Badania diagnostyczne stosowane w reumatologii- badania laboratoryjne, klasyczne zdjęcia rentgenowskie i tomografia komputerowa- prezentacja w praktyce

Lek. Elżbieta Ring
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych - Reumatologii
Akademia Śląska w Katowicach

Badania laboratoryjne

- Odczyn Biernackiego
- Białko C-reaktywne
- Czynnik reumatoidalny (RF)
- Przeciwciała p/w cytrulinowanym peptydom (ACPA, a-CCP)
- Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)
- Przeciwciała antyfosfolipidowe
- Przeciwciała p/w cytoplazmie neutrofilów
- Krioglobuliny
- Składowe dopełniacza
- Kompleksy immunologiczne
- Markery obrotu kostnego
- HLA B27

Odczyn Biernackiego

- OB to pomiar szybkości opadania krwinek czerwonych w osoczu w jednostce czasu (zazwyczaj jest określany po 1h,

  rzadziej również po 2h)
- OB zależy od stężenia fibrynogenu, alfa-2 makroglobuliny i immunoglobulin oraz liczby i budowy erytrocytów
- Materiał : krew
- OB oznacza się metodą Westergrena
- Wartości referencyjne, docelowe lub decyzyjne
- ♀ **3–15 mm/h** (po 65. rż. do 20 mm/h)
- ♂ **1–10 mm/h** (po 65. rż. do 20 mm/h)

Odczyn Biernackiego

W chorobach reumatycznych przyśpieszenie OB może być następstwem:

- niedokrwistości chorób przewlekłych
- wzrostu stężenie białek ostrej fazy w osoczu
- hypergammaglobulinemii

Zwiększony(przyśpieszony) OB jest zawsze wynikiem nieprawidłowym i wymaga postępowanie diagnostycznego ale wynik prawidłowy nie wyklucza choroby

Przyśpieszony OB może utrzymywać się po normalizacji stężenia większości białek ostrej fazy, ponieważ pozostaje zwiększone stężenie fibrynogenu

Odczyn Biernackiego

Interpretacja wyniku

- ↑ zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (ostre i przewlekłe); reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie stawów o innej etiologii (np. dna, reaktywne zapalenie stawów), układowe choroby tkanki łącznej: toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie wielomięśniowe, polimialgia reumatyczna i in.; nowotwory złośliwe (szpiczak plazmocytowy i in.); niedokrwistości (hemolityczna, z niedoboru żelaza, aplastyczna); makroglobulinemia; hipergammaglobulinemia; krioglobulinemia; zabiegi operacyjne i urazy; zawał serca; zaburzenia czynności tarczycy; zespół nerczycowy; zatrucie metalami ciężkimi (np. ołowiem)
- ↓ czerwienica prawdziwa i rzekoma; niedokrwistość sierpowatokrwinkowa; zmniejszone stężenie fibrynogenu

Białko C-reaktywne

- **CRP jest białkiem ostrej fazy,** wytwarzanym w wątrobie pod wpływem cytokin prozapalnych, głównie interleukiny 6 i TNF-α, a także w ścianie tętnic.
- Jego nazwa pochodzi od zdolności **do łączenia się z polisacharydem C pneumokoków w obecności jonów wapnia**.
- Cząsteczka CRP składa się z 5 niekowalencyjnie połączonych podjednostek, tworzących pojedynczy łańcuch polipeptydowy (m.cz. 23 kDa).
- **CRP bierze udział w mechanizmach odporności nieswoistej przez pobudzanie klasycznej drogi aktywacji układu dopełniacza, wskutek czego nasila opsonizację i fagocytozę.**

Białko C-reaktywne

- Synteza i wydzielanie CRP wykazują dużą dynamikę. Jego stężenie wzrasta szybko w przeciągu 2–5 h od uszkodzenia tkanek, osiągając szczyt pomiędzy 24. a 72. h, po czym w ciągu następnych 7 dni się normalizuje.
- Stężenie CRP we krwi może się zwiększyć nawet 1000-krotnie w ciągu 24–48 h od uszkodzenia tkanek.
- Okres półtrwania CRP wynosi ~19 h.
- Oznaczenia wykonuje się w surowicy lub osoczu za pomocą zautomatyzowanych analizatorów.
- Granica oznaczalności metod konwencjonalnych wynosi 5–10 mg/l, natomiast metod o dużej czułości (high-sensitivity CRP – hsCRP) ~0,01 mg/l.

Białko C-reaktywne

Przedział referencyjny

0,08–3,1 mg/l

Za punkt odcięcia stężenia CRP, który wskazuje na reakcję ostrej fazy, przyjmuje się zwykle **10 mg/l.**

- CRP jest **nieswoistym markerem nasilenia stanu zapalnego**.
- Stężenie CRP jest przydatne w diagnostyce i monitorowaniu leczenia chorób zapalnych, w tym chorób tkanki łącznej u dzieci oraz zakażeń.

Białko C-reaktywne

Przyczyny znacznego zwiększenia stężenia CRP

- zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze oraz infestracje pasożytnicze
- układowe choroby tkanki łącznej
- zapalenie jelit
- ostre zapalenie trzustki
- zawał serca
- okres pooperacyjny
- nowotwory złośliwe

W układowych zapalnych chorobach tkanki łącznej CRP koreluje z aktywnością i rozległością procesu zapalnego.

Najczęściej obserwuje się wartości między 10 a 1000 mg/l.

W toczniu rumieniowatym układowym istotnie większe stężenie CRP może wskazywać na współistniejące zakażenie.

Białko C-reaktywne

- Stężenie CRP najczęściej koreluje z aktywnością i rozległością procesu zapalnego.
- Zmiany stężenia CRP zwykle odzwierciedlają dynamikę procesu zapalnego, a jego powrót do wartości prawidłowych wskazuje na wygaśnięcie zapalenia.
- Oznaczanie CRP jest użyteczne w monitorowaniu przebiegu choroby i leczenia w chorobach reumatycznych.
- Zwiększone stężenie CRP jest czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, co ma znaczenie przede wszystkim u dorosłych.

Czynnik reumatoidalny (RF)

Czynnik reumatoidalny (*rheumatoid factor*, RF) – autoprzeciwciało skierowane przeciwko domenom CH2 i CH3 regionu Fc immunoglobuliny klasy G (IgG).

Najczęściej (85%) występuje w klasie IgM, ale może też występować jako przeciwciało w klasie IgG, IgA lub IgE, jednak RF w innych klasach niż IgM nie ma znaczenia diagnostycznego.

Może być oznaczany w surowicy, płynie stawowym i innych płynach ustrojowych.

Rutynowo oznaczamy RF w klasie IgM metodą:

1**. Odczyn lateksowy**- aglutynacja przy udziale RF cząstek lateksowych opłaszczonych ludzkimi IgG

2. **Metody immunochemiczne**(immunonefelometria, ELISA i inne)

RF w klasach IgG,IgA i IgE oznacza się metodami immunochemicznymi

Czynnik reumatoidalny (RF)

Wartości referencyjne, docelowe lub decyzyjne RF w klasie IgM

- odczyn lateksowy (IgM) –miano <1:40
- immunonefelometria (IgM) - <40 j./ml
- metody immunochemiczne (IgM, IgG, IgA, IgE) – zależy od odczynników
- Zwiększone miano RF w klasie IgM jest jednym z kryteriów klasyfikacyjnych RZS- stwierdza się je u 60-80% chorych z RZS, ale z powodu małej swoistości samo stwierdzenie RF w surowicy nie upoważnia do rozpoznanie RZS
- RF w niskim mianie (<1:80 w odczynie lateksowym) stwierdza się u 1-2 % zdrowych osób, a częstość ta wzrasta z wiekiem i osób >70 r.ż RF można stwierdzić 1-25% badanych
- Czułość RF w rozpoznawaniu RZS wynosi 60-70% a swoistość 50-90%

Przyczyny zwiększonych wartość RF:

- reumatoidalne zapalenie stawów
- toczeń rumieniowaty układowy
- twardzina układowa,
- mieszana choroba tkanki łącznej
- zespół Sjögrena,
- zapalenie wielomięśniowe lub skórno-mięśniowe
- krioglobulinemia
- przewlekłe zapalne choroby wątroby, przewlekłe zapalne choroby płuc
- nowotwory (zwłaszcza białaczki i raki jelita grubego)
- AIDS,
- mononukleoza zakaźna, grypa, gruźlica, trąd, kiła, bruceloza, salmonelloza, wirusowe zapalenie wątroby
- podostre bakteryjne zapalenie wsierdzia,
- zdrowe osoby

- U chorych na RZS obecność RF zwiększa prawdopodobieństwo ciężkiej, nadżerkowej postaci choroby a duże miano RF może być czynnikiem ryzyka wystąpienia zmian pozastawowych
- U 30% chorych na RZS nie stwierdza się obecności RF
- Miano RF nie może być wykorzystywane do monitorowania aktywności RZS

Przeciwciała przeciwko cytrulinowanym peptydom

- Przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (*anti-cyclic citrullinated peptide antibodies* – aCCP) są przeciwciałami głównie klasy IgG, wiążącymi syntetyczne cykliczne peptydy zawierające cytrulinę.
- Należą do grupy autoprzeciwciał występujących we krwi chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) obok przeciwciał przeciwkeratynowych, przeciwfilagrynowych i przeciwko czynnikowi okołojądrowemu. Wszystkie te przeciwciała reagują z takimi samymi lub podobnymi epitopami zawierającymi cytrulinę.
- Peptydy cytrulinowane powstają w wyniku potranslacyjnej modyfikacji peptydów zawierających argininę przy udziale dezamidazy peptydyloargininowej
- Dużą aktywność tego enzymu stwierdza się w zapalnie zmienionej błonie maziowej stawów w przebiegu RZS. Cytrulinacja białek maziówki prowadzi do powstania autoantygenów pobudzających reakcję immunologiczną, której odzwierciedleniem jest występowanie przeciwciał a-CCP we krwi.
- Poza procesem zapalnym związanym z zapaleniem stawów cytrulinizację białek może indukować palenie papierosów oraz bakteria Porphyromonas gingivalis odpowiedzialna za rozwój chorób przyzębia.

a-CCP

-wiążą reszty cytrulinowe wielu białek: wimentyny, alfa-enolazy, fibrynogenu, histonów i kolagenu typu 2

-występują w klasach IgA, IgM i IgG, są wykrywane na limfocytach Th

-limfocyty B produkujące a-CCP są obecne w błonie maziowej stawów i we krwi

-a-CCP aktywują makrofagi, w tym osteoklasty, poprzez tworzenie kompleksów immunologicznych i wiązanie cytrulinowanej wimentyny znajdującej się na powierzchni tych komórek

a-CCP oznaczana się w surowicy metodami immunohistochemicznymi

Wartości referencyjne zależne od metody, zwykle **poniżej 5 RU/ml**

a-CCP występują u 60-70% chorych na RZS, rzadko w przebiegu innych chorób oraz u osób zdrowych

Są jednym z kryteriów klasyfikacyjnych RSZ. Ich czułość wynosi 50-80%, a swoistość 90-98%- największa spośród znanych markerów serologicznych RZS

a-CCP – serologiczny marker wczesnej postaci RZS

Są niezależnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w powstawaniu nadżerek w RZS

Są niezależnym czynnikiem wczesnego wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w RZS

Nie mogą być wykorzystywane do monitorowania aktywności RZS

a-CCP ze znacznie mniejszą częstością lub sporadycznie mogą występować w następujących chorobach:

1) młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (2–40% chorych)
2) zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (1%)
3) toczeń rumieniowaty układowy (2–8%)
4) zespół Sjögrena (3%)
5) twardzina układowa (5%)
6) zapalenie stawów w przebiegu zakażenia HCV (do 5,7%)
7) łuszczycowe zapalenie stawów (2–7,8%)
8) borelioza (2%)

Przeciwciała przeciwjądrowe (antinuclear antibodies ANA)

- ANA są autoprzeciwciałami reagującymi z antygenami jądra komórkowego, tj. z histonami, DNA, RNA jąderkowym, rybonukleinami i białkami niehistonowymi.
- Są oznaczane w surowicy krwi
- Ze względu na wspólna metodę oznaczania za pomocą immunofluorescencji pośredniej terminem tym określa się także przeciwciała przeciwko antygenom znajdującym się poza jądrem komórkowym (np. w cytoplaźmie, błonach komórkowych, mitochondriach)

Klasyczną metodą służącą **do wykrywania ANA** jest **test immunofluorescencji pośredniej**. Kolejne rozcieńczenia surowicy poddawane są inkubacji z substratem komórkowym (obecnie używa się linii Hep-2).

Dodaje się znakowane fluoresceiną przeciwciała przeciwko ludzkiej IgG, a następnie określa się rodzaj fluorescencji (typ świecenia) oraz rozcieńczenie surowicy.

Zgodnie z International Consensus on ANA Patterns (ICAP) wyróżnia się 3 typy fluorescencji

1. **Jądrowy**
2. **Cytoplazmatyczny**
3. **Mitotyczny**

a w każdym z tych typów liczne podtypy

Do identyfikacji przeciwciał p/w p/c swoistym antygenom wykorzystuje się:

1. Testy immunoenzymatyczne (ELISA)

2. Metodę podwójnej immunodyfuzji (DID)

3. Immunoblot

4.Testy radioimmunologiczne (RI)

Służą do wykrywania p/c p/w antygenom jądrowym poddającym się ekstrakcji (anty-ENA), tj. anty-Sm, anty-SS-A, anty- SS-B, anty-Scl-70, anty-RNP, anty-Jo-1 i inne.

Przeciwciała anty-ds-DNA można wykryć za pomocą IIF z wykorzystaniem wiciowca Crithidium luciliae ELISA lub RIA.

W przeszłości w celu wykrycia przeciwciał skierowanych p/w deoksyrobnukleoproteinom **wykonywano badania na obecność komórek LE** (granulocytów lub monocytów, które sfagocytowały zmienione pod wpływem ANA jądro innej komórki)

Wartości referencyjne

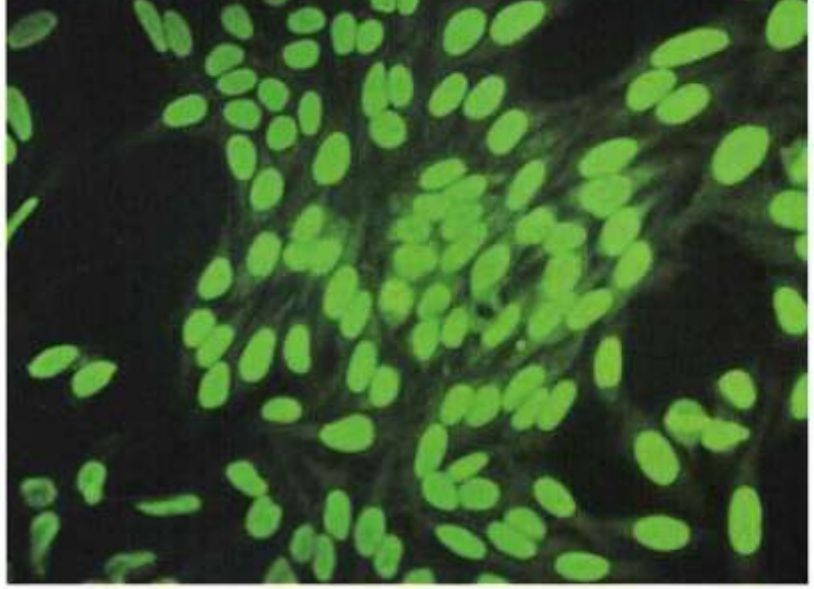
Maksymalne rozcieńczenie stosowane do wykrywanie ANA za pomocą IIF powinno ustalić laboratorium wykonujące badanie.

Za nieprawidłowe uważa się miano ANA >95 centyla dla populacji osób zdrowych

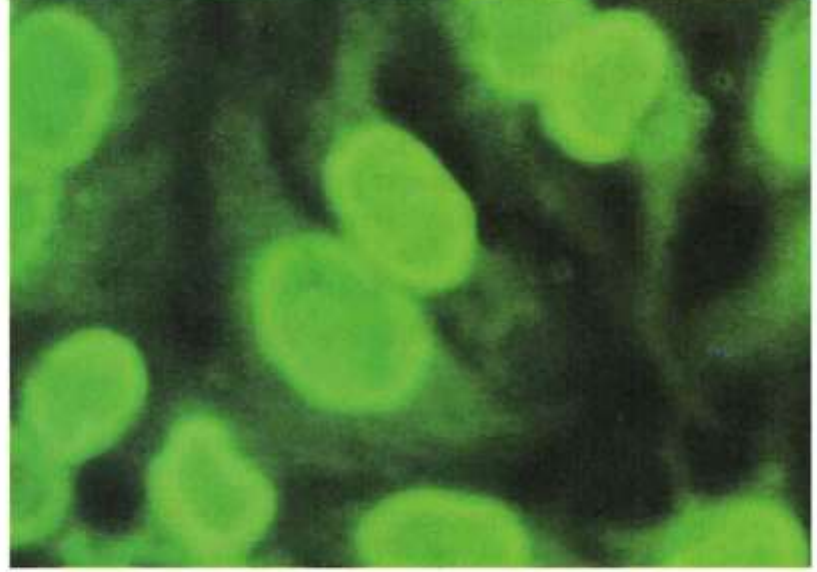
Jeśli stosuje się IIF z wykorzystaniem Hep-2(000), **za nieprawidłowe, u osób dorosłych najczęściej przyjmuje się miano większe lub równe 1:160.**

Wskazanie swoistości antygenowej przeciwciał uważa się za **wynik dodatni** (nieprawidłowy)

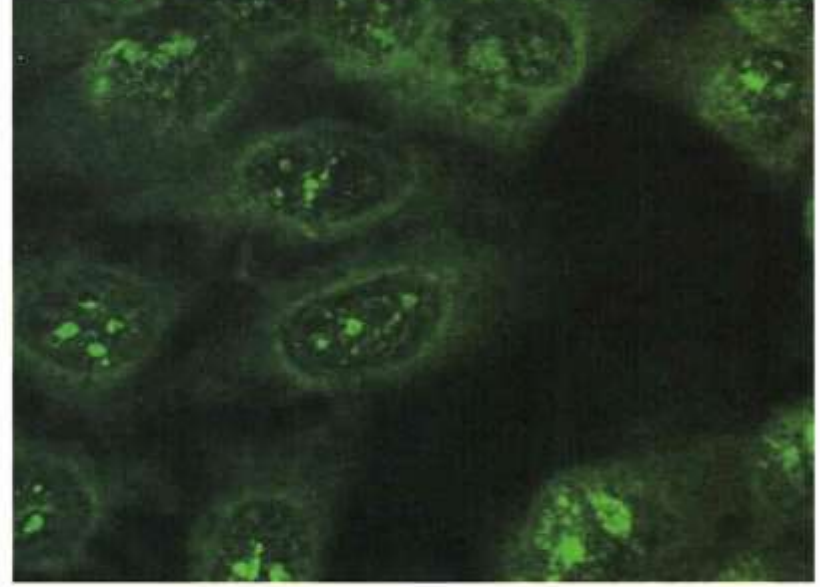
- **Najczęściej spotyka się typ świecenia plamisty,** który nie jest swoisty dla żadnej określonej choroby tkanki łącznej.
- Typ **świecenia homogenny lub obwodowy** obserwuje się głównie u chorych na **toczeń rumieniowaty układowy**
- Typ **jąderkowy** u chorych na **twardzinę**
- Typ **centromerowy** u chorych na **twardzinę ograniczoną**



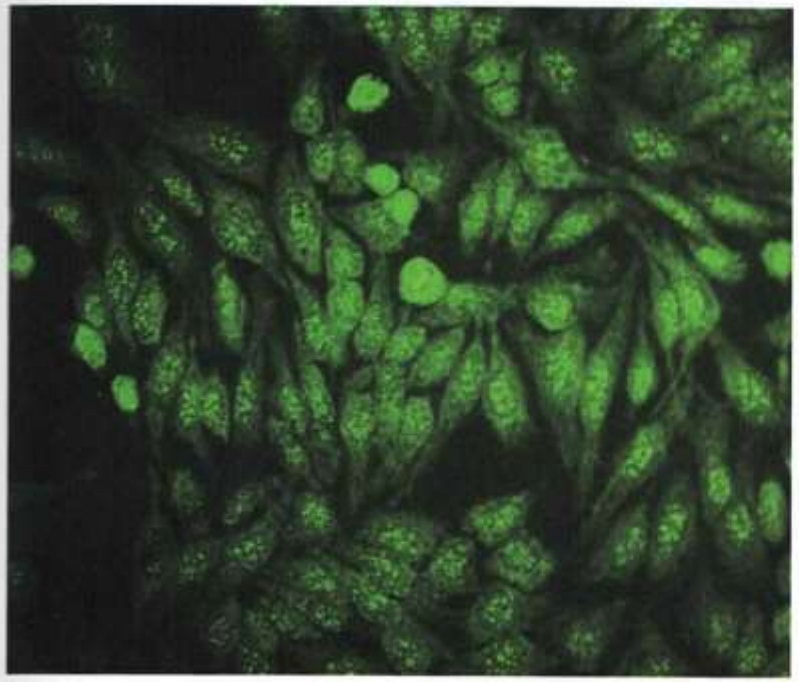
Rycina 1. Homogenny typ fluorescencji przeciwciał przeciwjądrowych



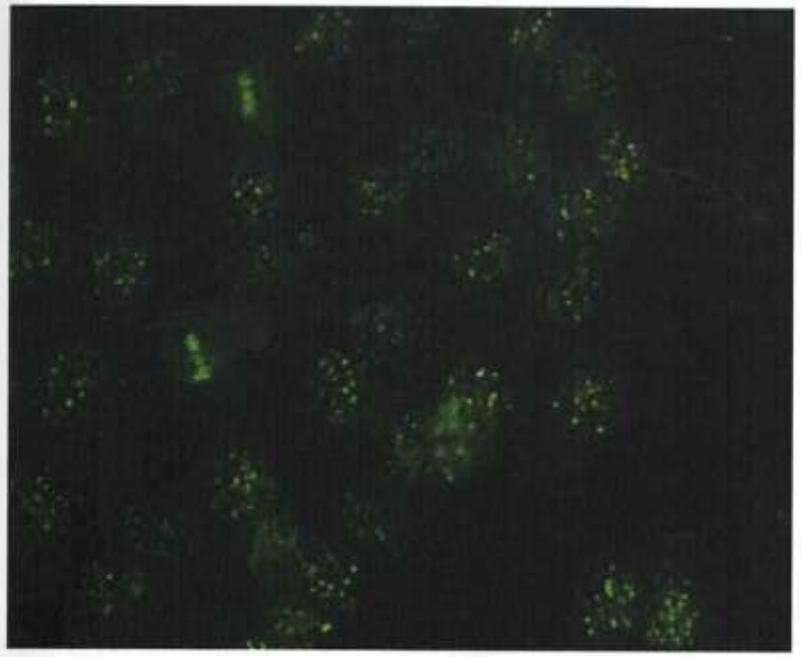
Rycina 2. Obwodowy typ fluorescencji przeciwciał przeciwjądrowych



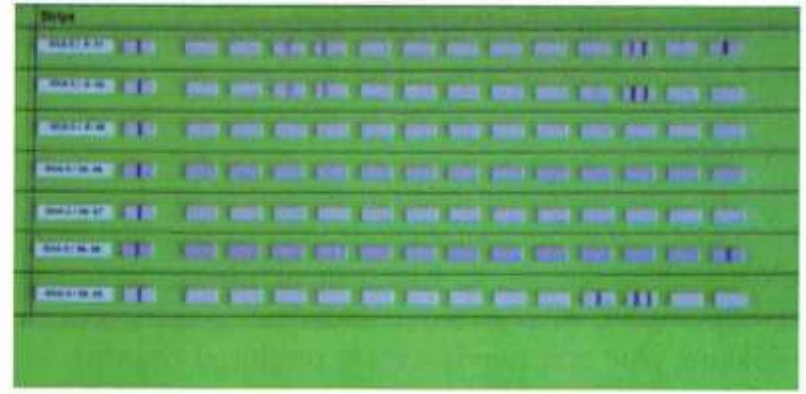
Rycina 3. Jąderkowy typ fluorescencji przeciwciał przeciwjądrowych



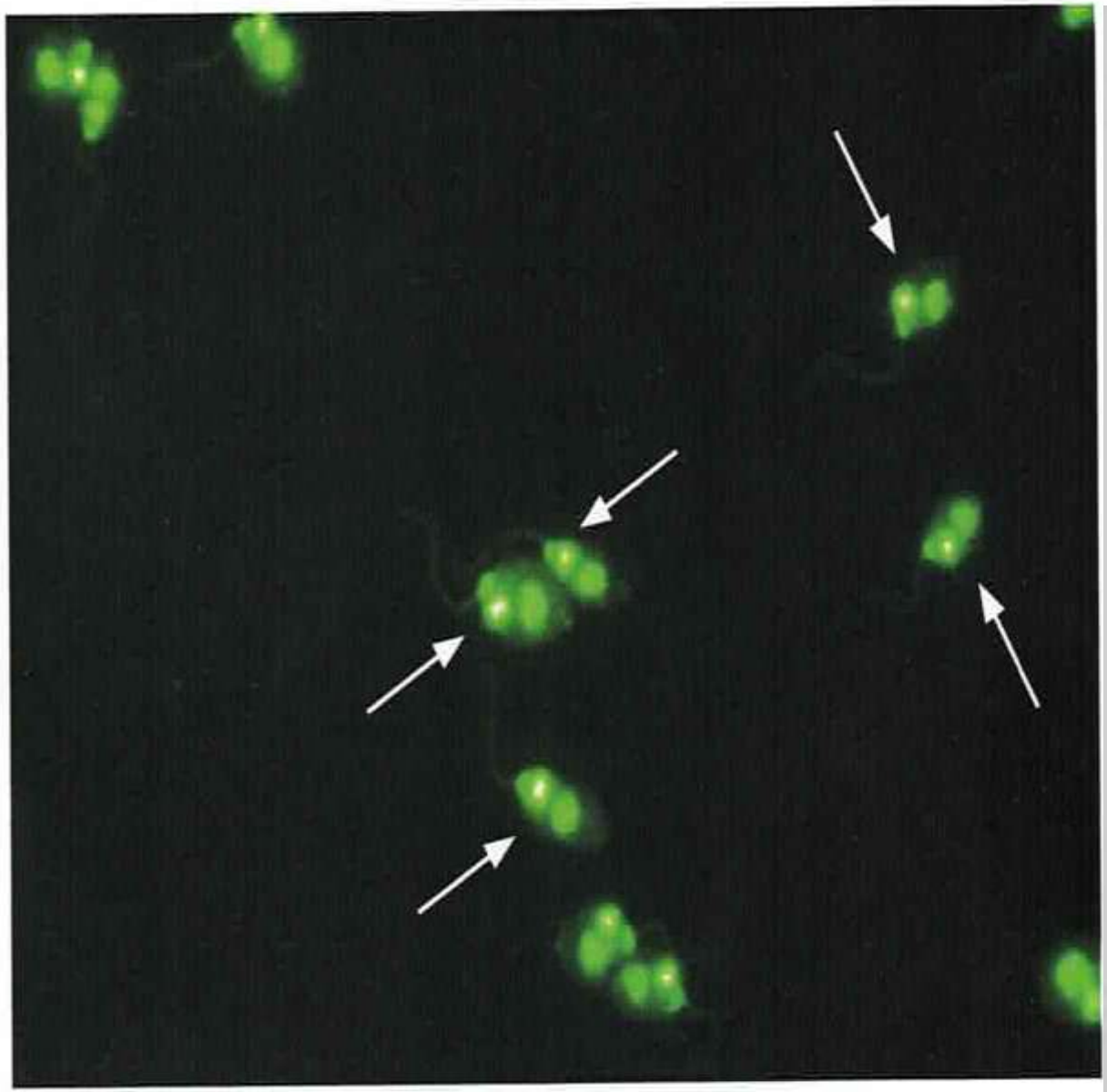
Rycina 4. Plamisty typ fluorescencji przeciwciał przeciwjądrowych



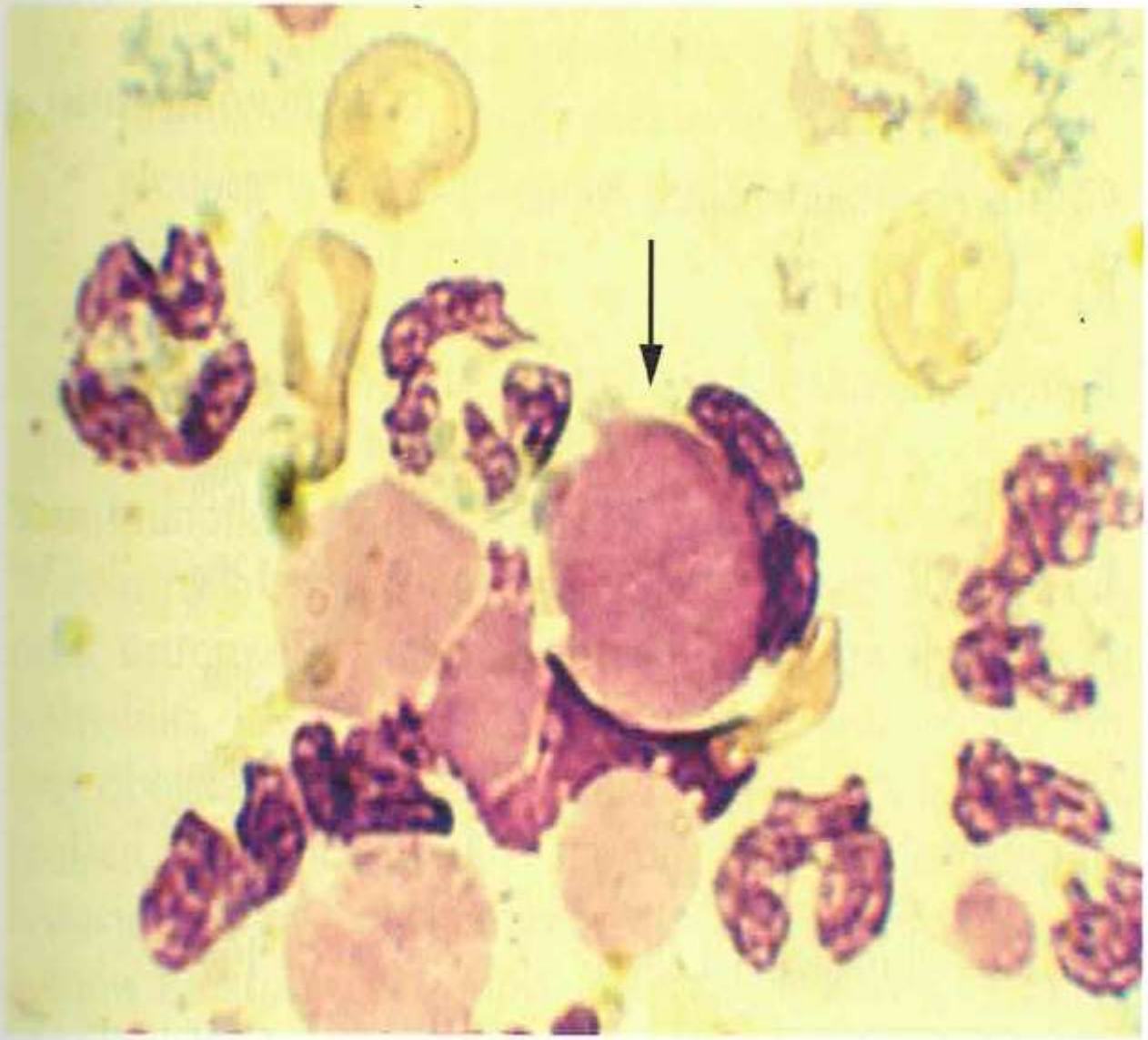
Rycina 5. Centromerowy typ fluorescencji przeciwciał przeciwjądrowych



Rycina 6. Metoda immunoblot



Rycina 7. Przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA w teście immunofluorescencji pośredniej



Rycina 8. Komórki LE

Przydatność kliniczna

ANA znajdują zastosowanie w diagnostyce układowych chorób tkanki łącznej, ich obecność stwierdza się w

-toczniu rumieniowatym układowym (95-100% chorych)

-toczniu polekowym (95-100%)

-zespole antyfosfolipidowym (40-50%)

-twardzinie układowej (80-95%)

-zapaleniu wielomięśniowym, skórno-mięśniowym i zespołach nakładania (40-80%)

-zespole Sjogrena (48-96%)

-mieszanej układowej chorobie tkanki łącznej (95-100%)

-autoimmunologicznym zapaleniu wątroby (50-75%)

ANA stwierdza się także w przebiegu innych stanów chorobowych (przeważnie nie mają wówczas znaczenia diagnostycznego) min, w:

-zakażeniach (np. gruźlica, WZW, kiła , choroby pasożytnicze)

-nowotwory (np. rak piersi, rak gruczołu krokowego, białaczka, chłoniak Hodgkina)

-choroby wątroby, płuc i tarczycy

-choroby skóry (np. łuszczyca, liszaj płaski)

-po przeszczepie narządów

-stosowanie niektórych leków, zwłaszcza: hydralazyna, sole złota, sulfasalazyna immunoglobuliny podawane dożylnie, antagoniści TNF-α, izoniazyd, leki przeciwdrgawkowe, prokainamid.

- inne choroby podłożu autoimmunizacyjnym: pierwotne zapalenie dróg żółciowych, choroba Addisona, choroba Hashimoto, immunologiczna plamica małopłytkowa, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, cukrzyca t.1

-fibromialgia

U ~5% zdrowej populacji stwierdza się przeciwciała przeciwjądrowe, a ich częstość zwiększa się z wiekiem.

Tabela VII.C.1-2. Najczęściej występujące typy fluorescencji w IIF oraz związane z nimi antygeny i choroby

Typ świecenia		Antygeny	Choroby
jądrowy (AC-1–14 i AC-29)			
homogenny (AC-1)		dsDNA, histony, chromatyna/nukleosomy, HMG (*high mobility group*)	SLE, toczeń polekowy, zapalenie naczyń wywołane przez leki, JIA, autoimmunologiczne zapalenie wątroby (chociaż typ AC-1 jest najczęstszym typem fluorescencji stwierdzanym w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby, inne typy świecenia także mogą występować)
ziarnisty (plamisty)	gęsty drobnoziarnisty (AC-2)	DFS70 (LEDGF/p75)	często stwierdzane u osób zdrowych oraz u chorych bez układowych chorób tkanki łącznej
	drobnoziarnisty (drobnoplamisty) (AC-4)	SSA/Ro, SSB/La, Mi-2, TIF1γ, Ku	SjS, SLE, SSc, PM i DM, MCTD, podostry toczeń rumieniowaty skórny, toczeń noworodków, wrodzony blok serca, zespoły nakładania SSc-AIM
	gruboziarnisty (gruboplamisty) (AC-5)	U1-snRNP, Sm, macierz jądrowa	występują w wielu układowych chorobach tkanki łącznej, a szczególnie MCTD, SLE, SSc, SjS, niezróżnicowana choroba układowa tkanki łącznej
	typ anty-TOPO1 (AC-29)	topoizomeraza I (TOPO1)	SSc
centromerowy (AC-3)		kinetochor: CENP-A, B	twardzina układowa ograniczona
dyskretny plamisty	liczne plamki jądrowe (AC-6)	Sp100, PML/Sp140, MJ/NXP-2	liczne choroby autoimmunologiczne, m.in. PBC, AIM (DM)
	pojedyncze plamki jądrowe (AC-7)	koilina p80, kompleks SMN	
jąderkowy	homogenny (AC-8)	Th/To, B23.nukleofosmina, No55/SC65, C23/nukleolina	SSc, zespół nakładania SSc-AIM
	grudkowy (AC-9)	U3-RNP/fibrylaryna	twardzina układowa
	punkcikowaty (AC-10)	NOR90 (hUBF), polimeraza RNA	SSc, objaw Raynauda, SjS, nowotwory
fluorescencja błony jądrowej	gładka (AC-11)	lamininy (A, B i C), LAP-2	cytopenie autoimmunologiczne, autoimmunologiczne choroby wątroby, sklerodermia linijna, APS, układowe choroby tkanki łącznej
	ziarnista (AC-12)	gp210, nukleoporyna p62, LBR, Tpr	PBC, inne autoimmunologiczne choroby wątroby
typu PCNA (AC-13)		PCNA	SLE
typu CENP-F (AC-14)		CENP-F	choroby zapalne (choroba Leśniowskiego i Crohna, autoimmunologiczne choroby wątroby, SjS, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi) oraz liczne nowotwory (piersi, płuc, okrężnicy, jajników i mózgu oraz chłoniaki)

cytoplazmatyczny (AC-15–23)			
włókienkowy (fibrylarny)	linijny (AC-15)	aktyna F	AZW typu 1, przewlekłe zapalenie wątroby typu C, choroba trzewna
	włókienkowaty (AC-16)	cytokretyny 8,18 i 19, tubulina, wimentyna	nie są typowe dla układowych chorób tkanki łącznej
	segmentowy (AC-17)	aktynina α, winkulina	
ziarnisty (plamisty) (ziarnisty)	dyskretny ziarnisty (plamisty) (AC-18)	Ge-1/Hedls, GW182, Su/Ago2, antygeny endosomalne (EEA1, CLIP-170, GRASP-1, LBPA)	liczne układowe choroby tkanki łącznej
	gęsty drobnoziarnisty (drobnoplamisty) (AC-19)	SRP, rybosomalne białko P	AIM, zespół antysyntetazowy, SLE
	drobnoziarnisty (drobnoplamisty) (AC-20)	Jo-1, inne syntetazy t-RNA,	zespół antysyntetazowy
mitochondrialny (AMA)/błony endoplazmatyczne (AC-21)		dehydrogenaza pirogronianowa	PBC
aparat Golgiego (AC-22)		giantyna/makrogolgina	rzadko w chorobach układowych tkanki łącznej
pręcikowo-pierścieniowy (AC-23)		IMPDH2	chorzy na WZW typu C otrzymujący leczenie skojarzone interferonem pegylowanym i rybawiryną

mitotyczny		
centrosomy (AC-24)	α-enolaza, γ-enolaza, nineina, Cep-250, Mob1, PCM-1/2, pericentryna	objaw Raynauda, twardzina miejscowa, SSc, SLE, RZS
wrzeciono podziałowe (AC-25)	HsEg5	mała wartość predykcyjna
jądrowy aparat podziałowy (NuMA) (AC-26)	NuMA, centrofilina, SP-H, NMP-22	u 50% chorych stwierdza się objawy układowych chorób tkanki łącznej (SjS, SLE, UCTD, ISSc, RZS)
Typ świecenia	**Antygeny**	**Choroby**
mostki wewątrzkomórkowe (AC-27)	CENP-E, CENP-F, TD60, MSA36, KIF-14, MKLP-1, MPP1/KIF20B, INCENP	mała wartość predykcyjna
chromosomy podziałowe (AC-28)	DCA, MCA1, MCA5	mała wartość predykcyjna

AIM – autoimmunologiczna miopatia, APS – zespół antyfosfolipidowy, AZW – autoimmunologiczne zapalenie wątroby, DM – zapalenie skórno-mięśniowe, JIA – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, MCTD – mieszana choroba tkanki łącznej, PBC – pierwotne zapalenie dróg żółciowych, PCNA – antygen jądrowy komórek proliferujących, PM – zapalenie wielomięśniowe, RZS – reumatoidalne zapalenie stawów, SjS – zespół Sjögrena, SLE – toczeń rumieniowaty układowy, SSc – twardzina układowa, UCTD – niezróżnicowana choroba tkanki łącznej, WZW – wirusowe zapalenie wątroby

Poszczególne typy świecenia w metodzie IIF wiążą się z występowaniem różnych chorób.

- **Obecność ANA** jest jednym z kryteriów **SLA**
- **P/c anty-ds-DNA** są swoistym markerem dla SLE, a ich miano koreluje z aktywności choroby. Mają związek z toczniowym zapaleniem nerek i zmianami neuropsychiatrycznymi w SLE.
- **Anty-Sm (Smith)** –swoiste dla SLE, podejrzewa się ich związek z zajęciem nerek i OUN oraz włóknieniem płuc i zapaleniem osierdzia w przebiegu SLE
- **Anty-Ro (SS-A)-** zespól Sjogrena, podostra skórna postać SLE, SLE, u matek dzieci z toczniem noworodkowym i wrodzonym całkowitym blokiem serca.
- **Anty-La (SS-B)-** zespół Sjogrena, podostra skórna postać SLE, SLE, toczeń noworodków, wrodzony blok serca. U chorych z SLE p/c La wiążą się z łagodniejszym przebiegiem toczniowego zapalenia nerek i zmian neurologicznych

- **Anty-U1 nRNP** oraz **anty-U2 nRNP-** mieszana choroba tkani łącznej, SLA, zapalenie skórno-mięśniowe
- **Anty-U3 nRNP** (p/w fibylarynie) -twardzina układowa (u osób rasy czarnej), zwiększa ryzyko nadciśnienia płucnego
- **p/w rybosomalnego białku P-** duża swoistość dla SLE ale mała czułość, psychoza toczniowa, zaburzenia funkcji poznawczych u osób z SLE, SLE o początku w dzieciństwie
- **Anty-C1q**- toczniowe zapalenie nerek, pokrzywkowe zapalenie naczyń z hypokomplementynemią
- **Anty-Scl 70-** uogólniona postać twardziny układowej, wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby śródmiąższowej płuc, owrzodzeń palców i niesprawnością
- **Przeciwko RNA polimerazie III -**postać uogólniona twardziny układowej, wiążą się ze zwiększonym ryzykiem przełomu nerkowego oraz rozwoju żołądka arbuzowatego
- **Anty-Jo1, anty-PL12,anty-PL7, anty-EJ, anty-Oj -** zapalenie wielomięśniowe, zespół antysyntetazowy

- **Anty-Pm-Scl**- twardzina układowa i zespół nakładania twardziny układowej z zapaleniem skórno-mięśniowym i wielomięśniowym
- **Anty-Mi-2**- zapalenie skórno-mięśniowe, wiążą się z łagodnym przebiegiem choroby
- **Anty-SRP**- zapalenie wielomięśniowe o ciężkim przebiegu, źle odpowiada na leczenie
- **Anty-Ku** - zapalenie skórno-mięśniowe, zespół nakładania zespół skórno-mięśniowego/wielomięśniowego z twardziną układową/ SLE
- **Antyhistonowe**- toczeń polekowy
- **Antycentromerowe**- ograniczona postać twardziny układowej, wiążą się z częstszym rozwojem nadciśnienia płucnego, a mniejszym ryzykiem rozwoju owrzodzeń palców oraz zajęcie serca i nerek
- **Anty-TIF1y**- zapalenie skórno-mięśniowe, silnie wiąże się z występowaniem npl złośliwych u chorych w podeszłym wieku
- **Anty-PCNA**- swoiste dla SLE

Przeciwciała p/c rozpuszczlanym antygenom jądra komórkowego

Przeciwciało	Jednostka chorobowa
anty-Sm (Smith)	toczeń rumieniowaty układowy
anty-SS-A(Ro)	zespół Sjögrena toczeń rumieniowaty układowy toczeń noworodkowy
anty-SS-B (La)	zespół Sjögrena toczeń rumieniowaty układowy toczeń noworodkowy
anty-Scl-70	twardzina układowa
anty-RNP	mieszana choroba tkanki łącznej
anty-Jo-1	zapalenie wielomięśniowe
anty-Pm/Scl	zespół nakładania (zapalenie wielomięśniowe/zapalenie skórno-mięśniowe/twardzina układowa)
anty-Mi-2	zapalenie skórno-mięśniowe

Przeciwciała antyfosfolipidowe (APLA)

APLA są heterogenną grupą przeciwciał klas IgG, IgM i IgA skierowanych przeciwko białkom osocza – β2-glikoproteinie I (β2GPI), protrombinie, aneksynie V, białku C, białku S, czynnikowi XII, trombinie, kininogenom i in. wykazującym powinowactwo do ujemnie naładowanych fosfolipidów błony komórkowej (kardiolipiny, fosfatydyloseryny, fosfatydyloinozytolu, kwasu fosfatydowego, fosfatydylocholiny, fosfatydyloetanolaminy) lub przeciwko tym fosfolipidom.

Do APLA należą m.in.:

1) przeciwciała antykardiolipinowe
2) przeciwciała przeciwko β2GPI
3) antykoagulant toczniowy (lupus anticoagulant – LA)
4) przeciwciała przeciwko protrombinie
5) przeciwciała przeciwko fosfatydyloetanolaminie
6) przeciwciała przeciwko fosfatydyloserynie

APLA

Przeciwciała przeciwko fosfolipidom występują w tzw. pierwotnym zespole antyfosfolipidowym, a także u niektórych chorych na toczeń układowy.

Ich obecność wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy (zarówno tętniczej, jak i żylnej) oraz objawów zespołu antyfosfolipidowego, w tym poronień, małopłytkowości oraz niedokrwistości hemolitycznej.

Metody oznaczania

- Testy immunoenzymatyczne (ELISA) są wykorzystywane do wykrywania przeciwciał antykardiolipinowych, przeciwko β2GPI oraz przeciwko innym kompleksom białkowo-fosfolipidowym
- Metody koagulometryczne (3-etapowe) służą do wykrywania LA

Wartości referencyjne

Dla metody ELISA określa laboratorium.

- Za wynik dodatni (istotny klinicznie) uważa się zazwyczaj duże lub umiarkowane miano APLA.
- Wyniki LA określa się ilościowo, a uzyskanym wartościom przypisuje się odpowiednie kategorie: ujemny (prawidłowy), słabo, mocno lub bardzo mocno dodatni.

APLA

Obecność p/c kardiolipinowych IgM i IgG, p/w beta-2 glikoproteinie IgM i IgG i LA wiążą się z większym ryzykiem powikłań zakrzepowych(żylnych i tętniczych) oraz powikłań położniczych. Wchodzą w skład kryteriów zespołu antyfosfolipidowego APS
Obecność APLA stwierdza się u :

- 8% zdrowej populacji
- W niektórych przypadkach małopłytkowości immunologicznej
- U chorych na SLE (są jedynym z kryteriów klasyfikacyjnych)
- U 25% chorych z zakrzepica żylną
- U 20% młodych osób z udarem mózgu
- U ok. 18% osób z miażdżycą naczyń wieńcowych w młodym wieku
- U ok 30 % kobiet z nawracającymi poronieniami
- W zakażeniach, nowotworach i innych stanach klinicznych niezwiązanych z APS o niewyjaśnionej etiologii

Przeciwciała przeciwko cytoplaźmie neutrofilów (ANCA)

- ANCA to autoprzeciwciała reagujące swoiście ze składnikami ziarnistości zlokalizowanych w cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych.
- Antygenami dla ANCA są: proteinaza 3 (PR3), mieloperoksydaza (MPO), BPI (bactericidal permeability increasing protein), katepsyna G (KT), elastaza (EL), laktoferyna (LF), lizozym (LIZ), azurocydyna (AZ), enolaza (EN), aktyna (AK) i in.

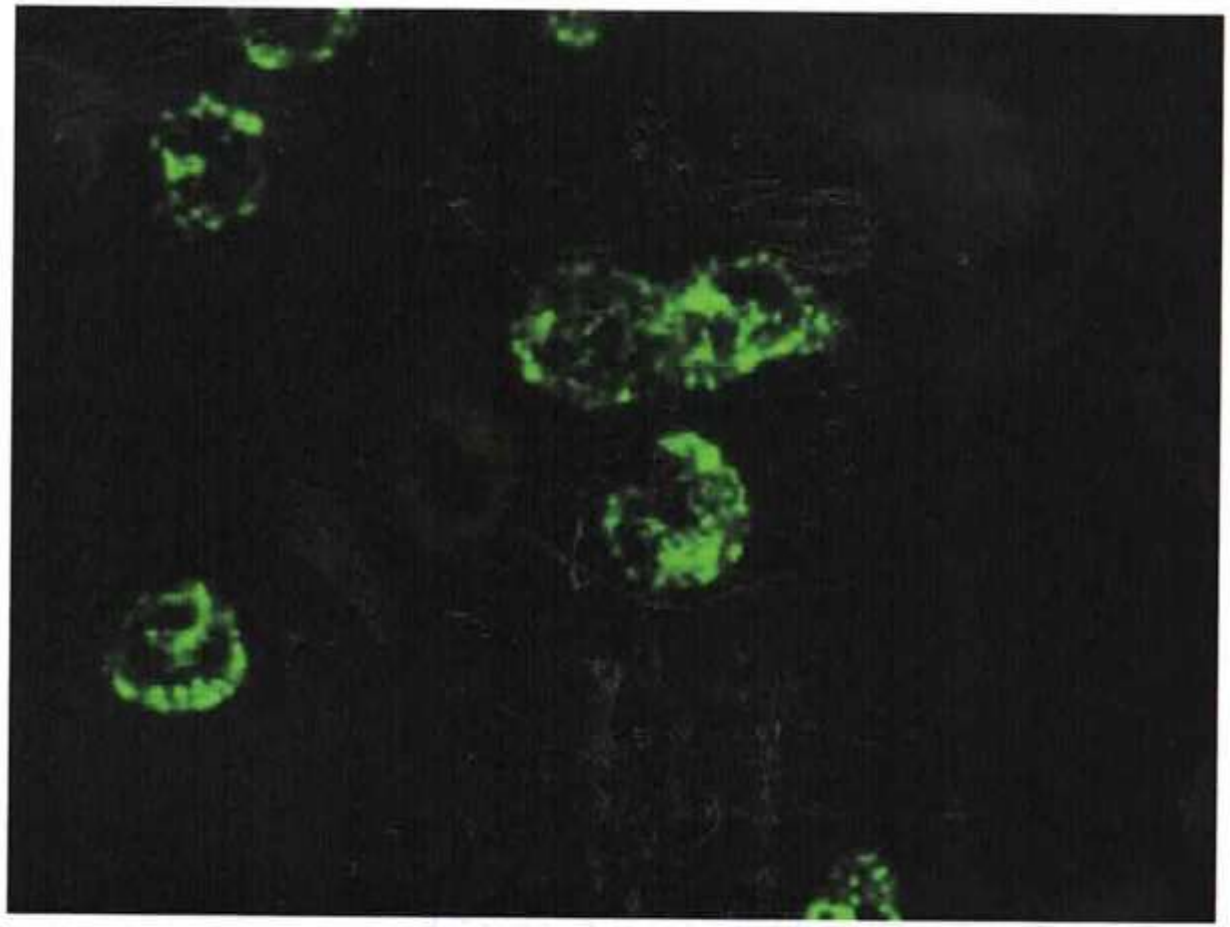
Oznaczane w surowicy metodą:

- Metoda immunofluorescencji pośredniej (czulsza) służy do wykrywania ANCA w surowicy lub innych płynach ustrojowych.
- ELISA – służą jako testy potwierdzenia i do określania swoistości antygenowej ANCA.

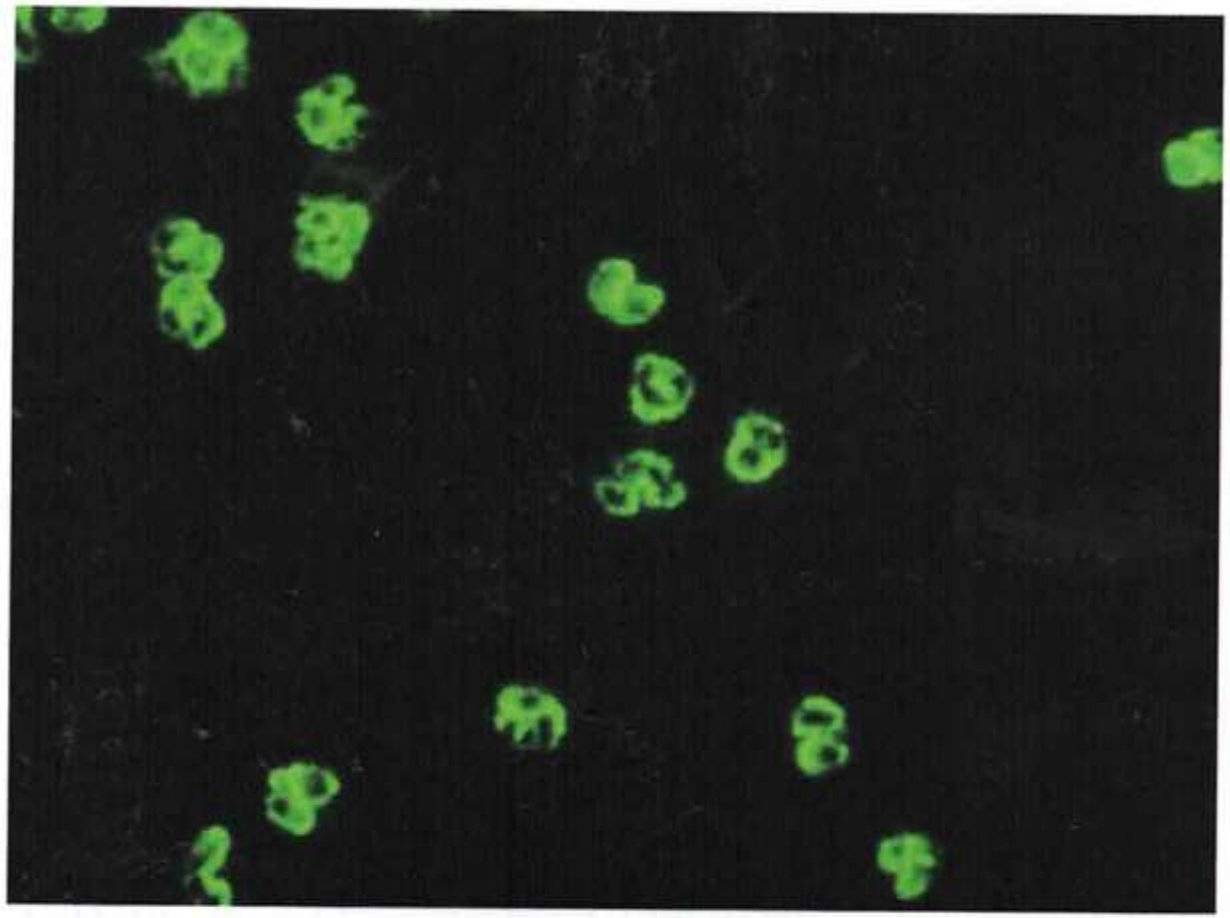
Ze względu na typ fluorescencji w badaniu metodą immunofluorescencji pośredniej ANCA dzieli się na:

1) **ANCA wykazujące klasyczną fluorescencję cytoplazmatyczną (cytoplasmic-c-ANCA)** stwierdza się gruboziarnistą fluorescencję całej cytoplazmy z centralnym zagęszczeniem między płatami jądra.
Ten typ fluorescencji wykazują przeciwciała skierowane przeciwko PR3 i BPI.

2) **ANCA wykazujące fluorescencję okołojądrową (perinuclear – p-ANCA)** stwierdza się intensywną fluorescencję wokół jądra komórkowego.
Ten typ fluorescencji wykazują przeciwciała skierowane przeciwko MPO, EL, KT, LF, LIZ i AZ.



Rycina 9. Przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych – cytoplazmatyczny typ fluorescencji (c-ANCA)



Rycina 10. Przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych – okołojądrowy typ fluorescencji (p-ANCA)

ANCA są przydatne w rozpoznawaniu i monitorowaniu niektórych zapaleń małych i średnich naczyń. Został uwzględnione w kryteriach klasyfikacyjnych ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) oraz eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń wg. ACR/EULAR w 2022r

c-ANCA

1) raczej nie występują u osób zdrowych

2) reagują swoiście z PR3

a) są podstawowym markerem laboratoryjnym **ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń** (Wegenera) występują u 80–90% chorych, a ich miano koreluje z aktywnością procesu

b) występują również w przebiegu **mikroskopowego zapalenia naczyń** (u 15–45% chorych) ,**eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń** (Churga i Strauss) (5–10%) i kłębuszkowego zapalenia nerek (25–36%)

p-ANCA

1) wykrywa się u 5% osób zdrowych

2) **reagujące swoiście z MPO** wykrywa się w:

a) w mikroskopowym zapaleniu naczyń

b) w eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (Charga i Strauss) (20–60%)

c) w podostrym kłębuszkowym zapaleniu nerek (40–65%)

d) w ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (Wegenera) (5–15%)

e) w reakcjach immunologicznych wywołanych przez leki

3) **niereagujące swoiście z MPO** mogą występować w przebiegu:

a) nieswoistych zapaleń jelit (u 60–70% chorych na wrzodziejące zapalenia jelita grubego i u 10% osób z chorobą Leśniowskiego i Crohna)

b) autoimmunologicznych chorób wątroby (u 90% chorych na pierwotne stwardniejące zapalenie dróg żółciowych i u 70% chorych na przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie wątroby)

c) innych układowych chorób tkanki łącznej (u 20–25% chorych na toczeń rumieniowaty układowy, u 20% chorych na MIZS)

d) zakażeń HIV (18%)

e) reakcji polekowych

Krioglobuliny

Krioglobuliny są to przeciwciała lub kompleksy zawierające przeciwciała, które wytrącają się w postaci osadu we krwi, gdy temperatura spada poniżej 4°C. Wytrącone przeciwciała odkładają się w ścianie naczyń krwionośnych, doprowadzając do ich stanu zapalnego, zwiększonej przepuszczalności dla krwinek lub formują zakrzepy, zatykając najmniejsze naczynia tzw. mikrokrążenia.

Typy krioglbulinemi

- Typu I-krioglubulinemia monoklonalna
- Typu II-krioglobulinemia mieszana,monoklonalno-poliklonalna
- Typu III-krioglobulinemia mieszna,poliklonalna

- Metodyka pobierania krwi żylnej jest taka sama jak w innych wskazaniach. Probówkę, do której pobiera się krew ogrzewa się do 37°C, a następnie odwirowuje, utrzymując tę samą temperaturę. Uzyskaną surowicę dzieli się na 2 części – jedną pozostawia się w 37°C w cieplarce, a drugą przenosi do lodówki, do 4°C i następnie ocenia wytrącanie się patologicznych białek w obu częściach.

- Jeśli wynik jest dodatni, wykonuje się dalsze badania laboratoryjne – immunoblotting i immunoelektroforezę, aby określić jakie typy przeciwciał są przyczyną dolegliwości.

Krioglobuliny

- Krioglobulinemia objawia się najczęściej: znacznym osłabieniem, bólami kostnymi, polineuropatią (drętwienia, parestezje, zaburzenia czucia), zmianami skórnymi w formie plamicy (tzw. skaza krwotoczna) zlokalizowanymi głównie na udach, a także uszkodzeniem nerek i wątroby.
- W skrajnych przypadkach może dojść do ostrej niewydolności nerek, niewydolności oddechowej spowodowanej krwawieniem do pęcherzyków płucnych, uszkodzenia przewodu pokarmowego na drodze m.in. ostrego niedokrwienia czy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego na skutek niedokrwienia.

Krioglobuliny

- U zdrowych osób krioglobuliny nie są wykrywane we krwi.
- Ich obecność towarzyszy licznym chorobom – bakteryjnemu zapaleniu wsierdzia (90%), marskości wątroby, autoimmunologicznym zapaleniom wątroby, **reumatoidalnemu zapaleniu stawów** (47%), zakażeniom wirusowym (HBV, HCV, EBV, CMV), szpiczakowi mnogiemu, makroglobulinemi Waldenstroema, chłoniakom, przewlekłej białaczce limfocytowej i dyskrazjom plazmocytowym.

- Krioglobulinemia typu I objawia się jako zespół nadmiernej lepkości krwi, a typu II i III jako zapalenie naczyń

Składowe dopełniacza

- Układ dopełniacza stanowi 30 białek wytwarzanych przez hepatocyty i monocyty, które biorą udział w odpowiedzi immunologicznej. Wytwarzane są one w postaci nieaktywnej, a uczynnieniu ulegają kaskadowo pod wpływem drobnoustrojów lub kompleksów immunologicznych.
- Aktywacja układu dopełniacza zachodzi **drogą klasyczną** (aktywacja składowych C1, C2 i C4 przez kompleksy immunologiczne), **alternatywną** (aktywacja czynników B, P i D przez lipopolisacharydy lub drobnoustroje) lub **lektynową** (aktywowana głównie przez białko wiążące mannozę).
- Wszystkie drogi prowadzą do aktywacji składowej C3 z wytworzeniem C3a i C3b, a następnie do uczynnienia składowych C5, C6, C7, C8 i C9 (droga końcowa) i w konsekwencji do lizy komórki.

Składowe dopełniacza

Materiał : surowica

Metody oznaczania

1. **Całkowitą aktywność hemolityczną dopełniacza (CH50)** ocenia się za pomocą testu czynnościowego, określającego objętość surowicy potrzebną do wywołania hemolizy 50% erytrocytów opłaszczonych przeciwciałami.

2. **Metoda immunodyfuzji radialnej lub metoda nefelometryczna** służą do ilościowego oznaczenia poszczególnych składowych dopełniacza (**w praktyce klinicznej głównie C3 i C4).**

Wartości referencyjne

- CH50 – 90–150 j./ml; C3 – 0,55–1,2 g/l; C4 – 0,2–0,5 g/l

Składowe dopełniacza

Przyczyny wartość zwiększonych: ostry stan zapalny- najczęściej zakażenie lub uraz (składowe dopełniacza są białkami ostrej fazy)

Przyczyny wartości zmniejszonych

1) zmniejszone wytwarzanie (wrodzony niedobór składowych dopełniacza lub choroby wątroby)

2) zwiększone zużycie (np. w związku z aktywacją przez krążące kompleksy immunologiczne)

CH50 służy do oceny niedoborów wszystkich składowych dopełniacza C1 do C9; wartość 0 lub niemierzalna świadczy o wrodzonym niedoborze składowych dopełniacza

Zmniejszone stężenie C3 lub C4 jest wskaźnikiem aktywności SLE i może wyprzedzać rzut choroby, w tym zaostrzenie toczniowego zapalenia nerek

Równoczesne zmniejszenie CH50 oraz stężeń C3 i C4 świadczy o aktywacji układu dopełniacza na drodze klasycznej (przez kompleksy immunologiczne). Zmniejszenie CH50 i C3 przy prawidłowym stężeniu C4 wskazuje na aktywację układu dopełniacza drogą alternatywną

Krążące **kompleksy immunologiczne** można wykryć w:

1) chorobie posurowiczej

2) układowych chorobach tkanki łącznej, np. **toczniu rumieniowatym układowym i reumatoidalnym zapaleniu stawów** (u 80% chorych na RZS i 54% chorych na SLE , a ich obecność świadczy o dużej aktywności choroby)

Kompleksy immunologiczne **zawierające IgA** są charakterystyczne dla **zapalenia naczyń związanego z przeciwciałami IgA** (d. plamica Henocha i Schoenleina)

Kompleksy immunologiczne **zawierające antygeny HBV** są stwierdzane w **guzkowym zapaleniu tętnic**

3) nowotworach układu chłonnego

4) zakażeniach wirusowych (np. HBV, EBV) i bakteryjnych (np. bakteryjne zapalenie wsierdzia).

Krążące kompleksy immunologiczne znajduje się także w surowicy osób bez uchwytnych objawów patologii, dlatego testy je wykrywające są mało czułe i mało swoiste. W praktyce klinicznej badanie to wykorzystuje się rzadko.

Markery obrotu kostnego

Markery obrotu kostnego stanowią odzwierciedlenie stale zachodzących w kościach procesów kościotworzenia i resorpcji.
Są bezpośrednimi lub pośrednimi produktami osteoblastów.

Do markerów osteogenezy (kościotworzenia) należą:

1) **fosfataza zasadowa** (ALP), szczególnie **frakcja kostna** (bone alkaline phosphatase – BALP)

2) **osteokalcyna** (OC)- białko zależne od witaminy K, charakteryzujące się dużym powinowactwem do hydroxyapatytów, produkowane głównie przez osteobasty i odonocyty

3) **N-końcowy (PINP) i C-końcowy (PICP) propeptyd prokolagenu typu I-** są uwalniane z prokolagenu w trakcie syntezy kolagenu

Materiał: : ALP/BALP- surowica

OC,PINP,PICP- surowica lub EDTA

Krew należy pobierać w godzinach porannych, na czczo, 48 h przed pobraniem krwi pacjent powinien unikać wysiłku fizycznego. Ze względu na niestabilność OC in vitro oznaczenie należy wykonać natychmiast po uzyskaniu surowicy/osocza lub zamrozić i przechowywać w temp -80st.C.

Metody oznaczania: spektrofotomertryczne(ALP), metody immunochemiczne (BALP, osteokalcyna, propeptydy prokolagenu I)

Wartości referencyjne:

-ALP <270 IU/l

-BALP <150 U/l

-Osteokalcyna- przedział wartości referencyjnych zależy od metody oznaczania i jest ustalany przez laboratorium

-PINP 20-90 ng/l

-PICP 30-200 ug/l

- Zwiększone stężenie we krwi markerów osteogenezy świadczą o wzmożonym obrocie kostnym i zwiększonej aktywności osteoblastów, np. w przebiegu choroby Pageta, w pierwotnej i wtórnej nadczynności przytarczyc
- Wzrost aktywność ALP towarzyszy także chorobom wątroby i dróg żółciowych, przewlekłej chorobie nerek, chłoniakom i innym npl złośliwym, zastoinowej niewydolności serca oraz zakażeniom

Głównymi markerami resorpcji kości są:

-aktywność **fosfatazy kwaśnej opornej na hamowanie winianem-izoformy 5b** (TRACP-5b) w surowicy

-**produkty degradacji kolageny macierzy kostnej** oznaczane w moczu(ale też w surowicy) głównie fragmenty usieciowane kolagenu – **pirydynolina i deoksypirydynolina, C-końcowy (CTX) i N-końcowy (NTX) usieciowany telopeptyd łańcucha α kolagenu typu I.**

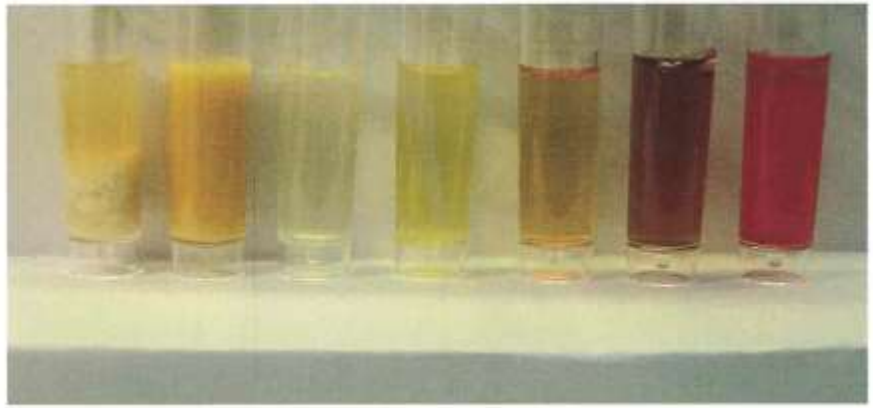
Zwiększone stężenie we krwi markerów osteolizy (resorpcji) stwierdza się w stanach wzmożonej aktywności osteoklastów, a więc m.in. u pacjentów z osteoporozą, u pacjentów z przerzutami nowotworów do kości, w nadczynności przytarczyc – wraz ze zwiększonym stężeniem markerów osteogenezy.

Badanie płynu stawowego

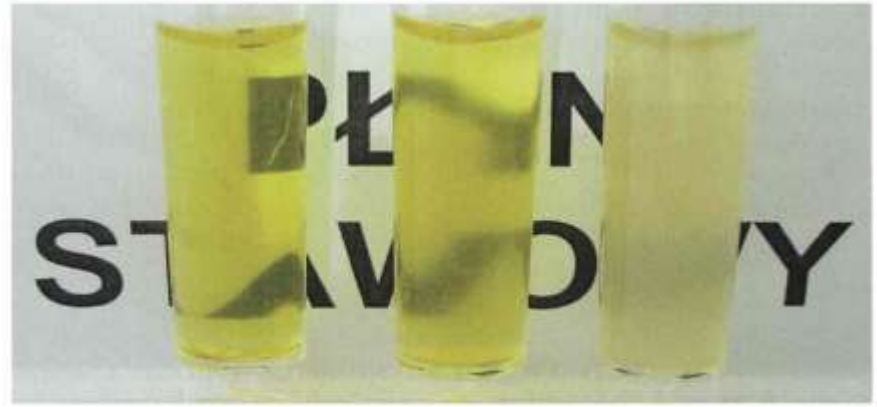
- Badanie płynu stawowego stanowi podstawę rozpoznania wielu chorób reumatycznych. Pozwala ono na wykazanie niezapalnego lub zapalnego charakteru płynu stawowego, co ma istotne znaczenie dla rozpoznania poszczególnych chorób reumatycznych.
- Wskazaniem do pobrania i oceny płynu stawowego jest jego zwiększona ilość w stanach wymagających postępowania diagnostycznego lub oceny przebiegu choroby.
- Bezwzględnym wskazaniem do pobrania płynu jest podejrzenie zapalenia stawu spowodowanego zakażeniem bakteryjnym lub związanego z obecnością kryształów.
- Płyn pobrany w większej ilości dzieli się na części przeznaczone do poszczególnych badań. Pierwszą część, pobraną do jałowej strzykawki, należy bezpośrednio przekazać do pracowni bakteriologicznej. Pozostałą ilość dzieli się na dwie równe części; do jednej z nich dodaje się antykoagulant (heparynę).

Rycina 9. Miejsce nakłucia stawu skokowego górnego

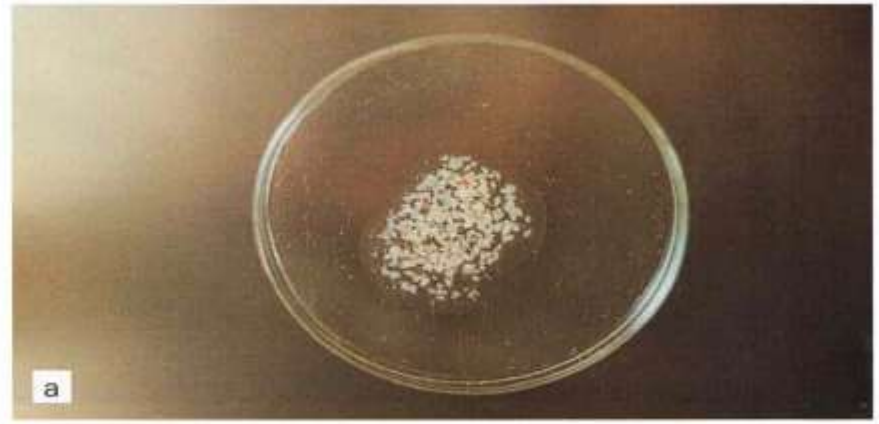
Rycina 10. Miejsce nakłucia stawu skokowego dolnego

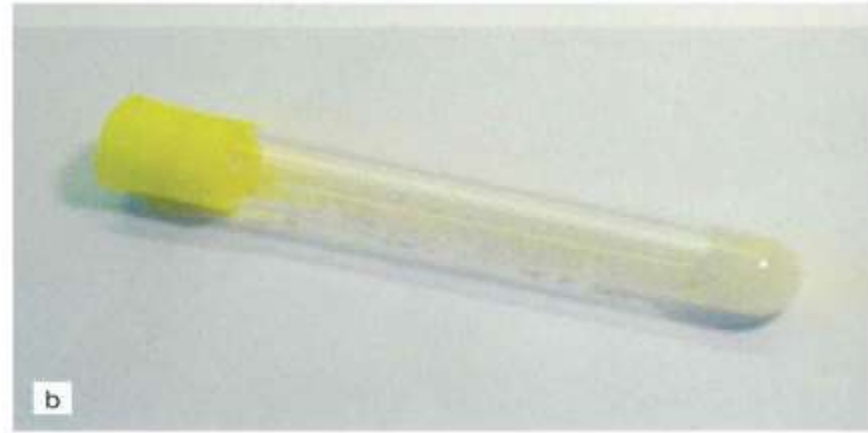


Rycina 11. Barwy płynu stawowego



Rycina 12. Przejrzystość płynu stawowego





Rycina 13. Ciała ryżowe (a, b)

Badanie płynu stawowego

1.Określenie objętości

2.Określenie cech fizykochemicznych:

- Przejrzystość
- Lepkość
- Stężenie białka całkowitego
- Stężenie glukozy
- Charakter strątu powstającego po dodaniu badanego płynu do 5% kwasu octowego, na skutek połączenia z kwasem hialuronowym i białkami (odczyn wg Ropes)

3.Badanie cytologiczne (liczba komórek , charakterystyka komórek, ich skład odsetkowy). Prawidłowo liczba komórek nie przekracza 200/ul, większość z nich to komórki jednojądrowe (monocyty, limfocyty), granulocyty obojętochłonne do 25%, pojedyncze synowiocyty.

Badanie płynu stawowego

W stanach chorobowych mogą pojawić się inne komórki m,in,: komórki plazmatyczne, makrofagi, lipofagi, komórki Reitera, komórki LE, ragocyty, eozynofile, bazofile, komórki npl

4. Kryształy w osadzie- w bezpośrednim preparacie prawidłowego płynu stawowego nie występują kryształy. Jeśli powstaną są widoczne w mikroskopie świetlnym , a ich charakterystykę przeprowadza się w mikroskopie polaryzacyjnym

Możemy stwierdzić:

-Moczan sodu

-Dwuwodny pirofosforan wapnia

-Hydroxyapatyt

-Cholesterol

-Glikoportykosteroidy

5.Badanie mikrobiologiczne

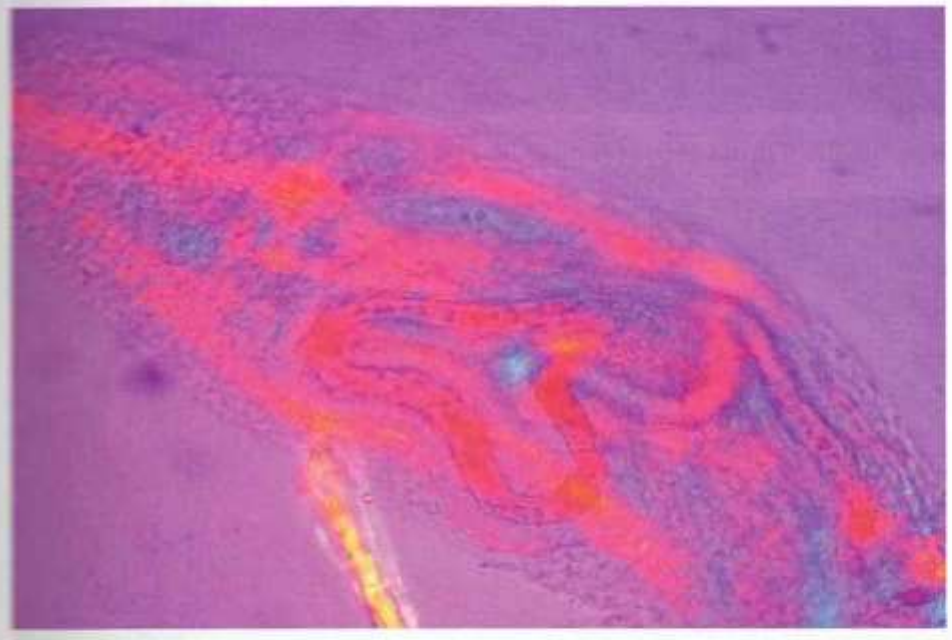
6.Badanie immunologiczne – najczęściej stwierdza się RF i ANA

Tabela 2. Typy płynu stawowego (wg Ropesa i Bauera)

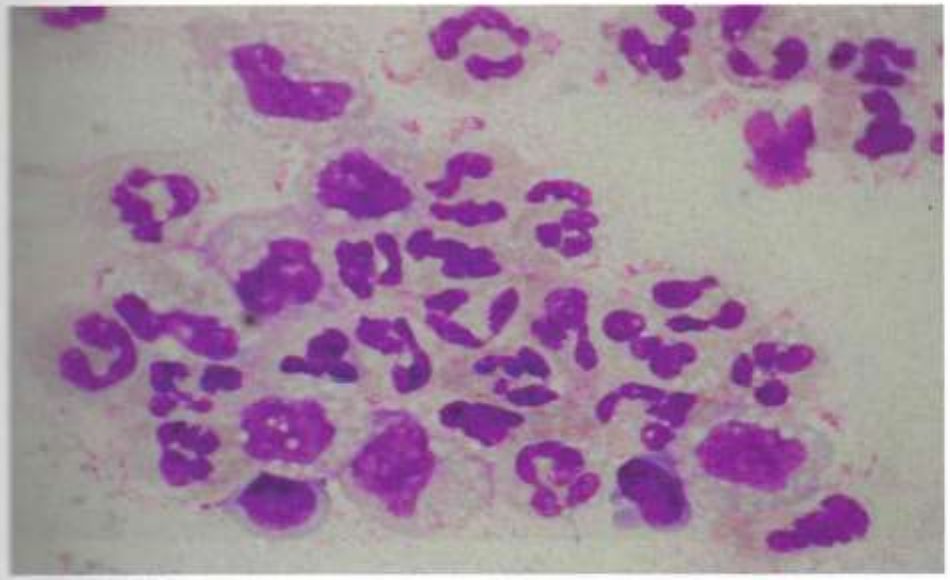
	Płyn prawidłowy	Typ I (niezapalny)	Typ II (zapalny)	Typ III (septyczny)
Objętość (w stawie kolanowym, w ml)	<3,5	Często >3,5	Często >3,5	Często >3,5
Barwa	Bezbarwny lub słomkowy	Słomkowy lub żółty	Różna (od żółtej do brunatnej)	Żółtoszary
Przejrzystość	Zupełna	Zupełna	Lekko mętny lub mętny	Mętny
pH	7,2-7,4	7,2-7,4	6,8-7,2	Ok. 6,6
Lepkość (cP)	Duża (3-10)	Duża (3-10)	Zmniejszona (<3)	Różna
Białko (g/dl)	1,8-2,0	Do 3,5	>3,5	>5,6
Stężenie glukozy	Podobne jak w surowicy	Podobne jak w surowicy	Niższe od stężenia w surowicy (różnica <50 mg/dl)	Znacznie niższe od stężenia w surowicy (różnica >50 mg/dl)
Próba Ropesa	Zbity strąt	Zbity strąt	Kłaczkowaty strąt	Brak strątu – zmętnienie
Liczba komórek w mm^3	<200	200-2 000	2 000-75 000	Często >100 000
Odsetek granulocytów obojętnochłonnych	<25	<25	Często >50	>75
Badanie mikrobiologiczne	Posiew ujemny	Posiew ujemny	Posiew ujemny	Posiew często dodatni W badaniu mikroskopowym można uwidocznić sfagocytowane drobnoustroje

Tabela 3. Charakterystyka płynu stawowego w wybranych chorobach reumatycznych

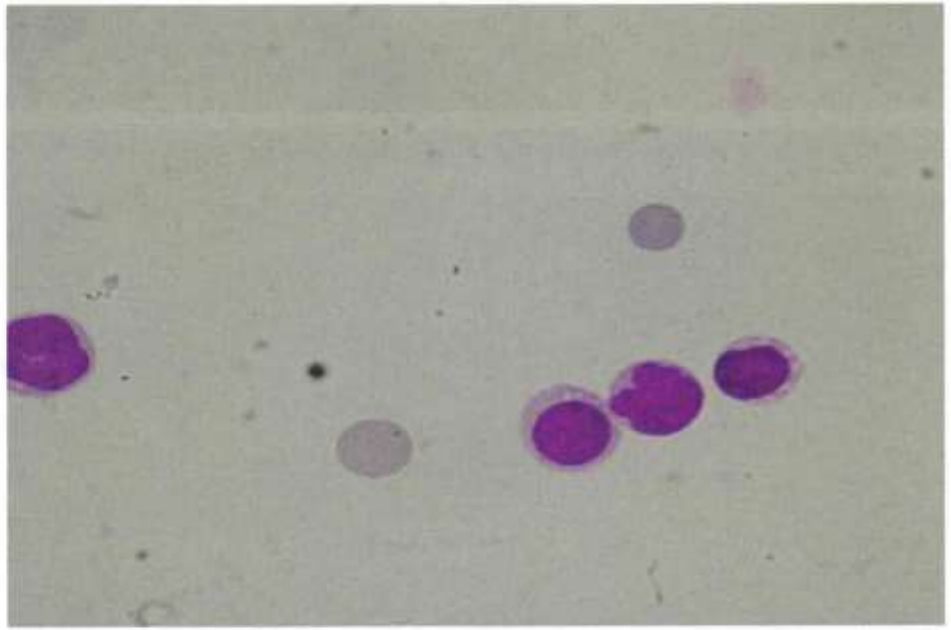
Jednostka chorobowa	Typ płynu stawowego	Cechy szczególne
Reumatoidalne zapalenie stawów	Zapalny	Czynnik reumatoidalny obecny u 85% chorych. Stwierdza się ragocyty. Granulocyty obojętnochłonne często z jądrem piknotycznym
Toczeń rumieniowaty układowy	Zapalny	Obecne są przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) oraz komórki LE
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	Zapalny	Nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego. Obecne liczne granulocyty obojętnochłonne
Łuszczycowe zapalenie stawów	Zapalny	Nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego. W wyjątkowych sytuacjach stwierdza się kryształy moczanu sodowego
Reaktywne zapalenie stawów	Zapalny	Płyn może być zbliżony składem do septycznego. Obecne są liczne komórki Reitera, zawierające wiele sfagocytowanych granulocytów obojętnochłonnych
Choroba zwyrodnieniowa stawów	Niezapalny	Czasami można stwierdzić fragmenty chrząstki oraz pojedyncze kryształy pirofosforanu wapniowego lub hydroksyapatytów
Zakażenie stawu	Septyczny	Płyn mętny, >75 % granulocytów obojętnochłonnych. Można stwierdzić wewnątrzkomórkowe drobnoustroje. Posiew płynu stawowego dodatni
Dna	Zapalny	Płyn mętny, stwierdza się kryształy moczanu sodowego pozakomórkowo lub wewnątrzkomórkowo (objaw oliwki – ryc. 30)
Dna rzekoma	Zapalny	Płyn mleczny lub krwisty, stwierdza się kryształy pirofosforanu wapniowego w obrębie komórek fagocytujących i pozakomórkowo
Ochronoza	Niezapalny	Stwierdza się fragmenty chrząstki stawowej zabarwione na czarno
Barwnikowe kosmkowo-guzkowe zapalenie błony maziowej	Niezapalny	Stwierdza się zwykle krwisty płyn stawowy z obecnością makrofagów obładowanych hemosyderyną, komórki sygnetowe oraz kryształy lipidów



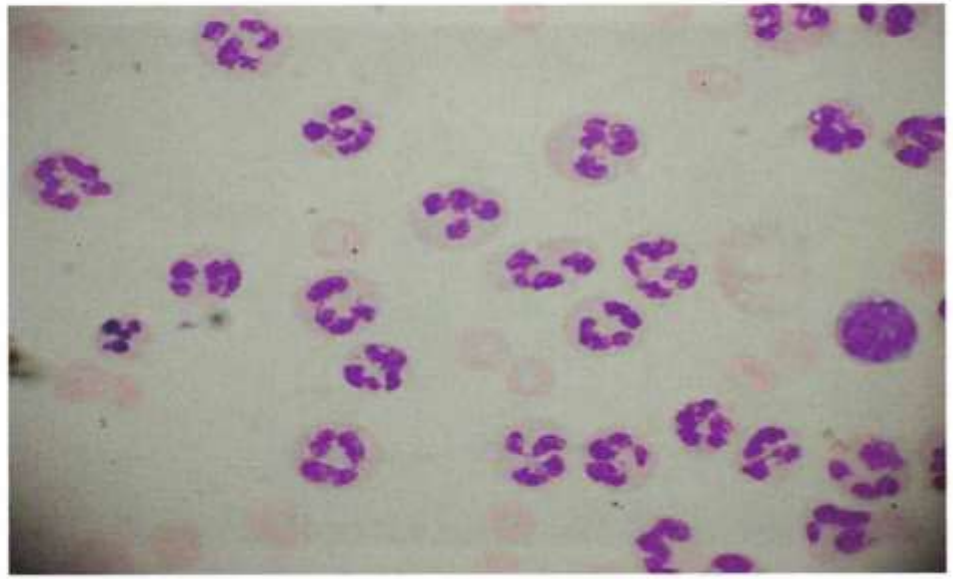
Rycina 14. Fragment kosmka błony maziowej w świetle spolaryzowanym



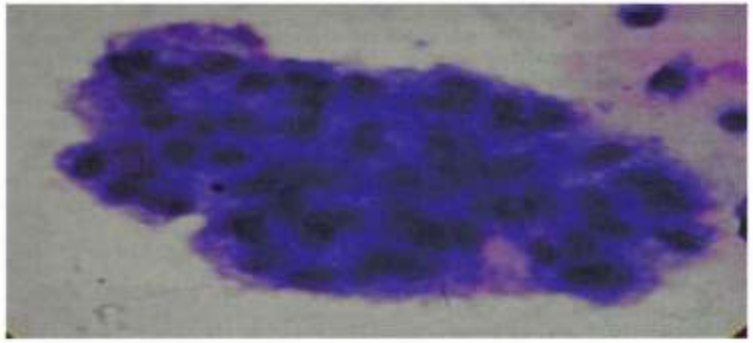
Rycina 15. Monocyty (barwienie MGG, powiększenie 1000-krotne)



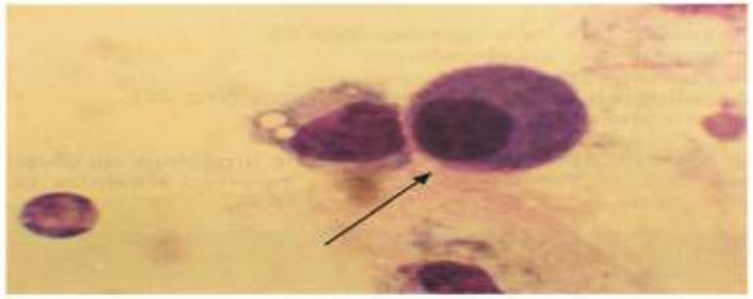
Rycina 16. Limfocyty (barwienie MGG, powiększenie 1000-krotne)



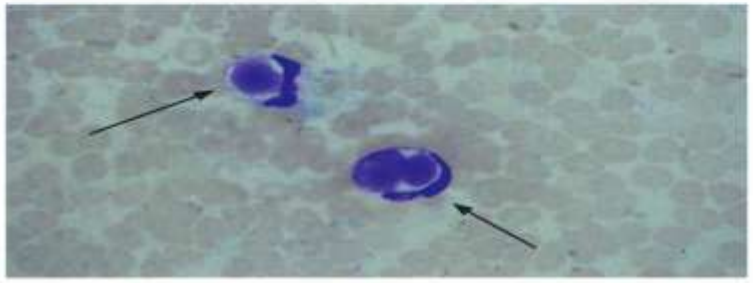
Rycina 17. Granulocyty obojętnochłonne



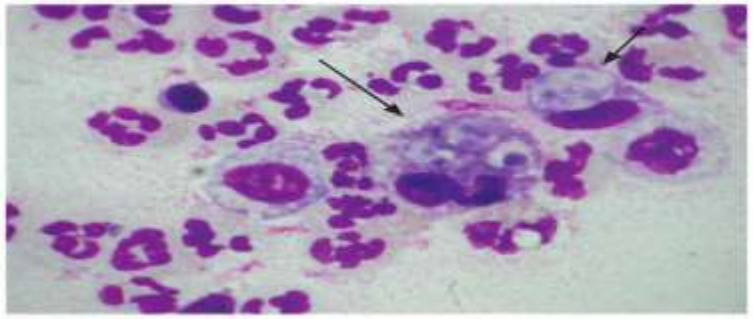
Rycina 18. Synowiocyty (barwienie MGG, powiększenie 1000-krotne)



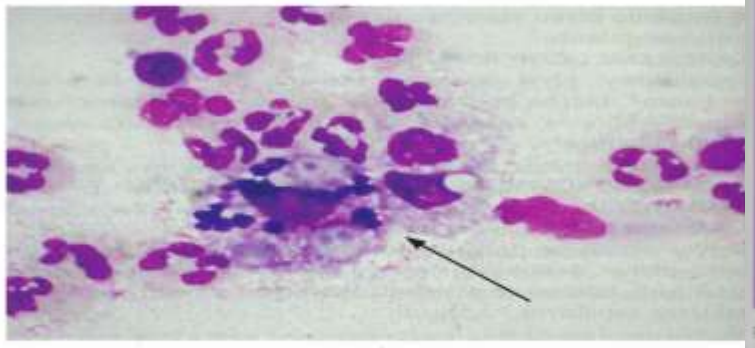
Rycina 19. Synowiocyt (barwienie MGG, powiększenie 1000-krotne)



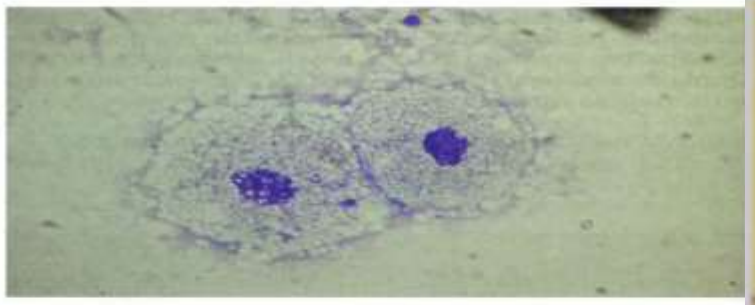
Rycina 20. Komórki LE (barwienie MGG, powiększenie 1000-krotne)



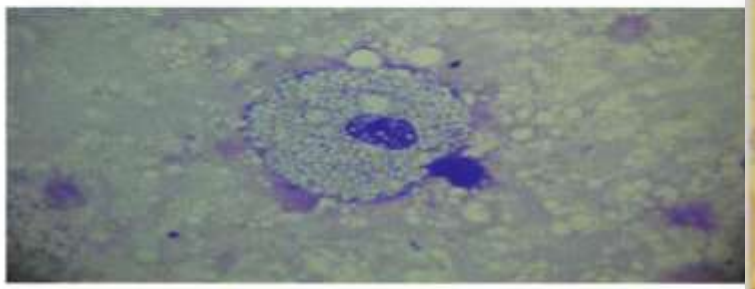
Rycina 21. Komórki Reitera (barwienie MGG, powiększenie 1000-krotne)



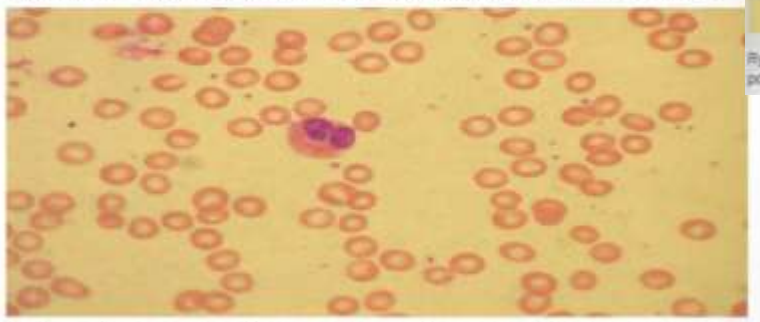
Rycina 22. Komórka Reitera



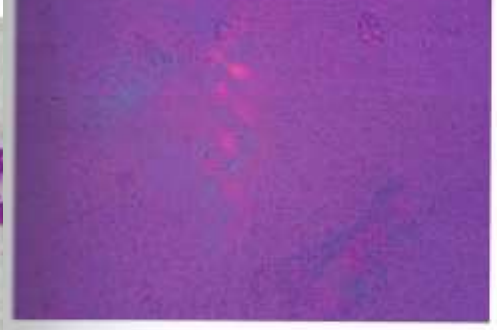
Rycina 23. Lipofagi (barwienie MGG, powiększenie 1000-krotne)



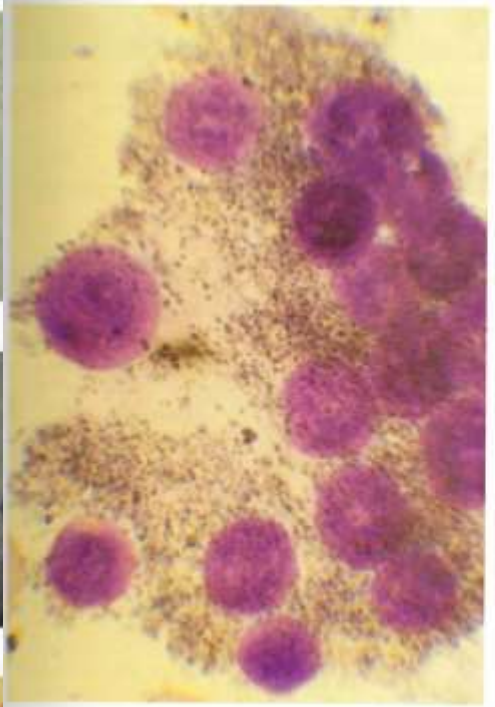
Rycina 24. Lipofag (barwienie MGG, powiększenie 1000-krotne)



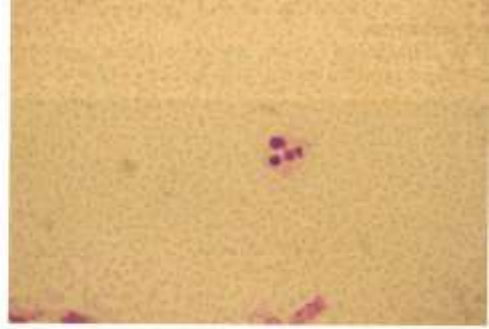
Rycina 25. Granulocyt kwasochłonny (barwienie MGG, powiększenie 1000-krotne)



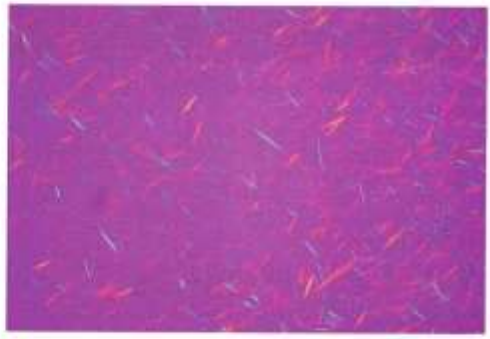
Rycina 26. Fragment chrząstki (chondrocyty) w świetle spolaryzowanym



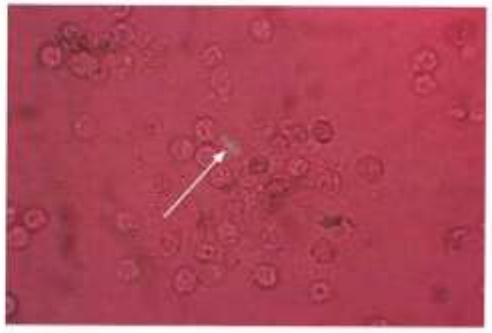
Rycina 27. Komórki zawierające hemosyderynę (barwienie MGG, powiększenie 1000-krotne)



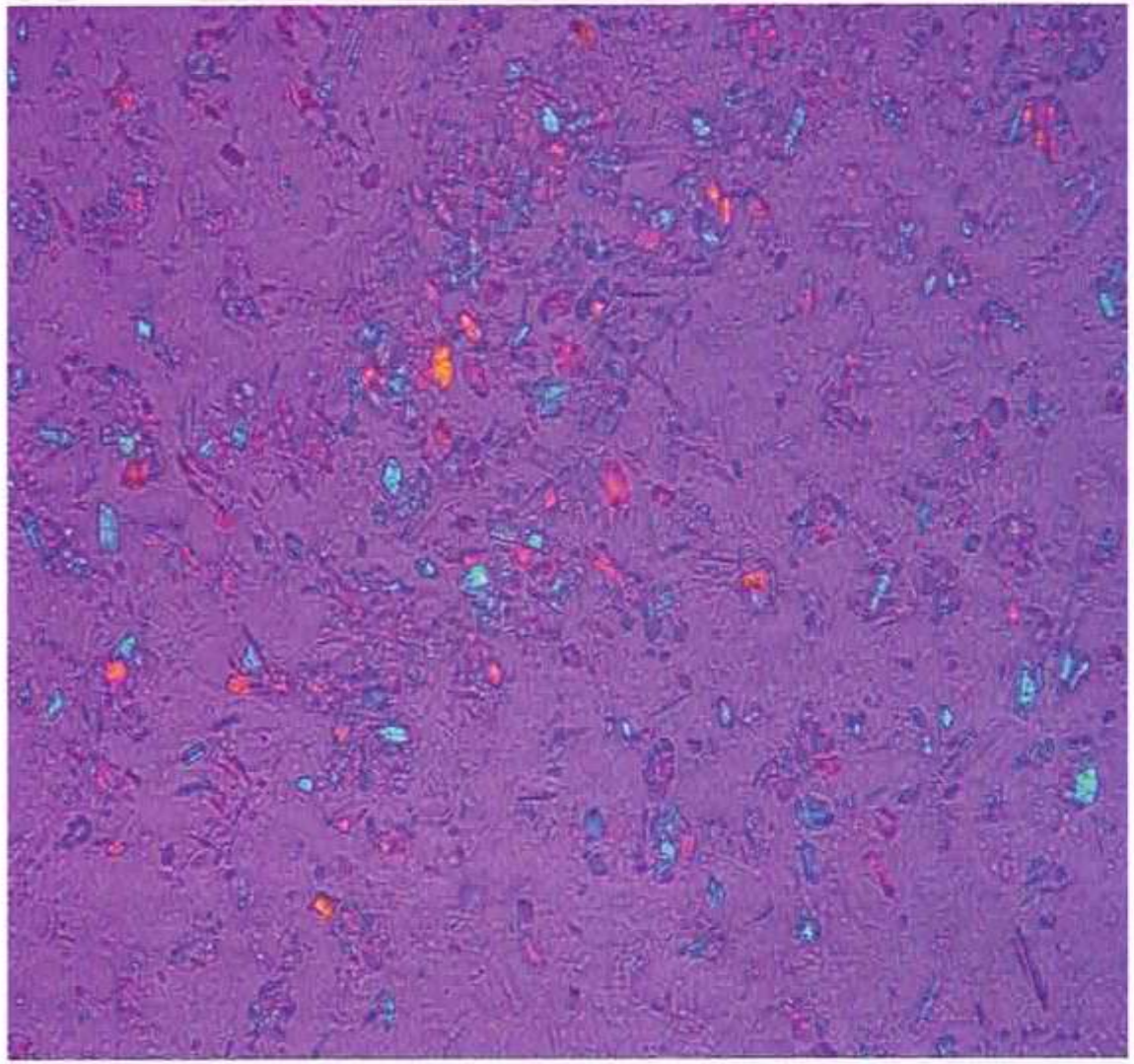
Rycina 28. Komórka piknotyczna (barwienie MGG, powiększenie 1000-krotne)



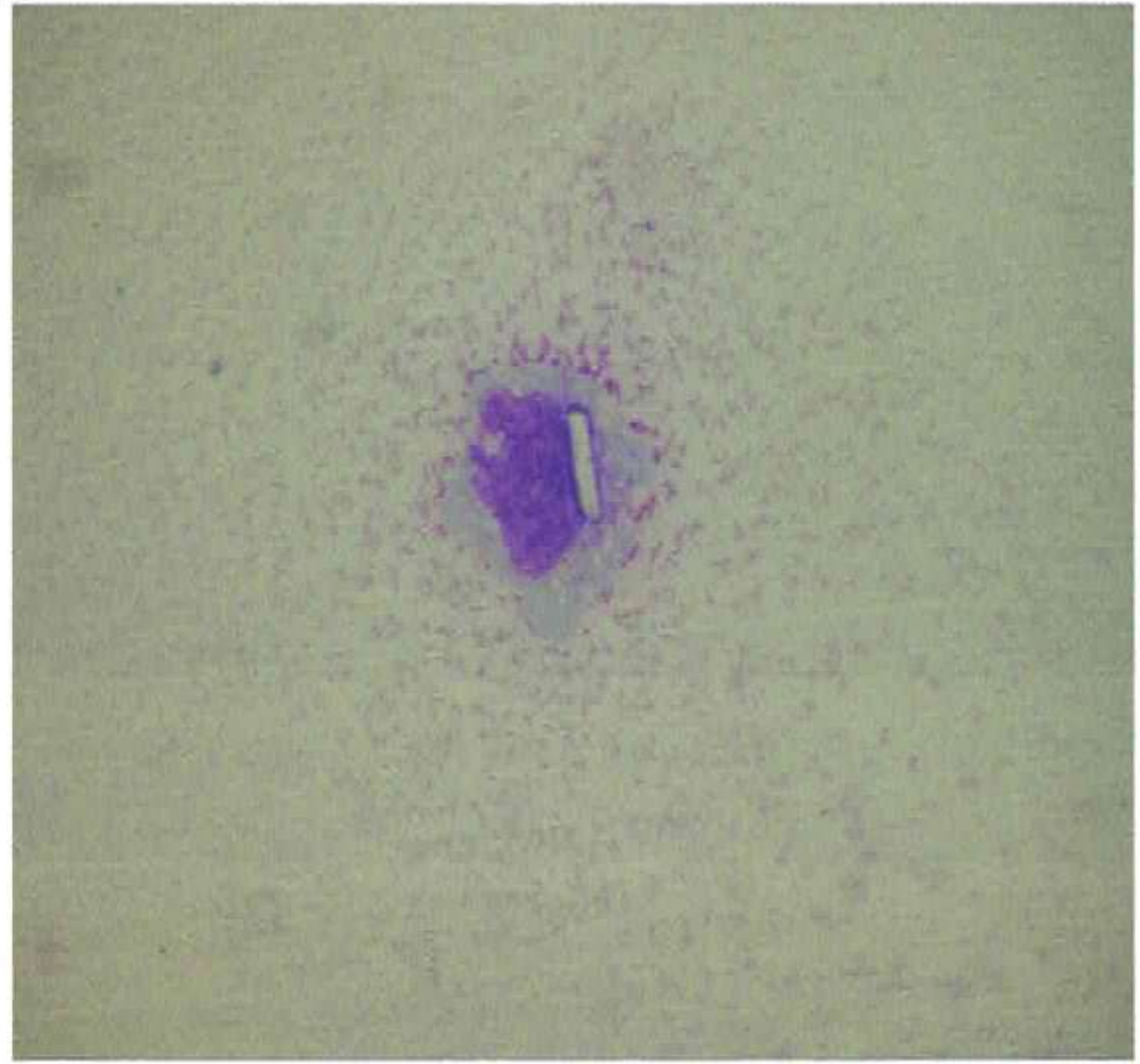
Rycina 29. Kryształy moczanu sodu w świetle spolaryzowanym



Rycina 30. Kryształ moczanu sodowego sfagocytowany przez granulocyt obojętnochłonny – objaw oliwki (światło spolaryzowane)

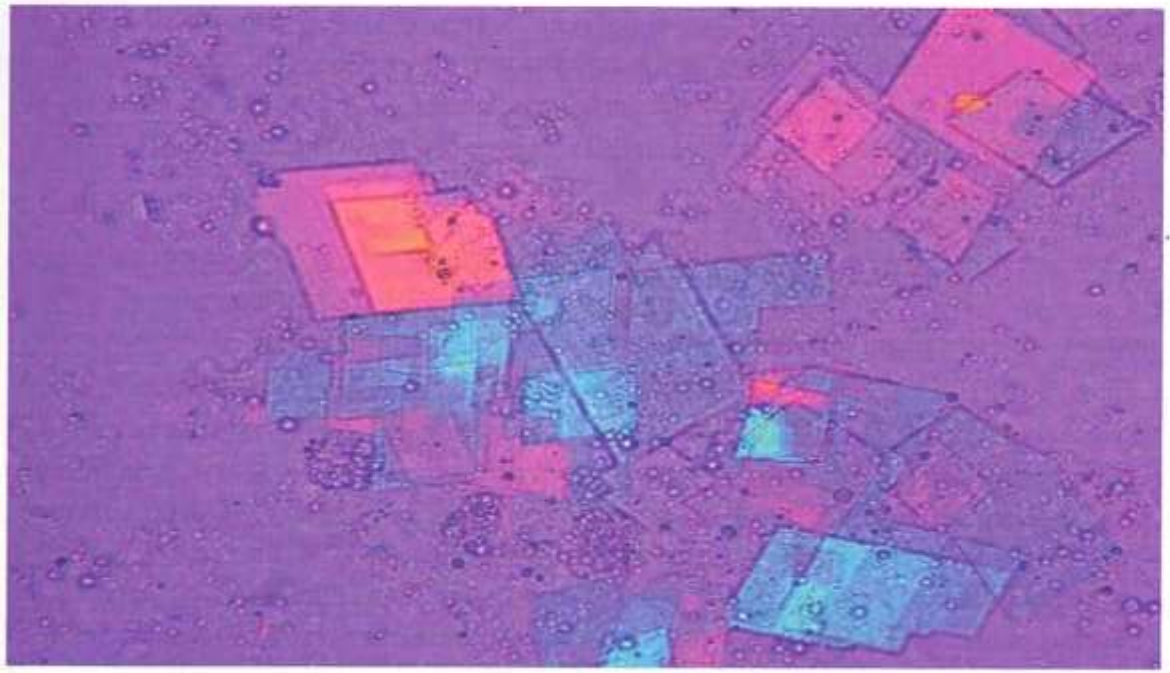


Rycina 31. Kryształy pirofosforanu wapniowego w świetle spolaryzowanym

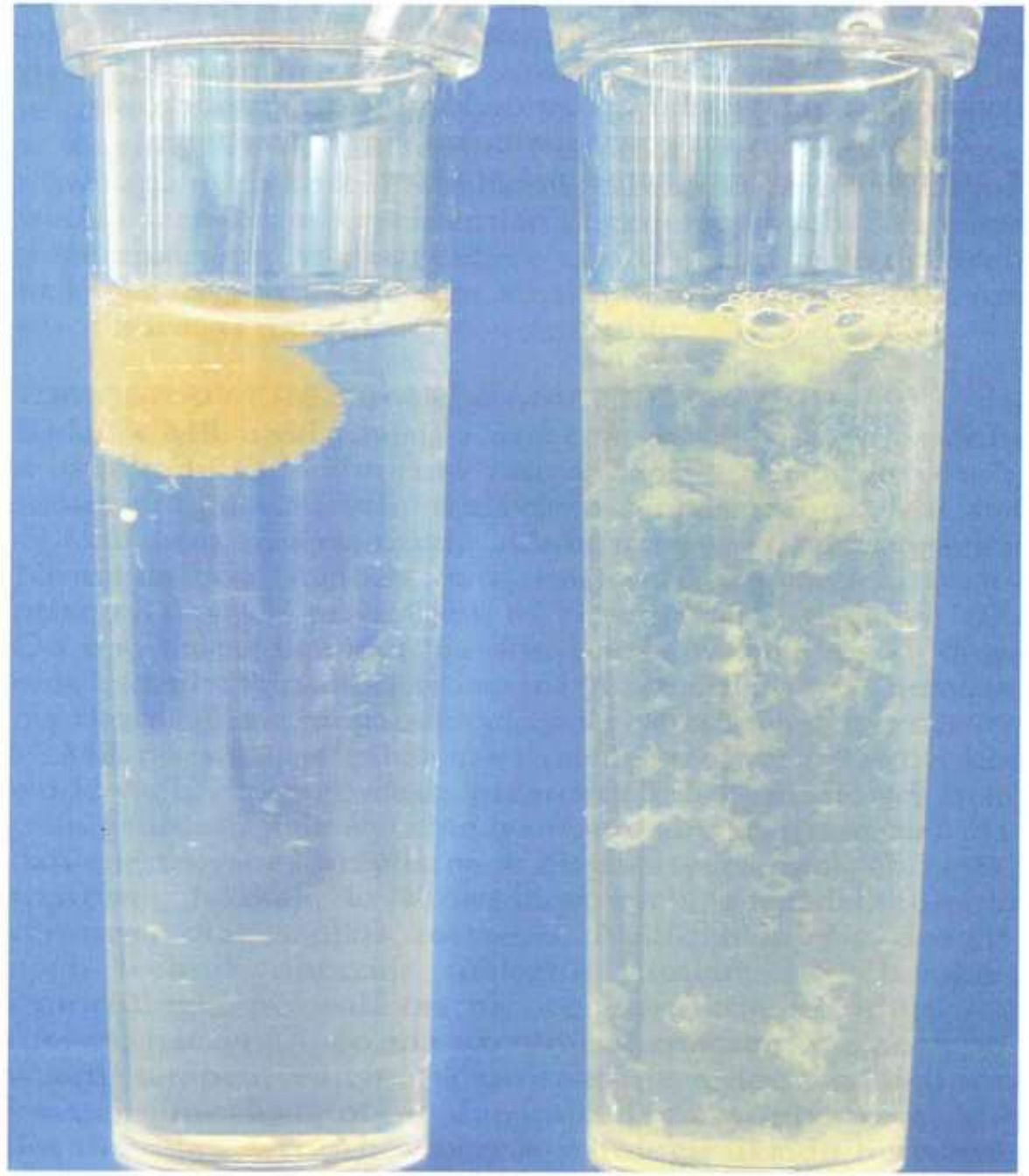


Rycina 32. Kryształ pirofosforanu wapniowego sfagocytowany przez monocyt (barwienie MGG, powiększenie 1000-krotne)

Rycina 33. Kryształy apatytu w świetle spolaryzowanym



Rycina 34. Kryształy cholesterolu w świetle spolaryzowanym



Rycina 35. Próba Ropesa

HLA-B27

Badanie pozwala na wykrycie obecności allelu HLA-B27 zlokalizowanego na chromosomie 6 i kodującego antygen HLA-B27. Wykrycie allelu HLA-B-27 świadczy o predyspozycji genetycznej do zachorowania na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Antygen HLA B27 jest elementem głównego kompleksu zgodności tkankowej, białkiem obecnym na powierzchni leukocytów krwi. Pełni on rolę w funkcjonowaniu układu immunologicznego; bierze udział w prezentacji obcych antygenów limfocytom T. Obecność antygenu HLA B27 koreluje z występowaniem szeregu chorób autoimmunologicznych:

- zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)- ok. 90% pacjentów z ZZSK posiada antygen HLA-B27,
- młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów- antygen HLA-B27 obecny u 80% chorych,
- zespołu Reitera (reaktywnego zapalenia stawów) – antygen HLA B27 występuje u 50-80% pacjentów,
- niektórymi typami zapalenia oczu (ostrym zapaleniem przedniej części błony naczyniowej oka, zapaleniem źrenicy),
- zapaleniem jelita grubego.

HLA-B27 występuje również u 50% pacjentów chorujących jednocześnie na zapalenie jelit i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) lub łuszczycę pospolitą i ZZSK. Pomimo że obecność allelu HLA-B27 nie jest przyczyną tych schorzeń, może wskazywać na zwiększone ryzyko ich wystąpienia.

Radiogramy

- W diagnostyce reumatologicznej zawsze wykonuje się RTG przeglądowy symetrycznych stawów, nawet jeśli objawy dotyczą 1 stawu
- Podstawowym wskazaniem do wykonania RTG stawów są objawy podmiotowe lub przedmiotowe ze strony stawów lub tkanek okołostawowych a także podejrzenie choroby przebiegającej ze zmianami kostno-stawowymi.
- RTG wykonuje się w celu ustalenia rozpoznania (niekiedy wstępnego), oceny zaawansowania choroby, monitorowania przebiegu choroby, w tym ocena efektów leczenia oraz ewentualnych powikłań

Do nieprawidłowości widocznych na zdjęciach RTG u pacjentów z chorobami reumatycznymi zalicza się:

- Poszerzenie cienia tkanek miękkich okołostawowych
- Osteoporoza przystawowa, uogólniona I i hypertroficzna(przerostowa)
- Nadżerki i torbiele zapalne (geody)
- Odczyny okostnowe
- Zwężenie albo poszerzenie szpary stawowej
- Osteoliza
- Proliferacje kostne (osteofity, entezofity, syndesmofity)
- Deformacje stawów
- Zaburzenia rozwojowe
- Ankyloza
- Zwapnienia w tkankach miękkich
- Złamania patologiczne

Charakterystyka zmian

Obrzęk okołostawowy tkanek miękkich- spowodowany zapaleniem błony maziowej i przylegających tkanek miękkich. Szczególnie widoczny w dnie moczanowej ,RZS i ŁZS.

Osteoporoza okołostawowa(przystawowych odcinków kości) - RZS, gruźlica, ŁZS, inne zmiany zapalne

Zwężenie szary stawowej- spowodowane zniszczeniem chrząstki stawowej- w RZS i innych zapaleniach stawów zwężenie szpary stawowej jest symetryczne, w chorobie zwyrodnieniowej stawów zwężenie może być asymetryczne lub nierównomierne (widoczne zwłaszcza w st. biodrowych i kolanowych)

Geody podchrzęstne (torbiele)

-Geody zapalne w RZS powstają w wyniku rozrastania się ziarniny zapalnej (łuszczki , pannus) w kości beleczkowatej, pod chrząstką stawową; w rtg nie mają ostrych obrysów

-W chorobie zwyrodnieniowej (**geody zwyrodnieniowe**) są wynikiem wtłaczania płynu stawowego do kości podchrzęstnej przez pęknięcia i ubytki chrząstki, mogą mieć otoczkę sklerotyczną

Sklerotyzacja podchrzęstna- typowy objaw ch. zwyrodnieniowej (złamania beleczek kostnych pod chrząstką stawową)

Osteofity(wyrośla kostne)- są wynikiem adaptacji kości do zmieniającej się pod wpływem ch. zwyrodnieniowej biomechaniki kości, podstawowy objaw choroby zwyrodnieniowej stawów. Osteofity w stawach obwodowych tworzą się na krawędziach powierzchni stawowych, w kręgosłupie na krawędziach trzonów kręgów

Duże osteofity rzekome (wzrost kości w miejscach przyczepów ścięgien i więzadeł do kości „dzioby papuzie”) klamrują sąsiadujące kręgi; uogólniona hyperostoza szkieletu (ch. Forestiera)

Nadżerki stanowią najczęściej wynik niszczenia kostnych struktur stawowych przez błonę maziową (ziarninę zapalną), dlatego ich stwierdzenie wskazuje na proces zapalny (**RZS, ŁZS, gruźlicę**). Ponieważ chrząstka szklista jest odporna na destrukcyjne działanie błony maziowej, nadżerki powstają w obrębie jamy stawowej najpierw na powierzchni kości niepokrytej przez chrząstkę stawową. Rozrastająca się błona maziowa niszczy w pierwszej kolejności części nasady niepokryte chrząstką, **tworząc nadżerki brzeżne**. Następnie nadżerki powiększają się i niszczą kość tworzącą nasadę.

Nadżerki mogą powstawać także w **dnie moczanowej** w wyniku niszczenia kości przez złogi moczanu sodu.

Poza stawami nadżerki mogą powstawać również w guzie kości piętowej (RZS,ŁZS, reaktywne zapalenia stawów) lub w zębie obrotnika

W chorobie zwyrodnieniowej stawów nadżerki nie występują poza nadżerkową postacią choroby zwyrodnieniowej stawów rąk (w wyniku wtórnego procesu zapalnego tworzą się nadżerki centralne w środkowej cz.powierzchni stawowych)

Osteoliza- paliczki rąk i stóp (ŁZS, RZS, TU ale też w cukrzycy). W RZS i ŁZS dotyczy także końca barkowego obojczyka, odcinka dalszego k. łokciowej, promieniowej, wyrostki kolczyste kręgów szyjnych

Proliferacja kostna- typowa dla ŁZS i spondyloartropatii seronegatywnych

-w stawach DIP w ŁZS gdzie towarzyszy destrukcji kostnej, charakterystyczny obraz współistnienia niszczenia i tworzenia kości

W RZS nadżerkom nigdy nie towarzyszy proliferacja kostna

Nawarstwienia okostnej przy trzonach kości śródręcza, śródstopia i trzonach paliczków- obraz typowy dla **ŁZS**; także w MIZS, nieswoistych zmianach zapalnych i **pierwotnych npl kości**

Zapalenie przyczepów kostnych (entezopatia, enthesopathy, enthesitis)- charakterystyczne dla spondyloartropatii seronegatywnych.

Występuje w miejscach przyczepów ścięgien i więzadeł do kości.
W obrębie przyczepu powstaje tkanka kostnawa, widoczna jako obraz obłoczkowatych lub pasmowatych cieni powodujących nierówny obrys struktur kostnych.

Typową lokalizacją tego typu zmian jest **przyczep ścięgna Achillesa.**

Zrost kostny (ankyloza, ankylosis) w stawach to zanik szpary stawowej ze zniesieniem ruchomości w stawie. Występuje w stawach krzyżowo-biodrowych (ZZSK), w stawach międzykręgowych (ZZSK, SpA seronegatywne) oraz w stawach palców i nadgarstków (RZS, ch. Stilla)

Zniekształcenia stawu

Odchylenie łokciowe w stawach MCP i boczne w stawach MTP- typowe w RZS i SLE

Podwichnięcia- w stawach rąk (ŁZS ,RZS), w stawie szczytowo-obrotowym (RZS)

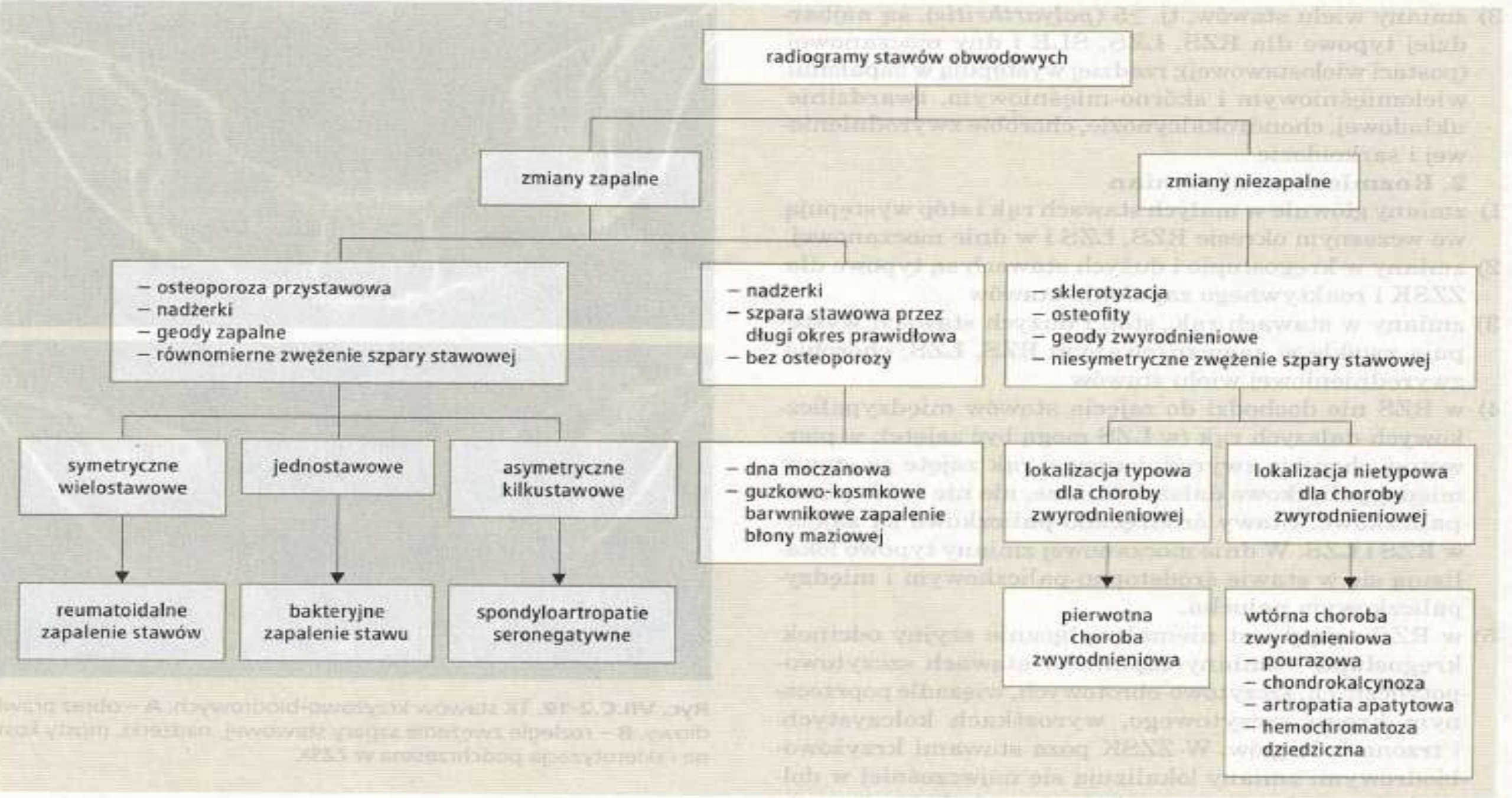
Przykurcz w stawach (w wyniku st, zapalnego/zwyrodnienia)

Koślawość /szpotawość w stawie kolanowym

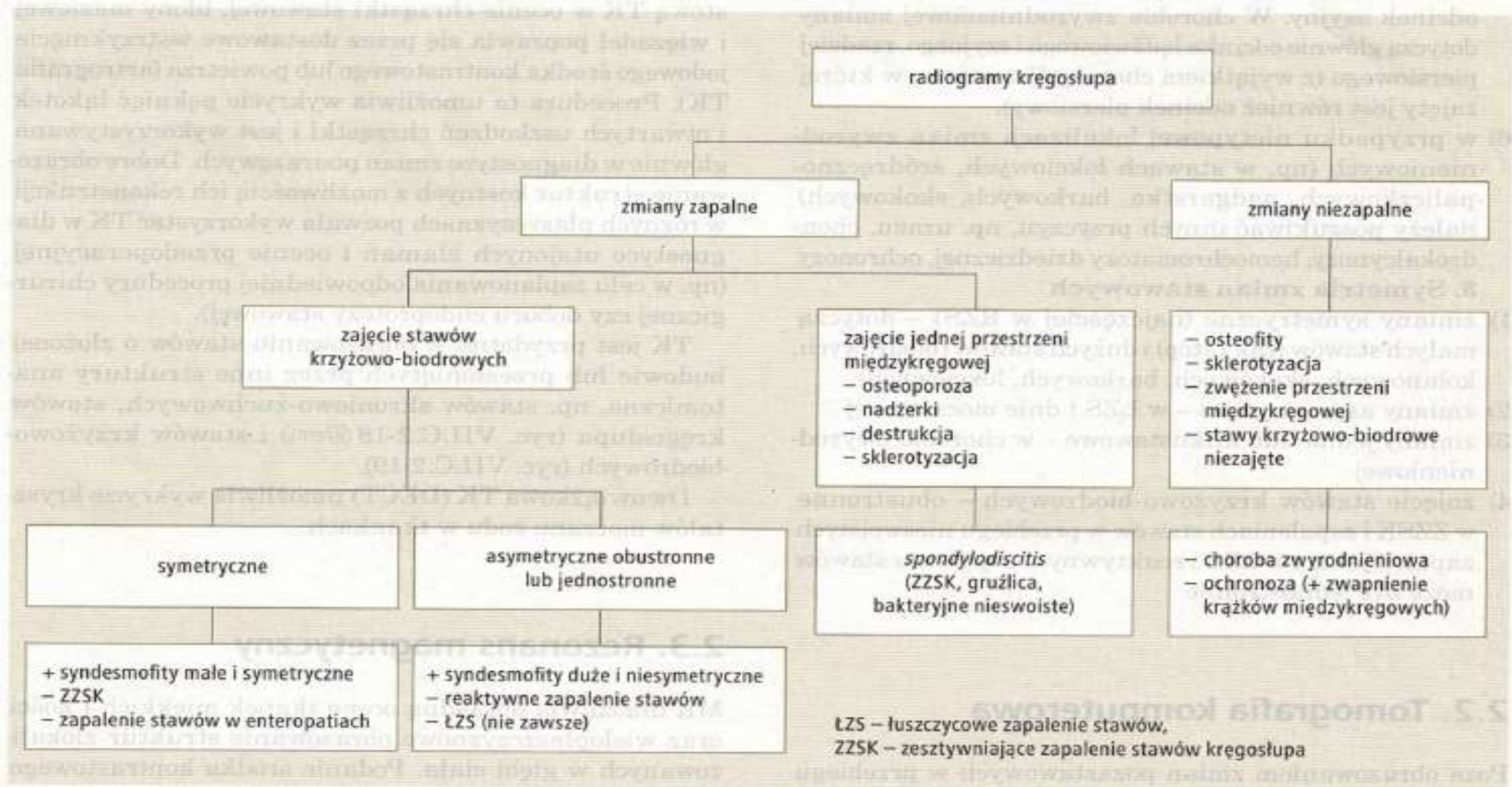
Zwapnienia w tkankach miękkich (skórze, tkance podskórnej, mięśniach, tkance łącznej) – występują w zapaleniu skórno-mięśniowym, twardzinie układowej, oraz młodzieńczej twardzinie układowej. W SpA mają postać **syndesmofitów** (przebieg pionowy, są zwapniałymi tkankami miękkimi).

Zmiany zwyrodnieniowe w krążkach międzykręgowych

Złamania kości (osteoporotyczne, patologiczne)



Ryc. VII.C.2-16. Algorytm wstępnego rozpoznania radiologicznego na podstawie radiogramów stawów obwodowych



Ryc. VII.C.2-17. Algorytm wstępnego rozpoznania radiologicznego na podstawie radiogramów kręgosłupa

Liczba zajętych stawów

1. Zajęcie 1 stawu (monoarthritos)- pierwotna lub wtórna ch. zwyrodnieniowa stawów, choroba wywołana odkładaniem się kryształów (dna moczanowa, chondrokalcynoza), rzadziej jałowa martwice, bakteryjne (w tym gruźlicze) zapalenie stawu

2. Zajęcie 2-4 stawów obwodowych(oliogarthritis) występuje najczęściej w spondyloartropatiach seronegatywnych i dnie moczanowej

3. Zmiany wielu stawów, tj. 5 lub więcej stawów(polyarthritis)- najbardziej typowe dla RZS, ŁZS, SLE i dna moczanowa (postać wielostawowa); rzadziej w zapaleniu wielomięśniowym, skórno-mięśniowym, twardzinie układowej, chorobach spowodowanych CPPD, chorobie zwyrodnieniowej i sarkoidozie

Rozmieszczenie zmian

- Zmiany głównie w małych stawach rąk i stóp występują we wczesnym okresie RZS, ŁZS i dnie moczanowej
- Zmiany w kręgosłupie i dużych stawach są typowe dla ZZSK i reaktywnego zapalenie stawów
- Zmiany w stawach rąk, stóp i dużych stawach występują zwykle w zaawansowanym RZS, ŁZS, chorobie zwyrodnieniowej wielu stawów
- **W RZS nie dochodzi do zajęcie stawów DIP (międzypaliczkowych dalszych), które w ŁZS mogą być zajęte**
- W **pierwotnie uogólnionej chorobie zwyrodnieniowej stawów rąk są zajęte stawy międzypaliczkowe bliższe i dalsze (DIP i PIP) a nie śródręczno- paliczkowe (MCP)**

- Stawy śródręczno-paliczkowe są zajęte w RZS i ŁZS
- **W dnie moczanowej zmiany typowe lokalizują się w stawie śródstopno-paliczkowym i międzypaliczkowym palucha**
- W RZS zajęty jest wyłącznie odcinek szyjny kręgosłupa-zmiany zapalne w stawach szczytowo-potylicznych, szczytowo-obrotowych, więzadle poprzecznym kręgu szczytowego, wyrostkach kolczystych i trzonach kręgów
- ZZSK – zmiany w stawach krzyżowo-biodrowych, najwcześniejsze zmiany w dolnych kręgach piersiowych i górnych kręgach lędźwiowych (tzw.przejście piersiowo-lędźwiowe), obejmują następnie cały kręgosłup Th i L , a następnie odcinek C
- W chorobie zwyrodnieniowej zmiany obejmują zwykle od. L i C kręgosłupa, rzadziej odcinek Th (za wyjątkiem choroby Forestiera gdzie zajęty jest także odc. Th)
- W przypadku nietypowych lokalizacji choroby zwyrodnieniowej (np. stawy łokciowe, śródręczko-paliczkowe, nadgarstki, stawy ramienne, skokowe) należy szukać innych przyczyn np. urazu, chorób spowodowanych odkładaniem CPPD, hemochromatozy dziedzicznej, ochronozy

Symetria zmian stawowych

- Zmiany symetryczne (najczęściej RZS) – dotyczą małych stawów (rąk i stóp) i stawów dużych (biodrowych, skokowych, barkowych, łokciowych)
- Zmiany asymetryczne- w ŁZS i dnie moczanowej
- Zmiany jedno-lub kilkustawowe- w chorobie zwyrodnieniowej
- Zajęcie stawów krzyżowo-biodrowych- obustronnie w ZZSK i zapaleniach stawów w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit, a w ŁZS i reaktywnym zapalenie stawów może być jednostronne

Reumatoidalne zapalenie stawów

R
L
RECE P-L
WL: 2048 WW: 4096 [1]
Study Time : 10:42:01
Study Date : 2019-01-11
EI : 269
11.01.2019 10:43:17

R
RTG
RECE P-L
EI : 107
Study Date : 2018-05-17

R
RTG
Szpital Reumatologiczny w Ustroniu
RECE P-L
Konczyny gorne,Konczyny dolne
Stopa
WW: 3997 [D]

RTG
KLP PA+BOC

KLP PA+BOC L
R
L
WL: 2048 WW: 4096 [P]
EI : 62

R
RECE P-L
Konczyny gorne,Konczyny dolne
Reka
WL: 2056 WW:
08:46:45

RECE P-L
Konczyny gorne,
ny dolne
Stopa
WL: 2153 WW:

R
RTG
RECE P-L
Study Date : 2018-08-10
EI : 256

R
RTG
CTRP704122.1

CTRP704124.1
R
RTG
WL : 2048 WW: 4096 [D]
Study Time : 08:38:31
Study Date : 2023-05-12
EI : 340
12.05.2023 08:41:27

R
L
RECE P-L

KLP PA+BOC L
R
RTG

R
RTG
RECE P-
Study Date : 2018-08-10
EI : 60

STAWY KOL AP+BOC
Konczyny dolne
Staw kolanowy
L
WL: 2053 WW: 4084 [D]
13.11.2018 07:48:32

Szpital Reumatologiczny w Ustroniu
RECE P-L
Konczyny gorne,Konczyny dolne
Staw kolanowy
WL: 16404 WW: 32728 [D]
31.01.2014 09:13:33

STAWY BIOD AP
R
EI : 118

17.12.2003 M
CTRP637811.1
L
Study Date : 2022-08-01

Szpital Reumatologiczny w Ustroniu
Konczyny gorne,Konczyny dolne
Reka
WL: 16597 WW: 32343
31.01.2014 09:12:22

STAWY KOL AP+BOC
R
RTG
WW: 2048 WL: 4096 [D]
Study Date 2018.11.28
EI : 320
28.11.2018 09:54:29

R
RTG
STAWY KOL AP+BOC
WL: 2048 WW: 4096 [D]
Study Time : 09:53:04
Study Date : 2018-11-28
28.11.2018 09:55:53

Łuszczycowe zapalenie stawów

R
RTG
Study Time : 10:21:51
EI : 134

RTG
Study Time : 10:51:23
Study Date : 2022-01-05
EI : 142
Absorbed Dose(μGy) : --

RTG

R
L

R
L

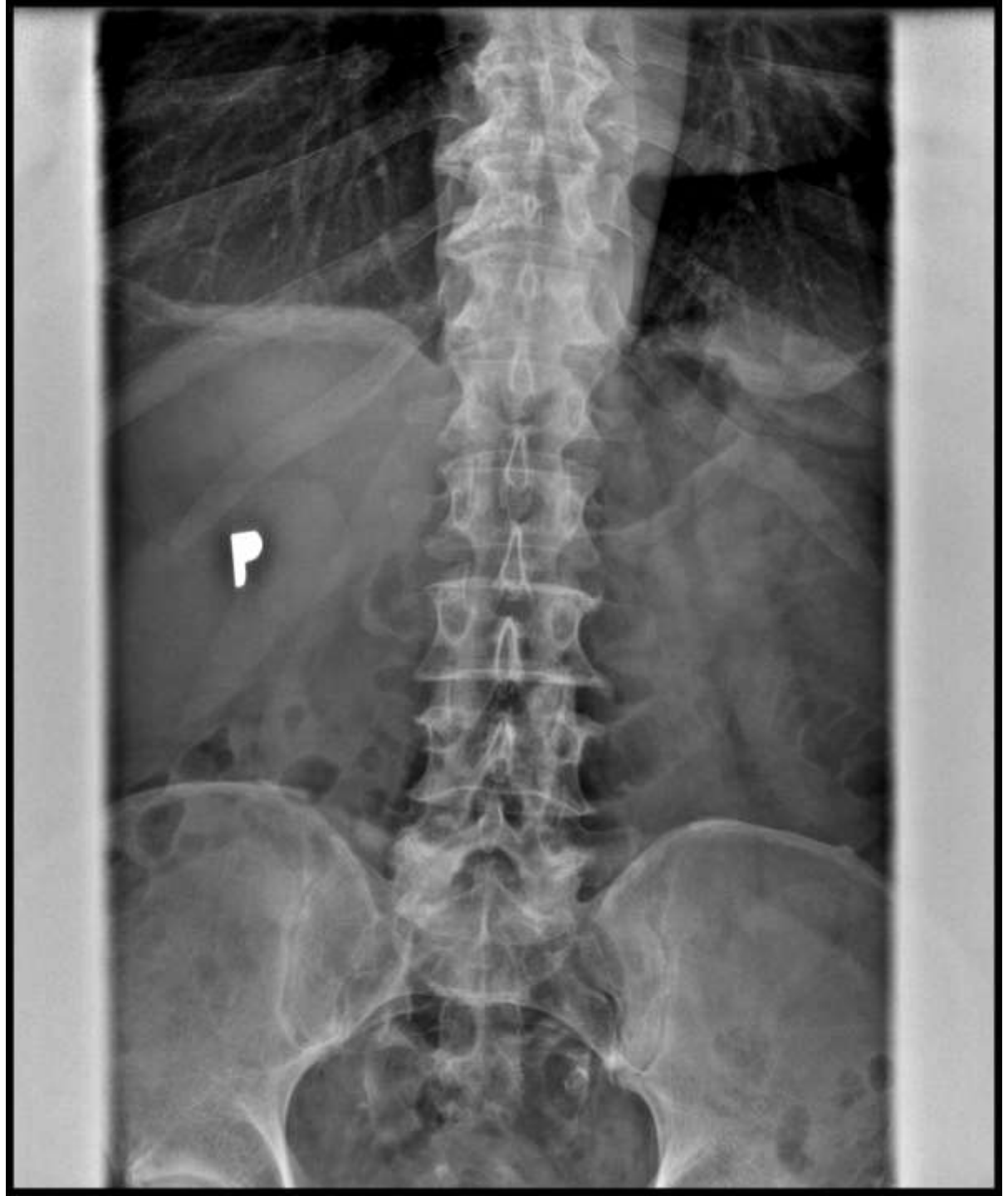
Study Time : 07:26:28
EI : 173

L

P

L
Study Time : 08:42:41
Study Date : 2022-03-29
EI : 153
Absorbed Dose(μGy) : --

R
Study Time : 08:05:55
Study Date : 2022.02.14
EI : 107
Absorbed Dose(μGy)


P

Choroba zwyrodnieniowa stawów i kręgosłupa

CTRP779022.1
L
WW: 4096 [D]
EI : 424
20.02.2024 12:57:43

R
WL : 2048 WW: 4096 [D]
Study Date : 2024-02-20

CTRP765109.1
WL: 2048 WW: 4096 [D]
Study Date : 2024.01.04
EI : 112
04.01.2024 08:03:55

L

R
RTG

R
RTG
CTRP768706.1
Study Date : 2024 01 15
EI : 143

CTRP776970.1
R
RTG
Study Date : 2024-02-14
EI : 35

KVP : 65kV
mAs : 6.3mAs
05.09.1956 M
CTRP780285.1
R
4096 [D]
Study Date : 2024-02-23
EI : 388

KVP : 65kV
mAs : 6.3mAs
05.09.1956 M
CTRP780285.1
L
4096 [D]
Study Date : 2024-02-23
EI : 433

KVP : 65kV
mAs : 6.3mAs
05.09.1956 M
CTRP780285.1
L
R
Study Date : 2024-02-23
Study Date : 2024-02-23

KVP : 47kV
mAs : 4mAs
24.10.1961 M
CTRP773290.1
R
RTG
Study Time : 14:06:19
Study Date : 2024.01.29
EI : 49
2024 14:08:32

CTRP661663.1
L
WL: 2048 WW: 4096 [D]
Study Time : 09:31:05
Study Date : 2022-11-14
EI : 94
14.11.2022 09:33:55

CTRP661663.1
R
WL: 2048 WW: 4096 [D]
Study Time : 09:31:05
Study Date : 2022-11-14
EI : 160
14.11.2022 09:33:16

CTRP661663.1
L
WL: 2048 WW: 4096 [D]
Study Time : 09:31:05
Study Date : 2022-11-14
EI : 187
14.11.2022 09:33:37

KVP : 112kV
mAs : 18mAs
24.10.1961 M
CTRP773291.1
L

KR C AP
L
Study Date : 2020-07-23

KR C AP
Study Date : 2020-07-23

Im: 1/1
Se:1
R
Szpital Reumatologiczny w Ustroniu
KR L/S P-A
Kregoslup ledzwiowy
Kregoslup ledzwiowo-krzyzowy
WL: 2223 WW: 3747 [D]
16.05.2016 07:32:23

Im: 1/1
Se:2
Szpital Reumatologiczny w Ustroniu
KR L/S P-A
Kregoslup ledzwiowy
Kregoslup ledzwiowo-krzyzowy
WL: 2410 WW: 3372 [D]
16.05.2016 07:33:40

Dna moczanowa

R
RTG
CTRP779028.1
WL: 2048 WW: 4096 [D]
Study Date : 2024/02/20
EI : 125

R
RTG
CTRP779030.1
WL: 2048 WW: 4096 [D]

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

CTRP778048.1
L
Study Time : 07:48:57
Study Date : 2024-02-16
EI : 197

R
CTRP628470.1
Study Date : 2022 06 20
EI : 153

STAWY KRZYZ-BIOD
L
Study Time : 12:05:30
Study Date : 2019-11-19
EI : 178

R

Chondrokalcynoza

Tomografia komputerowa

- Badanie TK doskonale obrazuje strukturę beleczkową i warstwę korową kości, dokładnie uwidacznia zmiany destrukcyjne(nadżerki, geody)
- Obrazowanie zmian pozastawowych w przebiegu chorób reumatycznych (np. TK zatok w GPA, HRCT klatki piersiowej celem oceny zmian śródmiąższowych i włóknienia płuc)
- Ocena struktur kostnych i zwapnień
- Czułość TK jest niewystarczająca do różnicowania tkanek miękkich i obrazowania struktur wewnątrzstawowych
- Obrazowanie chrząstek stawowych, błony maziowej i więzadeł w TK można poprawić przez dostawowe wstrzyknięcie jodowego środka kontrastowego lub powietrza (artrografia TK)
- TK jest wykorzystywana w diagnostyce utajonych złamań i ocenie przedoperacyjnej(np. przed EPP), w diagnostyce stenozy kanału kręgowego
- W diagnostyce nowotworów (kości i innych tkanek)
- Przydatna w obrazowaniu stawów o złożonej strukturze lub przesłoniętych przez inne struktury anatomiczne np. stawów skroniowo-żuchowych, stawów kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych
- Dwuwiązkowa TK (DECT) umożliwia wykrycie kryształów (moczany sodu w tkankach)

- TK jest obarczona wysoką dawką promieniowania, stąd jej zastosowanie w reumatologii jest ograniczone do przypadków, w których istnieją przeciwwskazania do MRI albo kiedy badania MRI lub USG są niewystarczające dom oceny danej patologii

GE MEDICAL SYSTEMS
HiSpeed Qx/i ct24
I:69
AVI DIAGNOSTYKA OBRAZOWA WA_WA
A
L
P
R
I:289

Coronal
Ex: 265
Se: 3
F: 20.7
I 145
AVI DIAGNOSTYKA OBRAZOWA WA_WA
M 77 265
Mar 14 2008
DFOV 24.9cm
STND
R
253
A
P
L
P
4.9/Average
kv 120
mA 350
Rot 1.00s/HE 15.0mm/rot
2.5mm 1.5:1/2.5sp
Tilt: 0.0
03:10:01 PM
W = 1484 L = 421
I 394