

Specyficzne przeciwciała przeciwjądrowe u pacjentów z zespołem Raynauda

Prevalence of antinuclear autoantibodies in patients with Raynaud's phenomenon

Izabela Domysławska, Ewa Gińdzieńska-Sieśkiewicz, Otylia Kowal-Bielecka, Stanisław Sierakowski

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Słowa kluczowe: przeciwciała przeciwjądrowe, objaw Raynauda, twardzina układowa.

Key words: antinuclear antibodies, Raynaud's phenomenon, systemic sclerosis.

Streszczenie

Objaw Raynauda pojawia się jako wynik ekspozycji na niskie temperatury oraz stres. Jako wtórny objaw współistnieje z układowymi chorobami tkanki łącznej, takimi jak: twardzina układowa, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe. Ocena obecności autoprzeciwciał u chorych z objawem Raynauda jest metodą nieinwazyjną, nie jest obciążona ryzykiem powikłań i może być użyteczna w diagnozowaniu chorych z objawem Raynauda. W pracy przedstawiono wyniki obserwacji klinicznej i badań laboratoryjnych grupy 76 pacjentów z objawem Raynauda.

Summary

Raynaud's phenomenon occurs as a result of the exposure to low temperatures and stress. As a secondary phenomenon it coexists with connective tissue diseases: systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus and dermatomyositis. Assessment of presence of autoantibodies is a non-invasive method, without any risk, which can be helpful in diagnosing patients with Raynaud's phenomenon. The aim of the study was to measure the prevalence of autoantibodies in patients with Raynaud's phenomenon. 76 patients with the diagnosed Raynaud's phenomenon have undergone clinical and laboratory examinations. The paper presents results of clinical and laboratory studies of the observed patients.

Wstęp

Objaw Raynauda (OR) występuje jako jeden z pierwszych objawów układowych chorób tkanki łącznej, głównie twardziny układowej (TU), ale może on być niespecyficzny i występować w innych schorzeniach bądź samoistnie, bez objawów innych chorób. Klasyczny objaw Raynauda jest wywołany napadowym skurczem naczyń, najczęściej w związku z ekspozycją na niskie temperatury. Klinicznie charakteryzuje się trójfazową zmianą zabarwienia skóry jednego lub kilku palców, przede wszystkim rąk [1]. Początkowo stwierdza się białawe zabarwienie skóry z towarzyszącymi dolegliwościami bólowymi, następnie miejscową sinicę z następczym rumieniem związanym z rewaskularyzacją [1]. Objaw Raynauda jest zjawiskiem dość częstym i może dotyczyć 1–3% populacji [2, 3].

Twardzina układowa jest natomiast chorobą stosunkowo rzadką, niektóre jej postaci przebiegają niezwykle gwałtownie, co wiąże się z wysoką śmiertelnością [4]. Problemem klinicznym jest wyłonienie spośród grupy osób z dodatnim objawem Raynauda tych, u których rozwinię się twardzina układowa bądź inna układowa choroba tkanki łącznej. Według dostępnych w literaturze danych u 60% pacjentów z obecnym objawem Raynauda w ciągu kolejnych dwóch lat może rozwinąć się pełnoobjawowa choroba tkanki łącznej, najczęściej twardzina układowa. Objaw ten u 1/3 pacjentów z rozpoznaną chorobą tkanki łącznej przez wiele lat jest jedynym klinicznym symptomem rozwijającego się schorzenia układowego [5, 6]. Stwierdza się go nawet u 60–90% pacjentów z twardziną układową, przede wszystkim w formie *acrosclerosis* [7]. Liczne doniesienia naukowe sugerują,

Adres do korespondencji:

dr med. Izabela Domysławska, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-206 Białystok, tel. +48 85 746 81 66, +48 85 746 84 82, e-mail: izadom@umwb.edu.pl

że toczący się w ustroju proces zapalny o podłożu autoimmunologicznym, pierwotnie w obrębie śródbłonka naczyniowego, doprowadza w różnym czasie do nasilonego zjawiska włóknienia [8, 9]. Obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) jest często stwierdzana przed rozwojem układowej choroby tkanki łącznej. Charakter autoimmunologiczny twardziny potwierdzają obserwacje prowadzone na zwierzęcych modelach TU, w których stwierdzano zaburzoną funkcję limfocytów T i tymocytów [8, 10]. Mimo licznych obserwacji zależność między reakcją immunologiczną a procesem niszczenia naczyń pozostaje wciąż niejasna.

Badania miały na celu ocenę częstości występowania oraz znaczenia klinicznych i laboratoryjnych czynników, które mogą poprzedzać rozwój twardziny układowej u osób z objawem Raynauda.

Materiał i metody

Badaniem objęto 76 chorych z rozpoznaniem objawu Raynauda, którzy zgłaszali się do Poradni Reumatologicznej i Kolagenoz Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku od sierpnia 2004 r. do stycznia 2006 r. Charakterystykę grupy przedstawiono w tabeli I.

Rozpoznanie ustalono na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych Le Roya i Medsgera [1]. Część pacjentów otrzymywała NLPZ (15%), część leki poprawiające krążenie obwodowe (25%), w tym: 10% – pentoksyfilinę, 12% – sadaminę, 3% – witaminę PP. Wszyscy chorzy wyrazili pisemną zgodę na uczestniczenie w badaniu. U pacjentów oceniano prędkość opadania krwinek czerwonych (OB), stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), liczbę płytek krwi, stężenie d-dimerów, fibryno-

geny (metodą immunodifuzji radialnej), obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) (metodą immunofluorescencji na komórkach linii HEP2). Następnie oznaczano specyficzny panel przeciwciał, w tym obecność: przeciwciał antycentromerowych (ACA), przeciwciał przeciw topoisomerasie I (scl-70), przeciwciał antysyntetazowych (anty-Jo-1) oraz przeciwciał przeciw rybonukleoproteinazie (anty-RNP). Krew do badań pobierano rano na czczo, z żyły odłokciowej. Do oceny statystycznej stosowano test korelacji Spearmana. Test uznawano za istotny statystycznie przy $p < 0,05$.

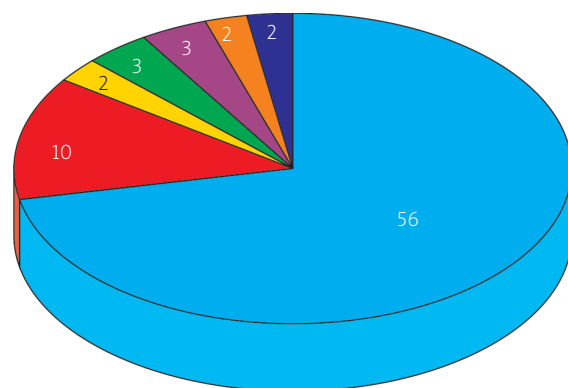
Wyniki

Spośród 76 badanych pacjentów u 56 stwierdzono obecność objawu Raynauda bez obecności innych objawów chorobowych w badaniu klinicznym. U 10 chorych zaobserwowano cechy pogrubienia skóry rąk, u 2 pacjentów pojedyncze owrzodzenia na opuszkach palców, u 3 chorych obserwowano objawy zespołu suchości, u kolejnych 3 pacjentów stwierdzono zmiany o charakterze zapalenia stawów, u 2 pacjentów obecne były trzeszczenia u podstawy płuc, u 2 obserwowano zajęcie mięśni kończyn dolnych i górnych (ryc. 1).

Częstość występowania przeciwciał przeciwjądrowych w badanej grupie wynosiła 39% (u 29/76 chorych). Wśród pacjentów, u których wystąpił jedynie objaw Raynauda, u 32% (18/56 chorych) stwierdzono dodatkowo przeciwciała przeciwjądrowe, skierowane przeciwko różnym antygenom komórkowym. W grupie chorych z objawami sugerującymi wtórny objaw Raynauda (obecność zmian skórnych, zajęcie mięśni, objawy suchości, zmiany osłuchowe nad polami płucnymi) przeciwciała wykry-

Tabela I. Charakterystyka badanej grupy
Table I. Characteristics of the studied group

średni wiek pacjentów	38,8 (18–56 lat)
płeć (K/M)	67/9
średni czas trwania objawu	3,7 roku (od 3 miesięcy do 7,3 roku)
liczba chorych z rozpoznaniem zaburzeń naczyniowych w przebiegu miażdżycy	2
liczba chorych z rozpoznaną cukrzycą	2
liczba chorych z zaburzeniami gospodarki lipidowej	4
liczba chorych z zaburzeniami hematologicznymi	4



■ obecność objawu Raynauda bez innych objawów klinicznych
■ pogrubienie skóry rąk ■ owrzodzenia na opuszkach palców
■ cechy zespołu suchości ■ zapalenie stawów ■ zapalenie mięśni
■ trzeszczenia nad polami płucnymi

Ryc. 1. Obecność różnorodnych objawów klinicznych w badanej grupie (76 chorych).

Fig. 1. Prevalence of clinical symptoms in the study group (76 patients).

to u 55% chorych (11/20). Obecność przeciwciał przeciwjądrowych w tej grupie była znamienne większa niż w grupie osób z obecnym jedynie objawem Raynauda ($p < 0,05$). Wyniki szczegółowe przedstawiono w tabeli II.

U znacznej odsetka chorych w tej grupie obserwowano inne zaburzenia stwierdzone na podstawie wyników badań laboratoryjnych, głównie przyspieszenie OB (45%), zwiększone stężenie CRP (36%) i fibrynogenu (29%). Nie stwierdzano korelacji między czasem trwania objawu Raynauda, obecnością objawów narządowych a obecnością przeciwciał przeciwjądrowych. W czasie rocznej obserwacji w grupie pacjentów z obecnością zmian narządowych, u 6 pacjentów rozpoznano twardzinę układową (u 4 postać wczesną), u 3 zespół suchości, u 4 mieszaną chorobę tkanki łącznej, u 6 niezróżnicowaną chorobę tkanki łącznej. W grupie chorych z izolowanym objawem Raynauda w tym samym czasie obserwacji u 2 chorych postawiono diagnozę mieszanej choroby tkanki łącznej. U 6 pacjentek z izolowanym objawem Raynauda wykazano w kontrolnych badaniach laboratoryjnych po 6 miesiącach i po roku brak przeciwciał przeciwjądrowych.

Dyskusja

Odpowiedź zapalna, stymulowana przez limfocyty – głównie T, jest widoczna we wczesnej fazie twardziny układowej i przejawia się jako infiltracja skóry i płuc.

Podobieństwo do reakcji obserwowanych w chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi (*graft versus host disease* – GVHD) sugeruje nadreaktywność ustroju na obce antygeny [8]. U pacjentów z twardziną układową obserwuje się podwyższoną częstość występowania zjawiska mikrochimeryzmu (komórki alogeniczne mogą uruchomić reakcję autoimmunologiczną podobną do GVHD i wtórnie doprowadzić do włóknienia) [11]. Ten okres choroby charakteryzuje się stosunkowo dyskretnymi objawami klinicznymi. Często jedynymi objawami mogą być wtedy zmiany skórne oraz objaw Raynauda. Według Le Roya i Medsgera powyższe objawy powinny być traktowane jako wczesne objawy twardziny [12].

Częstość występowania objawu Raynauda w populacji jest uwarunkowana wieloma czynnikami; w różnych badaniach epidemiologicznych waha się od 1% do 5% [1, 2]. Znane są jednak badania, w których częstość występowania objawu Raynauda jest oceniana nawet na 15%, dotyczy to populacji młodych kobiet [1]. Ta heterogenność może świadczyć o wpływie warunków klimatycznych, środowiskowych lub chemicznych na pojawianie się zmian naczyniowych. Z klinicznego punktu widzenia niezwykle istotne jest różnicowanie objawu Raynauda na: pierwotny – nietowarzyszony innym chorobom, i wtórny – towarzyszący innym chorobom, w tym głównie układowym chorobom tkanki łącznej (tab. III) [13]. Nie bez znaczenia jest fakt, iż u podłoża objawu Raynauda w przebiegu twardziny układowej leżą zmiany

Tabela II. Obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w badanej grupie ($*p < 0,05$)

Table II. Prevalence of antinuclear antibodies (ANA) in the studied group ($*p < 0.05$)

Obecność przeciwciał przeciwjądrowych w badanej grupie		29 pacjentów z 76 (39%)
Obecność przeciwciał przeciwjądrowych w grupie chorych, u których stwierdzono jedynie objaw Raynauda		18 pacjentów z 56 (32%)
w tym	scl-70	2 pacjentów
	ACA	2 pacjentów
	anty-Jo	1 pacjent
	anty-RNP	4 pacjentów
	anty-nDNA	2 pacjentów
Obecność przeciwciał przeciwjądrowych w grupie chorych z objawami sugerującymi obecność wtórnych schorzeń klinicznych		11 pacjentów z 20 (55%)
w tym	scl-70	1 pacjent
	ACA	0
	anty-Jo	0
	anty-RNP	3 pacjentów
	anty-nDNA	1 pacjent

Tabela III. Różnice pomiędzy pierwotnym i wtórnym objawem Raynauda
Table III. Differences between primary and secondary Raynaud's phenomenon

Badane parametry	Pierwotny objaw Raynauda	Wtórny objaw Raynauda
symetria zmian	tak	tak, znaczne nasilenie zmian, częste epizody bólowe
obecność martwicy, owrzodzeń skóry	nie	istotne niedokrwienie skóry może doprowadzać do zmian o charakterze martwicy i owrzodzeń skóry
obecność wtórnych przyczyn objawu Raynauda (wywiad i badanie fizykalne)	nie	obecne
obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA)	nie	obecne
odczyn Biernackiego	prawidłowy	przyspieszony
obraz kapilaroskopowy	prawidłowy	typowy obraz dla mikroangiopatii w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej lub prawidłowy
średni wiek ujawnienia się objawu Raynauda	przed 20. rokiem życia	po 30. roku życia

o charakterze zapalnym, zmiany naczyniowe mają zaś charakter wtórny [14].

Wieloośrodkowe badania kliniczne wykazały, że podziały na powyższe typy objawu Raynauda nie są ostateczne. U ok. 13% osób z pierwotnym objawem Raynauda w ciągu kilku lat może rozwinąć się układowa choroba tkanki łącznej i odwrotnie – u 15–20% chorych z wtórnym objawem Raynauda nigdy nie dojdzie do jej rozwoju, mimo obecności przeciwciał przeciwjądrowych, zmian kapilaroskopowych czy obecności niedokrwienych zmian skórnych [15, 16]. Poszukiwanie czynników prognozujących dalszy rozwój zmian u pacjentów z obecnym objawem Raynauda jest niezwykle istotne z klinicznego punktu widzenia.

Wiele prac poświęcono problematyce kapilaroskopii oraz obecności przeciwciał skierowanych przeciwko autoantygenom. Niezwykle użyteczną techniką w diagnostyce różnicowej chorych z obecnością przeciwciał przeciwjądrowych jest kapilaroskopia wałów paznokciowych. Badanie to okazało się bardzo przydatne w różnicowaniu zaburzeń wazomotorycznych w wielu układowych chorobach tkanki łącznej. Obecność przeciwciał antycentromerowych stwierdza się u chorych z pierwotnym objawem Raynauda i koreluje ze zmianami w badaniu kapilaroskopowym [17]. Obecność tych przeciwciał ma znaczenie także u chorych z twardziną układową i często wskazuje na jej łagodniejszy przebieg, choć nie wykazano tego ze znamiennością statystyczną [18]. Przeciwciała te również częściej występują u pacjentów z takimi objawami, jak: teleangiektazje, obrzęki palców,

a ich obecność koreluje ze zwiększonym stężeniem immunoglobulin i małym stężeniem składowej C4 dopełniacza [18, 19]. Łączne oznaczanie przeciwciał przeciwjądrowych oraz wykonywanie badania kapilaroskopowego u chorych z objawem Raynauda zwiększało czułość rozpoznania, a u pacjentów z twardziną układową umożliwiło podział na postać łagodną – z obecnymi przeciwciałami antycentromerowymi, i postać aktywną – z częstszą obecnością zmian narządowych i agresywniejszym przebiegiem oraz obecnością przeciwciał przeciwko topoizomerazie I. W powyższej grupie chorych częściej obserwowano nadciśnienie tętnicze [17].

Kryteria klasyfikacyjne chorób reumatycznych charakteryzują się zwykle wysoką swoistością, co oczywiście jest niezwykle użyteczne, np. w rekrutacji do badań klinicznych, gdzie wymagane jest zebranie homogenicznej grupy pacjentów. Kryteria te są jednak niedostatecznie czułe w diagnozowaniu chorych we wczesnej fazie choroby. W przypadku chorych z zespołem Raynauda i obecnością przeciwciał przeciwjądrowych bardzo często rozpoznawana jest niezróżnicowana choroba tkanki łącznej. Do tej grupy zalicza się także chorych z obecnym objawem Raynauda, zmianami w kapilaroskopii i obecnymi przeciwciałami przeciwjądrowymi (także charakterystycznymi dla twardziny układowej), ale bez obecności zmian skórnych, mimo że wg niektórych autorów powinni być oni diagnozowani jako pacjenci z „pre-twardziną” lub „autoimmunologicznym objawem Raynauda” [20].

U części chorych obecność przeciwciał przeciwjądrowych stwierdza się nawet na 10 lat przed rozpoznaniem

układowej choroby tkanki łącznej [21]. W przypadku chorych na twardzinę układową obecność autoprzeciwciał u chorych z objawem Raynauda okazała się bardzo dobrym predykatorem rozwoju choroby, w niektórych badaniach charakteryzując się 60-procentową czułością i 98-procentową specyficznością [22]. Podobne obserwacje dotyczą również grupy chorych z toczniem rumieniowatym układowym. Obecność przeciwciał przeciwjądrowych w tej grupie pacjentów na wiele lat poprzedza rozpoznanie choroby [23]. Pacjenci we wczesnej fazie choroby powinni być objęci staranną i systematyczną opieką reumatologiczną. Nie jest pewne, czy stosowanie leczenia immunosupresyjnego w tej fazie choroby przynosi korzyści co do poprawy przeżycia oraz wpływu na rozwój choroby, ale umożliwia wyselekcjonowanie grupy o zwiększonym ryzyku rozwoju choroby układowej [24, 25].

Podsumowując – pacjenci, u których występuje objaw Raynauda, powinni być oceniani szczególnie ostrożnie. Wszyscy ci chorzy powinni być badani z uwzględnieniem wywiadu rodzinnego i wykluczeniem czynników wywołujących objaw Raynauda, takich jak: powtarzane urazy wywoływane przez urządzenia wibrujące, stosowanie niektórych leków (β -blokerów, kokaina, ergotamina), kontakt z substancjami toksycznymi (chlorrek winylu), choroby przebiegające z cechami zespołu nadkrzepliwości. Kapilaroskopia powinna być wykonana w celu oceny łożyska naczyniowego. U wszystkich chorych zaleca się ocenę obecności przeciwciał przeciwjądrowych, jako czynnika istotnego w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu choroby.

Piśmiennictwo

1. Le Roy EC, Medsger TA Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 485-488.
2. Silman A, Holligan S, Brennan P, Maddison P. Prevalence of symptom Raynaud's phenomenon in general practice. *Br Med J* 1990; 301: 590-592.
3. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, et al. Geographic variation in prevalence of symptom Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol* 1997; 24: 879-889.
4. Silman AJ, Black CM, Welsh KI. Epidemiology, demographics, genetics. In: *Systemic sclerosis*, Clements PJ, Furst DE (eds). Williams&Wilkins, Baltimore 1996; 2: 23-50.
5. Kallenberg CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 11-30.
6. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis and the frequency, rates and predictors of transition to secondary disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 595-600.
7. Carpentier PH, Maricq HR. Microvasculature in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 75-91.
8. Boyd RL, Wilson TJ, Van De Water J, et al. Selective abnormalities in the thymic microenvironment associated with avian scleroderma, an inherited fibrotic disease of L200 chickens. *J Autoimmun* 1991; 4: 369-380.
9. Furst DE. The endothelium in the pathogenesis of systemic sclerosis: is it primary or secondary? [editorial]. *J Mal Vasc* 1999; 24: 95-98.
10. Clements PJ, Furst DE (eds). *Systemic sclerosis (textbook)*. Williams&Wilkins, Baltimore 1966.
11. Nelson JL, Furst DE, Maloney S, et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1998; 351: 559-562.
12. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573-1576.
13. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 2005; 44: 587-596.
14. Systemic sclerosis: current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet* 1996; 347: 1453-1458.
15. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med* 1998; 158: 595-600.
16. Kallenberg CG. Overlapping syndromes, undifferentiated connective tissue disease, other fibrosing conditions. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 568-573.
17. Chen ZY, Silver RM, Ainsworth SK, et al. Association between fluorescent antinuclear antibodies, capillary patterns, and clinical features in scleroderma spectrum disorders. *Am J Med* 1984; 77: 812-822.
18. Weiner ES, Hildebrandt S, Senecal JL, et al. Prognostic significance of anticentromere antibodies and anti-topoisomerase I antibodies in Raynaud's disease. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 68-77.
19. Sarkozi J, Bookman AA, Lee P, et al. Significance of anticentromere antibody in idiopathic Raynaud's syndrome. *Am J Med* 1987; 83: 893-898.
20. Bulpitt KJ, Clements PJ, Lachenbruch PA, et al. Early differentiated connective tissue disease: III. Outcome and prognostic indicators in early scleroderma (systemic sclerosis). *Ann Intern Med* 1993; 118: 602-609.
21. Giordano M, Valentini G, Migliaresi S, et al. Different antibody patterns and different prognoses in patients with various extent of skin sclerosis. *J Rheumatol* 1986; 13: 911-916.
22. Bryan C, Knight C, Black CM, et al. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma. Development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2660-2665.
23. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 1526-1533.
24. Medsger TA Jr, Masi AT, Rodnan GP, et al. Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann Intern Med* 1971; 75: 369-376.
25. Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, et al. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991; 34: 403-413.