

Autoantikörperdiagnostik von autoimmunen Lebererkrankungen

Hintergrund

Autoimmunerkrankungen der Leber führen aus bisher ungeklärten Ursachen zum Verlust der Selbsttoleranz gegenüber dem hepatozellulären oder cholangiozellulären Gewebe. Prinzipiell kann man drei Krankheitsbilder unterscheiden:

1. die autoimmune Hepatitis (AIH)
2. die primär biliäre Zirrhose (PBC)
3. die primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Neben diesen Haupterkrankungen sind einige Overlap-Syndrome, insbesondere zwischen der AIH und PBC bekannt. Die Prävalenz der AIH beträgt ca. 0,1 bis 1,2 je 100.000, die der PBC etwa 60 je 100.000 bei Frauen und 0,7 je 100.000 bei Männern. Die Prävalenz der PSC wird auf ca. 20 % der der PBC geschätzt.

1. Autoimmunhepatitis (AIH)

Die AIH kann in drei serologisch und klinisch verschiedene Subformen eingeteilt werden. Die klassische autoimmune (lupoide) chronisch aktive Hepatitis (AIH Typ 1) ist durch den Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA) und/oder Antikörpern gegen die glatte Muskulatur (smooth muscle antibodies, ASMA, SMA) gekennzeichnet. Hiervon abzugrenzen ist eine zweite Verlaufsform (AIH Typ 2), die durch LKM-1-Antikörper (liver-kidney microsomal antibodies) und LC-1-Antikörper (liver-cytosolic antibodies) charakterisiert ist. Obwohl die dritte Verlaufsform der AIH in der Literatur kontrovers diskutiert wird, da sie sich klinisch und therapeutisch nicht von der AIH Typ 1 unterscheidet, stellt sie mit dem Nachweis von SLA/LP-Antikörpern (soluble liver antigen/ liver pancreas antigen antibodies) eine eigene Entität dar.

ANA

ANA sind neben den ASMA die am häufigsten nachweisbaren Autoantikörper (AAK) bei der AIH Typ 1. Obwohl sie keine Spezifität für die AIH besitzen, zählen sie zu den Klassifikationskriterien der AIH. Sie gelten als Markerantikörper und entsprechend der International Autoimmune Hepatitis Group als Diagnosekriterium AIH Typ 1. Bei 49 % der Patienten mit einer AIH sind ANA und ASMA nachweisbar; 15 % besitzen isoliert ANA und 30-35 % isoliert ASMA.

ASMA

Hohe Titer von ASMA gelten als Markerantikörper und entsprechend der International Autoimmune Hepatitis Group als Diagnosekriterium der AIH Typ 1. Sie sind sehr häufig mit den ANA assoziiert, kommen jedoch auch in ca. 35 % der Fälle isoliert vor. Ihre diagnostische Sensitivität beträgt ca. 80 %. Somit schließt ein negativer ASMA-Befund eine AIH nicht vollständig aus. Die Titer korrelieren eingeschränkt mit der Krankheitsaktivität. Meist niedrige Titer werden bei Virusinfektionen, wie infektiöser Mononukleose, chronischer Hepatitis C (8-10 %), aber auch bei Erkrankun-

gen des rheumatischen Formenkreises, bei PBC (22 %) und neoplastischen Erkrankungen gefunden. Die Prävalenz bei Gesunden beträgt ca. 5 %. Als für die AIH-Diagnostik relevantes Zielantigen wurde das F-Aktin identifiziert.

LKM-1-AAK

LKM-1-Antikörper sind Markerantikörper und entsprechend der International Hepatitis Group ein Diagnosekriterium der AIH Typ 2 mit einer Sensitivität von 95-100 % bei (vorzugsweise) jungen Patienten. Gelegentlich werden LKM-1-AAK bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C-Virusinfektion gefunden (6-10 %).

LC-1-AAK

LC-1-Antikörper gelten als zweiter Markerantikörper der AIH Typ 2 und sind (hauptsächlich) bei jungen Patienten in ca. 30-50 % der Fälle nachweisbar. Sie kommen oft gleichzeitig mit LKM-1-AAK vor (50-60 %). Bei ca. 10 % der Patienten mit einer AIH Typ 2 treten LC-1-AAK isoliert auf. LC-1-Antikörper gelten als weitgehend spezifisch für die AIH Typ 2, wenngleich sie auch in seltenen Fällen bei der ASMA- und ANA-positiven AIH Typ 1 sowie in 12 % bei Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion nachweisbar sind.

SLA/LP-AAK

SLA/LP-Antikörper gelten als hochspezifisch für die AIH Typ 3. Die diagnostische Sensitivität wird je nach Studie mit 19-33 % angegeben. Der prädiktive Wert beträgt nahezu 100 %. SLA/LP-AAK können isoliert oder gemeinsam mit ASMA und/oder ANA auftreten (ca. 30 %). SLA/LP-AAK wurden bei Virushepatitiden nicht nachgewiesen.

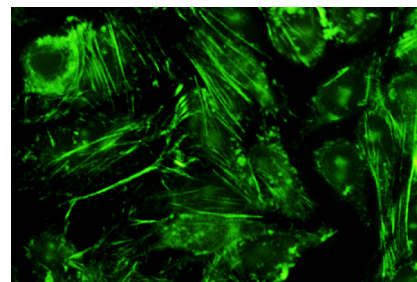


Abb.:
Positive ASMA vom Typ Aktin reagieren spezifisch mit einer filamentösen Fluoreszenz des Zytoskeletts auf VSM47-Zellen in der IFT (Immunfluoreszenztechnik).

2. Primär-biliäre Leberzirrhose (PBC)

Die PBC ist eine chronisch-cholestatiche Lebererkrankung, die mit Entzündung und Fibrose der Leber einhergeht und hauptsächlich bei Frauen mittleren Alters auftritt. Ohne rechtzeitige Diagnose und adäquate Behandlung kann sich im Verlauf der Erkrankung eine Leberzirrhose entwickeln. Oftmals ist die PBC mit anderen Autoimmunerkrankungen, wie z.B. Sjögren-Syndrom, Hashimoto-Thyreoiditis, rheumatoider Arthritis oder Zöliakie assoziiert. Diagnostisch wegweisend sind spezifische und frühe Marker-Autoantikörper, zu denen die AMA (M2-AMA) und bestimmte ANA-Typen gehören.

Haben Sie Fragen? Unser Serviceteam beantwortet sie gerne unter 030 770 01-220.

AMA (anti-mitochondriale Antikörper)

AMA gelten als Markerantikörper und zählen zu den drei Diagnosekriterien einer primär biliären Zirrhose (PBC) und sind in 90-95 % der Fälle nachweisbar. Sie sind vorzugsweise gegen das M2-Antigen gerichtet. Die in der Immunfluoreszenztechnik (IFT) zu beobachtenden AMA sind nicht alle mit der PBC assoziiert. Deshalb sollte einem positiven AMA-IFT-Ergebnis die Bestimmung der M2-AMA folgen. Allerdings sind M2-AMA auch in 17-23 % der Fälle bei Patienten mit einem systemischen Lupus erythematoses (SLE), in 22 % bei einem Sjögren-Syndrom, in 8-18 % bei einer Sklerodermie und in 10 % bei einer rheumatoiden Arthritis (RA) zu finden.

Es wird angenommen, dass diese Patienten ein erhöhtes Risiko haben, zusätzlich zu der Grunderkrankung eine PBC zu entwickeln. AMA besitzen eine prädiktive Bedeutung - sie können der PBC-Manifestation um viele Jahre vorausgehen.

ANA

- ANA gegen "nuclear dots" (Sp100)

Sp100-Antikörper gelten als spezifisch (Spezifität 97 %) für die PBC und sind in 31 % der Fälle von Patienten mit einer PBC nachweisbar. Relativ häufig (48 %) findet man diese AAK in der Gruppe der AMA-negativen Patienten mit einer klinisch und histologisch gesicherten PBC. Damit stellen die Sp100-AAK eine wesentliche Ergänzung der AMA dar. Der gleichzeitige Nachweis von AMA und Sp100-AAK gilt als hochspezifisch für die PBC. Bei AIH Typ 1 bis 3 oder primär sklerosierender Cholangitis sind Sp100-AAK nicht oder nur sehr selten nachweisbar. In geringer Frequenz werden die Sp100-AAK bei Erkrankungen des rheumatischen Formen-

kreises (z.B. Rheumatoide Arthritis oder SLE) gefunden.

- ANA gegen Kernmembran (gp210)

gp210-Antikörper gelten als hochspezifisch für eine PBC und sind in 21-41 % der Fälle von Patienten mit PBC nachweisbar. In 21-47 % der Fälle findet man gp210-AAK bei einer AMA-negativen klinisch gesicherten PBC. Ihre Spezifität beträgt 99,5 %; sie sind sehr selten bei AIH, rheumatoider Arthritis, Polymyositis oder Sjögren-Syndrom zu beobachten. gp210-AAK sind mit extrahepatischen Manifestationen, wie Arthritis, assoziiert. Sie gelten als Prognosemarker und weisen auf einen ungünstigen Verlauf der PBC hin.

3. Primär-sklerosierende Cholangitis (PSC)

Während die AIH und PBC durch typische Autoantikörperbefunde charakterisiert sind, sind bei der PSC keine krankheitsspezifischen AAK bekannt. Allerdings können in bis zu 80% positive pANCA und xANCA nachgewiesen werden.

Anforderung

ANA, ASMA, LKM-AAK, M2-AMA, SLA-AAK, pANCA oder „Leber-AAK-Profil“

Material und Abrechnung

Serum (1 ml) oder Vollblut

Der Transport ins Labor ist nicht zeitkritisch und kann per Postversand erfolgen.

Die Abrechnung im kassen- und privatärztlichen Bereich ist gegeben.

Tabelle: Die Übersicht verdeutlicht nochmals die einzelnen autoimmunen Lebererkrankungen und ihre Assoziation zu bestimmten Autoantikörpern:

Antikörper	AIH Typ 1	AIH Typ 2	AIH Typ 3	PBC
ANA	ca. 65 %		bis 30 %	ca. 50 %
ASMA	80 %		bis 30 %	22 %
LKM-1		95-100 %		
LC-1	selten	ca. 50 %		
SLA/LP			19 - 33 %	
M2-AMA				ca. 50 %
Sp100	sehr selten	sehr selten	sehr selten	31 - 48 %
gp210	sehr selten			21 - 47 %

Sie wollen sich einen Vortrag dazu ansehen?

Zu diesem Thema steht Ihnen in unserem Videoarchiv, www.inflammatio.de/fortbildung/archiv, ein Übersichtsvortrag zur Verfügung. Der Zugang ist ohne Registrierung und kostenfrei jederzeit möglich.

inflammatioTHEK

www.inflammatio.de/fortbildung/archiv/autoimmunerkrankungen/2013/22-oktober-2013

