مروری بر معیارهای آزمایشگاهی و کلینیکی در تشخیص بیماری اسکلروز سیستمیک

● دکتر صدیقه شریف زاده
دکترای علوم آزمایشگاهی، دکترای تخصصی ایمونولوژی، استاد دانشکده پیراپزشکی شیراز، مرکز تحقیقات علوم و فناوری تشخیص آزمایشگاه
sharifsd@sums.ac.ir

● دکتر فاطمه نصری
دکترای تخصصی ایمونولوژی، دانشکده پیراپزشکی شیراز

چکیده

اگرچه اسکلروز سیستمیک یک بیماری ناهمگن است، اما در هر بیمار مبتلا به پدیده رینود که در نزدیکی زمان تشخیص آنتی بادی ضد هسته‌ای شروع شده یا بدتر می‌شود، باید به این وضعیت مشکوک بود، به ویژه در بیمارانی که دارای اتوآنتی بادی‌های اختصاصی اسکلروز سیستمیک، مویرگ‌های غیرطبیعی ناخن‌ها، انگشتان پف کرده هستند. شایع‌ترین ارگان‌هایی که در اسکلروز سیستمیک تحت تأثیر قرار می‌گیرند شامل پوست، دستگاه گوارش و ریه‌ها می‌باشند. علاوه بر تاریخچه دقیق و معاینه فیزیکی، همه بیماران مبتلا به اسکلروز سیستمیک تازه تشخیص داده شده باید تحت ارزیابی سرولوژیکی جامع برای اتو آنتی بادی‌های اختصاصی اسکلروز سیستمیک، Anti-centromere antibody (ACA), Anti RNA polymerase III antibodies, Anti Th/Th0, Anti PM/SCL antibodies and Anti topoIsomerase antibodies، همچنین HRCT قفسه سینه برای غربالگری بیماری بینابینی ریه و اکوکاردیوگرام برای ارائه یک تخمین پایه فشار شریان ریوی قرار گیرند. در بیماران مبتلا به بیماری ریه بینابینی، آزمایش‌های عملکرد ریوی نیز برای ایجاد یک خط پایه برای نظارت بر پیشرفت بیماری ریوی بینابینی در طول زمان مهم است. در صورت امکان، ارجاع به مرکز اسکلرودرمی جهت تشخیص زود هنگام و طبقه بندی بیماری و شرکت در مطالعات تحقیقاتی بالینی پیشنهاد می‌شود.

کلمات کلیدی: اسکلروز سیستمیک، پدیده رینود، اتو آنتی بادی‌های اختصاصی اسکلروز سیستمیک

مقدمه

اسکلروز سیستمیک (SSc) و یا اسکلرودرما بیماری هتروژنوس می‌باشد که با خودایمنی، فیبروز پوست و اندام‌های داخلی و واسکولوپاتی مشخص می‌شود (۱). تظاهرات بالینی و پیش آگهی آن متفاوت و اکثر بیماران ضخیم شدن پوست و درگیری متغیر ارگان‌های داخلی را تجربه می‌کنند. زیر گروه‌های بیماری شامل اسکلروز سیستمیک محدود (limited cutaneous systemic sclerosis) lcSSc، اسکلروز سیستمیک پوستی منتشره (diffuse cutaneous systemic sclerosis) dcSSc و بیماری بدون درگیری پوستی می‌باشد. در طبقه بندی lcSSc بیماران دارای سندروم CREST[1] نیز قرار می‌گیرند. این سندروم شامل کلسینوز، پدیده رینود و اختلال حرکتی در مری، اسکلروداکتیلی و تلانژکتازی می‌باشد (۱). بیماران در شکل lcSSc و سندروم CREST درگیری پوستی را در اندام‌های انتهایی داشته و پیش آگهی و کورس کلینیکی

1- Calcinosis cutis, Raynaud phenomenon, Esophagealdysmotility, Sclerodactyly, and Telangiectasia

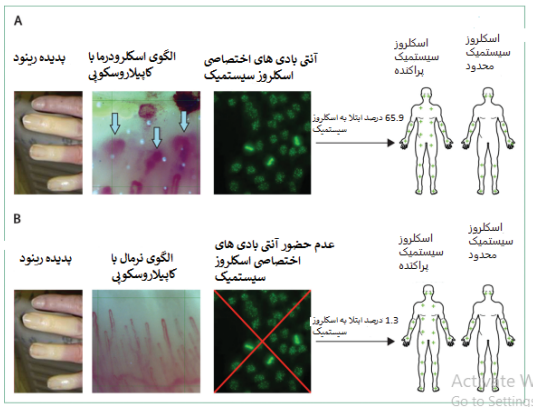
[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-07-21]

بهتری را نسبت به بیماران با درگیری پوست منتشره dcSSc تجربه می‌کنند. اگر چه شیوع SSc نسبتاً کم است، اما بار بیماری قابل توجه و بالاترین میزان مرگ و میر را در بین تمام بیماری‌های روماتیسمی دارد (۲،۳).

بروز ناهمگن این بیماری نادر چالش‌هایی را هم برای بیمار و هم برای پزشک ایجاد می‌کند. به ویژه اینکه امکان درگیری جدی اندام‌های داخلی در این بیماری وجود دارد و همین امر موجب تلاش پزشکان برای تشخیص SSc در اوایل دوره بیماری می‌باشد. ارجاع دیر هنگام به مراکز تخصصی، کمبود مراقبت‌های بهینه توسط متخصصین در حیطه‌های مرتبط، مانع از مراقبت مناسب از بیمار می‌شود. علاوه بر این، دستور العمل های بالینی مبتنی بر شواهد در مورد درمان برخی از عوارض ارگان‌ها، مانند دستگاه گوارش و درگیری قلبی، وجود ندارد.

اولین علائم SSc شامل پدیده رینود و خستگی است که برای این بیماری غیر اختصاصی هستند و می‌توانند به علل دیگر نیز رخ دهند (۴). پدیده رینود شامل تغییر رنگ دو فاز به صورت رنگ پریدگی و سیانوز در انگشتان و عمدتاً انگشتان پا گزارش می‌شود. تلاش‌هایی برای شناسایی بیماران مبتلا به پدیده رینود که بیشترین خطر ابتلا به SSc را دارند، انجام شده است. دو مجموعه معیار معتبر برای تشخیص این مرحله اولیه بیماری وجود دارد. در سال ۲۰۰۱، LeRoy و Medsger معیارهایی را برای تشخیص زود هنگام اسکلروز سیستمیک پیشنهاد کردند که شامل پدیده رینود، آنتی بادی‌های خود ایمنی خاص SSc و تغییرات نوع اسکلرودرمی در کاپیلروسکوپی ناخن بود (شکل یک).

در سال ۲۰۱۱، معیارهای تشخیص زودهنگام SSc توسط کالج روماتولوژیست های آمریکایی و لیگ اروپایی برعلیه روماتیسم 2011 (ACR/ELUAR)پیشنهاد شد که شامل معیارهای مشابه با معیارهای LeRoy و Medsger برای اسکلروز سیستمیک اولیه، با افزودن انگشتان پف کرده (puffy fingers) بود (۵).



شکل یک. معیارهای تشخیصی جهت بیماری اسکلروز سیستمیک ک توسط LeRoy و Medsger برای تشخیص زود هنگام اسکلروز سیستمیک در سال ۲۰۰۱ پیشنهاد شد. وقتی به معیارهای اشاره شده در شکل که شامل پدیده رینود، الگوی اسکلرودرما با کاپیلاروسکوپی و آنتی بادی‌های اختصاصی اسکلروز سیستمیک می‌باشند معیار انگشتان پف کرده اضافه می‌شود احتمال تشخیص اسکلروز سیستمیک از ۶۵/۹ درصد به ۹۴ درصد افزایش می‌یابد

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-07-21]

جدول ۱. معیارهای تشخیصی برای طبقه بندی اسکلروز سیستمیک توسط کالج روماتولوژیست‌های آمریکا و لیگ اروپایی بر علیه روماتیسم (ACR/ELUAR 2011)

مورد	زیر مجموعه	وزن/امتیاز
ضخیم شدن انگشتان دو دست به نحوی که تا مفاصل متاکارپوفانژال گسترش یابد. (معیار کافی برای تشخیص) (شکل دو)	---	۹
ضخیم شدن انگشتان (skin thickening) (فقط بالاترین امتیاز قابل محاسبه می‌باشد.	انگشتان پف کرده (puffy fingers) اسکلروداکتیلی انگشتان (دیستال به مفاصل متاکارپوفانژال اما پروکسیمال به مفاصل پروکسیمال متاکارپوفالنژال	۲ ۴
وجود ضایعات در سر انگشتان (شکل یک) (بالاترین امتیاز محاسبه گردد.)	زخم‌های دیجیتال (digital tip ulcers) (شکل دو) Fingertip pitting scars	۲ ۳
تلانژکتازی (اتساع عروق سطحی)	----	۲
مویرگ‌های غیر طبیعی در بند ناخن	----	۲
افزایش فشارخون شریان ریوی و یا بیماری اینترستیشیال ریه (حد اکثر ۲ امتیاز)	افزایش فشار شریان ریوی بیماری اینترستیشیال ریه	۲ ۲
حضور اتو آنتی بادی‌های مرتبط با اسکلروز سیستمیک (آنتی سانترومر، آنتی توپوایزومراز I و آنتی DNA polymerase III (حداکثر ۳ امتیاز)	Anti-centromere Anti-topoisomerase I [anti scl-70] Anti RNA polymerase III	۳

این معیارها قابل کاربرد برای هر بیمار مشکوک به اسکلروز سیستمیک بوده و بیماران با امتیاز ۹ و بیشتر قطعاً مبتلا به اسکلروز سیستمیک می‌باشند.

شکل دو. درگیری پوستی در بیماری اسکلروز سیستمیک ارزیابی بالینی

اسکلروز سیستمیک می‌تواند چندین اندام را با درجات متفاوتی از شدت تحت تأثیر قرار دهد. اگر چه برخی از تظاهرات اسکلروز سیستمیک از نظر بالینی خاموش یا گمراه کننده هستند و در طول زمان به کندی پیشرفت می‌کنند، برخی دیگر می‌توانند شروع حاد و پیشرفت سریع داشته باشند. آنالیزهای جامع بالینی، رادیوگرافیک و آزمایشگاهی برای تعیین فنوتیپ بیماران در مراجعه اولیه ضروری است (۶،۷).

❑ مشخصات سرولوژیکی

در ۹۵٪ از بیماران مبتلا به اسکلروز سیستمیک یک آنتی بادی ضد هسته‌ای مثبت ANA با تکنیک ایمونوفلورسانس غیرمستقیم IFA قابل مشاهده است. اتو آنتی بادی‌های ویژه مربوط به SSc در گروه‌های متمایز از بیماران مبتلا به این بیماری یافت می‌شود و حضور آن‌ها به پیش بینی درگیری اندام‌ها کمک می‌کند (۸،۹). زیر گروهی از بیماران از نظر اتو آنتی بادی‌های ضد هسته‌ای مثبت ولی فاقد اتو آنتی بادی اختصاصی SSc می‌باشند. در این بیماران سیر بیماری پیشرونده و نرخ مرگ و میر بالایی را نشان می‌دهند. علائم همپوشانی با سایر بیماری‌های خود ایمنی (مانند آرتریت روماتوئید، سندروم شوگرن، میوزیت و کلانژیت صفراوی اولیه) نیز در برخی بیماران مشاهده می‌شود. اگر چه سندرم‌های همپوشان از نقطه نظر بالینی به خوبی تعریف نشده‌اند، در صورت وجود علائم سندرم همپوشان، ارزیابی ایمونولوژیک گسترده فراتر از اتو آنتی بادی‌های SSc مورد نیاز است.

❑ بیومارکر ها در بیماری SSc

بیومارکرهای متفاوتی در SSc مورد مطالعه قرار گرفته‌اند

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-07-21]

که تعدادی از آن‌ها در دســترس هستند و اندازه گیری آن امکان پذیر است. در میان بیومارکرهایی که به آسانی برای اندازه گیری در دسترس هستند، افزایش پروتئین واکنشی C (CRP) در زیر مجموعه‌ای از بیماران مبتلا وجود دارد و با افزایش خطر فیبروز پیشرونده، افزایش فشار خون شریان ریــوی PAH[2] و مرگ و میر مرتبط اســت. افزایش CRP توســط اینترلوکین 6-(IL) واسطه می‌شــود (۱۰). پپتید ناتریورتیــک pro-B نوع N ترمینال یــک بیومارکر معتبر برای فشار خون شریانی ریوی PAH اولیه است. این نشانگر همراه با سایر ویژگی‌های بیماری برای انتخاب بیماران برای کاتتریزاسیون قلب راست استفاده می‌شود (۱۱).

بیماری اسکلروز سیستمیک می‌تواند ارگان‌های مختلفی را درگیر کند که در زیر به آن اشاره خواهد شد.

درگیری پوست

ناهمگونی گســترده‌ای در میزان درگیری پوســت بین بیمــاران و در هر بیمار در طول زمان وجــود دارد. فیبروز پوست در اسکلروز سیستمیک از انگشتان دست و پا شروع می‌شــود و به سمت نواحی پروگزیمال پیشرفت می‌کند. در مراحل اولیه، انگشتان دست در اثر تغییرات میکروواسکولار و التهاب، پف می‌کنند. با گذشت زمان، رسوب بیش از حد کلاژن منجر به ضخیم شــدن پوســت و محدودیت حرکت روی مفاصل می‌شــود کــه در برخی از بیمــاران منجر به انقباض مفاصل بزرگ و کوچک می‌شــود. پس از گذشــت چندین سال از بیماری، پوست می‌تواند سفت، بسته و گاهی آتروفیک شــود. علاوه بر فیبروز جلدی، تقریباً ۲۵ درصد از بیماران مبتلا SSc به کلســینوز جلدی مبتلا خواهند شد (۱۲).

درگیری ریه

مطالعات تخمین می‌زنند کــه تقریباً ۵۰ تا ۶۵ درصد از بیماران مبتلا بــه SSc، ناهنجاری‌های ریه بینابینی ILD[3] را در توموگرافی کامپیوتری با وضوح بالا (HRCT[4]) نشان می‌دهند. پنومونی بینابینی غیر اختصاصی شایع‌ترین الگوی بافت شناسی مشاهده شده در SSc است (۱۲).

درگیری کلیه

شــیوع بحــران کلیوی در SSc از ۱٪ تا ۱۴٪ بســته به منطقه جغرافیایی در مطالعات مختلف گزارش گردیده است (۱۵-۱۳). این شــرایط با بدتر شدن سریع عملکرد کلیه و فشارخون بالا و بدخیم مشخص می‌شود و این بحران کلیوی می‌توانــد در صورت عدم درمان بعد از چنــد هفته به نیاز بــرای پیوند کلیه ختم شــود (۱۶). میزان مرگ و میر یک ســاله از زمان معرفی مهار کننده‌هــای آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانســین به عنوان دارو به طور قابــل توجهی کاهش یافته است (۱۷). اندازه گیری فشار خون سیستولیک برای تشخیص به موقع این عارضه بسیار مهم است. عوامل خطر برای بحران کلیوی شــامل اسکلروز سیســتمیک پوستی منتشــره dcSSc، نژاد آفریقایی آمریکایی، افیوژن پریکارد، استفاده اخیر از پردنیزولون بالاتر از ۱۵ میلی گرم در روز و اتوآنتی بادی‌های RNA پلیمراز ۳. همراه با ترومبوسیتوپنی می‌باشند.

درگیری قلبی

اگــر چه ظهور MRI قلب، درک مــا را از درگیری قلبی در SSc بیشــتر کرده اســت، اما هیچ تعریف اســتاندارد شــده‌ای از درگیــری قلبی درایــن بیماری وجــود ندارد. اسکلروز سیستمیک با ناهنجاری‌های شدید قلبی، از جمله میوکاردیت، نارسایی احتقانی قلب، آریتمی، فیبروز کانونی بدون علامت، همراه است. درگیری قلبی در SSc سهم قابل توجهــی از مرگ و میرهای مرتبط با این بیماری را به خود اختصاص می‌دهد (۱۲).

2- Pulmonary arterial hypertension
3- Interstitial lung disease
4- High resolution computed tomography

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-07-21]

پرفشاری ریوی

فشار خون شریانی ریوی PAH یک عارضه جدی با مرگ و میر گزارش شده ۳ ساله بین ۲۱٪ تا ۴۸٪ می‌باشد. اگر چه همه بیماران مبتلا به SSc در معرض خطر برای این عارضه هستند، اما در بیماران با آنتی بادی‌های ضد سانترومر، تلانژکتازی های گسترده و طول مدت طولانی‌تر بیماری شیوع بیشتری مشاهده می‌شود (۱۸،۱۹).

درگیری دستگاه گوارش

حداقل ۹۰ درصد بیماران مبتلا به SSc درگیری دستگاه گوارش دارند. اختلال عملکرد مری با بیماری ریفلاکس با یا بدون ازوفاژیت ظاهر می‌شود که برای تشخیص صحیح نیاز به انجام آندوسکوپی دارد. اکتازی عروق آنترال معده یک عارضه بالقوه تهدید کننده زندگی است که می‌تواند در طول زمان منجر به از دست دادن سریع یا کند خون شود. درگیری دستگاه گوارش تحتانی تا ۵۰ درصد از بیماران رخ می‌دهد و با افزایش عوارض و مرگ و میر همراه است (۲۰). تظاهرات آن شامل رشد بیش از حد باکتری‌های روده کوچک، سوء جذب، یبوست، اسهال، انسداد کاذب مکرر و انسداد مدفوع است. انسداد روده یکی از تظاهرات بالینی جدی و ۴ تا ۱۰ درصد بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۱).

درگیری اسکلتی عضلانی

درگیری اسکلتی عضلانی در SSc شایع است، اما ممکن است در صورت آسیب شدید اندام‌های داخلی نادیده گرفته شود. آرترالژی شایع و برخی از بیماران مبتلا به آرتریت فرسایشی می‌شوند. ارزیابی بالینی افیوژن مفصل و دامنه حرکت ممکن است به دلیل وجود فیبروز پوستی یا ادم زیر جلدی چالش برانگیز باشد (۲۲).

میوپاتی با منشاءهای مختلف گزارش شده است. در اوایل دوره اسکلروز سیستمیک پوستی منتشره dcSSc، بیماران می‌توانند افزایش خفیف کراتین کیناز را به دلیل میوپاتی اختصاصی SSc نشان دهند. با این حال، زیر گروهی از بیماران SSc یک وضعیت هم پوشان با میوزیت داشته که با افزایش قابل توجه آنزیم‌های عضلانی ظاهر می‌شود.

اتو آنتی بادی‌ها در بیماری اسکلروز سیستمیک

اتو آنتی بادی‌ها بیومارکرهای مناسبی جهت تشخیص بیماران اسکلروز سیستمیک می‌باشند. آنتی بادی ضد هسته‌ای ANA در بیش از ۹۰ درصد از موارد SSc حضور دارد ولی منفی بودن ANA تشخیص را رد نمی‌کند. بیماران SSc اتو آنتی بادی‌هایی بر علیه آنتی ژن‌های هسته، هستک، میتوکندری و سیتوپلاسمی ایجاد می‌کنند که در اینجا به اتو آنتی بادی‌ها و اتو آنتی ژن‌های مربوطه و اهمیت تشخیصی آن می‌پردازیم. از این آنتی بادی‌ها سه عدد در معیارهای طبقه بندی بیماری SSc توسط ACR در نظر گرفته شده‌اند. استاندارد طلایی تشخیص اتوآنتی بادی‌ها تکنیک ایمونوپرسی پیتاسیون به دلیل حساسیت و اختصاصیت بالاست ولی زمان بر و نیاز به نیروی انسانی بسیار متبحر دارد به همین دلیل سایر ایمونواسی ها هم چون تکنیک ایمونوفلورسانس (IFA)، ایمونوبلاتینگ و الایزا کاربرد بیشتری دارد. در تکنیک IFA از سلول‌های رده سلولی HEP -2 استفاده می‌شود که از سرطان لارنژیال انسان منشأ گرفته است. مجاورت سرم فرد مشکوک با این سلول‌ها الگوهایی را در رنگ آمیزی ایجاد می‌کند که تیپیک‌ترین الگوی تشخیص داده شده به واسطه آنتی بادی‌های ضد سانترومر می‌باشد که برای بیماری SSc بسیار ویژه هستند (۲۳).

Anti centromere antibody (ACA)

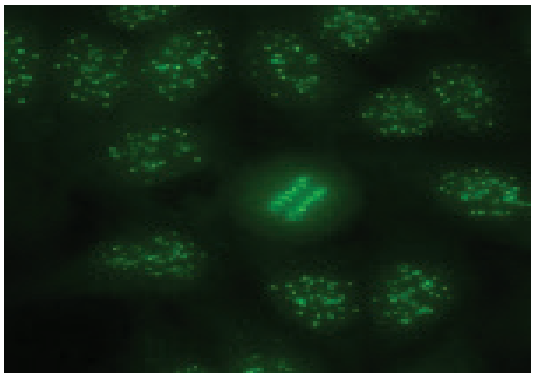
اتوآنتی بادی‌های های ناحیه سانترومر:

اولین بار این اتو آنتی بادی‌ها هنگام استفاده از تکنیک ایمونوفلورسانس و با استفاده از سلول‌های HEp2 در مرحله متافاز کروموزومی و بر علیه ناحیه کینتوکور نشان داده شد (۲۴).

سه پروتئین اصلی سانترومر CENP شامل فرم A,B,C به عنوان اتو آنتی ژن در بیماری اسکلروز سیستمیک مورد توجه قرار گرفت که فرم B شایع‌ترین آن می‌باشد. CENP در مرکز کینتوکور ناحیه سانترومر واقع شده است. این اتوآنتی بادی‌ها شایع‌ترین و در ۴۰ درصد از بیماران یافت می‌شود. در ۸۵ درصد موارد CREST نیز این آنتی بادی‌ها گزارش گردیده است. شیوع این اتو آنتی بادی‌ها در خانم‌ها

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-07-21]

با شـــدت کمتر بیماری و ســـن بالاتر هنگام شروع بیماری می‌باشد. همراهی با فرم lcSSc محتمل‌تر می‌باشد (۲۵).



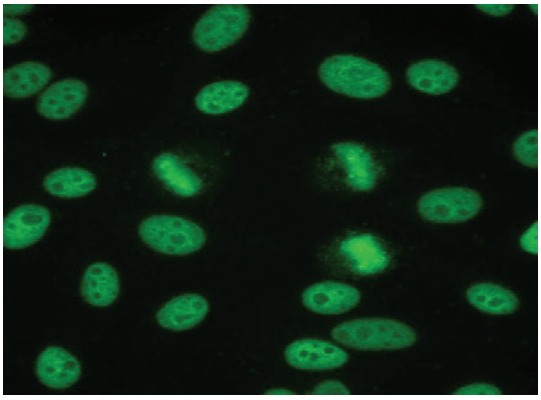
شکل سه. آنتی بادی بر علیه سانترومر (ناحیه کینتوکور)

❑ AntitopoIsomerase antibodies

آنتی بادی بر علیه توپوایزومراز یک (SCl-70)

این اتو آنتی بادی‌ها بر علیه DNA topoisomerase صد کیلو دالتونی شـــکل می‌گیرد. در ابتدا TOPOI به شکل پروتئینی ۷۰ کیلو دالتونی به نام SCL-70 مورد توجه قرار گرفت که بعداً مشـــخص شد از شکسته شدن پروتئین اصلی توپوایزومـــراز ۱۰۰ کیلودالتونی فرم ۷۰ کیلودالتونی حاصل می‌شود. در تکنیک ایمونوفلورسانس IFA این پروتئین در هســـتک و نوکلئوپلاســـم ســـلول Hep 2 بـــه صورت نمای نقطه‌ای ظاهر می‌شـــود (۲۶). به صـــورت کلی بروز این اتو آنتی بـــادی با پیش آگهی بدتـــر، مرگ و میر بالاتر، فیبروز ریـــوی، درگیری قلبی و ماهیچه‌ای اســـکلتی مرتبط بوده است. بیماران هنگام شـــروع زخم‌های دیجیتال جوان‌تر و نسبت به بیماران با آنتی سانترومر آنتی بادی دو برابر بیشتر احتمال فیبروز ریوی دارند (۲۶،۲۷).

اگر چه ارزش کلینیکی انـــدازه گیری آن مورد بحث اســـت ولی در مـــورد فعالیت بیمـــاری بیومارکر خوبی محسوب می‌شود. این اتو آنتی بادی از ویژگی بالایی در بیماری اسکلروز سیستمیک برخوردار است و حضور آن نشان دهنده پیش آگهی نامطلوب می‌باشد.



شکل چهار. آنتی بادی بر علیه توپوایزومراز یک

❑ Anti RNA polymerase III antibodies

اتو آنتی بادی بر علیه RNA polymerase

ســـه نوع RNA polymerase I,II,III در کاتالیز نسخه بـــرداری ژن‌ها به RNA دخیل می‌باشـــند. میزان بروز این اتو انتـــی بادی‌ها در بیماران ۵ تا ۳۰ درصد گزارش شـــده و توزیع وســـیع جغرافیایی دارد. نوع یک و ســـه معمولاً در یـــک بیمار یافت شـــده و الگوی نقطـــه‌ای در رنگ آمیزی IFA ایجاد می‌کنند. به دلیل عدم حساســـیت IFA جهت تشخیص نوع III از سایر روش‌های حساس چون ELISA و CLA در تشـــخیص استفاده می‌شـــود. اتو آنتی بادی بر علیه RNAPII بـــرای SSc اختصاصی نبوده و در بیماران SLE و ســـندروم‌های هم پوشان نیز یافت می‌شود. حضور همزمـــان RNAP I و RNAP III بـــا dcSSc مرتبـــط می‌باشـــد (۲۸). در برخی مطالعات کوهورت ریسک بالاتر از حملات کلیوی و ایجاد بدخیمی با بروز آن گزارش شـــده است(۲۹). شـــایع‌ترین سرطان در خانم‌ها سرطان پستان و در مردان سایر ســـرطان‌ها گزارش گردیده که سن بالاتر و نوع dsSSc با بروز آن بیشـــتر همراه بوده اســـت. پیشنهاد شده این بیماران برای سرطان غربال داشته باشند. علی رغم ارتباط گزارش شده Anti RNAP3 با درگیری کلیه میزان بقای بیماران با این اتـــو آنتی بادی از بقای بیماران با آنتی توپو یک و آنتی فیبریلارین (anti u3RNP) بیشتر است.

Anti RBAP3 پس از ACA و Anti topoI فراوان‌ترین اتو آنتی بادی در بیماران SSc می‌باشد.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-07-21]

Anti Th/T0

اتوآنتی بادی برعلیه آنتی ژن TH/T0

اتوآنتی ژن Th/T0 یک کمپلکس RNA مولتی پروتئینی است که از یک RNA کاتالیتیک و حداقل ۱۰ جزء پروتئینی تشکیل شده است (۳۰). این کمپلکس توانایی اندونوکلئازی جهت شکستن RNA های ریبوزومی، پیامبر و میتوکندریایی دارد (۳۱).

تقریباً تمام اجزای این کمپلکس می‌توانند هدف اتو آنتی بادی‌هایی در چندین بیماری اتو ایمیون باشند. اگر چه زمان زیادی از کشف این اتوآنتی بادی می‌گذرد ولی به دلیل غیاب آزمون مناسب کاربرد کلینیکی خود را نیافته است. با میزان بروز ۱ تا ۱۳ درصد از سرم بیماران SSc، بیشتر با نوع lsSSc مرتبط دانسته شده است. این اتو آنتی بادی در ۵۷ درصد از بیماران با آنتی بادی ضد هستکی مثبت حضور داشته و با پیش آگهی بهتر مرتبط است. علاوه بر SSc گزارشات از ارتباط با روماتیسم مفصلی وجود دارد.

اتوآنتی بادی‌های Th/T0 بیشتر با اتو آنتی ژن Rpp25,RPP38 و hpop واکنش می‌دهد. اگر چه تمایل به ایجاد الگوی هستکی در تست ANA با روش IFA نشان می‌دهند ولی این یافته به تمام موارد قابل تعمیم نمی‌باشد.

anti fibrillarin antibodies (U3 RNP)

اتو آنتی بادی‌ها بر علیه آنتی ژن‌های هستکی

ترمینولوژی فیبریلارین به اتو آنتی ژن‌های مشاهده شده در سلول‌های Hep-2 در روش IFA که در جزء فیبریلار متراکم هستک واقع شده بر می‌گردد. فیبریلارین اتو آنتی ژن بزرگ ۳۴ کیلو دالتونی از یک کمپلکس ماکرومولکولار می‌باشد. به صورت معمول در کمتر از ۱۰ درصد بیماران SSc مشاهده شده ولی برای این بیماری بسیار اختصاصی می‌باشد. تشخیص آن با روش ایمونوپرسی پیتاسیون و در آزمایشگاه‌های محدودی در دسترس می‌باشد. این آنتی بادی در سیاه پوستان شایع‌تر و با درگیری ماهیچه‌ای، دوره بیماری شدیدتر و پیش آگهی نامطلوب‌تر و خطر افزایش فشار خون ریوی همراه است. بیماران سیاه پوست هنگام بروز بیماری سن کمتر داشته و با زخم‌های دیجیتال، پریکاردیت و درگیری شدید دستگاه گوارش تحتانی همراه می‌باشند (۳۲).

Anti PM/SCL antibodies

اتو آنتی بادی بر علیه PM/SCL

اتوآنتی ژن PM/SCL یک کمپلکس ماکرومولکولار ۱۶ پروتئینی که به عنوان اگزووزوم انسانی شناخته شده و درگیر در شکستن و پردازش RNA می‌باشد. پروتئین‌های ۷۵ و ۱۰۰ کیلو دالتونی این کمپلکس اهداف اصلی اتوآنتی بادی می‌باشند. در رنگ آمیزی IFA با حضور این اتو آنتی بادی یک الگوی هستکی هموژن با نقاط ریز از نوکلئوپلاسم مشاهده می‌شود. anti PM/SCL در بیماری‌های اسکلروز سیستمیک SSc، میوزیت/درماتومیوزیت PM/DM و سندروم هم پوشان SSC/PM یافت شده است. این اتو آنتی بادی در ۴ تا ۱۱ درصد از بیماران SSc یافت شده و پروتئین ۷۵ کیلو دالتونی مهم‌ترین هدف است. مثبت بودن از نظر حضور این اتوآنتی بادی با افزایش خطر فیبروز ریوی و زخم‌های دیجیتال همراه است اگر چه محافظت نسبی برای فشار شریان ریوی و درگیری دستگاه گوارش با آن گزارش گردیده است. این اتو آنتی بادی در بیماران dcSSc و سندروم هم پوشان یافت گردیده است (۳۳). به همین دلیل این اتو آنتی بادی‌ها ویژه برای SSc نیستند. بیش از پنجاه درصد موارد مثبت از نظر anti PM/SCL با پلی میوزیت/درماتومیوزیت، SLE و یا سندروم شوگرن درگیر بوده‌اند (۳۴). بیماران در ده سال اول پس از تشخیص با خطر مرگ کمتری روبرو هستند. به نظر می‌رسد افراد دارای این اتو آنتی بادی مبتلا به سندرومی بینانینی SSc و PM/DM بوده و نهایتاً نیز به سمت یکی از این بیماری‌ها قطبی می‌شوند.

Autoantibodies targeting the nucleolar organizing region (NOR)

اتوآنتی بادی‌هایی که ناحیه ارگانیزه کننده هستک را تشخیص می‌دهند.

NOR ها نواحی هستند که هستک پس از میتوز تغییر شکل می‌دهد همراه با مجتمع‌هایی از

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-07-21]

ژن‌هـــای RNA ریبوزومـــی و مواضعی کـــه آنتی ژن‌های RNA polymerase I و SCL-70, U3-RNA/Fibrillarin, NOR-90 قابل تجسس می‌باشند. اتو آنتی بادی فوق یک پروتئین هستکی ۹۰ کیلو دالتونـــی را هدف قرار می‌دهد. در برخـــی مطالعات این اتو آنتی بادی ارتباط بـــا lsSSc و درگیری محدود ارگان‌های داخلی و یک پیش آگهی مطلوب را نشـــان داده است. آنتی بادی در حدود ۵ درصد از بیماران SSc یافت شده ولی ویژه آن نبوده و ممکن اســـت در پدیده رینود، بدخیمی و سایر بیماری‌های اتو ایمیون همچون RA, SLE, SjS مشـــاهده شوند (۳۵).

❑ Antibodies to U11/U12 RNA associated ribonucleoprotein C3 (RNPC3)

هدف این اتو آنتی بادی یک ریبونوکلئوپروتئین کوچک هسته (RNP) می‌باشـــد. این آنتی بادی‌ها در یک بررسی از بیماران SSc با اختلال عملکرد شـــدید گوارشی همراه و بیماران بیشتر مردان سیاه پوست باسن بالاتر از ۵۰ سال و دارای اختلال در حرکت مری و فیبروز ریوی بوده‌اند. مطالعه دیگـــری به ارتباط با بدخیمی در حضور این اتوآنتی‌بادی‌ها اشاره دارد (۳۶).

❑ Anti elf2B antibodies

هدف این اتو آنتی بادی‌ها یک کمپلکس چند واحدی از فاکتور ترجمه 2B در یوکاریوت می‌باشد که در تنظیم سنتز پروتئین‌ها در سلول‌ها نقش اساسی دارد. در سال ۲۰۱۶ برای اولین بار توصیف شـــد و در یک مطالعه در بریتانیا حضور آن در بیماران SSc که تست ANA منفی داشتند تأیید شد. در یک تا ۷ درصد بیماران مورد تجسس قرار گرفته و با dsSSc با تظاهرات پوستی منتشر و فیبروز ریوی و ILD مشخص می‌شوند. به صورت کلی ارزیابی این اتو آنتی بادی در غیاب ســـایر اتو آنتی بادی‌ها و با رنگ آمیزی مثبت سیتوپلاســـمی در IFA و ANA منفی می‌تواند کمک کننده‌باشد.

علاوه بر آنتی بادی‌های اشـــاره شده تعداد دیگری از اتو آنتـــی بادی‌ها در بیماری SSc مـــورد توجه قرار گرفته که نقـــش آنان به عنوان بیومارکر در تشـــخیص و طبقه بندی بیماران مورد مطالعه وسیع می‌باشد (۲۳).

❑ نتیجه گیری

اســـکلروز سیســـتمیک بیمـــاری التهابی اتـــو ایمیون با الگوهای متنوع از درگیری‌های کلینیکی محسوب می‌شود. فیبروز وســـیع و اختلالات عروقـــی غالباً ارگان‌های مختلف از جمله پوست، دســـتگاه گوارش، ریه، قلب و کلیه‌ها را در بیمـــاران تحت تأثیر قرار می‌دهد. اخذ شـــرح حال دقیق و معاینه فیزیکی و ارزیابی‌هـــای بالینی به همراه آزمون‌های ســـرولوژیک به منظور بررســـی حضور اتـــو آنتی بادی‌های اختصاصی در تشـــخیص سریع و طبقه بندی بیماران کمک نموده و درمان ســـریع و مناســـب را با توجه به نوع و شدت بیماری در پی خواهد داشت.

References:

1- Initiative ARC. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis. Arthritis & Rheumatism. 2013;65(11):2737-47.

2- Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Clinical epidemiology. 2019:257-73.

3- Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J, Ngian G-S, Ferdowsi N, Hansen D, et al. The clinical and economic burden of systemic sclerosis related interstitial lung disease. Rheumatology. 2020;59(8):1878-88.

4- Assassi S, Leyva AL, Mayes MD, Sharif R, Nair DK, Fischbach M, et al. Predictors of fatigue severity in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. PLoS One. 2011;6(10):e26061.

5- Avouac J, Fransen J, Walker U, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(3):476-81.

6- Hachulla E, Agard C, Allanore Y, Avouac J, Bader-Meunier B, Belot A, et al. French recommendations for the management of systemic sclerosis. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2021;16:1-61.

7- Smith V, Scirè CA, Talarico R, Airo P, Alexander T, Allanore Y, et al. Systemic sclerosis: state of the art on clinical practice guidelines. RMD open. 2019;4(Suppl 1):e000782.

8- Hamaguchi Y, Takehara K. Anti-nuclear autoantibodies in systemic sclerosis: News and perspectives. Journal of Scleroderma and Related Disorders. 2018;3(3):201-13.

9- Homer KL, Warren J, Karayev D, Khanna PP, Young A, Nagaraja V, et al. Performance of anti–topoisomerase i antibody testing by multiple-bead, enzyme-linked

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-07-21]

immunosorbent assay and immunodiffusion in a university setting. JCR: Journal of Clinical Rheumatology. 2020;26(3):115-8.

10- De Lauretis A, Sestini P, Pantelidis P, Hoyles R, Hansell DM, Goh NS, et al. Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. The Journal of rheumatology. 2013;40(4):435-46.

11- Pokeerbux M, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega J-C, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. Arthritis research & therapy. 2019;21:1-12.

12- Volkmann ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. The Lancet. 2023;401(10373):304-18.

13- Cole A, Ong VH, Denton CP. Renal disease and systemic sclerosis: an update on scleroderma renal crisis. Clinical reviews in allergy & immunology. 2023;64(3):378-91.

14- Moinzadeh P, Kuhr K, Siegert E, Blank N, Sunderkoetter C, Henes J, et al. Scleroderma renal crisis: risk factors for an increasingly rare organ complication. The Journal of rheumatology. 2020;47(2):241-8.

15- Stern EP, Unwin R, Burns A, Ong VH, Denton CP. Exploring molecular pathology of chronic kidney disease in systemic sclerosis by analysis of urinary and serum proteins. Rheumatology Advances in Practice. 2021;5(1):rkaa083.

16- Butler EA, Baron M, Fogo AB, Frech T, Ghossein C, Hachulla E, et al. Generation of a core set of items to develop classification criteria for scleroderma renal crisis using consensus methodology. Arthritis & rheumatology. 2019;71(6):964-71.

17- Kim H, Lefebvre F, Hoa S, Hudson M. Mortality and morbidity in scleroderma renal crisis: a systematic literature review. Journal of Scleroderma and Related Disorders. 2021;6(1):21-36.

18- Haque A, Kiely DG, Kovacs G, Thompson AR, Condliffe R. Pulmonary hypertension phenotypes in patients with systemic sclerosis. European Respiratory Review. 2021;30(161).

19- Suresh S, Charlton D, Snell EK, Laffoon M, Medsger Jr TA, Zhu L, et al. Development of pulmonary hypertension in over one-third of patients with th/to antibody–positive scleroderma in long-term follow-up. Arthritis & Rheumatology. 2022;74(9):1580-7.

20- Richard N, Hudson M, Wang M, Gyger G, Proudman S, Stevens W, et al. Severe gastrointestinal disease in very early systemic sclerosis is associated with early mortality. Rheumatology. 2019;58(4):636-44.

21- McMahan ZH, Paik JJ, Wigley FM, Hummers LK. Determining the risk factors and clinical features associated with severe gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis. Arthritis Care & Research. 2018;70(9):1385-92.

22- Barbacki A, Baron M, Wang M, Zhang Y, Stevens W, Sahhar J, et al. Damage Trajectories in Systemic Sclerosis Using Group-Based Trajectory Modeling. Arthritis Care & Research. 2023;75(3):640-7.

23- Cavazzana I, Vojinovic T, Airo' P, Fredi M, Ceribelli A, Pedretti E, et al. Systemic sclerosis-specific antibodies: novel and classical biomarkers. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2023;64(3):412-30.

24- Fritzler M, Kinsella T, Garbutt E. The CRESt syndrome: a distinct serologic entity with anticentromere antibodies. The American journal of medicine. 1980;69(4):520-6.

25- Hudson M, Mahler M, Pope J, You D, Tatibouet S, Steele R, et al. Clinical correlates of CENP-A and CENP-B antibodies in a large cohort of patients with systemic sclerosis. The Journal of rheumatology. 2012;39(4):787-94.

26- Andrade LE, Klotz W, Herold M, Conrad K, Rönnelid J, Fritzler MJ, et al. International consensus on antinuclear antibody patterns: definition of the AC-29 pattern associated with antibodies to DNA topoisomerase I. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2018;56(10):1783-8.

27- Denton CP, Krieg T, Guillevin L, Schwierin B, Rosenberg D, Silkey M, et al. Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(5):718-21.

28- Steen VD, editor Autoantibodies in systemic sclerosis. Seminars in arthritis and rheumatism; 2005: Elsevier.

29- Shah AA, Laiho M, Rosen A, Casciola-Rosen L. Scleroderma patients with antibodies against the large subunits of both RNA polymerases-I and-III are protected against cancer. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2019;71(9):1571.

30- Mahler M, Fritzler MJ, Satoh M. Autoantibodies to the mitochondrial RNA processing (MRP) complex also known as Th/To autoantigen. Autoimmunity reviews. 2015;14(3):254-7.

31- Van Eenennaam H, Vogelzangs JH, Lugtenberg D, Van Den Hoogen FH, Van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Identity of the RNase MRP–and RNase P–associated Th/To autoantigen. Arthritis & Rheumatism. 2002;46(12):3266-72.

32- Sharif R, Fritzler MJ, Mayes MD, Gonzalez EB, McNearney TA, Draeger H, et al. Anti-fibrillarin antibody in African American patients with systemic sclerosis: immunogenetics, clinical features, and survival analysis. The Journal of rheumatology. 2011;38(8):1622-30.

33- Hanke K, Brückner CS, Dähnrich C, Huscher D, Komorowski L, Meyer W, et al. Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients. Arthritis research & therapy. 2009;11:1-9.

34- Lazzaroni M-G, Marasco E, Campochiaro C, DeVries-Bouwstra J, Gonzalez-Perez M-I, Rojas-Serrano J, et al. The clinical phenotype of systemic sclerosis patients with anti-PM/Scl antibodies: results from the EUStAR cohort. Rheumatology. 2021;60(11):5028-41.

35- Fujii T, Mimori T, Hama N, Akizuki M, Tojo T, Homma M, Editors. Detection Of Anti-Nor-90 In Patient Sera With Anti-Nucleolar Antibodies Using A Cdna That Encodes For The Nor-90 Autoantigen-Correlation Of Anti-Nor-90 With Sjogren Syndrome. Arthritis And Rheumatism; 1992: Lippincott-Raven Publ 227 East Washington Sq, Philadelphia, Pa 19106.

36- Shah AA, Hummers LK, Casciola-Rosen L, Visvanathan K, Rosen A, Wigley FM. Examination of autoantibody status and clinical features associated with cancer risk and cancer-associated scleroderma. Arthritis & rheumatology. 2015;67(4):1053-61.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-07-21]