



Staf KCL

Prof. dr. C.M. Cobbaert
 Drs. A. Albersen
 Dr. B.E.P.B. Ballieux
 Dr. J.M.E.P. Gillis
 Dr. P.W. Schenk
 Dr. B.A. Wevers

Klinisch chemici in opleiding

Dr. ir. E. van Andel
 Dr. ir. M.P. vd Helm
 Dr. L.M. Henricks



KCL is ISO15189:2012
 geaccrediteerd.



KCL NIEUWSBRIEF

Nieuwsbrief nr 01 - Januari 2022

Wijzigingen diagnostiek Speciële Immunologie

Mede in het kader van 'LUMC FIT' is gekeken naar mogelijkheden om met behoud van dienstverlening de efficiency van de afdeling Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (KCL) te verbeteren. Vanwege de beperkte diagnostische waarde nemen wij de bepalingen **lysozym en C1-esteraseremmer (concentratie) met ingang van dinsdag 1 februari 2022 uit eigen productie**. Daarnaast worden er twee verbeteringen doorgevoerd ten aanzien van de diagnostiek in het kader van ANCA-geassocieerde vasculitis (AAV) en de detectie van antistoffen tegen dubbelstrengs DNA (anti-dsDNA).

In deze nieuwsbrief treft u een nadere toelichting op deze wijzigingen, en de implicaties voor u als aanvrager.

Lysozym bepaling uit productie per 1-2-2022

De lysozym (muramidase) bepaling wordt van oudsher toegepast bij o.a. de diagnostiek naar sarcoïdose. Echter, lysozym is geenszins als specifieke marker voor sarcoïdose (ziekteactiviteit) toepasbaar en lysozym heeft diagnostisch een zeer beperkte waarde (i.e., lage sensitiviteit en specificiteit). Daarnaast zijn angiotensine-converterend enzym (ACE) en soluble IL-2 receptor (sIL-2R) als alternatieve bepalingen beschikbaar: beide zijn weliswaar (ook) niet specifiek voor sarcoïdose, maar met name sIL-2R lijkt veelbelovend in recente studies, met een superieure sensitiviteit en specificiteit (88% en 85%) ten opzichte van ACE (62% en 88%) voor de detectie van sarcoïdose.^{ref 1-2} Bovenstaande heeft ons, in overleg met de afdeling Longziekten, doen besluiten om de bepaling lysozym uit productie te nemen. Zowel serum ACE als sIL-2R blijft de afdeling KCL wel uitvoeren.

Serum lysozym is per 1-2-2022 niet langer aanvraagbaar via HiX. Bij specifieke vraagstellingen kan een lysozym bepaling alsnog geïndiceerd zijn. In voorkomende gevallen, en na overleg met de laboratoriumspecialist met aandachtsgebied immunologie (pGSM 98501), kan de serum lysozym extern worden bepaald.

C1-esteraseremmer (concentratie) bepaling uit productie per 1-2-2022

Het plasma eiwit C1-esteraseremmer, ofwel C1-inhibitor, remt de activiteit van C1-esterase en is onder meer betrokken bij de regulatie van het complementsysteem en de contact-activatieroute. Een (functionele) C1-remmer deficiëntie resulteert in aanvallen van angio-oedeem. De concentratie c.q. de werking (activiteit) van C1-esteraseremmer wordt gebruikt om de oorzaak van angio-oedeem te achterhalen.

De diagnose C1-esteraseremmer deficiëntie kan worden gesteld op basis van het klinisch beeld met daarbij **een verlaagde C1-esteraseremmer activiteit en een verlaagde C4 concentratie in het serum**. Met deze combinatie van testen kan een C1-esteraseremmer deficiëntie als oorzaak van angio-oedeem met hoge specificiteit (98%) worden aangetoond.^{ref 3} Hoewel niet diagnostisch, is de serumconcentratie C4 ook bruikbaar als 1^e screeningstest voor C1-esteraseremmer deficiëntie. De C1q concentratie kan vervolgens gebruikt worden om onderscheid te maken tussen de verworven en aangeboren vorm van C1-esteraseremmer deficiëntie.

KCL NIEUWSBRIEF

Nieuwsbrief nr 01 - Januari 2022

Door het bepalen van de C1-esteraseremmer activiteit kunnen zowel absolute tekorten als functionele defecten van het eiwit worden opgespoord. Hoewel de C1-esteraseremmer concentratie bruikbaar kan zijn om aanvullend te differentiëren tussen beide varianten (i.e., een absoluut danwel functioneel C1-esteraseremmer tekort)^{ref 4}, heeft dit onderscheid *geen* directe klinische meerwaarde: het fenotype en de behandeling van beide angio-oedeem subtypen verschillen niet.

Gezien de beperkte toegevoegde waarde van de C1-esteraseremmer (concentratie), wordt deze bepaling per 1-2-2022 niet langer door de afdeling KCL uitgevoerd. De bepaling C1-esteraseremmer (concentratie) zal dan niet meer aanvraagbaar zijn via HiX. C1-esteraseremmer activiteit (extern bepaald) en de complementfactoren C4 en C1q blijven via de reguliere route aanvraagbaar.

Detectie van anti-neutrofiel cytoplasmatische antistoffen (ANCA's)

Bij de klinische vraagstelling ANCA-geassocieerde vasculitis worden voortaan **enkel antigeen-specifieke testen voor het aantonen van antistoffen tegen MPO en PR3** uitgevoerd. De kwalitatieve ANCA indirecte immunofluorescentietest (ANCA IIFT) zal bij nieuwe patiënten niet (meer) standaard ter bevestiging worden ingezet. Deze wijziging is conform de nieuwe consensus^{ref 5-7}, en wordt in overleg met de afdeling Nierziekten geïmplementeerd. Bij twijfel over een negatieve danwel (laag-) positieve anti-MPO of anti-PR3 uitslag blijft de ANCA IIFT (naast een alternatieve immunoassay) beschikbaar om respectievelijk de sensitiviteit en specificiteit van de ANCA-detectie te verhogen. De ANCA-detectie bij 'overige vraagstellingen' (i.e., bij inflammatoire darmziekten) blijft ongewijzigd: in dit kader wordt de ANCA IIFT nog altijd als 1^e lijn van diagnostiek ingezet.

Detectie van antistoffen tegen dsDNA

Het huidige diagnostische algoritme voor de detectie van antistoffen tegen dsDNA maakt onder andere gebruik van de *Crithidia luciliae* IIFT (CLIFT) om pathogene anti-dsDNA met hoge specificiteit aan te tonen. De sensitiviteit van deze kwalitatieve CLIFT is echter een beperkende factor, waardoor lage titers anti-dsDNA gemist kunnen worden. Met een geautomatiseerde immunoassay kan de aanwezigheid van anti-dsDNA niet alleen kwantitatief, maar ook veel sensitiever worden bepaald.^{ref 8,9} In overleg met de afdeling Reumatologie is het diagnostisch algoritme daarom als volgt aangepast:

- **Anti-dsDNA wordt standaard met een chemiluminescentie immunoassay (CLIA) bepaald;** bij nieuwe (SLE) patiënten zal een 1^e positieve uitslag bevestigd worden met de *Crithidia luciliae* IIFT (CLIFT) om een optimale specificiteit te bereiken.
- Bekende patiënten, in het verleden positief voor anti-dsDNA, worden vervolgd met de kwantitatieve anti-dsDNA immunoassay (CLIA), er volgt *geen* standaard bevestiging met de *Crithidia luciliae* IIFT.

KCL NIEUWSBRIEF

Nieuwsbrief nr 01 - Januari 2022

Meer informatie?

Wij hopen u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Bij eventuele vragen of voor aanvullende informatie kunt u contact opnemen met dr. Brigitte Wevers (pGSM 98501 of b.a.wevers@lumc.nl).

Met vriendelijke groet,
Mede namens de staf van de afdeling KCL

Brigitte Wevers
Laboratoriumspecialist klinische chemie en medische immunologie, KCL

Bronnen:

1. Eurelings LEM, Miedema JR, Dalm VASH *et al*, Sensitivity and specificity of serum soluble interleukin-2 receptor for diagnosing sarcoidosis in a population of patients suspected of sarcoidosis. *PLoS One* 2019; 14(10): e0223897. doi: 10.1371/journal.pone.0223897
2. Miyoshi S, Hamada H, Kadowaki T *et al*, Comparative evaluation of serum markers in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2010; 137(6):1391-7. doi: 10.1378/chest.09-1975
3. Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE *et al*, A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol* 2002; 55:145-147. doi: 10.1136/jcp.55.2.145
4. Farkas H, Veszeli N, Kajdacs E, *et al*. "Nuts and bolts" of laboratory evaluation of angioedema. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2016; 51: 140-151. doi: 10.1007/s12016-016-8539-6.
5. Dirikgil E, Tas SW, Rutgers A, *et al*. A Dutch consensus statement on the diagnosis and treatment of ANCA associated vasculitis. *Neth J Med*. 2020;78(2):71-82
6. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, *et al*. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(11):683-692. doi:10.1038/nrrheum.2017.140
7. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, *et al*. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):647-653. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209507
8. Amgon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, *et al*. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:17-23. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203863
9. Cockx M, Van Hoovels L, De Langhe E *et al*, Laboratory evaluation of anti-dsDNA antibodies. *Clin Chem Acta* 2022; S0009-8981(21)00458-7. doi: 10.1016/j.cca.2021.12.029