

WESTFÄLISCHE
WILHELMS-UNIVERSITÄT
MÜNSTER



Rheumatologische Labordiagnostik

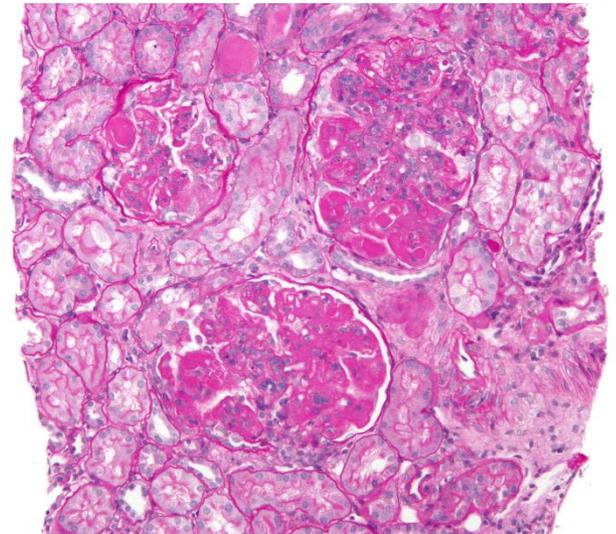
Dr. med. Bernhard Schlüter
Zentrale Einrichtung UKM Labor

Wintersemester 2022/23

Rheuma hat viele Gesichter...



Rheuma hat viele Gesichter...



Rheuma ist...

... eine Symptomdiagnose

Schmerz im Bewegungsapparat +

Funktionsbeeinträchtigung +

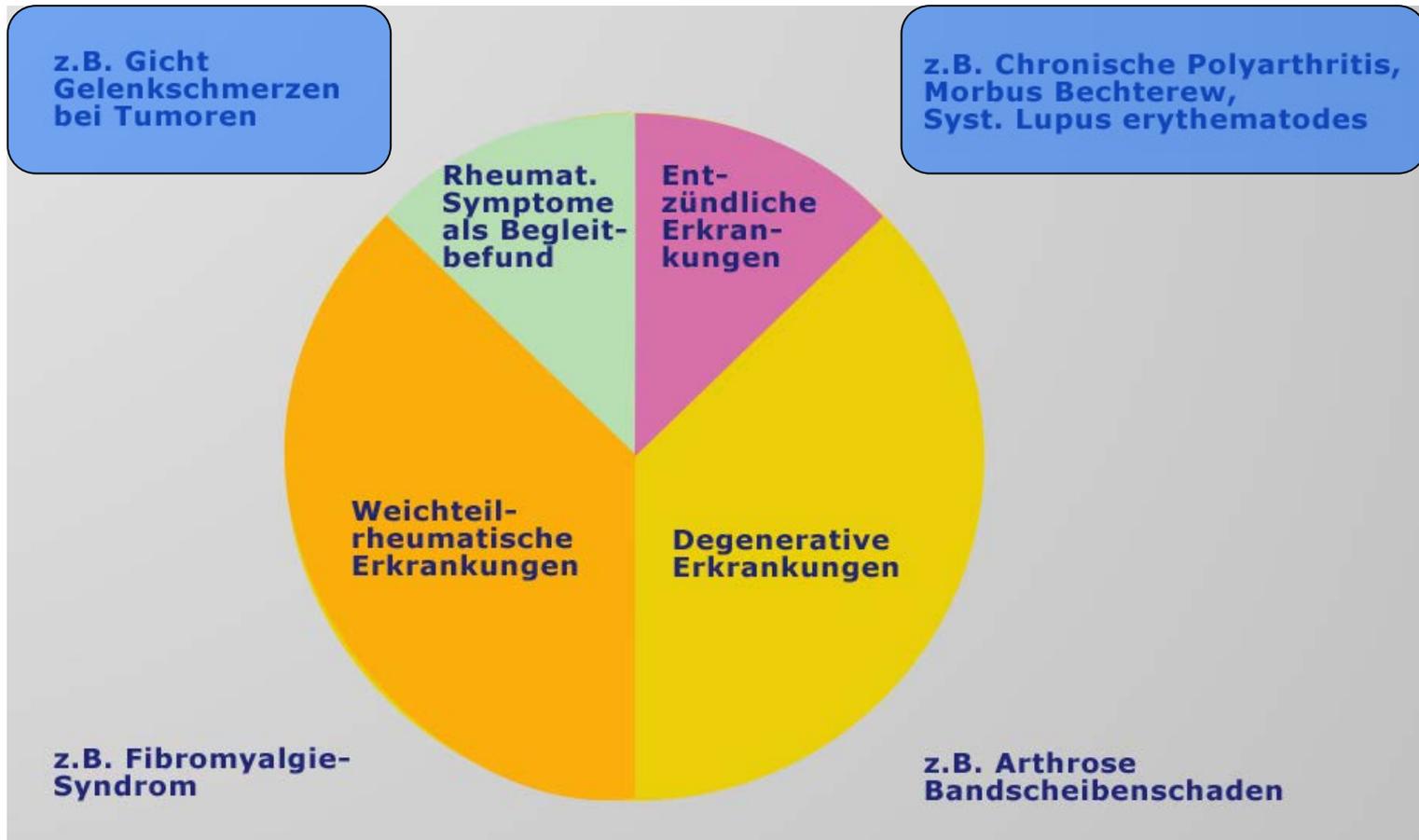
organbezogene Symptome

... eine häufige Ursache für Arztbesuche

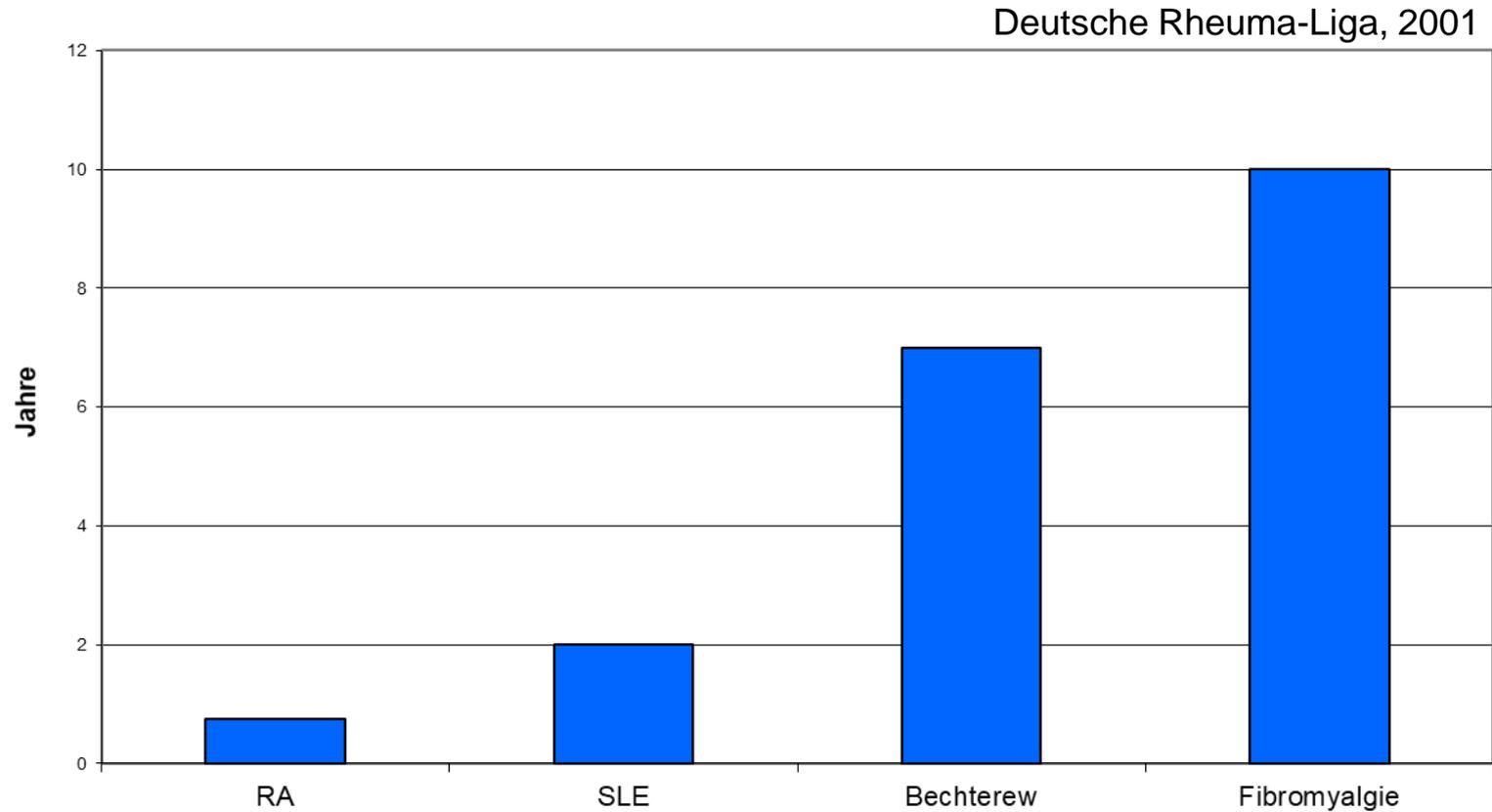
... ein wesentlicher Kostenfaktor im Gesundheitswesen

Gezielte Therapie erfordert exakte Diagnose!

Rheumatologische Systematik



Diagnostische Latenz



Aufgaben der Labordiagnostik

- Früh- und Differenzialdiagnostik
- Unterscheidung entzündliches *versus* nicht-entzündliches Rheuma
- Beurteilung der Entzündungsaktivität
- Überwachung des Therapieerfolgs
- Prognosebeurteilung

Rheumatologische Laborparameter

- **Entzündungsmarker**

Blutbild, BSG, CRP

- **Autoantikörper**

RF, ACPA, ANA, ANCA, APL

- **Genetische Marker**

HLA-B27

- **Mikrobiologie**

(in)-direkter Keimnachweis

- **Komplement**

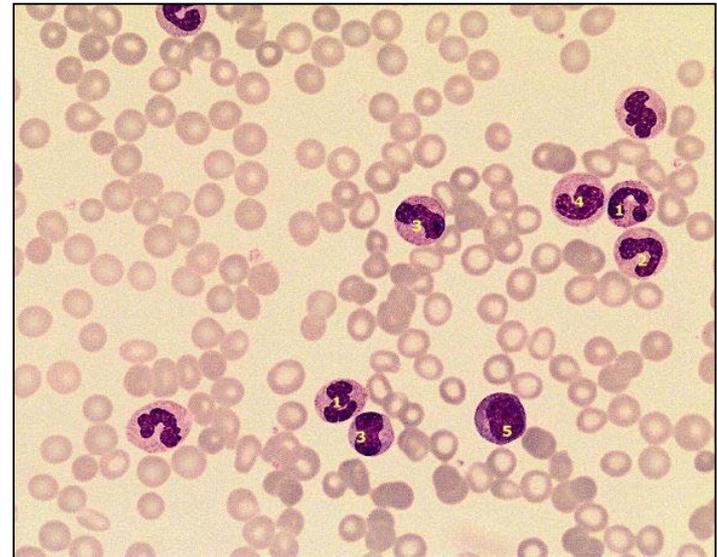
C3 und C4

- **Synovia-Analyse**

Leukozyten, Kristalle

Blutbildveränderungen

- Leukozytose
- reaktive
Linksverschiebung
- Thrombozytose
- Anämie



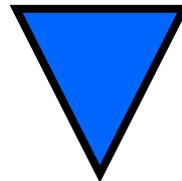
Leukopenie mit und ohne Thrombopenie möglich
(SLE, Sjögren- und Felty-Syndrom, UAW !)

Blutsenkung

- Unspezifischer Suchtest
- Auslöser: Infektion/Autoimmunität/Tumor/Nekrose
- Variable Sensitivität (keine Ausschlussdiagnostik !)
- Diagnostisches Kriterium bei Polymyalgia rheumatica
- Trägheit (Tage)



Anämie
Makrozytose
Hohes Fibrinogen
Hohes γ -Globulin
Hyperlipidämie
Höheres Alter
Schwangerschaft
OVH, Plasmaexpander



Polyglobulie
extreme Leukozytose
Mikrozytose, Sphärozytose
Niedriges Fibrinogen
Niedriges γ -Globulin
Steroide, ASS

C-Reaktives Protein

- Diagnostisch wichtigstes Akutphaseprotein
- Kurze Serum-Halbwertzeit (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: **R**heumatoide **A**rthritis

- 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)

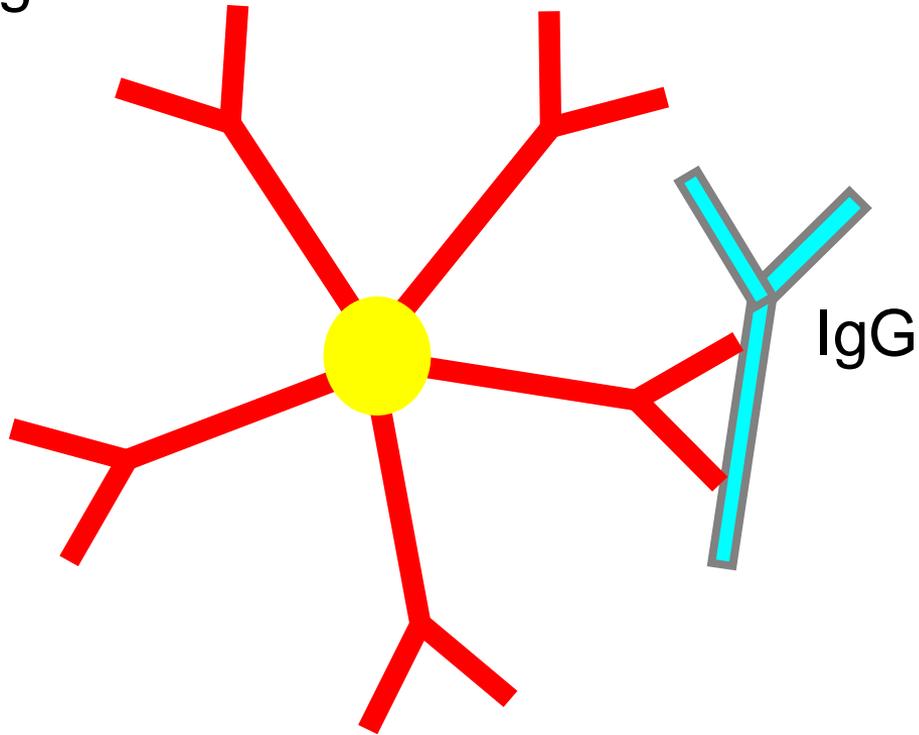
- Morgensteifigkeit
- Symmetrische Arthritis
- Hand- und Fingergelenke
- > 3 Gelenkregionen
- Rheumaknoten
- Gelenknahe Osteoporose/
Erosionen
- **Rheuma-Faktor positiv**



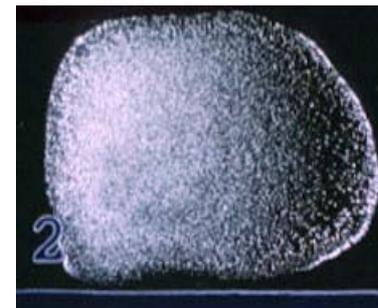
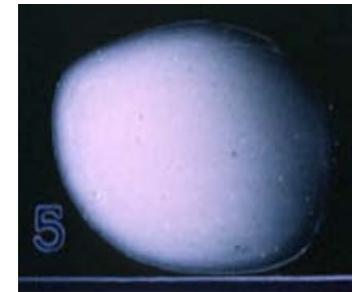
**Für Frühdiagnostik
nur bedingt tauglich !**

Rheuma-Faktor

IgM-RF



Latextest

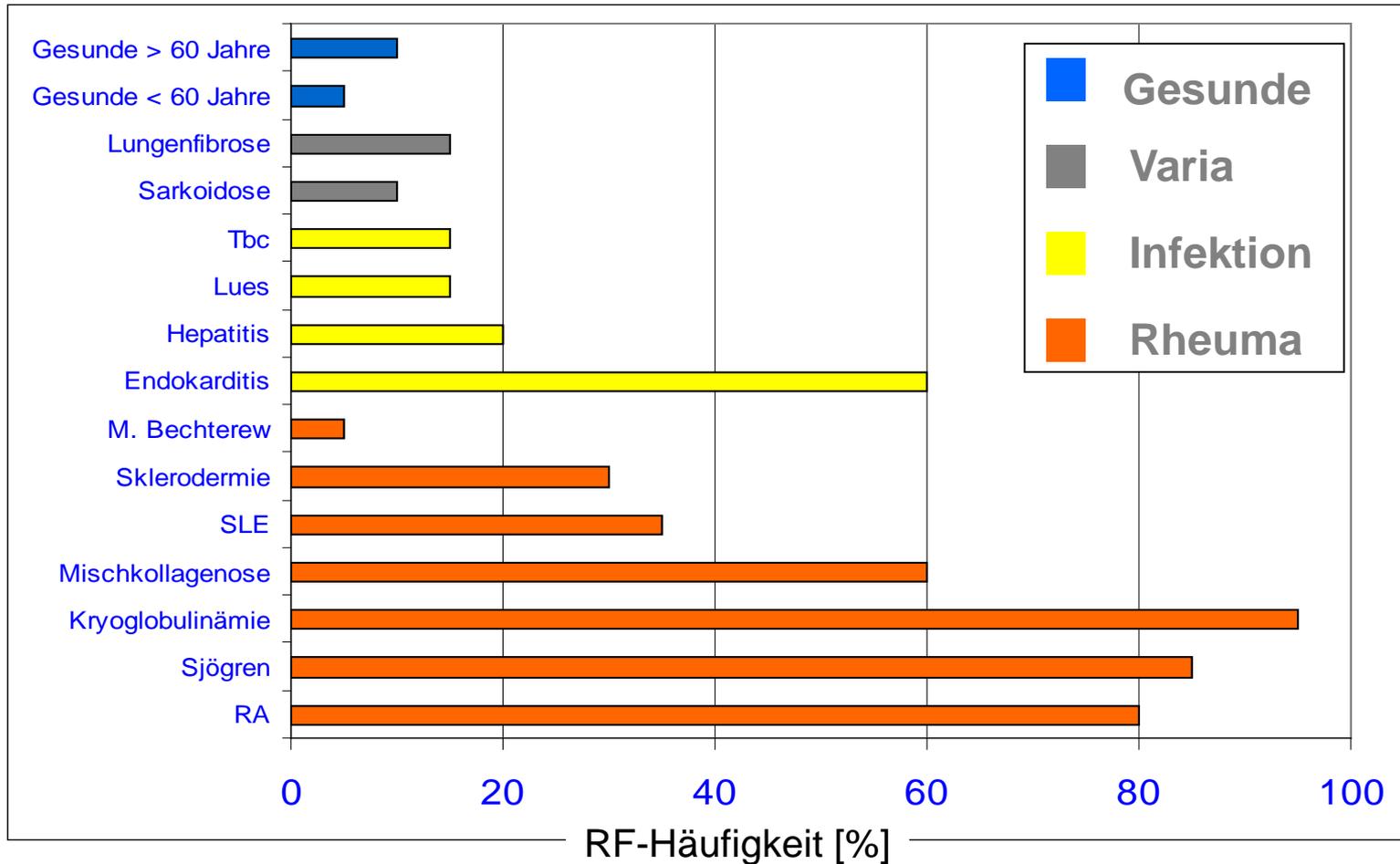


RF: klinische Relevanz

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

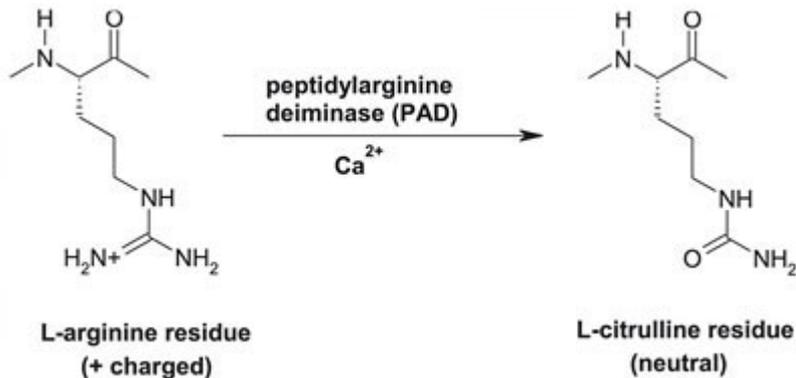
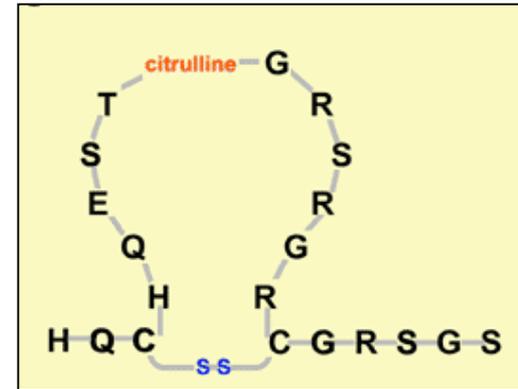
Bei juveniler RA meist negativ !

RF: Sensitivität und Spezifität

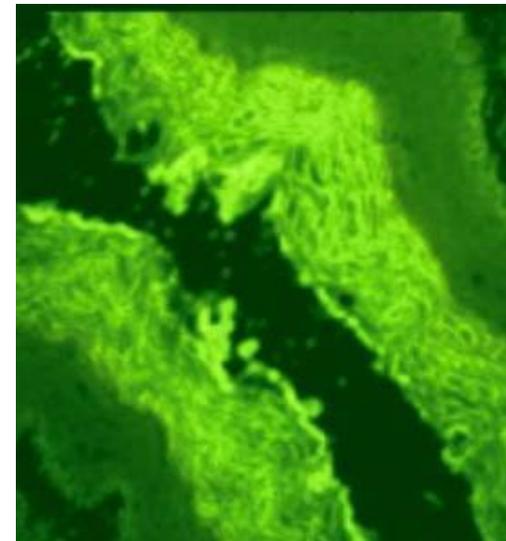


ACPA: neue RA-Marker

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



Anti-Keratin-Antikörper



ACPA: klinische Relevanz

- Vergleichbare Sensitivität zum RF
- Signifikant **höhere Spezifität als RF** (ca. 95 %)
- Für **Frühdagnostik 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!**

Neue RA-Klassifikationskriterien 2010 (ACR/EULAR)

Quelle: DGRH-Leitlinie, 2011

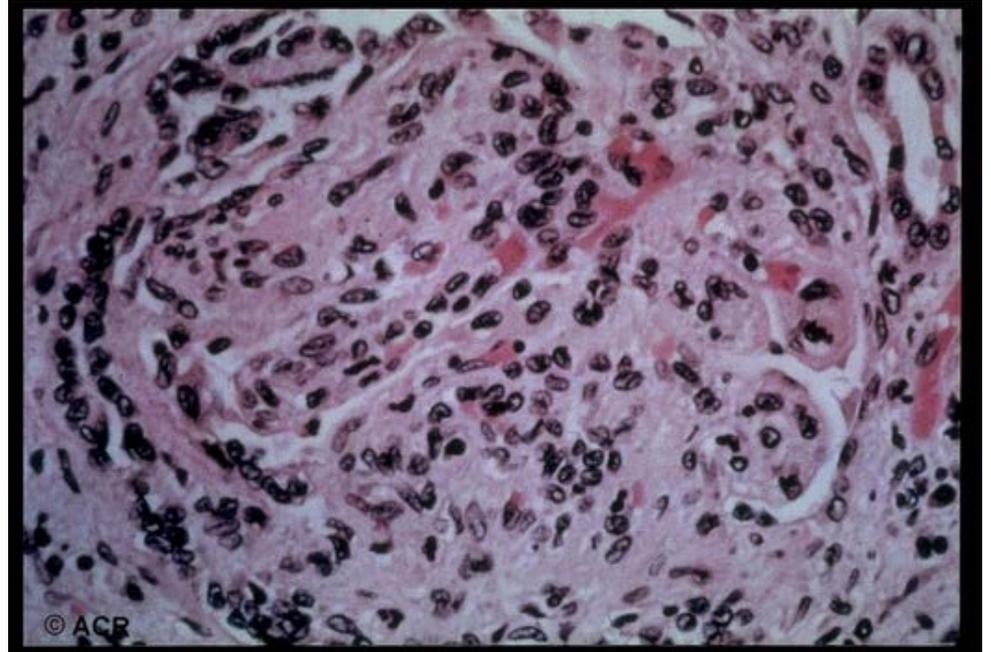
geschwollen/ schmerzhaft	Serologie	akute Phase Parameter	Symptom- dauer	Punkte
<input type="checkbox"/> ≤1 (mittel)großes*	<input type="checkbox"/> RF & ACPA negativ	<input type="checkbox"/> CRP & BSG normal	<input type="checkbox"/> <6 Wochen	0
<input type="checkbox"/> 2–10 (mittel)große*		<input type="checkbox"/> CRP o. BSG erhöht	<input type="checkbox"/> ≥6 Wochen	1
<input type="checkbox"/> 1–3 kleine**	<input type="checkbox"/> RF oder ACPA niedrig positiv			2
<input type="checkbox"/> 4–10 kleine**	<input type="checkbox"/> RF oder ACPA hoch positiv			3
<input type="checkbox"/> >10 Gel.; ≥ 1 kleines**				5

**Definitive RA bei einem Score ≥ 6
(von 10 möglichen Punkten)**

Systemischer Lupus Erythematoses



Schmetterlingserythem

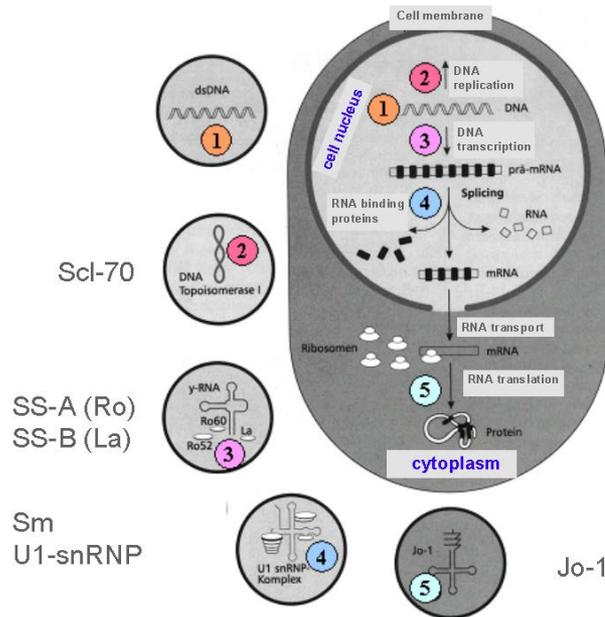


diffus proliferative Glomerulonephritis

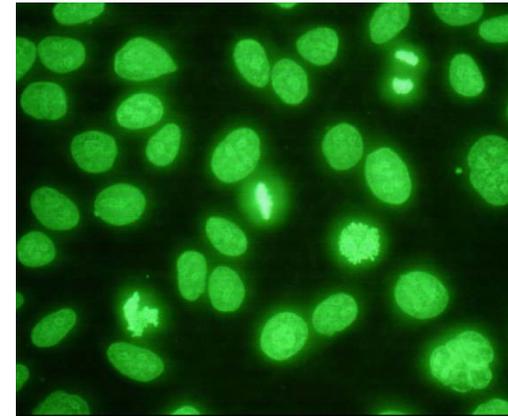
Steckbrief: SLE

- **Systemischer Multiorganbefall**
- Betroffen vor allem (Schleim)-Haut, Niere, ZNS
- Symmetrische, nicht-erosive Polyarthrit
- Zahlreiche Autoimmunphänomene
- Prävalenz ca. 0,05 % (5 auf 10.000)
- Frauen bis zu 10x häufiger betroffen
- Manifestation meist im mittleren Lebensalter
- Ursache unbekannt, familiäre Häufung

Antinukleäre Antikörper (ANA)



Von Landenberg, 2008



Indirekte Immunfluoreszenz an HEp2-Zellen

- Zielstrukturen ubiquitäre hochkonservierte Antigene (Kern, teils auch Zytoplasma) der Körperzellen
- Teilweise pathogenetische Bedeutung der ANA bekannt
- ANA-Diagnostik **zentraler Bestandteil der Labordiagnostik bei Kollagenosen**

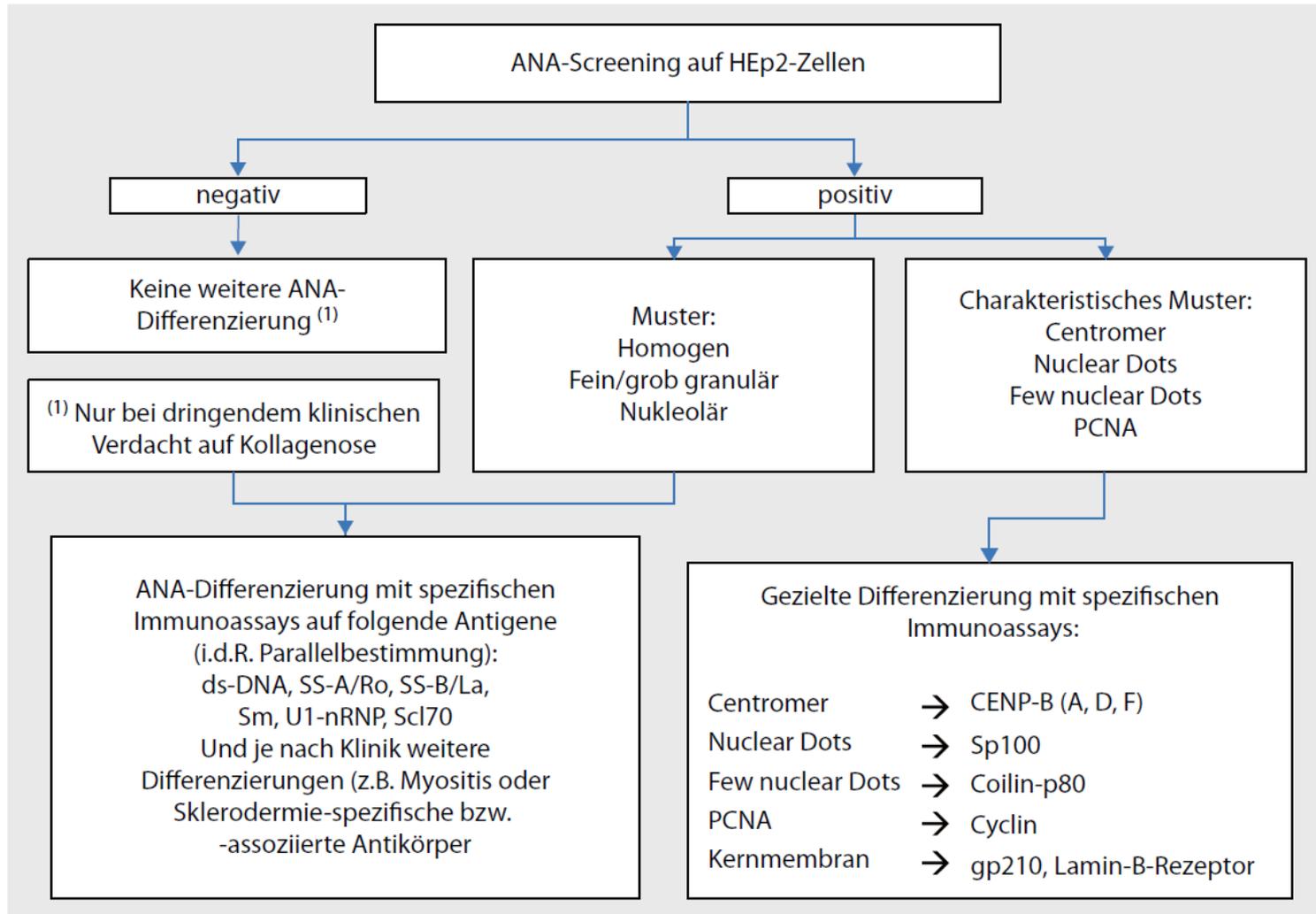
ANA: klinische Relevanz

- **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

ANA-Stufendiagnostik



ANA-Feinspezifitäten: diagnostische Relevanz

Kollagenose	Feinspezifität	Bedeutung
SLE	dsDNA, Sm	Diagnosekriterium
Sjögren-Syndrom	SS-A, SS-B	Diagnosekriterium
Systemsklerose	Sci-70	Marker
CREST	CENP-B	Marker
Mischkollagenose	U1-RNP	Diagnosekriterium
Polymyositis/ Dermatomyositis	Jo-1	Marker

Erhöhung der diagnostischen Spezifität vs. ANA

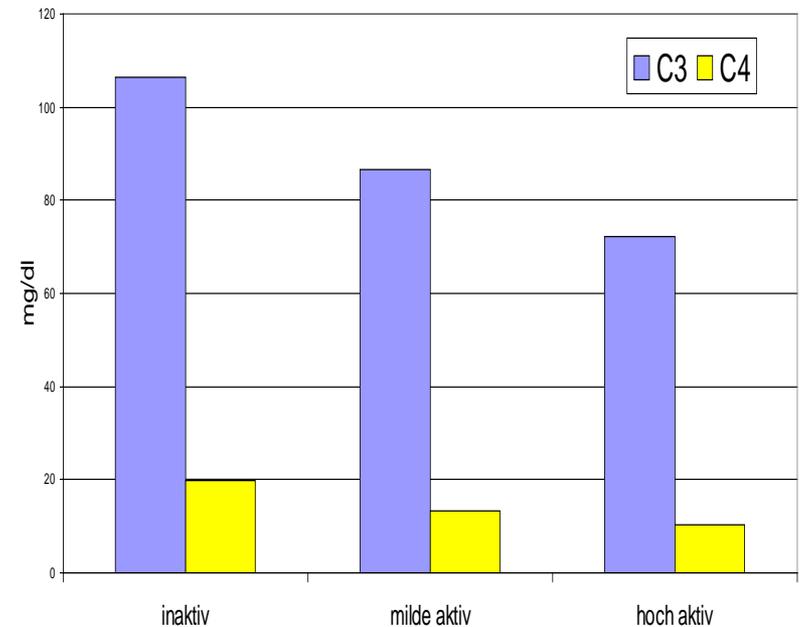
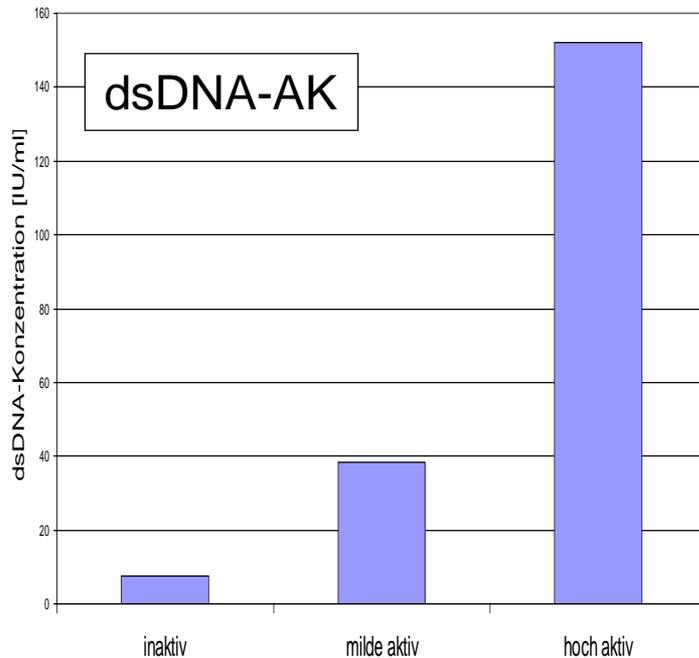
ANA-Feinspezifitäten: prognostische Relevanz

Feinspezifität	Prognostische Bedeutung
dsDNA	schwere Multisystembeteiligung: Nieren / ZNS
Sm	Nieren / ZNS-Beteiligung
SS-A	Photosensitivität, Sicca-Syndrom
U1-RNP	Raynaud, diskoide Läsionen, orale Ulcera
Sc1-70	Lunge / Herz / Nieren-Beteiligung
CENP-B	Pulmonale Hypertonie
Jo-1	Lungenfibrose

Abschätzung der möglichen Organmanifestationen

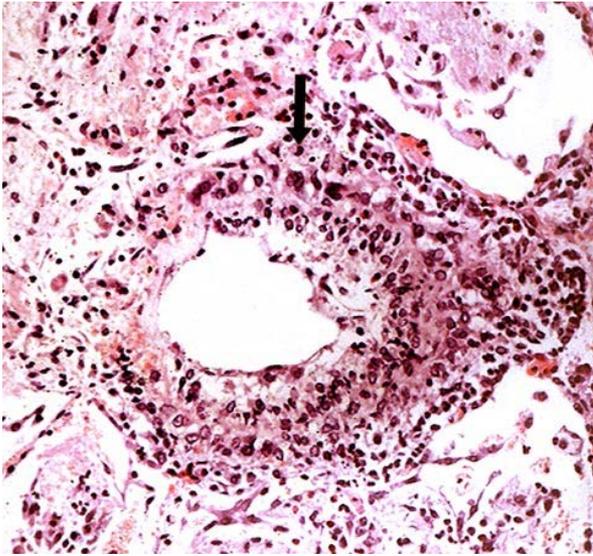
Aktivitätsmarker bei SLE

N = 126 SLE-Patienten; SLEDAI-Score 0 – 3 inaktiv, 4 – 7 milde aktiv, ≥ 7 hoch aktiv

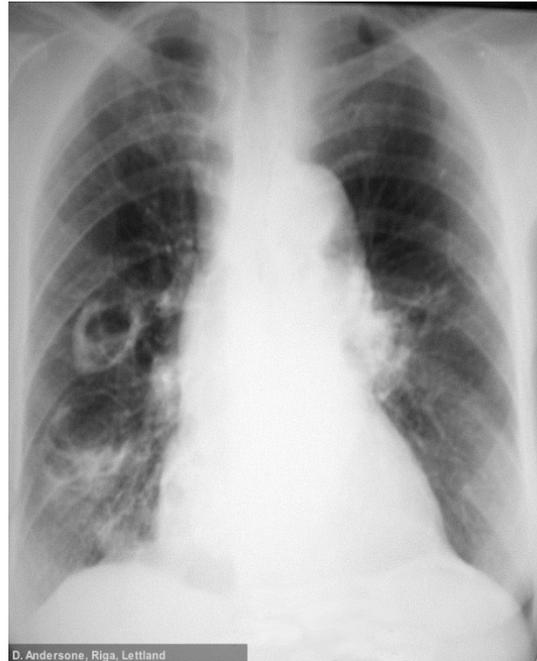


Anstieg der dsDNA-AK und Komplementverbrauch weisen auf hohe Krankheitsaktivität !

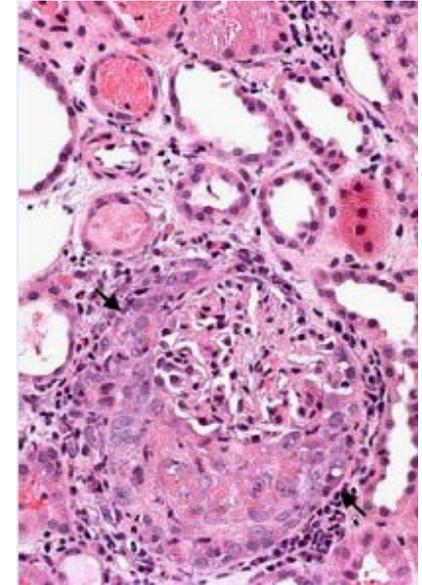
Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)



Gefäßwandgranulom



Lungeninfiltrate / Kavernen



Rapid progressive GN

Steckbrief: Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) (früher: Morbus Wegener)

- **Nekrotisierende Kleingefäßvaskulitis** unbekannter Ursache
- Granulombildung in der Gefäßwand („Granulomatose“)
- Mehrorganbefall (**Lunge, Niere, HNO**, Haut, Gelenke)
- Prävalenz ca. 0,01 % (1 auf 10.000)
- Hohe **Rezidivneigung**
- Unbehandelt schlechte Prognose

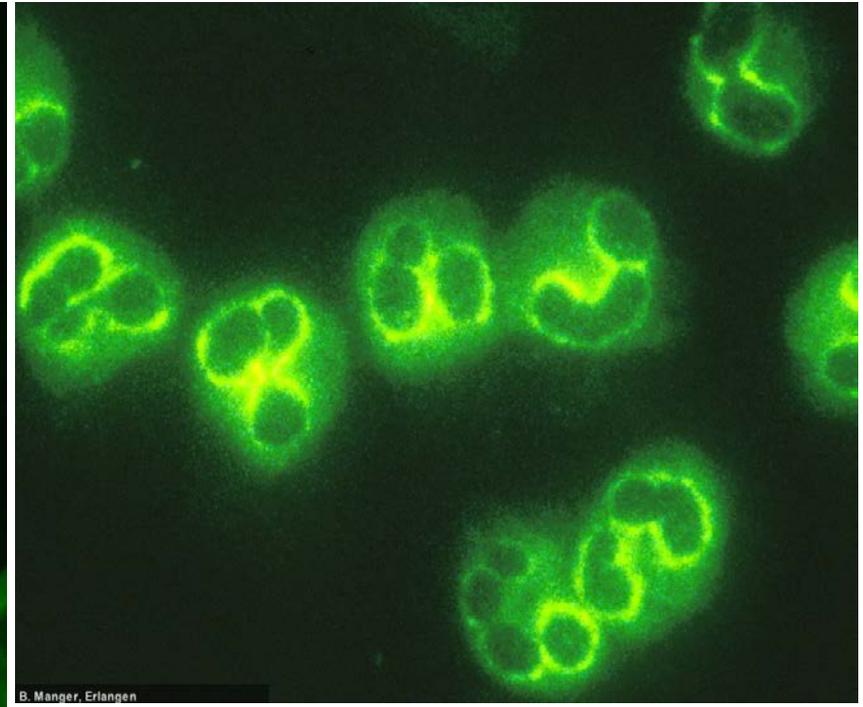
Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antigene



c-ANCA

Zielantigen Proteinase 3

Typisch bei GPA



p-ANCA

Zielantigen Myeloperoxidase

Typisch bei MPA

ANCA: klinische Relevanz

- **Diagnostischer Marker** für primäre Vaskulitiden kleiner Gefäße
 - Bei GPA meist c-ANCA mit Spezifität für Proteinase 3
 - Hohe Krankheitsspezifität und variable Sensitivität
- Einsatz zur **Verlaufs- und Therapiekontrolle**
 - ANCA-Titer korreliert oft mit Krankheitsaktivität
- **Prognostische Relevanz**

ANCA-Persistenz trotz Therapie ⇒ hohe Rezidivgefahr!

Morbus Bechterew

Spondylitis ankylosans



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

Typische klinische Manifestationen



Sacroiliitis



Uveitis
anterior



Bambusstab



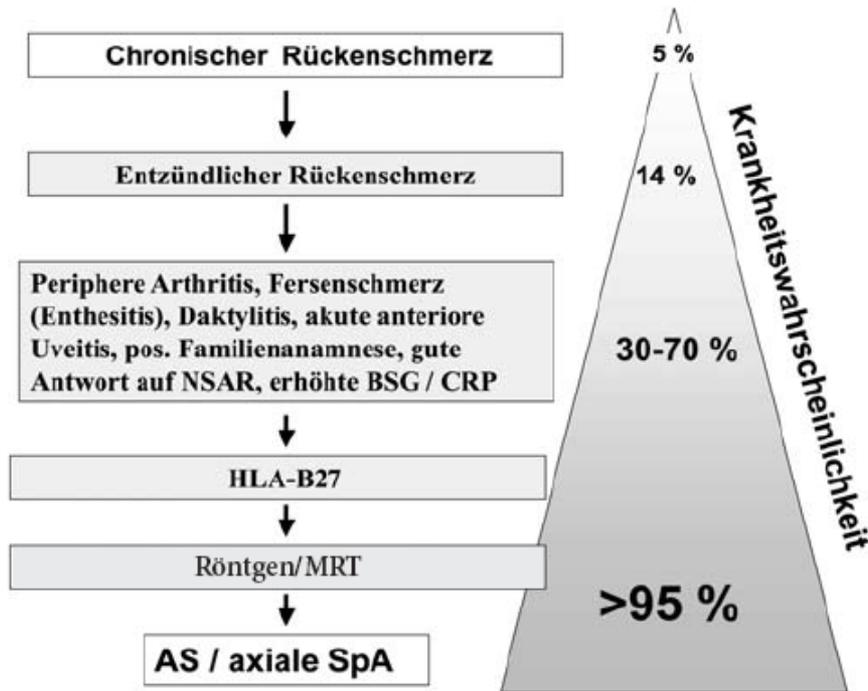
Enthesitis

HLA-B27 als genetischer Risikofaktor

Gruppe	B27+ [%]	RR
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

Relatives Risiko (RR):
 $\frac{P(\text{Erkrankung/HLA-B27+})}{P(\text{Erkrankung/HLA-B27-})}$

HLA-B27: klinische Relevanz



Differenzialdiagnose bei verdächtiger Symptomatik !

Arthritis urica (Gicht)

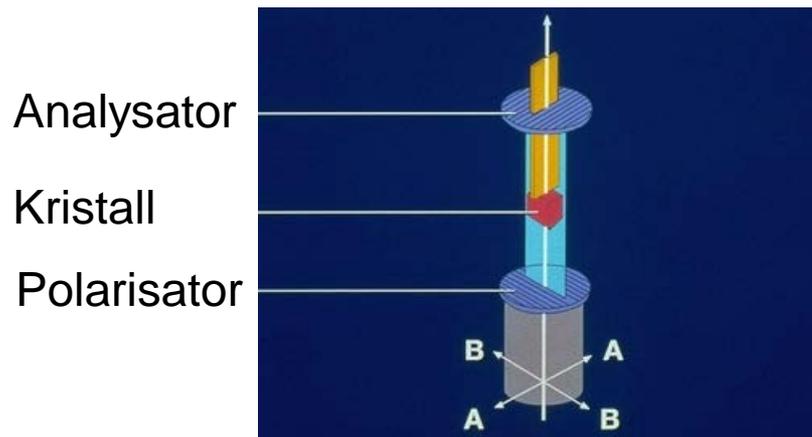
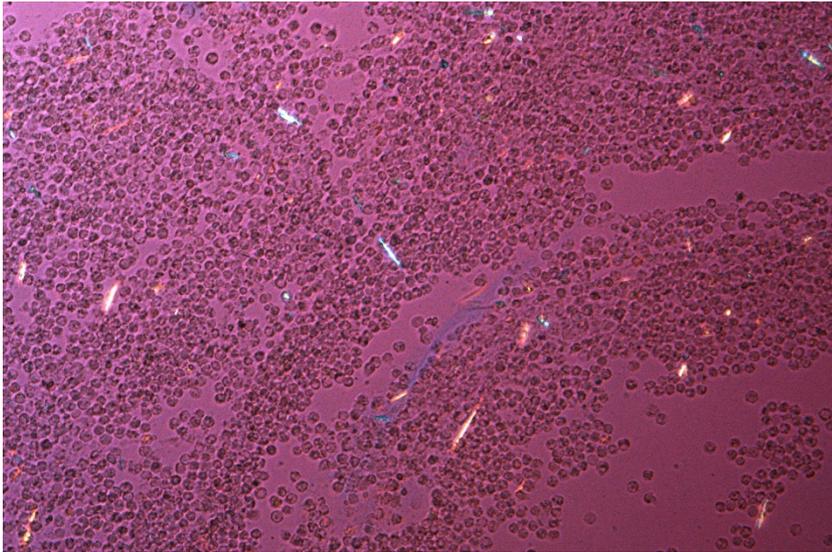


Steckbrief: Arthritis urica

- **Kristallarthropathie** mit artikulären und extraartikulären Uratablagerungen
- Bilanzstörung von Harnsäurebildung und –ausscheidung
- Hyperurikämie bei 20 – 25 % der Bevölkerung
- Gichtmanifestation bei jedem 10. Hyperurikämiker
- Geschlechtsverhältnis: M : F = 20 : 1
- Manifestationsalter > 40. Lebensjahr

Kristallarthropathie

Beispiel Arthritis urica



- Im Gichtanfall Phagozytose von Uratkristallen durch Granulozyten
- Zellerfall mit Freisetzung gelenkschädigender Enzyme/Mediatoren
- **Pathognomonischer Test:** Nachweis der Kristallphagozytose im Polarisationsmikroskop