

Przeciwciała występujące w autoimmunologicznych chorobach tkanki łącznej

Jan P. Dutz, Heidi T. Jacobe, Richard D. Sontheimer i Stephanie Saxton-Daniels

Spis treści rozdziału

Autoprzeciwciała występujące w toczniu rumieniowatym	5
Autoprzeciwciała występujące w idiopatycznych dermatomiopatiach zapalnych	7
Autoprzeciwciała występujące w twardzinie układowej i w <i>Morphea</i> (twardzinie ograniczonej)	10
Autoprzeciwciała występujące w innych chorobach reumatycznych przebiegających z zajęciem skóry	11

Najważniejsze informacje

- Obecność autoprzeciwciał ma istotne znaczenie w rozpoznawaniu, planowaniu leczenia oraz prognozowaniu przebiegu chorób tkanki łącznej (AI-CTD – *autoimmune connective tissue disorders*), jednak interpretacja wyniku zależy zarówno od typu autoprzeciwciała, jak i swoistej AI-CTD.
- Wstępna identyfikacja ANA metodą IIF pozostaje złotym standardem w immunodiagnostyce AI-CTD, a zrozumienie ograniczeń w interpretacji wyniku jest istotne przy podejmowaniu decyzji klinicznych.
- Ewolucja laboratoryjnych technik diagnostycznych immunologii klinicznej zmieniła znaczenie niektórych kliniczno-serologicznych korelacji oryginalnie opisywanych dla danego autoprzeciwciała po jego pierwotnej identyfikacji. Z tego względu niezwykle istotna jest podstawowa znajomość kluczowych aspektów technicznych związanych z obecnie stosowanymi metodami laboratoryjnymi.
- W ostatnich latach do wykrywania wielu autoprzeciwciał coraz częściej stosowane są testy fazy stałej (np. ELISA). W przypadku niektórych autoprzeciwciał, w tym: anty-SSA/Ro i anty-ds-DNA (przeciwko dwuniciowemu DNA) prowadzi to do zmniejszenia swoistości testu.
- Niektóre przeciwciała wykazują wysoką swoistość dla określonej jednostki chorobowej i dlatego mają dużą wartość diagnostyczną: anty-dsDNA i anty-Smith (anty-Sm) dla tocznia rumieniowatego układowego (SLE); anty-Mi-2 dla klasycznej postaci zapalenia skórno-mięśniowego; anty-Jo-1 dla zespołu antysyntetazowego, przeciwko topoizomerazie I (anty-Scl-70), przeciwko RNA polimerazie III i przeciwko centromerom dla różnych postaci klinicznych twardziny układowej; typ cytoplazmatyczny przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (c-ANCA) dla ziarniniakowości z zapaleniem naczyń. Jednak większość autoprzeciwciał należy do kategorii bez określonej swoistości chorobowej.
- Bez względu na wartości surowiczych stężeń niektórych autoprzeciwciał mogą dodatnio korelować z aktywnością autoimmunologicznego procesu chorobowego (np. anty-dsDNA w SLE, c-ANCA w ziarniniakowości z zapaleniem naczyń), ale w większości przypadków miano nie koreluje z aktywnością choroby.

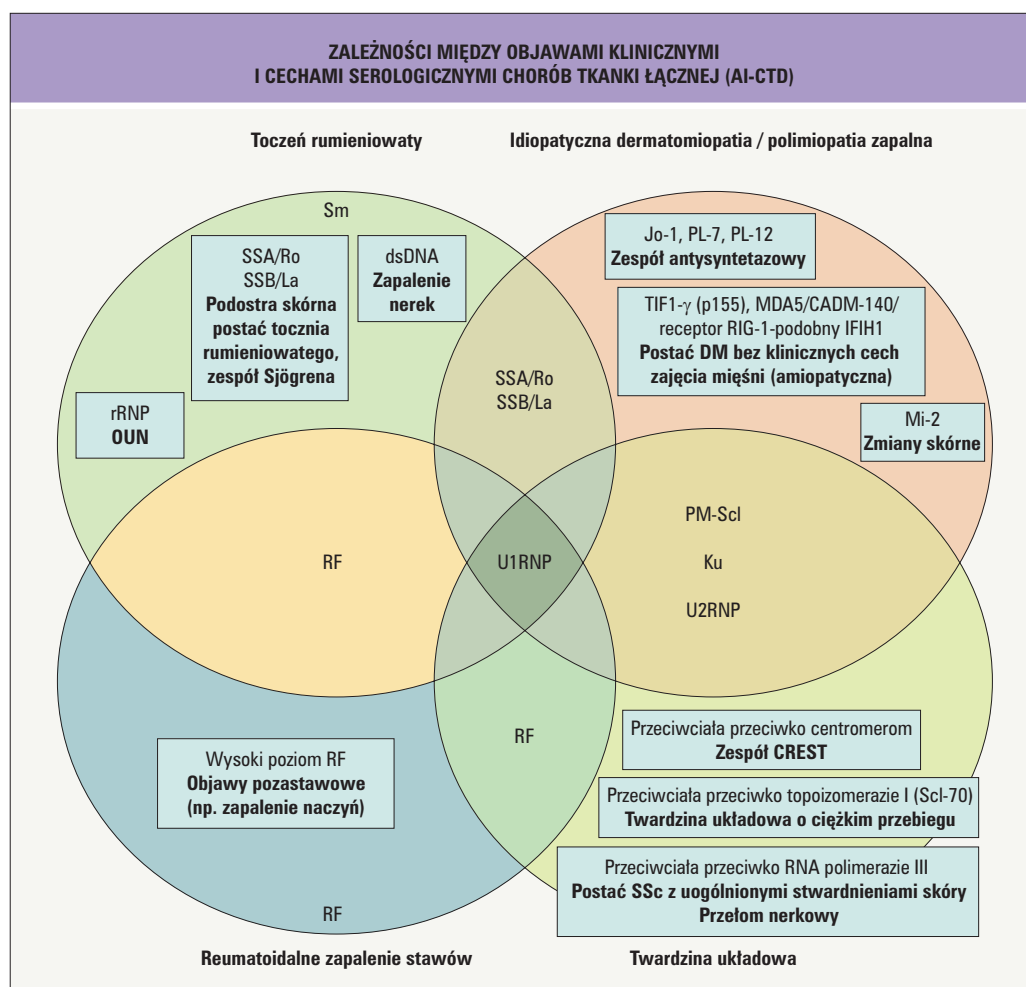
WPROWADZENIE

Do heterogennej grupy autoimmunologicznych chorób tkanki łącznej (AI-CTD) należą różne pod względem objawów schorzenia, dziedziczone poligenowo, których obrazy kliniczne częściowo się na siebie nakładają. Zwyczajowo określane są mianem „autoimmunologicznych chorób reumatycznych”. Charakteryzują się dysfunkcją układu immunologicznego polegającą na wytwarzaniu autoprzeciwciał (aAb – *autoantibodies*) skierowanych przeciwko własnym antygenom. Antygenem docelowym dla przeciwciał występujących u pacjentów z AI-CTD są często struktury odpowiedzialne za metabolizm i podziały komórkowe.

W przypadku podejrzenia AI-CTD najczęściej wymagany badaniem diagnostycznym jest test stwierdzający obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA – *antinuclear antibodies*). Przeciwciała te definiuje się jako autoprzeciwciała skierowane przede wszystkim przeciwko strukturom jądra komórkowego, w tym DNA oraz małym jądrowym rybonukleoproteinom (snRNP – *small nuclear ribonucleoproteins*), które są wykrywane za pomocą immunofluorescencji (FANA – *fluorescent antinuclear antibody test*) [zgodnie z Międzynarodowym Konsensusem w sprawie Typów Świec ANA (ICAP) z 2019 r. problematyczne jest stosowanie terminu „jądrowe”, ponieważ niektóre znaczące reakcje w teście immunofluorescencji mogą być zaobserwowane tylko w cytoplazmie lub aparacie mitotycznym, dlatego obecnie rekomendowanym terminem jest „test immunofluorescencyjny HEp-2” – w skrócie: HEp-2 IFA – *przyp. red.*]. Podwyższone miana ANA obserwuje się w wielu AI-CTD, w tym w toczniu rumieniowatym układowym (SLE – *systemic lupus erythematosus*), twardzinie układowej (SSc – *systemic sclerosis*), zapaleniu skórno-mięśniowym (DM – *dermatomyositis*). Mimo że obecność autoprzeciwciał w surowicy odzwierciedla podstawowe procesy zapalne zachodzące w tkankach, to rzadko wykazują one działanie patogenne. Wyjątkiem są przeciwciała ANCA, które skierowane są przeciwko strukturom cytoplazmatycznym i towarzyszą układowym zapaleniom naczyń (zob. rozdz. 24).

Właściwa interpretacja dodatknych wyników ANA może być przydatna zarówno w rozpoznawaniu, jak i leczeniu chorych na AI-CTD¹. W tym aspekcie kluczowa jest znajomość metod laboratoryjnych stosowanych obecnie do identyfikacji autoprzeciwciał, jak również ich związku z chorobami, w których występują, co zostanie omówione w bieżącym rozdziale. Z kolei w rozdziałach 41–45 dokładnie omówiono poszczególne AI-CTD. Identyfikację molekularną autoantygenów dla poszczególnych autoprzeciwciał oraz ich znaczenie kliniczne przedstawiono w formie tabel (tab. 40.2–40.4).

Podjęto również próbę szczegółowej graficznej analizy złożonych zależności między obecnością i mianem autoprzeciwciał a rozpoznaniem choroby i rokowaniem. Ponadto pokrótce omówiono podstawowe zasady przydatności klinicznej otrzymanych wyników testów w odniesieniu do różnych metod laboratoryjnych oznaczania autoprzeciwciał, z uwzględnieniem ich czułości i swoistości. Zagadnienia związane z obecnością krążących kompleksów immunologicznych oraz krioglobulin przedstawiono w rozdziałach 4, 23 i 24.



Ryc. 40.1 Zależności między objawami klinicznymi i cechami serologicznymi chorób tkanki łącznej (AI-CTD). Diagram Venna przedstawiający główne zależności kliniczno-serologiczne występujące w AI-CTD pierwotnie przebiegających z zajęciem skóry. Niektóre antygeny docelowe dla autoprzeciwciał są chorobowo-swoiste (podane w ramach łącznie z odpowiednim rozpoznaniem klinicznym), podczas gdy inne występują w kontekście nakładania cech obrazu klinicznego. Wysoki poziom autoprzeciwciał U1RNP przy współwystępowaniu cech wszystkich czterech wymienionych w AI-CTD odpowiada rozpoznaniu mieszanej choroby tkanki łącznej. CADM, zapalenie skórno-mięśniowe bez klinicznych cech zajęcia mięśni; IFIH1, białko domeny 1 helikazy C indukującej interferon; MDA5, białko 5 związane z różnicowaniem się czerniaka; OUN, ośrodkowy układ nerwowy; p155, polipeptyd o masie 155 kDa; RF, czynnik reumatoidalny; RNP, rybonukleoproteiny, TIF1-γ, transkrypcyjny czynnik pośredniczący 1 gamma.

Struktura rozdziału

Mimo że różne AI-CTD stanowią odrębne jednostki kliniczne, mogą mieć również wspólne cechy. A zatem, w każdej AI-CTD występują specyficzne dla niej aAbs, jak i aAbs pojawiające się również w innych chorobach. Co więcej, u niektórych pacjentów można zaobserwować elementy obrazu klinicznego wspólne dla kilku różnych AI-CTD i w rezultacie wspólny wzorec wytwarzanych aAbs (ryc. 40.1). Rozdział ten porusza dwa główne zagadnienia związane z zastosowaniem diagnostyki aAb:

- historyczne i techniczne aspekty oznaczania ANA;
- aAb występujące w AI-CTD, w których obecne są zmiany skórne.

HISTORIA

Aby docenić postęp, jaki dokonał się w tej dziedzinie, należy prześledzić zmiany w metodologii identyfikacji i oznaczania ilościowego aAb, które zaszły na przestrzeni ostatnich 60 lat². W 1948 r. wykazano, że w szpiku kostnym chorych na SLE występują granulocyty wielojądrowe (komórki LE) zawierające sfagocytowany materiał jądrowy pochodzący z uszkodzonych komórek, co zostało określone jako „komórki LE” lub „zjawisko LE”³ i zachodziło w obecności przeciwciał przeciwko DNA [tzw. czynnik LE – *przyp. red.*]. Stwierdzenie obecności tych komórek wskazywało na rozpoznanie SLE. Około 10 lat później, wykazano przydatność metody immunofluorescencji pośredniej (IIF) do identyfikacji ANA (tzn. testu FANA), która okazała się bardziej czułym badaniem w kierunku SLE.

Kolejne 10 lat później Tan i wsp. wprowadzili technikę podwójnej immunodiffuzji Ouchterlony’ego w celu identyfikacji precypitujących surowiczych autoprzeciwciał reagujących z rozpuszczalnymi antygenami jądra komórkowego (ENA) takimi, jak: jądrowa rybonukleoproteina (nRNP), Sm, SSA/Ro, i SSB/La⁴. Metoda ta jest jednak czasochłonna i kosztowna. Natomiast jej bardziej wydajna modyfikacja, immunoelektroforeza przeciwbieżna [podwójna elektroimmunodiffuzja

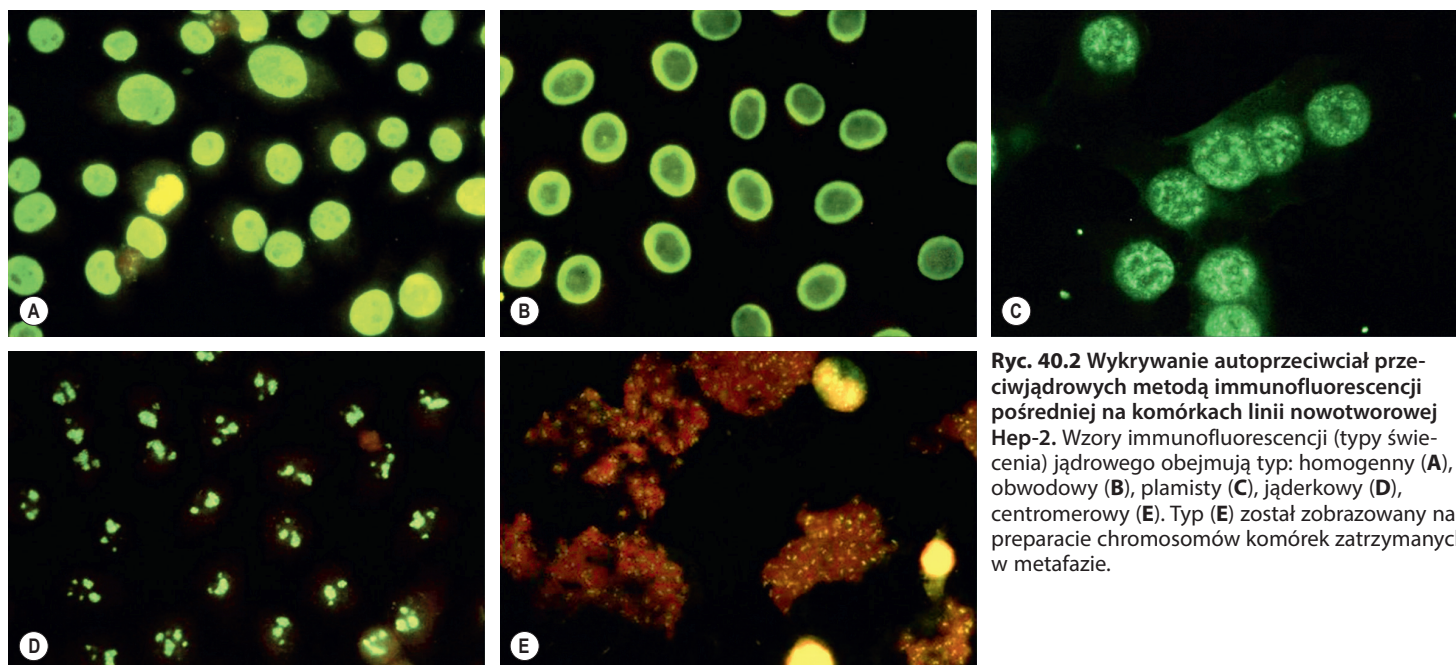
GŁÓWNE PROBLEMY ZWIĄZANE Z INTERPRETACJĄ WYNIKÓW BADAŃ PRZECIWCIAŁ PRZECIWIJĄDROWYCH (ANA)

- Metody wykrywania i prezentacji wyników ANA (np. użycie ludzkiej linii komórek nowotworowych jako substratu prowadzi do zwiększenia czułości, ale zmniejsza specyficzność)
- Subiektywna interpretacja obecności / zaniku świecenia w kolejnych rozcieńczeniach surowicy
- „Prawidłowe” a „nieprawidłowe” wyniki ANA
- Wiek pacjenta
- ANA indukowane lekami
- Obecność ANA w schorzeniach innych niż AI-CTD
- Modyfikacja Sontheimera „Prawa tocznia” Greenwalda

Tabela 40.1 Główne problemy związane z interpretacją wyników badań przeciwciał przeciwjądrowych (ANA). AI-CTD – autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej.

jednokierunkowa – *przyp. red.*], może być stosowana jako metoda alternatywna do testów immunologicznych fazy stałej [np. enzymatycznego odczynu immunoadsorpcyjnego (ELISA)], które są mniej kosztowne, ale mogą być mniej specyficzne (zob. niżej)⁵.

W 1979 r. badania prowadzone przez Lerner i Steitza zapoczątkowały erę ANA zdefiniowanych pod względem molekularnym i genetycznym. Lerner i Steitz za pomocą metod immunodiffuzji i western blotting, zdefiniowali molekularnie rodziny nRNP i Ro:La autoantygenów rybonukleoproteinowych. Na podstawie tych obserwacji wysunęto wniosek, że różne autoprzeciwciała w przebiegu AI-CTD mogą być identyfikowane w sposób bardziej ekonomiczny i efektywny przy użyciu oczyszczonych i/lub rekombinowanych form różnych autoantygenów z zastosowaniem immunotestów fazy stałej takich jak ELISA. Mimo że testy ELISA są tańsze i wygodniejsze w użyciu, wykrywanie ANA takich, jak anti-SSA/Ro i anti-ds-DNA z zastosowaniem tej lub pokrewnej metody ma wiele ograniczeń, przede wszystkim zmniejszenie specyficzności przy zwiększeniu czułości. Coraz częściej są używane nowsze metody (np. testy fazy stałej,



Ryc. 40.2 Wykrywanie autoprzeciwciał przeciwjądrowych metodą immunofluorescencji pośredniej na komórkach linii nowotworowej Hep-2. Wzory immunofluorescencji (typy świecenia) jądrowego obejmują typ: homogenny (A), obwodowy (B), plamisty (C), jąderkowy (D), centromerowy (E). Typ (E) został zobrazowany na preparacie chromosomów komórek zatrzymanych w metafazie.

mikromacierze proteomiczne, technologia Luminex xMAP®), które pozwalają na jednoczesne wykrywanie wszystkich istotnych aAb u danego pacjenta. Objaśnienie obecnie stosowanych metod immunochemicznych używanych do wykrywania i określania ilościowego różnych rodzajów ANA może być przydatne w praktyce klinicznej, jednak wykracza poza ramy tego rozdziału. Można się z nimi zapoznać w artykule poglądowym Griesmacher i Peichla⁶.

FANA: KLASYCZNA METODA WYKRYWANIA ANA

Klasyczna metoda wykrywania ANA immunofluorescencją pośrednią (tj. FANA) pozostaje najbardziej efektywnym testem przesiewowym dla układowych chorób autoimmunologicznych takich jak SLE⁸, mimo nadal trwającej dyskusji odnośnie jej roli w diagnostyce i leczeniu AI-CTD⁷. Podczas interpretacji wyników testu ANA należy wziąć pod uwagę wiele potencjalnych pułapek diagnostycznych (tab. 40.1). Poniższa dyskusja dotyczy głównych aspektów związanych z interpretacją wyników testu ANA.

Znaczenie technicznych aspektów testu ANA

Jak wskazuje nazwa, test ANA służy do wykrywania przeciwciał obecnych w surowicy, które wiążą autoantygeny znajdujące się w jądrze (lub cytoplazmie) komórek ssaków. Określone zostaje zarówno miano, jak i typ świecenia⁹, którego wzorec odzwierciedla lokalizację autoantygeny. Miano definiuje się jako ostatnie rozcieńczenie, przy którym widoczny jest wzór fluorescencji ANA. Za dodatni wynik testu uznaje się miano 1 : 40 i większe [miano 1 : 40–1 : 80 uważane są za graniczne/słabo dodatnie; w przypadku kryteriów klasyfikacyjnych SLE wg ACR/EULAR 2019 za kryterium wstępne („wejścia”) uznano miano 1 : 80 lub większe – *przyjp. red.*] (zob. niżej). W obecnie obowiązującej wersji ANA w prawie wszystkich laboratoriach klinicznych substratem są komórki ludzkiej linii nowotworowej raka krtani – Hep-2. Autoprzeciwciała wykrywane są za pomocą roztworu przeciwciał antyludzkich znakowanych barwnikiem fluorescencyjnym, które wykazują swoistość wobec ludzkiej immunoglobuliny (aAb) związanej z jądrem w substracie komórkowym (ryc. 40.2). W starszej wersji testu ANA używano linii komórkowych gryzoni, w których brakowało niektórych autoantygenów obecnych w jądrach komórek ludzkich (np. SSA/Ro). Z tego powodu wyniki badań surowic niektórych pacjentów z SLE mogły być fałszywie ujemne; szczególnie dotyczyło to tych osób, u których dominującymi autoprzeciwciałami były przeciwciała

anty-SSA/Ro (tzw. „ANA-ujemne SLE”). Taka sytuacja mogła dotyczyć nawet 15% niektórych populacji pacjentów chorujących na SLE, zwłaszcza w przypadkach, w których współwystępowały jednostki chorobowe związane z anty-SSA/Ro, np. podostra skórna postać tocznia rumieniowatego (SCLE – *subacute cutaneous lupus erythematosus*) czy zespół Sjögrena. Obecnie dzięki zastosowaniu linii ludzkich komórek Hep-2, tylko u ~ 1–2% pacjentów z SLE nie stwierdza się obecności ANA. W związku z powyższym zjawisko „ANA-ujemnego SLE” ma znaczenie prawie wyłącznie historyczne.

Istotnym zastrzeżeniem związanym z testem FANA jest to, że określenie miana (które jest odzwierciedleniem serii rozcieńczeń surowicy prowadzących do zaniku fluorescencji) zależy od subiektywnej interpretacji technika laboratoryjnego. W konsekwencji miano ANA pojedynczej próbki surowicy może się różnić w zakresie rozcieńczeń dwóch kolejnych probówek. Innymi słowy, podczas wielokrotnych prób interpretacji wyniku przez jedno laboratorium, w tym samym czasie, miano próbki surowicy określonej jako zawierająca ANA w mianie 1 : 320, może zostać odczytane jako 1 : 160 albo 1 : 640. Mimo że Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) podjęła próbę standaryzacji wyników ANA zgodnie z międzynarodowym układem jednostek miar (SI) (np. 1 j.m. zamiast miano 1 : 160), wiele laboratoriów klinicznych w USA nadal podaje wyniki ANA w systemie mian. W ostatnim czasie podjęto próbę wprowadzenia nowych systemów automatycznych, mających na celu zminimalizowanie zmienności wyników i obniżenia kosztów badań; jednak nie można w ten sposób określić typu świecenia, a wynik czasami opisywany jest wyłącznie jako ujemny lub dodatni, bez określenia miana¹⁰.

„Prawidłowe” a „nieprawidłowe” wyniki ANA

Miano ANA, uznawane za nieprawidłowe może się znacząco różnić, w zależności od tego, w jaki sposób badanie było wykonane i zinterpretowane. Komercyjne zestawy ANA, z których obecnie najczęściej korzysta się w laboratoriach, zwykle za nieprawidłowe uznają miano 1 : 40, prawdopodobnie dlatego, że przyjęcie za nieprawidłowe tak stosunkowo niskiego miana zapewnia dużą czułość testu ANA w wykrywaniu układowych autoimmunologicznych chorób tkanki łącznej. Z drugiej strony, używanie tak niskich wartości granicznych mian ANA generuje wiele dodatnich, aczkolwiek klinicznie nieistotnych wyników, tzn. zmniejsza jego specyficzność. Wyniki badań porównujących poziomy ANA w populacjach chorujących na SLE z poziomami w populacjach osób zdrowych wykazały, że miano < 1 : 160, przy zastosowaniu ludzkiej nowotworowej linii komórkowej jako substratu, ma niewielką przydatność kliniczną [w kryteriach klasyfikacyjnych SLE wg ACR/EULAR 2019 za obligatoryjne

kryterium wstępne („wejścia”) uznano miano ANA 1 : 80 lub większe w metodzie immunofluorescencji na komórkach Hep-2 – *przyp. red.*]. Na przykład, w jednym z badań opartym na danych z 15 międzynarodowych laboratoriów, odsetek dodatnich wyników ANA w populacji zdrowych osób (w wieku 20–60 lat) wyniósł 13,3% dla miana 1 : 80, 5,0% dla miana 1 : 160 i 3,3% dla miana 1 : 320¹¹. Należy jednak pamiętać, że osoby starsze, osoby spokrewnione z chorymi na SLE oraz pacjenci z rozpoznaniem innej choroby z autoagresji (np. autoimmunologicznej choroby tarczycy), a także osoby zdrowe mogą mieć nieprawidłowo wysokie miano przeciwciał ANA.

ZNACZENIE KLINICZNE (TESTU) ANA

Typy świecenia (immunofluorescencji)

W teście ANA można wyodrębnić wiele różnych typów świecenia [tj. homogenny lub rozlany (ryc. 40.2 A), obwodowy lub brzeżny (ryc. 40.2 B), plamisty lub ziarnisty (ryc. 40.2 C), jąderkowy (ryc. 40.2 D), centromerowy, tzw. *discrete speckled* (ryc. 40.2 E) [świecenie centromerów widoczne w komórkach mitotycznych w metafazie, natomiast świecenie typu równomiernie rozsiianych ziaren (*discrete speckled*) widoczne w komórkach interfazalnych – *przyp. red.*]. Poza jednym wyjątkiem (zob. niżej), wspomniane typy świecenia, mają małą swoistość dla konkretnych jednostek chorobowych, a tym samym niewielką wartość w procesie diagnostycznym. Co więcej, większość komercyjnych laboratoriów raportuje głównie jąderkowy homogenny i plamisty typ świecenia. Ponieważ te dwa typy świecenia często występują u ludzi starszych i osób zdrowych, do ustalenia istotności klinicznej otrzymanego miana, niezbędne może być przyjęcie wyższej wartości progowej (np. > 1 : 160).

Wyjątkiem jest centromerowy typ świecenia, będący wynikiem obecności przeciwciał związanych z polipeptydowymi komponentami centromerów chromosomów (np. CENP-B); ten typ świecenia związany jest głównie z twardziną układową z ograniczonymi stwardnieniami skóry – lcSSc (ryc. 40.2 E). Obwodowy (brzeżny) typ świecenia ANA może być związany z obecnością aAb skierowanych przeciwko DNA, w tym dsDNA (SLE). Jąderkowy wzorec świecenia ANA jest wynikiem wiązania aAb z cząsteczkami przetwarzającymi rybosomalne RNA, takimi jak fibrylaryna, i może wskazywać na SSc. Typ świecenia plamisty (ziarnisty) w wysokim mianie koreluje z obecnością różnych przeciwciał, włącznie z tymi skierowanymi przeciwko Sm, SNP, SSA/Ro, SSB/La, Scl-70 i polimerazom RNA (RNAPs – *RNA polymerases*). Obecnie swoistość antygenową autoprzeciwciał

określa się raczej w testach wykorzystujących swoiste antygeny jądrowe i cytoplazmatyczne, a nie na podstawie typu świecenia ANA.

Pojęcie przydatności klinicznej w odniesieniu do testów ANA

Pojęcie przydatności klinicznej testów laboratoryjnych (tj. czułości, swoistości, dodatniej wartości predykcyjnej, ujemnej wartości predykcyjnej) szczegółowo omówiono w innym opracowaniu¹², natomiast podsumowanie podstawowych zasad przedstawiono na rycinie 40.3. Należy je brać pod uwagę podczas analizy kosztów w stosunku do korzyści w odniesieniu do różnych typów testów laboratoryjnych wykorzystywanych obecnie do diagnostyki chorób autoimmunologicznych.

Badanie ANA wykorzystuje się najczęściej do diagnostyki SLE. W populacji pacjentów z SLE jego czułość wynosi 98%, a swoistość 90%¹³. Jednak w populacjach niewyselekcjonowanych, dodatnia wartość predykcyjna ANA w wykrywaniu SLE wynosi 32–40%, podczas gdy ujemna wartość predykcyjna 99%. Zatem ok. 1/3 dodatnich wyników ANA stwierdzanych w populacji ogólnej będzie związana ze schorzeniami innymi niż SLE i niezwykle rzadko u osób z ujemnym wynikiem ANA stwierdza się SLE. Warto również pamiętać, że dodatnie wyniki testu ANA występują u dużego odsetka pacjentów z innymi AI-CTD: SSc (90%), zespół Sjögrena (70%), idiopatycznymi zapalnymi dermatomiopatiami (DM/PM – *dermatomyositis/polymyositis*) (40–65%). Dodatni wynik testu ANA, może towarzyszyć różnym rozpoznaniom klinicznym¹⁴, należy więc pamiętać, że często nieme klinicznie układowe schorzenia autoimmunologiczne, np.

ZAŁOŻENIA PRZYDATNOŚCI KLINICZNEJ BADAŃ LABORATORYJNYCH

	Choroba	Brak choroby
Wynik dodatni	Prawdziwie dodatni (PD)	Fałszywie dodatni (FD)
Wynik ujemny	Fałszywie ujemny (FU)	Prawdziwie ujemny (PU)

Czułość = PD/(PD + FU)

Swoistość = PU/(PU + FD)

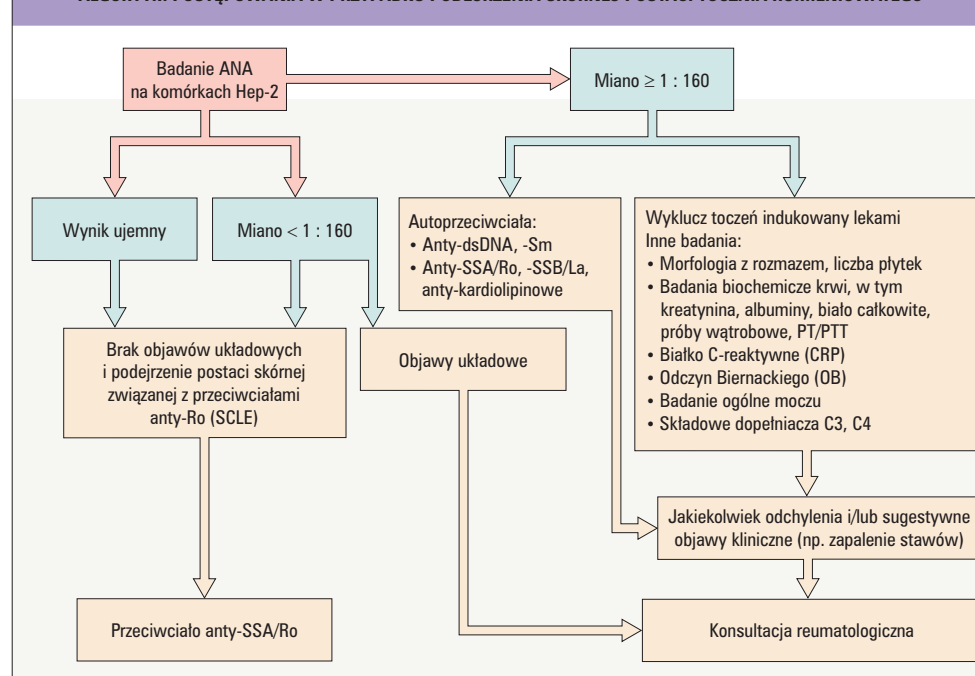
Dodatnia wartość predykcyjna = PD/(PD + FD)

Ujemna wartość predykcyjna = PU/(PU + FU)

Ryc. 40.3 Założenia przydatności klinicznej badań laboratoryjnych.

Za zgodą Ward M.M. Laboratory testing for systemic rheumatic diseases. *Postgrad Med.* 1998;103:93–100.

ALGORYTM POSTĘPOWANIA W PRZYPADKU PODEJRZENIA SKÓRNEJ POSTACI TOCZNIA RUMIENIOWATEGO



Ryc. 40.4 Algorytm postępowania w przypadku podejrzenia skórnej postaci tocznia rumieniowatego. Należy zaznaczyć, że zalecenia te odnoszą się przede wszystkim do praktyki dermatologicznej. PT, czas protrombinowy; PTT, czas częściowej tromboplastyny [w warunkach polskich zazwyczaj oznacza się APTT – czyli czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, inaczej czas kaolinowo-kefalinowy; izolowane wydłużenie APTT może wskazywać na prawdopodobieństwo zespołu antyfosfolipidowego – *przyp. red.*], SCLE, podostra skórna postać tocznia rumieniowatego.

autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, anemia złośliwa czy choroba Addisona, mogą być przyczyną dodatniego wyniku testu ANA u pacjentów ze swoistą autoimmunologiczną chorobą dermatologiczną, taką jak np. bielactwo czy łysienie plackowate.

Porównanie klinicznej wartości aAb w rozpoznawaniu i monitorowaniu aktywności choroby

W codziennej praktyce ww. testy laboratoryjne mogą być przydatne do ustalenia rozpoznania AI-CTD, jako czynnik rokowniczy, a w wybranych przypadkach do monitorowania aktywności układowej AI-CTD¹³. Na przykład przeciwciała anty-Sm jest wysoce swoiste dla SLE, w związku z czym ma znaczącą wartość diagnostyczną dla tej jednostki chorobowej. Niemniej jednak, bezwzględne wartości aAb anty-Sm obecne we krwi pacjenta nie wykazują na tyle silnej korelacji z aktywnością SLE, aby na ich podstawie decydować o postępowaniu z pacjentem. Podobnie seryjnie powtarzane badanie miana przeciwciał ANA nie ma większego znaczenia w przypadku monitorowania poziomu aktywności SLE. Niemniej jednak, niektóre aAb mogą służyć do ustalania rozpoznania i monitorowania aktywności choroby układowej, np. przeciwciała anty-ds-DNA w toczniowym zapaleniu nerek (LE – *lupus nephritis*) czy przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów, typ cytoplazmatyczny (c-ANCA – *cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody*) w ziarniniakowości z zapaleniem naczyń. W aspekcie rokowniczym przykład stanowią przeciwciała anty-RNAP [szczególnie anty-RNAP III – *przyp. red.*], które są czynnikiem ryzyka wystąpienia przełomu nerkowego w przebiegu twardziny układowej.

„Prawo tocznia” Greenwalda uzupełnione przez Sontheimera

Rober A. Greenwald sformułował prawo, zgodnie z którym jakiegokolwiek zmiany w stanie zdrowia pacjenta z rozpoznaniem SLE, zarówno negatywne, jak i korzystne, należy wiązać z przebiegiem choroby. Natomiast R.D. Sontheimer sformułował uzupełnienie Prawa Greenwalda, zgodnie z którym wszystkie objawy występujące u pacjenta z dodatnim wynikiem ANA należy przypisać SLE, jeżeli nie można od razu znaleźć innej przyczyny¹⁵. Szczególnie dotyczy to pacjentów z wykwitami skórnymi zlokalizowanymi na twarzy, pojawiającymi się po ekspozycji słonecznej, niemającymi związku z toczniem (np. trądzik różowaty, polimorficzna osutka świetlna, fotoalergiczne kontaktowe zapalenie skóry), którzy dodatkowo mogą mieć dodatnie wyniki testu ANA, z innych przyczyn niż SLE¹⁶.

Fototerapia a badanie ANA

Wątpliwości dotyczące badania przeciwciał ANA i anty-SSA/Ro często pojawiają się w przypadku pacjentów kwalifikowanych do fototerapii, szczególnie tych z podejrzeniem występowania fotonadwrażliwości. Jednak diagnozując pacjenta w kierunku układowych chorób autoimmunologicznych, do których należy SLE, warto przede wszystkim pamiętać, że pacjenci, którzy mają klinicznie znamienne stopień zaawansowania SLE, praktycznie nigdy nie są bezobjawowi. Takie objawy jak męczliwość, złe samopoczucie i objawy zapalenia stawów są prawie zawsze obecne. Co więcej, badania wykazały, że metody fototerapii takie jak PUVA czy UVB-NB nie mają znamionnego wpływu na pojawianie się ANA czy innych autoprzeciwciał mających związek z AI-CTD¹⁷. Dlatego u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem fototerapii zaleca się dokładne zebranie wywiadu i przeprowadzenie badania przedmiotowego z uwzględnieniem wszystkich układów i narządów. Wykonanie testu ANA nie jest zalecane, chyba że wywiad lub objawy przedmiotowe sugerują podejrzenie AI-CTD.

Jak interpretować dodatni wynik testu ANA u pacjenta z podejrzeniem SLE

Odpowiedź na to pytanie nie jest jednoznaczna i w dużym stopniu zależy od specjalizacji lekarza. Dermatolodzy zajmują się zazwyczaj

wyselekcjonowaną populacją pacjentów z LE, u których występują zmiany skórne, mogące być niekiedy jedyną kliniczną manifestacją autoimmunologicznego procesu chorobowego (np. przewlekła lub podostra skórna postać LE). W związku z tym interpretacja dodatniego wyniku testu ANA u pacjenta z rozpoznaniem lub podejrzeniem skórnej postaci LE dokonana przez dermatologa będzie bardziej ukierunkowana w porównaniu z opinią reumatologa oceniającego pacjentów obserwowanych w kierunku SLE (ryc. 40.4).

AUTOPRZECIWCIAŁA WYSTĘPUJĄCE W TOCZNIU RUMIENIOWATYM

Mimo że zidentyfikowano już ponad 180 autoprzeciwciał związanych z LE, w tabeli 40.2 przedstawiono tylko te najczęściej wykrywane. Zawiera ona także dane dotyczące częstości ich występowania i powiązań klinicznych oraz swoistości molekularnej, której szczegółowe omówienie zawierają prace 2, 6, 13 i 19 spisu piśmiennictwa zamieszczonego na końcu tego rozdziału. Częstości występowania aAb przedstawione w tabelach w tym rozdziale stanowią oszacowane średnie wartości stwierdzone w różnych badaniach przekrojowych z zastosowaniem konwencjonalnych metod używanych obecnie w większości laboratoriów klinicznych (niestety, wyniki takich badań mogą się znacząco od siebie różnić). Różne przeciwciała występujące w SLE podzielono również na swoiste i nieswoiste dla SLE.

Przeciwciała anty-Sm i anty-dsDNA są swoiste i na tyle często występują, że stanowią jedno z 11 zmodyfikowanych kryteriów klasyfikacyjnych tocznia rumieniowatego według ACR (American College of Rheumatology) (tab. 41.4) [w 2019 r. ukazały się nowe, obecnie obowiązujące kryteria klasyfikacyjne SLE według ACR/EULAR (*Arthritis & Rheumatology* t. 71, nr 9, September 2019, s. 1400–1412); również uwzględniają anty-dsDNA i anty-Sm jako kryterium immunologiczne SLE – *przyp. red.*].

Opracowany nieco później system klasyfikacji SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) również uwzględnia te aAb (a także przeciwciała antyfosfolipidowe) w kryteriach immunologicznych klasyfikacji SLE (tab. 41.4). Autoprzeciwciała skierowane przeciwko jednoniciowemu (ss – *single stranded*) DNA również są obserwowane w SLE, ale nie są swoiste. Wzrost poziomu przeciwciał anty-dsDNA w SLE dodatkowo koreluje z aktywnością choroby, zwłaszcza w zestawieniu ze spadkiem wartości składowych układu dopełniacza. Wysokie stężenia mogą odzwierciedlać zwiększone ryzyko wystąpienia toczniowego zapalenia nerek. Niestety, kliniczna wartość pomiarów poziomu przeciwciał anty-dsDNA zmniejszyła się ze względu na specyfikę nowoczesnych metod ich oznaczania. Popularne testy ELISA wykrywają przede wszystkim przeciwciała anty-dsDNA o niskiej awidności, których obecność stwierdza się również u pacjentów bez SLE. Zaleca się, żeby wszystkie dodatnie wyniki przeciwciał anty-dsDNA stwierdzane metodą ELISA były weryfikowane z zastosowaniem drugiej metody, którą wykrywa przeciwciała anty-dsDNA o wysokiej awidności, np. metody radioimmunologicznej techniką Farra albo badania immunofluorescencji pośredniej na komórkach *Crithidia luciliae* (CLIFT – *Crithidia luciliae immunofluorescence test*)^{21, 22}.

Początkowo uważano, że przeciwciała anty-SSA/Ro i anty-SSB/La reagują wyłącznie z rybonukleoproteinami cytoplazmy i dlatego zostały określone jako przeciwciała cytoplazmatyczne. Jednak w późniejszych pracach udokumentowano, że mogą one reagować z białkami ludzkich rybonukleoprotein cytoplazmatycznych (hYRNP – *human ribonucleoprotein*), które są obecne zarówno w cytoplazmie, jak i jądrze komórkowym. Ze względu na współwystępowanie białka Ro i La w tych samych cząstkach rybonukleoproteinowych, uznawane są one za blisko powiązaną parę autoantygenów. Odpowiedź autoimmunologiczna rozwijająca się w wyniku kontaktu z jednym z ww. antygenów zostaje w niedługim czasie skierowana także przeciw drugiemu z nich. Wyjaśnia to często obserwowane współwystępowanie obu aAb u tego samego pacjenta. O ile często stwierdza się izolowaną obecność przeciwciał anty-SSA/Ro, to niezwykle rzadko obserwuje się występowanie przeciwciał anty-SSB/La bez towarzyszących im anty-SSA/Ro.

AUTOPRZECIWCIAŁA WYSTĘPUJĄCE W TOCZNIU RUMIENIOWATYM			
Antygen docelowy [†]	Mediana częstości występowania [*]	Specyfikacja molekularna	Korelacje kliniczne
Wysokie swoiste dla SLE			
dsDNA	60%	Dwuniciowy natywny DNA	Toczniove zapalenie nerek, monitorowanie aktywności toczniowego zapalenia nerek
Sm	10–30% rasy kaukaskiej; 30–40% Azjatów i Afroamerykanów	Rybonukleoproteiny spliceosomu (częstki rybonukleoprotein biorące udział w składaniu pre-mRNA)	
rRNP	7–15%; 40% Azjatów	Rybosomalne białka P (białka zaangażowane w funkcje rybosomu)	Neuropsychiatryczny LE
O niskiej swoistości dla SLE			
ANA (najczęstsze typy świecenia w IF: homogenne, obwodowy)	99%		
ssDNA	70%	Zdenaturowany DNA	Potencjalne ryzyko rozwoju SLE u pacjentów z DLE; występuje także u pacjentów z RZS, DM/PM, MCTD, SSc, SjS, twardziną ograniczoną
C1q	60%	Składowa C1q dopełniacza	SLE o ciężkim przebiegu, pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementem (HUVS – <i>hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome</i>)
PCNA	50%	Składnik wielobiałkowych kompleksów zaangażowanych w proliferację komórek	–
U1RNP	50%	RNP spliceosomu	Objawy nakładania innych AI-CTD; MCTD (100%)
SSA/Ro	50%	hYRNP (funkcja w zakresie kontroli jakości nieprawidłowo pofałdowanych cząsteczek DNA)	SCLE (75–90%), noworodkowy LE / wrodzony blok serca (99%), zespół nakładania SCLE–SjS, pierwotny SjS (70%); związek z zapaleniem naczyń
SSB/La	20%	hYRNP	SCLE (30–40%), zespół nakładania SCLE–SjS; pierwotny SjS (40%); występuje razem z SSA/Ro
Kardiolipina	50%	Kardiolipina, fosfolipid z ładunkiem ujemnym	Nawracające poronienia, trombocytopenia, stan nadkrzepliwości w SLE (objawy skórne obejmują siność siatkowatą (<i>livedo reticularis</i>), owrzodzenia kończyn dolnych, krytyczne niedokrwienie / owrzodzenia akralnych części kończyn, martwicę krwotoczną skóry); podobne związki dotyczą pierwotnego zespołu antyfosfolipidowego; manifestacje kliniczne są najmocniej związane z aAbs anty-kardiolipinowymi w klasie IgG
β2 glikoproteina I	25%	Ważny kofaktor dla kardiolipiny w testach wykrywających aAb anty-kardiolipinowe	Relatywnie wysokie ryzyko zakrzepicy w SLE i pierwotnym zespole antyfosfolipidowym
Histony	40%	Histony	SLE indukowany lekami; a także RZS, SLE i SSc z włóknieniem płuc (łącznie z innymi aAb)
Czynnik reumatoidalny (RF)	25%	Fragment Fc IgG	Nieswoiste
Ku	10%	Naprawczy kompleks białkowy łączący końce DNA	Nakładanie z innymi AI-CTD, takimi jak DM/PM, SSc
Alfa-fodryna	10%	Białko wiążące aktynę znajdujące się w obwodowych częściach komórek chromochłonnych, które mogą brać udział w wydzielaniu	SjS
* W oparciu o najbardziej popularne techniki wykorzystywane obecnie w laboratoriach immunologii klinicznej. Należy podkreślić, że wartości procentowe stanowią oszacowania autorów na podstawie ostatnio opublikowanych danych.			
† Wymieniono w malejącej kolejności częstości występowania w obrębie danej kategorii.			

Tabela 40.2 Autoprzeciwciała występujące w toczniu rumieniowatym. aAb, autoprzeciwciało; AI-CTD, autoimmunologiczne choroby tkanki łącznej; ANA, przeciwciała przeciwjądrowe; DLE, toczeń rumieniowaty krążkowy; DM/PM, zapalenie skórno-mięśniowe/zapalenie wielomięśniowe; IF, immunofluorescencja; LE, toczeń rumieniowaty; MCTD, mieszana choroba tkanki łącznej; PCNA, antygen jądrowy komórek proliferujących; RZS, reumatoidalne zapalenie stawów; RNP, rybonukleoproteina; SCLE, podostra skórna postać LE; SjS, zespół Sjögrena; SLE, toczeń rumieniowaty układowy; SSc, twardzina układowa. Na podstawie poz. 2 Piśmiennictwa.

Podobnie jak w przypadku metod wykrywających przeciwciała anty-dsDNA, ważna jest znajomość technicznych aspektów związanych z metodami badania przeciwciał anty-RNP [należy rozumieć jako grupę autoprzeciwciał skierowanych wobec różnym rozpuszczalnym antygenom jądra komórkowego (ENA), a nie jako monoswoiste przeciwciała – *przyp. red.*], których używa się do identyfikacji przeciwciał anty-SSA/Ro, anty-SSB/La, anty-U1RNP czy anty-Sm (tzn. ENA). Szereg z ww. przeciwciał pierwotnie wykrywano przy użyciu metody podwójnej immunodiffuzji Ouchterlony’ego, która jest mniej

czuła, ale wysoce swoistą techniką identyfikacji tego rodzaju przeciwciał. Jednak metoda ta została wyparta przez testy immunologiczne fazy stałej takie, jak ELISA (zob. wyżej). Test ELISA jest bardziej czuły, ale mniej swoistą metodą wykrywania przeciwciał anty-RNP. W związku z tym niektóre pierwotnie opisane w oparciu o wyniki immunodiffuzji korelacje kliniczne dla przeciwciał anty-SSA/Ro, anty-SSB/La, anty-Sm i anty-U1RNP nie znajdują potwierdzenia w odniesieniu do wyników uzyskanych z zastosowaniem nowoczesnych metod ELISA.

Problem ten można zilustrować na podstawie wyników badań, w których przeanalizowano pomiary przeciwciał anti-SSA/Ro i anti-SSB/La, istotnych z dermatologicznego punktu widzenia, ze względu na ich związek z idiopatyczną i indukowaną lekami podostłą skórą postacią tocznia rumieniowatego, toczniem noworodkowym, rumieniem obrączkowatym w przebiegu zespołu Sjögrena i SLE. Lee i wsp.²³ porównali czułość metody podwójnej immunodifuzji Ouchterlony'ego i metody ELISA w kontekście wykrywania aAb skierowanych przeciwko natywnym formom ludzkich antygenów SSA/Ro w różnych sytuacjach klinicznych. W wybranych populacjach pacjentów z SLE dwa razy częściej (50%) wykrywano nieprawidłowe poziomy przeciwciał anti-SSA/Ro metodą ELISA niż w przypadku zastosowania immunodifuzji (25%). Obecność przeciwciał anti-SSA/Ro metodą ELISA można było potwierdzić u ponad 90% pacjentów z SCLE, a przy użyciu immunodifuzji jedynie u 65–75%. U 60% pacjentów z toczniem rumieniowatym krążkowym (DLE – *discoid lupus erythematosus*) wykryto przeciwciała anti-SSA/Ro za pomocą testu ELISA, natomiast u mniej niż 5% przy użyciu immunodifuzji. Obecność przeciwciał anti-SSA/Ro metodą ELISA stwierdza się u 10% zdrowych osób, jednak u nie więcej niż 0,3% przy użyciu immunodifuzji. Dlatego test ELISA okazał się dużo bardziej czuły w wykrywaniu przeciwciał anti-SSA/Ro, ale jednocześnie był znacznie mniej swoisty niż metoda podwójnej immunodifuzji Ouchterlony'ego.

Jak przedstawiono w tabeli 40.2, istnieje duża grupa nieswoistych aAb, które mogą być obecne u pacjentów z SLE i które wykazują dodatkowe korelacje kliniczne. Szczegółową dyskusję na temat tej grupy przeciwciał można znaleźć w pracach poglądowych^{6, 19}.

Toczeń i ANA indukowane lekami

Wiele leków może wpływać na dodanie wyniku testu ANA i/lub powodować zespół SLE indukowany lekami, np. prokainamid, hydralazyna, izoniazyd, chlórpromazyna, fenytoina, chinidyna, metyldopa. Do grupy tej należy również ważny lek stosowany w dermatologii – minocyklina. Do dominujących objawów klinicznych SLE indukowanych lekami należą objawy z układu mięśniowo-szkieletowego (zapalenie stawów, ból stawów, ból mięśni) i zapalenie błon surowiczych (zapalenie opłucnej, zapalenie osierdzia). Zającie skóry jest o wiele rzadziej obserwowane w przebiegu SLE indukowanego lekami. W jednej z obszernych prac przeglądowych zmiany skórne występowały jedynie u 25% pacjentów z SLE indukowanym hydralazyną oraz u mniej niż 5% chorych na SLE indukowany prokainamidem. Według tej samej analizy wykwyty skórne miało 71% pacjentów z idiopatyczną postacią SLE²⁴. Markerowymi ANA indukowanymi przez leki są przeciwciała antyhistonowe i stanowią one serologiczny marker klasycznej postaci SLE indukowanego lekami (są dodatnie w 95% przypadków). Natomiast inna grupa leków (np. hydrochlorotiazyd, terbinafina, diltiazem, taksany, gryzeofulwina) może indukować aAb anti-SSA/Ro i zmiany skórne o typie SCLE²⁵; przeciwciała antyhistonowe nie są charakterystyczne dla SCLE indukowanego lekami, należy jednak pamiętać, że mogą one występować także u pacjentów z idiopatyczną postacią SLE.

Indukcja ANA i przeciwciał anti-dsDNA przez inhibitory czynnika martwicy nowotworów

Coraz powszechniej stosowaną opcją terapeutyczną staje się blokowanie czynnika martwicy nowotworów (TNF – *tumor necrosis factor*) rekombinowanymi białkami (zob. rozdz. 128). Ta forma immunomodulacji wiąże się z indukcją aAb, a szczególnie ANA i anti-dsDNA, których znaczenie kliniczne w tych przypadkach pozostaje mniej jasne ze względu na stosunkowo niską częstość występowania klinicznie jawnej choroby autoimmunologicznej.

W badaniu z udziałem grupy 125 pacjentów z łuszczycą leczonych inhibitorem TNF dodatnie wyniki testów ANA pojawiały się po raz pierwszy średnio po 8–20 miesiącach u ~ 20% chorych, którzy otrzymywali etanercept (9/45) lub adalimumab (9/47), w porównaniu z 48% pacjentów, którzy otrzymywali infliksymab (16/33); aAb

anti-dsDNA pojawiły się u 6% chorych z każdej z grup (łącznie 8/125)^{25a}. U żadnego z badanych pacjentów nie zaobserwowano klinicznych objawów LE. Zarówno dla infliksymabu, jak i etanerceptu dominującym izotypem aAb było IgM²⁶.

W grupie 22 pacjentów, u których wystąpił zespół toczniopodobny podczas terapii infliksymabem lub etanerceptem, obserwowano zmiany skórne o typie rumienia w kształcie motyla (ACLE), SCLE i DLE, jak również zapalenia małych naczyń i tocznia odmrozinowego²⁷. Dodatkowymi objawami były zapalenie żył (z przeciwciałami antykardiolipinowymi), leukopenia, trombocytopenia, zapalenie błon surowiczych i objawy ogólne, np. gorączka, utrata masy ciała i astenia. Zapalenie stawów stanowiło częstą manifestację, natomiast rzadko dochodziło do zajęcia nerek²⁸.

Wszystkie inhibitory TNF mają szczególną zdolność do indukowania przeciwciał ANA i anti-dsDNA, jak również skórnych postaci LE, SLE albo zespołu toczniopodobnego. Analiza francuskiej bazy danych Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii pod kątem występowania LE lub zespołów toczniopodobnych indukowanych przez inhibitory TNF wykazała, że szacowane ilorazy szans wynosiły 9–10 dla infliksymabu i adalimumabu oraz 4 dla etanerceptu²⁹. Co ciekawe, u pacjentów chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów i łuszczycę indukcja przeciwciał „toczniopodobnych” wiązała się czasowo zarówno z pojawieniem się przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi (ADA – *anti-drug antibody*) (skutkując obniżeniem jego skuteczności terapeutycznej), jak i wytwarzaniem interferonu typu pierwszego³⁰. Seryjne oznaczenia autoprzeciwciał ANA i anti-dsDNA wykonane u ponad 1000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wykazały, że wyniki badań serologicznych nie pozwalają przewidzieć u tych pacjentów wystąpienia objawów tocznia ani zapalenia naczyń³¹. Jednak, jak wspomniano wcześniej, występowała sugerowana współzależność między serokonwersją a utratą odpowiedzi klinicznej na lek.

Podsumowując, mimo że do wytwarzania autoprzeciwciał dochodzi względnie często, tylko sporadycznie mają one znaczenie kliniczne. Dlatego w przypadku braku objawów przedmiotowych i podmiotowych autorzy tego rozdziału nie zalecają badań przesiewowych w kierunku ANA przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami TNF.

AUTOPRZECIWCIAŁA WYSTĘPUJĄCE W IDIOPATYCZNYCH DERMATOMIOPATIACH ZAPALNYCH

Autoprzeciwciała, które mogą występować u pacjentów chorujących na idiopatyczne dermatomiopatie zapalne [syn. DM / zapalenie wielomięśniowe (PM), idiopatyczne miopatie zapalne; zob. rozdz. 42] przedstawiono w tabeli 40.3. W porównaniu z LE w tej grupie identyfikuje się więcej wysoce swoistych aAb^{32–34}, a miana niektórych z nich mogą się różnić w zależności od nasilenia procesu chorobowego. Termin „idiopatyczne dermatomiopatie zapalne” dla tej grupy schorzeń wprowadzono, aby uwzględnić podtypy DM charakteryzujące się przebiegiem z wyłącznym lub dominującym zajęciem skóry, takie jak DM bez klinicznych cech zajęcia mięśni (CADM – *clinically amyopathic DM*) (tj. amiopatyczna i hipomiopatyczna postać DM)^{35, 36}.

TIF1-γ (p155) i receptor MDA5/CADM-140/ RIG-I-podobny IFIH1

Wydaje się, że u pacjentów z klinicznie amiopatycznym DM o początku w wieku dorosłym częstość występowania ANA jest nieco wyższa (65%) niż w grupie chorych z klasyczną postacią DM i PM, jednak ich swoistość antygenowa została określona dopiero w ostatnim czasie. Obecność aAb skierowanych przeciwko polipeptydowi o masie 155 kDa pierwotnie opisano u 22–30% pacjentów chorujących na klasyczne postaci DM o początku w wieku dorosłym lub młodzieńczym³⁷. Następnie wykazano, że ww. białko o masie 155 kDa jest tożsame z transkrypcyjnym czynnikiem pośredniczącym 1 gamma (TIF1-γ). U pacjentów z klasyczną postacią DM o początku w wieku dorosłym obecność aAb anti-TIF1-γ jest skojarzona ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy narządów wewnętrznych³⁸. U osób, u których występują aAb anti-TIF1-γ, często stwierdza się

AUTOPRZECIWCIAŁA WYSTĘPUJĄCE W IDIOPATYCZNYCH DERMATOMIOPATIACH ZAPALNYCH			
Antygen docelowy	Mediana częstości występowania*	Specyfikacja molekularna	Korelacje kliniczne
Wysoko swoiste dla DM/PM			
p155	80% (postać amiopatyczna); 20–30% (postać klasyczna)	Transkrypcyjny czynnik pośredniczący 1 gamma (TIF1- γ)	Postać DM bez klinicznych cech zajęcia mięśni; w klasycznej postaci DM o początku w wieku dorosłym zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych; rozległe zajęcie skóry; zmiany skórno-słuzówkowe, w tym rumień na podniebieniu („plamy owalne”), wykwity łuszczycopodobne, plamy hipopigmentacyjno-teleangiektatyczne („czerwony na białym” – <i>red on white</i>)
Mi-2	15%	Helikaza jądrowa	Grudki / objaw Gottrona, objaw szala, teleangiektazje wału paznokciowego, przerost/dystrofia obrąbka naskórkowego (nadpaznokciowego) [inaczej przerost oskórka – <i>przyp. red.</i>]
Jo-1	20%	Syntetaza histydylo-tRNA	Zespół antysyntetazowy
PL-7	5%	Syntetaza treonylo-tRNA	Zespół antysyntetazowy
PL-12	3%	Syntetaza alanylo-tRNA	Zespół antysyntetazowy
OJ	Rzadko	Syntetaza izoleucylo-tRNA	Zespół antysyntetazowy
EJ	Rzadko	Syntetaza glicylo-tRNA	Zespół antysyntetazowy, prawdopodobnie częstsze występowanie zmian skórnych
SRP	5%	Cząstka rozpoznająca sygnał (śródcytoplazmatyczna translokacja białka)	Piorunująca postać DM/PM, zajęcie serca
Fer	Rzadko	Czynnik elongacyjny 1- α	–
Mas	Rzadko	Małe RNA (sRNA)	–
MDA5/CADM-140	10–15% rasy kaukaskiej; 10–45% dorosłych Azjatów; 5% (w Wielkiej Brytanii) – 35% (w Japonii) osób małoletnich	Białko 5 związane z różnicowaniem się czerniaka (MDA5) / domena 1 helikazy indukującej interferon (IFIH1)	Postać DM bez klinicznych cech zajęcia mięśni, szybko postępująca śródmiąższowa choroba płuc, owrzodzenia skóry z towarzyszącą waskulopatią, tkliwe grudki powierzchni dłoniowych rąk, bolesność i owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej
NXP-2	1–15% osób dorosłych; 20–25% osób małoletnich	Białko macierzy jądrowej [domena typu palec cynkowy 3 typ-CW rodziny MORC (MORC3)]	U dorosłych związek z nowotworami złośliwymi, obrzękami tkanki podskórnej i wapnicą; w postaci młodzieńczej DM ma związek z ciężkim zajęciem mięśni i wapnicą
O niskiej swoistości dla DM/PM			
ANA (najczęstsze typy świecenia w IF: plamisty, jądrowy)	40%		Postać DM bez klinicznych cech zajęcia mięśni (65%)
ssDNA	40%	Jednoniciowy DNA	SLE, SSc, twardzina ograniczona
PM-Scl (PM-1)	10%	Enzym przetwarzający rybosomalny RNA	Zespół nakładania z SSc
SSA/Ro (zwłaszcza Ro 52 kDa)	15%	hYRNP	Zespoły nakładania z SjS, SCLE, noworodkowy LE/CHB, SLE
U1RNP	10%	RNP spliceosomu	Zespoły nakładania z innymi AI-CTD
Ku	3%	Naprawczy kompleks białkowy łączący końce DNA	Zespół nakładania z SSc
U2RNP	1%	RNP spliceosomu	Zespół nakładania z SSc
* Przy użyciu współczesnych metod diagnostycznych.			

Tabela 40.3 Autoprzeciwciała występujące w idiopatycznych dermatomiopatiach zapalnych (DM/PM). ANA, przeciwciała przeciwjądrowe; CADM, zapalenie skórno-mięśniowe bez klinicznych cech zajęcia mięśni; CHB, wrodzony blok serca; DM/PM, zapalenie skórno-mięśniowe / zapalenie wielomięśniowe; IF, immunofluorescencja; INF, interferon, LE, toczeń rumieniowaty; RNP, rybonukleoproteina; SCLE, podostra skórna postać LE; SjS, zespół Sjögrena; SLE, toczeń rumieniowaty układowy; SSc, twardzina układowa. Na podstawie poz. 2 Piśmiennictwa.

rozległe zmiany zapalne skóry z obecnością zlewnych wykwitów rumieniowych w okolicach ekspozowanych na światło słoneczne i stosunkowo łagodne objawy ze strony mięśni³⁴; wapnica występuje rzadko. U tych chorych częstym objawem jest również rumień na podniebieniu, zwany „plamą owalną” (*ovoid patch*)⁴⁰, hiperkeratotyczne grudki na powierzchniach dłoniowych rąk, wykwity łuszczycopodobne oraz plamiste zmiany hipopigmentacyjno-teleangiektatyczne („czerwony na białym” – *red on white*)⁴¹.

U dorosłych Japończyków chorujących na klinicznie amiopatyczną postać DM (CADM) oraz śródmiąższową chorobę płuc, często o ciężkim przebiegu, przy użyciu metody immunoprecypitacji/immunoblotu zidentyfikowano aAb rozpoznające cząsteczkę o masie

140 kDa⁴². Następnie wykazano, że autoantygen CADM-140 jest tożsamy z dwoma wcześniej zidentyfikowanymi produktami genu – domeną 1 helikazy C indukującą interferon (IFIH1 – *interferon-induced with helicase C domain 1*) i białkiem 5 związanym z różnicowaniem się czerniaka (MDA5 – *melanoma differentiation-associated gene 5*)^{43,44}. Pełni on funkcję receptora wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, który po związaniu z kwasami nukleinowymi pochodzenia wirusowego aktywuje kaskadę odpowiedzi przeciwwirusowej, w tym szlak sygnałowy interferonów typu I. W badaniu retrospektywnym analizującym obecność aAb anty-MDA5 w grupie 77 pacjentów z rozpoznaniem DM⁴⁵ u 10 chorych (13%), u których stwierdzono obecność tych aAb, występował odmienny fenotyp

kliniczny obejmujący owrzodzenia skóry i/lub bolesne grudki na powierzchniach dłoniowych rąk, bolesne owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, obrzęk dłoni, zapalenie/ból stawów i rozlane wypadanie włosów. Wyodrębnienie tej grupy pacjentów jest ważne z klinicznego punktu widzenia ze względu na związek aAb anty-MDA5 z szybko postępującą śródmiąższową chorobą płuc, która częściej dotyczy Azjatów³⁴. Analiza seryjnych oznaczeń mian aAb anty-MDA5 wykazała przydatność oceny poziomu tego aAb do monitorowania przebiegu towarzyszącej DM śródmiąższowej choroby płuc, jak również do oceny ryzyka nawrotu po zakończonym leczeniu⁴⁶. Ze względu na konieczność stosowania metody immunoprecypitacji do detekcji zarówno aAb anty-TIF1-γ, jak i aAb anty-MDA5, testy nie były do tej pory komercyjnie dostępne. Łatwiejsze do wykonania w komercyjnych laboratoriach będą opracowane w ostatnim czasie do detekcji aAb anty-MDA5 immunotesty fazy stałej [immunoblot/western blot – *przyp. red.*]⁴⁸. Od niedawna dostępne są również immunotesty fazy stałej dla przeciwciał anty-TIF1-γ i anty-Mi-2 (zob. niżej)⁴⁹.

Jo-1 oraz Mi-2

Dokładniej opisanymi, swoistymi dla miopatii zapalnych autoprzeciwciałami są anty-Jo-1 i anti-Mi-2. Jednak ich relatywnie niska częstość występowania ogranicza przydatność kliniczną. Anty-Jo-1 jest jednym z kilku aAb swoistych dla miopatii zapalnych skierowanych przeciwko różnym pojedynczym syntetazom aminoacylo-tRNA, które dostarczają aminokwasy do rybosomu podczas translacji białek (tab. 40.3). Obecność jednego albo większej liczby tych „antysyntetazowych” aAb koreluje dodatnio z występowaniem podtypu choroby (najczęściej ze spektrum PM, niekiedy DM) związanego ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zapalenia stawów, objawu Raynauda i choroby śródmiąższowej płuc; takiej konstelacji cech kliniczno-serologicznych nadano miano „zespołu antysyntetazowego”⁵⁰. Określenie „ręce mechanika” po raz pierwszy zostało użyte przy opisie ww. zespołu. Jednak objaw ten był później opisywany w innych podtypach DM, również w klinicznie amiotatycznej postaci DM⁵¹.

AUTOPRZECIWCIAŁA WYSTĘPUJĄCE W TWARDZINIE UKŁADOWEJ (SSc) ORAZ TWARDZINIE OGRANICZONEJ (MORPHEA)				
Antygen docelowy	SSc, wszystkie podtypy	SSc z uogólnionymi stwardnieniami skóry (dcSSc)	SSc z ograniczonymi stwardnieniami skóry (lcSSc) (nazywana również zespołem CREST)	Twardzina ograniczona
ANA (najczęstsze typy świecenia w IF: plamisty, jądrowy, centromerowy)	95%*			40%
Centromer (CENP-B)		30%	80% (związek z nadciśnieniem płucnym)	
Topoizomeraza I DNA (dawniej Scl-70; rozwija DNA)		60% (włóknienie płuc, gorsze rokowanie)	15%	
Fibrylina-1 (główna składowa mikrofibrili macierzy pozakomórkowej)		5%	10%	30%
Histony	40%			35%†
Czynnik reumatoidalny	25%			25%
ssDNA	10–30%			50% (może korelować z ciężkością przebiegu albo aktywnością choroby; najczęstsze w postaci liniowej twardziny ograniczonej)
Fibrylaryna (U3RNP)	5%	Zajęcie narządów wewnętrznych		
PM-Scl	5%	Zespół nakładania SSc / zapalenie wielomięśniowe		
Polimerazy RNA, zwłaszcza polimeraza RNA III	5–20%	45% (poziomy aAb dodatnio korelują z rozległością zmian skórnych i zajęciem nerek; związek z nowotworami złośliwymi, szczególnie z rakiem piersi)	6%	
Th/To RNP (enzym mitochondrialny) (związek z ograniczonym włóknieniem płuc)		10%	20%	5%
Kalpastatyna†		25%		
HMG (niehistonowe białko jądrowe)		30%	40%	
MMP 1 i 3 (degradują białka macierzy pozakomórkowej; aAb przeciwdziałają degradacji)	50%	70%		33%
PDGFR (obecny na powierzchni fibroblastów)§	15–100% §			

* Średnia częstość występowania na podstawie stosowanych obecnie technik laboratoryjnych.
† Wyższy odsetek u pacjentów z postacią liniową i postacią uogólnioną twardziny ograniczonej.
‡ Endogenny inhibitor zależnej od wapnia proteazy — kalpainy.
§ Wyniki różnicowane w zależności od badania; istnieją dowody na to, że aAb nie aktywuje receptora; mogą być obecne nawet u 18% grupy kontrolnej.

Tabela 40.4 Przeciwciała występujące w twardzinie układowej (SSc) oraz twardzinie ograniczonej (morphea). Najbardziej charakterystyczne dla SSc aAb zaznaczono na pomarańczowo. U pacjentów z SSc mogą pojawić się dodatkowe aAb, takie jak: przeciwciała przeciwko komórkom endotelialnym, mogące indukować apoptozę komórek śródbłonna, ale które są nieswoiste; aAb anty-NAG-2, które występują na komórkach śródbłonna naczyń i fibroblastach i również mogą wywoływać apoptozę komórek endotelialnych; aAb anty-U11/U12 RNP (u ≤ 3% pacjentów z SSc), które wykazują związek z włóknieniem płuc; oraz aAb przeciwko topoizomerazie IIa, które częściej obserwuje się u pacjentów z twardziną ograniczoną (~ 75% pacjentów z twardziną ograniczoną w jednej serii pacjentów). ANA, przeciwciała przeciwjądrowe; ECM, macierz pozakomórkowa; HMG, białka grupy wysokiej mobilności [elektroforetycznej – *przyp. red.*] (*high mobility group*); IF, immunofluorescencja; NAG-2, nowy antygen tetraspanowy; PDGFR, receptor dla płytkopochodnego czynnika wzrostu; RNP, rybonukleoproteina; MMP, metaloproteazy macierzy. Na podstawie poz. 2 Piśmiennictwa.

Przeciwciała anti-Mi-2 najczęściej identyfikuje się u pacjentów z typowymi dla DM zmianami skórnymi (grudki Gottrona, objaw Gottrona, objaw szala). Autoprzeciwciała skierowane przeciwko cząstce rozpoznającej sygnał (SRP – *signal recognition particle*) występują jeszcze rzadziej niż aAb anti-Jo-1 i anti-Mi-2. Jednak ich obecność jest wskaźnikiem DM/PM o piorunującym przebiegu z zajęciem serca i wysokim wskaźnikiem śmiertelności. Autoprzeciwciała skierowane przeciwko białku macierzy jądrowej 2 (NXP-2) są związane z większym nasileniem zmian mięśniowych [często z okaleczającymi przykurczami mięśni – *przyp. red.*] i występowaniem wapnicy u dzieci [w młodzieńczej postaci DM (JDM – *juvenile dermatomyositis*) – *przyp. red.*]^{34, 39}; z kolei u pacjentów dorosłych wykazano związek tych aAb z obrzękami tkanki podskórnej, zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby nowotworowej oraz wapnicą^{51a, 51b}. W tabeli 40.3 uwzględniono również szereg innych aAb, które mogą występować w przebiegu DM/PM, ale nie wszystkie spośród nich są swoiste dla tej grupy chorób, w związku z czym zostały wymienione również w tabelach 40.2 i 40.4.

AUTOPRZECIWCIAŁA WYSTĘPUJĄCE W TWARDZINIE UKŁADOWEJ I MÖRPEHA (TWARDZINIE OGRANICZONEJ)

Autoprzeciwciała związane z twardziną układową (SSc) i twardziną ograniczoną (zob. rozdz. 43 i 44) wymieniono w tabeli 40.4^{1, 52, 53}. W SSc występują głównie aAb reagujące z: (1) białkiem centromerowym B (CENP-B), (2) enzymem rozwijającym DNA topoizomerazę I (pierwotnie nazwaną Scl-70) oraz (3) polimerazami RNA (RNAP). Występowanie aAb antycentromerowych najsilniej koreluje z podtypem SSc z ograniczonymi stwardnieniami skóry (lcSSc – *limited cutaneous SSc*) (zespół CREST), natomiast aAb skierowane przeciwko

topoizomerazie I DNA i aAb anti-RNAP są częściej obserwowane w postaci SSc z uogólnionymi stwardnieniami skóry (dcSSc – *diffuse cutaneous SSc*); aAb anti-RNAP związane są również ze zwiększonym ryzykiem rozwoju przełomu nerkowego w przebiegu SSc⁵⁴. Niemniej jednak, jak wskazują dane w tabeli, cechy kliniczne i immunologiczne mogą się wzajemnie nakładać, np. ~ 30% pacjentów z podtypem SSc z uogólnionymi stwardnieniami skóry ma aAb anti-CENP-B. Mogą one występować również w przebiegu innych chorób takich jak pierwotna marskość żółciowa. Warto zauważyć, że obecność aAb skierowanych przeciwko centromerom, topoizomerazie I albo RNA polimerazie III uwzględniono w aktualnych kryteriach klasyfikacyjnych SSc^{55, 56}. Autoprzeciwciała skierowane przeciwko RNA polimerazie III związane są ze zwiększonym ryzykiem nowotworów narządów wewnętrznych i mogą być wskaźnikiem SSc jako zespołu paraneoplastycznego^{57–59}, w którym proces nowotworowy prowadzi do indukcji odpowiedzi komórkowej i patologicznego włóknienia⁵⁸. Ponadto, podobnie jak w przypadku innych AI-CTD, niektóre aAbs występujące u pacjentów z SSc są mało swoiste dla tej jednostki chorobowej (np. antyhistonowe, anti-ssDNA, anti-PM/Scl). Mimo niewielu cech wspólnych w obrazie klinicznym SSc i twardziny ograniczonej, opisano pewne powiązania serologiczne między tymi jednostkami (np. aAb przeciwko fibrylinie-1). Autoprzeciwciała skierowane przeciwko fibrylinie-1 [w odróżnieniu od skierowanych przeciwko fibrylarynie (U3RNP)], histonom i ssDNA występują u 32–50% pacjentów z twardziną ograniczoną. Podobnie jak w przypadku klasycznych ANA, przeciwciała te obserwuje się częściej u pacjentów z bardziej rozległymi postaciami choroby, takimi jak twardzina linijna i postać uogólniona (*generalized morphea*).

Do tej pory nie zidentyfikowano aAb swoistego dla twardziny ograniczonej ani aAb, które wyraźnie odzwierciedlałyby aktywność procesu chorobowego i rokowanie.

AUTOPRZECIWCIAŁA WYSTĘPUJĄCE W INNYCH CHOROBAH REUMATYCZNYCH PRZEBIEGAJĄCYCH Z MANIFESTACJAMI SKÓRNYMI			
Autoprzeciwciało	Mediana częstości występowania *	Specyfikacja molekularna	Korelacje kliniczne
Reumatoidalne zapalenie stawów			
Czynnik reumatoidalny (RF)	80%	Fragment Fc IgG	Niskie poziomy: wysoce nieswoiste (zdrowe osoby starsze, SLE, SSc, MCTD, nowotwory, przewlekłe infekcje, przewlekłe choroby zapalne płuc, przewlekłe choroby wątroby, sarkoidoza, układowe zapalenia naczyń) Wysokie poziomy: związane z nadżerkową, okaleczającą postacią RZS (25–90%) i pozastawowymi manifestacjami RZS, np. układowe zapalenia naczyń (takie jak neuropatia obwodowa, zapalenie naczyń skóry); krioglobulinemia mieszana wtórna do WZW C (typy II, III; 40–100%); SjS
Przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (CCP)	70%	Cytrulinowane białka występujące w skórze (np. filagryna) i stawach	Cieższy przebieg RZS, w tym progresja zmian nadżerkowych w badaniach radiologicznych; czynnik prognostyczny wystąpienia RZS
Zespół Sjögrena			
Alfa-fodryna	70%	Białko wiążące aktyne znajdujące się w obwodowych częściach komórek chromocłonnych, które mogą brać udział w wydzielaniu	Bardziej swoiste dla SjS niż aAb anti-SSA/Ro; może występować również w SLE
SSA/Ro	60%	hYRNP	SLE, SCLE, LE noworodkowy / wrodzony blok serca (CHB)
SSB/La	20%	hYRNP	SLE, SCLE, LE noworodkowy / wrodzony blok serca (CHB)
Mieszana choroba tkanki łącznej (zespół Sharpa)			
U1RNP†	100%‡	RNP spliceosomu	Objaw Raynauda, obrzęk dłoni i palców — palce kielbaskowate, zapalenie wielostawowe, zapalenie mięśni, odwrotna korelacja z zapaleniem nerek
* Na podstawie stosowanych obecnie technik laboratoryjnych. † W MCTD, związek z wysokimi mianami ANA i brakiem innych aAb. ‡ Z definicji obecne w momencie rozpoznania.			

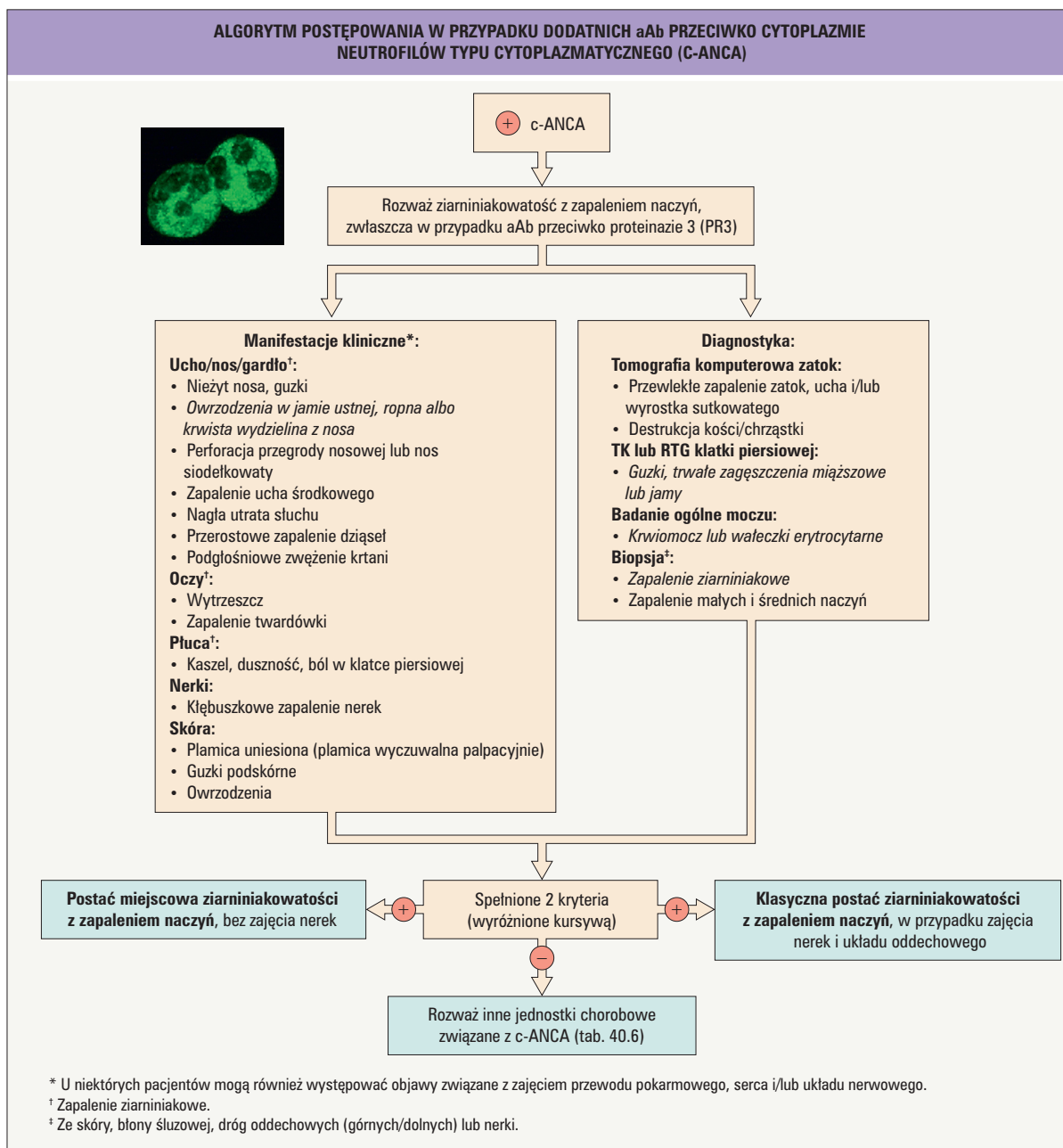
Tabela 40.5 Autoprzeciwciała występujące w innych chorobach reumatycznych przebiegających z manifestacjami skórnymi. Bardziej szczegółowe omówienie korelacji kliniczno-serologicznych można znaleźć w poz. 6, 11, 13, 60 Piśmiennictwa. aAb, autoprzeciwciała; CHB, wrodzony blok serca; LE, toczeń rumieniowaty; MCTD, mieszana choroba tkanki łącznej; RZS, reumatoidalne zapalenie stawów; RNP, rybonukleoproteina; SCLE, podostra skórna postać tocznia rumieniowatego; SjS, zespół Sjögrena; SLE, toczeń rumieniowaty układowy; SSc, twardzina układowa.

AUTOPRZECIWCIAŁA WYSTĘPUJĄCE W INNYCH CHOROBAH REUMATYCZNYCH PRZEBIEGAJĄCYCH Z ZAJĘCIEM SKÓRY

Autoprzeciwciała występujące u pacjentów z innymi chorobami reumatycznymi, w przebiegu których obserwuje się manifestacje skórne, zostały przedstawione w tabeli 40.5 (zob. rozdz. 45)¹.

Przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA) są podgrupą swoistych aAb przeciwgranulocytarnych. Postępowanie w przypadku pacjenta, u którego stwierdzono obecność ANCA typu cytoplazmatycznego (c-ANCA) albo typu okołojądrowego (p-ANCA) charakterystycznych dla układowych zapaleń naczyń, zostało przedstawione na rycinach 40.5 i 40.6. Inne choroby związane z ANCA podsumowano w tabeli 40.6. Aspekty kliniczne omówiono bardziej szczegółowo w rozdziale 24.

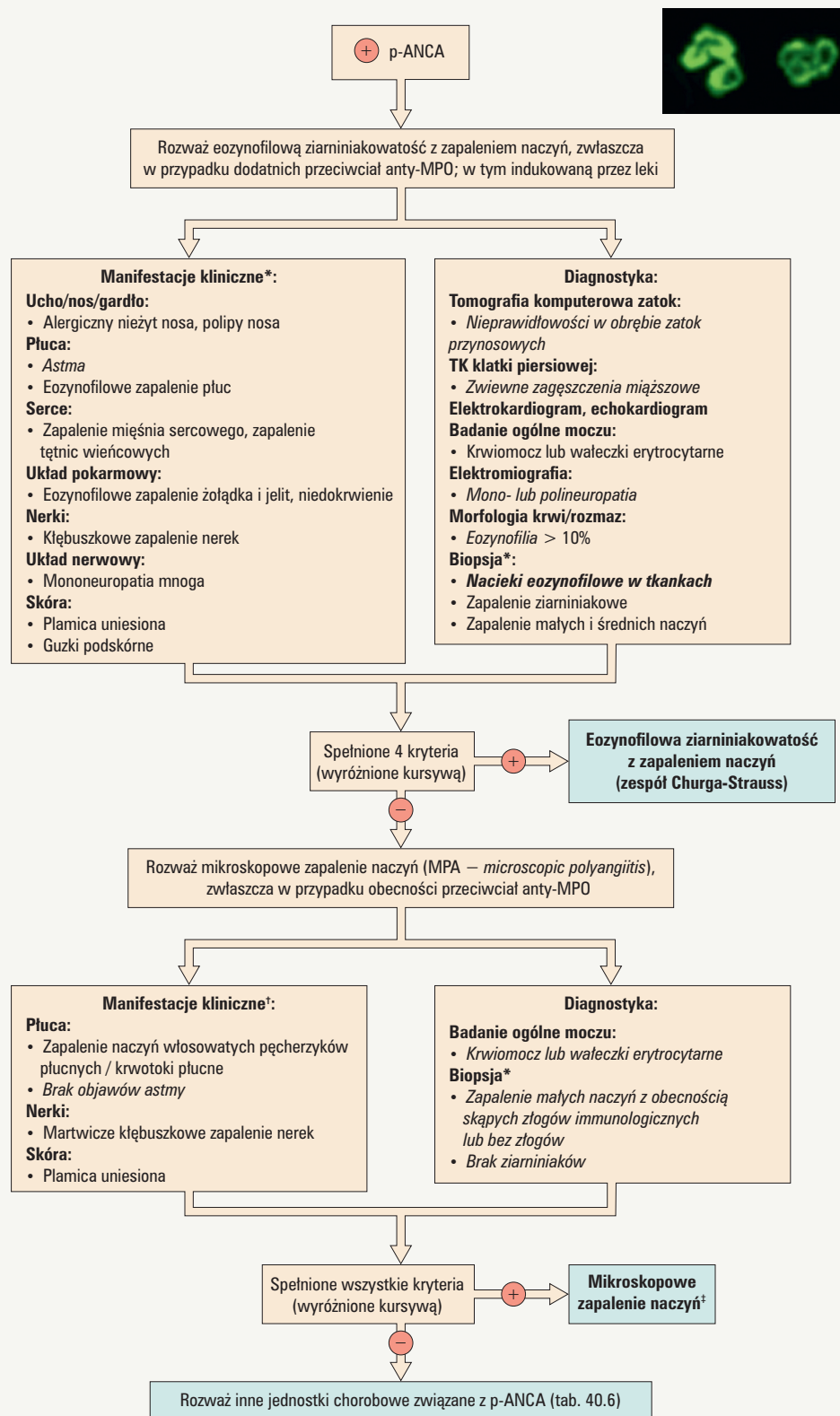
Dodatkowe ryciny dostępne są online na stronie www.meditaka.pl.



Ryc. 40.5 Algorytm postępowania w przypadku dodatnich aAb przeciwko cytoplazmie neutrofilów typu cytoplazmatycznego (c-ANCA). Za zgodą Julie V. Schaffer, MD. Mikrofotografia pochodzi z Wiik A.S., Fritzler M.J. Laboratory tests in rheumatic disorders.

[W:] Hochberg M.C., Silman A.J., Smolen J.S., et al. (eds). Rheumatology, 4th edn. London: Mosby Elsevier; 2008.

ALGORYTM POSTĘPOWANIA W PRZYPADKU DODATNIH aAb PRZECIWKO CYTOPLAZMIE NEUTROFIŁÓW TYPU OKOŁOJĄDROWEGO (p-ANCA)



* Ze skóry, z dróg oddechowych (górnych i dolnych), nerki lub nerwu.

[†] U niektórych pacjentów mogą również występować objawy związane z zajęciem ucha/nosa/gardła (ENT – *ear/nose/throat*), przewodu pokarmowego i/lub układu nerwowego.

[‡] W przypadkach choroby ograniczonej do nerek, określana jest również jako pierwotne nieme immunologicznie (*pauci-immune*) kłębuszkowe rozplamowe zapalenie nerek z tworzeniem półksiężyców [tzw. podtyp III kłębuszkowego rozplamowego zewnątrzwołniczkowego zapalenia nerek (z półksiężycami) charakteryzujący się brakiem świecenia immunoglobulin / składowych dopełniacza lub świecenie to jest bardzo słabe – *przyp. red.*].

Ryc. 40.6 Algorytm postępowania w przypadku dodatnich aAb przeciwko cytoplazmie neutrofilów typu okołojądrowego (p-ANCA). Leki antyleukotrikowe mogą być związane (zob. rozdz. 130) z rozwojem objawów eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA – *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*; zespół Churga–Strauss); przedmiotem dyskusji pozostaje, czy leki te mogą prowokować ujawnienie wcześniej nierozpoznanego EGPA.

Mikrofotografia pochodzi z: Wiik A.S., Fritzler M.J. *Laboratory tests in rheumatic disorders*. [W]: Hochberg M.C., Silman A.J., Smolen J.S., et al. (eds). *Rheumatology*, 4th edn. London: Mosby Elsevier; 2008.

INNE CHOROBY ZWIĄZANE Z PRZECIWCIAŁAMI PRZECIWKO CYTOPLAZMIE NEUTROFILÓW (ANCA)			
	Typ ANCA*	Główne antygeny [†]	Diagnostyka
Nieswoiste zapalenia jelit			
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (52–70%) > choroba Crohna (22–40%)	P > C	Katalaza, BPI, α-enolaza, LF, CG, HMG1/2 > MPO, PR3	Kolonoskopia
Autoimmunologiczne choroby wątroby			
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (typ 1; 80%), pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (70%) > pierwotna marskość żółciowa (30%)	P > C	Aktyna, HMG1/2	Próby wątrobowe, ANA; Ab przeciwko mięśniom gładkim (ASMA – anti-smooth muscle antibodies); Ab przeciwmitochondrialne
Autoimmunologiczne choroby tkanki łącznej			
Toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, twardzina układowa (20–30%) > zespół Sjögrena, zapalenie skórno-mięśniowe, reaktywne zapalenie stawów, nawracające zapalenie chrząstek, zespół antyfosfolipidowy	P > C	MPO, PR3, BPI, CG, LF, lizozym, HMG1/2	Panel ANA; RF; Ab antykardiolipinowe
Indukowane lekami zapalenie naczyń/toczeń/zapalenie wątroby			
Propylotiouracyl (20%), minocyklina > lewamizol, sulfasalazyna	P > C	MPO > PR3, elastaza	Biopsja skóry; panel ANA; próby wątrobowe; odstawienie leku
Hydralazyna, penicylamina > allopurinol [‡]	P	MPO, elastaza	
Inhibitory TNF	P, C	MPO, PR3	
Wysokie dawki dożylnych immunoglobulin	C	–	
Inne skórne i/lub układowe postacie zapalenia naczyń [§]			
Krioglobulinemia mieszana, choroba Behçeta, paraneoplastyczne	P > C	Zmienne	Biopsja skóry; krioglobuliny; badania w kierunku WZW B i C; wykluczenie nowotworu złośliwego
Plamica Henocha-Schönleina, choroba Buergera	P	Zmienne	
Inne kłębuszkowe zapalenia nerek			
Związane z Ab przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych anti-GBM (30%) > związane z kompleksami immunologicznymi (15%) > popaciorkowcowe	P	MPO	Badanie ogólne moczu; BUN/kreatynina; ASO; biopsja nerki
Infekcje			
Infekcje dróg oddechowych (bakteryjne/gruźlicze/grzybicze), zapalenie jelit, zapalenie przyzębia, HIV, parwowirus B19, malaria, trąd	P, C	MPO, inne	Posiewy; badania serologiczne; badanie echokardiograficzne
Onchocerkzoza (ślepotą rzeczną)	P	Defensyna	
Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C)	P, C	CG, BPI, MPO	Badania serologiczne
Podostre bakteryjne zapalenie wsierdza, chromomykoza, inwazyjna amebiaza	C	RP3	
Mukowiscydoza (80%)	C > P	BPI	Test potowy
Hipergammaglobulinemia	P, C	–	Elektroforeza białek surowicy krwi
* C-ANCA często są atypowe; co więcej, metody immunofluorescencyjne używane w niektórych laboratoriach mogą nie odróżnić atypowego C-ANCA od atypowego ANCA.			
† P-ANCA często wykazują swoistość wobec antygenów innych niż MPO (mieloperoksydaza), np. laktoferryna (LF), elastaza, kathepsyna G (CG) lizozym, białko bakteriobójcze/ zwiększające przepuszczalność błony bakterii gram-ujemnych (BPI), białka niehistonowe, chromosomalne białka grupy wysokiej mobilności elektroforetycznej (HMG1/2), α-enolaza, katalaza, aktyna, defensyna; atypowe C-ANCA wykazują swoistość wobec innych antygenów niż proteinaza 3, np. BPI, lizozym lub wobec wielu różnym antygenom.			
‡ Inne leki powiązane z P-ANCA, na podstawie pojedynczych opisów przypadków: cymetydyna, cefotaksym, fenytoina, izotretynoina, kłozapina i tiorydazyna.			
§ Mimo związku przede wszystkim z C-ANCA, u 5–50% pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń stwierdza się dodatnie P-ANCA; podobnie, mimo związku przede wszystkim z P-ANCA, u 5–30% pacjentów z eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i ~ 25–30% z mikroskopowym zapaleniem naczyń występują przeciwciała C-ANCA; ANCA obserwowano również w przebiegu leukocyto-klastycznego zapalenia naczyń skóry o nieznanej etiologii i niesklasyfikowanych zapaleniach naczyń.			

Tabela 40.6 Inne choroby związane z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA). Ab, przeciwciała; ANA, przeciwciała przeciwjądrowe; ASO, antystreptolizyna O; BPI, białko bakteriobójcze / zwiększające przepuszczalność błony bakterii gram-ujemnych; BUN, azot mocznika we krwi; C, typ cytoplazmatyczny [C-ANCA lub C-ANCA (atypowe)]; CG, kathepsyna G; GBM, błona podstawna kłębuszków nerkowych; HMG1/2- niehistonowe, chromosomalne białka grupy wysokiej mobilności elektroforetycznej; LF, laktoferryna; MPO, mieloperoksydaza; P, typ okołojądrowy (P-ANCA); RF, czynnik reumatoidalny.

PIŚMIENNICTWO

1. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet* 2013;382:797–808.
2. Sontheimer RD, McCauliffe DP, Zappi E, Targoff I. Antinuclear antibodies: clinical correlations and biologic significance. *Adv Dermatol* 1992;7:3–52, discussion 53.
3. Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements; the tart cell and the L.E. cell. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1948;23:25–8.
4. Fritzler MJ, Chan EK. Dr Eng M. Tan: a tribute to an enduring legacy in autoimmunity. *Lupus* 2017;26: 208–17.
5. Phan TG, Ng WW, Bird D, et al. High-quality, cost-effective strategy for detection of autoantibodies to extractable nuclear antigens. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:471–4.
6. Griesmacher A, Peichl P. Autoantibodies associated with rheumatic diseases. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:189–208.
7. Nossent H, Rekvig OP. Antinuclear antibody screening in this new millennium: farewell to the microscope? *Scand J Rheumatol* 2001;30:123–6, discussion 127–8.
8. American College of Rheumatology. Position Statement: methodology for testing of antinuclear antibodies, Available from: <http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Methodology of Testing Antinuclear Antibodies Position Statement.pdf>; 2009.
9. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, et al. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:71–81.
10. Meroni PL, Bizzaro N, Cavazzana I, et al. Automated tests of ANA immunofluorescence as throughput autoantibody detection technology: strengths and limitations. *BMC Med* 2014;12:38.
11. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997;40:1601–11.
12. Slater CA, Davis RB, Shmerling RH. Antinuclear antibody testing. A study of clinical utility. *Arch Intern Med* 1996;156:1421–5.
13. Donald F, Ward MM. Evaluative laboratory testing practices of United States rheumatologists. *Arthritis Rheum* 1998;41:725–9.
14. Shiel WC Jr, Jason M. The diagnostic associations of patients with antinuclear antibodies referred to a community rheumatologist. *J Rheumatol* 1989;16:782–5.
15. Sontheimer RD. Greenwald's law of lupus: the Sontheimer amendment. *J Rheumatol* 1993;20:1258–9.
16. Black AA, McCauliffe DP, Sontheimer RD. Prevalence of acne rosacea in a rheumatic skin disease subspecialty clinic. *Lupus* 1992;1:229–37.
17. Honarmand AR, Balighi K, Lajevardi V, et al. Effect of narrow-band ultraviolet B phototherapy on production of antinuclear antibodies. *J Dermatol* 2012;39:733–4.
18. Yaniv G, Twig G, Shor DB, et al. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmun Rev* 2015;14:75–9.
19. Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol* 2000;53:424–32.
20. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677–86.
21. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014;73:17–23.
22. Pisetsky DS. Anti-DNA antibodies—quintessential biomarkers of SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:102–10.
23. Lee LA, Roberts CM, Frank MB, et al. The autoantibody response to Ro/SSA in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1994;130:1262–8.
24. Rubin R. Drug-induced lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 870–900.
25. Laurinaviciene R, Sandholdt LH, Bygum A. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus: 88 new cases. *Eur J Dermatol* 2017;27:28–33.
- 25a. Bardazzi F, Odorici G, Virdi A, et al. Autoantibodies in psoriatic patients treated with anti-TNF- α therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12:401–6.
26. De Rycke L, Baeten D, Kruijthof E, et al. Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-double-stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: biologic and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2192–201.
27. De Bandt M, Sibilia J, Le Loet X, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R545–51.
28. Wetter DA, Davis MD. Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor alpha therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2009;84:979–84.
29. Moulis G, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Is the risk of tumour necrosis factor inhibitor-induced lupus or lupus-like syndrome the same with monoclonal antibodies and soluble receptor? A case/non-case study in a nationwide pharmacovigilance database. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1864–71.
30. Ishikawa Y, Fujii T, Ishikawa SK, et al. Immunogenicity and lupus-like autoantibody production can be linked to each other along with type I interferon production in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective study of a single center cohort. *PLoS ONE* 2016;11:e0162896.
31. Takase K, Horton SC, Ganesha A, et al. 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;73:1695–9.
32. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch Dermatol* 2011;147:391–8.
33. Pinal-Fernandez I, Casciola-Rosen LA, Christopher-Stine L, et al. The prevalence of individual histopathologic features varies according to autoantibody status in muscle biopsies from patients with dermatomyositis. *J Rheumatol* 2015;42:1448–54.
34. Fujimoto M, Watanabe R, Ishitsuka Y, Okiyama N. Recent advances in dermatomyositis-specific autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:636–44.
35. Euwer RL, Sontheimer RD. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis). Presentation of six new cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:959–66.
36. Sontheimer RD. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? *J Am Acad Dermatol* 2002;46:626–36.
37. Targoff IN, Mamurova G, Trieu EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3682–9.
38. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:25–8.
39. Valenzuela A, Chung L, Casciola-Rosen L, Fiorentino D. Identification of clinical features and autoantibodies associated with calcinosis in dermatomyositis. *JAMA Dermatol* 2014;150:724–9.
40. Bernet LL, Lewis MA, Rieger KE, et al. Ovoid palatal patch in dermatomyositis: a novel finding associated with anti-TIF1gamma (p155) antibodies. *JAMA Dermatol* 2016;152:1049–51.
41. Fiorentino DF, Kuo K, Chung L, et al. Distinctive cutaneous and systemic features associated with antitranscriptional intermediary factor-1gamma antibodies in adults with dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:449–55.
42. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1571–6.
43. Sato S, Hoshino K, Satoh T, et al. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009;60:2193–200.
44. Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:433–40.
45. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, et al. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:25–34.
46. Matsushita T, Mizumaki K, Kano M, et al. Anti-MDA5 antibody level is a novel tool for monitoring disease activity in rapidly progressive interstitial lung disease with dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2017;176:395–402.
47. Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, et al. Anti-MDA5 and anti-TIF1-gamma antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1726–33.
48. Sato S, Murakami A, Kuwajima A, et al. Clinical utility of an enzyme-linked immunosorbent assay for detecting anti-melanoma differentiation-associated gene 5 autoantibodies. *PLoS ONE* 2016;11:e0154285.
49. Fujimoto M, Murakami A, Kurei S, et al. Enzyme-linked immunosorbent assays for detection of anti-transcriptional intermediary factor-1 gamma and anti-Mi-2 autoantibodies in dermatomyositis. *J Dermatol Sci* 2016;84:272–81.
50. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, et al. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine* 2003;70:161–8.
51. Ang CC, Anyanwu CO, Robinson E, et al. Clinical signs associated with an increased risk of interstitial lung disease: a retrospective study of 101 patients with dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2017;176:231–3.
- 51a. Albayda J, Pinal-Fernandez I, Huang W, et al. Dermatomyositis patients with anti-nuclear matrix protein-2 autoantibodies have more edema, more severe muscle disease, and increased malignancy risk. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; doi: 10.1002/acr.23188.
- 51b. Rogers A, Chung L, Li S, et al. The cutaneous and systemic findings associated with nuclear matrix protein-2 antibodies in adult dermatomyositis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; doi: 10.1002/acr.23210.
52. Maddison PJ. Autoantibodies and clinical subsets: relevance to scleroderma. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112:684–6.
53. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009;360:1989–2003.
54. Nihtyanova SI, Parker JC, Black CM, et al. A longitudinal study of anti-RNA polymerase III antibody levels in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1218–21.
55. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737–47.
56. Pope JE, Johnson SR. New classification criteria for systemic sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:383–98.
57. Shah AA, Rosen A, Hummers L, et al. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum* 2010;62:2787–95.
58. Joseph CG, Darrah E, Shah AA, et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science* 2014;343:152–7.
59. Shah AA, Casciola-Rosen L. Cancer and scleroderma: a paraneoplastic disease with implications for malignancy screening. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:563–70.
60. Ward MM. Laboratory testing for systemic rheumatic diseases. *Postgrad Med* 1998;103: 93–100.

Toczeń rumieniowaty

41

Lela A. Lee i Victoria P. Werth

Synonimy/postacie: ■ toczeń rumieniowaty krążkowy: podtyp przewlekłej skórnej postaci tocznia rumieniowatego ■ toczeń podskórny (głęboki): odmiana toczniowego zapalenia tkanki podskórnej (*lupus panniculitis*) ■ toczeń rumieniowaty obrzękowy: *lupus tumidus*

Najważniejsze informacje

- Istnieje kilka odmian tocznia skórniego, które zostały wyodrębnione między innymi ze względu na lokalizację i głębokość nacieku zapalnego.
- Ostra skórna postać tocznia zajmuje przede wszystkim naskórek oraz górne warstwy skóry właściwej i zazwyczaj towarzyszy aktywnej chorobie układowej.
- Podostra skórna postać tocznia zajmuje przede wszystkim naskórek oraz górne warstwy skóry właściwej, u większości pacjentów w przebiegu choroby występuje wybitna nadwrażliwość na światło słoneczne i przeciwciała anti-SS-A/Ro; u większości chorych nie dochodzi do klinicznie istotnych zmian układowych (tj. ze strony układu moczowego, ośrodkowego układu nerwowego lub krążeniowo-oddechowego).
- Toczeń krążkowy zajmuje naskórek, górne i dolne warstwy skóry właściwej oraz przydatki skóry, zmiany mogą ustępować z pozostawieniem blizny; u większości chorych nie występuje klinicznie istotna choroba układowa.
- Toczeń rumieniowaty obrzękowy zajmuje skórę właściwą, ale nie stwierdza się wyraźnych zmian w obrębie naskórka, a zmiany nie bliznowacieją.
- Toczeń głęboki przebiega z zajęciem tkanki podskórnej i może pozostawiać szpecące, zagłębione blizny w następstwie zaniku tkanki tłuszczowej.

WPROWADZENIE

Toczeń rumieniowaty jest chorobą wielonarządową, która często przebiega z zajęciem skóry. Zmiany skórne mogą być okaleczające i prowadzą do deformacji, a w wielu przypadkach są wskaźnikiem zajęcia narządów wewnętrznych.

HISTORIA

Po raz pierwszy terminu „*lupus erythemateux*” użył Cazenave w połowie XIX wieku¹. Wraz z innymi badaczami przyczynił się on do wyodrębnienia różnic między toczniem rumieniowatym (LE – *lupus erythematosus*) a gruźlicą toczniową (*lupus vulgaris*) – jedną z odmian klinicznych gruźlicy skóry. Między innymi na podstawie obserwacji Hutchinsona, Oslera i Jadassohna wykazano, że zmiany skórne w przebiegu LE mogą być związane z istotnymi nieprawidłowościami dotyczącymi narządów wewnętrznych, takimi jak zapalenie stawów, zapalenie nerek, zapalenie błon surowiczych, cytopenie i zaburzenia neurologiczne. W roku 1964 i w latach kolejnych Dubois przedstawił koncepcję tocznia jako spektrum chorobowego, poczynawszy od izolowanych zmian skórnych do zagrażającej życiu choroby wielonarządowej. Gilliam stworzył również koncepcję spektrum

zmian skórnych i w 1979 r. wraz z Sontheimerem i Thomasem wyodrębnił i nazwał jednostkę, obecnie znaną jako podostra skórna postać tocznia rumieniowatego (SCLE – *subacute cutaneous lupus erythematosus*)². Opis ten był niemal identyczny z charakterystyką tocznia „ANA-ujemnego” (zob. rozdz. 40) opublikowaną przez Maddisona, Provosta i Reichlina w 1981 roku³.

Istotne osiągnięcia diagnostyczne stanowiło między innymi odkrycie zjawiska komórek LE, którego dokonali Hargraves, Richmond i Morton w 1948 r.; identyfikacja ANA przez Friou w 1957 r.; opis badania *lupus band test* przez Burnhama, Nebletta i Fine’a w 1963 r.; a także wykazanie przez różnych badaczy korelacji między poszczególnymi manifestacjami klinicznymi tocznia a obecnością w surowicy swoistych autoprzeciwciał⁴⁻⁶. Kamieniem milowym w rozwoju wiedzy na temat zmian skórnych było skojarzenie obecności aAb anti-Ro (znanymi także jako anti-SSA) z toczniem noworodkowym przez Westona i wsp.⁷ w 1981 r., a także powiązanie ww. aAb z podostrą skórą postacią tocznia (SCLE) przez Sontheimera i wsp.⁸ w 1982 roku.

W 1894 r. lek przeciwmalaryczny, chinina, został zastosowany przez Payne’a do leczenia skórnej postaci tocznia. Pod koniec lat 50. syntetyczne leki antymalaryczne stały się podstawą terapii. Kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo oraz inne leki immunosupresyjne zaczęto stosować w połowie XX wieku.

EPIDEMIOLOGIA

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE – *systemic lupus erythematosus*) jest często występującą chorobą, charakteryzującą się wysoką chorobowością i śmiertelnością. Czynnikiem najsilniej związanym z ryzykiem rozwoju SLE jest płeć – stosunek kobiet do mężczyzn wśród chorych na SLE wynosi co najmniej 6 : 1⁹. Z uwagi na to, że SLE najczęściej występuje u kobiet w wieku rozrodczym, prawdopodobne jest, że na podatność na zachorowanie wpływają czynniki hormonalne. Istotny wpływ steroidów płciowych na rozwój choroby wiąże się z rzadkim występowaniem tocznia u dzieci przed okresem pokwitania. Wydaje się, że stosunek kobiet do mężczyzn w odniesieniu do pacjentów, u których stwierdza się wyłącznie manifestację skórne, jest niższy (prawdopodobnie wynosi 3 : 1), niemniej jednak zachowana jest przewaga płci żeńskiej.

Ważny czynnik ryzyka stanowi również pochodzenie etniczne, a jego wpływ na rozwój choroby w niektórych populacjach jest prawie tak silny jak płci. Częstość występowania SLE jest 4 razy większa u Afroamerykanek niż u Amerykanek rasy kaukaskiej (4 na 1000 vs. 1 na 1000)⁹. Co więcej, w grupie Afroamerykanów początek choroby przypada w młodszym wieku i wyższy jest wskaźnik umieralności. Długoterminowe badanie wieloetnicznej grupy złożonej z 587 pacjentów z SLE z Teksasu, Alabamy i Portoryko wykazało, że u Afroamerykanów i Latynosów z Teksasu przebieg choroby był cięższy niż u Amerykanów rasy kaukaskiej lub Latynosów z Portoryko¹⁰. Prawdopodobnie częstość występowania tocznia w populacjach rasy kaukaskiej w Europie jest podobna do tej w populacji rasy kaukaskiej w USA. Wydaje się również, że częstość występowania tocznia u Azjatów i Latinoamerykanów jest podobna do tej u Amerykanów rasy białej.

Wyniki badań populacyjnych wskazują, że liczba pacjentów z izolowaną skórą postacią LE, bez współistniejącego SLE, jest w przybliżeniu taka sama jak pacjentów z manifestacjami skórnymi w przebiegu SLE, co podkreśla znaczenie zmian skórnych w toczniu^{11, 12}.