

Myositis-Profil (Immunoblot):

Spezifische Autoantikörper gegen:	Autoantigen	Muster im indirekten Immunfluoreszenztest	Klinische Relevanz
MDA5 (Myositis-spezifisch)	Autoantigen ist das „melanoma differentiation-associated gene 5“ (MDA5), ein zytoplasmatischer viraler RNA-Rezeptor mit großer Bedeutung in der angeborenen Infektabwehr.	In der indirekten Immunfluoreszenz mit HEp-2-Zellen kann eine granuläre oder retikuläre zytoplasmatische Anfärbung sichtbar sein. Jedoch schließt eine fehlende Anfärbung in der indirekten Immunfluoreszenz die Anwesenheit dieser Autoantikörper nicht aus.	Autoantikörper (AAK) gegen MDA5 sind hoch spezifisch für die amyopathische Dermatomyositis. Bei der klassischen Dermatomyositis werden diese AAK eher selten detektiert. Die AAK sind stark mit der Entwicklung einer rasch progredienten interstitiellen Lungenerkrankung (akute interstitielle Pneumonie) assoziiert. Die Mortalität ist dabei sehr hoch. Durch eine frühzeitige Therapie mit immunsuppressiver Medikation kann eine wesentliche Prognoseverbesserung erfolgen. Weitere Komplikationen in Zusammenhang mit diesen AAK sind Mediastinalemphysem und kardiale Manifestationen. Bei Remission der Erkrankung verschwinden nach aktuellem Stand AAK gegen MDA5, sodass Verlaufskontrollen sinnvoll erscheinen.
NXP2 (Myositis-spezifisch)	Autoantigen ist das nukleäre Matrixprotein 2 (NXP2), welches an der transkriptionellen Regulation und Aktivierung des Tumorsuppressors p53 beteiligt ist.	In der indirekten Immunfluoreszenz mit HEp-2-Zellen kann eine feingranuläre Anfärbung der Zellkerne in Kombination mit nukleären Dots (PML-bodies) sichtbar sein. Jedoch schließt eine fehlende Anfärbung in der indirekten Immunfluoreszenz die Anwesenheit dieser Autoantikörper nicht aus.	Autoantikörper (AAK) gegen NXP2 sind hoch spezifisch für die idiopathische Myositis. Diese AAK sind insbesondere bei Dermatomyositiden im jüngeren Lebensalter detektierbar. Bei Patienten mit juveniler Dermatomyositis besteht eine Assoziation mit Kalzinose und schwerem Verlauf der Myositis. Unklare Daten liegen momentan bei erwachsenen Patienten vor. Es könnte hierbei eine Assoziation mit interstitieller Lungenerkrankung bestehen, eventuell auch eine Assoziation mit neoplastischen Erkrankungen. Patienten mit AAK gegen NXP2 sprechen in der Regel gut auf immunsuppressive Behandlung an.
SAE1 (Myositis-spezifisch)	Autoantigen ist das „small ubiquitin-like modifier activating enzyme“ (SAE).	Unklar, möglicherweise findet sich in der indirekten Immunfluoreszenz mit HEp-2-Zellen eine grobgranuläre Anfärbung der Interphasekerne mit Ausparung der Nukleoli.	Autoantikörper (AAK) gegen SAE sind noch recht unbekannt AAK und werden im Rahmen einer Dermatomyositis detektiert. Meist besteht die dermatologische Symptomatik bereits Monate vor einer Myositis oder Symptomen einer Dysphagie. Aktuell sind keine Assoziationen mit interstitieller Lungenerkrankung oder neoplastischen Geschehen bekannt.

Myositis-Profil (Immunoblot):

Spezifische Autoantikörper gegen:

Autoantigen

Muster im indirekten Immunfluoreszenztest

Klinische Relevanz

PM-Scl
(Myositis-assoziiert)

Autoantigen ist das Exosom, ein Komplex aus 11-16 Proteinen, lokalisiert im granulären Anteil der Nukleoli und im Nukleoplasma. Die Proteine fungieren als Exoribonukleasen im Rahmen des RNA-Processings. Hauptzielantigene dieser Autoantikörper sind ein 100 kD - Protein (PM-Scl 100) und ein 75 kD - Protein (PM-Scl 75). Sie sind voneinander unabhängig und weisen keine Kreuzreaktivität auf.

In der indirekten Immunfluoreszenz mit HEp-2-Zellen zeigt sich eine starke homogene, glatt begrenzte Fluoreszenz der Nukleoli, häufig zusammen mit einer schwachen granulären Färbung des Nukleoplasmas der Interphasezellen. Das kondensierte Chromosomenmaterial mitotischer Zellen wird nicht angefärbt.

Autoantikörper (AAK) gegen PM-Scl werden meist bei einem Polymyositis/Sklerodermie-Overlap-Syndrom detektiert und sind dann in der Regel gegen beide Hauptantigene gerichtet (PM-Scl 100 und PM-Scl 75). Etwas seltener kommt es klinisch zum Auftreten einer isolierten Myositis, gefolgt von einer reinen Sklerodermiesymptomatik. Nach neueren Studien besteht in Zusammenhang mit einer Sklerodermie häufiger eine diffuse Form. In früheren Untersuchungen wurden die AAK eher in Zusammenhang mit limitierten Sklerodermie-Formen beobachtet. Bei einer reinen Sklerodermiesymptomatik können die AAK auch nur isoliert gegen ein Hauptantigen (entweder nur PM-Scl 100 oder nur PM-Scl 75) auftreten. Seltener werden die AAK bei interstitieller Lungenerkrankung ohne Myositis oder Sklerodermie vorgefunden. Ihr Vorkommen beschränkt sich fast nur auf die Bevölkerung kaukasischen Ursprungs (ausgeprägte Assoziation mit HLA-DR3). Häufige Manifestationen im Rahmen des Overlap-Syndroms sind Myositis, Arthritis, Raynaud-Symptomatik, Ösophagus-Motilitätsstörung und interstitielle Lungenerkrankung. Bisher wurden keine Assoziationen mit pulmonaler Hypertonie, Herz- und Nierenerkrankung, neurologischen Manifestationen und Sicca-Symptomatik beobachtet. Bis auf die Entwicklung einer Lungenfibrose ist der Verlauf eher günstig. Es existiert eine juvenile PM-Scl-Antikörper-positive „Skleromyositis“ mit Overlap aus milder Sklerodermie und Myositis im Kindesalter mit relativ benignem Verlauf, im Vergleich zur juvenilen Dermatomyositis oder Sklerodermie.

Myositis-Profil (Immunoblot):

Spezifische Autoantikörper gegen:

Autoantigen

Muster im indirekten Immunfluoreszenztest

Klinische Relevanz

Ku
(Myositis-assoziiert)

Autoantigene sind Epitope der DNA-abhängigen Proteinkinase.

In der indirekten Immunfluoreszenz mit HEp-2-Zellen finden sich in der Interphase eine dichte feingranuläre Färbung des Nukleoplasmas sowie eine homogene Färbung der Nukleoli in unterschiedlicher Intensität. Das kondensierte Chromosomenmaterial mitotischer Zellen wird nicht angefärbt.

Autoantikörper (AAK) gegen Ku werden eher selten detektiert. Sie werden überwiegend bei einer Overlap-Symptomatik verschiedener Kollagenosen vorgefunden. Im Rahmen eines systemischen Lupus erythematodes (SLE) können AAK gegen Ku insbesondere in der afroamerikanischen Bevölkerung detektiert werden. Bei der systemischen Sklerodermie sind die AAK meist mit der limitierten Form der Sklerodermie assoziiert, oft im Rahmen eines Overlap-Syndroms in Kombination mit einer Myositis. Die AAK können in diesem Rahmen auch ohne Nachweis anderer Sklerodermie-typischer AAK gefunden werden.

Betroffen sind meist das muskuloskelettale System (Myositis, Arthritis), die Lunge (interstitielle Lungenerkrankung, pulmonale Hypertonie) und die Akren (Raynaud-Symptomatik). Die Symptome können isoliert (z.B. vermeintlich idiopathische Lungenfibrose) oder in Kombination auftreten. Es wurden auch neurologische Manifestationen im Rahmen einer Kollagenose mit positiven AAK gegen Ku beschrieben. Der Verlauf ist relativ benigne mit gutem Ansprechen auf immunsuppressive Behandlung.

Ro-52

Autoantigene sind Bestandteile der humanen zytoplasmatischen Ribonukleoprotein-Komplexe, bestehend u.a. aus einem Ro-60- und einem Ro-52-Protein. Das Ro-52-Protein ist jedoch nur relativ schwach mit diesem Komplex assoziiert.

In der indirekten Immunfluoreszenz mit HEp-2-Zellen findet sich in den Interphasezellen ein feingranuläres nukleoplasmatisches Muster, teils mit nukleolärer Anfärbung. Das Chromatin der Mitosezellen ist negativ.

Autoantikörper (AAK), welche isoliert gegen Ro-52 gerichtet sind - ohne gleichzeitig bestehende AAK gegen das Ro-60-Protein - sind wenig spezifisch und bei zahlreichen Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, rheumatoider Arthritis und autoimmunen Lebererkrankungen nachweisbar. Oft weisen sie jedoch in Kombination mit anderen AAK auf einen schweren Krankheitsverlauf hin. Bei schweren autoimmunen Myositiden werden vorwiegend AAK gegen Ro-52 in Kombination mit Myositis-spezifischen AAK gefunden. Bei Kollagenosen und rheumatoider Arthritis sind AAK gegen Ro-52 mit interstitieller Lungenerkrankung und pulmonaler Fibrose assoziiert. In der Ausbildung eines kongenitalen Herzblocks scheinen insbesondere AAK gegen Ro-52 eine Rolle zu spielen. Auch in Zusammenhang mit der Sklerodermie können schwere, progrediente Verläufe auftreten.

Literatur:

- Betteridge Z, et al. Identification of a Novel Autoantibody Directed Against Small Ubiquitin-like Modifier Activating Enzyme in Dermatomyositis. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(9):3132–3137.
- Chan E, Andrade L. ICAP: International Consensus on ANA Patterns. Online seit 19.05.2015. <https://www.anapatterns.org> (08.03.2022).
- Conrad K, Schößler W, Hiepe F. Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen. 4. überarbeitete Auflage. Lengerich. Pabst Science Publishers. 2012.
- Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG: ANA-Diagnostik mittels indirekter Immunfluoreszenz; FA_1510_I_DE_B09. 02/2019.
- Ewalt KL, Schimmel P. tRNA Synthetases. Editor(s): William J. Lennarz, M. Daniel Lane. Encyclopedia of Biological Chemistry. Elsevier. 2004. Pages 263-266.
- Shoenfeld Y, Meroni P, Gershwin M. Autoantibodies. 3rd Edition. New York City. Elsevier B.V.. 2014.
- Thomas L. Labor und Diagnose 2020. <https://www.labor-und-diagnose-2020.de/> (08.03.2022).
- Tonello M, Hoxha A, Mattia E, et al. Low titer, isolated anti Ro/SSA 60 kd antibodies is correlated with positive pregnancy outcomes in women at risk of congenital heart block. *Clin Rheumatol*. 2017;36:1155-1160.