

specifieke patronen bij opsporen  
van anti-nucleaire antistoffen  
(ANA)

Mieke Develter  
Laboratoriumgeneeskunde

23/05/2006

# ANA (antinucleaire antistoffen)



UNIVERSITAIRE  
ZIEKENHUIZEN  
LEUVEN

7-10-322-09

Laboratoriumgeneeskunde

8-24700-91-383

AANVRAAGFORMULIER

speciale tests



HEMATOLOGIE-COAGULATIE-IMMUNOLOGIE 20-09-2005 Nr. 3001 bis

## AUTOANTISTOFFEN

Opsporen van antinucleaire antistoffen met identificatie indien positief

6002  ANA (Antinucleaire antistoffen)

Identificatie, enkel te vragen bij gekende positieve ANA

6028  DNA (ind. immuno fluor.)

6029  DNA kwantitatief (Farr.)

6030  ENA

Opsporen van granulocyten-cytopl. antistoffen, met identificatie indien positief

6048  ANCA (Granulocyten-cytopl.)

Identificatie, enkel te vragen bij gekende positieve ANCA

6051  PR3 (proteinase 3)

6052  MPO (myeloperoxidase)

## ALLERGOLOGIE

6571  Totaal IgE voor specifiek IgE gebruik form.3020

6572  Tryptase

## PRECIPITERENDE AS

6215  *Alternaria alternata*

6181  *Aspergillus fumigatus*

6213  *Aspergillus niger*

6183  *Candida*

6191  *Micropolyspora faeni*

6189  *Penicil. notatum*

6211  *Thermoact. vulgaris*

6193  Serum van: duif

6195  parkiet

6207  kanarie

6209  papegaai

6202  vink

## LUMBAAL VOCHT

4523  Albumine index\*

4524  IgG index\*

4525  Iso-elektrofocusering met immunoblotting

\* bij aanvraag gebeurt automatisch een aanvraag voor albumine en IgG in serum

## PUNCTIE:

traumatisch

na myelografie

## PARAPROTEINE (serum + urine)

9888  Opsporen/identificatie  
Serum: eiwit-elektroforese  
immunofixatie (IF)  
Ig dosage indien IF pos.

Urine: totaal eiwit, IF

9893  Onvolledig

## IMMUUNFENOTYPERING

Ma tot Do, Vr vóór 14 uur

## PERIFEER BLOED

### Lymfocytensubpopulaties

8833  B-cellen (CD19) en T-cellen (CD3)

8844  CD4 en CD8 T cellen

8848  Natural killer en killer cells

8835  CD5 (+) B cellen

### Activatiemerkers op T-cellen

8836  HLA-DR

8850  CD25 (IL-2 receptor)

8851  CD62-L (L-selectine)

8852  CD57

8853  CD28

### Progenitor cellen

8891  CD34 heralinn



# ANA

*“Results of serologic tests for autoantibodies, including tests for antinuclear antibodies (ANAs) and antibodies to specific nuclear antigens such as double-stranded DNA (dsDNA), play an important role in the diagnosis of systemic rheumatic diseases.”*

Arch Pathol Lab Med 2000;124:71-81

# ANA: indicaties

ANA very useful for diagnosis

Systemic lupus erythematosus (95 – 100% + ANA)

Systemic sclerosis (60 – 80% + ANA)

ANA somewhat useful for diagnosis

Sjögren's syndrome (40 – 70% + ANA)

Polymyositis-dermatomyositis (30 – 80% + ANA)

ANA very useful for monitoring or prognosis

Juvenile chronic arthritis (20 – 50% + ANA)

Raynaud's phenomenon (20 – 60% + ANA)

ANA is a critical part of the diagnostic criteria (100% + ANA)

Drug-associated lupus

Mixed connective tissue disease

Autoimmune hepatitis

ANA not useful or has no proven value for diagnosis,

monitoring or prognosis

Rheumatoid arthritis

Multiple sclerosis

Thyroid disease

Infectious disease

Idiopathic thrombocytopenic purpura

Fibromyalgia

ANA behoort tot  
diagnostische  
criteria

*American College of Rheumatology guidelines  
(Arthritis Rheum 2002; 47(4): 434-44)*

*(Arch Pathol Lab Med 2000;124:71-81)*

# ANA: indicaties

American College of Rheumatology guidelines  
(*Arthritis Rheum* 2002; 47(4): 434-44)

(*Arch Pathol Lab Med* 2000;124:71-81)

## Diseases for which an ANA test is not useful in diagnosis

Rheumatoid arthritis	30–50
Multiple sclerosis	25
Idiopathic thrombocytopenic purpura	10–30
Thyroid disease	30–50
Discoid lupus	5–25
Infectious diseases	Varies widely
Malignancies	Varies widely
Patients with silicone breast implants	15–25
Fibromyalgia	15–25
Relatives of patients with autoimmune diseases (SLE or scleroderma)	5–25

## Normal personst

≥ 1:40	20–30
≥ 1:80	10–12
≥ 1:160	5
≥ 1:320	3

# ANA: indicaties



*“We recommend that tests to detect autoantibodies are performed only when a consistent clinical suspicion of autoimmune rheumatic disease is present. ANA determination should not be used to screen subjects without specific symptoms, because weak ANA reactivity is present in many nonrheumatic patients and even in “healthy” control subjects...*

Am J Clin Pathol 2002;117: 316-24

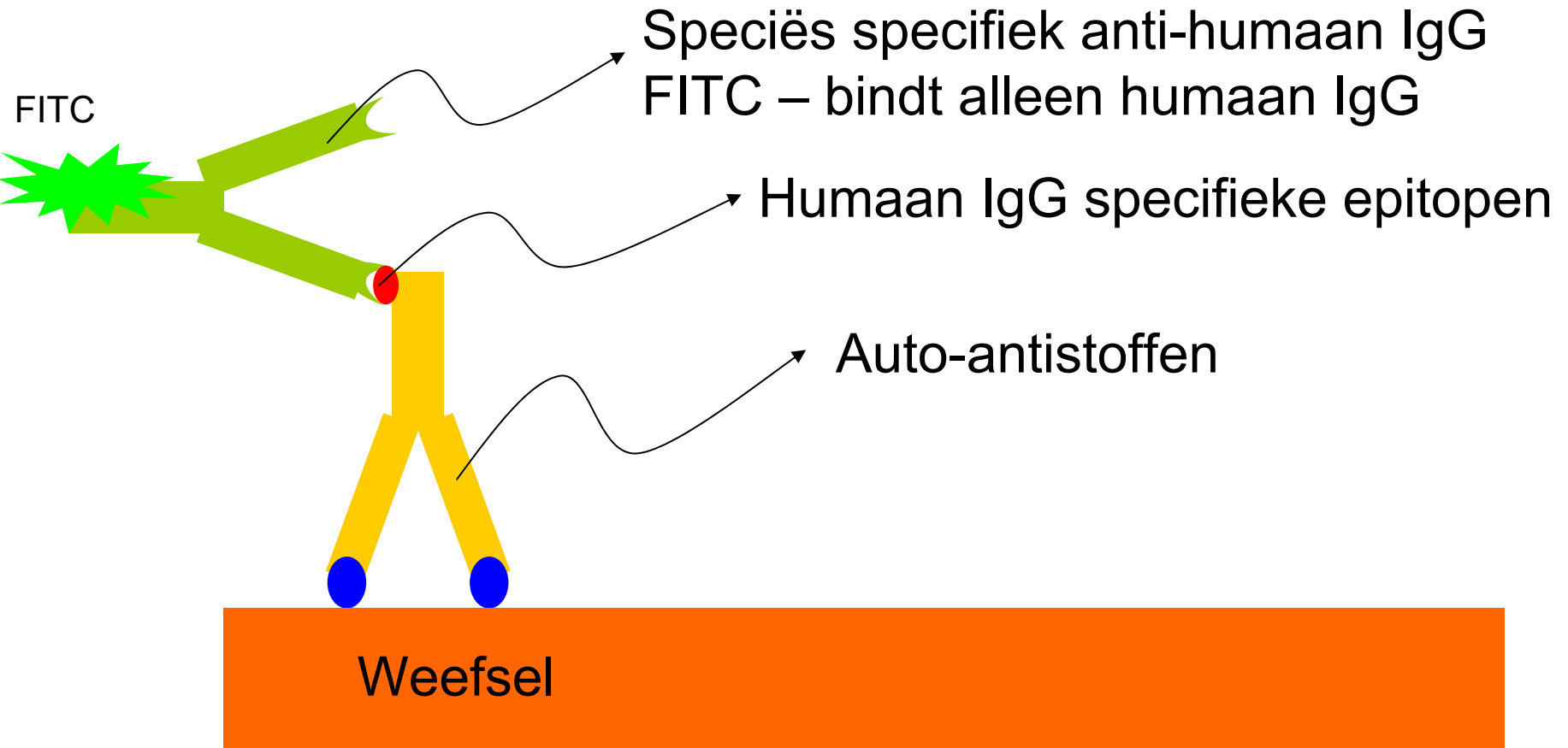
# ANA: methode



*IgG ANA determination using indirect immunofluorescence should be the initial step in the laboratory diagnosis of autoimmune rheumatic diseases.*

Am J Clin Pathol 2002;117: 316-24

# IIF: indirecte immunofluorescentie



# ANA dmv IIF: guidelines

- Pre-analytisch

- Staal: serum

- Bij te houden op 4°C gedurende 7u ↔ 1 week
- ≤ -20°C onbeperkt bij te houden

*Arch Pathol Lab Med 2000;124:71-81*

*Bijsluiter HEp-2000*

# ANA dmv IIF: guidelines **Praktijk op LAG**

## ● Uitvoering:

- ✓ Staal: serum met verdunning 1/40 ↔ 1/160 (IUIS/WHO/AF/CDC)
- ✓ Weefsel: **HEp-2** cellen (Human Epithelial cell)
- Aceton fixatie van weefsel: ethanol/methanol kunnen Ro (SS-A) verwijderen

## ● Interpretatie

- ✓ Negatief
- ✓ Positief /Dubieus
  - ✓ **Patroon**
  - ✓ Eind-punt titer

HEp2000: Ro getransfecteerde HEp-2 cellijn die Ro Ag hyperexprimeert  
(anti-Ro is risicofactor voor sicca S/ in patiënten met SS)  
→ karakteristiek gespikkeld patroon

# ANA dmv IIF



- Analytisch

- Reproduceerbaarheid

- Subjectief

- ≠ verdunningen kunnen ≠ patronen geven

- Ene patroon kan andere patroon 'verduisteren'

- 2 personen lezen onafhankelijk af

- Accuraatheid

- IIF wordt aanzien als 'gouden standaard'

- Referentierange

- Referentie: negatief

# ANA dmv IIF



- Range

- Verdunning 1/40 → >1/1280

- TAT

- Dagelijkse uitvoering

- Antwoord binnen 10 dagen

# ANA: patronen

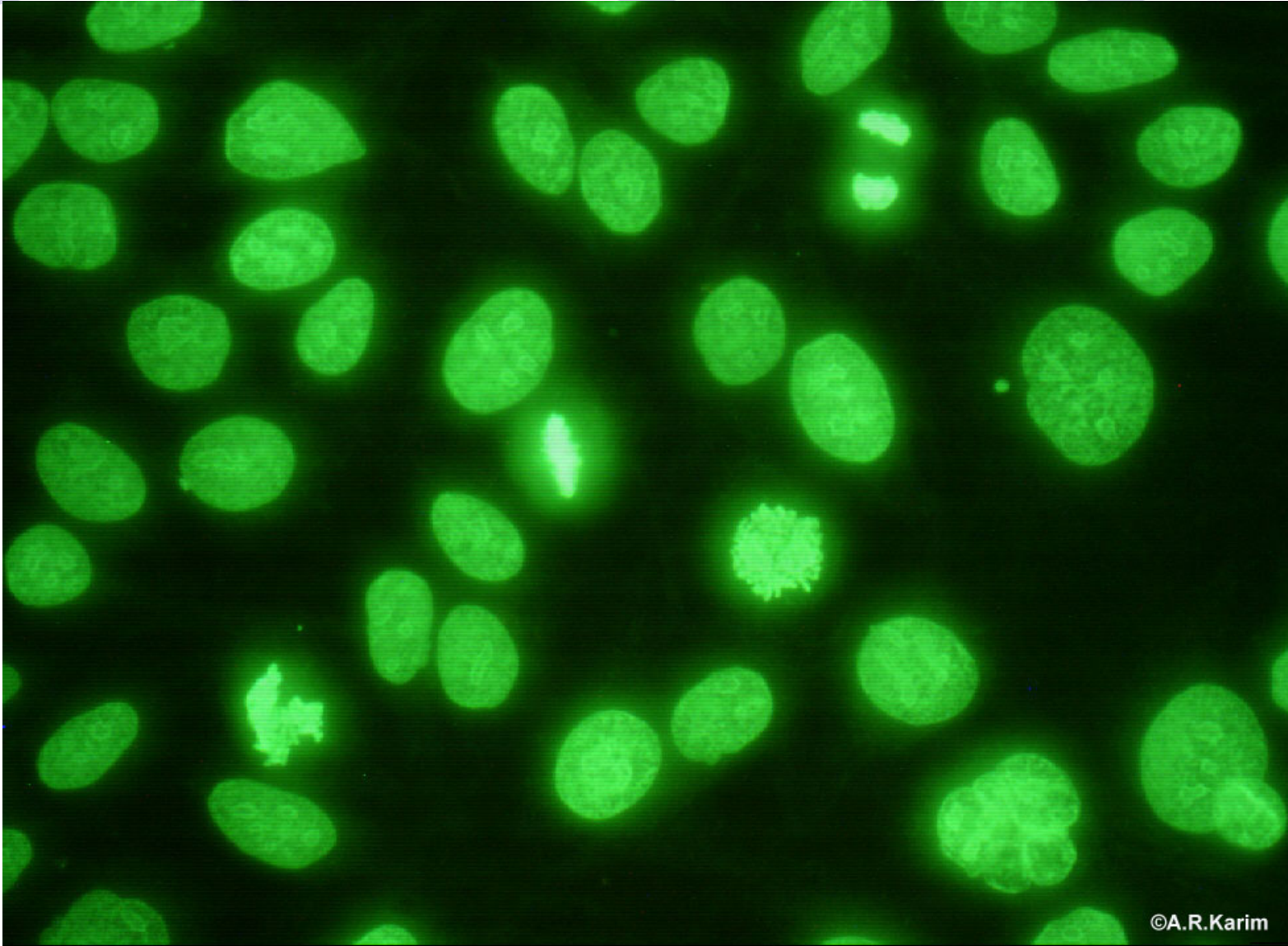
- Patronen in functie van frequentie - LAG

Table 1 Frequency of positive ANA immunofluorescent patterns on HEp-2000 substrate

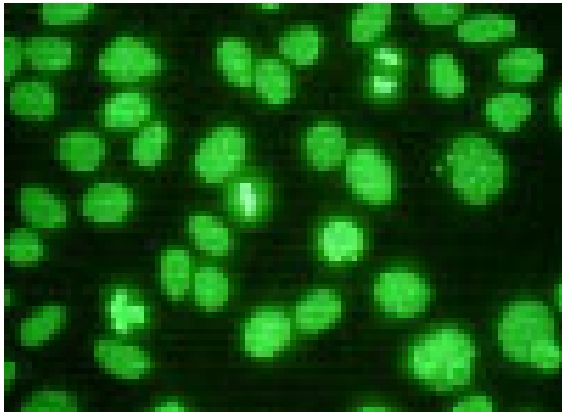
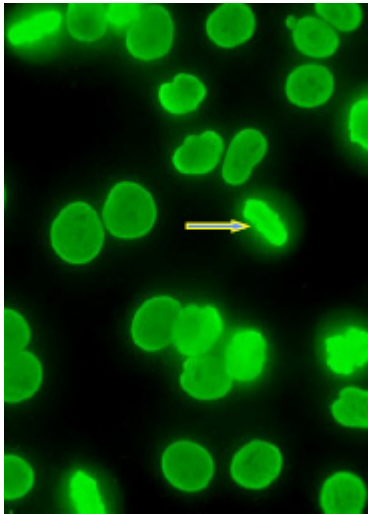
Immunofluorescent pattern	%	
Homogeneous	39.1	
Speckled/atypical speckled	20.1	
Mixed	17.3	
Nucleolar	8.4	10.6
Ro	7.1	2.2
Centromere	4.3	1.3
Nuclear dots	2.2	0.4
Spindle	0.7	0.2
Lamin	0.5	0.4
PCNA	0.4	0.1

ANA, antinuclear antibody; PCNA, proliferating cell nuclear antigen.  
*Immunol Cell Biology* 2003;81:409-12

ANA: patronen: homogeen kern



# ANA: patronen



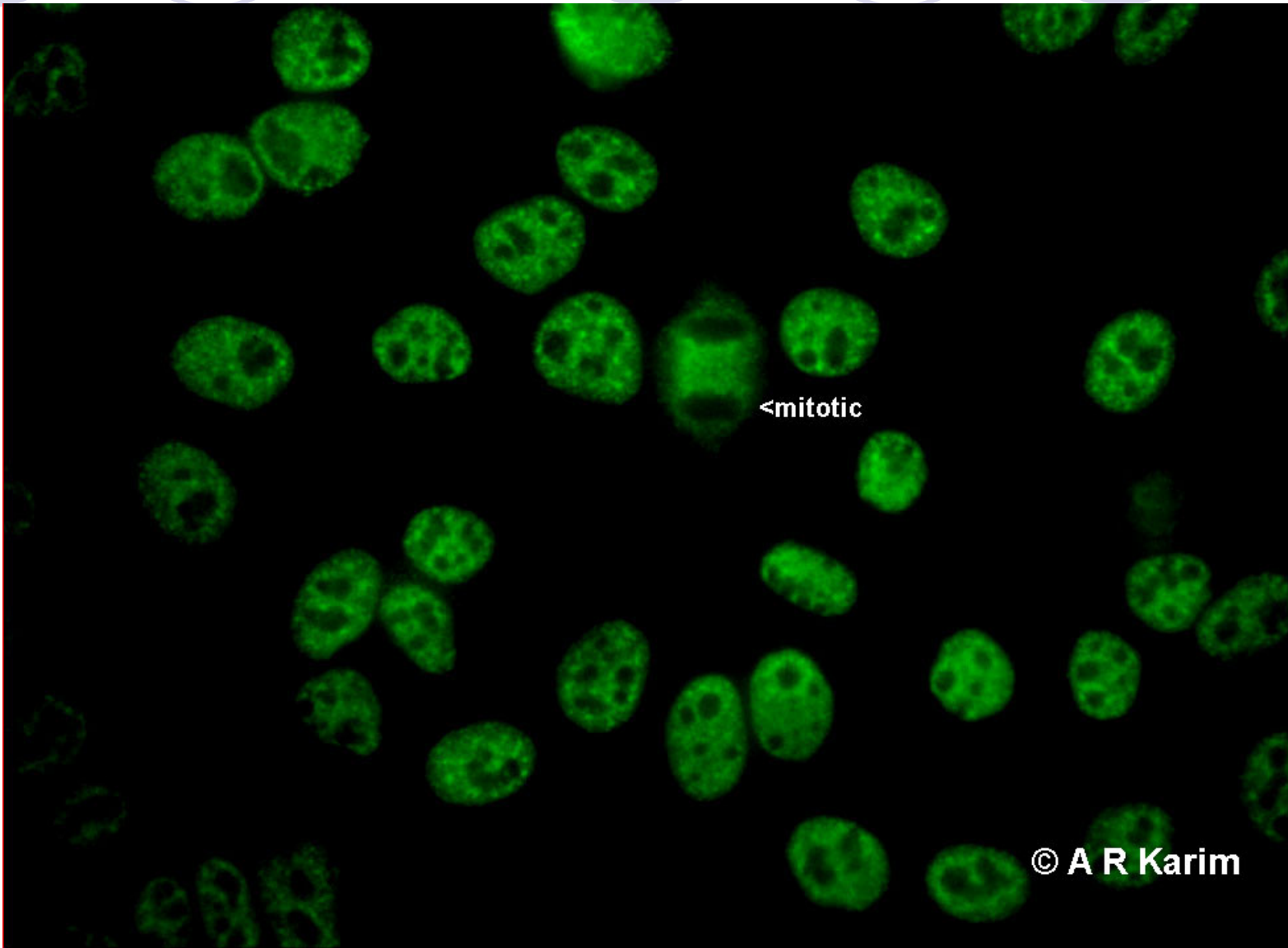
- Homogeen nucleair patroon
  - DNA-histonen complex (syn: deoxyribonucleoproteïne/nucleosoom)
  - Verantwoordelijk voor het LE fenomeen → SLE

*Neuroimmunology, University of Birmingham*

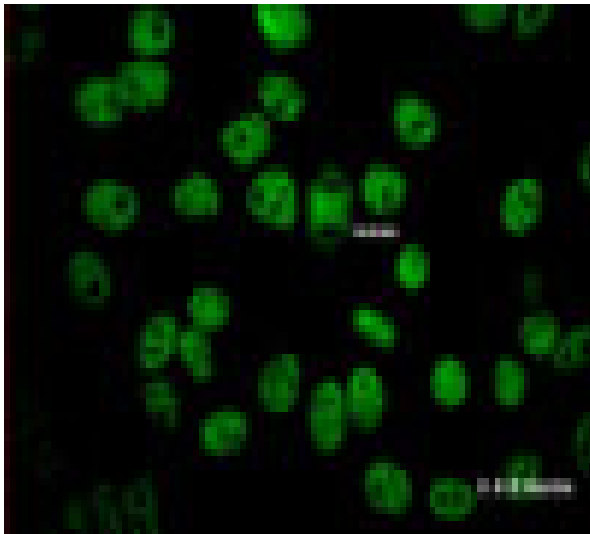
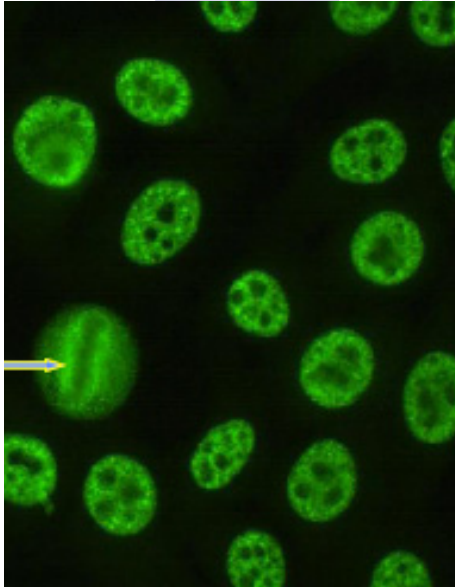
*Dept of Auto-immunology, Copenhagen, Denmark*

*2006 UpToDate ®*

ANA: patronen: grof gespikkeld



# ANA: patronen



- Gespikkeld patroon – grof (uitsparing van mitotische cellen en nucleoli)

○ ≠Ag: Smith Ag en RNP

SLE

MCTD

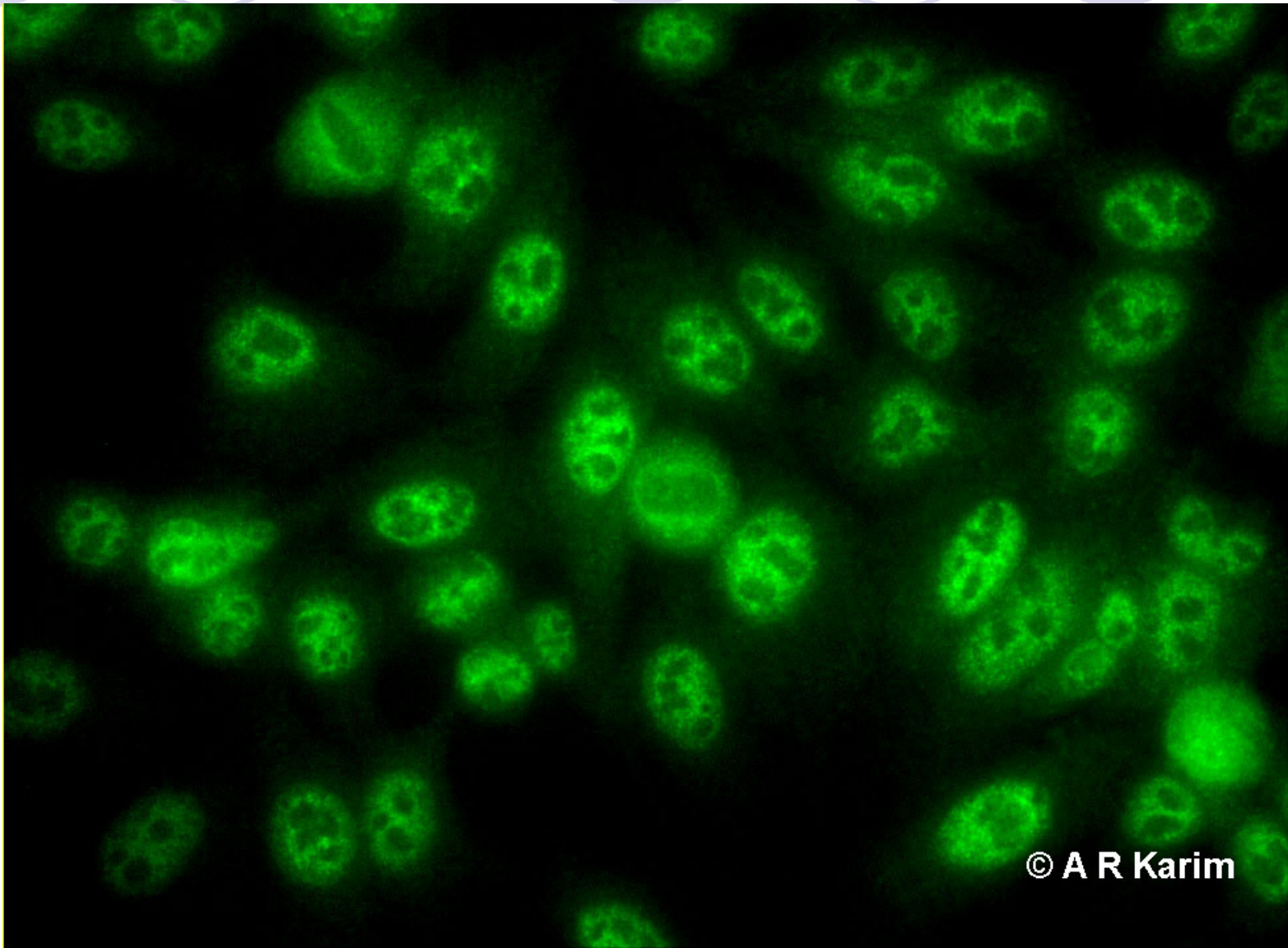
SSc

*Neuroimmunology, University of Birmingham*

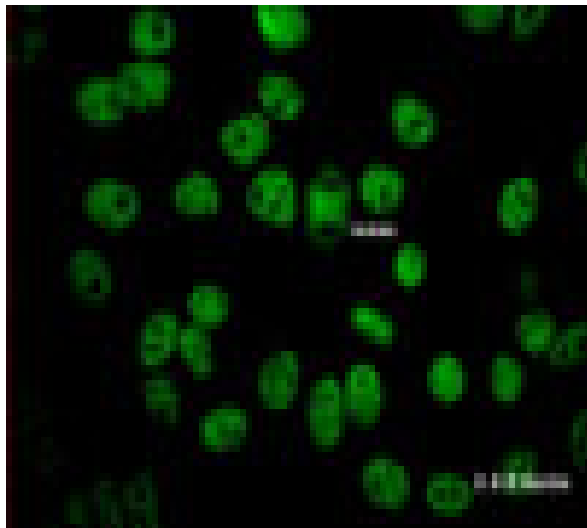
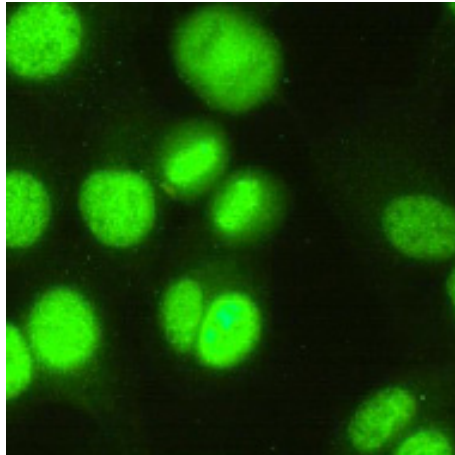
*Dept of Auto-immunology, Copenhagen, Denmark*

*2006 UpToDate®*

ANA: patronen: fijn gespikkeld



# ANA: patronen



● Gespikkeld patroon – fijn

○ ≠Ag: SSA/Ro, SSB/La, Mi2

Sjögren Syndroom, SLE,

(dermato)myositis

*Neuroimmunology, University of Birmingham*

*Dept of Auto-immunology, Copenhagen, Denmark*

*2006 UpToDate ®*

# En wat met de meer specifieke patronen ?

Centromeer

Centriolen

Nucleolair

PCNA

MSA

Golgi

nucleaire dots

nucleaire membraan

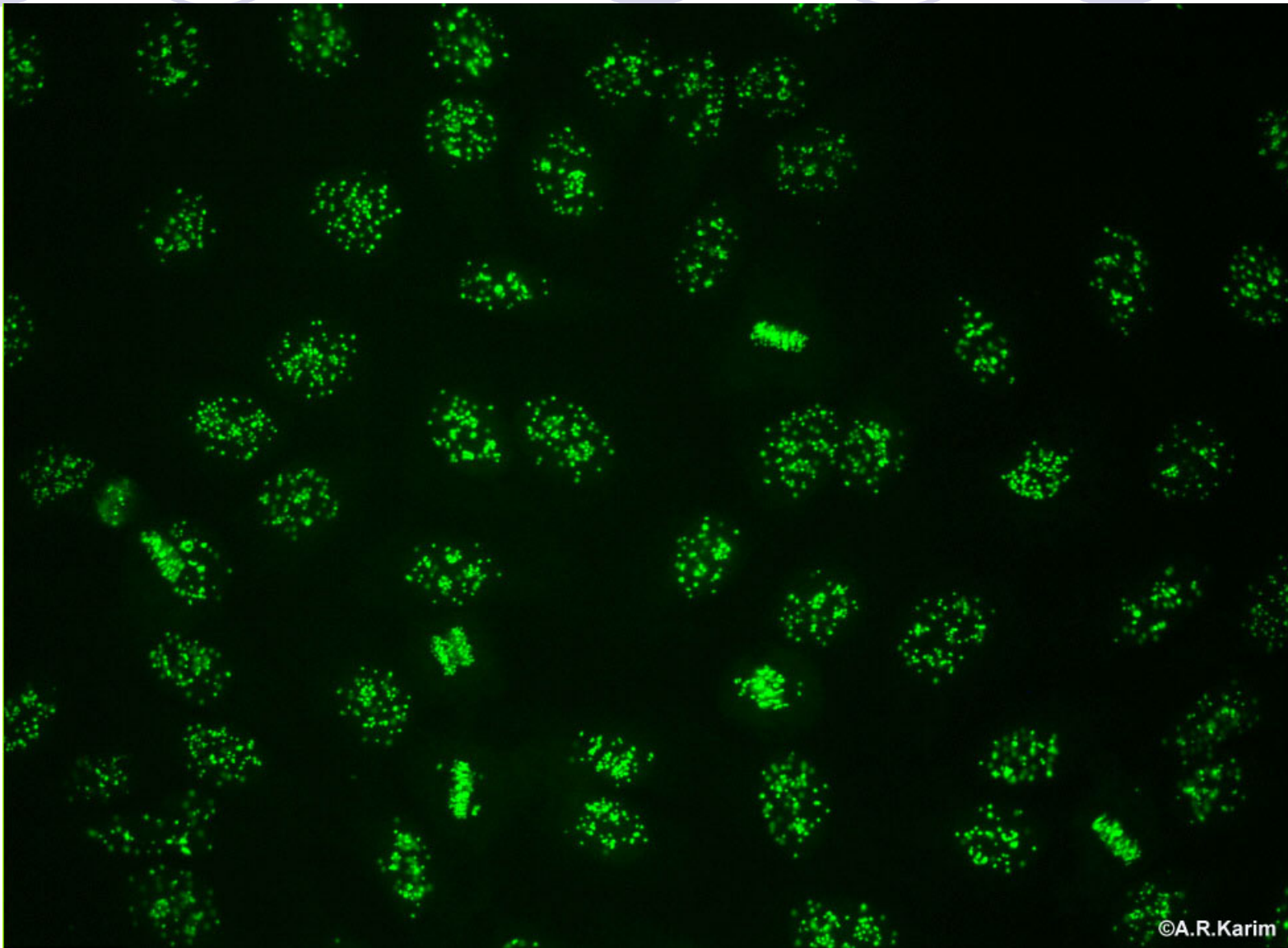
(lamin)

# Meer specifieke patronen

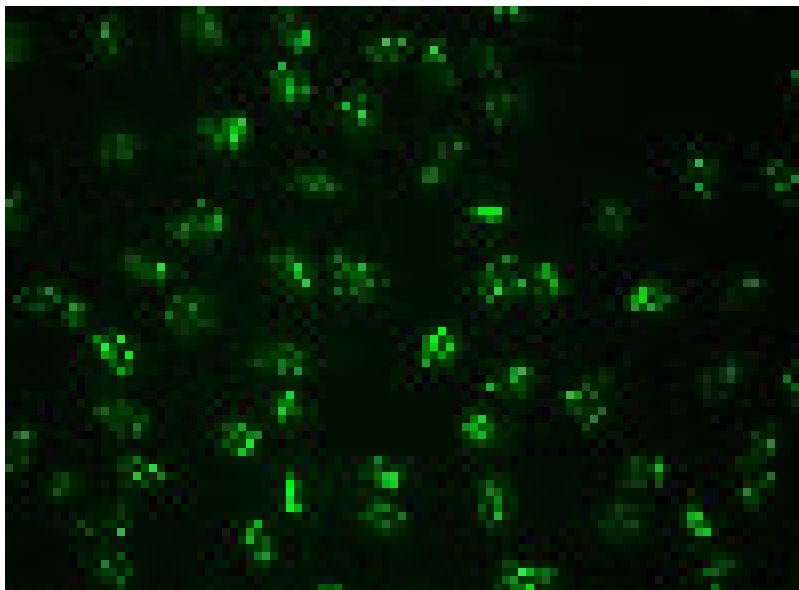
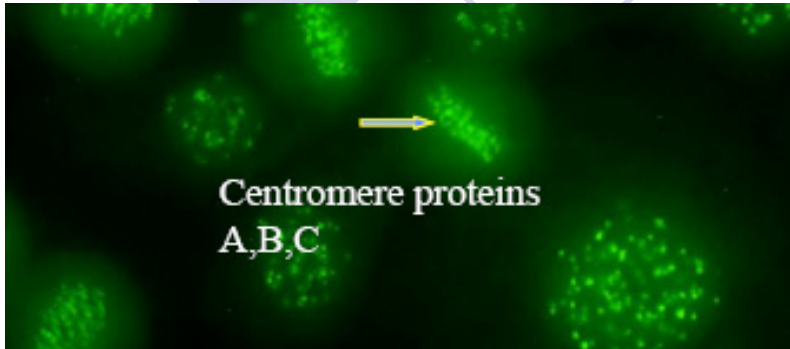


- Niet te detecteren/bevestigen dmv andere methodes (uitz: centromeer)
  - ANA-EIA: gemist door ELISA's voor ANA screening
  - IIF: herkend door personen met expertise
- Rol van deze patronen (klinisch belang ?)

ANA: patronen: centromeer (ACA)



# Anti-centromeer auto-antistoffen (ACA)



- Centromeer (ACA)

○ ≠Ag: CENP- A → C

SSc, SS, RP, PBC

zz bij gezonde ind.

# SSc: systeem sclerose

- SSc opdeling

- Diffuse cutaneous SSc (dcSSc)

- Limited cutaneous SSc (lcSSc)

- Subset: CREST-syndroom (calcinosis, Raynaud, esophagale dysmotiliteit, sclerodactilie, telangectasie)

- Geassocieerd met ACA+: prognostisch belang

- Hoger risico voor calcinose en ischemische vingers
- Lagere frequentie van interstitiële pulmonaire fibrose
- Toegenomen risico op pulmonale hypertensie
- Lagere mortaliteit dan patiënten met anti-nucleolaire Ab's of anti-Scl-70 (anti-topo-isomerase) Ab's

- Eenmaal +: blijvend +: niet te herhalen, geen indicatie ziekte-act

*Arthritis Rheum 2002;47(4):434-44*

*Curr Opin Rheumatology;2004;16:723-32*

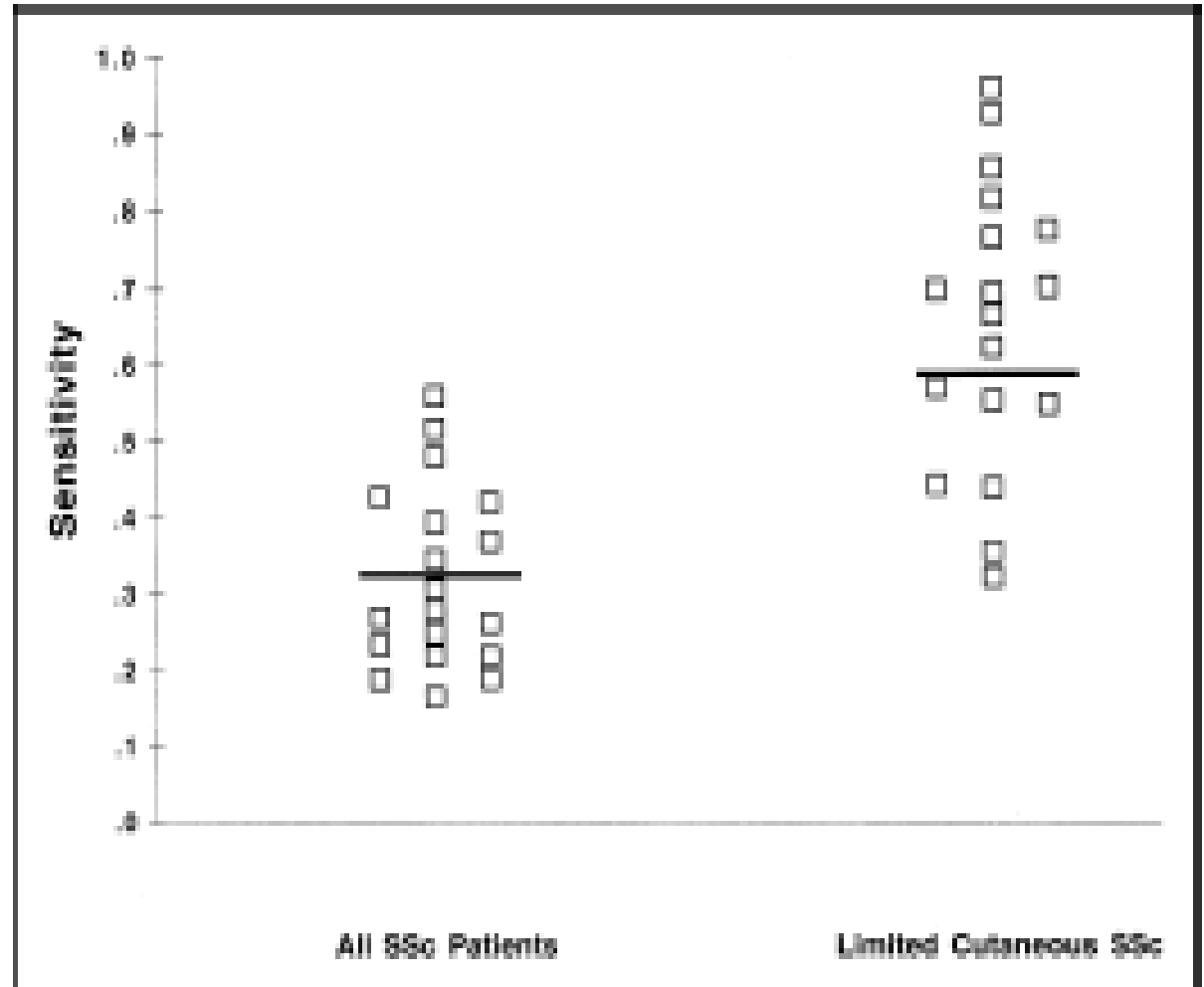
*Arthritis Res Ther 2003;5(2):80-93*

# ACA en SSc: sensitiviteit

- Sensitiviteit

- 31% SSc

- 60% lcSSc



*Arthritis Rheum*  
2003;49(3):399-412

*Am J Med* 1997;103:242-8

# ACA en SSc: specificiteit en LR

- Specificiteit

- 95-97% SSc

- 84-92% IcSSc

- +LR 12.5 SSc

3.9 IcSSc

- -LR 0.7 SSc

0.5 IcSSc

**TABLE II**  
Comparative Specificities for ACA Determination Among Non-SSc Controls

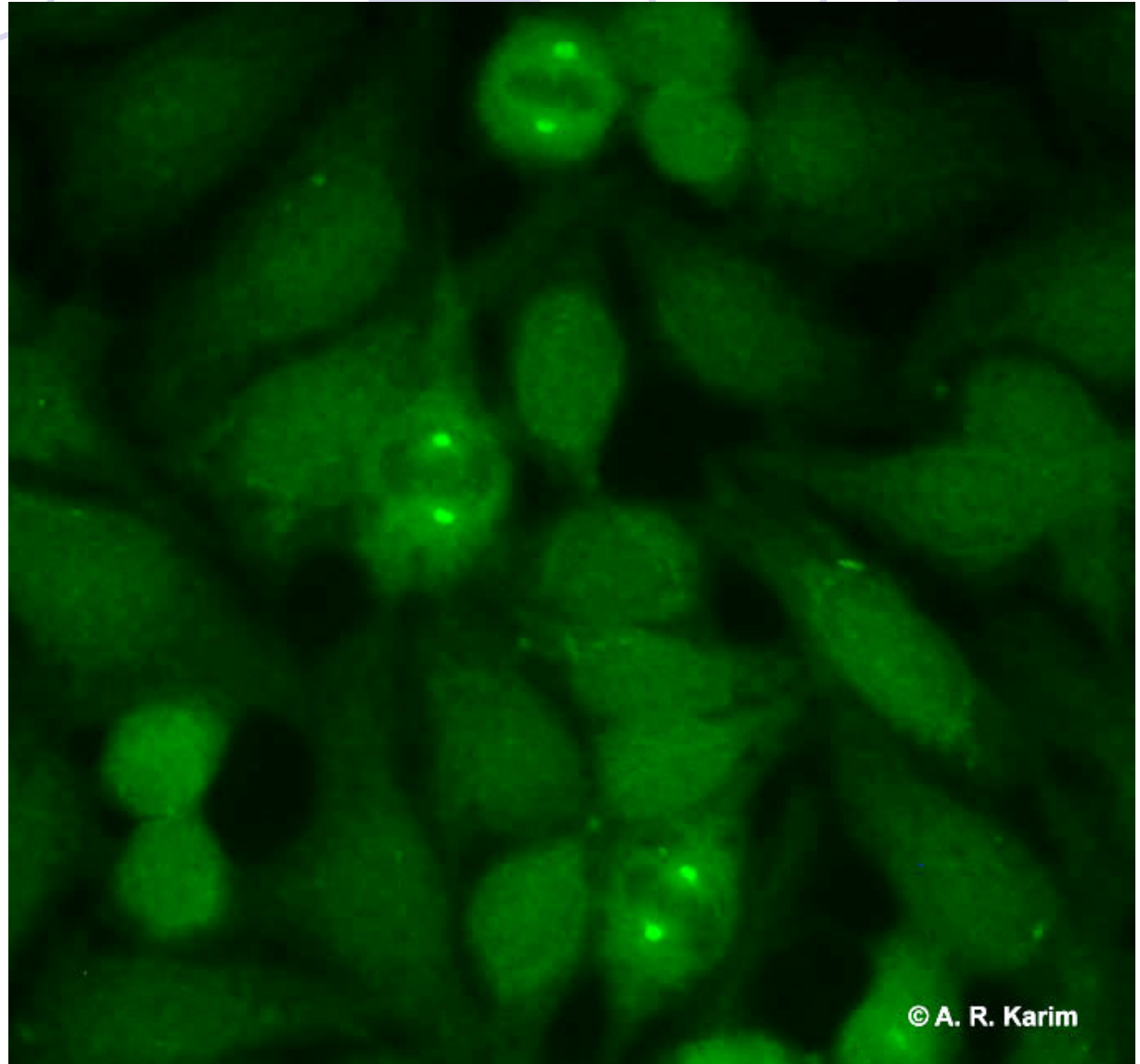
Control Group	Number of Studies	Number of Controls	Calculated Specificity (%)	Range (%)
Non-diseased normals	9	837	99.9	99-100
First-degree relatives	3	327	99.1	97-100
Other CTD	13	2,115	95.1	63-100
Other non-CTD comorbid	4	885	93.2	85-100

CTD = connective tissue disease.

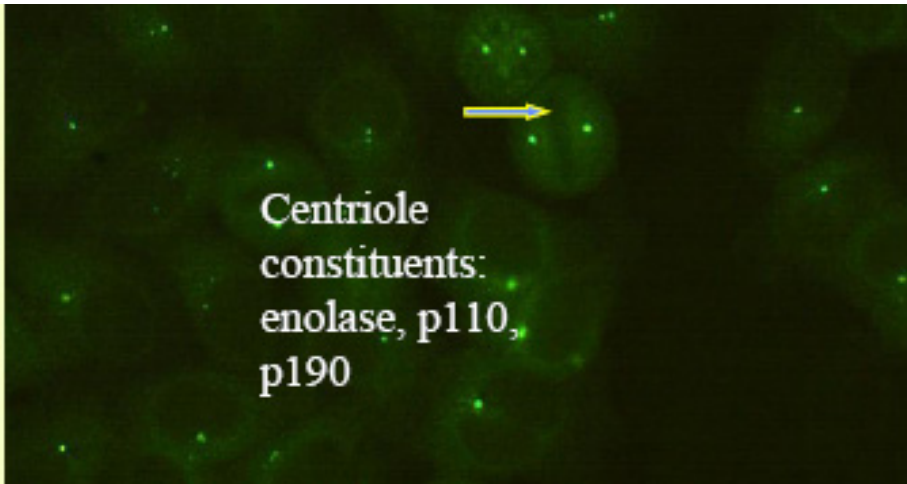
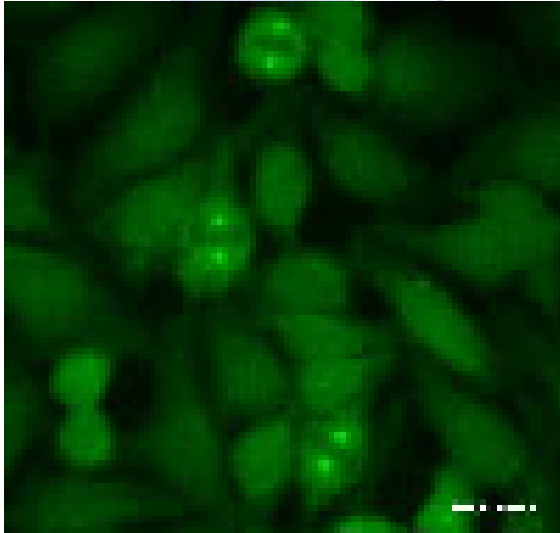
**TABLE I**  
Comparative Sensitivities and Specificities of ACA and Scl-70 for Limited Cutaneous and Diffuse Cutaneous Subsets of SSc

Antibody Measured	SSc Subset (Number of Studies)	Sensitivity (Range) (%)	"Control" Subset	Specificity (Range) (%)
ACA	limited cutaneous SSc (18)	57 (32-96)	diffuse cutaneous SSc	92 (71-100)
Scl-70	diffuse cutaneous SSc (14)	40 (0-77)	limited cutaneous SSc	83 (56-100)

ANA: patronen: centriolen



# Anti-centriolen auto-antistoffen



- Centriolen

- Ag: enolase

- Anti-centriolen Ab's : zzz

- 12 casussen

- Raynaud (6/12)

- SSc (5/12)

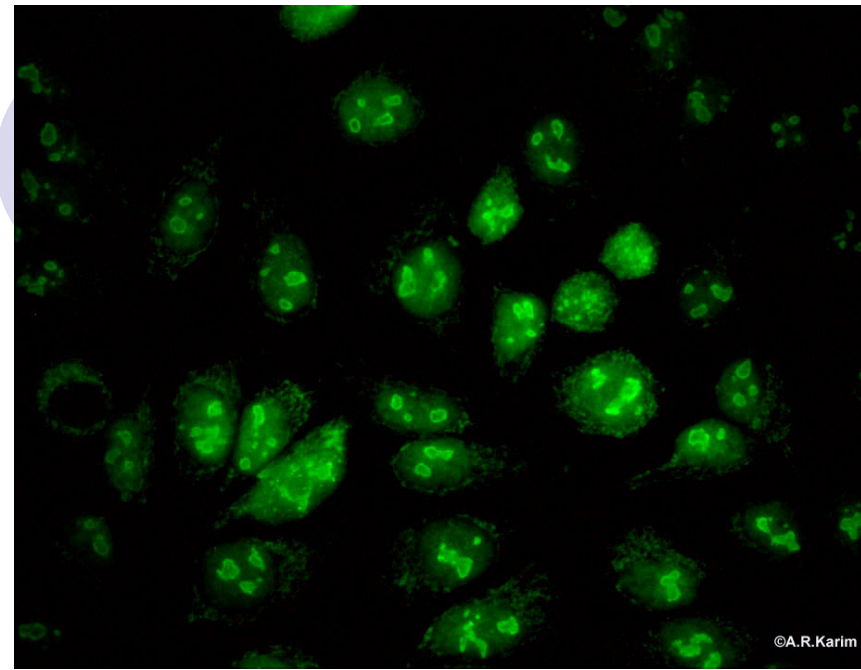
- Hyperthyroïdie (1/12)

- 2 casussen met M.  
pneumoniae

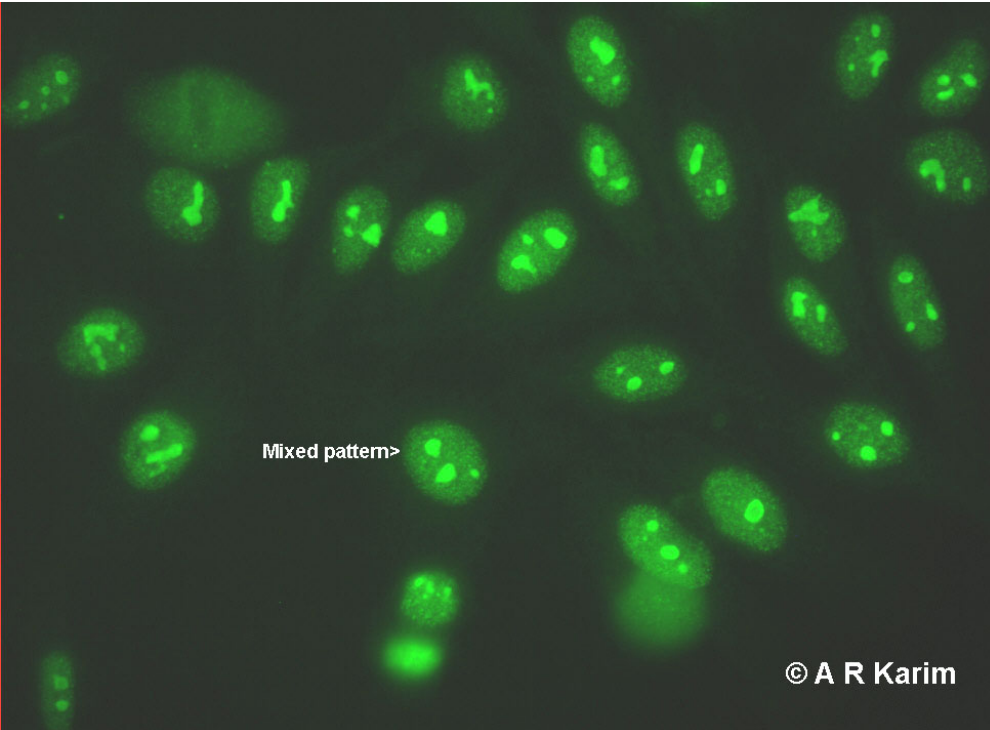
*Dermatology* 1994;189(1):23-6

*Clin Rheumatol* 2004;23:266-8

# ANA: patronen: nucleolair

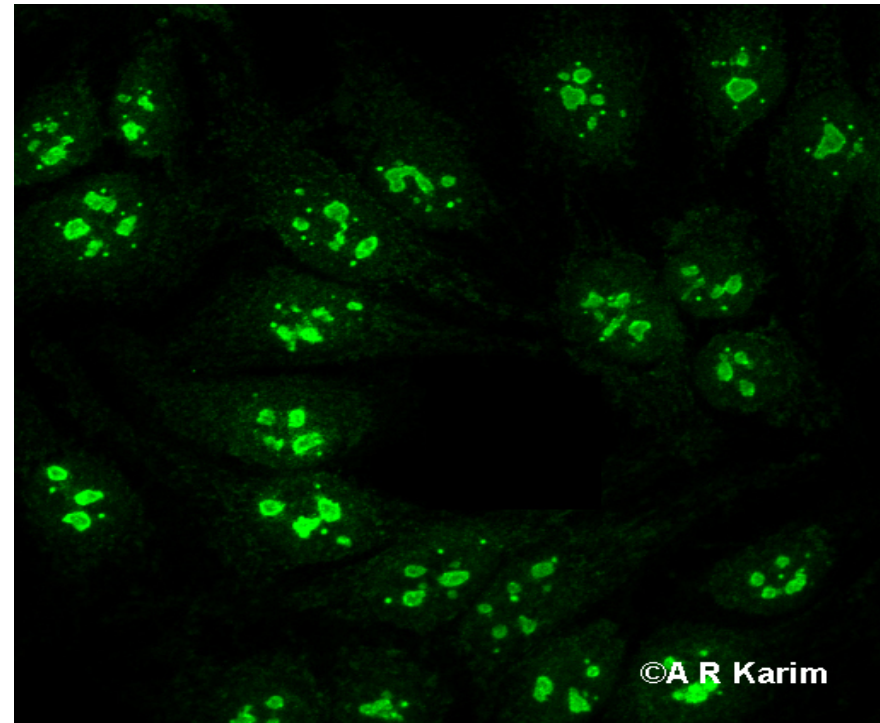


©A.R.Karim



Mixed pattern>

© A R Karim



©A R Karim

# Anti-nucleolen auto-antistoffen

- Nucleolair

○ ≠Ag: Pm-Scl, Th/To, RNAP I, NOR-90, ...

SSc

SSc

PM/SSC, PM, SSc (3%)

*Autoimm Rev 2003;2:313-21*

*Curr Opin Rheumatol 2004;16:723-32*

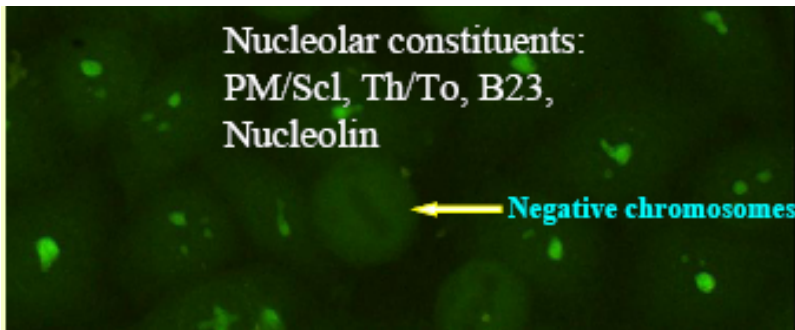
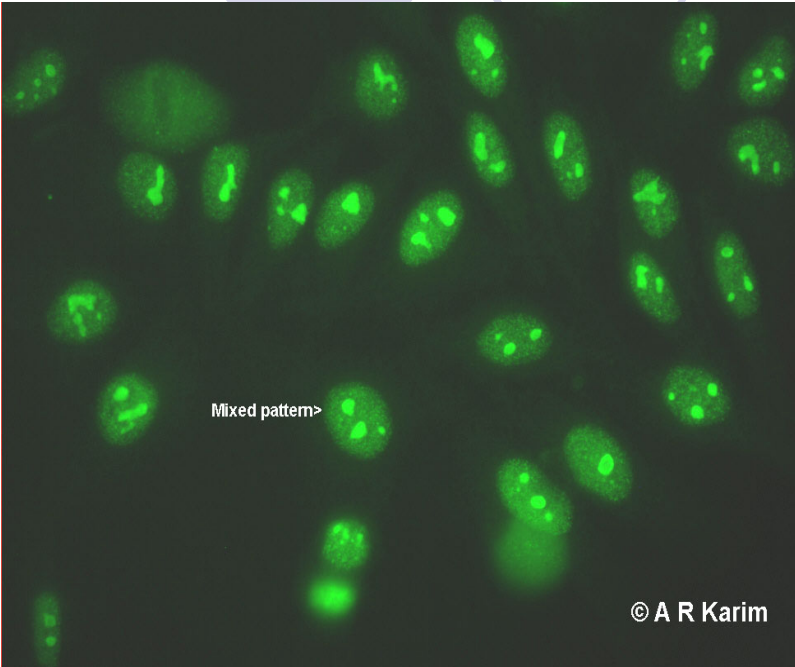


Table 1  
Nucleolar autoantigens

Autoantigen	Autoantigenic subunits	Disease/disorder*	References
Box C/D snoRNPs	Fibrillarin	SSc (4–13%), SLE, RA	[17,18]
U3 snoRNP	hU3-55K	SSc, DM, RA	[18]
U8 snoRNP	hMpp10		[18]
	Unknown	RA, PM	[17]
Box H/ACA snoRNPs	Unknown	Gout, arthritis	[17]
Telomerase	hTERT	HCC	[19]
RNase P/MRP	hPop1	SSc (5–14%), RP, SLE, PM	[17,24]
= anti-Th/To	Rpp25		
	Rpp38		
	Rpp30		
	hPop5		
	Rpp14		
Exosome (PM/Scl)	PM/Scl-100	PM/SSc (24–31%), PM (5–8%), SSc	[15,25]
	PM/Scl-75	(3%)	
	hRrp4p	PM/SSc, PM, SSc	[26]
	hRrp42p	PM/SSc, PM, SSc	[26]
	hRrp46p	Cancer	[27]
Nucleolin (C23)	–	SLE, GVH/SSc	[28]
RNA polymerase I	Subunits shared with RNA pol II and III	SSc (22%)	[29]
NOR90/hUBF	–	SSc, SS, RA	[30]
Nop52	–	N.D.	[31]
Nucleophosmin (B23)	–	Breast cancer	[32]
ASE-1	–	SLE	[33]
Ngp-1	–	Breast cancer	[34]
NOA36	–	RA	[35]
No55	–	Interstitial cystitis, prostate cancer (15%)	[36]
DNA-PK	Ku	PM, SSc	[37]
	DNA-PKcs	SLE, PM, SSc	[38]
La	–	SLE (20%), SS (~40–60%), SSc (5%)	[29,39]
Topo I/Scl-70 (p105-p42)	–	SSc (~25%)	[29]
	Unknown	RA, SSc	[40]

# Anti-nucleolen auto-antistoffen

- Nucleolair en SSc

- 10 – 40% van patiënten met SSc

- Geassocieerd met zowel milde als ernstige aantasting

- Slechts 1 type van anti-nucleolaire antistoffen

- Gezonde personen: zz

- Gezonde verwanten van SSc-patiënten: zz

- Nucleolair: alg specifiek voor SSc

- Ook bij SLE, SS, RA, RP, PM,...

# Anti-nucleolen auto-antistoffen

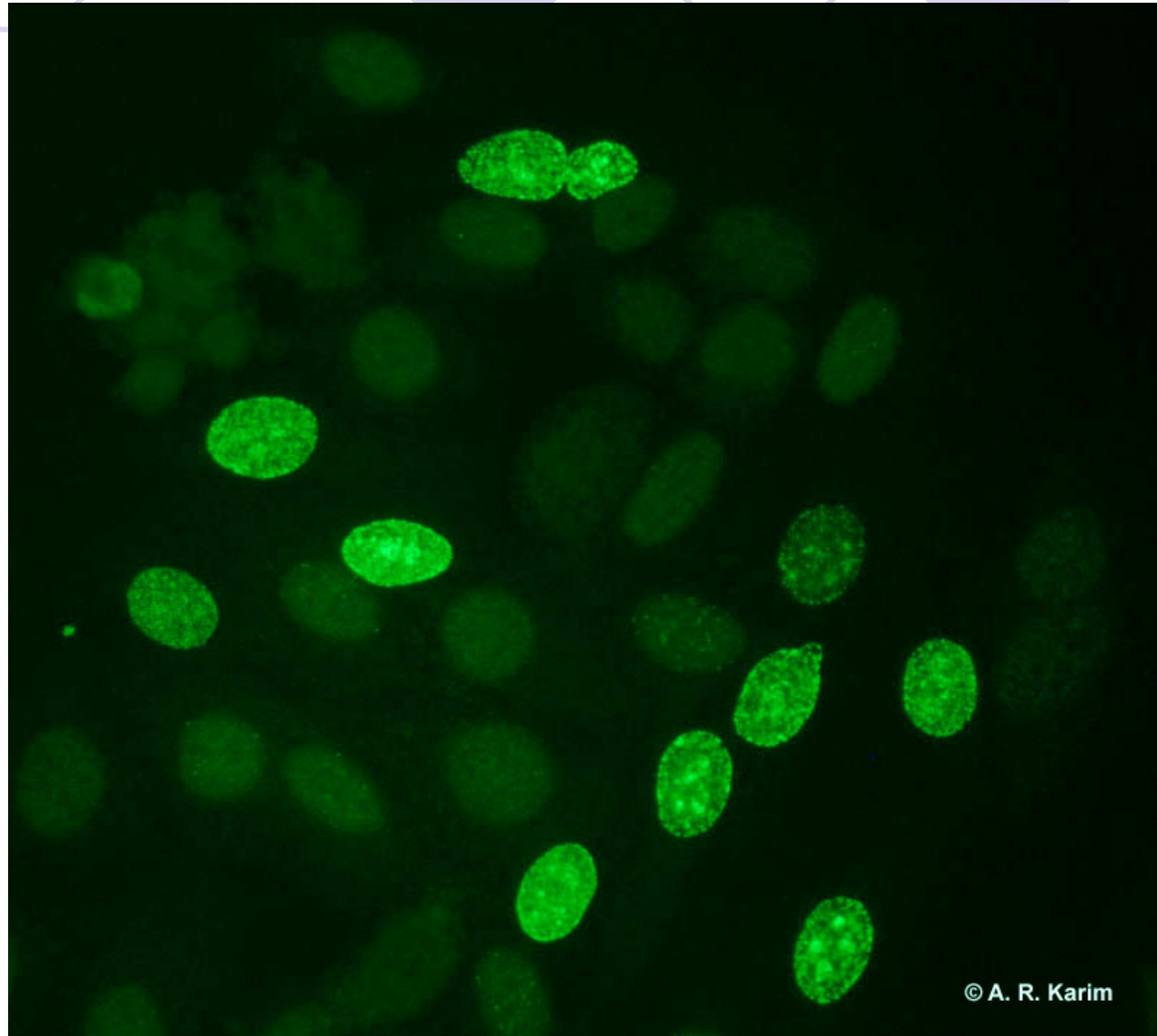
- Nucleolair en SSC: ≠ Ag !
  - Anti-PM-Scl
    - Scleroderma 2%
    - Myositis 6%
    - Polymyositis/scleroderma overlap (25%)
    - Meer benigne verloop van de ziekte ?
  - Anti-Th/To
    - Scleroderma 2-5%
    - Mogelijk ernstiger longfibrose → hogere mortaliteit ?
  - Anti-RNA polymerase I & II
    - SSc 20%
    - dcSSc, renale crises → hoger mortaliteit
  - Anti-fibrillarin/anti-U3 RNP
    - SSc 4%
    - dcSSc, renale aantasting

# SSC (systeem sclerose = scleroderma)

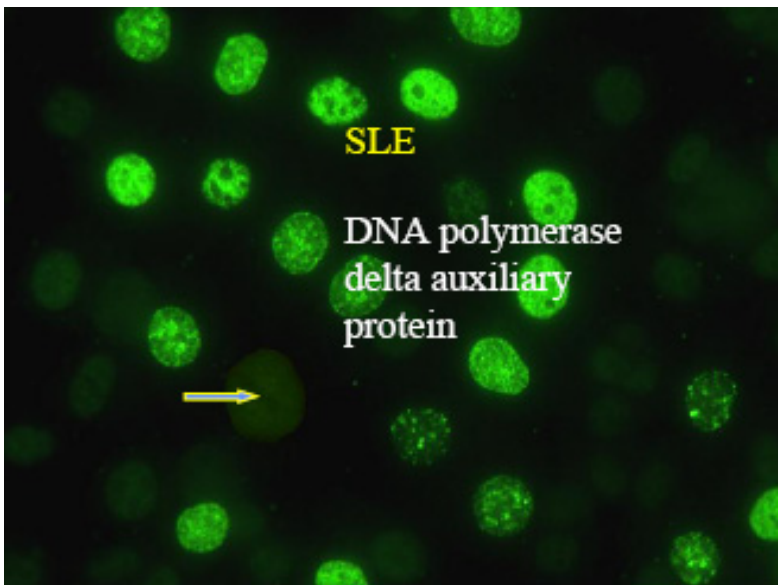
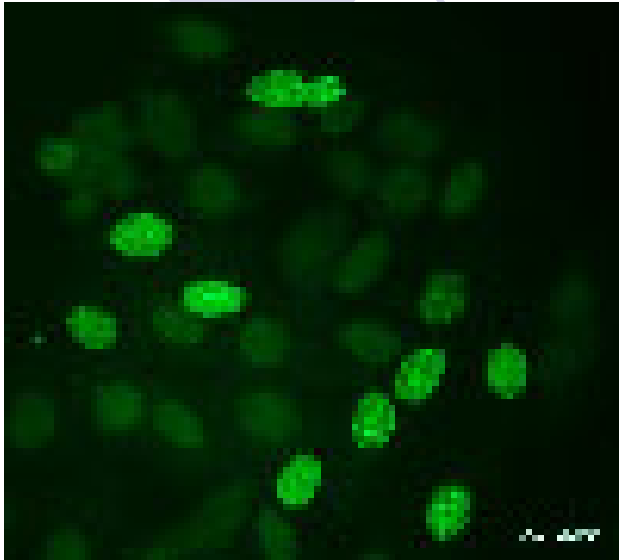
- Patiënten verdacht voor SSc:
  - ANA test uitvoeren
    - Negatief → mogelijkheid andere fibroserende aandoening (eosinofiele fasciitis, lineair scleroderma)
    - Positief bij 60 tot 90% van patiënten
    - Anti-centromeer → prognostisch belang
  - ANA test niet herhalen
    - + blijft +
    - Geen indicatie ziekte activiteit

# ANA: patronen: PCNA

(PCNA:  
proliferating  
cell nuclear  
antigen)



# Anti-PCNA



- PCNA (proliferating cell nuclear antigen)
  - Gespikkeld pleiomorf patroon van kernfluorescentie op HEp-2 cellen
  - → suggestief voor de aanwezigheid van anti-PCNA

*Joint Bone Spine 2005;72:430-6*

*Neuroimmunology, University of Birmingham*

*Dept of Auto-immunology, Copenhagen, Denmark*

# Anti-PCNA

- Anti-PCNA (1/5000 ANA tests +)

**SLE**

- Sens 3 - 6%

- Specificiteit (binnen bindweefselziekten) >95%

- Niet bij andere auto-immuunziekten (zz SSc)

- Wel bij hepatitis (HBV/HCV)

*Joint Bone Spine 2005;72:430-6*

*Ann Rheum Dis 1999;58:630-4*

*Clin Exp Rheumatol 1987;5:241-6*

*Arthritis Rheum 1983;26:140-5*

*Arthritis Rheum 1997;39:877-9*

*Rinsho Byori 1993;41:888-96*

2005 UpToDate ®

# Anti-PCNA



- Voorkomen bij SLE

- Klinisch belang: controverser

- Geen associatie
    - Meer nier- & hematologische problemen

- Prognostisch belang:

- Negativering onder therapie → gunstiger: efficiëntieR/
    - Negativering onder invloed van medicatie op zich (corticosteroiden en immuunsuppressiva)

*Am J Clin Pathol 2002;117:316-24*

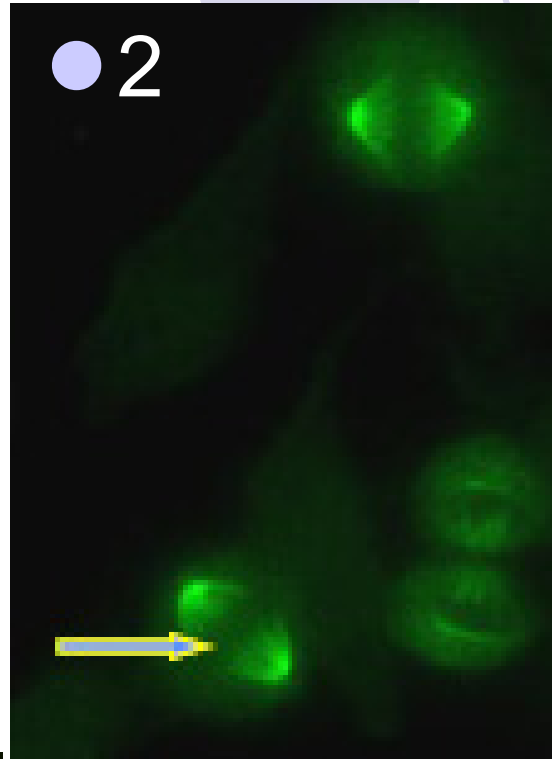
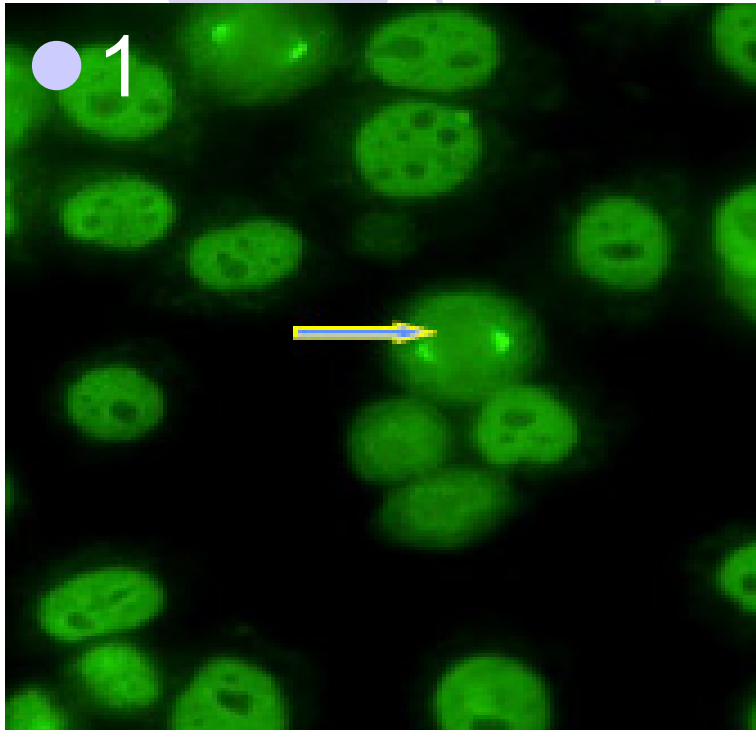
*Arthritis Rheum 1983;26:140-5*

*Joint Bone Spine 2005;72:430-6*

*Rinsho Byori 1993;41:888-96*

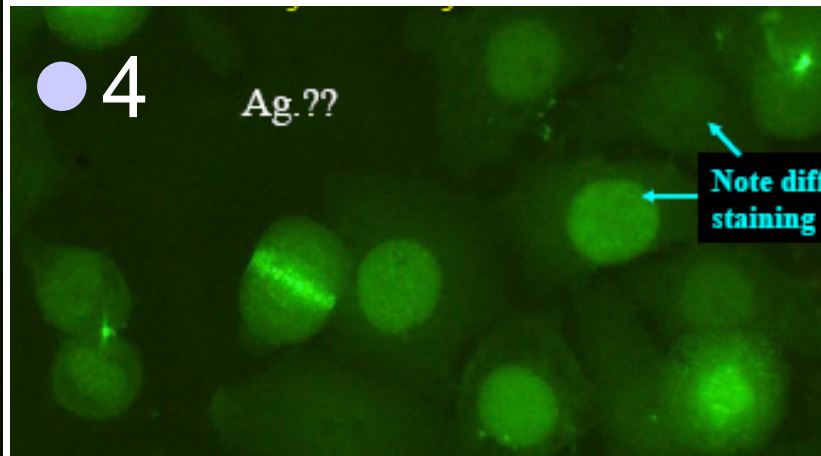
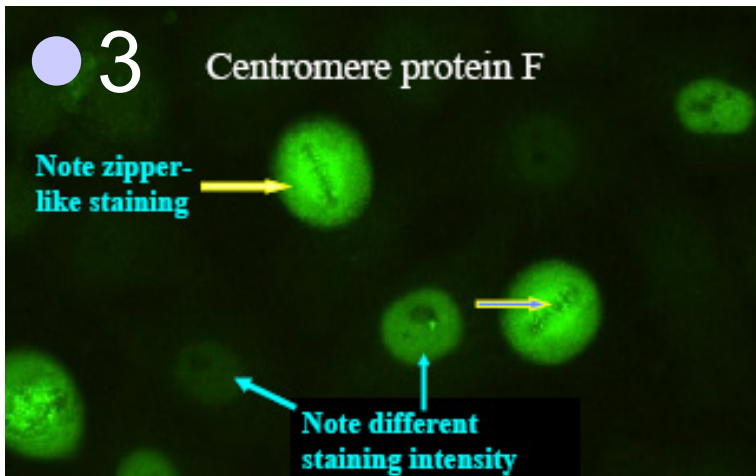
*2005 UpToDate®*

# ANA: patronen: MSA (mitotic spindle apparatus)



- 1 NuMA
- 2 HsEg5
- 3 CENP-F
- 4 midbody

*Dept of Auto-immunology,  
Copenhagen,  
Denmark*



# spoelfiguur

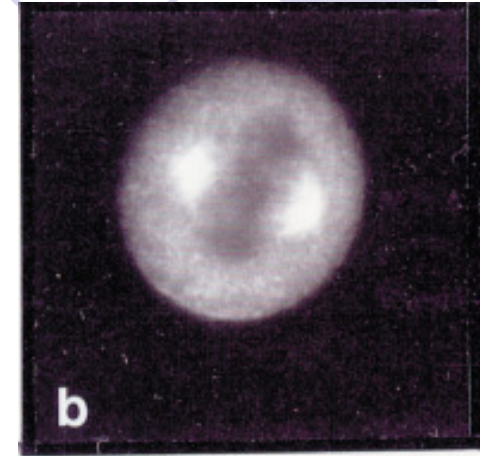
Anti-NuMA (nuclear mitotic apparatus protein)

nucleair matrix proteïne verdeeld over pericentrosomale regio aan elke spindel pool tijdens mitose

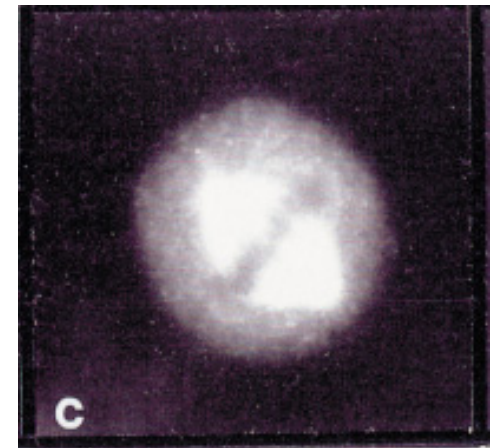
Anti-HsEg5

kinesin-like proteïne, verdeeld over de hele spindel tijdens mitose

unieke celcyclus distributie van deze beide proteïnes → identificatie dmv IIF



Anti-NuMA



Anti-HsEg5<sub>40</sub>

# Anti-MSA



- Anti-NuMA komt ongeveer 4x zo frequent voor als anti-HsEg5
- Niet iedereen maakt onderverdeling NuMA versus HsEg5

*Arthritis Rheum 1996;39(10):1643-53*

*Arthritis Rheum 1996; 39(10):1635-42*

*Reumatismo 2002;54(3):232-7*

# Anti-MSA (geen opsplitsing)

- Zeldzaam

- 0.08 à 0.11% van de stalen voor testing ANA

- Ook bij gezonde personen

- 0.16 à 0.6% van gezonde populatie

*Clin Immunol Immunopathol 1985;36:120-8*

*Arthritis Rheum 1984;27:774-9*

*J Rheumatol 1984;11:213-8*

*Aust NZJ Med 1999;29:713-7*

*Infection immunity 1988;56(3):714-5*

*Clin immunol immunopathol 1991;59:487-494*

# Anti-MSA (geen opsplitsing)

- Associatie ?

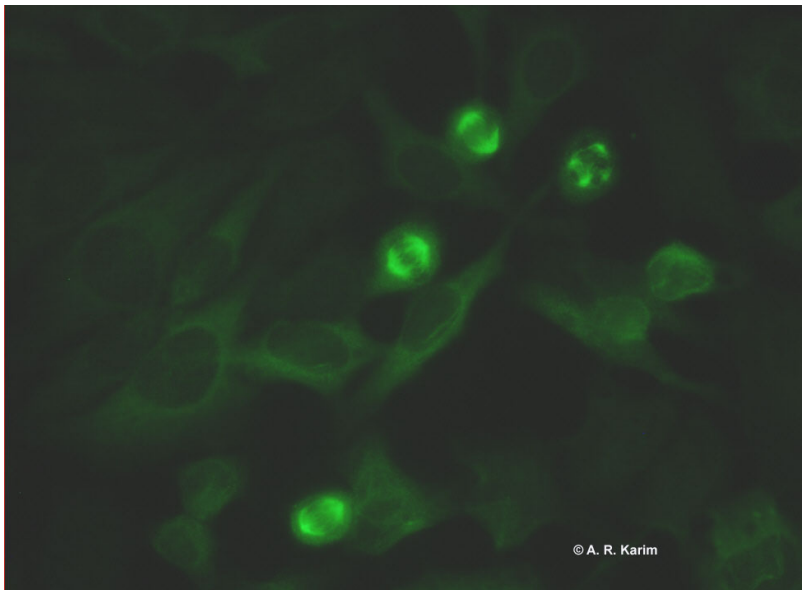
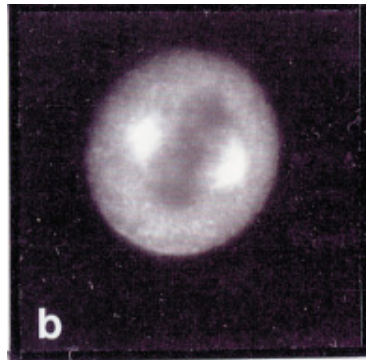
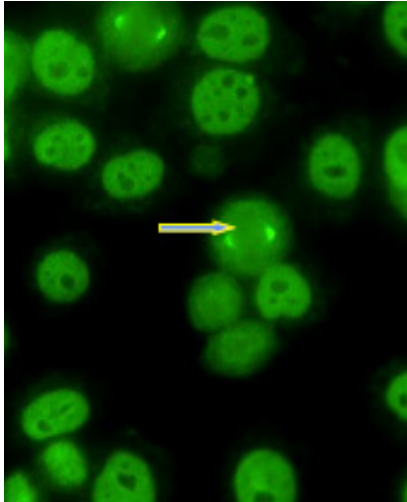
- SS, SLE, RA, RP, IcSSc, MCTD,
- En ... transiënte inflammatoire arthritis, fibromyalgie, polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, Still's disease, antifosfolipiden syndroom, adenocarcinoom, mesothelioom,...
- Ook bij M. pneumoniae infecties, HIV, chronische leverziekten
- *“...no clear cut association of spindle autoantibodies with specific disease states...might be expected since systematic studies of the correlation have not been done...”*

*Molecular biology reports 1998;25:143-55*

*J Rheumatol 1984;11(2):213-8*

*Aust NZ J Med 1999;29:713-7*

# Anti-MSA: opsplitsing NuMA → HsEg5



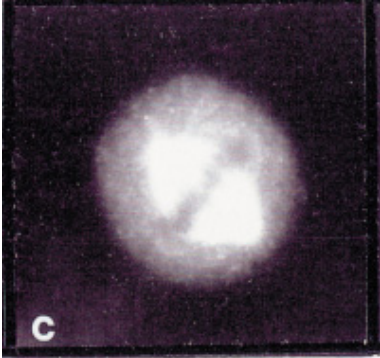
- NuMA (nuclear mitotic apparatus protein)
  - Weinig studies (kleine groepen patiënten)
    - Associatie ?
    - SS, SLE, RA, seronegatieve arthritis, UCTD, MCTD, arthropathies gelinked aan thyroïditis, antifosfolipidensyndroom,...
    - melanoom, gedilateerde cardiomyopathie, respiratoire infectie...

*J Rheumatol* 1994;21(9):1779-81

*Arthritis Rheum* 1996;39(10):1643-53

*Reumatismo* 2002;54(3):232-7

# Anti-MSA opsplitsing NuMA → HsEg5



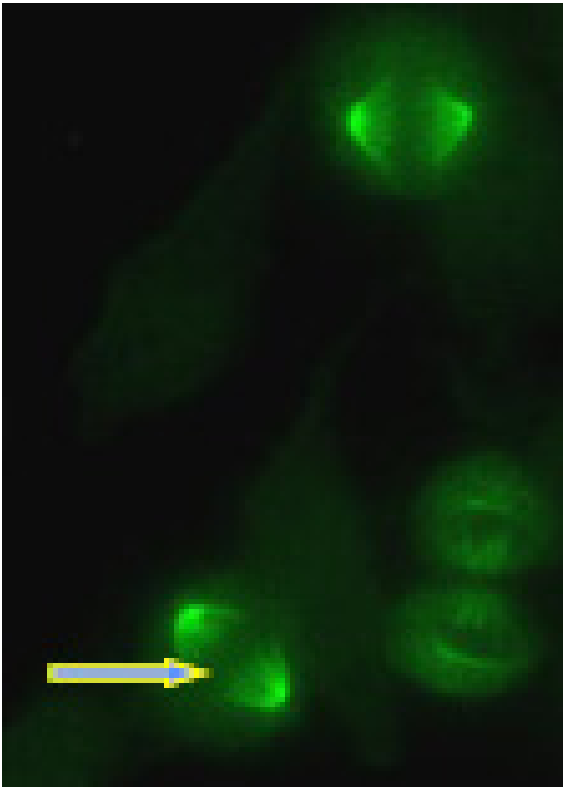
- HsEg5

- Weinig studies (kleine groepen patiënten)
- Associatie ?
- SLE, SS
- ITP, hypothyroïdie, fotosensitiviteit, thyroïd adenoma en fibromyalgie,...

*Arthritis Rheum* 199;39(10):1643-53

*Arthritis Rheum* 199;39(10):1635-42

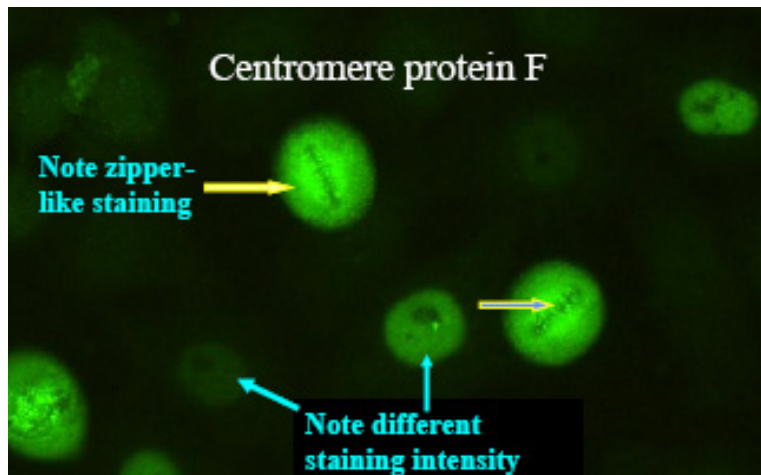
*Reumatismo* 2002;54(3):232-7



# Anti-MSA

## ● CENP-F

- Ag=centromeer proteïne p330<sup>d</sup>/CENP-F
- Beperkte studies
- Niet bij gezonde controlepersonen
- Zz bij bindweefselaandoeningen, niet bij SSc
- Geassocieerd met



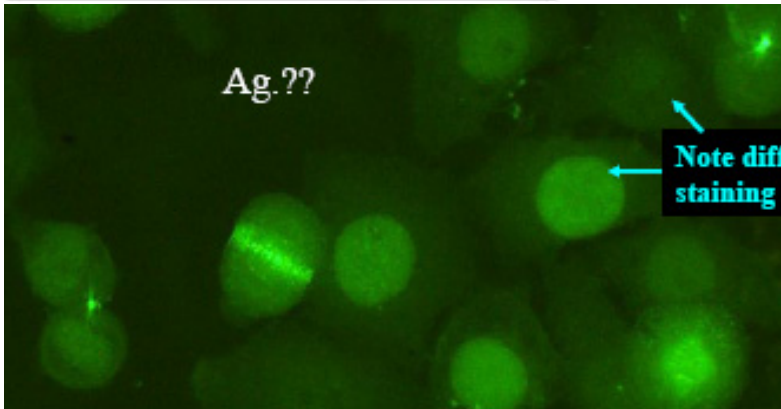
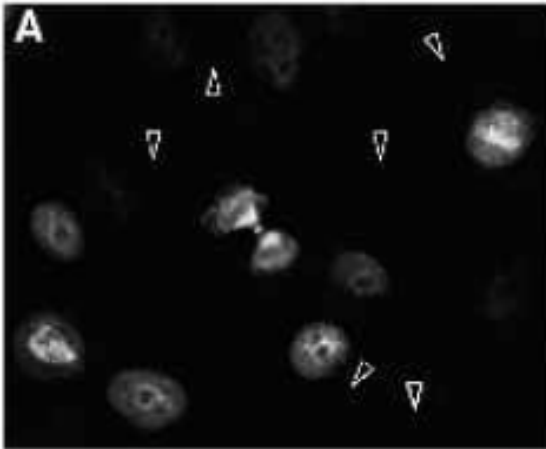
-maligniteiten (22/36 en 14/26)

(long, borst, maar ook maag, trachea, tonsillen, nasopharynx, HCC, NHL)

1 – 2,9% van patiënten met maligniteiten

-chronische leveraandoeningen, M. Crohn, colonpoliepen, nierTxrejectie, cerebrale ischemie, SLE, UCTD, ...

# Anti-MSA



- Midbody

- Zz

- Niet bij gezonde individuen

- Associatie ?

- SSc, Raynaud

- (RA, inflammatoire aandoeningen)

- HCC

- EBV ?

*J Cell Science* 1993;106:1045-56

Dept of Auto-immunology, Copenhagen,  
Denmark

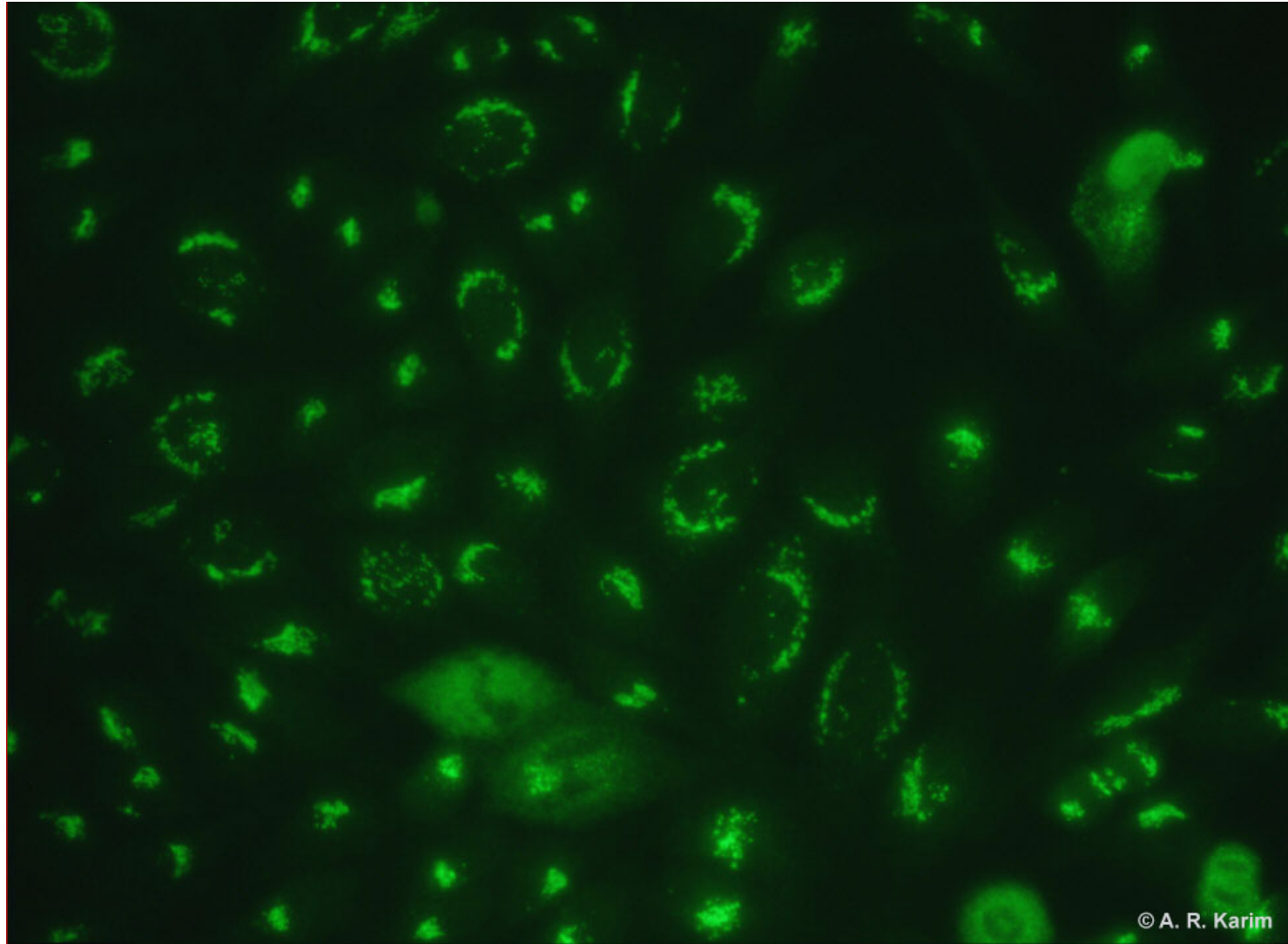
*Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002;1(1):94-5

*Ann Med Interne* 1991;142(5):343-6

*J Rheumatol* 1987;14(2):291-4

# ANA: patronen: Golgi-apparaat

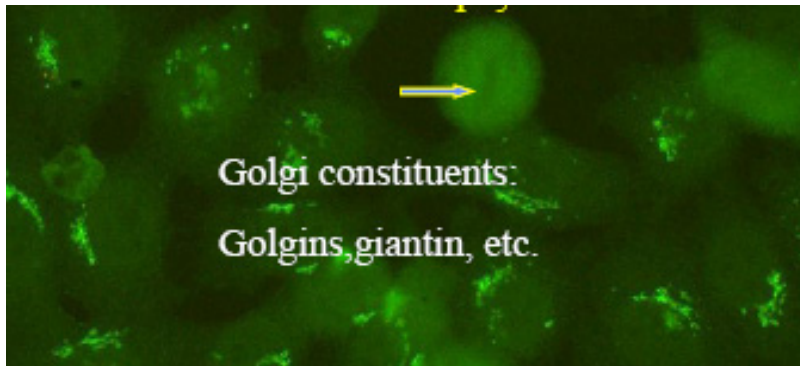
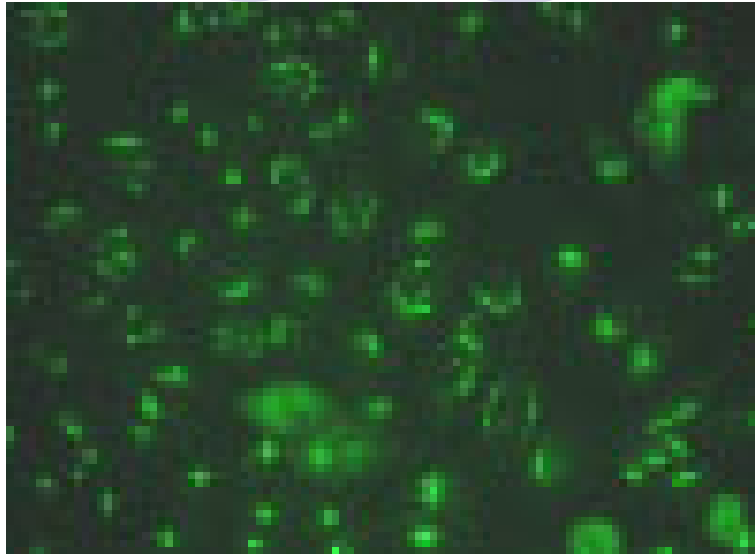
Maan/sikkel  
vorm,  
gespikkeld,  
partieel rond  
kern



*Scand J Immunol*  
2004;59:79-87

*Dept of Auto-  
immunology,  
Copenhagen,  
Denmark*

# Anti-Golgi (AGA)



*J Autoimm* 1994;7(1):67-91  
*J Immunol* 1984;132(6):2904-8  
*Clin Immunol* 2004;110(1):30-44

## ● Anti-Golgi

### ○ ≠Ag:

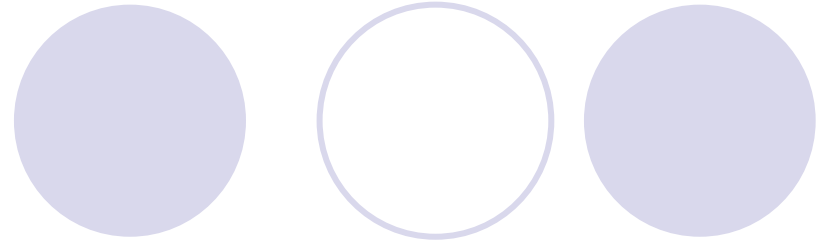
giantin/macrogolgin/GCP372,  
golgin-245/p230, GMAP-210,  
golgin-160/GCP170, golgin-  
95/GM130, golgin-97,...

### ○ Niet(/wel) bij gezonde personen

### ○ Zz bij ANA-testing (1/500 à 1/1000 stalen)

*Scand J Immunol* 2004;59(1):79-87  
*Clin Rheumatol* 1999;18(4):346-8  
*Scand J Immunol* 1992;36(6):785-92  
*J Autoimm* 1996;9(6):767-75

# Anti-Golgi (AGA)



- **Associatie**

- Auto-immune fenomenen

- SS, SLE, RA

- Niet-auto-immune fenomenen

- HBV, levercirrhose, cerebellaire ataxie, CMV-infectie, acute glomerulonefritis,...

- Leverfunctiestoornissen

- Veel auteurs vermelden aanwezigheid van leverfunctiestoornissen (HBV, levercirrhose, -steatose, multi-orgaan aantasting,...)

*Scand J Immunol* 2004;59(1):79-87  
*J Neuroimmunol* 1988;17(4):287-99  
*Scand J Immunol* 1992;36(6):785-92

*Ann Rheum Dis* 2001;60(10):986-7  
*Rev Med Interne* 1994;15(3):174-81  
*J Immunol* 1984;132(6):2904-8

# Anti-Golgi

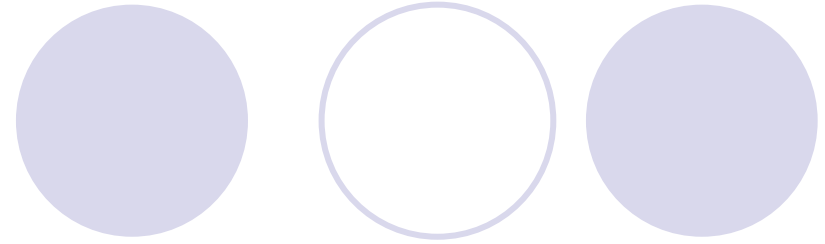
A decorative graphic at the top of the slide consists of two rows of circles. The first row has a solid light purple circle on the left and an outlined light purple circle on the right. The second row has a solid light purple circle on the left, an outlined light purple circle in the middle, and a solid light purple circle on the right.

- Prognostisch ?

- Casuïstiek: anti Golgi + 5 jaar voor optreden SLE  
anti Golgi + bij erythema nodosum  
en leversteatose met remissie na  
verloop van tijd zonder recurrentie  
over verloop van 5 jaar  
anti Golgi + bij RA-patiënt pas in late  
stadium ziekte (8j follow-up)

- Diversiteit van pathologieën: doelwit van AGA in ≠  
ziekteprocessen, eerder dan specifieke rol in  
specifieke aandoening

# ANA: economisch



## ● Kostprijs

○ Reagentia	2.14€	} 6,49 €
○ Prim. Act.	1.84€	
○ Investering	0.44€	
○ Operationeel	2.07€	

## ● Terugbetaling

○ Screening	5.60€
○ Titrering	8.40€

# ANA-patronen

- Virga Jesse (Hasselt) (Dr. A. Mewis)
  - Alle patronen worden gerapporteerd
  - Niet-evidente patronen worden geïnterpreteerd door
    - Leverancier
    - Prof. Humbel
- Imelda (Bonheiden) (Dr. J. Moerman)
  - Alle patronen worden gerapporteerd
  - Niet-evidente patronen worden adhv literatuurgegevens en klinische gegevens met clinicus overlegd
- OLV (Aalst) (Dr. G. Verstegen)
  - Alle patronen worden gerapporteerd
- St.-Jan (Brugge) (Dr. J. Emmerechts)
  - Alle patronen worden gerapporteerd (uitz: Anti-Golgi want enkel rapportering cytoplasmatisch +/-)

# ANA: patronen

*“Most assays (EIA) are deficient in detecting ANA directed to nucleoli, nuclear envelope and pores, promyelocytic leukaemia bodies (PML) bodies and coiled bodies, nuclear matrix, mitotic spindle apparatus and Golgi complexes. Many of these ANA can provide important clues for diagnosis.”*

Table 3. Some autoantibodies that are detectable by IIF using HEp-2 cell substrates and are associated with various rheumatic diseases\*

Cellular target structure	Associations
Nuclear matrix	Several CTDs
PCNA	SLE
Centromeres	SSc
Multiple nuclear dots (PML)	Primary biliary cirrhosis
Coiled bodies	SSc, primary SS
Nuclear envelope	SLE, RA, primary SS, APS
Nuclear pores	Primary biliary cirrhosis
Nucleoli	SSc, primary SS, PM-SSc overlap
Centrioles	SSc
Mitotic spindle poles	Several CTD
Mitotic spindle fibers	SLE
Midbodies	SSc
Ribosomes	PM, SLE
Signal recognition particles	PM
Mitochondria	Primary biliary cirrhosis
Golgi apparatus	Several CTDs, cancers
Actin cables	Chronic active hepatitis

\* IIF = indirect immunofluorescence; CTDs = connective tissue diseases; PCNA = proliferating cell nuclear antigen; SLE = systemic lupus erythematosus; SSc = systemic sclerosis; PML = promyelocytic leukemia; SS = Sjögren's syndrome; RA = rheumatoid arthritis; APS = anti-phospholipid syndrome; PM = polymyositis.

# ANA: patronen

- EIA vals – resultaten = IIF ANA patronen die zeldzaam zijn
- Scleroderma recent onset/established
  - EIA mist anti-nucleolaire ANA's
  - IIF mist sommige EIA+
- EIA is pas laatste jaren geëvolueerd naar potentieel bruikbaar
  - Er is nog ruimte voor verbetering van de EIA ANA tests (toevoeging van nieuwe gezuiverde/recombinante antigenen)
  - EIA ontwikkeld voor ondersteuning diagnoses inflammatoire reumatische aandoeningen → beperkt gebruik in andere ANA+ aandoeningen

*Arthritis Rheum* 2004;51(2):291-8  
*Clin Chem* 2004;50(11):2141-7  
*J Autoimmunity* 1999;13:89-93

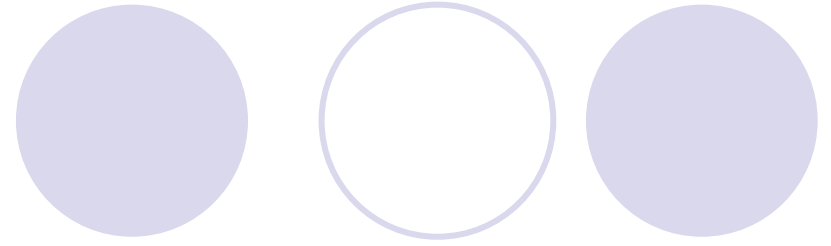
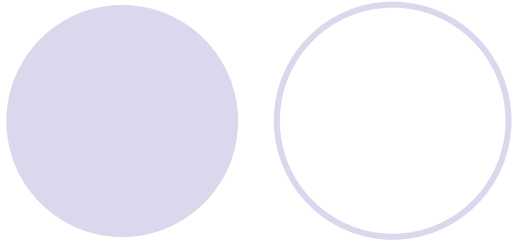
*J Autoimmunity* 2004;22:241-8  
*Autoimmunity* 2004;37(2):171-6  
*Clin Biochemistry* 2002;35:463-9

# ANA: patronen



- To Do

- Eigen patiëntenpopulatie UZ GHB: correlatie kliniek en patronen
- Evoluerende topics (& kits): watchful waiting and seeing... (literatuur)



- Bedankt voor uw aandacht
- Vragen ?