

Aktuelle Entwicklungen bei Systemischer Sklerose

Zusammenfassung der Session „PS26 – Novelties in Systemic Sclerosis“, präsentiert am virtuellen 12th International Congress on Autoimmunity 2021

Als derzeit nicht heilbare, rheumatische Autoimmunerkrankung weist die systemische Sklerose (systemic sclerosis, SSc; Sklerodermie) unter den rheumatologischen Erkrankungen die höchste Mortalität auf. Kennzeichnend für die SSc sind Vaskulopathie (Mikroangiopathie), Fibrose von Haut und inneren Organen sowie das Auftreten von Antikörpern gegen verschiedene zelluläre Antigene. In den letzten Jahrzehnten hat sich neben der Kapillarmikroskopie auch die Serologie stetig weiterentwickelt und leistet sowohl in der frühen Diagnostik als auch in der Differentialdiagnostik einen wesentlichen Beitrag. Art und Verteilung des Organbefalls sind ebenfalls mit der Nachweisbarkeit bestimmter Autoantikörper assoziiert, wodurch die Serologie auch für Prognose und Therapie der SSc relevant ist.¹ In einer wissenschaftlichen Session des virtuellen International Congress on Autoimmunity präsentierten Experten neue Daten zur Differentialdiagnostik innerhalb der SSc sowie Abgrenzungsmöglichkeiten gegenüber unterschiedlichen SSc-ähnlichen Erkrankungen (Pseudosklerosen), die prognostische Relevanz spezifischer Antikörper bei SSc-Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease, ILD) sowie den therapeutischen Einsatz von mesenchymalen Stammzellen.

Autoantikörper helfen bei der frühen Diagnostik und können Aufschluss über die Organbeteiligung geben

Basierend auf den EULAR/ACR-Klassifikationskriterien für SSc von 2013 erfolgt die Diagnostik häufig aufgrund bereits ausgeprägter Sklerosen an den Händen (proximal der Metacarpo-Phalangealgelenke) sowie des Raynaud-Phänomens.² Um jedoch auch frühe Formen der SSc diagnostizieren zu können, zählen auch geschwollene Finger (puffy fingers) sowie die klassischen Sklerodermie-assoziierten Antikörper anti-Zentromer (z. B. Anti-CENP-B), anti-Topoisomerase-I (anti-Scl-70) und anti-RNA-Polymerase-III (anti-RNA-Pol-III) zu den Klassifizierungskriterien. Zusätzlich können auch Antikörper gegen U3RNP/Fibrillarin und Th/To bei der Diagnostik eingesetzt werden.¹ Da das Muster der Organbeteiligung wesentlich mit den jeweils vorhandenen Autoantikörpern zusammenhängt (Tabelle 1),¹ hilft die serologische Diagnostik auch bei der Wahl der Therapiemöglichkeiten und der Prognose. Aufgrund der Erkrankung des Magen-Darmtraktes bei > 90% der SSc Fälle, kommt es häufig zu Unterernährung der Patienten.³

Tabelle 1: Häufigkeit typischer Organbeteiligung bei systemischer Sklerose (SSc) mit verschiedenen SSc-spezifischen Antikörpern

Organbeteiligung	Anti-körper CENP-B*	Scl-70	RNA Pol III	Th/To	Fibrillarin
Diffuses kutanes Muster	5 %	71 %	85 %	7 %	64 %
Arthritis	60 %	86 %	88 %	60 %	89 %
Digitale Ulzera	61 %	63 %	42 %	29 %	58 %
Myositis	1 %	9 %	4 %	6 %	18 %
Fibrosierende Alveolitis	6 %	23 %	7 %	16 %	24 %
Pulmonalarterielle Hypertonie	19 %	2 %	6 %	32 %	24 %

* Obwohl die Daten zu Anti-CENP-B-Antikörpern gewonnen wurden, sind für alle Anti-Centromer-Antikörper die assoziierten klinischen Manifestationen zumindest sehr ähnlich.

Aktuelle Studien zeigen, dass der Schweregrad der Unterernährung in direkter Korrelation zu Sm/RNP- sowie anti-Fibrillarin-Antikörpern und einer kürzeren Überlebenszeit steht.⁴ Die Experten sehen auf diesem Gebiet großen Forschungsbedarf, da das Untergewicht der SSc-Patienten einen kritischen Faktor für den Krankheitsverlauf darstellt.

Serologie und klinische Manifestation helfen bei der Abgrenzung der SSc zu SSc-ähnlichen Erkrankungen (Pseudosklerosen)

Die SSc wird in eine diffuse kutane (diffuse cutaneous SSc, dcSSc) und eine limitierte kutane (limited cutaneous SSc, lcSSc) Form eingeteilt.¹ SSc-ähnliche Erkrankungen (sclerosis-like disorders SLD) umfassen ein breites Spektrum von Krankheiten (Tabelle 2),⁵ die meist durch kutane Verhärtungen und Verdickungen gekennzeichnet sind. Histologisch weisen sie häufig übermäßige lokale Anhäufungen von Kollagen und anderen extrazellulären Matrixkomponenten auf. Eine korrekte Diagnose ist sehr wichtig, da es sich bei SLDs um sehr unterschiedliche Erkrankungen in Bezug auf Pathogenese, klinischen Verlauf, Therapie und Prognose handelt.⁵ Laut den Experten stellen neben verschiedenen Serummarkern (Tabelle 2)⁵ vor allem das Fehlen des Raynaud-Phänomens sowie

die Ausprägung der pathologischen Veränderungen im Rücken- und/oder Brustbereich, nicht aber an Händen und Füßen, verlässliche diagnostische Hinweise dar.

Diagnostische und prognostische Relevanz von unterschiedlichen Antikörpern hinsichtlich einer interstitiellen Lungenerkrankung bei SSc-Patienten

Die interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease, ILD) gehört zu den häufigsten Formen der Lungenbeteiligung bei SSc und trägt maßgeblich zur Morbidität und Mortalität der SSc bei. In aktuellen Studien wurden höheres Alter zu Beginn der Erkrankung sowie das männliche Geschlecht⁶, erhöhtes C-reaktives Protein (CRP)⁷, geringere forcierte Vitalkapazität (FVC) und Diffusionskapazität⁸, dcSSc und der Nachweis von anti-Scl-70 Antikörpern⁸ sowie häufiges Husten⁹ als negative prognostische Faktoren für den Verlauf der ILD identifiziert.

Zusätzlich korrelieren gesteigerte Plasmakonzentrationen des Pneumoproteins KL-6 (Krebs von den Lungen 6 Glykoprotein) signifikant mit einer reduzierten FVC und früher Progression der ILD¹⁰, wodurch dieses Protein, laut Experten, als potenzieller Marker für den Schweregrad der ILD herangezogen werden kann.¹¹ Die Serumkonzentration des lung epithelial-derived surfactant Protein D (SP-D) wurde von den Experten als relevanter diagnostischer Marker für die Identifizierung einer ILD im Verlauf der SSc vorgestellt, während das Zytokin CCL18 als prognostischer Marker für die Progression der ILD bei SSc-Patienten eingesetzt werden kann.¹⁰

Der präklinische Einsatz von mesenchymalen Stammzellen weckt Hoffnung für SSc-Patienten

In einer aktuellen Studie wurde das therapeutische Potenzial allogener humaner mesenchymaler Stammzellen (human stem/stromal cells, hMSCs), die entweder aus dem Knochenmark (human bone marrow derived MSCs, hBM-MSCs) oder dem Fettgewebe (human adipose-derived stem cells, hASC) isoliert und in SSc-Maus-Modelle transferiert wurden, untersucht.¹² Beide Zelltypen zeigten positive Effekte, wobei hASCs signifikant effizienter bei der Reduktion von dermalen Fibrosen waren als hBM-MSCs. Die Präsentation der entzündungshemmenden und remodellierenden Eigenschaften der hASCs im SSc-Maus-Modell, zusammen mit der Darstellung des guten Sicherheitsprofils dieser Therapieform (basierend auf einer umfangreichen Literaturstudie der Experten), ebnet den Weg für zukünftige klinische Studien mit diesem vielversprechenden Therapieansatz.

Tabelle 2: Serologie SSc-ähnlicher Erkrankungen

Erkrankungen	Laborbefunde
Lokalisierte Sklerodermie	ANA, anti-ssDNA
Lichen myxoedematosus	IgG lambda Paraproteinämie
Scleroedema Buschke	mögliche Paraproteinämie
Nephrogene systemische Fibrose	keine
POEMS Syndrom	IgG oder IgA monoklonale Gammopathie
Eosinophile Fasziitis	Hypergammaglobulinämie, Eosinophilie
Eosinophilie-Myalgie-Syndrom	Eosinophilie
Diabetes mellitus	ICA, IAA, anti-GAD
Karzinoid-Syndrom	erhöhte Ausscheidung von 5-HIES
Porphyria cutanea tarda	erhöhte Ausscheidung von Porphyrinen
Phenylketonurie	erhöhte Ausscheidung von Phenylalanin-Metaboliten
Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung	anti-Scl, anti-PM-Scl, aPL, ANCA

Fazit

Die aktuellen Daten zu verschiedenen Autoantikörpern und deren klinische Relevanz für SSc-Patienten sind Beispiele der Fortschritte in der Autoantikörperdiagnostik. Besonders für SSc-Patienten mit ILD stellen Marker wie SP-D oder KL-6 eine neue Möglichkeit dar, ILD-assoziierte Veränderungen zu erkennen. Für den Therapieverlauf spielt die frühzeitige serodiagnostische Identifizierung einer eventuell noch subklinischen Organbeteiligung der SSc eine wichtige Rolle. In der rheumatologischen Praxis kann die serologische Differentialdiagnostik helfen, Patienten, die eine SSc-ähnliche Erkrankung aufweisen, von tatsächlichen SSc-Patienten zu unterscheiden. In den kommenden Jahren wird sich zeigen, ob die vielversprechenden Ergebnisse des präklinischen Einsatzes von hMSCs in SSc Modellen auch in klinischen Studien erreicht werden können.

Literatur

1. Aringer M et al. Z Rheumatol 2015;74:100–103.
2. van den Hoogen F et al. Arthritis Rheum 2013;65(11):2737-2747.
3. Denton CP et al. Lancet 2017;390(10103):1685-1699.
4. Mejia Otero C et al. J Rheumatol 2017;44(6):799-805.
5. Foti R et al. Autoimmun Rev 2008;7(4):331-9.
6. Assassi S et al. Arthritis Res Ther 2010;12(5):R166.
7. Liu X et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013;65(8):1375-80.
8. Nihtyanova SI et al. Arthritis Rheumatol 2014;66(6):1625-35.
9. Hoffmann-Vold AM et al. Arthritis Rheumatol 2015 May;67(8):2205-12.
10. Salazar GA et al. J Rheumatol 2018;45(8):1153-1158.
11. Elhai M et al. Arthritis Rheumatol 2019;71(6):972-982.
12. Maria AT et al. J Autoimmun 201;70:31-9.

Jetzt mehr erfahren unter thermofisher.com/elia

© 2021 Thermo Fisher Scientific Inc. Alle Rechte vorbehalten. Alle Warenzeichen sind das Eigentum von Thermo Fisher Scientific und seiner Tochtergesellschaften, falls nicht anders angegeben. Rechtmäßiger Hersteller: Phadia AB, Uppsala, Schweden 185158.AI.EU2.DE.v1.21

Thermo Fisher Diagnostics GmbH, Munzinger Str. 7, D-79111 Freiburg, Tel. +49 761 47 8050, Fax +49 761 47 805338

Thermo Fisher Diagnostics Austria GmbH, Dresdner Str. 89, A-1200 Wien, Tel. +43 1 2702020, Fax +43 1 270202020

Thermo Fisher Diagnostics AG, Sennweidstr. 46, CH-6312 Steinhausen, Tel. +41 43 343 4050, Fax +41 43 343 4051

ThermoFisher
SCIENTIFIC