

## Messgröße:

### Systemsklerose-Profil (IgG)

qualitativer Nachweis von humanen Autoantikörpern der Immunglobulinklasse IgG gegen die 13 Antigene Scl-70, Centromer-A, Centromer-B, RP11, RP155, Fibrillarin, NOR90, Th/To, PM-Scl 100, Pm-Scl 75, Ku, PDGFR und Ro-52

## Beschreibung, Pathophysiologie:

Bei der systemischen Sklerose (Synonyme: Systemsklerose, systemische Sklerodermie, SSc) handelt es sich um eine Gruppe seltener Erkrankungen, die eine Fibrosierung von Haut und Unterhaut sowie in Kombination auch eine Veränderung zahlreicher innerer Organe hervorrufen. Es können limitierende und nicht limitierende (diffuse) Verlaufsformen auftreten.

Die Sklerodermie gehört wie der systemische Lupus erythematodes zu den Kollagenosen, einer Gruppe von autoimmunen Bindegewebserkrankungen.

Die Erkrankung ist nicht heilbar. Mit Medikamenten und spezieller Physiotherapie kann der Krankheitsverlauf jedoch meist verlangsamt oder aufgehalten werden.

Bei der Erkrankung können unterschiedliche Autoantikörper auftreten, welche eine Aussage über die allgemeine Krankheitsschwere, den Verlauf (limitierend, diffus) und das Ausmaß der Organbeteiligung zulassen. Dieser Test dient zur Erfassung spezieller Systemsklerose-spezifischer Autoantikörper, welche bei klinisch begründetem Verdacht einer systemischen Sklerose einen Hinweis zur Prognose der Erkrankung hinsichtlich limitierender oder diffuser Verlaufsformen geben können.

Die Indikation ist bei passender Klinik vor allem dann gegeben, wenn im ANA-IFT ein positives nukleoläres Muster, seltener ein nukleolär-gesprenkeltes oder ein Zentromer-Muster vorliegt.

Das Systemsklerose-Profil beinhaltet die Antigene:

- Scl-70 (auch im ANA-Profil enthalten)
- Centromer-A
- Centromer-B (auch im ANA-Profil enthalten)
- RP11 (RNA-Polymerase-III-Untereinheit)
- RP155 (RNA-Polymerase-III-Untereinheit)
- Fibrillarin
- NOR90
- Th/To
- PM-Scl 100 (auch im ANA-Profil enthalten)
- PM-Scl 75
- Ku
- PDGFR (platelet-derived growth factor receptor)
- (Ro-52) (nicht krankheitsspezifisch, auch im ANA-Profil enthalten)

### Autoantikörper gegen Scl-70 (Topoisomerase I):

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 Immunfluoreszenztestung ist an HEp-2-Zellen eine feingranuläre nukleoplasmatische Fluoreszenz mit schwacher inkonsistenter Fluoreszenz der Nukleoli nachweisbar. Das Chromatin mitotischer Zellen ist ebenfalls feingranulär gefärbt.

Klinische Relevanz: Die Autoantikörper 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 zur Lungenfibrose besteht. In diesem Patientenkollektiv werden signifikant häufiger

Lungenkarzinome im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gefunden. Die Autoantikörper können Jahre vor Auftreten spezifischer Sklerodermiesymptome positiv sein.

Neben der Sklerodermie wurden Autoantikörper gegen Scl-70 in kleinerer Anzahl beim Raynaud-Syndrom (eventuell bei Frühform der Sklerodermie) und sehr selten bei anderen Kollagenosen sowie Quarzstaub-exponierten Bergleuten detektiert. Bei nicht autoimmunen Erkrankungen und bei Blutspendern sind diese Autoantikörper nur extrem selten nachweisbar. Bei Scl-70 positiven Patienten mit SLE oder Sjögren-Syndrom ist ein Overlap-Syndrom mit Sklerodermieanteilen möglich.

### **Autoantikörper gegen Centromer-A (CENP-A) und Centromer-B (CENP-B):**

Autoantigen sind die Centromeren-DNA-assoziierten Proteine A und B. Centromer-A und -B sind die Hauptzielantigene der Centromer-Antikörper.

In der indirekten Immunfluoreszenztestung sind an HEp-2-Zellen in der Interphase centromere Dots entsprechend der Anzahl der Chromosomen in der Interphase sichtbar. Zusätzlich besteht eine positive Anfärbung in der Äquatorialebene der mitotischen Zellen (Meta- und Telophase). Bei Positivität von Autoantikörpern gegen Centromer-A oder -B im Immunoblot bei negativem indirektem Immunfluoreszenztest (iIFT) ist die Relevanz geringer einzuschätzen als bei positivem iIFT.

Klinische Relevanz: Die Autoantikörper sind Marker der systemischen Sklerodermie mit eher limitierter Verlaufsform. Zu finden sind sie hauptsächlich beim CREST-Syndrom oder ähnlichen Varianten mit milder Verlaufsform, in geringerer Anzahl sind sie jedoch auch bei diffusen Formen detektierbar.

Die Centromer-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 Sklerose relevanten Centromer-Antikörper erfasst werden. Klinisch ist das Auftreten von interstitieller Lungenfibrose und Nierenbeteiligung eher selten. Organmanifestationen wie pulmonale Hypertonie und gastrointestinale Komplikationen treten häufiger auf, beginnen jedoch relativ spät. Autoantikörper gegen Centromer-A und/oder -B bei Risikopersonen oder Patienten mit bestehender Raynaud-Symptomatik können einen Hinweis für eine mögliche Entwicklung einer systemischen Sklerodermie geben. Die Autoantikörper können Jahre vor Auftreten einer spezifischen Sklerodermiesymptomatik nachweisbar sein. Relativ häufig besteht ein Overlap mit der primär biliären Zirrhose/Cholangitis.

### **Autoantikörper gegen RNA-Polymerasen (Synonym: RNAP):**

RNA-Polymerasen 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-Antikörperklassen zeigt der indirekte Immunfluoreszenztest an HEp-2-Zellen eine nukleoläre (RNAP-I) und/oder granuläre nukleoplasmatische Fluoreszenz (RNAP-II und -III).

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 iIFT meist ein nukleolär - granuläres Mischmuster vor.

RP11 und RP15 sind Untereinheiten der RNA-Polymerase-III.

Klinische Relevanz: Autoantikörper 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 (Sklerose sine scleroderma) wurden diese Autoantikörper detektiert. Weiterhin besteht eine starke Assoziation zu Tumoren.

### **Autoantikörper gegen Fibrillarin:**

Fibrillarin ist ein 34kD-Protein und ist die Hauptproteinkomponente des nukleolär lokalisierten U3-RNP-Komplexes. Dieser ist am Prä-rRNA-Processing beteiligt. Fibrillarin ist ebenfalls Bestandteil der snoRNPs (small nukleolar ribonucleoprotein complexes) und wurde auch in den sogenannten „coiled bodies“ nachgewiesen.

**Leistungsverzeichnis Systemsklerose-Profil (IgG) FB-PÄ 6 OE**

In der indirekten Immunfluoreszenz an HEP-2-Zellen finden sich in den Interphasekernen eine grobgranuläre nukleoläre Färbung sowie angefärbte Coilin-Körperchen. Die mitotischen Zellen zeigen eine schwache fibrilläre Färbung des Chromatins.

**Klinische Relevanz:** Autoantikörper 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 Antikörper auch bei anderen Kollagenosen, beim Raynaud-Syndrom (ggf. Frühform der Sklerodermie) und beim hepatocellulären Carcinom.

Häufig bestehen diffuse innere Beteiligungen (von Ösophagus/Nieren/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.

**Autoantikörper gegen NORgo:**

Das Autoantigen ist der humane „upstream binding factor“ (hUBF), ein mit NOR („nucleolus organizer regions“) assoziiertes 90 kD-Protein. Daher der Name NOR-go. Die NORs sind Orte der Re-Formation der Nukleoli nach der Mitose. Der hUBF spielt eine zentrale Rolle in der transkriptionellen Regulation der ribosomalen RNA-Gene. In der indirekten Immunfluoreszenz an HEP-2-Zellen sind eine granuläre Färbung der Nukleoli der Interphasekerne sowie Färbung der NOR als einzelne Dots in der Chromatinregion mitotischer Zellen sichtbar.

**Klinische Relevanz:** Autoantikörper gegen NOR-go sind selten nachweisbar, daher kann keine Aussage zur klinischen Relevanz getroffen werden. Womöglich sind die Autoantikörper nicht spezifisch für eine Sklerodermie. Die Autoantikörper wurden bei verschiedensten Erkrankungen detektiert.

**Autoantikörper gegen Th/To:**

Autoantigene sind die mit Th/7-s und To/8-2 RNAs assoziierten Proteine als Komponenten der RNase MRP/RNase P-Komplexe.

In der indirekten Immunfluoreszenz an HEP-2-Zellen ist eine homogene nukleoläre Färbung sichtbar.

**Klinische Relevanz:** Autoantikörper 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 Centromer-Antikörpern, da bei positiven Autoantikörpern gegen Th/To häufiger interne Manifestationen vorliegen (Lungenfibrose, pulmonale Hypertonie, Sklerodermie bedingte renale Krise). Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose und nukleolären Antikörpern weisen gehäuft diese Antikörperspezifität auf. Sie können im Verlauf eine Sklerodermie entwickeln oder die Kriterien einer Sklerose 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.

**Autoantikörper gegen PM-Scl:**

Autoantigen ist das Exosom, ein Komplex aus 11-16 Proteinen, welches im granulären Anteil der Nukleoli und im Nukleoplasma lokalisiert ist. Die Proteine fungieren als Exoribonukleasen im Rahmen des RNA-Processings. Hauptzielantigen dieser Antikörper sind ein 100 kD Protein (PM-Scl100) und ein 75 kD Protein (PM-Scl75).

Im indirekten Immunfluoreszenztest an HEP-2-Zellen zeigt sich eine starke homogene, glatt begrenzte Fluoreszenz der Nukleoli, häufig zusammen mit einer schwachen granulären Färbung des Nukleoplasmas der Interphasezellen.

**Klinische Relevanz:** PM-Scl-Autoantikörper 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 zum Auftreten einer idiopathischen Myositis, gefolgt von einer reinen Sklerodermiesymptomatik. Nach neuesten Studien besteht im Zusammenhang mit einer Sklerodermie häufiger eine diffuse Form, in früheren Untersuchungen wurden die Autoantikörper eher im Zusammenhang

mit limitierten Formen beobachtet. Bei einer reinen Sklerodermiesymptomatik können die Autoantikörper auch nur isoliert gegen ein Hauptantigen (entweder nur PM-Scl 100 oder nur PM-Scl 75) auftreten.

Seltener sind sie auch bei interstitieller Lungenerkrankung ohne Myositis oder Sklerodermie detektierbar. Ihr Vorkommen beschränkt sich fast nur auf die Bevölkerung kaukasischen Ursprungs (ausgeprägte Assoziation mit HLA-DR3).

Häufige Manifestationen sind Myositis, Arthritiden, Raynaud-Symptomatik, Ösophagus-Motilitätsstörung und interstitielle Lungenerkrankung. Bisher wurden keine Assoziationen mit pulmonaler Hypertonie, Herz- und Nierenerkrankungen, 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.

### Autoantikörper gegen Ku:

Antigen sind Epitope der DNA-abhängigen Proteinkinase. In der indirekten Immunfluoreszenz an HEp-2-Zellen zeigen sich eine dicht-feingranuläre Färbung des Nukleoplasmas sowie eine homogene Färbung der Nukleoli in unterschiedlicher Intensität.

Klinische Relevanz: Autoantikörper gegen Ku werden recht selten detektiert.

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

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

### Autoantikörper gegen PDGFR (platelet-derived growth factor receptor):

Antigen ist der Rezeptor für einen von Thrombozyten sezernierten Wachstumsfaktor.

Die Autoantikörper können in der indirekten Immunfluoreszenztestung nicht dargestellt werden.

Klinische Relevanz: Autoantikörper gegen PDGFR werden als neue spezifische Marker für die systemische Sklerose beschrieben. Die Autoantikörper 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 Sklerose spielen.

<b>SSc-spezifische Autoantigene</b>	<b>Autoantikörper-Prävalenz</b>
Scl-70 (DNA-Topoisomerase I)	Abhängig von Aktivität, Verlauf und Prognose 40 - 78% bei SSc (diffuse Form) 5 - 15% bei SSc (limitierte Form)
Centromer-A und -B	5 - 10% bei SSc (diffuse Form) 80 - 95% bei SSc (limitierte Form)
RNA-Polymerase-III	5 - 22% bei SSc (diffuse Form)
Fibrillarin	5 - 10% bei SSc (diffuse Form)
NOR90	selten (<5% bei SSc)
Th/To	selten (<5% bei SSc)

Leistungsverzeichnis Systemsklerose-Profil (IgG) FB-PÄ 6 OE

PM-Scl (mit Hauptantigene PM-Scl 100 und 75)	10 - 20 % bei SSc
Ku	selten (<5% bei SSc)
PDGFR (platelet-derived growth factor receptor)	selten (<5% bei SSc)

### Indikation:

Qualitative in-vitro-Bestimmung humaner Autoantikörper der Immunglobulinklasse IgG gegen die 13 oben genannten Antigene. Somit kann eine verbesserte Diagnose der begrenzten (limitierten) und diffusen Form der systemischen Sklerose (SSc) und von Überlappungssyndromen erfolgen.

### Präanalytik:

Probentransport und Abnahme:

Detaillierte Informationen siehe unter [Präanalytik/Entnahmesystem](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

### Probenmaterial:

Serum

### Einflussfaktoren:

keine

### Störfaktoren:

Hämolytische, lipämische und ikterische Proben ergaben bis zu einer Konzentration von 5 mg/ml (**500 mg/dl**) für Hämoglobulin, von 20 mg/ml (**22,9 mmol/l**) für Triglyceride und von 0,4 mg/ml (**683,8 µmol/l**) für Bilirubin keine Interferenzen im vorliegenden EUROLINE.

### Einheit:

keine

Umrechnung: -

### Referenzbereiche/Zielbereiche:

Erwartete Ergebnisse: Der Referenzbereich wurde mit einem Probenkollektiv gesunder Blutspender (n=50) ermittelt. Alle Blutspender waren negativ.

### Methode/Messverfahren/Gerät:

Immunoblot Die Auswertung der inkubierten Teststreifen erfolgt über einen Flachbettscanner mit der Software EUROLIneScan.

Akkreditiert: ja

Kalibration/Rückführbarkeit: -

### Analysenfrequenz:

i.d.R. wöchentlich

### Literatur:

Baroni et al: Stimulatory Autoantibodies to the PDGF Receptor in Systemic Sclerosis; N Engl J Med; 2006; 354: 2667-76.

Leistungsverzeichnis Systemsklerose-Profil (IgG) FB-PÄ 6 OE

Conrad, K., Schößler W, Hiepe, F.: Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen: Ein diagnostischer Leitfaden; 4. überarbeitete Auflage; Immundiagnostische Bibliothek der Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik e.V.; Pabst Science Publishers; Lengerich; 2012

Gressner A.M., Arndt T.: Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik; Springer-Verlag Heidelberg; 2. Auflage; 2013

**Neueinführung ab:**  
entfällt

**Haftungsausschluss**

Jegliche Informationen wurden und werden vor ihrer Veröffentlichung mit äußerster Sorgfalt überprüft. Es wird jedoch keinerlei Gewähr für die Aktualität, Korrektheit, sachliche Richtigkeit, Vollständigkeit oder Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Haftungsansprüche welche sich auf Schäden materieller oder ideeller Art beziehen, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der dargebotenen Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen, sofern nachweislich kein vorsätzliches oder grob fahrlässiges Verschulden vorliegt. Die Verwendung und Nutzung der Zusammenstellungen liegt daher alleine im Verantwortungsbereich des Nutzers/der Nutzerin, welche/r das Universitätsklinikum Ulm AöR gegenüber Ansprüchen Dritter schad- und klaglos halten wird (Haftungsfreistellung). Alle Veröffentlichungen sind freibleibend und unverbindlich. Es wird ausdrücklich vorbehalten, Teile der Veröffentlichung oder die gesamte Veröffentlichung ohne gesonderte Ankündigung zu verändern, zu ergänzen, zu löschen oder die Veröffentlichung zeitweise oder endgültig einzustellen.