

## Systemischer Lupus Erythematoses (SLE) und Autoantikörper

E. Dayer, CONSILIA, Sion

Beim Systemischen (disseminierten) Lupus Erythematoses (SLE) handelt es sich um eine multifforme und polygene Erkrankung, die überwiegend bei jungen Frauen auftritt und sich in der Regel in Schüben manifestiert. Umweltfaktoren, besonders die Sonnenbestrahlung, können Krankheitsschübe auslösen. Das klinische Bild des SLE ist variabel; es reicht von gleich bleibenden Haut- und Gelenksbeschwerden bis zu schwersten Hirn- oder Gewebeschäden, meistens Nierenschäden.

### DIAGNOSE

Die Diagnose kann nicht anhand eines isolierten klinischen oder biologischen Parameters gestellt werden, sondern setzt eine Kombination von klinischen und/oder biologischen Zeichen voraus (1) (Tabelle). Diese Kriterien wurden zur Beschreibung vergleichbarer Patientengruppen in den Studien ausgearbeitet und dienen seither zu Diagnosezwecken.

### PHYSIOPATHOLOGIE

Befall	Kriterien*	Beschreibung
<b>Haut</b>	Schmetterlingserythem	fixiertes Erythem
	Discoide Eruption	atrophische Narben
	Photosensitivität	vom Arzt festgestellt
	Aphten	vom Arzt festgestellt
<b>Gelenke</b>	Arthritis	Nicht erosive Arthritis mit Befall von > 2 Periphergelenken
	<b>Innere Organe</b>	Serositis
	Nierenerkrankung	persistierende Proteinurie >0,5 g/Tag
	Neurologische Erkrankung	Epilepsie, Psychose, weitere Erkrankungen des zentralen od. peripheren Nervensystems
	Hämatologische Erkrankung	hämolytische Anämie, oder >2x Leukopenie, Lymphopenie oder Thrombopenie
<b>Laboratorium</b>	Antinukleäre AK	Titer >100, ohne Medikamente
	Spezifische Autoantikörper	Anti-Phospholipide oder Lupus Anti-Koagulans 2x, >6 Wochen, oder Anti-DNA nativ, nukleosom, oder Anti-Sm

\* 4 notwendige Kriterien zur Diagnose

Tabelle: Diagnosekriterien des Systemischen Lupus Erythematoses

Die genetische Grundlage für SLE ist nachgewiesen (30% der eineiigen Zwillinge betroffen). Die HLA-Klasse-II-Gene (DR2 und DR3), die Komplementproteine, besonders die 2 Isotypen von C4, C4A und C4B sowie der Polymorphismus der Rezeptoren mit niedriger Affinität für IgG sind damit assoziiert. Nach aktuellem Kenntnisstand sind nur die Isotypen von C4 klinisch nützlich. Die derzeitigen Erkenntnisse über SLE deuten auf die Hypothese einer Störung der Clearance-Mechanismen der apoptotischen Zellen hin: Diese löst die Synthese von Autoantikörpern aus, welche vor den klinischen Erscheinungen (2) auftreten und mit Immunkomplexbedingter Organbeteiligung verbunden sind.

### SEROLOGISCHE MARKER

#### 1. Diagnostisch relevante Autoantikörper

Krankheitsspezifisch für den SLE ist die Produktion zahlreicher Autoantikörper. **Antinukleäre Antikörper** (ANA) treten in fast allen Fällen auf (96%). Diese Autoantikörper werden durch indirekte Immunfluoreszenz an HEP-2-Zellen identifiziert; sie eignen sich wegen des negativen Vorhersagewertes zu **Prüfzwecken**, sofern die Methode richtig kalibriert wird. Die Eigenschaften des Fluoreszenzmusters (homogen, fleckig, körnig) geben Aufschluss über spezifische nukleäre Antigene.

Eine hohe Spezifität für den SLE besitzen die **Anti-nativ-DNS-Antikörper** und die **Anti-Nukleosom-Antikörper**. Sie erkennen die nicht denaturierte Doppelstrang-DNS oder die «Aussenwand» des Nukleosoms und werden bei rund 2/3 der Patienten nachgewiesen. Anti-Sm-Antikörper werden bei ungefähr 20% der Patienten nachgewiesen. Das Sm-Antigen besteht aus Proteinen welchen kleine, nukleäre RNS aus dem Splicing assoziiert sind.

#### 2. Andere klinisch relevante Autoantikörper

Bei Untergruppen des SLE oder bei Organschädigungen sind fast immer spezifische Autoantikörper vorhanden:

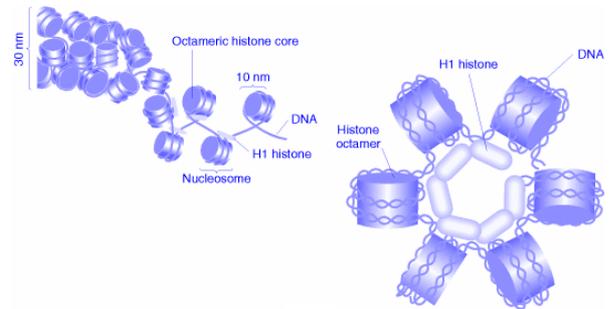


Abbildung : Nukleosom. Aus: Molecular biology of the cell, Alberts et al, 2002

- **Lupusantikoagulans** und **Antiphospholipide** (Antikardiolipin-AK und Anti-b2-Glykoprotein I) können eine PTT-Verlängerung verursachen; sie wirken prokoagulant und gelten als mögliche Ursache für Thromboembolie-Komplikationen und wiederholte Fehlgeburten.
- **Anti-SSA-Antikörper** werden bisweilen bei einer Komplikation des SLE (Sjögren-Syndrom) beobachtet. Für bestimmte Formen des SLE, besonders für den chronisch-kutaner Lupus erythematoses, bilden sie den einzigen serologischen Marker. Weiterhin können diese Antikörper für den Herzblock in der Schwangerschaft (Risiko des Fetaltods in utero um die 20. SSW) verantwortlich sein.
- Die **Anti-Histon-Antikörper** werden u.a. mit dem arzneimittel-induzierten SLE assoziiert.
- Die **Antikörper gegen das ribosomale P-Protein** werden mit dem neuropsychiatrischen SLE assoziiert; sie lassen sich in weniger als 50% der Fälle beobachten.
- Ablagerungen von Antikörpern auf der Epidermis-Basalmembran in der Hautbiopsie (**Lupus-Band-Test**) sind spezifisch für den SLE-bedingten Hautbefall.

### Weitere biologische Charakteristika

Während der Krankheitsschübe ist die hämolytische Aktivität (CH50) der C1q-, C3- und C4-Komplemente reduziert. Anhand der Konzentration von erhöhtem C3d in der Akutphase und von normalem CH50, C4 ausserhalb der Krisen lassen sich der Verbrauch von Komplementfaktoren von einem Gendefekt unterscheiden.

### PARAMETER FÜR DEN LUPUSVERLAUF

Neben den klinischen Kriterien wurden bestimmte biologische Parameter für die Beobachtung des Krankheitsverlaufs validiert: Sedimentationsgeschwindigkeit, Komplement bei Abwesenheit eines Gendefekts, Konzentration der Anti-nativ-DNS-Antikörper oder Anti-Nukleosom und Proteinurie.

### MATERIAL UND PREISE

7,5 mL Nativ-Blut oder Serum (braune Monovette®)  
 (ANA) 8113.01, CHF 50.00 ; (nativ DNS) 8062.00, CHF 60.00  
 Ribonukleoproteine: (Sm) 8101.00, (Ro) 8105.00, je CHF 60.00  
 2,5 mL EDTA-Blut als Komplement (rote Monovette®)  
 (CH50) 8135.09, CHF 40.00  
 (Faktor C3) 8135.03, (Faktor C4) 8135.04, je CHF 30.00

### BIBLIOGRAFIE

- [1] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997;40:1725
- [2] Arbuckle MR, et al. Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med 2003;349:1526-33
- [3] Ruiz-Irastorza G, et al. Systemic lupus erythematosus. Lancet 2001;357:1027-32
- [4] Simon JA, et al. Anti-nucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. Potential utility as a diagnostic tool and disease activity marker. Rheumatology 2004;43:220-4.

### ANSPRECHPARTNER

Dr. Eric Dayer, Chefarzt,

E-Mail: eric.dayer@consilia

### ANALYSENAUFTRAG UND TRANSPORT

CONSILIA Laboratorien und medizinische Beratung AG  
 Tel. 0848 603 603