

*Mariusz Puszczewicz, Grażyna Białkowska-Puszczewicz, Dominik Majewski

Znaczenie autoprzeciwciał w rozpoznaniu chorób reumatycznych**

Implications of the autoantibodies in the diagnosis of rheumatic diseases

Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. med. Mariusz Puszczewicz

Streszczenie

Choroby reumatyczne to różnorodna pod względem objawów klinicznych grupa schorzeń, w patogenezie których istotną rolę odgrywają procesy autimmunologiczne. Ich przejawem jest między innymi obecność autoprzeciwciał w płynach ustrojowych, a w szczególności w surowicy krwi. W pracy przedstawiono znaczenie poszczególnych autoprzeciwciał w rozpoznaniu chorób reumatycznych. Omówiono głównie udział przeciwciał przeciwjądrowych w diagnostyce chorób reumatycznych. Ponadto przedstawiono rolę innych autoprzeciwciał, w tym przeciw cyklicznie cytrulinowanemu peptydowi i czynnikowi reumatoidalnemu w rozpoznaniu reumatoidalnego zapalenia stawów, przeciwciał przeciw fosfolipidom w rozpoznaniu zespołu antyfosfolipidowego oraz przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA) dla diagnozy zapalenia naczyń.

Słowa kluczowe: choroby reumatyczne, autoprzeciwciała, przeciwciała przeciwjądrowe, czynnik reumatoidalny

Summary

Rheumatic diseases are diverse in terms of clinical signs of a group of conditions in the pathogenesis of which play an important role of autimmunologic processes. Their expression is, inter alia, the presence of autoantibodies in body fluids, especially blood serum. The paper presents the importance of individual diagnosis autoantibodies in rheumatic diseases. Discussed mainly involved autoantibodies in the diagnosis of rheumatic diseases. In addition, presents the role of other autoantibodies, including anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in the diagnosis of rheumatoid arthritis, antibodies to phospholipids in the diagnosis of antiphospholipid syndrome and antibodies to neutrophil cytoplasm (ANCA) for the diagnosis of vasculitis.

Key words: rheumatic diseases, autoantibodies, antinuclear antibodies, rheumatoid factor

WSTĘP

Choroby reumatyczne to różnorodna grupa chorób charakteryzujących się przewlekłym procesem zapalnym zwykle o podłożu autoimmunologicznym. W rozpoznaniu chorób reumatycznych poza cechami klinicznymi, wykorzystuje się obecność autoprzeciwciał w surowicy krwi chorych.

Zidentyfikowano ponad 150 autoantygenów, przeciwko którym w chorobach reumatycznych wytwarzane są autoprzeciwciała. Autoantygenem może być każda substancja składowa błony komórkowej, cytoplazmy czy jądra komórkowego.

Nie do końca poznano rolę autoprzeciwciał w patogenezie poszczególnych jednostek chorobowych. W prak-

tyce klinicznej najczęściej wykorzystuje się badania na obecność przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych, czynnika reumatoidalnego, przeciwciał przeciw cyklicznie cytrulinowanemu peptydowi. Badania autoprzeciwciał wykorzystuje się przy rozpoznawaniu i różnicowaniu chorób reumatycznych oraz określaniu rokowania (1, 2).

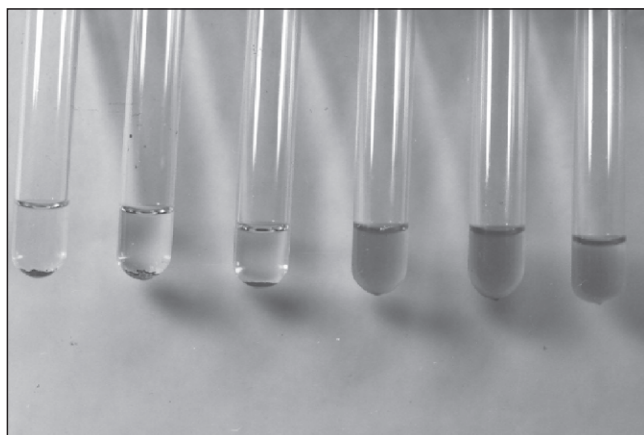
AUTOPRZECIWCIAŁA W PRZEBIEGU CHOROÓB REUMATYCZNYCH

Czynnik reumatoidalny (RF)

Czynnik reumatoidalny jest to autoprzeciwciało skierowane przeciwko domenie CH2 i CH3 regionu Fc im-

**Praca dedykowana Panu Profesorowi Eugeniuszowi J. Kucharzowi z okazji sześćdziesiątych urodzin.

munoglobuliny klasy G (IgG). Występuje najczęściej (85%) w klasie IgM, może jednak być obecny w klasie IgG, IgA lub IgE. Obecność czynnika reumatoidalnego ocenia się przy użyciu odczynu Waalera-Rosego (3) (ryc. 1), metodą nefelometryczną lub metodą ELISA (ryc. 2). W odczynie Waalera-Rosego ocenia się RF w klasie IgM. Natomiast w metodzie nefelometrycznej i ELISA ocenia się obecność RF w klasach IgG, IgM, IgA. Zakres wartości prawidłowych zależy od metody badania.



Ryc. 1. Odczyn Waalera i Rosego.



Ryc. 2. Metoda ELISA (płytką titracyjną).

PRZYDATNOŚĆ KLINICZNA

Obecność czynnika reumatoidalnego nie upoważnia do rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów (rzs). Występuje on u 80-85% chorych na rzs, a także w innych chorobach tkanki łącznej, z tego powodu jego swoistość jest niska. U 70% chorych na rzs obecność czynnika reumatoidalnego stwierdza się na początku choroby, natomiast u 10-15% pojawia się on w ciągu 2 lat jej trwania. Czynn timerumatoidalny najwcześniej pojawia się w płynie stawowym, później dopiero w surowicy krwi. Jego miano koreluje z aktywnością choroby i jest czynnikiem prognozującym jej przebieg. Czynn timerumatoidalny w niskim mianie można wykazać u 1-2% zdrowej populacji. Częstość jego występowania wzrasta z wiekiem i tak pomiędzy 20. a 60. rokiem życia jest on obecny u 2-4% osób, między 60. a 70. rokiem życia u 5%, natomiast u osób powyżej 70. roku życia u 10-25% populacji. Czynn timerumatoidalnego klasy IgM nie stwierdza się u chorych na zapalenie stawów z zajęciem stawów kręgosłupa („spondyloartropatie seronegatywne”).

Przeciwciała przeciw cyklicznie cytrulinowanemu peptydowi (a-CCP)

Przeciwciała przeciw cyklicznie cytrulinowanemu peptydowi są to autoprzeciwciała swoście reagujące z determinantami antygenowymi zawierającymi cytrulinę, która powstała w wyniku potranslacyjnej modyfikacji reszt argininy przez dezaminazę peptydyloargininową. Przeciwciała a-CCP ocenia się metodą ELISA.

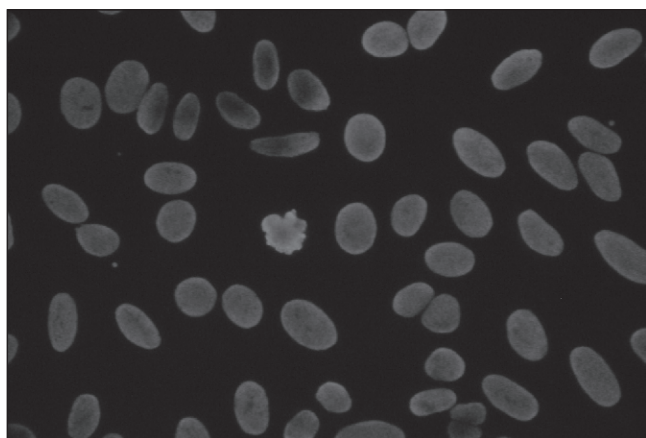
PRZYDATNOŚĆ KLINICZNA

Czułość przeciwciał a-CCP wynosi 48%, specyficzność 98% dla rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów. Przeciwciała te uważane są za serologiczny marker wczesnej postaci rzs, szczególnie u osób z obecnym czynn timerumatoidalnym IgM. Przeciwciała a-CCP obserwuje się u 70% chorych z serologicznie dodatnią postacią rzs i u 33% z serologicznie ujemną. Mogą pojawić się na szereg lat przed wystąpieniem objawów stawowych. Przeciwciała a-CCP posiadają większą specyficzność niż czynnik reumatoidalny (anti-CCP – 97%, RF-62%).

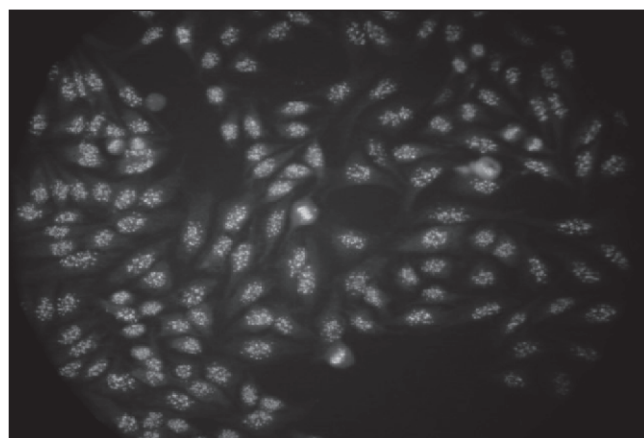
Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA – *Antinuclear Antibodies*)

Przeciwciała przeciwjądrowe są autoprzeciwciałami reagującymi ze stałymi i rozpuszczalnymi (ENA – *Extractable Nuclear Antigen*) antygenami jądra komórkowego. Immunofluorescencja pośrednia jest najczęściej używaną metodą do ich oceny. Służy ona do określenia miana ANA (norma do 1/20) oraz typu fluorescencji jąder komórkowych. Jako źródła antygenów używane są skrawki wątroby szczura, linia komórkowa HEp-2 (*Human Epithelial Cell*), HEp-2000, a także *Crithidium lucilliae* oraz granulocyty obojętnochłonne. Wykorzystując linię komórkową HEp-2 można wyodrębnić pięć podstawowych typów fluorescencji jądra komórkowego: typ homogenny (ryc. 3), obwodowy, jąderkowy (ryc. 4), plamisty (ryc. 5) oraz centromerowy (ryc. 6). Fluorescencję homogeną obserwuje się głównie u chorych na toczeń rumieniowaty układowy, jąderkową u chorych na twardzinę układową, centromerową fluorescencję w zespole CREST (*Calcinosis, Raynaud phenomenon, Esophagus, Sclerodactylia, Teleangiectasie*). Jednak najczęściej stwierdzanym typem fluorescencji jest plamiste „świecenie” jąder komórkowych. Nie jest ono swoiste dla żadnej z układowych chorób tkanki łącznej, wykazuje jedynie obecność przeciwciał przeciwjądrowych.

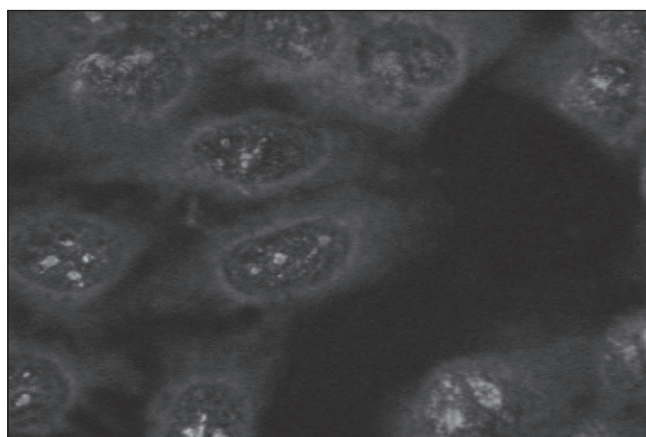
W przypadku stwierdzenia plamistego typu fluorescencji lub gdy nie stwierdza się ANA, a objawy kli-



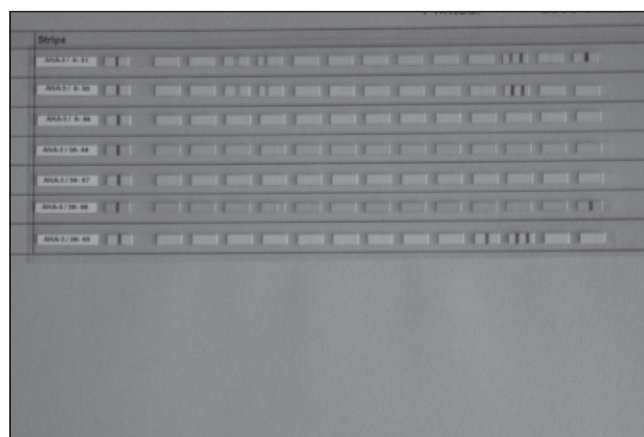
Ryc. 3. Hemogeny typ fluorescencji jądra komórkowego.



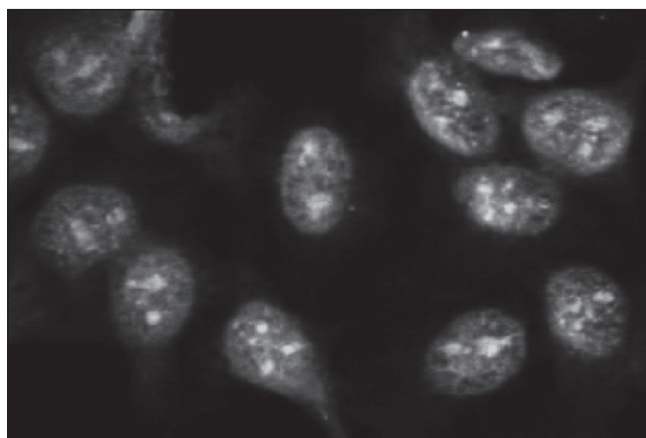
Ryc. 6. Centromerowy typ fluorescencji jądra komórkowego.



Ryc. 4. Jąderkowy typ fluorescencji jądra komórkowego.



Ryc. 7. Metoda Immunoblot.



Ryc. 5. Plamisty typ fluorescencji jądra komórkowego.

niczne wskazują na układową chorobę tkanki łącznej, należy wówczas określić obecność przeciwciał przeciw rozpuszczalnym antygenom jądra komórkowego. Do tego celu służy metoda ELISA, podwójnej dyfuzji w żelu oraz Immuno blot (ryc. 7). Przeciwciałami reagującymi z ENA o znaczeniu klinicznym są przeciwciała przeciw Sm, przeciw RNP, przeciw SS-A/Ro, przeciw

SS-B/La, przeciw Scl-70, przeciw Jo-1, przeciw PM/Scl i inne (tab. 1).

Przeciwciała przeciw Sm – reagują swoicie ze splisosomalnym małym jądrowym RNP, szczególnie podjednostką B,B' i podjednostką D. Występują u około 15-30% chorych na toczeń rumieniowaty układowy, stanowiąc swoisty marker tej choroby.

Przeciwciała przeciw RNP – reagują swoicie z U1 snRNP oraz białkami 70 kD, A (33kD), a także C (20 kD). W wysokim mianie przeciwciała przeciw RNP występują u 100% chorych na mieszaną chorobę tkanki łącznej i 10% chorych na toczeń rumieniowaty układowy, wspólnie z przeciwciałami przeciw Sm.

Przeciwciała przeciw SS-A/Ro – antygenem jest kompleks małocząsteczkowego RNA i dwóch białek o ciężarze cząsteczkowym 52 i 60 kDa. Przeciwciała te w tradycyjnej metodzie immunofluorescencji pośredniej nie powodują świecenia jąder komórkowych. Są one odpowiedzialne za tak zwany toczeń rumieniowaty układowy seronegatywnie. W tych przypadkach, aby wykazać przeciwciała przeciw SS-A, należy wykorzystać linię komórkową HEp-2000 lub posłużyć się metodą ELISA. Przeciwciała przeciw SS-A występują u około 30% chorych na toczeń rumieniowaty układowy, są

Tabela 1. Przeciwciała przeciw rozpuszczalnym antygenom jądra komórkowego.

Nazwa	Antygen	Jednostka chorobowa
Sm (Smith)	Kompleks rybonukleoproteinowy	Toczeń rumieniowaty układowy
SS-A (Ro)	Kompleks maocząsteczkowego RNA i dwóch białek o ciężarze cząsteczkowym 52 i 60 kDa	Zespół suchości Toczeń rumieniowaty układowy Toczeń noworodków
SS-B (La)	Fosfoproteina o ciężarze cząsteczkowym 48 kDa wspomagająca RNA-polimerazę III	Zespół suchości Toczeń rumieniowaty układowy
Scl-70	DNA-topoizomeraza I	Twardzina układowa
RNP	Kompleks białek i małowcząsteczkowy RNA o dużej zawartości urydyny	Mieszana choroba tkanki łącznej
Jo-1	Syntetaza histydylowa-tRNA	Zapalenie wielomięśniowe
Pm/Scl	Kompleks 16 polipeptydów o ciężarze cząsteczkowym od 20 do 110 kDa zlokalizowany w jąderku	Zespół nakładania (Zapalenie wielomięśniowe/Zapalenie skórnomięśniowe) Twardzina układowa
Mi-2	Kompleks białkowy składający się z 5 białek o ciężarze cząsteczkowym od 30 do 220 kDa	Zapalenie skórnomięśniowe

one odpowiedzialne za rumień na skórze twarzy oraz za całkowity blok serca u matek noworodków, posiadających tego typu przeciwciała. Ponadto przeciwciała te wspólnie z przeciwciałami przeciw SS-B występują u chorych na zespół suchości.

Przeciwciała przeciw SS-B/La – antygenem jest fosfoproteina przeciwiądrowa o masie cząsteczkowej 48 kD. Występują one u 80% chorych na zespół suchości i u około 15% chorych na toczeń układowy, a ich obecność związana jest z późnym początkiem choroby.

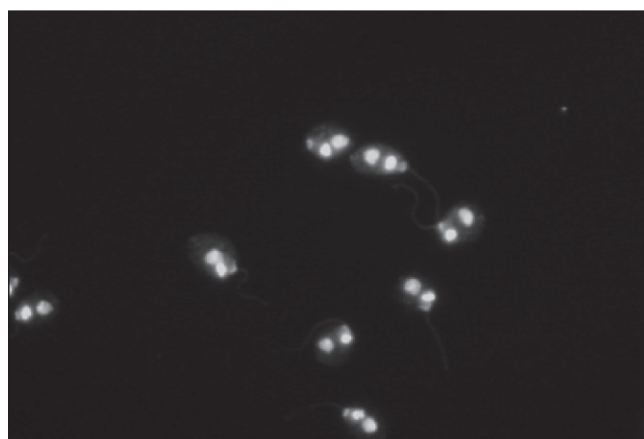
Przeciwciała przeciw Scl-70 – reagują swoiście z katalitycznym, karboksylowym zakończeniem topoizomerazy I DNA. Występują u około 70% chorych na twardzinę układową. Uważa się, że są odpowiedzialne za uogólnione stwardnienie skóry, zmiany włókniste w tkance płucnej oraz zajęcie serca w przebiegu choroby.

Przeciwciała przeciw Jo-1 – antygenem dla tych przeciwciał jest syntetaza histydyl-tRNA. Występują one u 30% chorych z zapaleniem wielomięśniowym, a ich obecność związana jest ze zmianami śródmiąższowymi płuc oraz z zapaleniem stawów.

Wykorzystując jako źródło antygenów pierwotniaka *Crithidium lucilliae*, można wykazać w metodzie immunofluorescencji pośredniej przeciwciała przeciw ds-DNA (dwuniciowym DNA) (ryc. 8). Są one swoistym markerem tocznia rumieniowatego układowego. Przeciwciała te występują u około 70% chorych. Ich miano koreluje z aktywnością choroby oraz odpowiedzią na zastosowane leczenie.

Przeciwciała przeciwiądrowe są istotnym wykładnikiem chorób o podłożu autoimmunologicznym. Ich obecność może być konieczna lub przydatna do rozpoznania choroby, może mieć znaczenie rokownicze oraz może być bez znaczenia diagnostycznego.

Przeciwciała przeciwiądrowe stwierdza się u 5% zdrowej populacji, wiadomo również, że ich obecność wzrasta wraz z wiekiem badanych osób. Ponadto ciąży oraz leki, takie jak sole złota, salazopiryna, immunoglobuliny i.v. oraz blokery TNF- α mogą indukować produkcję przeciwciał przeciwiądrowych.



Ryc. 8. Przeciwciała przeciw dsDNA (źródło antygeny – *Crithidium lucilliae*).

Przeciwciała przeciwfosfolipidowe

Przeciwciała przeciwfosfolipidowe to heterogenna grupa autoprzeciwciał, które reagują z białkami osocza (np. β_2 Glikoproteina I – β_2 GPI, protrombina) o powinowactwie do fosfolipidów o ujemnym ładunku, do których należy kardiolipina, fosfatydyloseryna, fosfatydyloinozytol i kwas fosfatydowy. W skład przeciwciał przeciwfosfolipidowych wchodzi przeciwciała β_2 GPI, antykoagulant toczniowy, przeciwciała przeciw protrombinie oraz przeciwkardiolipinowe. Ocenia się je przy użyciu metody ELISA.

PRZYDATNOŚĆ KLINICZNA

Przeciwciała przeciwkardiolipinowe są czułym, jednak niespecyficznym markerem dla rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego (ZAF). U chorych na ZAF stwierdza się średnie lub wysokie miano aCL w klasie IgG lub IgM (rzadko IgA), antykoagulant toczniowy lub oba jednocześnie. Około 80% chorych, u których obecny jest antykoagulant toczniowy wykazuje także obecność przeciwciał przeciwkardiolipinowych, a u 20% chorych obecne są obydwa rodzaje przeciwciał. Wykazano, że wysokie miano aCL-IgG, a szczególnie

IgG2 aCL jest złym prognostycznie czynnikiem. LA jest bardziej specyficznym, ale mniej czułym wykładnikiem zmian zakrzepowych w porównaniu do aCL.

Przeciwciała przeciw protrombinie odpowiadają za obecność antykoagulantu toczniowego oraz są czynnikiem ryzyka incydentów zakrzepowych.

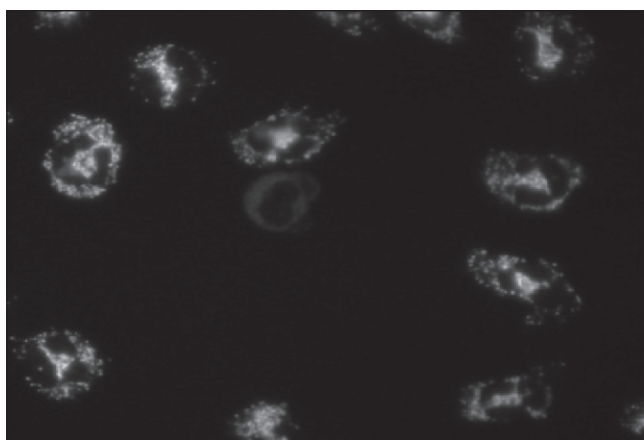
Przeciwciała przeciwfosfolipidowe obserwuje się u około 8% zdrowej populacji. Przeciwciała przeciwkardiolipinowe w niskim mianie stwierdza się u 2 do 7% zdrowych dawców krwi, a w wysokim mianie u 0,2% zdrowej populacji. Obecnie uważa się przeciwciała reagujące z B2-glikoproteina I za czulszy marker dla rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego.

Przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA)

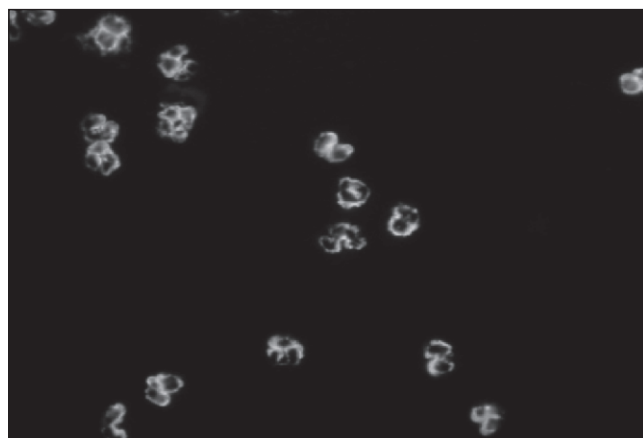
Przy użyciu metody immunofluorescencji pośredniej, wyróżnia się dwa typy ANCA. C-ANCA (*cytoplasmic* – typ cytoplazmatyczny) (ryc. 9), P-ANCA (*perinuclear* – typ okołojądrowy) (ryc. 10). Typ cytoplazmatyczny, charakteryzuje się gruboziarnistym „świeceniem” całej cytoplazmy komórki ze szczególnym nasileniem w obszarze między płaszcami jądra. Natomiast P-ANCA wywołują intensywne „świecenie” wokół jądra komórkowego. Typy ANCA określane metodą IIF powinny być bardzo krytycznie interpretowane, ze względu na możliwość fałszywie dodatnich wyników, szczególnie u chorych po wielokrotnych przetoczeniach krwi oraz u kobiet po licznych ciążach. Dochodzi wówczas łatwo do alloimmunizacji i powstania przeciwciał przeciw składowym cytoplazmy PMNs.

Metodą wykorzystywaną do oceny swoistości ANCA jest metoda ELISA lub immunoblot. C-ANCA reagują głównie z proteinazą 3 (29 KD proteinazą serynową), znajdującą się w ziarnistościach azurofilnych granulocytów (PR-3 ANCA).

Głównym antygenem dla P-ANCA, jest natywna mieloperoksydaza, zawarta także w ziarnistościach azurofilnych. Wykazano, że P-ANCA mogą reagować swoiście z katepsyną G, laktoferryną, elastazą, katalazą.



Ryc. 9. C-ANCA.



Ryc. 10. P-ANCA.

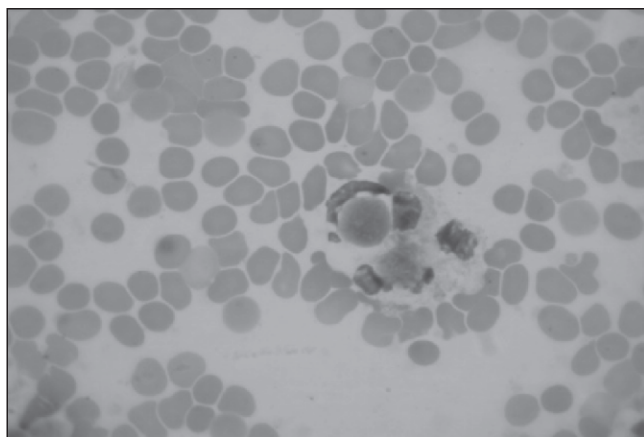
ZNACZENIE KLINICZNE ANCA

Przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych zyskały istotną pozycję w diagnostyce serologicznej zapaleń naczyń. Dotychczasowe postępowanie diagnostyczne w tych zespołach chorobowych, opierało się głównie na ocenie objawów klinicznych i biopsji narządu, w którym toczył się proces zapalny. Obecnie uważa się, że ANCA – zarówno C-ANCA, jak i P-ANCA, pełnią istotną rolę w potwierdzeniu rozpoznania układowych postaci zapalenia naczyń. Wykazano, że C-ANCA obecne są u 65% chorych z nieaktywną i 95-99% chorych z aktywną postacią ziarniniaka Wegenera. Ich miano koreluje z aktywnością procesu zapalnego, a także z odpowiedzią na zastosowane leczenie. Nawrót ziarniniaka Wegenera manifestuje się zwiększeniem miana ANCA, szczególnie podklasy IgG3. Średni czas, który upływa między wzrostem miana przeciwciał a pojawieniem się objawów klinicznych wynosi 7 tygodni. Miano ANCA u osób z ziarniniakiem Wegenera radykalnie obniża się po transplantacji nerek. Chorzy, u których stwierdza się PR3-ANCA wykazują częste zajęcie górnych dróg oddechowych i okołonaczyniowe nacieki w obrębie zajętego narządu. Natomiast MPO-ANCA pojawiają się najczęściej u osób w podeszłym wieku z zajęciem obwodowego układu nerwowego, płuc i nerek. Śmiertelność chorych na mikroskopową postać guzkowego zapalenia tętnic była wyższa, gdy stwierdzano C-ANCA, niż w przypadkach, w których obecne były P-ANCA. Wykazano także, że obecność C-ANCA wiąże się ze złym rokowaniem, co do czynności nerek. Z punktu klinicznego istotne jest odróżnianie mikroskopowego guzkowego zapalenia tętnic (MPA) od klasycznej postaci tej choroby. Obserwacje wskazują, że miano P-ANCA wzrasta, gdy dochodzi do wznowy choroby, jednak stwierdza się to u 50% chorych. Natomiast w przypadku MPA, ANCA obecne są u około 50-75% chorych, a w zajęciu ośrodkowego układu nerwowego procesem zapalnym o typie *vasculitis* u 50-70%. Swoistość C-ANCA dla ziarniniaka Wegenera wynosi 95%, zaś p-ANCA dla MPA od 80-90%.

UDZIAŁ POSZCZEGÓLNYCH AUTOPRZECIWCIAŁ
W ROZPOZNANIU CHOROÓB REUMATYCZNYCH**Reumatoidalne zapalenie stawów**

Typowe dla reumatoidalnego zapalenia stawów i wykorzystywane w rozpoznaniu jest stwierdzenie czynnika reumatoidalnego (85% chorych) oraz przeciwciał przeciw cyklicznie cytrulinowanemu peptydowi (95% chorych) (4, 5). Ostatnio zaleca się badanie przeciwciał przeciw cytrulinowanej wimentynie, które uważa się za przeciwciała będące wykładnikiem aktywności klinicznej choroby.

Przeciwciała przeciwjądrowe wykazać można, w niskim mianie, u około 20-50% chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. W przebiegu rzs najczęściej obserwuje się plamisty typ świecenia. Nie mają one jednak istotnego znaczenia dla przebiegu choroby. W przypadku, gdy występują w wysokim mianie ($> 1/320$) a objawy kliniczne sugerują rozpoznanie toczenia układowego, są one wówczas przydatne do ustalenia rozpoznania zespołu nakładania (reumatoidalnego zapalenia stawów i toczenia rumieniowatego układowego). W tych przypadkach ANA oraz dodatkowo komórki LE obserwowane są także w płynie stawowym (ryc. 11).



Ryc. 11. Komórka LE.

U niektórych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, wykorzystując metodę immunofluorescencji pośredniej z użyciem granulocytów obojętnochołnych stwierdza się granulocyto-specyficzne przeciwciała przeciwjądrowe (GS-ANA).

Przeciwciała te reagują swoiście z jądrem komórkowym dojrzałych granulocytów obojętnochołnych i monocytów. Początkowo uważano, że występują one jedynie w przebiegu zespołu Felty`ego, jednak dalsze obserwacje wykazały ich obecność u 75% chorych na aktywną postać reumatoidalnego zapalenia stawów. Występują wówczas najczęściej w klasie IgG i są obecne w surowicy oraz w płynie stawowym. GS-ANA są wykładnikiem agresywnego przebiegu choroby. Obserwuje się wówczas szybkie powstawanie nadżerek i cechy aktywnego zapalenia błony maziowej.

Ponadto u 15-50% chorych na rzs stwierdzić można przeciwciała reagujące swoiście z histonami, u 8% z

jednolicowym DNA (ss-DNA), oraz u 3% reagujące z U1-snRNP.

Toczeń rumieniowaty układowy

Przeciwciała przeciwjądrowe obecne są u 95-100% chorych na toczeń rumieniowaty układowy, jednak ich swoistość jest niska. Zwykle stwierdza się homogeny lub obwodowy typ fluorescencji jądra komórkowego. Uważa się, że dopiero miano ANA powyżej 1/160 ma znaczenie kliniczne.

ANA reagować mogą z antygenami związanymi z chromatyną, z antygenami małych jądrowych rybonukleoprotein oraz z antygenami rybosomalnymi (tab. 2).

Tabel 2. Swoistość antygenowa oraz częstość występowania przeciwciał przeciwjądrowych w toczeniu rumieniowatym układowym.

Przeciwciała reagujące z antygenami związanymi z chromatyną	
Swoistość antygenowa	Częstość występowania
Ds-DNA	73% (swoistość $> 90\%$)
Histony	50-70%
Chromatyna	88%
Ku	20-40%
PCNA	3-6%
RNA Polimeraza II	9-14%
Kinetochor	6%
Przeciwciała reagujące z antygenami małych jądrowych rybonukleoprotein (snRNP)	
Sm	15-30% (swoistość $> 90\%$)
U1snRNP	30-40%
U2snRNP	15%
U5snRNP	?
U7snRNP	?
Ro/SS-A	30%
La/SS-B	10-15%
Przeciwciała reagujące z antygenami rybosomalnymi	
Białko P0,P1,P2	10-20%
28S rRNA	?
Białko S10	?
Białko 5	?
Białko 12	?
Proteosom	58%

Znaczenie kliniczne mają przeciwciała reagujące z dsDNA. Występują one u 70% chorych na toczeń rumieniowaty układowy, zaś ich swoistość jest powyżej 90%. Miano ich koreluje z aktywnością choroby, tj. gdy miano przeciwciał przeciw dsDNA wzrasta, a obniża się stężenie składowych dopełniacza jest to sygnał, że w przeciągu około 7 tygodni dojdzie do „rzutu” choroby, głównie z zajęciem nerek. Natomiast przeciwciała przeciw Sm mają znaczenie w rozpoznaniu choroby, występują jedynie u 30% chorych, jednak ich stwierdzenie potwierdza rozpoznanie choroby. Kolejnymi przeciwciałami o znaczeniu klinicznym są przeciwciała przeciw SS-A/Ro, odpowiadające za rumień na skórze w

przebiegu choroby, a także za całkowity blok serca u dzieci matek, u których obecne były te przeciwciała. Ponadto istotne znaczenie kliniczne mają przeciwciała reagujące z rybosomalnym białkiem P. Ich obecność koreluje ze zmianami neuropsychiatrycznymi, szczególnie z psychozami w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego. Natomiast przeciwciała reagujące z histonami stwierdza się u chorych na toczeń indukowany lekami.

Twardzina układowa

Przeciwciała przeciwjądrowe obecne są u 85-97% chorych na twardzinę układową, swoistość ich jest niska. Reagują głównie z antygenami jąderka (tab. 3).

Tabela 3. Swoistość antygenowa oraz częstość występowania przeciwciał przeciwjądrowych w twardzinie układowej.

Swoistość antygenowa	Częstość występowania
Centromery (CENP A i CENP B)	22-36%
Topoizomeraza I (Scl-70)	22-70%
Topoizomeraza II	22%
Wa (NEFA/Nukleobindyna 2)	33%
Polimerazy RNA	4-23%
Fibrilaryna (U3snoRNP)	10%
Th snRNP (RNaza MRP, 7-2 RNA)	4-11%
PM-Scl	3%
NOR 90 (hUBP)	rzadko < 5%
Ku	rzadko < 5%

W przeciwieństwie do toczenia układowego oraz innych układowych chorób tkanki łącznej ANA skierowane są przeciwko jednemu antygenowi. W metodzie immunofluorescencji pośredniej powodują jąderkowy, plamisty lub centromerowy typ fluorescencji. Obecność jąderkowego typu fluorescencji sugeruje rozpoznanie twardziny układowej. Istotne znaczenie kliniczne mają głównie przeciwciała przeciw topoizomerazie I, warunkując uogólnione stwardnienie skóry, zmiany włókniste w tkance płucnej oraz zajęcie serca. Przeciwciała przeciw centromerowy obecne są u 22-36% chorych na twardzinę układową oraz 90% na miejscową postać choroby, ich obecność koreluje z objawem Raynaud'a.

ZAPALENIE WIELOMIĘŚNIOWE

U 40-80% chorych na zapalenia mięśni stwierdza się przeciwciała przeciwjądrowe, jednak ich swoistość jest niska. Głównie, bo u około 90% chorych przeciwciała reagują z antygenami cytoplazmatycznymi (tab. 4).

Należą one do grupy MAS (*Myositis specific autoantibodies*), obejmującej przeciwciała przeciw syntetazie t-RNA, przeciw cząsteczkom rozpoznającym sygnał (SRP) oraz przeciw Mi-2. Znaczenie kliniczne mają przeciwciała przeciw Jo-1, ich obecność koreluje ze zmianami śródmiąższowymi płuc, objawem Raynaud'a, oraz zapaleniem stawów w przebiegu choroby. Ponadto znaczenie mają przeciwciała przeciw SRP, których obecność warunkuje zmiany w mięśniu sercowym, znacznego stopnia osłabienie siły mięśniowej i złą odpowiedź na zastosowane leczenie, co wiąże się z ogólnym złym rokowaniem.

Tabela 4. Swoistość antygenowa oraz częstość występowania przeciwciał przeciwjądrowych w zapalnych chorobach mięśni.

Swoistość antygenowa	Częstość występowania
Syntetaza Histydylo – tRNA (Jo-1)	20-30%
Syntetaza Treonylo – tRNA (PL-7)	1-5%
Syntetaza Alaninylo – tRNA (PL-12)	1-5%
Syntetaza Glicylo – tRNA (EJ)	1-5%
Syntetaza Izoleucylo – tRNA (OJ)	1-5%
Mi-2	8% (15-20% w dermatomyositis)
Cząsteczki rozpoznające sygnał	4%
KJ	< 1%
Proteosomy	62%
Histony	17%
U1snRNP	12%
U2 snRNP	3%
Ro	10%
PM/Scl	8%
Czynnik elongacji 1α (Fer)	1%
tRNA ^(ser) Sec (Mas)	1-2%

ZESPÓŁ SUCHOŚCI

Przeciwciała przeciwjądrowe stwierdza się u 90-96% chorych na zespół suchości. Najczęściej obserwowany jest plamisty typ fluorescencji jąder komórkowych. ANA mogą swoiście reagować z licznymi przeciwciałami o różnej swoistości.

Największe znaczenie kliniczne mają przeciwciała reagujące z antygenem Ro i LA. Obecność przeciwciał przeciw Ro związana jest z objawami pozagruczołowymi choroby. Szczególnie z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, zapaleniem naczyń, niedokrwistością, obniżoną liczbą białych krwinek oraz płytek krwi, a także hipergammaglobulinemią (6). Natomiast przeciwciała reagujące z La kojarzą się z objawami skazy krwotocznej oraz wysokim mianem czynnika reumatoidalnego. Ostatnio sugeruje się istotne znaczenie w rozpoznaniu i przebiegu zespołu suchości przeciwciał reagujących z α-Fodryną (7). Uważa się, że obecne są u 64-100% chorych, a ich obecność koreluje z hipergammaglobulinemią, obecnością czynnika reumatoidalnego oraz obecnością przeciwciał reagujących z La (tab. 5).

Tabela 5. Swoistość antygenowa oraz częstość występowania przeciwciał przeciwjądrowych w zespole suchości.

Swoistość antygenowa	Częstość występowania
Ro/SS-A	40-95%
La/SS-B	87%
Fodryna	64-100%
Proteosomy	39%
MA-I	8%
Pp75 (białko związane z Ro)	6%
Kinetochor	4%
P80-Koilina	4%

MIESZANA CHOROBA TKANKI ŁĄCZNEJ

U 95-100% chorych na mieszaną chorobę tkanki łącznej stwierdza się wysokie miano przeciwciał przeciwjądrowych. W metodzie immunofluorescencji

pośredniej powodują plamisty typ świecenia jąder komórkowych. Reagują swoiście głównie z U1 snRNP. Ponadto u 20-50% chorych na MCTD obecne są przeciwciała reagujące z ss-DNA.

PIŚMIENNICTWO

1. Puszczewicz M: Badania serologiczne w chorobach reumatycznych. Tom Reumatologia [W:] Wielka Interna. M. Puszczewicz (red.), Medical Tribune, Warszawa 2010; 9.
2. Meyer O: Antinuclear antibodies. Rheumatology in Europe 1994; 23: 108-111.
3. Waaler E: On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep red corpuscles. Acta Pathol Microbiol Scand 1940; 17: 172-188.
4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al.: 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010; 62: 2569-2581.
5. Wiik AS, van Venrooij WJ, Puijn GJ et al.: All you wanted to know about anti-CCP but you were afraid to ask. Autoimmunity Rev 2010; 10: 90-93.
6. Routsias JG, Tzioufas AG: Sjögren Syndrome – study of autoantigens and antibodies. Clin Rev Allerg Immunol 2007; 32: 238-251.
7. Witte T: Antifodrin antibodies in Sjögren Syndrome. Ann NY Acad Sci 2005; 1051: 235-239.

otrzymano/received: 08.12.2011

zaakceptowano/accepted: 04.01.2012

Adres/address:

*Mariusz Puszczewicz

Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147, 61-545 Poznań
tel.: +48 (61) 831-03-17, 603-661-016
e-mail: mariuszpuszczewicz@gmail.com