

# Labordiagnostik– wann einsetzen und wie interpretieren

Birgit Mosheimer-Feistritzer

Medizinische Universität Innsbruck

Klinik für Innere Medizin II

Infektiologie, Immunologie, Rheumatologie und Pneumologie

01.07.2021

# Inzidenz und Prävalenz der Autoimmunerkrankungen



**Tabelle 1: Inzidenz, Prävalenz von Autoimmunerkrankungen**

|                                  | Inzidenz / 100.000<br>Patientenjahre | Prävalenz /<br>100.000 | Anteil Frauen<br>(in %) |
|----------------------------------|--------------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Rheumatoide Arthritis            |                                      |                        |                         |
| Juvenile (Alter bis 16 Jahre)    | 17                                   | 148                    | 68                      |
| Erwachsene                       | 23,7                                 | 860                    | 75                      |
| Systemische Sklerodermie         | 1,4                                  | 4,4                    | 92                      |
| Sjögren Syndrom                  | 3,9                                  | 14,4                   | 94                      |
| Systemischer Lupus erythematodes | 7,3                                  | 23,8                   | 88                      |
| Wegener Granulomatose            | 1,0                                  | 3,0                    | 51                      |
| Primäre systemische Vaskulitiden | 2,0                                  | 14,5                   | 43                      |
| Polymyositis/Dermatomyositis     | 1,8                                  | 5,1                    | 67                      |

*Cooper & Stroehla, 2003*

# Labordiagnostik-wann einsetzen? Leitsymptome



Gelenks- und Muskelschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl

**Rheumatoide Arthritis:** synoviale Schwellung, lange Morgensteifigkeit, schmerzhafter Händedruck

**ANA-assoziierte Erkrankungen:** Lichtempfindlichkeit, Sicca Symptomatik, Raynaud Phänomen/ digitale Ulzera, Schluckbeschwerden, auffallend straffe Haut, puffy hands/ Sklerodaktylie, Teleangiektasien, Muskelschwäche, Gottronzeichen, Mechanikerhände, spontane Thromboseneigung, Abortneigung

**Vaskulitis:** Hautvaskulitis, GN, destruktive Erkrankungen des Respirationstrakts, Subglottisstenose, pulmonale interstitielle Veränderungen, retroorbitale Granulome, Mononeuritis multiplex

# Labordiagnostik- Basislabor



CRP und BSG als Zeichen einer systemischen Immunantwort

Blutbild, Differentialblutbild, Leber- und Nierenwerte inkl. Harn (Prot./ Crea Ratio und ev. quant. Harnsediment) um eine Organmanifestation auszuschließen

Weitere Laborparameter entsprechend der Verdachtsdiagnose/ Symptomen

# Antikörperdiagnostik



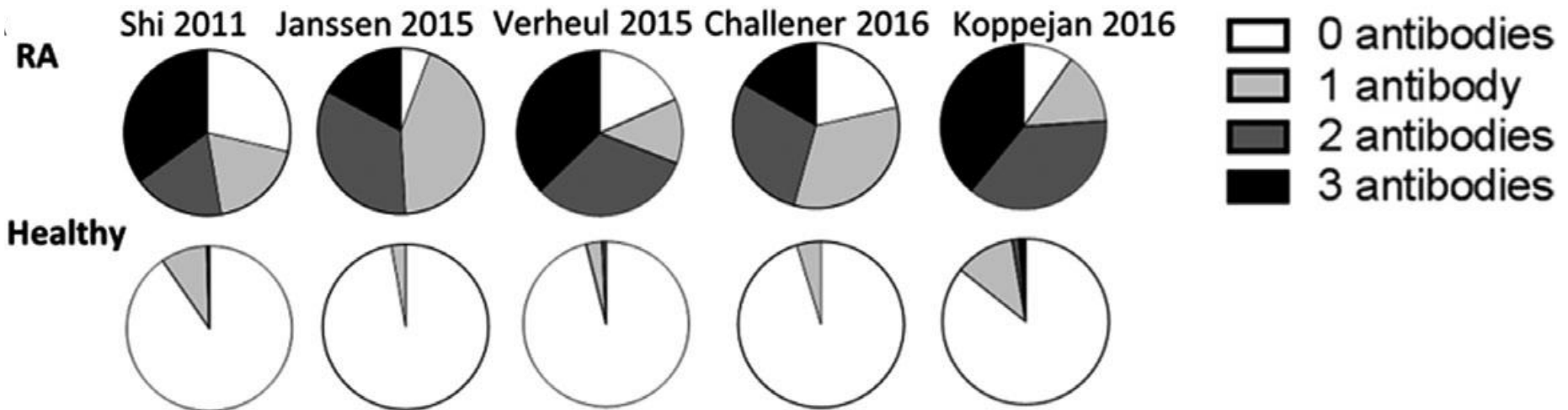
**Entsprechend der klinischen Verdachtsdiagnose und den Befunden des Basislabors Bestimmung von:**

- Rheumafaktor und anti-CCP
- ANA
- ANCA

# Rheumafaktor und ACPA in der Normalbevölkerung

Rheumafaktor positiv bei 2,8% - 21,5%

ACPA positiv 0-9%



Tasliyurt T 2013, Rheumatol Int  
 Van Zanten A 2017, Ann Rheum Dis  
 Verheul M 2018, Arthritis and Rheumatology

# RF und ACPA bei Patienten mit Arthritis



**Table 2** Prevalence of different autoantibodies in early arthritis patients with various diagnoses

|           | RA   | UA   | ReA  | Gout | Ps-gout | PsA  | OA   | Sarc | SpA  | RS3PE | Other |
|-----------|------|------|------|------|---------|------|------|------|------|-------|-------|
| anti-CarP | 44 % | 10 % | 16 % | 8 %  | 0 %     | 9 %  | 11 % | 9 %  | 15 % | 4 %   | 17 %  |
| anti-CCP2 | 54 % | 3 %  | 8 %  | 0 %  | 0 %     | 6 %  | 7 %  | 5 %  | 8 %  | 0 %   | 7 %   |
| IgM-RF    | 59 % | 5 %  | 7 %  | 6 %  | 11 %    | 10 % | 20 % | 7 %  | 4 %  | 7 %   | 20 %  |

The percentages indicate the proportion of patients positive for one of the three autoantibodies analyzed in all samples available for each of the diagnoses  
*Anti-CarP* Anti-carbamylated protein, *Anti-CCP2* Anti-cyclic citrullinated peptide 2, *IgM-RF* Immunoglobulin M-rheumatoid factor, *OA* Inflammatory osteoarthritis,  
*PsA* Psoriatic arthritis, *Ps-Gout* Pseudogout, *RA* Rheumatoid arthritis, *ReA* Reactive arthritis (bacterial and viral), *RS3PE* Remitting seronegative symmetrical synovitis  
 with pitting edema, *Sarc* Sarcoidosis, *SpA* Spondylarthropathy with peripheral arthritis, *UA* Undifferentiated arthritis

# ANA – antinukleäre Antikörper



## Canada

- [Choosing Wisely Canada: Don't order ANA as a screening test in patients without specific signs or symptoms of systemic lupus erythematosus \(SLE\) or another connective tissue disease \(CTD\) \(2019\)](#)
- [BC Guidelines: Antinuclear antibody \(ANA\) testing protocol \(2013\)](#)

## United States

- [American College of Rheumatology \(ACR\): Position statement on methodology of testing for antinuclear antibodies \(2019\)](#)
- [Choosing Wisely: Do not order antinuclear antibody \(ANA\) and other autoantibody testing on a child unless there is strong suspicion or specific signs of autoimmune disease \(2019\)](#)
- [Choosing Wisely: Don't order autoantibody panels unless positive antinuclear antibodies \(ANA\) and evidence of rheumatic disease \(2013\)](#)
- [Choosing Wisely: Don't repeat a confirmed positive ANA in patients with established JIA or systemic lupus erythematosus \(SLE\) \(2013\)](#)
- [Choosing Wisely: Don't test ANA sub-serologies without a positive ANA and clinical suspicion of immune-mediated disease \(2013\)](#)

## United Kingdom

- [Choosing Wisely UK: British Society of Rheumatology – C3, C4 and dsDNA are important tests to help in the diagnosis and assessment of disease activity in lupus. They should be reserved for specialist monitoring of disease activity and should be avoided as screening tests \(2016\)](#)
- [Choosing Wisely UK: British Society of Rheumatology – Testing ANA and ENAs should be reserved for patients suspected to have a diagnosis of a connective tissue disease, e.g. lupus. Testing ANA and ENAs should be avoided in the investigation of widespread pain or fatigue alone. Repeat testing is not normally indicated unless the clinical picture changes significantly \(2016\)](#)

## Australia–New Zealand

- [Choosing Wisely Australia: Do not order antinuclear antibody \(ANA\) testing without symptoms and/or signs suggestive of a systemic rheumatic disease \(2018\)](#)



# ANA – antinukleäre Antikörper



**Don't order ANA as a screening test in patients without specific signs or symptoms of systemic lupus erythematosus (SLE) or another connective tissue disease (CTD).**

ANA testing should not be used to screen subjects without specific symptoms (e.g., photosensitivity, malar rash, symmetrical polyarthritis, etc.) or without a clinical evaluation that may lead to a presumptive diagnosis of SLE or other CTD, since ANA reactivity is present in many non-rheumatic conditions and even in “healthy” control subjects (up to 20%). In a patient with low pre-test probability for ANA-associated rheumatic disease, positive ANA results can be misleading and may precipitate further unnecessary testing, erroneous diagnosis or even inappropriate therapy.

# ANA in der Normalbevölkerung



- 5% der **unselektionierten** Patienten ANA pos. (1:160), aber nur 1% der Bevölkerung hat eine ANA-assoziierte Autoimmunerkrankung
- Niedrigtitrige transiente ANA bei Infektionen
- **ANA  $\geq$  320**: größere Wahrscheinlichkeit für Autoimmunerkrankung

# ANA – Screening



## Indirekte Immunfluoreszenz (IIF) auf Hep2-Zellen

### Vorteil:

Eine Vielzahl verschiedener Antikörper wird abgebildet

Hohe Sensitivität

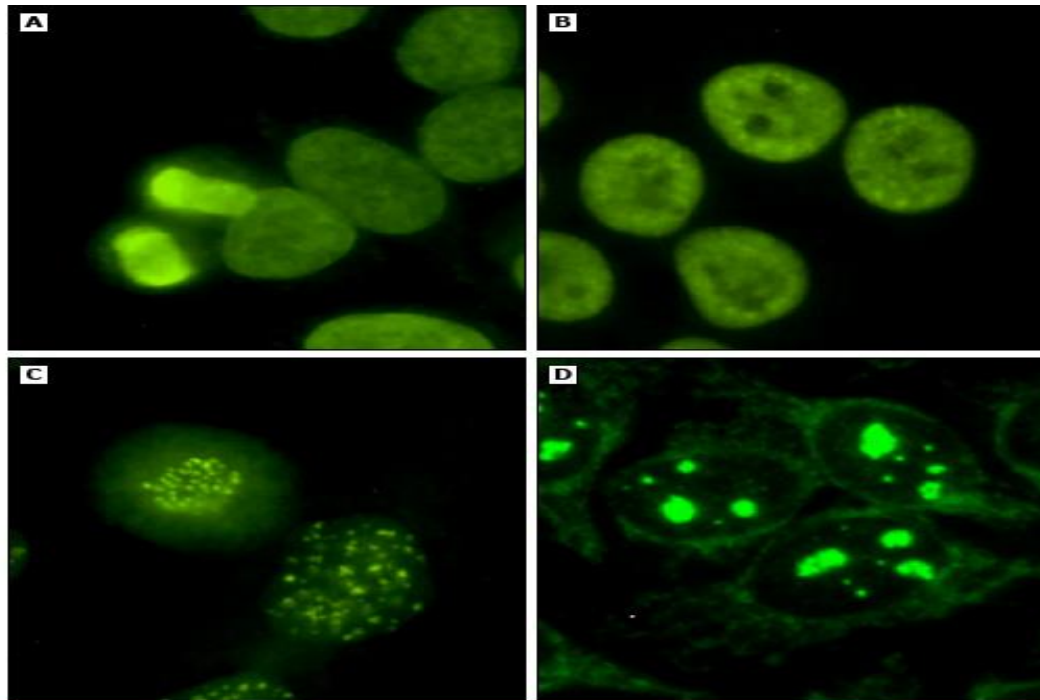
Staining patterns assoziiert mit bestimmten Autoimmunerkrankungen/ Antikörper

### Nachteil:

Staining patterns nicht spezifisch für bestimmte Autoantikörper

Manche **ANA können in der Immunfluoreszenz negativ** sein (z. B. AK gegen Ro60, Ribosomal P, Myositis-typische)

# ANA Staining patterns

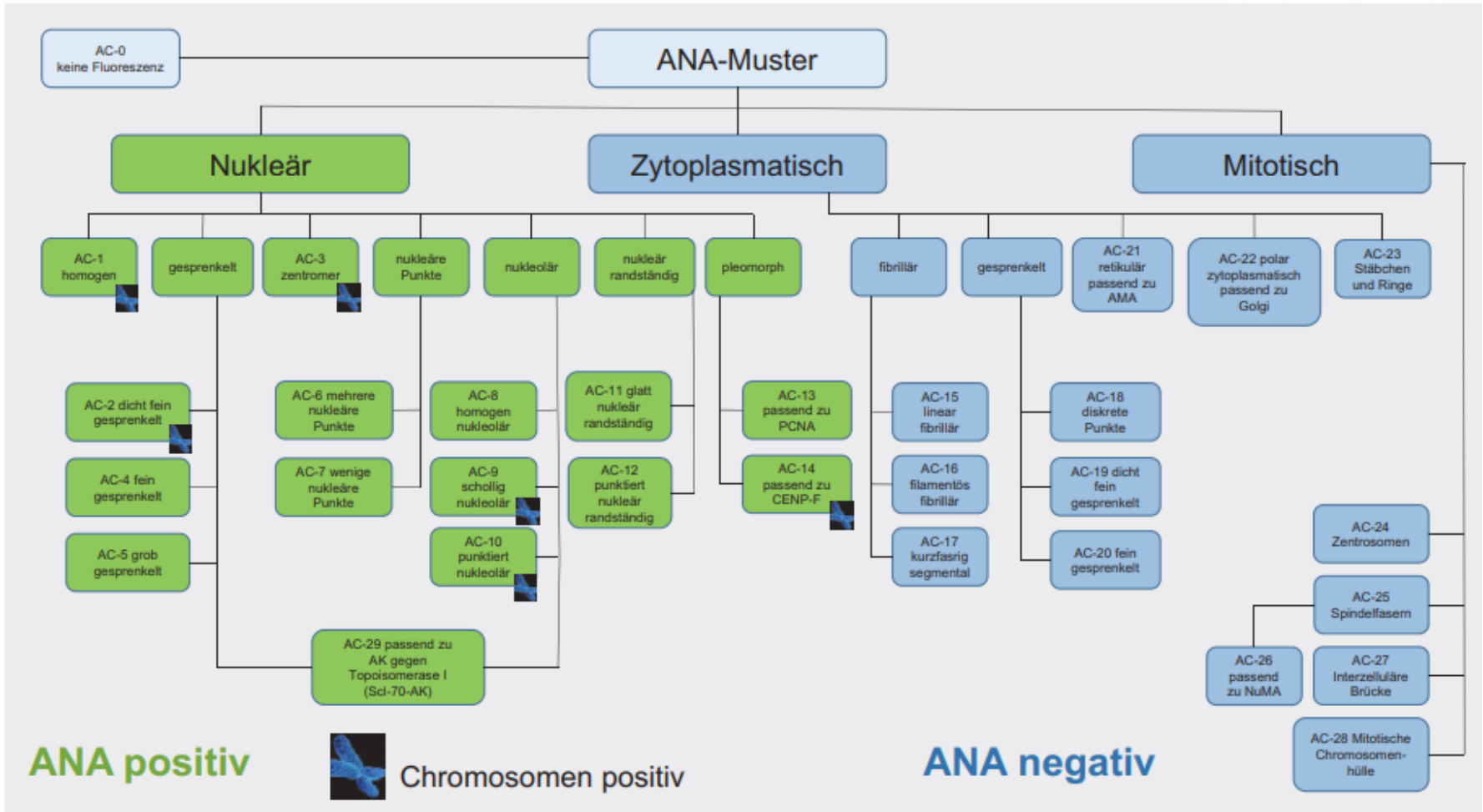


In the homogeneous pattern (A), the entire nucleus is diffusely stained. The chromosomes at the metaphase plate are also stained. In the speckled pattern (B), very small, uniform, fluorescent dots are seen throughout the nucleus. The centromere pattern (C) is characterized by the presence of 30 to 60 dots distributed throughout the nucleus in resting cells. The dots localize to chromosomes at the metaphase plate in dividing cells. The nucleolar staining pattern is shown in (D).

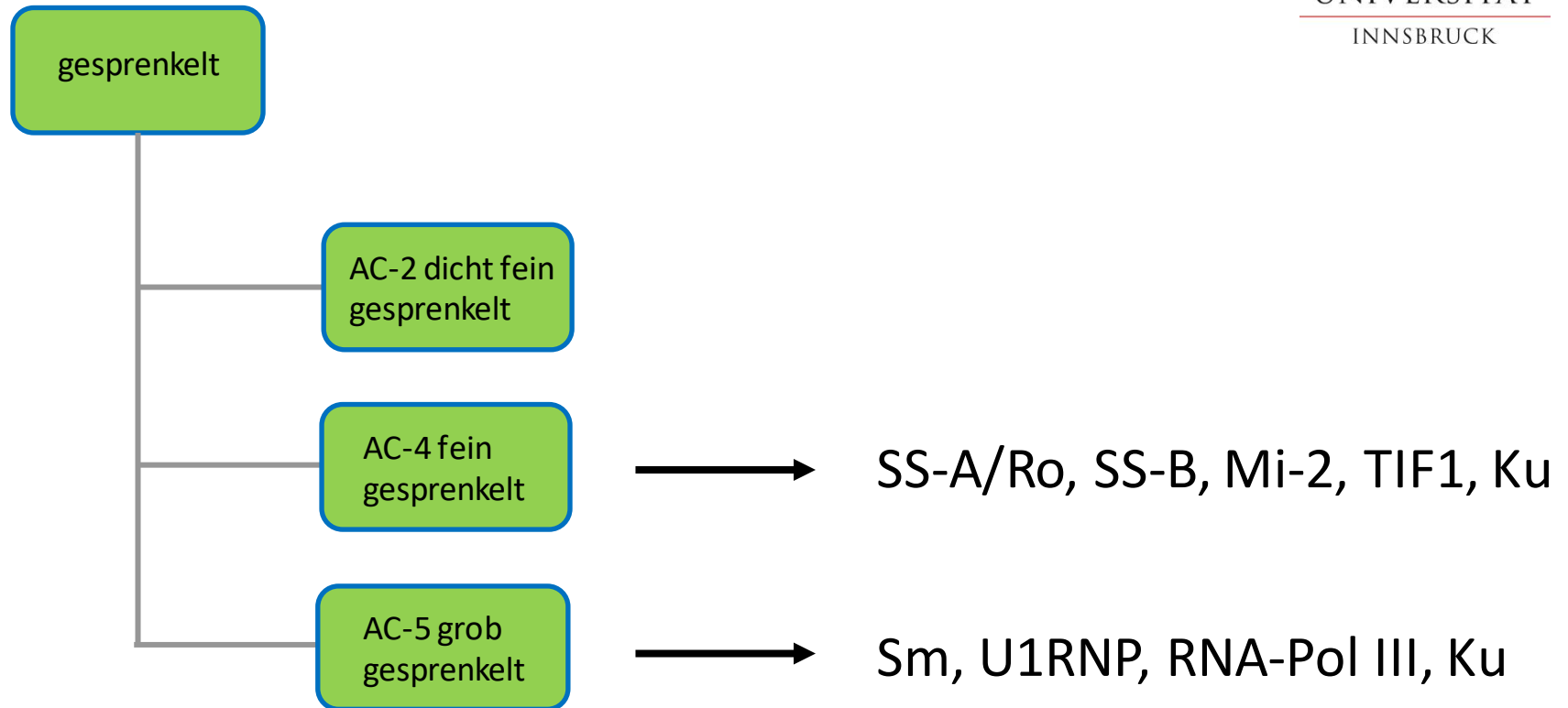
*Courtesy of Donald B Bloch, MD.*

UpToDate®

# AC-Nomenklatur



# AC-Nomenklatur



Nach Jansen V, Antinukleäre Antikörper arthritits + rheuma 2019  
Damoiseaux J 2018, Ann Rheum Dis

# ENA (extrahierbare nukleäre Antigene) sind ANA



Mittels ELISA, Antikörper-spezifisch

ENA Screening weist folgende Antikörper nach: SS-A, SS-B, U1nRNP, SmD, Scl-70, Jo-1, Cenp-B

Bei IIF  $\geq$  1:160 gilt der Befund als positiv, ENA werden ohne zusätzliche Anforderung bestimmt

**Achtung:** bei klinischem V. a. Sjögren Syndrom oder Myositis immer **SSA/SSB** bzw. **Myositantikörper gesondert anfordern**, da diese in der IIF oftmals nicht positiv sind und somit nicht automatisch ein ELISA durchgeführt wird.

# ANCA – Antineutrophilen Cytoplasma Antikörper



Bestimmung nur bei Patienten mit einer mit AAV zu vereinbarenden Klinik

- Indirekte Immunfluoreszenz (IFF)
  - sensitiv, aber aufwendig
  - wird nicht mehr als Screeningmethode der Wahl erachtet
- PR3- und MPO-ANCA Immunoassays
  - zeigen heute die höchste Sensitivität und Spezifität



# ANCA - nicht Vaskulitis-assoziiert



- Rheumatoide Arthritis, SLE, Systemische Sklerose, Sjögrensyndrom:
  - falsch positive Befunde bes. in der IFF häufig, aber auch im ELISA
  - Overlap mit einer AAV sehr selten, meist mit Nieren- oder pulmonaler Beteiligung
  - prognostischer Wert für die Grunderkrankung unklar
- Medikamenten-induziert
  - Thyreostatika, Antibiotika, anti-TNF, Allopurinol, Sulfasalazin, Antipsychotika, Checkpoint Inhibitoren
  - Kokain
  - ein Teil der Patienten zeigt auch klinische Manifestation einer AAV

# ANCA - assoziiert mit Infektionen



Infections associated with ANCA positivity [145].

---

|                         |  |
|-------------------------|--|
| Viruses                 | HIV, hepatitis B virus, hepatitis C virus, Parvovirus B-19 Epstein-Barr virus, Arbovirus, Ross river virus   |
| Bacteria                | <i>Streptococcus, Staphylococcus, Enterococcus, Bartonella, Gemella, Propionibacterium, Neisseria, Actinobacillus, Pseudomonas, Escherichia, Bacteroides, Campylobacter, Helicobacter, Yersinia, Salmonella, Proteus, Corynebacterium, Stenotrophomonas, Klebsiella, Mycoplasma, Chlamydia, Rickettsia, Treponema, Leptospira, Mycobacterium</i> |
| Fungi                   | <i>Aspergillus, Histoplasma, Sporothrix, Pneumocystis, Paracoccidioides, Saccharomyces</i>   |
| Protozoa                | <i>Entamoeba histolytica, Plasmodium, Leishmania</i>   |
| Multicellular organisms | <i>Echinococcus, Strongyloides, Toxocara</i>   |

---

# ANCA – wann bestimmen?

Recommendations statements for ANCA testing in non-AAV.

| Disease                                     | Statements   | LoA, % | Median score |
|---|--|--------|--------------|
| Any disease                                 | ANCA testing* is mandatory for any patient with clinical features suggesting AAV   | 100    | 5            |
| Anti-GBM disease                            | ANCA testing* is mandatory for any patient with anti-GBM disease   | 100    | 5            |
| Idiopathic interstitial pneumonia           | ANCA testing* is mandatory for any patient with idiopathic interstitial pneumonia  | 96.6   | 5            |
| Rheumatoid arthritis                        | Routine testing is not recommended. Recommended* in patients with kidney disease with a nephritic sediment   | 96.6   | 5            |
| Systemic lupus erythematosus                | Routine testing is not recommended. Recommended* in patients with a kidney biopsy with prominent necrotizing and crescentic lesions or proliferative lupus nephritis | 100    | 5            |
| Systemic sclerosis                          | Routine testing is not recommended. Recommended* in patients with kidney disease with a nephritic sediment   | 96.6   | 5            |
| Primary Sjögren's syndrome                  | Routine testing is not recommended. Recommended* in patients with kidney disease with a nephritic sediment   | 96.6   | 5            |
| Autoimmune liver diseases (AIH-1, PBC, PSC) | Routine testing is not recommended. Testing for atypical P-ANCA by IIF may be useful in patients with suspected AIH-1 in the absence of conventional autoantibodies  | 89.7   | 5            |
| Inflammatory bowel diseases (CD, UC)        | Routine testing is not recommended. Atypical P-ANCA (IIF) and ASCA may be tested in case of diagnostic uncertainty to discriminate UC from CD                        | 96.6   | 5            |
| Infections                                  | Routine testing is not recommended. ANCA testing* may be useful in patients with renal impairment, especially associated with infective endocarditis                 | 89.7   | 5            |
| Malignancy                                  | Routine testing is not recommended   | 96.6   | 5            |

Note: \*MPO-ANCA and PR3-ANCA according to the 2017 consensus. AIH-1 – autoimmune hepatitis type 1, PBC – primary biliary cholangitis, PSC – primary sclerosing cholangitis, CD – Crohn's diseases, UC – ulcerative colitis, ASCA – anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies, LoA – level of agreement (%). Scores: 1 – strongly disagree, 2 – disagree, 3 – undecided, 4 – agree, 5 – strongly agree.

# Algorithmus für autoimmunologische Untersuchungen

## Algorithmus für die strategische Anordnung autoimmunologischer Untersuchungen

| Verdachtsdiagnose                                | Klinische Leitsymptome  | Antikörper gegen |       |    |       |         |        |        |      |             |             |             | ACPA (z.B. CCP) |        |        |   |
|--|---|------------------|-------|----|-------|---------|--------|--------|------|-------------|-------------|-------------|-----------------|--------|--------|---|
|  |   | ANA              | dsDNA | Sm | U1RNP | SSA/SSB | Scl-70 | CENP-B | Jo-1 | PR3 (cANCA) | MPO (pANCA) | Cardiolipin |                 | β2-GPI | IgM RF |   |
| Autoimmunerkrankung allgemein                    | Gelenk- und Muskelschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl   | ■                |       |    |       |         |        |        |      |             |             |             |                 |        |        |   |
| Chronische Polyarthritis (Rheumatoide Arthritis) | Lange Morgensteifigkeit, Schmerzen und Schwellung an Grund- (MCP, MTP) und Interphalangeal- (PIP) Gelenken, Druckschmerz bei leichtem Händedruck          |                  |       |    |       |         |        |        |      |             |             |             |                 |        | ■      | ■ |
| Systemischer Lupus erythematodes (SLE)           | Deutliche Sonnenempfindlichkeit der Haut, allgemeines Krankheitsgefühl, Gelenk- und Muskelschmerzen   | ■                | ▲     | ▲  | ▲     | ▲       |        |        |      |             |             | ▲           | ●               |        |        |   |
| Primäres Sjögren Syndrom                         | Trockene Augen („wie Sand im Auge“), trockener Mund („kann trockenes Brot nur mit Wasser schlucken“), Gelenkschmerzen                                     | ■                |       |    |       | ▲       |        |        |      |             |             |             |                 |        |        |   |
| Sklerodermie                                     | Gelenk- und Muskelschmerzen, auffallend straffe und glatte Haut („Madonnenfinger“, „Tabaksbeutelmund“), Schluckbeschwerden                                | ■                |       |    |       |         | ▲      | ▲      |      |             |             |             |                 |        |        |   |
| Mischkollagenose                                 | Gelenk- und Muskelschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl   | ■                | ●     | ●  | ▲     |         |        |        |      |             |             |             |                 |        |        |   |
| Polymyositis / Dermatomyositis                   | Muskelschwäche („kann die Arme nicht heben“), Muskelschmerzen („wie Muskelkater“), livide Hautveränderungen an lichtexponierten Stellen (z.B. Augenlider) | ■                |       |    | ▲     |         |        |        | ▲    |             |             |             |                 |        |        |   |
| Antiphospholipid-syndrom                         | Spontane venöse oder arterielle Thrombosen, bei Frauen anamnestisch Abortus   | ■                |       |    |       |         |        |        |      |             |             | *           | *               |        |        |   |
| Vaskulitis                                       | Petechiale Hautblutungen, Nasenbluten, Bluthusten ohne Atemnot  |                  |       |    |       |         |        |        |      |             | ■           | ■           |                 |        |        |   |

■ Primärer Screening Test    ▲ Weiterführender Test    ● Zusatzbestimmung (optional)  
 ● zur Differentialdiagnose    ▲ Diagnosekriterium

ANA antinukleäre Antikörper, dsDNA Doppelstrang-DNA, Sm Smith Antigen, U1RNP U1-Ribonukleoprotein; SSA/SSB oder Ro/La; CENP-B Centromer Protein-B; ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; PR3 Proteinase 3; MPO Myeloperoxidase; β2-GP1 β2-Glykoprotein 1; RF Rheumafaktor; ACPA Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine; CCP cyclische citrullinierte Peptide

\* ergänzend muss als diagnostisches Kriterium auch ein Test auf Lupus anticoagulans durchgeführt werden.

Labortabelle übernommen aus Wiik et al 2006&2007 und modifiziert durch EASI Österreich.