



PRZECIWCIAŁA PRZECIWIJĄDROWE W SŁE

Aleksandra Rogowska

Numer indeksu

SLE

- Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą, której szeroka etiologia obejmuje czynniki genetyczne, epigenetyczne, hormonalne i środowiskowe, a przebieg charakteryzuje się występowaniem okresów zaostrzeń i remisji.
- Najczęściej chorobą dotknięte są kobiety w wieku rozrodczym.

Referencje:

Dema B, Charles N. *Antibodies* **2016**, 5, 2; doi:10.3390/antib5010002

SLE W PIGUŁCE

- Na obraz kliniczny składają się:
 - ❖ zmiany skórne o charakterze rumieniowo – naciekowym;
 - ❖ ciężkie rozlane łysienie niebliznowaciejące;
 - ❖ zajęcie błon śluzowych (u 40% pacjentów);
 - ❖ zajęcie narządów wewnętrznych, takich jak nerki, OUN, układ sercowo – naczyniowy, stawy, oczy;
 - ❖ zaburzenia hematologiczne;
 - ❖ nadwrażliwość na światło.

● U podstaw patogenezy SLE leży odkładanie się kompleksów immunologicznych w narządach wewnętrznych i skórze.

Referencje:

Dema B, Charles N. *Antibodies* **2016**, 5, 2; doi:10.3390/antib5010002

KRYTERIA KLASYFIKACJI SLE EULAR/ACR 2019

Entry criterion
Antinuclear antibodies (ANA) at a titer of $\geq 1:80$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test (ever)

↓

If absent, do not classify as SLE
If present, apply additive criteria

Additive criteria
Do not count a criterion if there is a more likely explanation than SLE.
Occurrence of a criterion on at least one occasion is sufficient.
SLE classification requires at least one clinical criterion and ≥ 10 points.
Criteria need not occur simultaneously.
Within each domain, only the highest weighted criterion is counted toward the total score.

Clinical domains and criteria	Weight	Immunology domains and criteria	Weight
Constitutional		Antiphospholipid antibodies	
Fever	2	Anti-cardiolipin antibodies OR Anti- $\beta 2$ GP1 antibodies OR Lupus anticoagulant	2
Hematologic		Complement proteins	
Leukopenia	3	Low C3 OR low C4	3
Thrombocytopenia	4	Low C3 AND low C4	4
Autoimmune hemolysis	4	SLE-specific antibodies	
Neuropsychiatric		Anti-dsDNA antibody* OR Anti-Smith antibody	6
Delirium	2		
Psychosis	3		
Seizure	5		
Mucocutaneous			
Non-scarring alopecia	2		
Oral ulcers	2		
Subacute cutaneous OR discoid lupus	4		
Acute cutaneous lupus	6		
Serosal			
Pleural or pericardial effusion	5		
Acute pericarditis	5		
Musculoskeletal			
Joint involvement	5		
Renal			
Proteinuria $>0.5\text{g}/24\text{h}$	4		
Renal biopsy Class II or V lupus nephritis	3		
Renal biopsy Class III or IV lupus nephritis	1		

Referencje:
Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-1159.

Classify as Systemic Lupus Erythematosus with a score of 10 or more if entry criterion fulfilled.

PRZECIWCIAŁA PRZECIWJĄDROWE - DEFINICJA

- Przeciwciała przeciwjądrowe (ang. antinuclear antibodies, ANA) są to przeciwciała skierowane przeciwko składnikom jądra komórkowego, takim jak dwuniciowe DNA, histony, rybonukleoproteiny, RNA jąderkowe czy białka niehistonowe.
- Ze względu na to, iż po raz pierwszy zostały odkryte u pacjenta z SLE, są uznawane za fundamentalny marker immunologiczny tej choroby.

Referencje:

Pisetsky D, Bossuyt X, Meroni P. Autoimmunity Reviews, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102400>

PRZECIWCIAŁA **Anty-dsDNA**

- Po raz pierwszy opisane w 1957 roku, przeciwciała skierowane przeciwko dwuniciowemu DNA są uważane za najbardziej charakterystyczny marker immunologiczny i kryterium klasyfikacji tocznia rumieniowatego układowego.
- Wykrywane są w surowicy od 60 do 90% pacjentów z tym schorzeniem.

Referencje:

Rekvig O.P. Anti-dsDNA antibodies as a classification criterion and a diagnostic marker for systemic lupus erythematosus: Critical remarks. *Clin. Exp. Immunol.* **2015**, 179, 5–10.

PRZECIWCIAŁA **Anty-dsDNA**

● Ich występowanie jest nierozdzielnie związane z lupus nephritis, czyli nerkową manifestacją SLE.

Prawdopodobny patomechanizm:

Fragmenty chromatyny są eksponowane na błonie podstawnej kłębuszków i przeciwciała reagują krzyżowo z jej składnikami (np. lamininą, nidogenem) niszcząc ją.

Referencje:

Dema B, Charles N. *Antibodies* **2016**, 5, 2; doi:10.3390/antib5010002

PRZECIWCIAŁA **Anty-Sm**

● Skierowane są przeciwko tzw. antygenowi Sm, którego rdzeń zbudowany jest z siedmiu białek (B, D1, D2, D3, E, F, G) i przyjmuje postać pierścienia, z którym w cytoplazmie łączą się odpowiednie rybonukleoproteiny, a następnie cały kompleks transportowany jest do jądra komórkowego.^[1]

● Obok przeciwciał anty-dsDNA, są wysoce specyficzne dla SLE, jednakże wykrywane są stosunkowo nieczęsto, gdyż tylko u ok. 20% pacjentów rasy kaukaskiej i ok.30% pacjentów pochodzących z Afryki czy Azji.^[1]

● **Przeciwciała te reagują z komórkami neuroblastoma oraz występują w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z SLE, u których występują objawy ze strony OUN.**^[2]

Referencje:

1. Dema B, Charles N. *Antibodies* **2016**, 5, 2; doi:10.3390/antib5010002

2. Hirohata S, Sakuma Y, Yanagida T, Yoshio T. Association of cerebrospinal fluid anti-Sm antibodies with acute confusional state in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* **2014**, 16, 450.

PRZECIWCIAŁA **Anty-U1-RNP**

- Skierowane są przeciwko rybonukleoproteinie U1, która wraz z innymi białkami tworzy spliceosom – kompleks biorący udział w procesie splicingu.^[1]
- Rybonukleoproteina U1 zbudowana jest z RNA U1 oraz białek: 70kDa, A, C.^[1]
- Przeciwciała anty-U1-RNP są wykrywane u ok.20-30% pacjentów z SLE (głównie w klasie IgM). Znacznie częściej znajduje się je w mieszanej chorobie tkanki łącznej (w klasie IgG).^[2]
- Uważa się, że są odpowiedzialne za występowanie objawu Raynauda.^[2]

Referencje:

1. Dema B, Charles N. *Antibodies* **2016**, 5, 2; doi:10.3390/antib5010002
2. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serology of lupus erythematosus: Correlation between immunopathological features and clinical aspects. *Autoimmun. Dis.* **2014**, 2014, 321359.

PRZECIWCIAŁA **Anty-Ro I Anty-La**

- Skierowane są przeciwko rybunkleoproteinom Ro/SSA oraz La/SSB, wchodzącym w skład tzw. kompleksów białek i RNA z dużą zawartością urydyny.
- Kompleksy te znajdują się w jądrze, skąd po otrzymaniu odpowiednich sygnałów transportowane są do cytoplazmy. Pod wpływem działania czynników takich jak stres, promieniowanie UV czy infekcje wirusowe mogą znajdować się również na powierzchni komórki.
- Występują u ok. 30-40%(anty-Ro) i 10-15% (anty-La) pacjentów z SLE.
- Są znajdowane również u pacjentów z z.Sjögrena i stanowią swoisty marker tej choroby.

Referencje:

Dema B, Charles N. *Antibodies* **2016**, 5, 2; doi:10.3390/antib5010002

TOCZEŃ NOWORODKOWY

- Toczeń noworodkowy jest to choroba będąca wynikiem łożyskowego transportu matczynych przeciwciał anty-Ro z lub bez transportu przeciwciał anty-La podczas ciąży.
- Najpoważniejszymi następstwami tego procesu są patologie układu sercowo – naczyniowego u płodu, takie jak wrodzony blok serca i/lub kardiomiopatia rozstrzeniowa czy włókniakowatość wsierdza.

Referencje:

Saxena A, et al. *Ann Rheum Dis* **2019**;0:1–8. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215900



PRZECIWCIAŁA **Anty-histonowe**

- Skierowane są przeciwko histonom.
- Wykrywane u ok.95% pacjentów z toczniem polekowym; występują również w RZS.

Referencje:

Timlin H, Wu M, Crespo-Bosque M, et al. (June 25, 2019) Clinical Characteristics of Hydralazine-induced Lupus. Cureus 11(6): e4996. DOI 10.7759/cureus.4996



TOCZEŃ POLEKOWY

- Od 1945 roku kiedy to po raz pierwszy opisano przypadek tocznia polekowego wywołanego podaniem sulfadiazyny, ponad 100 leków może być powiązanych z indukcją tej choroby.
- Najczęściej jest to: hydralazyna (7-13%), prokainamid, izoniazyd, minocyklina i czynnik martwicy nowotworu.
- Ryzyko wystąpienia tocznia polekowego rośnie wprost proporcjonalnie do dawki leku oraz do długości jego stosowania.

Referencje:

Timlin H, Wu M, Crespo-Bosque M, et al. (June 25, 2019) Clinical Characteristics of Hydralazine-induced Lupus. Cureus 11(6): e4996. DOI 10.7759/cureus.4996

DIAGNOSTYKA

- Standardem w diagnostyce przeciwciał przeciwjądrowych jest immunofluorescencja pośrednia, w której źródłem antygenów jest linia komórkowa HEp2.
- Są to komórki ludzkiego nowotworu nabłonkowego krtani, charakteryzujące się dużym jądrem, stosunkowo małą ilością cytoplazmy oraz częstymi podziałami.
- U pacjentów z SLE najczęściej stwierdza się obwodowy i homogenny typ świecenia.

Referencje:

Pisetsky DS. Antinuclear antibody testing: misunderstood or misbegotten? *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:495–502. doi: 10.1038/nrrheum.2017.74.



DIAGNOSTYKA

- Inne metody diagnostyki ANA:

- ❖ Immunofluorescencja bezpośrednia

- ❖ ELISA

- ❖ RIA

- ❖ Immunoblot

Referencje:

Pisetsky DS. Antinuclear antibody testing: misunderstood or misbegotten? *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:495–502. doi: 10.1038/nrrheum.2017.74.



PODSUMOWANIE

- 1.**SLE jest chorobą autoimmunologiczną, do rozpoznania której konieczne jest wykrycie przeciwciał przeciwjądrowych, w surowicy pacjenta, minimum w mianie 1:80.
- 2.**Wyróżniamy sześć rodzajów przeciwciał ANA związanych z patogenezą SLE, z których przeciwciała anty-dsDNA i anty-Sm są najbardziej swoiste dla tej choroby.
- 3.**Występowanie konkretnych przeciwciał związane jest z pojawieniem się charakterystycznych objawów w przebiegu SLE, np. anty-dsDNA – lupus nephritis, anty-U1-RNP – objaw Raynaud.
- 4.**Przeciwciała ANA są odpowiedzialne również za takie stany jak toczeń noworodkowy (anty-Ro), toczeń polekowy (anty-histonowe) oraz mogą występować w innych chorobach autoimmunizacyjnych, np. w zespole Sjögrena (anty-Ro, anty-La).
- 5.**W diagnostyce przeciwciał ANA najczęściej wykorzystywaną metodą jest immunofluorescencja pośrednia, w której źródłem antygenów jest lina komórkowa HEp2.