

Süsteemsete sidekoehaiguste uuringud

Immuunanalüüsi osakond

Analüüsid:

ANA IgG muster
ANA IgG tiiter
Süsteemsete sidekoehaiguste IgG paneel (IB)
Süsteemse skleroosi IgG paneel (IB)
Müosiitide IgG paneel (IB)
dsDNA IgG QN
Sm IgG QN
U1RNP IgG QN
SSA/Ro IgG QN
SSB/La IgG QN
Scl70 IgG QN
Tsentromeer B IgG QN
Jo1 IgG QN
AMA M2 IgG QN

Süsteemsed sidekoehaigused moodustavad heterogeense grupi haigusi, mille tekkel mängib juhtivat rolli organismi immuunreaktsioon keha sidekoeliste struktuuride suhtes. Tavaliselt haarab haigus kogu organismi kahjustades erinevaid kudesid kuid esineb ka piirdunud sidekoehaiguste vorme. Immuuntolerantsi häirumisel organismi enda kudede suhtes aktiveeruvad nii rakulised kui ka humoraalsed immuunsüsteemi komponendid, mille tõttu haaratud kudedes tekib steriilne põletik ning haige verre ilmuvad autoantikehad. Paljudel süsteemsete sidekoehaiguste vormidel on iseloomulik autoantikehade spekter ning seetõttu kasutatakse defineeritud antigeenidega reageerivate autoantikehade määramist laialdaselt süsteemsete sidekoehaiguste diagnostikas. Väga sageli esinevad süsteemsete sidekoehaiguste korral tuumavastased antikehad (*anti-nuclear antibodies*, ANA), mis on suunatud rakutuuma erinevate komponentide (antigeenide) vastu. Kliinilises praktikas omavad rohkem tähtsust IgG tüüpi tuumaantikehad (**ANA IgG**).

Tuumavastaste antikehade identifitseerimiseks ja kvantifitseerimiseks on laboris välja töötatud **süsteemsete sidekoehaiguste diagnostika algoritm**:

1. Sõeluuringuks kasutatakse ANA IgG mustri määramist immunofluorestsentsmeetodil (IF) inimese kartsinoomi rakuliinil HEp-2. See ei võimalda identifitseerida täpset antikeha. Uuringu vastusena kirjeldatakse erinevaid ANA mustreid, mille nimetused on kokku lepitud rahvusvaheliselt: *International Consensus on ANA Patterns* (ICAP) <https://www.anapatterns.org/>. ANA IgG mustrid, neile vastavad sihtantigeenid ja seos haigustega on toodud tabelis 3 peatüki lõpus.

NB! ANA IgG tellimisel peab täpsustama, kas positiivse tulemuse puhul soovitakse koheselt täpsustavaid uuringuid vastavalt süsteemsete sidekoehaiguste diagnostika algoritmile või ainult ANA IgG tiitrit.

2. ANA IgG mustri positiivse tulemuse korral teostatakse spetsiifiliste antikehade identifitseerimiseks erinevaid paneele *immunoblot*-meetodil. Paneeli valik toimub vastavalt mustrile (vt tabel 2)

- a. Süsteemsete sidekoehaiguste IgG paneel (U1RNP, Sm, SSA, Ro52, SSB, Scl70, PM/ScI, Jo1, CENPB, PCNA, dsDNA, Nucleos, Histone, Rib P Prot, AMA M2)
 - b. Süsteemse skleroosi IgG paneel (Scl70, CENPA, CENPB, RP11, RP155, Fibrillarini, NOR90, Th/To, PM/ScI100, PM/ScI75, Ku, PDGFR, Ro52)
 - c. Müosiitide IgG paneel (Mi2 α , Mi2 β , TIF1 γ , MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM/ScL100, PM/ScI75, Jo1, SRP, PL7, PL12, EJ, OJ, Ro52)
3. Paneeli positiivse tulemuse korral ehk mõne antikeha identifitseerimisel määratakse vastava antikeha kontsentratsioon automaatanalüsaatoril Phadia. Võimalik on määrata: dsDNA IgG QN, SmD IgG QN, U1RNP IgG QN, SSA/Ro IgG QN, SSB/La IgG QN, Scl70 IgG QN, Tsentromeer B IgG QN, Jo1 IgG QN, AMA M2 IgG QN
 4. Juhul, kui ANA IgG mustri tulemus oli positiivne, kuid antikehade paneeli tulemus jäi negatiivseks (ei identifitseeritud ühtegi antikeha) või antikehade paneelil tuvastatud antikeha ei olnud võimalik kvantitatiivselt määrata, teostab labor ANA IgG tiitri

Vt. ka Süsteemsete sidekoehaigustega seotud IgG paneel, Süsteemse skleroosiga seotud IgG paneel, Autoimmuunsete müosiitidega seotud IgG paneel

Uuritav materjal, selle võtmine, saatmine ja säilitamine

Katsuti	Geeli ja hüübimisaktivaatoriga katsuti (punane kollase rõngaga või kollane kork)
Säilivus	Seerum +4 °C 14 päeva

Analüüsi tegemise aeg: tööpäeviti

Analüüsimeetodid

1. ANA IgG muster: kaudne immunofluorestsentsmeetod (IIF). Rutiinselt tehakse uuring tiitris 1 : 100.
2. Antikehade paneelid: *immunoblot*-meetod
3. Antikehade kontsentratsioon: fluorestsents-ensüümimmuunmeetod (FEIA) automaatanalüsaatoril Phadia

Vastuse vorm

ANA IgG muster	1:100 Negatiivne		1:100 Positiivne; musteri kirjeldus
Süsteemsete sidekoehaiguste IgG paneel	Negatiivne		Positiivne
Süsteemse skleroosi IgG paneel	Negatiivne		Positiivne
Müosiitide IgG paneel	Negatiivne		Positiivne
dsDNA IgG QN	< 10 kU/L Negatiivne	10–15 kU/L Piiripealne	> 15 kU/L Positiivne
Sm IgG QN	< 7 kU/L Negatiivne	7–10 kU/L Piiripealne	> 10 kU/L Positiivne
U1RNP IgG QN	< 5 kU/L Negatiivne	5–10 kU/L Piiripealne	> 10 kU/L Positiivne
SSA IgG QN	< 7 kU/L Negatiivne	7–10 kU/L Piiripealne	> 10 kU/L Positiivne
SSB IgG QN	< 7 kU/L Negatiivne	7–10 kU/L Piiripealne	> 10 kU/L Positiivne

Scl70 IgG QN	< 7 kU/L Negatiivne	7–10 kU/L Piiripealne	> 10 kU/L Positiivne
Tsentromeer B IgG QN	< 7 kU/L Negatiivne	7–10 kU/L Piiripealne	> 10 kU/L Positiivne
Jo1 IgG QN	< 7 kU/L Negatiivne	7–10 kU/L Piiripealne	> 10 kU/L Positiivne
AMA M2 IgG QN	< 4 kU/L Negatiivne	4–6 kU/L Piiripealne	> 6 kU/L Positiivne

Näidustus ja kliiniline tähendus

Süsteemsete sidekoehaiguste ja I tüüpi autoimmuunse hepatiidi diagnostika.

Tabel 1. ANA IgG esinemissagedus

Süsteemne erütematoosne luupus (SLE)	80–100%
Ravimindutseeritud luupus	100%
Sidekoehaiguse segavorm (MCTD)	100%
Reumatoidartriit (RA)	20–40%
Progresseeruv süsteemne skleroos	85–95%
Polümüosiit (PM) ja dermatomüosiit (DM)	30–50%
Sjögreni sündroom	70–80%
Haavandiline koliit	26%
Autoimmuunne hepatiit (I tüüp)	100%
<i>Sclerosis multiplex</i>	25%
Idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura	10–30%
Kilpnäärmehaigused	30–50%
Diskoidne luupus	5–25%
Isoleeritud antifosfolipiidsündroom	40–50%
Fibromüalgia	15–25%
Silikoonist rinnaimplantaatidega patsiendid	15–25%
Autoimmuunhaiguseid põdevate patsientide lähisugulased	5–25%
Üldpopulatsioon (tiiter > 1 : 100)	10%

Tabel 2. Antikehade identifitseerimiseks kasutatavad analüüsid vastavalt ANA IgG muustrile

ANA IgG muster	Analüüs antikeha identifitseerimiseks
Tuuma muustrid	
Homogeenne	Süsteemsete sidekoehaiguste IgG paneel
Tihe peengranulaarne	
Peengranulaarne	
Jämegranulaarne	
PCNA-taoline	
Nukleolaarne homogeenne	Süsteemse skleroosi IgG paneel
Nukleolaarne laatinud	
Nukleolaarne granulaarne	
Tsentromeerne	Tsentromeer B IgG QN
Rohked täpid (6–20 täppi)	Ei saa edasi testida
Üksikud täpid (1–6 täppi)	

Sile tuumamembraan	
Poorne tuumamembraan	
Tsentromeer F taoline	
Tsütoplasma mustrid	
Fibrillaarne lineaarne	Ei saa edasi testida
Fibrillaarne filamentoosne	
Fibrillaarne segmentaalne	
Täpiline	
Polaarne	
Jooned ja ringid	
Tihe peengranulaarne	Müosiitide IgG paneel
Peengranulaarne	
Retikulaarne	AMA M2 IgG QN
Mitootilise raku mustrid	
Tsentrosoomne	Ei saa edasi testida
Kääviniidistik	
NuMA-taoline	
Rakkudevahelised sillad	
Kromosoomi kattevalgud	

Tabel 3. ANA IgG mustrid vastavalt ICAP-ile, neile vastavad sihtantigeenid ja seos haigustega

ANA muster	Sihtantigeenid	Seos haigustega
Tuuma mustrid		
Homogeenne <i>Nuclear homogeneous</i>	dsDNA nukleosoomid histoonid	süsteemne erütematoosne luupus (SLE) ravimindutseeritud luupus juveniilne idiopaatiline artriit
Tihe peengranulaarne <i>Nuclear dense fine speckled</i>	DFS70	Harva: Sjögreni sündroom süsteemne sklerosis SLE
Peengranulaarne <i>Nuclear fine speckled</i>	SSA/Ro SSB/La Mi2 TIF1γ TIF1β Ku	Sjögreni sündroom SLE dermatomüosiit (DM)
Jäme granulaarne <i>Nuclear large/coarse speckled</i>	hnRNP U1RNP Sm RNA polümeraas III	sidekoehaiguse segavorm (MCTD) SLE süsteemne sklerosis
PCNA-taoline <i>PCNA like</i>	PCNA	SLE
Nukleolaarne homogeenne <i>Homogenous nucleolar</i>	PM/Sci75 PM/Sci100 Th/To B23/nukleofosmiin nukleoliin No55/SC65	süsteemne sklerosis süsteemne sklerosis/PM

Nukleolaarne laatumud <i>Clumpy nucleolar</i>	U3-snoRNP/fibrillariin	süsteemne skleroos
Nukleolaarne granulaarne <i>Punctate nucleolar (nucleolar speckled)</i>	RNA polümeraas I hUBF/NOR90	süsteemne skleroos Sjögreni sündroom
Tsentromeerne <i>Centromere</i>	tsentromeer A tsentromeer B	süsteemse skleroosi piirdunud nahavorm primaarne biliaarne kolangiit (PBC)
Rohked täpid (6–20 täppi) <i>Multiple nuclear dots</i>	Sp100 PML MJ/NXP-2	PBC DM jt süsteemsed sidekoehaigused
Üksikud täpid (1–6 täppi) <i>Few nuclear dots</i>	p80-koiliin SMN	Sjögreni sündroom SLE süsteemne skleroos polümüosiit (PM) asümptomaatilised isikud
Sile tuumamembraan <i>Smooth nuclear envelope</i>	lamiin A,B,C	SLE Sjögreni sündroom seronegatiivne artriit
Poorne tuumamembraan <i>Punctate nuclear envelope (Nuclear membrane pores)</i>	tuuma poori kompleksi valgud (nt gp210)	PBC
Tsentromeer F taoline <i>CENP-F like</i>	tsentromeer F	pahaloomulised kasvaja
Tsütoplasma mustrid		
Fibrillaarne lineaarne <i>Cytoplasmic fibrillar linear</i>	aktiin mittemuskulaarne müosiin	MCTD krooniline hepatiit maksatsirroos <i>myasthenia gravis</i> Crohn'i tõbi PBC pikaajaline hemodialüüs süsteemsed sidekoehaigused (harva)
Fibrillaarne filamentoosne <i>Cytoplasmic fibrillar filamentous</i>	vimentiin tsütokeratiinid	infektsioonid, põletikud pikaajaline hemodialüüs alkohoolne maksakahjustus süsteemsed sidekoehaigused psoriaas terved inimesed
Fibrillaarne segmentaalne <i>Cytoplasmic fibrillar segmental</i>	alfaaktiniin vinkuliin tropomüosiin	<i>myasthenia gravis</i> Crohn'i tõbi haavandiline koliit
Täpiline <i>Cytoplasmic discrete dots</i>	GW182 Su/Ago2	PBC süsteemsed sidekoehaigused
Polaarne <i>Polar/Golgi like</i>	giantiin golgiin-95/GM130	Harva: Sjögreni sündroom

	golgiin-160 golgiin-97 golgiin-245	SLE reumatoidartriit (RA) MCTD granulomatoos polüangiidiga (GPA) idiopaatiline tserebellaarne ataksia paraneoplastiline tserebellaarne degeneratsioon viirusinfektsioonid
Jooned ja ringid <i>Rods and rings</i>	IMPDH2 jt	C-hepatiidiga patsiendid peale interferoon/ribaviiri ravi Harva: SLE Hashimoto türeoidiit terved inimesed
Tihe peengranulaarne <i>Cytoplasmic dense fine speckled</i>	PL7 PL12 ribosomaalne P-proteiin	antisüntetaasi sündroom PM/DM SLE juveniilne SLE neuropsühhiaatiline SLE
Peengranulaarne <i>Cytoplasmic fine speckled</i>	Jo-1	antisüntetaasi sündroom PM/DM piirdunud süsteemne skleroos idiopaatiline pleuraefusioon
Retikulaarne <i>Cytoplasmic reticular</i>	PDC-E2/M2 BCOADC-E2 OGDC-E2 PDH-E1a E3BP/proteiin X	PBC süsteemne skleroos teised süsteemsed sidekoe- haigused (harva)
Mitootilise raku mustrid		
Tsentrosoomne <i>Centrosome</i>	peritsentriin nineiin Cep250 Cep110	Harva: süsteemne skleroos Raynaud sündroom infektsioonid (viirused, mükoplasmad)
Kääviniidistik <i>Spindle fibers</i>	HsEg5	Harva: Sjögreni sündroom SLE teised sidekoehaigused
NuMA-taoline <i>NuMA like</i>	NuMA	Sjögreni sündroom SLE jt
Rakkudevahelised sillad <i>Intercellular bridge</i>	sihtantigeenid puuduvad	Harva: süsteemne skleroos Raynaud sündroom pahaloomulised kasvaja
Kromosoomi kattedvalgud <i>Mitotic chromosomal coat</i>	modifitseeritud histoon H3 MCA-1	Harva: diskoidne erütematoosne luupus krooniline lümfoleukeemia Sjögreni sündroom reumaatiline polümüalgia

Kaja Metsküla

Vt. ka Süsteemsete sidekoehaigustega seotud IgG paneel
Süsteemse skleroosiga seotud IgG paneel
Autoimmuunsete müosiitidega seotud IgG paneel

Uuendatud 30.09.17