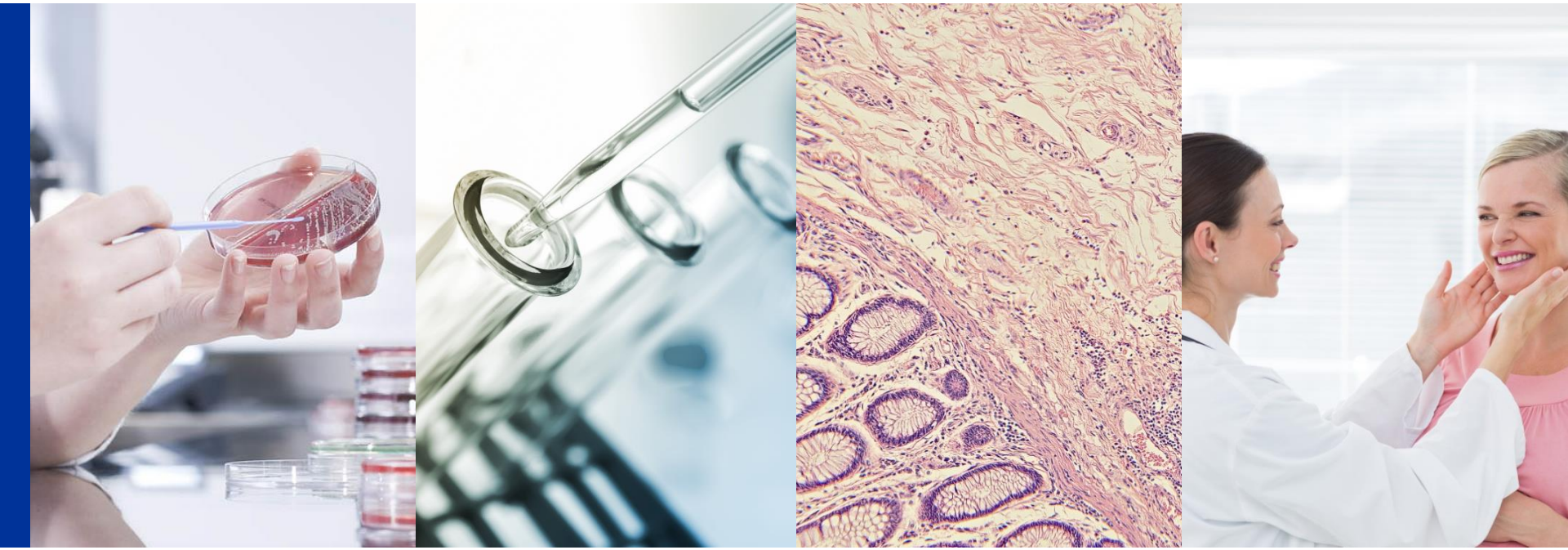


# Vom Symptom zur Diagnose – was kann die Labordiagnostik leisten?

Dr. Helga Merwald-Fraenk
Fachärztin Innere Medizin / Rheumatologie
MVZ Endokrinologikum München

amedes
integrated diagnostics

# Ziel von Laboruntersuchungen:

## Diagnose

- Abgrenzung entzündlicher von nichtentzündlichen Erkrankungen
- Art der Autoimmunerkrankg?

## Verlaufsbeurteilung

- Bestimmung der Krankheitsaktivität
- Therapiekontrolle
- Funktionszustand beteiligter Organe

## Prognose

- Progredienz?
- Beteiligung neuer Organsysteme?

amedes
integrated diagnostics

# Entzündungsparameter 1

<u>CRP:</u>

- Bildung unter dem Einfluss von Interleukin 6 in der Leber

- Marker akuter & chronischer Entzündungen:
  bakterieller Infektionen, maligner Tumoren,
  Anstieg auch bei autoimm. Erkrankung.(z.B. Vasculitiden)

- kein typischer Aktivitätsparameter von Kollagenosen
  (außer bei Serositis)

- Anstieg nach 6-10 h, Maximum ca. 48-72h

- Interleukin 6 Rezeptorantagonisten führen zu erschwerter
  Interpretation des CRP

→ CRP steigt unter dieser Therapie nicht an!
Deshalb: Infektsuche klinisch / Kulturen

amedes
integrated diagnostics

# Entzündungsparameter 2

<u>Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit / -kinetik:</u>

- unspezifisch
- Anstieg bei Entzündungen, Tumoren, Anämie
- breiteres Spektrum als CRP, u.a. auch Kollagenosen
- träger Anstieg: nach 24h, t ½ 96-144h
- 5% aller BSG Erhöhungen unklar
- Einflussfaktoren:

  ↑: hormoneller Einfluss: Schwangerschaft, Fettstoffwechselstörung, Anämie

  ↓: Mikrozytose, Polyglobulie

amedes integrated diagnostics

# Blutbild

## Zelluläre Bestandteile

Leukozyten = weiße Blutkörperchen (pro Mikroliter)

- Lymphozyten %
- Neutrophile %
- Eosinophile %
- Funktion: Abwehrzellen
- Krankhaft: zu viele: bakterieller Infekt / „Kortison“
  zu wenige: Krankheit (SLE/Tumoren) / Medikamente

## Blutplasma

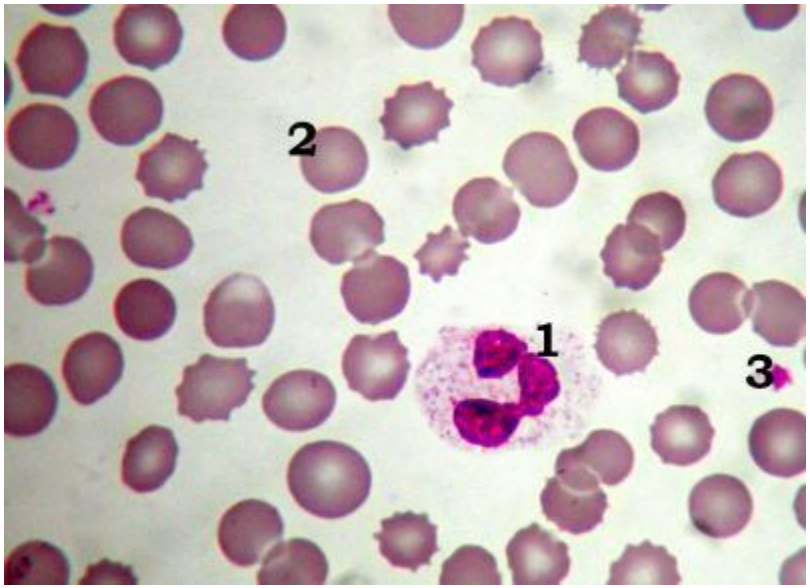
Gerinnungsfaktoren
Eiweiße
Elektrolyte
Nährstoffe
Hormone u.a.

Erythrozyten = rote Blutkörperchen

- Funktion: Sauerstofftransport
- Krankhaft: Blutarmut
- Hämoglobin (roter Blutfarbstoff)
- MCV = Zellgröße
- Hämatokrit

Thrombozyten = Blutplättchen

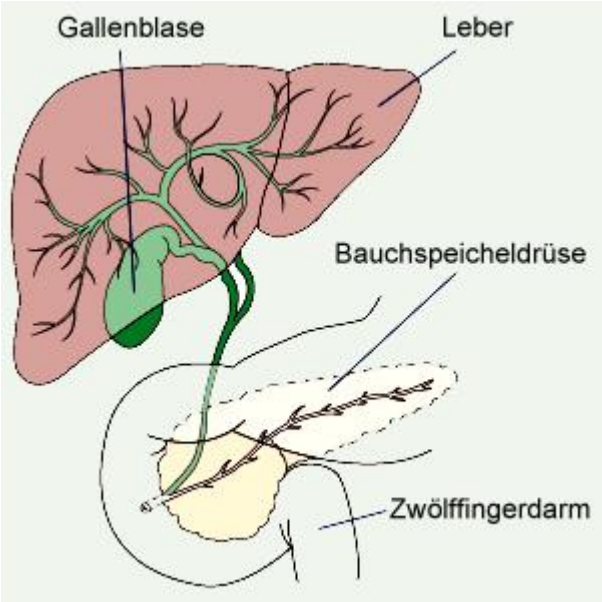
- Funktion: Blutgerinnung
- Krankhaft: zu wenige → Blutung




Aus : mta-schule-bayreuth

amedes
integrated diagnostics

# Leberwerte / Leberenzyme




Aus forumgesund.ch

GOT = ASAT

GPT = ALAT

Anstieg bei Leberzellschäden

GGT = Gamma GT

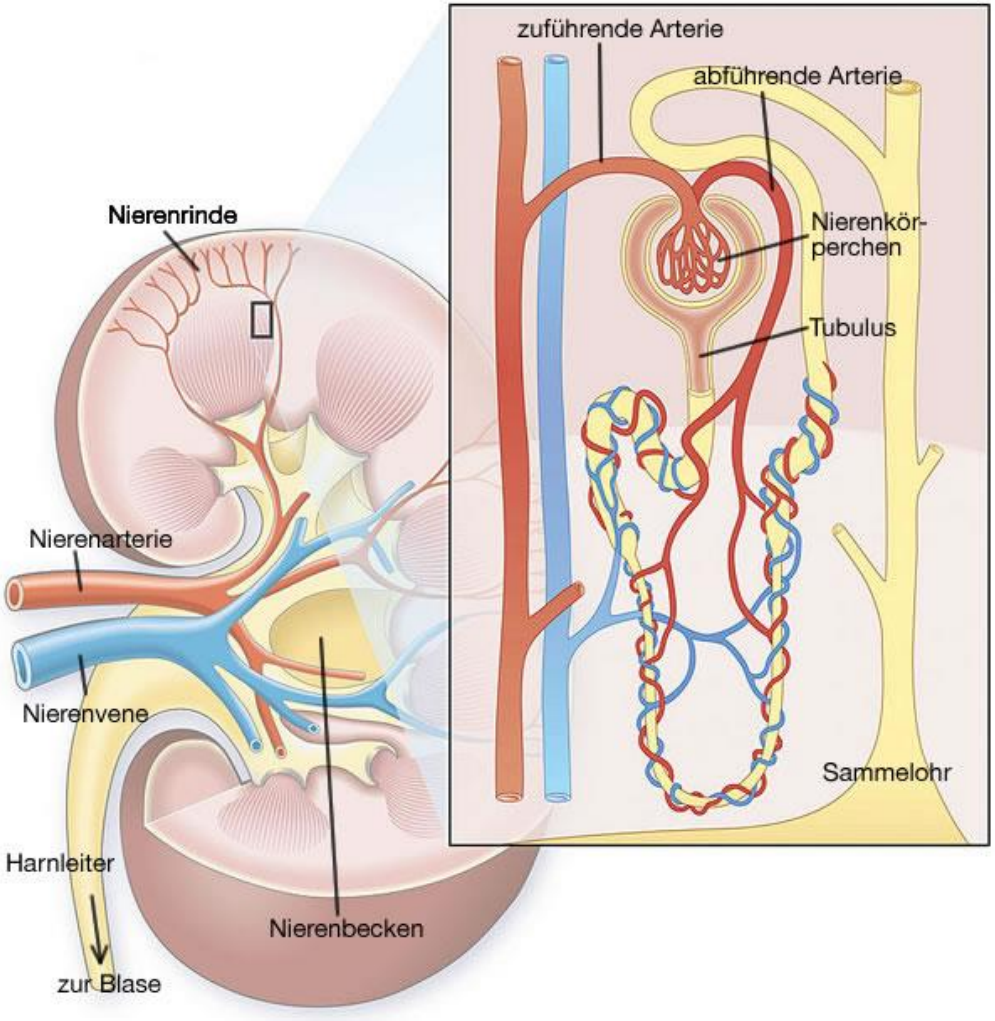
AP = Alkalische Phosphatase

Anstieg bei Gallenstau

Medikamente

amedes
integrated diagnostics

# Nierenwerte / Urinuntersuchungen




Aus Apotheken Umschau

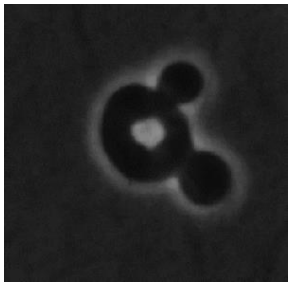
## Blutuntersuchungen

Kreatinin
Harnstoff

} Anstieg erst bei höhergradig eingeschränkter Nierenfunktion (ab 50%)

## Urinuntersuchung

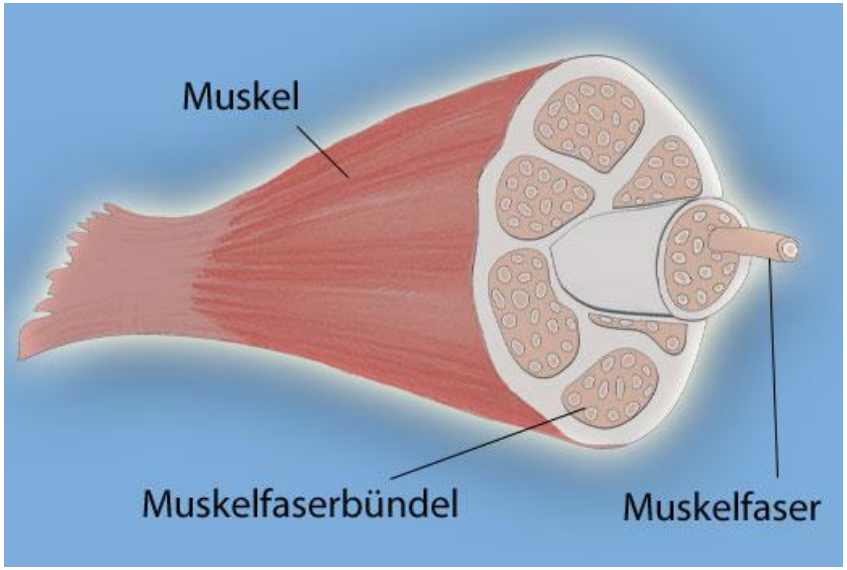
- Eiweißausscheidung im 24 Stunden Sammelurin oder Protein/Kreatinin Quotient
- Urinsediment: Erythrozytenform



Aus uk-koeln.de

amedes
integrated diagnostics

# Muskelenzyme




Aus: TK logo.de

- Normales Vorkommen der Muskelenzyme (Creatinkinase = CK) in der Muskelzelle

- Bei Muskelzellschäden (Muskelkater, Muskelentzündung): Freiwerden von Muskelenzymen → messbarer Anstieg im Blut

- Verschiedene Unterformen der CK:
  gemessen werden Gesamt CK und CKMB (aus dem Herzen)

amedes
integrated diagnostics

# Autoantikörper 1- RF und CCP-AK

## Rheumafaktoren

- = Antikörper (meist IgM), der gegen Epitope des Fc Teils von polyklon. IgGs gerichtet sind
- nicht spezifisch für die Rheumatoide Arthritis
- Vorkommen auch in höherem Alter, bei anderen Autoimmunerkrankungen, Infektionen (z.B. Tbc, Endokarditis)
- Testverfahren: Waaler Rose (Agglutination von IgG sensibilisierten Schafsreythrozyten), Latex Test, ELISA

**Nachweis**

**-IgG + RF → -IgG-RF-IgG-**

Antigen Patientenserum Antigen-Antikörper-Komplex Verklumpung

amedes integrated diagnostics

# Autoantikörper 1- RF, CCP-AK

**Citrullin Autoantikörper = CCP-Antikörper**

- CCP-AK steht für cyclische citrullinierte Peptid-AK
- Biomarker der RA
- Oft viele Jahre vor der RA feststellbar
- prognostischer Parameter für schweren (erosiven) Verlauf

amedes
integrated diagnostics

# Autoantikörper 2 - ANA

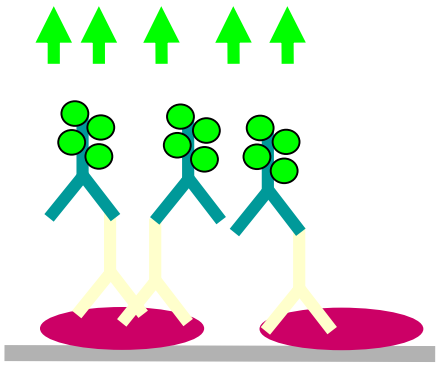
ANA = heterogene Gruppe organunspezifischer AK gegen ubiquitär vorkommende Zellkernantigene

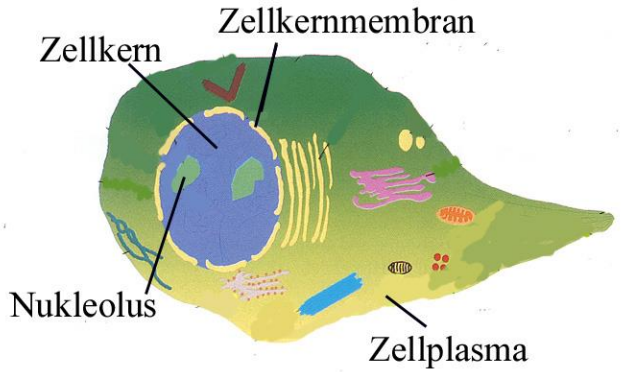
Nachweis mittels IFT
(Immunfluoreszenztest)

**(FITC markierter anti-human IgG-AK**

**Patientenserum**

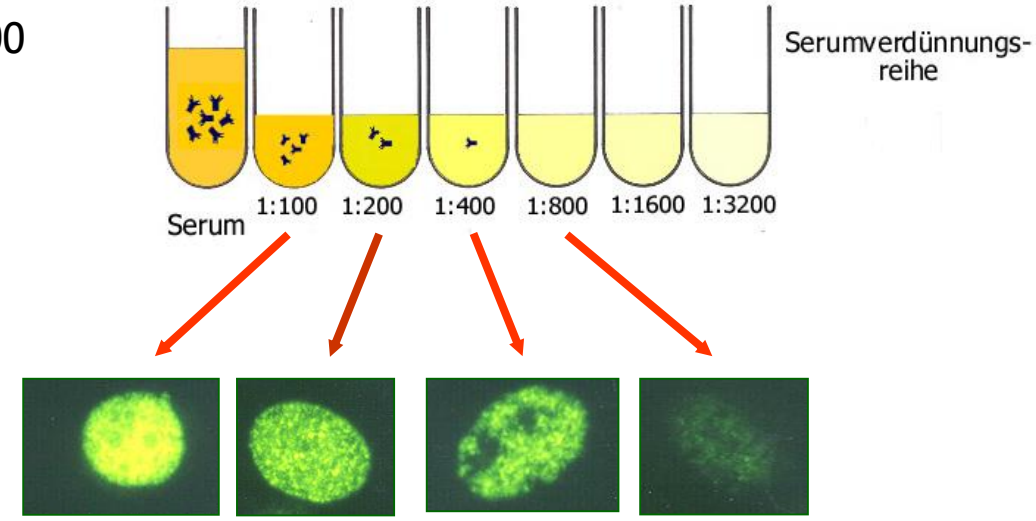
**HEp2-Zelle**
**Deckgläschen**





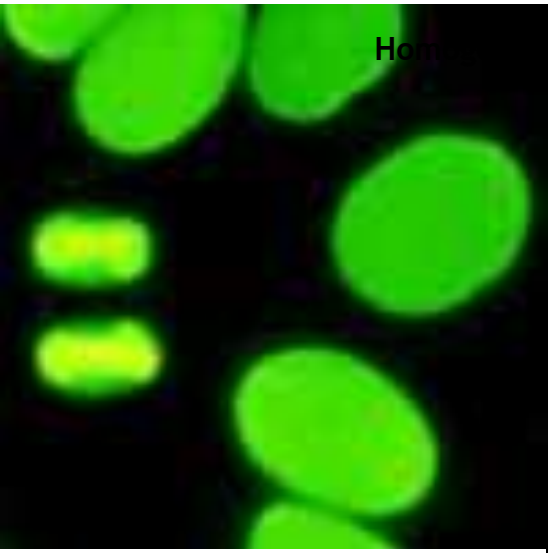

Titerbestimmung

Bsp.: ANA 1: 400




amedes
integrated diagnostics

# Autoantikörper 2 – ANA-Muster




**dsDNA-AK, Histon AK**

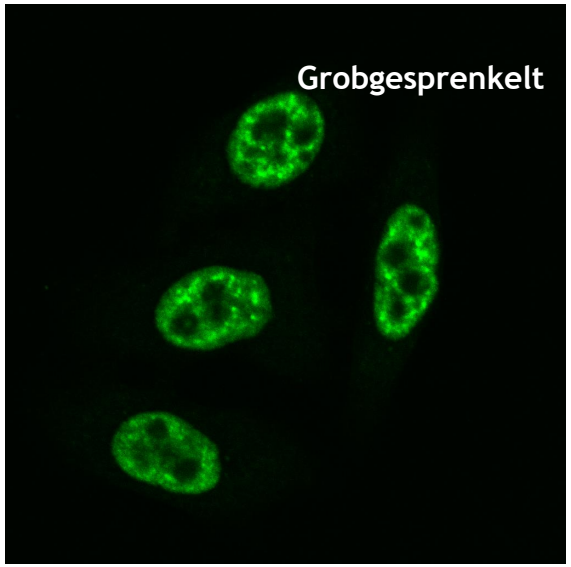
**SLE**

**<u>S ystemischer L upus E rythematodes</u>** = Autoimunerkrankung mit

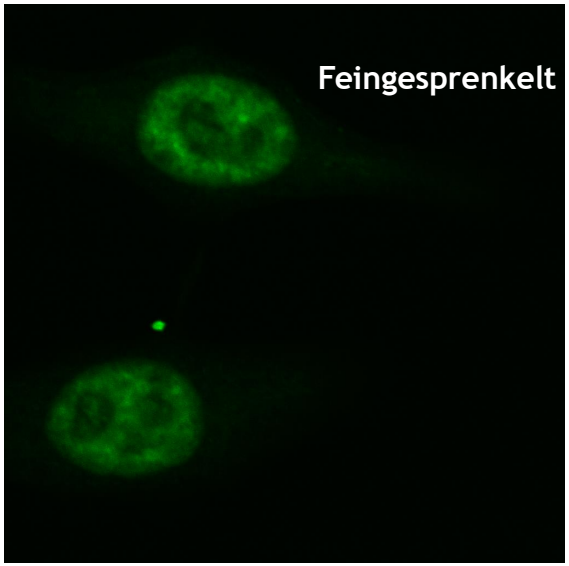
- Hautmanifestationen: Schmetterlingserythem, diskoider Lupus u.a.
- Nephritis
- Karditis
- Nicht erosiver Arthritis (sog. Jaccoud Arthropathie)
- ZNS Beteiligung / PNS Beteiligung
- Zytopenien
- Autoimmunphänomenen
- Thromboembolien
- Serositis …

amedes
integrated diagnostics

# Autoantikörper 2 – ANA-Muster



Quelle: Blickdiagnose Rheumatologie, Bolten




Rnp-AK
Mischkollagenose

SS-A / SS-B-AK
Sjögren Syndrom,SLE:
bei SS: intrauterine kindl.Herzblöcke!

<u>Sjögren Syndrom</u> = Kollagenose mit

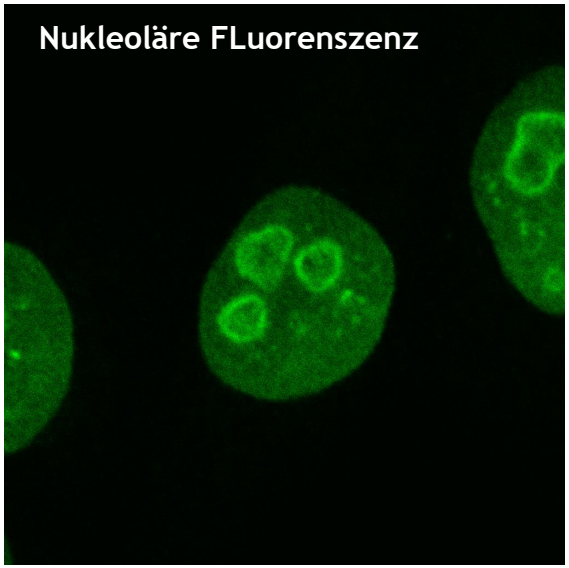
- Entzündg. exokriner Drüsen: Schleimhauttrockenheit (Mund- Augen- genital) Diagnostik: Schirmer Test, Lippenbiopsie
- Konsekutiv: Parotitis, Keratokonjunktivitis sicca,
- Magenhyp- bis -anazidität, Pancreatitis
- Lungen- und Nierenbeteiligung u.a. Organe mgl.
- Lymphadenopathie, erhöhtes Lymphomrisiko

Quelle: Blickdiagnose Rheumatologie, Krüger

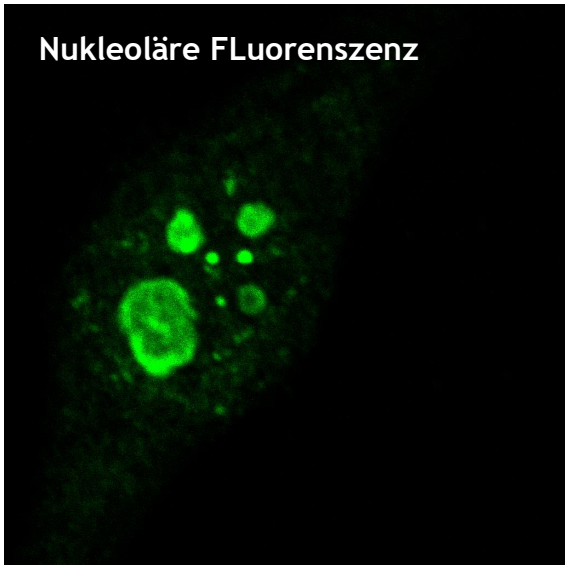
amedes
integrated diagnostics

# Autoantikörper 2 – ANA-Muster

Zentromer -AK
Limitierte Sklerodermie




Scl-70 AK = AK gegen Topoisomerase 1
Diffuse Sklerodermie




Fibrillarin AK
Pm-Scl AK (Sklerodermie/Myositis Overlap)

amedes
integrated diagnostics

# Klinik der systemischen Sklerodermie

- Raynaud Phänomen >90%

- Haut >90%
Sklerodaktylie, Kontrakturen, Madonnenfinger
Hypomimie / Mikrostomie / Lidschlussprobleme
Stammsklerose / Calcinosis /Akroosteolysen

- Digitale Ulcerationen

- Lungenbeteiligung 30%

- Pulmonale Hypertonie ca 15%

- Ösophagusmotilitätsstörungen 70%

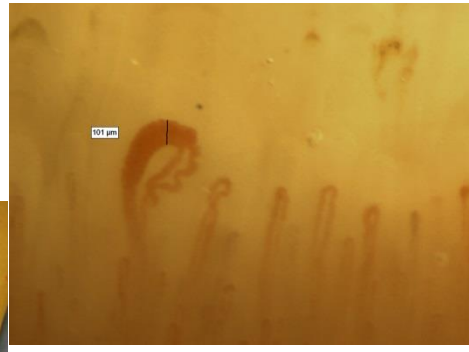
- Arthralgien / Arthritis >60%

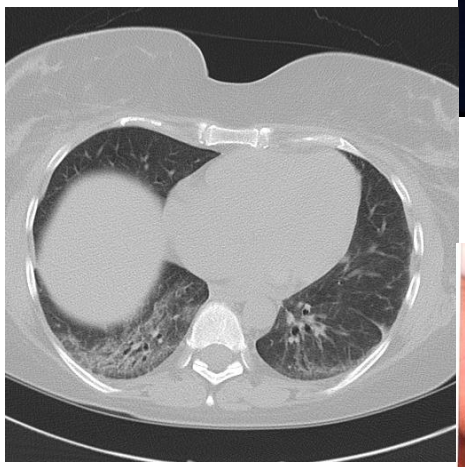
- Myositis

- Nierenbeteiligung ca. 20%

- Kardiale Beteiligung 20% (-70%)

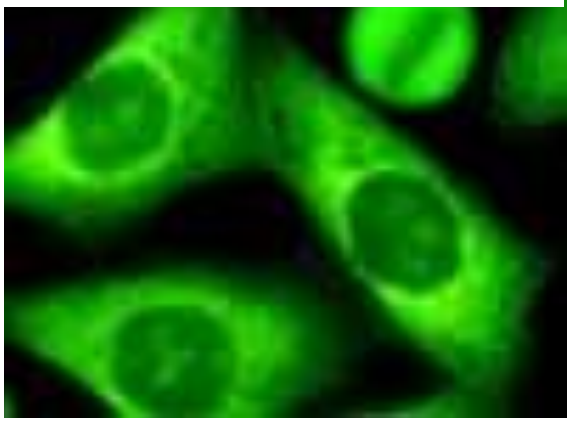
- Sekundäre Vasculitis





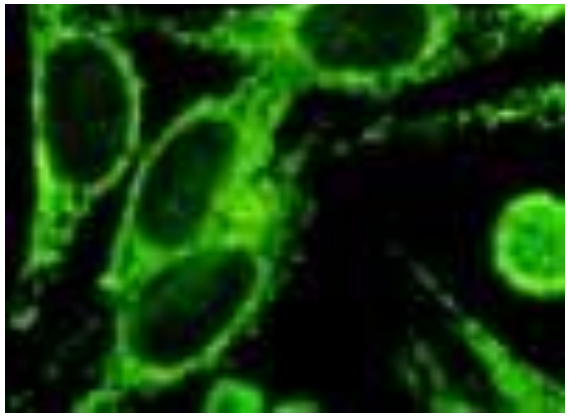
# Autoantikörper 2 – zytoplasmatische-Muster

Feingesprenkelt
z.B. AK gegen Ribosomen,



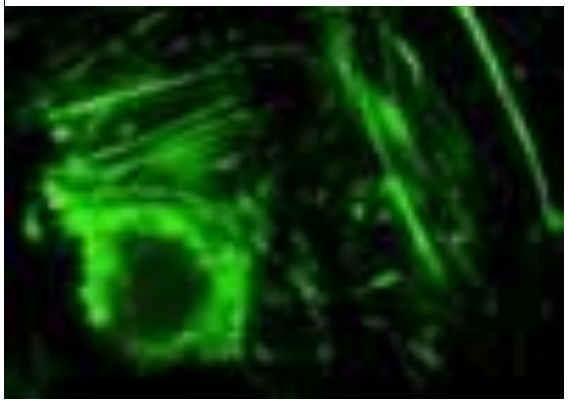
•SLE (ribosomale AK)

Grobgesprenkelt
z.B. AMA



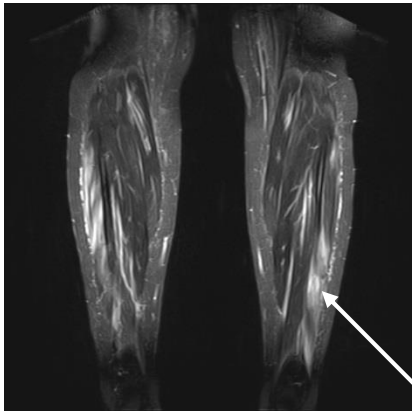
bei PBC

Filamentös
Aktin, Myosin,
Andere Mikrofilamente



z.B. AIH

Zytoplasmatisches
Granuläres Muster → Jo1?:



Myositis

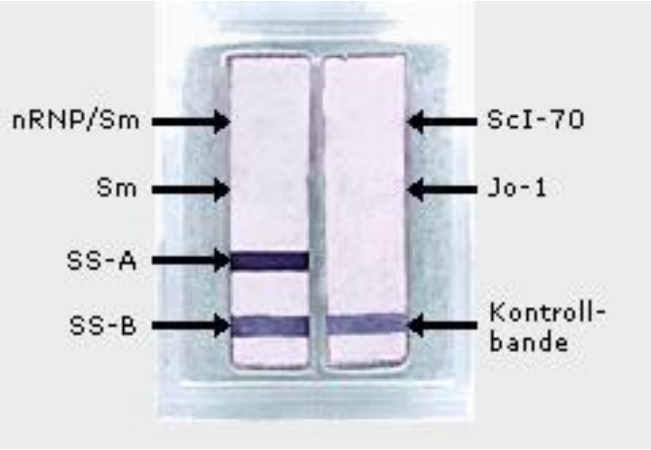
<u>Bei V.a. Myositis bestimmen:</u>

- ANA
- ENA
- Myositis AK: PmScl, Jo1, Mi2, PL7, PL12, Ku…

amedes
integrated diagnostics

# Autoantikörper 2 – ENA –extrahierbare nukleäre Antigene

| Kommerzieller ENA Blot | |
|---|---|
| SS-A (Ro)- AK → | Sjögren / SLE |
| SS-B (La)-AK → | Sjögren /SLE |
| Sm → | SLE |
| Scl-70 (Topoisomerase I)-AK → | diff. Sklerodermie |
| Rnp-U1RNP-AK → | Mischkollagenose |

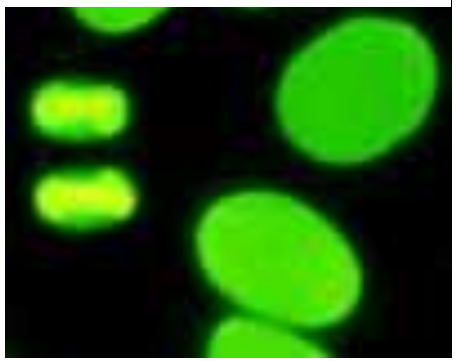



amedes
integrated diagnostics

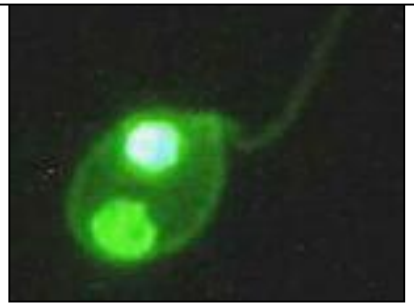
# Autoantikörper 2 – Anti-dsDNS-Antikörper

- Heterogene Gruppe bzgl. Bindungsavidität, meist IgG
- Marker des SLE (hochavide AK), niedrigavide AK auch bei RA, JCA; pSS, AIH, drug induced LE

Homogener ANA

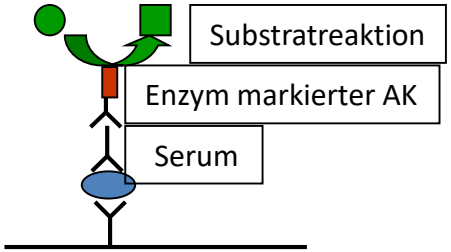


**Crithidia**
(Flagelat mit ds DNS haltigem Kinetoblast)



**FARR Assay**
Radioimmunoassay

**ELISA**



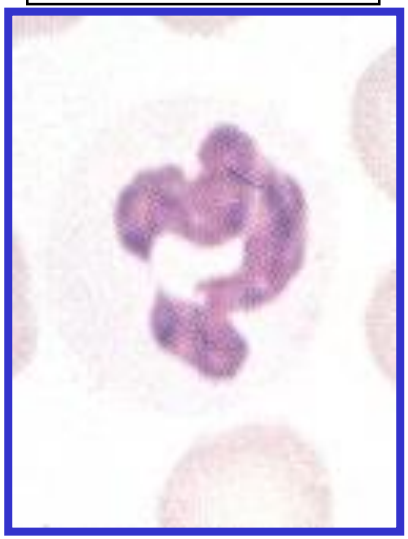

| | Crithidia | FARR Assay | ELISA |
|---|---|---|---|
| | Hochavide AK | Hochavide AK | Hoch-, mittel- und niedrig avide AK |
| **Sensivität** | ↓ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| **Spezifität** | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↓ |

# Autoantikörper 4 – ANCA

- = Anti-Neutrophile cytoplasmatische AK

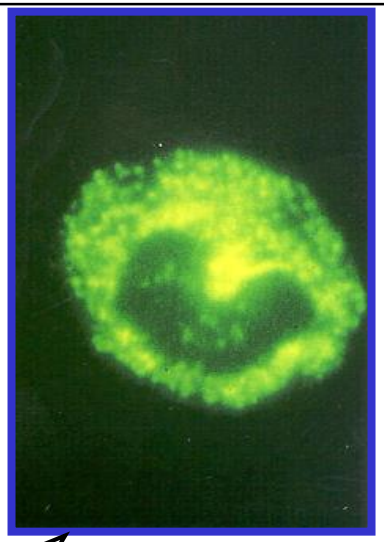
- **Screening:** IFT auf Granulozyten (auch ANAs leuchten und stören damit ANCA Diagnostik)

Granulozyt



**p**(erinuklerärer) **ANCA**

**c**(ytoplasmatischer) **ANCA**



Antigene:
- MPO (Myeloperoxidase): mikrosk. Polyangiitis
  z.B. bei Colitis ulcerosa, Kollagenosen

Antigen:
- Proteinase 3 (PR3): M. Wegener (>90%), Churg Strauss

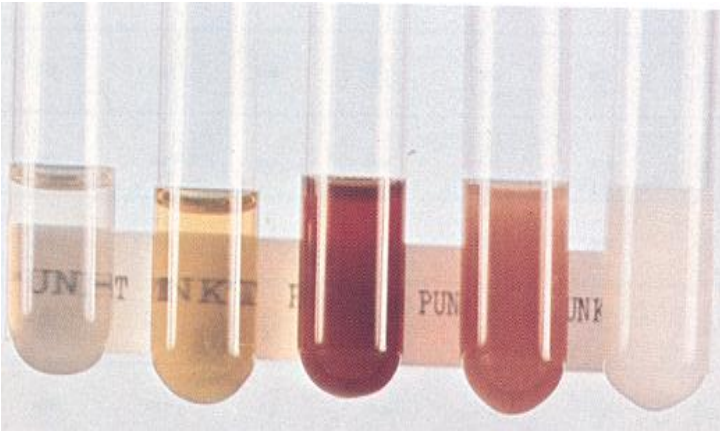
E L I S A

**Titer (IFT und ELISA) eignen sich als Verlaufsparameter**

amedes integrated diagnostics

# Synovianalyse - Allgemeines

Synovialflüsigkeit – was passiert bei einer Entzündung?
- Abnahme der Viskosität
- Zunahme der Zellzahl → Trübung ↑



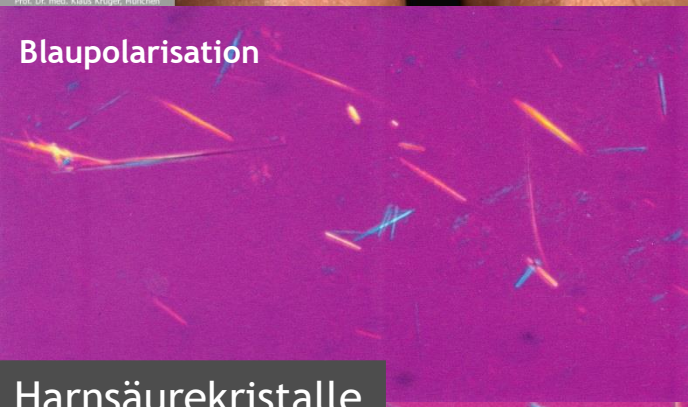
Präanalytik:
- sterile Probengewinnung, rasche Probenverarbeitung
- 1 EDTA Röhrchen und 1 Nativröhrchen
    - Zellzahl
    - Harnsäurekristalle
    - Ca-Pyrophosphatkristalle
    - Kultur: mikrobiologische Diagnostik

| Untersuchung des Gelenkpunktats | | |
|---|---|---|
| •Aussehen (Farbe, Trübung) | < 0,2 /nl | normal |
| •Zellart / Rhagozyten | < 0,5/nl | Arthrose |
| •Zellzahl | 1-5/nl | aktivierte Arthrose |
| •Kristalle | 6-30/nl | Rheumatoide Arthritis |
| •Bakteriologische Untersuchung | 7 – 40/nl | Kristallarthropathie |
| | > 40/nl | septische Arthritis |

amedes
integrated diagnostics

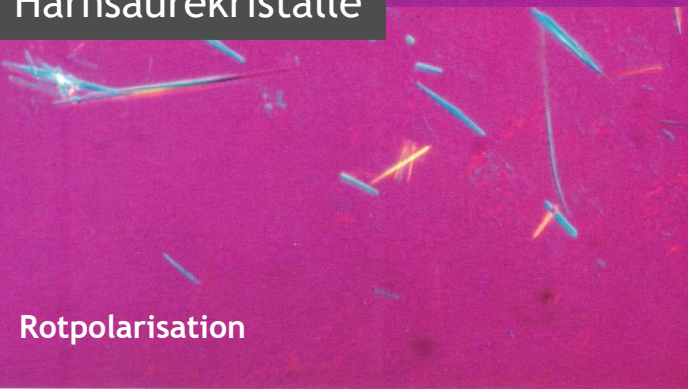
# Synovianalyse - Kristallarthropathien

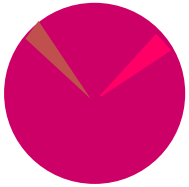
GICHT



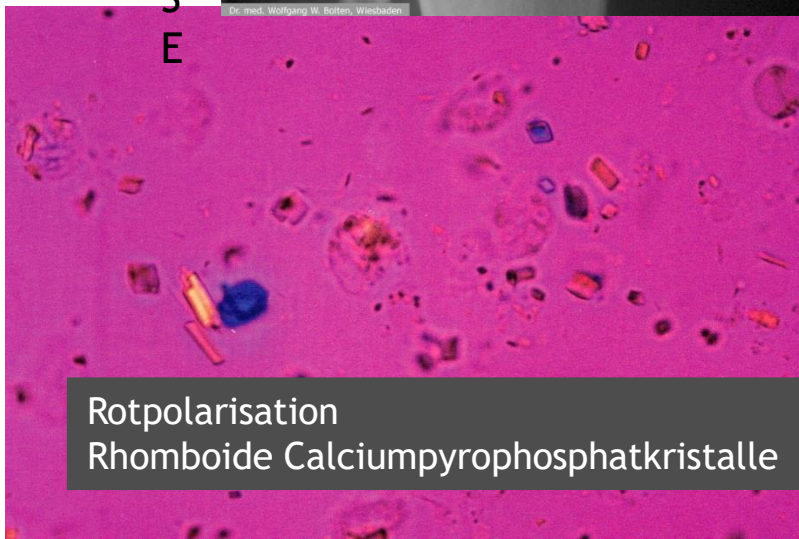

Harnsäurekristalle

„Harnsäure-Uhr“



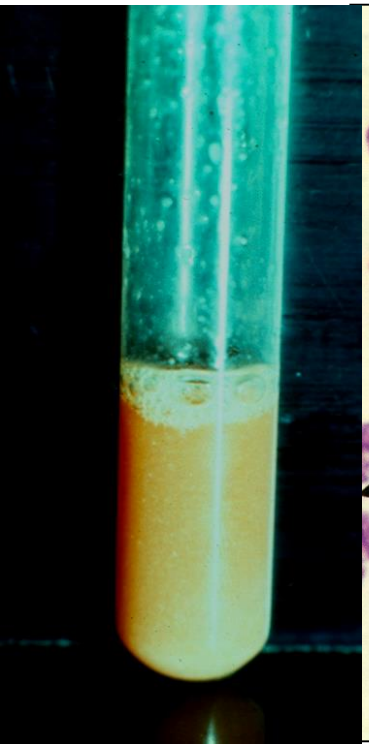



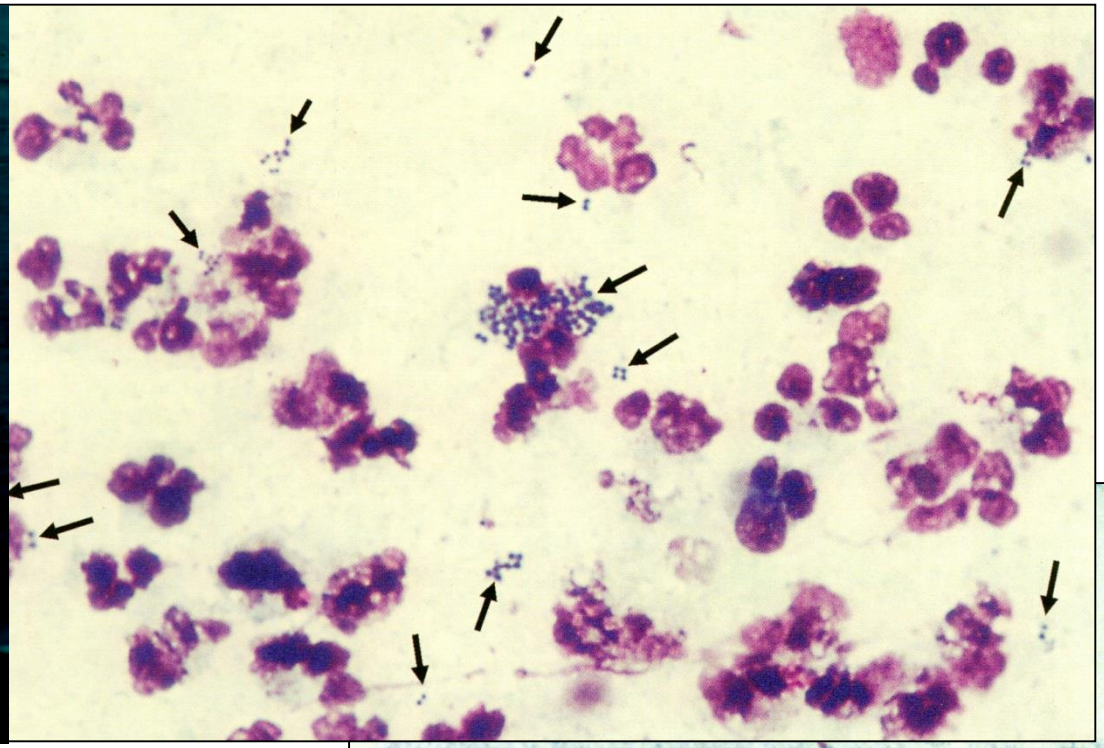
CHONDROCALCINOSE



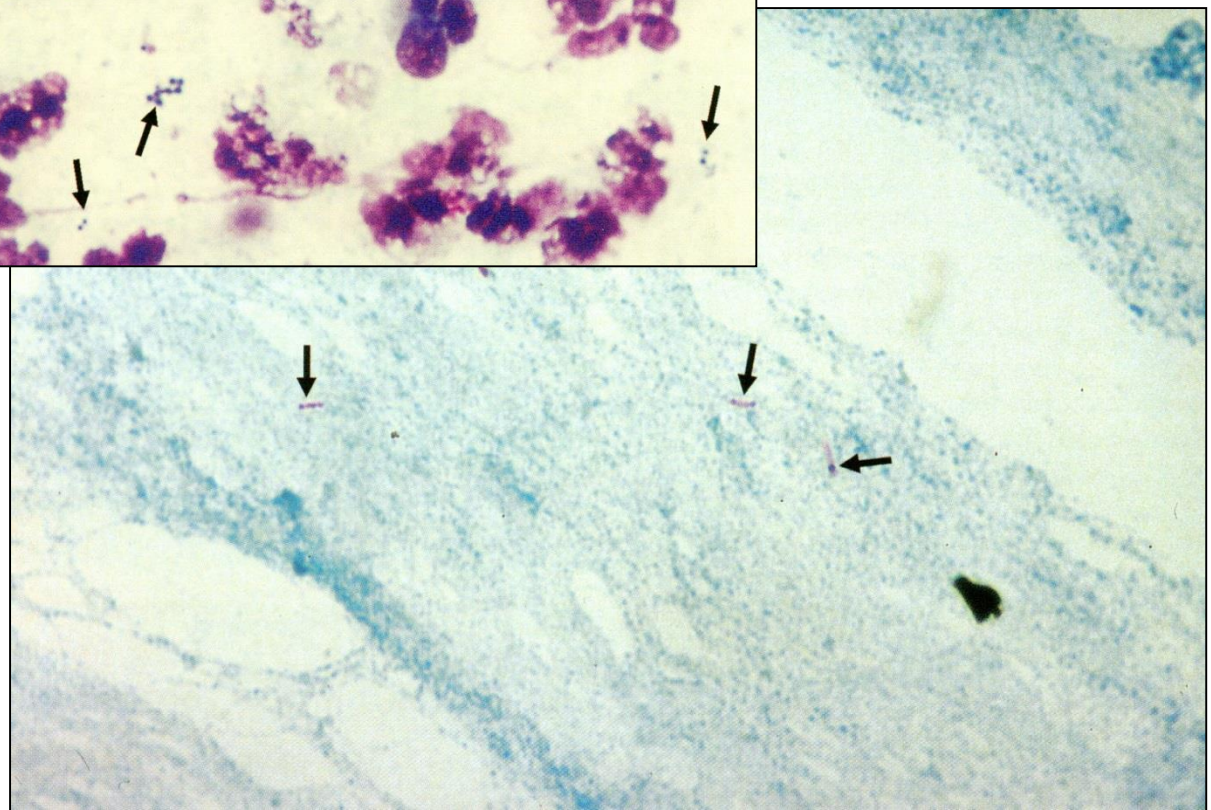
Rotpolarisation
Rhomboide Calciumpyrophosphatkristalle

# Synovianalyse – infektiöse Arthritiden





Septische Arthritis
(Staphylokokken)



Tuberkulöse
Arthritis

# HLA-B27-Gen

- codiert für eine Variante eines menschlichen Eiweißkomplexes,
- befindet sich auf vielen Zelloberflächen
- an der Regulation bestimmter Funktionen des Immunsystemes beteiligt
- Bestimmung des HLA-B27 nur einmal im Leben
- Gentest → schriftliches Einverständnis
- 8%-10% der europäischen Bevölkerung sind HLA-B27 pos
- bei HLA B27 assoziierten Spondyloarthritiden häufiger
    - Morbus Bechterew (>90% HLA-B27 positiv),
    - Schuppenflechtenarthritis,
    - Arthritis ei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
    - Reaktive Arthritis.

**Das heißt**

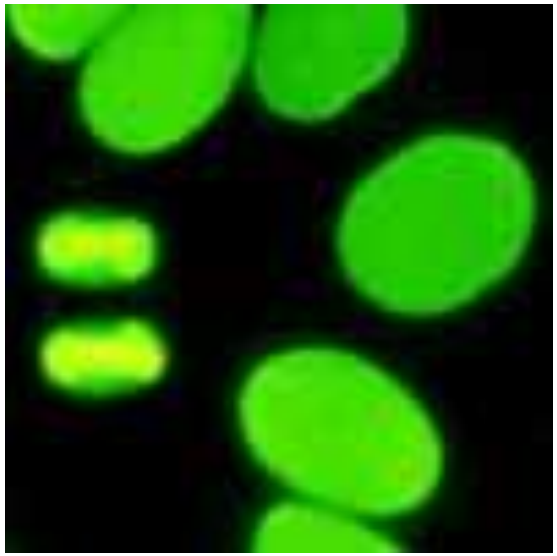
- positiv bestimmtes HLA B27 ist nicht gleichbedeutend mit Erkankung
- bei typischen Krankheitserscheinungen schließt negativ bestimmtes HLA B27 die Diagnose nicht aus

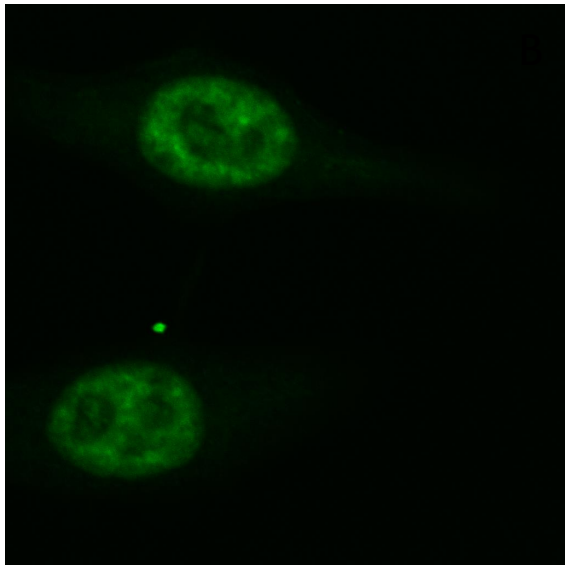
amedes
integrated diagnostics

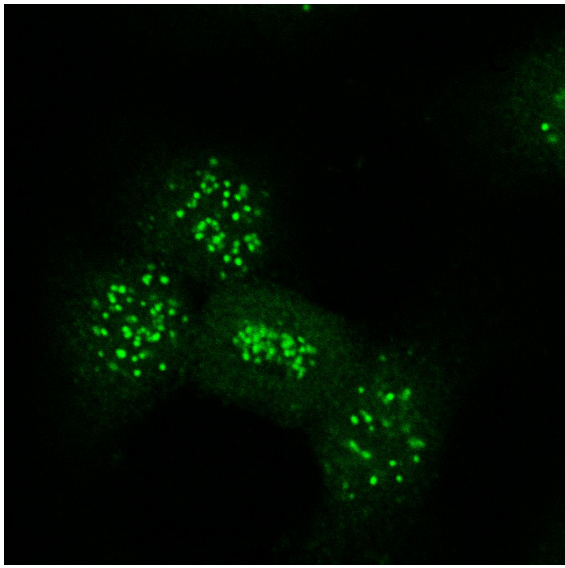
# Quiz

Welches ANA Fluoreszenzmuster erwarten Sie bei diesem Patienten?

Limitierte Sklerodermie mit AK gegen Zentromere

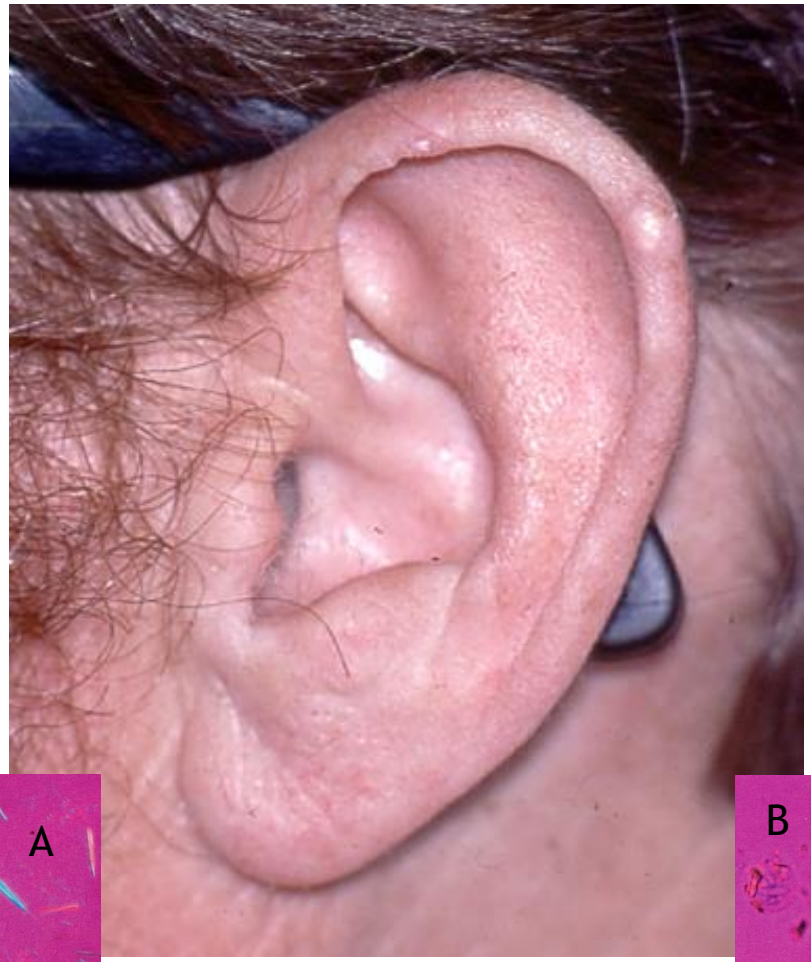






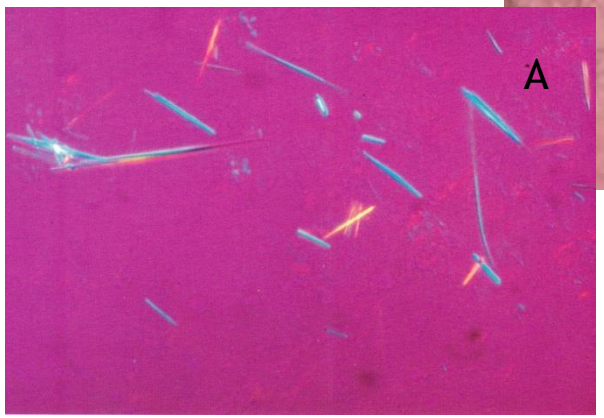
# Quiz

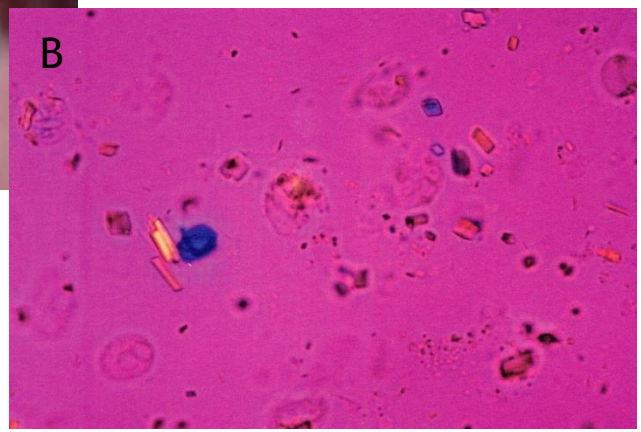
Welches Gelenkpunktat passt zu diesem Patienten ?



Gicht mit

- Tophus
- Harnsäurekristallen



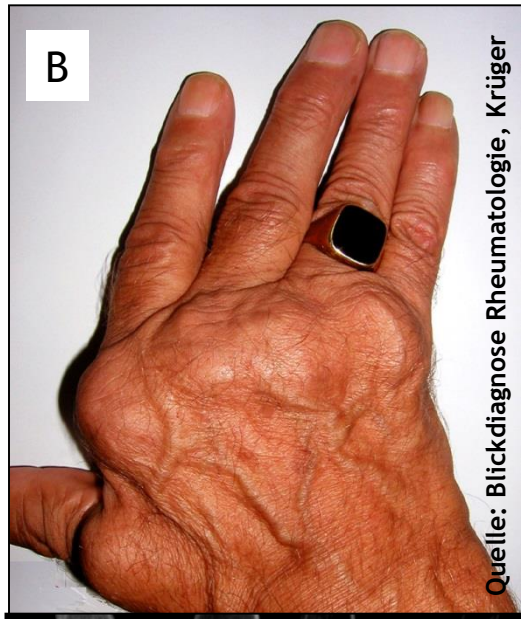
# Quiz

Quelle: Blickdiagnose Rheumatologie, Manger

Zu welchem Patienten passen

← 1.) ANA ?

2.) CCP-AK ? →




Quelle: Blickdiagnose Rheumatologie, Krüger