

# مروری بر معیارهای آزمایشگاهی و کلینیکی در تشخیص بیماری اسکروز سیستمیک

● دکتر فاطمه نصری

دکترای تخصصی ایمونولوژی، دانشکده  
پیراپزشکی شیراز



● 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](mailto:sharifsd@sums.ac.ir)

اسکلرودرمی جهت تشخیص زود هنگام و طبقه بندی  
بیماری و شرکت در مطالعات تحقیقاتی بالینی پیشنهاد  
می‌شود.

**کلمات کلیدی:** اسکروز سیستمیک، پدیده رینود، اتو  
آنتی بادی‌های اختصاصی اسکروز سیستمیک

## مقدمه

اسکلروز سیستمیک (SSc) و یا اسکلوئیدرما بیماری  
هتروژنوس می‌باشد که با خود ایمنی، 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 اسکروز سیستمیک محدود  
(limited cutaneous systemic sclerosis) lcSSc، اسکروز سیستمیک پوستی منتشره  
dcSSc (diffuse cutaneous systemic sclerosis) و  
بیماری بدون درگیری پوستی می‌باشد. در طبقه بندی  
lcSSc بیماران دارای سندروم CREST<sup>1</sup> نیز قرار می‌گیرند.  
این سندروم شامل کلسینوز، پدیده رینود و اختلال حرکتی  
در مری، اسکلوئیداکتیلی و تلانژکتازی می‌باشد (۱). بیماران  
در شکل lcSSc و سندروم CREST<sup>1</sup> درگیری پوستی را در  
اندام‌های انتهایی داشته و پیش آگهی و کورس کلینیکی

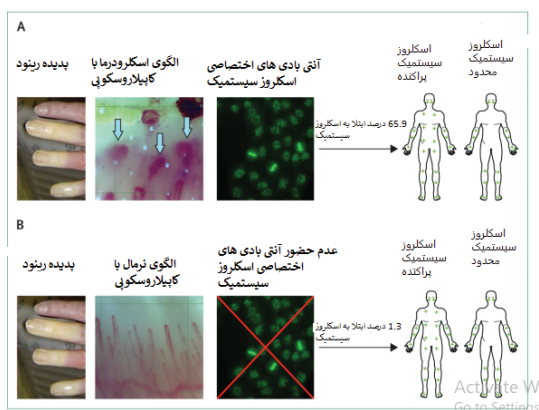
## چکیده

اگرچه اسکروز 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 اسکروز  
سیستمیک، مویرگ‌های غیرطبیعی ناخن‌ها، انگشتان  
پف کرده هستند. شایع‌ترین ارگان‌هایی که در اسکروز  
سیستمیک تحت تأثیر قرار می‌گیرند شامل پوست، دستگاه  
گوارش و ریه‌ها می‌باشند. علاوه بر تاریخچه دقیق و معاینه  
فیزیکی، همه بیماران مبتلا به اسکروز سیستمیک تازه  
تشخیص داده شده باید تحت ارزیابی سرولوژیکی جامع  
برای اتو آنتی بادی‌های اختصاصی اسکروز سیستمیک،  
Anti-centromere antibody (ACA), Anti RNA  
polymerase III antibodies, Anti Th/Th0, Anti PM/SCL  
antibodies and Antitopoisomerase 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

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



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 اسکروز سیستمیک اولیه، با افزودن انگشتان پف کرده (puffy fingers) بود (۵).



**شکل یک. معیارهای تشخیصی جهت بیماری اسکروز سیستمیک ک توسط LeRoy و Medsger برای تشخیص زود هنگام اسکروز سیستمیک در سال ۲۰۰۱ پیشنهاد شد. وقتی به معیارهای اشاره شده در شکل که شامل پدیده رینود، الگوی اسکلرودرما با کاپیلاروسکوپی و آنتی بادی های اختصاصی اسکروز سیستمیک می باشند معیار انگشتان پف کرده اضافه می شود احتمال تشخیص اسکروز سیستمیک از ۶۵/۹ درصد به ۹۴ درصد افزایش می یابد**

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

بروز ناهمگن این بیماری نادر چالش هایی را هم برای بیمار و هم برای پزشک ایجاد می کند. به ویژه اینکه امکان درگیری جدی اندام های داخلی در این بیماری وجود دارد و همین امر موجب تلاش پزشکان برای تشخیص SSC در اوایل دوره بیماری می باشد. ارجاع دیر هنگام به مراکز تخصصی، کمبود مراقبت های بهینه توسط متخصصین در حیطه های مرتبط، مانع از مراقبت مناسب از بیمار می شود. علاوه بر این، دستور العمل های بالینی مبتنی بر شواهد در مورد درمان برخی از عوارض ارگان ها، 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 می توانند 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 می شود. تلاش هایی 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 اسکروز سیستمیک پیشنهاد کردند که شامل پدیده رینود، آنتی بادی های خود ایمنی خاص SSC و تغییرات نوع اسکلرودرمی در کاپیلاروسکوپی ناخن بود (شکل یک).



## 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 همراه 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 صفاوی 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.

### بیومارکرها در بیماری SSC

بیومارکرهای متفاوتی در SSC مورد مطالعه قرار گرفته‌اند

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

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

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.

که تعدادی از آن‌ها در دسترس هستند و اندازه گیری آن امکان پذیر است. در میان بیومارکرهایی که به آسانی برای اندازه گیری در دسترس هستند، افزایش پروتئین واکنشی (CRP) در زیر مجموعه‌ای از بیماران مبتلا وجود دارد و با افزایش خطر فیبروز پیشرونده، افزایش فشار خون شریان ریوی PAH<sup>۲</sup> و مرگ و میر مرتبط است. افزایش CRP توسط اینترلوکین 6-IL (واسطه می‌شود (۱۰). پپتید ناتریورتیک pro-B نوع N ترمینال یک 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 اسکروز سیستمیک می‌تواند ارگان‌های مختلفی را درگیر کند که در زیر به آن اشاره خواهد شد.

### □ درگیری پوست

ناهمگونی گسترده‌ای در میزان درگیری پوست بین بیماران و در هر بیمار در طول زمان وجود دارد. فیبروز پوست در اسکروز سیستمیک از انگشتان دست و پا شروع می‌شود 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 شدن پوست و محدودیت حرکت روی مفاصل می‌شود که در برخی از بیماران منجر به انقباض مفاصل بزرگ و کوچک می‌شود. پس از گذشت چندین سال از بیماری، پوست می‌تواند سفت، بسته و گاهی آتروفیک شود. علاوه بر فیبروز جلدی، تقریباً ۲۵ درصد از بیماران مبتلا SSc به کلسینوز جلدی مبتلا خواهند شد (۱۲).

### □ درگیری ریه

مطالعات تخمین می‌زنند که تقریباً ۵۰ تا ۶۵ درصد از

بیماران مبتلا به SSc، ناهنجاری‌های ریه بینابینی<sup>۳</sup> ILD را در توموگرافی کامپیوتری با وضوح بالا (HRCT<sup>۴</sup>) نشان می‌دهند. پنومونی بینابینی غیر اختصاصی شایع‌ترین الگوی بافت شناسی مشاهده شده در SSc است (۱۲).

### □ درگیری کلیه

شیوع بحران کلیوی در SSc از ۱٪ تا ۱۴٪ بسته به منطقه جغرافیایی در مطالعات مختلف گزارش گردیده است (۱۵-۱۳). این شرایط با بدتر شدن سریع عملکرد کلیه و فشارخون بالا و بدخیم مشخص می‌شود و این بحران کلیوی می‌تواند در صورت عدم درمان بعد از چند هفته به نیاز برای پیوند کلیه ختم شود (۱۶). میزان مرگ و میر یک ساله از زمان معرفی مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین به عنوان دارو به طور قابل توجهی کاهش یافته است (۱۷). اندازه گیری فشار خون سیستولیک برای تشخیص به موقع این عارضه بسیار مهم است. عوامل خطر برای بحران کلیوی شامل اسکروز سیستمیک پوستی منتشره dcSSc، نژاد آفریقایی آمریکایی، افیوژن پریکاردا، استفاده اخیر از پردنیزولون بالاتر از ۱۵ میلی گرم در روز و اتوانتی‌بادی‌های RNA پلیمرز ۳. همراه با ترومبوسیتوپنی می‌باشند.

### □ درگیری قلبی

اگر چه ظهور MRI قلب، درک ما را از درگیری قلبی در SSc بیشتر کرده است، اما هیچ تعریف استاندارد شده‌ای از درگیری قلبی در این بیماری وجود ندارد. اسکروز سیستمیک با ناهنجاری‌های شدید قلبی، از جمله میوکاردیت، نارسایی احتقانی قلب، آریتمی، فیبروز کانونی بدون علامت، همراه است. درگیری قلبی در SSc سهم قابل توجهی 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



## □ 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، تلانژکتازی‌های 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 یا بدون ازرفاژیت 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. آرترارژی شایع و برخی از بیماران مبتلا به آرتريت 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 اسکروز 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 اسکروز سیستمیک

اتو آنتی بادی‌ها بیومارکرهای مناسبی جهت تشخیص بیماران اسکروز سیستمیک می‌باشند. آنتی بادی ضد هسته‌ای ANA در بیش از ۹۰ درصد 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 ایمونواسی‌ها هم چون تکنیک ایمونوفلورسانس (IFA)، ایمونوبلاتینگ و ایزا کاربرد بیشتری دارد. در تکنیک IFA از سلول‌های رده سلولی 2-HEP 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 تیبیک‌ترین الگوی تشخیص داده شده به واسطه آنتی بادی‌های ضد سانترومر می‌باشد که برای بیماری SSC بسیار ویژه هستند (۲۳).

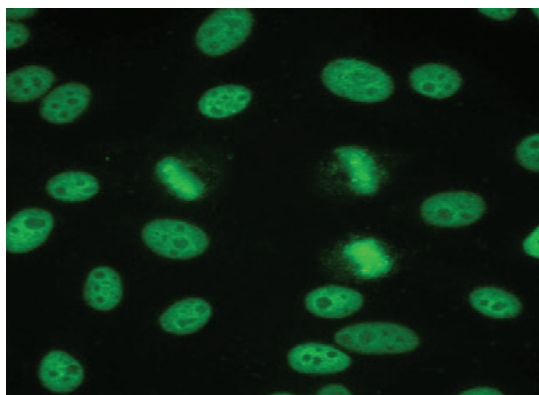
## □ Anti centromere antibody (ACA)

### اتوآنتی بادی‌های 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 اسکروز 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





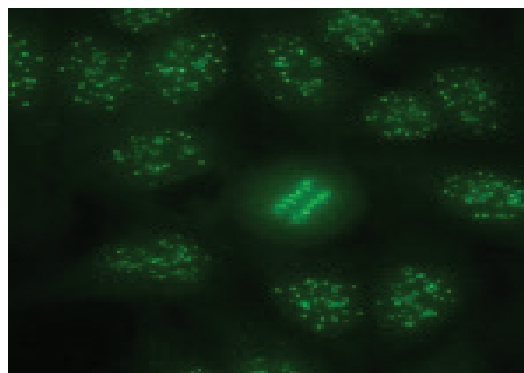
شکل چهار. آنتی بادی بر علیه توپوایزومراز یک

#### Anti RNA polymerase III antibodies

##### آنتی بادی بر علیه RNA polymerase

سه نوع RNA polymerase I,II,III در کاتالیز نسخه برداری ژن‌ها به RNA دخیل می‌باشند. میزان بروز این آنتی بادی‌ها در بیماران ۵ تا ۳۰ درصد گزارش شده و توزیع وسیع جغرافیایی دارد. نوع یک و سه معمولاً در یک بیمار یافت شده و الگوی نقطه‌ای در رنگ آمیزی IFA ایجاد می‌کنند. به دلیل عدم حساسیت IFA جهت تشخیص نوع III از سایر روش‌های حساس چون ELISA و CLA در تشخیص استفاده می‌شود. آنتی بادی بر علیه RNAPII برای SSc اختصاصی نبوده و در بیماران SLE و سندروم‌های هم پوشان نیز یافت می‌شود. حضور همزمان RNAPI و RNAPIII با dcSSc مرتبط می‌باشد (۲۸). در برخی مطالعات کوهورت ریسک بالاتر از حملات کلیوی و ایجاد بدخیمی با بروز آن گزارش شده است (۲۹). شایع‌ترین سرطان در خانم‌ها سرطان پستان و در مردان سایر سرطان‌ها گزارش گردیده که سن بالاتر و نوع dsSSc با بروز آن بیشتر همراه بوده است. پیشنهاد شده این بیماران برای سرطان غربال داشته باشند. علی‌رغم ارتباط گزارش شده Anti RNAP3 با درگیری کلیه میزان بقای بیماران با این آنتی بادی از بقای بیماران با آنتی توپو یک و آنتی فیبریلا رین (anti u3RNP) بیشتر است. Anti RBAP3 پس از ACA و Anti topoi فراوان‌ترین آنتی بادی در بیماران SSc می‌باشد.

با شدت کمتر بیماری و سن 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 (SCI-70)

این آنتی بادی‌ها بر علیه DNA topoisomerase صد کیلو دالتونی شکل می‌گیرد. در ابتدا TOPOI به شکل پروتئینی ۷۰ کیلو دالتونی به نام SCL-70 مورد توجه قرار گرفت که بعداً مشخص شد از شکسته شدن پروتئین اصلی توپوایزومراز ۱۰۰ کیلو دالتونی فرم ۷۰ کیلو دالتونی حاصل می‌شود. در تکنیک ایمونوفلورسانس IFA این پروتئین در هستک و نوکلئوپلاسم سلول Hep 2 به صورت نمای نقطه‌ای ظاهر می‌شود (۲۶). به صورت کلی بروز این آنتی بادی با پیش‌آگهی بدتر، مرگ و میر بالاتر، فیبروز ریوی، درگیری قلبی و ماهیچه‌ای اسکلتی مرتبط بوده است. بیماران هنگام شروع زخم‌های دیجیتالی جوان‌تر و نسبت به بیماران با آنتی سانترومر آنتی بادی دو برابر بیشتر احتمال فیبروز ریوی دارند (۲۶،۲۷). اگر چه ارزش کلینیکی اندازه‌گیری آن مورد بحث است ولی در مورد فعالیت بیماری بیومارکر خوبی محسوب می‌شود. این آنتی بادی از ویژگی بالایی در بیماری اسکلروز سیستمیک برخوردار است و حضور آن نشان دهنده پیش‌آگهی نامطلوب می‌باشد.



## Anti Th/T0

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 آگزوزوم 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 هموزن با نقاط ریز از نوکلئوپلاسم مشاهده می‌شود. anti PM/SCL در بیماری‌های اسکروز 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 فیروز 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

#### اتوآنتی بادی بر علیه 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 ایمون 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 IsSSc 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 fibrillar 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



ژن‌های RNA ریپوزومی و مواضعی که آنتی ژن‌های RNA polymerase I و RNA NOR-90، U3-RNA/Fibrilların، SCL-70 قابل تجسس می‌باشند. اتو آنتی بادی فوق یک پروتئین هستکی ۹۰ کیلو دالتونی را هدف قرار می‌دهد. در برخی مطالعات این اتو آنتی بادی ارتباط با IsSSC و درگیری محدود ارگان‌های داخلی و یک پیش آگهی مطلوب را نشان داده است. آنتی بادی در حدود ۵ درصد از بیماران SSC یافت شده ولی ویژه آن نبوده و ممکن است در پدیده رینود، بدخیمی و سایر بیماری‌های اتو ایمنی همچون SJS، SLE، RA مشاهده شوند (۳۵).

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

هدف این اتو آنتی بادی یک ریبونوکلوپروتئین کوچک هسته (RNP) می‌باشد. این آنتی بادی‌ها در یک بررسی از بیماران SSC با اختلال عملکرد شدید گوارشی همراه و بیماران بیشتر مردان سیاه پوست با سن بالاتر از ۵۰ سال و دارای اختلال در حرکت مری و فیبروز ریوی بوده‌اند. مطالعه دیگری به ارتباط با بدخیمی در حضور این اتو آنتی بادی‌ها 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 شد 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 سایر اتو آنتی بادی‌ها و با رنگ آمیزی مثبت سیتوپلاسمی در IFA و ANA منفی می‌تواند کمک کننده باشد.

علاوه بر آنتی بادی‌های اشاره شده تعداد دیگری از اتو آنتی بادی‌ها در بیماری SSC مورد توجه قرار گرفته که نقش آنان به عنوان بیومارکر در تشخیص و طبقه بندی بیماران مورد مطالعه وسیع می‌باشد (۲۳).

#### نتیجه گیری

اسکلروز سیستمیک بیماری التهابی اتو ایمنی با الگوهای متنوع از درگیری‌های کلینیکی محسوب می‌شود. فیبروز وسیع و اختلالات عروقی غالباً ارگان‌های مختلف از جمله پوست، دستگاه گوارش، ریه، قلب و کلیه‌ها را در بیماران تحت تأثیر قرار می‌دهد. اخذ شرح حال دقیق و معاینه فیزیکی و ارزیابی‌های بالینی به همراه آزمون‌های سرولوژیک به منظور بررسی حضور اتو آنتی بادی‌های اختصاصی در تشخیص سریع و طبقه بندی بیماران کمک نموده و درمان سریع و مناسب 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, Ngjan 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, Franssen J, Walker U, Ricciari 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, Seirè CA, Talarico R, Airop 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







- immunosorbent assay and immunodiffusion in a university setting. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2020;26(3):115-8.
- 10- De Laetis 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- Pokeerbox 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- Volkman 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, Siebert 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, Gosselin 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, Guillemin L, Schwieren 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, McNameey TA, Draeger H, et al. Anti-fibrillar 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.

