

Lupus erythematodes

- Grundlagen und Diagnostik -

Einführung in die autoimmunen Systemerkrankungen
(PowerPoint Präsentation)

Prof. Dr. W.D. Kuhlmann
Medizinische Fakultät - Universität Heidelberg

Thematische Gliederung

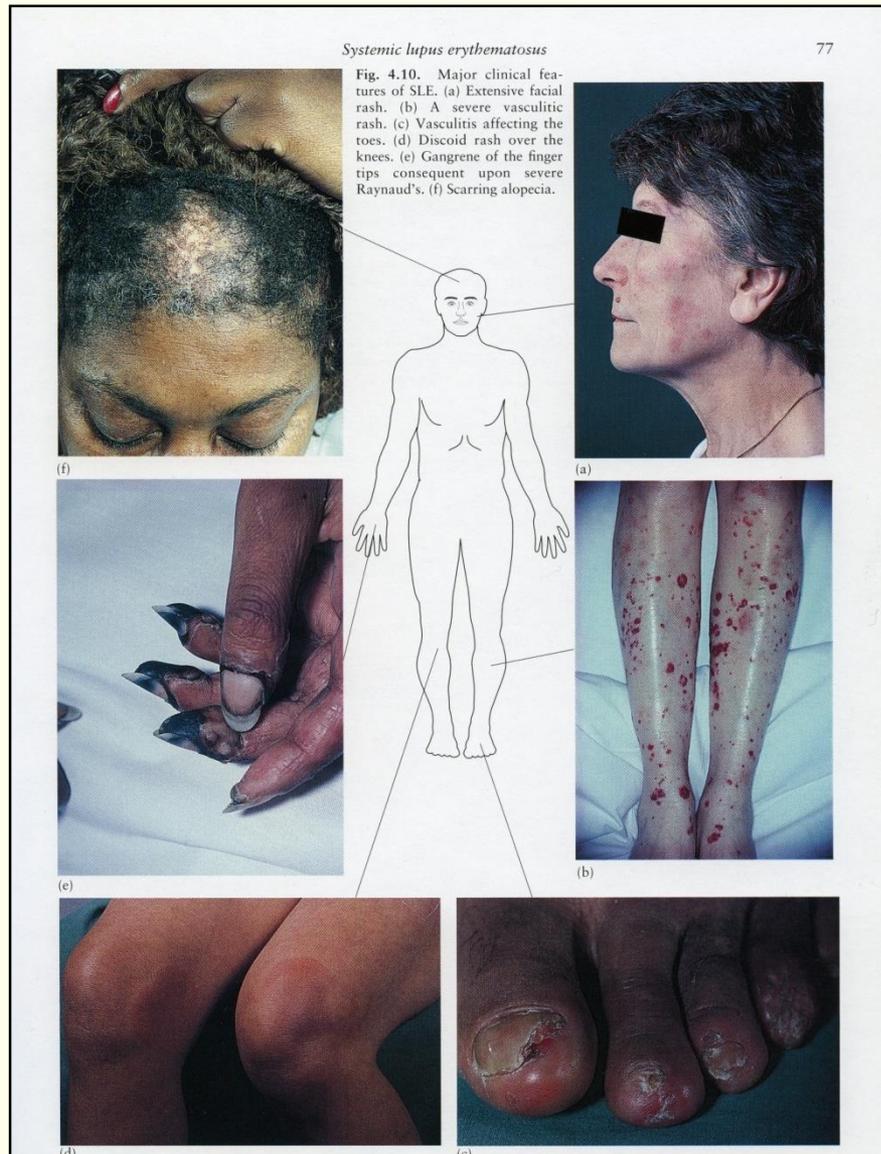
- **Lupus-Patienten, kurzer Steckbrief**
- **Nomenklatur (Lupus, LE, SLE)**
- **Ursachen des Lupus erythematodes**
- **Autoimmunität, Pathogenese**
- **SLE assoziierte Autoantikörper**
- **Diagnose-Kriterien, SLE – Varianten**
- **Möglichkeiten der Labordiagnostik**

Lupus-Patient: typischer Beginn . . .



J. Morrow et al., 1999

Lupus-Patient: vielfältige Klinik . . .



J. Morrow et al., 1999

Lupus erythematodes: Steckbrief

● Klinik	Heterogene Gruppe von Erkrankungen
● Charakteristik	Immunsystem greift eigenen Körper an (Autoimmunerkrankung)
● Häufigkeit	Selten, aber hoher Effekt auf Morbidität und Mortalität
● Geschlecht, Alter	Frauen, ca. 65% aller Autoimmunerkrankungen
● Risiko- und Triggerfaktoren	Vorausgehende Infektionen (meist viral), Genetik, ethnische Gruppen
● Lupus-Formen	Idiopath., diskoider, subakuter kut. LE, med.-ind. LE, APS, Überlappungs-Synd.

Lupus u.a. Autoimmunerkrankungen

Systemische Erkrankungen

Rheumatische Erkrankungen, Kollagenosen

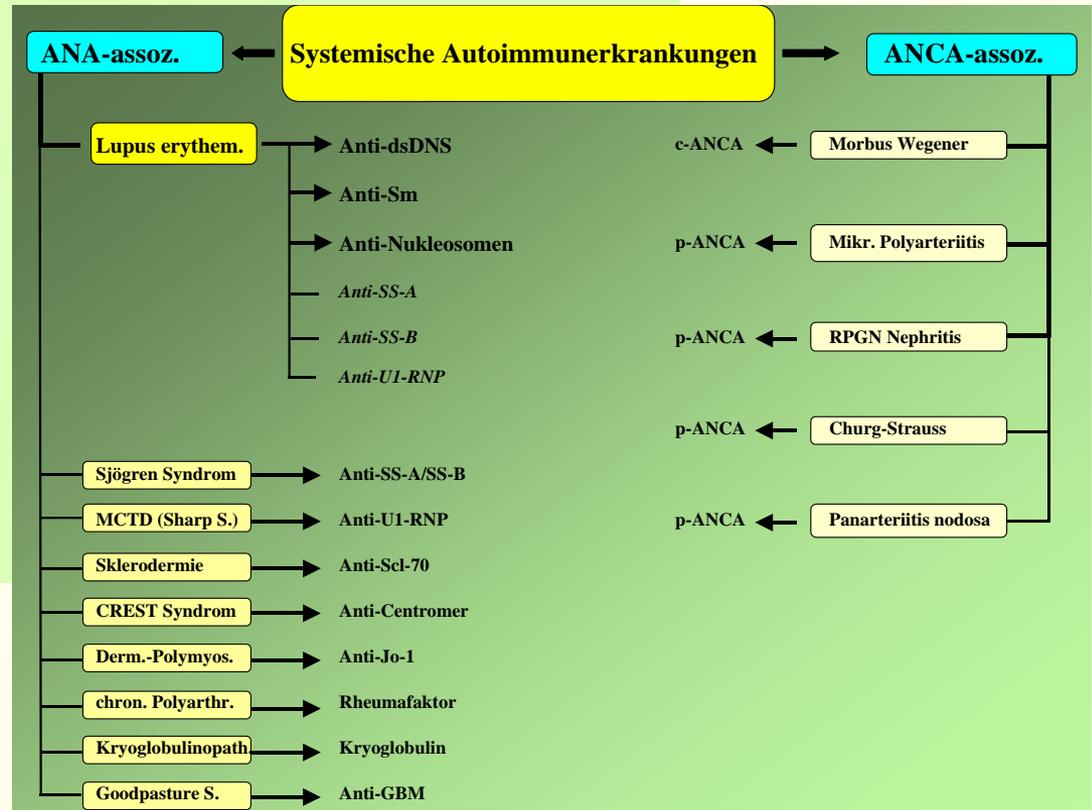
Organbezogene Erkrankungen

z.B. Basewow, Diabetes, Pemphigus



Multi-Systemerkrankungen mit multiplen Krankheitsbildern

- Lupus erythematodes
- Rheumatoide Arthritis
- Sjögren-Syndrom
- Antiphospholipid-Syndrom
- Sharp-Syndrom (MCTD)
- und andere Erkrankungen



Lupus: polygen und multifaktoriell

Genetik	<ul style="list-style-type: none">➤ MHC (HLA), Non-MHC, Ethnologie 
Immunsystem	<ul style="list-style-type: none">➤ genetische Primärdefekte➤ erworbene Sekundärdefekte
Hormone	<ul style="list-style-type: none">➤ Geschlecht (weiblich)➤ Schwangerschaft
Umwelt	<ul style="list-style-type: none">➤ Infektionen, Medikamente, Toxine➤ Strahlung, UV-Licht➤ Stressfaktoren (phys. / psych.)

Lupus: Ursachen für Autoimmunität

Stammzellen	➤ Thymus (abnorme Selektion) Primärdefekte
T-Zellen	➤ T-Supp. Subset, Treg, Veto-Zellen Primär-/Sekundärdefekte
B-Zellen	➤ chronische polyklonale Aktivierung (Zytokine, EBV-Viren)
Apoptose	➤ Dysfunktion (FAS Genprodukt und FAS-Liganden)
Komplement	➤ C1q, C2, C4 Defekte
RES	➤ C3b- und Fc-Rezeptor Defekte und Polymorphismen

Auslöser von Autoimmunität

Toleranzstörung



Bruch der Immuntoleranz

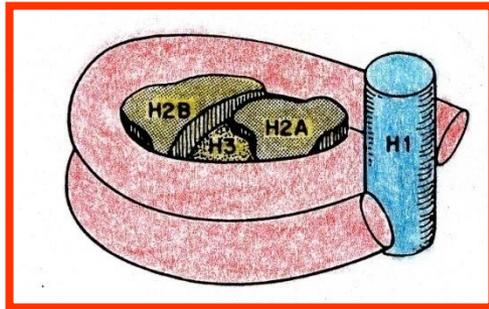


„Friendly Fire“

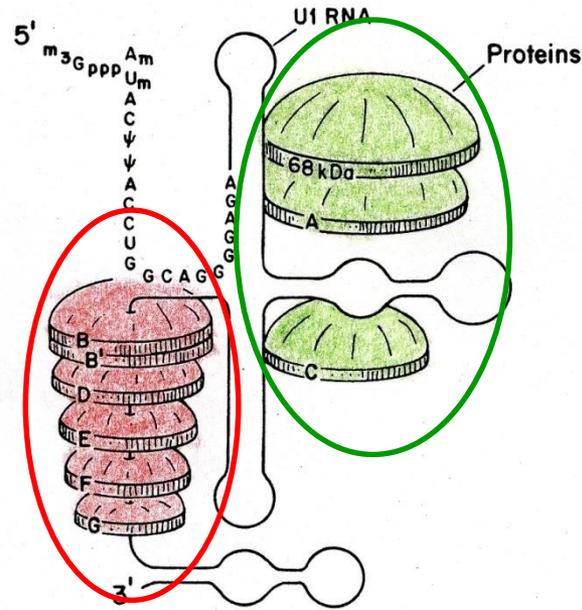
- Molekulare Mimikrie, Kreuzreakt.
- Alterierte „Selbst-Antigene“
- Anti-Idiotypie (Kreuzreaktivität) mit Selbst-Antigenen (dsDNS)
- Polykl. Stimulation natürlicher Auto-AK (Perpetuation)

Hauptantigene beim SLE

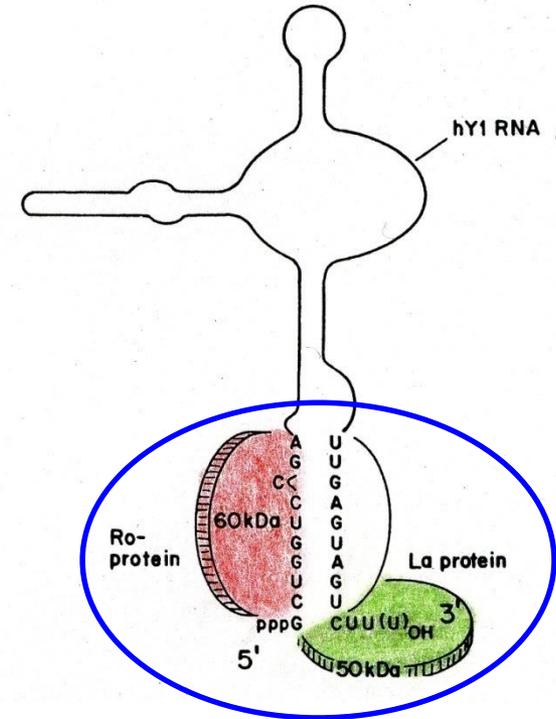
NUCLEOSOME



U1 snRNP

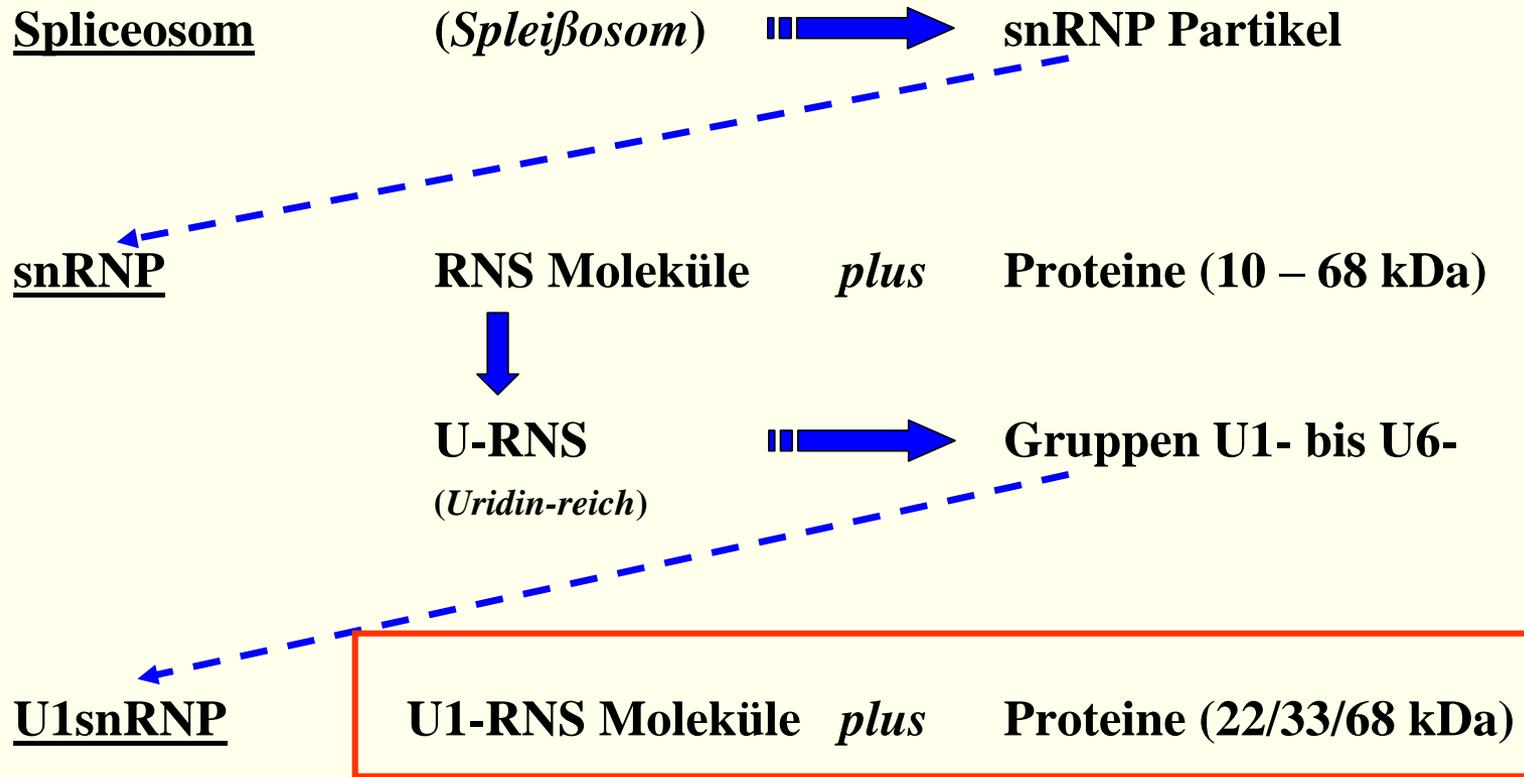


Ro scRNP



Hardin JA (1986) The lupus autoantigens and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 29, 457-460.

Spliceosome: U1snRNP Moleküle



Lupus: „sonstige“ Antikörper

Andere Antigene		Assoziierte Klinik
Zytoplasma	Rib. P-Prot.	SLE (oft mit neurolog. Komponente)
Membran	RBC WBC Thrombos Phospholipid	Hämolytische Anämie Lymphozytopenie Thrombozytopenie Thrombose, Abort
Serum u.a.	z.B. Ig Glob. Phospholipid	Raynaud-Phänomen Thrombose, Abort

Lupus: Diagnose-Kriterien

American College of Rheumatology (ACR)

Haut	1. Schmetterlingserythem: fixiert, flach oder erhaben (Wangen) 2. Photosensitivität: Hautrötung infolge Sonnenlicht 3. diskoide Veränderungen: erythematös, erhaben, keratotisch 4. Orale Ulzera: orale oder nasopharyngeale Ulzerationen
Gelenke	5. Arthritis: nichterosive Arthritis an 2 oder mehr Gelenken
Serosa	6. Serositis a) <i>Pleuritis und/oder b) Pericarditis</i>
Niere	7. Nephritis a) <i>persistierende Proteinurie > 0,5 g/24 Std. oder b) Zellzylinder im Urin oder c) Erythrozyturie</i>
ZNS	8. Anfallsleiden oder Psychosen
Hämatologie	9. peripheres Blutbild auffällig a) <i>hämolytische Anämie und/oder b) Leukopenie < 4.000/μl zwei- oder mehrmalig und/oder c) Lymphopenie < 1.500/μl zwei- oder mehrmalig und/oder d) Thrombozytopenie < 100.000/μl</i>
Serologie	10. immunologische Befunde a) <i>Anti-dsDNS Antikörper oder b) Anti-Sm Antikörper oder c) Anti-Phospholipid Antikörper, z.B. Anti-Cardiolipin IgG oder IgM, Lupus-Antikoagulans, falsch pos. VDRL-Test für mind. 6 Monate</i>
ANA-IFT	11. Antinukleäre Antikörper (ANA), hochtitrig

Diagnose: mind. 4 der 11 Kriterien erforderlich

Was ist der „ANA-IFT“ ?

ANA

Sammelbegriff für Antikörper gegen nukleäre Antigene (nicht gewebespez.)

ANA-IFT

indirekter IFT, humane Kulturzellpräp.
HEp-2 Zellen (Larynx-Karzinomzellen)

IFT-Muster

Hinweise auf Antigen-spezifität
(DNA, nRNP, Sm, SS-A/B, PM-ScI)

ANA-Titer

Schwellenwert bei 1:80 bis 1:160
Achtung: altersabhängige Prävalenz

ANA-IFT: der ANA-neg. SLE-Patient ...

Achtung: bis zu 5% Patienten, die zwar die ACR-Kriterien erfüllen, können ANA-negativ sein

- auf Substraten fehlen SS-A / Ro Antigene
- ANA liegen als Immunkomplexe vor
- Prozonenphänomen: positiv bei höherer Verdünnung
- ANA-negative Patienten erst später positiv
- ANA-negative Patienten bleiben ANA-negativ

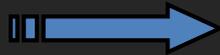
ANA-IFT: In Zukunft noch wichtig ?

- Die hohe Sensitivität von ANA ist hilfreich für den Ausschluß einer system. Erkrankung
- ANA sind kein Diagnosekriterium. Die hohe Sensitivität geht zu Lasten der Spezifität; ca. 30% der ANA pos. Tests ergeben keine klinisch relevanten Antikörper
- Ein positiver ANA Test ohne klinische Zeichen einer Kollagenose ist sinnlos; *cave falsche Konsequenzen . . .*
- ANA-IFT liefert keine gesicherten Informationen über die Spezifität von Antigen und Autoantikörper
- Ein positives ANA-Ergebnis erfordert die weitere Charakterisierung der Antigenspezifität durch zusätzliche Tests

Die unkritische Anforderung von ANA ist nicht hilfreich, HEp-2 Analyse ist aber für spezielle Anforderungen weiterhin wichtig

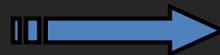
Lupus-Diagnostik: Stufendiagnostik

1. Suchtest



ANA-IFT
Titer und IFT-Muster

2. Bestätigung



dsDNS Antikörper
z.B. ELISA, RIA, CLIFT

Wichtig: Testauswahl erfordert Erfahrung

Anti-dsDNS Studie: ELISA

- Keine „Standardisierung“ zwischen den Testkits trotz Verwendung des WHO Standards (Wo 80)
- Kein Zusammenhang zwischen Meßergebnis und „Biologie“
- ELISAs nicht adaptierbar für die Beurteilung von Krankheitsverläufen von LE Patienten
- Gründe: äußere Faktoren ?
- Gründe: intrinsische Faktoren ?

Die Performance des Farr Tests wird vom ELISA nicht erreicht

Anti-dsDNS Studie: ELISA

❶ Material der Fest-Phase (?)

- fehlende Spezifität der Fest-Phase
- Materialprobleme (Unterschiede von Hersteller zu Hersteller und bei Chargenwechsel)
- Antikörper gegen Kunststoffmaterial

❷ Test-Design (?)

- Art der Beschichtung, Art des Waschpuffers
- Art der Standardkurve (mehrere Standards), Art der Kalibrierung (von Test zu Test)
- Herkunft der Antigene und Sandwich-Antikörper

❸ Mögliche Interferenzen (?)

- Antikörper gegen Phospholipide
- Rheumafaktoren, Kryoglobuline
- onkofetale Proteine (AFP, CEA etc.)

Praxis-Tipp: Stufendiagnostik bei LE Verdacht

1. ANA-Suchtest
- ANA-IFT: Titer >1:320 und Muster homogen (cave ! nicht spezifisch für LE)



Suche nach Anti-dsDNA Antikörpern

2. Anti-dsDNA
- ELISA: hohe Sensitivität (Testauswahl !)
 - CLIFT: hohe Spezifität (viel Erfahrung . . .)



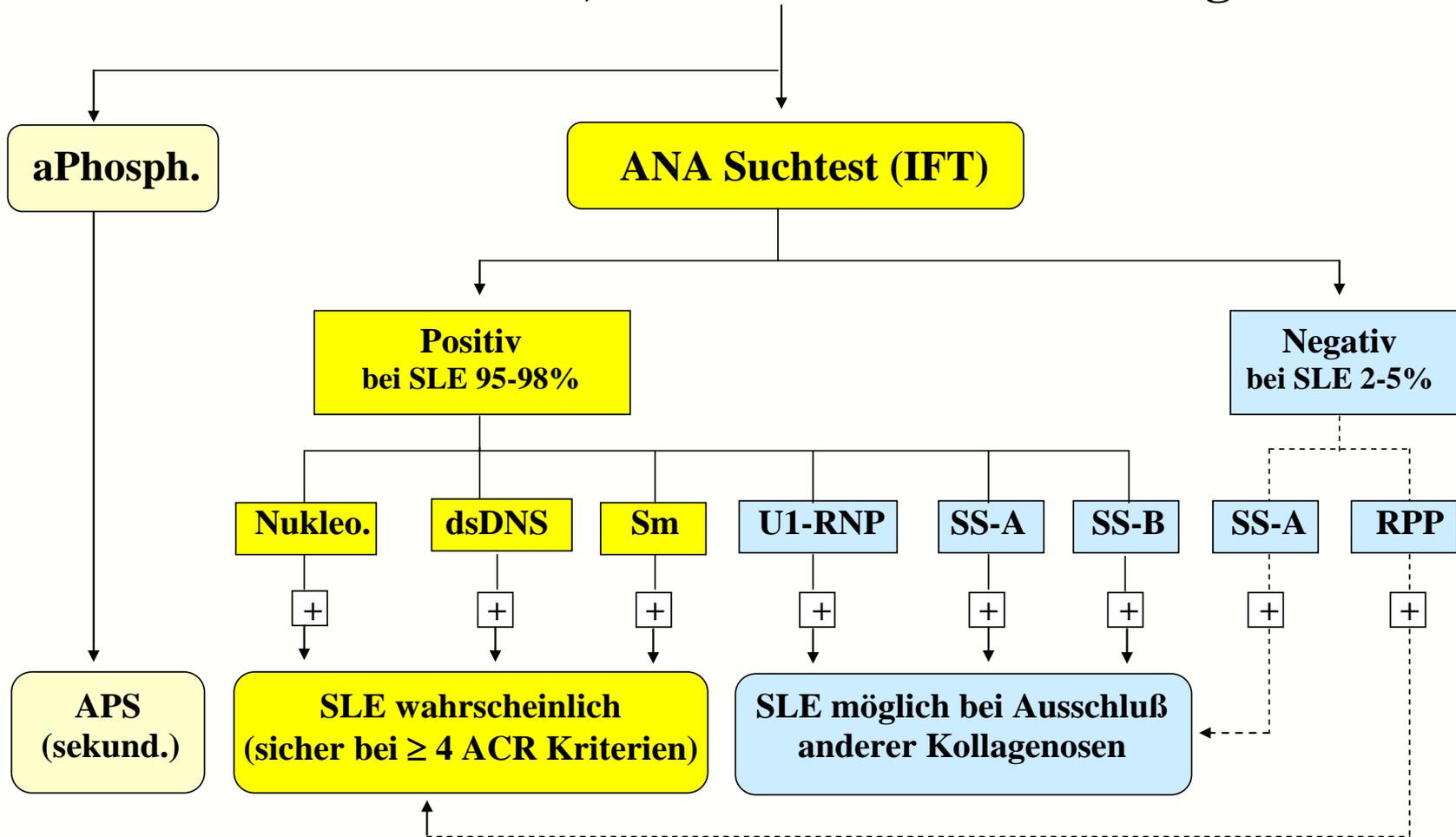
Positiv: *Bestätigung durch Farr Test*

Negativ: *Dialog mit der Klinik*

3. Sonstiges
- Andere Autoantikörper: Nukleosome, Sm . . .
 - Komplement: CH-50, Komplementfaktoren
 - Verlaufskontrolle bei LE: Farr Test

Serologische Diagnostik

Verdacht auf SLE, Ausschluss anderer Kollagenosen



Grenzen der Diagnostik

- **Patient:** meist mehrere Autoantikörper gleichzeitig

- **Autoantikörper:** heterogene Populationen

- **Methoden:** Sensitivität und Spezifität der Testsysteme oft unklar, schwierige Standardisierung

- **Klinische Relevanz:** Beurteilung von Messergebnissen

Literatur

- Conrad K et al. (Hrsg.) *Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen. Ein diagnostischer Leitfaden*. Pabst Science Publishers, 2001
- Hochberg MC, Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40, 1725, 1997
- Kavanaugh A et al., Guidelines for clinical use of antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *Arch Pathol Lab med* 124, 71-81, 2000
- Morrow J et al. (eds.) *Autoimmune rheumatic disease*, Oxford Univ. Press, 1999
- Peter H (Hrsg.) *Klinische Immunologie*, Urban & Schwarzenberg, 1991
- Rose NR, Mackay IR (eds.) *The autoimmune disease*, 4th edition, Elsevier Academic Press, 2006
- Tan EM, Kunkel HG, Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J. Immunol* 96, 464-471, 1966
- Tan EM et al., The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25, 1271-1277, 1982
- Tan EM, Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol* 44, 93-151, 1989
- Tan EM et al., Range of antinuclear antibodies in „healthy“ individuals. *Arthritis Rheum* 40, 1601-1611, 1997
- Venrooij van WJ, Maini RN (eds.) *Manual of biological markers of disease*, Kluwer Academic Publishers, 1994