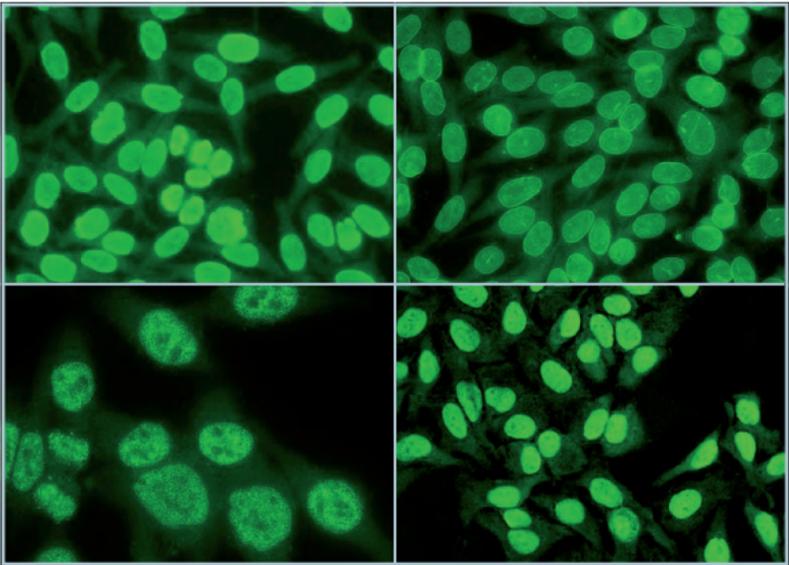


ANA - Diagnostik

Prof. Dr. med. H.-P. Seelig



Fluoreszenzmuster anti-nukleärer Antikörper
o. li. anti-Nukleosomen, o. re. anti-Nukleoporphin
u. li. anti-Sm, u. re. anti-SS-A/Ro



Medizinisches Versorgungszentrum
Labor Prof. Seelig

Kriegsstraße 99 · 76133 Karlsruhe
kontakt@hpseelig.de · www.hpseelig.de

Krankheiten	Autoantikörper	Sens [%]	Spezifität
Systemischer LE (SLE)	● ANA-IIFT *1	> 95	nieder
	● Nukleosomen	70 - 90	hoch
	● ds-DNA	60 - 80	hoch *2
	● Histone *3	17 - 82	nieder
	● Sm	10 - 55 *4	hoch
	● Cyclin (PCNA)	2 - 7	hoch
	● SS-A/Ro	10 - 50	nieder
	● SS-B/La	6 - 15	nieder
	● U1-70K	12	nieder
	● U1-snRNP	30 - 40	nieder
	● Ribosomen	10 - 50	hoch *5
	● C1q	30 - 60	hoch *7
	● Cardiolipin	16 - 60	sek. APL
	● β ₂ -Glycoprotein	16 - 60	sek. APL
	● LA	16 - 60	sek. APL
● Rheumafaktor	20 - 40	nieder	
Subakuter kutaner LE	● ANA-IIFT	> 95	nieder
	● SS-A/Ro	> 95	hoch
	● SS-B/La	25 - 35	nieder
Neonataler LE	● ANA-IIFT	> 95	nieder
	● SS-A/Ro	> 90	hoch
	● SS-B/La	> 90	hoch
Neuro- psychiatrischer LE	● ANA-IIFT	> 95	nieder
	● Ribosomen	9	fraglich *5
	● NMDA-R *6	14	fraglich *5
	● LA	22	fraglich *5
	● Cardiolipin	14	fraglich *5
	● β ₂ -Glycoprotein	15	fraglich *5

*1 Als positiv zu bewerten ab einem Titer von 1:160.

*2 Farr-Assay

*3 Mit anti-Nukleosomen und anti-ds-DNA, Hinweis auf LE-Nephritis.

*4 Afrikaner > Kaukasier

*5 Assoziation mit neuropsychiatrischem LE wird diskutiert.

*6 Es handelt sich um kreuzreagierende ds-DNA-Antikörper.

*7 In Assoziation mit Lupusnephritis.

Krankheiten	Autoantikörper	Sens [%]	Spezifität
Lupus discoides	● ANA-IIFT	80	nieder
	● ss-DNA	35 - 50	nieder
Medikamenten-induzierter LE	● ANA-IIFT	> 95	nieder
	● Histone	> 95	mittel
	● ss-DNA	35 - 50	nieder
	● Myeloperoxidase	Einzelfälle	nieder
Antiphospho-lipid-Syndrom (APS)	● ANA-IIFT	0 - 10	nieder
	● LA	30 - 40	rel. hoch
	● β_2 -Glycoprotein	50 - 60	rel. hoch
	● Cardiolipin	70 - 80	mittel
	● Phosphatidylserin	50	mittel
Rheumatoide Arthritis (RA)	● ANA-IIFT	70	nieder
	● CCP	80	hoch
	● Rheumafaktor	66	mittel
Mischkollagenose (MCTD)	● ANA-IIFT	100	nieder
	● U1-70K	100	hoch
Sjögren-Syndrom (SS)	● ANA-IIFT	75	nieder
	● SS-A/Ro (p52)	40 - 80	mittel
	● SS-B/La	30 - 40	mittel
	● α -Fodrin	20	nieder
	● M ₃ -mAChR (IgA)	46	unbekannt
	● Rheumafaktor bei sekundärem SS		
	● Zentromeren assoziiert mit Raynaud-Phänomen		
	● Mitochondrien assoziiert mit PBC		

blaue Schrift: nicht-nukleäre Antigene

- Marker für die betreffende Erkrankung
- wenig spezifischer Hinweis
- Begleitantikörper

Krankheiten	Autoantikörper	Sens [%]	Spezifität
Systemische Sklerodermie (SSC)	● ANA-IIFT	95	nieder
	● ScI-70	50 - 60	hoch
	● RNA-Pol. I-III	8 - 10	hoch
	● Fibrillarin	5	hoch*
	● Zentromeren	12	mäßig
	● Th/To	< 1	hoch
	● PM/Scl	1 - 2	mäßig
	● Ku	< 1	mäßig
	● SS-A/Ro (Ro52)	11	nieder
	● SS-B/La	8	nieder
	Simultanes Auftreten der Markerantikörper (●), insbesondere von anti-Zentromeren und anti-ScI-70 selten. * methodenabhängig		
Limitierte Sklerodermie (LSC)	● Zentromeren	50	hoch
	● HP1	5	hoch
	● ScI-70	25 - 28	hoch
	● RNA-Pol. I-III	3	hoch
	● Fibrillarin	< 1	hoch
	● Th/To	< 1	hoch
	● PM/Scl	3	mäßig
	● Ku	1	mäßig
	● NOR-90	1	nieder
	● SS-A/Ro (Ro52)	25	nieder
	● SS-B/La	2	nieder
Polymyositis/ Sklerodermie-Overlap (PM/SCL-OL)	● PM/Scl	20	hoch
	● U1-snRNP	30	hoch
	● Jo-1	4	hoch
	● Zentromeren	15	mäßig
	● ScI-70	10	mäßig
	● RNA-Pol. I-III	2	mäßig
	● Ku	3	mäßig
	● SS-A/Ro (Ro52)	25	nieder

Krankheiten	Autoantikörper	Sens [%]	Spezifität
Dermato/ Polymyositis (DM/PM)	● ANA-IIFT	60 - 80	nieder
	● Jo-1	30	hoch
	● tRNA-Synthetasen * ¹	< 3	hoch * ²
	● Mas	< 2	hoch (?)
	● SRP	5	hoch
	● Mi-2 * ³	9 - 14	hoch
	● PM/Scl	6	PM/SSC-OL
	● Ku	< 1	PM/SSC-OL
	● U1-snRNP	6	nieder
	● SS-A/Ro p52	25 - 70	nieder
	● SS-A/Ro p60	4 - 20	nieder
	● SS-B/La	5	nieder
	* ¹ Alanyl-, Asparaginyln-, Glycyl-, Isoleucyl-, Lysyl-, Phenylalanyl-, Threonyln-, Tryptophanyl-tRNA-Synthetase * ² geringer als für Jo-1 * ³ Dermatomyositis > Polymyositis		
Autoimmune Hepatitis	● ANA-IIFT	60 - 80	nieder
	● Lamine	75	nieder
	● Histone	50	nieder
Primär biliäre Zirrhose (PBC)	● ANA-IIFT	20 - 50	nieder
	● Zentromeren	20 - 30	mittel
	● Sp-100	20 - 30	mittel
	● gp210	20 - 30	mittel
	● Lamin B-Rezeptor	5 - 10	mittel
	● Histone	5 - 20	nieder

M₃-mAChR: metabotroper Acetylcholinrezeptor der glatten Muskulatur (Gefäße, exokrine Drüsen).

C1q: erste Untereinheit des C1-Komplexes des klassischen Komplementaktivierungsweges.

Cardiolipin: Phospholipid, das β_2 -Glycoprotein I oder Gerinnungsfaktoren bindet und ihnen eine immunreaktive Konformation verleiht.

CCP: cyclisches Citrullinpeptid, synthetisches cyclisches, Citrullin enthaltendes Peptid.

Cyclin: Hilfsprotein der DNA-Polymerase δ , exprimiert in der frühen S-Phase vor der DNA-Synthese.

dsDNA: native doppelsträngige DNA.

ssDNA: denaturierte einzelsträngige (single stranded) DNA

Fibrillarin: in Nukleoli vorkommendes Protein, beteiligt an der Verarbeitung der rRNA.

α -Fodrin: der Spektrinfamilie angehörendes Protein, mit Fähigkeit zur Selbstassoziiierung, Grundbaustein des Zellmembranskeletts, vermutlich an Sekretionsprozessen (Andocken sekretorischer Vesikel an die Plasmamembran) beteiligt.

β_2 -Glycoprotein I: das Gerinnungssystem inhibierendes Serumprotein, Bindungssubstrat für Cardiolipin.

gp210: nukleäres Glycoprotein des Porenkomplexes der Kernmembran.

Histone: Strukturproteine (H1, H2a, H2b, H3, H4), Grundbausteine der Nukleosomen.

HP1: Markerprotein für Heterochromatin aus der Familie der Heterochromatin-Proteine 1, beteiligt an der epigenetischen Genregulation, Aufrechterhaltung der Genomstabilität.

Jo-1: Histidyl-tRNA-Synthetase, überträgt Histidin auf seine spezifische tRNA.

Ku: dimeres nukleoläres Protein, Bestandteil des DNA-abhängigen Protein-Kinase-Enzymkomplexes. Ist an der Reparatur der DNA-Doppelstränge und an der V(D)J-Rekombination der Rezeptorgene in B- und T-Zellen beteiligt:

Lamin-B-Rezeptor: auf der inneren Kernmembran gelegener Rezeptor, verankert Lamine und das Heterochromatin an der inneren Kernmembran.

Lamine: Proteine in der Kernfaserschicht der inneren Kernmembran.

LA: Lupusantikoagulant, Autoantikörper, welche die Gerinnungszeit Phospholipid-abhängiger Gerinnungstests verlängern.

MAS: Selenocysteinyl-tRNA-Synthetase.

Mi-2: Helikase, die dem ATP-abhängigen Umbau von Nukleosomen (nucleosome remodeling-deacetylase) dient.

Myeloperoxidase: MPO, mit je einer Häm-Gruppe assoziiertes Heterodimer in azurophilen Granula neutrophiler Granulozyten.

NMDA-Rezeptoren: benannt nach dem exogenen Antagonisten **N-Methyl-D-Aspartat**, gehören zu der Familie der Glutamatrezeptoren, ionotropen, ligandgesteuerten Kationenkanälen vorwiegend im Hippocampus und Großhirn.

NOR-90: human upstream binding factor 1 (hUBF-1), ist an der Transkription der ribosomalen RNA-Gene beteiligt. Menschliche Zellen besitzen zehn NOR an den distalen Enden der akrozentrischen Chromosomen gelegen.

Nukleosomen: Grundeinheit des Chromatins bestehend aus dem Histonkomplex von je 2 H2a H2b H3 H4, der von zwei DNA-Schleifen (146 bp) umwunden wird.

PM-Scl: nukleolärer Multiproteinkomplex (Exosom), beteiligt am exonukleolytischen Spleißen von mRNA und 5.8S rRNA. Hauptantigene sind PM-100 und PM-75.

Phosphatidylserin: aus L-Serin, Glycerophosphat und zwei Fettsäuren aufgebautes Phospholipid.

Ribosomen: Hauptantigene sind die Phosphoproteine P0, P1, P2 der ribosomalen 60 S Untereinheit.

RNA-Pol: RNA-Polymerase I-III, Multiproteinkomplexe aus 8 bis 14 Untereinheiten, die DNA-codierte Gene in RNA transkribieren.

Scl-70: Topoisomerase I, fungiert als Helikase bei der Entspannung superspiralisierter DNA-Moleküle und deren Strangbruchkorrektur.

Sm: Proteinkomponente der snRNP-Partikel (small nuclear ribonucleoproteins).

SRP: Signal recognition particle, zytoplasmatischer Ribonukleoprotein-Komplex mit sechs Proteinen. Hauptantigen ist ein 54 kDa großes Protein.

SS-A / Ro-52: DNA-bindendes Protein (52 kDa); Bestandteil der hyRNP-Partikel.

SS-A / Ro-60: an der Translation ribosomaler Proteine beteiligtes Protein (60 kDa); Bestandteil der hyRNP-Partikel.

SS-B / La: Phosphoprotein (48 kDa); mit kleinen RNA-Molekülen assoziierter Transkriptionsfaktor der RNA-Polymerase III, dient der Termination der Transkription.

Sp 100: interferonstimulierbares lösliches Kerprotein von 100 kDa, Bestandteil der Kernkörperchen.

Th/To: Komponente der 7-2 / MRP Ribonukleoproteine, in den granulären Regionen des Nukleolus gelegen, Endoribonuklease zur sequenzspezifischen Hydrolyse von RNA.

tRNA-Synthetase: tRNA-Synthetasen übertragen Aminosäuren auf ihre spezifische tRNA. Für jede Aminosäure existiert eine eigene tRNA-Synthetase.

U1-snRNP (U1-70K): Protein (70 kDa) des am Spleißosom beteiligten U1-snRNP-Partikels (u = uridinreiche RNA).

Zentromeren: Für die koordinierte Trennung der Chromatiden während der Mitose verantwortliche Chromatinstrukturen. Hauptantigene sind die Proteine CENP-A, CENP-B, CENP-C.

ANA - Diagnostik

ANA (antinukleäre Antikörper) spielen eine wichtige Rolle in der Diagnostik entzündlicher rheumatischer Erkrankungen wie systemischem Lupus erythematodes (SLE), Mischkollagenose (MCTD), Sjögren-Syndrom (SS), systemischer Sklerose (SSC) und Dermato/Polymyositis (DM/PM), bei der sie den Status eines Diagnosekriteriums (Markerantikörper) erlangten. Sie richten sich gegen im Zellkern gelegene Antigene wie Nukleinsäuren, Ribonukleoproteine, Struktur- und Funktionsproteine. Einige dieser mit niedermolaren Salzlösungen **extrahierbaren nukleären Antigene** wurden **ENA** genannt. Inzwischen haben sich inkorrekte Definitionen von ANA und ENA eingebürgert, da im Zytoplasma gelegene Antigene wie z. B. die Histidyl-tRNA-Synthase (Jo-1) auch mit ENA bezeichnet werden.

Es konnte bis heute noch nicht eindeutig geklärt werden wieso gewisse Kernkomponenten bei bestimmten Krankheitsbildern zur Zielscheibe von Autoantikörpern werden. Möglicherweise spielen hierbei bestimmte Struktureigenheiten der Epitope (Aminosäuren, elektrische Ladung, komplexe Helixstrukturen, Assoziation mit Nukleinsäuren, Phosphorylierungen, Modifikationen durch Proteolyse und Apoptose) eine Rolle. Das Spektrum der Antikörper – noch klein zu Beginn oder im präklinischen Stadium der Erkrankung – kann sich während des Krankheitsverlaufes ausweiten, die Zahl der nachzuweisenden Antikörper nimmt zu. Durch eine Reihe von Mutationen können aus B-Zellklonen, die anfänglich gegen Nukleosomen gerichtete Antikörper bildeten, solche entstehen, die dann Antikörper gegen Histone und/oder ds-DNA synthetisieren.

Die ANA-Diagnostik erfolgt in der Regel in zwei Stufen:

- ▶ ANA-Suchtest zum Nachweis von Autoantikörpern und wenn positiv
- ▶ Spezifitätsbestimmung der Antikörper zur Ermittlung von Krankheitsmarkern.

Als ANA-Suchtest wird weltweit zumeist der erstmals 1957 hierfür verwendete indirekte Immunfluoreszenz-Test (IIFT; Titelbild) benutzt, der inzwischen in vieler Hinsicht modifiziert und verbessert wurde. Trotz zahlreicher Bestrebungen den ANA-IIFT durch automatisierbare, nicht mikroskopische und daher einfacher zu beurteilende enzymimmunologische Methoden (ANA-Elisa) abzulösen ist er bis heute die Referenzmethode der ANA-Diagnostik geblieben.

ANA-IIFT – Sensitivität und Spezifität

Hinter dem Begriff ANA verbirgt sich eine Welt von weit mehr als hundert verschiedenen Autoantikörpern, deren gesamtes Spektrum noch nicht in vollem Umfang bekannt ist. Der ANA-IIFT besitzt eine sehr hohe Sensitivität, sie erreicht im Falle des aktiven SLE bis zu 98 %. Der Preis hierfür ist eine geringe Spezifität mit

niedерem positivem prädiktivem Wert (PW_{pos}), denn mit ANA-IIFT nachweisbare Antikörper finden sich auch bei einer Vielzahl nicht rheumatischer Erkrankungen (z. B. viralen und bakteriellen Infektionen, Neoplasien) und altersabhängig mit steigender Frequenz bei gesunden Personen.

Bei einer angenommenen Sensitivität von 98 % und einer Spezifität von 85 % (15 falsch positive ANA-IIFT bei 100 Gesunden) beträgt für den Lupus erythematodes mit einer Prävalenz von 45 Erkrankten pro 100.000 Einwohner der PW_{pos} 0,2 %, d. h. es findet sich – bezogen auf die Gesamtbevölkerung – unter 500 ANA-IIFT positiven Personen nur ein Patient mit SLE. Da sich die Spezifität des ANA-IIFT technisch nicht weiter steigern lässt, kann seine diagnostische Wertigkeit nur durch eine Erhöhung der Prätestwahrscheinlichkeit gesteigert werden, d. h. nur durch eine strikte klinische Selektion der zu untersuchenden Patienten.

Die Möglichkeit falsch negativer ANA-IIFT trotz der Anwesenheit von Antikörpern („seronegativer SLE“) konnte zwischenzeitlich durch technische Verbesserungen erheblich reduziert werden. Häufige Ursachen hierfür waren das Fehlen der korrespondierenden Antigene in den für den Test verwendeten Geweben und Zellen, sei es infolge fehlender Genexpression wie z. B. die Abwesenheit von SS-A/Ro-Antigenen in murinen Geweben oder infolge der Elution löslicher Antigene wegen ungenügender Fixierung der Substrate. Mit einem negativen ANA-IIFT sollte auch bei den Erkrankungen gerechnet werden, bei denen nicht die ANA sondern andere Antikörper als Krankheitsmarker tonbestimmend sind, wie z. B. RF und anti-CCP bei der rheumatoiden Arthritis oder Antikörper gegen die zytoplasmatischen Aminoacyl-tRNA-Synthetasen wie anti-Jo-1 bei der Dermato- oder Polymyositis. In solchen Fällen ist es gerechtfertigt bei klinischem Verdacht simultan auch nach den spezifischen Krankheitsmarkern zu fahnden (vgl. Tabelle 1).

Hilfreich für weitere differenzialdiagnostische Überlegungen sind die obligaten Angaben von

- ▶ Fluoreszenzmuster und
- ▶ Antikörpertiter

Die gegen die verschiedenen Kernantigene gerichteten Antikörper wie anti-ds-DNA, anti-Zentromeren oder anti-U1-70K sind durch charakteristische Fluoreszenzmuster gekennzeichnet (Titelbild), deren Beschreibung ein obligater Bestandteil der Diagnostik darstellen sollte. Sie geben annähernde Hinweise auf die zugrundeliegende Erkrankung (Tabelle 1) und erlauben die gezieltere Auswahl weiterführender Untersuchungen zur Charakterisierung der Antikörper. Diese erübrigen sich in der Regel bei einer Fluoreszenz der Zentromeren, würden aber bei einer unerwarteten Zytoplasmafluoreszenz auf mögliche Antikörper gegen Ribosomen (SLE), Mitochondrien (PBC) oder tRNA-Synthetasen (PM/DM) hinweisen.

Fluoreszenz	Antikörper	Erkrankung
membranös	Lamine, gp210	PBC
homogen	DNA	SLE
	Histone	DLE
granulär (grob)	Sm, U1-snRNP	SLE
	U1-70K	MCTD
granulär (fein)	SS-A, SS-B	SLE, SS
	Mi-2	DM/PM
granulär (diffus)	Scl-70	SSC, LSC
granulär (PCNA)	Cyclin	SLE
zentromer	CENP-B, A,C,D	LSC, Raynaud
nukleolär	RNA-Polymerase	SSC, SLE, SS
	Fibrillarin	DM/SSC
	PM/Scl, Ku	
nuclear dots	Coilin, Sp-100	PBC
Zytoplasma granulär	Jo-1, SRP	PM/DM
	Mitochondrien	PBC
Zytoplasma diffus	Ribosomen	SLE

Tabelle 1 Korrelationen von Fluoreszenzmuster (ANA-IIFT), Antikörperspezifität und Erkrankung

Hilfreich zur Beurteilung des Krankheitsbildes ist die Angabe des Antikörpertiters. ANA mit niedrigen Titern finden sich nicht nur bei zahlreichen nicht-rheumatischen Erkrankungen sondern auch bei gesunden Personen. ANA-Titer von 1 : 40 wurden bei 32 % der über 40-jährigen gesunden Frauen gemessen und bei 5 % waren noch ANA mit Titern von 1 : 160 nachweisbar. Für die autoimmunen entzündlichen rheumatischen Erkrankungen charakteristisch sind jedoch ANA mit hohen bis sehr hohen Titern (1 : > 320 bis 1 : > 5.000), die dem Isotyp IgG angehören und die in der Regel lange persistieren. Leider gibt es keinen einheitlichen Grenztiter, der eine Differenzierung von gesund und krank erlaubt. Die Grenze zwischen unverdächtig und verdächtig oder krank wird von Labor zu Labor anders gezogen. Sofern bei Patienten mit Antikörpern noch im Grauzonenbereich (1 : < 160) objektiverbare Symptome bestehen, empfiehlt es sich je nach Ausprägung der Beschwerden den ANA-IIFT in 6- bis 12-monatigen Intervallen zu kontrollieren. Weiterführende Untersuchungen sind erst bei Titern von über 1 : 160 indiziert, da in der Regel erst dann signifikante Konzentrationen von Markerantikörpern gefunden werden (Ab-

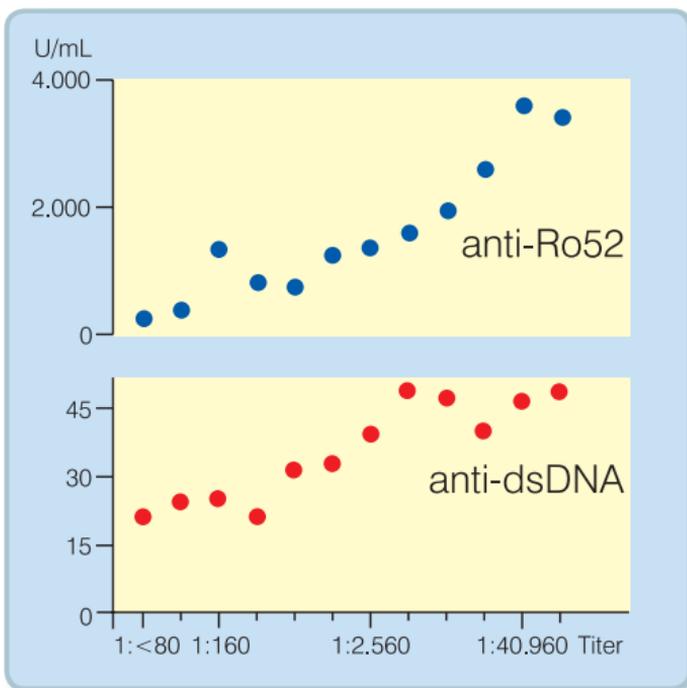


Abbildung 1 In jeweils über 3.000 Serumproben wurden simultan ANA-IIFT und anti-dsDNA (Farr-Assay) bzw. anti-SS-A/Ro52 (Elisa) gemessen. Mit steigendem ANA-IIFT-Titer steigt nicht nur der Anteil der anti-dsDNA- und anti-SS-A/Ro-positiven Proben sondern auch, wie hier gezeigt, die Konzentration der Autoantikörper in der Probe. Bei ANA-IIFT-Titern von 1 : 160 werden in der Regel noch keine signifikanten Markerantikörper angetroffen.

bildung 1). Allgemein korrelieren die Antikörpertiter nur wenig mit dem Krankheitsverlauf. Auch wenn gelegentlich Phasen der Reaktivierung oder Remission von entsprechenden Änderungen des ANA-Titers begleitet werden, lassen sich diese schon aufgrund der intra- und interlaboratoriellen Fehler nicht zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes und für therapeutische Überlegungen heranziehen.

ANA-Differenzierung

Bei positivem ANA-IIFT mit Titern über dem vom Labor festgelegten Grauzonenbereich ist es sinnvoll nach spezifischen Markerantikörpern zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose zu suchen. Ein Teil dieser Marker zeichnet sich auch durch eine relativ hohe (bis > 90 %) Krankheitsspezifität aus, wie z. B. anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Scl-70 (vgl. Tabelle 1). Von Nachteil ist ihre oft sehr niedere Sensitivität. Von Nachteil ist ferner, dass für ein und denselben Marker oft von Labor zu Labor unterschiedliche qualitative und quantitative Ergebnisse erhalten werden. Einer der Gründe hierfür liegt in dem unterschiedlichen Testdesign und in der Diversität der in kommerziellen Testkits verwendeten Antigene (native, denaturierte, rekombinante, synthetische). In Zweifelsfällen empfiehlt es sich den Antikörper mit verschiedenen Methoden zu bestimmen, was allerdings spezialisierte Laboratorien voraussetzt.

Vielfach begleiten die antigenspezifischen ANA (U1-snRNP, U1-70K, SS-A/Ro, SS-B-La u. a.) den klinischen Prozess ohne wesentliche Konzentrationsveränderungen. Antikörperkonzentration und Krankheitsverlauf korrelieren in der Regel nur mäßig. Bei dem MCTD finden sich meist sehr hohe anti-U1-70K-Spiegel, die auch in Remissionsphasen weiterbestehen. Die oft eingespielten repetitiven Antikörperbestimmungen sind in der Regel nicht indiziert. Kontrollen sollten dann durchgeführt werden, wenn sich der klinische Verlauf ändert. Dann kann auch nach zusätzlichen Antikörpern gesucht werden, die – falls vorhanden – neue diagnostische und therapeutische Gesichtspunkte eröffnen.

Ausnahmen hiervon bestehen: Der Reaktivierung einer Lupusnephritis kann ein Konzentrationsanstieg avider anti-dsDNA um Wochen und Monate vorausgehen. Ein entsprechendes Monitoring der Patienten setzt jedoch voraus, dass Antikörper hoher Avidität bestimmt werden, was mit dem spezifischeren Farr-Assay, nicht aber mit dem sensitiveren Elisa gelingt. Bei LE-Patienten mit Nierenbeteiligung sollten anti-dsDNA-Antikörper in 2- bis 4-monatigen Abständen, unabhängig von der Aktivität des Krankheitsbildes, kontrolliert werden. Ein weiterer Hinweis auf Korrelationen von Krankheitsaktivität und Antikörperkonzentration fand sich bei Japanern mit systemischer Sklerose, bei denen anti-Scl-70 im Falle eines gutartigen Krankheitsverlaufes wieder verschwanden.

In begrenztem Umfang können antigenspezifische ANA auch als Pathogenitäts- und Prognosemarker angesehen werden: Vieles spricht dafür, dass Antikörper gegen Nukleosomen ursächlich an der Entwicklung der Lupusnephritis beteiligt sind. Die gleichzeitige Anwesenheit von Antikörpern gegen ds-DNA, Nukleosomen und Histone erhöht bei LE-Patienten das Risiko einer künftigen Nierenbeteiligung, Patienten mit Sjögren-Syndrom und Antikörpern gegen SS-A/Ro und SS-B/La neigen vermehrt zu lymphozytären Infiltrationen der Speicheldrüsen und zu extraglandulären Manifestationen wie Purpura, Vaskulitis oder lymphoproliferativen Erkrankungen. Die Anwesenheit von anti-SS-A/Ro auch bei noch symptomfreien Schwangeren kann auf einen drohenden kongenitalen Herzblock hinweisen, anti-Jo-1 bei Patienten mit Polymyositis auf eine künftige interstitielle Lungenfibrose und anti-Scl-70 bei Patienten mit Sklerodermie auf einen ungünstigeren Verlauf.

Literatur:

Tozzoli R, Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E (Hrsg.): Il laboratorio nelle malattie reumatiche autoimmuni. Bologna, Esculapio 2011.

Holborow EJ et al.: A serumfactor in lupus erythematosus with affinity for tissue nuclei. Brit med J (1957); 2: 732 - 734

Mierau R et al.: Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic scleroderma: Correlation with characteristic clinical features. Arthritis Res Ther. (2011); 13(5): R172