

Textskript

Labordiagnostik rheumatische Erkrankungen

Dr. med. Bernhard Schlüter

Einteilung rheumatischer Erkrankungen

Rheuma ist keine Krankheitsdiagnose, sondern bezeichnet einen Symptomenkomplex mit Schmerzen und Funktionsbeeinträchtigung des Bewegungsapparats sowie mit organbezogenen Beschwerden (in Abhängigkeit von der jeweiligen Rheumaform). Eine gezielte Therapie erfordert eine exakte diagnostische Einordnung der zugrundeliegenden rheumatischen Erkrankung.

Sie werden systematisch in vier Gruppen eingeteilt:

1. Weichteilrheumatismus (Erkrankungen von Muskeln, Sehnen, Schleimbeuteln, Nerven, sehr häufig)
2. Degenerative Erkrankungen (verschleissbedingte Erkrankungen an Gelenken = Arthrosen, Bandscheibenschäden, häufig)
3. entzündlich-rheumatische Systemerkrankungen (z.B. Rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, Vaskulitiden, Morbus Bechterew, deutlich seltener, aber durch potenziell schwerwiegende Organschäden und Funktionseinschränkungen bis zur Invalidisierung, medizinisch bedeutsam)
4. pararheumatische Erkrankungen (= rheumatische Symptome bei einer primär nicht-rheumatischen Erkrankung, z.B. Gicht, Plasmozytom, etc., in Abhängigkeit von jeweiliger Grunderkrankung unterschiedliche Prävalenz)

Labordiagnostik bei rheumatischen Erkrankungen

Die rheumatologische Labordiagnostik unterstützt den behandelnden Arzt vor allem bei der therapeutisch wichtigen Unterscheidung in entzündliches und nichtentzündliches Rheuma, in der Früh- und Differenzialdiagnostik der verschiedenen entzündlichen Rheumaformen, in der Beurteilung der Entzündungsaktivität (wichtig u.a. für die Erfolgskontrolle der Therapie) und der prognostischen Beurteilung.

Bei den Erkrankungsgruppen 1 und 2 dienen Labortests zur Ausschlussdiagnostik, die Ergebnisse sind in der Regel unauffällig. Bei den pararheumatischen Erkrankungen (Gruppe 4) können durch Laboruntersuchungen (z.B. Hyperurikämie bei Gicht, Nachweis monoklonaler Immunglobuline bei Plasmozytom) gegebenenfalls wertvolle Hinweise auf die Grunderkrankung gewonnen werden. Die Domäne der Labordiagnostik ist jedoch insbesondere die Gruppe der entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen (Gruppe 3). Bei diesen chronischen Entzündungskrankheiten führen immunpathologische Prozesse in verschiedenen Geweben und Organen zur Krankheitsausprägung. Pathogenetisch spielen häufig zelluläre und humorale (antikörpervermittelte) Autoimmunreaktionen gegen körpereigene Strukturen (Autoantigene) und eine individuelle genetische Prädisposition (u.a. gehäuftes Vorkommen bestimmter HLA-Merkmale bei Betroffenen) eine zentrale Rolle.

Die in der Routinediagnostik eingesetzten Laborparameter umfassen:

Klassische Entzündungsmarker

- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)
- C-reaktives Protein (CRP)
- Blutbild
- Serumeiweißelektrophorese

Autoantikörper

- Rheumafaktor (RF)
- Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide (Anti-CCP)
- Antinukleäre Antikörper (ANA)
- Antikörper gegen neutrophile cytoplasmatische Antigene (ANCA)

Komplementfaktoren

- C3 und C4-Serumspiegel

Genetische Prädispositionsmarker

HLA-B27

Synovia-Analyse

- Leukozytenzahl
- Kristallnachweis bei Gicht

Klassische Entzündungsmarker

Entzündungsmarker wie BSG und CRP geben bei variabler Sensitivität unspezifische Hinweise auf entzündliche Prozesse. Allerdings ist ein sicherer Ausschluss einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung bei unauffälligen Werten nicht möglich. CRP hat aufgrund einer kurzen Halbwertszeit den Vorteil einer besseren zeitlichen Auflösung gegenüber der BSG. Während bei rheumatoider Arthritis (RA) die CRP-Konzentration gut mit der Entzündungsaktivität korreliert, kann bei Kollagenosen der CRP-Anstieg auch in aktiven Krankheitsphasen gering ausfallen oder ausbleiben. Deutlich erhöhte CRP-Werte sprechen hier eher für eine interkurrente Infektion. Bei rheumatoider Arthritis findet sich typisch eine Leuko- und Thrombozytose. Bei Kollagenosen, dem Felty-Syndrom (Variante der RA mit Splenomegalie) oder aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen treten hingegen Leuko- und Thrombopenien auf. Die Serumeiweiß-Elektrophorese gibt durch charakteristische Pherogrammprofile Hinweise auf die Akuität/Chronizität der Entzündung sowie im Einzelfall auf die Ursache rheumatischer Beschwerden (z.B. M-Gradient bei Plasmozytom).

Rheumatoide Arthritis(RA)

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündlich-rheumatische Volkskrankheit (ca. 1 % der Bevölkerung betroffen). Durch einen bisher nicht aufgeklärten Autoimmunprozess kommt es insbesondere bei genetisch prädisponierten Individuen (HLA-DR4 Assoziation) zu einer erosiven (= destruierenden) Arthritis, häufig mit symmetrischer Verteilung, und verschiedenen extraartikulären Manifestationen (z.B. Bursitiden, Rheumaknoten, Vaskulitiden, etc.). Die häufig im mittleren Lebensalter beginnende Erkrankung verläuft chronisch-progredient, zum Teil mit Schüben, und bevorzugt das weibliche Geschlecht (w : m = 3 : 1). Die internationalen Klassifikationskriterien (ACR 1987) basieren auf klinischen (u.a. Morgensteifigkeit, symmetrische Arthritis, Hand- und Fingergelenke betroffen, Rheumaknoten) und radiologischen Kriterien (gelenknahe Osteoporose/Erosionen) sowie dem Nachweis des Rheumafaktors (RF), sind jedoch für die Frühdiagnostik nicht gut geeignet.

Rheumafaktor (RF)

Der RF ist ein Autoantikörper meist vom IgM-Isotyp gegen körpereigenes IgG (Nachweistechnik: Immunnephelometrie oder Hämagglutinationstest). Er gilt als diagnostischer Marker für die RA mit einer Sensitivität von ca. 60 bis 80 % bei einer diagnostischen Spezifität von ca. 80% (Ausnahme: die meisten Formen der RA im Kindesalter sind RF-negativ). Hohe RF-Konzentrationen sind prognostisch ungünstig, da eine rasche Progredienz der Gelenkerosionen zu erwarten ist. Die RF-Konzentrationen spiegeln hingegen nicht die aktuelle Entzündungsaktivität wider. Der RF ist bei einer Reihe rheumatischer (Kollagenosen, Kryoglobulinämie) und nichtrheumatischer (Infektionen, Sarkoidose, Lungenfibrose) Erkrankungen sowie bei gesunden älteren Menschen (> 60 Jahre in 10%) nachweisbar.

Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide(Anti-CCP)

Eine wesentliche Erweiterung der serologischen RA-Diagnostik ist durch die Bestimmung von Anti-CCP (Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide) gegeben. Diese Antikörper erkennen enzymatisch modifizierte körpereigene Proteine (z.B. Filaggrin, Fibrin, Vimentin; Nachweistechnik: ELISA). Der wesentliche Vorteil von Anti-CCP gegenüber RF ist die signifikant höhere diagnostische Spezifität bei vergleichbarer Sensitivität. Zudem ist Anti-CCP besonders für die Frühdiagnostik der RA geeignet (bei 1/3 der RF-negativen frühen RA-Fälle positiv). Die Anti-CCP positiven RA-Fälle zeigen einen prognostisch ungünstigeren Verlauf.

Systemischer Lupuserythematoses (SLE)

Der SLE gehört zu den sog. Kollagenosen (Systemerkrankungen mit bevorzugter Bindegewebsbeteiligung). Typisch ist ein schwerer systemischer Multiorganbefall (u.a. Haut, Schleimhäute, Nieren, ZNS). Die Gelenke sind häufig betroffen, es treten jedoch keine Erosionen auf. Auffällig sind zahlreiche Autoimmunphänomene (> 200 verschiedene Autoantikörperspezies sind beschrieben), die mit einer verminderten Funktion regulatorischer T-Zellen und einer erhöhten B-Zellfunktion einhergehen. Die insgesamt relativ seltene Erkrankung (Prävalenz 50/100.000) betrifft weit überwiegend Frauen (w : m = 10 : 1), ist mit HLA-DR2 und HLA-DR3 assoziiert und beginnt meist im mittleren Lebensalter.

Antinukleäre Antikörper(ANA)

Von diagnostischer Bedeutung ist der Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA), die sich gegen zahlreiche Kernantigene (DNA, Histone, Ribonukleoproteine, etc.) richten (Nachweistechiken: indirekte Immunfluoreszenz, ELISA und Immunoblot). ANA haben eine hohe diagnostische Sensitivität für SLE (hohe Ausschlusswahrscheinlichkeit für SLE bei negativem Befund und aktivem Krankheitsbild), jedoch nur geringe Spezifität (auch nachweisbar bei anderen rheumatischen und nicht-rheumatischen Erkrankungen sowie im höheren Alter bei Gesunden). Der ANA-Titer spiegelt nicht die Aktivität des SLE wider. Bei positivem ANA-Befund und klinischem Verdacht auf SLE ist die Differenzierung der Feinspezifität der Antikörper sinnvoll. Insbesondere Antikörper gegen doppelsträngige DNA (Anti-dsDNA) und gegen das sog. Sm-Ribonukleoprotein weisen eine hohe Spezifität für SLE auf und gelten als diagnostische Marker. Darüberhinaus korreliert die Anti-dsDNA Konzentration im Serum mit der Krankheitsaktivität – ein Hinweis auf die pathogenetische Bedeutung dieser Antikörper.

Komplementfaktoren

Durch die Reaktion der anti-dsDNA Antikörper mit dsDNA, die durch Apoptose aus dem Zellkern freigesetzt wird, bilden sich in vivo Immunkomplexe, die sich in Gefäßen und der Niere ablagern können und Komplement aktivieren. Als Ausdruck einer gesteigerten Komplementaktivierung und eines konsekutiven Komplementverbrauchs finden sich insbesondere bei aktivem SLE mit Nierenbeteiligung erniedrigte Komplementspiegel der Komponenten C3 und C4.

MorbusWegener(WG)

Der Morbus Wegener, wegen der histologisch fassbaren Granulombildung in den Gefäßwänden auch Wegenersche Granulomatose (WG) genannt, ist eine systemische nekrotisierende Entzündung der kleinen Gefäße (Arterien und Venen, Arteriolen). Die Erkrankung befällt bevorzugt den HNO-Trakt. Die Lungen sowie die Nieren, Haut und Gelenke können auch betroffen sein. Bei schweren Verläufen kommt es zur Einschmelzung des Lungengewebes mit Kavernenbildung oder einer rapid progressiven Glomerulonephritis mit Dialysepflichtigkeit. Die WG ist eher selten (Prävalenz ca. 5/100.000), betrifft mehr Männer als Frauen (m : w= 1,5 - 2 : 1) und kann in jedem Lebensalter auftreten (Gipfel 5. Lebensjahrzehnt). Typisch ist eine ausgeprägte Rezidivneigung. Die Diagnose wird histologisch und klinisch gestellt.

Antikörpergegencytoplasmatische neutrophile Antigene(ANCA)

Labortests auf Antikörper gegen neutrophile cytoplasmatische Antigene (ANCA) sind für die oft schwierige Diagnosefindung hilfreich (Nachweistechiken: indirekte Immunfluoreszenz, ELISA). Sogenannte c-ANCA (verursachen in ethanolfixierten Neutrophilen ein cytoplasmatisches Fluoreszenzmuster), die sich gegen Proteinase 3 (Granulenbestandteil von Neutrophilen) richten, sind Marker mit hoher Spezifität für WG. Die diagnostische Sensitivität beträgt bis zu 85 % (deutlich abhängig vom Krankheitsstadium und der Aktivität). Die ANCA-Titer können daher zur Verlaufs- und Therapiekontrolle eingesetzt werden. Unter Therapie persistierende oder sogar ansteigende ANCA-Titer können auf eine hohe Rezidivgefahr hinweisen. Trotz dieser in der klinischen Diagnostik nützlichen Eigenschaften der ANCA ist ihre pathogenetische Bedeutung nicht eindeutig geklärt.

MorbusBechterew

Der Morbus Bechterew gehört zur Gruppe der seronegativen Spondylarthropathien. Bei dieser relativ häufigen entzündlichen Erkrankung (Prävalenz ca. 1 %, Geschlechtsverhältnis m : w= 3 : 1, Beginn schon bei jüngeren Erwachsenen) kommt es zu einer Oligoarthritis (nur einzelne, meist größere Gelenke betroffen), Achsenskelettbefall (Wirbelsäulenbeteiligung mit Versteifung), einer Sakroiliitis (tiefsitzende Kreuzschmerzen am frühen Morgen typisch) und extraartikulären Manifestationen (u.a. Iritis, Entesitis). Aufgrund des fehlenden Rheumafaktors wird die Erkrankung als seronegativ bezeichnet.

HLA-B27

Bei Morbus Bechterew finden sich neben den unspezifischen Entzündungsmarkern keine richtungweisenden Antikörperbefunde. Charakteristisch ist jedoch, dass ca. 90 % aller Bechterew-Patienten HLA-B27 positiv sind. HLA-B27 kommt in der gesunden Normalbevölkerung nur in ca. 9 % vor. Dies bedeutet ein 91-fach erhöhtes relatives Krankheitsrisiko für Morbus Bechterew bei Nachweis des HLA-B27 Merkmals. Auch andere Erkrankungen aus der Gruppe der seronegativen Spondylarthropathien (Morbus Reiter, reaktive postinfektiöse Arthritis, Arthritis bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, Psoriasis-Arthritis) weisen eine HLA-B27 Assoziation auf. Das HLA-B Antigen ist ein Produkt des polymorphen Major Histocompatibility Complex (MHC) Klasse I Locus und wird als Oberflächenmarker auf allen kernhaltigen Zellen exprimiert. Die ausgeprägte Krankheitsassoziation mit HLA-B27 lässt eine pathogenetische Rolle des HLA-B27 vermuten (z.B. durch molekulare Mimikri mit mikrobiellen

Antigenen). Da bei weitem nicht alle HLA-B27 positiven Individuen Betroffene sind, ist es sinnvoll, den HLA-B27 Nachweis in der Differenzialdiagnostik erst dann einzusetzen, wenn verdächtige klinische Symptome (entzündlicher Rückenschmerz, periphere Arthritis, Fersenschmerz, Augenbeteiligung) und eine positive Familienanamnese vorliegen.

Gicht(Arthritisurica)

Die Gicht ist eine als Folge einer Hyperurikämie auftretende akute, teilweise auch chronische (tophöse) kristallinduzierte Arthritis. Der akute Gichtanfall führt meist zu plötzlicher, sehr schmerzhafter Monarthritis (häufig Großzehengrundgelenk). Extraartikuläre Uratablagerungen betreffen u.a. auch die Nieren (Uratnephrolithiasis, Uratnephropathie). Eine Hyperurikämie besteht bei ca. 20 bis 25 % der hiesigen Gesamtbevölkerung, häufig im Rahmen eines metabolischen Syndroms. Etwa jeder 10. Hyperurämiker entwickelt eine Gicht mit deutlicher Dominanz der Männer (m : w= 10 : 1), der Manifestationsgipfel ist jenseits des 4. Lebensjahrzehnts. Pathogenetisch liegt eine Störung der Bilanz zwischen Harnsäurebildung und Harnsäureausscheidung zu Grunde.

Die Hyperurikämie fördert die Auskristallisation von Uratsalzen im Gelenk, die von Granulozyten phagozytiert werden und eine Entzündungskaskade auslösen.

Synovia-Analyse

Beim akuten Gichtanfall sind die klassischen Entzündungsmarker erhöht (BSG, CRP, Leukozytose). Charakteristische Autoantikörper fehlen. In diagnostisch unklaren Fällen hilft eine Gelenkpunktion. Die Synovia weist deutlich erhöhte Leukozytenzahlen auf. Die polarisationsmikroskopische Untersuchung zeigt phagozytierte nadelförmige Uratkristalle in Leukozyten (pathognomonischer Befund).