

Αυτοαντισώματα σε νοσήματα συνδετικού ιστού

Η διάγνωση των αυτοάνοσων παθήσεων του συνδετικού ιστού (connective tissue diseases, CTD) εξαρτάται τόσο από την αναγνώριση των ατόμων που εκδηλώνουν κλινικά συμπτώματα και σημεία σχετικά με ομάδες παθήσεων όσο και από την εργαστηριακή ανίχνευση αυτοαντισωμάτων εναντίον κυτταροπλασματικών και πυρηνικών αντιγόνων.

Αντιπυρηνικά αντισώματα σε νοσήματα συνδετικού ιστού¹

Σκοπός: η περιγραφή της κατάλληλης χρήσης της εργαστηριακής εξέτασης “αντιπυρηνικά αντισώματα (antinuclear antibodies, ANA)” για την διάγνωση των αυτοάνοσων νοσημάτων συνδετικού ιστού. Ισχύει για άτομα ηλικίας 17 χρονών και άνω. Δεν αναφέρεται στην εξέταση των αντιπυρηνικών αντισωμάτων σε περιπτώσεις ανεξήγητης υπογονιμότητας, ανεπιθύμητων εκβάσεων της εγκυμοσύνης, παθήσεις ήπατος ή θρομβωτικές καταστάσεις.

Συστάσεις παραγγελίας ANA

- **1η σύσταση:** η εξέταση ANA δεν ενδείκνυται:
 - τα ANA δεν πρέπει να παραγγέλλονται παρά μόνο αν υπάρχει μεγάλη κλινική πιθανότητα για αυτοάνοσο νόσημα συνδετικού ιστού.
 - τα ANA δε βοηθούν στην διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή της οστεοαρθρίτιδας.
 - τα ANA δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται στην αξιολόγηση της κούρασης ή του μυοσκελετικού πόνου (π.χ. οσφυαλγία, κ.ά.), εκτός αν συνοδεύεται από ένα ή περισσότερα κλινικά χαρακτηριστικά που αναφέρονται στην 2η σύσταση.
- **2η σύσταση:** η εξέταση ANA ενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις:
 - τα ANA είναι ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο αν το κλινικό ιστορικό και η φυσική εξέταση δείχνουν συμπτώματα και σημεία συμβατά με νόσημα συνδετικού ιστού (π.χ. συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σύνδρομο Sjögren, σκληρόδερμα, πολυμυοσίτιδα/δερματομυοσίτιδα). Τα άτομα με τα προαναφερόμενα νοσήματα τυπικά² παρουσιάζουν τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κλινικά χαρακτηριστικά, εφόσον δεν ερμηνεύονται από άλλες αιτίες:
 - ◇ αρθρίτιδα
 - ◇ πλευρίτιδα ή περικαρδίτιδα
 - ◇ εξάνθημα φωτοευαίσθητο
 - ◇ εργαστηριακά ευρήματα νεφρικής διαταραχής (π.χ. πρωτεϊνουρία, δύσμορφα ερυθρά ούρων, κ.ά.)
 - ◇ αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, αυτοάνοση θρομβοπενία
 - ◇ αλλαγές στο δέρμα συμβατές με σκληροδερμία, δερματομυοσίτιδα ή αγγειίτιδα
 - ◇ κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα μυοσίτιδας
 - ◇ φαινόμενο Raynaud
 - ◇ νευρολογικά σημεία
 - τα νοσήματα συνδετικού ιστού είναι σπάνια (<0,1% σε ενήλικες), συμβαίνουν σχεδόν αποκλειστικά σε γυναίκες και τυπικά παρουσιάζονται πριν την ηλικία των 50 χρόνων.
- **3η σύσταση:** η εξέταση ANA σπάνια ενδείκνυται να επαναληφθεί:
 - τα ANA συνήθως παραγγέλλονται μόνο μία φορά.
 - τα θετικά ANA δεν χρειάζεται να επαναλαμβάνονται. Οι αλλαγές στον τίτλο των αντιπυρηνικών αντισωμάτων (όταν γίνονται με έμμεσο ανοσοφθορισμό) δε σχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου. Τα αρνητικά αντιπυρηνικά αντισώματα σπάνια χρειάζεται να επαναληφθούν. Όμως, μπορεί να ενδείκνυται η επανάληψή τους εφόσον υπάρχει ισχυρή υποψία για κάποιο αναπτυσσόμενο νόσημα συνδετικού ιστού ή μία αλλαγή στην κατάσταση του ατόμου που εισηγείται ότι η διάγνωση πρέπει να αναθεωρηθεί.

¹ Guidelines and protocols advisory committee. Antinuclear antibodies (ANA) testing for connective tissue disease. 2007; April 1st. Διατίθεται από [βρέθηκε στις 20.6.2013]: <http://www.bcguidelines.ca/pdf/ana.pdf> on June 11th 2013)

² Άτυπα κλινικά χαρακτηριστικά των αυτοάνοσων νοσημάτων συνδετικού ιστού μπορεί να αναγνωριστούν από διαφορετικές ιατρικές ειδικότητες και η κρίση του κλινικού ιατρού θα οδηγήσει στην παραγγελία των αντιπυρηνικών αντισωμάτων στις ενδεικνυόμενες περιπτώσεις

Παραγγελία αντιπυρηνικών αντισωμάτων και εκχυλιζόμενων πυρηνικών αντιγόνων

Αντισώματα έναντι εκχυλιζόμενων πυρηνικών αντιγόνων σε νοσήματα συνδετικού ιστού³

Οι κλινικοί ιατροί παραγγέλλουν τα αντισώματα έναντι εκχυλιζόμενων πυρηνικών αντιγόνων⁴ (antibodies against Extractable Nuclear Antigens, anti-ENA) για διάφορους λόγους. Οι συνηθέστερες ενδείξεις είναι οι ακόλουθες:

- για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση CTD σε άτομα με πιθανά κλινικά χαρακτηριστικά,
- για αποκλεισμό CTD σε άτομα με λίγα ή αβέβαια κλινικά ευρήματα,
- για κατάταξη γνωστών CTD σε προγνωστικές ομάδες και
- για παρακολούθηση γνωστών CTD ως προς την δραστηριότητα της νόσου.

Κάθε μία από αυτές τις ενδείξεις απαιτεί μία εξέταση με διαφορετικά χαρακτηριστικά για να υπάρχει χρήσιμη πληροφόρηση. Οι κλινικοί ιατροί έχουν περισσότερο όφελος από τα αποτελέσματα εφόσον κατανοούν πλήρως τους παράγοντες που επηρεάζουν την απόδοση της εξέτασης. Αυτό περιλαμβάνει την προ της εξέτασης πιθανότητα ύπαρξης ενός CTD, δεδομένου του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης, την συχνότητα (prevalence) της CTD στον δεδομένο πληθυσμό και τη μέθοδο που γίνεται η εξέταση. Όταν υπάρχουν λίγα κλινικά δεδομένα, η προ της εξέτασης πιθανότητα ύπαρξης ενός CTD είναι χαμηλή.

Πρακτικά, δεν υπάρχει λόγος να ζητείται εξέταση για αντισώματα anti-ENA εκτός όταν το αποτέλεσμα των αντιπυρηνικών αντισωμάτων είναι ήδη γνωστό ότι είναι θετικό (ή υπάρχει μεγάλη πιθανότητα ότι θα είναι βασισμένοι στην προ της εξέτασης πιθανότητα ύπαρξης ενός CTD).

Συνιστάται η παραγγελία των εξετάσεων να γίνεται σε δύο στάδια:

- αρχικά έλεγχος για αντιπυρηνικά αντισώματα και
- αργότερα επιβεβαιωτικές εξετάσεις για τα anti-ENA ή/και anti-dsDNA.

Σε τυχόν απουσία θετικών αποτελεσμάτων για τα αντιπυρηνικά αντισώματα, η σημασία οποιουδήποτε θετικού αποτελέσματος για τα anti-ENA πρέπει να αξιολογείται πολύ προσεκτικά.

Είναι σημαντικό να είναι κατανοητή η διαφορά που υπάρχει μεταξύ της ικανότητας μίας μεθόδου να ανιχνεύει επανειλημμένα ένα αυτοαντίσωμα όταν υπάρχει (ακρίβεια [precision]) και της ικανότητας της μεθόδου να ανιχνεύει το αυτοαντίσωμα σε άτομα με ή χωρίς την πάθηση (ευαισθησία [sensitivity] και ειδικότητα [specificity]).

Πώς θα χειριστώ, ως γιατρός της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, το αποτέλεσμα των ANA ή/και anti-ENA;

Ένα αρνητικό αποτέλεσμα ANA σημαίνει ότι δεν υπάρχουν αυτοαντισώματα στον οργανισμό. Όμως, ένα θετικό αποτέλεσμα ANA δεν σημαίνει ότι υπάρχει οποιαδήποτε αυτοάνοση πάθηση. Είναι σημαντικό να γνωρίζετε ότι η παρουσία θετικών ANA δεν απαιτεί άμεση θεραπεία.

Θυμηθείτε ότι τα επίπεδα των εργαστηριακών εξετάσεων ποικίλουν, ορισμένα αυτοαντισώματα είναι φυσιολογικά και τα ANA μπορεί να είναι ψευδώς θετικά. Η συνεργασία με γιατρό (ρευματολόγο) της δευτεροβάθμιας φροντίδας υγείας (δημόσιου ή ιδιωτικού τομέα) θα συμβάλει στην διερεύνηση της αιτίας των θετικών αντιπυρηνικών αντισωμάτων ή/και εκχυλιζόμενων πυρηνικών αντιγόνων και θα προσδιορίσει ποια θα είναι τα επόμενα βήματα, βασιζόμενος σε πολλά άλλα δεδομένα.

Είναι σημαντικό το άτομο που παραπέμπεται να συνοδεύεται από ιατρικό σημείωμα στο οποίο να αναφέρεται ο λόγος παραπομπής καθώς και υπάρχουσα κλινική εικόνα και φυσική εξέταση, συνοδευόμενη από τις εργαστηριακές εξετάσεις (αίμα, ούρα, απεικονιστικός έλεγχος [αν υπάρχει]).

³ Phan TG, Wong RCW, Adelstein S. Autoantibodies to extractable antigens: making detection and interpretation more meaningful. Clin Diagn Lab Immunol 2002 Jan; 9(1):1-7. Διατίθεται από [βρέθηκε στις 20.6.2013]: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC119916/pdf/0239.pdf>

⁴ Τα κυριότερα αυτοαντισώματα που ανιχνεύονται είναι τα anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP, anti-Jo-1, anti-Scl-70, anti-centromere, anti-histone καθώς και άλλα σε ειδικές περιπτώσεις

Παραγγελία αντιπυρηνικών αντισωμάτων και εκχυλιζόμενων πυρηνικών αντιγόνων

Πίνακας 1. Καταστάσεις που σχετίζονται με θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα (μέθοδος ανοσοφθορισμού)

Νοσήματα	Συχνότητα (%) θετικών ANA
Νοσήματα για τα οποία τα ANA είναι πολύ χρήσιμα για την διάγνωση	
• Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ)	95–100
• Συστηματικό σκληρόδερμα	60–80
Νοσήματα για τα οποία τα ANA είναι κάπως χρήσιμα για την διάγνωση	
• Σύνδρομο Sjögren	40–70
• Ιδιοπαθής φλεγμονώδης μυοσίτιδα (δερματομυοσίτιδα ή πολυμυοσίτιδα)	30–80
Νοσήματα για τα οποία τα ANA είναι χρήσιμα για την παρακολούθηση ή την πρόγνωση	
• Ιδιοπαθής νεανική αρθρίτιδα (ολιγοαρθρική μορφή με ιρρίτιδα)	20–50
• Φαινόμενο Raynaud	20–60
Καταστάσεις στις οποίες τα θετικά ANA είναι βασικό μέρος των διαγνωστικών κριτηρίων	
• Φαρμακευτικός Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος	~100
• Αυτοάνοση ηπατική νόσος	~100
• Μικτή Νόσος Συνδετικού Ιστού (MCTD)	~100
Νοσήματα για τα οποία τα ANA δεν είναι χρήσιμα για την διάγνωση	
• Ρευματοειδής αρθρίτιδα	30–50
• Πολλαπλή σκλήρυνση	25
• Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα	10–30
• Νοσήματα θυρεοειδή	30–50
• Δισκοειδής λύκος	5–25
• Λοιμώδη νοσήματα	ποικίλει αρκετά
• Κακοήθειες	ποικίλει αρκετά
• Άτομα με προσθέσεις στήθους από σιλικόνη	15–25
• Ινομυαλγία	15–25
• Συγγενείς ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ ή σκληρόδερμα)	5–25
Φυσιολογικά άτομα†	
• ≥1:40	20–30
• ≥1:80	10–12
• ≥1:160	5
• ≥1:320	3

* IF: immunofluorescent (ανοσοφθορισμός), ANA: αντιπυρηνικά αντισώματα (antinuclear antibodies), ΣΕΛ: Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (Systemic Lupus Erythematosus, SEL), MCTD: Mixed Connective Tissue Disease (Μικτή Νόσος Συνδετικού Ιστού).

† Οι τιμές αναφέρονται σε τίτλους (αραιώσεις). Η συχνότητα (prevalence) των θετικών αντιπυρηνικών αντισωμάτων ποικίλει ανάλογα με τον τίτλο των. Τα θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα τείνουν να είναι συχνότερα σε θήλεα άτομα και με την αύξηση της ηλικίας.

Από: Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. Arch Pathol Lab Med 2000 Jan; 124:71–81. Διατίθεται από [βρέθηκε στις 20.6.2013]: http://www.cap.org/apps/docs/committees/immunology/arpa_124_10_71.pdf

Πίνακας 2. Φάρμακα σχετιζόμενα με φαρμακευτικά επαγόμενο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο

Αιθουσοξιμίδη	Αλλοπουρινόλη	Αντισυλληπτικά χάπια	Βαλπροϊκό οξύ	Γκριζεοφουβίνη
Διφαινυλνυδαντοΐνη	Θειαμαζόλη	Ισονιαζίδη	Καπτοπρίλη	Κινιδίνη
Κλονιδίνη	Λίθιο	Λοβαστατίνη	Μεθυλντόπα	Μεσαλαζίνη
Μεφαιντοΐνη	Μινοκυκλίνη	Νταναζόλη	Παρα-άμινο σαλικυλικό οξύ	Πενικιλλαμίνη
Πενικιλίνη	Προξικάμη	Πρακτολόλη	Πριμιδόνη	Προκαϊναμίδη
Προπυλθειουρακίλη	Σουλφασαλαζίνη	Σουλφοναμίδες	Στρεπτομυκίνη	Τετρακυκλίνη
Τριμεθαδιόνη	Υδραλαζίνη	Φαινοθειαζίνες	Φαινυλβουταζόνη	Χλωπρωμαζίνη

Από: Diya FM, Brian BA. A practical guide for serologic evaluation of autoimmune connective tissue diseases. J Am Acad Dermatol 2000;42:159–74. Διατίθεται από [βρέθηκε στις 20.6.2013]: <http://faculty.washington.edu/andchien/PDFs/autoantibodies.pdf>