



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Romatoloji Bölümü

9 Kasım 2023 Perşembe
Uzm.Dr.N. Zeynep Özaslan

DOÇ.DR. HAFİZE EMİNE SÖNMEZ
DR.ÖĞR.ÜYESİ NİHAL ŞAHİN



RESEARCH



Clinical usefulness of anti-nuclear antibody in childhood: real-world experience at a tertiary care center

Usefulness of ANA in pediatric autoimmune diseases

Nihal Şahin¹ · Ayşenur Paç Kısaarslan² · Sümeyra Özdemir Çiçek³ · Ayşe Seda Pınarbaşı⁴ · Neslihan Günay⁵ · Sibel Yel⁶ · İsmail Dursun⁶ · Muammer Hakan Poyrazoğlu⁷ · Ruhan Düşünsel⁸

Received: 2 January 2023 / Revised: 1 May 2023 / Accepted: 4 May 2023 / Published online: 12 May 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023

Çocuklukta Anti-nükleer Antikorun Klinik Faydası: Üçüncü Basamak Bakım Merkezi Deneyimi

Pediyatrik Otoimmün Hastalıklarda ANA'nın faydası

SUNUM PLANI

- GİRİŞ
- AMAÇ
- MATERYAL-METOD
- BULGULAR
- TARTIŞMA ve SONUÇ
- *Anti-DFS70*

GİRİŞ

- Antinükleer antikor (ANA) ilk olarak 1957 yılında sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarının serumlarında keşfedilmiştir.
- ANA hücre çekirdeğinde bulunan bir çok antijene karşı oluşmaktadır.
- ANA taraması için insan epitelyal tip 2 (Hep-2) hücrelerinde indirekt immunfloresans tarama altın standart testtir.

GİRİŞ

ANA testi;

✓ SLE,

✓ Sjögren sendromu,

✓ Skleroderma,

✓ İnflamatuvar miyopatiler,

✓ Vaskülitler gibi sistemik otoimmün romatolojik hastalıklar

GİRİŞ

ANA farklı titrelerde ve farklı boyanma paternlerinde saptanmaktadır. Sağlıklı popülasyonun ;



GİRİŞ

Boyanma paternlerinden ,

- **BENEKLİ BOYANMA** sağlıklı popülasyonda sıkken,
- **HOMOJEN BOYANMA** paterni otoimmün hastalıklarda daha sık görülmektedir.

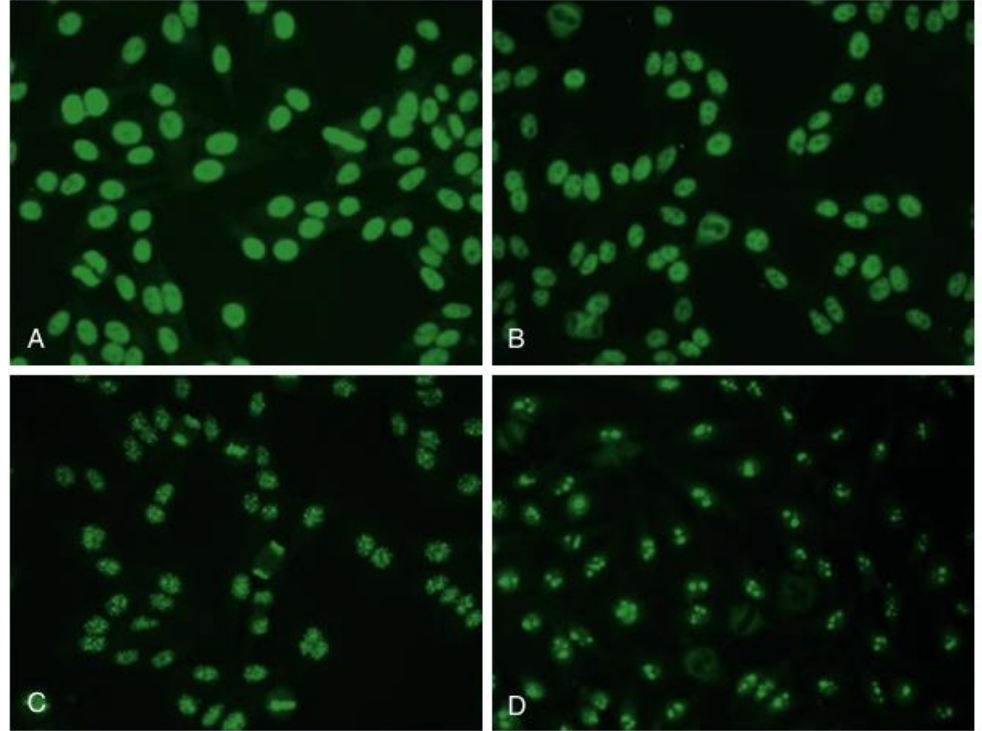


Fig. 10.6 Common ANA immunofluorescence patterns on HEp2 cells. A, Homogenous. B, Speckled. C, Centromere. D, Nucleolar (with occasional speckling).

TABLE 10.1 Reported Prevalence of ANA in Autoimmune, Infectious, and Malignant Diseases

Condition	ANA Positivity (%)
Systemic Autoimmunity	
SLE	97–100
Drug-induced LE*	>99
MCTD	>97
Sjögren syndrome	85
Juvenile SSc	81–97
JIA (all)/oligoarticular subtype	39/70–80
JDM	40–63
Organ-Specific Autoimmunity	
Autoimmune hepatitis	44–62
Autoimmune thyroid disease*	35–45
Infection	
EBV†	44–66
HIV*	21–23
TB*	24–33
SBE*	47
Malignancy	
Non-Hodgkin lymphoma*	26
Epithelial ovarian cancer*	40

Data are from pediatric studies unless otherwise indicated.

EBV, Epstein-Barr virus; HIV, human immunodeficiency virus; JDM, juvenile dermatomyositis; JIA, juvenile idiopathic arthritis; LE, lupus erythematosus; MCTD, mixed connective tissue disease; SBE, subacute bacterial endocarditis; SLE, systemic lupus erythematosus; SSc, systemic sclerosis; TB, tuberculosis.

*Adult studies

†Children/Adults

GİRİŞ

- Romatolojik hastalıklar,
- Otoimmun hastalıklar,
- Enfeksiyonlar,
- Maligniteler,
- Gebelik,
- İleri yaş,
- Ailede Otoimmun Hastalık Varlığı

ANA
POZİTİF

GİRİŞ

- Bazı nukleer proteinler salin ile ekstrakte edilirler. Bu proteinlere **ekstrakte edilebilir nukleer antijenler (ENAs)** denir.
- ENAs analizi ile farklı otoimmün hastalıklar ayırt edilebilebilir.

GİRİŞ

Örneğin;

- Bir nonhiston asidik ribonukleoprotein olan **Smith (Sm) antijeni SLE**,
- mRNA prosesinde rolü olan **SS-A**, RNA polimeraz III kofaktörü olan **SS-B Sjögren sendromu**
- DNA topoizomeraz-I olan **Scl-70 antijeni sistemik skleroz**
- **Yüksek aviditeli anti-dsDNA varlığı SLE için yüksek bir özgüllüğe sahiptir ve erişkinlerde lupus nefriti riskini arttırmaktadır.**
- **Düşük aviditeli anti-dsDNA ise romatoid artrit, Sjögren sendromu, otoimmün hepatit gibi başka otoimmün hastalıklarda saptanabilir.**

AMAÇ

- ❖ Üçüncü Basamak Bir Sağlık Kuruluşunun Pediatri Kliniklerinde
- ❖ ANA testi yapılan hastaların;
 - ✓ Klinik Bulgularını Değerlendirmek,
 - ✓ Antikor Titresi,
 - ✓ Boyanma Paterni,
 - ✓ Anti dsDNA ve ANA subgrup sonuçlarının tanı sürecindeki rolünü incelemektir

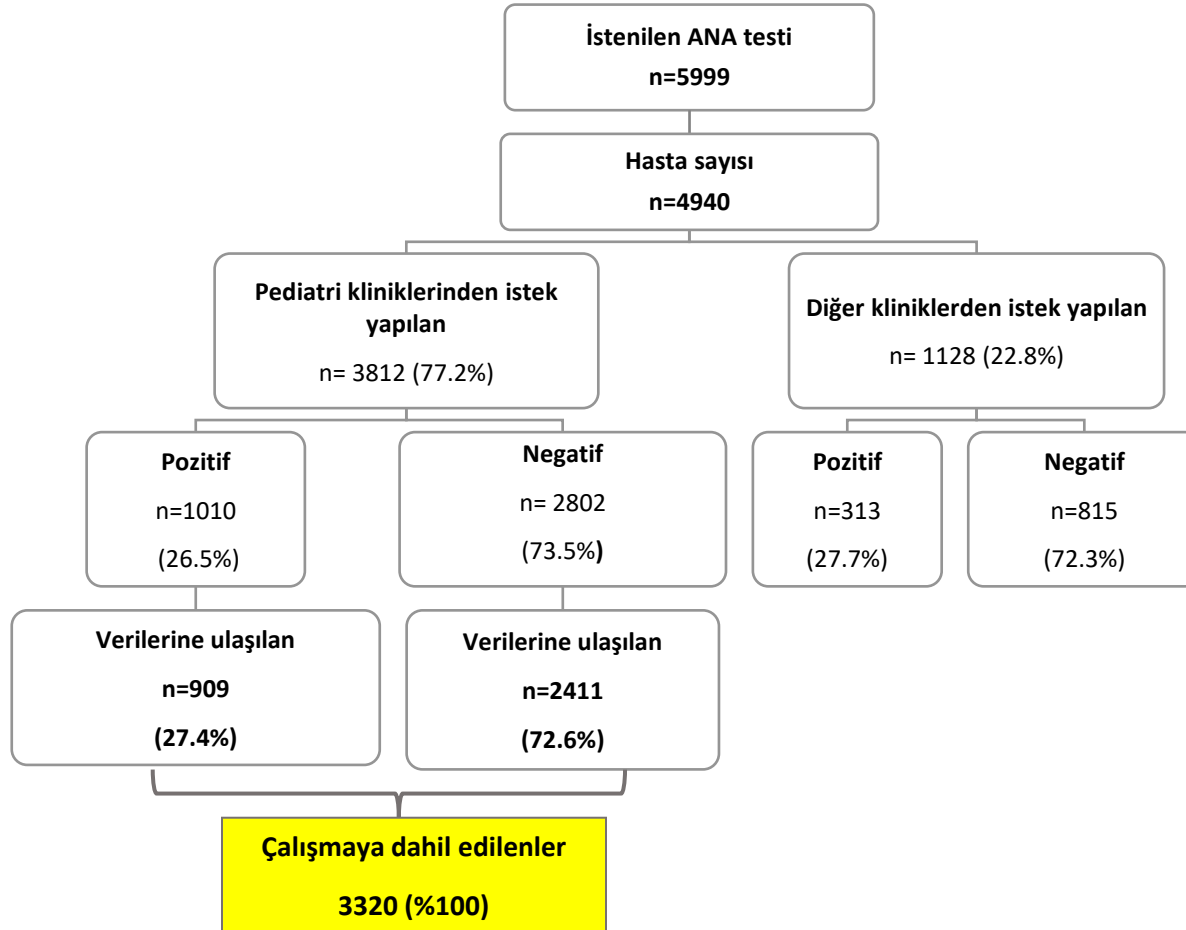


MATERYAL METOD



- Üçüncü Basamak Sağlık Merkezi
 - 01 Ocak 2013-31 Aralık 2017 arasında
 - ANA testi yapılan 0-18 yaşındaki hastalar
- Yaş, Cinsiyet,
 - Tetkik İsteminin Yapıldığı Klinik,
 - Başvuru Anındaki Klinik Bulgu,
 - Ön Tanı, Kesin Tanı,
 - ANA Titresi, Boyanma Paterni,
 - ANA Pozitif Hastalarda Anti-dsDNA Ve Subgrup Sonuçları

ŞEKİL 1: Anti nükleer antikor testleri istenilmiş hastaların çalışmaya dahil edilme diagramı



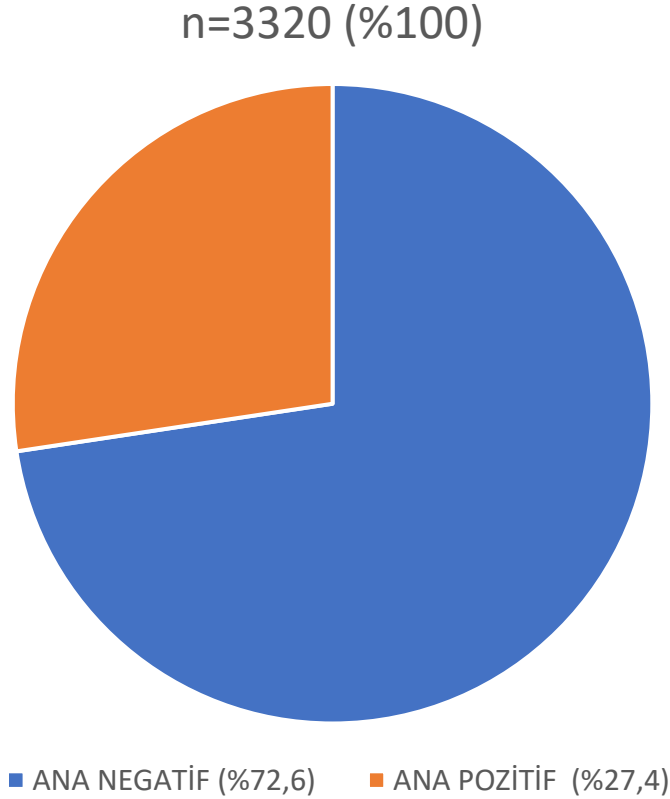
MATERYAL METOD

Otoantikör testi

ANA testi EUROIMMUN Mosaic HEp-20-10/liver(Monkey) **indirekt immunfloresan test kiti ile** yapılmaktadır.

Numuneler belirli titrelerde Hep 10-20 hücreleri ile karşılaştırılır, reaksiyon varsa immunfloresan mikroskopta incelenir .

BULGULAR



- Test istendiğindeki yaş ortalaması 10.05 ± 4.75 yıl, ortanca (min-max) 10.57 yıl (0-18 yıl) idi.
- Kızlarda pozitiflik erkeklerle göre yüksekti (sırasıyla $n=617$ (18.6%) vs $n=292$ (8.8%), $p<0.0001$).

BULGULAR

Tablo 1: Test isteğinin yapıldığı bölüme göre ANA pozitifliğinin değeriendirilmesi

Bölümler	ANA pozitif n (%)	ANA negatif n (%)	Total n (%)	p
Pediatric Romatoloji	535 (16.1%)	983 (29.6%)	1518 (45.7%)	<0.0001
General Pediatri	199 (6%)	639 (19.2%)	838 (25.2%)	
Pediatric Nöroloji	70 (2.1%)	298 (9%)	368 (11.1%)	
Pediatric Gastroenteroloji	63 (1.9%)	257 (7.7%)	320 (9.6%)	
Pediatric Hematoloji- Onkoloji	31 (0.9%) 11 (0.3%)	127 (3.8%) 107 (3.2%)	158 (4.8%) 118 (3.6%)	
Diğer bölümler				

BULGULAR

TEST İSTENEN HASTALARIN TANI ANINDA EN SIK KLİNİK BULGULAR

1355 (40.8%) hastada kas iskelet sistemi

417 (12.6%) hastada nörolojik

363 (10.9%) hastada
enterohepatik

284 (8.6%) hastada
mukokutanöz

247 (7.4%) hastada
hematolojik

Şekil 2: ANA testi istendiğindeki klinik bulguların analizi

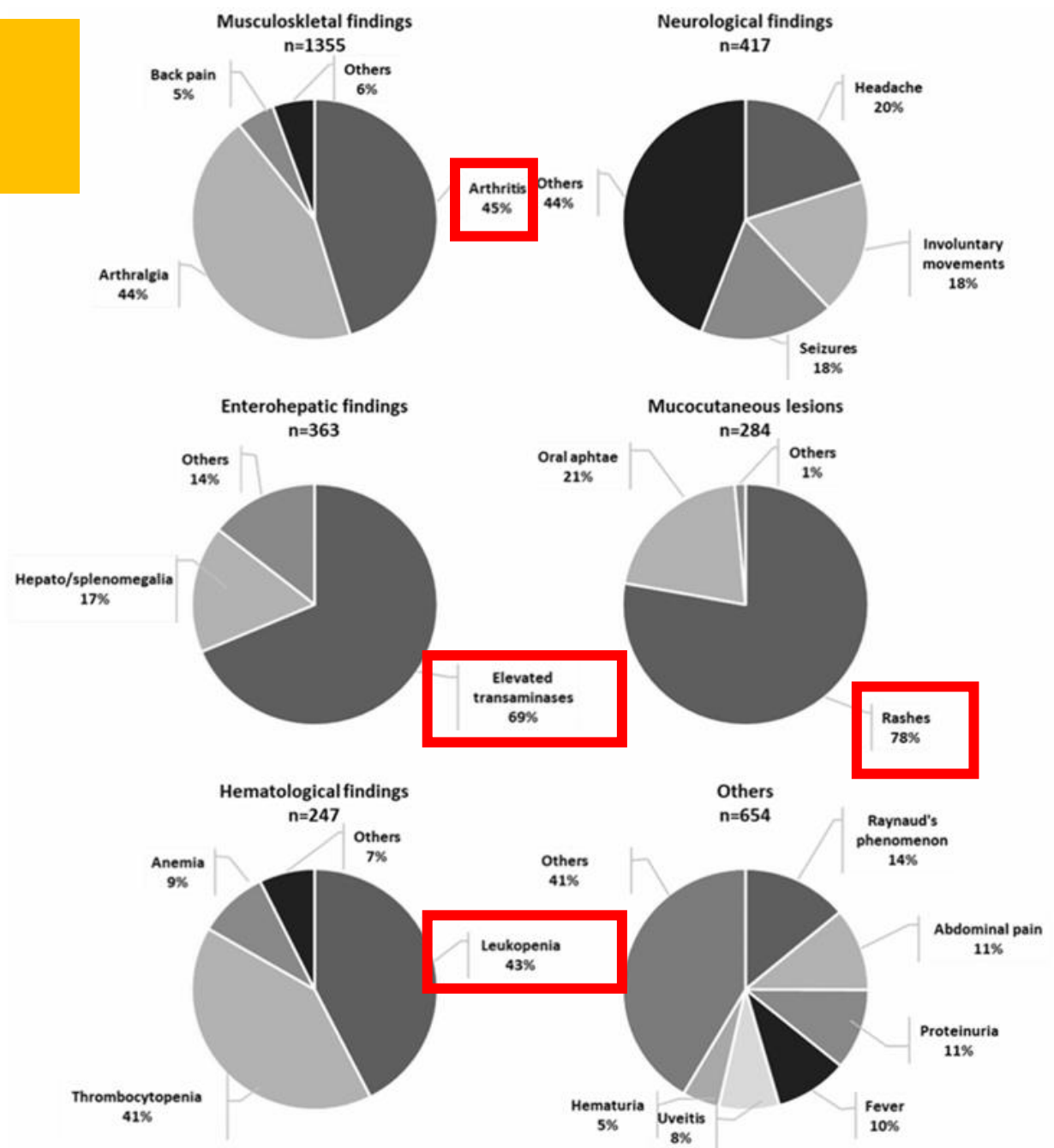


Fig. 2 The clinical findings when anti-nuclear antibody tests were requested

BULGULAR

Hastaların 860'ında (25.9%) kesin tanı otoimmün hastalıktı.

Otoimmün hastalıklar romatolojik ve non-romatolojik hastalıklar olarak incelendi (Tablo 2).

BULGULAR

Tablo 2: Otoimmün hastalık saptanan hastaların kesin tanılarına göre ANA pozitifliğinin değerlendirilmesi

Kesin Tanı	ANA negatif n (%)	ANA pozitif n (%)	Toplam n (%)
ROMATOLOJİK HASTALIKLAR			
Juvenil idiyopatik Artrit	286 (33.3%)	174 (20.2%)	460 (53.4%)
Sistemik Lupus Eritamatozus	0	52 (6%)	52 (6%)
İdiyopatik Uveit	37 (4.3%)	16 (1.9%)	53 (6.2%)
Psoriazis	5 (0.6%)	4 (0.5%)	9 (1.1%)
Sistemik skleroz	0	7 (0.8%)	7 (0.8%)
Lokalize skleroderma	8 (0.9%)	1 (0.1%)	9 (1%)
Miks Konnektif Doku Hastalığı	2 (0.2%)	4 (0.5%)	6 (0.7%)
Juvenil Dermatomiyozit	4 (0.5%)	3 (0.3%)	7 (0.8%)
Sjögren Hastalığı	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)
Diğer	36 (4.2%)	16 (1.9%)	52 (6.1%)
Total	515 (59.9%)	345 (40.1%)	860 (100%)

BULGULAR

Tablo 2: Otoimmün hastalık saptanan hastaların kesin tanılarına göre ANA pozitifliğinin değerlendirilmesi

Kesin Tanı	ANA negatif n (%)	ANA pozitif n (%)	Toplam n (%)
ROMATOLOJİK OLMAYAN HASTALIKLAR			
Otoimmün Hepatit	11 (1.3%)	20 (2.3%)	31 (3.6%)
Inflamatuvar Barsak Hastalığı	4 (0.5%)	3 (0.3%)	7 (0.8%)
Çölyak Hastalığı	19 (2.2%)	10 (1.2%)	29 (3.4%)
İmmün Trombositopenik Purpura	44 (5.1%)	12 (1.4%)	56 (6.5%)
Otoimmün Hemolitik Anemi	9 (1%)	4 (0.5%)	13 (1.5%)
Multiple Skleroz	17 (2%)	5 (0.6%)	22 (2.6%)
Optik Nörit	8 (0.9%)	1 (0.1%)	9 (1.1%)
Guillain Barre Sendromu	8 (0.9%)	2 (0.2%)	10 (1.2%)
Akut Dissemine Ensefolomyelit	4 (0.5%)	2 (0.2%)	6 (0.7%)
Kronik Otoimmün Ürtiker	1 (0.1%)	4 (0.5%)	5 (0.6%)
Tip 1 Diyabetes Mellitus	6 (0.7%)	2 (0.2%)	8 (0.9%)
Tübulo-interstisyel Nefrit	6 (0.7%)	0	6 (0.7%)
Diğer	36 (4.2%)	16 (1.9%)	52 (6.1%)
Total	515 (59.9%)	345 (40.1%)	860 (100%)

Pozitif Öngörü Değeri (PPV). Pozitif test sonucu alınan kişinin hasta olma olasılığıdır. Yüzde olarak verilir.

Negatif Öngörü Değeri (NPV). Negatif test sonucu alınan kişide hastalığın bulunmama olasılığıdır.

Özgüllük (Spesivite), hastalığın olmadığını gösteren bir özelliktir ve yüzde olarak ifade edilir. Hasta olmayan kişilerde testin negatiflik yüzdesidir.

Duyarlılık (Sensitivite), testin hastalığı belirleme gücünün göstergesidir; yüzde olarak ifade edilir. Test sonucunun hastalığı olanlarda pozitiflik oranıdır.



BULGULAR

Otoimmün hastalık varlığı için ANA testinin performansı değerlendirildiğinde

$\geq 1/100$ titre için PPV %37.9, NPV %78.6, sensitivite %40.1, spesivite **%77.1**;

$\geq 1/1000$ titre için PPV %43.4, NPV %77, sensitivite %24.11, spesivite **%89**

SLE için ANA testinin performansı değerlendirildiğinde;

$\geq 1/100$ titre için PPV %29, NPV %100, sensitivite **%100**, spesivite %84.8;

$\geq 1/1000$ titre için PPV %25.8, NPV %96.5, sensitivite **%45.7**, spesivite %91.8 idi .

BULGULAR

TABLO 4 : ANA pozitif hastalarda otoimmün hastalık varlığını etkileyen faktörler

Değişkenler	Otoimmün hastalık ile n=345 (100%)	Otoimmün hastalık olmadan n=564 (100%)	p	Univariate logistik regression analizi		Multivariate logistik regression analizi	
				OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
Cinsiyet			0.060				
Kadın	252 (73%)	362 (64.2%)		1.512 [1.127-2.028]	0.006	1.296 [0.953-1.762]	0.098
Erkek	92 (27%)	202 (35.8%)					
Titre							
1/100	131 (38%)	285 (50.5%)	0.001	0.599 [0.456-0.787]	<0.001	1.302 [0.449-3.778]	0.628
1/100-1/1000	7 (2%)	9 (1.6%)	0.630	NA	NA		
≥1/1000	208 (60.3%)	270 (47.9%)	0.001	1.653 [1.260-2.169]	<0.001	1.831 [0.637-5.265]	0.262
Boyanma Paterni							
Granular	311 (89.5%)	505 (89.5%)	0.770	0.72 [0.45-1.17]	0.19		
Homogen	102 (29.6%)	44 (7.8%)	<0.001	4.96 [3.38-7.29]	<0.001	4.562 [3.076-6.766]	<0.001
Nuclear	36 (10.4%)	77 (13.7%)	0.154	0.74 [0.48-1.12]	0.15		

BULGULAR

ANA subgrup çalışılan hasta sayısı 153 idi.
41'inde ANA subgrup pozitifliği mevcuttu.

Anti-ds DNA 241 hastada çalışılmıştı.

Bunların 226'ında (93.8%) negatifti.

- 13 hastada Anti-histon ,
- 13 hastada anti-Sm/RNP,
- 10 hastada anti-rübozomal P,
- 7 hastada anti-SS A,
- 5 hastada anti-Scl 70,
- 3 hastada anti-SS B,
- 2 hastada anti-Sm,
- 1 hastada anti-Jo 1 subgrubu pozitifti.

BULGULAR

Tablo 5: Tekrarlayan analizlerde ANA titresindeki ve sonuçlarındaki değişikliğine göre otoimmün hastalık varlığı

Değişkenler	Otoimmün Hastalık n=238 (100%)	Otoimmün Hastalık olmaksızın n=252 (100%)	p ^a	OR [95% CI]	p ^b
ANA titre değişimi					
Değişim yok	181 (76.1%)	232 (92.1%)	<0.001		
Artma	32 (13.4%)	12 (4.8%)		1.172 (0.416-3.303)	0.764
Azalma	25 (10.5%)	8 (3.2%)		0.293 (0.147-0.584)	<0.001
ANA sonucu değişimi					
Değişim yok	211 (88.7%)	244 (96.8%)	0.002		
Negatiften Pozitive Değişim	18 (7.6%)	5 (2%)		0.833 (0.162-4.295)	0.827
Pozitiften Negatife Değişim	9 (3.8%)	3 (1.2%)		0.240 (0.088-0.658)	0.006

BULGULAR

- ✓ JIA ve SLE'li 17 ve 5 hastada ANA titreleri azalırken,
- ✓ JIA'lı 9 hastada ve SLE'li 9 hastada ANA titreleri arttı.
- ✓ ANA serokonversiyonu SLE'li dokuz hastada ve JIA'lı dört hastada negatiften pozitifeye dönüştü.
- ✓ ANA serokonversiyonu pozitifeden negatife dönen 9 hastada JIA vardı.

TARTIŞMA

- Çocuk polikliniklerinden ANA testi istenen hastaların **%25'ine** otoimmün hastalık tanısı konuldu.
- Otoimmün hastalığı olan hastaların **%40'ı** ANA pozitif.

TARTIŞMA

≥ 1:100 titredeki ANA pozitifliği, otoimmün hastalıkların teşhisinde %77 özgüllüğe ve %40 duyarlılığa sahipti.

ANA testi istemenin en yaygın nedeni diğer çalışmalara benzer şekilde **kas-iskelet sistemi** bulgularıydı.

Literatürde ANA pozitif hastaların %44'ü çocuk romatoloji bölümüne yönlendirilmiştir.

Hekimlerin günlük pratikte artrit ve artralji olduğunda ANA istemekte olduğunu bu sonuçlar destekliyor.

TARTIŞMA

ANA testi isteme nedenlerinin kas-iskelet sistemi bulguları dışında **baş ağrısı, transaminaz yüksekliği, döküntü, sitopeni ve Raynaud fenomeni** olduğu saptandı.

Erişkin çalışmasında kas-iskelet sistemi bulguları, baş ağrısı, yorgunluk, saç dökülmesi

Bu çalışmada ise aynı klinik bulgular için bu oranlar daha düşüktü.

TARTIŞMA

JIA, otoimmün hastalıkları olanların neredeyse yarısını oluşturuyordu.

ANA, JIA'da bir sınıflandırma kriteri olarak önerildiğinden ve **JIA ile ilişkili üveit için bilinen bir risk faktörü** olduğundan ANA testinin pediatrik romatoloji bölümü tarafından sıklıkla talep edilmesi makul görülebilir.

Pediatrik romatoloji bölümü ANA testi istediğinde duyarlılık ve PPV daha yüksekti.

TARTIŞMA

Otoimmüitesi ve ANA pozitifliği olan hastalarda **artrit, döküntü ve trombositopeni** dikkat çeken klinik bulgulardı.

Özellikle **artrit, ANA pozitifliği** ile başvuran bireylere **JIA** tanısı konuldu.

Aynı şekilde **döküntü, ANA pozitifliği ve otoimmüitesi** olan kişilere de **malar döküntü, diskoid döküntü, fotosensitivite, vaskülitik döküntü** gibi semptomlar gösterdikten sonra **SLE** tanısı konuldu.

TARTIŞMA

Tüm performans değerlendirme araçları, $\geq 1:100$ titrede ANA pozitifliğinin otoimmün hastalıklar için zayıf bir belirleyici olduğunu ortaya çıkardı.

NPV ve PPV, $\geq 1:100$ titreye kıyasla $\geq 1:1000$ titrede değişmedi. Ancak düşük titrelerde duyarlılık azaldı ve özgüllük arttı.

TARTIŞMA

1:80 titrede ANA pozitifliği, SLE için 2019 EULAR/ACR sınıflandırma kriterlerinde giriş kriteri olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada SLE'de duyarlılık, 1:100 titrede, 1:1000 titreye göre %50'nin üzerinde azaldı. Spesifiklik 1:100 titrede kabul edilebilir düzeydeydi. Literatür ile uyumlu idi.

TARTIŞMA

Otoimmünitinin patogenezinde birçok çevresel ve genetik faktör rol oynamaktadır.

Önceki çalışmalar otoimmün romatizmal hastalıklarda **kadın cinsiyetin ve yüksek ANA** titresinin daha sık görüldüğünü ortaya çıkarmıştır.

Bu çalışmada tek değişkenli analizde **kadın cinsiyet, homojen boyanma paterni ve yüksek titrede pozitifliğin** pozitif risk faktörleri olduğunu, ancak çok değişkenli analizde yalnızca **homojen boyanmanın otoimmünite için bağımsız bir risk faktörü** olduğu gösterildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçlarına göre homojen bir boyama modeli otoimmünite riskini **dört kat** artırdı. Otoimmün romatolojik hastalıklarda ANA'nın boyanma şekli tartışmalı olmaya devam etmektedir.

nceki birkaç çalışma, homojen paternin SLE'de RA, veya multipl sklerozdan daha az sıklıkta olduğunu bildirirken, diğer çalışmalar homojen paternlerin SLE'de, özellikle de jüvenil SLE'de daha sık ortaya çıktığını bildirmiştir.

TARTIŞMA

Otoimmün hastalıklarda ANA serokonversiyonu her zaman sorgulanmıştır.

Tekrarlanan analizlerde negatiften pozitive serokonversiyonun otoimmünite riskini **dört kat** artırdığını gösterildi.

TARTIŞMA

- Avrupa Otoimmünite Standardizasyon Girişimi, **otoimmün hastalıklar için seri ANA analizlerini önermemektedir** .
- Ancak bu çalışmaya göre, SLE şüphesi kuvvetli olan hastalarda ANA testi negatif olsa bile takipte testin tekrarlanması gerektiğini düşündürmektedir.
- Tekrarlanan ANA testlerinde dikkat çeken bir diğer sonuç ise primer **Raynaud sendromu tanısı alan hastalarda ANA titre değişikliği ve serokonversiyonun görülmemesi**ydi.
- Bu çalışmaya göre ANA negatif Raynaud fenomeni olan hastalarda seri ANA testlerinin gereksiz olduğunu düşündürmektedir.

KISITLILIKLAR

Olumlu yönleri;

ANA testinin çocukluk çağında kullanılabilirliği konusunda en fazla hasta sayısına sahip olması

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı ;

retrospektif olması,

hastaları tek merkezde çoğunluğu Türk kökenli olması,

ANA alt grup analizi ve anti-dsDNA testleri tüm hastalara yapılmaması

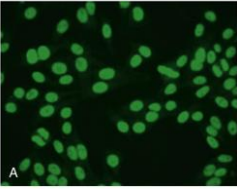
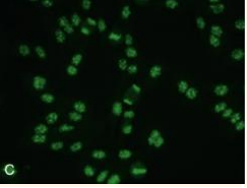
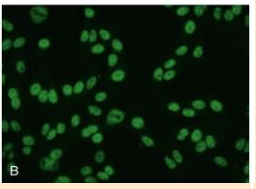
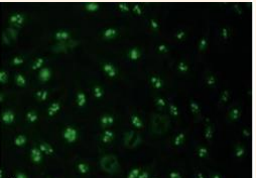
SONUÇ

ANA testi otoimmün hastalıkların tanısına yardımcı olmak amacıyla hekimler tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışma ile duyarlılığının ve özgüllüğünün nispeten düşük olduğu gösterildi.

Ayrıca bu araştırma, ANA pozitifliği ile birlikte en sık görülen otoimmün hastalıklar olan **JIA veya SLE'de kronik artrit, malar döküntü, ışığa duyarlılık, vaskülitik döküntü ve trombositopeninin belirteç** olduğunu ortaya koymaktadır.

ANA testini isterken hastanın klinik durumunu ve potansiyel ayırıcı tanılarını dikkatle göz önünde bulundurmalıdır. Aksi taktirde bu durum yanıltıcı test sonuçlarına ve hastada gereksiz kaygıya neden olabilir.

ANA BOYANMA PATERNLERİ

PATERN	KARAKTERİSTİK BULGU	ANTİJEN	İLİŞKİLİ OLDUĞU HASTALIK
HOMOJEN 	Antikor konsantrasyonuna bağlı olarak yoğunluğu değişen çekirdekte homojen boyama	Kromatin Komponentleri (deoxyribonucleo proteins or histones)	SLE, İlaç ilişkili Lupus/Vaskulit, JİA
PERİFERAL İnce benekli (İnce Granüler) 	Çekirdeğin etrafında düzenli boyama Çekirdek ince granüllerle boyanır, nükleoller boyanmaz ve kromatin tabakası da boyanmaz	Anti-native DNA Sentromer Proteini	Cilt sınırlı skleroderma, Primer Bilier Siroz
KABA BENEKLİ (bazı eklemeler /nükleer matris:) 	Çekirdek iri granüllerle gözlenir, nükleoller de boyanır ve hiçbir kromatin bileşeni gözlenmez	Çekirdeğin ekstrakte edilebilir proteinleri	SLE, Sjögren, Sistemik Skleroderma, Dermatomiyozit ,Miks konnektif doku hastalığı
NUCLEOLAR 	Nükleollerin yoğun boyanması	Nükleolar yapıdaki proteinlere karşı aktivite	Sistemik Skleroderma SistemikSkleroderma/Polimiyozit

ANA BOYANMA PATERNLERİ - İMMUNFLORASAN GÖRÜNTÜLERİ

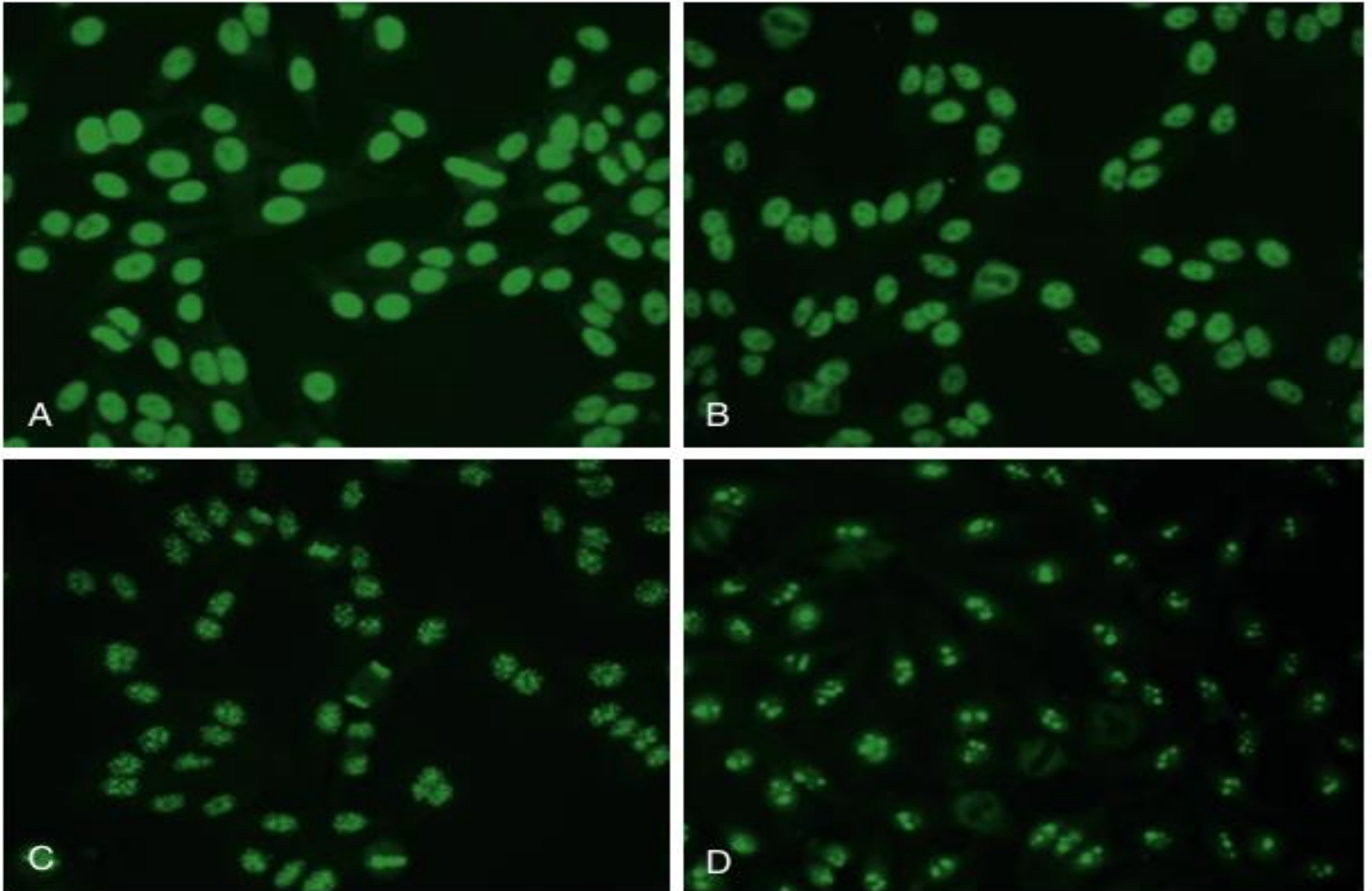


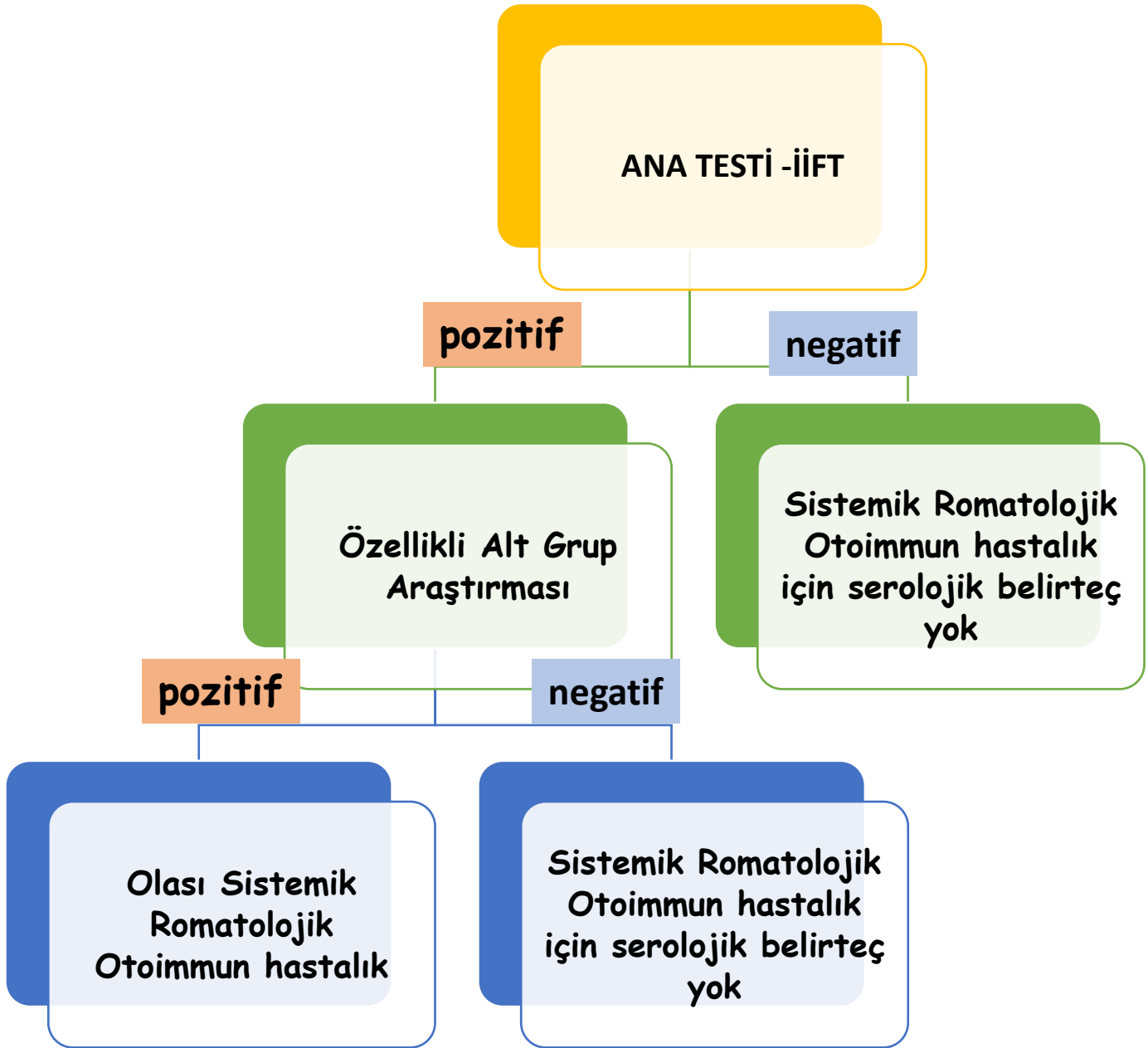
Fig. 10.6 Common ANA immunofluorescence patterns on HEp2 cells. A, Homogenous. B, Speckled. C, Centromere. D, Nucleolar (with occasional speckling).

ENA PANELİ

(Ekstrakte edilebilir nükleer antijenler)

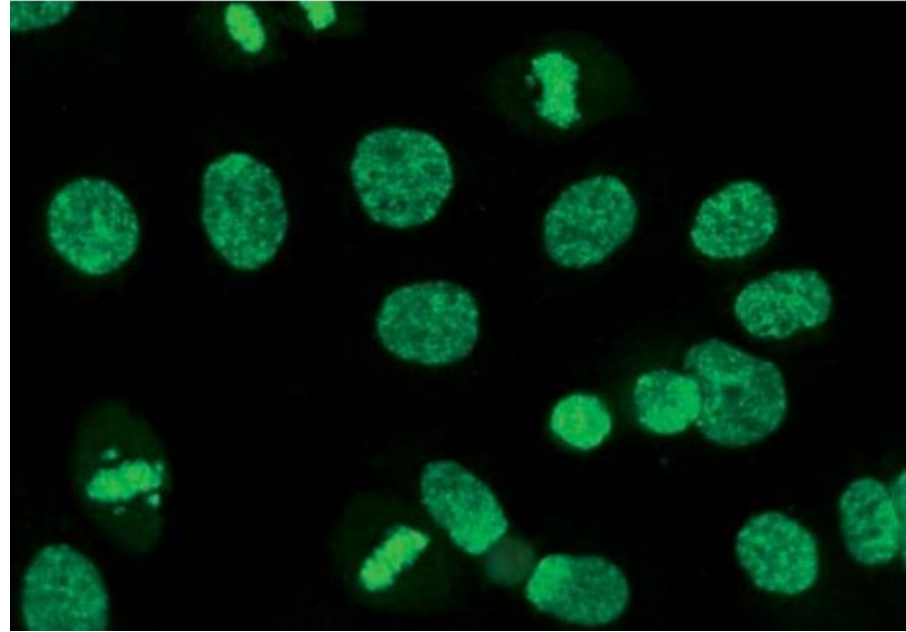
RNA ile ilişkili histon olmayan proteinlerdir; Bunlardan bilinen 100'den fazla antijen vardır;

AntiDFS70, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS B, anti-U1RNP, anti-Sm, anti-Scl70 ve anti-Jo1 şu anda en çok çalışılanlardır.



Anti-DFS70 (Dense Fine Speckled70)

Anti-DFS70 antikoru (Yoğun İnce Benekli, 70 kDa moleküler ağırlık), dolaylı immün floresans yoluyla yoğun benekli desen (DFS) gösteren anti-nükleer antikoru (ANA) bir alt grubudur.



Anti-DFS70 (Dense Fine Speckled70)

- Astım,
- Sedef hastalığı,
- Sistemik Skleroderma,
- Atopik dermatit,
- Behçet hastalığı,
- Sarkoidoz gibi bazı kronik inflamatuvar hastalıklar,
- Kronik yorgunluk sendromu gibi diğer inflamatuvar olmayan durumlar
- Neoplazmlar (prostat ve meme kanseri)

- Vogt-Koyanagi Harada sendromu %66,7
- Atopik dermatit %30
- Sjögren Hastalığı %11
- **Sağlıklı bireylerde yaklaşık %11**
- Konnektif Bag Doku hastalığı: %8
- SLE %2
- Sistemik skleroz % 0,06

Sistemik otoimmün hastalıklarda anti-DFS70 antikorunu

Otoimmün romatizmal hastalıklar olarak bilinen hastalıklarda, anti-DFS70 antikorunun varlığıyla **negatif ilişki** tespit edilmiştir.

Anti-DFS70 antikorunu, **SLE'ye** özgü otoantikorların veya organa spesifik olmayan antikorunun yokluğunda, SLE tanısı için bir dışlama kriteri olarak hizmet edebilir

Anti-DFS70'e sahip olmak, **sistemik sklerozun** organ spesifik olmayan antikorunun yokluğunu gösterir ki bu durumda da hastalığın gelişmesi muhtemel değildir.

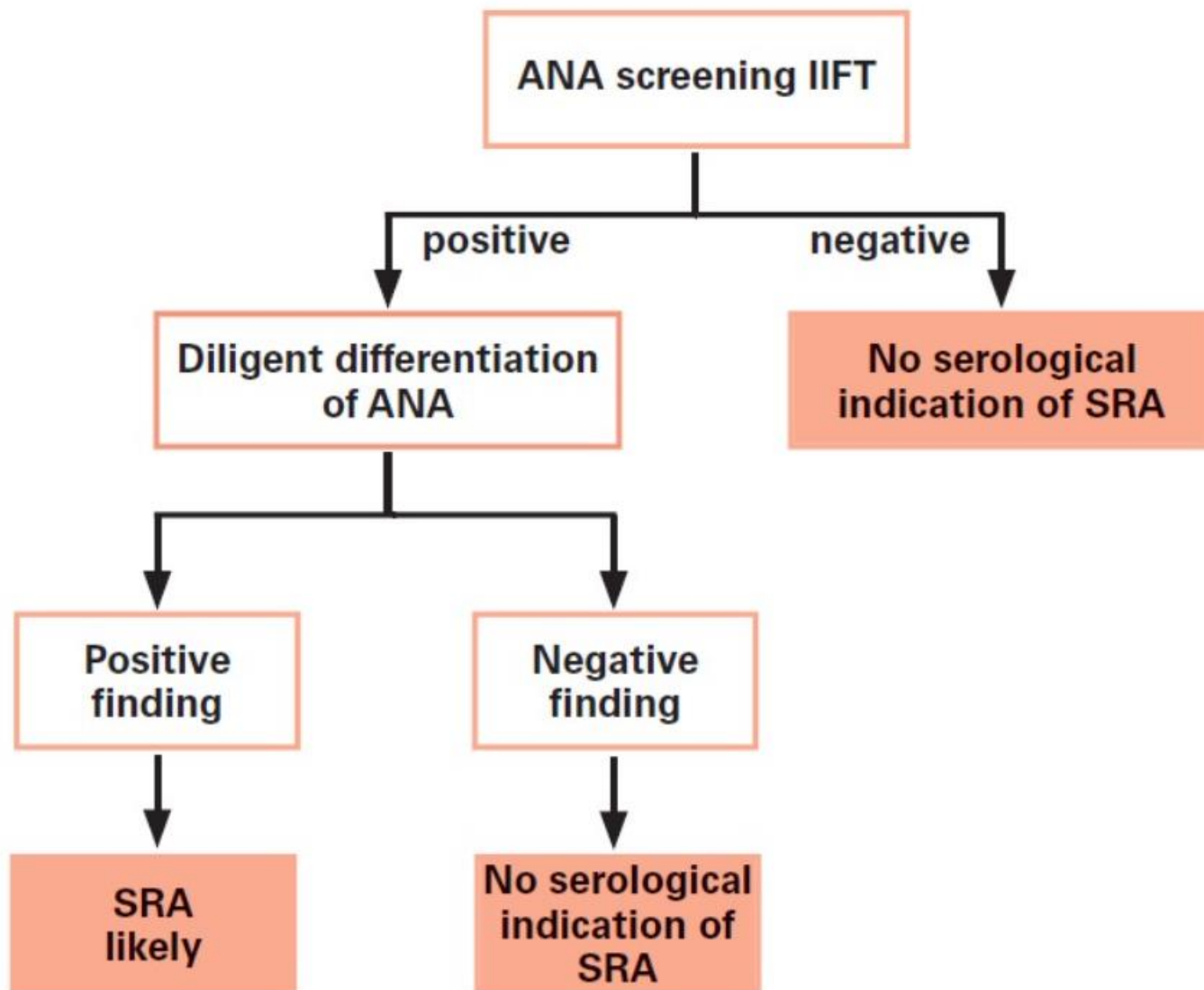
Anti-DFS70 (Dense Fine Speckled70)

- Sistemik otoimmün hastalığa ilerlemeyen pozitif ANA'lı bireylerin ayırımında yararlı bir biyolojik belirteç olarak değerlendirilebileceğini,
- Sağlıklı bireylerde sistemik otoimmün hastalığı olan hastalara göre daha yaygın olduğunu,
- Pozitif anti-DFS70'e sahip sağlıklı bireylerde dört yıl veya daha uzun bir klinik takip sonrasında sistemik otoimmün hastalığı gelişmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

DİNLEDİĞİNİZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİM.

193∞

Türkiye Cumhuriyeti'nin kurucusu, Gazi Mustafa Kemal Atatürk'ü saygı, sevgi ve özlemle anıyoruz...



Orijinali- hoca baktıktan sonra silinecek

Table 1 – Characteristics and specific antigens of the different ANA patterns most frequently found by indirect immunofluorescence.

Pattern	Characteristics	Antigen
Homogeneous (diffuse: AC-1)	Homogeneous staining in the nucleus which varies in intensity depending on the concentration of antibodies	Chromatin components (deoxyribonucleoproteins or histones)
Peripheral Fine speckled (fine granular: AC-4)	Regular staining around the nucleus The nucleus is stained with fine granules, the nucleoli are not stained and the chromatin plate is not stained either	Anti-native DNA Centromere proteins
Coarse speckled (spliceo- some/nuclear matrix: AC-5)	The nucleus is observed with coarse granules, the nucleoli are also stained and no chromatin components are observed	Extractable proteins of the nucleus
Nucleolar (AC-8,9,10)	Intense staining of the nucleoli	Activity against proteins of the nucleolar structure

In this table are evidenced the different ANA patterns with their respective characteristics in IIF, their current nomenclature and specific antigens.

Orijinali- hoca baktıktan sonra silinecek

Table 2 – Prevalence of anti-DFS70 antibodies in sera of patients with different autoimmune pathologies and in healthy controls.

Condition	Prevalence	Literature
Vogt-Koyanagi-Harada	66.7%	Yamada K, et al. Humoral immune response directed against LEDGF in patients with VKH. <i>Immunol Lett.</i> 2001;78:161–8 ⁵⁵
Atopic dermatitis	30%	Ochs RL, et al. Autoantibodies to DFS 70 kd/transcription coactivator p75 in atopic dermatitis and other conditions. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2000;105:1211–20 ²¹
Sjögren's syndrome	11%	Muro Y, et al. High concomitance of disease marker autoantibodies in anti-DFS70/LEDGF autoantibody-positive patients with autoimmune rheumatic disease. <i>Lupus.</i> 2008;17:171–6 ⁵⁶
Healthy	11%	Watanabe A, et al. Anti-DFS70 Antibodies in 597 healthy hospital workers. <i>Arthritis Rheum.</i> 2004;50:892–900 ²⁵
Undifferentiated connective tissue disease	8%	Muro Y, et al. High concomitance of disease marker autoantibodies in anti-DFS70/LEDGF autoantibody-positive patients with autoimmune rheumatic disease. <i>Lupus.</i> 2008;17:171–6 ⁵⁶
Systemic lupus erythematosus	2%	Watanabe A, et al. Anti-DFS70 Antibodies in 597 Healthy Hospital Workers. <i>Arthritis Rheum.</i> 2004;50:892–900 ²⁵
Systemic sclerosis	0.6%	Muro Y, et al. High concomitance of disease marker autoantibodies in anti-DFS70/LEDGF autoantibody-positive patients with autoimmune rheumatic disease. <i>Lupus.</i> 2008;17:171–6 ⁵⁶

These results show that the prevalence of these autoantibodies is higher in healthy population than in those with autoimmune diseases.

TABLE 10.2 A Proposed Nomenclature of IIF Patterns on HEp2 Cells Used in the Detection of Antinuclear Antibodies, with Responsible Antigens and Typical Disease Associations

NUCLEAR PATTERNS		
Immunofluorescence Pattern	Related Antigens	Related Diagnosis
Homogeneous	dsDNA, nucleosomes, histones	SLE, drug-induced SLE/vasculitis, JIA
Speckled		
Dense fine speckled	DFS70/LEDGF	Rare in SLE, SjS, SSc
Fine speckled	SS-A/Ro (Ro60), SS-B/La, Mi-2, TIF1 γ , TIF1 β , Ku, RNA helicase A, Replication protein A	SjS, SLE, DM, SSc/PM overlap
Large/coarse speckled	hnRNP, U1RNP, Sm, RNA polymerase III	MCTD, SLE, SSc
Centromere	CENP-A/B (C)	Limited cutaneous SSc, PBC
Discrete Nuclear Dots		
Multiple nuclear dots	Sp100, PML proteins, MJ/NXP-2	PBC, SARD, PM/DM
Few nuclear dots	p80-coilin, SMN	SjS, SLE, SSc, PM, asymptomatic individuals
Nucleolar		
Homogeneous	PM/ScI-75, PM/ScI-100, Th/To, B23/nucleophosmin, nucleolin, No55/SC65	SSc, SSc/PM overlap
Clumpy	U3-snoRNP/fibrillarin	SSc
Punctate	RNA polymerase I, hUBF/NOR-90	SSc, SjS
Nuclear Envelope		
Smooth nuclear envelope	Lamins A,B,C, or lamin-associated proteins	SLE, SjS, seronegative arthritis
Punctate nuclear envelope	Nuclear pore complex proteins (i.e., gp22)	PBC
Pleomorphic		
PCNA-like	PCNA	SLE, other conditions
CENP-F-like	CENP-F	Cancer, other conditions

CYTOPLASMIC PATTERNS

Immunofluorescence Pattern	Related Antigens	Related Diagnosis
Fibrillar Linear/actin	Actin, nonmuscle myosin	MCTD, chronic active hepatitis, liver cirrhosis, myasthenia gravis, Crohn disease, PBC, long-term hemodialysis, rare in SARD other than MCTD
Filamentous/microtubules	Vimentin, cytokeratins	Infectious or inflammatory conditions, long-term hemodialysis, alcoholic liver disease, SARD, psoriasis, healthy controls
Segmental	Alpha-actinin, vinculin, tropomyosin	Myasthenia gravis, Crohn disease, ulcerative colitis
Speckled Discrete dots	GW182, Su/Ago2, Ge-1	PBC, SARD, neurological and autoimmune conditions
Dense fine speckled	PL-7, PL-12, ribosomal P proteins	"antisynthetase syndrome," PM/DM, SLE, juvenile SLE, neuropsychiatric SLE
Fine speckled	Jo-1/histidyl-tRNA synthetase	Antisynthetase syndrome, PM/DM, limited SSc, idiopathic pleural effusion
Reticular/AMA	PDC-E2/M2, BCOADC-E2, OGDC-E2, E1 α subunit of PDC, E3BP/protein X	Common in PBC, SSc, rare in other SARD
Polar/Golgi-like	Giantin/macrogolgin, golgin-95/GM130, golgin-160, golgin-97, golgin-245	Rare in SjS, SLE, RA, MCTD, GPA, idiopathic cerebellar ataxia, paraneoplastic cerebellar degeneration, viral infections
Rods and Rings	IMPDH2, others	HCV patients post-IFN/ribavirin therapy, rare in SLE, Hashimoto and healthy controls

MITOTIC PATTERNS

Immunofluorescence Pattern	Related Antigens	Related Diagnosis
Centrosome	Pericentrin, ninein, Cep250, Cep110, enolase	Rare in SSc, Raynaud phenomenon, infections (viral and mycoplasma)
Spindle fibers	HsEg5	Rare in SjS, SLE, other SARD
NuMA-like	Centrophilin	SjS, SLE, other
Intercellular bridge	Aurora kinase B, CENP-E, MSA-2, KIF-14, MKLP-1	Rare in SSc, Raynaud phenomenon, malignancy
Mitotic chromosome coat	Modified histone H3, MCA-1	Rare in discoid lupus erythematosus, chronic lymphocytic leukemia, SjS, and polymyalgia rheumatica

This nomenclature includes a broader array of patterns than would routinely be reported by most diagnostic laboratories.

AMA, Antimitochondrial antibodies; *CENP*, centromere protein; *DFS*, dense fine speckled; *DM*, dermatomyositis; *dsDNA*, double-stranded DNA; *GW*, glycine-tryptophan; *JIA*, juvenile idiopathic arthritis; *MCTD*, mixed connective tissue disease; *MSA*, mitotic spindle; *NuMA*, nuclear mitotic apparatus; *PBC*, primary biliary cirrhosis; *PM/Scl*, polymyositis/scleroderma; *RA*, rheumatoid arthritis; *RNP*, ribonucleoprotein; *SARD*, systemic autoimmune rheumatic diseases; *SLE*, systemic lupus erythematosus; *SjS*, Sjögren syndrome; *SRP*, signal recognition particle; *SSc*, systemic sclerosis; *Topo-1*, topo-isomerase 1; *tRNA*, transfer RNA.

Adapted from Chan EK, 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;6:412.

TABLE 10.3 A List of the Major Extractable Nuclear Antigens Against Which ANA Form and Their Disease Associations

Extractable Nuclear Antigen	Comments on Cognate Antibodies
Sm (Smith)	<ul style="list-style-type: none"> • Highly specific for SLE • Present in ~30% of pSLE cases (low sensitivity)^{18,19} • Associated with development of less severe forms of nephritis^{18,77} and with CNS disease and serositis in SLE^{75,78,79} • Target antigens found in protein components of U1-, U2-, U4-, and U5- small nuclear ribonucleoprotein (snRNP) particles. Additional proteins in the U1snRNP particle are recognized by anti-RNP antibodies, hence the frequent co-occurrence of anti-Sm and anti-U1RNP antibodies in SLE^{78,77,80}
Ro (SSA)	<ul style="list-style-type: none"> • Common in Sjögren syndrome and subacute cutaneous lupus • Also found in other diseases (e.g., SLE, systemic sclerosis, and poly/dermatomyositis) • Implicated in the pathogenesis of neonatal lupus erythematosus • Two subtypes known by their molecular weight and with different intracellular distributions—Ro52 (cytoplasmic) and Ro60 (nuclear/nucleolus); antibodies do not necessarily form against both • Ro52 more common in systemic sclerosis and myositis⁸¹ • Ro60 transiently colocalized with La/SSB on some small cytoplasmic RNA molecules (hY-RNAs), hence the frequent co-occurrence of anti-Ro and anti-La antibodies^{82,77,80} • May occur in the absence of anti-La antibodies • May not be detected on HEp2 IIF cell lines
La (SSB)	<ul style="list-style-type: none"> • Less common than anti-Ro antibodies and rarely found in their absence⁸²
U1 RNP	<ul style="list-style-type: none"> • Seen mainly in SLE and Sjögren syndrome • Characteristic of MCTD • Seen also in other diseases (e.g., SLE and systemic sclerosis)
Jo-1 (histidyl-tRNA synthetase)	<ul style="list-style-type: none"> • Associated with polymyositis, typically with interstitial pulmonary fibrosis and hyperkeratotic “mechanics” hands • Presence may predict poorer response to treatment • May also be found in DM, SLE, MCTD
Scl-70 (Topoisomerase-1)	<ul style="list-style-type: none"> • Highly specific for systemic sclerosis if detected using immunoblotting, immunodiffusion, or immunoprecipitation, but only moderate sensitivity⁸³ • Associated with development of pulmonary fibrosis • Occasionally found in other disease (e.g., SLE) especially if detected by ELISA
PM-Scl	<ul style="list-style-type: none"> • Associated with polymyositis-scleroderma overlap syndrome

DM, Dermatomyositis; *ELISA*, enzyme linked immunosorbent assay; *IIF*, indirect immunofluorescence; *MCTD*, mixed connective tissue disease; *pSLE*, pediatric systemic lupus erythematosus; *SLE*, systemic lupus erythematosus.