner (nicht im Gefolge einer Lungenfibrose) pulmonaler Hypertonie. Die Antikörper gelten als Hinweis auf einen prognostisch ungünstigen Krankheitsverlauf. Sie werden bei anderen Kollagenosen nur sehr selten angetroffen. Die gegen die <u>RNA-Polymerase II</u> gerichteten Autoantikörper können sowohl spezifisch mit der phosphorylierten Form des Enzyms (RNA-P II-phos) als auch mit der nicht phosphorylierten Form reagieren. Antikörper gegen die phosphorylierte Form (RNA-P II-phos) kommen sowohl bei Patienten mit systemischer Sklerose als auch bei anderen Kollagenosen vor, sie sind nicht für die systemische Sklerodermie spezifisch. Sie finden sich bei Sklerodermie-Patienten bestimmter ethnischer Gruppen (Japaner, Choctaw-Indianer, Oklahoma) meist aber zusammen mit <u>Topoisomerase I</u>-Autoantikörpern.</p>



Autoantikörper bei Sklerodermie und CREST-Syndrom

	<p>Bei der Mehrzahl der Sklerodermie-Patienten finden sich simultan Antikörper gegen mehrere RNA-Polymerasen (RNA-P II und RNA-P III oder RNA-P I, RNA-P II und RNA-P III). Solitär auftretende Antikörper gegen die RNA-P III sind selten.</p>
● <u>Fibrillarin</u>	<p>Sensibilität: 3 - 6 % Spezifität: hoch Vorkommen: Afrikaner >> Kaukasier</p> <p>Die Antikörper gelten als spezifisch für die diffuse Form der systemischen Sklerodermie. Sie wurden bei Krankheitsverläufen mit Skelettmuskel-, Darm- und Lungenmanifestationen (Lungenfibrose) und diffusen Hautläsionen mit Teleangiektasien beschrieben (Männer > Frauen).</p> <p>Mit empfindlichen Nachweismethoden wurden <u>Fibrillarin</u>-Autoantikörper auch bei anderen Kollagenosen nachgewiesen.</p>
● <u>Zentromeren</u>	<p>Sensibilität: 60 - 80 % Spezifität: 98 % für Akrosklerodermie und CREST-Syndrom Vorkommen: Kaukasier >> Afrikaner</p> <p>Zentromeren-Autoantikörper kommen fast ausschließlich nur bei der limitierten Form der systemischen Sklerodermie vor (Akrosklerodermie). Sie sind in der Regel hochtitrig (1 : > 5.000, indirekter Immunfluoreszenztest). Anfänglich niedrige Antikörpertiter können im Verlauf von Monaten bis Jahren ansteigen. Spontane große Titterschwankungen werden in der Regel nicht beobachtet. Treten sie auf, sollten das Testergebnis überprüft werden.</p> <p>Auch bei der Sonderform der systemischen Sklerodermie sine scleroderma werden <u>Zentromeren</u>-Autoantikörper angetroffen. Bei der diffusen Sklerodermie soll ihre Häufigkeit bis zu 10 % betragen.</p> <p>Zentromeren-Autoantikörper treten so gut wie nie zusammen mit Topoisomerase I-Autoantikörpern (anti-Scl 70) auf.</p> <p>Die Antikörper richten sich gegen die Zentromerenproteine <u>CENP-A</u>, <u>CENP-B</u>, <u>CENP-C</u>, <u>CENP-D</u>, <u>CENP-E</u> von denen <u>CENP-B</u> das bevorzugte Autoantigen darstellt. Antikörper gegen <u>CENP-B</u> finden sich bei nahezu allen Patienten mit immunfluoreszenz-mikroskopisch in hohen Titerstufen (1 : > 1.000) nachweisbaren Zentromeren-</p>



Autoantikörper bei Sklerodermie und CREST-Syndrom

	<p>Antikörpern.</p> <p>In 2% der anti-Zentromeren positiven Fälle richten sich die Antikörper gegen ein 27 kDa große Zentromerenprotein (p27). Antikörper dieser Spezifität finden sich bei Patienten mit Sklerodermie und/oder Sjögren Syndrom.</p> <p>Assoziationen von Zentromeren-Autoantikörpern mit anderen Zellkernantikörpern sind möglich, in der Regel aber selten (<u>Nuclear dots</u>, <u>Lamin</u>, <u>Nucleoporin p62</u>, <u>Nuclear Pore Complex Glycoprotein</u>). Nicht selten sind Assoziationen mit <u>Mitochondrien-Autoantikörpern</u> vom Typ M2, die mit der primär biliären Zirrhose vergesellschaftet sind.</p> <p>Die seltenen Autoantikörper gegen das Zentromerenprotein CENP-F sind nicht mit der systemischen Sklerodermie assoziiert. Man findet sie bei Karzinompatienten. Sie lassen sich in der Regel aufgrund ihres charakteristischen Fluoreszenzmusters von den anderen Zentromeren-Antikörpern abgrenzen (Siehe <u>ANA-Fluoreszenzmuster</u>).</p>
● <u>Th/To</u>	<p>Sensibilität: < 3 - 13 %</p> <p>Spezifität: hoch</p> <p>Die Antikörper finden sich vorwiegend bei relativ mild verlaufenden Formen der limitierten systemischen Sklerodermie (Akrosklerodermie).</p>
● <u>PM/Scl</u>	<p>Sensibilität: 8 - 12 %</p> <p>Spezifität: hoch für Sklerodermie-Poly-myositis-Überlappungssyndrom</p> <p>Die Antikörper reagieren mit 100 kDa und 75 kDa großen Proteinen (p75, p100) des Multiproteinkomplexes. Sie finden sich wie auch die <u>Histidyl-tRNA-Synthetase</u> und andere <u>tRNA-Synthetase-Autoantikörper</u> bei Patienten mit Myositis und Lungenfibrose.</p>
● <u>Histidyl-tRNA-Synthetase (anti-Jo-1)</u>	<p>Sensibilität: 30 % (Poly-/ Dermatomyositis)</p> <p>Spezifität: 30 % (Poly-/ Dermatomyositis)</p> <p>Die Antikörper können wie auch andere <u>tRNA-Synthetase-Autoantikörper</u> bei Patienten mit Sklerodermie / Polymyositis-Überlappungssyndromen auftreten.</p>
● <u>U1-snRNP</u>	<p>Sensibilität: 30 %</p> <p>Spezifität: gering</p> <p>DD PM/Scl-Überlappungssyndrom, MCTD (Sharp Syndrom)</p>



Autoantikörper bei Sklerodermie und CREST-Syndrom

● <u>U1-70K</u>	Siehe U1-snRNP-Autoantikörper.
● <u>Fibrillin-1</u>	<p>Sensibilität: bis 80 %, geringer bei der limitierten Form der systemischen Sklerodermie (Akrosklerodermie)</p> <p>Spezifität: Sollen relativ spezifisch für die SSC sein.</p> <p>Die Antikörper erlauben keine Aussagen über die mögliche Entwicklung und Ausdehnung von Haut- und Organmanifestationen.</p> <p>Die Antikörper werden beim ANA-Test nicht miterfasst.</p>
● <u>ds-DNA</u>	<p>Sensibilität: < 1 %</p> <p>Spezifität: Nicht spezifisch für SCC</p> <p>DD und Ausschluss eines SLE bei positivem ANA-Screening.</p> <p>Mit Elisa werden bei einem geringen Prozentsatz der SSC-Patienten ds-DNA-Antikörper gefunden, so gut wie nicht aber mit dem FARR-Assay. Daher Bestimmungsmethode beachten!</p>
● <u>SS-A/Ro</u>	<p>Sensibilität: 33 %</p> <p>Spezifität: Nicht spezifisch für SSC</p> <p>DD Sjögren Syndrom.</p>
● <u>Zentrosomen</u>	<p>Sensibilität: 42 %</p> <p>Spezifität: Sollen auf SSC hinweisen</p> <p>Antikörper richten sich gegen verschiedene Zentrosomen-Proteine.</p> <p>Können auch bei negativem ANA-Test auftreten.</p>
● <u>Rheumafaktoren</u>	<p>Sensibilität: 20 - 35 %</p> <p>Spezifität: Nicht spezifisch für SSC</p> <p>DD Arthritis, rheumatoide.</p>
● <u>RNA-Helicase II</u>	<p>Sensibilität: 7 %</p> <p>Spezifität: Nicht spezifisch für SSC</p> <p>Die Antikörper richten sich gegen die im Nukleolus vorkommende RNA-Helicase II (nukleoläres Fluoreszenzmuster).</p>
Weitere Autoantikörper	
● <u>Annexin V</u>	
● <u>Annexin XI</u>	
● <u>Anti-Neutrophilen-Zytoplasma</u>	
● <u>ASE-1</u>	
● <u>Barr-Körperchen</u>	



Autoantikörper bei Sklerodermie und CREST-Syndrom

• C1q	
• Calpastatin	
• Carboanhydrase I/Carboanhydrase II	
• Cardiolipin	
• C-myc Onkogen	
• DEK Onkoprotein	
• ss-DNA	
• Elastin	
• Endothelzellen	
• α -Enolase	
• Entactin	
• Erythrozyten	
• Exosom	
• Fc γ -R I	
• Fc γ -R III	
• Fibroblasten	
• gp 50	
• β 2-Glykoprotein	
• Heat-Shock-Protein HSP 60	
• Heat-Shock-Protein HSP 90	
• Heterochromatin modifier p25 β	
• Histone	
• High mobility group protein	
• 5-Hydroxytryptamin	
• IgE	
• Insulin-Rezeptor	
• Interleukin 1 α	
• Interleukin 6	
• Kälteagglutinine	
• Kollagen I	
• Kollagen II	
• Kollagen IV	
• Kryoglobuline	
• Ku	
• L7	



Autoantikörper bei Sklerodermie und CREST-Syndrom

● <u>Lactoferrin</u>	
● Laminin	
● <u>Lupusantikoagulant</u>	
● <u>Lymphozyten</u>	
● Malondialdehyd-modifizierte Proteine	
● <u>MaS</u>	
● <u>Mikrofilamente</u>	
● <u>Mitochondrien</u>	
● <u>Mitochondrien Typ M4</u>	
● <u>Myeloperoxidase</u>	
● <u>NOR-90</u>	
● <u>Nukleäre Matrix</u>	
● <u>Nuclear Mitotic Apparatus</u>	
● P105-p423	
● <u>PCM-1</u>	
● <u>Pyruvatdehydrogenase</u>	
● <u>Phospholipide</u>	
● <u>Plexus myentericus</u>	
● <u>Poly(A)-Polymerase</u>	
● <u>Proteasom (s. Proteasom)</u>	
● <u>Purkinjenzellen (Herzmuskel)</u>	
● <u>Reizleitungsgewebe</u>	
● <u>Retikulin</u>	
● <u>Ribonukleoprotein</u>	
● <u>Ribosomen</u>	
● 48 kDa tRNA	
● hnRNP-A1	
● hnRNP-C1	
● hnRNP-C2	
● hnRNP-I	
● <u>SL/PL-2</u>	
● <u>Sm</u>	
● <u>SR-Protein</u>	
● <u>SS-B/La</u>	
● <u>Trimethylguanosin-Cap, 5'-terminaler</u>	
● <u>Tissue plasminogen activator</u>	



Autoantikörper bei Sklerodermie und CREST-Syndrom



● <u>Thrombozyten</u>	
● Thrombozyten aktivierender Faktor	
● <u>Thyreoideaperoxidase</u>	
● <u>Topoisomerase II</u>	
● <u>U2-snRNP</u>	
● U4/U6-snRNP	
● <u>U5-snRNP</u>	
● U1-snRNP	
● <u>Vimentin</u>	
● Wa	
● <u>Zentriolen</u>	
☞ <u>Rheuma - Kollagenosen</u>	