
Autoantikroppar vid diagnostik av systemiska autoimmuna sjukdomar

AARO MIETTINEN OCH MARKKU VIANDER

Autoantikroppar har en central betydelse för patogenesen, diagnostiken och bedömningen av prognosen vid autoimmuna och reumatiska sjukdomar. Hög halt av reumatoid faktor eller CCP-antikroppar hos en patient med ledsymtom tyder på reumatoid artrit. Antinukleära antikroppar har samband med flera systemiska bindvävsjukdomar och hör till klassifikationskriterierna för SLE och Sjögrens syndrom. Vid diagnostiken av dessa sjukdomar behövs dessutom specifika tester för lösliga antinukleära antikroppar (ENA) och DNA. För diagnostik av myositer, skleroderma och så kallat överlappningssyndrom finns flera nya antikroppstester att tillgå, som också är till nytta för att bedöma terapivaret. Fosfolipidantikroppar förekommer både vid primärt och SLE-relaterat fosfolipidantikroppssyndrom. Antikroppstester för ANCA, proteinas 3, myeloperoxidas och glomerulusbas-membran samt undersökning av kryoglobuliner är viktiga vid diagnostiken av småkärlsvaskuliter. Förhöjd nivå av IgG4 kan avslöja den mångfacetterade IgG4-relaterade sjukdomen. Användningen av autoantikropsundersökningar och tolkningen av resultaten är förknippade med problem. Internationella standarder finns bara för ett fåtal sjukdomar och undersökningstekniken, sätten att meddela resultaten och enheterna varierar. Resultaten från olika laboratorier kan inte direkt jämföras med varandra. Därför är ett gott samarbete mellan klinikern och laboratoriet viktigt för diagnostiken.

Mellan fem och åtta procent av världens befolkning lider av någon autoimmun sjukdom (1). Fler än 80 autoimmuna sjukdomar har beskrivits. De autoimmuna sjukdomarna är kroniska inflammatoriska sjukdomar. För att de ska uppkomma behövs en genetisk benägenhet och synbarligen också endogena eller miljöbetingade utlösande faktorer, exempelvis infektioner, toxiska kemikalier, födoämnen eller tumörer. Sjukdomarnas etiologi är okänd, men immunologiska mekanismer spelar en avgörande roll vid patogenesen (2, 3). Auto-reaktiva lymfocyter och cirkulerande autoantikroppar är typiska för sjukdomarna. De organspecifika sjukdomarna är begränsade till ett organ, ofta en endokrin körtel. T-lymfocyterna och de cirkulerande autoantikropparna reagerar mot antigener som är specifika för den angripna vävnaden. Defekter i komplementkomponenterna och i andra delar av den naturliga immuniteten försämrar eliminationen av apoptotiska celler och immunkomplex och predisponerar för autoimmuna sjukdomar (4). Dessutom kan komplement som har aktiverats av antikroppar eller immunkomplex delta i den inflammatoriska reaktionen. Man känner

inte till de T-cellsantigener som är viktiga vid autoimmuna eller reumatiska sjukdomar, och autoantikropparna riktar sig mot antigener som förekommer i hela organismen. Antikropparna kan vara patogenetiskt viktiga när de riktar sig mot extracellulära antigener, men ofta är deras mål intracellulära eller intranukleära proteiner, lipider eller nukleinsyror (5). När autoantigenerna upptäcktes hoppades man att de skulle klarlägga etiologin bakom en del viktiga sjukdomar. Många autoantigener har

SKRIBENTERNA

Aaro Miettinen, är docent i klinisk immunologi, avdelningen för bakteriologi och immunologi, Medicum, Helsingfors universitet (tidigare avdelningsläkare, avdelningen för virologi och immunologi, HUSLAB).

Markku Viander, är docent i medicinsk mikrobiologi och immunologi vid Åbo universitet (tidigare avdelningschef, diagnostik av autoimmuna sjukdomar, UTULab).

nu karaktäriserats och det har lett till att bättre diagnostiska tester har utvecklats, men däremot inte till att etiologin har klarlagts. Många autoantigener har en förbluffande sjukdomspecifitet, vilket understryker deras betydelse

vid diagnostiken av i synnerhet reumatiska sjukdomar och vaskuliter. Dessutom är de viktiga biomarkörer och kan vara till hjälp för att bedöma sjukdomarnas prognos, aktivitet och svar på läkemedelsbehandling (6).

Tabell I. Tester som används vid diagnostik av systemiska autoimmuna sjukdomar

Sjukdom	Antikroppsundersökning	Förkortning ¹	Antigen	Använda metoder ²	Finländskt (f) utländskt (u) laboratorium	
Reumatoid artrit	Reumatoid faktor (>50 IU/ml)	RF	IgG _s Fc-del	Nefelo-, turbidometri EIA	f	
	IgM-reumatoid faktor Citruinpeptid, antikroppar	RFabM ACPA CCPAb MCVAb (SaAb)	Citruinlerade peptider Cykliska filaggrinpeptider Vimentinpeptider	FEIA EIA	f f	
	Karbamylpeptid, antikroppar	CARPAb	Karbamylerade peptider		(f)	
Systemisk lupus erythematosus (SLE)	Cellkärnan, antikroppar DNA, antikroppar	ANAAb DNAAb DNAAb	Cellkärnan (HEp-2-celler) Dubbelhelix-DNA <i>Crithidia luciliae</i> -cellers kinetoplast	IF FEIA, EIA, LIA IF	f f f	
	Histon, antikroppar Cellkärnan, lösliga antigener antikroppar RNPAb (70kd, A, C)	HistAb ENAAb ³ RNP-70, -A, -C Ab	Histonproteiner Lösliga kärn-/cytoplasma-antikroppar U1-ribonukleoproteiner (70kd, A och C)	FEIA, EIA, LIA EIA, FEIA, LIA FEIA, EIA, LIA	f f f	
	SSA(Ro)Ab (Ro52, Ro60) Ro52Ab Ro60Ab	SSAAb ⁴ SSA52Ab SSA60Ab	52- och 60kd hY-RNP 52kd hY-RNP 60kd hY-RNP	FEIA, EIA, LIA FEIA, EIA, LIA FEIA, EIA, LIA	f f f	
	SSB(La)Ab Sm (SmB', SmD)Ab	SSBAb ⁴ SmAb	48kd RNP Små Sm-U-RNP	FEIA, EIA, LIA FEIA, EIA, LIA	f f	
	P-proteiner, ribosomala, antikroppar Delande cellers kärnantigen, antikroppar	rRNPAb (RibP) PCNAAb	Ribosomala P0, -1 och -2-proteiner Cyklin	FEIA, EIA, LIA FEIA, LIA	f f	
	Fosfolipidantikroppar Kardioplin, antikroppar Beta-2-glykoprotein, antikroppar	PLAb ⁵ KardAbG B2GPAb	Kardioplin Beta-2-glykoprotein I	FEIA FEIA, EIA	f f	
	Lupusantikoagulant	LupusAK		Koagulationsundersökning EIA	f f	
	Komplement C1q, antikroppar NMDA-receptor, antikroppar	C1qAb NMDARAb	Komplementets C1q-komponent N-metyl-D-aspartat-reseptor (NR1)		f f	
	Primärt Sjögrens syndrom	Cellkärnan, antikroppar RF SSA(Ro)Ab SSB(La)Ab				
	Blandad bindvävssjukdom (MCTD)	Cellkärnan, antikroppar RNPAb RF				

1. Alla förkortningarna är inte Kommunförbundets officiella förkortningar. En del laboratorier kan använda egna förkortningar.

2. EIA, enzymimmunologisk metod; FEIA, fluoro enzyme immunoassay; IF, immunofluorescensmetod; LIA, immunoblottingmetod (innefattar också metoden Western blotting).

3. ENA-undersökningen innefattar vanligen en screeningsundersökning bestående av RNP (70kd, A, C)-, SSA(Ro52, Ro60)-, SSB(La)-, SentB-, Jo-1-, Scl-70- och rRNP-antikroppar. Efter en positiv screeningsundersökning görs vanligen automatiskt undersökningarna RNPAb, SSA(Ro)Ab, SSB(La)Ab och SmAb. I mera omfattande ENA-undersökningar kan också antikropparna mot Scl70, SentB, Jo-1, rRNP, PCNA, fibrillarin, RNApo, Mi-2, PM-Scl m.fl. ingå.

4. SSA(Ro)Ab (Ro52, Ro60) och SSB(La)Ab kan gå genom placenta till fostret och orsaka neonatal lupus hos det nyfödda barnet.

5. Till den kombinerade undersökningen PLAb hör bestämningarna KardAbG, B2GPAb och LupusAK. Undersökningen används vid diagnostik av fosfolipid-antikroppssyndromet.

Autoantikroppar

Autoantikropparna kan vara ett tecken på en autoimmun sjukdom eller på en pågående immunologisk händelse. Vid reumatoid artrit (RA) och systemisk lupus erythematosus (SLE) kan de typiska autoantikropparna visa sig upp till tio år innan sjukdomen manifesterar sig kliniskt (7, 8). Antikroppstester kan dock inte användas för att screena befolkningen eller för att förutspå sjukdomsutbrott, eftersom antikroppar kan förekomma övergående som följd av inflammatoriska reaktioner och de verkliga autoimmuna sjukdomarna är sällsynta. Vid screening skulle största delen av antikroppsfynd vara falskt positiva och det skulle leda till onödiga undersökningar. Om anamnesen och de kliniska symtomen ger anledning att misstänka sjukdom är antikroppstesterna däremot till nytta.

Autoantikropsundersökningar och tolkningen av resultaten är förknippade med problem som det är bra att känna till. Flera olika tekniker används för att bestämma antikroppar (Tabell I). De vanligaste metoderna i dag är de enzymimmunologiska metoderna (EIA, FEIA), immunfluorescensmetoderna (IF), nefelometri/turbidometri, immunoblottingmetoderna (LIA), de radioimmunologiska metoderna (RIA) och allt oftare metoder som använder flödescytometri och laser (ALBIA). Metoderna har olika känslighet och de använda antigenerna är olika. Ett proteinantigen kan till exempel vara ett isolerat protein, ett protein framställt med rekombinant teknik, en syntetisk peptid, en blandning av peptider eller ett protein som uttrycks i en transfekterad cell. Testets namn utvisar inte vilken metod laboratoriet använder för undersökningen. Med olika metoder eller med att använda olika antigener med samma metod kan man få olika svar ur samma prov. För att säkerställa svaret kan det därför ibland vara motiverat att göra samma undersökning med flera olika metoder. Internationella standarder finns bara för ett fåtal antikropsundersökningar och resultaten från olika laboratorier kan därför inte direkt jämföras med varandra (9). När resultatet utvärderas måste den som använder testet veta vilket laboratorium som har anlitats och vilka dess referensvärden är. Internationella rekommendationer förutsätter att laboratoriet dels ger ut referensvärdena, dels kommenterar fyndets kliniska relevans (10). Största delen av de finländska laboratorerna använder samma metoder för de vanligaste autoantikropsbestämningarna och tolkningen av resultaten sammanfaller i relativt hög grad. Vi anger procenttal för förekomsten av antikroppar vid olika sjukdomar, men talen är bara vägledande

eftersom de visar stora variationer beroende på den använda metoden och patientmaterialet.

Undersökning av autoantikroppar är speciellt värdefull vid tidig diagnostik av systemiska autoimmuna sjukdomar och vaskuliter. Vid misstanke på systemisk autoimmun sjukdom rekommenderas fortfarande undersökning av reumatoid faktor (RF) och antinukleära antikroppar (ANA). Åsikterna är delade angående behovet av undersökning av ANA med IF-teknik, eftersom antikroppar mot nukleinsyror och mot resten av de viktigaste antigenerna i cellkärnan nu kan bestämmas med specifika metoder (10, 11). Vi anser att undersökning av ANA fortfarande är motiverad i screeningsyfte, förutsatt att den görs och tolkas på rätt sätt. Det prediktiva värdet av ett positivt ANA-fynd är inte högt, men om sjukdom misstänks utgående från symtomen så för nukleolus- och centromerantikroppar tankarna till vissa sklerodermasjukdomar. Det har diskuterats om ANA-positiva prover automatiskt bör undersökas med avseende på DNA- och ENA-antikroppar. I vissa europeiska länder är detta kutym, men de finländska laboratorerna gör det inte utan tillstånd av kunden (12). Om ANA-fyndet är negativt minskar sannolikheten för till exempel SLE eller Sjögrens syndrom kraftigt. Ett negativt fynd utesluter dock inte möjligheten av sjukdom och ytterligare undersökningar behövs. Man måste också vara medveten om att inte ens ett kraftigt positivt ANA-resultat nödvändigtvis betyder sjukdom. Till exempel orsakar s.k. DSG70/LEGF-antikroppar ett positivt ANA-fynd, men de påträffas hos personer som inte ens vid uppföljning kan konstateras ha någon autoimmun sjukdom (13). Finländska laboratorier gör för närvarande inte denna undersökning.

Sjukdomsbilden vid systemiska reumatiska sjukdomar varierar stort. Därför är det framför allt vid den preliminära diagnostiken ofta till nytta att undersöka provet med avseende på flera antikroppar som har samband med den kliniska misstanken, med användande av riktade kombinerade undersökningar. Laboratoriet kan ge hjälp med att tolka resultaten.

Reumatoid artrit (RA)

De viktigaste autoantikropparna vid diagnostik av reumatoid artrit är RF och citrullinpeptidantikroppar (CCPab/ACPA). Både RF och CCP-antikroppar har beskrivits hos mer än 70 procent av patienterna. (Tabell I). Till skillnad från RF-antikroppar är CCP-antikroppar mycket specifika för RA. Cirka en tredjedel av de RF-negativa patienterna (så kallade

Tabell II. Tester som används vid diagnostik av systemiska autoimmuna sjukdomar.

Sjukdom	Antikroppsundersökning	Förkortning ¹	Antigen	Använda metoder ²	Finländskt (f) utländskt (u) laboratorium
Inflammatoriska muskelsjukdomar					
Polymyositis (PM)/ anti-syntetas-syndrom ³	Transfer-RNA-syntetas, antikroppar	Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS, Zo, Ha –Ab	Histidyl-, treonin-, alanyl-, isoleusyl-, glysyl-, asparaginy-, fenylalanyl-, tyrosyltransfer-RNA-syntetas	FEIA, LIA, ALBIA ²	f f, u
Dermatomyositis (DM)	Mi-2-antikroppar	Mi2Ab (Mi-2 α , Mi2 β) ⁴	Nukleosomdeacetylerande protein	LIA	f
	MDA-5-antikroppar (Melanoma differentiation associated gene 5)	MDA5Ab	RNA-helikas i cytoplasma	LIA	f, u
	SAE-antikroppar	SAEAb	Small ubiquitin-related modifier-aktiverande enzym	LIA	f, u
	NXP2-antikroppar	NXP2Ab ⁴	Kärnmatrixprotein 2	LIA	f, u
	TIF1 γ -antikroppar	TIF1 γ Ab ⁴	Transcriptional intermediary factor 1 γ	LIA	f, u
Nekrotiserande autoimmun myositis	SRP-antikroppar	SRPAb	Signal recognition particle	LIA	f
	HMGCR-antikroppar	HMGCRAb	3-Hydroxy-3-metylglutaryl-CoA-reduktas	EIA	u
Inklusionskroppsmysositis	cN1A-antikroppar	cN1AAb	5'-nukleotidas 1A i cytoplasma	(?)	(u?)
Systemisk skleros (skleroderma, scl)					
Generaliserad (diffus) scl	Cellkärnan, antikroppar: Nukleolusantikroppar	ANAAb	Flera antigener: RNA-polymeraser, fibrillin, Th/To m.fl.	IF	f
	Topoisomeras I, antikroppar	Sci70Ab	DNA-topoisomeras I	FEIA, EIA, LIA, ALBIA	f
	RNA-polymeras I/III-antikroppar	RNApoAb (RNAP)	RNA-polymeraser I och III	LIA, ALBIA	f, u
	Fibrillarin, antikroppar		Fibrillarin (U3-RNP)	FEIA, LIA	f
Begränsad scl (CREST ⁵)	Kärnantikroppar: centromerantikroppar	ANAAb	Centromerproteiner, (Cenp-A, Cenp-B, Cenp-C)	IF	f
	Centromer-B-antikroppar	SentBAb (CENP-B)	Centromer-B-protein	FEIA, EIA, LIA, ALBIA	f
	Th/To-antikroppar	Th/ToAb	Ribonukleas MRP och ribonukleas P-komplex	LIA	f
	PDGF-receptor, antikroppar	PDGFRAb	Receptor för trombocytillväxtfaktor	LIA	f
Överlappnings-syndrom ⁶ (PM-Scl-överlap)	PM-Scl-antikroppar	PMSclAb (PM1)	Exosomkomplexproteiner (75kd och 100kd)	LIA, EIA, ALBIA (?)	f
Vaskuliter					
	ANCA-antikroppar	ANCAb	Neutrofilernas lysosomproteiner	IF	f
	c-ANCA		Cytoplasmiskt mönster		
	p-ANCA		Perinukleärt mönster		
	a-ANCA		Atypiskt mönster		
Granulomatös polyangit (GPA) (Wegener)	Proteinas 3, antikroppar	Pr3AbG	Enzymet proteinas 3	FEIA, EIA, LIA, ALBIA	f
Mikroskopisk polyangit (MPA)	Myeloperoxidas	MPOAbG	Enzymet myeloperoxidas	FEIA, EIA, LIA, ALBIA	f
Eosinofil polyangit (Churg-Strauss)	Myeloperoxidas	MPOAbG			
Glomerulusbasalmembranantikroppssjukdom/ Goodpastures syndrom	Glomerulusbasalmembran, antikroppar	GbmAb	Kollagen typ IV α -3-kedjans NC1-del	FEIA, EIA, IF, ALBIA	f
Njurvaskulit	GbmAb				
	MPOAbG, Pr3AbG				
	LAMP-2-antikroppar	LAMP2Ab	Lysosommembranprotein 2	?	?
IgG4-sjukdom	IgG4 i serum			Nefelometri, turbidometri	f

1. Alla förkortningarna är inte Kommunförbundets officiella förkortningar. En del laboratorier kan använda egna förkortningar.

2. ALBIA, en flödescytophotometrisk analysmetod som använder små färgkuler och laser (Luminex).

3. Antisyntetassyndrom: myopati, feber, interstitiell lunginflammation, Raynauds symtom, artrit och 'mekanikerhänder'.

4. Mi-2 β -, NXP2- och TIF1 γ -antikroppar förekommer förutom vid myositer också vid cancersjukdomar (paraneoplastiskt fenomen).

5. CREST-syndrom (begränsad systemisk skleros): kalcinos, Raynauds symtom, hypomotilitet i matstrupen, sklerodaktyli, telangiektasier.

6. Antikroppar som har samband med myositer/skleroderma och överlappningsformer (överlap) av andra systemiska autoimmuna sjukdomar är PM-Scl (PM1), Ku, RNP och SSB(La). Dessutom kan antikropparna RNP, Ro60, Ro52/TRIM21 och NOR90 förekomma.

seronegativa patienter) har CCP-antikroppar och en del av de CCP-antikroppsnegativa har RF-antikroppar. Förekomsten av CCP-antikroppar särskiljer synbarligen två olika grupper av RA-patienter. Hos patienter som har dessa antikroppar är rökning en riskfaktor och de är positiva med avseende på antigenet HLA-DRB1-shared. De har ofta en aggressivare form av sjukdomen (14). Rökning kan orsaka karbamylering av proteiner i lungorna. Vid RA bildas det antikroppar mot karbamylerade peptider och homocitrullinpeptider och dessa korsreagerar med citrullinpeptiderna (15). Reumatoid artrit behandlas närmare i detta nummer av Handlingarna av Katerina Chatzidionysiou, Lars Klareskog och Anca Catrina (se s. 53–57).

Systemisk lupus erythematosus (SLE)

SLE kan ge symtom från alla ställen i kroppen. Patienterna är ofta unga kvinnor, men sjukdomsbilden uppvisar stor variation. Autoantikroppar är typiska för sjukdomen och fler än hundra har beskrivits. Antinukleära antikroppar påträffas hos mer än 95 procent av patienterna och ANA är den känsligaste undersökningen vid SLE. Om ANA är negativt är det vanligen inte fråga om SLE. De ANA-negativa SLE-patienterna har ofta en atypisk sjukdom med hudsymtom och SSA/Ro-antikroppar. De antinukleära antikropparna riktar sig speciellt mot nukleinsyror och nukleoproteiner (Tabell I) (16). Typiskt för sjukdomen är antikroppar mot nativt DNA. Nivån på dessa återspeglar i synnerhet njuraffektions aktivitet. DNA-antikroppar, som påträffas hos 40–70 procent av patienterna, har ansetts vara specifika för SLE, men med nuvarande känsliga metoder hittas de också vid andra sjukdomar. DNA-antikroppar som påvisas med den okänsliga IF-tekniken kan vara mer specifika för sjukdomen än de antikroppar som upptäcks med de känsligare kvantitativa metoderna FEIA eller EIA. Vid diagnostik av SLE rekommenderas att resultaten kontrolleras med IF-teknik (10). Histonantikroppar är typiska för läkemedels-inducerad lupus (t.ex. prokainamid), men de förekommer också vid andra autoimmuna sjukdomar. Hos SLE-patienter påträffas vanligen antikroppar mot flera lösliga kärn- eller cellantigener (ENA). Antikroppar mot U1-ribonukleoproteiner (RNP70 kd, -A och -C) samt proteinerna Sjögrens syndrom SSA (Ro52, Ro60) och SSB(La) är vanliga.

Vid graviditet går SSA(Ro)- och SSB(La)-antikroppar hos modern genom placenta till

fostret och kan (i cirka två procent av fallen) orsaka s.k. neonatal lupus och i värsta fall skada på hjärtats retledningssystem och orsaka totalblock. I lindrigare fall kan den nyfödda utveckla andra symtom på SLE, bl.a. i huden, som går över när moderns antikroppar så småningom försvinner. Modern har vanligen SLE eller Sjögrens syndrom, men kan också vara helt symtomfri och utvecklar inte alltid någon autoimmun sjukdom (17).

Sm-antikropparna (speciellt SmD1) är rätt specifika, men de påträffas bara hos färre än 20 procent av de finländska patienterna. Andra antikroppar som är rätt specifika för SLE är PNCA-antikroppar, som påträffas hos 2–7 procent av patienterna, och antikroppar mot ribosomala P-proteiner (8–40 procent). SLE kan vara förknippat med fosfolipidantikropssyndrom, som leder till upprepade missfall samt till arteriella och venösa tromber. Hos dessa patienter påträffas kardiolipinantikroppar av klass IgG (KardAbG), som ibland kan orsaka ett falskt positivt lues-kardiolipinantikropresultat. Om syndromet misstänks, bör förutom KardAbG också beta2-GPI-antikroppar och lupusantikoagulant undersökas (18).

Ibland angriper SLE centrala nervsystemet och ger neuropsykiatriska symtom. I sådana fall har antikroppar mot ribosomalt P-protein och i vissa fall mot NMDA-receptorn beskrivits. Vid SLE-nefrit har patienterna ofta antikroppar mot DNA och mot C1q. Nivån av DNA-antikroppar kan korrelera med njursjukdomens aktivitet och en stigande nivå kan förutsäga aktivering av sjukdomen. För att följa nivån bör antikropparna undersökas med någon semikvantitativ metod (10, 16).

Betydelsen av autoantikroppar för diagnostiken visas av att American College of Rheumatology (ACR) har tagit med positiva antinukleära antikroppar i klassifikationskriterierna för SLE vid sidan av symtom och kliniska fynd, samt som andra immunologiska fynd antikroppar mot nativt DNA, Sm-antikroppar eller kardiolipinantikroppar (19).

Blandad bindvävssjukdom (Mixed connective tissue disease, MCTD)

MCTD påminner om SLE, men kan också uppvisa drag av skleroderma (Raynauds symtom), myosit och reumatoid artrit. Nefrit hör vanligen inte till sjukdomen. Antinukleära antikroppar med kornigt mönster är positiva hos mer än hälften av patienterna, och antikroppar mot proteinerna U1-RNP, särskilt RNP70 kd, är en förutsättning för diagnosen (11).

Sjögrens syndrom (SS)

Sjögrens syndrom är en kronisk inflammation i de exokrina körtlarna, där det bildas ansamlingar av lymfocyter och vätskesekretionen avtar. Sjukdomen är kanske den vanligaste av de systemiska autoimmuna sjukdomarna. Prevalensen är 2–3 procent hos personer över 50. Torra ögon och mun samt trötthet är typiska symtom. Största delen av patienterna är kvinnor. Sjukdomen kan förekomma självständigt (primärt SS) eller i samband med RA eller SLE (sekundärt SS). Hos mer än hälften av patienterna påvisas antinukleära antikroppar med kornigt mönster och vid undersökning av ENA-antikroppar ses SSA(Ro)-antikroppar hos 50–75 procent och SSB(La)-antikroppar hos 30–75 procent av patienterna (Tabell I) (20). Positiv RF förekommer hos mer än 90 procent av patienterna. SSA(Ro)- eller SSB(La)-, ANA- och RF-antikroppar hör till sjukdomens klassifikationskriterier (21). Dessutom har patienterna ofta hypergammaglobulinemi och kryoglobuliner samt vaskulit i samband med dem.

Systemisk skleros (Scl)

Systemisk skleros (skleroderma) är en mångfacetterad sjukdom med typiska blodkärlsskador och fibros i huden och de inre organen. Sjukdomen kan indelas i en generaliserad diffus eller en begränsad typ utgående från hur omfattande förändringarna i huden och de inre organen är (Tabell II). Antinukleära antikroppar förekommer hos cirka 90 procent av patienterna. Vid den diffusa sjukdomstypen är de ofta nukleolusantikroppar. Det finns olika typer, bland annat antikroppar mot fibrillarin, Th/To och RNA-polymeras II/III (22). Antikroppar mot topoisomeras I/Scl70 är också typiska för den diffusa sjukdomstypen och förekommer hos 20–30 procent. Vid den begränsade sjukdomstypen och vid det s.k. CREST-syndromet (kalcinos, Raynauds symtom, hypomotilitet i matstrupen, sklerodaktyli, telangiektasier) har 70 procent av patienterna antikroppar mot centromerkomplexets proteiner, och en del också mot ribonukleas P-komplexet (Th/To) (23). Centromerantikroppar påträffas också vid enbart Raynauds symtom, men även vid andra tillstånd, bl.a. primär biliär cirros. Centromer B-protein används vanligen som antigen vid specifik bestämning av centromerantikroppar. Vid sjukdom som kan vara förknippad med njurkris har antikroppar mot RNA-polymeras beskrivits. Antikroppar mot RNA-polymeras III kan också ha samband med de maligna

sjukdomar som ibland påträffas hos sklerodermapatienter.

Med de okänsliga metoder som tidigare var i användning verkade antikroppar mot topoisomeras I, centromerer och RNA-polymeras vara ömsesidigt uteslutande och avgränsa sjukdomsgrupper som skilde sig från varandra med avseende på sjukdomsbild och prognos. Med dagens känsliga metoder kan man ibland påvisa flera typer av antikroppar hos samma patient. Dessutom kan patienter med s.k. överlappningssyndrom (overlap) ha symtom och fynd som tyder på myosit och dermatomyosit. Hos dessa patienter påträffas antikroppar mot bl.a. PM-Scl, Ku, U1RNP, SSB, Ro60/SSA, Ro52/TRIM21 och NOR-90 (22).

Myositer

De inflammatoriska muskelsjukdomarna kan utgående från kliniska symtom och fynd vid muskelbiopsi indelas i flera olika sjukdomsgrupper: polymyosit (PM), dermatomyosit (DM), nekrotiserande autoimmun myosit och inklusionskroppsmysit (24) (Tabell II). Sjukdomstyperna skiljer sig från varandra också beroende på vilka autoantikroppar som vanligen påträffas. Vid polymyosit och inte minst vid det därmed sammanhängande antisynthetassyndromet har cirka 30 procent av patienterna antikroppar mot histidyl-transfer-RNA-syntetas (Jo-1Ab). Det kan finnas autoantikroppar också mot andra aminosyra-tRNA-syntetaser, men de är mer sällsynta. Andra antikroppar, bl.a. mot PM-Scl (PM-1, PM-Scl100, PM-Scl75) har beskrivits, speciellt vid ett syndrom som överlappar med skleroderma (PM-skleroderma "overlap") (22).

Vid dermatomyosit har patienterna antikroppar mot bl.a. Mi-2-komplexets proteiner, som deacetylerar nukleosomer, och mot MDA5-RNA-helikas i cytoplasma. Också antikroppar mot transkriptionsfaktorn TIF1 γ , mot enzymet SAE som aktiverar SUMO1 (small ubiquitin-related modifier) och mot kärnmatrixprotein 2 (NXP2) är typiska för sjukdomen. Mi-2 α -antikropparna är sjukdomsspecifika, men antikroppar mot Mi-2 β , TIF1 γ och NXP2 förekommer också vid paraneoplastiska dermatomyositer, som uppträder vid cancersjukdomar (24–26).

Vid nekrotiserande myositer, som ibland kan induceras av statiner, påträffas antikroppar mot SRP (signal recognition particle) och HMGCR (3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-CoA-reduktas). Antikroppar mot cN1A (cytoplasmisk 5-nukleotidas 1A) har beskrivits vara typiska för inklusionskroppsmysit. Det finns dock

ännu inga kommersiellt tillgängliga bestämningsmetoder för dessa antikroppar (24).

Vaskuliter

Vaskuliter orsakar inflammation och skada i blodkärlsväggarna. Storleken på de angripna kärlen uppvisar stor variation bland sjukdomarna. Vaskuliterna kan indelas i sjukdom i stora, medelstora eller små blodkärl. Autoantikroppar är viktiga vid diagnostik av sjukdom i de små blodkärlen, och de kan också spela en roll i sjukdomens patogenes. Dessa vaskuliter, som också kallas ANCA-vaskuliter, är granulomatös polyangit (GPA, Wegeners granulomatös polyangit), mikroskopisk polyangit (MPA) och eosinofil granulomatös polyangit (Churg-Strauss syndrom) (27). De s.k. antineutrofila cytoplasma-antikropparna (ANCA), som reagerar mot lysosomala proteiner i neutrofilerna (också i monocytter och makrofager), är typiska för sjukdomen. Vid undersökning av ANCA-antikroppar med immunfluorescenssteknik kan man påvisa C-ANCA-antikroppar som ger ett cytoplasmiskt färgningsmönster, P-ANCA-antikroppar som ger ett perinukleärt mönster och A-ANCA-antikroppar med atypiskt färgningsmönster. C-ANCA-antikroppar är typiska för GPA och riktar sig mot enzymet proteinas 3 (Pr3). Vid diffus aktiv GPA är Pr3-antikropparna förhöjda hos mer än 70 procent; ca 10 procent har antikroppar mot enzymet myeloperoxidase (MPO). Vid mikroskopisk polyangit och njurvaskulit är antikropparna oftare av typ P-ANCA och riktar sig mot MPO. Vid aktiv MPA påträffas dessa hos 50–70 procent av patienterna, och ca 30 procent har Pr3-antikroppar. Eosinofil granulomatös polyangit associeras med astma och allergier och orsakar granulomatösa lunginfiltrat. Vid denna sjukdom förekommer P-ANCA/MPO-antikroppar hos ca 50 procent, medan ca 30 procent har Pr3-antikroppar.

Vid misstanke på vaskulit i de små kärlen är det viktigt att undersöka antikroppar mot Pr3 och MPO med specifika metoder. Enligt en internationell rekommendation används alltid både IF och specifika metoder vid diagnostiken (27, 28), trots att IF-undersökning av ANCA-antikroppar sällan är positiv om Pr3- eller MPO-antikroppar inte konstateras. Nivån av Pr3- och MPO-antikroppar korrelerar inte särskilt bra med sjukdomsaktiviteten, så de är sällan till nytta för att följa upp behandlingssvaret. Vid njurvaskulit kan en stegring av antikropps-nivån dock förutspå aktivering av sjukdomen. Till ANCA-antikropparna hör också de för några år sedan beskrivna LAMP

2-antikropparna, som reagerar med lysosomens membranproteiner. Dessa är etiologiskt intressanta eftersom de också reagerar med proteinet FimH i bakteriers flageller (29). Vid vaskuliter påträffas dessa sällan som enda antikroppar och för närvarande finns inga kommersiella bestämningsmetoder.

P-ANCA-antikroppar påträffas ofta vid andra tillstånd än vaskuliter, t.ex. vid inflammatoriska tarmsjukdomar, autoimmuna hepatiter och inflammationer inducerade av vissa läkemedel. Vid dessa tillstånd konstateras vanligen inte MPO- eller Pr3-antikroppar, utan P-ANCA-antikropparna riktar sig mot andra antigener i lysosomerna eller cellkärnan, till exempel proteinet BPI som är bakteriedödande och ökar permeabiliteten, laktoferrin, elastas, katepsin G eller HMG-proteinerna. Specifik undersökning av dessa är av ringa klinisk betydelse. Pr3-antikroppar har dock någon gång beskrivits i samband med inflammatoriska tarmsjukdomar.

Om vaskulit och i synnerhet alveolär vaskulit misstänks är det viktigt att komma ihåg att också undersöka antikroppar mot glomerulusbasalmembran (GbmAb). Lungvaskulit kan vara det första kliniska tecknet på Goodpastures syndrom som orsakas av dessa antikroppar. Tidig upptäckt av sjukdomen kan förhindra njurskada (30). Snabb diagnostik är viktigt också för att kunna sätta in tidig behandling vid snabbt framskridande granulomatös polyangit (GPA). Därför bör åtminstone de största sjukhusen ha laboratorieberedskap att undersöka Pr3-, MPO- och Gbm-antikroppar också under jourtid.

Även kryoglobuliner kan orsaka vaskuliter i de små kärlen. Vanliga orsaker till kryoglobulinemi är bl.a. kroniska infektioner (t.ex. C-hepatit) och M-komponenter som förekommer av olika orsaker.

IgG4-sjukdom

Organförändringar och symtom som påminner om autoimmuna sjukdomar, exempelvis Sjögrens syndrom, kan förekomma vid IgG4-sjukdomen som har en komplex sjukdomsbild. Det finns inga specifika autoantikroppar utan typiskt för sjukdomen är förhöjd nivå av IgG4 i serum (>1,4 g/l) och ökat antal IgG4-plasmaceller i vävnadsbiopsier (31, 32).

Aaro Miettinen
aaro.miettinen@helsinki.fi

Markku Viander
m.viander@utu.fi

Bindningar:
Aaro Miettinen:
Föreläsningasarvoden: Abbott, Wyeth och Roche
Markku Viander:
Föreläsningasarvoden och kongressresor:
Baxter, CSL Behring, Pfizer, Labquality, MSD,
Sanguin, Thermo-Fisher och Scientific/Phadia

Referenser

1. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of the autoimmune diseases; improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun* 2009;35:197–207.
2. Rosenblom MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. 2015; *J Clin Invest* 125:2228–33.
3. Panelius J, Koskenmies S. Immunopatogenesen och genetiken vid lupus. *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 2013;173:29–33.
4. Markiewski MM, Lambris JD. The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into spotlight. *Am J Pathol* 2007;171:715–727.
5. Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. *J Clin Invest* 2015;125:2194–202.
6. Julkunen H, Miettinen A. Autovasta-aineiden kliininen merkitys autoimmuunitaudissa. *Finlands Läkartidning* 2011;66:3115–124.
7. Aho K, Palosuo T, Raunio V, Puska P, Aromaa A, Salonen JT. When does rheumatoid arthritis start? *Arthritis Rheum* 1985;28:485–89.
8. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, Harley JB. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526–33.
9. Rönnelid J. The choice of laboratory methodology influences autoantibody test results. *Front Immunol* 2015;6:392. Doi: 10.3389/fimmu.2015.00392
10. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, Bossuyt X, Musset L, Cervera R, Plaza-Lopez A, Dias C, Sousa MJ, Radice A, Eriksson C, Hultgren O, Viander M, Khamashta M, Regenss S, Andrade LE, Wiik A, Tincani A, Rönnelid J, Bloch DB, Fritzler MJ, Chan EK, Garcia-De La Torre I, Konstantinov KN, Lahita R, Wilson M, Vainio O, Fabien N, Sinico RA, Meroni P, Shoenfeld Y. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014;73:17–23.
11. Mahler M, Meroni PL, Bossuyt X, Fritzler MJ. Current concepts and future directions for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *J Immunol Res* 2014; doi: 10.1155/2014/315179.
12. Damoiseaux J, Agmon-Levin N, Van Blerk M, Chopyak V, Eriksson C, Heijnen I, Herold M, Högåsen K, Musset L, Radice A, Rego de Sousa MJ, Viander M, Shoenfeld Y. From ANA-screening to antigen-specificity: an EASI-survey on the daily practice in European countries. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:539–546.
13. Mahler M, Parker T, Peebles CI, Andrade LE, Swart A, Carbone Y, et al. Anti DFS70/LEDGF antibodies are more prevalent in healthy individuals compared to patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2012;39:104–110.
14. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009;373:659–672.
15. Shi J, van Veelen PA, Mahler M, Janssen GM, Drijfhout JW, Huizinga TW, Toes RE, Trouw LA. Carbamylation and antibodies against carbamylated proteins in autoimmunity and other pathologies. *Autoimm Rev* 2014;13:225–230.
16. Egner E. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol* 2000;53:424–432.
17. Julkunen H, Miettinen A, Walle TK, Chan EK, Eronen M. Autoimmune response in mothers of children with congenital and postnatally diagnosed isolated heart block: a population based study. *J Rheumatol* 2004;31:183–189.
18. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498–509.
19. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:17–25.
20. Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *J Autoimmun* 2012;39:15–26.
21. Rasmussen A, ICE JA, Li H, Grundahl H, Kelly JA, Radfar L, et al. Comparison of the American–European consensus group Sjögren’s syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterized sicca cohort. *Ann Rheum Dis* 2014;73:31–38.
22. Kayser C, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis: unanswered questions. *Frontiers in Immunology* 2015;6 (article 167):1–6.
23. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009;360:1989–2003.
24. Dalakis MC. Inflammatory muscle disease. *N Engl J Med* 2015;372:1734–47.
25. Casciola-Rosen L, Mammen AL. Myositis autoantibodies. *Cur Opin Rheumatol* 2012;24 (&): doi:10.1097.
26. Allenbach Y, Benevise O. Diagnostic utility of auto-antibodies in inflammatory muscle disease. *J Neuromusc Dis* 2015;2:13–25.
27. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrarrop F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts, RA. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
28. Tervaert JWC, Damoiseaux J. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: How are they detected and what is their use for diagnosis, classification and follow-up? *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 43:211–219.
29. Kain R, Tadema H, McKinney EF, Benharkou A, Brandes R, Peschel A, Hubert V, Feenstra T, Sengölge G, Stegeman C, Heeringa P, Lyons PA, Smith KG, Kallenberg C, Rees AJ. High prevalence of autoantibodies to hLAMP-2 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J AM Soc Nephrol* 2012;23:556–566.
30. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture’s disease (anti-GBM). *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48–49:doi:10.1016/j.aut.2014.01.024. Epub 2014 Jan 21.
31. Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: lessons for the rheumatologist. *Nature Rev Rheumatol* 2014;10:148–159.
32. Pettersson T. IgG4-ään liittyyvä sairaus - monen näennäisesti yhden elimen tautitilan yhteinen nimittäjä. *Duodecim* 2014;130:209–218.

Summary

Autoantibodies in diagnostics of systemic autoimmune diseases

Autoantibodies are important in the diagnostics of autoimmune rheumatic diseases (ARD). ACPA and RF are hallmarks of rheumatoid arthritis, and ANA belong to the classification criteria of SLE and Sjögren’s syndrome. ANA, ENA, dsDNA antibodies with newer tests help in the diagnostics of ARDs, myositis (MS), scleroderma (Scl), and MS-Scl overlap. Anti-phospholipid antibodies may indicate phospholipid antibody syndrome. In ANCA vasculitis, anti-MPO, anti-PR3 and anti-GBM antibodies indicate diseases: each with its distinct clinical picture. Despite attempts to standardize the tests, the laboratory methodology influences test results. Thus, close collaboration between clinician and laboratory is vital for proper interpretation of all results.