

Antikörper gegen AMA-M2, LKM-1, LC-1, und SLA/LP (IgG)

Bezeichnung

Qualitativer Nachweis von Autoantikörper der Immunglobulinklasse IgG gegen die 4 Antigene AMA-M2, LKM-1, LC-1, SLA/LP im humanen Serum durch Leberblot.

Synonym

Leberblot

Handelsname

Keiner

Pathophysiologie

Zu den Autoimmunerkrankungen der Leber zählen:

- Die Autoimmunhepatitis (AIH)
- Die Primär-biliäre Leberzirrhose (PBS)
- Die Primär-sklerosierende Cholangitis (PSC)

AIH:

Von der AIH ist vorwiegend (zu 75%) das weibliche Geschlecht betroffen. Die Krankheit manifestiert sich durch den Anstieg des Bilirubins, der Leberenzyme und der Immunglobuline, durch typische histologische Veränderungen (Leberbiopsien zeigen Nekrosen der Parenchymzellen mit Lymphozyten- und Plasmazell-Infiltraten) und durch das Auftreten verschiedener Autoantikörper. Die Klassifikation der autoimmunen Hepatitis (AIH) beruht auf den zirkulierenden Antikörper, obwohl nicht bekannt ist, ob diese eine Rolle in der Pathogenese spielen:

AIH-I

(lipoide Hepatitis), ca. 80% aller AIH. Pathognomonisch ist das Vorliegen von ANA. In 60-80% der Fälle finden sich auch **SMA** (smooth muscle Antibodies, Autoantikörper gegen glatte Muskulatur). Haupterkrankungsalter ist 20 bis 40 Jahre.

AIH-II

Hier finden sich pathognomonisch **LKM-Antikörper** (Leber-Niere-Mikrosomen) es sind überwiegend Kinder betroffen. In 60-80% der Fälle finden sich auch hier SMA. Während sich LKM-Ak sich, definitionsgemäß, Mitosomen in Niere und Leber anfäben, färbe LC-1-AK (Livercytosol) nur die Mitosomen der Leber an. Bei Kindern mit AIH-II kommt dieser Ak gehäuft vor und ist oft der einzige Autoimmun-Ak der AIH.

AIH-III

Pathognomonisch ist hier das Vorliegen des Löslichen Leber-Antigen/Leber-Pankreas-Antigen (**SLA/LP**). In 60-80% der Fälle finden sich auch hier **SMA**. Die Einordnung AIH-III als eigenständige, von der AIH-I abzugrenzende, Erkrankung ist umstritten.

Die AIH kann von der frühen Kindheit bis ins hohe Lebensalter auftreten, am häufigsten aber in jungen bis mittleren Erwachsenenalter. Differentialdiagnostisch muss eine Infektion mit Hepatitisviren durch Untersuchungen der entsprechenden serologischen Parameter ausgeschlossen werden:

Autoantikörper gegen glatte Muskulatur (smooth muscle antibody, SMA) treten bei verschiedenen Lebererkrankungen auf. Ihre Bestimmung ist besonders für die Diagnose einer autoimmunen (lupoiden) chronisch-aktiven Hepatitis von Bedeutung. SMA können auch bei infektiöser Mononukleose und anderen Virusinfektionen, sowie bei SLE, Brust- und Ovarialkarzinomen und malignen Melanomen vorkommen, diese spielen hier aber diagnostisch keine Rolle. Nach einer Virushepatitis fällt der Titer in der Regel sehr schnell wieder ab. Beim Typ 1 der autoimmunen Hepatitis treten sie regelmäßig gemeinsam mit den ANA auf.

Autoantikörper gegen glatte Muskeln (**SMA**) sind bei AIH häufig, sie kommen aber auch bei 10% bis 20% der Patienten mit chronisch viraler Hepatitis und bei anderen Krankheit vor.

Autoantikörper gegen Leber-Niere-Mikrosomen (**LKM-1**) können nur bei etwa 1% erwachsener AIH-Patienten nachgewiesen werden, bei Kindern sind sie häufiger.

Antikörper gegen Lösliches Leber-Antigen/Leber-Pankreas-Antigen (**SLA/LP**) sind im Unterschied zu allen anderen Autoantikörpern spezifisch für die AIH-III und bisher nicht bei viraler Hepatitis beschrieben.

Antikörper gegen SLA/LP konnten bisher in nur wenigen Spezial-Laboratorien untersucht werden. Das Zielantigen SLA/LP ist ein cytoplasmatisches Molekül (UGA-Suppressor-tRNA-assoziiertes Protein), das an der Regulation der Proteinbiosynthese beteiligt ist.

PBC:

Die PBC ist eine Lebererkrankung auf der Basis einer nicht-eitrigen destruktiven Entzündung der Gallengänge. Klinische steht die Cholestase im Vordergrund. Pathognomonisch ist der serologische Nachweis der Autoantikörper gegen Mitochondrien (AMA-M2) und gegen Nuclear Dots (Saures Protein SP100). Etwa 10 – 20% der Patienten mit PBC entwickeln eine sekundäre Autoimmunhepatitis (auch Overlap-Syndrom genannt). In diesen Fällen sind auch häufig Autoantikörper wie bei AIH nachweisbar. Antikörper gegen SLA/LP weisen hier auf einer sekundäre AIH (Overlap-Syndrom) hin, und damit auf die Indikation zu einer immunsuppressiven Therapie. Antikörper gegen AMA-M2 sind spezifische und sensitive diagnostische Marker der PBC. Sie sind bei über 96% der Patienten nachweisbar, wobei das E2-Enzym und das Protein X des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes die bevorzugten Antigene sind. **Antimitochondriale Antikörper** (AMA) sind nicht organ- und nicht speziesspezifisch. Es sind neun verschiedene AMA-Typen, M1 bis M9 bekannt. Vier dieser AMAs, Anti-M2, Anti-M4, Anti-M8 und Anti-M9 sind mit der primär biliären Leberzirrhose (primary biliary cirrhosis, PBC) assoziiert. M2 ist auf der inneren Mitochondrienmembran gelegen, M4, M8 und M9 auf der äußeren. Das wichtigste Zielantigen der Autoantikörper bei der PBC ist M2. Es besteht aus einem Hauptantigen und mehreren Teilantigenen. Das Hauptantigen hat ein MG von 74 kD und ist Bestandteil eines Multienzymkomplexes, bestehend aus Pyruvat-Dehydrogenase, Ketosäuren-Dehydrogenase und Ketoglutarat-Dehydrogenase. Der wichtigste diagnostische Test zur Diagnostik der PBC und zur Abgrenzung von anderen cholestatischen Lebererkrankungen ist die Bestimmung der AMA. AMA sind selbst nicht pathogen und ihre Relevanz bei der PBC unklar. Die Patienten haben Antikörper gegen M2-Antigenen, und von diesen ist von hoher diagnostischer Sensitivität und

Spezifität des Hauptantigen E2 der Pyruvat-Dehydrogenase und deren Dihydroliponamid-Komponente. AMA sind bei 95% der PBC-Patienten nachweisbar und helfen in der Abgrenzung gegenüber medikamentös bedingten Cholestasen, der primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und granulomatösen Lebererkrankungen wie der Sarkoidose die auch eine Cholestase verursachen können. Bei einem negativen AMA-Befund und weiter bestehendem Verdacht auf eine PBC empfiehlt sich zusätzliche Bestimmung der Antikörper gegen Kerngranula (Nuclear Dots, SP100), denen ebenfalls eine pathognomonische Bedeutung zuerkannt wird.

Antikörper gegen M2 können darüber hinaus – vorwiegend in niedrigen Titern- bei anderen chronischen Lebererkrankungen (30% der Fälle) sowie bei Progressiver Systemisklerose (7 – 25%) nachgewiesen werden. Bei Patienten mit Progressiver Systemisklerose, die Antikörper gegen M2-Antisegen aufweisen, kann eine klinische Überlappung mit PBC vorliegen. Die PSC wird ebenfalls durch die Cholestase geprägt. Diagnostisch wegweisend sind die entsprechenden Laborbefunde, die Histologie und die ERCP. Vorwiegend sind Männer betroffen, und bei der Hälfte der Patienten liegt gleichzeitig eine Colitis ulcerosa vor. Die meisten Patienten mit PSC weisen serologisch Autoantikörper gegen Granulozyten auf (**p-ANCA**). Gelegentlich kommen pANCA aber auch bei AIH und PBC vor, ihr differentialdiagnostischer Wert ist in dieser Hinsicht eingeschränkt – allerdings deuten pANCA auf eine Autoimmunerkrankung der Leber hin, man kann sie möglicherweise für die Abgrenzung gegen infektiöse Formen der Hepatitis verwenden. Auch wenn Überlappungen zwischen PSC und AIH beschrieben wurden, sind bisher Antikörper gegen SLA/LP bei solchem Patienten nicht berichtet worden.

PSC:

Die **primär sklerosierende Cholangitis (PSC)** ist eine, wahrscheinlich autoimmun bedingte, chronische Entzündung der Gallenwege (Cholangitis) innerhalb und/oder außerhalb der Leber. Es findet sich eine häufige Assoziation zum Morbus Crohn. Männer sind von dieser autoimmunerkrankung häufiger als Frauen betroffen. In ungefähr 70 % der Fälle findet man den Autoantikörper **p-ANCA**.

Autoantikörper gegen glatte Muskulatur (**smooth muscle antibody, SMA**) treten bei verschiedenen Lebererkrankungen auf. Ihre Bestimmung ist besonders für die Diagnose einer autoimmunen (lupoiden) chronisch-aktiven Hepatitis von Bedeutung. SMA können auch bei infektiöser Mononukleose und anderen Virusinfektionen, sowie bei SLE, Brust- und Ovarialkarzinomen und malignen Melanomen vorkommen, die spielen hier aber diagnostisch keine Rolle. Nach einer Virushepatitis fällt der Titer in der Regel sehr schnell wieder ab. Beim Typ 1 der autoimmunen Hepatitis treten sie regelmäßig gemeinsam mit dem ANA auf.

Diagnostisches Schema:

AIH:

- Typ I (70%) **ANA** (AG = DNA-Histon) **SMA** (AG = F-Aktin, Tubulin).
- Typ II (10%) **LKM1** (Anti-Leber-Kidney-Mikrosomen AK, AG = CYP450).
- Typ III **SLA, LP** (sol.-Liver-AG; liver- pancreas AG, AG = Zytokeratin 8 u. 18).

PBC:

AMA (anti-Mitochondrien-AAK anti-M2, AG = Pyruvat-DHG).

PSC:

pANCA (anti-neutrophile zytoplasmatisches AK-perinukleäres Muster in der IFT, AG = Myeloperoxidase)

Verteilung:

Auto-AK:	ANA	(a)SMA	SLA	LKM	pANCA	AMA
AIH-I (Lupoid)	100%	60-90%	0	0	0	0
AIH-II (LKM)	0	60-90%	0	100%	0	0
AIH-III (SLA)	0	60-90%	100%	0	0	0
PBC	<10%	10%	0	0	<10%	95%
PSC	50%	<10%	0	0	80%	0

Indikation

- Primär biliäre Leberzirrhose
- unklare Erhöhung der Transaminasen
- Verdacht auf Autoimmunhepatitis (AIH).

Präanalytik

Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die [Informationen](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

Hämolytische, lipämische und ikterische Proben ergaben bis zu einer Konzentration von 5 mg/ml für Hämoglobin, von 20 mg/ml für Triglyceride und von 0,4 mg/ml für Bilirubin keine Interferenzen im vorliegenden EUROLINE.

Einheit

Titerstufen /qualitativ

Probenmaterial

Im Serum, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen (7,5ml Gelmonovette):

**Referenzbereiche**

Erwartete Ergebnisse: negativ, Titer 1: <100

Methode/Meßverfahren/Gerät

EUROLINE-Teststreifen. Die Auswertung der inkubierten Teststreifen erfolgt über einen Flachbettscanner mit der Software EUROLineScan.

Analysenfrequenz

i.d.R: wöchentlich

Literatur/Quelle der Referenzbereiche

- Thomas L.: Antikörper bei autoimmunen Lebererkrankungen. In: Thomas L: Labor und Diagnose. 6. Auflage. Frankfurt, TH-Books 1172 - 1178 (2005)
- Zachou K., Rigopoulou E., Delekos GN. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease. J Autoimmun Dis, 2004; 1:2
- Savage j, Dimech W, Dimech W, et al. Addendum to the international consensus statement of testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases. Am J Clin Pathol 2003; 120:312-318

© 2018 Universitätsklinikum Ulm