

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTVG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTVG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Antinucleaire antistoffen bij systemische auto-immuunziekte

Gerrit H.J. Rösken, Adriaan A. van Beek, Liesbeth E. Bakker-Jonges en Marco W. J. Schreurs

Een bepaling van autoantistoffen, bijvoorbeeld antinucleaire antistoffen (ANA), kan de diagnose van systemische auto-immuunziekten als systemische lupus erythematoses (SLE) ondersteunen. De bepaling van antistoffen tegen dubbelsstrengs DNA (dsDNA) en tegen zogenoemde extraheerbare nucleaire antigenen (het standaard-ENA-panel) wordt vaak ingezet wanneer uitslag van de ANA-test positief is. Tegenwoordig is een extra antistofpanel beschikbaar voor aanvullende analyse bij klinische verdenking op idiopathische inflammatoire myopathie, het myositispanel. Wanneer hebben deze aanvullende bepalingen meerwaarde?

Casus 1

Patiënt A, een 50-jarige vrouw, wordt verwezen naar de polikliniek Interne Geneeskunde vanwege gewrichtsklachten, algehele malaise, zwelling van de speekselklieren, een droge mond en droge ogen. Lichamelijk onderzoek toont symmetrische artritis van de metacarpofalangeale en proximale interfalangeale gewrichten van de handen en een afwijkende uitslag van de Schirmer-test. Bij oriënterend laboratoriumonderzoek blijkt de uitslag van de test op antinucleaire antistoffen (ANA) negatief te zijn.

Welke aanvullende testen vraagt u aan in het kader van verdenking op systemische auto-immuunziekte?

1a Geen; een negatieve ANA-uitslag sluit een systemische auto-immuunziekte nagenoeg uit.

1b Standaard-ENA-panel.

1c Myositispanel.

1d Standaard-ENA-panel en myositispanel.

Casus 2

Patiënt B, een 60-jarige man, wordt verwezen naar de polikliniek Neurologie vanwege klinische verdenking op multiple sclerose (MS). Lichamelijk onderzoek toont naast MS-geassocieerde symptomen ook artralgie van de schouders. Er is tevens sprake van vermoeidheid. Bij aanvullend laboratoriumonderzoek is de uitslag van de ANA-test positief met een matig verhoogde titer (1:320). Uit de aanvullende tractusanamnese blijkt patiënt geen additionele klachten te hebben, behoudens motorische stoornissen die mogelijk verband houden met MS.

Welke aanvullende testen vraagt u aan in het kader van verdenking op systemische auto-immuunziekte, gezien de positieve ANA-uitslag?

2a Geen; bij een positieve ANA-uitslag zonder auto-immuunsymptomen is de kans op systemische auto-immuunziekte zeer klein.

2b Standaard-ENA-panel.

2c Myositispanel.

2d Standaard-ENA-panel en myositispanel.

Antwoorden

Casus 1: antwoord b is juist

Patiënt A, een 50-jarige vrouw, wordt verwezen vanwege een combinatie van klachten van gewrichten en speekselklieren en siccaklachten (droge ogen en droge mond). Het klinisch beeld en de bevindingen bij het lichamelijk onderzoek passen bij het syndroom van Sjögren. Bij bepaalde vormen van het Sjögren-syndroom is de uitslag van de test op antinucleaire antistoffen (ANA) relatief vaak negatief, maar zijn er wel specifieke antistoffen tegen extraheerbare nucleaire antigenen (anti-ENA) aantoonbaar. Bij deze patiënte blijkt het standaard-ENA-panel positief te zijn voor het zogenoemde Sjögren-syndroom-antigeen A (anti-SS-A). De ANA-test kan negatief zijn wanneer de patiënt alleen anti-SS-A-antistoffen aanmaakt.

De combinatie van symptomen bij patiënt A geeft aanleiding om direct te testen op anti-ENA die verband houden met het syndroom van Sjögren, namelijk anti-SS-A en -SS-B, ongeacht de uitslag van de ANA-test. Ook bij een andere systemische auto-immuunziekte, dermatomyositis en polymyositis – tegenwoordig onder één noemer geschaard als idiopathische inflammatoire myopathie – is de uitslag van de ANA-test relatief vaak negatief. Als het klinisch beeld bij deze diagnose past, kan de diagnose ondersteund worden met een test op myositis-specifieke en -geassocieerde autoantistoffen (myositispanel).

Casus 2: antwoord a is juist

Patiënt B, een 60-jarige man, wordt verwezen vanwege het klinische beeld van multiple sclerose (MS) waarbij de ANA-uitslag positief was (met een matig verhoogde titer); de ANA-test was aanvullend aangevraagd vanwege vermoeidheid en atypische gewrichtsklachten. Anamnestic en bij lichamelijk onderzoek had deze patiënt geen klinische kenmerken van een systemische auto-immuunziekte.

De ANA-test kan positief zijn bij andere aandoeningen dan systemische auto-immuunziekte en is dus niet specifiek voor systemische auto-immuunziekten. Verder neemt de prevalentie van ANA toe met de leeftijd, zonder dat dit verband houdt met systemische auto-immuunziekte. Het is bekend dat bij een ziektebeeld als MS de ANA-test vaak positief is, zonder dat dit gepaard gaat met een onderliggende systemische auto-immuunziekte. Een positieve ANA-uitslag is echter geen ondersteuning voor de diagnose MS. Kortom, de positieve ANA-uitslag is bij deze patiënt geen reden om nadere diagnostiek naar een systemische auto-immuunziekte in te zetten.

Achtergrond

Het aantonen van antinucleaire antistoffen (ANA) draagt bij aan de diagnose van systemische auto-immuunziekten, zoals systemische lupus erythematoses (SLE), Sjögren-syndroom, systemische sclerose, idiopathische inflammatoire myopathie (IIM) en 'mixed connective tissue disease' (MCTD). Hoewel elk van deze systemische auto-immuunziekten een eigen klinisch beeld en definitie heeft, is het in de praktijk voor de arts door de soms subtiele klinische symptomen lastig om de diagnose te stellen.

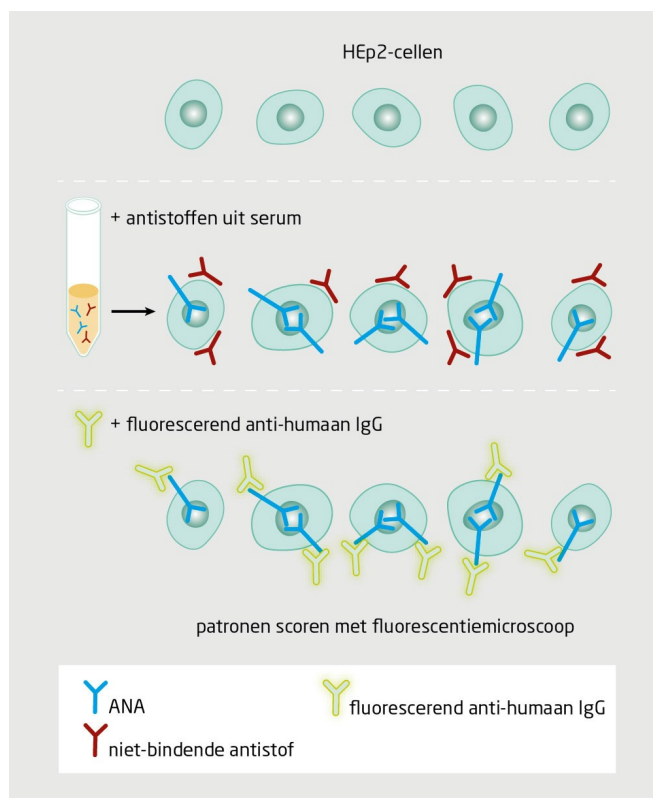
Het kan verleidelijk zijn om bij een combinatie van huidklachten, gewrichtsklachten en vermoeidheid een ANA-test aan te vragen zonder dat er een concrete verdenking is op een systemische auto-immuunziekte. De ANA-test wordt dan gebruikt als een screeningstest voor een systemische auto-immuunziekte, met de vraagstelling of er 'iets' van auto-immuniteit aanwezig is. In de praktijk kan zo'n aanvraag leiden tot een verwarrende positieve bevinding, die niet overeenkomt met het klinische beeld, zoals bij patiënt B in casus 2. Het belang van klinische verdenking voor de keuze om al dan niet een test op autoantistoffen in te zetten, wordt onderstreept door de classificatiecriteria die voor diverse systemische auto-immuunziekten zijn opgesteld. Aan de hand van deze criteria is het mogelijk om een classificerende diagnose te stellen zonder dat autoantistoffen zijn aangetoond.

In dit artikel bespreken we de achtergrond van de ANA-bepaling en van aanvullende diagnostiek naar specifieke antistoffen tegen extraheerbare nucleaire antigenen (het standaard-ENA-panel) en bij verdenking op IIM (het myositispanel). We gaan in op de rol van deze autoantistoffen als criteria bij diverse systemische auto-immuunziekten en hoe de ANA-test en aanvullende testen effectief ingezet kunnen worden als diagnostische ondersteuning.

Bepalingen

Indirecte immunofluorescentie

Screening op aanwezigheid van ANA gebeurt doorgaans met indirecte immunofluorescentie (IIF) op HEp-2-cellen, de ANA-test. Deze methode, die al meer dan 50 jaar in gebruik is, wordt nog altijd als de gouden standaard gezien voor het bepalen van ANA.¹ Glaasjes waarop humane HEp-2-cellen gehecht zijn, worden geïncubeerd met verdund serum van patiënten. Als in het serum autoantistoffen tegen antigenen in de nucleus of het cytoplasma aanwezig zijn, binden deze autoantistoffen aan hun respectievelijke antigenen in de HEp-2-cellen. Gebonden autoantistoffen worden zichtbaar gemaakt met fluorescerende secundaire antistoffen tegen humaan IgG (figuur 1).



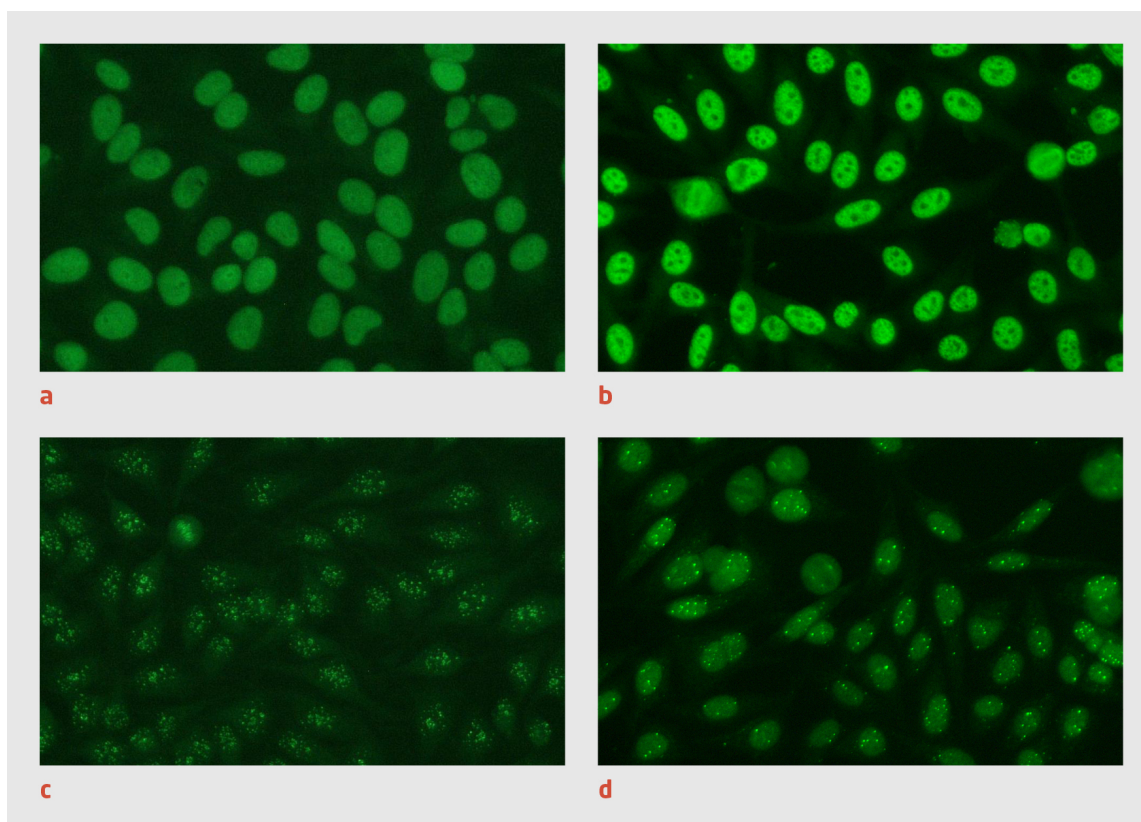
Figuur 1
Indirecte immunofluorescentie met HEp-2-cellen

HEp-2-cellen die op een glaasje gehecht zijn worden met verdund serum van een patiënt geïncubeerd. Antinucleaire antistoffen (ANA) uit het serum binden aan antigenen in de celkern en blijven daar achter na het wegwassen van het serum. De ANA worden zichtbaar gemaakt met fluorescerende antistoffen die gericht zijn tegen humaan IgG. Het preparaat wordt tot slot beoordeeld met de fluorescentiemicroscop.

De uitslag van ANA-test is positief of negatief, afhankelijk van de aan- of afwezigheid van fluorescentie in de celkernen van de HEp-2-cellen. De mate van ANA-positiviteit wordt semi-kwantitatief beoordeeld op basis van de fluorescentie-intensiteit (zwak tot sterk positief) of de titer (dat is de serumverduning waarbij de fluorescentie nog net boven de achtergrond zichtbaar is).

Doorgaans wordt de ANA-titer als volgt geïnterpreteerd: < 1:80: negatief; 1:80-160: zwak positief; 1:320-640: positief; \geq 1:1280: sterk positief.

Afhankelijk van de antigene specificiteit van de autoantistof is sprake van een nucleair, cytoplasmatisch of mitotisch fluorescentiepatroon. In het laatste geval is de fluorescentie beperkt tot HEp-2-cellen die in celdeling zijn. Hoewel cytoplasmatische en mitotische patronen klinisch relevant kunnen zijn, wordt de ANA-test doorgaans alleen bij een nucleair patroon als positief gerapporteerd, conform de benaming 'antinucleaire antistof'. In het nucleaire patroon zijn diverse subpatronen te onderscheiden (figuur 2), waarvan het homogeen en het gespikkelde patroon het vaakst voorkomen.² Sinds enkele jaren bestaat de 'International Consensus on ANA Patterns' (ICAP), die ernaar streeft de rapportage van HEp-2-patronen internationaal te harmoniseren. Op de ICAP-website (www.ANApatterns.org) zijn de geldende HEp-2-patronen beschreven; hiervan is inmiddels ook een Nederlandse vertaling beschikbaar.³ Recentelijk is de klinische relevantie van de geldende HEp-2-patronen beschreven.⁴



Figuur 2
Fluorescentiepatronen van antinucleaire antistoffen

Fluorescentiefoto's van HEp-2-cellen, gekleurd op antinucleaire antistoffen (ANA) (zie figuur 1). Celkernen waarin ANA aantoonbaar zijn lichten groen op, in verschillende patronen, afhankelijk van de antigene specificiteit van de ANA: (a) homogeen; (b) gespikkeld; (c) centromeren; (d) nucleaire 'dots'. De mate van ANA-positiviteit wordt semi-kwantitatief beoordeeld op basis van de fluorescentie-intensiteit (zwak tot sterk positief) of de titer (dat is de serumverduunning waarbij de fluorescentie nog net boven de achtergrond zichtbaar is). Meer informatie over ANA en andere HEp-2-fluorescentiepatronen is te raadplegen op www.ANApatterns.org.

Een positieve ANA-test wordt vaak gevolgd door een titerbepaling om ook een semi-kwantitatief resultaat te kunnen rapporteren. Hierbij is de gedachte dat een hoge ANA-titer meer klinische relevantie heeft dan een lage ANA-titer. Deze klinische relevantie vertaalt zich voornamelijk in hogere specificiteit voor een systemische autoimmuunziekte.⁵ De ANA-titer houdt veel minder sterk verband met ziekteactiviteit.

Aangezien de ANA-test alleen een screening is op aanwezigheid van antinucleaire antistoffen en geen informatie geeft over antigene specificiteit – hooguit een suggestie op basis van het fluorescentiepatroon – wordt een positieve ANA-test doorgaans ook gevolgd door een specifieke test op antistoffen tegen nucleaire antigenen, namelijk dubbelstrengs DNA (dsDNA) en de extraheerbare nucleaire antigenen (ENA). Dit noemt men ook wel de 'ANA/ENA-cascade'. Hiermee kan de antigene specificiteit van de ANA die met IIF aangetoond zijn, getest worden.

Enzymimmunoassay

De antigene specificiteit van de ANA kan getest worden met een enzymimmunoassay (EIA) voor de specifieke bepaling van anti-dsDNA en anti-ENA-antistoffen. De antigenen in het standaard-ENA-panel zijn SS-A, SS-B, U1RNP, Sm, CenpB, Scl70 en Jo-1, waarbij SS-A soms in twee varianten (SS-A/Ro60 en SS-A/Ro52) aanwezig is. Hoewel Jo-1 geen nucleair maar een cytoplasmatisch antigeen is, is het van oudsher opgenomen in het standaard-ENA-panel vanwege de klinische relevantie voor IIM.

Veelgebruikte EIA-testsystemen zijn ELISA, fluorescentie-EIA en chemoluminescentie-immunoassay. Voor deze systemen geldt een vergelijkbare testprocedure als voor IIF (zie figuur 1), maar in plaats van HEp-2-cellen zijn gezuiverde antigenen gehecht op een plastic drager en na incubatie met serum worden de gebonden antistoffen zichtbaar gemaakt met een enzymatische kleurreactie. De intensiteit van de kleur wordt vervolgens kwantitatief gemeten en middels kalibratie omgerekend naar de antistofconcentratie in bijvoorbeeld units/ml.

Tegenwoordig is ook de lijnimmunoassay (LIA) populair. Bij deze methode, die ook wel 'immunoblot' genoemd wordt, zijn op een papierstrip diverse gezuiverde antigenen aangebracht, waardoor tegelijkertijd (multiplex) getest kan worden op antistoffen tegen

het standaard-ENA-panel en tegen de antigenen in het eerder genoemde myositispanel. Het myositispanel bestaat uit IIM-specifieke en -geassocieerde antigenen: Mi-2, TIF1 γ , MDA5, NXP2, SAE1, SRP, Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ku, PM-Scl. Dit panel kan direct ingezet worden bij een klinische verdenking op IIM, los van een ANA-test.

Een EIA die volgt op een positieve ANA-test levert niet altijd een positieve reactie op een specifiek antigeen op. Het doorgaans gebruikte standaard-ENA-panel is daarvoor te beperkt en de antigene specificiteit van diverse ANA is onbekend.

Prevalentie en specificiteit van ANA

Er is een sterk verband tussen een aantal systemische auto-immuunziekten en een positieve ANA-test, anders gezegd: de ANA-test heeft een hoge sensitiviteit voor bijvoorbeeld SLE, systemische sclerose en MCTD. Het is belangrijk om te beseffen dat een positieve ANA-test niet heel specifiek is voor systemische auto-immuunziekte. ANA worden in verschillende mate gevonden bij andere auto-immuunziekten, zoals auto-immuunhepatitis, bij diverse infectieziekten – waaronder tuberculose, bij gebruik van bepaalde geneesmiddelen, zoals procaïnamide en hydralazine, en bij maligniteiten.⁶⁻⁹

Ook bij gezonde personen kunnen ANA gevonden worden. De prevalentie van ANA in de gezonde populatie neemt toe met de leeftijd. Zo werd bij 90-jarigen vaker een ANA aangetroffen dan bij jongeren, met een prevalentie die opliep tot meer dan 20%.^{10,11}

Op hogere leeftijd neemt dus de kans toe dat de ANA-test positief wordt – meestal met relatief lage titer – zonder klinische verschijnselen van een systemische auto-immuunziekte. Het vinden van een ANA draagt in deze situatie niet bij aan de diagnostiek of een indicatie voor behandeling. De tabel geeft een overzicht van de ANA-prevalentie en antigene specificiteit bij systemische auto-immuunziekten en andere condities.^{12,13}

aandoening	ANA-positief; ^{12,13} %	HEp-2-patroon*	relevante specifieke antigenen (ENA)
SJS	50-65	gespikkeld	SS-A/Ro52, SS-A/Ro60, SS-B, U1RNP
IIM	40-60	gespikkeld nucleolair cytoplasmatisch‡	Mi-2, Ku PM-Scl SRP, synthetases (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ)‡
SLE	90-100	homogeen	dsDNA, histon, nucleosoom
SSc	85-95	gespikkeld homogeen gespikkeld nucleolair centromeer	SS-A/Ro52, SS-A/Ro60, SS-B, U1RNP, Sm topoisomerase I (Scl70) U1RNP, RNA polymerase III, Ku Pm-Scl, Th/To, RNA polymerase I/II CenpA/B
MCTD	90-100	gespikkeld	U1RNP
andere auto-immuunziekten	20-60	diverse	-
infectieziekten	tot 50	diverse	-
maligniteiten	tot 50	diverse	-
geneesmiddelen	tot 100	diverse	-
leeftijd, geen aandoening			
< 50 jaar	tot 5	diverse	-
> 50 jaar	5-20	diverse	-

ANA = antinucleaire antistoffen; ENA = extraheerbare nucleaire antigenen; SJS = syndroom van Sjögren; IIM = idiopathische inflammatoire myopathie; SLE = systemische lupus erythematoses; SSc = systemische sclerose; MCTD = 'mixed connective tissue disease'.

* Deze HEp-2-fluorescentiepatronen staan afgebeeld in figuur 2.

‡ Dit is geen nucleair HEp-2-patroon; de relevante antigenen zijn dus geen nucleaire antigenen, maar cytoplasmatische antigenen die van oudsher zijn opgenomen in het standaard-ENA-panel vanwege hun klinische relevantie voor de diagnose IIM. Omdat dit geen nucleair HEp-2-patroon betreft, wordt deze bevinding niet als ANA gerapporteerd.

Tabel

Antinucleaire antistoffen bij systemische auto-immuunziekten en andere aandoeningen

Prevalentie en antigene specificiteit

ANA-test versus ENA-screen

In sommige laboratoria wordt een ENA-'screen' gebruikt als alternatief voor de ANA-test met HEp-2-IIF. Bij een ENA-screen wordt serum met een EIA-techniek getest op antistoffen tegen een mengsel van het gebruikelijke of een uitgebreid ENA-panel. Bij een positieve testuitslag wordt dan vaak gerapporteerd dat de ANA-test positief is, wat formeel niet correct is. Zo'n ENA-screen

beperkt zich namelijk tot een gedefinieerde set antigenen, in tegenstelling tot de ANA-test, waarmee een veelvoud aan bekende en onbekende nucleaire antigenen aangetoond kan worden. De uitslag van de ANA-test kan dus positief zijn op basis van andere – soms nog onbekende – antigenen dan degenen die deel uitmaken van de ENA-screen. Daarom is de ANA-testmethode met IIF op HEp-2-cellen per definitie sensitiever voor ANA dan een ENA-screen. Vooral bij SLE en systemische sclerose is deze hogere sensitiviteit van belang. Om die reden is de ANA-test middels HEp-2-IIF opgenomen in de classificatiecriteria van systemische auto-immunziekten, zoals SLE.¹⁴

ANA-test negatief, wel hoge verdenking op systemische auto-immunziekte

Een negatieve ANA-test sluit een systemische auto-immunziekte niet per definitie uit. De prevalentie van ANA bij deze groep aandoeningen is namelijk in geen geval 100% (zie de tabel). Om de diagnose van een systemische auto-immunziekte conform de definitie van de specialistische verenigingen te kunnen stellen, is het dan ook niet altijd noodzakelijk om ANA met HEp-2-IIF aan te tonen. De ANA-test is ook niet opgenomen in classificatiecriteria voor het syndroom van Sjögren en IIM.

Bij slechts ongeveer de helft van de patiënten met IIM is de uitslag van de ANA-test positief. Een aantal IIM-specifieke antistoffen, zoals de antistoffen die gericht zijn tegen synthetases in het cytoplasma – onder andere Jo-1 – produceren namelijk geen of alleen een cytoplasmatisch HEp-2-IIF patroon (zie de tabel). De klassieke ANA/ENA-cascade levert dan ook vaak geen relevante antistof op omdat er geen nucleair HEp-2-IIF-patroon is en de ANA-test dus negatief is. Wanneer de initiële aanvraag zich beperkt tot de ANA-test en IIM in de differentiaaldiagnose staat, kan het detecteren van een cytoplasmatisch HEp-2-IIF-patroon een goede reden zijn om het myositispanel in te zetten.

Daarnaast is het zaak om bij klinische verdenking op het syndroom van Sjögren, maar ook bij congenitaal hartblok en bij neonatale lupus, direct te testen op anti-SS-A- en -SS-B-antistoffen, ongeacht de uitslag van de ANA-test. Deze antistoffen worden soms namelijk niet gedetecteerd met de ANA-test vanwege beperkte sensitiviteit van de HEp-2-IIF hiervoor, zoals geïllustreerd door patiënt A in de eerste casus; het aantonen van deze antistoffen is evenwel van groot belang om de juiste diagnose te stellen en een adequate behandeling te kunnen geven.¹⁵

Wanneer een ANA-test aanvragen?

Voor de beslissing om een ANA-test aan te vragen is het doorslaggevend dat er een klinische verdenking is op een systemische auto-immunziekte op basis van passende symptomen. Niet voor niets heeft de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) 'het aanvragen van een ANA-test om de juiste redenen' bestempeld tot een van de 'verstandige keuzes' in de reumatologie, in navolging van het internationale 'Choosing wisely'-initiatief.¹²

De aanvraag van een ANA-test met de vraagstelling 'of er iets auto-immuuns onderligt' geeft risico op een onduidelijk antwoord. Het eerder besproken gebrek aan specificiteit van ANA voor systemische auto-immunziekte ligt hieraan ten grondslag. Zo'n aanvraag kan een positieve uitslag opleveren zonder klinische consequenties, waarbij de arts en de patiënt met vragen blijven zitten. Het is dus cruciaal dat ANA-testen worden aangevraagd door medici die ervaring hebben in het herkennen van de veelal relatief zeldzame systemische auto-immunziekten. Dat geldt ook voor de interpretatie van de positieve of negatieve uitslag van een ANA-test.

Het aanvragen van een ANA-test vanuit de eerstelijnszorg of binnen de tweedelijnszorg door medici zonder relevante ervaring blijkt in de praktijk weinig succesvol. Slechts 6% van de patiënten die vanuit de eerstelijnszorg op ANA werden gescreend hadden een positieve ANA-test, vergeleken met 11 en 16% in respectievelijk de tweede- en derdelijnszorg. Bovendien had slechts 30% van de patiënten in de eerstelijnszorg met een positieve ANA-test een hoge, klinisch meer relevante titer, terwijl dit percentage in de tweede- en derdelijnszorg op 50 lag.²

Kosten

Wij raden daarom aan om patiënten vanuit de eerstelijnszorg bij een klinische verdenking op systemische auto-immunziekte te verwijzen naar de tweedelijnszorg en binnen de tweedelijnszorg naar een ervaren specialist; wij raden af om bij voorbaat een ANA-test aan te vragen. Een verwijzing louter vanwege een positieve ANA-testuitslag zonder gereede verdenking op systemische auto-immunziekte levert doorgaans weinig op, behalve onnodige kosten. Hoewel een ANA/ENA-cascade op zich niet heel kostbaar is – NZA-tarief: circa € 60,- in totaal – is een bezoek aan de medisch specialist inclusief aanvullend onderzoek een stuk prijziger.

Uitzonderingen

Uiteindelijk wordt de positieve ANA-test meestal genegeerd omdat er geen bijpassend klinisch beeld is. In sommige gevallen echter – bijvoorbeeld bij een sterk positieve ANA-titer ($\geq 1:1280$) of een nucleair centromeer fluorescentiepatroon – kan vanwege de hoge specificiteit van de betreffende bevinding voor een systemische auto-immunziekte toch besloten worden een patiënt prospectief

te volgen en te controleren op eventuele relevante klinische symptomen die kunnen uitmonden in ziekte.^{5,16} Een positieve familieanamnese kan een reden zijn om een patiënt onder controle te houden, maar hiervoor is geen algemeen beleid en dus zullen dergelijke patiënten van geval tot geval individueel beoordeeld moeten worden.

Conclusie

De ANA-test, uitgevoerd met indirecte immunofluorescentie op HEp-2-cellen, is nog altijd de gouden standaard voor het screenen op autoantistoffen in het kader van systemische auto-immuunziekten. In het kader van bijvoorbeeld IIM en het syndroom van Sjögren (anti-SS-A) is de ANA-test niet afdoende.

Het aanvragen van een ANA-test is alleen zinvol bij evidente klinische verdenking op een systemische auto-immuunziekte, en bij voorkeur alleen in de tweede- en derdelijnszorg. Het aanvragen van een ANA-test zonder klinische verdenking op een systemische auto-immuunziekte kan door de beperkte specificiteit leiden tot verwarrende resultaten, die niet bijdragen aan diagnostiek of behandeling.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D4066
- Zaans Medisch Centrum, afd. Allergologie, Zaandam: drs. G.H.J. Rösken, internist allergoloog-immunoloog. Erasmus MC, afd. Immunologie, Rotterdam: dr. A.A. van Beek, aios medische immunologie; dr. M.W.J. Schreurs, medisch immunoloog. Reinier Haga Medisch Diagnostisch Centrum, afd. Immunologie, Delft: dr. L.E. Bakker-Jonges, medisch immunoloog.
- Contact: L.E. Bakker-Jonges (l.bakker@rdgg.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Gerrit H.J. Rösken en Adriaan A. van Beek hebben gelijkwaardig aan deze publicatie bijgedragen.
- Aanvaard op 29 september 2019
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2020;164:D4066

Literatuur

1. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1420-2. [doi:10.1136/ard.2009.127100](https://doi.org/10.1136/ard.2009.127100), [Medline](#)
2. Avery TY, van de Cruys M, Austen J, Stals F, Damoiseaux JG. Anti-nuclear antibodies in daily clinical practice: prevalence in primary, secondary, and tertiary care. *J Immunol Res.* 2014;2014:401739. [doi:10.1155/2014/401739](https://doi.org/10.1155/2014/401739), [Medline](#)
3. Damoiseaux J, Bossuyt X, Broeders S, et al. [International Consensus on ANA Patterns \(ICAP\): inbedding in het Nederlandse taalgebied](#). *Laboratoriumgeneeskunde.* 2018;1:17-26.
4. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:879-89. [doi:10.1136/annrheumdis-2018-214436](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214436), [Medline](#)
5. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LE. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2011;63:191-200. [doi:10.1002/art.30084](https://doi.org/10.1002/art.30084), [Medline](#)
6. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48:169-76. [doi:10.1002/hep.22322](https://doi.org/10.1002/hep.22322), [Medline](#)
7. Litwin CM, Binder SR. ANA testing in the presence of acute and chronic infections. *J Immunoassay Immunochem.* 2016;37:439-52. [doi:10.1080/15321819.2016.1174136](https://doi.org/10.1080/15321819.2016.1174136), [Medline](#)
8. Solans-Laqué R, Pérez-Bocanegra C, Salud-Salvia A, et al. Clinical significance of antinuclear antibodies in malignant diseases: association with rheumatic and connective tissue paraneoplastic syndromes. *Lupus.* 2004;13:159-64. [doi:10.1191/0961203304lu5210a](https://doi.org/10.1191/0961203304lu5210a), [Medline](#)
9. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14:361-78. [doi:10.1517/14740338.2015.995089](https://doi.org/10.1517/14740338.2015.995089), [Medline](#)
10. Hurme M, Korkki S, Lehtimäki T, et al. Autoimmunity and longevity: presence of antinuclear antibodies is not associated with the rate of inflammation or mortality in nonagenarians. *Mech Ageing Dev.* 2007;128:407-8. [doi:10.1016/j.mad.2007.03.001](https://doi.org/10.1016/j.mad.2007.03.001), [Medline](#)
11. Satoh M, Chan EKL, Ho LA, et al. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2319-27. [doi:10.1002/art.34380](https://doi.org/10.1002/art.34380), [Medline](#)
12. Fritzler MJ. Choosing wisely: Review and commentary on anti-nuclear antibody (ANA) testing. *Autoimmun Rev.* 2016;15:272-80. [doi:10.1016/j.autrev.2015.12.002](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.12.002), [Medline](#)
13. Hooijkaas H, Smeenk R, Gmelig Meyling F. [Systemische auto-immuunziekten: passende serologische diagnostiek](#). *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk.* 2006;31:257-68.

14. Leuchten N, Bertias G, Smolen J, Dörner T, Johnson SR, Aringer M; SLE Classification Criteria Steering Committee. ANA as an Entry Criterion in SLE Classification. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 26 maart 2018 (epub). [doi:10.1002/acr.23558](https://doi.org/10.1002/acr.23558)
15. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1658-66. [doi:10.1016/S0735-1097\(98\)00161-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00161-2). [Medline](#)
16. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349:1526-33. [doi:10.1056/NEJMoa021933](https://doi.org/10.1056/NEJMoa021933). [Medline](#)