

Received: 2015.01.12
Accepted: 2015.02.08
Published: 2016.03.25

Markery immunologiczne reumatoidalnego zapalenia stawów

Immunological markers of rheumatoid arthritis

Agnieszka Matuszewska¹, Marta Madej², Piotr Wiland²

¹Katedra i Zakład Farmakologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

²Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Streszczenie

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest najczęstszą układową chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunizacyjnym. Charakteryzuje się występowaniem przewlekłego procesu zapalnego prowadzącego do postępującej destrukcji układu kostno-stawowego oraz zmian narządowych. Obecnie w rozpoznawaniu tej jednostki chorobowej stosuje się kryteria klasyfikacyjne z 2010 r. opracowane przez American College of Rheumatology (ACR) oraz The European League Against Rheumatism (EULAR). Zawierają one, oprócz objawów klinicznych, dwa kryteria immunologiczne: czynnik reumatoidalny (RF) oraz przeciwciała przeciw cyklicznym cytrulinowanym peptydom (anty-CCP).

Czynnik reumatoidalny jest najwcześniej poznanym markerem immunologicznym RZS. Występuje u ok. 80-85% chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Jego wysokie miano koreluje z dużą aktywnością choroby, szybką progresją radiologiczną oraz występowaniem zmian pozastawowych. Czulość badania RF określa się na 50-90%, a specyficzność 50-95%. Przeciwciała przeciw cyklicznym cytrulinowanym peptydom są bardziej swoistym markerem dla RZS niż czynnik reumatoidalny. Występują często już na początku choroby, a nawet na wiele lat przed pojawieniem się jej pierwszych objawów. Anty-CCP mają znaczenie prognostyczne. Wysokie miano tych przeciwciał koreluje z cięższym przebiegiem reumatoidalnego zapalenia stawów i szybszym powstawaniem nadżerek kostnych. Czulość testu anty-CCP2 ocenia się na 48-80%, natomiast swoistość na 96-98%.

Do nowych markerów immunologicznych reumatoidalnego zapalenia stawów należą: przeciwciała przeciwko karbamylowanym proteinom (anty-CarP), przeciwciała przeciwko heterogennym jądrowym rybonukleoproteinom (anty-hnRNP A2/B1, RA33). Celem toczących się obecnie badań jest identyfikacja wysoce czułego i swoistego markera choroby mającego znaczenie nie tylko diagnostyczne i prognostyczne, ale także pozwalającego przewidywać odpowiedź na leczenie.

Słowa kluczowe:

reumatoidalne zapalenie stawów • czynnik reumatoidalny • przeciwciała przeciw cyklicznym cytrulinowanym peptydom • przeciwciała przeciwko karbamylowanym proteinom • przeciwciała przeciwko heterogennym jądrowym rybonukleoproteinom

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common connective tissue disease of autoimmune origin. The disease is characterized by chronic inflammation leading to bone erosions and organ involvement. RA is a progressive disease. It affects the quality of life, leading to disability and death mainly due to premature cardiovascular disease. Early diagnosis and appropriate treatment are essential for prognosis and quality of life improvement.

	<p>In 2010 the American College of Rheumatology (ACR) and The European League Against Rheumatism (EULAR) established new RA classification criteria. Besides clinical symptoms it includes two immunologic criteria: rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (anti-CCP antibodies). RF is the first well-known RA immunologic marker. It is observed in 80-85% of patients with RA. Elevated serum level of RF has been associated with increased disease activity, radiographic progression, and the presence of extraarticular manifestations. The sensitivity of RF is 50-90%, and specificity is 50-95%. Anti-CCP antibodies appear to be a more specific marker than RF. They are often present at the very beginning of the disease, or even years before the first symptoms. The prognostic value of anti-CCP antibodies is well established. High serum level of anti-CCP correlates with poor prognosis and early erosions of the joints. The sensitivity of anti-CCP2 is 48-80%, and specificity is 96-98%.</p> <p>New immunologic markers include anti-carbamylated protein antibodies (anti-CarP) and antibodies against heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (anti-hnRNP A2/B1, RA33). Scientists aim to identify a highly sensitive and specific biomarker of the disease that not only has diagnostic and prognostic value but also may predict the response to treatment.</p>
<p>Keywords:</p>	<p>rheumatoid arthritis • rheumatoid factor • anti-cyclic citrullinated peptide antibodies • anti-carbamylated protein • anti-heterogeneous nuclear ribonucleoprotein autoantibodies</p>
<p>Full-text PDF:</p>	<p>http://www.phmd.pl/fulltxt.php?CID=1197486</p>
<p>Word count:</p>	<p>2088</p>
<p>Tables:</p>	<p>–</p>
<p>Figures:</p>	<p>–</p>
<p>References:</p>	<p>37</p>

Adres autorki: dr n. med. Agnieszka Matuszewska, Katedra i Zakład Farmakologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, ul. J. Mikulicza-Radeckiego 2, 50-345 Wrocław; email: matuszewskaagnieszka@wp.pl

Wykaz skrótów: **ACA** – przeciwciała antycentromerowe (anticentromere antibody); **ACR** – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (American College of Rheumatology); **AKA** – przeciwciała antykeratynowe (antikeratin antibodies); **ANA** – przeciwciała przeciwjądrowe (antinuclear antibodies); **anty-CarP** – przeciwciała przeciwko karbamylowanym białkom (anti-carbamylated protein); **anti-Ca-FCS** – przeciwciała przeciwko karbamylowanym białkom płodowej surowicy cielęcej; **anti-Ca-Fib** – przeciwciała przeciwko karbamylowanemu fibrynowi; **anty-CCP** – przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydom (anti-cyclic citrullinated peptide antibodies); **anty-hnRNP A2/B1 (RA33)** – przeciwciała przeciwko heterogennym jądrowym rybonukleoproteinom; **CIA** – indukowane kolagenem zapalenie stawów u myszy (collagen induced arthritis); **DAS28** – wskaźnik aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów (disease activity score); **EULAR** – Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi (The European League Against Rheumatism); **ENA** – przeciwciała przeciwko antygenom jądrowym poddającym się ekstrakcji; **RF** – czynnik reumatoidalny (rheumatoid factor); **PAD** – deiminaza peptydyloargininowa; **RZS** – reumatoidalne zapalenie stawów; **TRU** – toczeń rumieniowaty układowy.

WSTĘP

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest najczęstszą układową chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunizacyjnym i dotyczy 0,5-1% populacji. Charakteryzuje się występowaniem przewlekłego procesu zapalnego wywołującego postępującą destrukcję układu kostno-stawowego oraz zmiany narządowe [23]. RZS ma charakter postępujący, pogarsza znacznie jakość życia pacjentów, przyczynia się do niepełnosprawności, a także przedwczesnej śmierci, głównie związanej ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Wczesne rozpoznanie

reumatoidalnego zapalenia stawów oraz włączenie odpowiedniego leczenia mają więc ogromne znaczenie dla poprawy rokowania i jakości życia pacjentów.

W 2010 r. pojawiły się kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów opracowane przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR, American College of Rheumatology) oraz Europejską Ligę do Walki z Chorobami Reumatycznymi (EULAR, The European League Against Rheumatism) [2]. Nowością było włączenie do nich, oprócz czynnika reumatoidalnego (RF, rheumatoid factor), innego markera immunologicznego

– przeciwciał przeciw cyklicznym cytrulinowanym peptydom (anty-CCP, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies). U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów może jednak występować znacznie większy panel autoprzeciwciał. Wiedza na ten temat znacznie poszerzyła się w ciągu ostatnich lat. Przeprowadzono wiele badań, w których analizowano częstość występowania znanych już przeciwciał oraz czułość i swoistość dostępnych testów. Wiele prac pozwoliło również na poznanie nowych markerów immunologicznych, które być może w przyszłości okażą się pomocne w diagnostyce lub będą miały znaczenie prognostyczne.

CZNNIK REUMATOIDALNY I PRZECIWCIAŁA PRZECIW CYKLICZNYM CYTRULINOWANYM PEPTYDOM

Czynnik reumatoidalny jest najbardziej znanym markerem immunologicznym RZS. Został wykryty przez Erica Waalera i Harry'ego M. Rosego, a obecnie można go również oceniać w odczynie wiązania lateksu, nefelometrią laserową i metodą ELISA [1,12]. Czynnikiem reumatoidalnym jest autoprzeciwciałem skierowanym przeciwko domenie CH2 i CH3 regionu Fc immunoglobuliny klasy IgG [20]. Najczęściej stwierdza się go w klasie IgM, rzadziej IgG, IgA, IgE [20,31].

Początkowo RF pojawia się w płynie stawowym, a następnie wykrywany jest we krwi. Częstość występowania RF jest zależna od czasu trwania RZS. We wczesnym okresie choroby w surowicy występuje u około 70% chorych, natomiast u następnych 10-15% pacjentów pojawia się w ciągu 2 lat trwania RZS [20]. Obecność czynnika reumatoidalnego u chorych na RZS ma znaczenie prognostyczne [6]. Wysokie miano RF koreluje z dużą aktywnością reumatoidalnego zapalenia stawów, szybką progresją radiologiczną oraz występowaniem objawów pozastawowych [6,7]. Obecność RF nie jest jednak warunkiem bezwzględnie koniecznym do rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów, ponieważ są znane postaci choroby serologicznie ujemne [2]. Jednak nie każdy pacjent z dodatnim wynikiem czynnika reumatoidalnego ma zapalną chorobę stawów [31]. RF może być także obecny u osób zdrowych lub z innymi schorzeniami [19,26]. W populacji ogólnej stwierdza się go u 2-4% osób w wieku 20-60 lat, 5% w wieku 60-70 r.ż. oraz u 10-35% po 70 r.ż. [20]. Spośród układowych chorób tkanki łącznej obecność czynnika reumatoidalnego stwierdza się w przypadku zespołu Sjögrena (75-95%), tocznia rumieniowatego układowego (TRU) (15-35%), zapalenia wielomięśniowego lub skórno-mięśniowego (5-10%), mieszanej układowej choroby tkanki łącznej (50-60%), twardziny układowej (20-30%) czy krieglobulinemii (40-100%) [26]. RF może być również obecny w przewlekłych chorobach wątroby (pierwotnej marskości żółciowej wątroby), płuc (sarkoidozie) [19], zakażeniach (HBV, HCV, HIV, mononukleozie zakaźnej, śwince, różyczce, gruźlicy, bakteryjnym zapaleniu wsierdca, kile, malarii, trądzie) oraz nowotworach (białaczki, rak jelita grubego) [19,26]. Czuość badania RF określa się na 50-90%, a swoistość 50-95% [1].

Bardzo ważne z punktu widzenia wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów jest oznaczenie przeciwciał przeciw cyklicznym cytrulinowanym peptydom. Są przeciwciałami głównie klasy IgG reagującymi swoiście z determinantami antygenowymi zawierającymi cytrulinę [20]. Cytrulina powstaje wskutek potranslacyjnej modyfikacji argininy pod wpływem deiminazy peptydyloargininowej (PAD) [5,20].

Zgodnie z odkryciami, określano je jako przeciwciała przeciwko czynnikowi okołojądrowemu (APF), przeciwciała antykeratynowe (AKA), przeciwciała antyfilagrynowe (AFA). Do antygenów dla przeciwciał przeciwko cytrulinowanym peptydom należą m.in. cytrulinowana wimentyna, fibryna, alfa-enolaza, kolagen typu I i II, białka histonowe [21].

Przeciwciała przeciw cyklicznym cytrulinowanym peptydom mogą być stwierdzone u chorych z nieobecny RF. Vallbracht i wsp. wykazali obecność anty-CCP u 34,5% pacjentów z rozpoznany RZS i ujemnym RF [31]. Anty-CCP zwykle pojawiają się w surowicy wcześniej niż czynnik reumatoidalny, a ich wystąpienie może wyprzedzać objawy RZS o wiele lat [4,18].

We wczesnym okresie reumatoidalnego zapalenia stawów anty-CCP stwierdza się u 60% chorych, natomiast w późniejszym czasie u 77% osób [33]. Obecność w surowicy przeciwciał przeciw cytrulinowanym peptydom może być pomocne w przewidywaniu wystąpienia reumatoidalnego zapalenia stawów. Van Gaalen zaobserwował, że u chorych z nieodróżnionym zapaleniem stawów, u których dodatkowo były przeciwciała anty-CCP, po roku RZS rozpoznano u 75% osób, natomiast po 3 latach – u 93% [32]. Występowanie anty-CCP jest częstsze u chorych na RZS palących papierosy, z dodatnim czynnikiem reumatoidalnym oraz z obecnością DRB1*04 [8].

Przeciwciała anty-CCP są bardziej swoiste dla RZS niż czynnik reumatoidalny. Czuość testu anty-CCP2 ocenia się na 48-80%, natomiast swoistość na 96-98% [22,33]. Istotne znaczenie dla przydatności w diagnostyce ma rzadkie występowanie przeciwciał anty-CCP u osób zdrowych (około 1% populacji, brak zależności z płcią i wiekiem) oraz mniejsza częstość ich występowania (w porównaniu z RF) w innych układowych chorobach tkanki łącznej [33]. Należy jednak pamiętać, że przeciwciała przeciw cyklicznym cytrulinowanym peptydom mogą występować w przebiegu twardziny układowej, pierwotnego zespołu Sjögrena, tocznia rumieniowatego układowego, zapalenia naczyń, reaktywnego zapalenia stawów [22]. Spośród chorób infekcyjnych stwierdzano anty-CCP w mononukleozie zakaźnej, gruźlicy, zakażeniu *Yersinia*, *Schistosoma* oraz w chorobie Chagasa [22]. Przeciwciała stwierdzano także w niskim mianie u pacjentów z sarkoidozą lub pseudodną [22].

Przeciwciała przeciw cyklicznym cytrulinowanym peptydom mają również znaczenie prognostyczne. Ich wysokie miano stwierdza się u osób z cięższym przebiegiem reumatoidalnego zapalenia stawów (wyższe OB, większe

stężenie białka C-reaktywnego, większy wskaźnik aktywności choroby DAS28), szybszym powstawaniem nadżerek kostnych [12,34]. Nie stosuje się jednak rutynowego oznaczania anty-CCP do monitorowania aktywności RZS.

WYSTĘPOWANIE PRZECIWCIAŁ PRZECIWIJĄDROWYCH (ANA) W REUMATOIDALNYM ZAPALENIU STAWÓW

Znaczenie kliniczne ANA (przeciwciał przeciwjądrowych, antinuclear antibodies) w populacji chorych na RZS nie jest w pełni poznane. Badania kliniczno-epidemiologiczne wskazują na częstsze występowanie ANA u chorych na RZS; niż w populacji osób zdrowych. Zwykle ANA występują w niskim mianie. Patogeneza powstawania ANA u chorych na RZS jest związana z obecnością genetycznych czynników ryzyka wystąpienia tocznia układowego. Prawdopodobnie jednak czynnik genetyczny nie jest jedynym odpowiedzialnym za występowanie przeciwciał, za czym przemawiają wyniki badania Liao i wsp. Podobna liczba alleli związanych z ryzykiem wystąpienia tocznia układowego; częściej indukowała powstanie ANA u chorych na RZS; niż w kontrolnej populacji osób zdrowych [14]. Ponadto obecność ANA może predysponować do wystąpienia zespołu Sjögrena u chorych na RZS.

Wśród przeciwciał ENA (przeciwciała przeciwko antygenom jądrowym poddającym się ekstrakcji) stwierdza się m.in. przeciwciała anty-Ro/SS-A i anty-La/SS-B. Niemal u wszystkich chorych na RZS z przeciwciałami anty-La/SS-B stwierdza się obecność przeciwciał anty-Ro/SS-A. Natomiast tylko u około 20% chorych z obecnymi przeciwciałami anty-Ro/SS-A, stwierdza się obecność również przeciwciał anty-La/SS-B [9]. Przeciwciała anty-Ro/SS-A i anty-La/SS-B często występują w zespole Sjögrena, toczniu rumieniowatym układowym, mieszanej chorobie tkanki łącznej lub zespołach nakładania. Występowanie przeciwciał anty-Ro/SS-A wiąże się z cięższym przebiegiem klinicznym RZS, a chorzy obarczeni są większym ryzykiem działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków [29,37]. Istnieją ponadto doniesienia o gorszej odpowiedzi na leczenie infliksimabem chorych na RZS z przeciwciałami anty-Ro/SS-A [16].

Spośród innych przeciwciał ANA u chorych na RZS stwierdza się również obecność przeciwciał antycentromerowych (ACA, anticentromere antibody) [10].

Odrębnym problemem klinicznym jest również występowanie ANA indukowane leczeniem stosowanym w RZS. Lekami, których stosowanie może być związane z wytwarzaniem przeciwciał ANA są inhibitory TNF-alfa. Nasilenie odpowiedzi immunologicznej, w postaci syntezy przeciwciał ANA, jest odmienne w przypadku różnych leków należących do tej grupy. Jednym z czynników wpływających na tę zmienność może być zróżnicowany mechanizm działania leków – przeciwciała monoklonalne przeciwko TNF-alfa (infliksimab, adalimumab) lub rozpuszczalny receptor wiążący cząsteczkę (etanercept). Wśród blokerów TNF-alfa najczęściej sero-

konwersję obserwuje się w czasie leczenia infliksimabem [28]. Najczęściej inhibitory TNF-alfa prowadzą do pojawienia się ANA, rzadziej przeciwciał anty-dsDNA. Znaczenie kliniczne tych zjawisk immunologicznych jest związane z wywoływaniem stosunkowo rzadkiego (<1% leczonych) powikłania w postaci zespołu toczniopodobnego [36]. Wśród innych leków stosowanych w leczeniu RZS, a mogących indukować syntezę przeciwciał znajdują się sulfasalazyna i leflunomid. Charakterystycznym zaburzeniem immunologicznym, będącym następstwem stosowanego leczenia jest obecność przeciwciał przeciwko histonom.

NOWE MARKERY IMMUNOLOGICZNE

Przeciwciała przeciwko karbamylowanym proteinom – anty-CarP

Powstawanie przeciwciał przeciwko karbamylowanym proteinom (anty-CarP, anti-carbamylated protein); jest procesem analogicznym do związanego z powstawaniem przeciwciał antycytrulinowych, których rola w patogenezie, a przede wszystkim diagnostyce RZS została potwierdzona wieloma badaniami. Karbamylowane proteiny powstają w następstwie przemian potranslacyjnych białek. Proces karbamylacji polega na przekształceniu aminokwasu lizyny do homocytruliny (dłuższej o jedną grupę metylenową od cytruliny) [30]. Reakcja zachodzi w obecności cyjanianu, który w fizjologicznych warunkach organizmu pozostaje w równowadze z mocznikiem [35]. Rola karbamylacji w patogenezie RZS pozostaje nieznaną. Niewydolność nerek, przewlekłe stany zapalne czy palenie tytoniu to procesy zwiększające stężenie cyjanianu i nasilające proces karbamylacji. Identyfikacja i określenie roli przeciwciał anty-CarP, znajdujących się obecnie w kręgu zainteresowań, szczególnie w kontekście RZS (choć opisano je również u chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów), ma swoje bezpośrednie przełożenie na praktykę kliniczną.

Shi i wsp., badając surowice krwi na obecność przeciwciał przeciwko karbamylowanym proteinom: anty-Ca-FCS (anti-carbamylated-fetal calf serum) oraz anty-Ca-Fib (anti-carbamylated-fibrynogen) u osób bezobjawowych, u których później wystąpiły objawy RZS, potwierdzili, że przeciwciała te mogą być obecne w surowicy wiele lat przed wystąpieniem pełnoobjawowego zespołu klinicznego [24]. W omawianej grupie anty-Ca-FCS stwierdzono u 26,6%, anty-Ca-Fib u 38%, anty-CCP2 u 41,8% oraz RF-IgM u 24% w ostatniej próbce krwi przed ustaleniem rozpoznania. Od każdego chorego, przez cały okres obserwacji, uzyskano średnio 5 próbek krwi w odstępach 1-6 lat. Podobne zjawisko występuje w przypadku przeciwciał anty-CCP oraz RF. Przeciwciała anty-CCP i anty-CarP mogą się pojawić w tym samym czasie, jak również niezależnie od siebie, wyprzedzając objawy kliniczne. Obecność przeciwciał anty-CarP u pacjentów z bólami stawów predysponuje do wystąpienia RZS, niezależnie od współwystępowania przeciwciał anty-CCP [25]. Wykryto je w surowicy 39% pacjentów (n=133/340) z objawami

artralgii. Przeciwciała te występują zarówno u pacjentów z RZS z obecnymi, jak i bez przeciwciał anti-CCP. U chorych na RZS anti-CCP(-) obecność przeciwciał anti-CarP była związana z większą destrukcją stawów, co może być niekorzystne prognostycznie dla tej grupy chorych [35]. Nie wykazano jak dotąd związku między występowaniem omawianych przeciwciał a aktywnością choroby. Korelują natomiast z progresją zmian radiologicznych, co znajduje odzwierciedlenie w badaniach na modelach zwierzęcych odpowiadających RZS u człowieka (tj. indukowanemu kolagenem zapaleniu stawów u myszy (CIA, collagen induced arthritis)) [27]. Wykazano, iż przeciwciała te pojawiają się w surowicy myszy immunizowanych kolagenem typu II wcześniej niż kliniczne objawy zapalenia stawów. Nie zaobserwowano jednak zależności występowania przeciwciał anti-CarP z aktywnością choroby.

Analiza korelacji występowania przeciwciał anti-CarP z czynnikami środowiskowymi i genetycznymi, przeprowadzona wśród pacjentów z ustalonym rozpoznaniem RZS (grupa licząca ponad 2800 badanych), nie wykazała istotnego związku tych przeciwciał z obecnością alleli HLA-DRB1, PTPN22 (genami silnie związanymi z ryzykiem wystąpienia RZS) oraz paleniem tytoniu, z wyjątkiem niemającego istotności statystycznej, ale widocznego związku przeciwciał anti-CarP-FCS i allelu HLA-DRB1*03 [11]. Potwierdza to złożoność patomechanizmów leżących u podłoża RZS.

Przeciwciała przeciwko heterogennym jądrowym rybonukleoproteinom – anti-hnRNP A2/B1 (RA33)

Przeciwciała przeciwko heterogennym jądrowym rybonukleoproteinom – anti-hnRNP A2/B1 (RA33) oddziałującym z pre-mRNA to kolejny potencjalny biomarker. hnRNP biorą udział w wielu procesach komórkowych, takich jak: naprawa DNA, wydłużanie telomerów, remodeling chromatyny [15]. Ich obecność potwierdzono w różnych pod względem etiopatogenezy autoimmunizacyjnych chorobach reumatycznych, m.in. RZS, twardzinie układowej, toczeniu układowym, zespole Sjögrena, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, a także w schorzeniach z kręgu spondyloartropatii seronegatywnych. Maslyanski i wsp. wskazują na korelację przeciwciał anti-hnRNP B1 z wartościami OB, stężeniem białka C-reaktywnego oraz progresją radiologiczną, wyrażoną zwężeniem szpary stawowej stawów rąk. Ostatnie stwierdzenie nie jest jednak zgodne

z doniesieniami innych badaczy, którzy nie potwierdzają dodatniej korelacji przeciwciał anti-hnRNP z progresją zmian nadżerkowych w stawach [3]. Analiza 34 chorych na toczeń rumieniowaty układowy z towarzyszącym zapaleniem stawów (w 93% przypadków potwierdzono obecność nadżerek badaniem rezonansu magnetycznego) nie potwierdziła dodatniej korelacji zmian nadżerkowych z obecnością przeciwciał RA33, wykazano jednak ujemną korelację ze wskaźnikiem obrzęku szpiku kostnego. Obecność ich, zwłaszcza przy braku innych autoprzeciwciał, przemawia za dobrym rokowaniem i mniejszą progresją radiologiczną [17]. Nie obserwowano zależności stężeń wspomnianych przeciwciał ze stężeniami przeciwciał anti-CCP lub RF. Zaobserwowano jednak dodatnią korelację anti-hnRNP B1 z prędkością fali tętna – wskaźnikiem sztywności ścian naczyń tętnicznych służącym ocenie subklinicznych powikłań narządowych w następstwie miażdżycy. Przeciwciała te stwierdzono u 14,5% chorych na RZS [15].

Podkreśla się przydatność przeciwciał anti-hnRNP A2/B1 w diagnostyce wczesnego zapalenia stawów, wskazując na 98% czułość, 20% swoistość oraz 90% ujemną wartość predykcyjną [13]. Analizowano 43 chorych z ustalonym rozpoznaniem RZS – średni czas trwania choroby wynosił 10,53±10,29 miesięcy. Wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację występowania RF i przeciwciał anti-RA33. Średnie wartości stężeń przeciwciał anti-RA33 w surowicy wynosiły 28,34±16,21 IU/ml.

PODSUMOWANIE

W codziennej praktyce, u chorych z podejrzeniem reumatoidalnego zapalenia stawów, rutynowo oznacza się czynnik reumatoidalny oraz przeciwciała przeciwko cytrulinowanemu peptydom. W wielu sytuacjach klinicznych pomocne jest również badanie przeciwciał przeciwjądrowych (m.in. diagnostyka różnicowa dolegliwości stawowych, podejrzenie zespołu nakładania RZS i TRU lub innych układowych chorób tkanki łącznej). Możliwości diagnostyki immunologicznej są jednak znacznie szersze. Biorąc pod uwagę zróżnicowaną czułość i swoistość oraz odmienną korelację przedstawionych w artykule markerów z klinicznymi wskaźnikami aktywności choroby i progresją radiologiczną, być może w przyszłości będzie się oznaczać znacznie bardziej złożony profil immunologiczny u chorych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Aggarwal R., Liao K., Nair R., Ringold S., Costenbader K.H.: Anti-citrullinated peptide antibody (ACPA) assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2009; 61: 1472-1483
- [2] Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., Funovits J., Felson D.T., Bingham C.O. 3rd, Birnbaum N.S., Burmester G.R., Bykerk V.P., Cohen M.D., Combe B., Costenbader K.H., Dougados M., Emery P., Ferraccioli G. i wsp.: 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an Ameri-

can College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.*, 2010; 62: 2569-2581

- [3] Ball E.M., Tan A.L., Fukuba E., McGonagle D., Grey A., Steiner G., Bell A.L., Rooney M.R.: A study of erosive phenotypes in lupus arthritis using magnetic resonance imaging and anti-citrullinated protein antibody, anti-RA33 and RF autoantibody status. *Rheumatology*, 2014; 53: 1835-1843

- [4] Berglin E, Padyukov L, Sundin U, Hallmans G, Stenlund H, van Venrooij W.J., Klareskog L., Dahlqvist S.R.: A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2004; 6: R303-R308
- [5] Biernacka E., Ząbek J.: Przeciwciała dla cytrulinowanych białek – nowe kierunki badań. *Reumatologia*, 2010; 48: 262-270
- [6] Bukhari M., Lunt M., Harrison B.J., Scott D.G., Symmons, D.P., Silman A.J.: Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum.*, 2002; 46: 906-912
- [7] De Rycke L., Peene I., Hoffman I.E., Kruihof E., Union A., Meheus L., Lebeer K., Wyns, B., Vincent C., Mielants H., Boullart L., Serre G., Veys E.M., De Keyser F.: Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004; 63: 1587-1593
- [8] Forslind K., Ahlmén M., Eberhardt K., Hafström I., Svensson B., for the BARFOT Study Group: Prediction of radiological outcome in early RA in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann. Rheum. Dis.*, 2004; 63: 1090-1095
- [9] Furukawa H., Oka S., Shimada K., Sugii S., Hashimoto A., Komiya A., Fukui N, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Okamoto A., Chiba N., Suematsu E, Miyashita T., Migita K., Suda A., Nagaoka S., Tsuchida N., Tohma S.: Association of increased frequencies of HLA-DPBI*05:01 with the presence of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies in Japanese rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *PLoS One*, 2013; 8: e53910
- [10] Jearn L.H., Kim T.Y.: The influence of anti-cyclic citrullinated peptide on anticentromere antibody-positive rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res. Ther.*, 2010; 12: 406
- [11] Jjiang X., Trouw L.A., van Wesemael T.J., Shi J., Bengtsson C., Källberg H., Malmström V., Israelsson L., Hreggvidsdottir H., Verduijn W., Klareskog L., Alfredsson L., Huizinga T.W., Toes R.E., Lundberg K., van der Woude D.: Anti-CarP antibodies in two large cohorts of patients with rheumatoid arthritis and their relationship to genetic risk factors, cigarette smoking and other autoantibodies. *Ann. Rheum. Dis.*, 2014; 73: 1761-1768
- [12] Kastbom A., Strandberg G., Lindroos A., Skogh T.: Anti-CCP antibody test predicts the disease course during three years in early RA (the Swedish TIRA project). *Ann. Rheum. Dis.*, 2004; 63: 1085-1089
- [13] Lashkari M., Noori A., Hajiimanouchehri F., Oveisi S., Kazemifar A.M.: Determination of specificity and sensitivity of anti-RA 33 in diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Glob. J. Health Sci.*, 2014; 6: 292-297
- [14] Liao K.P., Kurreeman F., Li G., Duclos G., Murphy S., Guzman R., Cai T., Gupta N., Gainer V., Schur P., Cui J., Denny J.C., Szolovits P., Churchill S., Kohane I., Karlson E.W., Plenge R.M.: Associations of autoantibodies, autoimmune risk alleles, and clinical diagnoses from the electronic medical records in rheumatoid arthritis cases and non-rheumatoid arthritis controls. *Arthritis Rheum.*, 2013; 65: 571-581
- [15] Maslyanskiy A., Lazareva N., Olinek P., Schierack P., Hentschel C., Cuccato J., Bogdanos D.P., Lapin S.V., Roggenbuck D.: Anti-hnRNP B1 (RA33) autoantibodies are associated with the clinical phenotype in Russian patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *J. Immunol. Res.*, 2014; 2014: 516593
- [16] Matsudaira R., Tamura N., Sekiya F., Ogasawara M., Yamanaka K., Takasaki Y.: Anti-Ro/SSA antibodies are an independent factor associated with an insufficient response to tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2011; 38: 2346-2354
- [17] Nell-Duxneuner V., Machold K., Stamm T., Eberl G., Heinzl H., Hoefler E., Smolen J.S., Steiner G.: Autoantibody profiling in patients with very early rheumatoid arthritis: a follow-up study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 169-174
- [18] Nielen M.M., van Schaardenburg D., Reesink H.W., van de Stadt R.J., van der Horst-Bruinsma I.E., de Koning M.H., Habibuw M.R., Vandenbroucke J.P., Dijkmans B.A.: Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 380-386
- [19] Oreskes I., Siltzbach L.E.: Changes in rheumatoid factor activity during the course of sarcoidosis. *Am. J. Med.*, 1968; 44: 60-67
- [20] Puszczewicz M.: Badania serologiczne w chorobach reumatycznych. W: Wielka Interna, t. 9: Reumatologia, red.: M. Puszczewicz, Medical Tribune Polska, Warszawa 2010: 32-39
- [21] Puszczewicz M., Iwaszkiewicz C.: Role of anti-citrullinated protein antibodies in diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Arch. Med. Sci.*, 2011; 7: 189-194
- [22] Schellekens G.A., Visser H., de Jong B.A., van den Hoogen F.H., Hazes J.M., Breedveld F.C., van Venrooij W.J.: The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.*, 2000; 43: 155-163
- [23] Scott D.L., Wolfe F., Huizinga T.W.: Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2010; 376: 1094-1108
- [24] Shi J., van de Stadt L.A., Levarht E.W., Huizinga T.W., Hamann D., van Schaardenburg D., Toes R.E., Trouw L.A.: Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2014; 73: 780-783
- [25] Shi J., van de Stadt L.A., Levarht E.W., Huizinga T.W., Toes R.E., Trouw L.A., van Schaardenburg D.: Anti-carbamylated protein antibodies are present in arthralgia patients and predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2013; 65: 911-915
- [26] Shmerling R.H.: Rheumatic disease: choosing the most useful diagnostic tests. *Geriatrics*, 1996; 51: 22-26
- [27] Stoop J.N., Liu B.S., Shi J., Jansen D.T., Hegen M., Huizinga T.W., Trouw L.A., Toes R.E.: Antibodies specific for carbamylated proteins precede the onset of clinical symptoms in mice with collagen induced arthritis. *PLoS One*, 2014; 9: e102163
- [28] Takase K., Horton S.C., Ganesha A., Das S., McHugh A., Emery P., Savic S., Buch M.H.: What is the utility of routine ANA testing in predicting development of biological DMARD-induced lupus and vasculitis in patients with rheumatoid arthritis? Data from a single-centre cohort. *Ann. Rheum. Dis.*, 2014; 73: 1695-1699
- [29] Tishler M., Golbrut B., Shoenfeld Y., Yaron M.: Anti-Ro(SSA) antibodies in patients with rheumatoid arthritis – a possible marker for gold induced side effects. *J. Rheumatol.*, 1994; 21: 1040-1042
- [30] Trouw L.A., Mahler M.: Closing the serological gap: promising novel biomarkers for the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.*, 2012; 12: 318-322
- [31] Vallbracht I., Rieber J., Oppermann M., Förger F., Siebert U., Helmke K.: Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004; 63: 1079-1084
- [32] Van Gaalen F.A., Linn-Rasker S.P., van Venrooij W.J., de Jong B.A., Breedveld F.C., Verweij C.L., Toes R.E., Huizinga T.W.J.: Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis. A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheum.*, 2004; 50: 709-715
- [33] Van Venrooij W.J., Zendman A.J., Pruijn G.J.: Autoantibodies to citrullinated antigens in (early) rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.*, 2006; 6: 37-41
- [34] Vencovský J., Macháček S., Sedová L., Kafková J., Gatterová J., Pesáková V., Růžicková S.: Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003; 62: 427-430

[35] Willemze A., Toes R.E., Huizinga T.W., Trouw L.A.: New biomarkers in rheumatoid arthritis. *Neth. J. Med.*, 2012; 70: 392-399

[36] Williams V.L., Cohen P.R.: TNF α antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF α antagonists. *Int. J. Dermatol.*, 2011; 50: 619-625

[37] Zanlorenzi L., Azevedo Pde O., Silva M.B., Skare T.: Anti-Ro antibodies in rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol. Port.*, 2012; 37: 149-152

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.