

## Spezifische Antikörper der systemischen Sklerose

L. Arlettaz, V. Musaro, E. Dayer, Zentralinstitut (ZIWS), Spital Wallis, Sitten

Die systemische Sklerose (auch systemische Sklerodermie) ist eine systemische Erkrankung, die sich in einer **Fibrose** der Haut und innerer Organe und einer **Gefässkrankheit** kleiner und grosser Blutgefässe äussert. Die Diagnose basiert nach den neuen 2013 veröffentlichten Kriterien auf der Klinik, dem Vorhandensein von spezifischen Autoantikörpern und der Kapillaroskopie [1]. Im ZIWS werden routinemässig Untersuchungen auf die meisten spezifischen Antikörper vorgenommen. Mit diesem Artikel möchten wir an die klinischen Erscheinungen erinnern, die den Verdacht auf diese Erkrankung lenken.

### Klassifikation der Sklerodermie-Patienten

Je nachdem, ob die Haut befallen ist, werden zwei Gruppen von Patienten definiert. Diese Klassifikation ist wichtig, denn die beiden Gruppen entwickeln sich unterschiedlich und haben nicht dieselben Komplikationen. Anhand der spezifischen Antikörper der Sklerodermie lassen sich die Patienten mit grosser Wahrscheinlichkeit einer der beiden Gruppen zuordnen.

« **Systemische Sklerose mit limitiertem Hautbefall (SSkIH)** ». Die Fibrose der Haut befällt die Finger, maximal bis zu den Ellbogen, die Füsse bis zu den Knien sowie Gesicht und Hals. Die Fibrose der Haut entwickelt sich langsam. Den anderen klinischen Erscheinungen geht jahrelang das Raynaud-Syndrom voraus. Die schwerste Komplikation ist die pulmonal-arterielle Hypertonie (HTAP), zu der es bei 10 % der Patienten kommt. Der häufigste spezifische Antikörper ist der Centromer-Antikörper (anti-CENP B).

« **Systemische Sklerose mit diffusem Hautbefall (SSkdH)** ». Die Fibrose der Haut befällt alle Regionen des Körpers. Das Raynaud-Phänomen kann mehrere Monate nach Beginn des Hautbefalls auftreten, der in den ersten Jahren rasch fortschreitet. Die Prognose ist weniger gut; angegriffen werden mehrere Organe (Gelenke, interstitielle Lungenkrankheit (ILD), Befall von Herz, Darm usw.). Der häufigste spezifische Antikörper ist der Topoisomerase-I-Antikörper (Scl70).

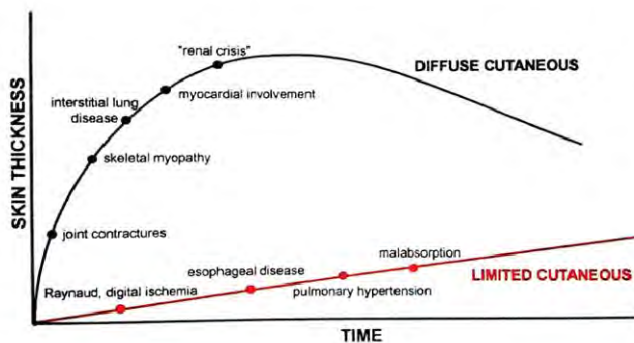


Abbildung 1: Schema der Beteiligung verschiedener Organe bei den beiden Formen der systemischen Sklerose (nach [3])

Derzeit werden verschiedene Antikörper als spezifisch für diese Erkrankung beschrieben. Bis vor kurzem wurden routinemässig nur Centromer-Antikörper, Topoisomerase-I-Antikörper (Scl 70) und U1RNP-Antikörper untersucht. Fortan wird mit der Dot-Technik auf 12 verschiedene Antikörper untersucht. Jedes aufgereinigte Antigen wird auf einer Membran platziert (EUROLINE Systemic Sclerosis Nucleoli Profile IgG, Euroimmun, Deutschland). Die Antikörper des Patienten, die mit der Membran in Kontakt kommen, binden an das Antigen und werden mit einer enzymatischen Methode nachgewiesen und dann optisch erfasst.

### Untersuchung eines neuen Raynaud-Syndroms

Beim Raynaud-Syndrom handelt es sich um eine vorübergehende Ischämie der Finger und Zehen in Folge einer Vasokonstriktion der kleinen digitalen Arterien. Das Phänomen schreitet im Allgemeinen in drei Phasen voran: initiale Blässe, Zyanose, dann Reperfusionshyperämie.

Vom **primären** Raynaud-Syndrom spricht man, wenn keine damit zusammenhängende Grunderkrankung vorliegt. In diesem Fall kommt es zu keiner anatomischen Veränderung der kleinen Arteriolen und Kapillaren, auch zu keiner Autoimmunität: *Der Befund der Kapillaroskopie ist daher normal und die Untersuchung auf antinukleäre Antikörper negativ.*

### Die wichtigsten Antikörper, die bei einer Sklerose nachgewiesen werden

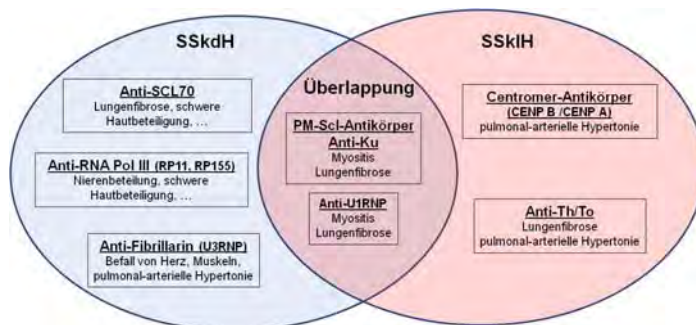


Abbildung 2 : Korrelation zwischen Antikörpern und den klinischen Formen der Erkrankung (nach [3])

Das **sekundäre** Raynaud-Syndrom tritt als Begleiterscheinung verschiedener Arten von Kollagenosen auf, hauptsächlich jedoch der systemischen Sklerose (>90 %), der Mischkollagenose (Sharp-Syndrom) (>90 %), des systemischen Lupus erythematodes, der RP. *In diesen Fällen finden sich entweder Abnormalitäten in der Kapillaroskopie oder Autoantikörper oder beides.*

Koenig et al. [2] überwachten 20 Jahre lang 586 Patienten mit Raynaud-Syndrom, die in Abhängigkeit vom initialen Vorliegen von Abnormalitäten der Kapillaroskopie und/oder Autoantikörpern klassifiziert wurden. Wenn beide abwesend sind, ist das Risiko des Fortschreitens zu einer systemischen Sklerose nach 20 Jahren sehr gering (1,8 %). Wenn die Kapillaroskopie abnorm war, stieg das Risiko auf 25,8 % an. Fanden sich Autoantikörper, lag das Risiko bei 35,4 %. Wenn beide Kriterien pathologisch waren, betrug das Risiko, dass es nach 20 Jahren zu einer systemischen Sklerose kam, 79,5 % (35 Fälle von 44).

### Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose

Je früher die Diagnose gestellt wird, desto besser können irreversible Schäden an Organen dank der aktuellen Behandlungen verhindert werden. Die erkrankten Patienten benötigen eine regelmässige spezielle Überwachung, Prüfungen der Nieren-, Herz- und Lungenfunktion, deren Intervalle von der Geschwindigkeit des Fortschreitens der Erkrankung abhängen.

Die neuen Klassifikationskriterien wurden erarbeitet, um die Sensitivität für eine **beginnende systemische Sklerose** zu erhöhen. Die alten Kriterien des ACR waren wenig sensitiv, wenn kein nennenswerter Hautbefall vorlag, dieser tritt bei einer Gruppe von Patienten nämlich erst später auf.

Derzeit müssen mindestens 9 Punkte erfüllt sein, damit die Klassifikation einer systemischen Sklerose erfüllt ist, wobei folgende Kriterien hinzukommen [1]: **Hautverdickung der Hände, proximal der MCP** (9 Pkt), **Sklerodaktylie** (2 Pkt bei wurstfingerartigem Aussehen, 4 Pkt bei Hautverdickung distal der MCP, aber proximal des PIP), **Läsionen der Finger** (2 Pkt wenn digitales Ulkus, 3 Pkt wenn Rattenbissfieber), **Telangiektasien** (2 Pkt), spezifische **Kapillaroskopie-Abnormalitäten** (2 Pkt), **Lungenbefall** (2 Pkt, wenn arterielle Hypertonie oder 2 Pkt wenn interstitielle Lungenkrankheit), **Raynaud-Syndrom** (3 Pkt), Vorhandensein von **spezifischen Autoantikörpern der systemischen Sklerose** (3 Pkt).

### Literatur

- [1] Frank van den Hoogen et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatism*, 2013 ; Nov;65(11):2737-47
- [2] Marial Koenig et al. Autoantibodies and Microvascular Damage Are Independent Predictive Factors for the Progression of Raynaud's Phenomenon to Systemic Sclerosis. A Twenty-Year Prospective Study of 586 Patients, with Validation of Proposed Criteria for Early Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatism* 2008 ; 58(12) :3902-3912
- [3] Varga J. et al. *Scleroderma, From pathogenesis to comprehensive Management*. Ed. Springer 2013, 1st Edition, page 47-49.

### Kontaktpersonen

Dr. med. Lionel Arlettaz, MD, PhD  
PD Dr. med. Eric Dayer

lionel.arlettaz@hopitalvs.ch  
eric.dayer@hopitalvs.ch