

## Niedrige Titerhöhe der antinukleären Antikörper

# Wie sind die antinukleären Antikörper (ANA) zu interpretieren?

Alexia Christin<sup>a</sup>, dipl. Ärztin; PD Dr. med. Vincent Aubert<sup>b</sup>; PD Dr. med. Denis Comte<sup>b</sup>;  
Oriane Aebischer<sup>a</sup>, dipl. Ärztin

Centre hospitalier universitaire vaudois, CHUV, Lausanne: <sup>a</sup> Service de médecine interne, <sup>b</sup> Service d'immunologie et d'allergologie



## Fallbeschreibung

Ein 75-jähriger Mann kommt aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands, B-Symptomen und spontaner Mundschleimhautblutungen in die Notaufnahme. Bei der Erstuntersuchung wird eine chronische myelomonozytäre Leukämie festgestellt, die sich zu einer akuten myeloischen Leukämie mit Tumorlyse-Syndrom entwickelt, weshalb eine Hydroxycarbamid-Therapie (Litalir<sup>®</sup>) indiziert ist. Nach zwei Hydroxycarbamid-Dosen wird die Behandlung aufgrund einer akuten Niereninsuffizienz des AKIN-Stadiums 2 unterbrochen. Bei der Urinanalyse werden eine Proteinurie und eine glomeruläre Mikrohämaturie festgestellt. Es besteht der Verdacht einer akuten Glomerulonephritis infolge der Neoplasie. Nachfolgend die Resultate der anschliessend durchgeführten immunologischen Untersuchung:

- antinukleäre Antikörper (ANA) 1:80 nukleolär
- antizytoplasmatische Antikörper der neutrophilen Granulozyten (ANCA) negativ
- glomeruläre Basalmembran-Antikörper (Anti-GBM) negativ

**Frage: Wie interpretieren Sie diese Resultate und was veranlassen Sie infolgedessen?**

- a) Signifikant: schnellstmögliche Veranlassung einer Nierenpunktion/-biopsie.
- b) Nicht signifikant: Veranlassung einer Kreatininüberwachung und eines Kontrollurinsediments.
- c) Signifikant, jedoch unvollständig: Veranlassung einer zusätzlichen immunologischen Untersuchung.
- d) Signifikant, jedoch nicht zuverlässig: Bestätigung des ANA-Testresultats durch einen ELISA-Test.

## Antwort

Die richtige Antwort ist b.

## Diskussion

### Einleitung

Die antinukleären Antikörper (ANA), auch antinukleäre Faktoren (ANF) genannt, werden bei einer immunologischen Untersuchung häufig zusammen mit den

antizytoplasmatischen Antikörpern der neutrophilen Granulozyten (ANCA) bestimmt. Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass positive ANCA hauptsächlich mit Vaskulitiden assoziiert sind, während positive ANA hauptsächlich mit Kollagenosen einhergehen. In diesem Beitrag behandeln wir die Methoden zur Bestimmung der ANA sowie ihre Sensitivität und Spezifität. Die Indikationen für die ANA-Bestimmung, auf die wir in diesem Beitrag nicht näher eingehen möchten, finden Sie im Artikel von Agmon-Levin et al. In diesem sind ferner die von einer Gruppe internationaler Fachleute zu diesem Thema ausgearbeiteten Empfehlungen aufgeführt [1].

### Eigenschaften des Tests

Für die Suche nach ANA werden zwei Methoden angewendet: die indirekte Immunfluoreszenz (IFI) und die immunenzymatische Reaktion (ELISA). Die IFI hat eine höhere Sensitivität und der ELISA-Test eine höhere Spezifität, weshalb erstere bevorzugt zu Screeningzwecken und letzterer zur Bestätigung der Diagnose eingesetzt wird [2].

Beim ELISA-Test wird das Patientenserum auf einen Träger mit den Antigenen gegeben, gegen welche die gesuchten Antikörper gerichtet sind. Anschliessend wird ein markierter und gegen humane Antikörper gerichteter Antikörper hinzugegeben, der mittels Enzymreaktion sichtbar gemacht wird.

Bei der IFI wird das Patientenserum in zunehmenden Verdünnungsstufen mit HEp-2-Zellen («human epithelial cell line type 2») inkubiert. Anschliessend werden die an die Zellen gebundenen Antikörper mittels eines konjugierten, fluorochrommarkierten humanen IgG-Antikörpers sichtbar gemacht. Auf diese Weise lassen sich die Antikörper des Patienten nachweisen, welche an die in der Zelle vorhandenen Antigene gebunden sind. Das Fluoreszenzmuster richtet sich nach der Lokalisation des Antigens, an das der Antikörper bindet und dient somit als Indikator für den zugrundeliegenden Kollagenosetyp. Es wird als nukleolär, nukleoplasmatisch (homogen, gesprenkelt, zentromer) oder zytoplasmatisch bezeichnet (nicht zu verwechseln mit den



Alexia Christin

**Tabelle 1:** Hauptbeispiele für Antikörper und Kollagenosen entsprechend dem Fluoreszenzmuster.

Fluoreszenzmuster	Beispiel für Antikörpertyp (AK) und assoziierte Kollagenose	
<b>Nukleoplasmatisch</b>		
<b>Homogen</b>	AK gegen dsDNA	Disseminierter Lupus erythematodes
<b>Gesprenkelt</b>	AK gegen SSA, SSB AK gegen Scl-70	Sjögren-Syndrom Sklerodermie
<b>Zentromer</b>	AK gegen Zentromere	CREST-Syndrom
<b>Zytoplasmatisch</b>		
<b>Gesprenkelt</b>	AK gegen Jo-1	Polymyositis, Dermatomyositis
<b>Filamentös</b>	AK gegen Mitochondrien, Aktin	Primär biliäre Zirrhose, Autoimmunhepatitis
<b>Nukleolär</b>	AK gegen Ribonukleoproteine	Sklerodermie

antizytoplasmatischen Antikörpern der neutrophilen Granulozyten, besser unter der Abkürzung ANCA bekannt, die mittels IFI an Neutrophilen und nicht an HEP-2-Zellen nachgewiesen werden). In der Tabelle (Tab. 1) sind die Hauptbeispiele für Antikörper und Kollagenosen entsprechend dem Fluoreszenzmuster aufgeführt.

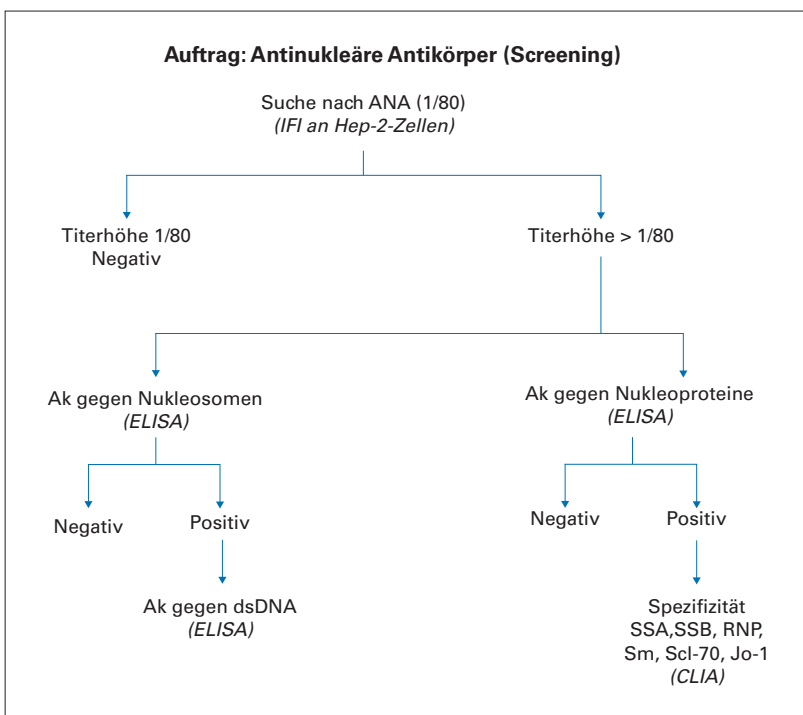
Es ist anzumerken, dass ein internationaler Expertenkonsens vor kurzem eine standardisierte Nomenklatur eingeführt hat, um die morphologische Beschreibung der ANA bei der IFI zu vereinheitlichen [3]. Diese ist auf folgender Website zu finden: <https://www.anapatterns.org/index.php>.

### Vorteile des Tests

Der ANA-Titer entspricht der Serumverdünnung, ab der ein negatives Resultat (Verschwinden der Fluoreszenz) erzielt wird. Er wird in «1: Anzahl der Verdünnungsstufen» angegeben. Eine starke Fluoreszenz entspricht einer starken Avidität des Antikörpers zum entsprechenden Antigen und/oder einer hohen Antikörpermenge. Je stärker die Fluoreszenz, desto mehr Verdünnungsstufen sind erforderlich, damit diese verschwindet und desto höher ist der ANA-Titer (z. B. 1:320, 1:640 usw.). Ein hoher ANA-Titer hat einen besseren positiven Vorhersagewert in Bezug auf Kollagenosen. Ab einem Titer von über 1:1280 liegt quasi systematisch eine Autoimmunerkrankung vor [2].

Bei 25–30% der gesunden Erwachsenen sind ANA in niedriger Titerhöhe ( $\leq 1:80$ ) ohne klinische Manifestation nachweisbar [4]. Bei Frauen und mit steigendem Alter kommt dies häufiger vor [5]. Ab wann die ANA-Titerhöhe signifikant ist, bleibt umstritten. Daher wurde im Jahr 2014 von einer Expertengruppe vorgeschlagen, den Grenzwert nach der Analyse einer bestimmten Serumprobenzahl gesunder Patienten laborintern selbst festzulegen [1]. Im Labor des CHUV wird zum Beispiel ab einem ANA-Titer von  $>1:80$  ein ELISA-Test mit Bestimmung der Antikörper gegen Nukleosomen und Nukleoproteine zur Bestätigung durchgeführt (Abb. 1) [2]. Die Bestimmung der Antikörper gegen Nukleoproteine umfasst einen ELISA-Screeningtest, bei dem gleichzeitig Sm-, RNP-, SSA-, SSB-, Scl-70 und Jo-1-Antikörper mit hervorragender Sensitivität und Spezifität (97,7% bzw. 100%) erfasst werden. Bei einem positiven Resultat kann mit einem Bestätigungstest mit geringerer Sensitivität (je nach Nukleoprotein 1 – 70%), jedoch sehr guter Spezifität (95–100%), nachgewiesen werden, gegen welches Nukleoprotein (Sm, RNP, SSA, SSB, Scl-70 oder Jo-1) der Antikörper gerichtet ist. So wird die Kollagenose, an welcher der Patient leidet, diagnostisch eingegrenzt.

Das Fehlen eines eindeutigen allgemeinen Grenzwerts des ANA-Titers erklärt die unterschiedliche Sensitivität und Spezifität in Studien. Die Sensitivität variiert ferner entsprechend dem Kollagenosetyp. Die Spezifität der ANA ist hingegen gering. Denn letztere sind nicht nur bei Kollagenosen, sondern ebenfalls in verschiedenen Situationen nachweisbar, durch welche die Tests falsch positiv ausfallen. So sind etwa bestimmte Medikamente dafür bekannt, bei der IFI ein falsch positives, klinisch nicht signifikantes ANA-Resultat hervorzurufen. Auch bestimmte Erkrankungen, wie beispielsweise eine aktive, insbesondere virale Infektion, eine Lungenentzündung mit *Mycoplasma pneumoniae* oder eine aktive onkologische, insbesondere lymphoproliferative Erkrankung, wie in unserem



**Abbildung 1:** Ab einem ANA-Titer von  $> 1:80$  wird zur Bestätigung ein ELISA-Test mit Bestimmung der Antikörper gegen Nukleosomen und Nukleoproteine durchgeführt. IFI: Indirekte Immunfluoreszenz, CLIA: Chemiluminescence Immunoassay.

Korrespondenz:  
Alexia Christin, dipl. Ärztin  
Centre hospitalier universitaire  
Vaudois, CHUV  
Rue du Bugnon 46  
CH-1005 Lausanne  
alexia.christin[at]chuv.ch

**Tabelle 2:** Sensitivität und Spezifität der ANA in Bezug auf die häufigsten Kollagenosen.

Kollagenose	Sensitivität	Spezifität
Disseminierter Lupus erythematodes	93%	57%
Systemische Sklerodermie	85%	54%
Mischkollagenose	Nahezu 100%	75–80%

klinischen Fallbeispiel, können ein positives Resultat zur Folge haben [1]. Da der positive Vorhersagewert bei fehlender verdächtiger klinischer Symptomatik sehr gering ist, wird davon abgeraten, eine ANA-Bestimmung ohne Anhaltspunkte für eine Kollagenose durchzuführen.

In Tabelle 2 (Tab. 2) ist die Sensitivität und Spezifität der ANA in Bezug auf die häufigsten Kollagenosen aufgeführt [5, 6]:

Laut Analysenliste des BAG kostet die IFI 37 CHF und der ELISA-Test 87 CHF.

#### Nutzen des Tests für unseren Patienten

Bei diesem Patienten bestand das Ziel der immunologischen Untersuchung darin, angesichts einer Niereninsuffizienz und einer glomerulären Erythrozyturie eine rasch progrediente Glomerulonephritis auszuschliessen. Zu den immunbedingten Ursachen für rasch progrediente Glomerulonephritiden zählen Pauci-Immun-Glomerulonephritiden (wie bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden), Anti-GBM vermittelte (gegen die glomeruläre Basalmembran gerichtete Antikörper) und Immunkomplex-vermittelte Glomerulonephritiden (Lupus-Nephritiden, IgA-Nephropathien, Kryoglo-

bulinämien usw.). Bei diesem Patienten sind die ANCA und die Anti-GBM negativ. Überdies verbesserte sich seine Nierenfunktion schrittweise und die glomerulären Erythrozyten waren im Urinsediment nicht mehr nachweisbar. Die abschliessend bestätigte Ätiologie der Niereninsuffizienz war, angesichts einer initialen Hypovolämie mit parenchymatöser Komponente infolge einer jodhaltigen Kontrastmittelinjektion, funktioneller Natur.

Da klinische Anzeichen für eine Kollagenose fehlen und eine aktive lymphoproliferative Erkrankung besteht, die dafür bekannt ist, bei der Suche nach ANA mittels IFI potentiell falsch positive Resultate hervorzurufen, ist ein ANA-Titer von 1:80 als nicht signifikant zu werten. Daher ist eine Bestätigung durch einen ELISA-Test nicht notwendig.

Dieses klinische Fallbeispiel zeigt, wie wichtig es ist, bei fehlenden klinischen Kollagenosesymptomen keine ANA-Bestimmung durchzuführen, da der Vorhersagewert bei fehlenden eindeutigen klinischen Anzeichen gering ist.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

- 1 Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witt T, Herold M et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):17–23.
- 2 Petitpierre S, Aubert V, Leimgruber A, Spertini F, Bart P-A. Utilité de la recherche des autoanticorps dans la pratique quotidienne. *Rev Med Suisse.* 2009;5:823–31.
- 3 Chan EK, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PL et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns 2014–2015. *Front Immunol.* 2015;6:412.
- 4 Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in «healthy» individuals. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1601–11.
- 5 Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, 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.
- 6 Lassoued K, Coppo P, Gouilleux-Gruart V. Place des anticorps antinucléaires en pratique clinique? *Réanimation.* 2005;14:651–6.

## Hauptbotschaften

- Bei gesunden Erwachsenen können ANA in geringer Titerhöhe ( $\leq 1/80$ ) nachweisbar sein.
- Je höher der ANA-Titer, desto höher der positive Vorhersagewert für eine Kollagenose.
- Bei fehlenden klinischen Kollagenosesymptomen sollte keine ANA-Bestimmung durchgeführt werden.