

Przeciwciała przeciwjądrowe w zespole suchości – charakterystyka antygenowa i znaczenie kliniczne

Antinuclear antibodies in Sjögren's syndrome: antigen specificity and clinical significance

Mariusz Puszczewicz

Pracownia Diagnostyki Reumatologicznej przy Katedrze i Klinice Reumatologiczno-Rehabilitacyjnej i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki dr hab. med. Mariusz Puszczewicz

Słowa kluczowe: ANA, choroby reumatyczne, zespół suchości.

Key words: antinuclear antibodies, rheumatic diseases, Sjögren's syndrome.

Streszczenie

W pracy przedstawiono charakterystykę antygenową i znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwjądrowych w rozpoznaniu zespołu suchości. Omówiono również metody ich wykrywania oraz związek przeciwciał z objawami klinicznymi.

Summary

This article briefly reviews the structure and function of molecules targeted by antinuclear antibodies specific for Sjögren's syndrome. It also discusses ANA clinical relationships and methods of their detection.

Wstęp

Zespół Sjögrena jest przewlekłą chorobą o podłożu autoimmunologicznym, która charakteryzuje się naciekami zapalnymi w gruczołach wydzielania zewnętrznego. W jej przebiegu dochodzi do poliklonalnej aktywacji limfocytu B, czego wynikiem jest m.in. hipergammaglobulinemia oraz obecność licznych autoprzeciwciał reagujących z różnymi antygenami. Do autoprzeciwciał stwierdzanych w przebiegu choroby należą przeciwciała przeciwjądrowe, przeciwciała reagujące z rozpuszczalnymi antygenami jądra komórkowego (SS-A/Ro, SS-B/La) z alfa-fodryną, czynnik reumatoidalny, ANCA oraz przeciwciała przeciwfosfolipidowe.

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

Charakterystyka antygenowa wybranych autoprzeciwciał

Przeciwciała reagujące z SS-A/Ro

Struktura antygenu

Antygenem jest kompleks małocząsteczkowego RNA i dwóch białek o masie cząsteczkowej 52 i 60 kD. Przeciwciała są skierowane przeciw komponentom białkowym. SS-A bierze udział w przekształcaniu mRNA w aktywną translacyjnie cząsteczkę.

Metody badania

Przeciwciała te w tradycyjnej metodzie immunofluorescencji pośredniej mogą nie powodować świecenia jąder komórkowych, natomiast – wykorzystując linię komórkową HEp-2000 – można wykazać swoistą drobno-plamistą fluorescencję. Przeciwciała reagujące z SS-A określa się głównie metodą ELISA.

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Mariusz Puszczewicz, Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna, ul. 28 Czerwca 1956 nr 135/147, 61-545 Poznań, tel. +48 61 831 02 71, faks +48 61 831 02 71, e-mail: puszczewicz@hotmail.com

Praca wpłynęła: 10.04.2006 r.

Znaczenie kliniczne

Przeciwciała te występują u 40–95% chorych na zespół suchości, a ich obecność jest związana z objawami pozagruczołowymi, takimi jak zapalenie naczyń, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, niedokrwistość, limfocytopenia oraz trombocytopenia.

Przeciwciała przeciw SS-A występują również u blisko 30% chorych na toczeń rumieniowaty układowy, są one odpowiedzialne za rumień na skórze twarzy oraz za całkowity blok serca u noworodków matek mających tego typu przeciwciała. Jako jedyne te autoprzeciwciała występują w tzw. seronegatywnym toczeniu rumieniowatym układowym.

Przeciwciała reagujące z SS-B/La

Struktura antygeny

Antygenem jest fosfoproteina o masie cząsteczkowej 48 kD, która głównie znajduje się w jądrze komórkowym i w ok. 10% występuje w cytoplazmie. W jądrze komórkowym białko to wspomaga działanie RNA polimerazy III, która uczestniczy w syntezie małowcząsteczkowego RNA.

Metody badania

W metodzie immunofluorescencji pośredniej przeciwciała te powodują plamisty typ fluorescencji jąder komórkowych (ryc. 1).

Znaczenie kliniczne

Omawiane przeciwciała występują u 87% chorych na zespół suchości oraz u 15% chorych na toczeń układowy, a wówczas ich wystąpienie jest związane z późnym początkiem choroby. U chorych na zespół suchości ich obecność łączy się z objawami pozagruczołowymi, takimi jak zajęcie układu nerwowego, skaza krwotoczna, zmniejszenie liczby krwinek białych oraz obecność czynnika reumatoidalnego.

Przeciwciała przeciw fodrynie

Struktura antygeny

Fodryna jest heterodimerem cytoszkieletu, składającym się z 2 podjednostek α i β . Są one strukturalnie i czynnościowo podobne do spektryny nieerytrocytarnej. Pełnią one rolę w zachowaniu kształtu komórki i reorganizacji błony komórkowej w czasie procesu egocytocyty.

Metody badania

Przeciwciała te określa się metodą ELISA.

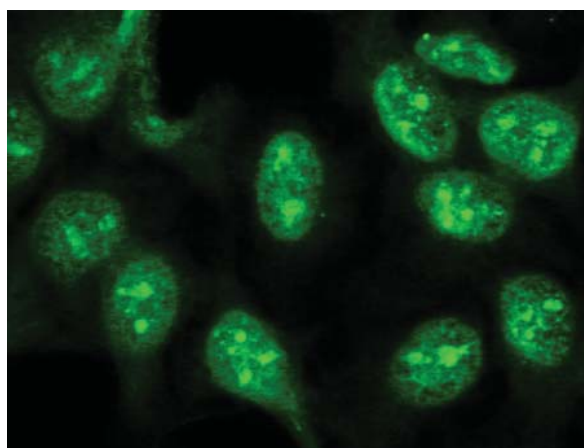
Tabela I. Swoistość antygenowa oraz częstość występowania przeciwciał przeciwjądrowych w zespole suchości

Table I. Antigenic specificity and frequency of antinuclear antibodies in Sjögren's syndrome

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

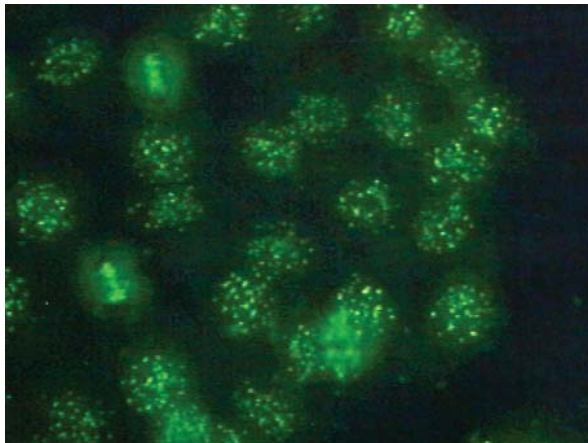
Znaczenie kliniczne

Przeciwciała reagujące z α -fodryną są opisywane u ok. 67% chorych na zespół suchości [1]. Dotychczasowe obserwacje sugerują, że ich obecność jest związana ze zmianami skórnymi, hipergammaglobulinemią oraz przeciwciałami SS-A. Dotychczas przypisywano im rolę markera choroby, jednak ostatnie badania temu zaprzeczają [2]. Przeciwciała reagujące z β -fodryną obserwuje się natomiast u 70% chorych, ich znaczenie kliniczne nie zostało jeszcze ostatecznie określone.



Ryc. 1. Przeciwciała przeciwjądrowe, plamisty typ fluorescencji (metoda immunofluorescencji pośredniej).

Fig. 1. Speckled pattern of antinuclear antibodies (indirect immunofluorescence method).



Ryc. 2. Przeciwciała przeciwjądrowe, centromerowy typ fluorescencji (metoda immunofluorescencji pośredniej).

Fig. 2. Centromere pattern of antinuclear antibodies (indirect immunofluorescence method).

Kinetochor

Kinetochor jest trój laminarną strukturą białkową znajdującą się na centromerowym odcinku każdej chromatyny. Struktura antygeny i metody badania zostały przedstawione w innej pracy autora [3].

Znaczenie kliniczne

Przeciwciała te występują u ok. 4% chorych na zespół suchości (ryc. 2.) [4]. Ich znaczenie kliniczne w pierwotnym zespole suchości nie jest do końca określone. Przeciwciała przeciwcentromerowe (kinetochor) są obecne głównie u 22–36% chorych na twardzinę układową. Ich obecność koreluje z objawem Raynauda.

Przeciwciała przeciw MA-I

Struktura antygeny

Przeciwciała te reagują z białkiem 200 kD znajdującym się w aparacie mitotycznym dzielącej się komórki.

Metody badania

W okresie interfazy komórki przeciwciała te powodują gruboziarnisty typ fluorescencji jądra komórkowego z pominięciem jąder. W okresie metafazy wywołują intensywne świecenie centrosomów i bliższych fragmentów wrzeciona podziałowego.

Znaczenie kliniczne

Przeciwciała MA-I są obecne u 8% chorych na zespół suchości, jednak ich znaczenie kliniczne jest nieokreślone.

Przeciwciała przeciw białku p-80 koilinie

Struktura antygeny

Przeciwciała reagują z jądrowym białkiem 80 kD, które jest związane z ciałkami zwiniętymi jądra komórkowego. Są to od 0,3- do 1-mikronowe ciałka niekapsularne, które biorą udział w biogenezie małych jądrowych RNP [5].

Metody badania

W metodzie immunofluorescencji pośredniej przeciwciała przeciw koilinie powodują plamisty typ fluorescencji jądra komórkowego. Swoistość ich określa się metodą ELISA.

Znaczenie kliniczne

Przeciwciała przeciw koilinie występują u ok. 4% chorych na zespół suchości. Rzadko stwierdza się je również u chorych na twardzinę układową oraz na inne choroby skóry. Znaczenie kliniczne tych przeciwciał nie zostało ostatecznie określone.

Inne przeciwciała

U chorych na zespół suchości stwierdza się liczne autoprzeciwciała. Wśród nich należy wymienić przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA), stwierdzane u 11–40% chorych [6, 7], przeciw mitochondriom i przeciw dehydrogenazie pirogrogrianowej, które są typowe dla pierwotnej marskości wątroby, a są obserwowane u ok. 27% chorych na zespół suchości. Ponadto obserwuje się przeciwciała reagujące z lamininą [8], z czynnikiem transkrypcji TFIIF [9] oraz aparatem Golgiego, a także przeciw białku związanemu z antygenem Ro, zwanemu białkiem pp75 [10].

Aspekty praktyczne

W praktyce klinicznej, aby rozpoznać układową chorobę tkanki łącznej, wykorzystuje się miano i rodzaj fluorescencji jądra komórkowego. Miano ANA u chorych na zespół suchości jest zwykle powyżej 1/640, natomiast typ fluorescencji jest mało swoisty, najczęściej jest to plamisty typ fluorescencji. W przypadku, gdy objawy kliniczne sugerują rozpoznanie zespołu suchości, a w metodzie immunofluorescencji pośredniej obecne są ANA o plamistym typie fluorescencji, należy ocenić swoistość antygenową tych autoprzeciwciał. Do tego celu służy metoda ELISA i określenie z jej wykorzystaniem obecności przeciwciał reagujących z SS-A/Ro i SS-B/La, które uważa się za swoiste dla tej jednostki chorobowej. Największe znaczenie kliniczne mają zatem przeciwciała reagujące z antygenem Ro i La. Obecność przeciwciał przeciw Ro jest związana z objawami pozagruczołowymi choroby, a szczególnie z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, zapaleniem naczyń, niedokrwiistością, obni-

żoną liczbą białych krwinek oraz płytek krwi, a także hipergammaglobulinemią. Przeciwciała reagujące z La kojarzą się natomiast z objawami skazy krwotocznej oraz wysokim mianem czynnika reumatoidalnego.

Piśmiennictwo

1. Haneji N, Nakamura T, Takio K, et al. Identification of a-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjögren's syndrome. *Science* 1997; 276: 604-7.
2. Turkcapar N, Olmez U, Tutkak H, et al. The importance of alpha-fodrin antibodies in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2006; 26: 354-9.
3. Puszczewicz M. Przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2006; 44: 119-27.
4. Tubach F, Hayem G, Elias A, et al. Anticentromere antibodies in rheumatic practice are not consistently associated with scleroderma. *Rev Rheum Eng Ed* 1997; 64: 362-9.
5. Hebert MD, Szymczyk PW, Shpargel KB, et al. Coilin forms the bridge between Cajal bodies and SMN, the spinal muscular atrophy protein. *Genes Dev* 2001; 15: 2720-8.
6. Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance. *Br J Rheum* 1998; 37: 1287-93.
7. Nishiya K, Chikazawa H, Hashimoto K, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 268-72.
8. Konstantinov K, Foisner R, Byrd D, et al. Integral membrane proteins associated with the nuclear lamina are novel autoimmune antigens of the nuclear envelope. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 74: 95-8.
9. Cai Y, Kitajima S, Etoh F, et al. Autoantibody reactive with the human general transcription factor TFIIF in sera from patients with autoimmune disorders. *Clin Exp Immunol* 1997; 109: 488-93.
10. Wang D, Buyon JP, Zhu W, et al. Defining a novel 75 kDa phosphoprotein associated with SS-A/Ro and identification of distinct human autoantibodies. *J Clin Invest* 1999; 42: 697-702.