



Medizinische Universität Graz

# WAS SAGT MIT WELCHER LABORWERT? DAS WICHTIGSTE ZUM RHEUMALABOR

Martin H Stradner, MD  
Associate Professor  
Div. of Rheumatology and Immunology  
Dep. of Internal Medicine



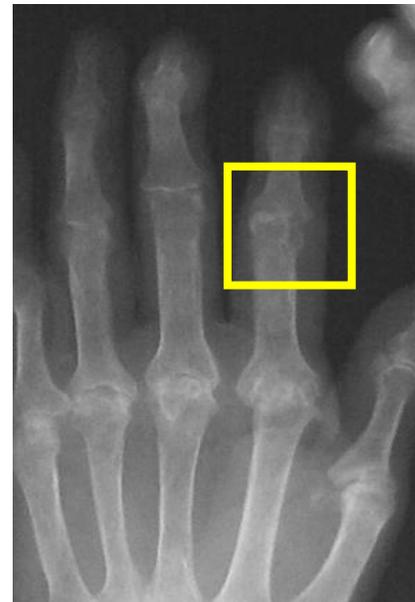
# Inhalt

- ▶ Blutsenkung und CRP
- ▶ Rheumafaktor und aCCP-AK
- ▶ HLA-B27
- ▶ ASL
- ▶ ANA, ENA dsDNA-AK
- ▶ Anti-Phospholipid-AK



# Die Rheumatoide Arthritis

- ▶ Chronische, systemische Autoimmunerkrankung
- ▶ Arthritis und erosive Gelenkszerstörung



# ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die Rheumatoide Arthritis

Mindestens ein geschwollenes Gelenk!

Wer sollte getestet werden?

- Patienten, 1) die mindestens ein Gelenk mit einer klin. Synovitis (Schwellung) aufweisen
- 2) deren Synovitis mit keiner anderen Erkrankung erklärt werden kann (Ausschlussdiagnose)



## Klassifikationskriterien für eine RA

Addieren Sie die Bewertungspunkte der Kategorien A–D; eine Bewertung von  $\geq 6/10$  Punkten bedeutet, dass der Patient eine RA hat.

### A. Gelenkbeteiligung

1 großes Gelenk	0
2–10 große Gelenke	1
1–3 kleine Gelenke (mit und ohne Beteiligung der großen Gelenke)	2
4–10 kleine Gelenke (mit und ohne Beteiligung der großen Gelenke)	3
> 10 Gelenke (mit mindestens einem kleinen Gelenk)	5

### B. Serologie\*

negativer RF <i>und</i> negative ACPA	0
niedrig positiver RF <i>oder</i> niedrig positive ACPA	2
hoch positiver RF <i>oder</i> hoch positive ACPA	3

### C. Akute-Phase-Proteine\*

normales CRP <i>und</i> normale ESR	0
abnormales CRP <i>oder</i> abnormale ESR	1

### D. Dauer der Symptome

< 6 Wochen	0
$\geq 6$ Wochen	1

Rheumafaktor und aCCP (=ACPA)

CRP und Blutsenkungsgeschwindigkeit

- ACPA = Antikörper gegen citrullinierte Proteine
- CRP = C-reaktives Protein
- ESR = Erythrozytensedimentationsrate (Blutsenkungsgeschwindigkeit, BSG)

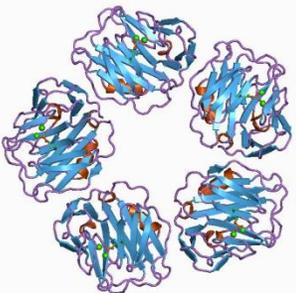
\* mindestens ein Testergebnis ist für eine Klassifikation notwendig

# Entzündungszeichen

- ▶ **Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG):**
  - ▶ Meist erhöht, jedoch unspezifisch
  - ▶ Höhe korreliert mit der Schwere der Erkrankung

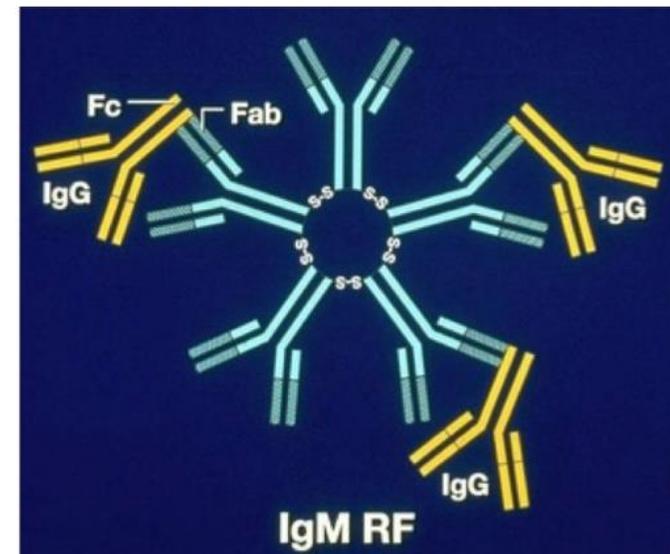


- ▶ **C-reaktives Protein (CRP):**
  - ▶ Häufig erhöht, unspezifischer Entzündungsmarker
  - ▶ Höhe korreliert mit der Schwere der Erkrankung



# Rheumafaktor

- ▶ Erstmals 1922 von Kurt Mayer erwähnt.
- ▶ 1940 von Erik Waaler und 1948 von HM Rose wiederentdeckt. (Waaler-Rose Test)
- ▶ Autoantikörper gegen den Fc Teil von IgG
- ▶ IgM und IgA (IgG unspezifisch)
- ▶ Unterteilung der Rheumatoiden Arthritis in „seropositiv“ und „seronegativ“



# Rheumafaktor Diagnose

- ▶ Sensitivität von 50%-90% für die Rheumatoide Arthritis
- ▶ Spezifität von 65%-73% für die Rheumatoide Arthritis
- ▶ Hohe Werte zeigen bessere Sensitivität und Spezifität.
- ▶ Niedrige Vortestwahrscheinlichkeit verschlechtert die Ergebnisse
- ▶ Seropositive Rheumatoide Arthritis verläuft schwerer und komplikationsreicher.



# Rheumafaktor Diagnose

- ▶ Die Frequenz Gesunder mit erhöhtem RF steigt mit dem Alter!
- ▶ 5% aller unter 50-jährigen sind RF positiv
- ▶ Bis zu 25% aller 70-jährigen sind RF positiv
- ▶ RF-Erhöhung auch bei:

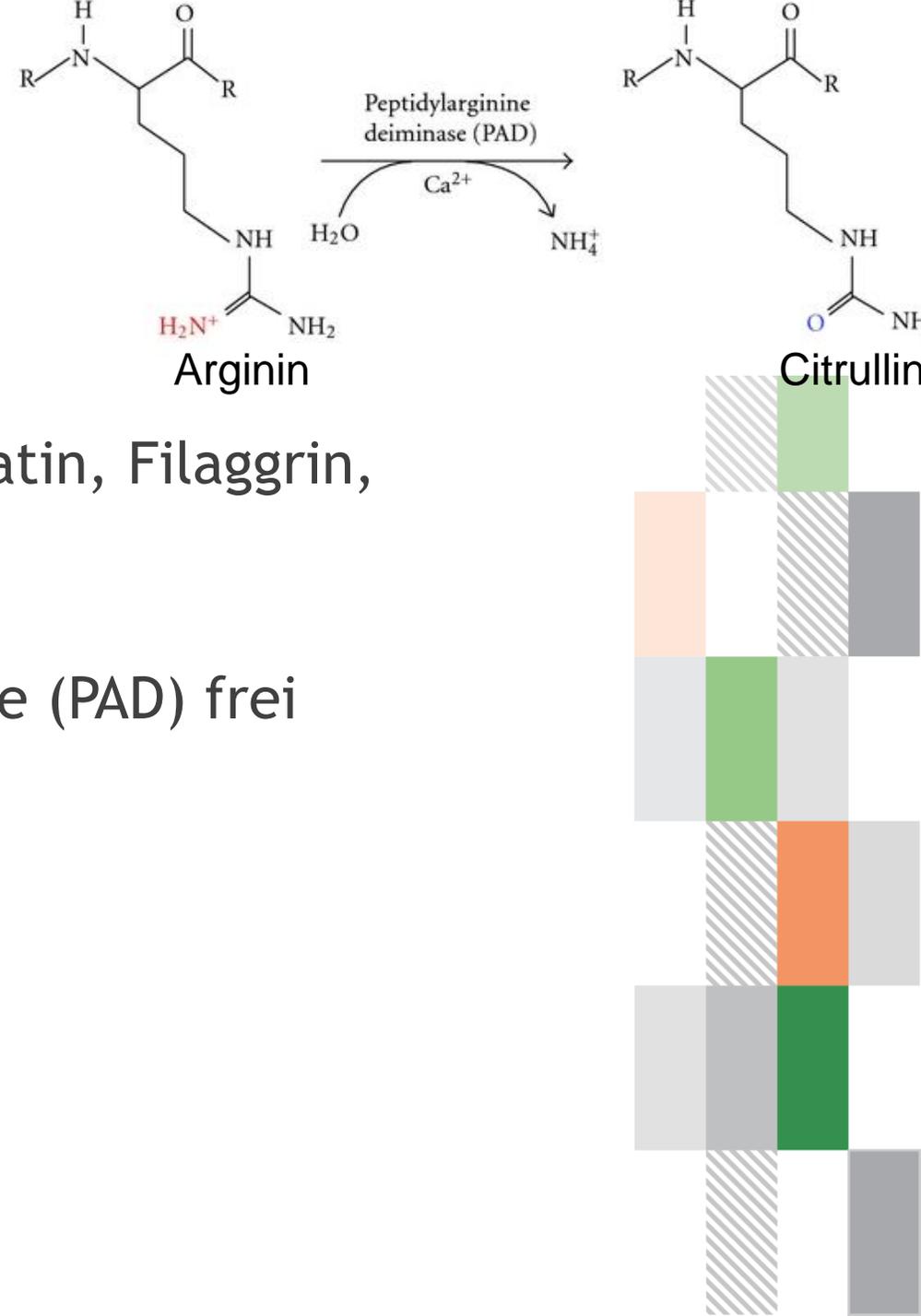
- ▶ Sjögren Syndrom 75-95%
- ▶ Kryoglobulinämie 40-100%
- ▶ SLE 15-35%
- ▶ Myositis 5-10%

<b>Infection</b>	
Bacterial endocarditis*	25 to 50
Hepatitis B or hepatitis C*	20 to 75
Tuberculosis	8
Syphilis*	Up to 13
Parasitic diseases	20 to 90
Leprosy*	5 to 58
Other viral infection*	15 to 65
<b>Pulmonary disease</b>	
Sarcoidosis*	3 to 33
Interstitial pulmonary fibrosis	10 to 50
Silicosis	30 to 50
Asbestosis	30
<b>Miscellaneous diseases</b>	
Primary biliary cirrhosis*	45 to 70
Malignancy*	5 to 25
After multiple immunizations	10 to 15

Aus 2015 UpToDate®



# Anti-zyklisch citrullinierte Peptid AK (aCCP, ACPA)



- ▶ Autoantikörper gegen citrullinierte Proteine (Keratin, Filaggrin, Fibrinogen, Fibronektin, Vimentin)
- ▶ Gewebsuntergang setzt Peptidylarginin Deaminase (PAD) frei
- ▶ PAD citrulliniert Arginine in Eiweißen

# Rheumatoide Arthritis

- ▶ Auch Bakterien haben PAD und citrullinieren (z.B.: *P. gingivalis*).
- ▶ Rauchen fördert die Citrullinierung in den Atemwegen.
- ▶ Citrullinierte Eiweiße können (-Genetik!) als Körperfremd angesehen werden.
- ▶ Produktion von Autoantikörpern



# aCCP-Antikörper

- ▶ Sensitivität von 50% - 75% für die Rheumatoide Arthritis
- ▶ Spezifität von >95% für die Rheumatoide Arthritis
- ▶ Sind mit einem schweren Krankheitsverlauf assoziiert.
- ▶ Auch positiv bei
  - ▶ Sjögren Syndrom 10%
  - ▶ SLE bis zu 17%
  - ▶ Tuberkulose 7-39%
  - ▶ Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD) 5%



# Vortestwahrscheinlichkeit bei RA

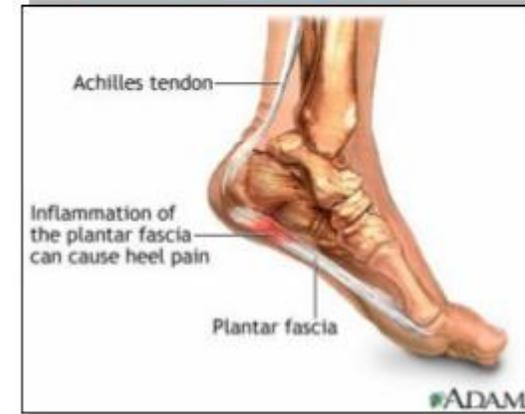
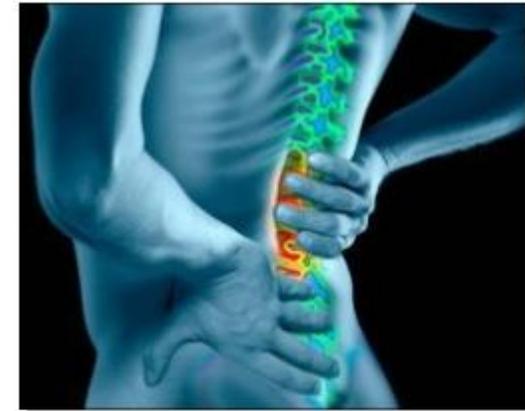
- ▶ Klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Erkrankung, für die ein Test durchgeführt wird.
- ▶ Vermindert die Rate falsch-positiver Ergebnisse

Vortest- wahrscheinlichkeit einer RA	Nachtstestwahrscheinlichkeit (%) einer RA			
	RF +	RF -	ACPA +	ACPA -
1%	4	0	13	0
50%	79	24	94	21
90%	97	74	99	70



# „Seronegative“ Spondyloarthritiden

- ▶ Spondylitis ankylosans (Mb. Bechterew)
- ▶ Axiale Spondyloarthritis
- ▶ Reaktive Arthritis
- ▶ Arthritis (Arthropathia) psoriatica
- ▶ Undifferenzierte Spondylarthropathie
- ▶ Enteropathische Arthritis
- ▶ **HLA-B27, BSG, CRP**



# Diagnose Axiale SpA

Radiologisch nachweisbare Sakroiliitis* + ≥ 1 klinisches SpA Symptom**	oder	HLA-B27 + ≥ 2 klinisches SpA Symptome**
*Sakroiliitis	**SpA-Symptome	
Aktive (akute) Entzündung im MRT, die für eine Sakroiliitis im Rahmen einer SpA sehr verdächtig ist  <i>oder</i>  Definitive Sakroiliitis entsprechend den modifizierten New-York-Kriterien im Nativröntgen	Entzündlicher Rückenschmerz Arthritis Enthesitis (Ferse) Uveitis Daktylitis Psoriasis Chronisch-entzündliche Darmerkrankung Gutes Ansprechen auf NSAR Familienanamnese einer SpA HLA-B27 Erhöhtes CRP	



# Spondyloarthritiden

## HLA-B27

Erkrankung	Häufigkeit %
Ankylosierende Spondylitis	90-98
Reaktive Arthritis	40-80
Enteropathische Arthritis (mit axialem Befall)	35-70
Psoriasis Arthritis (mit axialem Befall)	40-50
Undifferenzierte Spondyloarthritis	70
Uveitis anterior	50
Rheumatoide Arthritis	5-10
Gesunde	5



# Anti-streptolysin Antikörper (ASL, ASLO)

- ▶ Kein sinnvoller Routineparameter!
- ▶ Antikörper gegen Antigene von *Streptococcus pyogenes* (zusammen mit anti-DNAseB, ADB)
- ▶ Erreger der eitrigen Tonsillitis/Pharyngitis, Scharlach, Erysipel
- ▶ 20% der Bevölkerung sind asymptomatische Träger
- ▶ Nur sehr hohe Titer mit dynamischem Verlauf haben Aussagekraft!
- ▶ Kultur und Schnelltest sind spezifischer!



# Rheumatisches Fieber

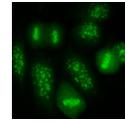
- ▶ 10-20 Tage nach einem übergangenen Streptokokken Infekt.
- ▶ Heute sehr selten.
- ▶ Überwiegend Kinder
- ▶ **Fieber, wandernde Gelenksentzündungen, Pankarditis, Neurologische Symptome, Hautveränderungen.**
- ▶ Erhöhte Entzündungsparameter, hoher dynamischer ASL Titer Verlauf.
- ▶ Therapie: Penicillin, Tonsillektomie



# Labor zur Differentialdiagnose bei Arthritis

Differentialdiagnose	Untersuchung
Haemochromatose	Eisenstatus, (Genetik)
Hepatitis B,C	Serologie
Parvovirus B19, EBV, HIV	Serologie
Kollagenosen	ANA, ENA
Vaskulitiden	ANCA
Thyreopathie	TSH, T3, T4
Multiples Myelom	Leichtketten, Elektrophorese

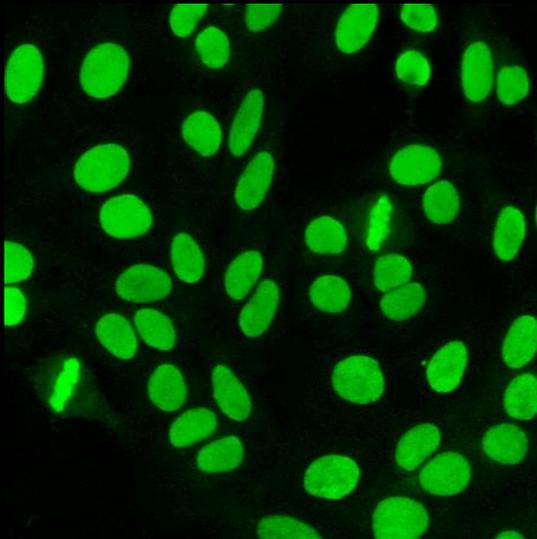




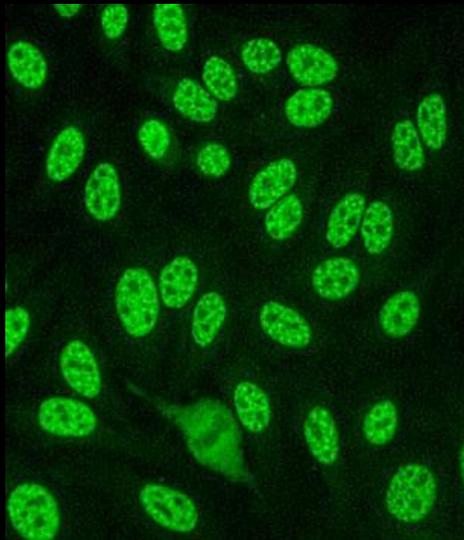
# Anti-nucleäre Antikörper (ANA)

- ▶ **Suchtest** mittels indirekter Immunfluoreszenz
- ▶ Auto-AK im Patientenserum binden an Hep-2 Zellen
- ▶ Identifikation der Fluoreszenzmuster im Mikroskop
- ▶ **Vorteil:** auch nicht bekannte Auto-AK werden erfasst
- ▶ **Nachteil:** subjektiv, arbeitsintensiv





Homogenes  
Muster



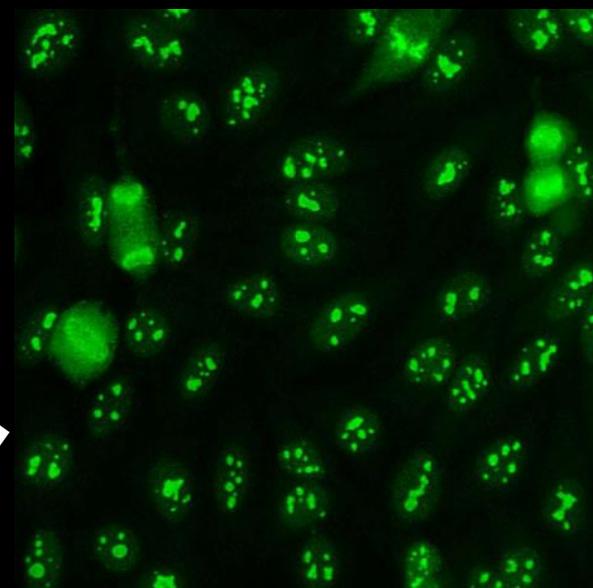
Gesprenkeltes  
Muster

ber:

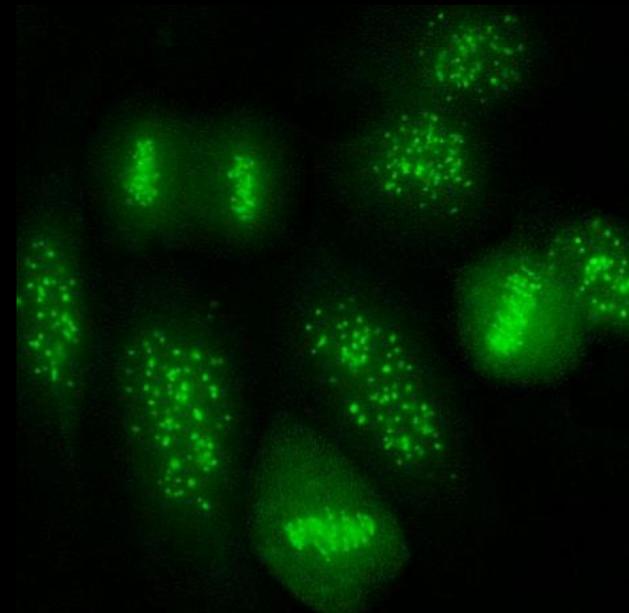
Systemischer  
Lupus erythematodes

Systemische  
Sklerose

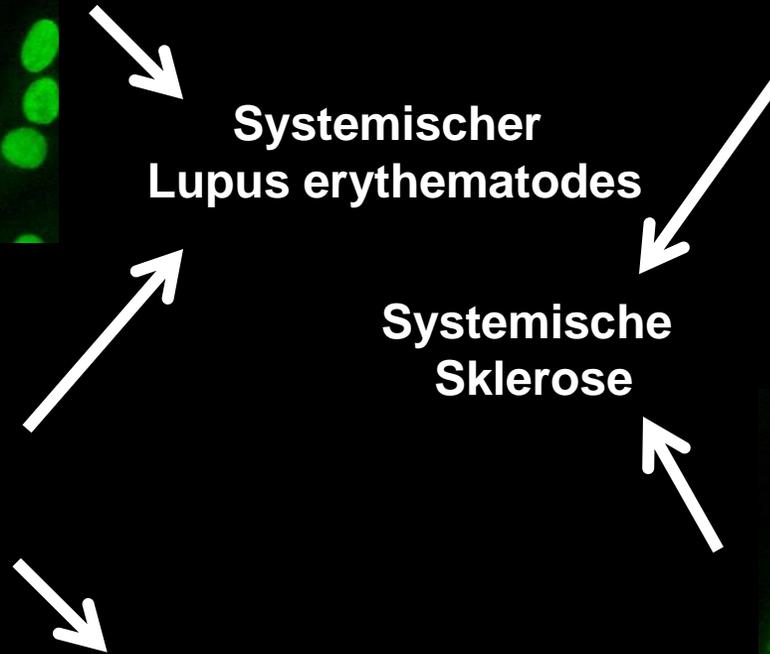
Sjögren Syndrom



Nukleoläres  
Muster

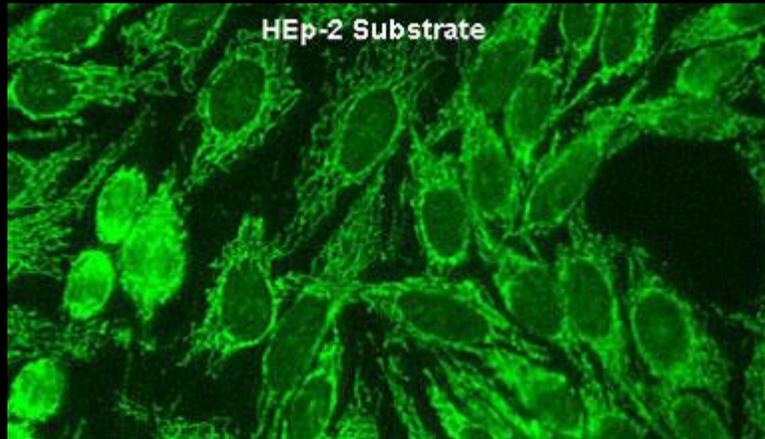


Zentromere



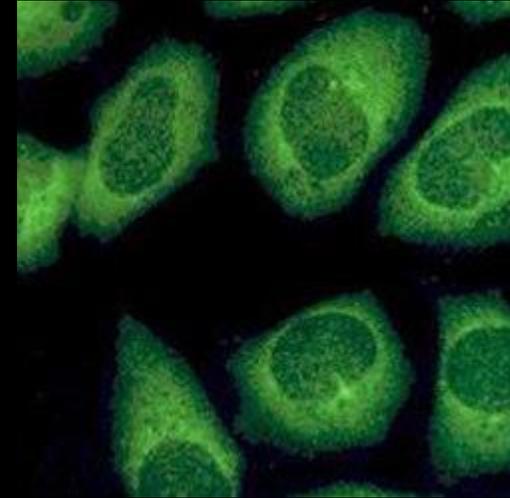
# Auto-Antikörper: zytoplasmatisch

Primär biliäre Cholangitis



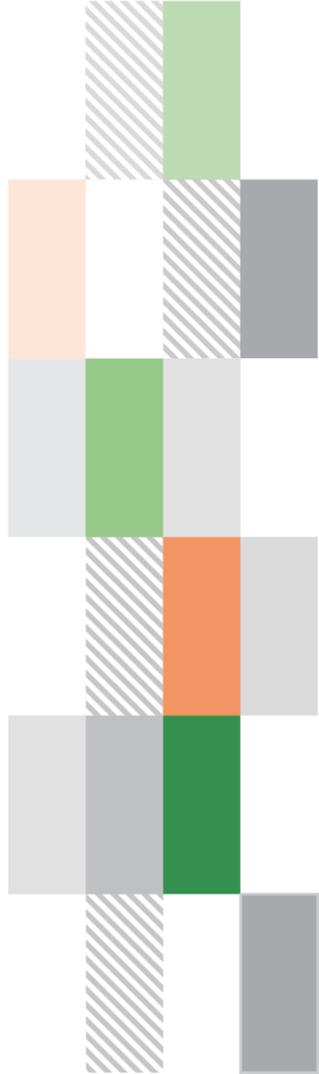
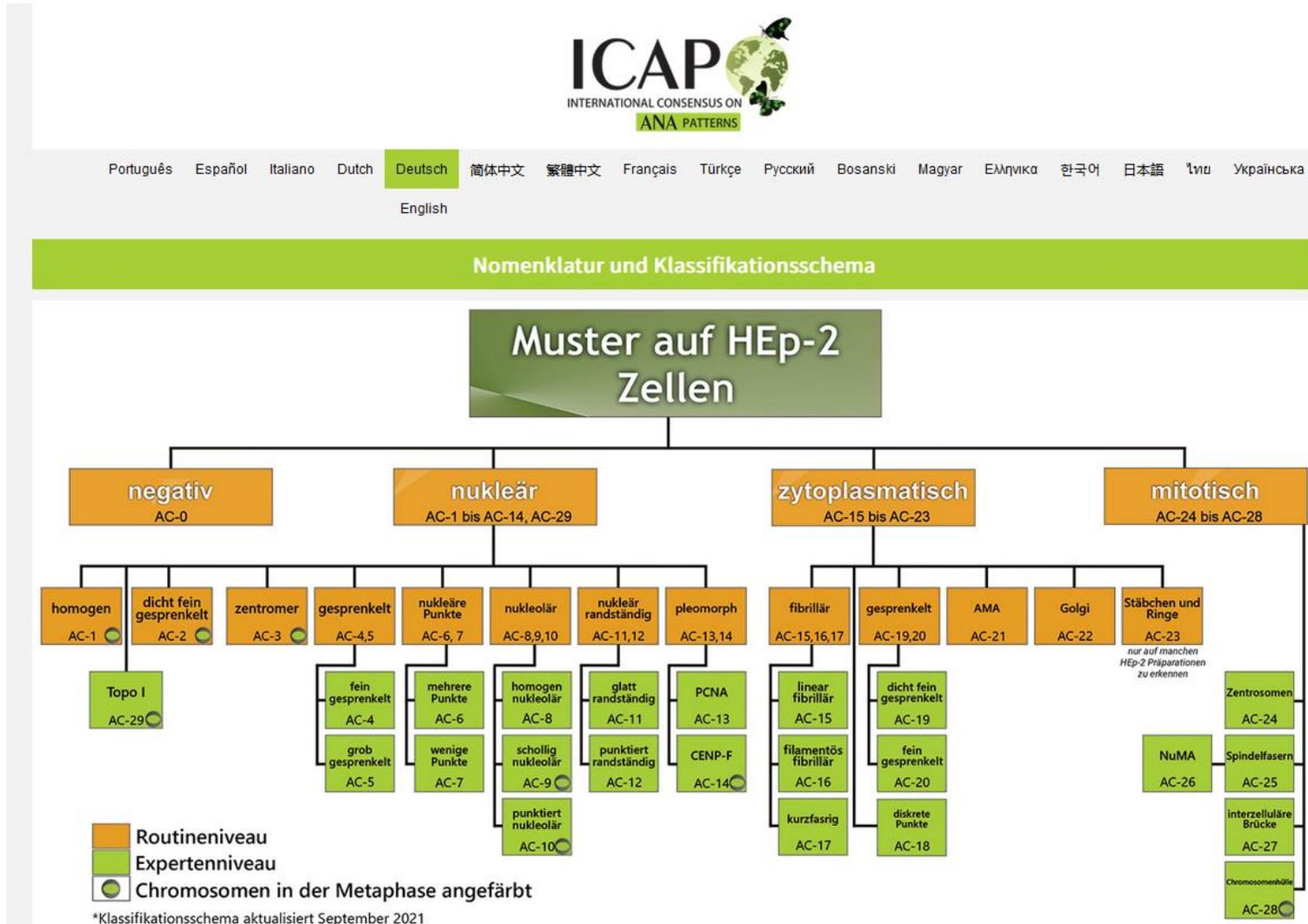
Mitochondrien

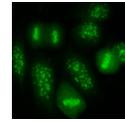
Autoimmun  
Myositis



tRNA  
Synthetase  
(Jo-1)

# ANA im Internet: <https://www.anapatterns.org>





# Anti-nucleäre Antikörper (ANA)

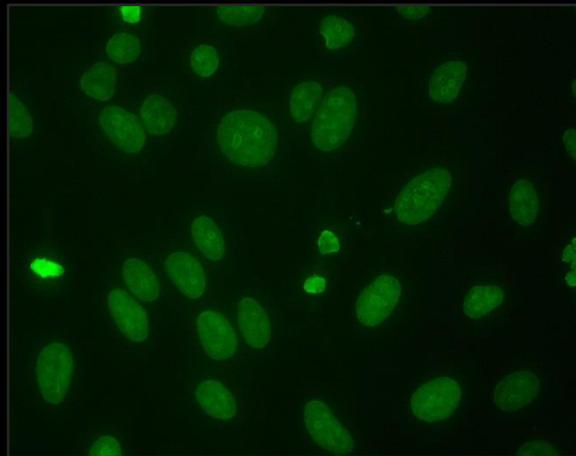
- ▶ Quantifizierung der Antikörpermenge durch Verdünnung:

- ▶ 1:80, 1:160, 1:320, 1:640, 1:1280, 1:2560

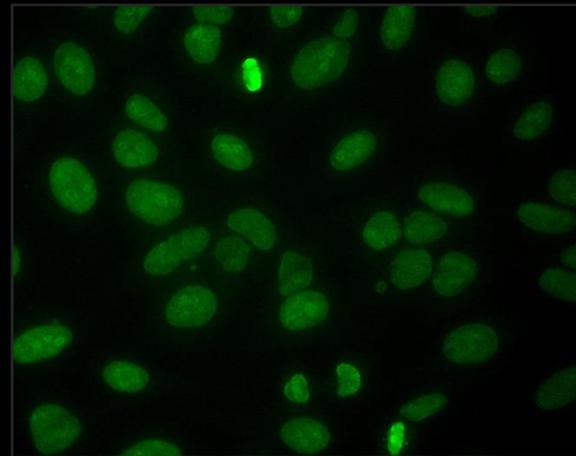
- ▶ Ab 1:320 pathologisch
- ▶ Subjektiv!-daher Veränderung im Verlauf um eine Titerstufe nicht relevant



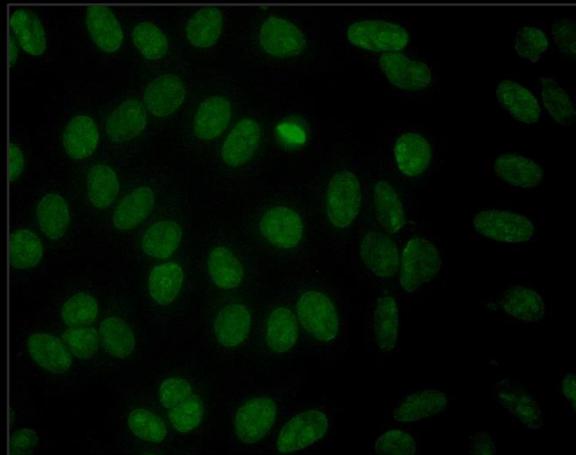
1:80



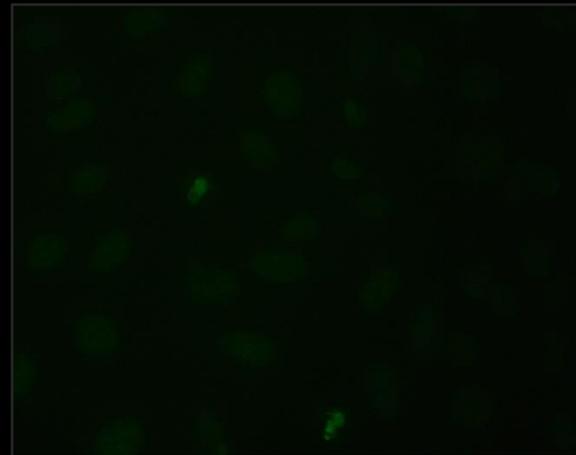
1:160



1:320



1:640



# Bedeutung der ANA

- ▶ 95-100% Sensitivität für SLE
- ▶ 85-98% SSc, 50-95% pSS, 40-78% Myositis
- ▶ 20-40% RA
- ▶ 5-30% Sarkoidose
- ▶ 25-33% AI Hepatitis
- ▶ ~50% Hashimoto Thyroiditis
- ▶ 5-30% Gesunde >60.LJ

**Keine Verlaufskontrolle nach Diagnose nötig!**

mod. nach Renz H, 2014



# AK gegen Extrahierbare nucleäre Antigene (ENA)

- ▶ Detektion bekannter Auto-AK mit standardisierten Tests.
- ▶ Automatisch ENA-Screen bei Anforderung ANA
- ▶ Bei pos. ENA-Screen: Test auf die 10 wichtigsten ENA-AK
- ▶ **Vorteil:** Objektiv, quantifizierbar, schnell
- ▶ **Nachteil:** beschränkte AK-Auswahl, teuer



# AK gegen Extrahierbare nucleäre Antigene (ENA)

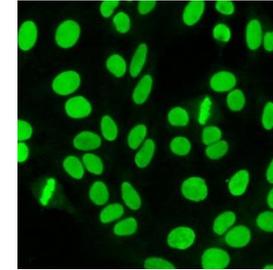
Verdachtsdiagnose	Sm	Ro	La	U1RNP	RNP70	CENP-B	Jo1	Sci70	ergänzend
SLE	●	●	●	●	●				dsDNA
Sjögren S.		●	●						RF
Sklerodermie				●	●	●		●	Fibrillarin RNA-Pol III
MCTD				●	●				
Myositis		●					●		Myositis-blot

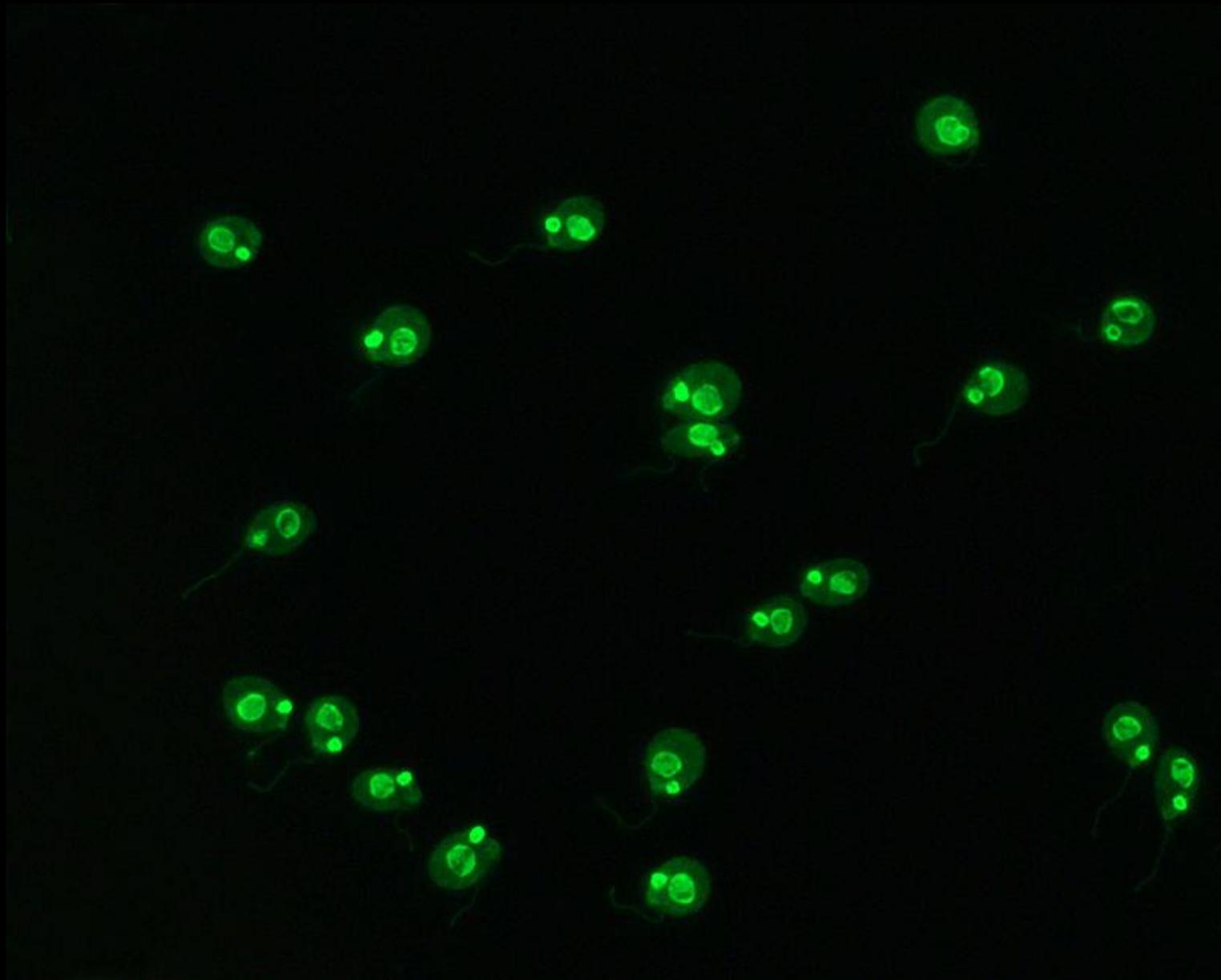
- typischer Antikörper
- Begleitantikörper



# Anti-dsDNA Antikörper

- ▶ Typisch für SLE
- ▶ Homogenes ANA-Muster
- ▶ Screeningtest mittels Anti-dsDNA ELISA
  - ▶ Sensitiv, quantifizierbar, wenig spezifisch für SLE
- ▶ Bestätigungstest mittels IIF auf *Crithidia luciliae*
  - ▶ Sehr spezifisch für SLE





# Anti-Phospholipidsyndrom

Klinische Zeichen	+	Laborzeichen
Venöse Thrombose (insbes. <u>ohne</u> Risikoprofil)		Lupus Antikoagulans
Arterielle Thrombose (insbes. <u>ohne</u> Risikoprofil)		Anti-Cardiolipin (IgG>40U/ml)
Livedo racemosa		Anti-β <sub>2</sub> Glycoprotein (IgG>40U/ml)
aPL Nephropathie		
pulmonale Hämorrhagie		Laborzeichen müssen nach 12 Wochen nochmals bestätigt werden
Myocardbeteiligung (Verschluss myocardialer Gefäße)		
Nebenniereneinblutung		
Herzklappenverdickung/Vegetationen		
Thrombozytopenie		
Multiple frühe Aborte		
Präeklampsie		



# Anti-Phospholipid AK

- ▶ Lupus Antikoagulans (LA, Lupus Inhibitor):
  - ▶ Funktioneller Test
  - ▶ Verlängerung der aPTT (Laborartefakt)
  - ▶ Serumtauschversuch
- ▶ Anti-Cardiolipin und Anti- $\beta$ 2Glycoprotein AK
  - ▶ Bei pos. Screeningtest, Bestimmung von IgM und IgG

**Diagnose „Anti-Phospholipid-AK Syndrom“ bei klinischem Kriterium und 2x pos. Labortest (min. Abstand 12 Wochen!)**





Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

[martin.stradner@medunigraz.at](mailto:martin.stradner@medunigraz.at)