

Received: 2014.08.04
Accepted: 2015.01.14
Published: 2015.05.21

Autoprzeciwiała w twardzinie układowej*

Autoantibodies in systemic sclerosis

Paweł Żebryk, Mariusz Puszczewicz

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

Streszczenie

Twardzina układowa jest rzadką układową chorobą tkanki łącznej, w wyniku której dochodzi do postępującego włóknienia wielu narządów. Charakterystyczne jest występowanie w jej przebiegu dwóch klasycznych przeciwciał przeciwjądrowych: przeciw topoizomerazie I (Scl-70, ATA) i przeciwcentromerowym (ACA). W ostatnich latach stwierdzono obecność przeciwciał przeciw szerszej grupie antygenów, m.in. RNA polimerazie III, fibrylarynie, NOR90, Th/To, PM-Scl100, PM-Scl75, Ku, PDGFR, jednak ich znaczenie kliniczne jest stosunkowo mało poznane, a do niedawna metody ich oznaczania były dostępne wyłącznie w specjalistycznych laboratoriach. W literaturze pojawiło się więcej doniesień wiążących występowanie poszczególnych autoprzeciwciał z cechami klinicznymi twardziny układowej, np. anti-RNA polimerazy III i twardzinowym przełomem nerkowym czy też anti-Ku z zapaleniem mięśni, stawów i przykurczami. Potwierdzeniem istotnej roli autoprzeciwciał w diagnostyce twardziny układowej jest włączenie ich do nowych kryteriów klasyfikacyjnych choroby ACR/EULAR z 2013 r. W pracy omówiono aktualny stan wiedzy na temat znaczenia klinicznego poszczególnych autoprzeciwciał w twardzinie układowej.

Słowa kluczowe:

przeciwiała przeciwjądrowe • twardzina układowa • kryteria klasyfikacyjne • diagnostyka • czułość i swoistość • immunologia

Summary

Systemic sclerosis (SSc) is a rare connective tissue disorder, which leads to progressive fibrosis of many organs. Its course is characterized by the presence of two classical autoantibodies: anti-topoisomerase I (ATA, Scl-70) and anti-centromere (ACA). In recent years, the presence of antibodies against a wider range of antigens was demonstrated, namely: RNA polymerase III, fibrillarin, NOR90, Th/To, PM-Scl-100, PM-Scl-75, Ku, PDGFR, but their clinical significance is relatively little known and until recently the methods of their assessment were available only in specialized laboratories. More and more reports in the literature indicate existence of links between the presence of selected autoantibodies with clinical correlations i.e. anti-RNA polymerase III with scleroderma renal crisis or anti-Ku and myositis, arthritis and joint contractures. The importance of autoantibodies in the diagnostic process was underlined by their inclusion into the new ACR/EULAR 2013 classification criteria for systemic sclerosis. This work reviews the current knowledge on the clinical significance of autoantibodies in systemic sclerosis.

Keywords:

antinuclear antibodies • scleroderma, systemic • classification • diagnosis • sensitivity and specificity • immunology

*W pracy wykorzystano fragmenty rozprawy doktorskiej Pawła Żebryka, której promotorem był dr hab. med. Mariusz Puszczewicz, prof. UM.

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1154085>

Word count: 1697
Tables: 2
Figures: –
References: 46

Adres autora: dr n. med. Paweł Żebryk, Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. 28 Czerwca 1956 roku 135/147, 61-545 Poznań; e-mail: pzebryk@ump.edu.pl

Wykaz skrótów: **ACA** – przeciwciała przeciw centromerom (anti-centromere antibodies), **ACR** – Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (American College of Rheumatology), **AFA** – przeciwciała przeciw fibrylarynie (anti-fibrillar antibodies), **AIH** – autoimmunologiczne zapalenie wątroby (autoimmune hepatitis), **ANA** – przeciwciała przeciwjądrowe (anti-nuclear antibodies), **ATA** – przeciwciała przeciw topoizomerazie I, anty-Scl70 (anti-topoisomerase I antibodies), **CENP-A** – centromerowe białko A (centromere protein A), **CENP-B** – centromerowe białko B (centromere protein B), **CK** – kinaza kreatynowa (creatine kinase), **CREST** – akronim będący konstelacją objawów często występujących wśród chorych na ograniczoną postać twardziny układowej (calcinosis, Raynaud phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasias), **dcSSc** – uogólniona skórna postać twardziny układowej (diffuse cutaneous systemic sclerosis), **ELISA** – test immunoenzymatyczny (enzyme-linked immunosorbent assay), **EULAR** – Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi (European League Against Rheumatism), **HRCT** – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (high resolution computed tomography), **ILD** – śródmiąższowa choroba płuc (interstitial lung disease), **lcSSc** – ograniczona skórna postać twardziny układowej (limited cutaneous systemic sclerosis), **PAH** – tętnicze nadciśnienie płucne (pulmonary arterial hypertension), **PBC** – pierwotna marskość żółciowa wątroby (primary biliary cirrhosis), **PDGFR** – receptor dla płytkowego czynnika wzrostu (platelet derived growth factor receptor), **SRC** – twardzinowy przełom nerkowy (scleroderma renal crisis), **SSc** – twardzina układowa (systemic sclerosis)

WPROWADZENIE

Twardzina układowa (systemic sclerosis) jest rzadką układową chorobą tkanki łącznej o nieznanym etiologii, niedokładnie poznanej patogenezie i patomechanizmie, w którym główną rolę odgrywają zaburzenia naczyń mikrokrążenia, złożone zaburzenia immunologiczne i rozległe włóknienie niemal wszystkich narządów organizmu człowieka [12].

Według różnych doniesień u 90-95% chorych na twardzinę układową można wykazać obecność przeciwciał przeciwjądrowych metodą immunofluorescencji pośredniej.

Typowe jest występowanie dwóch „klasycznych” przeciwciał przeciwjądrowych: przeciw topoizomerazie I (Scl-70, ATA) i przeciwcentromerowych (ACA) wykrywanych metodą ELISA oraz powszechnie dostępną metodą immunoblotingu [14].

Warto podkreślić, że przeciwciała przeciw Scl-70 lub centromerom można wykryć prawie u 60% chorych, a u 40% chorych spełniających kryteria rozpoznania twardziny układowej nie można było zidentyfikować przeciwciał przeciwjądrowych, mimo że u większości

z nich stwierdza się obecność ANA metodą immunofluorescencji pośredniej [40,44].

W laboratoriach serologicznych zidentyfikowano rzadziej występujące przeciwciała (zwane czasem nieklasycznymi) charakterystyczne dla twardziny układowej: przeciwciała przeciw RNA polimerazie III, fibrylarynie (anty-U3-RNP), NOR90 (anty-hUBF), Th/To, PM-Scl, Ku i PDGFR, jednak długo nie można było ich rutynowo oceniać w praktyce klinicznej ze względu na mało dostępne metody ich oznaczania (m.in. metoda radioizotopowa). W ostatnich latach dokonał się postęp w dziedzinie serologii, stworzono wiarygodne, powtarzalne i nietrudne w wykonaniu testy wykrywające ich obecność w surowicy [3,34,43,44].

W 2013 r. opublikowano nowe kryteria klasyfikacyjne ACR/EULAR dla twardziny układowej, które uwzględniły obecność jednego z trzech przeciwciał swoistych dla SSc: przeciwcentromerowych (ACA), przeciw topoizomerazie I (ATA) i przeciw RNA polimerazie III (RNAP), nadając im wagę 3 punktów, przy czym 9 jest wystarczające, by chorego sklasyfikować jako SSc. Podkreśla to istotną rolę, jaką te autoprzeciwciała pełnią w diagnostyce choroby, zwłaszcza jeśli wziąć pod uwagę, że poprzednio obowiązujące kryteria opierały się tylko na danych klinicznych

oraz radiologicznych, nie uwzględniając immunologicznych [27]. W tabeli 1 przedstawiono nowe kryteria klasyfikacyjne ACR/EULAR dla SSc [42].

Znaczenie kliniczne przeciwciał nieklasycznych jest mniej ugruntowane niż w przypadku ATA i ACA. Istnieją doniesienia o różnicach fenotypowych u chorych z różnych grup etnicznych, a w dostępnym piśmiennictwie nie ma danych o ich występowaniu w populacji polskiej. Poniżej przedstawiono stan wiedzy na temat występowania i roli autoprzeciwciał w twardzinie układowej.

PRZECIWCIAŁA PRZECIWCENTROMEROWE (ACA)

Białka centromerów, głównych składników komórkowych w organizacji chromosomów w metafazie, są celem dla tych swoistych dla twardziny układowej przeciwciał. Wśród nich zidentyfikowano wiele autoantygenów CENP-A do G oraz CENP-O (centomere proteins, CENP), natomiast znaczenie kliniczne przypisuje się jedynie CENP-A i CENP-B [19]. Pacjenci z obecnością przeciwciał ACA stanowią 20-30% chorych na twardzinę układową i najczęściej rozwijają jej ograniczoną postać (lcSSc) [14]. W tej grupie istnieje większe ryzyko tętniczego nadciśnienia płucnego (SSc-PAH) i pierwotnej marskości żółciowej wątroby (PBC), a mniejsze włóknienia śródmiąższowego płuc. Stwierdzono dużą zależność między obecnością ACA a występowaniem zespołu CREST (calcinosis, Raynaud phenomenon, esophageal dysmotility, telangiectasias) jako wariantu postaci ograniczonej [35].

Russo i wsp. oszacowali swoistość przeciwciał przeciwko CENP-A i CENP-B na odpowiednio 93 i 96,5% [37], natomiast Reveille i Solomon, opierając się na danych pochodzących z 6 badań, w których wzięło udział ponad 800 chorych, stwierdzili że swoistość ACA metodą immunofluorescencji pośredniej wynosiła 99,9% [35].

PRZECIWCIAŁA PRZECIW TOPOIZOMERAZIE I (Scl-70, ATA)

Autoantygen Scl-70 to białko o masie 70 kDa, wykryte metodą immunoprecypitacji, a następnie zidentyfikowane biochemicznie jako produkt degradacji 100 kDa DNA topoizomerazy I, enzymu uczestniczącego w replikacji DNA [16]. U chorych z obecnością przeciwciał anty-Scl70 (ATA) zazwyczaj rozwija się postać uogólniona twardziny i wiąże się to z gorszym rokowaniem [16]. Czulość tych przeciwciał obliczono na 41%, a swoistość na 99,5%. Ich występowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem włóknienia śródmiąższowego płuc, twardzinowego przełomu nerkowego i chorób serca [35].

PRZECIWCIAŁA PRZECIW RNA POLIMERAZIE III (ANTY-RNAP III)

Celem dla tych przeciwciał jest enzym RNA polimeraza III biorący udział w transkrypcji RNA [21]. Ich swoistość w twardzinie oszacowano na 98,8%, a czulość na 10,7% [38]. Obecność tych przeciwciał wiąże się z uogólnionym wariantem choroby i wyraźnie koreluje z wystąpieniem twardzinowego przełomu nerkowego (SRC) [30]. W badaniu japońskim przeprowadzonym z udziałem 29

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne twardziny układowej wg ACR/EULAR [42] w tłumaczeniu [46]^a

Kryterium	Podkryterium	Punkcja ^b
Stwardnienie skóry palców obu rąk szerszące się proksymalnie od stawów śródrečno-paliczkowych (kryterium wystarczające do rozpoznania)	–	9
Stwardnienie skóry palców (uwzględnić najwyższą punktację)	palce obrzmiałe	2
	sklerodaktylia (między stawami śródrečno-paliczkowymi a międzypaliczkowymi bliższymi)	4
Uszkodzenia opuszek palców (uwzględnić najwyższą punktację)	owróżnienia opuszek palców	2
	bliznowate zmiany na opuszkach palców	3
Teleangiektazje	–	2
Nieprawidłowości w naczyniach włosowatych łożyska paznokci	–	2
Tętnicze nadciśnienie płucne i/lub śródmiąższowa choroba płuc (maksymalna punktacja – 2)	tętnicze nadciśnienie płucne	2
	śródmiąższowa choroba płuc	2
Objaw Raynouda	–	3
Autoprzeciwciała związane z twardziną układową (przeciwcentromerowe, przeciwko topoizomerazie I [anty-Scl-70], przeciwko RNA polimerazie III) (maksymalna punktacja – 3)	przeciwcantromerowe (ACA) przeciwko topoizomerazie I (ATA) przeciwko RNA polimerazie III (RNAP)	3

^a Kryteria odnoszą się do każdego pacjenta uwzględnianego przy włączaniu do badań nad twardziną układową. Nie mają zastosowania wobec pacjentów ze stwardnieniem skóry nieobejmującym palców rąk ani pacjentów z chorobami przypominającymi twardzinę, które są bardziej prawdopodobną przyczyną objawów (np. układowe włóknienie nerkopochodne, uogólniona postać twardziny miejscowej, eozynofilowe zapalenie powięzi, stwardnienie skóry w przebiegu cukrzycy, twardzinowy obrzęk śluzakowaty [scleromyxoedema], erythromelalgia, porfiri, liszaj twardzinowy, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi [GvHD], cheiroartropatia cukrzycowa).

^b Łączna liczba punktów jest sumą najwyższej punktacji z każdej kategorii. Wynik ≥ 9 oznacza pewne rozpoznanie twardziny układowej.

pacjentów, w których krwi stwierdzono to przeciwciała, częstość tego powikłania wyniosła 10% [38]. W szwedzkiej grupie 16 chorych z SRC Hesselstrand i wsp. stwierdzili, że aż 7 było nosicielami anty-RNAP III, a iloraz szans na rozwinięcie przełomu nerkowego wyniósł OR=8,9 (95%CI 2,6-29,6, p=0,001) przy obecności tych przeciwciał [18].

PRZECIWCIAŁA PRZECIW Th/To

Antygen Th/To to konglomerat rybonukleoproteinowy nazywany także kompleksem ludzkiej RNazy MRP o właściwościach endonukleazy [25]. Mitri i wsp. z Tennessee (USA), porównali przebieg choroby pacjentów z twardziną układową z obecnością przeciwciał Th/To (n=87 chorych, wszyscy lcSSc) z chorymi ACA dodatnimi. Wykazano częstsze występowanie tętniczego nadciśnienia płucnego w grupie Th/To względem ACA dodatnich (28 vs 18%) i śródmiąższowej choroby płuc (48 vs 13%) [29]. W badaniu 216 włoskich pacjentów z twardziną układową stwierdzono 3,7% osób z przeciwciałem przeciw Th/To. Podobnie jak w badaniu amerykańskim wszyscy mieli ograniczoną postać choroby i stwierdzono związek z występowaniem choroby śródmiąższowej płuc i zapaleniem osierdzia, a przebieg choroby określono jako łagodny [5].

PRZECIWCIAŁA PRZECIW FIBRYLARINIE (ANTY-U3RNP, AFA)

Fibrylaryna to rybonukleoproteina będąca wczesnym markerem tworzenia jąderka w komórkach dzielących się. Jej podjednostka o masie 35 kDa jest celem dla anty-U3RNP [39]. Przeciwciała to wiąże się z uogólnioną postacią choroby i jest dla niej swoiste. Jego częstość wśród chorych na twardzinę układową w Wielkiej Brytanii oszacowano na 4,1% i stwierdzono częste występowanie w tej podgrupie pacjentów cech zapalenia mięśni, tętniczego nadciśnienia płucnego, zajęcia serca i nerek [41]. W grupie Afroamerykanów przeciwciała to stwierdzono u 18,5% chorych. Pacjenci z jego obecnością byli młodszy, częściej u nich występowały owrzodzenia palców, biegunki, zapalenie osierdzia, natomiast w porównaniu do chorych bez obecności tego przeciwciała stwierdzano u nich mniejsze zajęcia płuc [39].

PRZECIWCIAŁA PRZECIW PM-Scl

PM/Scl to jąderkowy kompleks makromolekularny zwany ludzkim egzozomem o właściwościach rybonukleazy, istotny w obróbce rybosomalnego RNA oraz degradacji mRNA. Jego dwie podjednostki o masie cząsteczkowej 75 i 100 kDa są antygenami dla przeciwciał anty-PM-Scl [24,26]. Hanke i wsp. przeanalizowali występowanie przeciwciał przeciw PM-Scl-75 i PM-Scl-100 i stwierdzili częstość występowania w SSc odpowiednio 10,4 i 7,1%, a sumaryczną czułość anty-PM-Scl w twardzinie układowej na 12,5%. U chorych z dcSSc przeciwciała te występowały w 19,8%, natomiast w zespołach nakładania w 17,6%. Pacjenci z dcSSc wykazywali reaktywność głównie w odniesieniu do PM-Scl-75, a chorzy

z zespołami nakładania wobec obu przeciwciał jednocześnie. Obecność tych przeciwciał wiązała się z zapaleniem mięśni, zajęciem płuc i owrzodzeniami palców, natomiast rzadziej występowało w tej grupie tętnicze nadciśnienie płucne [15].

PRZECIWCIAŁA PRZECIW Ku

Ku jest białkiem wiążącym dwuniciowe DNA i pełni fundamentalną rolę w jego naprawie [2]. Belizna i wsp. podają, że przeciwciała przeciw Ku występują u 55% chorych z nakładaniem zapalenia wielomięśniowego i twardziną układową [2]. Nie są swoiste dla twardziny układowej, gdyż wykazano je w niezróżnicowanej chorobie tkanki łącznej, toczeniu rumieniowatym układowym, reumatoidalnym zapaleniu stawów, zapaleniu wielomięśniowym i zespole Sjögrena [22]. Wśród chorych na twardzinę układową Rozman i wsp. stwierdzili ich częstość na poziomie 2,2% oraz wykazali dodatnią korelację z objawami zajęcia układu mięśniowo-szkieletowego: zwiększonym stężeniem markerów zapalenia mięśni, zapaleniem stawów i przykurczami stawowymi, natomiast ujemną korelację stwierdzono z obecnością owrzodzeń palców i teleangiektazji [36].

PRZECIWCIAŁA PRZECIW NOR90 (ANTY-HUBF)

Autoprzeciwiąca te reagują swoiście z jąderkowym czynnikiem transkrypcyjnym NOR 90, zwanym także hUBF (human upstream binding factor) uczestniczącym w syntezie podjednostek rybosomalnego RNA [7,10]. Przeciwciała te nie są swoiste dla twardziny układowej; można je stwierdzić w pierwotnym zespole Raynauda, toczeniu rumieniowatym układowym, reumatoidalnym zapaleniu stawów i zespole Sjögrena. Nie ma badań kohortowych oceniających ich występowanie i korelacje kliniczne, ale z opisu przypadku wynika, że ich występowanie wiąże się raczej z postacią ograniczoną choroby, niedużym zajęciem narządów wewnętrznych i dobrym rokowaniem [7,14]. Villalta i wsp. niedawno stwierdzili występowanie tych przeciwciał u 4,8% chorych na twardzinę układową, a wśród pacjentów z obecnością przeciwciał anty-NOR90 aż 9 z 10 chorych miało postać ograniczoną choroby [43].

PRZECIWCIAŁA PRZECIW RECEPTOROWI DLA PDGF (ANTY-PDGFR)

Po raz pierwszy opisał je Baroni, identyfikując te przeciwciała u wszystkich pacjentów z twardziną układową w grupie badanej i nie stwierdzając ich u żadnej osoby z grupy kontrolnej z innymi chorobami reumatycznymi [1]. Miały mieć właściwości agonistyczne dla receptora płytkowego czynnika wzrostu (platelet derived growth factor receptor, PDGFR). Loizos nie potwierdził jednak swoistości tych przeciwciał dla twardziny układowej (obecne były u 32,7% chorych z twardziną układową oraz 34% osób z grupy kontrolnej) [23], natomiast Clasen nie wykazał aktywności agonistycznej anty-PDGFR [6]. Brak powtarzalności i ogromne rozbieżności między wynikami uzyskanymi przez Baroniego i wsp. a innymi

badaczami budzą niemałe kontrowersje w środowisku naukowym i nakazują podchodzić do nich z dużą ostrożnością.

PRZECIWCIAŁA PRZECIW Ro-52

Antygen SS-A/Ro składa się z dwóch polipeptydów o masie 60 i 52 kDa. Drugi z nich jest cytoplazmatyczną rybonukleoproteiną swoistą dla ludzi i celem dla przeciwciał anty-Ro-52 [8]. Są to jedne z najczęściej wykrywanych autoprzeciwciał i występują w wielu chorobach reumatycznych, m.in. toczniu rumieniowatym układowym, toczniu skórny, zespole Sjögrena, twardzinie układowej, zapaleniach mięśni, wrodzonym bloku serca oraz autoimmunologicznych chorobach wątroby, takich jak pierwotna żółciowa marskość wątroby (PBC) i autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH). Ich znaczenie diagnostyczne polega głównie na współistnieniu

z innymi bardziej swoistymi chorobowo przeciwciałami [8]. Mogą jednak występować w sposób izolowany lub jako współistniejące, np. w zapaleniach mięśni oraz twardzinie układowej [9,33]. Nie stwierdzono jak dotąd związku z jakąkolwiek kliniczną postacią twardziny układowej [33].

W tabeli 2 podsumowano czułość i swoistość omawianych autoprzeciwciał w diagnostyce SSc oraz udokumentowane w literaturze związki ich obecności z objawami klinicznymi twardziny układowej.

PODSUMOWANIE

Identyfikowanie autoprzeciwciał w SSc ma znaczenie zarówno diagnostyczne, jak i prognostyczne, gdyż wskazuje podgrupy pacjentów o określonej postaci choroby i przebiegu klinicznym. Przeciwciała skierowane prze-

Tabela 2. Podsumowanie opisywanych w literaturze związków między obecnością przeciwciał przeciw antygenom a wybranymi objawami twardziny układowej

Przeciwciała przeciw antygenowi	Czułość [%]	Swoistość [%]	Istotne związki objawów twardziny układowej w podgrupach pacjentów według przeciwciał
Scl-70 (ATA)	18-48	99	Występują u 60% chorych z dcSSc; częstsze zajęcia skóry, włóknienie śródmiąższowe płuc, przykurcze i zmiany w EKG, owróżnienia palców oraz ogólnie bardziej aktywna choroba niż u chorych bez tego przeciwciała [16]
CENP-A i CENP-B (białka centromerów)	20-43	96-97	Występują u 57% chorych z lcSSc [40]; łagodniejszy przebieg choroby [45], mniejsze zajęcia skóry według skali Rodnana, mniej owróżnień palców, rzadsze włóknienie śródmiąższowe płuc, twardzinowy przełom nerkowy i myositis; częstsze tętnicze nadciśnienie płucne [19]
RNA polimeraza III (RNAP)	2-15	99	Zazwyczaj u chorych rozwija się postać dcSSc i osiągają wysokie wartości zajęcia skóry wg Rodnana (mRSS) [38]; częstsze zajęcia nerek niż u chorych z ATA [4]; częstszy twardzinowy przełom nerkowy [28, 31], zapalenie stawów, mięśni i przykurcze; większe ryzyko nowotworu w ciągu 5 lat od początku zmian skórnych [32]
Fibrylaryna (anty-U3RNP, AFA)	1-10	92-100	U 2/3 chorych rozwija się dcSSc; częściej w tej grupie występuje tętnicze nadciśnienie płucne, zapalenie mięśni i zajęcia nerek [41]; młodszy wiek chorych, częstsze owróżnienia palców, zapalenie osierdzia i ciężkie zajęcia dolnego odcinka przewodu pokarmowego, lżejsze zajęcia płuc [39]
NOR90 (anty-hUBF)	3-5	92-98	lcSSc, brak dużych badań oceniających zależności przeciwciała z objawami twardziny układowej; nie są swoiste dla choroby, występują także w zespole Sjögrena i reumatoidalnym zapaleniu stawów [10]
Th/To	1-7	98	Zazwyczaj postać lcSSc; częstsze włóknienie śródmiąższowe płuc i zapalenie osierdzia [5]; obserwuje się w tej grupie częstsze tętnicze nadciśnienie płucne i SSc-ILD, a mniejsze zajęcia skóry w stosunku do chorych ACA dodatnich [29]
PM-Scl	0-13	93-98	Zespoły nakładania twardziny układowej i zapalenia wielomięśniowego (PM/SSc) lub postać lcSSc; zapalenie mięśni (w tym wzrost CK), zajęcia płuc i owróżnienia palców, rzadsze występowanie tętniczego nadciśnienia płucnego i zaburzeń przewodu pokarmowego [15, 20]
Ku	2-5	?-96	Występują u 55% chorych z zespołem nakładania twardziny układowej i zapalenia wielomięśniowego (PM/SSc) [2]; Charakterystyczne jest występowanie klinicznych wykładników zapalenia mięśni, stawów i przykurczy [36]; W dużym badaniu wśród chorych z tym przeciwciałem stwierdzono: u 31% chorych niezróżnicowaną chorobę tkanki łącznej; 29% twardzinę układową; 18% toczń rumieniowatą układową; 11% reumatoidalne zapalenie stawów; 7% zapalenie wielomięśniowe i u 3% zespół Sjögrena [22]
PDGFR	?	?	Kontrowersyjne doniesienia na temat częstości występowania 1-100% chorych na twardzinę układową [1,6,13,23]. Brak badań zależności między obecnością przeciwciał a objawami klinicznymi choroby.
Ro-52	18-35	50	We wtórnym zespole Sjögrena w twardzinie układowej [11], nieswoiste [17] i występują w wielu konfiguracjach z innymi przeciwciałami swoistymi dla twardziny układowej. Nie stwierdza się szczególnych związków z objawami klinicznymi [33]

ciw Scl-70, RNA polimerazie III i fibrylarynie najczęściej występują u chorych z uogólnioną postacią choroby, a te wiążące się z białkami centromerów, NOR90, Th/To zazwyczaj występują u chorych z postacią ograniczoną SSc. Obecność przeciwciał przeciw PM/Scl oraz Ku silnie wiąże się z zespołem nakładania twardziny układowej i zapalenia wielomięśniowego.

Klasyfikacja pacjentów na podstawie przeciwciał ma także znaczenie w prognozowaniu zmian narządowych, bowiem u chorych z obecnością przeciwciał przeciw RNA polimerazie III jest istotnie wyższe ryzyko wystąpienia twardzinowego przełomu nerkowego, a u chorych z przeciwciałami przeciw składnikom centromerów częścię rozwija się tę-

nicze nadciśnienie płucne. Takie informacje mają duże znaczenie dla monitorowania chorych poprzez stratyfikację ryzyka wystąpienia istotnych klinicznie powikłań choroby i wcześniejszej interwencji terapeutycznej.

W kontekście badań podstawowych za mało wiemy o faktycznej roli przeciwciał przeciwjądrowych w twardzinie układowej: czy są one jedynie markerem choroby, czy też odgrywają rolę patogenną [30]?

Niewątpliwie istnieje potrzeba dalszych badań nad auto-przeciwciałami w twardzinie układowej, zwłaszcza tymi najrzadziej występującymi: AFA, Th/To, NOR90, Ku, PDGFR, gdyż wiedza o nich jest nadal niedostateczna.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Baroni S.S., Santillo M., Bevilacqua F., Luchetti M., Spadoni T., Mancini M., Fraticelli P., Sambo P., Funaro A., Kazlauskas A., Avvedimento E.V., Gabrielli A.: Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354: 2667-2676
- [2] Belizna C., Henrion D., Beucher A., Lavigne C., Ghaali A., Levesque H.: Anti-Ku antibodies: clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmun. Rev.*, 2010; 9: 691-694
- [3] Bonroy C., Van Praet J., Smith V., Van Steendam K., Mimori T., Deschepper E., Deforce D., Devreese K., De Keyser F.: Optimization and diagnostic performance of a single multiparameter line blot in the serological workup of systemic sclerosis. *J. Immunol. Methods*, 2012; 379: 53-60
- [4] Bunn C.C., Denton C.P., Shi-Wen X., Knight C., Black C.M.: Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis. *Br. J. Rheumatol.*, 1998; 37: 15-20
- [5] Ceribelli A., Cavazzana I., Franceschini F., Airo P., Tincani A., Cattaneo R., Pauley B.A., Chan E.K., Satoh M.: Anti-Th/To are common antinucleolar autoantibodies in Italian patients with scleroderma. *J. Rheumatol.*, 2010; 37: 2071-2075
- [6] Classen J.F., Henrohn D., Rorsman F., Lennartsson J., Lauwers B.R., Wikstrom G., Rorsman C., Lenglez S., Franck-Larsson K., Tomasi J.P., Kampe O., Vanthuyne M., Houssiau F.A., Demoulin J.B.: Lack of evidence of stimulatory autoantibodies to platelet-derived growth factor receptor in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 2009; 60: 1137-1144
- [7] Dagher J.H., Scheer U., Voit R., Grummt I., Lonzett L., Raymond Y., Senecal J.L.: Autoantibodies to NOR 90/hUBF: longterm clinical and serological followup in a patient with limited systemic sclerosis suggests an antigen driven immune response. *J. Rheumatol.*, 2002; 29: 1543-1547
- [8] Defendenti C., Atzeni F., Spina M.F., Grosso S., Cereda A., Guer-cilena G., Bollani S., Saibeni S., Puttini P.S.: Clinical and laboratory aspects of Ro/SSA-52 autoantibodies. *Autoimmun. Rev.*, 2011; 10: 150-154
- [9] Frank M.B., McCubbin V., Trieu E., Wu Y., Isenberg D.A., Targoff I.N.: The association of anti-Ro52 autoantibodies with myositis and scleroderma autoantibodies. *J. Autoimmun.*, 1999; 12: 137-142
- [10] Fujii T., Mimori T., Akizuki M.: Detection of autoantibodies to nucleolar transcription factor NOR 90/hUBF in sera of patients with rheumatic diseases, by recombinant autoantigen-based assays. *Arthritis Rheum.*, 1996; 39: 1313-1318
- [11] Fujimoto M., Shimozuma M., Yazawa N., Kubo M., Ihn H., Sato S., Tamaki T., Kikuchi K., Tamaki K.: Prevalence and clinical relevance of 52-kDa and 60-kDa Ro/SS-A autoantibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1997; 56: 667-670
- [12] Gabrielli A., Avvedimento E.V., Krieg T.: Scleroderma. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 360: 1989-2003
- [13] Gabrielli A., Svegliati S., Moroncini G., Luchetti M., Tonnini C., Avvedimento E.V.: Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor: a link to fibrosis in scleroderma and a pathway for novel therapeutic targets. *Autoimmun. Rev.*, 2007; 7: 121-126
- [14] Hamaguchi Y.: Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J. Dermatol.*, 2010; 37: 42-53
- [15] Hanke K., Bruckner C.S., Dahnrich C., Huscher D., Komorowski L., Meyer W., Janssen A., Backhaus M., Becker M., Kill A., Egerer K., Burmester G.R., Hiepe F., Schlumberger W., Riemekasten G.: Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients. *Arthritis Res. Ther.*, 2009; 11: R22
- [16] Hanke K., Dahnrich C., Bruckner C.S., Huscher D., Becker M., Jansen A., Meyer W., Egerer K., Hiepe F., Burmester G.R., Schlumberger W., Riemekasten G.: Diagnostic value of anti-topoisomerase I antibodies in a large monocentric cohort. *Arthritis Res. Ther.*, 2009; 11: R28
- [17] Hervier B., Rimbart M., Colonna F., Hamidou M.A., Audrain M.: Clinical significance of anti-Ro/SSA-52 kDa antibodies: a retrospective monocentric study. *Rheumatology*, 2009; 48: 964-967
- [18] Hesselstrand R., Scheja A., Wuttge D.M.: Scleroderma renal crisis in a Swedish systemic sclerosis cohort: survival, renal outcome, and RNA polymerase III antibodies as a risk factor. *Scand. J. Rheumatol.*, 2012; 41: 39-43
- [19] Hudson M., Mahler M., Pope J., You D., Tatibouet S., Steele R., Baron M., Canadian Scleroderma Research Group, Fritzler M.: Clinical correlates of CENP-A and CENP-B antibodies in a large cohort of patients with systemic sclerosis. *J. Rheumatol.*, 2012; 39: 787-794
- [20] Koschik R.W.2nd, Fertig N., Lucas M.R., Domsic R.T., Medsger T.A.Jr.: Anti-PM-Scl antibody in patients with systemic sclerosis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2012; 30 (Suppl. 71): S12-S16
- [21] Kuwana M., Kaburaki J., Mimori T., Tojo T., Homma M.: Autoantibody reactive with three classes of RNA polymerases in sera from patients with systemic sclerosis. *J. Clin. Invest.*, 1993; 91: 1399-1404
- [22] Lakota K., Thallinger G.G., Sodin-Semrl S., Rozman B., Ambrozic A., Tomsic M., Praprotnik S., Cucnik S., Mrak-Poljsak K., Ceribelli A., Cavazzana I., Franceschini F., Vencovsky J., Czirjak L., Varju C. i wsp.: International cohort study of 73 anti-Ku-positive patients: association of p70/p80 anti-Ku antibodies with joint/bone features

and differentiation of disease populations by using principal-components analysis. *Arthritis Res. Ther.*, 2012; 14: R2

[23] Loizos N., Lariccia L., Weiner J., Griffith H., Boin F., Hummers L., Wigley F., Kussie P.: Lack of detection of agonist activity by antibodies to platelet-derived growth factor receptor α in a subset of normal and systemic sclerosis patient sera. *Arthritis Rheum.*, 2009; 60: 1145-1151

[24] Maes L., Blockmans D., Verschueren P., Westhovens R., De Beeck K.O., Vermeersch P., Van den Bergh K., Burlingame R.W., Mahler M., Bossuyt X.: Anti-PM/Scl-100 and anti-RNA-polymerase III antibodies in scleroderma. *Clin. Chim. Acta*, 2010; 411: 965-971

[25] Mahler M., Gascon C., Patel S., Ceribelli A., Fritzler M.J., Swart A., Chan E.K., Satoh M.: Rpp25 is a major target of autoantibodies to the Th/To complex as measured by a novel chemiluminescent assay. *Arthritis Res. Ther.*, 2013; 15: R50

[26] Mahler M., Rajmakers R.: Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmun. Rev.*, 2007; 6: 432-437

[27] Masi A.T.: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.*, 1980; 23: 581-590

[28] Meyer O., De Chaisemartin L., Nicaise-Roland P., Cabane J., Tubach F., Dieude P., Hayem G., Palazzo E., Chollet-Martin S., Kahan A., Allanore Y.: Anti-RNA polymerase III antibody prevalence and associated clinical manifestations in a large series of French patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *J. Rheumatol.*, 2010; 37: 125-130

[29] Mitri G.M., Lucas M., Fertig N., Steen V.D., Medsger T.A.Jr.: A comparison between anti-Th/To and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.*, 2003; 48: 203-209

[30] Nihtyanova S.I., Denton C.P.: Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2010; 6: 112-116

[31] Nihtyanova S.I., Parker J.C., Black C.M., Bunn C.C., Denton C.P.: A longitudinal study of anti-RNA polymerase III antibody levels in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2009; 48: 1218-1221

[32] Nikpour M., Hissaria P., Byron J., Sahhar J., Micallef M., Paspaliaris W., Roddy J., Nash P., Sturgess A., Proudman S., Stevens W.: Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort. *Arthritis Res. Ther.*, 2011; 13: R211

[33] Parker J.C., Burlingame R.W., Bunn C.C.: Prevalence of antibodies to Ro-52 in a serologically defined population of patients with systemic sclerosis. *J. Autoimmune Dis.*, 2009; 6: 2

[34] Puszczewicz M.: Antinuclear antibodies - what to do with them? *Reumatologia*, 2013; 51: 172-178

[35] Reveille J.D., Solomon D.H., American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines: Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum.*, 2003; 49: 399-412

[36] Rozman B., Cucnik S., Sodin-Semrl S., Czirjak L., Varju C., Distler O., Huscher D., Aringer M., Steiner G., Matucci-Cerinic M., Guiducci S., Stamenkovic B., Stankovic A., Kveder T.: Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR-initiated multi-centre case-control study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008; 67: 1282-1286

[37] Russo K., Hoch S., Dima C., Varga J., Teodorescu M.: Circulating anticentromere CENP-A and CENP-B antibodies in patients with diffuse and limited systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2000; 27: 142-148

[38] Satoh T., Ishikawa O., Ihn H., Endo H., Kawaguchi Y., Sasaki T., Goto D., Takahashi K., Takahashi H., Misaki Y., Mimori T., Muro Y., Yazawa N., Sato S., Takehara K. i wsp.: Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked immunosorbent assay. *Rheumatology*, 2009; 48: 1570-1574

[39] Sharif R., Fritzler M.J., Mayes M.D., Gonzalez E.B., McNearney T.A., Draeger H., Baron M., the Canadian Scleroderma Research Group, Furst D.E., Khanna D.K., del Junco D.J., Molitor J.A., Schiopu E., Phillips K., Seibold J.R., Silver R.M. i wsp.: Anti-fibrillarin antibody in African American patients with systemic sclerosis: immunogenetics, clinical features, and survival analysis. *J. Rheumatol.*, 2011; 38: 1622-1630

[40] Spencer-Green G., Alter D., Welch H.G.: Test performance in systemic sclerosis: anti-centromere and anti-Scl-70 antibodies. *Am. J. Med.*, 1997; 103: 242-248

[41] Tormey V.J., Bunn C.C., Denton C.P., Black C.M.: Anti-fibrillarin antibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2001; 40: 1157-1162

[42] van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J., Johnson S.R., Baron M., Tyndall A., Matucci-Cerinic M., Naden R.P., Medsger T.A.Jr., Carreira P.E., Riemekasten G., Clements P.J., Denton C.P., Distler O., Allanore Y. i wsp.: Classification criteria for systemic sclerosis: an ACR-EULAR collaborative initiative. *Arthritis Rheum.*, 2013; 65: 2737-2747

[43] Villalta D., Imbustaro T., Di Giovanni S., Lauriti C., Gabini M., Turi M.C., Bizzaro N.: Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis. *Autoimmun. Rev.*, 2012; 12: 114-120

[44] Villalta D., Morozzi G., Tampona M., Alpini C., Brusca I., Salgarolo V., Papisch W., Bizzaro N.: Antibodies to fibrillarin, PM-Scl and RNA polymerase III detected by ELISA assays in patients with systemic sclerosis. *Clin. Chim. Acta*, 2010; 411: 710-713

[45] Weiner E.S., Earnshaw W.C., Senecal J.L., Bordwell B., Johnson P., Rothfield N.F.: Clinical associations of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I. A study of 355 patients. *Arthritis Rheum.*, 1988; 31: 378-385

[46] Zimmermann-Górska I.: Postępy 2013 – Twardzina układowa. <http://www.mp.pl/reumatologia/postepy/show.html?id=102496> (02.08.2014)

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.