

Nabespreking rondzending SKML ANCA-GBM

Dr Caroline Roozendaal
medisch immunoloog UMCG

Utrecht, 18 november 2014

c.roozendaal@umcg.nl





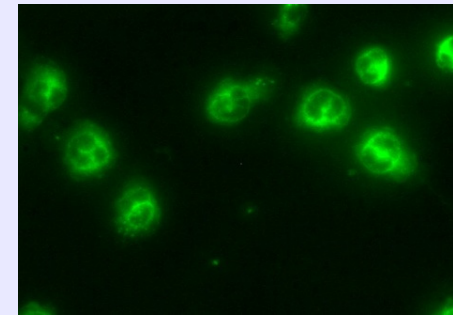
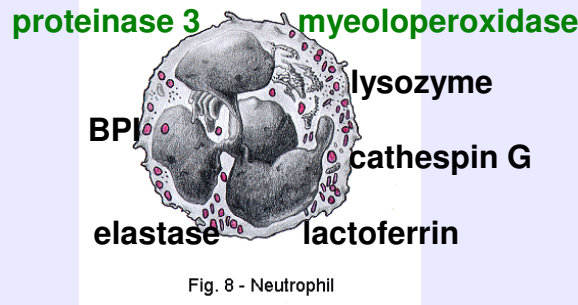
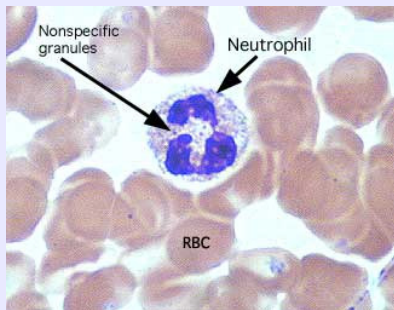
Casus: man, 1945

- Sept 2001: Longarts ivm non productieve hoest, sterk verminderde inspanningstolerantie, koorts en nachtzweeten. X-thorax: peribronchiale consolidaties linker onderkwab. Kweek: Bacteriën. Eo's 18.5. Conclusie: eosinofiele pneumonie waarvoor prednisolon/Clamoxyl.
- Okt 2001: Ivm polyposis nasi wordt besloten tot septumcorrectie en poliepectomie.
- Eind okt 2001: Opname ivm algehele malaise, spierpijn, polyneuropathie, myopathie, eo's 7.6. Vier dagen later visusverlies linker oog. Overname academisch ziekenhuis.
- Begin nov 2001: diagnose **Churg-Strauss syndroom (EGPA)**: ernstige mononeuritis multiplex, neuritis/ischemie nervus opticus links, aanwijzingen voor cardiomyopathie. Extreme hypereosinofilie en acute fase respons. Geen aanwijzingen voor renale betrokkenheid.
MPO-ANCA positief.
Behandeling met methylprednisolon, prednisolon en cyclofosfamide.



ANCA:

anti-neutrofiel cytoplasma-autoantistoffen



→ ANCA-geassocieerde vasculitiden

AUTOANTIBODIES AGAINST NEUTROPHILS AND MONOCYTES: TOOL FOR DIAGNOSIS AND MARKER OF DISEASE ACTIVITY IN WEGENER'S GRANULOMATOSIS

F. J. VAN DER WOUDE N. RASMUSSEN
 S. LOBATTO A. WIJK
 H. PERMIN L. A. VAN ES
 M. VAN DER GIESSEN G. K. VAN DER HEM
 T. H. THE

Departments of Clinical Immunology and Nephrology, University of Groningen; Department of Nephrology, University of Leiden, The Netherlands; and Department of Rheumatology, University of Copenhagen, Denmark

THE LANCET, FEBRUARY 23, 1985



Fokko van der Woude
1953-2006



Diagnostische betekenis van ANCA: 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides

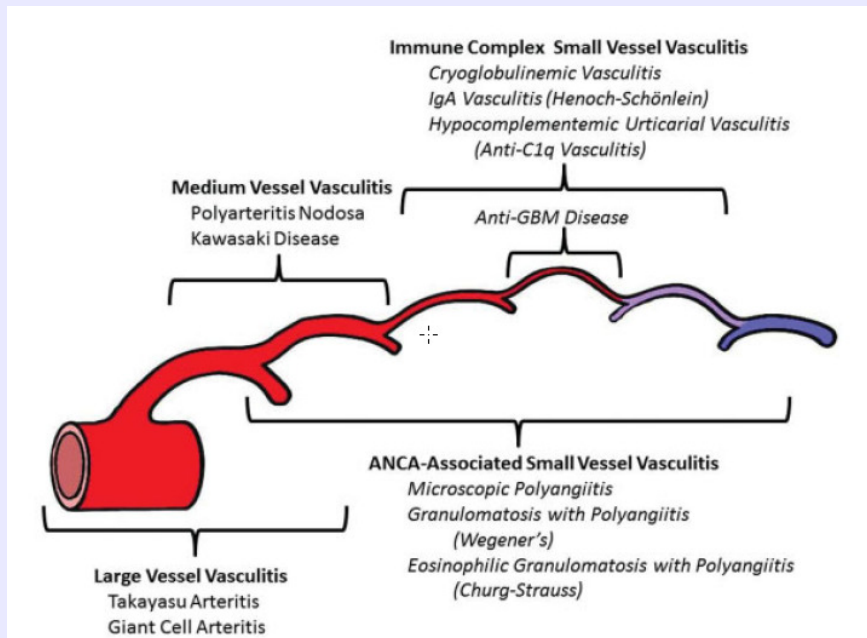
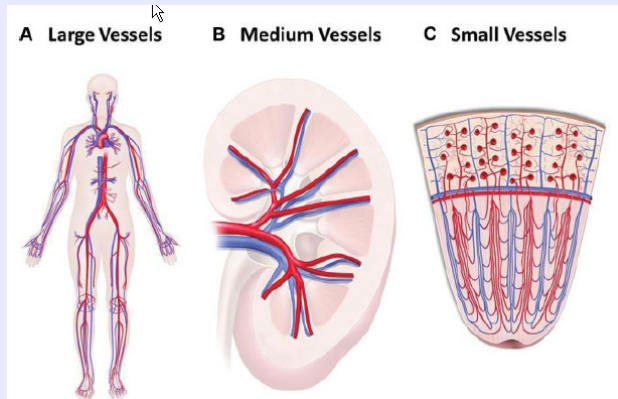


Table 2. Names for vasculitides adopted by the 2012 International Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Vasculitides

- Large vessel vasculitis (LVV)**
 - Takayasu arteritis (TAK)
 - Giant cell arteritis (GCA)
- Medium vessel vasculitis (MVV)**
 - Polyarteritis nodosa (PAN)
 - Kawasaki disease (KD)
- Small vessel vasculitis (SVV)**
 - Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV)
 - Microscopic polyangiitis (MPA)
 - Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA)
 - Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)
 - Immune complex SVV
 - Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease
 - Cryoglobulinemic vasculitis (CV)
 - IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV)
 - Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis)
 - Variable vessel vasculitis (VVV)
 - Behçet's disease (BD)
 - Cogan's syndrome (CS)
 - Single-organ vasculitis (SOV)
 - Cutaneous leukocytoclastic angiitis
 - Cutaneous arteritis
 - Primary central nervous system vasculitis
 - Isolated aortitis
 - Others
 - Vasculitis associated with systemic disease
 - Lupus vasculitis
 - Rheumatoid vasculitis
 - Sarcoid vasculitis
 - Others
 - Vasculitis associated with probable etiology
 - Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis
 - Hepatitis B virus-associated vasculitis
 - Syphilis-associated aortitis
 - Drug-associated immune complex vasculitis
 - Drug-associated ANCA-associated vasculitis
 - Cancer-associated vasculitis
 - Others



Diagnostische betekenis van ANCA: ANCA in vasculitis

	cANCA PR3-ANCA	pANCA MPO-ANCA
granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)	85%	10%
microscopic polyangiitis	45%	45%
idiopathic crescentic glomerulonephritis	25%	65%
eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome)	10%	60%

PR3: proteinase 3
MPO: myeloperoxidase



Casus: man, 1945

- Begin nov 2001: diagnose Churg-Strauss syndroom: ernstige mononeuritis multiplex, neuritis/ischemie nervus opticus link, aanwijzingen voor cardiomyopathie. Extreme hypereosinofilie en acute fase respons. Geen aanwijzingen voor renale betrokkenheid. MPO-ANCA positief. Behandeling met methylprednisolon, prednisolon en cyclofosfamide.
- Okt 2007: Ruim 2 weken geleden begonnen met hoesten, benauwd gevoel over de longen. Via de huisarts Amoxicilline-kuur+ 20 mg Prednisolon. Hierna wat dunne diarree ontwikkeld zonder bloed- of slijmbijmenging. Sinds 1½ week koorts, moeheid en lusteloosheid. Tevens misselijk en brakerig. De luchtwegen zijn wel goed opgeknapt.
- Nu opname wegens acute nierinsufficiëntie (kreat 1086).
DD: interstitiële nefritis op basis van antibioticagebruik, relapse Churg-Strauss syndroom met ditmaal renale betrokkenheid.
ANCA negatief. Geen verbetering, daarom nierbiopsie:
verrassenderwijs **anti-GBM nefritis! Anti-GBM antistoffen sterk positief.**



acuut nierfalen

- prerenaal (bv hypotensie)
- renaal (bv nierontsteking)
- postrenaal (bv verstopping van de urinewegen)

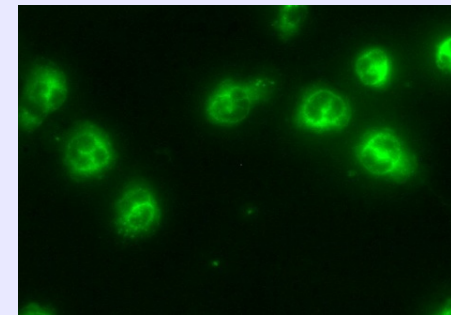
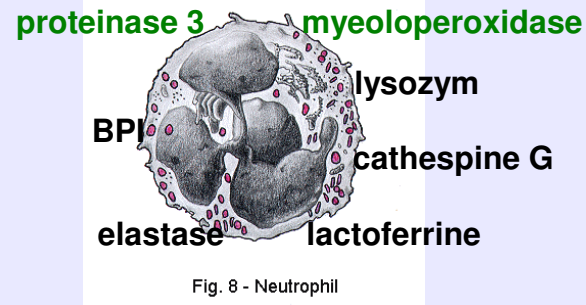
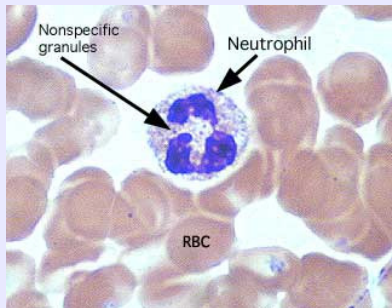
- nierontsteking op basis van infectie
 - zo snel mogelijk infectie bestrijden

- nierontsteking met immunologische oorzaak:
 - ⇒ GPA (ziekte van Wegener) / andere vorm van vasculitis
 - ⇒ anti-GBM ziekte (ziekte van Goodpasture)
 - ⇒ post-streptococce glomerulonefritis
 - zo snel mogelijk het immuunsysteem remmen met afweeronderdrukkende medicijnen (cave infectie !!!)



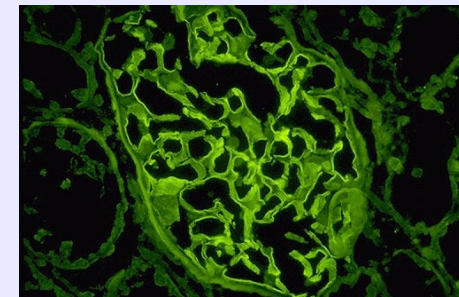
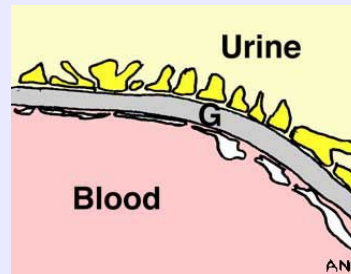
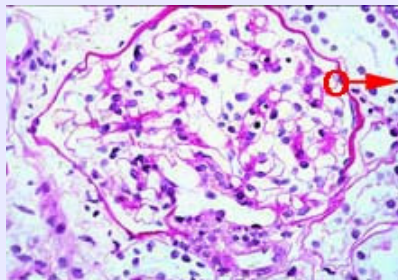
ANCA:

anti-neutrofiel cytoplasma-autoantistoffen



GBM:

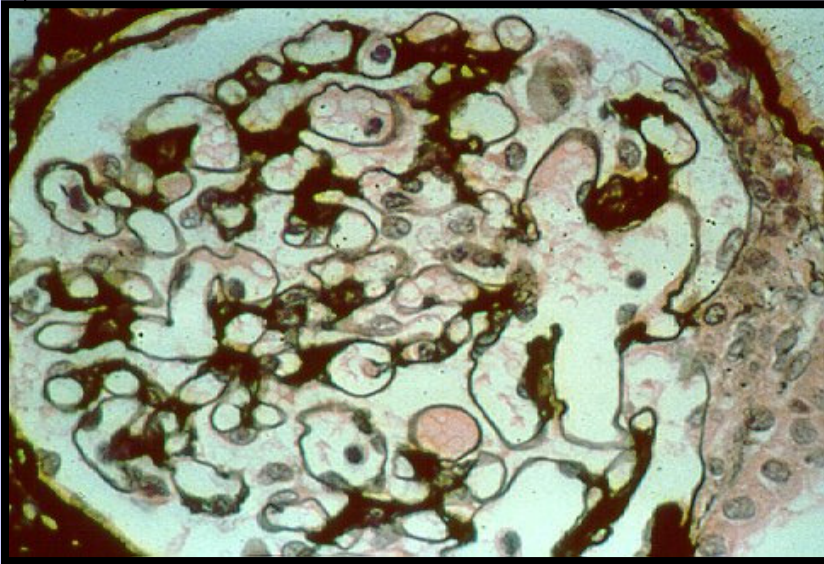
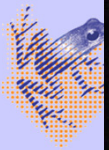
anti-glomerulaire basaalmembraan



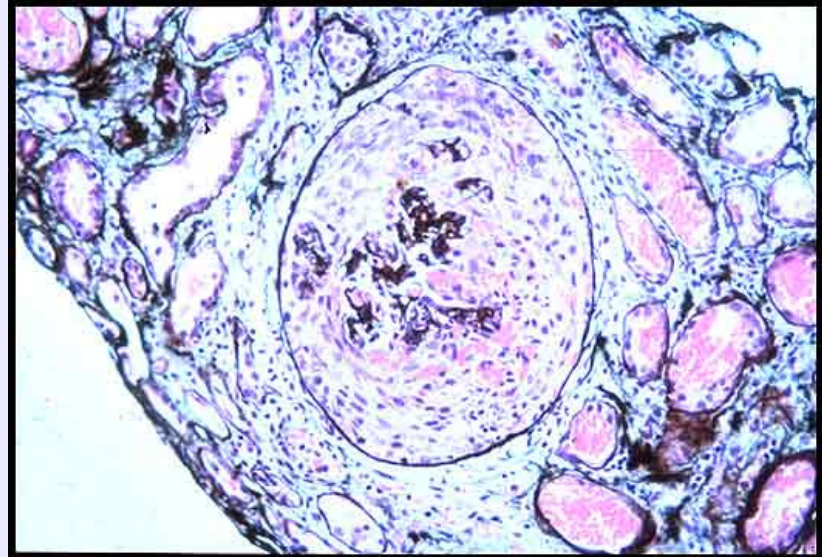


Syndroom van Goodpasture

- presenteert zich meestal met snel-progressieve glomerulonefritis, 60% ook longbloedingen
- zeldzaam (incidentie: 1 per miljoen)
vrijwel alleen bij caucasoiden ras
vaak jonge mannen
- oorzaak onbekend: viraal? hydrocarbon oplosmiddelen?
geneesmiddelen? roken!
- anti-GBM (glomerulaire basaalmembraan) antistoffen
in het serum en neergeslagen in de basaalmembraan
- onbehandeld: dood na weken - maanden
behandeling: immuunsuppressie en plasmaferese

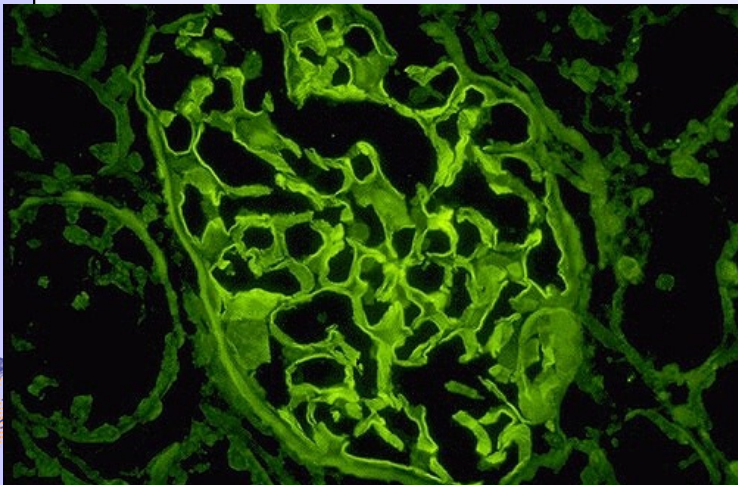


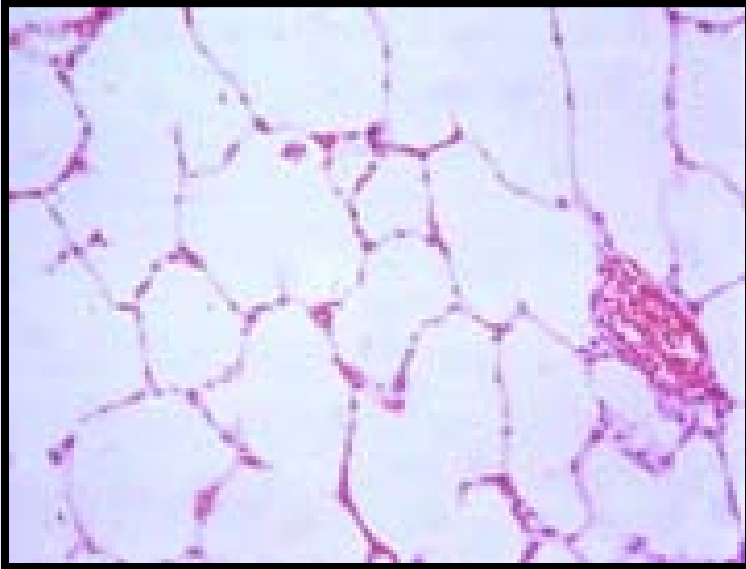
normale glomerulus



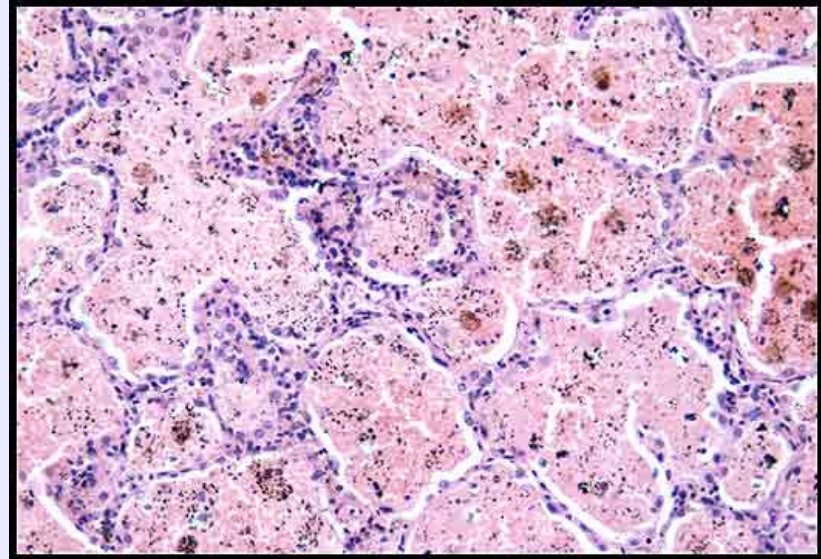
Goodpasture glomerulus

- lineaire depositie IgG langs GBM
- "crescent" formatie
- monocytten, macrofagen, prolifererende epitheelcellen
- monofasisch: alle glomeruli in zelfde stadium ziekte

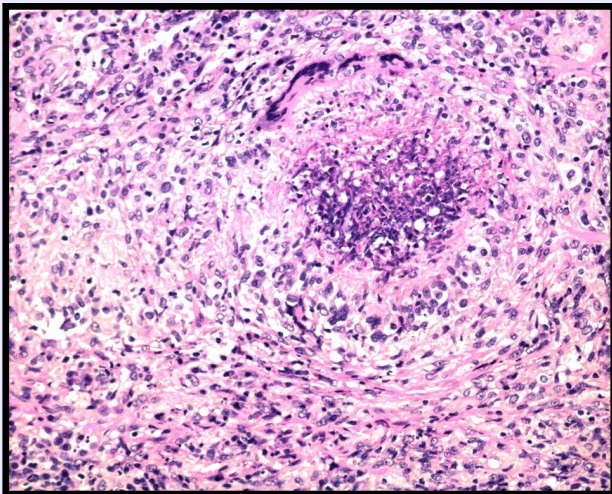




normale long



Goodpasture long



GPA long

- bloed in de alveolaire ruimte
- ontsteking in de alveolaire wand

- ontsteking in de alveolaire wand
- vorming van granulomen



Diagnostische betekenis van ANCA en anti-GBM: ANCA en anti-GBM in vasculitis

	cANCA PR3-ANCA	pANCA MPO-ANCA	anti-GBM
granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)	85%	10%	-
microscopic polyangiitis	45%	45%	-
idiopathic crescentic glomerulonephritis	25%	65%	-
eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome)	10%	60%	-
Goodpasture / anti-GBM disease	few	30%	100%

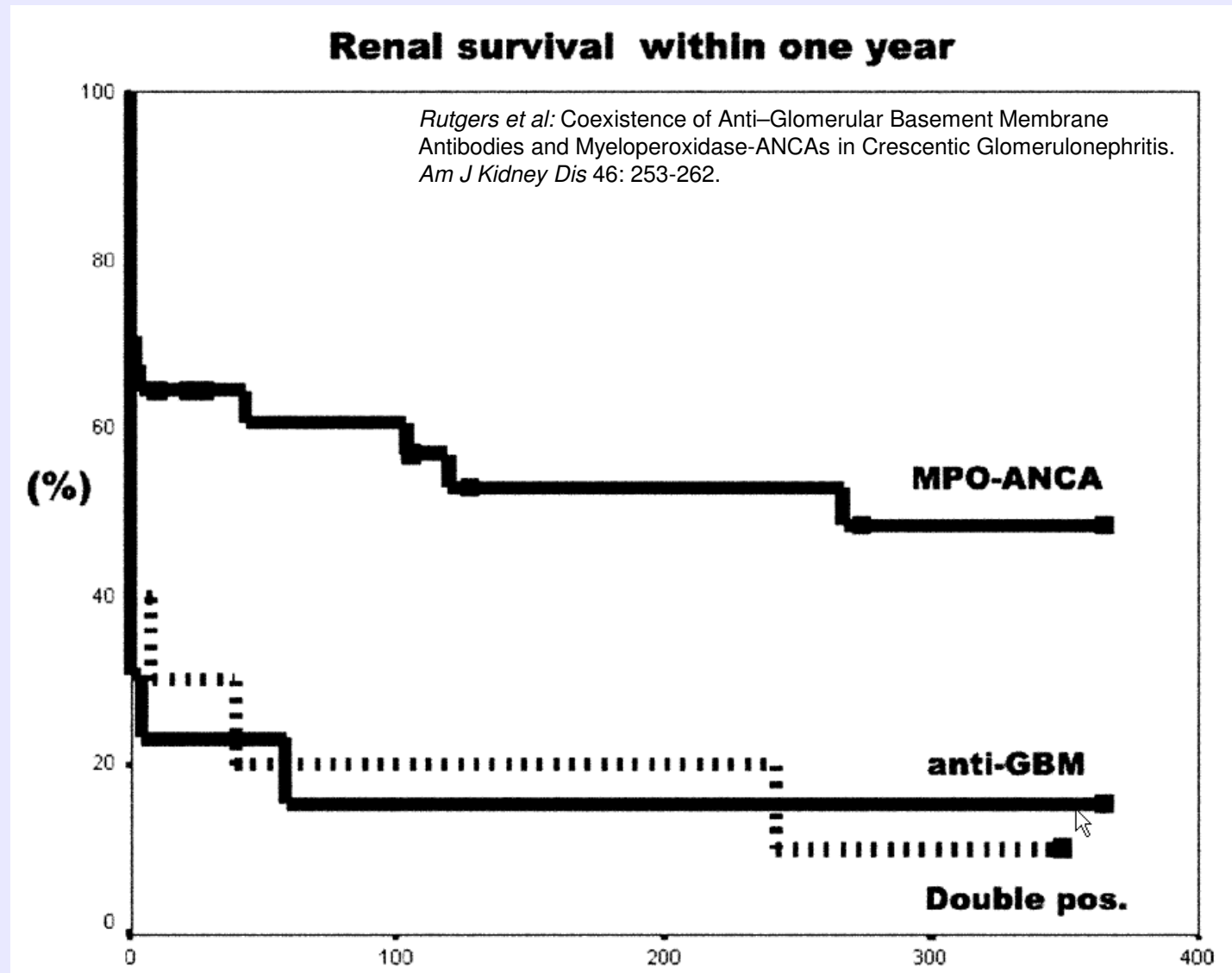
PR3: proteinase 3

MPO: myeloperoxidase

GBM: glomerular basal membrane



Nier-overleving (data Maastricht)





Casus: man, 1945

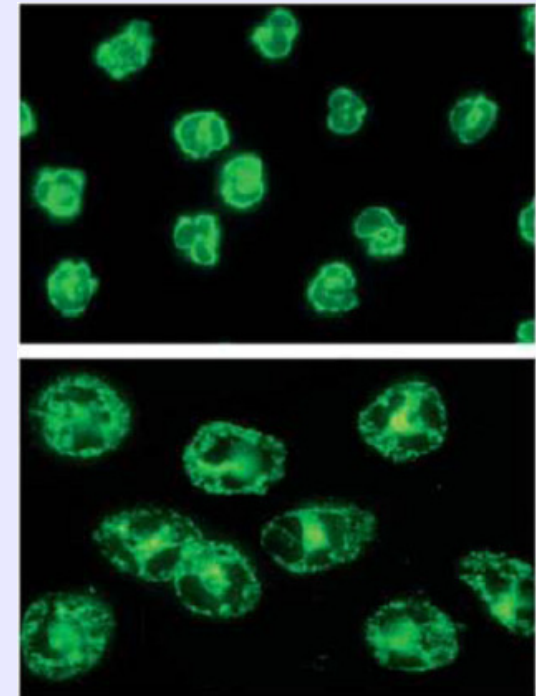
- Begin nov 2001: diagnose Churg-Strauss syndroom: ernstige mononeuritis multiplex, neuritis/ischemie nervus opticus link, aanwijzingen voor cardiomyopathie. Extreme hypereosinofilie en acute fase respons. Geen aanwijzingen voor renale betrokkenheid. MPO-ANCA positief. Behandeling met methylprednisolon, prednisolon en cyclofosfamide.
- Okt 2007: Ruim 2 weken geleden begonnen met hoesten, benauwd gevoel over de longen. Via de huisarts Amoxicilline-kuur+ 20 mg Prednisolon. Hierna wat dunne diarree ontwikkeld zonder bloed- of slijmbijmenging. Sinds 1½ week koorts, moeheid en lusteloosheid. Tevens misselijk en brakerig. De luchtwegen zijn wel goed opgeknapt.
- Nu opname wegens acute nierinsufficiëntie (kreat 1086).
DD: interstitiële nefritis op basis van antibioticagebruik, relapse Churg-Strauss syndroom met ditmaal renale betrokkenheid.
ANCA negatief. Geen verbetering, daarom nierbiopt:
verrassenderwijs anti-GBM nefritis! Anti-GBM antistoffen sterk positief.
- Prednisolon, Endoxan en plasmaferese voor 3 weken; tijdens opname anurie, geen herstel nierfunctie na 3 weken, hemodialyse.
- 2011: living donor niertransplantatie.



Diagnostische betekenis van ANCA: ANCA in andere ziektebeelden

- Inflammatoire darmziekten
- ANCApos ASCAneg \Rightarrow colitis ulcerosa; ANCAneg ASCApos \Rightarrow Crohn
- Autoimmuun hepatitis
- Meerdere autoantistoffen pos – grotere kans op AIH Bakker-Jonges et al, NTG 2006

Category	Condition
Vasculitic	Cryoglobulinemia
	Leukocytoclastic cutaneous vasculitis
	Henoch-Schönlein purpura
	Polyarteritis nodosa
	Giant cell arteritis
	Takayasu's arteritis
	Behçet's syndrome
Other autoimmune	Systemic lupus erythematosus
	Goodpasture's disease
	Sjögren's syndrome
	Polymyositis and dermatomyositis
	Scleroderma
	Mixed-connective tissue disease
	Rheumatoid arthritis
	Spondyloarthropathies
	Inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease)
	Psoriatic arthritis
	Hashimoto's disease
	Multiple sclerosis
	Postinfectious glomerulonephritis
Infectious	Mycobacterium tuberculosis
	Human immunodeficiency virus
	Hepatitis C
	<i>Pneumocystis carinii</i>
	Poliomyelitis
Miscellaneous	Endocarditis
	Sarcoidosis
	Interstitial pulmonary fibrosis
	Myocardial infarction
	Cystic fibrosis
	Cocaine abuse
Alport's syndrome	






PR3-ANCA komen af en toe voor bij colitis ulcerosa, vaak met een pANCA patroon in de fluorescentie!


Clinica Chimica Acta 424 (2013) 267–273


Contents lists available at ScienceDirect

 **ELSEVIER**

Clinica Chimica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinchim



PR3-ANCA: A promising biomarker for ulcerative colitis with extensive disease  CrossMark

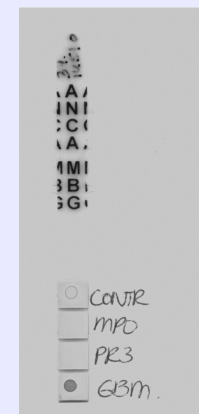
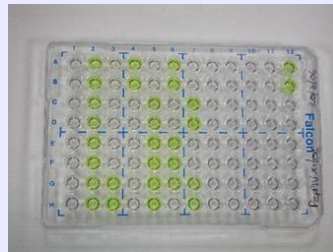
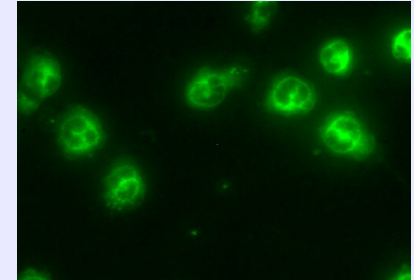
Michael Mahler ^{a,*}, Dimitrios P. Bogdanos ^b, Polychronis Pavlidis ^{b,c}, Marvin J. Fritzler ^d, Elena Csernok ^e, Jan Damoiseaux ^f, Chelsea Bentow ^a, Zakera Shums ^a, Alastair Forbes ^c, Gary L. Norman ^a

^a INOVA Diagnostics, Inc., San Diego, CA, United States
^b Division of Transplantation Immunology and Mucosal Biology, King's College London Medical School at King's College Hospital, London, UK
^c Gastroenterology & Clinical Nutrition, University College Hospital, London, UK
^d Department of Medicine, University of Calgary, Calgary, Canada
^e Department of Rheumatology, University of Lübeck and Klinikum Bad Bramstedt, Germany
^f Laboratory of Clinical Immunology, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands



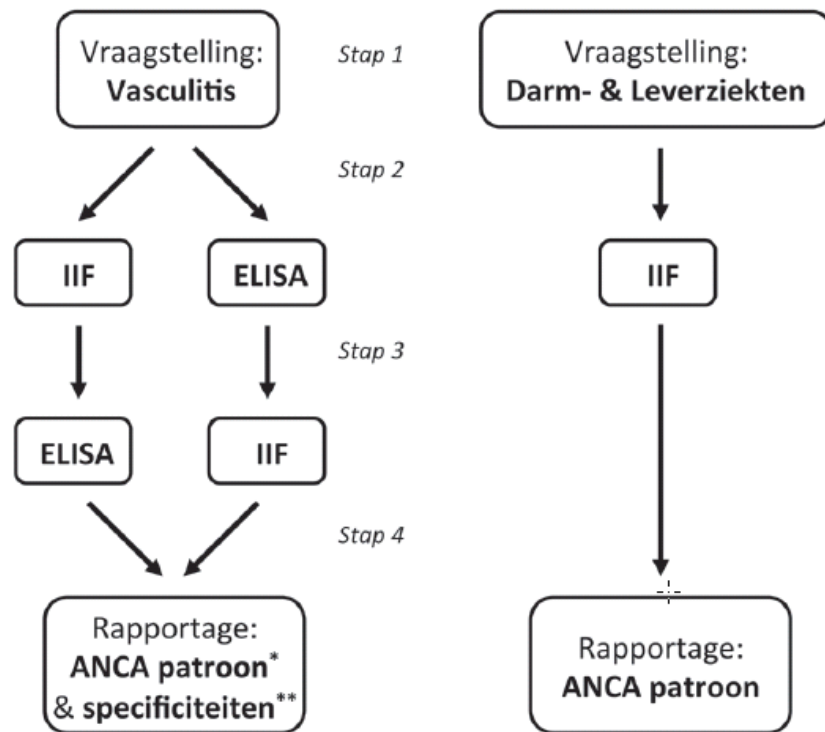
ANCA detectiemethoden

- Indirecte immunofluorescentie op donor granulocyten
 - Patroon + evt titer
- Specificiteitstesten (PR3, MPO, elastase)
 - EIA-gebaseerde technieken:
(ELISA, FEIA, CLIA, bead-assays; IA=immuno-assay)
kwalitatief (pos/neg)
kwantitatief (bv IU/ml)
 - Sneltesten, bv dotblot
kwalitatief (pos/neg)





Richtlijnen voor ANCA diagnostiek



Figuur 1. Algoritme voor ANCA diagnostiek.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2014; 39: 19-24

**Detectie van ANCA in Nederlandse laboratoria:
de klinische praktijk in relatie tot de internationale consensus
en nationale richtlijn**

R.G. van der MOLEN¹, C. ROOZENDAAL² en J.G.M.C. DAMOISEAUX³

- **International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) 1999**
Savigne et al, Am J Clin Pathol 1999;111:507-13
- **CBO Richtlijn Diagnostiek Kleinevatenvasculitis 2010**
<http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Richtlijnen-S-t-m-Z/?p=245>



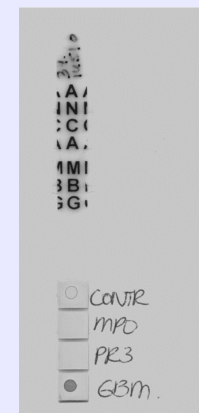
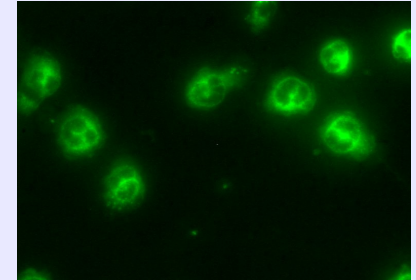
SKML ANCA-GBM: gevraagde resultaten 2x per jaar 9 monsters

- ANCA immunofluorescentie, volgens de in uw laboratorium gebruikelijke techniek(en)
 - patroon op ethanol gefixeerde granulocyten
 - controle op aanwezigheid ANA: ANA-test, formaline-fixatie
 - conclusie (uw uitslag naar de kliniek): patroon + titer
- Anti-PR3 en anti-MPO specificiteitstesten, volgens de in uw laboratorium gebruikelijke techniek(en)
 - kwalitatief (pos/neg),
en indien van toepassing kwantitatief (in uw eigen eenheden)
- Anti-GBM, volgens de in uw laboratorium gebruikelijke techniek(en)
 - kwalitatief (pos/neg),
en indien van toepassing kwantitatief (in uw eigen eenheden)



ANCA detectiemethoden

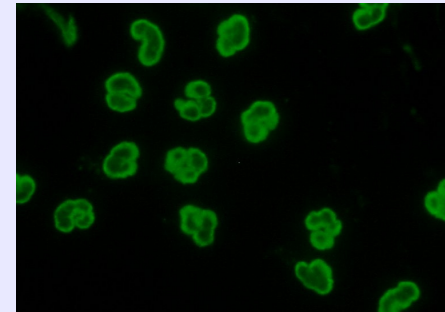
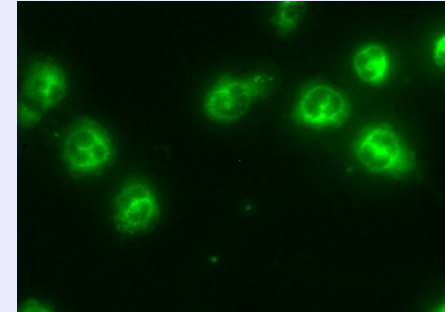
- Indirecte immunofluorescentie op donor granulocyten
 - Patroon + evt titer
- Specificiteitstesten (PR3, MPO, elastase)
 - EIA-gebaseerde technieken:
(ELISA, FEIA, CLIA, bead-assays; IA=immuno-assay)
kwalitatief (pos/neg)
kwantitatief (bv IU/ml)
 - Sneltesten, bv dotblot
kwalitatief (pos/neg)



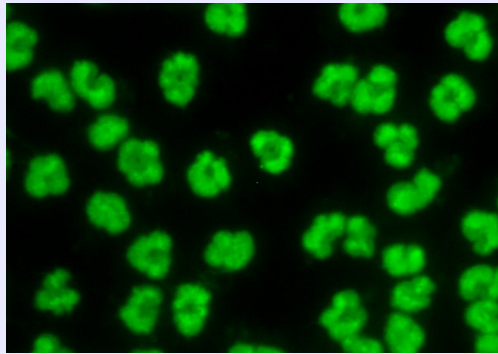


Vier verschillende ANCA-fluorescentiepatronen:

- C-ANCA (classical ANCA): ← **PR3-ANCA**
cytoplasma-fluorescentie
met accent tussen de kernlobben
- C-ANCA (atypisch):
diffuse cytoplasma-fluorescentie
zonder accent tussen de kernlobben
- P-ANCA (perinuclear ANCA): ← **MPO-ANCA**
fluorescentie rondom de kern,
vaak ook op de kern
NB fixatie-artefact!
- atypische ANCA
alle overige patronen

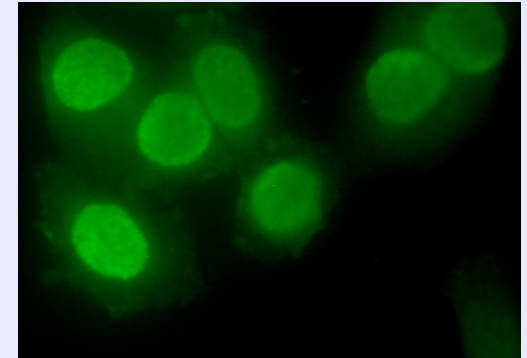


Kwantitatieve uitslag: titer



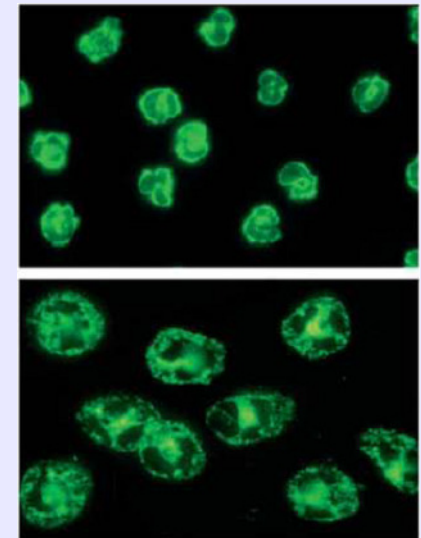
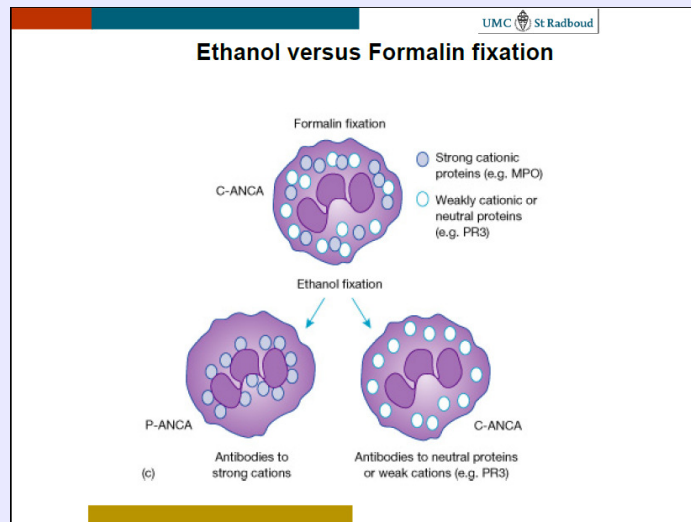
granulocyten:
vals-positieve pANCA

HEp2000-cellen:
homogene ANA



ANA kunnen een vals-positieve ANCA-uitslag geven:

- alle P-ANCA en A-ANCA sera van nieuwe patiënten testen op ANA
 - ANA-bepaling (bv op HEp2 cellen)
 - granulocyten gefixeerd met formaline





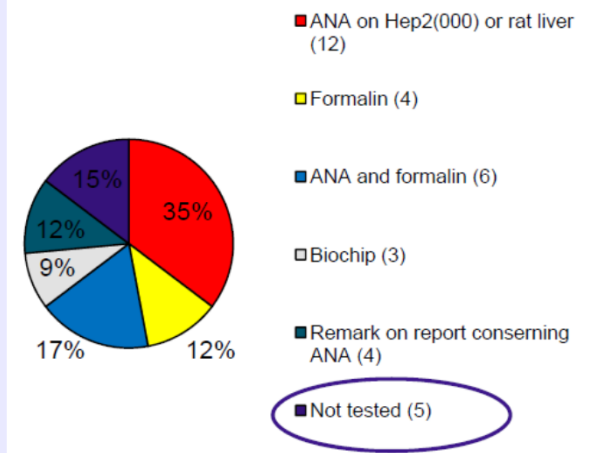
ANCA detectie in de Nederlandse praktijk: ANCA IIF, interferentie ANA

- Richtlijnen:
De richtlijnen schrijven niet keihard voor dat ANA getest moet worden!
Alle monsters positief voor p-ANCA of a-ANCA en een interfererende ANA testen op PR3-ANCA and MPO-ANCA. Savige 1999, CBO 2010
- Praktijk:
Meeste laboratoria testen op de aanwezigheid van ANA; ook ANA-positieve monsters worden doorgetest op ANCA specificiteit.

2014.1:

- 5x ethanol
- 14x ethanol + ANA + formaline
- 10x ethanol + ANA
- 7x ethanol + formaline

Interfering ANA





SKML ANCA-GBM: gevraagde resultaten 2x per jaar 9 monsters

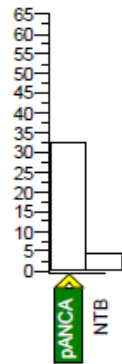
- ANCA immuunfluorescentie, volgens de in uw laboratorium gebruikelijke techniek(en)
 - patroon op ethanol gefixeerde granulocyten
 - controle op aanwezigheid ANA: ANA-test, formaline-fixatie
 - conclusie (uw uitslag naar de kliniek): patroon + titer
- Anti-PR3 en anti-MPO specificiteitstesten, volgens de in uw laboratorium gebruikelijke techniek(en)
 - kwalitatief (pos/neg),
en indien van toepassing kwantitatief (in uw eigen eenheden)
- Anti-GBM, volgens de in uw laboratorium gebruikelijke techniek(en)
 - kwalitatief (pos/neg),
en indien van toepassing kwantitatief (in uw eigen eenheden)



ANCA immuunfluorescentie

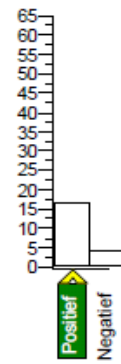
ANCA IIF (ethanol gefixeerd)

2013.2 F



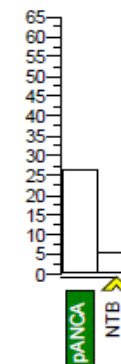
ANA IIF interfererend met ANCA

2013.2 F



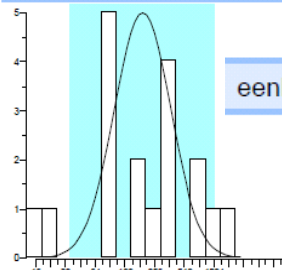
ANCA IIF conclusie

2013.2 F



score : 2

2013.2 F



eenheid : titer

	cons.	meth.	ALTM
gem.	192	156	192
SD	179	146	179
n	18	18	18
nu	2	4	2

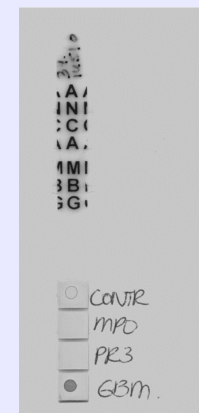
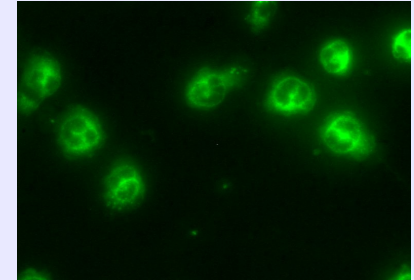
Monster 2013.2F (anti-MPO)

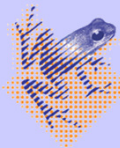
MPO-ANCA positieve microscopische polyangiitis (long-, nier-, mogelijk cardiale betrokkenheid). In de ANCA-IIF werd dit monster bij een aantal deelnemers gehinderd door een interfererende ANA (twee deelnemers rapporteerden wel die ANA, geen formaline, en trokken toch de conclusie dat het monster pANCA positief was – had dat niet “NTB” moeten zijn?). Op formaline was het monster cANCA positief, zodat de deelnemers met gebruik van formaline toch de uitspraak konden doen dat hier sprake was van een pANCA (naast de ANA). Zowel de uitslag pANCA (indien gebaseerd op formaline) als de uitslag NTB (indien gebaseerd op de interfererende ANA) is bij dit monster correct en heeft dus punten gekregen.



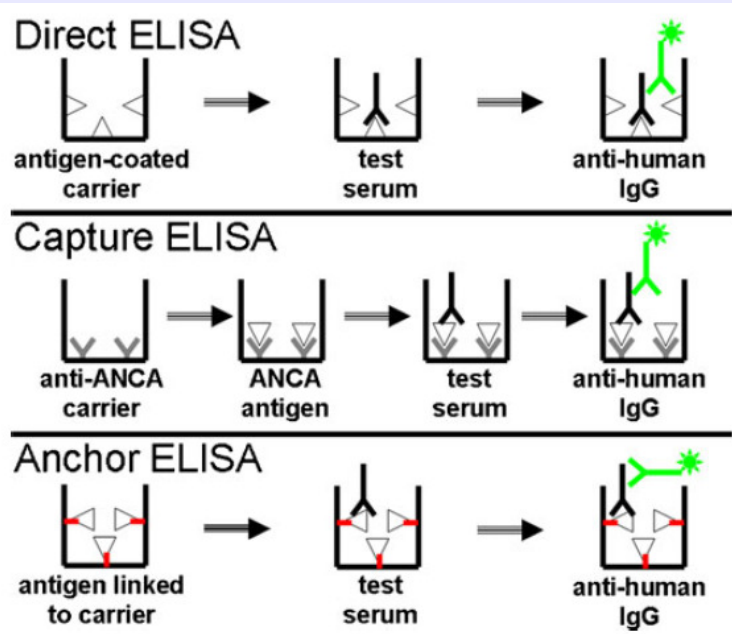
ANCA detectiemethoden

- Indirecte immunofluorescentie op donor granulocyten
 - Patroon + evt titer
- Specificiteitstesten (PR3, MPO, elastase)
 - EIA-gebaseerde technieken:
(ELISA, FEIA, CLIA, bead-assays; IA=immuno-assay)
kwalitatief (pos/neg)
kwantitatief (bv IU/ml)
 - Sneltesten, bv dotblot
kwalitatief (pos/neg)





ANCA detectiemethoden: Tweede / derde generatie specificiteitstesten



Capture ELISAs:

- binding door capture antistof stabiliseert conformatie
- mildere zuivering van antigeen voldoende
- hogere (analytische) sensitiviteit
- vals-negatief wanneer ANCA bindt aan zelfde epitoom als capture antistof

Bij goede specificiteitstesten:
geen immunofluorescentie nodig??



ANCA detectie in de Nederlandse praktijk: specificiteitsbepalingen

- Richtlijnen:

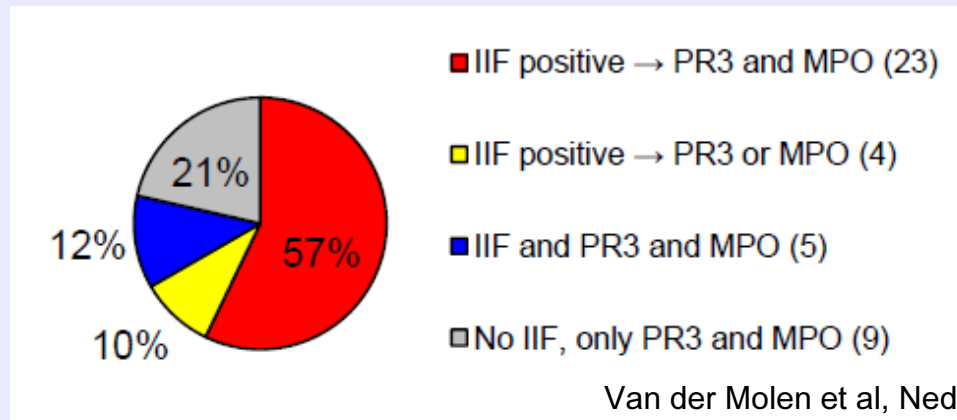
Monsters positief voor ANCA in de IIF moeten getest worden op PR3-ANCA en MPO-ANCA. Savige 1999, CBO 2010

Capture ELISAs zijn specifiek (PR3, MPO) en sensitiever (PR3) dan directe ELISAs. Boomsma 2001, Csernok 2004, CBO 2010

Uitslagen worden kwantitatief gegeven. Savige 1999

- Praktijk:

- alle labs doen specificiteitsbepalingen voor PR3-ANCA en MPO-ANCA
- 40 labs gebruiken de FEIA anchor-methode, 21 labs gebruiken andere methoden (deels capture), sommige labs gebruiken meerdere methoden / confirmatietesten
- kwantitatieve testen: gerapporteerde eenheden komen volstrekt niet overeen!





Anti-PR3 en anti-MPO: gebruikte methoden 2014.1
50 deelnemers, 63 resultaten
(14 labs (28%) doen geen immunofluorescentie!)

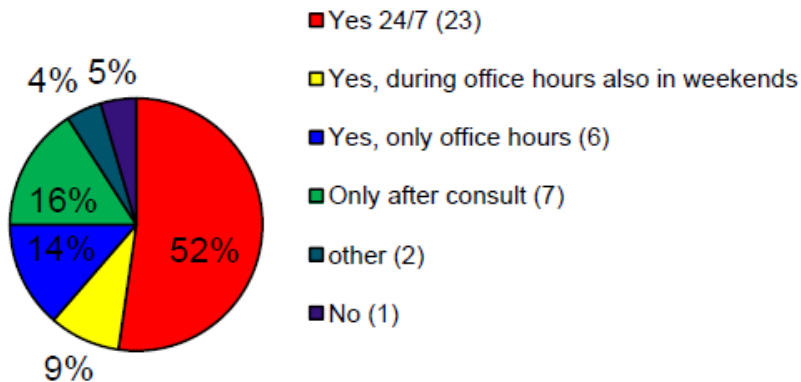
- FEIA n=46
Thermo Fisher Scientific / Phadia / ImmunoCAP / UniCAP
- Capture ELISA n=4
Eurodiagnostica, home made
- Directe ELISA n=1
Hycor
- Dotblot n=6
BMD, Alphadia
- Overig n=6
Siemens Alegria (hsPR3), Menarini Zenit RA,
Euroimmun analyzer (PR3-hn-hr)



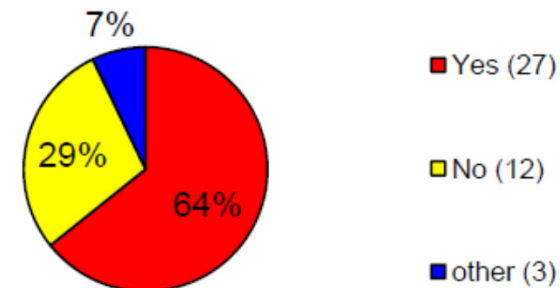
ANCA detectie in de Nederlandse praktijk: ANCA(-GBM) sneltesten

- Richtlijnen:
 - Sneltesten beschikbaar bij snel-progressief nierlijden en/of pulmonale hemorragie
 - Bij voorkeur ook anti-GBM bepalen
 - Bij voorkeur sneltesten in combinatie met IIF
 - Resultaten bevestigen in de reguliere diagnostiek CBO 2010
- Praktijk:
 - Sneltesten zijn (in overleg) vrijwel overal, maar niet overal, beschikbaar
 - Anti-GBM wordt niet overal standaard meebepaald

cito ANCA



GBM testing with rapid ANCA?





Anti-GBM: gebruikte methoden
(36 deelnemers, 6x twee methoden;
14 deelnemers doen niet mee aan anti-GBM)

- FEIA n=26 kwalitatief/kwantitatief
Thermo Fisher Scientific / Phadia / ImmunoCAP / UniCAP
- Dotblot n=11 kwalitatief
BMD, Hycor, Alphadia
- ELISA n= 2 kwalitatief/kwantitatief
Euroimmun analyzer, Orgentec Alegria
- IIF n= 2 kwalitatief
Inova, Menarini Zenit RA



SKML ANCA-GBM: 2013.1, 2013.2, 2014.1

- Rondgestuurde monsters:
 - 9x PR3 (1x PR3+GBM)
 - 10x MPO (3x MPO+GBM)
 - 12x GBM (4x GBM+ANCA)

Resultaten: goed!



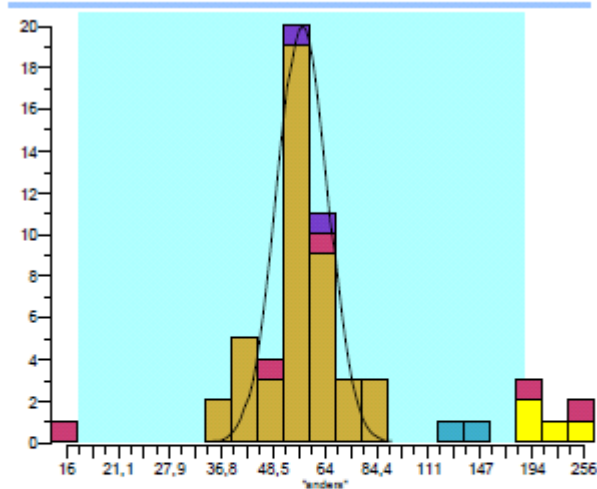


Voorbeeld

Kwantitatieve weergave PR3/MPO-ANCA

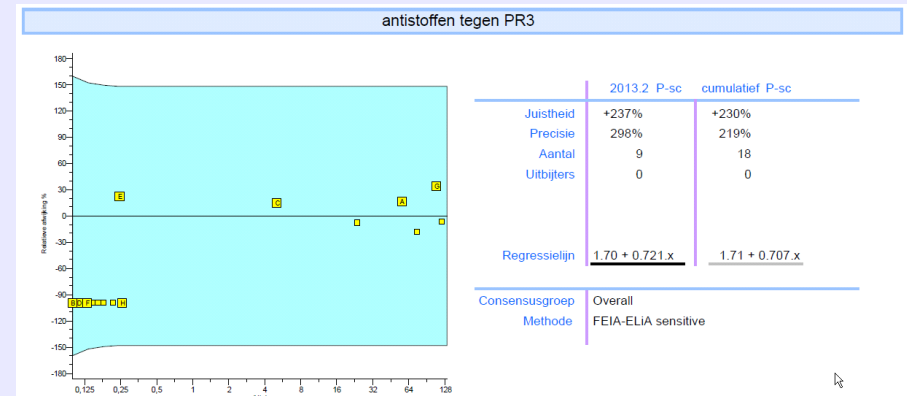
antistoffen tegen PR3

2013.2 A



	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	57	220	57	
SD	8		8	
n	57	4	57	
nu	11	0	11	

Assays rapporteren in verschillende eenheden...



Legenda

- ELISA capture
- FEIA-ELiA sensitive
- ELISA direct
- Overig
- CLIA
- Dotblot





Voorbeeld

Kwantitatieve weergave PR3/MPO-ANCA

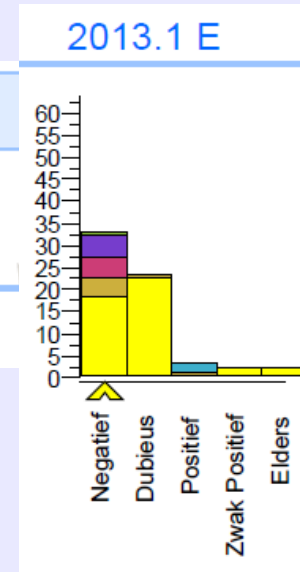
Uitslagen	Expertwaarden		Uw uitslagen	
	kwal.	kwant.	kwal.	kwant.
antistoffen tegen PR3	Negatief	0.15 *	Negatief	0 IU/ml
antistoffen tegen MPO	Positief	104 *	Positief	99 IU/ml

* = consensuswaarde

Kwantitatieve statistiek loslaten op negatieve uitslagen is onzin, maar...

Uitslagen	Expertwaarden		Uw uitslagen
	kwal.	kwant.	
antistoffen tegen PR3	Negatief	0.18 *	0 IU/ml
antistoffen tegen MPO	Negatief	3.4 *	2.9 IU/ml

* = consensuswaarde



MPO-ANCA FEIA:

Negatief	< 3.5	IU/ml
Dubieus	3.5-5.0	IU/ml
Positief	> 5.0	IU/ml



Gebrek aan consensus?

2013.1E

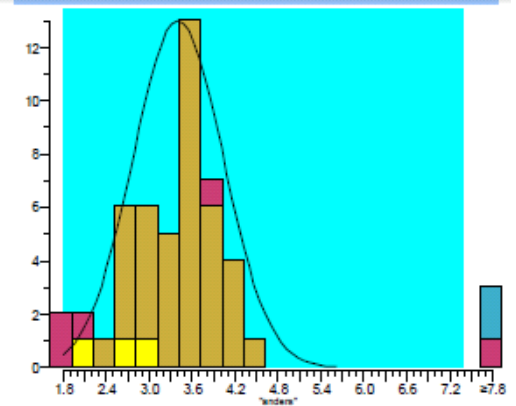
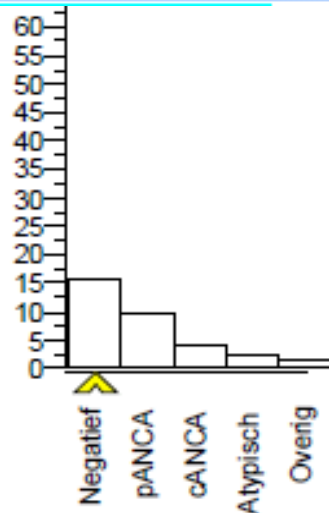
Plasmaferesemateriaal van een patiënt met acute nierinsufficiëntie bij anti-GBM nefritis.

Anti-GBM is unaniem positief.

Over de ANCA immuunfluorescentie en de anti-MPO bestaat geen consensus.

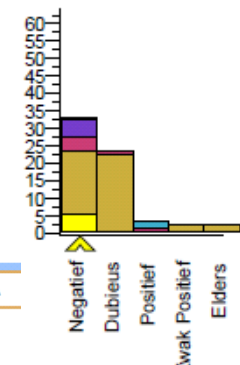
De immuunfluorescentie is 15x negatief en 15x (zwak) positief (voornamelijk pANCA, maar ook cANCA en aANCA worden door meerdere deelnemers gevonden; titers 10-40 met één uitbijter van 160).

2013.1 E



	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	3.4	2.6	3.4	
SD	0.6		0.6	
n	50	3	50	
nu	3	0	3	

De anti-MPO is 30x negatief en 30x niet negatief (de dotblots en op één na alle ELISA's vinden deze anti-MPO niet; FEIA-uitslagen range 2.5-4.5 IU/ml, waar de firma aangeeft dat 3.5-5.0 IU/ml is dubieus; de CLIA (Zenit RA) is bij beide deelnemers duidelijk positief (95-98 U/ml).



Legenda

- ELISA capture
- FEIA-ELIA sensitive
- ELISA direct
- Dotblot
- CLIA
- Overig



Monster 2014.1B (anti-MPO+anti-GBM)

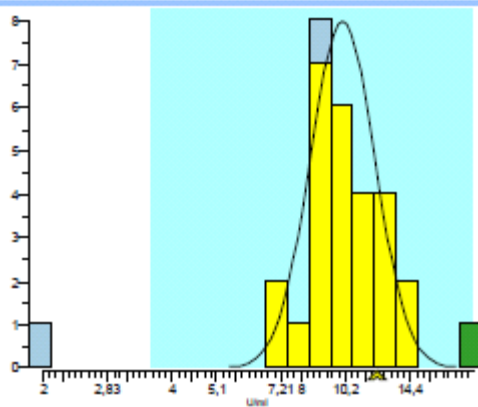
Snel progressieve nierinsufficiëntie op basis van een MPO-ANCA geassocieerde vasculitis met anti-GBM (niet lineair; onregelmatige deposities in de PA) met ook verdenking pulmonale betrokkenheid.

Dit monster is positief in de ANCA-IIF (overwegend pANCA, geen consensus over de aanwezigheid van een interfererende ANA).

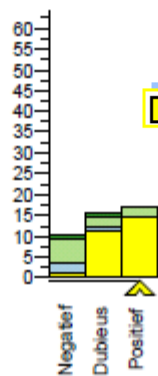
MPO-ANCA is bij vrijwel alle deelnemers positief.

Over de zwakke anti-GBM bestaat geen consensus. Deze bepaling heeft dan ook geen punten gekregen.

2014.1 B



	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	10.0	10.1	10.0	12
SD	1.9	2.1	1.9	
n	29	26	29	
nu	2	0	2	



Legenda

FEIA-ELIA	ELISA commercieel	Dotblot	Indirecte immunofluorescentie (IIF)
-----------	-------------------	---------	-------------------------------------

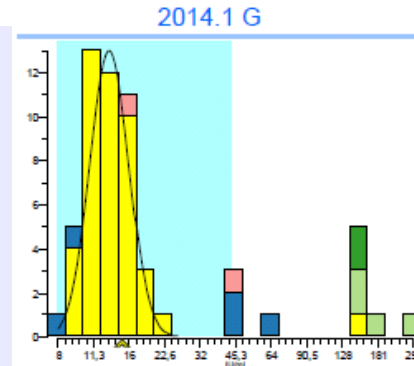
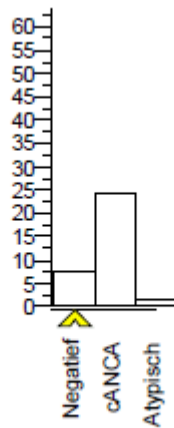


Monster 2014.1G (anti-PR3)

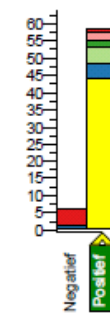
PR3-ANCA positieve granulomatose met poly-angiitis (GPA).

In de ANCA-IIF geen consensus (geen punten toegekend): een deel van de deelnemers rapporteert een cANCA, een deel negatief en één deelnemer een aANCA.

PR3-ANCA is overwegend positief, maar wordt gemist in de dotblot van BMD (wel positief in de dotblot van AlphaDia).



	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	13	13	13	15
SD	3	3	3	3
n	57	44	57	
nu	13	1	12	



score :

Legenda

FEIA-ELiA sensitive

ELISA direct

ELISA capture

CLIA

Overig

Dotblot



Monster 2014.1I (anti-GBM)

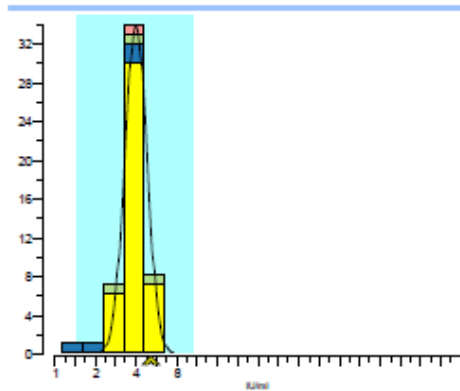
Syndroom van Goodpasture, derde plasmaferese.

In de ANCA-IIF geen consensus (geen punten toegekend): een deel van de deelnemers rapporteert een pANCA, een deel negatief en één deelnemer "overig".

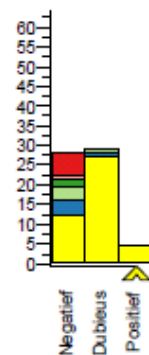
Anti-GBM is unaniem positief.

Anti-MPO: geen consensus (geen punten toegekend), overwegend negatief / rond de grenswaarde; hier blijkt dat in de meest gebruikte methode verschillende referentiewaarden gehanteerd worden. De firma geeft aan dat < 3.5 IU/ml is negatief, 3.5-5.0 IU/ml is dubieus en >5.0 IU/ml is positief. Vier labs met uitslagen tussen 4.6 IU/ml en 5.1 IU/ml geven kwalitatief andere uitslagen dan deze referentiewaarden.

2014.1 I



	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	4.0	4.0	4.0	5.1
SD	0.8	0.7	0.8	
n	51	43	51	
nu	2	0	2	



Legenda

- FEIA-ELIA sensitive
- ELISA direct
- ELISA capture
- CLIA
- Overig
- Dotblot



Conclusie

SKML ANCA-GBM: 2013.1, 2013.2, 2014.1

- Rondgestuurde monsters:
 - 9x PR3 (1x PR3+GBM)
 - 10x MPO (3x MPO+GBM)
 - 12x GBM (4x GBM+ANCA)

Resultaten: goed!





Géén ANCA-GBM rondzending zonder...



Grytsje Zandstra-Koning

Marieke Bruggeman-van der Grift



en alle andere analisten en medewerkers
van het Laboratorium Medische Immunologie
in het UMCG!