



PÕLETIKULISTE REUMAATILISTE HAIGUSTE LABORATOORNE DIAGNOSTIKA

Laboriarst Irina Utenko

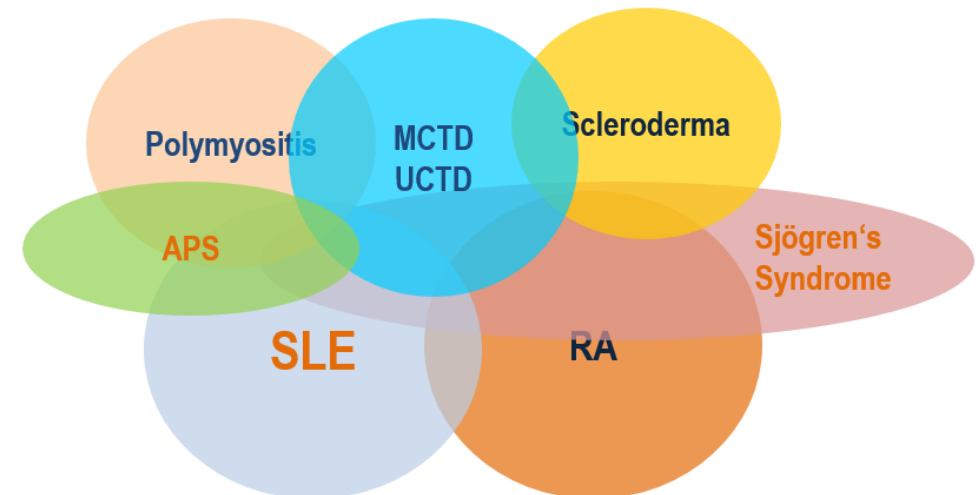
15.11.2023

Täna kavas:

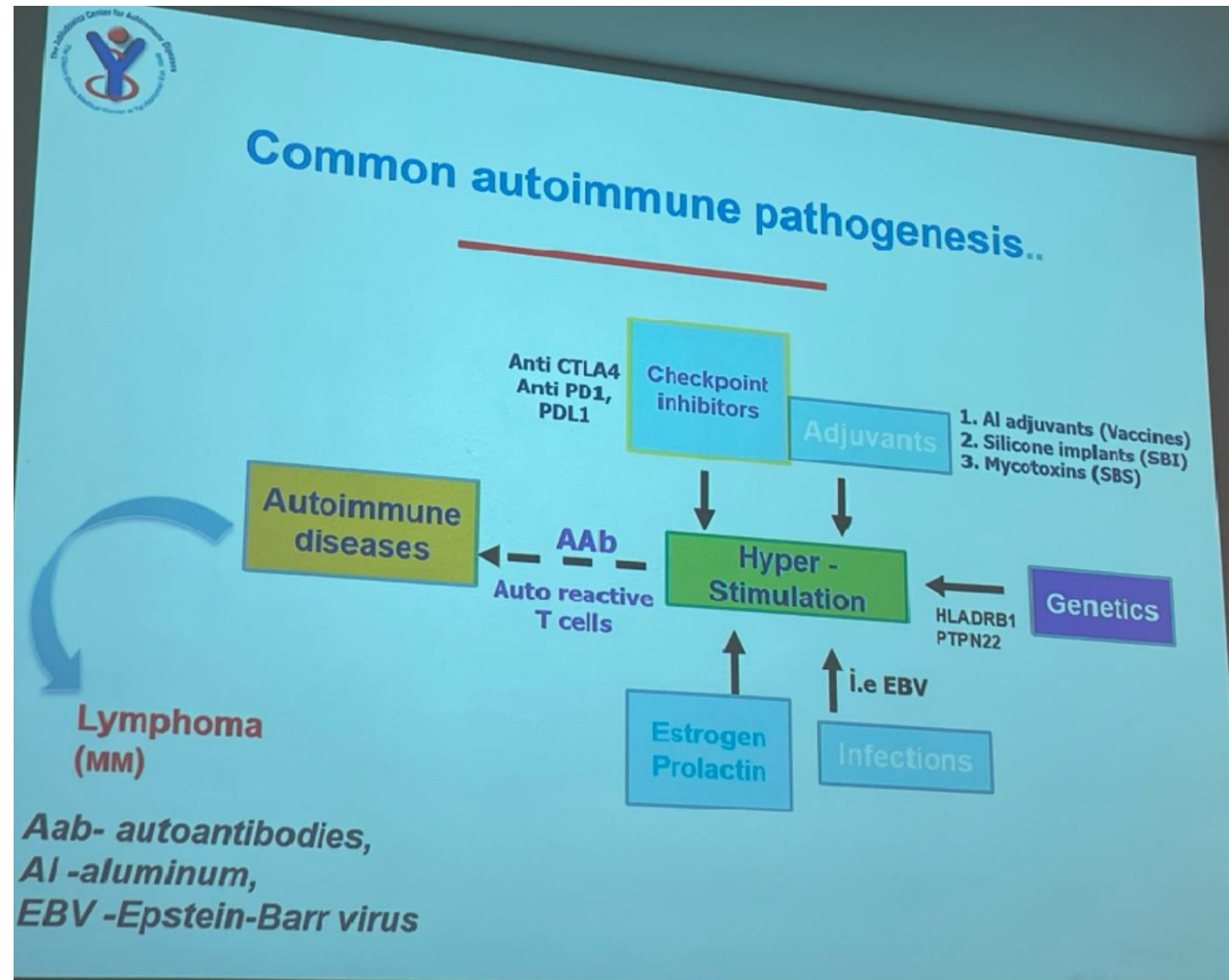
1. Mis on põletikulised reumaatilised haigused
2. ANA positiivsete süsteemsete sidekoehaiguste laboratoorne diagnostika, skriining ja jätkuuringud - SLE, Sjögreni sündroom, polü/dermatomüosiit, sklerodermia näitel
3. ANCA positiivsed vaskuliidid

Suuremad põletikuliste reumaatiliste haiguste rühmad

- Nende haiguse tekkes on keskel autoimmuunne põletik
Sarnased kliinilised, laboratoorsed, immunoloogilised ilmingud
 - Artriidid (sh reumatoidartriit, psoriaartriit)
 - Spondüloartriidid
 - Süsteemsed sidekoehaigused (SLE, Sjögreni sündroom, dermatomüosiit, sklerodermia jt)
 - Vaskuliidid
- Ühel inimesel võivad esineda mitu erinevat autoimmuunhaigust korraga

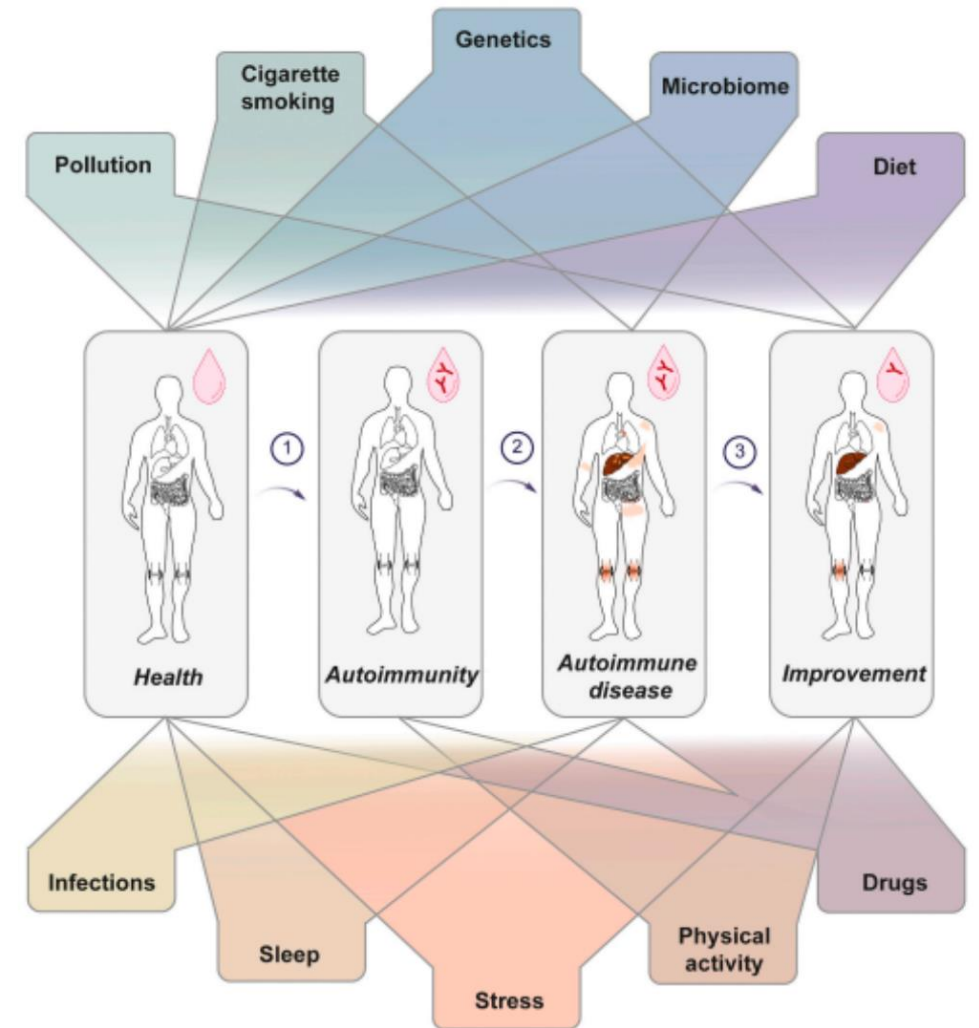


Geneetilise eelsoodumuse, keskkonnafaktorite, viirusinfektsioonide, toksiliste jt mõjude tõttu immuunsüsteemile leiame sageli veres autoantikehi



Autoimmuunsus

- Immuunreaktsioonide esinemine organismi enese antigeenide vastu
- Meil kõigil mingil määral esineb autoimmuunreaktsioone!
- Autoantikehade leidumine veres ei tähenda alati autoimmuunhaiguse olemasolu!

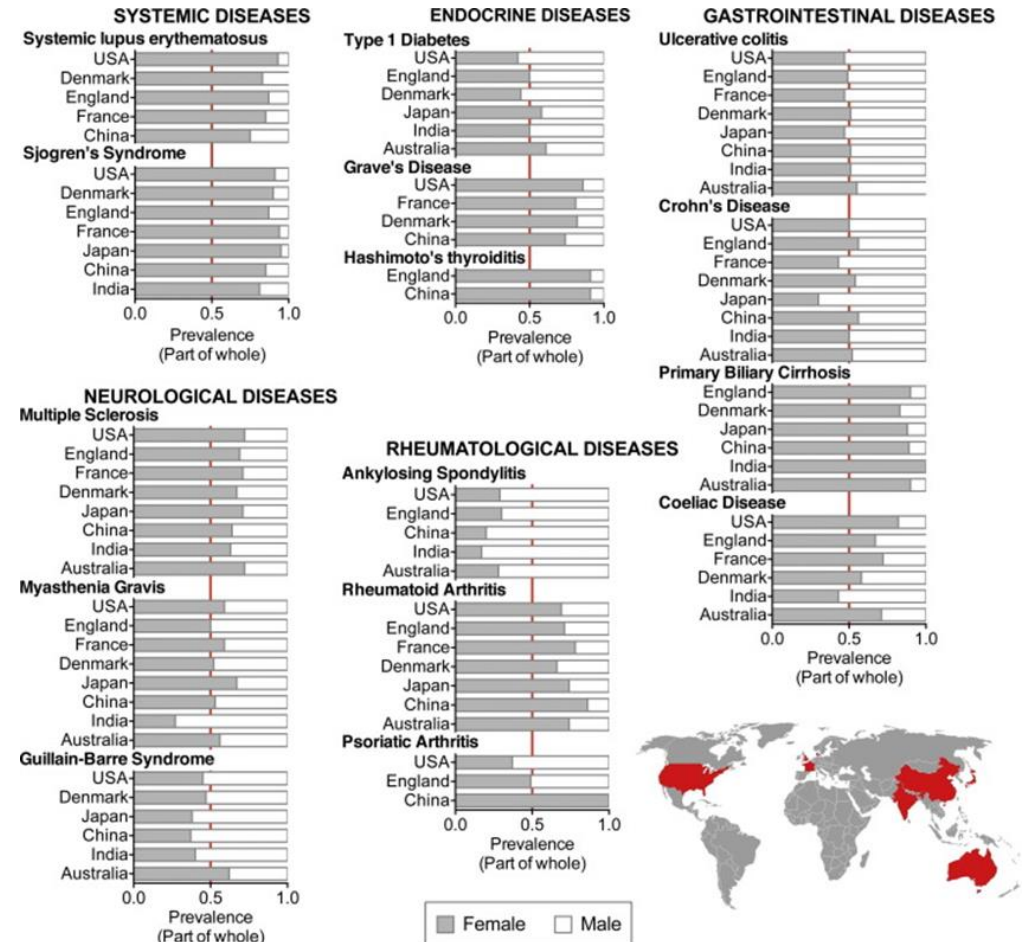
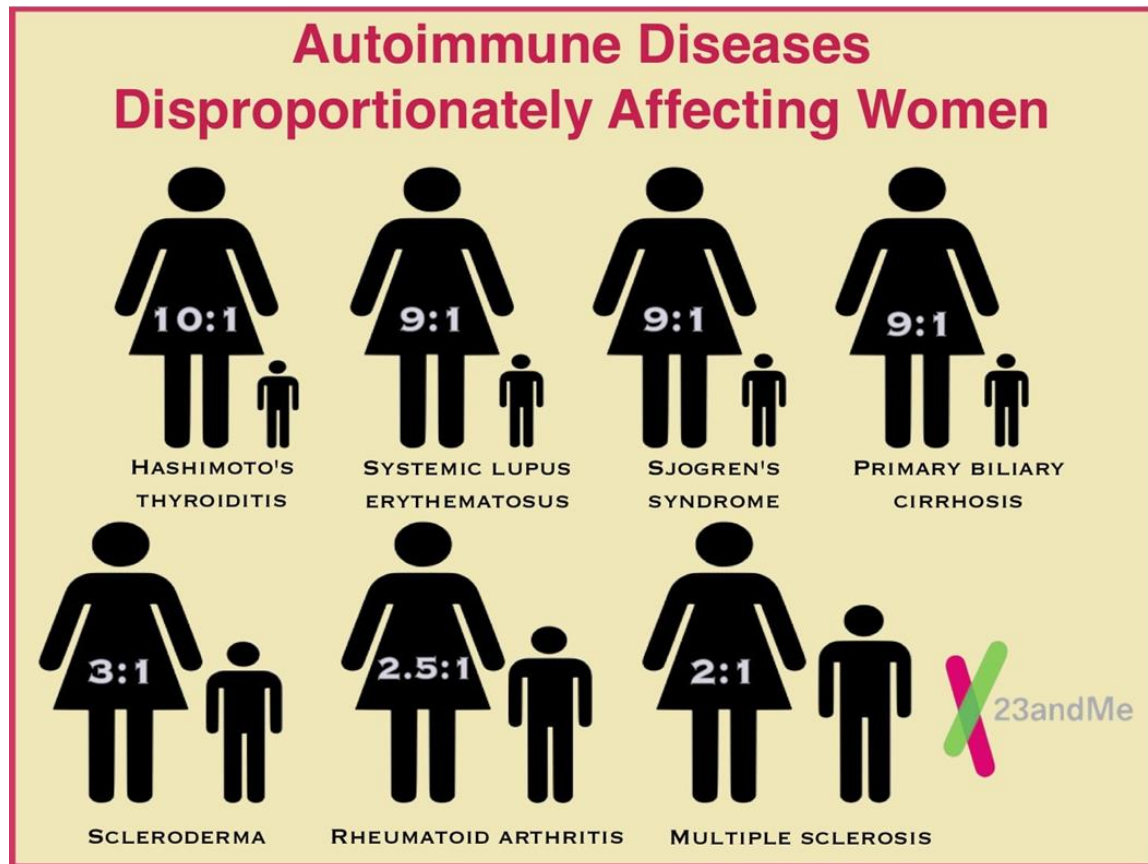


Autoantikehad võivad eelineda kliiniliste sümptomite tekkele ca 10-20 aastat!

- SLE- dsDNA IgG 5-10 a, PBC- AMA IgG 30 a, RA - CCP IgG 10 a
- Mõnede autoimmuunhaiguste (AIH) korral tekib väga palju autoantikehi (SLE korral ca 100 erinevat!)
- Ühel patsiendil on erinevad autoantikehad samaaegselt erinevas kontsentratsioonis!
- Mitmeid autoantikehi on võimalik tuvastada palju aastaid enne esimeste sümptomite ilmnemist ja kliinilist diagnoosi nii süsteemsete kui ka organspetsiifiliste autoimmuunhaiguste korral

ANA IgG IIF	Positiivne	
ANA IgG muster	Granulaarne	
ANA IgG tiiter	1:3200	<1:100
SSA IgG	107 kU/l	<7
SSB IgG	5,5 kU/l	<7
Sm IgG	3,2 kU/l	<7
U1RNP IgG	24 kU/l	<5
Jo1 IgG	<0,3 kU/l	<7
Scl70 IgG	0,6 kU/l	<7
Tsentromeeri IgG	26 kU/l	<7
dsDNA IgG	31 kU/l	<10

Süsteemsete sidekoehaiguste esinemissagedus



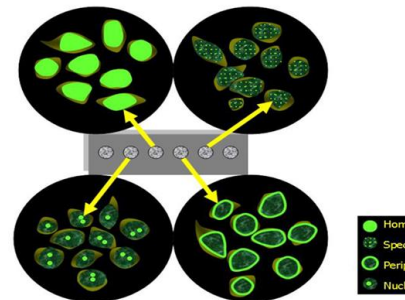
Süsteemsed sidekoehaigused

- Süsteemsed autoimmuunhaigused võivad kahjustada väga erinevaid organeid ja organsüsteeme ning neil on erakordselt lai kliiniline pilt
- Sageli algavad nad üldiste mittespetsiifiliste sümptomitega:
 - Väsimus, peavalu, pearinglus
 - Subfebriilne palavik
 - Liigeste valu ja -turse, lihasvalud
 - Nahalööve, fotosensitiivsus
 - Seedetrakti poolt kaebused (iiveldus, kõhuvalud, probleemid seedimisega)
 - Juuste väljalangemine
 - Keskendumisehäired

Labor tegeleb autoantikehade seroloogilise diagnostikaga

- Skriiningtestid ja kinnitavad uuringud
- Skriiningtestide näidustuseks on kahtlus süsteemse sidekoehaiguse esinemisele

- Tuumavastane IgG (S-ANA IgG paneel)



- Süsteemsete sidekoehaiguste IgG (S-CTD IgG mix)



Tuumavastased anti kehad

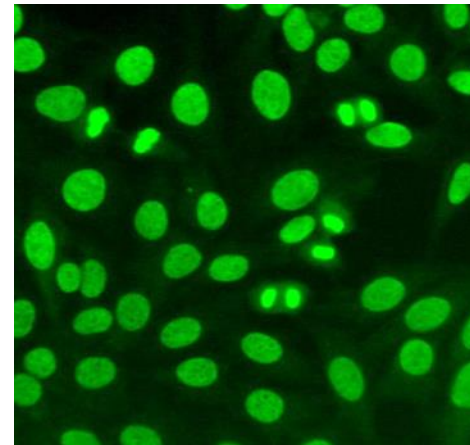
- Tuumavastased IgG (ANAd, *anti-nuclear antibodies*) on autoantikehad, mis on suunatud rakutuuma nt nukleiinhapete, valkude ja tsütoplasma erinevate antigeenide vastu

- ANA esinemissagedus põletikuliste reumaatiliste haiguste korral on vahemikus 20% kuni 100%.
 - Süsteemne erütematoosne luupus 95-100% , ravimindutseeritud luupus 100%
 - Süsteemse sidekoehaiguse segavorm (MCTD) 100%
 - Sjögreni sündroom 70-80% , süsteemne sklerooos 85-95%, CREST sündroom 55%
 - Polü- ja dermatomüosiit 30-50%
 - RA 20-40%
 - Primaarne biliaarne tsiirroos (PBC) 95-100%, autoimmuunne hepatiit 30-40%

- **ANA skriininguna on näidustatud süsteemse sidekoehaiguse kahtluse korral**

Tuumavastane IgG (ANA IgG) kaudsel immunfluorestsents meetodil (IF)

- IF võimaldab kindlaks teha paljusid erinevaid autoantikehi, mis annavad visuaalsel hinnangul erinevaid fluorestsentsmustreid
- Tänapäevaks on loodud ANA mustrite rahvusvaheline standard *ICAP (International Consensus of ANA Patterns)*
- Mustreid tähistatakse standardis koodiga A-1 kuni A-28; sihtantigeene rohkem
- Erinevad mustrid viitavad erinevatele põhjuslikele antikehadele ja haigusseisundile
- Sama fluorestsentsmuster võib esineda mitme erineva autoantikeha olemasolul
 - ANA muster on homogeenne
 - dsDNA, nukleosoomid ja histoonid on sihtantigeenid
 - Seos haigustega – SLE, ravimitest indutseeritud luupus, JIA, harva AIH



DFS/tihe peengranulaarne

Homogeenne

Granulaarne

Nukleolaarne

FND/nukleaaarsed täpid 2-6

MND/nukleaaarsed täpid 6-20

Tsentromeerne

Tuumamembraan

Tsütoplasmaatiline

Mitootiline

Muu

Sci-70/Topo-I taoline

Table 10. Conditions associated with a positive antinuclear antibody (ANA)

- ANA very useful for diagnosis
 - Systemic lupus erythematosus
 - Systemic sclerosis
- ANA somewhat useful for diagnosis
 - Sjögren's syndrome
 - Polymyositis-dermatomyositis
- ANA very useful for monitoring or prognosis
 - Juvenile chronic arthritis
 - Raynaud's phenomenon
- ANA is a critical part of the diagnostic criteria
 - Drug-associated lupus
 - Mixed connective tissue disease
 - Autoimmune hepatitis
- ANA not useful or has no proven value for diagnosis, monitoring or prognosis
 - Rheumatoid arthritis
 - Multiple sclerosis
 - Thyroid disease
 - Infectious disease
 - Idiopathic thrombocytopenic purpura
 - Fibromyalgia

Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)
Vol. 47, No. 4, August 15, 2002, pp 434-444
DOI 10.1002/art.10561
© 2002, American College of Rheumatology

SPECIAL ARTICLE

Evidence-Based Guidelines for the Use of Immunologic Tests: Antinuclear Antibody Testing

DANIEL H. SOLOMON,¹ ARTHUR J. KAVANAUGH,² PETER H. SCHUR,¹ AND THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY AD HOC COMMITTEE ON IMMUNOLOGIC TESTING GUIDELINES

Table 2. Diagnostic test accuracy of the antinuclear antibody for major rheumatic diseases*

Disease	No. studies considered	Sensitivity overall (%)	Specificity			Overall (%)
			Other CTD (%)	Non-CTD rheumatic (%)	Healthy (%)	
SLE	21	93	49	75	78	57
SSc	30	85	44	75	71	54
PM-DM	14	61	52	91	82	63
Sjögren's	16	48	44	91	71	52
Raynaud's†	12	64	48	8	15	41
JCA	21	57	na	na	na	39
JCA with uveitis	21	80	na	na	na	53
RA	14	41	38	85	82	56

* na = data not available; see table 1 for additional definitions.

† These values refer to the ability of the ANA to distinguish secondary from primary Raynaud's phenomenon.

Tulemuste tõlgendamine

- Tulemus on “Negatiivne” või “Positiivne” koos tiitri, mustri ja kommentaariga
- 1:100, 1:320, 1:1000, 1:3200, 1:10000, >1:10000
- Tuumavastane IgG võib esineda madalas tiitris:
 - Vanusega positiivse ANA madalas tiitris sagedus tõuseb, eriti naistel vanuses alates 40a ja eriti > 65 a (15-20%)
 - 10-50% krooniliste infektsioonide korral nt hepatiit C, tuberkuloos, parasitaarsed infektsioonid, kroonilise väsimuse sündroomi korral jpm
 - Teiste autoimmuunhaiguste korral nt RA, maksa haigused, *IBD* jpm
 - Kasvajate korral aga harva
 - Autoimmuunhaiguste patsientide tervetel sugulastel, rasedatel
 - Madalas tiitris autoantikehad võivad eelineda kliiniliste sümptomite tekkele ca 10-20 aastat

Seoses Tuumavastase IgG vastuste kuvamise ühtlustamisega Eesti meditsiinilaborites, muutus alates 18.07.2023 analüüsil Tuumavastane IgG nimetus programmis (asukoht jääb samaks) ANA IgG paneeliks (IF) ja vastuse väljastamise vorm

Positiivse vastuse näidis:

- ANA IgG paneel (IF)
ANA IgG (IF) Positiivne
ANA IgG muster Tsentromeerne
ANA IgG tiiter 1:1000

Negatiivse vastuse näidis:

- ANA IgG paneel (IF)
ANA IgG (IF) Negatiivne
- ~~ANA IgG muster~~
~~ANA IgG tiiter~~

Positiivne vastus väljastatakse koos kommentaariga:

Tuumavastase IgG muster viitab CREST sündroomile või süsteemsele skleroosile, Raynaud` sündroomile, harvem SLE-le, RA-le ja PBC-le. Soovitav määrata S-Centr IgG.

Kuidas parandada süsteemsete sidekoehaiguste skriiningut CTD IgG uuring (*Connectiv tissue diseases*)

- Süsteemsete sidekoehaiguste IgG on tunduvalt spetsiifilisem süsteemsetele sidekoehaigustele võrreldes ANA IgG uuringuga
- CTD uuring võimaldab kontrollida neid antikehi, mis on teadaolevalt spetsiifilised, nende hulgas ka harva esinevad süsteemsetele sidekoehaigustele, aga ta ei võimalda kõike tuumavastaseid antikehi kontrollida
- Paneeli koostis: *dsDNA IgG (S-dsDNA IgG), SSA IgG (S-SSA IgG), SSB IgG (S-SSB IgG), U1 snRNP IgG (S-U1 snRNP IgG), Sm IgG (S-Sm IgG), Tsentromeeri IgG (S-Centr IgG), Scl70 IgG (S-Scl70 IgG), Jo1 IgG (S-Jo1 IgG), Fibrillarin IgG (S-Fibrillarin IgG), RP III IgG (S-RP III IgG), Rib P Prot IgG (S-Rib P Prot IgG), PM/Scl IgG (S-PM/Scl), PCNA IgG (S-pCNA IgG), Mi2 IgG (S-Mi2 IgG)* – SLE, Sjogreni sündroom, PM/DM, sklerodermia, süsteemse sidekoehaiguse segavorm
- Vastus “Positiivne”, “Negatiivne”, “Piiripealne”
- Soovitav määrata koos S-ANA IgG uuringuga → vähem valepositiivseid tulemusi, korduvaid uuringud, lisateste ja valesid tõlgendusi ning diagnoose. Võib määrata ka üksi.

Most important marker autoantibodies in CTD⁴

Marker autoantibodies	Associated CTD
dsDNA	SLE kuni 90 %; diagnostiline, haiguse kulu jälgimine
Sm	SLE 20 - 30 %; kõrge spetsiifilisusega
Rib-P	SLE 15-20%, väga spetsiifiline
PCNA	SLE Kõrgemas konts.väga spetsiifiline aga <5%
U1-snRNP (70 kD, A and C)	MCTD, SLE MCTD: 100 %; SLE 30-40%
SS-A/Ro (Ro52 and Ro60)	Sjögren's syndrome, SLE, neonatal lupus SLE: 25 - 50 % SS: 60 - 90% NL > 95 %
SS-B/La	Sjögren's syndrome, SLE, neonatal lupus SS:40 - 95 %, SLE: 5 - 15 %
Scl-70	Scleroderma 20 - 70 %
CENP	Scleroderma (CREST) 50 % (40 - 90 %), Raynaud' fenomen: 10 - 15 %
Fibrillarini	Scleroderma 6-8%-l, väga spetsiifiline.
RNA Polymerase III	Scleroderma 4-25%
Jo-1	Polymyositis / dermatomyositis 30%
Mi-2	Polymyositis / dermatomyositis Täiskasvanute DM15-31%, juveniilne DM 10-15%, PM <1%
PM-Scl	Polymyositis-scleroderma overlap, scleroderma Väga spets, 24%, PM 8%, sklerodermia 3%

S-CTD IgG	*{<Positiivne_KL}
S-ANA IgG (IIF)	*{<Positiivne_KL}
S-ANA IgG pattern	{<ANA_IgG_pattern@
S-ANA IgG tiiter	1:3200

Positiivne tulemus ühe või mitme järgmise IgG tüüpi autoantikeha suhtes (U1RNP, SS-A/Ro, SS-B/La, centromere B, Scl-70, Jo-1, fibrillarin, RNA Pol III, Rib-P, PM-Scl, PCNA, Mi-2 proteins, Sm proteins, dsDNA).

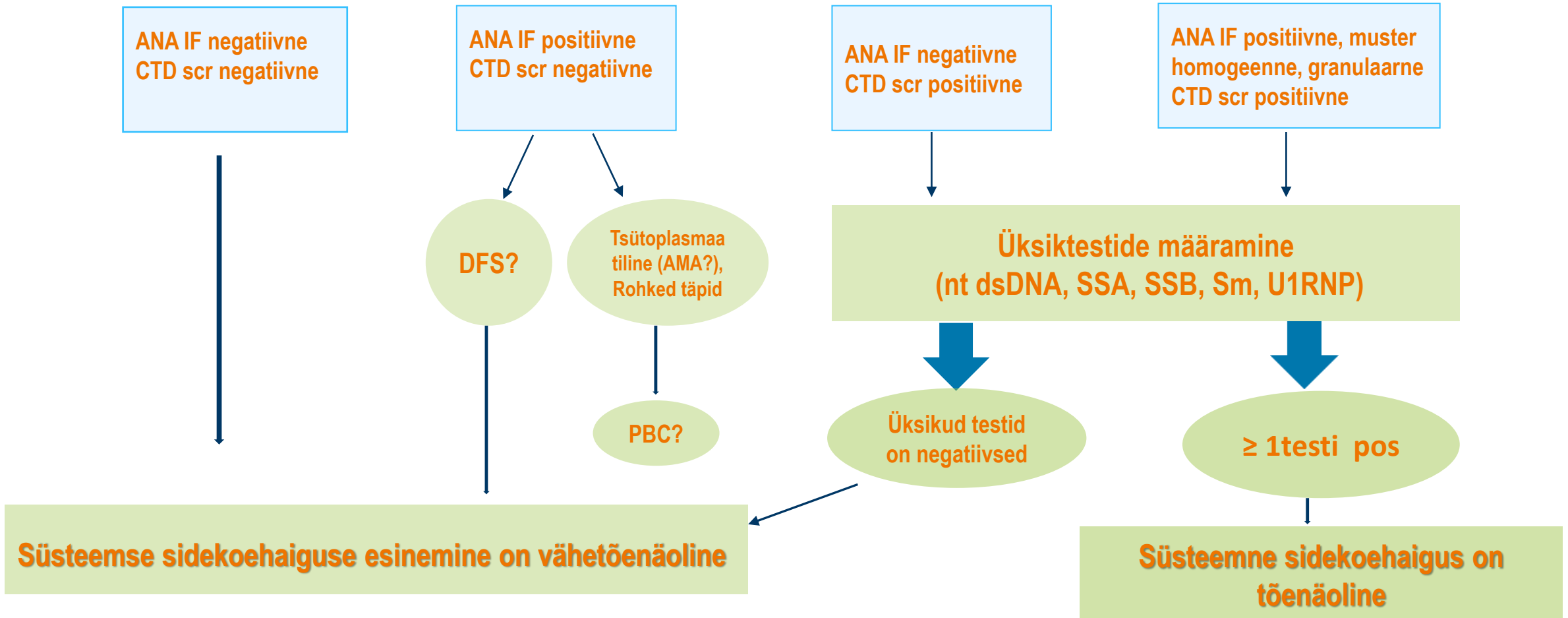
Muster on tsentromeerne

66712+66708 = 29,09+14,12 EUR

ANA IgG IIF	Negatiivne
pANCA IgG	1:10 tiitris Negatiivne. Referentsväärtus <1:10
cANCA IgG	1:10 tiitris Negatiivne. Referentsväärtus <1:10
SSA IgG	0,9 kU/l <7
SSB IgG	0,4 kU/l <7
Sm IgG	1,7 kU/l <7
U1RNP IgG	2,4 kU/l <5
Jo1 IgG	0,3 kU/l <7
Scl70 IgG	<0,6 kU/l <7
Tsentromeeri IgG	0,5 kU/l <7

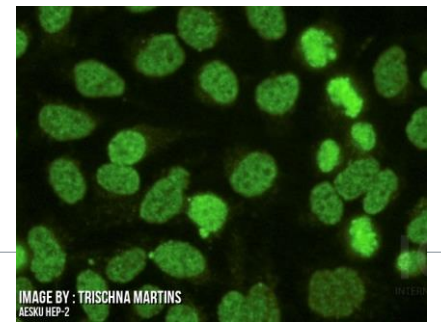
66712+66707x7 = 29,09+65,95 EUR

Strateegia ANA IF + CTD scr



DFS vastane IgG

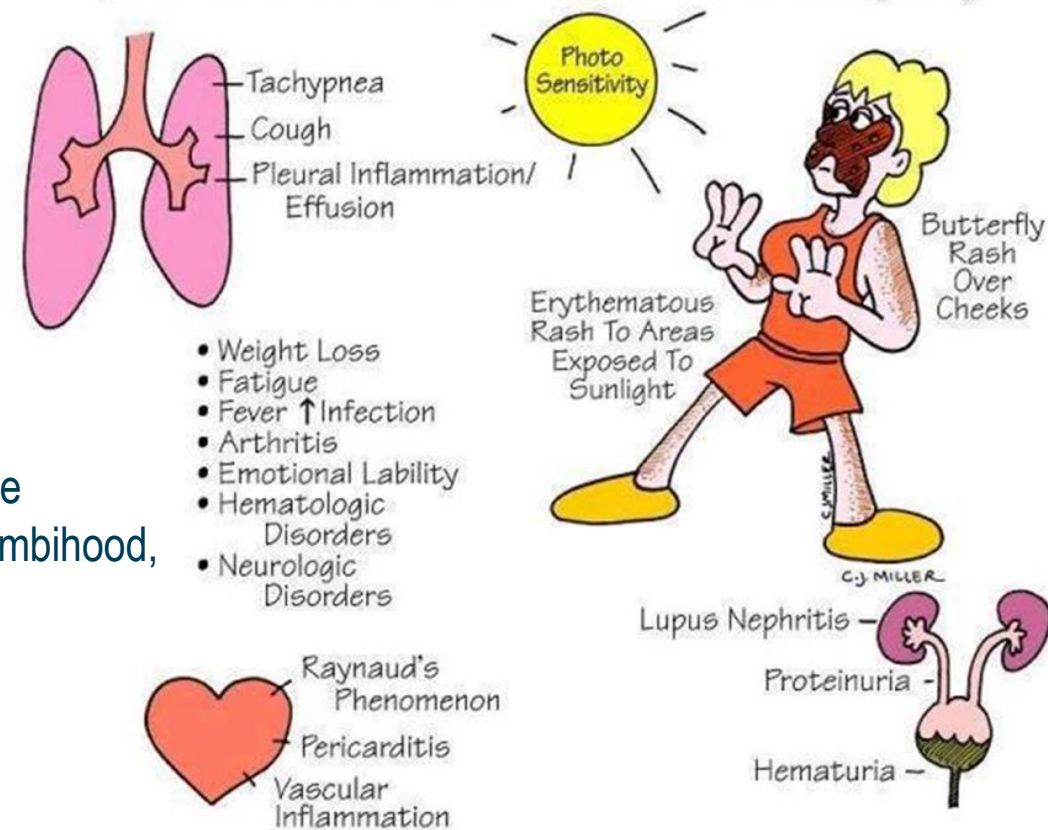
- Muster on DFS/tihe peengranulaarne (*Nuclear dense fine speckled*)
- Välised tegurid toimivad rakustressorina (nt UVB-kiirgus, alkohol, tsütotoksilised ravimid, mõned viirused) ja võivad kutsuvad esile DFS70 ekspressiooni
- DFS70 vastaseid antikehi on leitud mitmete pikaaegse oksüdatiivse rakustressi, põletiku ja koekahjustusega kulgevate seisundite korral, nad on ühed levinuimad antikehad (24–54%) ANA-positiivsetel tervetel isikutel
- DFS70 vastaseid antikehi on leitud alopeetsia (19,8%), astma (4–16%), atoopilise dermatiidi (0–71,4%), Behçeti haiguse (34,4%), sarkoidoosi (25%), Vogti-Koyanagi-Harada haiguse (66,7%) ja eesnäärmevähi (1,6–22,3%) korral. Teadaolevalt puudub kliiniline prognostiline tähendus
- Antikehad on iseloomulikud noorematele naissoost isikutele, sõltumata uuritava geograafilisest päritolust
- Üksikuna esinev DFS70 on haruldane süsteemsete autoimmuunsete reumaatiliste haiguste korral (Sjögreni sündroom, süsteemne skleroos, SLE)
- ANA tüpiseerimisega bloti meetodil on võimalik tuvastada



SLE

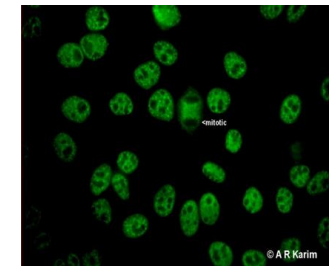
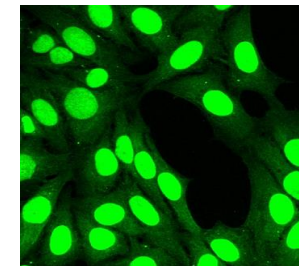
- 2,9 – 200 juhtu 100 000 elaniku kohta, Eestis umbes 350 luupusehaiget
- ca 90% haigestunutest on reproduktiivses eas (15) 20-30 (40) aa noored naised. N:M (9) 10:1
- Multiorgankahjustus, isikuti on avaldumine väga erinev ehk luupus nefriit ja dsDNA IgG positiivne vs dsDNA IgG negatiivne ja naha- ning/või liigeste haaratus
- Liigesevalud, palavikud, väsimus, korduvad haavandid suu ja nina limaskestal, püsiv lööve põskedel ja ninaseljal, fotosensitiivsus, juuste väljalangemine, peavalud, Raynaud` fenomeen, psühhikahäired, krambihood, depressioon
- Laboratoorne leid:
 - Ebaselge põhjusega aneemia, lümfopeenia, trombotsütopeenia, proteinuuria >0,5 g/24h, hematuuria, kiirenenud ESR
 - Positiivne ANA IgG, dsDNA IgG, Sm IgG, madalad C3 ja /või C4, ACLA, β2GP1 ja LA

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)



SLE laboratoorne diagnostika

- ANA IgG on positiivne peaaegu kõikidel SLE haigetel → testi kõrge tundlikkus. Hästi sobib haiguse välistamiseks. Negatiivne ANA IgG vastus välistab SLE diagnoosi
- Mitte kõik haiged, kellel on positiivne ANA IgG ei ole SLE haiged
- ANA IgG on parim sõeluuring tugeva SLE kahtluse korral (noor naisterahvas, liigesevalud, tüüpiline lööve põskedel ja ninaseljal, ebaselge põhjusega aneemia)
- Mõnedel andmetel on seos ANA IgG tiitri ja haiguse aktiivsuse vahel
- **dsDNA IgG** on SLE spetsiifiline immunoloogiline marker, mida kasutatakse seroloogiliseks diagnoosi kinnitamiseks, haiguse aktiivsuse ning ravi efektiivsuse jälgimiseks
- dsDNA IgG tuvastatakse ka RA, JIA, Sjögreni sündroomi, sklerodermia, AIH, ravimitest indutseeritud luupuse ning ajutiselt erinevate nakkuste korral
- Positiivne > 95 %-l patsientidest neerude haaratusega; 50-70%-l patsientidest ilma neerude haaratuseta; < 40%-l patsientidest mitteaktiivse SLE kooral
- **Sm IgG** on kõrge spetsiifilisusega (99%) SLE suhtes, esineb ca 1/3 - 1/5 patsientidest
- ACLA, β -2-GP1, LA positiivne 1/3 patsientidest. Tromboosi ja raseduse katkemise risk!
- Madalad C3 ja/või C4



Sjögreni sündroom

- Sjögreni sündroomi esinemisvõimalusele mõeldakse silmade ja suu kuivuse all kannatavate patsientide puhul
- Haigestuvad naised vanuses 50-70 a, N:M 9:1
- Primaarne Sjögreni sündroom ehk iseseisev haigus
- Sekundaarne ehk kaasneb teise autoimmuunhaigusega nt RA, harvem SLE, sklerodermia, PBC, AIH, autoimmunne türeoidiit
- Esineb suhteliselt sageli, umbes 0,5-2,0% elanikkonnast
- Haigustunnused on tingitud limaskestade kuivamisest
- Tavaliselt on korduvad pisara- ja süljenäärmete põletikud, väsimus, korduvad konjunktiviidid, liigesevalud, polüneuropaatia, Raynaud`i fenomeen, sagedased ülemiste hingamisteede infektsioonid
- Suu limaskesta kuivus: kuiva toidu neelamise raskus, võimetus kestvalt rääkida, hääle kähedus, põletustunne suus, hammaste kiirenenud lagunemine ja igemepõletik, sest normaalne süljeeritus on häiritud
- Pisaranäärmete kahjustusest tulenevalt eritub vähem pisaravedelikku ning tekib sarvkesta-sidekesta põletik: kuivus ja kipitus silmades, võõrkehahäire silmalaugude all. Esineb valguskartust, silmade punetust, sügelust ja väsimust
- Vaginaalne kuivusus
- Ka mao ja soolestiku näärmed võivad viga saada, tagajärjeks võib olla B12-vitamiini ja raua imendumise häire
- **non- Hodgkin`s lümfoomi oht on keskmisest suurem**

Kuiva sündroomi muud tekkepõhjused

- Mõne teise AIH korral (RA, SLE, sklerodermia, ANCA – vaskuliit, PBC)
- Vananedes muutuvad kõigil limaskestad kuivemaks
- Nakkused (HIV, C- hepatiit)
- Pisaranäärme infiltratsioon nt sarkoidoosi, immuunglobuliin G4 haiguse, AIDSi puhul
- > 200 ravimit: nt beeta-blokaatorid, tritsüklilised antidepressandid, antihistamiinikumid, diureetikumid jne
- Diabeet
- Kontaktläätсед
- Kolmiknärvi vigastus
- A-vitamiini puudus

Sjögreni sündroomi laboratoorne diagnostika

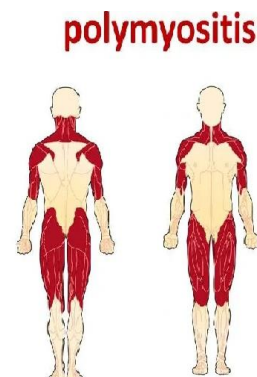
- Kiirenenud ESR
- Positiivne ANA IgG: muster granulaarne, harvem esineb nukleolaarne või tsütoplasmaatiline muster (golgi/polaarne)
- Veres on **SSA IgG** 96-100% patsiendidest ja **SSB IgG** 70-100% patsientidest positiivsed
- Lisaks SSA IgG esineb 75% neonataalse luupuse (**NLE**) patsientidel, seostub kongenitaalse südame blokaadiga (CHB)
- Võimalik ka RF positiivne ca pooltel patsientidel

Polü-/dermatomüosiit

- Tegemist on vöötlihaste kroonilise põletikuga, mille põhitunnus on proksimaalsete lihaste jõu järkjärguline nõrgenemine, liigesevalud, ebaselged palavikud, väsimus, võimalik kehakaalu langus
- DM korral on esikohal nahalööve, proksimaalset lihasnõrkust jt lihastega seotud sümptomeid esineb vähem või ei esine
- Sagedus 5-8 (22) inimest 100 000 elaniku kohta
- Haigestumine: PM sagedamini vanuses 50-60 a, DM pediaatriline grupp vanuses 5-15 a ja 45-60 a. N:M 2 (3) :1
- Aglul nõrgenevad kehatüvelähedased lihased (reitel, vaagna- ja õlavöötmes).
- Kõnnak muutub ebakindlaks või ei suudeta käsi üles tõsta. Võivad esineda neelamisraskusi, hingamis- ja kopsuprobleeme, Raynaud`s fenomeem, lastel vaskuliit
Vanemas eas (ca 15%) võib polümüosiit tekkida vastusena kasvajale (kops, munasari, rind, seedetrakt, müeloproliferatiivsed haigused)
- Autoimmuunsus ja nahailmingud krooniliste reumaatiliste haiguste korral: https://www.med24.ee/sites/default/files/perearst_pdf/020/32-38.pdf
- RA, SLE
- Koos RA, SLE, Segavorm

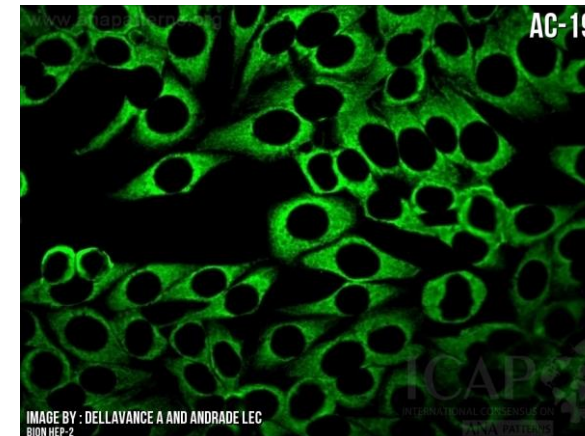
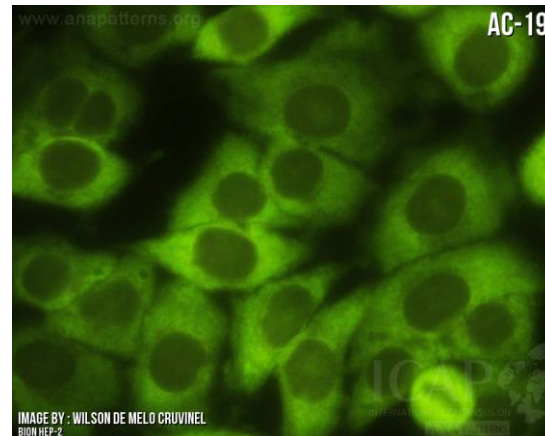
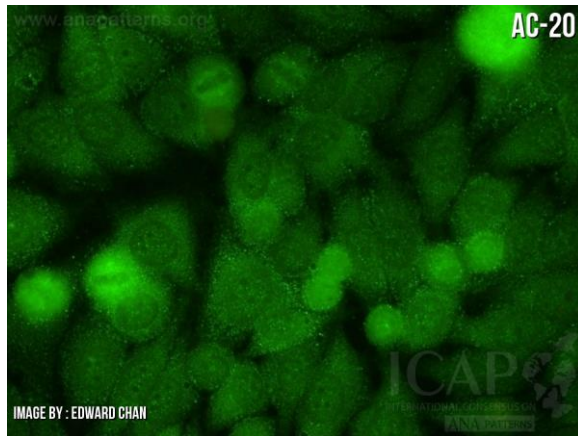


Ⓜ Foto 9. Iseloomulik periokulaarne lööve ehk heliotroop (20)



Laboratoorne diagnostika

- ANA IgG on positiivne ca 60-80% -l patsientidest + müosiidi spetsiifilised antikehad positiivsed (Mi2, Ku, PL7, PL12, Jo1, PM/Sci75, PM/Sci100, EJ, OJ, SRP, Ro52) – soovitav määrata koos
- ANA IgG tsütoplasmaatiline, granulaarne, nukleolaarne
- Mõnikord tuumavastaseid antikehi Jo-1, SRP, PI-7, PL-12, EJ ja OJ on raske hinnata



- CK ↑; ESR ja CRP normis või ↑
- ALAT, ASAT, LDH ↑
- Võib määrata ka müoglobiini

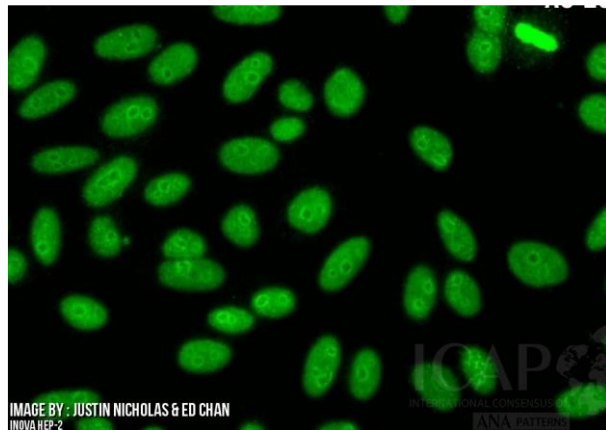
Sklerodermia

- Haruldane multisüsteemne autoimmuunhaigus, mis mõjutab naha sidekude
- Sidekoe tihkenemine ja armistumine kogu kehas
- Haigus kahjustab eelkõige sidekoe kollageeni ja põhjustab naha ja siseorganite fibroosi
- Nahamuutuste kõrval ka südame, kopsude, neerude, seedetrakti kahjustused
- Haiguse esinemissagedus on ca 2-50 juhtumit 100 000 inimese kohta
- Enamik haigestumisi toimub vahemikus 25-55 a
- Sagedus N:M 3-7 :1
- **lcSSc** – piirdunud naha süsteemne skleroos, alaliik CREST sündroom
- **dcSSC** – difuusse nahahaaratusega süsteemne skleroos
- **SSc** – ilma sklerodermiata ehk ainult siseorganite haaratusega
- **SSc** – ga kattuvad sündroomid, eeskätt müosiitide-, aga ka SLE- ja RA-iga

Süsteemse skleroosi autoantikehad

- Tuumavastased IgG on positiivsed > 90%-l patsientidest
- Sageli IF-I nähtav tuumavastase IgG nukleolaarne või tsentromeerne muster - Scl-70, RNA polümeraas III, Fibrillariin, Pm/Scl, CENP, Th/To
- Tuumavastase IgG tulemus ei pruugi kõigi sihtantigeenide puhul olla positiivne ja bloti uuring tuleb vastava kliinilise pildi olemasolul eraldi tellida
- Süsteemse skleroosi IgG paneel (immunoblot): Scl-70, CENP A, CENP B, RP11 ja RP155 (RNA polümeraas III rekombinantne alaühik), fibrillarini, NOR90, Th/To, PM-Scl100, PM-Scl75, Ku, PDGFR (trombotsüütidest pärinev kasvufaktori retseptor) ja Ro-52

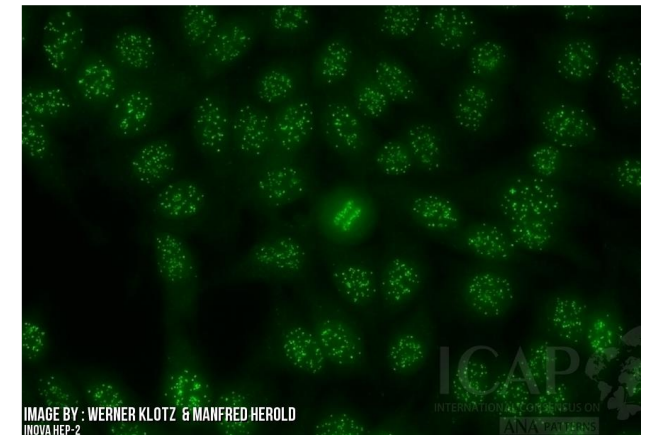
S-CTD IgG



Süsteemne sklerosis, haiguse aktiivsuse marker



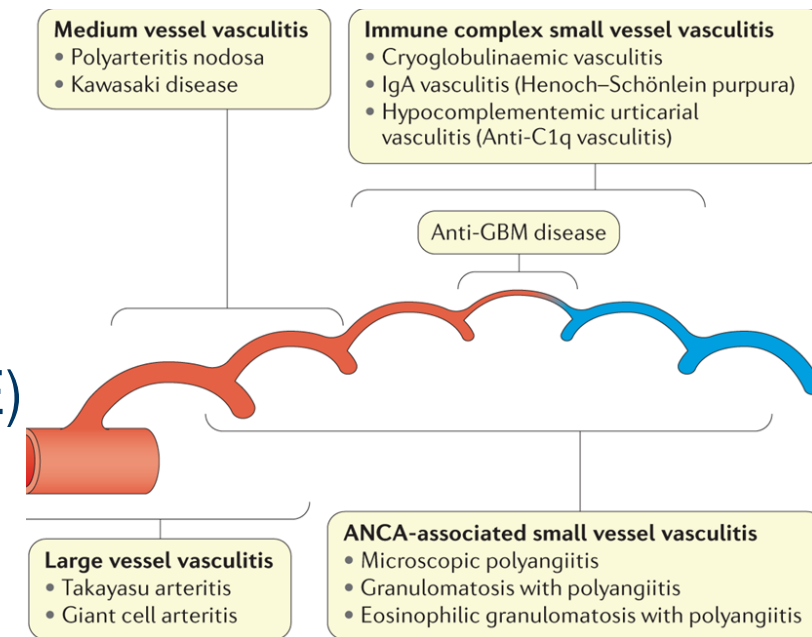
Süsteemne sklerosis. Esinemine on seotud pulmonaalse hüpertensiooni tekkega ja skeletilihaste haaratusega



SSc piirdunud nahavorm (70-90%), PBC (10-20%)

ANCA positiivsed vaskuliidid

- Mitmekesise kliinilise pildi ja agressiivse kuluga väikeste veresoonte (kapillaarid, arterioolid ja veenid) põletikuline haigus
- **Primaarsed ja sekundaarsed**
- Primaarsetele vaskuliitidele hulka vastavalt kliinilisele pildile ja histoloogia leiule kuuluvad:
 - Granulomatoos polüangiidiga (GPA)
 - Mikropolüangiit (MPA)
 - Eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga (EGPA)
- Primaarsed ANCA positiivsed vaskuliidid kulgevad raskemal juhul neerude ja kopsude haaratusega
- Sekundaarsed vaskuliidid on tingitud autoimmuunhaigustest (RA, SLE) infektsioonidest (viiruslikud hepatiidid, HIV), ravimitest (AB, MSPVRid, allopurinool, metformiin, klopidogreel, anti-TNF- α , krambivastased, statiinid jne), kasvajatest, kokaiini tarvitamisest
- Liigesevalud, väsimus, nahalööve, harva neerukahjustus ja kopsu hemorraagia



Primaarsed ANCA positiivsed vaskuliidid

- **GPA**

Iseloomulik granuloomide teke ülemistes või alumistes hingamisteedes, hingamisteede infektsioonid, korduvad sinusiidid ja keskkõrvapõletik, võimalik neerukahjustus, korduvad ägenemised

- **MPA**

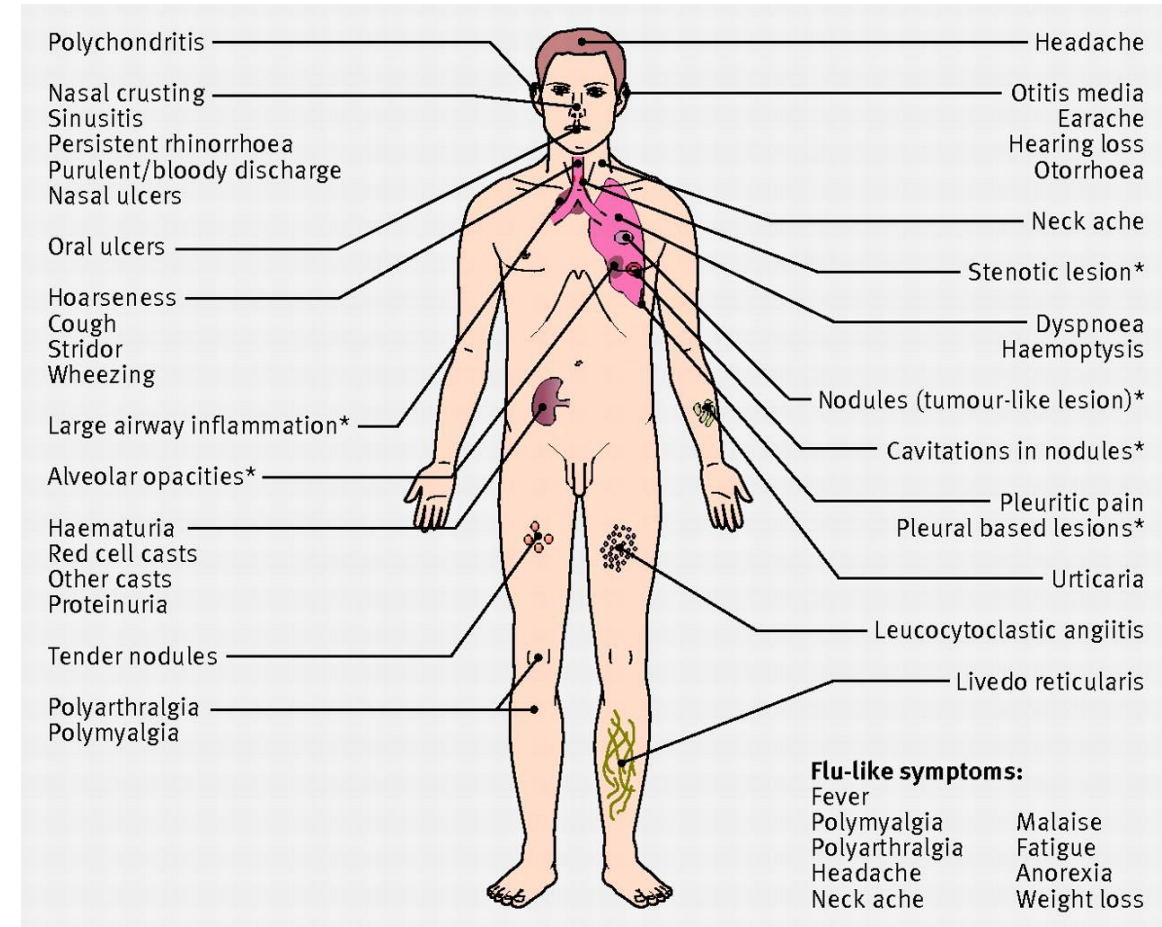
Põhjustab väga rasket neerukahjustust (hematuuria, hüpertensioon, kiiresti progresseeruv glomerulonefriit), esineb nahakahjustust ja polüneuropaatiat, palavikku ja kehakaalu langust

- **EGPA**

Allergiline komponent, iseloomulik astma taolised sümptomid koos eosinofiiliaga (>10%), polüneuropaatia, raskematel juhtudel nefriit. Võib olla haaratud ka seedetrakt ja kopsud

Millal võib kahtlustada vaskuliiti?

- Glomerulonefriit, eriti kiiresti progresseeruv glomerulonefriit
- Kopsuhemorraagia, eriti Goodpasture'i sündroom
- Naha vaskuliit süsteemsete nähtudega
- Mitmed kopsunoodulid
- Krooniline ülemiste hingamisteede destruktiivne haigus
- Pikalt kestav sinusiit või otitiit
- Häälpealdealused stenoosid
- Mononeuriit või muu perifeerne neuropaatia
- Retroorbitaalne mass
- Skleriit



Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in vasculitis

- Kui testieelne tõenäosus ANCA-ga seotud vaskuliidiks on kõrge, on vastavalt 2017. aasta ANCA-ga seotud vaskuliitide diagnoosimise konsensusule eelistatud skriiningmeetodiks antigeen-spetsiifiline immuunanalüüs:

Kvantitatiivsed analüüsid **S-MPO IgG** ja **S-PR3 IgG** – ANCA vaskuliitidega seotud kõige olulisemad sihtantigeenid

S-MPO IgG (põhiliselt seostub pANCA-ga) ja S-PR3 IgG (põhiliselt seostub cANCA-ga)

!!! Vastavalt konsensusule kaudset immuunfluorestsentsmeetodit enam esmase skriininguna teha ei soovitata

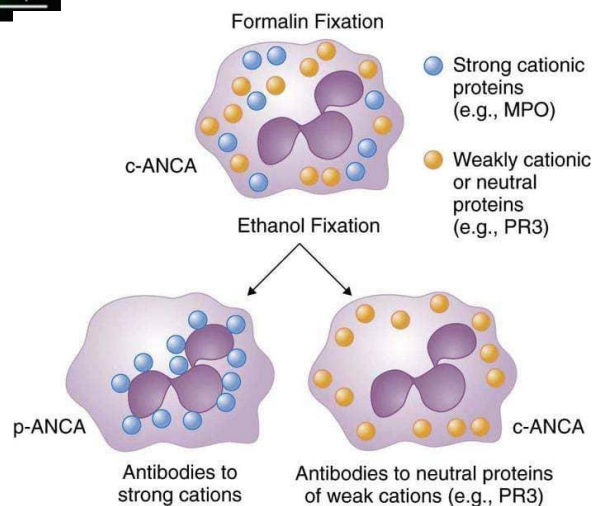
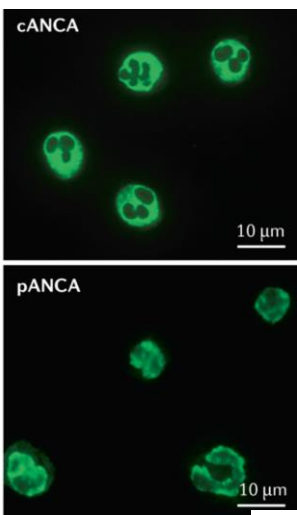
- Kui immuunanalüüsi tulemus on negatiivne, kuid jätkuvalt esineb tugev kahtlus ANCA-ga seotud vaskuliidile, võib kaaluda immuunanalüüsi kordamist või **ANCA IgG paneeli** kaudsel IF meetodil sooritamist
- Kui ka need tulemused on negatiivsed on ANCA-seoselise vaskuliidi esinemine patsiendil ebatõenäoline, kuid seda ei saa välistada.

Müeloperokside vastane IgG (S-MPO IgG) ja proteinaas 3 vastane IgG (S-PR3 IgG) fluorestsents-immuunmeetodid

- ANCA-ga seotud vaskuliitide kahtlus ning kulu jälgimine ja ravitulemuse hindamine. Haiguse remissioonifaasis ei ole antikehad leitavad
 - Glomerulonefriidi diferentsiaaldiagnostika
 - Kiiresti progresseeruva neerupuudulikkuse, kopsuveritsuse ja Goodpasture'i sündroomi diferentsiaaldiagnostika
 - Ravimtekkelise vaskuliidi kahtlus (S-MPO IgG)
 - Müeloperoksidevastased IgG on diagnostiliselt olulised eelkõige mikropolüangiidi (MPA), kuid ka eosinofiilse granulomatoosi polüangiidiga (EGPA), idiopaatilise nekrotiseeruva glomerulonefriidi jt vaskuliitide korral
 - Proteinaas-3 vastased IgG on diagnostiliselt olulised granulomatoosi polüangiidiga (GPA) korral
 - Tõusnud PR3 IgG väärtused seerumis tähendavad kuni >98%-l haigetel süsteemse väikeste veresoonte vaskuliidi olemasolu
-
- S-MPO IgG < 3,5 kU/L negatiivne
2 – 3 kU/L piiripealne
> 3 kU/L positiivne
 - S-PR3 IgG < 2 kU/L negatiivne
3,5-5,0 kU/L piiripealne
> 5,0 kU/L positiivne

!!! Hemolüüs ja lipeemia võivad mõjutada uuringu tulemusi, analüüse ei teostata

ANCA IgG paneel IF meetodil



- Kaudsel immuunfluorestsentsmeetodil etanool-fikseeritud neutrofiilidega slaid võimaldab seerumis eristada perinukleaarseid neutrofiilide tsütoplasma vastaseid IgG-sid (**S-pANCA IgG**) ja tsütoplasmaatilisi neutrofiilide tsütoplasma vastaseid IgG-sid (**S-cANCA IgG**)
- cANCA korral on põhiantigeeniks proteinaas-3 (PR3) ja antikehad on positiivsed GPA korral (kuni 90% patsientidest)
- pANCA IgG on suunatud neutrofiilide graanulites paikneva antigeeni müeloperoksüdaasi vastu (MPO) ja on diagnostiliselt olulised MPA (40-80%), EGPA (20-70%) korral
- pANCA-le iseloomulikku fluorestsentsmustrit annavad ka teised neutrofiilsed antigeenid, mida on võimalik tuvastada formaliin-fikseeritud neutrofiilide slaididel
- Nn formaliin tundliku pANCA korral on sihtantigeenideks hoopis elastaas, laktoferrin, lüsotsüüm, katepsiin G, β -glükuronidaas jt.
- nn **formaliintundlik pANCA ei ole spetsiifiline** vaskuliitidele ja on seotud organspetsiifiliste autoimmuunhaigustega nagu põletikulised soolehaigused (> haavandiline koliit), primaarne skleroseeriv kolangiit, autoimmuunne hepatiit, RA, SLE jne.

Täna tähelepanu eest!
