

Antinukleäre Antikörper

Beschreibung der Fluoreszenzmuster entsprechend der neuen ICAP-Nomenklatur

Antinuclear Antibodies

Description of ANA Patterns according to the ICAP Nomenclature

Autorin

Verena Jansen

Institut

LADR Laborzentrum an den Immanuel Kliniken,
MVZ Laborverbund GmbH, Hennigsdorf bei Berlin

Schlüsselwörter

Antinukleäre Antikörper, Indirekte Immunfluoreszenz,
Fluoreszenzmuster, ICAP

Keywords

Antinuclear antibodies, indirect immunofluorescence
patterns, ICAP

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0828-4338>
arthritis + rheuma 2019; 39: 28–36

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0176-5167

Korrespondenzadresse

Dr. med. Verena Jansen
MVZ Laborverbund GmbH
Neuendorfstraße 16A
16761 Hennigsdorf bei Berlin
v.jansen@ladr.de

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Diagnose und Klassifikation systemischer autoimmuner rheumatischer Erkrankungen kommt dem positiven Nachweis Antinukleärer Antikörper (ANA) große Bedeutung zu. Als methodischer Goldstandard hat sich der Indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT) unter Verwendung der HEp2-Zelle als Substrat durchgesetzt, mit dem bei Vorliegen von ANA charakteristische Fluoreszenzmuster mikroskopisch unterschieden werden können. Um ANA-Befunde besser vergleichen zu können, wurde von einer internationalen Initiative, dem International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns (ICAP), ein Standard entwickelt, mit dem die Muster beschrieben und nummeriert werden. Die Zielsetzung der ICAP-Initiative, die neue Nomenklatur, Maßnahmen der Qualitätssicherung und noch offene Fragen sollen hier vorgestellt werden.

ABSTRACT

Antinuclear antibodies (ANA) are essential markers for the diagnosis of systemic autoimmune rheumatic diseases. Indirect Immunofluorescence (IIF) using the substrate HEp2 cells is the gold standard method for their detection. The IIF can be used to microscopically distinguish characteristic fluorescence patterns in the presence of ANA. To better compare ANA findings, an international initiative, the International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns (ICAP), has developed a standard that describes and numbers the patterns. The objective of the ICAP initiative, the new nomenclature, quality assurance measures and remaining issues will be presented here.

Antinukleäre Antikörper (ANA) stellen Biomarker für die Diagnose systemischer autoimmuner rheumatischer Erkrankungen dar. Ihr positiver Nachweis ist Bestandteil von Klassifikationskriterien für Kollagenosen (► **Tab. 1**) [1–12]. Dabei zeigen verschiedene Kollagenosen typische ANA-Fluoreszenzmuster, die diagnoseweisen Charakter haben und Grundlage für weiterführende autoimmunodiagnostische Untersuchungen und monospezifische Bestätigungstests sein können.

Methodik und Qualitätssicherung

Seit den 1950er-Jahren werden für den Nachweis von ANA Objektträger-gestützte immunologische Untersuchungsverfahren eingesetzt. Das American College of Rheumatology (ACR) empfiehlt den Indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT) als methodischen Goldstandard für den ANA-Nachweis [13]. Während zunächst Gewebeschnitte von Rattenmagen, -leber und -niere als Substrat verwendet wurden, hat sich seit den 1980er-Jahren eine Zelllinie eines humanen Larynxkarzinoms bewährt: die HEp2-Zelle [14]. HEp2-Zellen eignen sich besonders gut, weil sie ihre großen Kerne, Chromoso-

► **Tab. 1** Kollagenosen und serologische Leitbefunde gemäß Klassifikationskriterien.

Kollagenose	Immunologische Kriterien und serologische Leitbefunde	Klassifikationskriterien
Systemischer Lupus erythematoses (SLE)	<ul style="list-style-type: none"> • ANA-Titer oberhalb des Laborreferenzwertes • Anti-ds-DNA-Antikörper • Anti-Sm-Antikörper • Anti-Phospholipid-Antikörper (Anti-Cardiolipin- und Anti-β₂-Glykoprotein-1-Antikörper) 	Systemic Lupus international Collaborating Clinics (SLICC) Classification Criteria, 2012 [1, 2]
Sjögren-Syndrom (SjS)	Anti-Ro/SSA	ACR/EULAR-Klassifikationskriterien, 2017 [3]
Systemische Sklerose (SSc, Progressive Systemsklerose, PSS)	Anti-Scl-70-Antikörper	ACR/EULAR-Klassifikationskriterien, 2013 [4]
CREST-Syndrom (Limitierte systemische Sklerodermie, ISSc)	Anti-Zentromer-Antikörper	Klassifikationskriterien von LeRoy und Medsger, 2001 [6]
Polymyositis/Dermatomyositis	Anti-Jo-1-Antikörper Antikörper gegen Antigene: Aminoacyl-tRNA-Synthetase <ul style="list-style-type: none"> • TIF-1-γ • MDA5 • NXP2 • SAE • HMGCR • Mi-2 • Signal Recognition Particle (SRP) • Ribonukleoprotein 	Klassifikationskriterien nach Bohan und Peter, 1975 (noch ohne Angaben serologischer Leitbefunde) [7] Tanimoto et al., 1995 [8], Targoff et al., 2005 [9], EULAR/ACR 2017 [10]
Mixed Connective Tissue Disease (MCTD, Sharp-Syndrom)	Anti-U1-RNP-70-Antikörper	Klassifikationskriterien nach Kasukawa und Sharp, 1987 [11, 12]

men und ein weit aufgespanntes Zytoplasma mit seinen Zellorganellen in den verschiedenen Phasen des Zellzyklus gut präsentieren und zahlreiche Mitosen zeigen. Die zytologische Zielstruktur etwaiger antizellulärer Antikörper kommt dadurch gut differenzierbar zur Darstellung. Mittels IIFT positiv nachgewiesene ANA werden mit Titer und Fluoreszenzmuster berichtet.

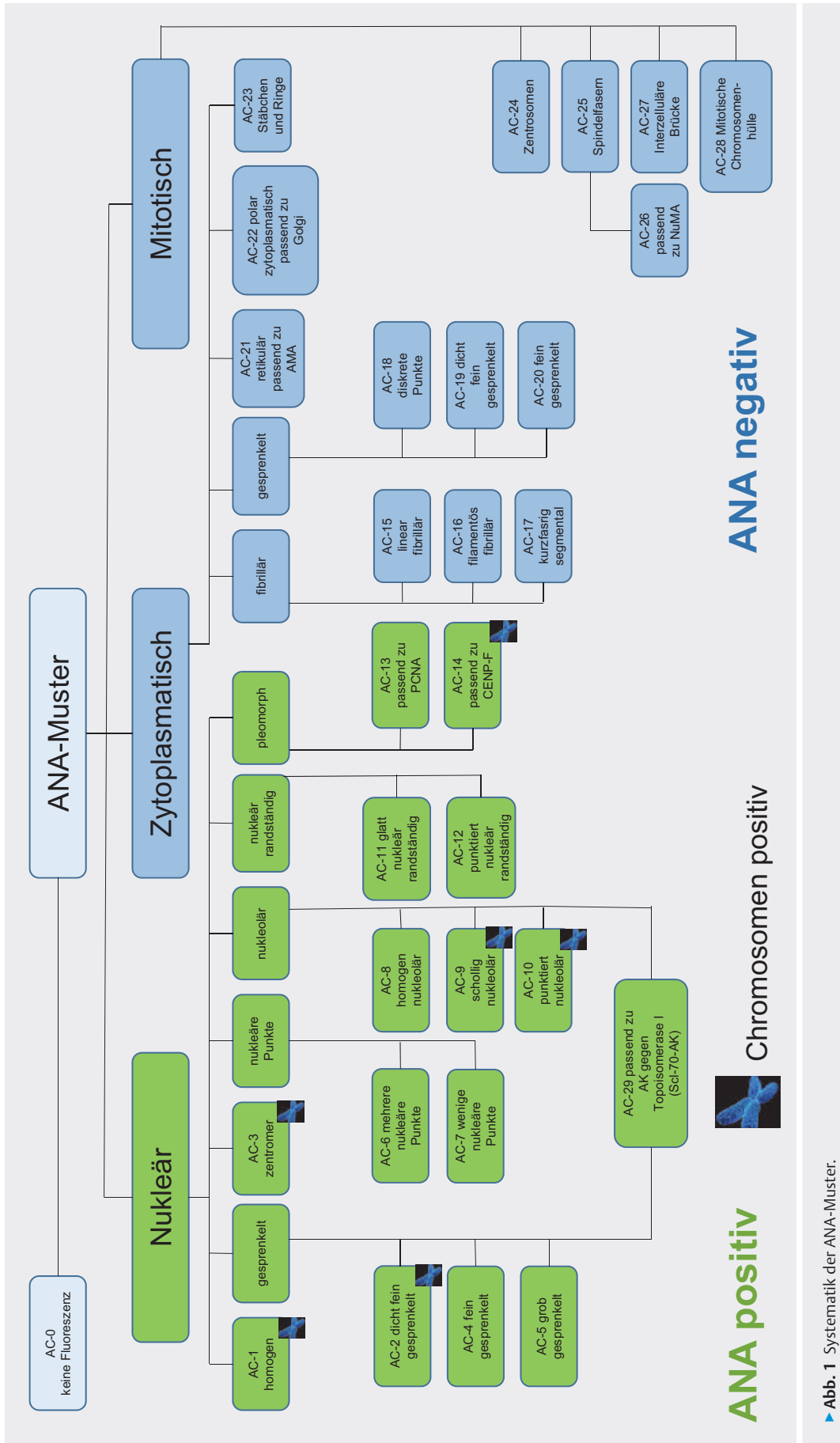
Die Zuverlässigkeit der mikroskopischen Ablesung hängt von zahlreichen Faktoren ab. Nach der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien (RiLiBÄK) sind interne und externe Qualitätskontrollen vorgeschrieben [15]. Entsprechend der DIN 15189 [16] müssen Standardarbeitsanweisungen vorliegen, Räume und Geräte qualifiziert und Methoden validiert sein. Das Fachpersonal muss in der Methodik erfahren sein und regelmäßig fortgebildet werden. Durch Gremienbeschlüsse des Sektorkomitees Medizinische Laboratorien ist festgelegt, dass bei labordiagnostischen Untersuchungsverfahren mit subjektiver Bewertung durch mindestens zweimal jährliche Konsensstrainings [17] sichergestellt werden muss, dass die Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleistet ist. Da es sich bei HEp2-Zellen um ein biologisches Substrat handelt, sind Qualitätsschwankungen im Herstellungsprozess nicht grundsätzlich ausgeschlossen. Laut oben genannten Gremienbeschlüssen müssen immunologische Laboratorien durch regelmäßige Chargenkontrollen mit definierten Seren die Chargenkonstanz [18] überprüfen. Nach technischer Freigabe der Analyseergebnisse (Technische Validation) erfolgt die Medizinische Validation der autoimmunologischen Laborbefunde unter Berücksichtigung von Verläufen und Vorbefunden, Ergebnissen begleitender monospezifischer Tests, klinisch-chemischer Befunde sowie anamnestischer und klinischer Informationen.

Standardisierung der Nomenklatur

Das Vokabular nukleärer Fluoreszenzmuster, also solcher, von denen positive ANA-Befunde abgeleitet werden, war bisher nicht exakt festgelegt (zum Beispiel fein gesprenkelt oder fein granulär) und auch nicht, ob Feindifferenzierungen angegeben werden (zum Beispiel nukleolär oder schollig nukleolär). Auch war bisher nicht geregelt, ob zytoplasmatische und mitotische Fluoreszenzmuster berichtet werden und – falls ja – in welcher Form.

Hier eine Standardisierung der Befundmitteilung und eine bessere Vergleichbarkeit von Befunden verschiedener Laboratorien zu erreichen, ist die Zielsetzung einer internationalen Initiative, des International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns (ICAP), die 2014 während des 12th International Workshop on Autoantibodies and Autoimmunity (IWAA) in São Paulo gegründet wurde [19] und seitdem regelmäßig tagt [20, 21]. Die Initiative verfolgt mit ICAP folgende Ziele:

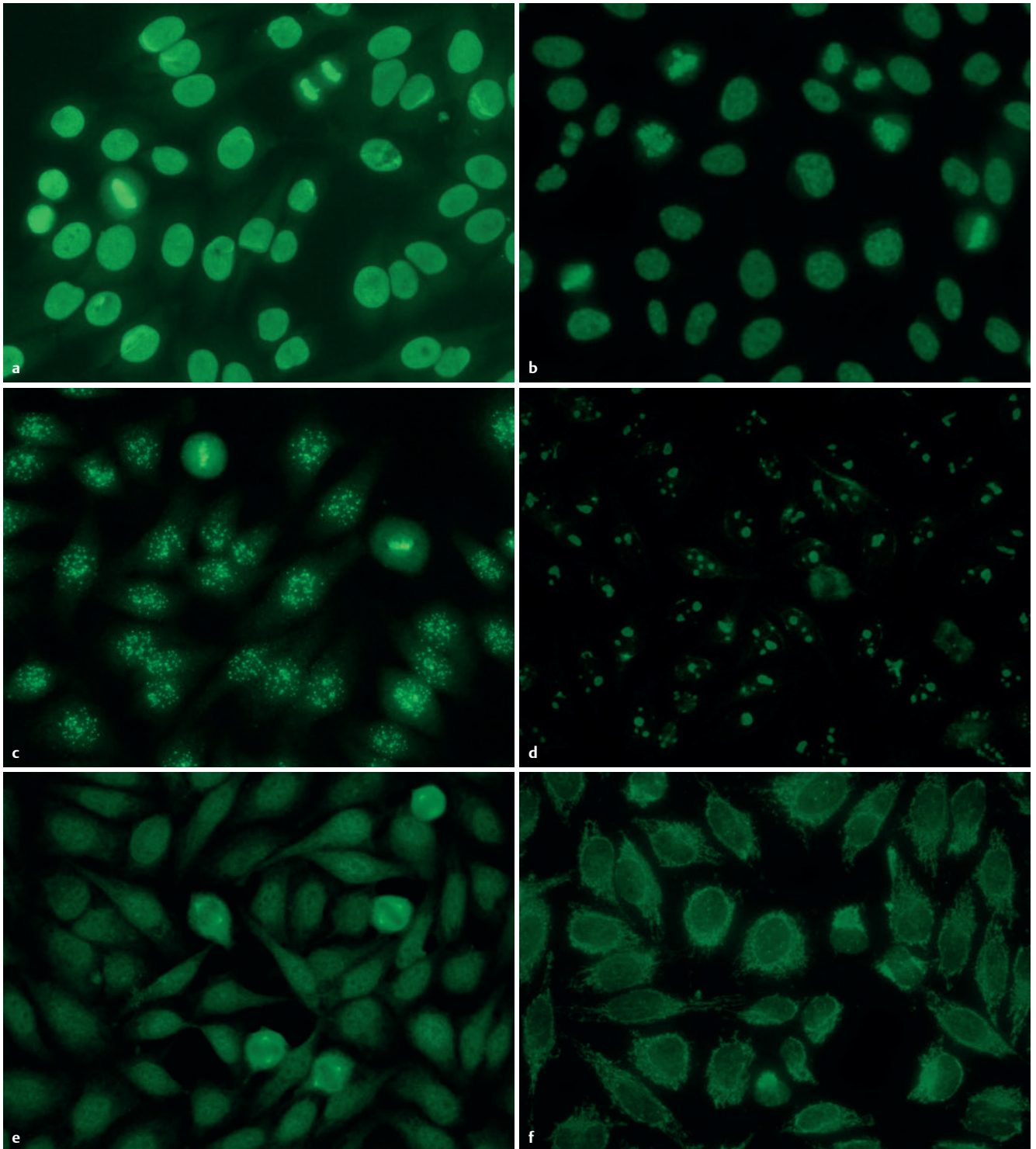
- Einheitliche Beschreibung der zahlreichen Fluoreszenzmuster, die mittels Indirekter Immunfluoreszenz auf HEp2-Zellen als Substrat differenziert werden können
- Schaffung einer gemeinsamen Nomenklatur
- Weltweite Harmonisierung der Musterbeschreibungen
- Originalsprache Englisch
- Einführung von Code-Nummern für eine von der Sprache unabhängige Vergleichbarkeit
- Übersetzungen in andere Sprachen durch Mitglieder der ICAP-Arbeitsgruppe oder Wissenschaftler nationaler oder internationaler Arbeitsgruppen in der Autoimmunologie
- Ergänzungen weiterer Muster möglich



▶ Abb. 1 Systematik der ANA-Muster.

Charakteristische Fluoreszenzmuster, die auf HEp-2-Zellen differenziert werden können, wurden kategorisiert und nummeriert. Dabei wurden nicht nur nukleäre Muster positiver ANA-Befunde berücksichtigt, sondern auch zytoplasmatische und mitotische [22–25]. Es wurden Termini für die Beschreibung der Muster festgelegt und mit Codes von AC-1 bis AC-29 [26] versehen. In der Systematik

der ANA-Muster (► **Abb. 1**) werden 29 ANA-Muster unterschieden und in (bisher) 15 nukleäre Muster (reine Kernfluoreszenz), 9 zytoplasmatische Muster und 5 mitotische Muster (fluoreszierende Strukturen nur in mitotischen HEp2-Zellen, z. B. Muster spindel faseres AC-25, ► **Abb. 2e**) unterteilt. Das nukleäre ANA-Muster dense fine speckled AC-2 wurde von den ähnlichen ANA-Mustern homo-



► **Abb. 2** ANA-Muster: Homogen AC-1 (a), Dicht fein gesprenkelt AC-2 (b), Zentromer AC-3 (c), Homogen nukleolär AC-8 (d), Spindelfasern AC-25 (e), Kombination zweier ANA-Muster: Mehrere nukleäre Punkte AC-6, Retikulär zytoplasmatisch, passend zu AMA AC-21.

genous AC-1 und fine speckled AC-4 abgegrenzt und als eigenes, neues ANA-Muster definiert. Eine sichere Abgrenzung ist auch für erfahrene Untersucher in Einzelfällen schwierig [27]. Die deutschsprachige Übersetzung der die ANA-Muster beschreibenden Termini sind in Tabelle 2 aufgeführt. Mögliche Antigen- und Krankheitsassoziationen werden ebenfalls dort aufgezählt.

Die ICAP-Initiative hat eine eigene Internetseite eingerichtet, auf der nähere Informationen abgerufen werden können: www.anapatterns.org

- Nomenklatur und Klassifikationsschema
- ANA-Muster und AC-Nummern
- Synonyme der Muster
- Mögliche Zielantigene
- Mögliche Krankheitsassoziationen
- Ausführliche Beschreibung der Mustercharakteristika
- Zahlreiche Fluoreszenzbilder

Außer in Englisch und Deutsch sind die Informationen und acht weiteren Sprachen erhältlich, immer in der unmittelbaren Gegenüberstellung zum Englischen.

Die Einführung der ICAP-Nomenklatur wirkt sich auch auf den Umgang mit kombinierten HEp2-Fluoreszenzmustern aus. So ist

die Kombination des nukleären ANA-Musters Mehrere nukleäre Punkte AC-6 und des zytoplasmatischen Musters Retikulär zytoplasmatisch, passend zu AMA AC-21 (► **Abb. 2f**) nicht selten und charakteristisch für die Primär Biliäre Cholangitis (PBC). Diese typische und richtungweisende Musterkombination wird dank der ICAP-Nomenklatur auf dem Laborbefund auch abgebildet. Ein etwaiger „zytoplasmatischer Nebenbefund“ wird nicht unterschlagen.

Fortlaufender Prozess und offene Fragen

Innerhalb der Arbeits- und Fachgruppen, die sich mit der neuen Nomenklatur gemäß ICAP befassen, sind Diskussionen zur Frage, wann ANA als positiv bewertet werden sollen, noch nicht abgeschlossen (► **Tab. 3**). Die deutsche EASI-Gruppe bezeichnet ANA nur bei nukleären Mustern als positiv, also bei Vorliegen einer Kernfluoreszenz (► **Abb. 1**). Überlegungen anderer Gruppen, auch zytoplasmatische ANA-Muster als positiv zu bewerten und die Bezeichnung Antizelluläre Antikörper zu bevorzugen, sind auf die Assoziationen zytoplasmatischer ANA-Muster mit MCTD und dem Anti-Synthetase-Syndrom (ASSD) zurückzuführen (► **Tab. 4**) [28]. Das seltene ASSD zeigt neben den klassischen ANA auch sogenann-

► **Tab. 2** ANA-Muster mit Codes, englischen und deutschen Bezeichnungen sowie Antigen- und Krankheitsassoziationen.

Code	Englisch	Deutsch	Mögliche Antigenassoziation	Mögliche assoziierte Erkrankungen
Nukleäre Muster				
AC-1	Homogenous	Homogen	dsDNA, Nukleosomen, Histone	SLE, Medikamenten-induzierter Lupus, juvenile idiopathische Arthritis
AC-2	Dense fine speckled	Dicht fein gesprenkelt	DFS70, LEDGF	Selten bei SLE, SJS, SSC
AC-3	Centromere	Zentromer	CENP-A/B (C)	CREST, PBC
AC-4	Fine speckled	Fein gesprenkelt	SS-A/Ro (Ro60), SS-B/La, Mi-2, TIF-1-γ, TIF-1-β, Ku, RNA Helicase A, Replication Protein A	SJS, SLE, DM, SSC/PM Overlap
AC-5	Large/Coarse speckled	Grob gesprenkelt	hnRNP, U1RNP, Sm, RNA-Polymerase III	MCTD, SLE, SSC
AC-6	Multiple nuclear dots	Mehrere nukleäre Punkte	sp100, PML Proteins, MJ/NXP-2	PBC, SARD, PM/DM
AC-7	Few nuclear dots	Wenige nukleäre Punkte	p80-coilin, SMN	SJS, SLE, SSC, PM, asymptomatische Individuen
AC-8	Nucleolar homogenous	Homogen nukleolär	PM/Scl-75, PM/Scl-100, Th/To, B23 bzw. Nucleophosmin, Nucleolin, No55/SC65	SSc, SSC/PM Overlap
AC-9	Nucleolar clumpy	Schollig nukleolär	U3-snoRNP bzw. Fibrillarin	SSc
AC-29	DNA topoisomerase I-like, topo I-like	Nukleoplasma feingranulär, Nukleoli positiv, passend zu Scl-70-AK (AK gegen Topoisomerase I)	Topoisomerase I (Scl-70)	Bei 50–70% der Patienten mit Progressiver Systemischer Sklerodermie, in 20% der Fälle mit Limitierter Sklerodermie
AC-10	Nuclear punctate	Punktiert nukleolär randständig	RNA-Polymerase I, hUBF/NOR-90	SSc, SJS
AC-11	Smooth nuclear envelope	Glatt nukleolär randständig	Lamine A, B, C oder Lamin-assoziierte Proteine	Autoimmunhepatitis, SLE, SJS, Seronegative Arthritis
AC-12	Punctate nuclear envelope	Punktiert nukleolär randständig	Nuclear Pore Complex Proteins (d. h. gp210)	PBC
AC-13	PCNA-like	Nukleolär pleomorph, passend zu PCNA	PCNA	SLE u. a.
AC-14	CENP-F-like	Pleomorph CENP-F-like	CENP-F	Malignome u. a.

► **Tab. 2** (Fortsetzung) ANA-Muster mit Codes, englischen und deutschen Bezeichnungen sowie Antigen- und Krankheitsassoziationen.

Code	Englisch	Deutsch	Mögliche Antigenassoziation	Mögliche assoziierte Erkrankungen
Zytoplasmatische Muster				
AC-15	Linear/actin	Linear fibrillär	Aktin, Non-Muscle-Myosin	MCTD, Autoimmunhepatitis, Chronisch Aktive Hepatitis, Leberzirrhose, Myasthenia gravis, M. Crohn, PBC, Langfrist-Hämodialyse, selten bei SARD
AC-16	Filamentous/microtubules	Filamentös fibrillär	Vimentin, Zytokeratine	Infektionen, entzündliche Prozesse, Langzeit-Hämodialyse, äthyltoxische Hepatopathie, SARD, Psoriasis, auch bei Gesunden
AC-17	Segmental	Kurzfasrig segmental	Alpha-Actinin, Vinculin, Tropomyosin	Myasthenia gravis, M. Crohn, Colitis ulcerosa
AC-18	Discrete dots	Diskrete Punkte	SGW182, Su/Ago2, Ge-1	PBC, SARD, Autoimmunneuropathien
AC-19	Dense fine speckled	Dicht fein gesprenkelt	PL-7, PL-12, Ribosomales P-Protein	Anti-Synthetase-Syndrome, PM/DM, SLE, Juveniler SLE, Neuropsychiatrischer SLE
AC-20	Fine speckled	Fein gesprenkelt	Jo-1 bzw. Histidyl-tRNA-Synthetase	Jo-1-Syndrom, Anti-Synthetase-Syndrome, PM/DM, Limitierte SSc, Idiopathische Pleuraergüsse
AC-21	Reticular/AMA	Retikulär zytoplasmatisch, passend zu AMA	PDC-E2/M2, BCOADC-E2, OGDC-E2, E1 α -Untereinheit von PDC, E3BP/Protein X	Häufig bei PBC, SSc, selten bei anderen SARD
AC-22	Polar/Golgi-like	Polar zytoplasmatisch, passend zu Golgi	Giantin bzw. Macroglolin, Golgin-95/GM130, Golgin-160, Golgin-97, Golgin-245	Selten bei SjS, SLE, RA, MCTD, Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), Idiopathischer Zerebellärer Ataxie, paraneoplastischer zerebellärer Degeneration, viralen Infektionen
AC-23	Rods and rings	Stäbchen und Ringe	IMPDH2 u. a.	HCV-Patienten nach IFN/Ribavirin-Therapie, selten bei SLE, Hashimoto-Autoimmunthyreopathie, auch bei Gesunden
Mitotische Muster				
AC-24	Centrosome	Zentrosomen	Pericentrin, Ninein, Cep250, Cep110, Enolase	Selten bei SSc, Raynaud-Phänomen, Infektionen (Viren, Mycoplasma)
AC-25	Spindle fibers	Spindelfasern	HsEG5	Selten bei SjS, SLE, anderen SARD
AC-26	NuMA-like	NuMA-like	Centrophilin	SjS, SLE u. a.
AC-27	Intercellular bridge	Interzelluläre Brücke	Aurora-Kinase B, CENP-E, MSA-2, KIF-14, MKLP-1	Selten bei SSc, Raynaud-Phänomen, Malignomen
AC-28	Mitotic chromosome coat	Mitotische Chromosomenhülle	MCA-1, Modifiziertes Histon H3	Selten bei DLE, CLL, SjS, Polymyalgia rheumatica

Abkürzungen: CLL = Chronisch Lymphatische Leukämie, CREST = Calcinosis cutis + Raynaud-Syndrom + (O)Esophageale Dysfunktion + Sklerodaktylie + Teleangiektasie (Synonyme: Limitierte systemische Sklerodermie [ISSc], Thibierge-Weissenbach-Syndrom), DLE = Diskoide Lupus erythematoses, DM. = Dermatomyositis, GPA = Granulomatose mit Polyangiitis (früher Wegener Granulomatose), HCV = Hepatitis-C-Virus, IFN = Interferon, ISSc = Limitierte systemische Sklerodermie (Synonyme: CREST-Syndrom, Thibierge-Weissenbach-Syndrom), MCTD = Mixed Connective Tissue Disease, PBC = Primär Biliäre Cholangitis, PM/DM. = Polymyositis/Dermatomyositis, RA = rheumatoide Arthritis, SARD = Systemic autoimmune rheumatic disease, SjS = Sjögren-Syndrom, SLE = systemischer Lupus erythematoses, SSc = Systemische Sklerose

te Myositis-spezifische Antikörper (MSA) – darunter die Gruppe der Anti-Synthetase-Antikörper – und Myositis-assoziierte Antikörper (MAA) [10, 29].

Darüber hinaus wird noch diskutiert, ob für ANA-negative Proben ohne Fluoreszenz auf der HEp2-Zelle der Code AC-0 eingeführt werden soll. Die ICAP-Initiative empfiehlt dies aktuell, wie auch die Verwendung des Codes AC-XX für nachweisbare HEp2-Zell-Fluoreszenzen, die nicht identifizierbar oder bisher nicht kategorisiert sind. Nicht identifizierbare oder „neue“ Muster sollen kodiert und beschrieben werden. So wird im Befund dokumentiert, dass es ein mögliches serologisches Korrelat für eine etwaige systemische au-

toimmune rheumatische Erkrankung gibt (30). Eine Bildersammlung für AC-0-Befunde wird derzeit erstellt und für die ICAP-Inter-netseite vorbereitet. Ebenfalls noch offen ist die Frage, ob es einer eigenen Kategorie für zusammengesetzte Muster (complex or composite patterns) bedarf. Bisher wurde keine eigene Kategorie für zusammengesetzte Muster eingerichtet.

Diskussion

Die ICAP-Nomenklatur umzusetzen und für die ANA-Fluoreszenzmuster einzuführen, ist in medizinischen Laboratorien mit

► **Tab. 3** Wann sind ANA positiv?

ANA-Befund	ANA positiv oder negativ?	Arbeits-/Fachgruppe
Isoliertes zytoplasmatisches und/oder mitotisches Muster	ANA positiv + Zusatzbemerkung, dass der ANA-Test auf HEp2-Zellen Antikörper gegen alle zellulären Strukturen erfasst	Brasilien, Zweiter ANA-Kongress 2003
Isoliertes zytoplasmatisches und/oder mitotisches Muster	Keine Stellungnahme, wie isolierte zytoplasmatische und/oder mitotische ANA-Muster zu bewerten sind	ACR oder EASI/IUIS
Isoliertes zytoplasmatisches und/oder mitotisches Muster	ANA positiv nur bei nukleären Mustern	Österreichische und deutsche EASI-Gruppe
Rein zytoplasmatische Muster	ANA negativ	ECFSG (Tochtergesellschaft der EULAR)
Isolierte zytoplasmatische Muster	ANA positiv	Italien, FIRMA

Abkürzungen: EASI = European Autoimmunity Standardisation Initiative; ECFSG = European Consensus Finding Study Group on Laboratory Investigation in Rheumatology; EULAR = European League Against Rheumatism; FIRMA = Forum Interdisciplinare per la Ricerca nelle Malattie Autoimmuni; IUIS = International Union of Immunological Societies

► **Tab. 4** Kollagenosen und typische HEp-2-Fluoreszenzmuster.

Kollagenose	Häufige HEp-2-Fluoreszenzmuster	Häufige Autoantikörper nach monospezifischer Differenzierung
Systemischer Lupus erythematoses (SLE)	Homogen AC-1 (siehe ► Abb. 2)	Anti-ds-DNA Anti-Histon-AK Anti-Nukleosomen-AK
Sjögren-Syndrom (SjS)	Fein gesprenkelt AC-4	Anti-Ro- (Anti-SS-A-)AK Anti-La- (Anti-SS-B-)AK
Systemische Sklerose (SSc)	Passend zu AK gegen Topoisomerase I (Scl-70) AC-29	Anti-Topoisomerase-I-AK (Anti-Scl-70-AK)
Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)	Grob gesprenkelt AC-5	Anti-U1-RNP-AK
CREST-Syndrom	Zentromer AC-3 (siehe ► Abb. 2)	Anti-CENP-B-AK
Polymyositis/Dermatomyositis	Zytoplasmatisch dicht fein gesprenkelt AC-19 Zytoplasmatisch fein gesprenkelt AC-20 Fein gesprenkelt AC-4 Mehrere nukleäre Punkte AC-6 (siehe ► Abb. 2) Wenige nukleäre Punkte AC-7 Homogen nukleolär AC-8 (siehe ► Abb. 2)	Anti-PL-7-AK Anti-PL-12-AK Anti-PM/Scl-75-AK Anti-PM/Scl-100-AK Anti-Ribosomales-P-Protein-AK In PM/DM-Overlap-Syndromen auch: Anti-Jo-1-AK Anti-Ro- (Anti-SS-A-)AK Anti-La- (Anti-SS-B-)AK Anti-Mi-2-AK Anti-Ku-AK Anti-TIF-1-γ-AK Anti-TIF-1-β-AK Anti-sp100-AK Anti-p80-Coilin-AK u. a.
Jo-1-Syndrom	Zytoplasmatisch fein gesprenkelt AC-20	Anti-Jo-1-AK

in der Autoimmundiagnostik erfahrenem Fachpersonal möglich und wünschenswert. Das standardisierte Vokabular, gepaart mit den AC-Nummern, lässt sich in Laborinformationssystemen (Labor-EDV) problemlos einpflegen. Es empfiehlt sich, ausschließlich ICAP-konforme vorkonfigurierte Resultate zu verwenden. Sicherlich ist es sinnvoll, jedes ANA-Muster, das in der neuen ICAP-Nomenklatur berichtet wird, mit einem Hinweis auf die bisher im untersuchenden Labor verwendete Bezeichnung zu versehen. Für die Beurteilung von Verläufen ist dies geradezu notwendig. Die Ver-

knüpfung von ANA-Mustern, möglichen Zielantigenen und möglichen assoziierten Erkrankungen, wie sie auf der ICAP-Internetseite zusammengestellt wurden, auch auf dem Laborbefund abzubilden, dürfte für den behandelnden Arzt hilfreich sein.

Das neu eingeführte ANA-Muster Dicht fein gesprenkelt AC-2 unterscheidet sich nur sehr diskret von dem ANA-Muster Homogen AC-1. Die diagnostische Bedeutung ist jedoch sehr unterschiedlich, weshalb auf die Unterscheidungsmerkmale Wert gelegt werden muss. Das ANA-Muster Homogen AC-1 (► **Abb. 2a**) ist charak-

teristisch für den systemischen Lupus erythematoses (SLE), bei dem sich Anti-ds-DNA-Antikörper nachweisen lassen, während das ANA-Muster Dicht fein gesprenkelt AC-2 mit dem Antigen DFS-70/LEDGF assoziiert ist (► **Abb. 2b**) und sich fast ausschließlich bei Personen ohne entzündlich-rheumatische Autoimmunerkrankung findet. Dennoch gelingt eine sichere Abgrenzung der beiden Muster nicht in allen Fällen. Ergänzende Bestimmungen von Antikörpern gegen mit diesen Mustern assoziierte Antigene, also von Anti-ds-DNA mittels IIFT (Substrat *Crithidia luciliae*), Anti-Histon- und Anti-Nukleosomen- bzw. Anti-DFS-70-Antikörpern, können sämtlich negativ ausfallen trotz sicher identifizierter Unterscheidungsmerkmale für eines der beiden Muster.

Es wird selbstverständlich weiterhin notwendig sein, sich mit Fragen der analytischen und diagnostischen Sensitivität und Spezifität immunologischer Tests zu befassen. Im labordiagnostischen Setting verschiedener immunologischer Methoden wird es gelegentlich Befundkonstellationen geben, in denen ANA-Muster und die Ergebnisse weiterführender oder monospezifischer (Bestätigungs-)Tests diskrepant erscheinen. Es ist Aufgabe der medizinisch validierenden Laborärzte, solche Konstellationen zu erkennen und einer Plausibilitätskontrolle zu unterziehen. Wiederholungsmessungen, Parallelkontrollen mit dem Vorserum (aus Serumbanken), Verdünnungsanalysen und der Einsatz alternativer HEP2-Zellen eines anderen Herstellers können aufschlussreich sein. Es ist möglich, dass das diskutierte Zielantigen sich zum Zeitpunkt der Probennahme (noch) nicht bestätigen lässt oder das quantitative Ergebnis des monospezifischen Testes nicht mit der Höhe des ANA-Titers korreliert. Positive Autoantikörperbefunde können einer klinischen Krankheitsmanifestation vorausgehen oder erst im Verlauf auftreten. Ihre Nachweisbarkeit kann von der Sensitivität der verwendeten Methode abhängen. In Abhängigkeit vom klinischen Bild können Verlaufskontrollen und ergänzende immunologische Untersuchungen zur Klärung beitragen. Ohne (hinreichenden) klinischen Verdacht sind Verlaufskontrollen auffälliger Autoantikörperbefunde allerdings nicht indiziert.

FAZIT

Das Standardisierungsvorhaben von ICAP ist ein fortlaufender Prozess, in dem weitere Fluoreszenzmuster ergänzt und klassifiziert werden sollen und die Bildersammlung auf der ICAP-Internetseite ergänzt werden wird. Außerdem ist beabsichtigt, die Musterbeschreibungen in weitere Sprachen zu übersetzen und die klinische Bedeutung einzelner ANA-Muster genauer zu beschreiben. Weitere mögliche assoziierte Zielantigene, die in der Pathogenese eine Rolle spielen, sollen identifiziert und charakterisiert werden, was Voraussetzung für die Entwicklung neuer monospezifischer Bestätigungstests ist. Die auf der ICAP-Internetseite stetig weiterentwickelte Synopsis von ANA-Mustern, möglichen Antigen- und Krankheitsassoziationen kann dazu beitragen, den diagnostischen Prozess zu beschleunigen.

Mit zunehmender Umsetzung der ICAP-Nomenklatur sollten ANA-Befunde verschiedener Labore besser vergleichbar sein. Dies könnte Mehrfachdiagnostik einsparen helfen.

Es wäre zu begrüßen, wenn die Ringversuchsinstitutionen die ANA-Ringversuche ebenfalls auf die neue ICAP-Nomenklatur umstellten. Dann wäre gewährleistet, dass auch die neue Berichtsform der externen Qualitätskontrolle unterliegt. Entsprechende Überlegungen sollen in Österreich und in Deutschland unterschiedlich weit gediehen sein.

Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Petri M, Orbai AM, Alarcon GS et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677–2686
- [2] Simard JF, Costenbader KH. Epidemiology and classification of systemic lupus erythematoses. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, Hrsg. *Rheumatology* (6th edition), Philadelphia: Elsevier 2015: 1021–1025
- [3] Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patients cohorts. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 35–45
- [4] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (11): 1747–1755
- [5] Andréasson K, Saxne T, Bergknot C et al. Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: population-based data with case ascertainment using the 1980 ARA criteria and the proposed ACR-EULAR classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (10): 1788–1792
- [6] LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573–1576
- [7] Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292 (7): 344–347
- [8] Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL et al. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on Overlap Syndrome features and autoantibodies. Analysis of 100 French Canadian Patients. *Medicine* 2005; 84 (4): 231–249
- [9] Tanimoto K, Nakano K, Kano S et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *The Journal of rheumatology* 1995; 22: 668–674
- [10] Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Annals of the rheumatic diseases* 2017; 76: 1955–1964
- [11] Sharp GC. Diagnostic criteria for classification of MCTD. In: Kasukawa R, Sharp GC, Hrsg. *Mixed Connective Tissue Disease and Antinuclear Autoantibodies*. Amsterdam: Elsevier 1987; 23–32

- [12] Alarcón-Segovia D, Vilarreal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, Hrsg. Mixed Connective Tissue Disease and Anti-Nuclear Antibodies. Amsterdam: Elsevier 1987: 33–40
- [13] Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010; 69 (8): 1420–1422
- [14] Hahon N, Eckert HL, Stewart J. Evaluation of cellular substrates for antinuclear antibody determinations. *Journal of Clinical Microbiology* 1975; 2 (1): 42–45
- [15] Richtlinie der Bundesärztekammer (RiLiBÄK) zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Gemäß dem Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer vom 11.04.2014 und 20.06.2014. *Deutsches Ärzteblatt* 2014; 38: 1583–1618
- [16] DIN EN ISO 15189 Medizinische Laboratorien – Anforderungen an die Qualität und Kompetenz. Korrigierte Fassung 2014–08-15
- [17] DAKKS – Beschlüsse des Sektorkomitees Medizinische Laboratorien zu Anforderungen der DIN EN ISO 15189:2014 an die Qualität und Kompetenz von Medizinischen Laboratorien 71 SD 3 025 | Revision: 1.4 | 17. November 2017 5.6–03 Sicherstellung der Vergleichbarkeit von Ergebnissen bei Verfahren mit subjektiver Bewertung
- [18] DAKKS – Beschlüsse des Sektorkomitees Medizinische Laboratorien zu Anforderungen der DIN EN ISO 15189:2014 an die Qualität und Kompetenz von Medizinischen Laboratorien 71 SD 3 025 | Revision: 1.4 | 17. November 2017 5.3–04: Vergleich quantitativer Methoden beim Wechsel von Geräten oder Reagenzien-Kits
- [19] Chan EKL, Damoiseaux J, Carballo OG et al. Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014–2015. *Front Immunol* 2015; 1–43
- [20] Chan EKL, Damoiseaux J, de Melo Cruvinel W et al. Report on the second International Consensus on ANA Pattern (ICAP) workshop in Dresden 2015. *Lupus* 2016; 25 (8): 797–804
- [21] Chan E, Damoiseaux J, Carballo OG et al. The international consensus on standardized nomenclature on antinuclear antibody HEp-2-Cell patterns (ICAP) Initiative – Its impact and update from 3rd ICAP. *Lupus* 2017; 4 (Suppl 1): A1–A227
- [22] Chan EKL, Damoiseaux J, Carballo G et al. The International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns (ICAP) Initiative – Update and its Impact. *ACR/ARHP Annual Meeting 2016. Meeting Abstract*
- [23] Damoiseaux J, von Mühlen CA, Garcia-De La Torre I et al. International consensus on ANA patterns (ICAP): the bumpy road towards a consensus on reporting ANA results. *Autoimmun Highlights* 2016 Dec; 7 (1): 1–23
- [24] Herold M, Klotz W, Sack U, Conrad K. ICAP – ein Versuch zur einheitlichen Beschreibung der Fluoreszenzmuster von antizellulären Antikörpern auf HEp2-Zellen. *J Lab Med* 2017; 41 (4): 167–172
- [25] Naides SJ, Genzen J, Abel G et al. Variability in ICAP (International Consensus on ANA Patterns) pattern reporting in testing for antinuclear antibodies (ANA) by indirect immunofluorescence assay (IFA). 2017 *ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract Number 701*
- [26] Andrade LEC, Klotz W, Herold M et al. International consensus on antinuclear antibody patterns: definition of the AC-29 pattern associated with antibodies to DNA topoisomerase I. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2018; 56 (10): 1783–1788
- [27] Bentow C, Fritzler MJ, Mummert E, Mehler M. Recognition of the dense fine speckled (DFS) pattern remains challenging: results from an international internet-based survey. *Autoimmun Highlights* 2016; 7 (1): 1–7
- [28] Ghirardello A, Bassi N, Palma L et al. Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15 (6): 335–344
- [29] Triantafyllias K, Lütgendorf F. Muskelschmerz. *arthritis + rheuma* 2018; 38: 185–194
- [30] Herold M, Klotz W, Andrade LEC et al. International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns: Defining negative results and reporting unidentified patterns. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2018; 56 (10): 1–4