

Sinnvolle Laboruntersuchungen in der Rheumatologie

Von ANA's, ANCA's und anderen Bewohnern des Rheumablocks

Jürg Wick
Rheumatologie KSGR
juerg.wick@ksgr.ch

1

Antinukleäre Antikörper

ANA

2

«smarter medicine»: Top-5-Liste für die Behandlung von Rheuma

Veröffentlichung: 12.02.2020
Schweiz Ärzteztg. 2020;101(07):207-208

Schweizerische
Ärztezeitung

1. Keine Bestimmung von spezifischen antinukleären-Antikörpern (ANA) ohne vorherigen positiven Screeningtest für ANA und ohne klinischen Verdacht auf eine immunvermittelte Erkrankung.

3

ANA Differentialdiagnosen

- **Systemische Autoimmunerkrankungen**
 - Systemischer Lupus erythematodes 98-100%
 - Systemische Sklerose 95%
 - Rheumatoide Arthritis 45%
 - Sjögren Syndrom 60%
 - MCTD 100%
 - Medikamenten induziert 80-95%
 - DM/PM 35%
- **Organ spezifisch**
 - M. Basedow, Hashimoto
 - Autoimmunhepatitis
 - PBC
- **Infektionen**
 - EBV, HCV, Parvovirus, Treponema, HIV
- **Lymphoproliferative Erkrankungen, paraneoplastisch**
- **Entzündliche Darmerkrankungen**
- **Interstitielle Pneumopathien**

4

.....sprich

Negative ANA machen das Vorliegen eines SLE, einer systemische Sklerose und einer Mischkollagenose (MCTD) unwahrscheinlich

5

Warum ANA nicht routinemässig bestimmen?

- ANA 1:40 bei 20-30% der Gesunden
- ANA 1:80 bei bis 15%
- ANA 1:160 bei 5%
- ANA 1:320 bei 3%

- Im Alter zunehmend
 - 15% der 60-jährigen und 25% der über 80jährigen sind ANA positiv

6

Klinische Hinweise auf Kollagenosen

- Raynaudphänomen
- Trockene Schleimhäute (Sicca)
- Hauteffluoreszenzen, Sonnenempfindlichkeit der Haut, Hautverhärtung
- Muskelschwäche
- Symmetrische Polyarthritis/-arthralgien
- Müdigkeit, neuropsychologische Defizite
- Thrombose, Abort
- Alter, Geschlecht

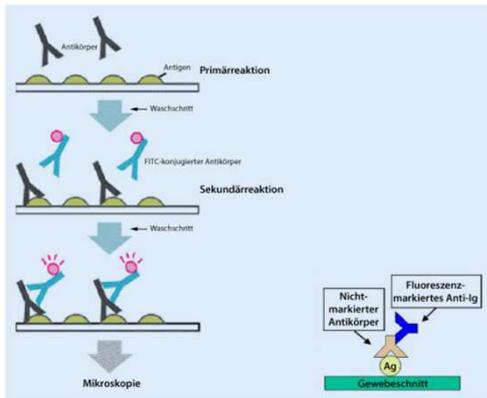
7

ANA Diagnostik

- Goldstandart ist die indirekte Immunfluoreszenz (IIF) in humanen Epithelzellen des Larynx-Karzinoms (HEp-2)
 - Vorteile der Karzinomzellen
 - Grosser Zellkern
 - Grosse Nukleoli
 - Alle Zellzyklusstadien, einschliesslich der Mitosen

8

ANA Diagnostik



Indirekte Immunfluoreszenz

9

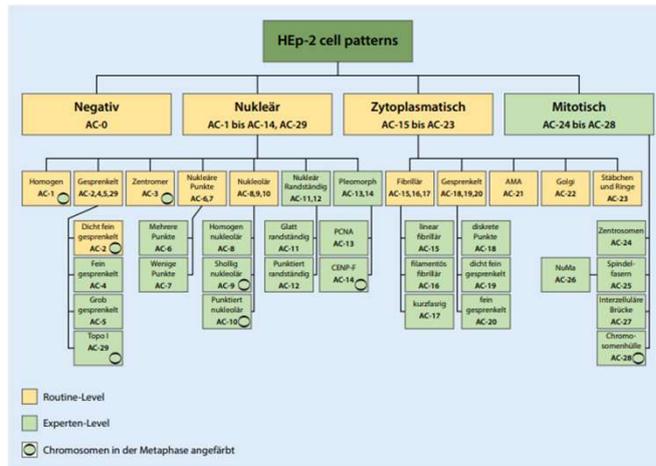
ANA Diagnostik Fluoreszenzmuster

- Fluoreszenzmuster ergibt wichtige Informationen über das Zielantigen
- Die ANA-IIF Muster sind kategorisiert worden im Rahmen einer Internationalen Consensus on ANA Patterns (ICAP)-Initiative
- Es wurden 29 verschiedene Anti-Cell(AC)-Muster kategorisiert

Abrufbar unter www.ANAPatterns.org

10

ANA Patterns



11

ANA Patterns

Rheumafaktor	U/ml	< 14	< 10
CCP IgG (Cyclisches Citrulliniertes Peptid)	U/ml	< 7	1
ANA-Antinukleäre AK	Titer	< 80	1280 * ①
AZA Anti-Zytoplasmatische AK	Titer	< 80	320 * ②

Kommentar

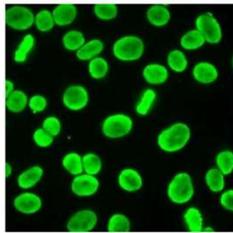
- Fluoreszenzmuster: homogen (Mitosen homogen positiv) (ICAP Nomenklatur AC-1).
Empfehlung: evtl. Zusätzlich testen auf
AK gegen Nukleosomen, Histone
- Sehr fein und sehr dicht granuliertes zytoplasmatisches Fluoreszenzmuster (ICAP Nomenklatur AC-19).
Empfehlung: zusätzlich testen auf
AK gegen Ribosomen, PL7, PL12 und SRP54

Gedruckt am: 05.03.2022 11:50 / DMWeb

12

ANA Patterns

AC1

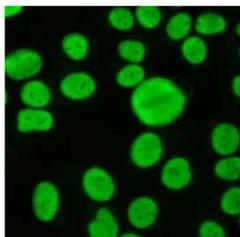


- Homogene Fluoreszenz der Zellkerne
- Bekannte Zielantigene:
 - **ds DNA**, ss DNA, Nukleosomen, Histone
- Klinische Assoziation
 - **SLE, med. induz. SLE**, juvenile idiopathische Arthritis

13

ANA Patterns

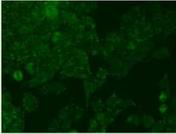
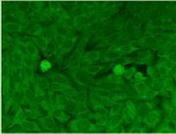
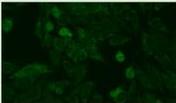
AC 4



- Feingranulär
- Bekannte Zielantigene:
 - SSA/B, Ku, Mi2, TIF gamma
- Klinische Assoziation:
 - **Sjögren, SLE**, neonataler SLE

14

ANA Patterns

Zytoplasmatische Muster:				
Muster (mit Kennzahl)	Klinische Bedeutung/ vorwiegende Krankheitsassoziation	mögliche Zielantigene	empfohlene Folgeuntersuchung	
Diskrete Punkte, passend zu GW-Körperchen (AC-18) Vorherige Bezeichnung: Anfärbung des Cytoplasma (gepunktet)	Unspezifische Autoimmun- erkrankung Ggf. primär biliäre Cholangitis (PBC) Ggf. neurologische Erkrankung	GW-bodies	Ggf. ANA-Profil und ds-DNA-AK bei V.a. systemische Autoimmun- erkrankung Ggf. SMA/AMA (indirekte Immunfluoreszenz) und Leber-Profil bei V.a. Leberautoimmunerkrankung	
Dicht fein gesprenkelt (AC-19) Vorherige Bezeichnung: Anfärbung des Cytoplasmas	Systemischer Lupus erythematoses (SLE) Anti-Synthetase-Syndrom Interstielle Lungen- erkrankung	Ribosomale Proteine PL-7 PL-12 OJ EJ SRP	ANA-Profil ds-DNA-AK Ggf. Myositis-Profil	
Fein gesprenkelt (AC-20) Vorherige Bezeichnung: Anfärbung des Cytoplasma (fein gesprenkelt)	Anti-Synthetase-Syndrom Ggf. interstielle Lungen- erkrankung Ggf. amyopathische Dermatomyositis	Jo-1 Ggf. MDA5	ANA-Profil ds-DNA-AK zum Ausschluss einer Overlap- Autoimmunerkrankung Ggf. Myositis-Profil	

15

1. Keine Bestimmung von spezifischen antinukleären-Antikörpern (ANA) ohne vorherigen positiven Screeningtest für ANA und ohne klinischen Verdacht auf eine immunvermittelte Erkrankung.

Ausnahmen:

- Antikörper bei Immunvermittelter Myopathie (Antisynthetase-Ak, anti-MDA5-Ak, anti-HMG-CoReduktase-Ak)
- Anti-Ro 52-Ak (Sjögren-Syndrom)
- Anti-ribosomales P Ak (SLE)

Myositis-AK	negativ	positiv **
EJ (Glycyl-RRNS) IgG	< 15	4
Ku IgG	< 15	12
OJ (Isoleucyl-RRNS) IgG	< 15	12
Alaninyl-RRNA (PL-12) IgG	< 15	35 *
Threoninyl-RRNA (PL-7) IgG	< 15	4
SRP IgG	< 15	12
TIF1-g IgG	< 15	1
Jo-1 IgG	< 15	2
MDA5 IgG	< 15	3
Mi-2a IgG	< 15	3
Mi-2b IgG	< 15	6
NXP2 IgG	< 15	3
PM-SCL 100 IgG	< 15	5
PM-SCL 75 IgG	< 15	2
Ro-52 IgG	< 15	2
SAE1 IgG	< 15	2

16

Antikörperdiagnostik

- | | |
|--------------|---------------------------|
| • ANA | Screening |
| • ds-DNA, sm | SLE |
| • SS-A, SS-B | Sjögren, SLE |
| • Zentromer | limitierte syst. Sklerose |
| • Scl 70 | diffuse syst. Sklerose |
| • U1-RNP | Mischkollagenose |
| • Jo1 | Polymyositis |

17

Fazit ANA

- Negative ANA machen einen SLE, eine Mischkollagenose und eine systemische Sklerose unwahrscheinlich
- ANA sind auch bei Gesunden nicht selten positiv
- Je höher der ANA-Titer, desto wahrscheinlicher ist eine zu Grunde liegende Erkrankung
- Nur bei klinischem Verdacht bestimmen
- Nachweis mittels indirekter Immunfluoreszenz
- 29 verschiedene Patterns (AC 1-29) nach ICAP Nomenklatur

18

ANCA bei Vaskulitiden

19

Names for vasculitides adopted by the 2012 International Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Vasculitides

Large-vessel vasculitis
Takayasu arteritis (TAK)
Giant cell arteritis (GCA)
Medium-vessel vasculitis
Polyarteritis nodosa (PAN)
Kawasaki disease (KD)
Small-vessel vasculitis
Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV)
Microscopic polyangiitis (MPA)
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA)
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)
Immune complex small-vessel vasculitis
Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease
Cryoglobulinemic vasculitis (CV)
IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV)
Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis)
Variable-vessel vasculitis
Behçet's disease (BD)
Cogan's syndrome (CS)
Single-organ vasculitis
Cutaneous leukocytoclastic angitis
Cutaneous arteritis
Primary central nervous system vasculitis
Isolated aortitis
Others
Vasculitis associated with systemic disease
Lupus vasculitis
Rheumatoid vasculitis
Sarcoid vasculitis
Others
Vasculitis associated with probable etiology
Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis
Hepatitis B virus-associated vasculitis
Syphilis-associated aortitis
Drug-associated immune complex vasculitis
Drug-associated ANCA-associated vasculitis
Cancer-associated vasculitis
Others

Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2012; 65(1). Reproduced with permission from John Wiley & Sons, Inc. Copyright © 2012 by the American College of Rheumatology. All rights reserved.

UpToDate

20

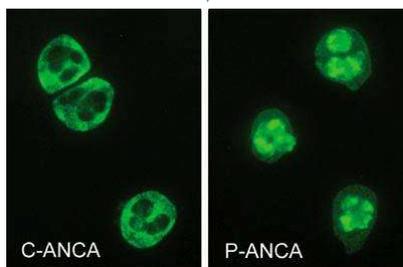
Hinweise für das Vorliegen einer Vaskulitis

- Hautveränderungen (Purpura, Ulzera)
- Ischämiezeichen
 - Neu aufgetretene Kopfschmerzen
 - Kiefer-oder Zungenclaudicatio
 - Extremitätenclaudicatio, abdominale Claudicatio
 - Rasche Visusverschlechterung
 - Hodenschmerzen
 - Rasch progrediente sensomotorische Polyneuropathie
- Skleritis/Episkleritis
- Chronisch eitrige Rhinitis/Sinusitis/Otitis
- Hämoptoe

21

Anti - Neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA)

- AK gerichtet gegen spezifische Proteine in den Granula im Cytoplasma von neutrophilen Granulozyten sowie lysosomalen Proteinen in Monozyten
- Indirekte Immunfluoreszenz und spezifische ELISA



Welches Zielantigen verursacht das cytoplasmatische oder perinukleäre Muster?

22

c-ANCA

- Nahezu immer gerichtet gegen Proteinase-3 (PR-3)
- Cytoplasmatisches pattern mit relativ hoher Spezifität für Vaskulitis, Nachweis von PR-3 in ELISA mit noch höherer Spezifität
- Hohe Assoziation zu GPA (90% der Patienten haben ANCA bei der generalisierten Form, davon sind 90% PR3-ANCA)
- Bei GPA als Verlaufsparemeter benutzt (paralleler Verlauf bei etwa 60% der Patienten; kein Anstieg im Infekt)
- Selten anderes, zum Beispiel:
 - Alle 3 patterns (c-, p-, x) bei Mycobacterium tuberculosis Infekten beschrieben
 - Drug induced
 - MPA

23

p-ANCA

- Viele verschiedene Zielantigene möglich, das (pathogenetisch) wichtigste: MPO (Myeloperoxidase)
- Andere Zielantigene: Lactoferrin, Cathepsin G, BPI, Lysozym, Elastase, selten auch PR-3 u.a.
- Bei Patienten mit ANA oft falsch positive p-ANCA Befunde
- Spezifität der Immunfluoreszenz mit p-Muster für Vaskulitis gering
- MPO-positive p-ANCA und MPO-negative p-ANCA
- Grösste Assoziation der MPO-p-ANCA zur MPA (mikroskopische Polyangiitis)
- Andere Situation, in welchen p-ANCA vorkommen:
 - Goodpasture (10-40% MPO-positive p-ANCA)
 - Fast alle rheumatologischen Systemerkrankungen (RA, SLE, Sjögren, SSc etc), meist MPO-negative p-ANCA
 - IBD (x- oder p-ANCA, idR MPO-negative p-ANCA)
 - AIH (x- oder p-ANCA, idR MPO-negative p-ANCA)
 - Cystische Fibrose (MPO-negative p-ANCA, meist gerichtet gegen BPI)
 - Diverse Infektionskrankheiten (subakute Endokarditiden, Lepra, Malaria, Parvovirus-B19, Tbc u.a.)
 - Drug induced (Propylthiouracil, Methimazol, Hydralazine, Minocyclin, Levamisol)

24

Rheumafaktoren und anti-CCP Antikörper

25

Rheumafaktoren

- Antikörper gegen Fc-Anteil von IgG-Molekülen
- Können grundsätzlich allen Ig-Klassen angehören, gemessen werden IgM
- Bei 70% der RA-Patienten können Rheumafaktoren nachgewiesen werden
- **Geringe Spezifität**
 - RF auch nachweisbar bei diversen Infektionen, malignen Lymphomen oder bei «Gesunden»

26

Antikörper gegen citrullinierte Proteine (anti-CCP-Antikörper, ACPA)

- 70% der RA-Patienten sind ACPA positiv
- Hohe Spezifität (ca. 98%)
- Nachweis von APCA bereits Jahre vor Krankheitsausbruch
- Prognostische Bedeutung:
 - **ACPA Positivität ist mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf assoziiert**

27

CRP und BSR

28

CRP und BSR

- Bei Kollagenosen und Vaskulitiden
 - Diskordanter Anstieg
 - BSR >> CRP → Typisch bei Kollagenosen
 - Hohes CRP bei Kollagenosen → Infektsuche (Ausnahme Serositis !)
 - Synchrones Ansteigen
 - BSR = CRP → typisch bei Vaskulitiden

29

CRP und BSR

- Unter Therapie mit IL-6-Blocker kein CRP-Anstieg !!!!
- Kristallarthropathien können sehr CRP-Werte machen
- Bei Kollagenosen und seronegativen Spondylarthropathien nicht selten fehlender CRP-Anstieg trotz ausgeprägter entzündlicher Aktivität

30

Synoviaanalyse

Don't wait aspirat

31

Untersuchung Gelenkspunktat (1)

- Zellzahl

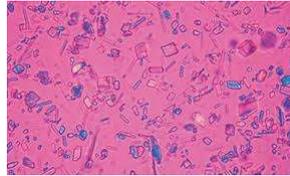
Categories of synovial fluid based upon clinical and laboratory findings

Measure	Normal	Noninflammatory	Inflammatory	Septic	Hemorrhagic
Volume, mL (knee)	<3.5	Often >3.5	Often >3.5	Often >3.5	Usually >3.5
Clarity	Transparent	Transparent	Translucent-opaque	Opaque	Bloody
Color	Clear	Yellow	Yellow to opalescent	Yellow to green	Red
Viscosity	High	High	Low	Variable	Variable
WBC, per mm ³	<200	200-2,000	2,000-100,000	15,000- >100,000*	200-2,000
PMNs, percent	<25	<25	≥50	≥75	50-75
Culture	Negative	Negative	Negative	Often positive	Negative

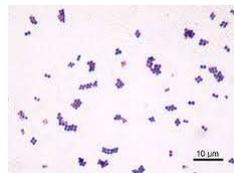
32

Untersuchung Gelenkspunktat (2)

- Kristalle



- Bakterien (gram Präparat und Kultur)



33

Untersuchung Gelenkspunktat (4)

- PCR Untersuchungen
 - Clamydien
 - Gonokokken
 - **Borrelien**
 - Whipple
 - eubakteriell

34

Urin

35

Urin

Status (glomeruläre Ec), Protein/Kreatinin- und Albumin/Kreatinin-Quotient
- sinnvoll bei Vd. auf Vaskulitis, Kollagenose

Clamydien PCR

- sinnvoll bei Vd. auf reaktive Arthritis
- wenn positiv antibiotische Behandlung, inkl. Partnerbehandlung

36

Serologien

37

Die Serologien

Hepatitis B und C, HIV

- sinnvoll insbesondere auch im Hinblick auf eine Basistherapie

Borrelien

- wenn negativ ist eine Gelenksborreliose ausgeschlossen

Parvovirus B19

- IgG sehr häufig positiv, IgM bei akuter Infektion

Clamydien, Campylobacter.....

- aus meiner Sicht nicht sinnvoll

38

Laboruntersuchungen bei Kalziumpyrophosphat-Kristallarthropathie (CPPD)

- Ferritin, Transferrinsättigung **Hämochromatose**
- Ca, (PTH) **primärer Hyperparathyreoidismus**
- Mg **Hypomagnesiämie**
- TSH **Hypothyreose**