

CAT

Critically Appraised Topic

Titel: Specifieke patronen bij opsporing van anti-nucleaire antistoffen (ANA)

Author: Mieke Develter
Supervisor: Prof. Dr. X. Bossuyt
Search/methodology verified by: Dr. Johan Frans
Date: 23/05/2006
Expiry date: 23/05/2008

CLINICAL BOTTOM LINE

Belangrijkste weerhouden bevindingen/ conclusies. Iemand die niet veel tijd heeft, moet hier de correcte weergave van de besluiten vinden

Sommige specifieke patronen die gevisualiseerd worden bij IIF ANA en niet via een andere techniek kunnen vastgesteld worden, zijn zeldzaam. Toch hebben zij hun belang bij de diagnostiek van auto-immune reumatische aandoeningen.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Bij de indirecte immuunfluorescentie ter detectie van auto-antistoffen kan men specifieke patronen opmerken, die niet aangetoond kunnen worden met andere/supplementaire tests (ELISA en andere). Deze patronen worden standaard gerapporteerd. Is deze rapportering steeds relevant, maw zijn er daadwerkelijk bij elk patroon één of meerdere associaties met bepaalde ziektes ? Dit willen we nagaan adhv de literatuur en de patiëntenpopulatie van het ziekenhuis.

QUESTION(S)

- 1) *Welke specifieke patronen kan men opmerken op IF ?*
- 2) *Hebben deze patronen een bijkomende diagnostische/ prognostische waarde ?*

SEARCH TERMS

- 1) *MeSH Database (PubMed): MeSH term: “fluorescent antibody technique, indirect; autoantibodies, centromere, Golgi apparatus, mitotic spindle apparatus; NUMA(nuclear mitotic apparatus) protein human, textwords: HsEg5, midbody, CENP-F, p330^d, centriole, PCNA, nucleolar”*
- 2) *PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters (diagnosis + specific, diagnosis + sensitive, prognosis + specific)*
- 3) *Pubmed (Medline; from 1966), SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>), National Guideline Clearinghouse (<http://www.ngc.org/>), Institute for Clinical Systems*

- Improvement* (<http://www.icsi.org>), *The National Institute for Clinical Excellence* (<http://www.nice.org.uk/>), *Cochrane* (<http://www.update-software.com/cochrane>),
 4) *American College of Rheumatology* (<http://www.rheumatology.org>), *British Society for Rheumatology* (<http://www.rheumatology.org.uk>)
 5) *UpToDate Online version 14.1* (2006)

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1) *Guidelines and Recommendations (most recent topics on top)*

1. Wiik AS, Gordon TP, Kavanaugh AF, Lahita RG, Reeves W, van Venrooij WJ, Wilson MR, Fritzler M and the IUIS/WHO/AF/CDC committee for the standardization of autoantibodies in rheumatic and related diseases.
Arthritis Rheum 2004;51(2):291-8
2. Reveille JD, Solomon DH and the American College of Rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies.
Arthritis Rheum 2003;49(3):399-412
3. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, and the American College of Rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing.
Arthritis Rheum 2002;47(4):434-44
4. American College of Rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the Rheumatic diseases: an introduction
Arthritis Rheum 2002;47(4):429-33
5. Tozzoli R, Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D, Bassetti D, Manoni F, Piazza A, Pradella M, Rizotti P. Guidelines for the laboratory use of autoantibody tests in the diagnosis and monitoring of autoimmune rheumatic disease.
Am J Clin Pathol 2002;117:316-24
6. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon H, Homburger HA. Guidelines for clinical use of antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens.
Arch Pathol Lab Med 2000;124:71-81

2) *Systematic Reviews and Meta-analyses*

7. Spencer-Green G, Alter D, Welch HG. Test performance in systemic sclerosis: anti-centromere and anti-Scl-70 antibodies
Am J Med 1997;103:242-8

3) *Reviews*

8. Nozawa K, Fritzler MJ, Chan EK.
Unique and shared features of Golgi complex autoantigens.
Autoimmun Rev. 2005 Jan;4(1):35-41.
9. Wiik AS.
Antinuclear autoantibodies: clinical utility for diagnosis, prognosis, monitoring and planning of treatment strategy in systemic immunoinflammatory diseases.
Scand J Rheumatol 2005;34:260-8.
10. Stinton LM, Eystathiou T, Selak S, Chan EK, Fritzler MJ.
Autoantibodies to protein transport and messenger RNA processing pathways: endosomes, lysosomes, Golgi complex, proteasomes, assemblyosomes, exosomes, and GW bodies.

- Clin Immunol. 2004 Jan;110(1):30-44.
11. Cepeda EJ, Reveille JD.
Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance.
Curr Opin Rheumatol 2004;16:723-32.
 12. Ho KT, Reveille JD.
The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma.
Arthritis Res Ther 2003;5(2): 80-93.
 13. Welting TJM, Raijmakers R, Pruijn GJM.
Autoantigenicity of nucleolar complexes.
Autoimm Rev 2003;2:313-21.
 14. Mozo L, Simo A, Suarez A, Rodrigo L, Gutierrez C.
Autoantibodies to Golgi proteins in hepatocellular carcinoma: case report and literature review.
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002 Jul;14(7):771-4.
 15. Fang F, Wang HL, Ye P, Deng HL, Dong GL, Ma LL, Wang J.
Detection of autoantibodies in the serum of primary hepatocarcinoma patients
Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2002;1(1):94-5.
 16. Yang Y, Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, Ishida T, Murota M, Wu F, Nishioka M.
Clinical features of several connective tissue diseases with anti-Golgi antibody.
Ann Rheum Dis. 2001 Oct;60(10):986-7.
 17. von Muhlen CA, Chan EK, Angles-Cano E, Mamula MJ, Garcia-De La Torre I, Fritzler MJ.
Advances in autoantibodies in SLE.
Lupus. 1998;7(8):507-14.
 18. Rattner JB, Mack GJ, Fritzler MJ.
Autoantibodies to components of the mitotic apparatus.
Mol Biol Rep. 1998 Jul;25(3):143-55.
 19. Renier G, Carrere F, Chevailler A.
Autoantibodies against the Golgi apparatus
Rev Med Interne. 1994 Mar;15(3):174-81.

4) *Original Articles*

20. Bencimon C, Salles G, Moreira A, Guyomard S, Coiffier B, Biennu J, Fabien N.
Prevalence of anticentromere F protein autoantibodies in 347 patients with non-Hodgkin lymphoma.
Ann N Y Acad Sci 2005;1050:319-26
21. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis.
Semin Arthritis Rheum 2005;35:35-42
22. Beyne-Rauzy O, Thébaud S, Adoue D. Anti-PCNA antibodies: prevalence and predictive value.
Joint Bone Spine. 2005;72:430-6.
23. Tonutti E, Bassetti D, Piazza A, Visentini D, Poletto M, Bassetto F, Caciagli P, Villalta D, Tozzoli R, Bizzaro N. Diagnostic accuracy of Elisa methods as an alternative screening test to indirect immunofluorescence for the detection of antinuclear antibodies. Evaluation of five commercial kits.
Autoimmunity 2004;37(2):171-6.

24. Dahle C, Skogh T, Aberg AK, Jalal A, Olcén P. Methods of choice for diagnostic antinuclear antibody (ANA) screening. Benefit of adding antigen-specific assays to immunofluorescence microscopy.
J Autoimmunity 2004;22:241-8.
25. Bernardini S, Infantino M, Bellincampi L, Nuccetelli M, Afeltra A, Iori R, Biroccio A, Urbani A, Federici G.
Screening of antinuclear antibodies: comparison between enzyme immunoassay based on nuclear homogenates, purified or recombinant antigens and immunofluorescence assay
Clin Chem Lab Med 2004;42(10):1155-60.
26. Fenger, Wiik A, Hoier-Madsen M, Lykkegaard JJ, Rozenfeld T, Hansen MS, Danneskjold SB, Jacobsen S
Detection of antinuclear antibodies by solid-phase immunoassays and immunofluorescence analysis.
Clin Chem 2004;50(11):2141-7.
27. Sahashi K, Ibi T, Ohno K, Sahashi K, Nakao N, Kondo H.
Progressive myopathy with circulating autoantibody against giantin in the Golgi apparatus.
Neurology. 2004 May 25;62(10):1891-3.
28. Nozawa K, Fritzler MJ, von Muhlen CA, Chan EK.
Giantin is the major Golgi autoantigen in human anti-Golgi complex sera.
Arthritis Res Ther. 2004;6(2):R95-102. Epub 2003 Dec 15.
29. Hong HS, Chung WH, Hung SI, Chen MJ, Lee SH, Yang LC.
Clinical association of anti-golgi autoantibodies and their autoantigens.
Scand J Immunol. 2004 Jan;59(1):79-87.
30. Roberts-Thomson PJ, Nikoloutsopoulos T, Cox S, Walker JG, Gordon TP.
Antinuclear antibody testing in a regional immunopathology laboratory.
Immunol Cell Biol 2003;81(5):409-12.
31. Grypiotis P, Ruffatti A, Tonello M, Winzler C, Radu C, Zampieri S, Favaro M, Calligaro A, Todesco S.
Clinical significance of fluoroscopic patterns specific for the mitotic spindle in patients with rheumatic diseases.
Reumatismo. 2002 Jul-Sep;54(3):232-7.
32. González C, Guevara P, Inmaculada A, Hernando M, Navajo JA, González-Buitrago JM.
Antinuclear antibodies (ANA) screening by enzyme immunoassay with nuclear HEP-2 cell extract and recombinant antigens: analytical and clinical evaluation
Clinical Biochemistry 2002;35:463-9.
33. Abu-Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M, Conrad K, Shoenfeld Y.
Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies.
Ann Rheum Dis 2001;60:433-40.
34. Adams C, Diadori P, Schoenroth L, Fritzler M.
Autoantibodies in childhood post-varicella acute cerebellar ataxia.
Can J Neurol Sci. 2000 Nov;27(4):316-20.
35. Bizzaro N, Pasini P, Ghirardello A, Finco B.
High anti-golgi autoantibody levels: an early sign of autoimmune disease?
Clin Rheumatol. 1999;18(4):346-8.
36. Tzang BS, Chen TY, Hsu TC, Liu YC, Tsay GJ. Presentation of autoantibody to proliferating cell nuclear antigen in patients with chronic hepatitis B and C virus infection. *Ann Rheum Dis* 1999;58:630-4.

37. Verbaan H, Carlson J, Eriksson S, Larsson A, Liedholm R, Manthorpe R, Tabery H, Widell A, Lindgren S. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C infection and the interrelationship between primary Sjögren's syndrome and hepatitis C in Swedish patients. *J Int Med* 1999;245:127-32.
38. Limaye V, Roberts-Thomson P, Gillis D, Pile K. The clinical associations of mitotic spindle autoantibodies in a South Australian cohort. *Aust N Z J Med*. 1999 Oct;29(5):713-7.
39. Rattner JB, Rees J, Whitehead CM, Casiano CA, Tan EM, Humbel RL, Conrad K, Fritzler MJ. High frequency of neoplasia in patients with autoantibodies to centromere protein CENP-F. *Clin Invest Med* 1997;20(5):309-19
40. Massabki PS, Accetturi C, Nishie IA, da Silva NP, Sato EI, Andrade LE. Clinical implications of autoantibodies in HIV infection. *AIDS*. 1997 Dec;11(15):1845-50.
41. Youinou P, Isenberg DA, Kalsi JK, Dugoujon JM, Ravirajan CT, Muller S, Blanco F, Piette JC, Guillevin L, Jouquan J, Semana G, Salmon D, Shoenfeld Y, Bach JF. Interplay of four idiotypes and interaction with autoantibodies in lupus patients, their relatives and their spouses. *J Autoimmun*. 1996 Dec;9(6):767-75.
42. Funaki T, Fujiwara T, Hong HS, Misumi Y, Nishioka M, Ikehara Y. Identification and characterization of a 230-kDa Golgi-associated protein recognized by autoantibodies from a patient with HBV hepatitis. *Cell Struct Funct*. 1996 Feb;21(1):63-72.
43. Nojima Y, Mimura T, Hamasaki K, Furya H, Tanaka G, Nakajima A, Matsuhashi N, Yazaki Y. Chronic intestinal pseudoobstruction associated with autoantibodies against proliferating cell nuclear antigen. *Arthritis Rheum* 1996;39(5):877-9.
44. Andrade LE, Chan EK, Peebles CL, Tan EM. Two major autoantigen-antibody systems of the mitotic spindle apparatus. *Arthritis Rheum*. 1996 Oct;39(10):1643-53.
45. Whitehead CM, Winkfein RJ, Fritzler MJ, Rattner JB. The spindle kinesin-like protein HsEg5 is an autoantigen in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Oct;39(10):1635-42.
46. Marui K, Sahashi K, Ibi T, Ling J, Nakao N. Corticosteroid responsive inflammatory myopathy with autoantibody against Golgi apparatus. *Rinsho Shinkeigaku*. 1995 Apr;35(4):379-83.
47. Casiano CA, Humbel RL, Peebles C, Covini G, Tan EM. Autoimmunity to the cell cycle-dependent centromere protein p330d/CENP-F in disorders associated with cell proliferation. *J Autoimmunity* 1995;8:575-86
48. Caramaschi P, Biasi D, Manzo T, Carletto A, Poli F, Bambara LM. Anticentromere antibody – clinical association. A study of 44 patients. *Rheumatol Int* 1995;14(6):253-5.
49. Chan HL, Lee YS, Hong HS, Kuo TT. Anticentromere antibodies (ACA): clinical distribution and disease specificity. *Clin Exp Dermatol*. 1994 Jul;19(4):298-302.

50. Seelig HP, Schranz P, Schroter H, Wiemann C, Renz M.
Macrogolgin, a new 376 kD Golgi complex outer membrane protein as target of antibodies in patients with rheumatic diseases and HIV infections.
J Autoimmun. 1994 Feb;7(1):67-91.
51. Cimolai N, Mah D, Roland E.
Anticentriolar autoantibodies in children with central nervous system manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57(5):638-9.
52. Sato S, Fujimoto M, Ihn H, Takehara K.
Antibodies to centromere and centriole in scleroderma spectrum disorders.
Dermatology 1994;189(1):23-6.
53. Auer-Grumbach P, Achleitner B.
Epidemiology and clinical associations of NuMA (nuclear mitotic apparatus protein) autoantibodies.
J Rheumatol. 1994 Sep;21(9):1779-81.
54. Zuber M, Gotzen R, Filler I.
Clinical correlation of anticentromere antibodies
Clin Rheumatol 1994;13(3):427-32
55. Auer-Grumbach P, Stangl M.
Autoantibodies to nuclear mitotic apparatus in a patient with vitiligo and autoimmune thyroiditis.
Dermatology. 1993;186(3):229-31.
56. Vlachoyiannopoulos PG, Drosos AA, Wiik A, Moutsopoulos HM.
Patients with anticentromere antibodies, clinical features, diagnoses and evolution.
Br J Rheumatol 1993;32(4):297-301.
57. Hong HS, Morshed SA, Tanaka S, Fujiwara T, Ikehara Y, Nishioka M.
Anti-Golgi antibody in rheumatoid arthritis patients recognizes a novel antigen of 79 kDa (doublet) by western blot.
Scand J Immunol. 1992 Dec;36(6):785-92.
58. Gentric A, Blaschek M, Julien C, Jouquan J, Pennec Y, Berthelot JM, Mottier D, Casburn-Budd R, Youinou P.
Nonorgan-specific autoantibodies in individuals infected with type 1 human immunodeficiency virus.
Clin Immunol Immunopathol. 1991 Jun;59(3):487-94.
59. Mohan TC, Jalil HA, Nadarajah M, Sng EH.
Four patients in Singapore with anti-Golgi antibodies.
Singapore Med J. 1991 Oct;32(5):332-4.
60. Mayet WJ, Hermann E, Csernok E, Knuth A, Poralla T, Gross WL, Meyer zum Buschenfelde KH.
A human renal cancer line as a new antigen source for the detection of antibodies to cytoplasmic and nuclear antigens in sera of patients with Wegener's granulomatosis.
J Immunol Methods. 1991 Sep 20;143(1):57-68.
61. Huidbuchel E, Blaschek M, Seigneurin JM, Lamour A, Berthelot JM, Youinou P.
Anti-organelle and anti-cytoskeletal autoantibodies in the serum of Epstein-Barr virus-infected patients.
Ann Med Interne (Paris). 1991;142(5):343-6.

62. Hansen BU, Eriksson S, Lindgren S.
High prevalence of autoimmune liver disease in patients with multiple nuclear dot, anti-centromere, and mitotic spindle antibodies.
Scand J Gastroenterol. 1991 Jul;26(7):707-13.
63. Gentric A, Blaschek M, Julien C, Jouquan J, Pennec Y, Berthelot JM, Mottier D, Casburn-Budd R, Youinou P.
Nonorgan-specific autoantibodies in individuals infected with type 1 human immunodeficiency virus.
Clin Immunol Immunopathol. 1991 Jun;59(3):487-94
64. Gentric A, Blaschek MA, Le Noach JF, Johanet C, Jouquan J, Lamour A, Abuaf N, Pennec YL, Youinou P.
Serological arguments for classifying Raynaud's phenomenon as idiopathic.
J Rheumatol. 1990 Sep;17(9):1177-81.
65. Gaspar ML, Marcos MA, Gutierrez C, Martin MJ, Bonifacino JS, Sandoval IV.
Presence of an autoantibody against a Golgi cisternal membrane protein in the serum and cerebrospinal fluid from a patient with idiopathic late onset cerebellar ataxia.
J Neuroimmunol. 1988 Mar;17(4):287-99.
66. Lind K, Hoier-Madsen M, Wiik A.
Autoantibodies to the mitotic spindle apparatus in Mycoplasma pneumoniae disease.
Infect Immun. 1988 Mar;56(3):714-5.
67. Blaschek MA, Pennec YL, Simitzis AM, Le Goff P, Lamour A, Kerdraon G, Jouquan J, Youinou P.
Anti-Golgi complex autoantibodies in patients with primary Sjogren's syndrome.
Scand J Rheumatol. 1988;17(4):291-6.
68. Rouquette-Gally AM, Boyeldieu D, Gluckman E, Abuaf N, Combrisson A.
Autoimmunity in 28 patients after allogeneic bone marrow transplantation: comparison with Sjogren syndrome and scleroderma.
Br J Haematol. 1987 May;66(1):45-7.
69. Asero R, Origi L, Crespi S, Bertetti E, D'Agostino P, Riboldi P. Autoantibody to proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in SLE: a clinical and serological study. Clin Exp Rheumatol 1987;5(3): 241-6.
70. Webb J, Maule P, Wells JV.
Antibody to mitotic spindle apparatus.
J Rheumatol. 1985 Jun;12(3):623-4.
71. Fritzler MJ, Pauls JD, Kinsella TD, Bowen TJ. Antinuclear, anticytoplasmic, and anti-Sjögren's syndrome antigen A (SS-A/Ro) antibodies in female blood donors. Clin Immunol Immunopathol 1985;36(1):120-8.
72. Fritzler MJ, Etherington J, Sokoluk C, Kinsella TD, Valencia DW.
Antibodies from patients with autoimmune disease react with a cytoplasmic antigen in the Golgi apparatus.
J Immunol. 1984 Jun;132(6):2904-8.
73. McCarty GA, Valencia DW, Fritzler MJ.
Antibody to the mitotic spindle apparatus: immunologic characteristics and cytologic studies.
J Rheumatol. 1984 Apr;11(2):213-8.

74. Price CM, McCarty GA, Pettijohn DE. NuMA is a human autoantigen. *Arthritis Rheum* 1984;27(7):774-9.
75. Fritzler MJ, McCarty GA, Ryan JP, Kinsella TD. Clinical features of patients with antibodies directed against proliferating cell nuclear antigen. *Arthritis Rheum* 1983;26(2):140-5.
76. Rodriguez JL, Gelpi C, Thomson TM, Real FJ, Fernandez J. Anti-golgi complex autoantibodies in a patient with Sjogren syndrome and lymphoma. *Clin Exp Immunol.* 1982 Sep;49(3):579-86.
77. McCarty GA, Valencia DW, Fritzler MJ, Barada FA. A unique antinuclear antibody staining only the mitotic-spindle apparatus. *N Engl J Med.* 1981 Sep 17;305(12):703.
78. Miyachi K, Fritzler MJ, Tan EM. Autoantibody to a nuclear antigen in proliferating cells. *J Immunol* 1978;121:2228-34.

5) Reference Works, Handbooks and Databases

Autoantibodies and autoimmunity: molecular mechanisms in health and disease. Edited by K. Michael Pollard 2006 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, KGaA, Weinheim ISBN: 3-527-31141-6

6) Posters, "grey literature", presentations

Bijsluiter HEp-2000 ® Fluorescent ANA-Ro Test System (ImmunoConcepts)

APPRAISAL

1) Analytical performance characteristics (analytical validation report)

1.1 *Preanalytical considerations (patient variables, sample stability)*

Patient variables

Geen voorwaarden geformuleerd voor afname serumstalen bij patiënten.

Sample stability

Er wordt aangeraden om de serumstalen op koelkasttemperatuur binnen 7u te testen, vanaf 0°C of kouder kunnen stalen onbeperkt worden bijgehouden (6)

Volgens de bijsluiter kunnen serumstalen 1 week in de koelkast (2-10°C) worden bewaard en diepgevroren ($\leq 20^\circ\text{C}$) eerder onbeperkt.

Huidige praktijk:

Serumstalen intramuros: serotheek (+ en – stalen)

Serumstalen extramuros: serotheek: enkel + stalen

1 maand 2 – 8 °C – stalen (voor eventuele andere testing)

1.2 *Analytical considerations (reproducibility, accuracy, correlation, linearity, reference range)*

Reproducibility

Steeds moet een positieve en negatieve controle worden meegenomen bij elke batch (3), dit wordt standaard toegepast op LAG.

ANA dmv IIF is onderhevig aan subjectiviteit: patronen herkenning zowel als intensiteit als titer (UpToDate, 5,23). Bovendien kunnen verschillende verdunningen soms aanleiding geven tot verschillende patronen en kan het ene patroon het andere verduisteren (UpToDate). Om hieraan tegemoet te komen wordt vaak door verschillende MLT's onafhankelijk afgelezen (38). Dit is ook de praktijk op LAG, bovendien zijn 5 personen opgeleid om ANA's af te lezen, zodat onderling overleg bij moeilijkheden de subjectiviteit zoveel mogelijk beperkt

Accuracy (bias)

De bepaling van auto-antistoffen in het kader van reumatische aandoeningen met behulp van IIF wordt aanzien als de gouden standaard, immers ook antistoffen tegen cytoplasmatische antigenen kunnen worden gevisualiseerd (UpToDate, 5,6,25,26). Momenteel zijn ook een aantal EIA's op de markt voor de testing van ANA's, deze testing is gemakkelijker uitvoerbaar en goedkoper. Voorlopig zijn er onvoldoende vergelijkende studies mbt de performantie van deze test (3,6), bovendien tonen enkele studies aan dat deze EIA's ten prooi vallen aan een hoge incidentie van vals positieve resultaten (3). Dit wordt door de meest recente artikels hieromtrent echter tegengesproken, toch zeker wat betreft bepaalde commerciële kits (26, 23).

Reference range

De bekomen resultaten moeten worden geïnterpreteerd in het licht van het voorkomen (en hun titer) van ANA's bij de normale populatie met dien verstande dat bij vrouwen en bij toenemende leeftijd ANA's frequenter worden (3,6).

1.3 Analytical range

De screening gebeurt met een verdunning van het serum van 1/40, dit is conform de guidelines (5,6). Meer recent wordt ook onmiddellijk de verdunning van 1/160 aangeraden, dit om de specificiteit te verhogen, althoewel de sensitiviteit voor de detectie van SLE, SS en SSc beter is met een verdunning van 1/40. (1,26)

Indien het screeningsstaal positief is, worden opeenvolgende verdunningen gemaakt tot 1/1280 en de titer wordt doorgegeven, ook dit conform de guidelines (5,6)

1.4 Turn around time (TAT)

De uitvoering gebeurt elke werkdag, het antwoord wordt gegarandeerd binnen de 10 dagen.

2) Diagnostic performance

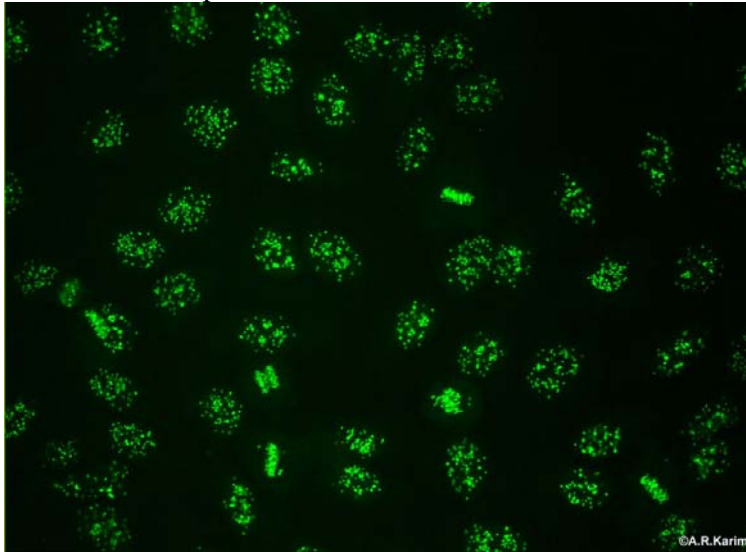
2.1 Sensitivity, specificity

De bepaling van auto-antistoffen in het kader van reumatische aandoeningen met behulp van IIF wordt als de gouden standaard aanzien (6, UpToDate).

3) Clinical impact

3.1 *Diagnostic aspect: voor een overzicht, zie ook attachment 1*

A. Centromeer patroon



Typisch discreet gespikkeld patroon in interfase en metafase cellen

J Rheumatology
2005;32(8):1488-94

University of Birmingham,
Neuroimmunology

Wat betreft de anti-centromeer antistoffen (ACA), de meeste EIA-ANA kits kunnen dit detecteren (23,26). ACA's worden gedetecteerd bij ongeveer 4% van patiënten verdacht voor een bindweefselaandoening (30, 49). Centromeer auto-antistoffen komen uiterst zeldzaam voor bij gezonde controlepersonen (49,52,68).

Meestal zijn geen andere positieve ANA's dan ACA's aanwezig indien de ACA's positief blijken (54).

ACA's zijn vooral geassocieerd met systemische rheumatische aandoeningen, voornamelijk scleroderma of systeem sclerose (SSc) en verder ook zelden met Raynaud, SLE en Sjögren syndroom (SS) (48,49,54,56).

Cijfers ivm sensitiviteit en specificiteit van ACA's voor de diagnose van SSc en limited cutaneous SSc (lcSSc) worden door de ACR gegeven in hun guidelines. Deze cijfers verschillen niet erg van de cijfers van de meta-analyse van Spencer-Green et al.(7). In tegenstelling tot de ACR geven deze auteurs wel een 95% confidentie-interval.

Het feit dat de ranges eerder breed zijn, ligt enerzijds bij het feit dat bij ACA's etnische verschillen teruggevonden zijn: binnen SSc komen ACA's vaker voor bij Cauciërs in vergelijking met Afrikanen, Afro-Amerikanen, Spanjaarden of Aziaten (3). Bovendien is het voorkomen van lcSSc ook erg verschillend van land tot land: in Thailand heeft de meerderheid dcSSc, terwijl in Engeland en Australië de meerderheid lcSSc heeft met ACA's (21). Daarnaast zijn er waarschijnlijk ook andere diagnostische criteria gebruikt voor het vaststellen van het CREST-syndroom (54).

Tabel 1: sensitiviteit, specificiteit, + en – LR van ACA voor SSc en CREST-variant volgens de ACR. (Reveille et al.)

	Sens (%)	Spec(%)	+LR	-LR
SSc-patiënten tov gezonde controlepersonen	33	99.9	327	0.7
SSc-patiënten tov patiënten met andere reumatische aandoeningen	31	97.4	12.5	0.7
SSc-patiënten versus primair Raynaud	24.1	90	2.3	0.8
SSc-patiënten versus gezonde verwanten van patiënten	19	99.6	48	0.8
CREST (2/5 symptomen aanw) versus gezonde ind	65	99.9	650	0.4
CREST versus SSc	61	84	3.9	0.5
CREST versus andere patiënten met bindweefselziekten	61	98	29	0.4
CREST versus primair Raynaud	60	83	3.5	0.2

Figuur: spreiding van sensitiviteit van ACA voor SSc en lcSSc respectievelijk (Spencer-Green et al.)

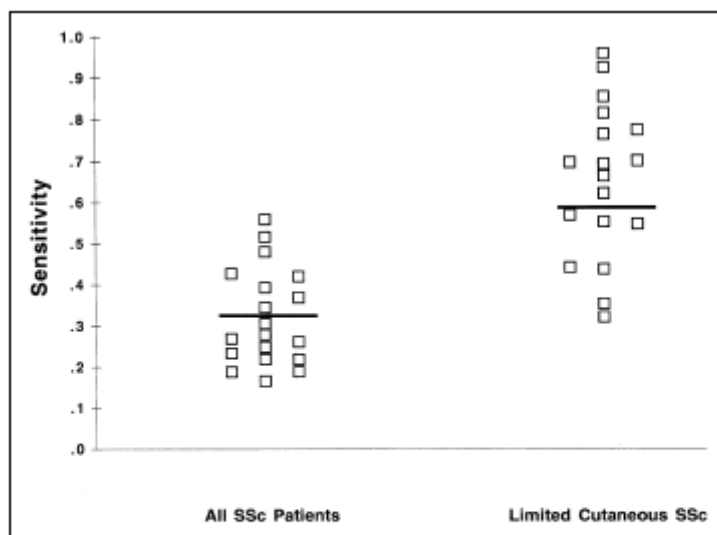


Figure 4. Reported sensitivities in citations reviewed of anticentromere antibody (ACA) in all patients with systemic sclerosis (All SSc Patients), and those with a limited cutaneous variant (limited cutaneous SSc). The solid line represents the summary mean of all patients studied.

Tabel uit Spencer-Green et al.: sensitiviteit en specificiteit van ACA voor lcSSc binnen een populatie met 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)

Tabel uit Spencer-Green et al.: specificiteit van ACA voor SSc

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.

Voor het prognostisch aspect van de ACA's binnen SSc komt de ACR tot volgende vaststellingen:

ACA: sensitiviteit 44%, specificiteit 93% en +LR van 6.1 voor lcSSc dit als de diagnostische criteria van de ACR voor lcSSc worden gebruikt, als echter de criteria van Barnett worden gehanteerd, blijft de sensitiviteit ongeveer gelijk (47%), de specificiteit en +LR dalen: 81% en 2.5 respectievelijk.

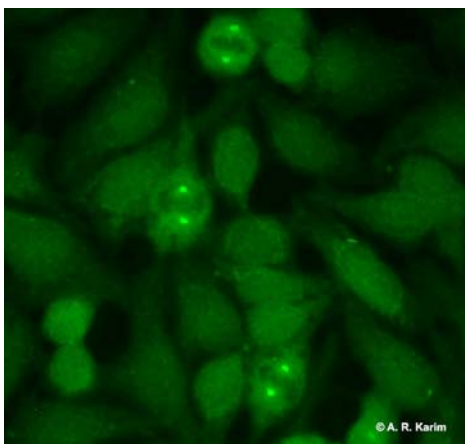
De meeste patiënten die ACA+ zijn, hebben dus lcSSc zonder cardiale en renale aantasting en zeldzame ernstige interstitiële fibrose. Pulmonale hypertensie daarentegen komt vaak voor in deze groep en is hier een belangrijke doodsoorzaak. Patiënten met ACA kunnen gerustgesteld worden dat zij weinig waarschijnlijk dcSSc zullen ontwikkelen, moeten niet van dichtbij worden opgevolgd voor renale crisissen of interstitiële longfibrose, maar wel voor pulmonale hypertensie.

Als een SSc-patiënt ACA's heeft, is het niet nuttig om dit op te volgen, aangezien deze meestal aanwezig blijven (11)

Conclusie: anti-centromeer antistoffen zijn:

- 1) niet zo zeldzaam
- 2) voornamelijk geassocieerd met SSc en dan vooral met lcSSc
- 3) van prognostisch belang, doch dienen niet herhaald te worden

B. Centriolen



Eén/twee dots worden gevisualiseerd op HEp-2 cellen: karakteristiek voor anticentriole antistoffen.

Dermatology 1994;189:23-6
Clin Rheumatol 2004;23:266-8

University of Birmingham, Neuroimmunology

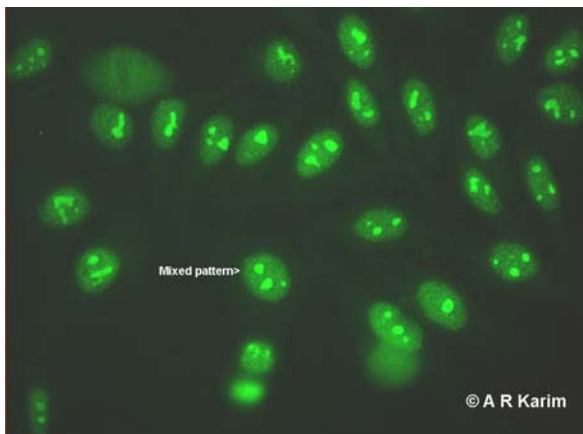
Van een patroon met centriolen is in de literatuur enkel casuïstiek voorhanden, het is dan ook een uiterst zeldzaam patroon. Ondertussen zijn een 17-tal gevallen beschreven, waarvan 2 in associatie met *M. pneumoniae* infectie met neurologische

symptomen (cerebellaire dysfunctie) (Cimolai et al.). Gentric et al. volgden 25 patiënten met primair Raynaud gedurende 48 maanden, onder deze groep patiënten vonden zij 3 patiënten met anti-centriole antistoffen. Er dient wel opgemerkt dat deze groep met een methode werkt die verschillend is van de guidelines: er wordt niet met HEp-2 cellen gewerkt, de verdunning van het serum is 1/10 ipv 1/40 en er worden ook anti-IgM antistoffen gebruikt. Daarnaast zijn nog een 12-tal casussen beschreven waarvan 6 met Raynaud fenomeen en 5 met SSc, 1 patiënt is beschreven met hyperthyroïdie.

Conclusie: anti-centriolen antistoffen zijn:

- 1) zeldzaam
- 2) vooral geassocieerd met SSc, RP

C. Nucleolair patroon



Karakteristieke nucleolaire aankleuring bij HEp-2 cellen.

Curr Opin Rheumatol 2004;16:723-32.

University of Birmingham,

Het nucleolair patroon komt zeldzaam voor bij gezonde controlepersonen (11). Anti-nucleolaire antistoffen vormen een groep van mutueel exclusieve en heterogene autoantistoffen die een typisch nucleolair patroon geven (12). Een groot aantal nucleolaire antigenen zijn verantwoordelijk voor de associatie van een nucleolair patroon met talrijke pathologieën (13). In hoofdzaak wordt het nucleolair patroon geassocieerd met SSc en PM-SSc overlap, alhoewel het ook voorkomt bij SS, SLE en zeldzaam in het kader van leverziekten, hepatocellulair carcinoma en andere maligniteiten (12, 21). Bij 15-40% van de personen met SSc komt het nucleolair patroon voor (3). Voornamelijk de antigenen anti-Th/To, anti-U3-RNP (anti-fibrillarine), anti-Pm-Scl en anti-RNA-polymerase I, II & III (anti-RNA polymerase II en III geven niet altijd een nucleolair beeld) worden besproken in het kader van SSc (11, 21).

Anti-PM-Scl: positief in 2 à 5% bij SSc, 25% bij PM/SSc overlap syndroom. (43 tot 88% van de patiënten met anti-PM-Scl hebben PM/SSc overlap syndroom.)

Anti-Th/To: positief in 2 – 5% bij SSc, ook beschreven in SLE, PM en Raynaud.

Anti-RNAP I, II en III: positief in 20% bij SSc. (Anti-RNAP I en III komen bijna steeds samen voor, anti-RNAP II is minder specifiek dan anti-RNAP I & III, want anti-RNAP-II komt ook voor bij SLE/SSc en overlap syndromen.)

Anti-U3-RNP antistoffen (anti-fibrillarine): positief in <10% bij SSc; ook beschreven bij SLE, UCTD en Raynaud (2, 11, 12).

Bij het nucleolair patroon in het kader van SSc besluit de ACR dus dat ondanks de hoge specificiteit (met uitzondering van anti-PM-Scl en anti-RNAPII) de lage sensitiviteit de bruikbaarheid van antinucleolaire antistoffen in SSc sterk beperkt.

Voor het prognostisch aspect van de verschillende anti-nucleolaire antistoffen binnen het kader van SSc, komt de ACR (2) tot de volgende conclusies:

Anti-PM-Scl: 13% sensitiviteit, 100% specificiteit voor lcSSc, met LR 3.3

Anti-Th/To: 13% sensitiviteit, 96% specificiteit voor lcSSc, doch meestal geassocieerd met een grotere mortaliteit gezien de meer ernstige longaantasting (11, 12)

Anti-RNAP I, II en III: 36% sensitiviteit, 93% specificiteit voor dcSSc

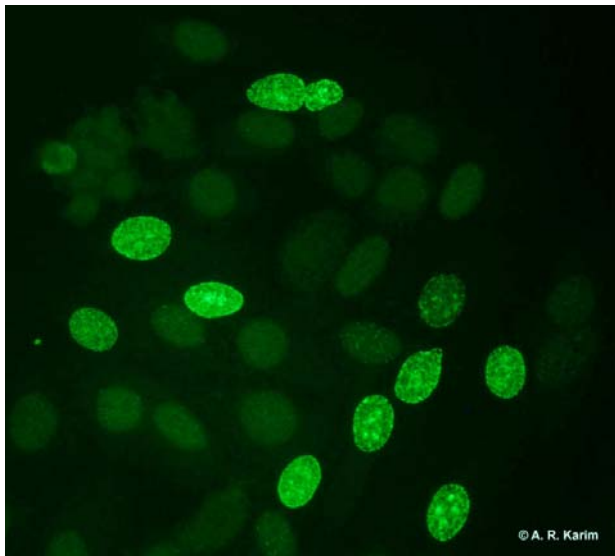
Anti-U3-RNP antistoffen (anti-fibrillarine): 12% sensitiviteit, 96% specificiteit voor dcSSc.

Men kan dus stellen dat zelfs binnen SSc het nucleolair patroon een bevestiging van de aanwezigheid van de aandoening betekent, doch dat hieruit geen conclusies kunnen worden getrokken wat betreft de ernst van de aandoening, ook niet op vlak van de prognose.

Conclusie: anti-nucleolaire antistoffen zijn:

- 1) tamelijk frequent
- 2) vooral geassocieerd met SSc
- 3) niet direct van prognostisch belang, gezien talrijke antigenen verantwoordelijk zijn voor het nucleolair patroon

D. PCNA



Gespikkeld pleiomorf patroon van kernfluorescentie op HEp-2 cellen suggereert de aanwezigheid van anti-PCNA. Het pleiomorfisme weerspiegelt de variatie van antigen expressie van de ene fase van de celcyclus tov de andere.

Joint Bone Spine 2005;72:430-6

*University of Birmingham,
Neuroimmunology*

Anti-PCNA wordt zeer zeldzaam gedetecteerd bij routine ANA opsporing: Beyne-Rauzy et al. detecteerden er 2 op een totaal van 8259 tests voor ANA (waarvan 2170 met ANA \geq 1/160). Indien Anti-PCNA wordt gedetecteerd, dan is het vooral geassocieerd met SLE (22, 75), alhoewel PCNA ook wordt gerapporteerd bij chronische virale hepatitis (36), naast enkele sporadische rapporteringen bij andere auto-immune aandoeningen (75, 43). Anti-PCNA bij SLE is zeldzaam (3 -5%)(78) met een lichte variatie afhankelijk van de methode, hetzelfde fenomeen geldt voor chronische virale hepatitis. (tabel 2)

Wat betreft de associatie van anti-PCNA antistoffen bij patiënten met SLE qua ernst en prognose, bestaat enige contradictie in de literatuur: volgens sommigen is het voorkomen van anti-PCNA bij SLE-patiënten geassocieerd met een meer ernstig ziekteverloop (hematologische en renale aantasting) (69) wat dan weer wordt tegengesproken door anderen (75). Wat betreft het verdwijnen/persisteren van deze auto-antistoffen onder therapie wordt gesteld dat dit gepaard gaat met een gunstige/ongunstige prognose respectievelijk vooral wat betreft de nierfunctie (22,75).

Tabel 2: frequentie van anti-PCNA in SLE en chronische virale hepatitis

Studie en jaar	SLE			HCV chronisch			HBV chronisch		
	ID	IB	EIA	ID	IB	EIA	ID	IB	EIA
Beyne-Rauzy et al. 2005	2-5%	4-5%	7-8%						
Tzang et al. 1999		3,7% (3/80)	6,3% (5/80)		11% (41/379)	18,7% (71/379)		5% (12/243)	12,3% (30/243)
Verbaan et al. 1999				0% (0/21)					

ID: immunodiffusie, IB: immunodot/blot, EIA: enzyme immuno assay

Conclusie: anti-PCNA's zijn:

- 4) zeldzaam
- 5) vooral geassocieerd met SLE
- 6) van klinisch prognostisch belang, mogelijk wat betreft bij detectie en meer waarschijnlijk bij follow-up

E. MSA (mitotic spindle apparatus)

Hierin vinden we 4 patronen terug:

- Spoelfiguur met onderverdeling
 - NuMA (nuclear matrix protein overeenkomend met "polen", vroeger ook MSA-1 genoemd)
 - HsEg5 draden (overeenkomend met "draden"; vroeger ook genoemd MSA-35)
- Midbody of MSA-2
- CENP-F (centromeer proteïne F) (= MSA-3)

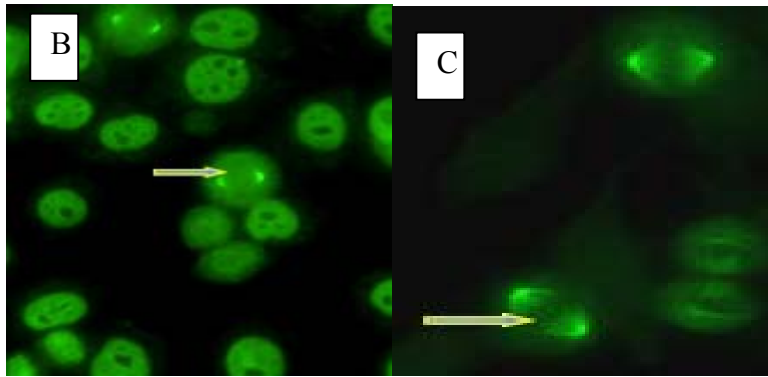
-Spoelfiguur

B: polen van de mitosefiguur (NuMA)

C: gehele spindel (draden) (HsEg5)

Arthritis Rheum

1996;39(10):1643-53



De meeste sera die reageren met de spoelfiguur, reageren met twee specifieke proteïnes:

- NuMA (nuclear mitotic apparatus protein) 235 kDa
= nucleair matrix proteïne verdeeld over pericentrosomale regio aan elke spindel pool tijdens mitose (vereist voor terminale fase van chromosoom scheiding en/of kernreasssemblage)
- HsEg5 115 kDa
=kinesin-like proteïne, verdeeld over de hele spindel tijdens mitose (vereist voor centrosoom scheiding voor celdeling)

De unieke celcyclus distributie van deze beide proteïnes laat hun identificatie dmv IIF toe.(18, 44,45) NuMA is ongeveer 4 keer zo frequent als HsEg5 (tabel 3). Echter, niet altijd wordt een onderscheid gemaakt tussen deze twee patronen, bovendien worden soms alle auto-antistoffen reactief met spindels en polen anti-NuMA genoemd (44).

Tabel 3: frequentie van voorkomen van anti-NuMA en anti-HsEg5 bij anti-MSA

Anti-MSA				
Studie en jaartal	Totaal	Anti-NuMA	Anti-HsEg5	andere
Andrade et al. 1996	37	30 (81%)	7 (19%)	
Whitehead et al. 1996	51	43 (84%)	7 (14%)	1 (2%)
Grypiotis et al. 2002	26	21 (81%)	5 (19%)	

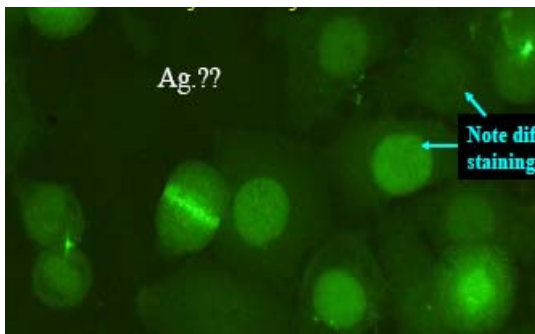
Anti-MSA komt zeldzaam voor: op ongeveer 1/500 à 1/1000 tests voor ANA (38,53,72,73,77). MSA-antistoffen komen ook voor bij gezonde individuen (38, 70,72). Anti-MSA op zich is niet direct gerelateerd met één specifieke aandoening. Vooral (auto-immune) bindweefselaandoeningen worden gerapporteerd, (38, 53, 62,70,73) maar ook infectieuze aandoeningen (58,66), naast ook maligniteiten (38,53). Naast auto-immune bindweefselaandoeningen, worden ook auto-immune schildklieraandoeningen in verband gebracht met anti-MSA antistoffen (38,53). Wanneer een onderscheid wordt gemaakt tussen NuMA en HsEg5, wordt NuMA volgens sommigen niet specifiek geassocieerd met een rheumatische aandoening (31, 53), maar wel met Sjögren syndroom volgens anderen (44). Wat betreft HsEg5 zijn er die een verband met SLE zien (31,45), wat niet steeds wordt bevestigd (44). Algemeen kan men stellen dat anti-MSA antistoffen niet specifiek met een bepaalde pathologie geassocieerd zijn, wat ook kan verwacht worden, gezien systematische studies voor de

correlatie tussen klinische tekenen en specifieke spoelfiguur doelwitten nog niet uitgevoerd zijn (38)

Conclusie: anti-spoelfiguur antistoffen zijn

- 1) zeldzaam
- 2) op te splitsen in 2 patronen (NuMA en HsEg5)
- 3) niet specifiek geassocieerd met een bepaalde pathologie

-Midbody (=MSA-2)



Aankleuring van het metafase chromatine van intacte cellen, "cleavage furrow" van telofase cellen en een dense aankleuring thv de plaats waar de 2 dochtercellen van elkaar gescheiden worden.

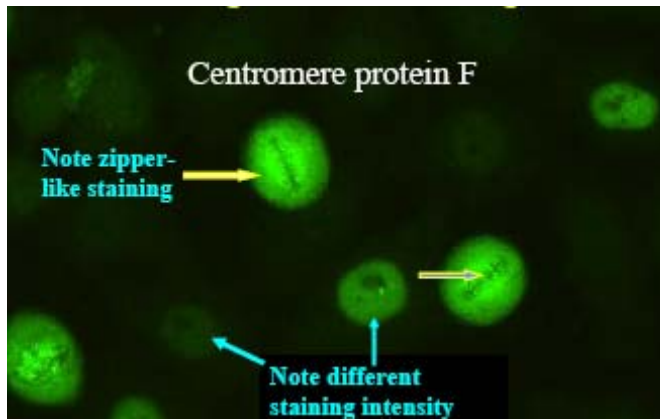
J Rheumatol 1987;14(2):291-4
Dept of Auto-immunology, Copenhagen, Denmark

Het midbody patroon wordt zeldzaam gedetecteerd, er is enkel cauïstiek in de literatuur terug te vinden (15,61,71). Anti-midbody auto-antistoffen komen niet voor bij gezonde individuen (71). Deze auto-antistoffen worden wel geassocieerd met EBV en nasopharyngeaal carcinoom (61). Hierbij dient wel opgemerkt dat voor deze laatste studie de sera slechts 1/10 verdund waren, geen HEp-2 cellijn en ook anti-humane IgM antistoffen (naast anti-humane IgG antistoffen) werden gebruikt. Ook bij een patiënt met HCC is het voorkomen van anti-midbodies beschreven (15). Binnen de auto-immune reumatische aandoeningen worden anti-midbody antistoffen vooral geassocieerd met SSc en RP, doch ook hier zeldzaam (1/50 SSc ind.) (71).

Conclusie: anti-midbody antistoffen zijn

- 1) zeer zeldzaam
- 2) vooral geassocieerd met SSc en RP

-CENP-F/p330^d (= MSA-3)



Lokalisatie in kinetochoor van centromeer in de vroege fasen van mitose en thv spindel midzone en midbody regio na metafase/anafase.

J Autoimmunity 1995;8:575-86

Dept of Autoimmunology, Copenhagen, Denmark

Ook het CENP-F patroon wordt slechts zeldzaam gerapporteerd (20, 33,39,47). Het wordt niet direct bij gezonde individuen teruggevonden (20). Dit patroon wordt ook zeldzaam teruggevonden bij auto-immune rheumatische aandoeningen, maar wordt vooral geassocieerd met maligniteiten (39,47). Alhoewel slechts bij +/-1% van de patiënten met een maligniteit dit patroon wordt teruggevonden, komt bij 50-60% van de patiënten met dit patroon een maligniteit voor (20,33). Binnen de groep met het CENP-F patroon wordt een significant hogere titer waargenomen bij de patiënten met een maligniteit in vergelijking met de patiënten zonder maligniteit (47). Er wordt gesuggereerd dat vooral borst- en longcarcinomen binnen de groep van de maligniteiten met dit patroon geassocieerd zijn (39). Doch, ook andere maligniteiten worden met dit patroon geassocieerd (hematologisch, tonsil, nasopharynx, trachea, maag, lever) (20, 47).

40 – 50% van de CENP-F patronen komen voor bij personen zonder direct evidentie voor maligniteit (HBV, resectie niertransplant, M. Crohn, HCV) zodat algemeen kan worden gesteld dat CENP-F patronen in verband kunnen worden gebracht met toegenomen/abnormale celproliferatie (47).

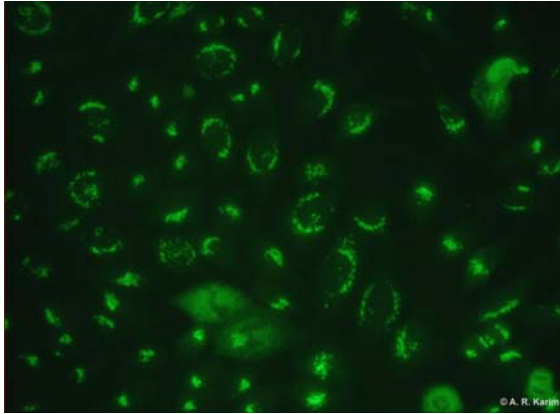
Conclusie: anti-centromeer proteïne F antistoffen zijn

- 1) zeer zeldzaam
- 2) geassocieerd met toegenomen/abnormale celproliferatie (oa. maligniteiten)

F. anti-Golgi antistoffen (AGA's)

Juxtannucleair sikkelvormig patroon overeenkomstig met Golgi zone bij IIF op HEp-2 cellen.

Het maanvormige en gespikkelde patroon partieel rond de kern van HEp-2 cellen suggereert de aanwezigheid van AGA's



AGA's komen niet direct voor bij gezonde individuen, tenminste als met HEp-2 cellen wordt getest als weefsel (29,72). Indien met IMR-33 wordt gewerkt, kan men wel AGA's aantonen bij gezonde individuen volgens sommigen, volgens anderen dan weer niet (29,41,67).

AGA's komen wel voor in het kader van infectieuze pathologie (CMV, EBV, HIV), alhoewel ook hierover niet direct consensus bestaat, bovendien wordt soms gewerkt met de IMR-33 cellijn en een serumverdunding van 1/10 wat de interpretatie bemoeilijkt (40,50,59,61).

AGA's zijn zeldzaam en worden gerapporteerd in ongeveer 1/500 à 1/1000 sera van patiënten met klinisch vermoeden voor bindweefselaandoeningen (10,35,29,72).

Aanvankelijk werd geopperd dat het voorkomen van AGA's in verband kon worden gebracht met auto-immune reumatische aandoeningen (SLE, SS, RA), hoewel AGA's evenzo voorkomen bij andere pathologieën (HCC, HBV, NHL, levercirrhose, ectopische zwangerschap, idiopathische cerebellaire ataxie,...) (16,19,27,46,65,72,76). De associatie van Golgi auto-antigenen en verschillende ziektes kan duiden op het feit dat sommige doelwitten van AGA's in verschillende ziekteprocessen verschijnen op celniveau, eerder dan een specifieke rol te vervullen in het kader van een specifieke aandoening. Vaak worden AGA's opgemerkt bij leveraandoeningen, wat kan duiden op het feit dat AGA's wel een rol kunnen spelen in de pathologische ontwikkeling van leverfunctiestoornissen (14,29,42,59,72).

Een mogelijke verklaring voor de diversiteit van pathologieën waarmee AGA's worden in verband gebracht, zijn eventueel reacties tov verschillende antigenen uit het Golgi-complex (met verschillend molecuulgewicht), momenteel zijn aanwijzingen dat er meer dan 20 verschillende antigenen zijn, doch om deze afzonderlijk op te sporen zijn doorgedreven methodes noodzakelijk (29). Men kan besluiten dat AGA's een zeldzaam fenomeen zijn die een heterogene groep vormen met herkenning van verschillende antigenen.

Of hoge titers AGA's een voorspellende waarde hebben wat betreft auto-immune aandoeningen, is contradictorisch in de literatuur (29,35, 57)(tabel 4).

Tabel 4: voorspellende waarde AGA's ?

Studie en jaar	Methode	Titer	# jaar	outcome
----------------	---------	-------	--------	---------

			FU	
Bizarro et al. 1999	IIF op HEp-2	1/5.120 1/1.280	5 jaar 6 jaar	SLE Vermoeden onderliggende auto- immune aandoening, dood tgv acute pneumonie en hartfalen
Hong et al. 1992	IIF op HEp-2	1/1.280 1/2.560	8 jaar	RA: pas detectie in het late stadium van de ziekte toen al multi-orgaan aantasting aanwezig was
Hong et al. 2004	IIF op HEp-2	1/1.280	5 jaar	Erythema nodosum en leversteatose: remissie zonder recurrentie

Conclusie: AGA's zijn:

- 2) weinig frequent
- 3) niet specifiek geassocieerd
- 4) hebben niet ontegensprekelijk een voorspellende waarde voor het optreden van auto-immune aandoeningen

4) Organizational impact

4.1 *Are ANA patterns incorporated in Clinical Practice Recommendations/Guidelines?*

ANA testing is nuttig bij alle auto-immune bindweefselaandoeningen niet (attachment 2). Bij SLE maakt ANA deel uit van de diagnostische criteria en bij drug-induced LE, auto-immune hepatitis en MCTD is een positieve ANA een integraal deel van de diagnose (6). Voor de ander pathologieën is een positieve ANA geen vereiste voor de diagnose. Nochtans wordt bij vermoeden van SSc met een negatieve ANA aangeraden om ook andere fibroserende ziektes te overwegen als diagnose (6).

Bij het rapporteren van de ANA dient ook steeds het patroon vermeld te worden; dit kan op zich al een indicatie van het (sub)type pathologie geven (1,3,6).

5) Cost impact: in and outside the laboratory

5.1 *Actual cost*

Momenteel bedraagt de kostprijs 7,76 € (jaargemiddelde 2005) in totaal.

Meer gedetailleerd (kwartaalberekening met als kostprijs 6,49 €) komt het hierop neer: reagentia: 2,14 €, primaire activiteit: 1,84€, investeringen: 0,44€, operationele support: 2,07 €.

5.2 *Reimbursement*

De terugbetaling voor de screening bedraagt momenteel 5,60€ (B200 aan 100%).

De terugbetaling voor de titrering bedraagt 8,40€ (B300 aan 100%).

6) Decision making

6.1 *Impact of ANA on the clinical decision making process and patient management*

A. Centromeer patroon

Voor het prognostisch aspect van de ACA's binnen SSc komt de ACR tot volgende vaststellingen:

ACA: sensitiviteit 44%, specificiteit 93% en +LR van 6.1 voor lcSSc dit als de diagnostische criteria van de ACR voor lcSSc worden gebruikt, als echter de criteria van Barnett worden gehanteerd, blijft de sensitiviteit ongeveer gelijk (47%), de specificiteit en +LR dalen: 81% en 2.5 respectievelijk.

De meeste patiënten die ACA+ zijn, hebben dus lcSSc zonder cardiale en renale aantasting en zeldzame ernstige interstitiële fibrose. Pulmonale hypertensie daarentegen komt vaak voor in deze groep en is hier een belangrijke doodsoorzaak. Patiënten met ACA kunnen gerustgesteld worden dat zij weinig waarschijnlijk dcSSc zullen ontwikkelen, moeten niet van dichtbij worden opgevolgd voor renale crisissen of interstitiële longfibrose, maar wel voor pulmonale hypertensie.

Als een SSc-patiënt ACA's heeft, is het niet nuttig om dit op te volgen, aangezien deze meestal aanwezig blijven (11).

B. Centriolen patroon

Centriolen patroon wordt hoofdzakelijk in verband gebracht met SSc en PM (cfr. supra).

C. Nuceolair patroon

Het nucleolair patroon kan een SSc bevestigen, maar geeft niet direct een indicatie over het type (lc/dcSSc), gezien meerdere antigenen verantwoordelijk zijn voor het nucleolair patroon en sommige van deze Ag eerder met de lc, andere Ag eerder met de dcSSc worden geassocieerd (cfr. supra).

Men kan dus stellen dat zelfs binnen SSc het nucleolair patroon een bevestiging van de aanwezigheid van de aandoening betekent, doch dat hieruit geen conclusies kunnen worden getrokken wat betreft de ernst van de aandoening, ook niet op vlak van de prognose.

D. PCNA

Wat betreft de associatie van anti-PCNA antistoffen bij patiënten met SLE qua ernst en prognose, bestaat enige contradictie in de literatuur (cfr. supra).

Wat betreft het verdwijnen/persisteren van deze auto-antistoffen onder therapie wordt gesteld dat dit gepaard gaat met een gunstige/ongunstige prognose respectievelijk vooral wat betreft de nierfunctie (22,75).

D. MSA-patroon.

-spoelfiguur polen: NuMA: associatie met CTD (SS) ?

-spoelfiguur draden: HsEg5: associatie met SLE

-midbody: associatie met SSc

-CENP-F: associatie met maligniteit (toegenomen/verstoorde celproliferatie)

E. Golgi-patroon

Het Golgi-patroon kan niet direct met een specifieke pathologie worden in verband gebracht.

To do/ACTIONS

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

ATTACHMENTS

Attachment 1

Diagnostisch belang van specifieke patronen opgemerkt bij IIF ANA (1)

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.

Attachment 2

Nut van het uitvoeren van IIF ANA in het kader van auto-immune reumatische aandoeningen (6).

Disease	Frequency of Positive ANA Result, %
Diseases for which an ANA test is very useful for diagnosis	
SLE	95–100
Systemic sclerosis (scleroderma)	60–80
Diseases for which an ANA test is somewhat useful for diagnosis	
Sjögren syndrome	40–70
Idiopathic inflammatory myositis (dermatomyositis or polymyositis)	30–80
Diseases for which an ANA test is useful for monitoring or prognosis	
Juvenile chronic oligoarticular arthritis with uveitis	20–50
Raynaud phenomenon	20–60
Conditions in which a positive ANA test result is an intrinsic part of the diagnostic criteria	
Drug-induced SLE	~100
Autoimmune hepatic disease	~100
MCTD	~100
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 persons†	
≥1:40	20–30
≥1:80	10–12
≥1:160	5
≥1:320	3

* IF indicates immunofluorescent; ANA, antinuclear antibody; SLE, systemic lupus erythematosus; and MCTD, mixed connective tissue disease.

† Values are titers. Prevalence of positive ANA test result varies with titer. Female sex and increasing age tend to be more commonly associated with positive ANA.