



Ο ανοσολογικός έλεγχος στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας

Δρ. Γκίκας Κατσιφής
Πλωτάρχης (ΥΙ)
Επιμελητής Ρευματολογικής Κλινικής
Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

Ο ανοσολογικός έλεγχος των ρευματικών νοσημάτων είναι πιθανολογικός
Όχι διαγνωστικές δοκιμασίες



Στατιστική, Πιθανότητες



Κρίση

ΤΚΕ και CRP

- Διάκριση
 - Φλεγμονώδη / Μη-φλεγμονώδη νόσο
 - Τοπική μυοσκελετική νόσο / Συστηματική νόσο
- Αν υπάρχει φλεγμονώδης συστηματική νόσος – Ποιά;
- Πρόγνωση
- Επιλογή θεραπείας

Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών (ΤΚΕ)

- Ρυθμός καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε δείγμα αίματος εξαιτίας της βαρύτητας
- Τοποθέτηση δείγματος αίματος σε βαθμονομημένο σωλήνα
- Αναμονή 1 ώρα
- Ποσοστό καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων

Παράγοντες που επηρεάζουν τη ΤΚΕ σε Φλεγμονώδεις Ρευματικές Παθήσεις

$$\text{ΤΚΕ} = \frac{\text{ινωδογόνο} + \text{σφαιρίνες}}{\text{λευκωματίνη} + \text{αιματοκρίτης}}$$

- ΤΚΕ αυξάνει στην οξεία φλεγμονή λόγω της αύξησης του ινωδογόνου
- ΤΚΕ αυξάνει στη χρόνια φλεγμονή λόγω της αύξησης των σφαιρινών (IgG)
- ΤΚΕ αυξάνει στην αναιμία και υπολευκωματιναιμία

Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών (ΤΚΕ)

- Ανώτερη φυσιολογική τιμή (>95% του πληθυσμού)
- Προσαρμοσμένο με την ηλικία
- ΤΚΕ στις γυναίκες = $(\text{Ηλικία} + 10)/2$
- ΤΚΕ στους άνδρες = $\text{Ηλικία}/2$

Miller A, et al. BMJ 1983; 286:266

CRP

- Ανώτερες φυσιολογικές τιμές 0,8, 1,0, 3,0, 1,5, 8, 10, 12 , 12 ;;;
- Στο πρόσφατο παρελθόν οι τιμές σε mg/dl
- Οι ανώτερες φυσιολογικές σε 0,8 – 1,0 (1,5) mg/dl

- Συστάσεις CDC/AHA:
Η hsCRP/cardiac να αναφέρεται σε mg/L (10x mg/dl)
- Risk cut off: 3mg/L
- Ανώτερο «φυσιολογικό» όριο 8-10 mg/L

- CRP στις γυναίκες = (Ηλικία +30)/5
- CRP στους άνδρες= Ηλικία/5

Νοσήματα

ΤΚΕ, CRP

Γενικευμένα, μη φλεγμονώδη

- Οστεοαρθρίτιδα
- Ινομυαλγία

Φυσιολογική

Γενικευμένα, φλεγμονώδη

- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Αυτοάνοσα νοσήματα

Υψηλή

Τοπικά, μη φλεγμονώδη

- Οστεοαρθρίτιδα, Κάκωση

Φυσιολογική

Τοπικά, φλεγμονώδη

- Χρόνια τενοντίτιδα, θυλακίτιδα
- Χρόνια ουρική αρθρίτιδα, κρυσταλλογενείς νόσοι

Ποικίλει

Εκτίμηση της ενεργότητας της ΡΑ με ΤΚΕ και CRP

Η ΤΚΕ και CRP σχετίζονται με

- Φλεγμονή – ενεργότητα
- Διαβρώσεις
- Ανταπόκριση στη θεραπεία

Περιορισμοί ΤΚΕ και CRP

- Όχι απόλυτα αξιόπιστα για διάγνωση ΡΑ
- Όχι σημαντικά για διάγνωση ΑΣ και σπονδυλοαρθρίτιδων
- Όχι ευαίσθητα για διάγνωση μυοσίτιδος
- Καλά αλλά όχι απόλυτα αξιόπιστα για μέτρηση ενεργότητας ΡΑ

Μεταβολές της ΤΚΕ οφειλόμενες σε άλλους παράγοντες εκτός της φλεγμονής

- Αναιμία αυξάνει, δρεπανοκύτταρα μειώνουν
- Αυξάνει η γ-σφαιρίνη (πολλαπλούν μυέλωμα)
- Αυξάνει η μειωμένη αλβουμίνη (νεφρωσικό σύνδρομο, υποσιτισμός)
- Αύξηση στην ψυχροσυγκολλητιναιμία
- Χειρισμός δειγμάτων (μείωση σε χαμηλή θερμοκρασία δωματίου)

ΤΚΕ και CRP – Πρακτικά σημεία

- Επιβεβαίωση φλεγμονώδους νόσου
- Υποδεικνύει τη μη φλεγμονώδη νόσο ως λιγότερο πιθανή
- Σημαντική για τη διάγνωση γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας και ρευματικής πολυμυαλγίας
 - ΤΚΕ>40 στο 95% της κροταφικής αρτηρίτιδος (Salvarani & Hunder, 2001)
 - ΤΚΕ 92% ευαίσθητη, CRP 100% ευαίσθητη στη διάγνωση της κροταφικής αρτηρίτιδος (Hayreh S, 2001)
- Στη Ρευματοειδή αρθρίτιδα
 - Παρακολούθηση φλεγμονής
 - Χρήσιμη όταν τα συμπτώματα >> αντικειμενικά σημεία (Ινομυαλγία και ΡΑ)

Αυτοαντισώματα στη ΡΑ

- Ρευματοειδής Παράγοντας (RF)
- Αντισώματα σε κίτρουλινοποιημένα πεπτίδια/πρωτεΐνες (ACPA)
- Αντισώματα σε κυκλικά κίτρουλινοποιημένα πεπτίδια/πρωτεΐνες (antiCCP)

Μέτρηση RF

Παρελθόν

- Συγκόλληση, αναφορά ως τίτλος
(μέγιστη αραίωση του ορού που προκαλεί συγκόλληση)

Παρόν

- Αναφορά σε International Units (IU)
- Νεφελομετρία
 - Νεφελόμετρο μετρά τη σκέδαση του φωτός από τη μικρο-συγκόλληση

RF σε άλλα νοσήματα

RF (+)

- Σ. Sjogren's ~90%
- ΣΕΛ ~15-20%
- Σαρκοείδωση ~20%

Χρόνιες λοιμώξεις

- Υποξεία/χρόνια βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα
- Χρόνια οστεομυελίτιδα, λέπρα

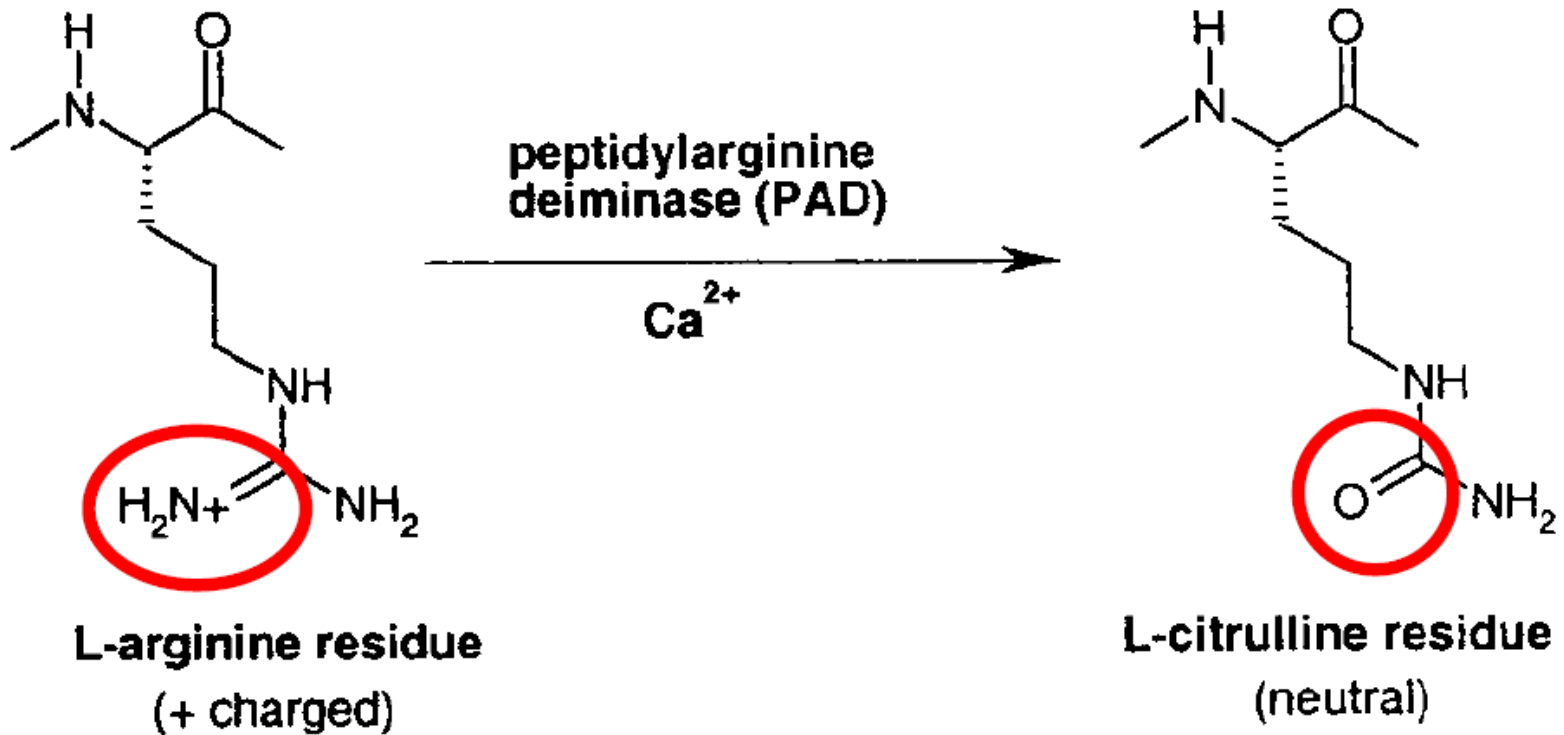
HCV λοίμωξη ~90%

- Συχνότητα RA και HCV: 0,5 – 2% στο γενικό πληθυσμό.
- Ο (+) RF μπορεί να οφείλεται το ίδιο και από τους δύο
- Χρόνια HCV λοίμωξη μπορεί να εκδηλώνεται με αρθραλγίες, μη-διαβρωτική αρθρίτιδα, χωρίς ανταπόκριση στην ανοσοτροποποιητική αγωγή
- Συμπέρασμα

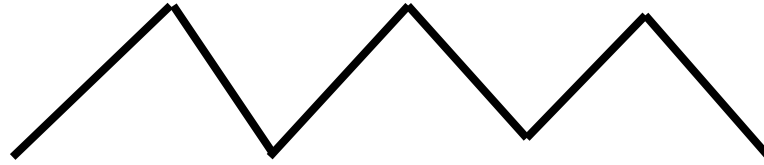
Σκέψη για HCV αρθρίτιδα σε RF (+) ασθενείς με μη-διαβρωτική αρθρίτιδα

Κιτρουλλινοποιημένα πεπτίδια

Μετα – μεταγραφική τροποποίηση της Αργινίνης

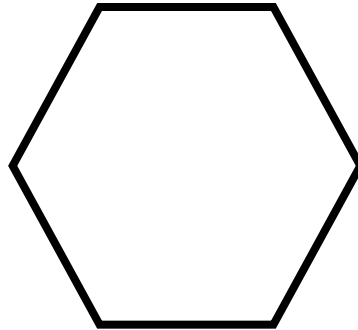


Γραμμικό πεπτίδιο



Παρουσία κίτρουλλίνης σε πεπτίδιο-αντιγόνο, το αντίσωμα είναι “ACPA”

Κυκλικό πεπτίδιο



Κίτρουλλίνη παρούσα σε κυκλικό πεπτίδιο=
κυκλικό, κίτρουλλινοποιημένο πεπτίδιο (CCP)

Διαφορετικά CCPs και συνδυασμοί (CCP1, CCP2 κλπ)

Αντι- CCP / ACPA

- Ίδιος ρόλος με RF
 - παρόμοια ευαισθησία, όμως περισσότερο ειδικά
- Λιγότερα συχνά στο σ. Sjögren's, ΣΕΛ (όμως υφίστανται)
- Σπάνια σε HCV λοίμωξη

- Πρώιμη υμενίτιδα
- Σοβαρή, διαβρωτική νόσο
- Όχι απόλυτα σχετιζόμενα με RF (διαφορετική διαγνωστική πληροφορία;)

Ψευδώς Θετικά ACPA tests

- Ψωριασική αρθρίτιδα 8,6%
- Ψωρίαση, χωρίς αρθρίτιδα 0,7-17%
- ΣΕΛ 7,8%
- Σ. Sjögren's 5,7%
- Σπονδυλοαρθρίτιδες 2,3%
- Σκληρόδερμα 6,8%
- ΗCV/κρυοσφαιριναιμία 3,5%
- Οστεοαρθρίτιδα 2,2%
- Νεανική Ιδιοπαθής αρθρίτιδα 7,7%
- Ινομυαλγία 2,7%
- Φυματίωση 34,3% (Μη ειδική σύνδεση;)

Ρευματοειδής αρθρίτιδα- Εργαστηριακός έλεγχος

- ΤΚΕ και CRP για εκτίμηση φλεγμονής
- Αντισώματα έναντι
 - κιτρουλλινοποιημένων πεπτιδίων (ACPA)
 - κυκλικών κιτρουλλινοποιημένων πεπτιδίων (CCP)
- RF

Ανοσοφθορισμός ANA

Ειδικοί τύποι

- Κεντρομερίδιο
- Δακτυλιοειδής
- Μιτοχονδριακός
- Ριβοσωμικός

Μη-Ειδικοί τύποι

- Διάχυτος
- ΣΤΙΚΤΟΣ
- Πυρηνισκικός

(+) ANA

- Προσωπικό Νοσοκομείου 1%
- Αιμοδότες 3%
- Διάφοροι νόσοι 6%
- Ηλικωμένοι 10-15
- Αρθρίτιδα (εκτός ΡΑ και ΣΕΛ) 14%
- Νοσηλευθέντες ασθενείς (εκτός ρευματικών νοσημάτων) 17%
- Συστηματικά ρευματικά νοσήματα (εκτός ΣΕΛ) 24%
- Ρευματοειδή αρθρίτιδα 30-40%
- Συγγενείς ασθενών με ΣΕΛ 33%
- ΣΕΛ 95%

Τι σημαίνει ANA: 1/160 (στο γενικό πληθυσμό)

Παραδοχή 1

0,05 του πληθυσμού με ΣΕΛ, 95% αυτών παρουσιάζει (+) ANA
ή 0,0475% του πληθυσμού με ΣΕΛ παρουσιάζει (+) ANA

Παραδοχή 2

99,95% του πληθυσμού χωρίς ΣΕΛ («υγιείς»), 3% αυτών παρουσιάζουν (+) ANA
ή 2,999% του πληθυσμού χωρίς ΣΕΛ («υγιείς»), παρουσιάζει (+) ANA

Αναλογία (+) ANA

2,999/0,0475

63/1

«Υγιείς»/ΣΕΛ

98% των (+) ANA **ΔΕΝ** έχουν ΣΕΛ

ANA

- Σε (-) ANA, επιβεβαίωση ότι έχει γίνει IIF
- Σε (+) ANA χωρίς τίτλο, επιβεβαίωση ότι έχει γίνει IIF
- Σε (+) ANA < 1:320, μπορεί να απαιτηθούν περισσότερα στοιχεία από το ατομικό ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση

ANCA: Antibodies to Neutrophil Cytoplasmic Antigens

Ανοσοφθορισμός:

- c-ANCA: cytoplasmic diffuse staining

 - Σχεδόν πάντα proteinase -3 (Pr3)

 - Κοκκιωμάτωση Wegener's, 80%

- p-ANCA: perinuclear staining

 - Πολλαπλά αντιγόνα

 - Πιο σημαντικό myeloperoxidase (MPO)

 - Μικροσκοπική πολυαγγειίτδα, 50-70%

Ευαισθησία c-ANCA και Κοκκιωμάτωση Wegener's

	Ενεργή νόσος	Νόσος σε ύφεση
Συστηματικό Wegener's	95%	65%
Περιορισμένο Wegener's	65%	35%

Σημαντικότητα c-ANCA

Νόσος	Συχνότητα (%)
Κοκκιωμάτωση Wegener's	80
Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα	30
Σύνδρομο Churg-Strauss	30
Αγγειίτιδα εξ υπερευαισθησίας	Σπάνια
Πορφύρα Henoch-Schönlein	Σπάνια
IgA νεφροπάθεια	Σπάνια
Μεταλοιμώδη σπειραματονεφρίτιδα	Σπάνια

Σημαντικότητα p-ANCA

Νόσος	Συχνότητα (%)
Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα	50-70
Ιδιοπαθής νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα	50-70
Σύνδρομο Churg-Strauss	30
Σύνδρομο Goodpasture (anti-GBM)	10-20
Κοκκιωμάτωση Wegener's	10-25
Αγγειίτιδα στη ΡΑ / Σύνδρομο Felty	Σπάνια

Παρακολούθηση τίτλου ANCA

- Αμφιλεγόμενα δεδομένα

- NIH κυρίως αρνητικά

- Ευρώπη κυρίως θετικά

- Καλύτερη πρόγνωση με θεραπεία αυξανόμενου τίτλου ANCA;

- Σε περίπτωση αμφιβολίας

- Η επίσταξη οφείλεται σε οξεία φλεγμονή ή χρόνια βλάβη;

Ειδικά αυτοαντισώματα- τεχνικές ανίχνευσης

- Ανοσοενζυμικές μέθοδοι
- Διπλή ανοσοδιάχυση
- Αντίθετη ανοσοηλεκτροφόρηση
- Ανοσοαποτύπωση

Αλγόριθμος παραγγελίας αυτοαντισωμάτων (α) (Ευαισθησία % / Ειδικότητα %)

	ΣΕΛ	PA	Σ. Sjögren's	MCTD
ANA	1		1	1
a-dsDNA	2 (70/95) (ενεργότητα, νεφρική συμμετοχή)		3 (10/5)	3
a-Sm	2 (20/υψηλή)			3
a-U1RNP	3 (45/υψηλή) (μαζί με a-Sm)			2 (κριτήριο)
a-Ro	2 (40/μέτρια) (SCLE, φωτοευαισθησία, νεογνικό λύκο, σS)		2 (8-70/87)	
a-La	2 (15/χαμηλή) (μαζί με a-Ro, νεογνικό Λύκο, σS)		2 (14-60/94)	
a-Ribo P	2 (20/) Ψύχωση			
a-CL	2 } Υπερπηκτικότητα		3	3
LAC	2 } Υποτροπιάζουσες αποβολές			
a-β2-GPI	2 } Θρομβοπενία			
RF	3	1	2	2
a-CCP		1	3	3

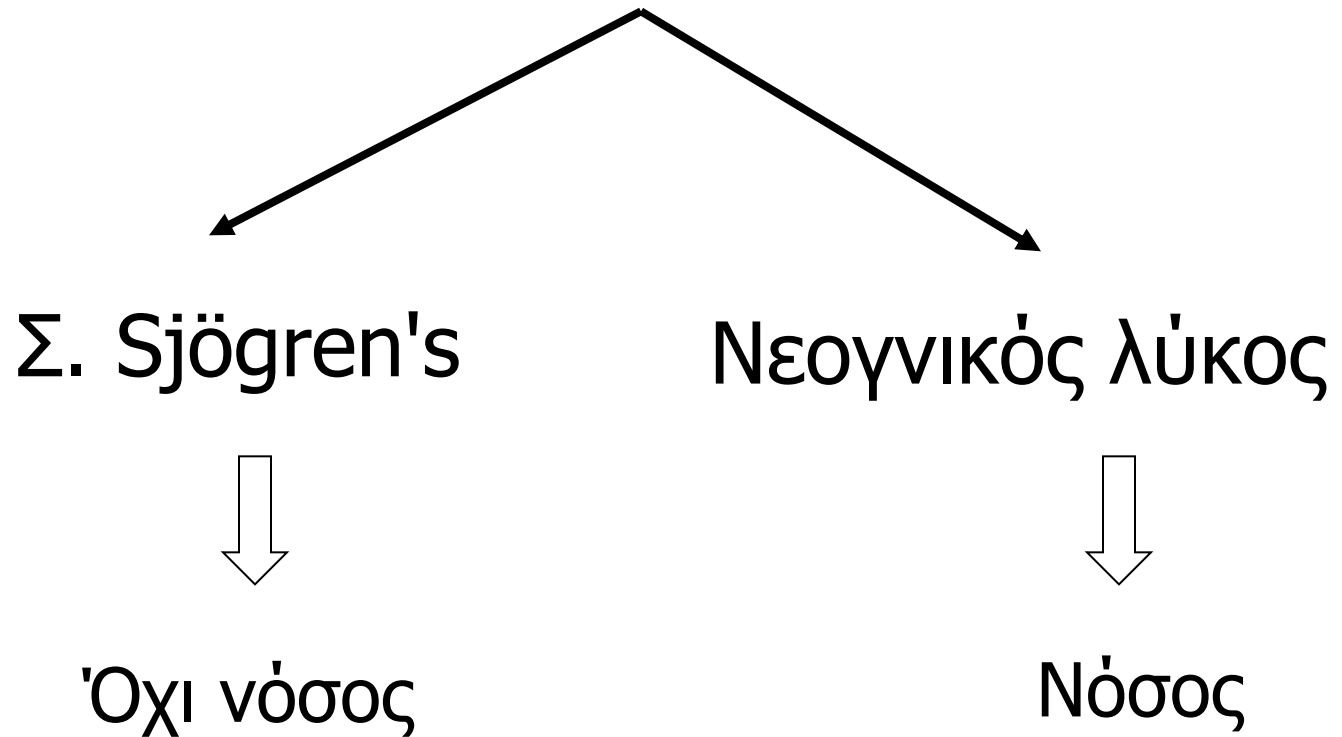
Αλγόριθμος παραγγελίας αυτοαντισωμάτων (β) (Ευαισθησία % / Ειδικότητα %)

	APS	PM/DM	Αγγειίτιδα	Σ. Σκληρόδερμα
ANA	1	1		1
a-dsDNA				3
a-Sm				
a-U1RNP		2 (5-15/Χαμηλή)		2 (20/Μέτρια)
a-Ro				
a-La				
a-Topo I (Scl-70)				2 (10-30/Υψηλή)
a-Jo-1		2 (25/Υψηλή)		
MPO-ANCA			1	
PR3-ANCA			1	
a-CL	1	3		3
LAC	1			
a-β2-GPI	2			

Παθογενετικά Αυτοαντισώματα

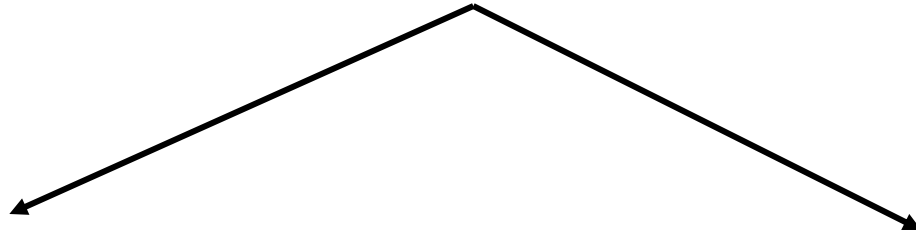
Συσχέτιση με νόσο

Αντι-Ro/SSA



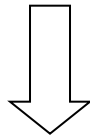
Παθογενετικά Αυτοαντισώματα Συσχέτιση με νόσο

Ρευματοειδής παράγοντας

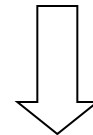


Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Μικτή
κρυοσφαιριναιμία



Όχι νόσος



Νόσος

Συμπλήρωμα (1)

- Ανοσοκαθίζηση
 - Μετράει την παρουσία των πρωτεϊνών (C3 και C4)
 - Δεν πιστοποιεί την ενεργοποίηση
- Αιμολυτικό (CH50)
 - Ελέγχει τη λειτουργία των συστατικών της κλασσικής οδού

- Αυξημένο: παράγοντας οξείας φάσης
- Φυσιολογικό: Δεν φανερώνει αν καταλώνεται ή όχι (μπορεί και να παράγεται πιο γρήγορα από ότι καταλώνεται)
- Μειωμένο: Καταλώνεται γρήγορα ή δεν παράγεται

Συμπλήρωμα (2)

- Φυσιολογικό στα περισσότερα ρευματικά νοσήματα
- Χαμηλό συμπλήρωμα
 - Ενδοτοξιναιμία
 - Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία
 - Υποξεία ενδοκαρδίτιδα
 - Χρόνια Ηπατίτιδα C / Κρυοσφαιριναιμία
 - Ενεργός νεφρίτιδα του ΣΕΛ από ανοσοσυμπλέγματα (πιο ευαίσθητος ορολογικός δείκτης)

- Το ιστορικό και η φυσική εξέταση είναι σημαντικότερη από τον εργαστηριακό έλεγχο
- Εργαστήριο:
Επιβεβαιώνει και υποστηρίζει την κλινική εικόνα
- Χωρίς ιστορικό Ρευματικών νοσημάτων και Αντικειμενική εξέταση
ΑΛΛΑΓΗ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΟΣ