inflammatio Akademie
ONLINEFORTBILDUNG

Differentialdiagnostik von anti-nukleären Antikörpern (ANA) anhand von Kasuistiken

13.Mai 2015

Dr. rer. nat. Brit Kieselbach

Was heißt ANA?

- ANA = **A**nti-**N**ukleäre **A**ntikörper (AAk gegen Zellkerne)

  (altes Synonym: Anti-nukleärer Faktor = ANF)

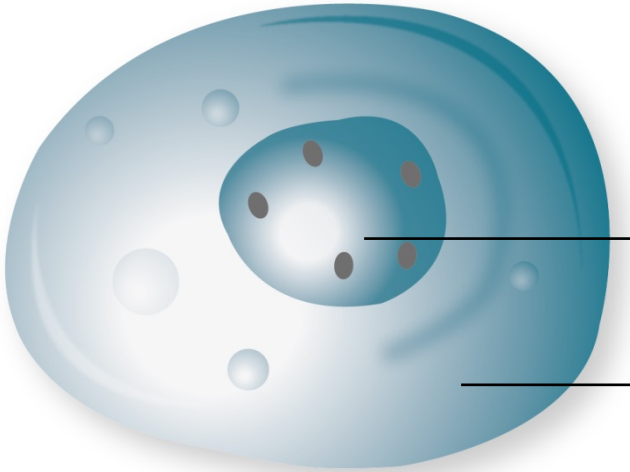
Was heißt ANA?

- ANA = **A**nti-**N**ukleäre **A**ntikörper (AAk gegen Zellkerne)

  ~~(altes Synonym: Anti-nukleärer Faktor = ANF)~~

Was heißt ANA?

- ANA = **A**nti-**N**ukleäre **A**ntikörper (AAk gegen Zellkerne)
- richten sich gegen jede Zelle (nicht organspezifisch)

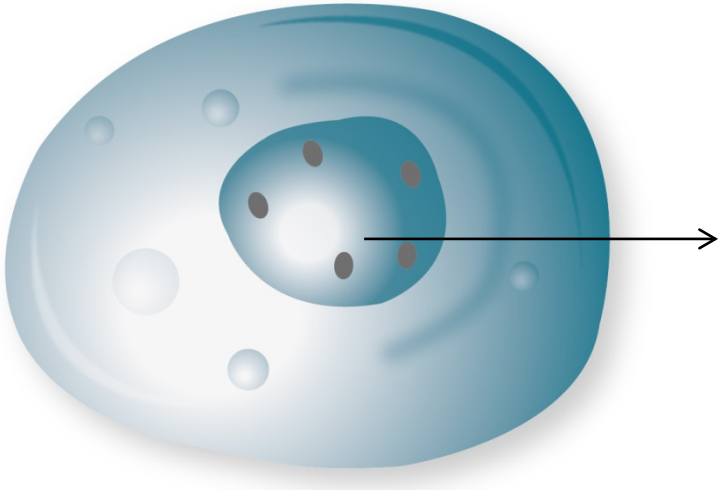


Zellkern (Nukleus)

Zytoplasma

Was heißt ANA?

- ANA = **A**nti-**N**ukleäre **A**ntikörper (AAk gegen Zellkerne)
- richten sich gegen jede Zelle (nicht organspezifisch)



Zellkern (Nukleus)

- DNA
- DNA-assoziierte Proteine
  (z.B. Zentromere, Histone)
- Kernkörperchen (Nucleolus)
- Enzyme
  (z.B. RNA-Polymerasen, DNA-Topoisomerasen)
- Kernmembran

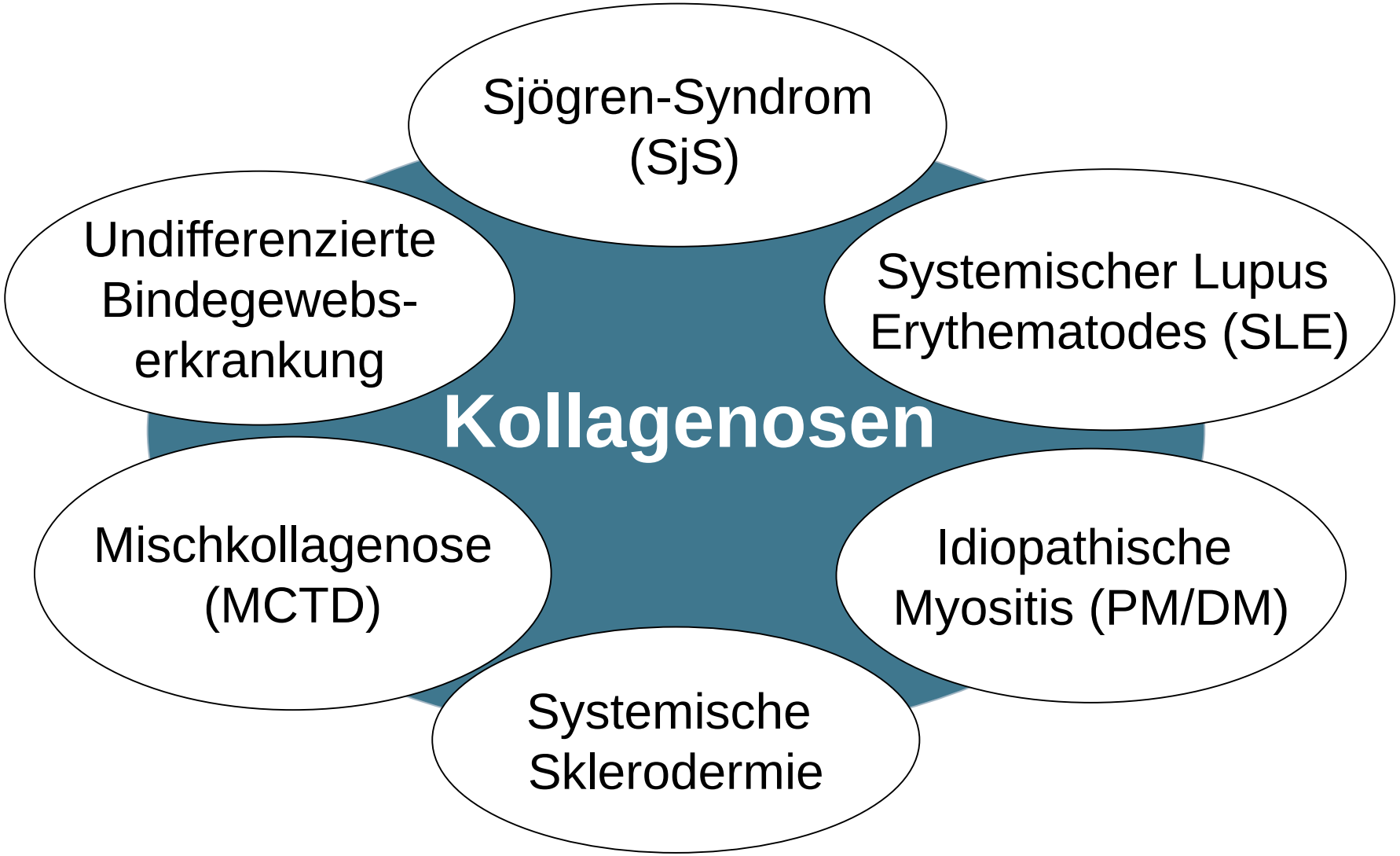
Klinische Relevanz der ANA

- Basisdiagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen
- Marker-Antikörper für Kollagenosen

Was sind Kollagenosen?

- systemische Bindegewebserkrankungen
- entzündlich-rheumatisch
- meistens schwere Allgemeinerkrankungen
- Schädigung von Gefäß- und Bindegewebe
- multipler Organ- und Gelenkbefall

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam

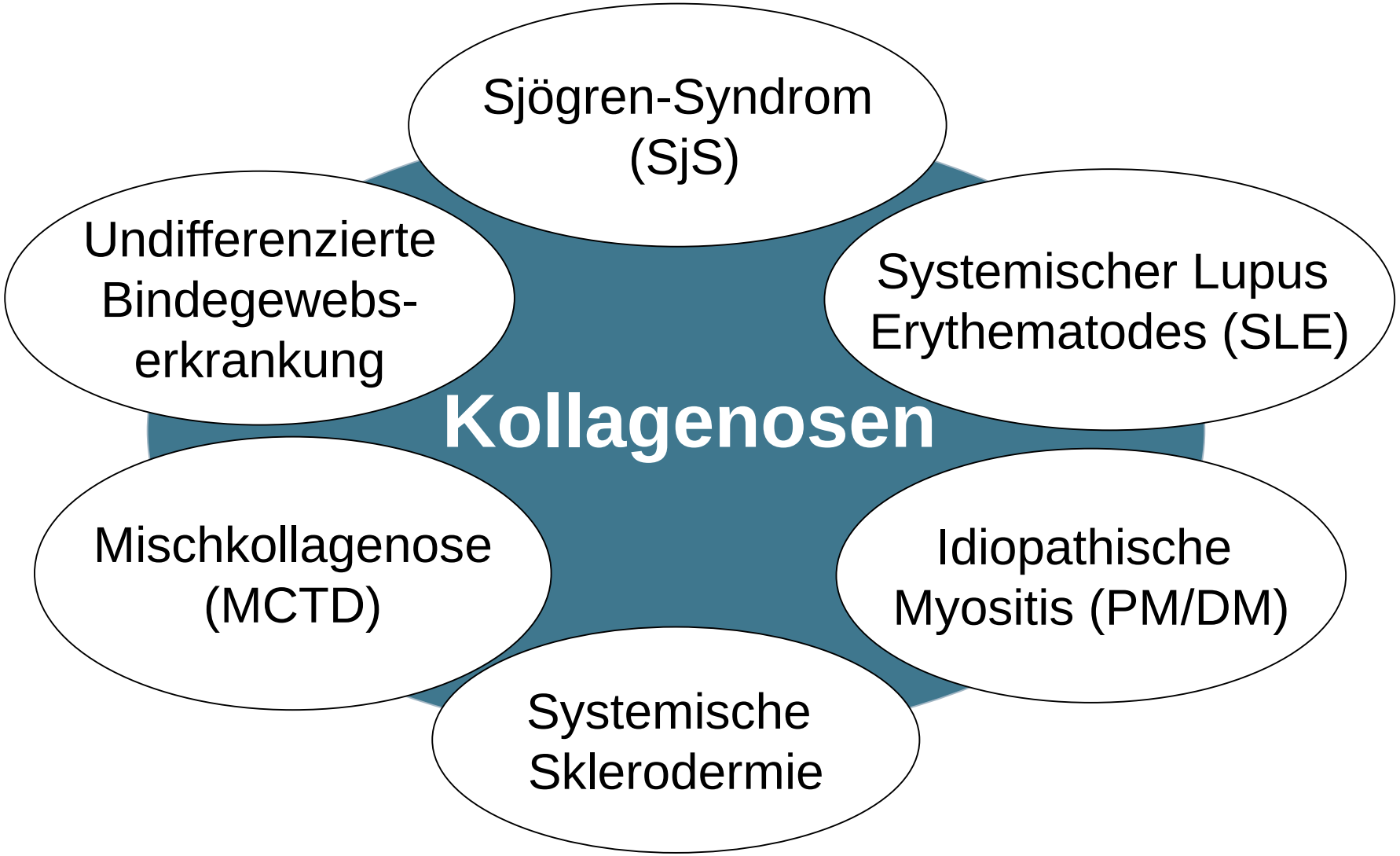


PM= Polymyositis
DM= Dermatomyositis
MCTD = mixed connective tissue diseases

Systemischer Lupus erythematodes (SLE)

- Symptome sehr variabel
- zahlreiche Organsysteme können befallen sein
  - → Gelenke
  - → Haut
  - → Niere
  - → Lunge
  - → Blutzellen
  - → ZNS
  - → Herz

Trüeb, Praxis 2007



PM= Polymyositis
DM= Dermatomyositis
MCTD = mixed connective tissue diseases

ANA-Diagnostik im IMD-Berlin

1. **Indirekte Immunfluoreszenz (IFT) → Screening**
2. **Enzymimmunoassay (ELISA)**
3. **Immunoblots/ Linassay**

} **Differenzierung, Bestätigung**

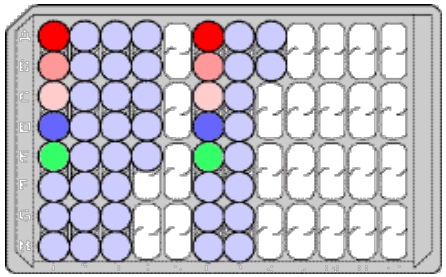
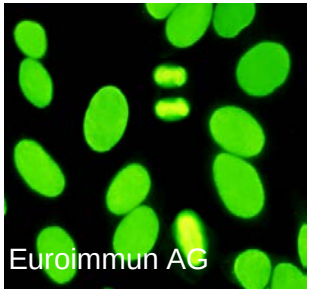
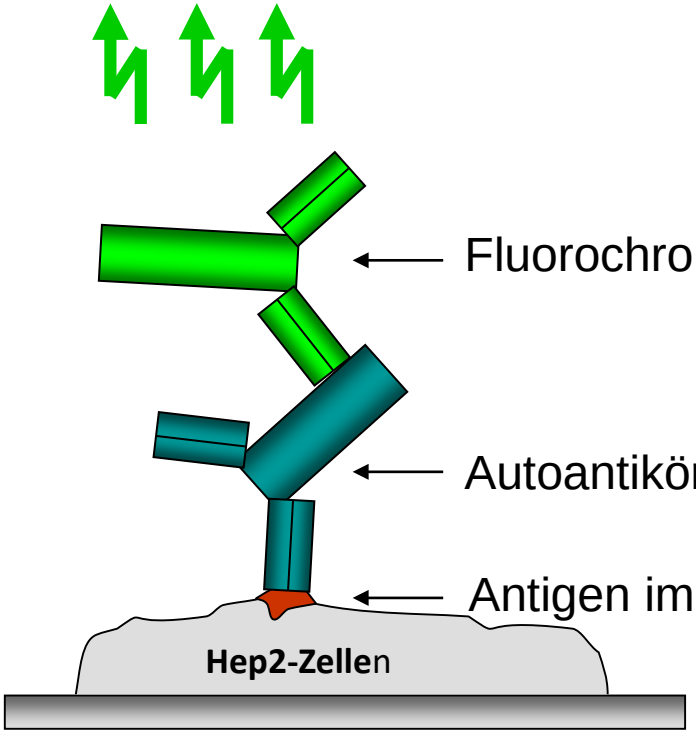


Abb.: Euroimmun AG

Indirekte Immunfluoreszenz - IFT



Antikörper gegen Zellkerne (ANA) in der IFT



Fluorochrom-markierter Antikörper

Autoantikörper des Patienten

Antigen im Zellkern

Objektträger

Indirekte Immunfluoreszenz - Goldstandard für ANA-Suchtest

Gerät

Fluoreszenzmikroskop

Untersuchungsmaterial

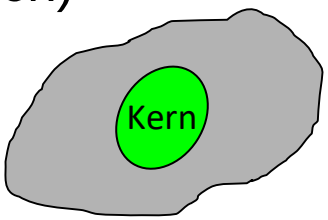
Serum

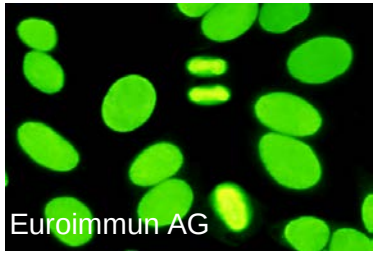
Substrat

Hep2-Zellen (Humane Epitheliomzellen Typ 2 eines Larynxkarzinoms)

Ergebnis

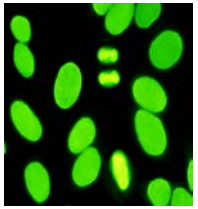
1. ANA-Titer (1:100 = Referenzbereich)
2. Fluoreszenzmuster





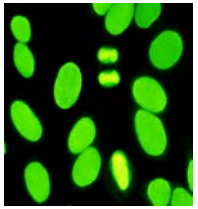
1. Der ANA-Titer

Der ANA-Titer hängt von der Stärke der Immunfluoreszenz ab.



Verd.-faktor	Anfangsverdünnung 1:100								
2	100	200	400	800	1600	3200	6400	12.800	25.600
4	100	400	1600	6400	25.600				

Der ANA-Titer hängt von der Stärke der Immunfluoreszenz ab.

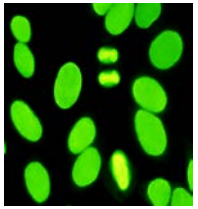


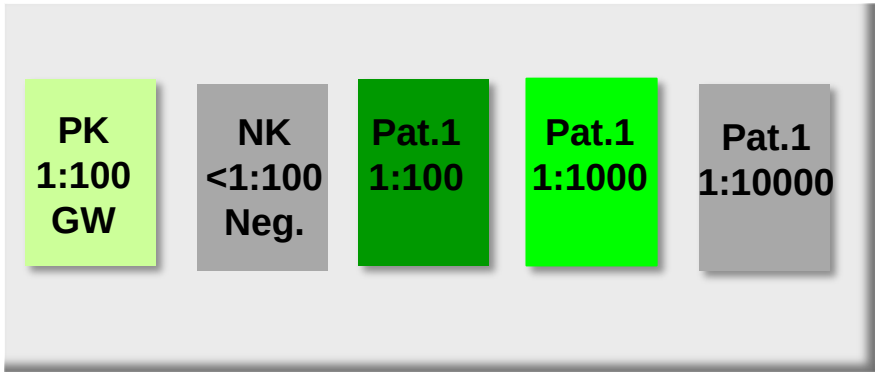
Verd.-faktor	Anfangsverdünnung 1:100								
2	100	200	400	800	1600	3200	6400	12.800	25.600
3,2	**100**	**320**	**1000**	**3200**	**10.000**	**32.000**	mit Schätzung		
4	100	400	1600	6400	25.600				

praktische Verdünnungsstufe = 1 : 10
theoretische Verdünnungsstufe = 1 : 3,2 (Quadratwurzel aus 10; durch Schätzung)

- ✓ ANA-Titer sind keine Absolutwerte, nur Richtwerte
- ✓ Vorteil - effiziente und zeitnahe ANA-Bestimmung

Der ANA-Titer hängt von der Stärke der Immunfluoreszenz ab.





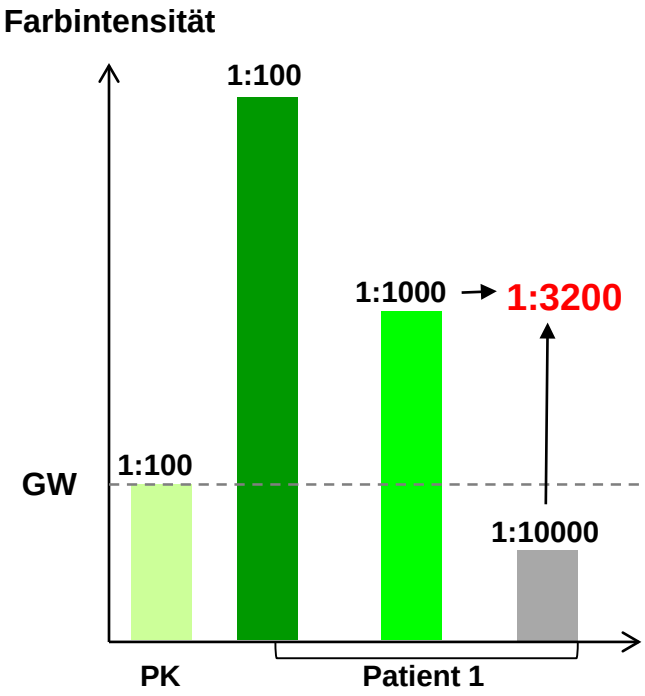


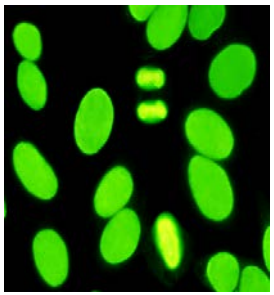
Abb.: modifiziert nach Euroimmun AG

2. Das ANA-Fluoreszenzmuster

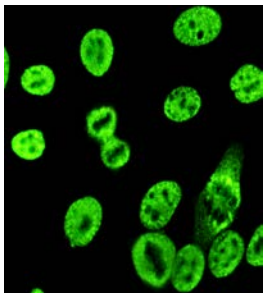
Charakteristische IFT-Fluoreszenzmuster

Zellkern

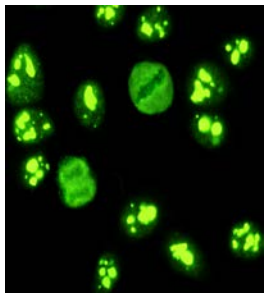
homogen



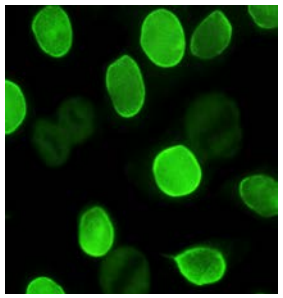
granulär



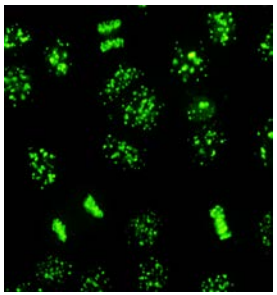
nucleolär



ringförmig

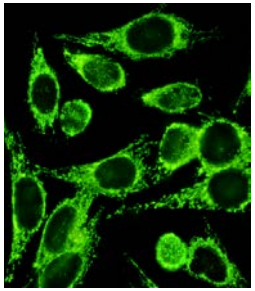


gepunktet

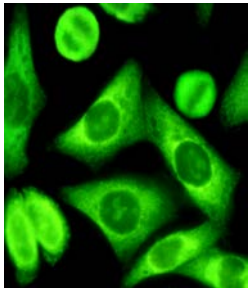


Zytoplasma

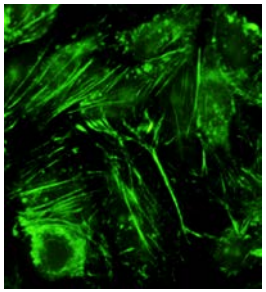
granulär



feingranulär



filamentös



Mitose

positiv

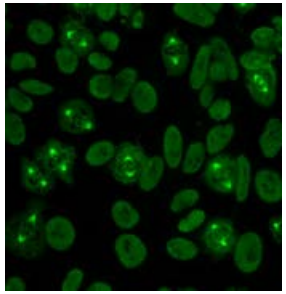
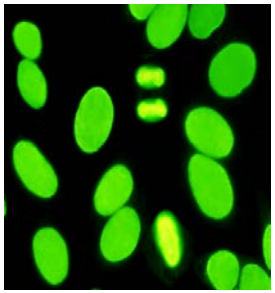
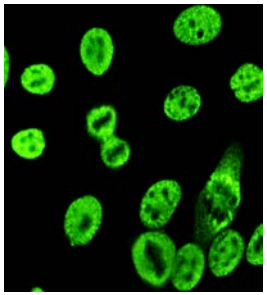
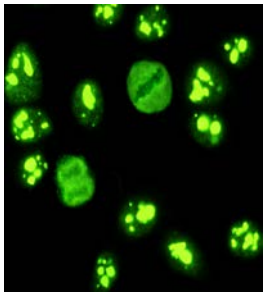
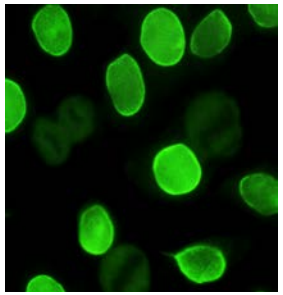
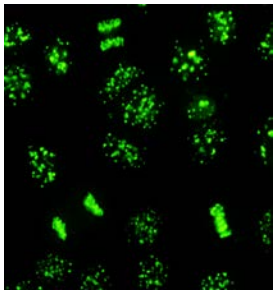


Abb.: modifiziert nach Euroimmun AG

Charakteristische IFT-Fluoreszenzmuster

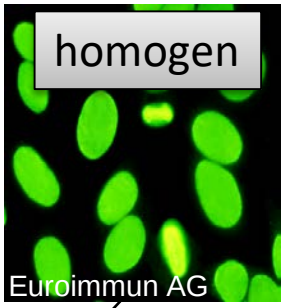
Zellkern

homogen	granulär	nucleolär	ringförmig	gepunktet
				

ANA-Spezifität ?

ANA-Differenzierung!

Die ANA-Differenzierung ist abhängig vom Fluoreszenzmuster!



ANA positiv

dsDNA-AAk
ggf. Crithidien-IFT

ENA-AAk
(Screening)

+

SLE
sehr wahr-scheinlich

-

- **Nukleosomen-AAk**
- **Histon-AAk**
- **ssDNA-AAk**

+

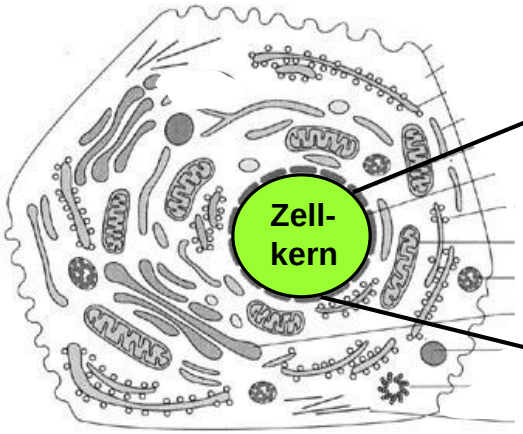
ENA-AAk
(Differenzierung)
SS-A, SS-B, RNP,...

-

Myositis-/ Sklerodermie-AAk-Profil

Was sind ENA-AAk?

- Ak gegen **E**xtrahierbare **N**ukleäre **A**ntigene
- wenig exakter Oberbegriff für ANA-Folgediagnostik
- enthält 6 verschiedene Zielantigene



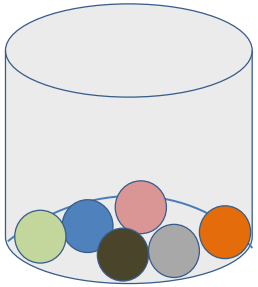
ENA:

SS-A (Ro)
SS-B (La)
Scl-70
U1-nRNP
Sm
(Jo-1)

Untersuchung der ENA-AAk erfolgt stufendiagnostisch.

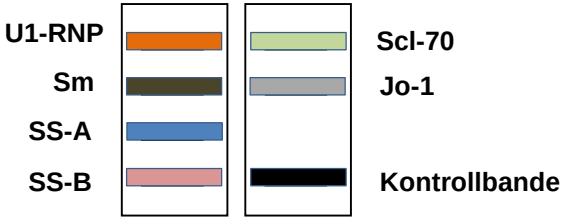
1. Screening-Test (ELISA)

- SS-A
- SS-B
- Scl-70
- U1-RNP
- Jo-1
- Sm



wenn positiv…

2. Differenzierung (Blot)



Beispiel:

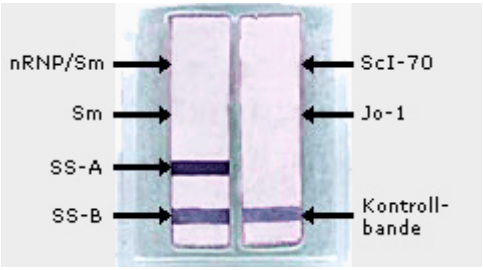


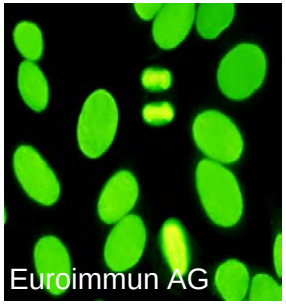
Abb.: Euroimmun AG

Fallbeispiel 1

Patient weiblich, 32 Jahre

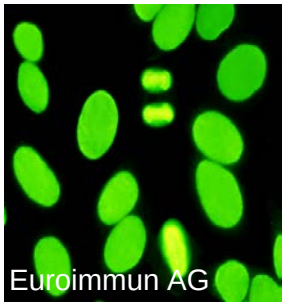
- Lichtempfindlichkeit
- diskoide Erytheme/ Arme
- „Fieber“ + Proteinurie - 17.LJ
- Arthralgien - 18.LJ
- Schmetterlings-Erythem - 27.LJ
- Leukopenie

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)	**1:1000**		< 1:100
Fluoreszenzmuster:			
homogen/granulär			



ENA-AAk Screening i.S. (EIA)	**positiv**		negativ
Der Test erfasst: RNP/Sm, Sm, SS-A(Ro), SS-B(La), Scl-70, Jo-1			
ENA-AAk Auftrennung (Blot)			
SS-A(Ro)-AAk i.S.	negativ		negativ
SS-B(La)-AAk i.S.	negativ		negativ
U1-nRNP-AAk i.S.	negativ		negativ
Sm-AAk i.S.	**positiv**		negativ
Scl-70-AAk i.S.	negativ		negativ
Jo-1-AAk i.S.	negativ		negativ

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)	**1:1000**		< 1:100
Fluoreszenzmuster:			
homogen/granulär			



ENA-AAk Screening i.S. (EIA)	**positiv**		negativ
Der Test erfasst: RNP/Sm, Sm, SS-A(Ro), SS-B(La), Scl-70, Jo-1			
ENA-AAk Auftrennung (Blot)			
SS-A(Ro)-AAk i.S.	negativ		negativ
SS-B(La)-AAk i.S.	negativ		negativ
U1-nRNP-AAk i.S.	negativ		negativ
Sm-AAk i.S.	**positiv**		negativ
Scl-70-AAk i.S.	negativ		negativ
Jo-1-AAk i.S.	negativ		negativ
dsDNA-AAk (Doppelstrang-DNA) i.S.	**465**	IE/ml	< 100
nDNA-Ak (Crithidie) i.S. (IFT)	**1:40**		< 1:10

Interpretation ANA

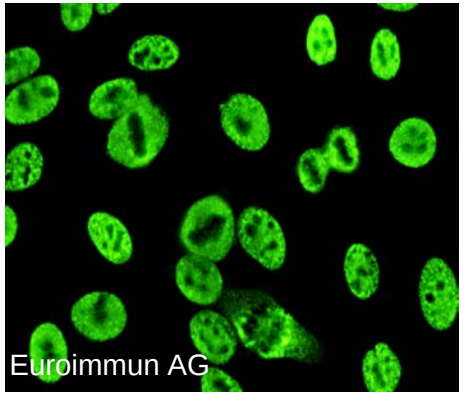
In der ANA-Differenzierung sind AAk gegen dsDNA und Sm nachweisbar:

1. dsDNA-AAk gelten als Markerantikörper für den systemischen Lupus erythematodes (SLE), v.a. bei Bestätigung durch den nDNA-Crithidien-IFT. Sie treten besonders bei aktivem SLE mit Nierenbeteiligung auf (95%). Für eine Kontrolle des Krankheitsverlaufs wird der dsDNA-ELISA empfohlen, da die Konzentration mit der Aktivität der Erkrankung korreliert.

2. Sm-AAk sind diagnostische Marker und ein Klassifikationskriterium des SLE. Sie weisen eine sehr hohe Spezifität für den SLE auf (fast 100%) und gelten als prognostischer Marker.

- dsDNA-AAk und Sm-AAk: diagnostische Marker des systemischen Lupus erythematodes (SLE)
- dsDNA-AAk korrelieren mit Krankheitsaktivität
- ANA ist ein labordiagnostischer Hinweis
- ANA + Klinik ist entscheidend für Diagnose

Sensitivitäten von ANA´s



ANA granulär

SS-A-AAk

- Primäres Sjögren-Syndrom (bis zu 96 %)
- Neonataler Lupus (95 – 100 %)
- Sekundäres Sjögren-Syndrom (in ca. 80 %)
- SLE, Polymyositis u.a.

SS-B-AAk

- Primäres Sjögren-Syndrom (40 – 94 %)
- Neonataler Lupus (75 %)
- Sekundäres Sjögren-Syndrom bei RA (5 %)
- SLE (9 – 35 %)

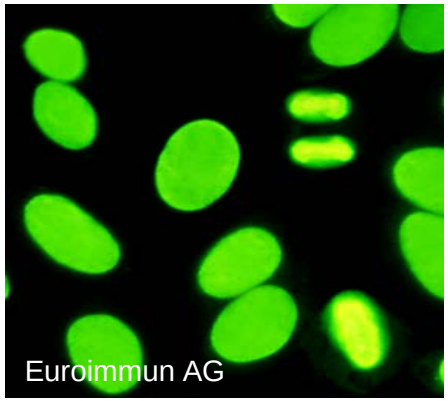
Sm-AAk

- SLE (10 – 30 %)

U1-RNP-AAk

- MCTD (100 %)
- SLE (25 – 40 %)
- Systemische Sklerose (2 – 12 %)
- Polymyositis (12 – 16 %)

Sensitivitäten von ANA´s



ANA homogen

dsDNA-AAk

- SLE (30 – 90 % aktivitätsabhängig)

Histon-AAk

- SLE (50 – 80 %)
- medikamenten-induzierter LE
  (bis 95 %, abhängig vom auslösenden Medikament)
- Systemische Sklerose (30 %)
- RA (< 5 %)

Nukleosomen-AAk

- SLE (ca. 60 %)

ssDNA-AAk

- SLE, andere Kollagenosen
- medikamenten-induzierter LE
- juvenile chronische Arthritis

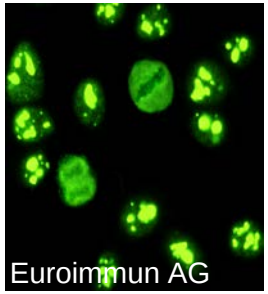
Fallbeispiel 2

Patient weiblich, 63 Jahre

- Raynaud-Syndrom

Quelle: Euroimmun

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)	1:32000		< 1:100
Fluoreszenzmuster:			
nukleolär			

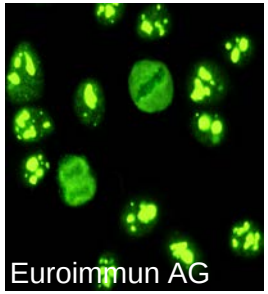


ENA-AAk Screening i.S. (EIA)	negativ	negativ
Der Test erfasst: RNP/Sm, Sm, SS-A(Ro), SS-B(La), Scl-70, Jo-1		
Myositis-AAk-Profil i.S.		
Mi-2-AAK	negativ	negativ
Ku-AAk	negativ	negativ
PM-Scl-AAk	negativ	negativ
Jo1-AAK	negativ	negativ
PL-7-AAK	negativ	negativ
PL-12-AAk	negativ	negativ
Ro-52-AAk	negativ	negativ

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)	1:32000		< 1:100

Fluoreszenzmuster:

nukleolär



Interpretation ANA

Auch ohne bekanntes Zielantigen gelten nukleoläre ANA als Marker-Ak der Sklerodermie (meist hochtitrig). Bei dem Zufallsbefund nukleolärer AAk bei Patienten ohne Raynaud- oder andere Sklerodermie-Symptomatik und ohne Myositis/ Myopathie sollte auch nach Tumoren gefahndet werden. Andererseits muss an eine mögliche Sklerodermie-Entwicklung gedacht werden.

Grundsätzlich ist eine Verlaufskontrolle nach ca. 6 Monaten angeraten, um einen Titerabfall/-anstieg zu kontrollieren.

- ACHTUNG: Auch ohne bekanntes Zielantigen kann ein positiver ANA ein wichtiger Hinweis auf das Vorliegen einer Kollagenose sein!

Fallbeispiel 3

Patient weiblich, 48 Jahre

- „Sommergrippe“
- gastrointestinale Beschwerden

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
CRP i.S.	87.2	mg/l	< 5.0
Antistreptolysin-O-Titer i.S.	24	IU/ml	< 200
Anti-Streptodornase B-Reaktion i.S.	53	E/ml	< 188
Rheumafaktoren (quant.) i.S.	16.9	IU/ml	< 14
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)	1:3200		< 1:100

Fluoreszenzmuster:

homogen/granulär

Interpretation ANA

Zur ANA-Differenzierung empfehlen wir: dsDNA- und ENA-AAk.
Verlaufskontrolle nach ca. 6 Monaten angeraten.

Coxsackie Virus-B4-Ak i.S.	1:80		< 1:10
Coxsackie Virus-B5-Ak i.S.	1:40		< 1:10
Echovirus 30-Ak i.S.°	1:320		< 1:10
Echovirus 6-Ak i.S.°	1:80		< 1:10

ANA-Differenzierung:

ENA-AAk Screening i.S. (EIA)	negativ		negativ
ssDNA-AAk (Einzelstrang-DNA) i.S.	6.6	U/ml	< 20.0
dsDNA-AAk (Doppelstrang-DNA) i.S.	19.0	IE/ml	< 100

Der Test erfasst:
RNP/Sm, Sm, SS-A(Ro), SS-B(La), Scl-70, Jo-1
Kein Hinweis auf Autoantikörper gegen nukleäre Antigene.

nach 1 Jahr:

CRP i.S.	4.8	mg/l	< 5.0
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)	**1:100**		< 1:100

Fluoreszenzmuster:
homogen/granulär

nach weiteren 6 Monaten:

ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)	< 1:100	< 1:100

Interpretation ANA
Im Vergleich zum VB 12/10 sind derzeit keine ANA nachweisbar.
Bei Verschwinden des ANA kann es sich z.B. auch um eine polyklonale B-Zell-Stimulation im Rahmen eines Infektes gehandelt haben.
Wir empfehlen eine Verlaufskontrolle nach ca. 6 Monaten.

- ANA können unspezifisch passager bei Infekten auftreten
- halbjährliche Verlaufskontrollen angeraten

Fallbeispiel 4

Patient weiblich, 35 Jahre

- Mundtrockenheit
- verminderter Speichel-/Tränenfluss
- Anforderung:

  „ANA, SS-A-AAk, SS-B-AAk“

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Blutsenkungsgeschwindigkeit (1.Std.)	2	mm	< 20
CRP i.S.	<1.0	mg/l	< 5.0
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)	< 1:100		< 1:100
SS-A(Ro)-AAk i.S.	**positiv**		negativ
SS-B(La)-AAk i.S.	negativ		negativ

Interpretation ANA

Trotz negativer ANA in der Immunfluoreszenz (IFT) sind positive AAk gegen SS-A nachweisbar.
Es ist bekannt, dass SS-A-AAk nicht immer in der IFT erfaßt werden (methodisch bedingt). Daher sind positive SS-A-AAk bei negativem ANA-Suchtest nicht ungewöhnlich.

AAk gegen SS-A (Ro) sind diagnostische Marker des Sjögren-Syndroms (ca. 80% der Fälle) und des subakut kutanen LE (60-100%). Sie können aber auch mit anderen Krankheitsbildern assoziiert sein: SLE (25-60%), RA (ca. 7%) oder Sklerodermie (ca. 9%).

Wir empfehlen eine Kontrolle der ANA und SS-A-AAk nach ca. 8 Wochen.

Konsequenz – automatische Bestimmung von SS-A-AAk bei negativen ANA

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)	< 1:100		< 1:100
SS-A (Ro)-AAk i.S. (ELISA)	**positiv**		negativ

Negative ANA schließen das Vorliegen von SS-A-Autoantikörpern nicht sicher aus!

Fallbeispiel 6

Patient männlich, 56 Jahre

- Gelenkschwellungen
- allgemeines Krankheitsgefühl
- Gewichtsabnahme, Abgeschlagenheit
- Subfebrile Körpertemperatur

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Rheumafaktor Klasse IgM i.S.	>500.0	IU/ml	< 20.0
Rheumafaktor Klasse IgA i.S.	>500.0	U/ml	< 20.0
CCP-AAk (Cycl.Citrull.Peptid) i.S.	9.00	Ratio	< 1.00
MCV-AAk i.S. (ELISA)	>1000.0	U/ml	< 20
ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT)	1:100		< 1:100
Fluoreszenzmuster:			
granulär			
ENA-AAk Screening i.S. (EIA)	negativ		negativ
Der Test erfasst: RNP/Sm, Sm, SS-A(Ro), SS-B(La), Scl-70, Jo-1			

Interpretation ANA

Autoantikörper gegen Zellkern-Antigene grenzwertig. Grenzwertige ANA sind häufig im Rahmen einer RA zu finden. Wir empfehlen eine Kontrolle nach ca. 6 Wochen.

Geringgradige ANA sind häufig bei Rheumatoider Arthritis (RA) nachweisbar.

Fallbeispiel 7

Patient weiblich, 28 Jahre

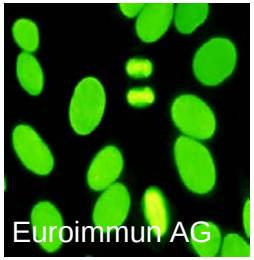
- Routineuntersuchung
- Unspezifische Symptome:
  Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Kopfschmerzen
- wechselnde Gelenkbeschwerden

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Glucose (nüchtern)	117	mg/dl	60 - 99
Bilirubin (gesamt) i.S.	20.8	mg/dl	< 1.2
ASAT (GOT) i.S.	393	U/l	10 - 35
ALAT (GPT) i.S	205	U/l	10 - 35
GGT i.S.	80	U/l	< 39
Alkalische Phosphatase i.S.	139	U/l	< 104
IgG i.S.	4213	mg/dl	700 - 1600
CRP i.S.	11.1	mg/l	< 5.0

ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT) 1:1000 < 1:100

Fluoreszenzmuster:

homogen/granulär



ENA-AAk Screening i.S. (EIA)	negativ		negativ

Der Test erfasst:
RNP/Sm, Sm, SS-A(Ro), SS-B(La), Scl-70, Jo-1

Kein Hinweis auf Autoantikörper gegen nukleäre Antigene.

ssDNA-AAk (Einzelstrang-DNA) i.S.	0.9	U/ml	< 20.0
dsDNA-AAk (Doppelstrang-DNA) i.S.	<10.0	IE/ml	< 100

Empfehlung:

1. Abklärung viraler Hepatitiden Virale Hepatitiden wurden ausgeschlossen
2. Bestimmung der Autoantikörper zur Abklärung autoimmuner Lebererkrankungen Leber-Autoantikörper positiv

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
ASMA (glatte Muskulatur-AAk) i.S.	1:200		< 1:50
Aktin-AAk i.S.	1:100		< 1:100

Grenzwertige Aktin-AAk nachweisbar.
Aktin-Autoantikörper gelten als weitgehend spezifisch für die autoimmune Hepatitis (AIH) Typ I. Sie sind gelegentlich auch bei anderen Erkrankungen, wie z.B. bei der primär-biliären Leberzirrhose (PBC), Kollagenosen oder Zöliakie zu finden.
Für eine AIH wären u.a. ein Anstieg der Transaminasen (wechselnder Verlauf) und der Gammaglobuline (bes. IgG) charakteristisch. Für die Diagnosesicherung wird eine Leberhistologie empfohlen.

- ANA weisen bei chronischen Lebererkrankungen auf eine Autoimmunhepatitis (AIH) oder primär-biliäre Zirrhose (PBC) hin
- ANA sind nicht spezifisch für AIH oder PBC

Fallbeispiel 8

Patient weiblich, 56 Jahre

- Osteoporose
- seit halben Jahr Pruritus
- zunehmend Müdigkeit und Mundtrockenheit
- mäßige Gelenkbeschwerden

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
ASAT (GOT) i.S.	**40**	U/l	10 - 35
ALAT (GPT) i.S	**44**	U/l	10 - 35
GGT i.S.	**228**	U/l	< 39
Alkalische Phosphatase i.S.	**117**	U/l	< 104
Cholesterin i.S.	**243**	mg/dl	< 200

- Leber nicht vergrößert tastbar
- keine Gelbfärbung der Augen
- Ausschluss von Noxen

Empfehlung:

1. Abklärung viraler Hepatitiden
2. Bestimmung der Autoantikörper zur Abklärung autoimmuner Lebererkrankungen

Virale Hepatitiden wurden ausgeschlossen.

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Hepatitis Diagnostik			
Anti-HAV IgG i.S.	<5.0	mIU/ml	< 14
Anti-HAV-IgM i.S.	negativ		negativ
Serologisch kein Anhalt für Hepatitis-A Infektion, keine Immunität gegen Hepatitis A.			
Anti-HBc (IgG/IgM) i.S.	negativ		negativ
Interpretation Hepatitis B			
Hepatitis B: serologisch keine abgelaufene Hepatitis B nachweisbar			
Hepatitis C-Virus-Ak i.S.	negativ		negativ
Hepatitis C-Antikörper lassen sich zumeist erst 4 - 6 Wochen post infectionem nachweisen. Bei Verdacht auf eine frische Hepatitis C empfehlen wir:			
a) Kontrolluntersuchung der Hepatitis C-Antikörper in ca. 3 Wochen (Serummonovette)			
b) Nachweis von HCV-RNA zur Erfassung eines sehr frühen Infektionsstadiums (separate EDTA-Monovette!)			

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
ANA (Antinukleäre Ak) i.S. (IFT)	1:32000		< 1:100
Fluoreszenzmuster:			
multiple nuclear dots (Sp100)			
Interpretation antinukleäre AAk			
Autoantikörper gegen multiple nuclear dots sind charakteristisch für die primär-biliäre Leberzirrhose (PBC; ca.30 %), werden aber auch bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises beobachtet (ca.3 %). Im Zusammenhang mit den positiven AMA ist eher eine PBC verdächtig.			
AMA (Anti-Mitochondriale Ak)i.S.(IIF	1:1600		< 1:50
AAK gegen Mitochondrien können bei verschiedenen Erkrankungen nachgewiesen werden. Besonders zur Diagnose der primär-biliären Leberzirrhose (PBC) ist die Bestimmung der M2-AMA von Bedeutung.			

Folgeuntersuchung:

M2-AMA i.S.	(ELISA)	>200.0	IU/ml	< 10.0

ANA gegen multiple nuclear dots und positive M2-AMA gelten als diagnostischer Hinweis auf eine primär-biliäre Leberzirrhose (PBC).

ANA ist sensitiv, aber nicht spezifisch

- ANA sind diagnostische Marker von Kollagenosen (Entwicklung einer Kollagenose möglich)

<u>auch nachweisbar bei:</u>

- anderen Autoimmunerkrankungen (z.B. Autoimmunhepatitis)
- anderen Krankheitsbildern, z.B. Infektions-erkrankungen und Tumoren
- Gesunden, v.a. Ältere (meist niedrigtitrig)

ANA sind diagnostisch relevant, wenn sie...

- in **hohen Titern** vorliegen
- eine **definierte Spezifität** besitzen
- hochavide sind (z.B. dsDNA-Ak)
- der Immunglobulinklasse **IgG** angehören

Grundsätzliches zur ANA-Bewertung

ANA negativ

- fast alle ANA sind ausgeschlossen – außer SS-A-AAk

  → für SS-A-AAk erfolgt automatische Folgeuntersuchung

ANA positiv

- Folgeuntersuchungen für die ANA-Differenzierung abhängig vom Fluoreszenzmuster
- ANA-Differenzierung erfolgt bei entsprechender Laboranforderung

Wann sollten ANA untersucht werden?

- Screening bei Verdacht auf entzündliche rheumatische Erkrankung
- Verdacht auf Arzneimittel-induzierten Lupus
- Verdacht auf autoimmune Lebererkrankung

Bei Veranlassung einer ANA-Bestimmung wird empfohlen:

- **ANA**
- **ggf. ANA-Differenzierung**