



Dr. med. Bernhard Schlüter

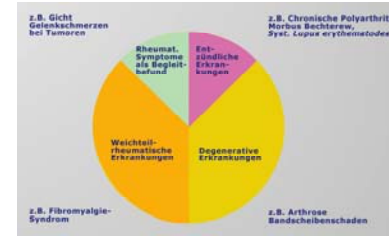
Centrum für Laboratoriumsmedizin  
– Zentrallaboratorium –  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Strasse 33  
D-48149 Münster  
Tel.: 0251 83-47221  
Fax: 0251 83-47225  
Labor: info@uni-muenster.de  
schlueter@uni-muenster.de

**Rheuma ist...**

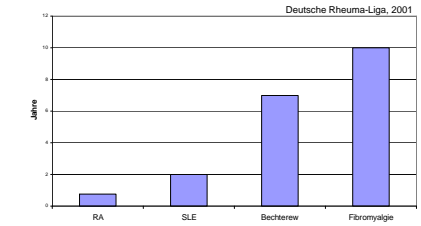
- ... eine Symptomdiagnose
- Schmerz im Bewegungsapparat + Funktionsbeeinträchtigung + organbezogene Symptome
- ... eine häufige Ursache für Arztbesuche
- ... ein wesentlicher Kostenfaktor im Gesundheitswesen

Gezielte Therapie erfordert exakte Diagnose!

**Rheumatologische Systematik**



**Diagnostische Latenz**



**Aufgaben der Labordiagnostik**

- Unterstützung des behandelnden Arztes in der
  - Früh- und Differenzialdiagnostik
  - Unterscheidung entzündliches / nicht-entzündliches Rheuma
  - Beurteilung der Entzündungsaktivität
  - Überwachung des Therapieerfolgs
  - Prognosebeurteilung

**Systemische Rheumaerkrankungen**

- Für die Labordiagnostik wichtige Aspekte:
- Entzündungsprozesse
  - Immunpathologische Mechanismen
  - Autoimmunität
  - Genetische Prädisposition

**Übersicht diagnostischer Laborparameter**

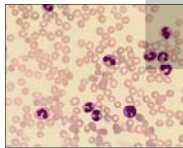
- Entzündungsmarker**  
BSG, Blutbild, Serumproteinelektrophorese, CRP
- Autoantikörper**  
RF, anti-CCP, ANA, Antiphospholipid-AK, ANCA
- Komplement**  
C3 und C4
- Synovia-Analyse**  
Leukozyten, Kristalle
- Genetische Marker**  
HLA-B27
- Mikrobiologie**  
(in-)direkter Keimnachweis

**Erhöhte Blutsenkung**

- Unspezifischer Suchtest
- Auslöser: Infektion/Autoimmunität/Tumor/Nekrose
- Variable Sensitivität (keine Ausschlussdiagnostik !)
- Diagnostisches Kriterium bei Polymyalgia rheumatica
- Trägheit
  - Höheres Alter, Schwangerschaft, Anämie/Makrozytose, Fibrinogen/γ-Globuline erhöht
  - Extreme Leukozytose, Polyglobulie, Mikrozytose/Sphärozytose, Fibrinogen/γ-Globuline niedrig

**Blutbildveränderungen**

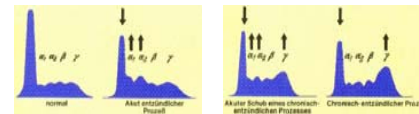
- Leukozytose
- reaktive Linksverschiebung
- Thrombozytose
- Anämie



Leukopenie mit und ohne Thrombopenie möglich (SLE, Sjögren- und Felty-Syndrom, UAW I)

**Proteinelektrophorese**

- DD akute vs. chronische Entzündung
- Erkennung einer Hypergammaglobulinämie
- ggf. Hinweise auf Krankheitsursache



**C-Reaktives Protein**

- Diagnostisch wichtigstes Akutphaseprotein
- Kurze Serum-Halbwertszeit (20 h)
- Gute Zeitauflösung entzündlicher Prozesse
- Klinische Unspezifität
- Variable Sensitivität

CRP bei RA in Frühphase überwiegend negativ!

CRP-Anstieg kann bei Kollagenosen fehlen: hohe CRP-Werte sprechen hier für Infektion!

**Steckbrief: Rheumatoide Arthritis**

- Entzündliche systemische Bindegewebserkrankung
- Volkskrankheit (Prävalenz ca. 1 %)
- Erosive Arthritis im Vordergrund
- Extraartikuläre Manifestationen
- Meist chronisch-progredienter Verlauf
- Geschlechtsverhältnis F:M = 3:1
- Beginn häufig im mittleren Lebensalter
- Ursache unbekannt, familiäre Häufung

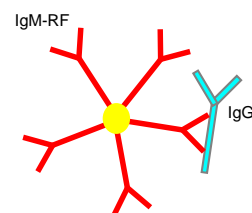
**RA: Klassifikationskriterien (ACR 1987)**

- Morgensteifigkeit
- Symmetrische Arthritis
- Hand- und Fingergelenke
- > 3 Gelenkregionen
- Rheumaknoten
- Gelenknahe Osteoporose/ Erosionen
- Rheuma-Faktor positiv



Für Frühdiagnostik nur bedingt tauglich !

**Rheuma-Faktor**



Latextest

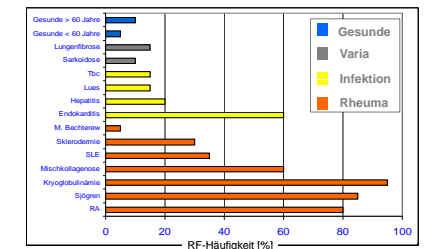


**RF: klinische Relevanz**

- Diagnostischer Marker für rheumatoide Arthritis
- Prognostische Bedeutung  
Ungünstig: frühzeitiger Nachweis bzw. hohe Titer
- Kein Marker für aktuelle Entzündungsaktivität
- Serielle Bestimmungen bei positivem Test verzichtbar

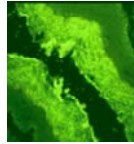
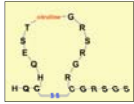
Bei juveniler RA meist negativ !

**RF: Sensitivität und Spezifität**



### Anti-CCP: ein neuer RA-Marker

- Antigen: Cyclische Citrullinierte Peptide
- Epitoperkennung auf verschiedenen enzymatisch modifizierten Proteinen (z.B. Filaggrin, Fibrin, Vimentin)



Anti-Keratin-Antikörper

- 17 -

### Anti-CCP: klinische Relevanz

- Vergleichbare Sensitivität zum RF
- Signifikant höhere Spezifität als RF
- Für Frühdiagnostik der RA geeignet
  - Bei 1/3 der RF-negativen frühen RA-Fälle positiv
- Prognostische Relevanz
  - Assoziation mit erosivem Verlauf
- Kombinierte Bestimmung mit RF vorteilhaft
  - Verbesserte positive und negative Prädiktion

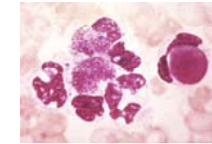
- 18 -

### Steckbrief: Systemischer Lupus Erythematoses

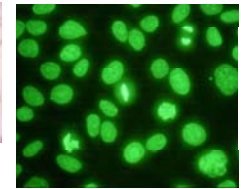
- Systemischer Multiorganbefall
- Betroffen vor allem (Schleim-)Haut, Niere, ZNS
- Symmetrische, nicht-erosive Polyarthrit
- Zahlreiche Autoimmunphänomene
- Prävalenz ca. 0,05 %
- Frauen bis zu 10x häufiger betroffen
- Manifestation meist im mittleren Lebensalter
- Ursache unbekannt, familiäre Häufung

- 19 -

### Anti-Nukleäre Antikörper



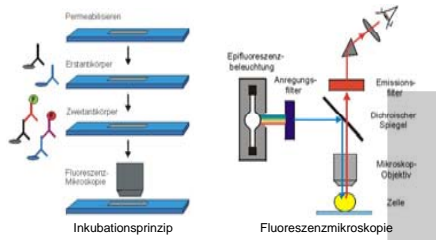
LE-Zellphänomen *in vitro*



Indirekter Immunfluoreszenztest an HEp2-Zellen

- 20 -

### Indirekter ImmunfluoreszenzTest



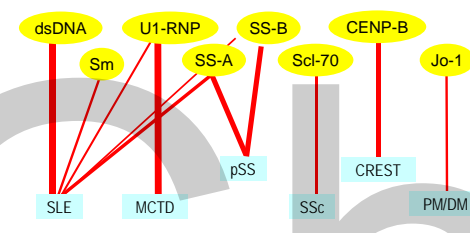
- 21 -

### ANA: klinische Relevanz

- Diagnostischer Marker für SLE (u.a. Kollagenosen)
- Hohe Sensitivität
  - Aktiver SLE bei negativen ANA unwahrscheinlich!
- Eingeschränkte Spezifität
  - u.a. bei RA, Autoimmunopathien, Tumoren, Medikamente
- Bei Älteren in 5-10% positiv ohne Krankheitswert
- ANA-Titer korreliert nicht mit Krankheitsaktivität
  - Serielle Bestimmung bei positivem Test meist verzichtbar

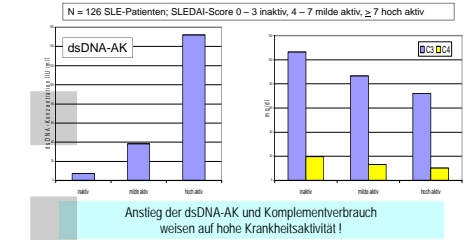
- 22 -

### ANA: Differenzierung nach Antigen



- 23 -

### Aktivitätsmarker



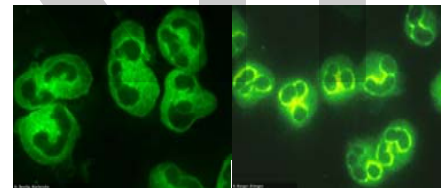
- 24 -

### Steckbrief: Morbus Wegener

- Nekrotisierende Vaskulitis unbekannter Ursache
- Granulombildung in der Gefäßwand („Granulomatose“)
- Mehrorganbefall (Lunge, Niere, HNO, Haut, Gelenke)
- Prävalenz ca. 0,01 %
- Hohe Rezidivneigung
- Unbehandelt schlechte Prognose

- 25 -

### Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antigene



c-ANCA Zielantigen Proteinase 3 Typisch bei WG  
p-ANCA Zielantigen Myeloperoxidase Typisch bei MPA

- 26 -

### ANCA: klinische Relevanz

- Marker für primäre Vaskuliden kleiner Gefäße
  - Bei M. Wegener c-ANCA mit Spezifität für Proteinase 3
- Hohe Krankheitsspezifität und variable Sensitivität
- ANCA-Titer korreliert mit Krankheitsaktivität
- Einsatz zur Verlaufs- und Therapiekontrolle
- Prognostische Relevanz
  - ANCA-Persistenz trotz Therapie ⇒ hohe Rezidivgefahr

- 27 -

### Steckbrief: Morbus Bechterew

- Oligoarthritis ± Achsenskelettbefall ± Sakroiliitis
- Extraartikuläre Manifestationen
- Prävalenz ca. 0,5 %
- Manifestation meist im jüngeren Lebensalter
- ca. 70 % Männer
- Seronegativ = RF-negativ
- Assoziation mit dem genetischen Merkmal HLA-B27

- 28 -

### Polymorphismus des HLA-B

B*07	25,3	0,135	B*37	1,7	0,009	B*50	1,7	0,009
B*08	25,3	0,135	B*38	4,6	0,023	B*51	10,3	0,053
B*13	5,2	0,026	B*39	1,9	0,030	B*52	1,2	0,006
B*1401	0,6	0,003	B*40	17,2	0,086	B*54	0,6	0,003
B*1402	2,9	0,014	B*41	3,5	0,017	B*55	6,3	0,033
B*15	14,4	0,074	B*44	17,2	0,092	B*56	2,3	0,012
B*18	4,6	0,023	B*45	0,6	0,003	B*57	3,2	0,026
B*27	13,2	0,066	B*48	0,6	0,003	B*58	2,9	0,014
B*35	13,2	0,070	B*49	2,3	0,012	B*59	0,6	0,003

Allel  
Phänotypfrequenz  
Allelfrequenz  
Deutsche Population Essen  
<http://www.allelefreqencies.net>

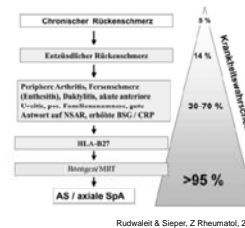
- 29 -

### Genetisches Risiko durch HLA-B27

Gruppe	R77+ [%]	Rel. Risiko
M. Bechterew	90	91
M. Reiter	79	38
Reaktive Arthritis	60-80	15-40
Arthritis bei CED	50	10
Psoriasis-Arthritis	20-60	4-15
RA	8	1
Gesunde	9	1

- 30 -

### HLA-B27: klinische Relevanz



Differenzialdiagnose bei verdächtiger Symptomatik!

- 31 -

### Fazit

- Den Rheumatest gibt es nicht!
- Labormedizinische Parameter weisen Entzündung, Autoimmunität und eine genetische Prädisposition nach.
- Sensitivität und Spezifität dieser Parameter sind testabhängig.
- Die rheumatologische Diagnose wird daher immer im Kontext von Klinik und Labor gestellt.

- 32 -