

Ausflug in die Autoimmundiagnostik - Befundinterpretation anhand klassischer und ungewöhnlicher Patientenfälle

Dr. rer. nat. Brit Kieselbach

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin

13.11.2024

Autoantikörper sind wichtige Laborparameter für die Diagnostik von Autoimmunerkrankungen

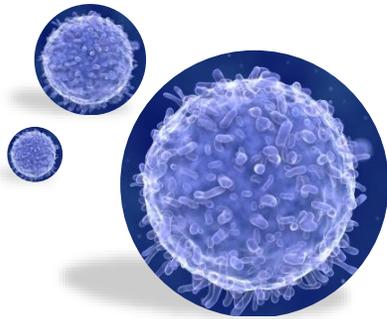
- Anamnese
- Bildgebung
- **Labordiagnostik:**

- ✓ klinische Chemie, Immunologie (Entzündung?)
- ✓ Histologie
- ✓ **Autoantikörper (AAk)**
- ✓ assoziierte HLA-Allele

Autoimmunerkrankungen werden vermittelt durch...

autoreaktive T-Zellen

zelluläre Ebene



z.B.

- Diabetes mellitus Typ 1
- Rheumatoide Arthritis
- Autoimmunhepatitis

autoreaktive B-Zellen via Autoantikörper

humorale Abwehr



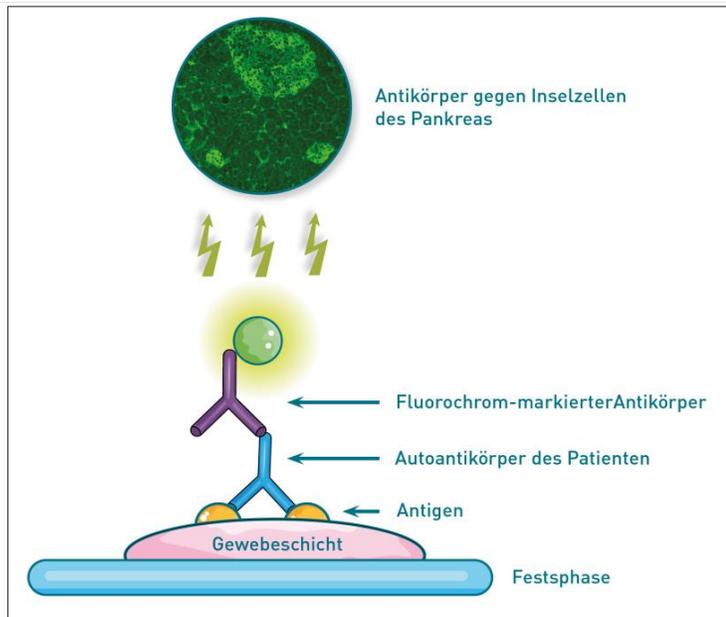
z.B.

- Myasthenia gravis
- M. Basedow
- Pemphigus-/Pemphigoiderkr.

Fotos: © fotolia

Methodenspektrum der Autoimmundiagnostik

1



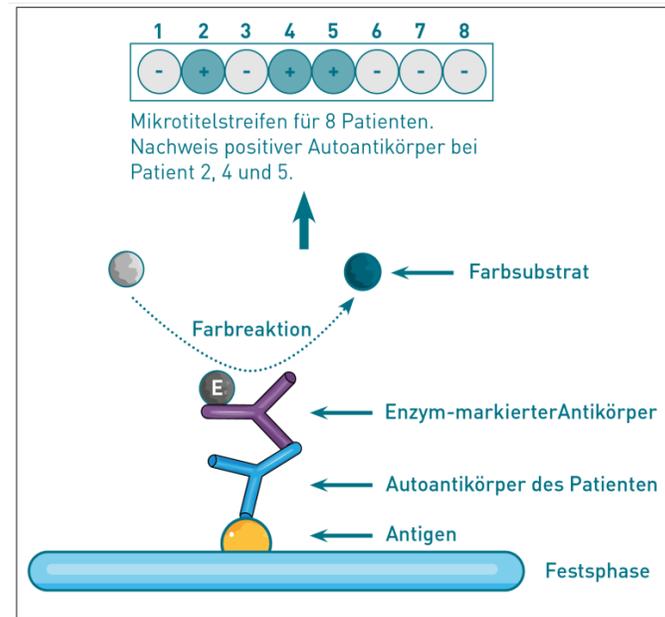
Immunfluoreszenztest (IFT)

AK-Bindung auf histologischen Präparaten (Zellkulturen oder Gewebeschnitten) die auf einem Objektträger aufgebracht wurden.

Vorteile:

Im Vergleich zum ELISA breiteres Antigenspektrum der Ausgangssubstrate, Vielzahl von verschiedenen AK-Spezifitäten werden erfasst (hohe Sensitivität).

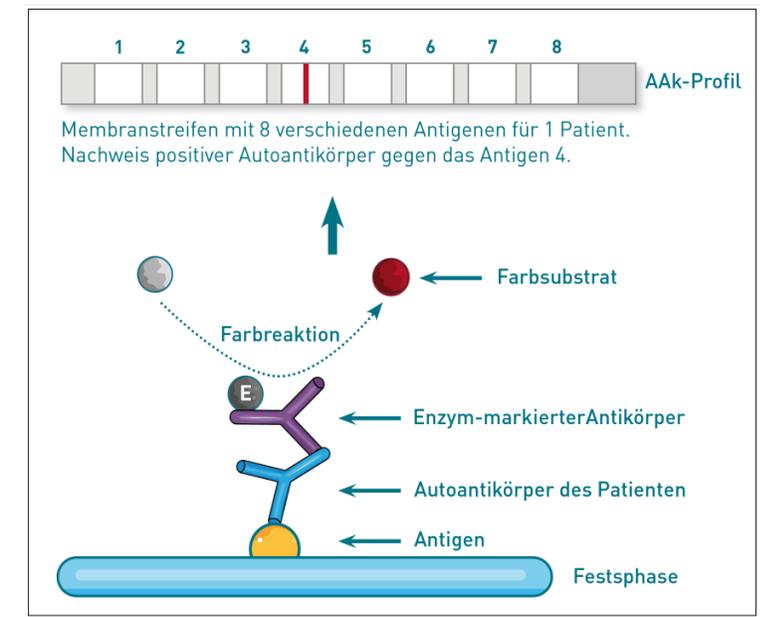
2



ELISA

i.d.R. quantitativer Nachweis von Antikörpern

3



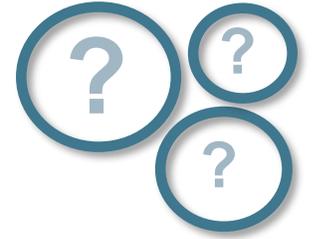
Immunoblot/Lineassay:

i.d.R. qualitativer (semiquantitativer) Nachweis von Antikörpern

Nachteil: im Vergleich zum ELISA keine Möglichkeit der exakten Quantifizierung der Antikörper.

Fall 1:

ANA positiv, Hinweis auf Rheuma, aber welches?



Patientin (24 Jahre)

- Konzentrationsstörung, Schwäche, Müdigkeit
- Gelenkschmerzen an kleinen und großen Gelenken
- Raynaud-Syndrom

→ „Verdacht auf Rheuma“



Untersuchung

Ergebnis Einheit

Referenzbereich*

Autoimmundiagnostik

Rheumafaktoren (quant.) i.S. (Turb.) <7 IU/ml < 30

Wir empfehlen bei Verdacht auf rheumatoide Arthritis (RA) zusätzlich die Bestimmung der sensitiveren RF-Klassen (RF-IgM, RF-IgA) und der spezifischen CCP-AAk und MCV-AAk, da diese in bis zu 54 % auch bei RF negativer RA nachweisbar sind.

ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT) **1:10000** < 1:100

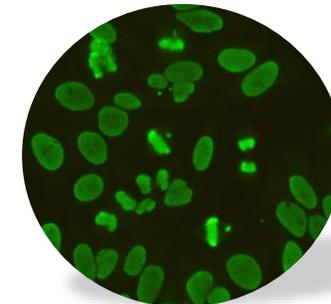
Fluoreszenzmuster:

- Homogen (AC-1)
- Granulär (AC-4/5)

Interpretation ANA

ANA (antinukleäre Autoantikörper) sind typisch bei Kollagenosen, können jedoch auch bei anderen entzündlichen rheumatischen Erkrankungen und fast allen anderen Autoimmunerkrankungen auftreten.

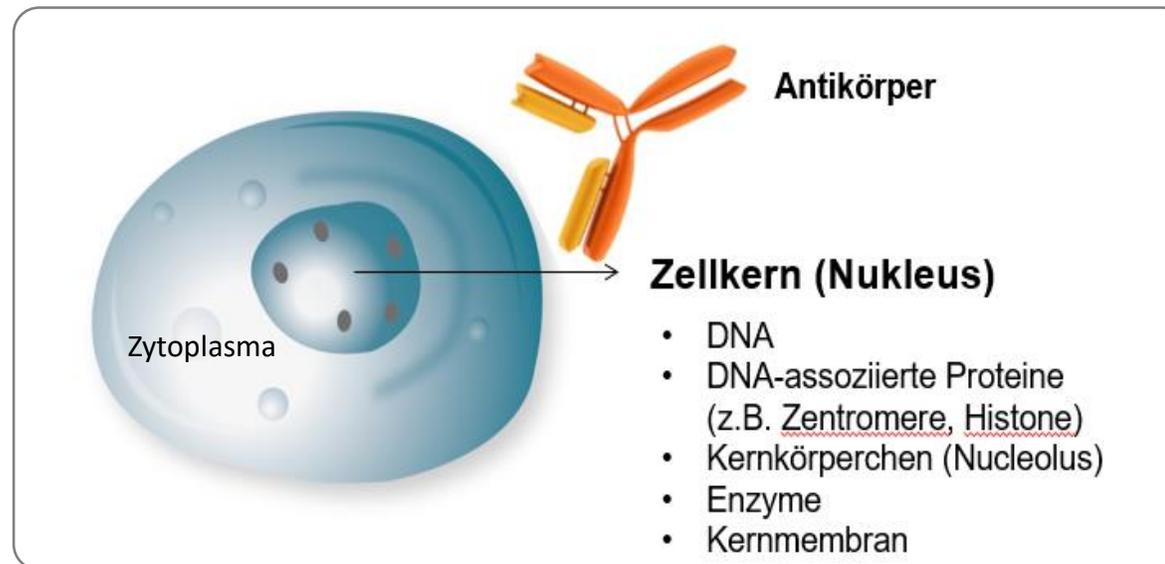
Zur ANA-Differenzierung empfehlen wir die Bestimmung von: dsDNA-AAk, ENA-AAk, Nukleosomen-AAk, Myositis-AAk-Blot. Verlaufskontrolle nach ca. 6 Monaten angeraten.



ANA sind wertvolle diagnostische Marker



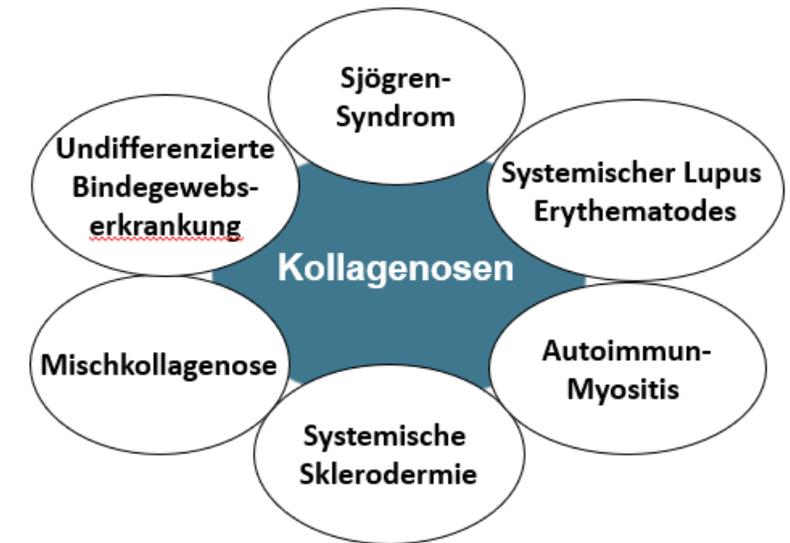
- Basisdiagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen (Kollagenosen)
- auch klinische Bedeutung für autoimmune Lebererkrankungen



ANA = **Anti-N**ukleäre **A**ntikörper (AAk gegen Zellkerne)

Kollagenosen sind systemische, entzündlich-rheumatische Autoimmunerkrankungen

- führen zur Schädigung von Blutgefäßen und Bindegewebe → Erkrankung von inneren Organen, Gelenken, Haut und Drüsen
- chronischer, schubweiser Verlauf
- Ursachen multifaktoriell

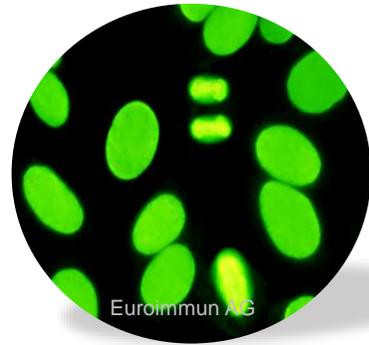


Allgemeinsymptome:

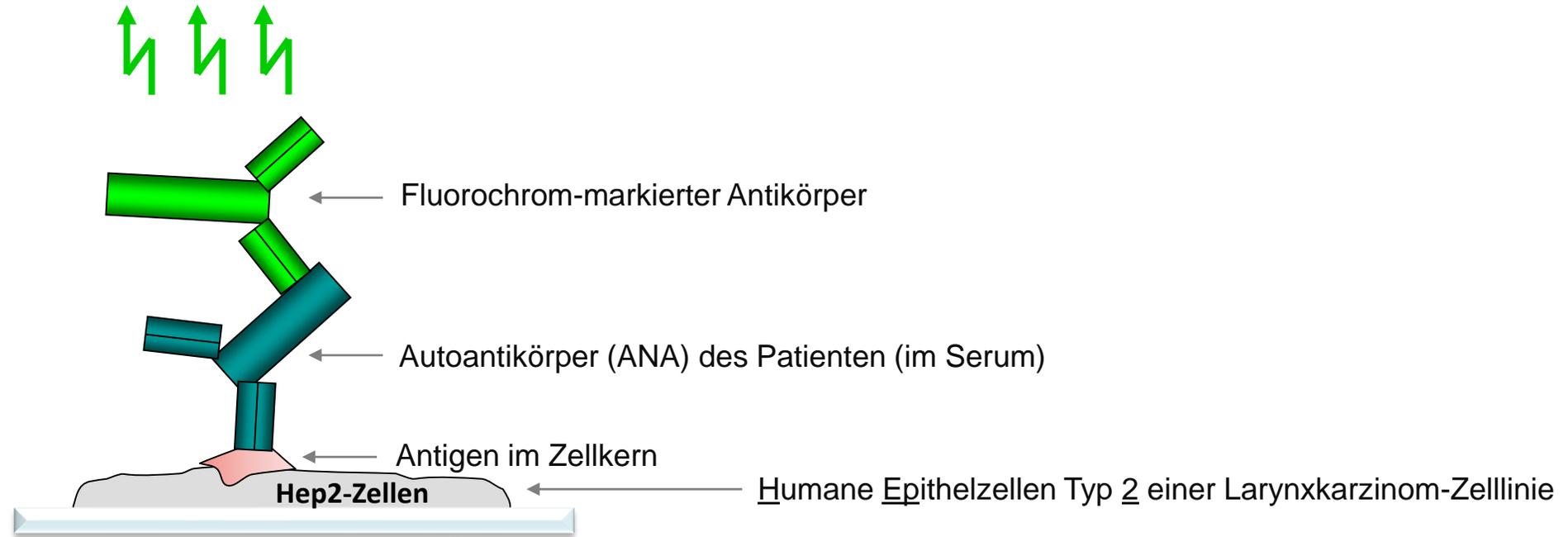
subfebrile Temperaturen, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Arthralgien, Sicca-Symptomatik, Raynaud-Syndrom



Die empfohlene Methode zum ANA-Screening ist die indirekte Immunfluoreszenztechnik (IFT)



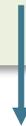
Ansicht im Mikroskop: **ANA nachweisbar**



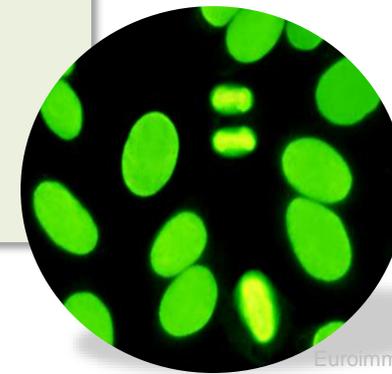
Das ANA-Ergebnis enthält 2 wichtige Angaben

ANA-IFT-Ergebnis:

1. ANA-Titer (< 1:100)
2. ANA-Fluoreszenzmuster

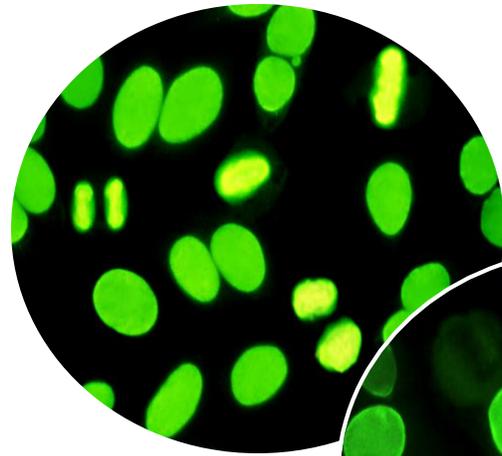


liefert erste orientierende Hinweise



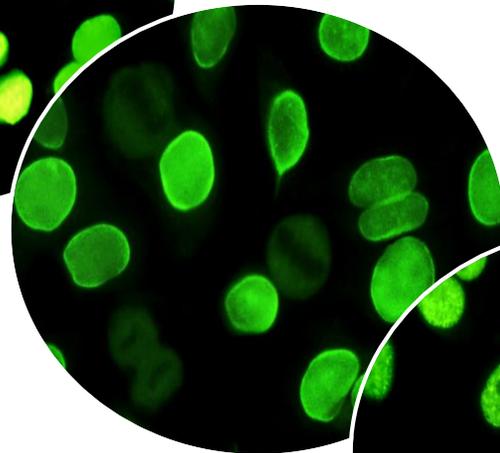
Euroimmun AG

Je nach Lokalisation des Antigens in der Zelle können in der IFT verschiedene Zell-Muster sichtbar sein.



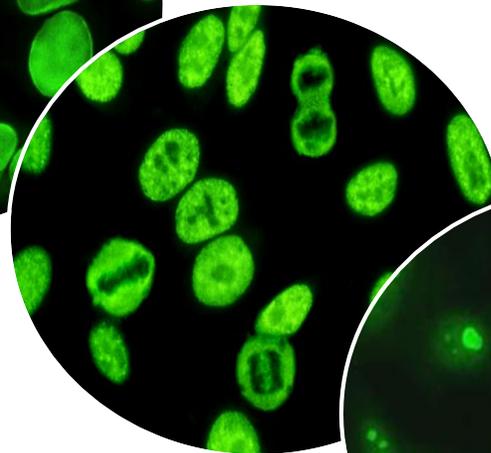
Fluoreszenzmuster:

Homogen (AC-1)



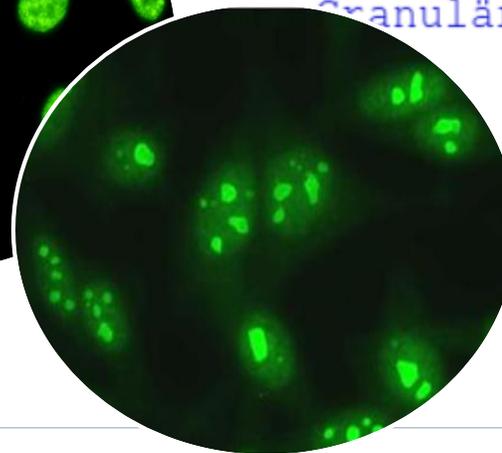
Fluoreszenzmuster:

nukleär randständig [Kernmembran] (AC-11/12)



Fluoreszenzmuster:

Granulär (AC-4/5)



Fluoreszenzmuster:

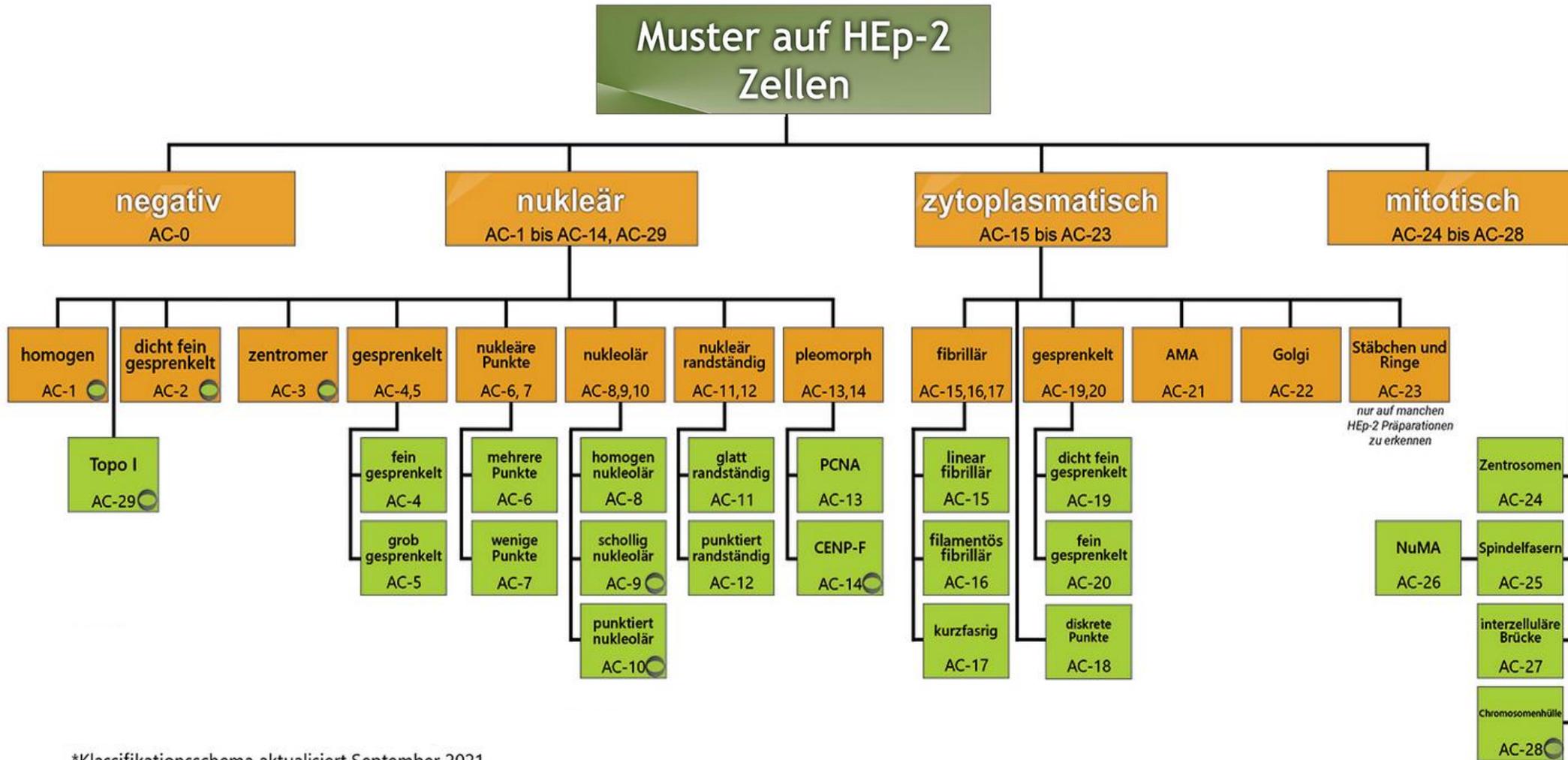
Nukleolär (AC-8/9/10)

AC = anti-cell

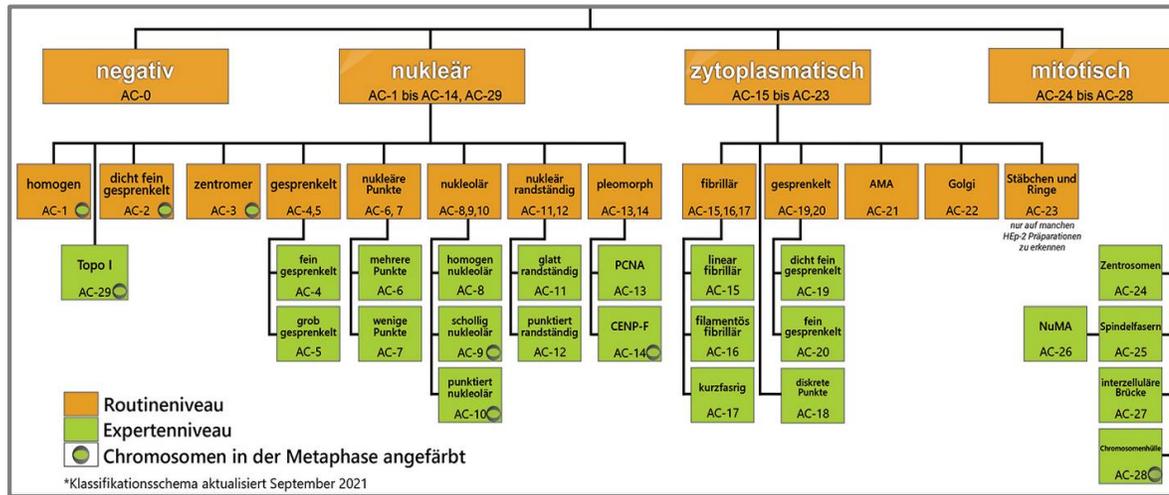
Quelle Fotos: Euroimmun AG

Internationaler Konsens für ANA-Muster

“International Consensus on Antinuclear Antibody (ANA) Patterns (ICAP)”



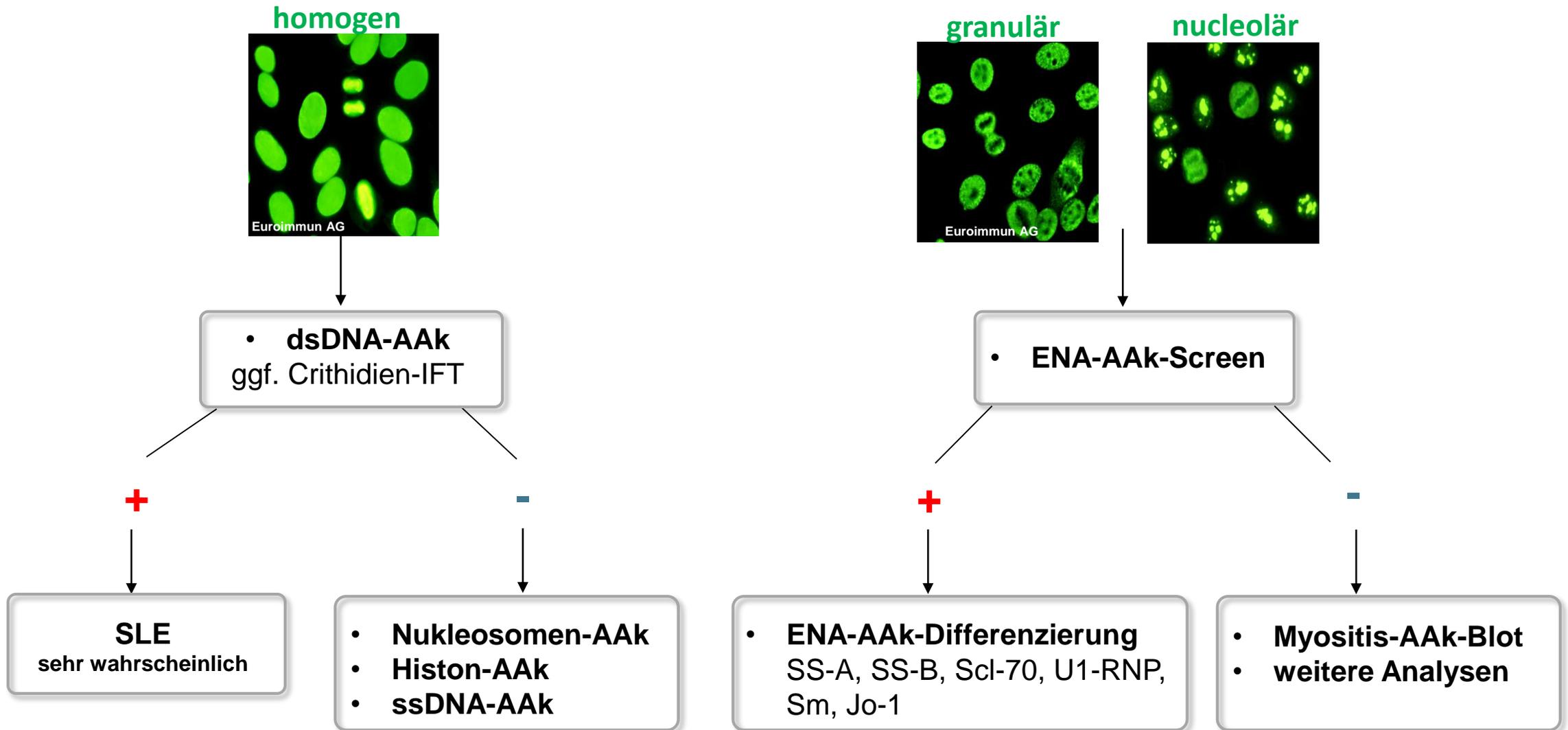
*Klassifikationsschema aktualisiert September 2021



Ist damit die ANA-Spezifität geklärt? Welches Zielantigen?

→ Nein, ANA-Differenzierung notwendig!

Die ANA-Differenzierung ist abhängig vom Fluoreszenzmuster!



Welche ANA-Differenzierung? Bei der Entscheidung hilft gern das Labor!

Effektorzelltypisierung		Entzündliche Systemerkrankungen (Kollagenosen)		Nierenerkrankungen	
237	FN-γ, IL-10	292	ANA	335	GBM-AAk
1.	73,72	293	Differenzierung bei positivem ANA	336	ANCA
2.	120,65	294	ENA-AAk	337	TAK (Thyreoglobulin)
3.	167,57	295	dsDNA-AAk	338	MAK (TPO)
4.	214,49	296	Nukleosomen-AAk	339	TRAK (TSH-Rezeptor)
5.	261,41	297	Myositis-Antigene-AAk (MI-2, Ku, PM-Scl, Jo1, PL-7, PL-12, Ro62)	340	HLA-DR3/DR5
6.	308,33	298	Herzmuskel-AAk	Hauterkrankungen	
Endodontie		299	ACLA (Cardiolipine) IgG/IgM	341	Pemphigus/Pemphigoid-AAk
241	LTT-Wurzelfüllmaterial	300	HLA-DR-Typisierung	342	Pemphigus vulgaris DR4/DR14
242	Mercaptane / Thioether	Anti-Phospholipid-Syndrom		HLA-Assoziationen	
243	RANTES	301	ACLA (Cardiolipine) IgG/IgM	343	AGS (late onset B14/ Salzverlustform B47)
244	TNF-α Genotyp (G-308A)	302	β2-Glykoprotein-1 IgG/IgM/IgA	344	Alopecia areata DR5
Titanunverträglichkeit		303	ANA	345	Mb. Behcet B51/B44
251	Titanstimulationstest	304	HLA-DR4/DR7	346	Narkolepsie DQB1*06:02/ DRB1*15:01
252	IL-1/IL-1RN/TNF-α-Genotyp	Vaskulitiden		347	Psoriasis C6/C7
253	LTT-Titanlegierungen	305	ANCA	348	Sarkoidose B7/B8/B13
Endoprothesen-Unverträglichkeit		306	GBM-AAk	349	HLA eintragen (z.B. DR9)
261	LTT-Endoprothetik	307	ANA	Pharmako-/Toxikogenetik	
262	MEA-Endoprothetik (Al, Co, Cr, Mo, Nb, Ni, Ti, V, Zr)	308	HLA-DR (M. Wegener DR9/ Goodpasture-Syndrom DR2)	Phase I-Entgiftung	
263	Kobalt, Chrom	Diabetes mellitus Typ 1		351	CYP1A1
Metalltoxikologie		310	Inselzellen-AAk	352	CYP1A2
<input type="checkbox"/>	vor Ausleitung	311	Insulin-AAk	353	CYP2D6
<input type="checkbox"/>	nach Ausleitung mit:	312	GAD-AAk	354	mEH (mikrosomale Epoxidhydrolase)
271	MEA Toxische Metalle	313	IA-2-AAk	355	PON1
Ag, Al, As, Au, Ba, Be, Bi, Cd, Co, Cr, Cs, Cu, Gd, Hg, Mn, Mo, Ni, Pd, Pt, Pb, Sb, Sn, Sr, Ti, Tl, U, V, Zn, Zr		314	HLA-DQB1*02*03*06	356	Andere:
Ag, Al, Au, Ba, Cd, Ce, Co, Cr, Cu, Ga, Hg, In, Ir, Mn, Mo, Ni, Pd, Pt, Sb, Sn, Sr, Ti, V, Zn, Zr		Lebererkrankungen		Phase II-Entgiftung	
<input type="checkbox"/>	Morgenspeichel	315	AAk-Profil (ANA, ASMA, AMA, LKM, pANCA, SLA)	357	GST M1/T1/P1
<input type="checkbox"/>	Kaugummi speichel	316	HLA-DR52/DR3/DR4/DR8	358	SOD2
<input type="checkbox"/>	kombinierter Speichel	Magen-/Darmkrankungen		359	NAT2
273	Einzelelemente	317	Parietalzell-AAk	Pharmakotoxizität (genetisch)	
Bitte Elemente eintragen - 2 228		318	Intrinsic-Faktor-AAk	372	Thiopurin-Toxizität (TPMT)
		319	ASCA + Azinuszellen-AAk (Morbus Crohn)	373	HCV-Therapieansprechen (IL-28B)
		320	Becherzellen-AAk + pANCA (Colitis Ulcerosa)		

ANA-Anforderung:

ANA

Differenzierung bei positivem ANA

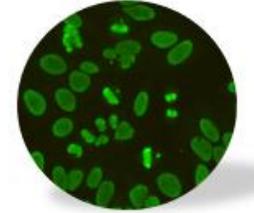
Zurück zum Fall...



sind.
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT) **1:10000**
Fluoreszenzmuster:
Homogen (AC-1)
Granulär (AC-4/5)
Interpretation ANA

ANA (antinukleäre Autoantikörper) sind typisch bei Kollagenosen, können jedoch auch bei anderen entzündlichen rheumatischen Erkrankungen und fast allen anderen Autoimmunerkrankungen auftreten.

< 1:100



Anforderung: „ANA-Kontrolle inkl. ANA-Differenzierung“

*ANA Erweiterung wenn positiv, *Borrelie-IgG-Ak, *Borrelie-IgM-Ak, *ggf. Borrelie-Blot nachziehen, *ANA-IFT-Screening, *ds-DNA-Ak, *c-ANCA / p-ANCA:

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
CRP i.S. (Turb.)	8.7	mg/l	< 5.0
CK i.S. (Photom.)	37	U/l	29 – 168

Autoimmundiagnostik

ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT) **1:10000** < 1:100

Fluoreszenzmuster:

Homogen (AC-1)

Granulär (AC-4/5)

dsDNA-AAk (Doppelstrang-DNA) i.S. (EIA) **587** IE/ml < 100

nDNA-Ak (Crithidie) i.S. (IFT) **1:20** < 1:10

Nukleosomen-AAk i.S. (ELISA) **183** U/ml < 20

ENA-AAk Screening i.S. (EIA) negativ negativ

Der Test erfasst: RNP/Sm, Sm, SS-A(Ro), SS-B(La), Scl-70, Jo-1

Myositis-AAk-Profil i.S. (Blot)

Mi-2b-AAk negativ negativ

Ku-AAk negativ negativ

PM-Scl100-AAk negativ negativ

Jo-1-AAk negativ negativ

PL-7-AAk negativ negativ

PL-12-AAk negativ negativ

Ro-52-AAk negativ negativ

Interpretation ANA:

In der ANA-Differenzierung sind Autoantikörper (AAk) gegen Doppelstrang-DNA (dsDNA) und Nukleosomen nachweisbar.

1. dsDNA-AAk gelten als Marker-Antikörper für den systemischen Lupus erythematoses (SLE), v.a. bei Bestätigung durch den nDNA-Crithidien-IFT. Sie treten besonders bei aktivem SLE mit Nierenbeteiligung auf (95%).

2. Nukleosomen-AAk treten ebenfalls bei Patienten mit SLE, Mischkollagenose, Sklerodermie und Arzneimittel-induzierten LE auf.


1. dsDNA-AAk:

- Marker-Ak für SLE (ACR-Kriterium!)
- korrelieren mit der Krankheitsaktivität, insbesondere der renalen Beteiligung
- Crithidien-Ak hochspezifisch

2. Nukleosomen-AAk:

- SLE-Marker
- bis zu 100 % (aktiver SLE)*
- bis zu 62 % (inaktivem SLE)*

→ Serologischer Hinweis auf SLE (Systemischer Lupus Erythematoses)

Leitsymptome des SLE

Allgemeinbeschwerden (95 %)

- Müdigkeit, Fieber, Schwäche

Hautveränderungen (85 %)

- z.B. Schmetterlingserythem, Photosensibilität, Schleimhautbeteiligung

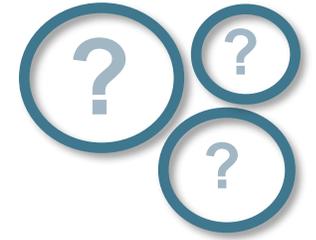
Muskel- und Gelenkbeschwerden

- Myositis (40 %), Arthritis (80 %)

verschiedenste Organmanifestationen

Fall 2:

ANA nur grenzwertig, also kaum klinische Relevanz?

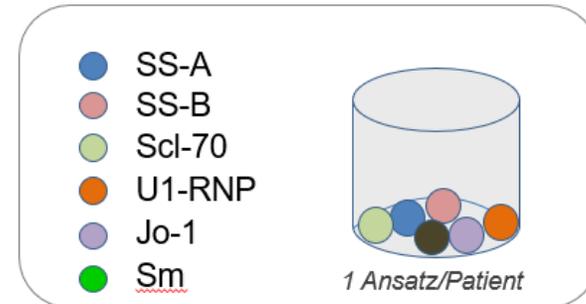


Patientin (35 Jahre)

- Augen- und Mundtrockenheit
- Muskelschmerzen
- Anforderung: „ANA, ENA“



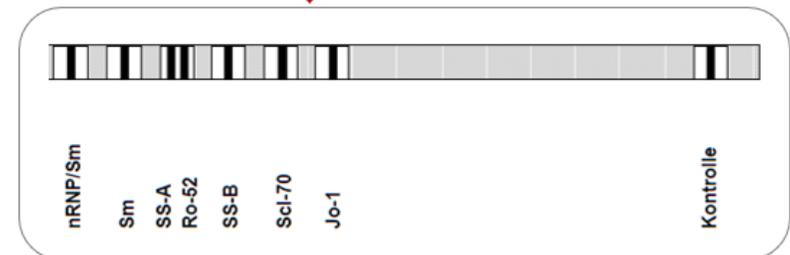
ENA-AAk-Screen



wenn positiv, dann Blot („Auftrennung“)



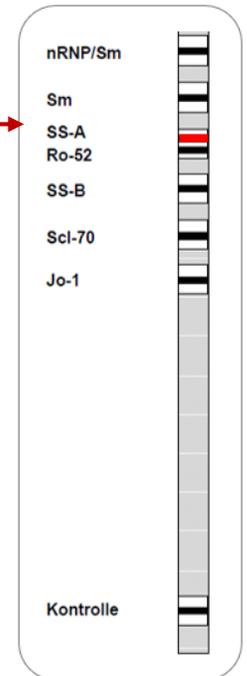
ENA-AAk-Diff.



Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
Autoimmundiagnostik			
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)	1:100		< 1:100
Fluoreszenzmuster: Granulär (AC-4/5)			
dsDNA-AAk (Doppelstrang-DNA)i.S. EIA	<10	IE/ml	< 100
ENA-AAk Screening i.S. (EIA)	positiv		negativ
Der Test erfasst: RNP/Sm, Sm, SS-A(Ro), SS-B(La), Scl-70, Jo-1			
ENA-AAk Auftrennung (Blot)			
SS-A(Ro)-AAk i.S.	positiv		negativ
SS-B(La)-AAk i.S.	negativ		negativ
U1-nRNP/Sm-AAk i.S.	negativ		negativ
Sm-AAk i.S.	negativ		negativ
Scl-70-AAk i.S.	negativ		negativ
Jo-1-AAk i.S.	negativ		negativ

Interpretation ANA

In der ANA-Differenzierung wurden Autoantikörper (AAk) gegen SS-A(Ro) nachgewiesen. Sie gelten als diagnostische Marker und Klassifikationskriterium des **Sjögren-Syndroms (SjS)**. Sie kommen beim primären SjS in ca. 96% der Fälle und beim sekundären SjS in ca. 80% der Fälle vor. SS-A-AAk sind auch Marker-AAk für den subakut kutanen Lupus erythematodes (ca. 90-100%), können jedoch auch beim SLE (bis zu 60%), Rheumatoider Arthritis (5-15%) und Sklerodermie auftreten.



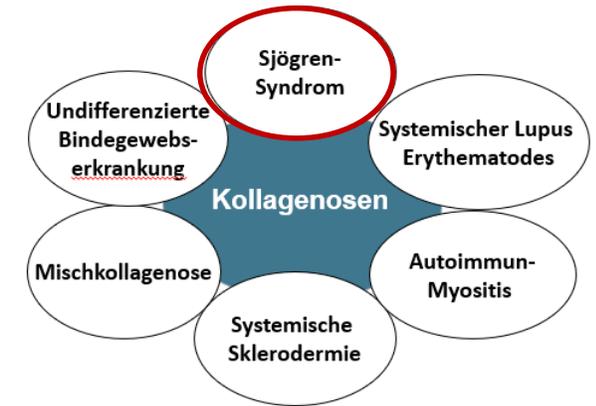
→ Serologischer Hinweis auf Sjögren-Syndrom

Sjögren-Syndrom ist die häufigste Kollagenose

→ **primäres** Sjögren-Syndrom

→ **sekundäres** Sjögren-Syndrom

Begleiterkrankung einer anderen Autoimmunerkrankung (SLE, RA, Systemische Sklerodermie, Multiple Sklerose, autoimmune Leber- und Schilddrüsenerkrankungen)



Symptome:

Augen- und Mundtrockenheit, Fatigue, Gelenk- und Muskelbeschwerden, Parotisvergrößerung, Lymphadenopathie, Raynaud-Syndrom, interstitielle Lungenbeteiligung, trockene Haut, Vaskulitis, Polyneuropathien



EULAR/ACR-Kriterien für die Klassifikation des primären Sjögren-Syndroms

- **aktuelle europäisch-amerikanische Konsensuskriterien zur Klassifikation des primären Sjögren-Syndroms**

- unstimulierter Gesamtspeichel-Test*¹ pathologisch $\leq 0,1$ mL/Minute (1 Punkt)
- Schirmer-Test pathologisch (< 5 mm in 5 Minuten) (1 Punkt)
- pathologischer Befund in der Lissamingrün- oder Fluoresceinfärbung (≥ 5 im Ocular Staining Score oder ≥ 4 im Van Bijsterveld Score) (1 Punkt)
- Autoantikörper-Nachweis: Anti-Ro/SSA (3 Punkte)
- Histologie*² – fokale lymphozytäre Sialadenitis, Fokus-Score ≥ 1 Fokus/4 mm²,
1 Fokus = 50 Lymphozyten/4 mm² (3 Punkte)

- **Diagnose gilt als gesichert bei ≥ 4 Punkten, nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien**

- Einschlusskriterien:
Augen- und/oder Mundtrockenheit seit mindestens 3 Monaten ohne andere Erklärung (z. B. Medikamente, Infektion)
- Ausschlusskriterien:
Zustand nach Bestrahlung der Kopf-/Halsregion, HIV/Aids, Sarkoidose, aktive Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (PCR-Replikationsrate), Amyloidose, Graft-versus-host-Erkrankung, IgG4-assoziierte Erkrankung

- **Bedingung für die Klassifikation als pSS ist das Fehlen jeder weiteren potenziell assoziierten Erkrankung.**

ANA-Titer werden als klinisch relevant angesehen, da ein höherer Titer mit einer höheren positiven Wahrscheinlichkeitsrate zur Bestätigung der Diagnose einer systemischen autoimmunen Rheumaerkrankung verbunden ist.

(Damoiseaux J et al. Autoimmun Highlights 2016)

Aber negative ANA schließen das Vorliegen von SS-A-Autoantikörpern nicht sicher aus (methodisch bedingt)!



Bei negativem ANA erfolgt automatische Bestimmung von SS-A-Autoantikörpern.

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)	< 1:100		< 1:100
SS-A(Ro)-AAk i.S. (ELISA)	153	RE/ml	< 20

Interpretation ANA

Trotz negativer ANA in der Immunfluoreszenz (IFT) Nachweis von Autoantikörpern (AAk) gegen SS-A. Es ist bekannt, dass SS-A-AAk nicht immer in der IFT erfasst werden (methodisch bedingt). Daher sind SS-A-AAk bei negativem ANA-Suchtest nicht ungewöhnlich.

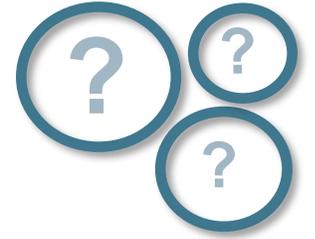
ANA sind sensitiv, aber nicht spezifisch für Kollagenosen

✓ ANA gelten als diagnostische Marker von Kollagenosen

aber auch nachweisbar bei:

- anderen Autoimmunerkrankungen (Rheumatoide Arthritis, Autoimmunhepatitis, Vaskulitiden u.a.)
- anderen Krankheitsbildern, z.B. Infektionserkrankungen und Tumoren
- Gesunden, v.a. Ältere (meist mit niedrigem Titer)

→ Positiver ANA ≠ Kollagenose



Fall 3:

ANA deutlich positiv, Kollagenose gesichert, oder?

Patient (15 Jahre)

- Abgeschlagenheit
- Halsschmerzen
- Bauchschmerzen
- Gelenkschmerzen

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
CRP i.S. (Turb.)	31.1	mg/l	< 5.0
Bilirubin (gesamt) i.S. (Photom.)	0.44	mg/dl	0.2 – 1.0
ASAT (GOT) i.S. (enz.)	85	U/l	19 – 48
ALAT (GPT) i.S. (enz.)	122	U/l	7 – 44
GGT i.S. (enz.)	34	U/l	12 – 25
Alkalische Phosphatase i.S. (enz.)	272	U/l	< 316
Albumin i.S. (Colorim.)	4.22	g/dl	3.8 – 5.4
Infektionsdiagnostik			
EBV-VCA-IgG-Ak i.S. (CLIA)	66.3	E/ml	< 20.0
EBV-VCA-IgM Ak i.S. (CLIA)	>160	E/ml	< 20.0
EBV-EBNA-IgG Ak i.S. (CLIA)	<3.0	E/ml	< 5.0

Unter Berücksichtigung des auffälligen Blutbildes und der erhöhten Transaminasen serologisch Hinweis auf EBV-Primärinfektion. Zur weiteren Abklärung erfolgt die Durchführung des Immunoblots.

→ Serologischer Hinweis auf EBV-Primärinfektion

Untersuchung

ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)

Ergebnis **Einheit**
1:10000
Referenzbereich

< 1:100

Fluoreszenzmuster:

Homogen (AC-1)

Granulär (AC-4/5)

Interpretation ANA

Zur ANA-Differenzierung empfehlen wir die Bestimmung von:

dsDNA-AAk, ENA-AAk, Nukleosomen-AAk, Myositis-AAk-Blot.

Verlaufskontrolle nach

Untersuchung

dsDNA-AAk (Doppelstrang-DNA) i.S (EIA)

Ergebnis
Einheit
Referenzbereich

16

IE/ml

< 100

Nukleosomen-AAk i.S. (ELISA)

4.9

U/ml

< 20

ENA-AAk Screening i.S. (EIA)

negativ

negativ

Der Test erfasst:

RNP/Sm, Sm, SS-A(Ro), SS-B(La), Scl-70, Jo-1

Myositis-AAk-Profil i.S. (Blot)

negativ

negativ

Mi-2b-AAk

negativ

negativ

Ku-AAk

negativ

negativ

PM-Scl100-AAk

negativ

negativ

Jo1-AAk

negativ

negativ

PL-7-AAk

negativ

negativ

PL-12-AAk

negativ

negativ

Ro-52-AAk

negativ

negativ

ANA-Differenzierung:

Im Verlauf (nach 1,5 Jahren):

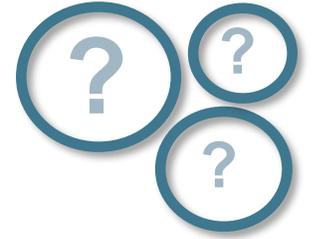
 IMD Labor Berlin	Ärztlicher Befundbericht		
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT) Interpretation ANA	< 1:100		< 1:100
<p>Im Vergleich zum VB 12/10 sind derzeit keine ANA nachweisbar. Bei Verschwinden des ANA kann es sich z.B. auch um eine polyklonale B-Zell-Stimulation im Rahmen eines Infektes gehandelt haben. Wir empfehlen eine Verlaufskontrolle nach ca. 6 Monaten.</p>			

→ ANA können unspezifisch passager bei Infekten auftreten!

→ halbjährliche Verlaufskontrollen angeraten

Fall 4:

ANA mit spezifischem Zielantigen nachgewiesen, Kollagenose!?



Patientin (65 Jahre)

- Abgeschlagenheit
- Schmerzen/Schwellungen der Gelenke
- Raynaud-Syndrom
- trockene Schleimhäute

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich	
Hämatologie				
<u>Kleines Blutbild i. EDTA-Blut</u>				
Leukozyten	7.8	1000/µl	3.6	- 10.5
Erythrozyten	4.31	Mill/µl	3.85	- 5.20
Hämoglobin	12.4	g/dl	11.8	- 15.8
Hämatokrit	38.6	%	35.0	- 45.5
MCV (Hk/Ery-Zahl)	89.6	fl	80	- 101
MCH (Hb/Ery-Zahl)	28.8	pg	27.0	- 34.0
MCHC (Hb/Hk)	32.1	g/dl	31.5	- 36.0
Thrombozyten	523	1000/µl	160	- 370
RDW-CV: Ery-Volumenverteilungsbr.	13.3	%	9.0	- 17.0
Blutsenkungsgeschwindigkeit (1.Std.)	68	mm		< 30
Klinische Chemie				
CRP i.S. (Turb.)	22.1	mg/l		< 5.0
Autoimmundiagnostik				
Rheumafaktoren Klasse IgM i.S. (EIA)	251	IU/ml		< 20.0
Rheumafaktoren Klasse IgA i.S. (EIA)	133	U/ml		< 20.0
CCP-AAk (Cycl.Citrull.Peptide) i.S. Ratio: 1.00 (schwach positiv)- 11.0 (stark positiv)	10.8	Ratio		< 1.00
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)	1:320			< 1:100
Fluoreszenzmuster: dicht fein granulär (AC-2)				
Interpretation ANA				
Zur ANA-Differenzierung empfehlen wir die Bestimmung von: dsDNA-AAk, ENA-AAk, Nukleosomen-AAk, Myositis-AAk-Blot				



Rheumatoide Arthritis?

Kollagenose?

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Hämatologie			
<u>Kleines Blutbild i. EDTA-Blut</u>			
Leukozyten	7.8	1000/ μ l	3.6 – 10.5
Erythrozyten	4.31	Mill/ μ l	3.85 – 5.20
Hämoglobin	12.4	g/dl	11.8 – 15.8
Hämatokrit	38.6	%	35.0 – 45.5
MCV (Hk/Ery-Zahl)	89.6	fl	80 – 101
MCH (Hb/Ery-Zahl)	28.8	pg	27.0 – 34.0
MCHC (Hb/Hk)	32.1	g/dl	31.5 – 36.0
Thrombozyten	523	1000/ μ l	160 – 370
RDW-CV: Ery-Volumenverteilungsbr.	13.3	%	9.0 – 17.0
Blutsenkungsgeschwindigkeit (1.Std.)	68	mm	< 30
Klinische Chemie			
CRP i.S. (Turb.)	22.1	mg/l	< 5.0
Autoimmundiagnostik			
Rheumafaktoren Klasse IgM i.S. (EIA)	251	IU/ml	< 20.0
Rheumafaktoren Klasse IgA i.S. (EIA)	133	U/ml	< 20.0
CCP-AAk (Cycl.Citrull.Peptide) i.S. Ratio: 1.00 (schwach positiv)- 11.0 (stark positiv)	10.8	Ratio	< 1.00
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)	1:320		< 1:100
Fluoreszenzmuster: dicht fein granulär (AC-2)			
Interpretation ANA			
Zur ANA-Differenzierung empfehlen wir die Bestimmung von: dsDNA-AAk, ENA-AAk, Nukleosomen-AAk, Myositis-AAk-Blot			

Rheumatoide Arthritis?

Kollagenose?

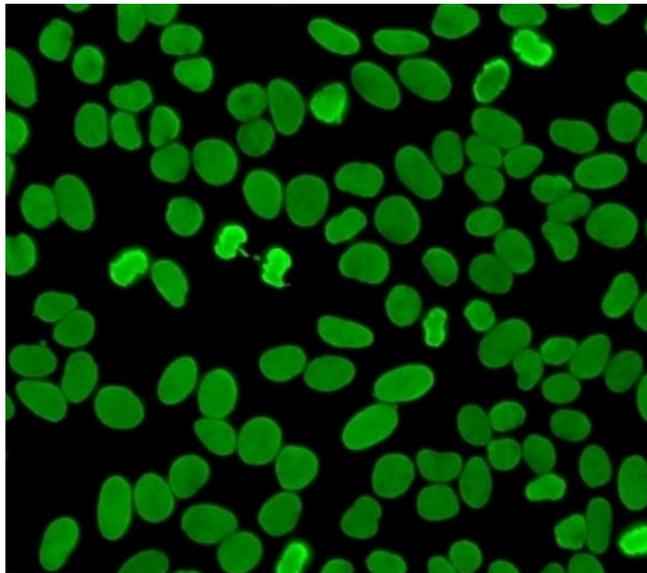
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)

1:320

< 1:100

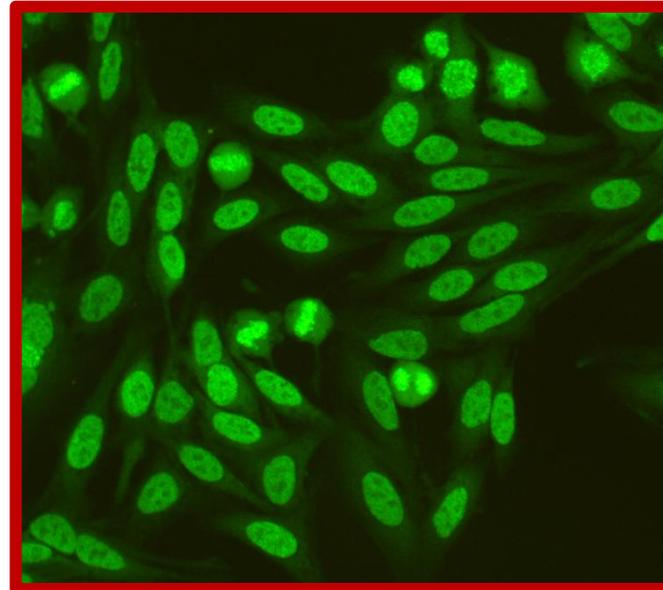
Fluoreszenzmuster:

dicht fein granulär (AC-2)



homogen (AC-1)

→ dsDNA-AAk,
Nukleosomen-AAk,
Histone-AAk



dicht fein granulär (DFS) (AC-2)

→ DFS70-AAK

Kollagenose?

→ ANA-Differenzierung empfohlen

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Autoimmundiagnostik			
Rheumafaktoren Klasse IgM i.S. (EIA)	251	IU/ml	< 20.0
Rheumafaktoren Klasse IgA i.S. (EIA)	133	U/ml	< 20.0
CCP-AAk (Cycl.Citrull.Peptide) i.S. Ratio: 1.00 (schwach positiv)- 11.0 (stark positiv)	10.8	Ratio	< 1.00
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT) Fluoreszenzmuster: dicht fein granulär (AC-2) Interpretation ANA	1:320		< 1:100

Zur ANA-Differenzierung empfehlen wir die Bestimmung von:
dsDNA-AAk, ENA-AAk, Nukleosomen-AAk, Myositis-AAk-Blot

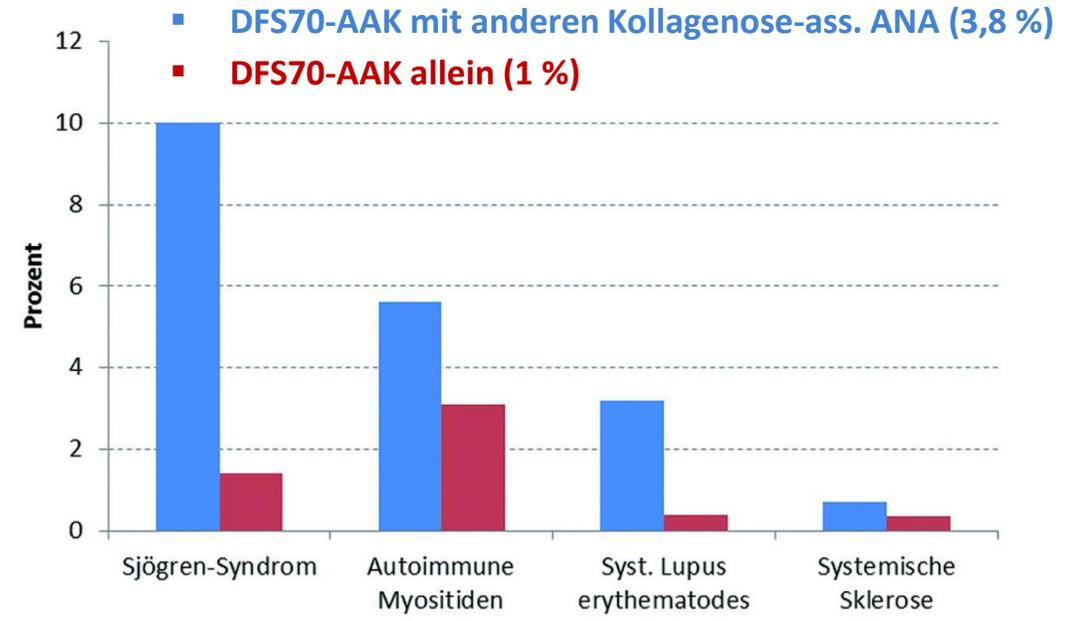
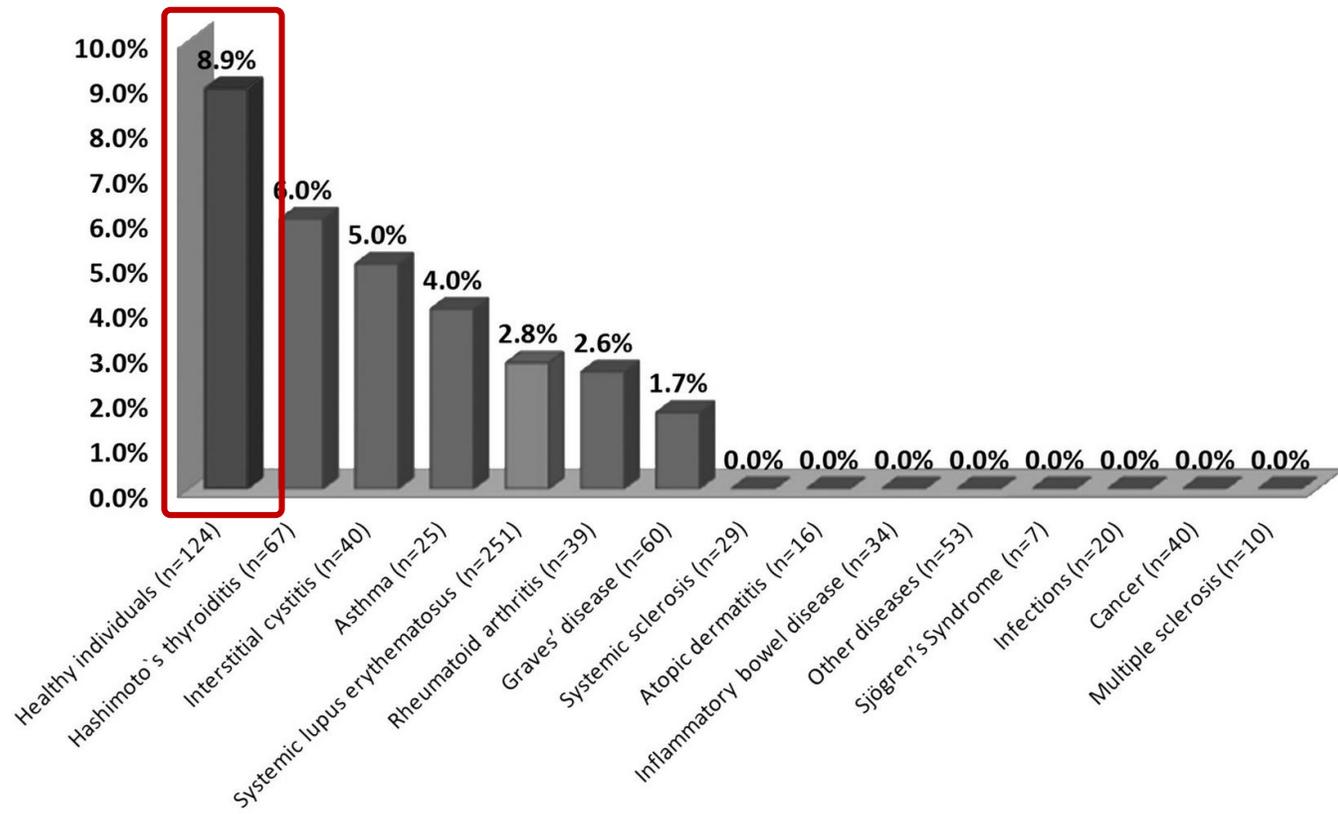
+ DFS70-AAk

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Autoimmundiagnostik			
ENA-AAk Screening i.S. (EIA)	negativ		negativ
Der Test erfasst: RNP/Sm, Sm, SS-A(Ro), SS-B(La), Scl-70, Jo-1			
dsDNA-AAk (Doppelstrang-DNA) i.S. EIA	<10	IE/ml	< 100
Nukleosomen-AAk i.S. (ELISA)	6.1	U/ml	< 20
Myositis-AAk-Profil i.S. (Blot)	.		
Mi-2b-AAk	negativ		negativ
Ku-AAk	negativ		negativ
PM-Scl100-AAk	negativ		negativ
Jo-1-AAk	negativ		negativ
PL-7-AAk	negativ		negativ
PL-12-AAk	negativ		negativ
Ro-52-AAk	negativ		negativ
DFS70-AAk i.S.° (ELISA)	5.3	Ratio	< 1.0

Autoantikörper gegen DFS70 kommen fast ausschließlich bei Personen ohne entzündlich-rheumatischen Autoimmunerkrankungen vor, monospezifisch nur selten bei Sjögren-Syndrom, Sklerodermie oder SLE (systemischer Lupus erythematodes).

→ Isoliert positive DFS70-AAk sprechen eher gegen das Vorliegen einer Kollagenose.

ANA vom Typ DFS70



➤ Die Prävalenz von DFS70-Antikörpern bei scheinbar Gesunden ist deutlich höher als bei allen anderen Erkrankungen.

➤ Isoliert nachweisbare DFS70-Antikörper zeigen eine negative Assoziation mit Kollagenosen.

Zurück zum Fall:

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich	
Klinische Chemie				
CRP i.S.	(Turb.)	22.1	mg/l	< 5.0
Autoimmundiagnostik				
Rheumafaktoren Klasse IgM i.S. (EIA)		251	IU/ml	< 20.0
Rheumafaktoren Klasse IgA i.S. (EIA)		133	U/ml	< 20.0
CCP-AAk (Cycl.Citrull.Peptide) i.S.		10.8	Ratio	< 1.00
Ratio: 1.00 (schwach positiv)- 11.0 (stark positiv)				
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)		1:320		< 1:100
Fluoreszenzmuster: dicht fein granulär (AC-2)				

Rheumatoide
Arthritis?

Kollagenose
→ eher nein

Rheumafaktoren und CCP-AAk sind Klassifikationskriterien der Rheumatoiden Arthritis!



© fotolia

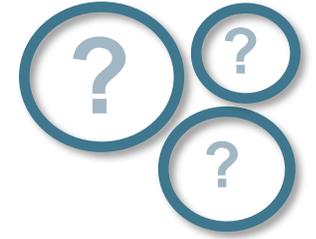
A	Betroffene Gelenk	
	• 1 großes Gelenk	0
	• 2-10 große Gelenke	1
	• 1-3 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung von großen Gelenken)	2
	• 4-10 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung von großen Gelenken)	3
	• > 10 Gelenke (mindestens 1 kleines Gelenk sollte dabei sein)	5
B	Serologie (mind. 1 der Ergebnisse ist erforderlich zur Klassifizierung)	
	• RF negativ und ACPA negativ	0
	• RF schwach positiv oder ACPA schwach positiv	2
	• RF stark positiv oder ACPA stark positiv	3
C	Akutphasenproteine (mind. 1 der Ergebnisse ist erforderlich zur Klassifizierung)	
	• CRP und BSG normal	0
	• CRP oder BSG erhöht	1
D	Dauer der Symptome	
	• < 6 Wochen	0
	• ≥ 6 Wochen	1

RF = Rheumafaktor
ACPA = Anti-Citrullinierte Protein-AAk
 (CCP-AAk)

≥ 6 Punkte = „definitive RA“

Fall 6:

ANA und AMA positiv, ist Rheuma wirklich das Grundproblem?



Patientin (56 Jahre)

- Osteoporose, Gelenkschmerzen
- nächtlicher Pruritus
- zunehmend Müdigkeit
- Mundtrockenheit

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht		
Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Klinische Chemie				
Bilirubin (gesamt) i.S.	(Photom.)	0.56	mg/dl	0.2 - 1.2
ASAT (GOT) i.S.	(enz.)	45	U/l	< 50
ALAT (GPT) i.S.	(enz.)	44	U/l	< 50
GGT i.S.	(enz.)	123	U/l	11 - 59
Alkalische Phosphatase i.S.	(enz.)	242	U/l	40 - 150
Albumin i.S.	(Colorim.)	4.54	g/dl	3.2 - 4.6

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Bilirubin (gesamt) i.S.	0.41	mg/dl	0.2 - 1.2
ASAT (GOT) i.S.	21	U/l	< 35
ALAT (GPT) i.S.	20	U/l	< 35
GGT i.S.	19	U/l	8 - 33
Alkalische Phosphatase i.S.	65	U/l	40 - 150

Autoimmundiagnostik

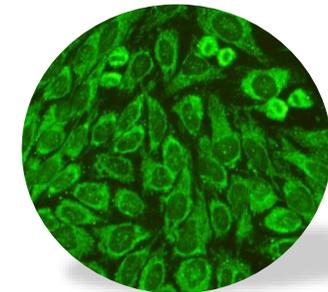
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)	1:10000	< 1:100
Fluoreszenzmuster: mehrere nukleäre Punkte (AC-6)		

Interpretation ANA

Das Fluoreszenzmuster "mehrere nukleäre Punkte" kann mit folgenden Erkrankungen assoziiert sein: PBC (primär-biliäre Cholangitis), systemisch-rheumatische Autoimmunerkrankungen

Nebenbefund:

Nachweis von zytoplasmatischen Autoantikörpern (AAk) retikulär passend zu AMA (AC-21). Wir empfehlen eine AAk-Differenzierung: AMA, AMA-M2



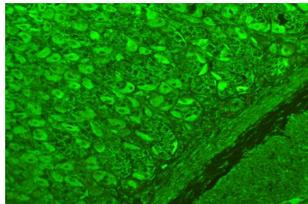
Folgeuntersuchung: AMA (Anti-Mitochondriale Ak)

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
--------------	----------	---------	-----------------

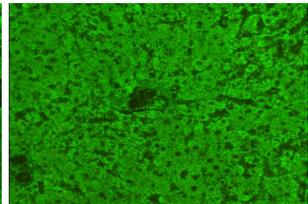
AMA (anti-mitochondriale Ak) i.S.	1:6400		< 1:50
-----------------------------------	---------------	--	--------

AAk gegen Mitochondrien können bei verschiedenen Erkrankungen nachgewiesen werden. Besonders zur Diagnose der primär-biliären Cholangitis (PBC) ist die Bestimmung der M2-AMA von Bedeutung.

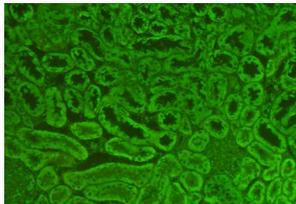
Wir empfehlen zur weiterführenden Diagnostik: M2-AMA.



Magen



Leber



Niere

M2-AMA i.S.	(ELISA)	>200.0	IU/ml	< 10.0
-------------	---------	------------------	-------	--------

→ M2-AMA gelten als hochspezifischer Marker für die Primär Biliäre Cholangitis. Bei bis zu 95 % der Patienten und viele Jahre im Voraus nachweisbar.

Die Primär Biliäre Cholangitis ist eine chronische Entzündung der kleinen intrahepatischen Gallenwege.

- viele Jahre asymptomatisch (ca. 60 %)
- **chronischer Pruritus** (bis zu 75 %; hauptsächlich nachts, später auch tagsüber)
- **moderate bis schwere Fatigue** (bis zu 85 %)
- **Sicca-Symptomatik** (> 50 %)
- unspezifische Oberbauchbeschwerden (ca. 10 %)
- Hypercholesterinämie, Xanthelasmen (bis 50 %)
- Ikterus (bis 60 %; Spätstadium)
- Osteoporose (ca. 35 %)



Quelle: www.wikipedia.org

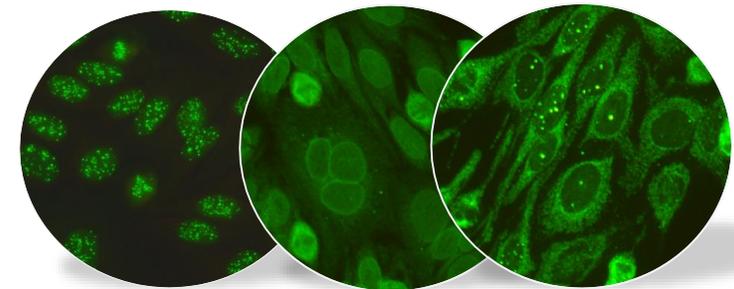
Die Diagnose der PBC wird gestellt, wenn mindestens 2 von 3 Kriterien erfüllt sind.

1. **AP, GGT, IgM** erhöht, Bilirubin (spät)
2. **PBC-typische Histologie:** T-Zellinfiltration und Immunreaktion gegen Epithelzellen der intrahepatischen Gallengänge
3. **Autoantikörper (AMA, ANA)**

↓

AMA → 90 - 95 %

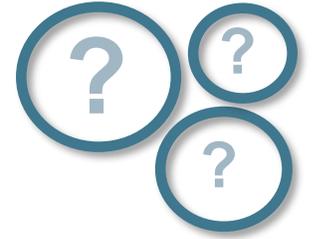
ANA (3 PBC-spezifische) → 10 %



→ AAK positiv bei unauffälligen Leberwerten: regelmäßige Kontrolle und keine Therapie gerechtfertigt

Fall 7:

Nebenbefund bei AMA-Anforderung, ist der wichtig?



Patientin (62 Jahre)

- geringgradig GGT erhöht
- Erschöpfung, Appetitlosigkeit
- Bauchschmerzen
- rezidivierende Unruhezustände

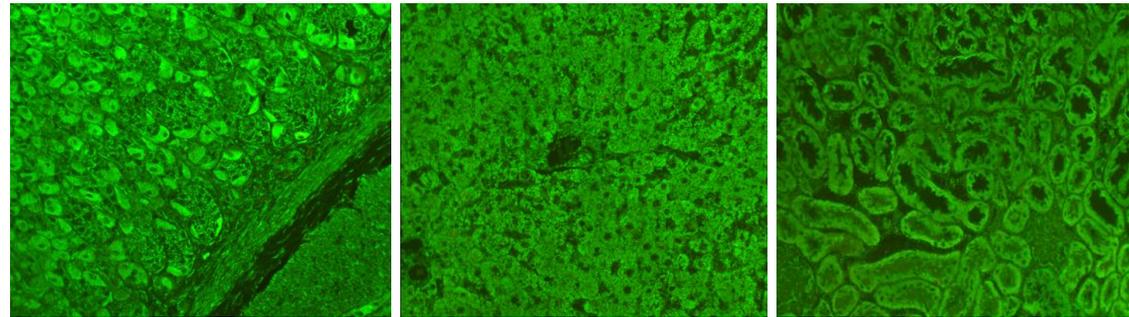
Untersuchung**Ergebnis Einheit****Referenzbereich****Autoimmundiagnostik**

ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)	< 1:100		< 1:100
SS-A(Ro)-AAk i.S. (ELISA)	<2.0	RE/ml	< 20
ANA-Interpretation: Kein Hinweis auf antinukleäre Antikörper (ANA).			
AMA (anti-mitochondriale Ak) i.S.	< 1:50		< 1:50

Nebenfund: **!**

Wie sah der Nebenbefund aus?

Typisches AMA-Muster:



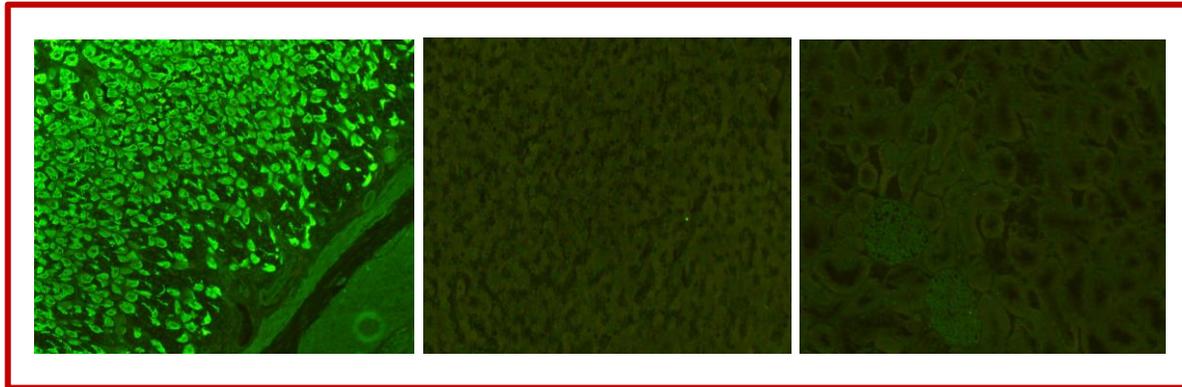
Magen

Leber

Niere

AMA

Nebenbefund:



V.a. AAK gegen Parietalzellen

Untersuchung
Ergebnis Einheit
Referenzbereich
Autoimmundiagnostik

ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)	< 1:100		< 1:100
SS-A(Ro)-AAk i.S. (ELISA)	<2.0	RE/ml	< 20
ANA-Interpretation: Kein Hinweis auf antinukleäre Antikörper (ANA).			
AMA (anti-mitochondriale Ak) i.S.	< 1:50		< 1:50

Nebenfund:

Verdacht auf AAk gegen Parietalzellen.

Bei entsprechendem V.a. perniziöse Anämie, TypA-Gastritis empfehlen wir den Bestätigungsnachweis: Parietalzell-AAk.

Mikronährstoffe

Vitamin B12 i.S. (CMIA)	207	pg/ml	187 - 883
-------------------------	-----	-------	-----------

Bei Werten < 350 pg/ml kann ein Vitamin B12 Mangel nicht sicher ausgeschlossen werden. Es empfiehlt sich hier die zusätzliche Bestimmung des Holo-Transcobalamin (HoloTC).

→ Empfehlung eines Bestätigungstests für Parietalzell-AAk

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Autoimmundiagnostik			
Parietalzell-AAk i.S. (ELISA)	positiv		negativ
Intrinsic-Faktor-AAk i.S. (ELISA)	18.9	U/ml	< 6.0

Autoantikörper (AAk) gegen Parietalzellen (PCA) und Intrinsic-Faktor (IF-AAk) gelten als Marker-Antikörper für die Autoimmungastritis und der damit verbundenen perniziösen Anämie (Vitamin B12-Mangel-Syndrom). PCA sind bei beiden Autoimmunerkrankungen in ca. 90% der Fälle nachweisbar. IF-AAk treten in ca. 50-70% der Patienten mit Autoimmungastritis und in ca. 70% der Patienten mit perniziöser Anämie auf. Bei Patienten mit Gastritis weisen die positiven IF-AAk mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Entwicklung einer perniziösen Anämie hin.

Mikronährstoffe

Vitamin B12 i.S. (CMIA)	207	pg/ml	187 - 883
-------------------------	-----	-------	-----------

Bei Werten < 350 pg/ml kann ein Vitamin B12 Mangel nicht sicher ausgeschlossen werden. Es empfiehlt sich hier die zusätzliche Bestimmung des Holo-Transcobalamin (HoloTC).

→ **AAk gegen Parietalzellen und Intrinsic-Faktor gelten als Marker-Antikörper für die Autoimmungastritis und der damit verbundenen perniziösen Anämie (Vit. B12-Mangel-Syndrom)**

Autoimmungastritis ist eine Form der chronischen Gastritis.

- chronische Entzündung der Magenschleimhaut → Atrophie
- Entwicklung über längeren Zeitraum
- Folge: v.a. Eisen- und Vitamin-B12-Mangel, Magenkarzinom

Typ **A** = **Autoimmun** (5 %)

Typ **B** = **Bakteriell** (ca. 80 %)

Typ **C** = **Chemisch-toxisch** (ca. 15 %)



Spezifische Manifestationen:

- chron. atrophische Gastritis
- **Perniziöse Anämie (Vit.B12-Mangel-Anämie)**
- neurologische Manifestationen

Die klinischen Symptome überlappen sich bei Autoimmungastritis und perniziöser Anämie.

Asymptomatische Merkmale

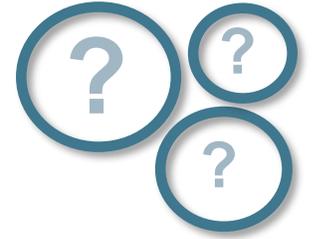
- Autoantikörper-Nachweis
- Veränderung der Magenschleimhaut in der Histologie



Symptomatische Merkmale

- Anämie (Blässe, Müdigkeit)
- dyspeptische Beschwerden
- Appetitlosigkeit
- Glossitis
- Diarrhoe

→ Kausale Therapie fehlt bisher. Vitamin B12- oder/und Eisenmangel beheben.



Fall 8:

Klassischer ANCA-Befund, Vaskulitis!

Patient (41 Jahre)

- Arthralgien
- Sinusitis
- Husten
- Atemnot

Anforderung: ANA, ANCA

Warum werden ANA und ANCA oft zusammen angefordert?

Gruppe der entzündlich-rheumatische Rheumaerkrankungen:

- Kollagenosen (ANA)
- Rheumatoide Arthritis (RF, ACPA wie CCP-AAk)
- **ANCA-assoziierten Vaskulitiden (ANCA)**

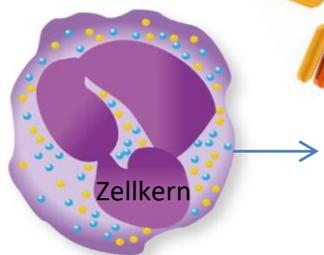


Autoimmune Vaskulitiden - entzündliche Erkrankungen der kleinen Blutgefäße



© fotolia

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Autoimmundiagnostik			
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)	< 1:100		< 1:100
SS-A(Ro)-AAk i.S. (ELISA)	<2.0	RE/ml	< 20
ANA-Interpretation: Kein Hinweis auf antinukleäre Antikörper (ANA).			
c-ANCA i.S. (IFT)	1:1000		< 1:10
p-ANCA i.S. (IFT)	< 1:10		< 1:10
MPO-AAk i.S. (ELISA)	2.4	U/ml	< 5.0
PR3-AAk i.S. (ELISA)	>200.0	U/ml	< 10.0



neutrophiler Granulozyt

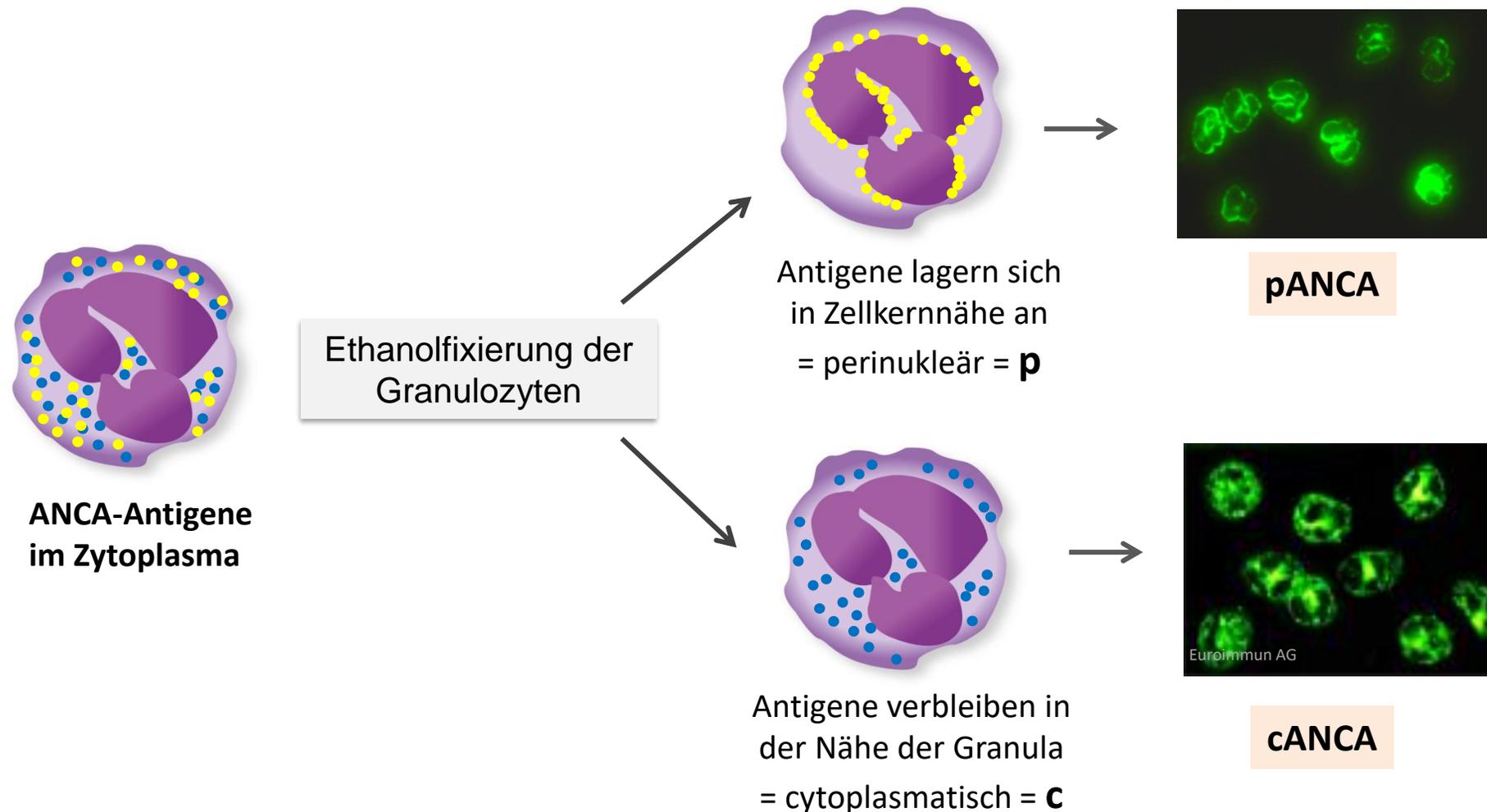


ANCA (Anti-Neutrophile z(C)ytoplasmatische Antikörper)

→ Zytoplasma mit Granula

Zellkern

Die ANCA-Ergebnisse sind eine rein visuelle Beschreibung des beobachteten IFT-Musters.



Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Autoimmundiagnostik			
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)	< 1:100		< 1:100
SS-A(Ro)-AAk i.S. (ELISA)	<2.0	RE/ml	< 20
ANA-Interpretation: Kein Hinweis auf antinukleäre Antikörper (ANA).			
c-ANCA i.S. (IFT)	1:1000		< 1:10
p-ANCA i.S. (IFT)	< 1:10		< 1:10
MPO-AAk i.S. (ELISA)	2.4	U/ml	< 5.0
PR3-AAk i.S. (ELISA)	>200.0	U/ml	< 10.0

Interpretation ANCA

In der ANCA-Differenzierung wurden AAK gegen Proteinase 3 (PR3) nachgewiesen:

PR3-AAk gelten als diagnostische Marker einer Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), ehemals Wegener-Granulomatose.

In geringerer Frequenz sind PR3-ANCA auch bei anderen mit der GPA assoziierten Vaskulitiden nachweisbar.

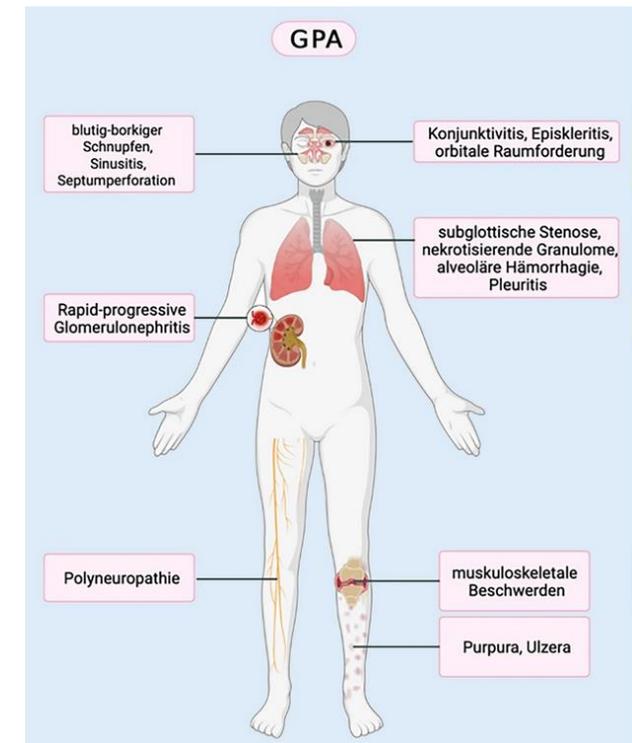
Die AAK-Titer korrelieren mit der Aktivität der Erkrankung. Unspezifisch positive c-ANCA wurden bei Pneumonien, HIV-Inf., Endokarditis, monoklonaler Gammopathie, Neoplasien sowie Erkrankungen unklarer Ätiologie gefunden. Da infektiöse Erkr. eine ANCA-assoziierte Vaskulitis vortäuschen können, ist eine histologische Sicherung der Vaskulitis angeraten.

→ cANCA/ PR3-ANCA sind Marker-Antikörper der Granulomatose mit Polyangiitis

Charakteristika der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)

- nekrotisierende, granulomatöse Entzündung der kleinen und mittelgroßen Gefäße
- v.a. im oberen und unteren Respirationstrakt
(Rhinitis, Sinusitis, Mittelohrentzündung, Lungenrundherde und Ulzerationen der Schleimhaut an Mund und Rachen)
- Nierenbeteiligung in 70 % der Fälle
- andere Organmanifestationen

→ **ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) sind häufig schwere rheumatologische Systemerkrankungen mit potenziell hoher Mortalität.**

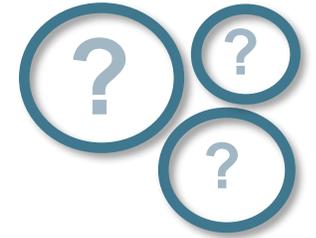


2022 ACR / EULAR Kriterien für Granulomatose mit Polyangiitis	
Erwägungen bei Anwendung dieser Kriterien	
<ul style="list-style-type: none"> • Diese Klassifikationskriterien sollten angewendet werden, um einen Patienten als GPA zu klassifizieren, wenn die Diagnose einer Vaskulitis kleiner oder mittelgroßer Gefäße gestellt wurde. • Alternative Diagnosen, die eine Vaskulitis imitieren sollten ausgeschlossen werden, bevor diese Kriterien angewendet werden. 	
Klinische Kriterien	
Nasale Beteiligung: blutiger Ausfluss, Ulzera, Krusten, Verstopfung, Blockade oder Septumdefekt / -perforation.	+3
Knorpel-Beteiligung (Entzündung von Ohren- oder Nasenknorpel, heisere Stimme oder Stridor, endobronchiale Beteiligung oder Sattelnasen-Deformität)	+2
Schalleitungs- oder Schallempfindungs-Schwerhörigkeit	+1
Labor-, Bildgebungs-, und Biopsie-Kriterien	
cANCA oder PR3-Antikörper	+5
Pulmonale Knoten, Raumforderungen oder Kavernen in der Thoraxbildgebung	+2
Granulome, extravaskuläre granulomatöse Entzündung oder Riesenzellen in der Biopsie	+2
Entzündung, Konsolidierung oder Erguss der nasalen / paranasalen Sinus oder Mastoiditis in der Bildgebung	+1
Pauci-immune Glomerulonephritis in der Biopsie	+1
pANCA oder MPO-Antikörper	-1
Eosinophilenzahl im Blut $\geq 1 \times 10^9/\text{Liter}$	-4
Ein Punktwert ≥ 5 ist notwendig zur Klassifikation einer Granulomatose mit Polyangiitis.	



Fall 8:

ANCA positiv, aber keine Vaskulitis!



Patient (41 Jahre)

- erhöhte Leberwerte

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht		
Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
ASAT (GOT)	i.S.	28	U/l	< 35
ALAT (GPT)	i.S.	32	U/l	< 35
GGT	i.S.	135	U/l	8 - 33
Alkalische Phosphatase	i.S.	289	U/l	40 - 150

Muster	GOT	GPT	γ-GT	AP	Differenzialdiagnose
hepatozellulärer Schaden	↑↑	↑↑	↑	(↑)	<ul style="list-style-type: none">virale Hepatitidenautoimmune Hepatitismetabolische Störungen etc.
Cholestase	↑	↑	↑↑	↑↑	<ul style="list-style-type: none">intrahepatische Cholestaseextrahepatische Cholestase
toxisch/Infiltration	↑	(↑)	↑↑	↑	<ul style="list-style-type: none">AlkoholTumorNASH

Serologische Diagnostik bei V.a. autoimmune Lebererkrankungen

(Leitlinie 2017: „LeiSe LebEr“)

✓ Ausschluss einer viralen Hepatitis
(Serologie zur Abklärung Hepatitis A, B, C, D, E)

Serologie negativ

✓ Immunglobuline (IgG, IgM, IgA)
✓ Autoantikörper (AAk)

ANA

ASMA /
Aktin-AAk

LKM-
AAk

AMA,
M2-AMA

SLA-
AAk

pANCA

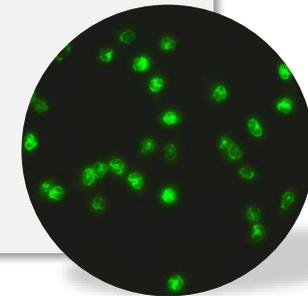
1. Ausschluss viraler Hepatiden → kein Hinweis
2. Abklärung der Autoantikörper → autoimmune Lebererkrankung?

		Ärztlicher Befundbericht		
Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
AMA (anti-mitochondriale Ak) i.S.		< 1:50		< 1:50
ASMA (glatte Muskulatur-AAk) i.S.		< 1:50		< 1:50
c-ANCA i.S. (IFT)		< 1:10		< 1:10
p-ANCA i.S. (IFT)		1:160		< 1:10
(Spezifität: Formalin-sensibel)				
MPO-AAk i.S.	(ELISA)	1.4	U/ml	< 5.0
PR3-AAk i.S.	(ELISA)	0.9	U/ml	< 10.0

- **Serologischer Hinweis auf Primär Sklerosierenden Cholangitis**
- keine Vaskulitis-spezifischen MPO- und PR3-AAk nachweisbar
→ kein Hinweis auf ANCA-assoziierte Vaskulitis!

Diagnostik der Primär Sklerosierenden Cholangitis

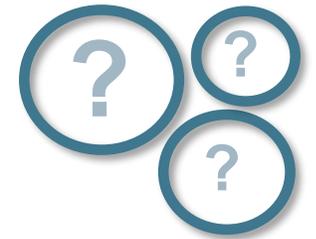
1. cholestatische Leberenzyme (**AP**, GGT, Bilirubin)
 2. typische bildgebende Befunde (insbes. **MRCP**)
 3. Ausschluss anderer Ursachen
- Leberbiopsie nicht zwingend erforderlich
 - größte Bedeutung haben **pANCA** (in ca. 80 % der Fälle)



→ pANCA auch bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Kollagenosen oder Infekten nachweisbar.

Fall 9:

Diabetes mellitus im Alter immer Typ 2-Diabetes?



Patientin (66 Jahre)

- „Verdacht auf Diabetes“

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht		
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich	
Klinische Chemie				
Glucose (nüchtern) i. cNaF-Pl.(enz.)	121	mg/dl	60 – 99	
Hämoglobin A1c i. EDTA-Blut	5.9	%	< 5.7	
Hämoglobin A1c i. EDTA-Blut	41	mmol/mol	< 39	
Screening auf Diabetes mellitus:				
<5.7% (<39 mmol/mol)	Kein Hinweis auf Diabetes mellitus.			
5.7-6.4% (39-47 mmol/mol)	Grenzbereich, weitere Abklärung über Nüchternglukose und evtl. oGTT angezeigt.			
>6.4% (>47 mmol/mol)	Wert spricht für Diabetes mellitus.			
Therapieverlaufskontrolle bei D.m.:				
Zielbereich 6.5-7.5% (48-58 mmol/mol)				

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Hormone			
C-Peptid i.S. Normale Insulinausschüttung!	1.26	ng/ml	0.78 – 5.19
Autoimmundiagnostik			
<u>Typ 1-Diabetes-Diagnostik</u>			
Insulin-AAk i.S.°	0.30	U/ml	< 0.40
Inselzellen-AAk i.S	1:3200		< 1:10
IA-2-AAk i.S.	209	IE/ml	< 10
GAD-AAk i.S.	>2000	IE/ml	< 10
Zink-Transporter 8-AAk i.S.	1417	IE/ml	< 15
Interpretation Diabetes mell. Typ I			

Die nachgewiesene Antikörperkonstellation ist vereinbar mit dem klinischen Verdacht auf einen Typ 1-Diabetes (T1D). Das individuelle Risiko für die Entwicklung eines T1D steigt mit der Anzahl der nachgewiesenen AAK, der AAK-Konzentration und einem jungen Lebensalter.

→ **Nachweis multipler Autoantikörper als serologischer Hinweis auf das Vorliegen eines autoimmunen Typ 1-Diabetes.**

→ **Antikörper viele Jahre vor der klinischen Manifestation nachweisbar...**

Autoimmuner Diabetes kann in jedem Lebensalter auftreten und wird bei älteren Menschen als „LADA“ bezeichnet (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*).

- langsamerer Krankheitsverlauf
- führt oft zu Verwechslungen mit Typ-2-Diabetes (bis zu 14 % der Fälle LADA!)
- Polydipsie, Polyurie und Gewichtsverlust länger unbemerkt
- oft jahrelang mit oralen Antidiabetika zielgerecht einstellbar
- C-Peptid fällt nur langsam ab

Autoantikörper-Diagnostik spielt zentrale Rolle bei der Differenzierung zwischen einem LADA und einem Typ-2-Diabetes!

Bei mehr als 90% der Typ 1-Diabetiker können zum Zeitpunkt der Diabetes-Manifestation Autoantikörper nachgewiesen werden.

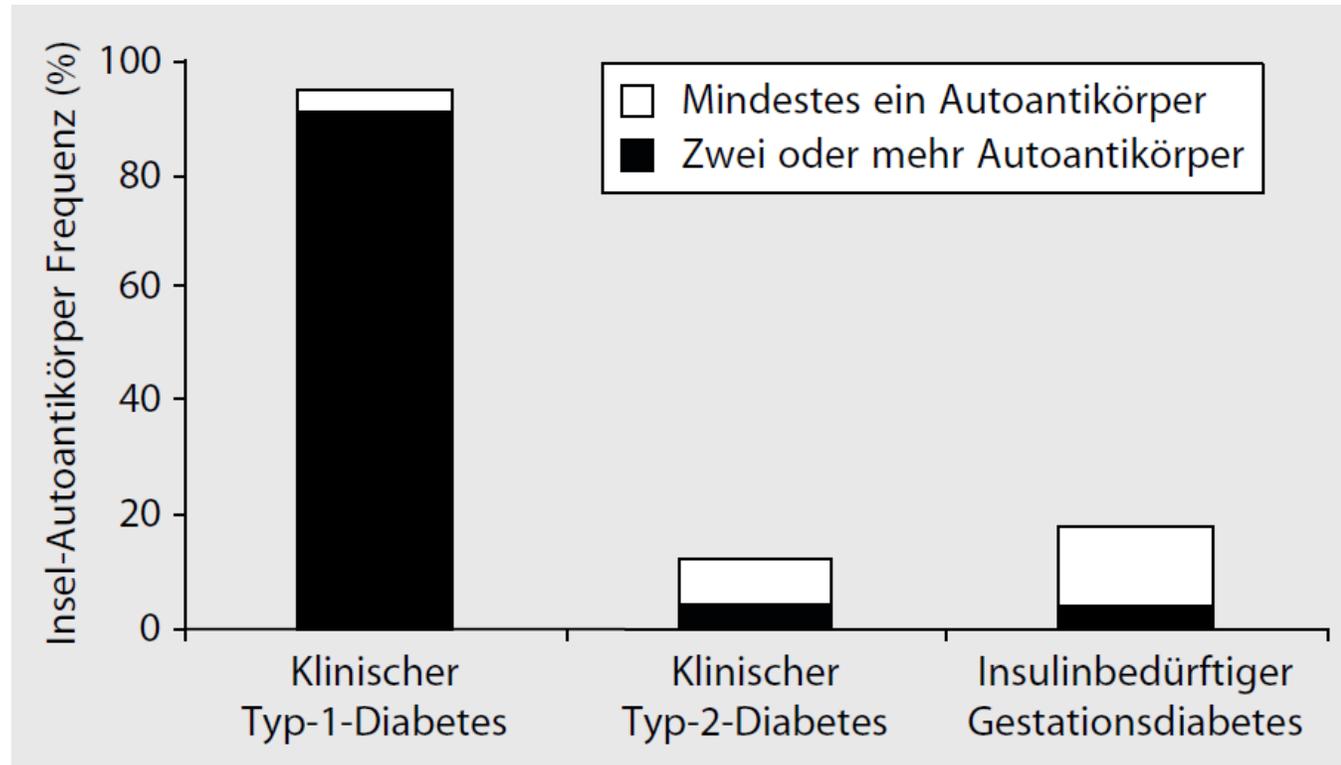


Tabelle 4: Stadien-Einteilung des Typ-1-Diabetes [American Diabetes Association 2017 EK IV]

Typ-1-Diabetes	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Charakteristika	<ul style="list-style-type: none"> • Insel-Autoimmunität • Normoglykämie • präsymptomatisch 	<ul style="list-style-type: none"> • Insel-Autoimmunität • Dysglykämie • präsymptomatisch 	<ul style="list-style-type: none"> • Insel-Autoimmunität • Hyperglykämie • symptomatisch
Diagnostische Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple Insel-Auto-AK • keine IFG oder IGT 	<ul style="list-style-type: none"> • Insel-Auto-AK (in der Regel multiple AK) • Dysglykämie: IFG und/oder IGT • FBG 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) • 2-h-PG 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l) • HbA1c 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol) oder $\geq 10\%$ Anstieg des HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> • Insel-Auto-AK können nicht mehr nachweisbar sein • Diabetes diagnostiziert über die Standardkriterien

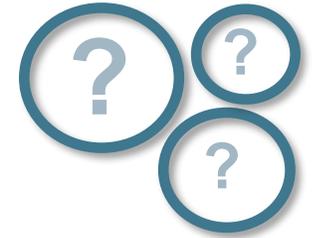
FPG: Nüchtern-Plasmaglukose, IFG: impaired fasting glucose, IGT. Impaired glucose tolerance Plasma glucose

Klinische Chemie		
Glucose (nüchtern) i. cNaF-Pl.(enz.)	121	mg/dl
Hämoglobin A1c i. EDTA-Blut	5.9	%
Hämoglobin A1c i. EDTA-Blut	41	mmol/mol
Screening auf Diabetes mellitus:		
<5.7% (<39 mmol/mol)	Kein Hinweis auf Diabetes mellitus.	
5.7-6.4% (39-47 mmol/mol)	Grenzbereich, weitere Abklärung über Nüchternglukose und evtl. oGTT angezeigt.	
>6.4% (>47 mmol/mol)	Wert spricht für Diabetes mellitus.	
Therapieverlaufskontrolle bei D.m.:		
Zielbereich 6.5-7.5% (48-58 mmol/mol)		

→ Die Entwicklung von Diabetes-spezifischen Autoantikörpern ist bereits während der symptomfreien Entwicklungsphase eines Autoimmundiabetes nachweisbar.

Fall 10:

LADA-Diabetes, aber warum keine AAK nachweisbar?



Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich	
<u>Typ 1-Diabetes-Diagnostik</u>				
Insulin-AAk i.S.°	(RIA)	0.34	U/ml	< 0.40
Inselzellen-AAk i.S	(IFT)	1:10		< 1:10
IA-2-AAk i.S.	(ELISA)	16	IE/ml	< 10
GAD-AAk i.S.	(ELISA)	7	IE/ml	< 10
Zink-Transporter 8-AAk i.S.°	(ELISA)	0.23	IE/ml	< 15

Interpretation Diabetes mell. Typ I

Bitte beachten Sie, dass bei Langzeit-Diabetikern (Typ 1) die Autoantikörper (AAk) einen kontinuierlichen Abfall in ihrer Prävalenz zeigen.

Tabelle 4: Stadien-Einteilung des Typ-1-Diabetes [American Diabetes Association 2017 EK IV]

Typ-1-Diabetes	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Charakteristika	<ul style="list-style-type: none"> • Insel-Autoimmunität • Normoglykämie • präsymptomatisch 	<ul style="list-style-type: none"> • Insel-Autoimmunität • Dysglykämie • präsymptomatisch 	<ul style="list-style-type: none"> • Insel-Autoimmunität • Hyperglykämie • symptomatisch
Diagnostische Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple Insel-Auto-AK • keine IFG oder IGT 	<ul style="list-style-type: none"> • Insel-Auto-AK (in der Regel multiple AK) • Dysglykämie: IFG und/oder IGT • FBG 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) • 2-h-PG 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l) • HbA1c 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol) oder $\geq 10\%$ Anstieg des HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> • Insel-Auto-AK können nicht mehr nachweisbar sein • Diabetes diagnostiziert über die Standardkriterien



FPG: Nüchtern-Plasmaglukose, IFG: impaired fasting glucose, IGT. Impaired glucose tolerance, 2-h-PG: 2-h-Plasma glucose

Entzündung & metabolisches Syndrom

IMD
Labor Berlin

IMD-Jahreskongress

IMD-Jahreskongress 04.-05.04.2025 in Berlin



Dr. med. Jakob Adler
Laborarzt, Endokrinologie, Klinische Chemie
am IMD Berlin und am IHP, Leiter der Arbeits-
gruppe Digitale Kompetenz der DGKL



Dr. med. Volker von Baehr
Laborarzt, Ärztlicher Leiter am IMD Berlin,
Wissenschaftlicher Leiter der Fortbildung



Prof. Dr. med. Münewer Demir
Fachärztin für Innere Medizin und Gastroen-
terologie, Leitende Oberärztin an der Charité
Universitätsmedizin Berlin



Prof. Dr. med. Sven Diederich
Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie,
Andrologie und Diabetologie, Medicover Ber-
lin-Mitte MVZ



Prof. Dr. med. Carl Erb
Facharzt für Augenheilkunde, Ärztlicher Leiter
der Augenklinik am Wittenbergplatz, Berlin



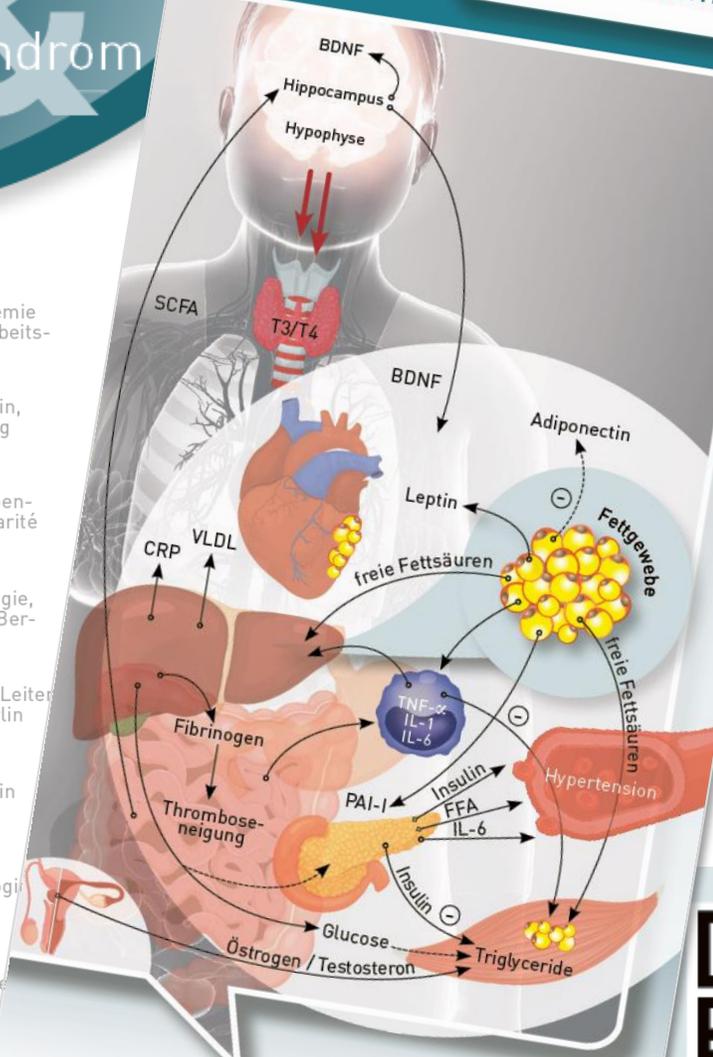
Prof. Dr. med. Oliver Frey
Laborarzt, Ärztlicher Leiter am IMD Berlin



Prof. Dr. med. Berthold Hoher
Internist, Leitung Endokrinologie
am IHP & Universität Heidelberg



Prof. Dr. med. Huesker
Fachärztin für Infektiologie, Infektiologie,
Hämatologie, Metallerkrankungen, Metalltoxikologie



Entzündung & metabolisches Syndrom
04.-05.04.2025 in Berlin



FORTBILDUNGSPUNKTE
BEANTRAGT...
15

IMD
Labor Berlin



ONLINE-ANMELDUNG!

www.IMD-Berlin.de

