

Verbund von Kerninstitutionen für Labormedizin und Pathologie  
der Universität und des Universitätsspitals Zürich mit Vertretung von  
assoziierten USZ-Speziallabors

**Klinik für Medizinische Onkologie und  
Hämatologie** Universitätsspital Zürich  
Prof. Dr. M. G. Manz

**Klinik für Immunologie**  
Universitätsspital Zürich  
Prof. Dr. O. Boyman

**Institut für Klinische Chemie**  
Universitätsspital Zürich  
Prof. Dr. A. v. Eckardstein

**Institut für Klinische Pathologie**  
Universitätsspital Zürich  
Prof. Dr. H. Moch

**Institut für Neuropathologie**  
Universitätsspital Zürich  
Prof. Dr. A. Aguzzi

**Institut für Medizinische Genetik**  
Universität Zürich  
Frau Prof. Dr. A. Rauch

**Institut für Medizinische Mikrobiologie**  
Universität Zürich  
Prof. Dr. E.C. Böttger, Prof. Dr. R. Zbinden

**Institut für Medizinische Molekulargenetik**  
Universität Zürich  
Prof. Dr. W. Berger

**Institut für Medizinische Virologie**  
Universität Zürich  
Frau Prof. Dr. A. Trkola

**Speziallabors** Verschiedene Kliniken und Institute

**Kontaktpersonen:**

Michael Reinehr (Oberarzt), Tel. +41 44 255 25 05, E-Mail: michael.reinehr@usz.ch  
Prof. Dr. Achim Weber (Leitender Arzt); Tel. +41 44 255 27 81, E-Mail: achim.weber@usz.ch  
Institut für Pathologie und Molekularpathologie; USZ; Schmelzbergstrasse 12; CH-8091 Zürich  
www.pathologie.usz.ch

## Erweiterung des Angebotes der Echinokokkusdiagnostik: Immunhistochemie

Die durch den Fuchs- oder den Hundebandwurm hervorgerufenen Erkrankungen «alveoläre» bzw. «zystische Echinokokkose» gehören zu den gefährlichen humanpathogenen Parasitosen. Vor allem der Fuchsbandwurm ist gerade in der Schweiz und insbesondere in Zürich endemisch und kann häufig lebensbedrohliche Erkrankungen hervorrufen. Meist wird der Verdacht auf die Erkrankung in der sonographischen Routinediagnostik gestellt, oftmals in Verbindung mit einer serologischen Untersuchung. Die definitive Bestätigung erfolgte bislang vor allem durch eine histomorphologische Untersuchung am Biopsat oder Resektat, wobei eine sichere Subtypisierung häufig nicht möglich war. Die eindeutige Diagnose ist aber für die weitere Behandlung und Prognose des Patienten (welche sich bei beiden Parasitosen gravierend unterscheiden) von grundlegender Wichtigkeit. Bislang konnte man zur Absicherung nur noch auf eine PCR-Untersuchung zurückgreifen, die jedoch zeitauf-

wendig und nicht allorts verfügbar ist. Häufig sind die Serologie, die Morphologie und ab und an sogar die PCR nicht eindeutig zu interpretieren, und die therapeutisch notwendige klare Zuordnung zu einem Subtyp der Erkrankung kann nicht erfolgen. Seit kurzer Zeit steht uns zusätzlich eine Kombination von Antikörpern zur immunhistochemischen Färbung am Gewebematerial zur Verfügung, die validiert ist und sogar eine noch grössere Sensitivität bei gleicher Spezifität wie die PCR-Untersuchung zeigt. Mit dieser Untersuchung sind das Bestätigen oder Verwerfen der Diagnose einer Echinokokkose sowie die Subtypisierung in alveoläre oder zystische Echinokokkose sicher, einfach, schnell und kostengünstig möglich. Für die Untersuchung geeignet sind alle histologisch und zytologisch aufgearbeiteten Gewebeproben, die einer immunhisto- / immunzytochemischen Färbung zugänglich sind.

## Zwei neue Antikörper zur Abklärung von Enzephalitiden: Antikörper gegen den Glycin-Rezeptor und den metabotropen Glutamatrezeptor 5

### **Antikörper gegen den Glycin-Rezeptor, GlyR:**

Der Glycin-Rezeptor kommt vor allem im Hirnstamm und Rückenmark vor, daneben auch noch in Spermien und Makrophagen. Es ist ein Ionenkanal. Wenn Glycin bindet, gelangen Chlorid-Ionen in die Zelle. Glycin ist neben dem GABA der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter. Durch die Antikörper wird diese Hemmung behindert, die Muskeln reagieren zu stark, es kommt zur **PERM (progressive Enzephalitis mit Rigidität und Myoklonus)**, der Maximalform eines Stiff-Person-Syndroms. Eine Tumorassoziation ist möglich. Das Ansprechen auf Immunotherapien ist ziemlich gut.

### **Antikörper gegen den metabotropen Glutamatrezeptor 5, mGluR5:**

mGluR5 ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor und an der synaptischen Plastizität beteiligt. Er kommt vor allem im Hippocampus und in der Amygdala vor. Antikörper kommen auch bei jungen Personen vor und

führen zu psychiatrischen Symptomen wie Agitation, Desorientierung, Halluzinationen und anterogradem Gedächtnisverlust. Das ursprünglich beschriebene Ophelia-Syndrom, benannt nach der Geliebten Hamlets, war eine limbische Enzephalitis mit neuropsychiatrischen Symptomen bei Hodgkin-Lymphom. Das Lymphom ist aber nicht obligat. Das Syndrom spricht gut auf Steroide an.

Die Analysen werden beide mittels indirekter Immunfluoreszenz auf transfizierten Zellen durchgeführt. Der Referenzbereich ist <1:10 für Blut und negativ für den unverdünnten Liquor.

Tarifposition	TP	Analyse	Material
1194.00	87	Autoantikörper seltene, qn, erste 2 Parameter, je	<b>Serum, Liquor,</b> alternativ auch Plasma (EDTA-, Heparin-, Citrat-)
1195.00 (falls 1194.00 schon 2x vorhanden)	67	Autoantikörper seltene, qn, jeder weitere Parameter	

Abrechnung und Material der Analysen Anti-GlyR und Anti-mGluR5

## Zwei neue Antikörper zur Abklärung von bullösen Hauterkrankungen: Antikörper gegen Kollagen VII und gegen Laminin 332

### Antikörper gegen Kollagen VII zur Diagnose der Epidermolysis bullosa acquisita

Kollagen VII ist der Hauptbestandteil der Verankerungsfasern in der epidermalen Basalmembran. Es besteht aus der Tripelhelix des Kollagens mit zwei nicht-kollagenen globulären Domänen (NC1-Domäne am aminoterminalen Ende und NC-2 am C-terminalen Ende) auf jeder Seite. Die Antikörper richten sich vor allem gegen Konfirmationsepitope der NC-1-Domäne, können sich aber auch gegen andere Teile richten, was vielleicht die unterschiedlichen klinischen Manifestationen der Epidermolysis bullosa acquisita erklärt. Die Antikörper sind meist vom IgG-Isotyp, IgA kommt aber ebenfalls vor. Sie korrelieren mit der Krankheitsaktivität, sind also ein Aktivitätsmarker.

Bei der Epidermolysis bullosa acquisita führen die Antikörper gegen Kollagen VII zu tiefliegenden Blasen unterhalb der Epidermis. Die Blasen entstehen durch mechanische Belastung der Haut und führen sekundär zu Erosionen der Haut.

#### Diagnostik:

Mittels direkter Immunfluoreszenz findet man lineare Ablagerung von Immunglobulinen und/oder Komplement C3 an der dermoepidermalen Junctionszone und mittels indirekter Immunfluoreszenz auf Spalthaut Antikörper, die an der dermalen Seite binden. Die Bestätigung bringt dann der spezifische Test auf Antikörper gegen Kollagen VII.

### Antikörper gegen Laminin 332 zur Diagnose des Schleimhautpemphigoids

Laminin-332, auch bekannt als Laminin-5, Epiligrin, Nicein, Ladsin oder Kalinin, ist ein wichtiger Bestandteil der Basalmembran der Haut, der Lunge, des Dünndarms und der Augen. Es ist wichtig für die Adhäsion der Epidermis an der Dermis und für die Wundheilung. Es ist ein Heterotrimer und sieht aus wie ein Kreuz mit einer globulären Domäne aus den Untereinheiten  $\alpha 3$ ,  $\beta 3$  und  $\gamma 2$ , gegen die sich die AK richten.

Die Antikörper richten sich vor allem gegen die Alpha-Kette, in dem von uns verwendeten Test sind aber für eine optimale Sensitivität alle drei Ketten vorhanden. Die Antikörper sind direkt pathogen und mit einem erhöhten Tumorrisiko (Lunge, Magen, Kolon, Endometrium) verbunden. Der Tumor kann auch erst später manifest werden.

Die Patienten leiden an einem Schleimhautpemphigoid, charakterisiert durch subepidermale Blasen der Schleimhäute und in einem Drittel der Fälle auch der Haut. Diese Blasen führen zu Narben und zu einem Funktionsverlust (Strikturen der Urethra, Analstenose, Erblindung). Die Krankheit verläuft meistens langsam und chronisch und zeigt entsprechend eine relativ niedrige Antikörper-Aktivität im peripheren Blut, was die Diagnostik erschwert.

#### Diagnostik des Schleimhautpemphigoids:

Mittels direkter Immunfluoreszenz findet man lineare Ablagerung von IgG, IgA und Komplement C3 entlang der Basalmembran. Bei der indirekten Immunfluoreszenz auf Spalthaut kann die Fluoreszenz je nach Antikörper epidermal, dermal oder auf beiden Seiten liegen. Die Sensitivität beträgt aber wegen der geringen Antikörper in der Blutzirkulation nur 50%.

Antikörper gegen Laminin 332 sind bei einem Drittel der Patienten nachweisbar. Der Nachweis ist wichtig, weil nur bei diesen Patienten eine **Tumorsuche** indiziert ist. Die Analysen werden beide mittels indirekter Immunfluoreszenz auf transfizierten Zellen durchgeführt. Der Referenzbereich ist <1:10.

Tarifposition	TP	Analyse	Material
1194.00	87	Autoantikörper seltene, qn, erste 2 Parameter, je	Serum, alternativ auch Plasma (EDTA-, Heparin-, Citrat-)
1195.00 (falls 1194.00 schon 2x vorhanden)	67	Autoantikörper seltene, qn, jeder weitere Parameter	

Abrechnung und Material der Analysen Anti-Kollagen VII und Anti-Laminin 332

**Kontaktpersonen:**

Dr. med. Corinne Widmer,  
Tel. +41 44 255 41 45  
Email: corinne.widmer@usz.ch  
www.haematologie-onkologie.usz.ch

## Einführung eines Blasten-Screenings mittels Immunphänotypisierung

Ab September 2019 wird bei unklarem morphologischem Befund eine Immunphänotypisierung als rasches und kostengünstiges Screening auf blastäre Elemente im peripheren Blut und Knochenmark angeboten. Falls gewünscht, kann zum Abgleich

zusätzlich eine mikroskopische Differenzierung des Blutbildes erfolgen.

Probenmaterial: 2-5 ml Heparinblut oder Knochenmark. Die Analyse muss innerhalb 24 h nach Proben-gewinnung erfolgen.

## Übersicht der angebotenen hämatologischen Diagnostik mittels digitaler droplet-PCR

Die digitale droplet-PCR bietet eine hohe Präzision und Sensitivität und sehr gute Reproduzierbarkeit. Sie erlaubt auch bei sehr geringer DNA-Konzentration eine quantitative Analyse und eignet sich daher gut zur Verlaufsdagnostik der Leukozyten aus peripherem Blut (z. B. bei einer Test-Sensitivität von 0.1% entspricht dies dem Erkennen von 1 erkrankten Zelle in 1000 gesunden).

Zur quantitativen Diagnostik werden 10 ml EDTA-Blut benötigt.

Unser derzeitiges Analysenangebot umfasst:

Analyse	Sensitivität (%)
JAK2 p.V617F	0.1
NPM1 Typ A	0.003
IDH1 p.R132C	0.1
IDH1 p.R132H	0.15
IDH2 p.R140Q	0.1
IDH2 p.R172K	0.05
KIT p.D816V	0.07
BRAF p.V600E	0.02
MYD88 p.L265P	0.1