# Spezifische Autoantikörper im Systemsklerose-Profil (Immunoblot)

| **Systemsklerose-Profil (Immunoblot):** | | | |
|---|---|---|---|
| Spezifische Autoantikörper gegen: | Autoantigen | Muster in der indirekten Immunfluoreszenz | Klinische Relevanz |
| Scl-70 | Autoantigen ist die nukleoplasmatisch und nukleolär lokalisierte DNA-Topoisomerase I. Das Enzym katalysiert den Bruch und die Wiederverbindung einzelsträngiger DNA im Rahmen der Relaxierung der Supercoil-DNA. | In der indirekten Immunfluoreszenz mit HEp-2-Zellen findet sich in der Interphase eine feingranuläre nukleoplasmatische Anfärbung mit schwacher inkonsistenter Fluoreszenz der Nukleoli, welche teils punktiert, teils perinukleolär erscheinen. Das Chromatin mitotischer Zellen ist ebenfalls feingranulär gefärbt. Eine Anfärbung der „nucleolus organizer regions“ als einzelne Dots in der Chromatinregion mitotischer Zellen kann ebenfalls sichtbar sein. | Autoantikörper (AAK) gegen Scl-70 sind hauptsächlich Marker der diffusen Form der systemischen Sklerodermie und treten nur selten bei limitierten Verlaufsformen auf. Die diffuse Verlaufsform ist meist schwer mit eher ungünstiger Prognose. Neben diffusem Hautbefall kommt es zum Auftreten interner Manifestationen, wobei v.a. eine Assoziation mit Lungenfibrose besteht. In diesem Patientenkollektiv werden signifikant häufiger Lungenkarzinome im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gefunden. Die Autoantikörper können Jahre vor Auftreten spezifischer Sklerodermiesymptome positiv sein. Selten treten sie in Kombination mit anderen Sklerodermie-Marker-AAK auf.<br>Neben der systemischen Sklerodermie wurden AAK gegen Scl-70 in kleinerer Anzahl beim Raynaud-Syndrom (eventuell als Frühform der Sklerodermie) und sehr selten bei anderen Kollagenosen sowie Quarzstaub-exponierten Bergleuten nachgewiesen. Bei nicht autoimmunen Erkrankungen und Blutspendern sind diese AAK nur extrem selten nachweisbar. Bei Scl-70 positiven Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) oder Sjögren-Syndrom (SjS) ist eine Overlap-Erkrankung mit Sklerodermieanteilen möglich. |
| Centromer-A | Autoantigen ist das Centromeren-assoziierte Protein A. | In der indirekten Immunfluoreszenz mit HEp-2-Zellen finden sich centromere dots entsprechend der Anzahl der Chromosomen in der Interphase. Zusätzlich besteht eine positive Anfärbung in der Äquatorialebene der mitotischen Zellen (Meta- und Telophase). Bei Positivität dieser Autoantikörper im Immunoblot bei negativem indirektem Immunfluoreszenztest (iIFT) ist die Relevanz geringer einzuschätzen als bei positivem iIFT. | Autoantikörper (AAK) gegen Centromer-A sind Marker der systemischen Sklerodermie mit eher limitierter Verlaufsform. Zu finden sind sie hauptsächlich beim CREST-Syndrom oder ähnlichen Varianten mit mildem Verlauf, in geringerer Anzahl sind sie jedoch auch bei diffusen Formen detektierbar. Die Zentromer-Subtypen A und B sind die spezifischsten Subtypen für die systemische Sklerodermie. Meist treten sie in Kombination auf, jedoch ist auch ein isoliertes Auftreten möglich. Bei kombinierter Bestimmung der beiden Subtypen können nahezu alle für die systemische Sklerodermie relevanten AAK gegen Zentromere erfasst werden. Klinisch ist das Auftreten von interstitieller Lungenerkrankung und Nierenbeteiligung eher selten. Organmanifestationen wie pulmonale Hypertonie und gastrointestinale Komplikationen treten häufiger auf, beginnen jedoch relativ spät. AAK gegen Centromer-A bei Risikopersonen oder Patienten mit bestehender Raynaud-Symptomatik können einen Hinweis für eine mögliche Entwicklung einer systemischen Sklerodermie geben. Die AAK können Jahre vor Auftreten einer spezifischen Sklerodermiesymptomatik nachweisbar sein. Relativ häufig besteht eine Overlap-Erkrankung mit der primär biliären Cholangitis (PBC). |

| **Systemsklerose-Profil (Immunoblot):** | | | |
|---|---|---|---|
| Spezifische Autoantikörper gegen: | Autoantigen | Muster in der indirekten Immunfluoreszenz | Klinische Relevanz |
| Centromer-B | Autoantigen ist das Centromeren-assoziierte Protein B. | In der indirekten Immunfluoreszenz mit HEp-2-Zellen finden sich centromere dots entsprechend der Anzahl der Chromosomen in der Interphase. Zusätzlich besteht eine positive Anfärbung in der Äquatorialebene der mitotischen Zellen (Meta- und Telophase). Bei Positivität dieser Autoantikörper im Immunoblot bei negativem indirektem Immunfluoreszenztest (iIFT) ist die Relevanz geringer einzuschätzen als bei positivem iIFT. | Autoantikörper (AAK) gegen Centromer-B sind Marker der systemischen Sklerodermie mit eher limitierter Verlaufsform. Zu finden sind sie hauptsächlich beim CREST-Syndrom oder ähnlichen Varianten mit mildem Verlauf, in geringerer Anzahl sind sie jedoch auch bei diffusen Formen detektierbar. Die Zentromer-Subtypen A und B sind die spezifischsten Subtypen für die systemische Sklerodermie. Meist treten sie in Kombination auf, jedoch ist auch ein isoliertes Auftreten möglich. Bei kombinierter Bestimmung der beiden Subtypen können nahezu alle für die systemische Sklerodermie relevanten AAK gegen Zentromere erfasst werden. Klinisch ist das Auftreten von interstitieller Lungenerkrankung und Nierenbeteiligung eher selten. Organmanifestationen wie pulmonale Hypertonie und gastrointestinale Komplikationen treten häufiger auf, beginnen jedoch relativ spät. AAK gegen Centromer-B bei Risikopersonen oder Patienten mit bestehender Raynaud-Symptomatik können einen Hinweis für eine mögliche Entwicklung einer systemischen Sklerodermie geben. Die AAK können Jahre vor Auftreten einer spezifischen Sklerodermiesymptomatik nachweisbar sein. Relativ häufig besteht eine Overlap-Erkrankung mit der primär biliären Cholangitis (PBC). |
| RNA-Polymerasen I-III (RNAP)<br>Im Profil werden die zwei Untereinheiten RP11 und RP155 der RNA-Polymerase III bestimmt | RNA-Polymerasen (RNAP) sind Multiprotein-Komplexe bestehend aus 8-14 Proteinen zwischen 10 und 220 kD. Es können drei verschiedene Klassen (RNAP I, II und III) unterschieden werden. Während die RNAP I im Nukleolus lokalisiert ist, sind die RNAP II und III im Nukleoplasma zu finden. | Je nach Titer und Zusammensetzung der RNAP-Autoantikörperklassen findet sich in der indirekten Immunfluoreszenz mit HEp-2-Zellen eine nukleoläre (RNAP I) und/oder granuläre (RNAP II und III) nukleoplasmatische Fluoreszenz.<br>Autoantikörper gegen RNAP I kommen so gut wie immer in Kombination mit Autoantikörpern gegen RNAP III oder RNAP II und III vor. Deshalb liegt im indirekten Immunfluoreszenztest meist ein nukleolär - granuläres Mischmuster vor.<br>RP11 und RP155 sind Untereinheiten der RNA-Polymerase III. | Autoantikörper (AAK) gegen die RNAP III sind hoch spezifisch für die Sklerodermie und nur sehr selten bei anderen Erkrankungen zu finden. Sie sind v.a. assoziiert mit diffuser und extensiver Hautmanifestation, Nieren- und Gelenkbeteiligung. Es besteht ein erhöhtes Risiko für eine Sklerodermie-bedingte renale Krise. Auch bei renalen Krisen ohne Hautmanifestation (Sklerodermie sine scleroderma) wurden diese Autoantikörper detektiert. Weiterhin besteht eine starke Assoziation mit Tumorerkrankungen. |

| **Systemsklerose-Profil (Immunoblot):** | | | |
|---|---|---|---|
| Spezifische Autoantikörper gegen: | Autoantigen | Muster in der indirekten Immunfluoreszenz | Klinische Relevanz |
| Fibrillarin | Fibrillarin ist ein 34 kD-Protein und ist die Hauptkomponente der nukleolär lokalisierten U3-RNP-Komplexe. Diese sind am Prä-rRNA-Processing beteiligt.<br>Fibrillarin ist ebenfalls Bestandteil der snoRNPs „small nucleolar ribonucleoprotein complexes“ und wurde auch in den sogenannten „coiled bodies“ nachgewiesen. | In der indirekten Immunfluoreszenz mit HEp-2-Zellen finden sich in den Interphasekernen eine grobgranuläre nukleoläre Färbung sowie angefärbte Coilin-Körperchen. Die mitotischen Zellen zeigen eine schwache perichromosomale Anfärbung. | Autoantikörper (AAK) gegen Fibrillarin stellen insbesondere einen Marker für die diffuse Sklerodermie dar. Sie werden v.a. bei Afroamerikanern gefunden und weniger häufig bei Kaukasiern. Limitierte Sklerodermieformen wurden fast ausschließlich bei Kaukasiern beobachtet. Selten finden sich die AAK auch bei anderen Kollagenosen, beim Raynaud-Syndrom (ggf. Frühform der Sklerodermie) und beim hepatozellulären Karzinom.<br>Häufig bestehen diffuse innere Beteiligungen (insbesondere von Ösophagus/Niere/Dünndarm/Herz). Auch finden sich gehäuft Myositiden, Lungenfibrosen und eine pulmonale Hypertonie. In der Gruppe der diffusen Sklerodermien gelten diese Autoantikörper als starker Risikofaktor für die Entwicklung einer isolierten pulmonalen Hypertonie. Häufig folgt ein progressiver Verlauf mit schlechter Prognose; v.a. infolge der pulmonalen Hypertonie, welche auch die häufigste Todesursache darstellt. |
| NOR90 | Das Autoantigen ist der humane „upstream binding factor“ (hUBF), ein mit den „nucleolus organizer regions“ (NOR) assoziiertes 90 kD-Protein. Daher der Name NOR90. NOR sind Orte der Re-Formation der Nukleoli nach der Mitose. Der hUBF spielt eine zentrale Rolle in der transkriptionellen Regulation ribosomaler RNA-Gene. | In der indirekten Immunfluoreszenz mit HEp-2-Zellen sind eine teils granuläre, teils punktierte Färbung der Nukleoli der Interphasekerne sowie Färbung der NOR als einzelne Dots in der Chromatinregion mitotischer Zellen sichtbar. | Autoantikörper gegen NOR90 sind selten nachweisbar, daher kann keine Aussage zur klinischen Relevanz getroffen werden. Womöglich sind die Autoantiköper nicht spezifisch für eine Sklerodermie. Die Autoantikörper wurden bei verschiedensten Erkrankungen nachgewiesen. |

| Systemsklerose-Profil (Immunoblot): | | | |
|---|---|---|---|
| Spezifische Autoantikörper gegen: | Autoantigen | Muster in der indirekten Immunfluoreszenz | Klinische Relevanz |
| Th/To | Autoantigene sind die mit Th/7-2 und To/8-2 RNA assoziierten Proteine als Komponenten der RNase MRP/RNase P-Komplexe. | In der indirekten Immunfluoreszenz mit HEp-2-Zellen ist eine homogene nukleoläre Anfärbung in der Interphase sichtbar. Das kondensierte Chromosomenmaterial mitotischer Zellen wird nicht angefärbt. | Autoantikörper (AAK) gegen Th/To gelten als Marker der systemischen Sklerodermie. Sie sind selten vorhanden. Wenn vorhanden, sind sie häufiger in Zusammenhang mit limitierten Sklerodermieformen zu finden. Die Prognose ist jedoch schlechter als bei limitierten Formen mit AAK gegen Zentromere, da bei positiven AAK gegen Th/To häufiger interne Manifestationen vorliegen (Lungenfibrose, pulmonale Hypertonie, Sklerodermie bedingte renale Krise). Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose und nukleolärem Antikörpermuster in der indirekten Immunfluoreszenz weisen gehäuft diese Antikörperspezifität auf. Sie können im Verlauf eine Sklerodermie entwickeln oder die Kriterien einer Sklerodermie sine scleroderma erfüllen. Auch bei lokalisierter Sklerodermie (Morphea) können in wenigen Prozentfällen Autoantikörper gegen Th/To nachgewiesen werden. Ebenso sind sie beim Raynaud-Syndrom detektierbar (eventuell als Frühform der Sklerodermie), jedoch nur sehr selten bei anderen Autoimmunerkrankungen. |
| PM-Scl | Autoantigen ist das Exosom, ein Komplex aus 11-16 Proteinen, lokalisiert im granulären Anteil der Nukleoli und im Nukleoplasma.<br>Die Proteine fungieren als Exoribonukleasen im Rahmen des RNA-Processings.<br>Hauptzielantigene dieser Autoantikörper sind ein 100 kD - Protein (PM-Scl 100) und ein 75 kD - Protein (PM-Scl 75). Die beiden Antigene weisen keine Kreuzreaktivität auf. | In der indirekten Immunfluoreszenz mit HEp-2-Zellen zeigt sich eine starke homogene, glatt begrenze 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).<br>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.<br>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. |

| Systemsklerose-Profil (Immunoblot): | | | |
|---|---|---|---|
| Spezifische Autoantikörper gegen: | Autoantigen | Muster in der indirekten Immunfluoreszenz | Klinische Relevanz |
| Ku | 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.<br>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. |
| PDGFR | Autoantigen ist der Rezeptor für einen von Thrombozyten sezernierten Wachstumsfaktor, der „platelet-derived growth factor receptor“. | Die Autoantikörper können in der indirekten Immunfluoreszenz nicht dargestellt werden. | Autoantikörper (AAK) gegen PDGFR werden als neuere spezifische Marker für die systemische Sklerodermie beschrieben. Die AAK stimulieren die PDGF-Rezeptoren und induzieren selektiv bestimmte Signalkaskaden, welche zu einer Erhöhung der Kollagen-Typ I- Genexpression führen. Ihre biologische Aktivität auf Fibroblasten lässt stark vermuten, dass sie eine kausale Rolle in der Pathogenese der systemischen Sklerodermie spielen. |

Literatur:


- Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2667-76.
- Gabrielli A, Svegliati S, Moroncini G, et al. Pathogenic autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Immunol*. 2007;19(6):640-645.
- 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.
- 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).