

14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο
ΕΠΕΜΥ

Υβριδικό Με φυσική παρουσία

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

www.epemy.gr

Ρόδος

Ξενοδοχείο
Rodos Palace

29 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ - 2 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2022

Διοργάνωση
ΑΦΕΑ



**«Πως η συνεργασία
βιοπαθολόγου με τον
κλινικό ιατρό αυξάνει τη
διαγνωστική και κλινική
αξία του ελέγχου
αυτοαντισωμάτων.
Παραδείγματα της
καθημερινής πρακτικής».**

Χριστίνα Τσίγαλου

Επικ. Καθ. Ιατρικής Μικροβιολογίας-Ανοσολογίας ΔΠΘ

**Δεν έχω να αναφέρω οποιαδήποτε σύγκρουση
συμφερόντων**

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 1

- Έφηβη με πνευμονία και μηνιγγικό ερεθισμό

Αιτία Προσέλευσης

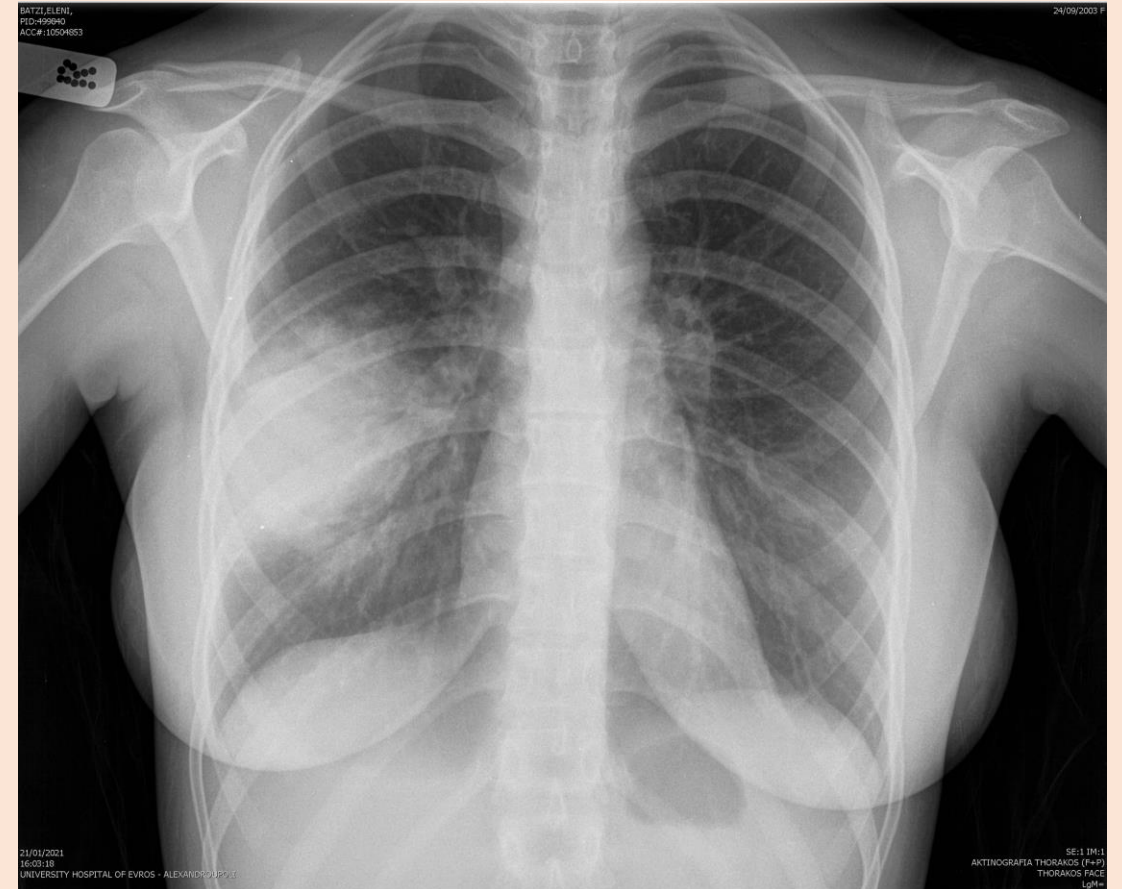
- Γυναίκα 17 ετών προσήλθε στο ΤΕΠ ΠΓΝΑ λόγω **παρατεινόμενου εμπυρέτου**
- Συμπτώματα από 2 εβδομάδων:
 1. Πυρετός έως 38.5 C χωρίς ρίγος
 2. Καταβολή, μυαλγίες και αρθραλγίες
 3. Ρινική συμφόρηση και καταρροή
 4. Ξηρό βήχα με φαρυγγαλγία που εξελίχθηκε σε παραγωγικό με **αιμόπτυση**
 5. Θωρακαλγία πλευριτικού τύπου ΔΕ
 6. Διάρροιες και εμέτους
- ΑΑ : ελεύθερο
- ΦΑ: ουδέν

Φυσική εξέταση

- ΑΠ: 135/80 mmHg, Σφ: 115 bpm, SpO₂: 96 % (21% FiO₂), RR:16/ min
- Δέρμα κατά φύση
- Καρδιά: S1,S2 ρυθμικοί, ευκρινείς, ταχείς
- Αναπνευστικό: *μειωμένο αναπνευστικό ψιθύρισμα δεξιού μέσου πνευμονικού πεδίου*
- Κοιλιά: μαλακή, ευπίεστη και ανώδυνη με παρουσία εντερικών ήχων
- Αρθρώσεις: *ευαισθησία μικρών αρθρώσεων των χεριών με συνοδό οίδημα ΔΕ ΠΧΚ*
- Νευρολογική εξέταση: χωρίς παθολογικά ευρήματα

Εργαστηριακές & Απεικονιστικές εξετάσεις

- WBC: 11050/μL (68.3/13.1/11.7/6.2/0.7)
- RBC: 3.56×10^6 /μL, Ht: **30.8%**, Hb: **10.5g/dL**, MCV: 86.5fL, MCH: 29.5pg
- PLT: **4490000**/μL
- CRP: **16.33 mg/dL**, TKE: **103mm/h**
- Creat: 0.6 mg/dL, ALP: 89, γGT: 51, SGOT: 27, SGPT: 30, LDH: 301, CPK: 66 (U/L)
- ABGs (21% O₂): pH 7.49, pCO₂: 38mmHg, pO₂: 84mmHg, SpO₂: 97%, Lac 0.7meq/L
- Γενική ούρων: EB 1030, pH 7.5, λεύκωμα (+), wbc 0-1, rbc 5-10 κοπ

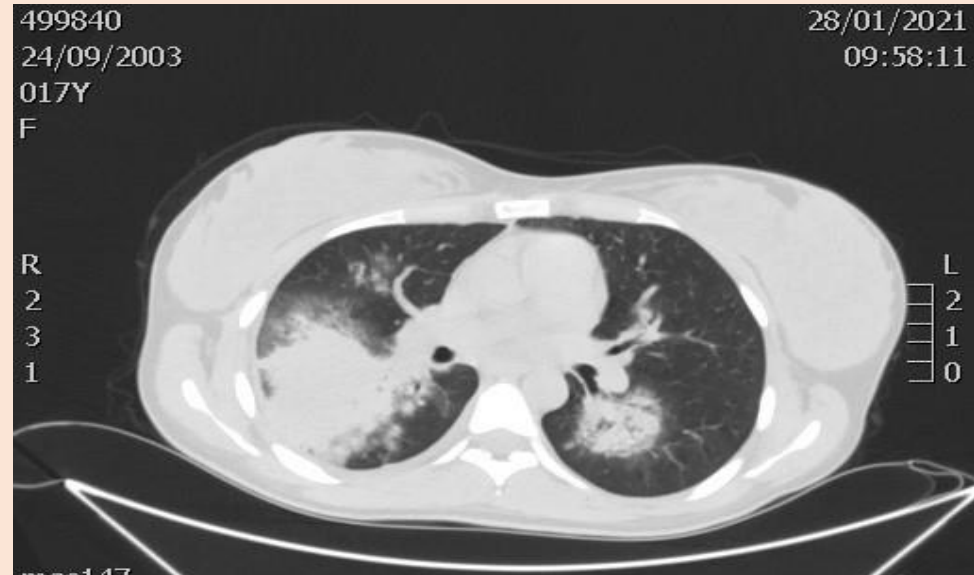


Διάγνωση: Πνευμονία → Εισαγωγή στην Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική

Έναρξη Θεραπείας πνευμονίας κοινότητας

- Κεφταρολίνη & Λεβοφλοξασίνη
- Επιμονή πυρετού, επιδείνωση αναιμίας (Ht~24%) → μετάγγιση
- Κλιμάκωση αντιβίωσης σε μεροπενέμη, λινεζολίδη & αζιθρομυκίνη → σιπροφλοξασίνη, κλαριθρομυκίνη, αμικασίνη

Αξονική τομογραφία θώρακα



Περαιτέρω εξετάσεις

- Καλλιέργειες αίματος → αρνητικές
- Καλλιέργειες πτυέλων → αρνητικές
- Ορολογικές εξετάσεις για γρίπη, άτυπα μικρόβια → αρνητικές
- Βρογχοσκόπηση → χωρίς ενδοαυλική βλάβη, με εικόνα φλεγμονής του βλεννογόνου ΔΕ μέσου λοβού
- Άμεσο παρασκεύασμα βρογχικού εκπλύματος → αρνητικό για οξεάντοχα βακτήρια
- U/S καρδιάς: χωρίς παθολογικά ευρήματα
- Ίζημα ούρων: ανενεργό, λεύκωμα ούρων 24h: φυσιολογικό

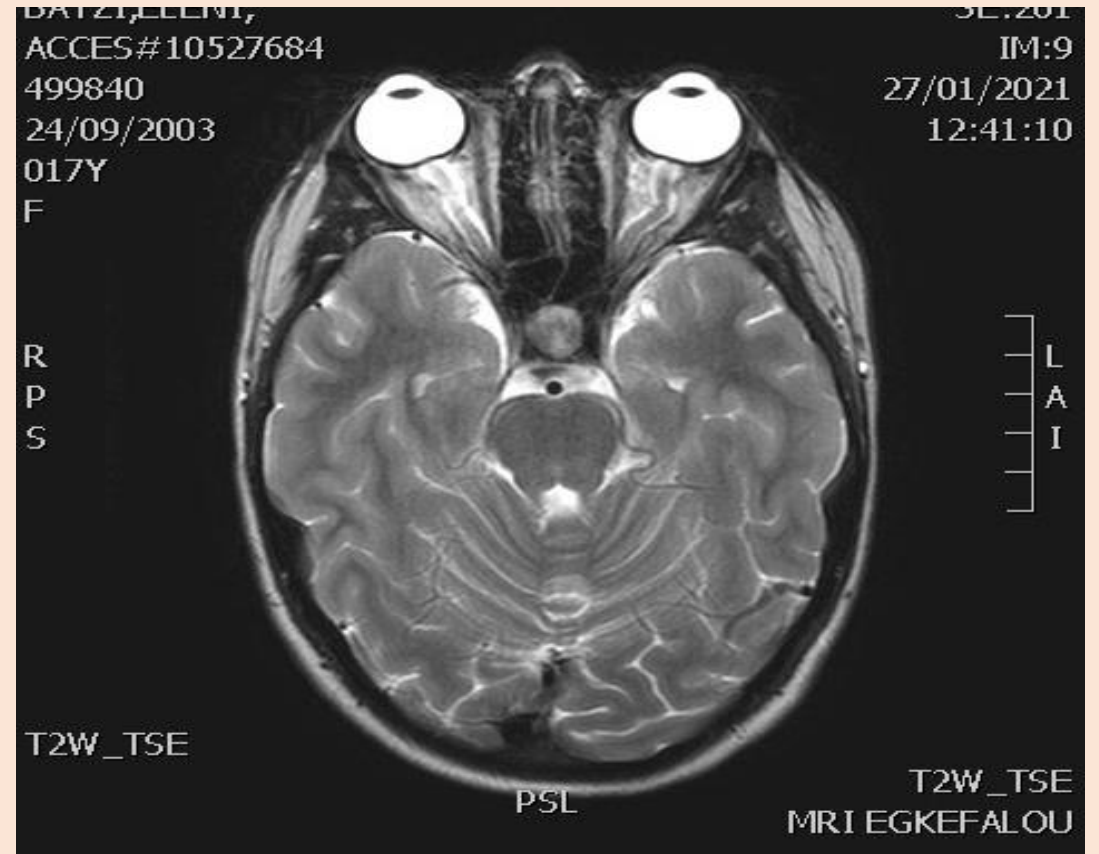
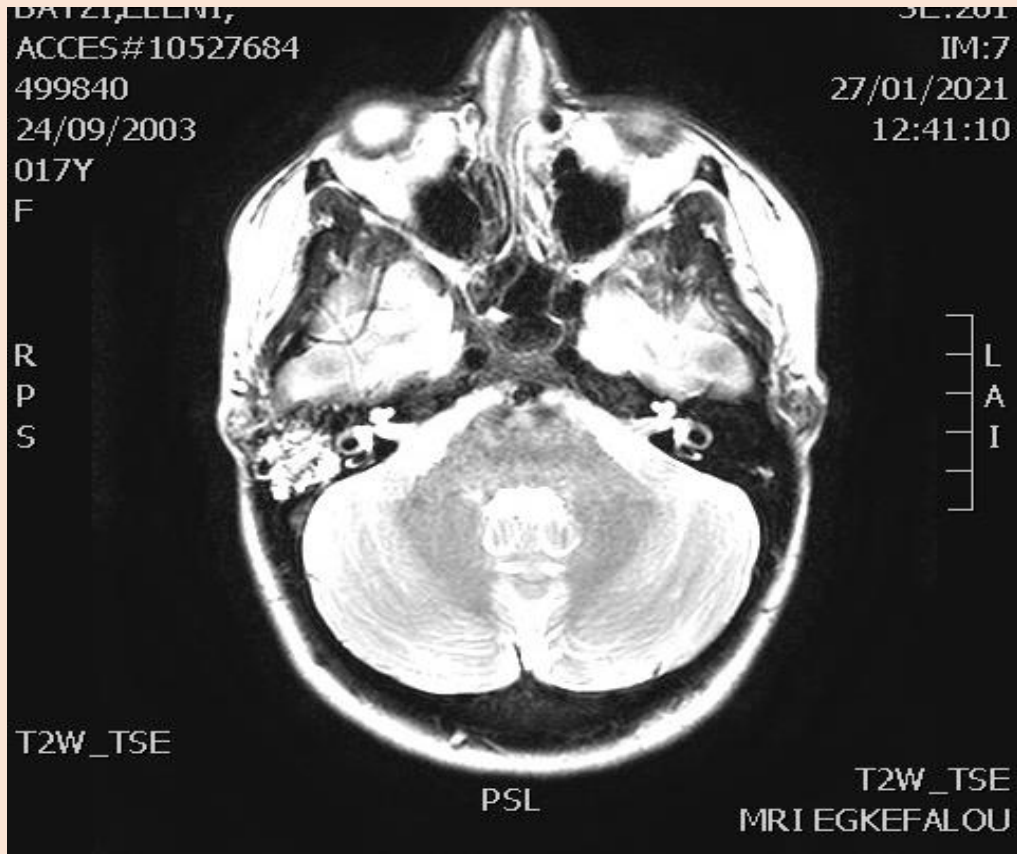
Πορεία νόσου

- Επιμονή πυρετού & αιμοπτύσεων
- Επιστάξεις → **ΩΡΛ εκτίμηση**: εύθρυπτος και έντονα αιμορραγικός ρινικός βλεννογόνος με μικρή ελκωτική βλάβη
- **14^η ημέρα νοσηλείας**
- Σοβαρή **κεφαλαλγία** με εμέτους, φωτοφοβία, διπλωπία
- Όψη πάσχοντος, έντονη **αυχενική δυσκαμψία**, σημειολογία πάρεσης απαγωγών νεύρων (IV) άμφω
- **Οφθαλμολογική εξέταση**: βυθοσκόπηση με **οίδημα θηλών άμφω**
- **MRI εγκεφάλου**: **οίδημα ΔΕ οπτικού νεύρου οπισθοβολβικά** και μαστοειδίτιδα ΔΕ
- Διενέργεια **ΟΝΠ** με **αυξημένη πίεσης διάνοιξης** (>20cm H₂O)
- **Εξέταση του ΕΝΥ**: διαυγές, σάκχαρο 66 mg/dL, ολικά λευκώματα 19 mg/dL, LDH 18 U/L, ερυθροκύτταρα 0, λευκοκύτταρα 0

MRI εγκεφάλου

Μαστοειδίτιδα

Οπισθοβολβική νευρίτιδα



Διάγνωση;

- Συστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο με προσβολή πνευμόνων, ανώτερων αεραγωγών, ΚΝΣ και οπισθοβολβική νευρίτιδα με *απουσία μικροβιακής λοίμωξης*

Ανοσολογικές εξετάσεις

- RF: **72.8** U/mL (TA <20)
- C3: 148 mg/dL (TA 65-124), C4: 18.9 mg/dL (TA 14-27)
- ANA: αρνητικά
- **Anti-PR3: θετικά → 27.7 Units (TA <18)**
- Anti-MPO: αρνητικά
- Anti-GBM: αρνητικά

Διάγνωση

Κοκκιωμάτωση με Πολυαγγειίτιδα

- Έναρξη in θεραπείας με 1gr κυκλοφωσφαμίδη και ώσεις κορτιζόνης (3 gr συνολικά σε 3 ημέρες)

Πορεία νοσηλείας

- Η ασθενής βελτιώθηκε άμεσα
- Σταδιακή μείωση και εξαφάνιση διπλωπίας
- Ύφεση του βήχα, αιμόπτυσης, επιστάξεων
- Ύφεση των δεικτών φλεγμονής



- PRZ 1mg/kg ΒΣ, συνέχιση iv ώσεων CYC (2, 4, 7,11 εβδομάδες)

Συμπέρασμα

- Περίπτωση GPA που συνδυάζει 2 ασυνήθιστες εκδηλώσεις (εικόνα λοβώδους πνευμονίας και ενδοκράνιας υπέρτασης) και υπογραμμίζει:
- Το εύρος των κλινικών εικόνων της νόσου
- Ότι η προσβολή του πνεύμονα & του ΚΝΣ είναι από τις σοβαρότερες εκδηλώσεις που μπορούν ταχύτατα να θέσουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς
- Υψηλός βαθμός υποψίας, στοχευμένα διαγνωστικά βήματα, έγκαιρη θεραπεία

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2

- **Εικοσάχρονος με αιφνίδια αναπνευστική δυσχέρεια και βαριά αναιμία**

Στα ΤΕΠ

- Ασθενής 20 ετών διακομίσθηκε στο ΤΕΠ ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης από το ΚΥΧΝΕ λόγω **εμπυρέτου** από 3ημέρου με βήχα, καταβολή και τις τελευταίες ώρες **διαταραχές του επιπέδου συνείδησης**

Κατά την κλινική εξέταση:

- Υποξυγοναιμία (SpO₂ 70%, στον ατμοσφαιρικό αέρα)
- ΑΠ 85/45mmHg, σφ~130/min, Θ:37,2°C
- ΚΝΣ: GCS 9 (άνοιγμα οφθαλμών σε εντολή/3, αποσύρει στα επώδυνα/4, άναρθροι ήχοι/2)

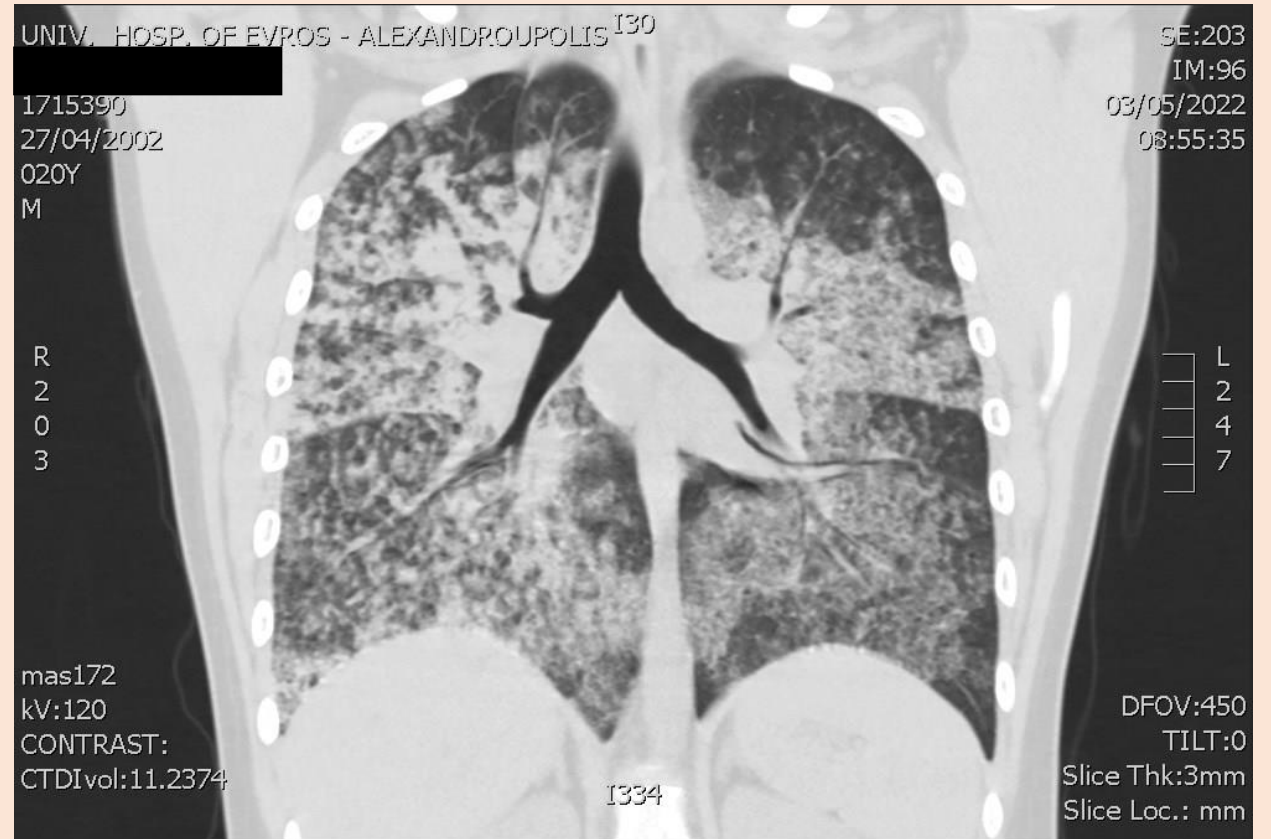
Εργαστηριακά:

- Αναιμία (Hb: 5g/dL)

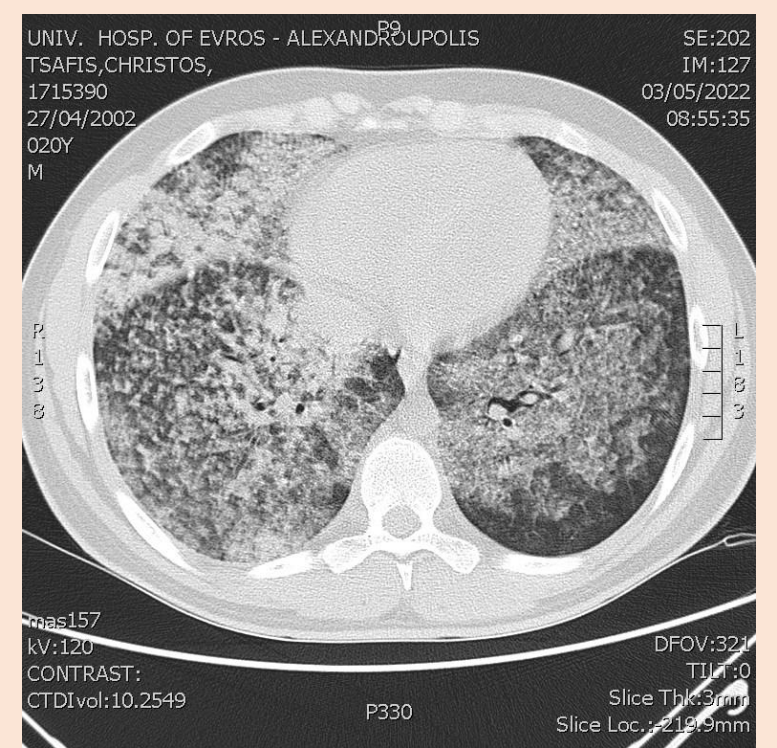
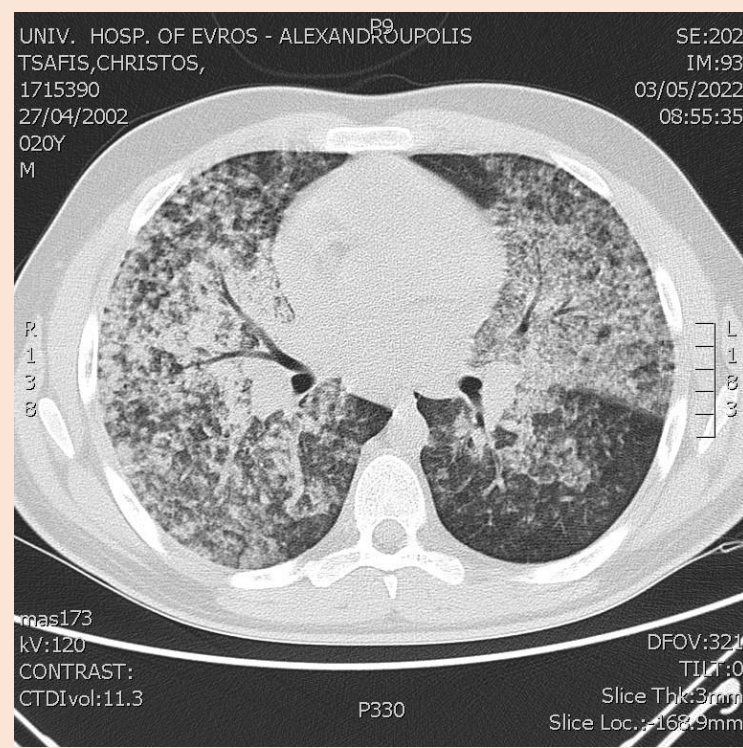
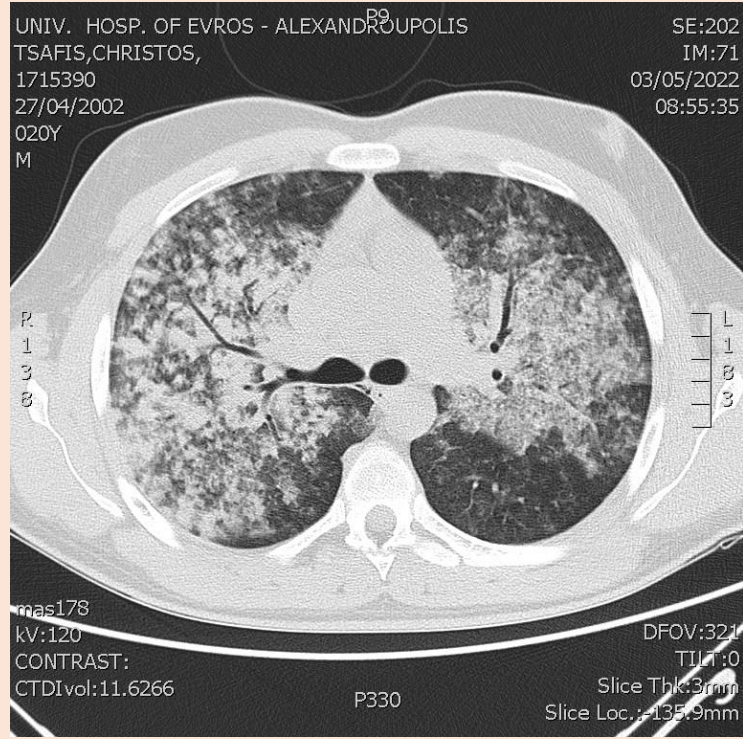
Απεικόνιση:



Εισαγωγής



Εκτεταμένες ενδοκυψελιδικές διηθήσεις πνευμόνων άμφω, κεντρολοβιαδικής κατανομής.



Παρούσα νόσος

- Από 3ημέρου εμπύρετο και βήχας
- Από 24ώρου φαρυγγαλγία
- Κόπωση της τελευταίες ημέρες & δύσπνοια με ελάχιστη σωματική δραστηριότητα

Ατομικό αναμνηστικό

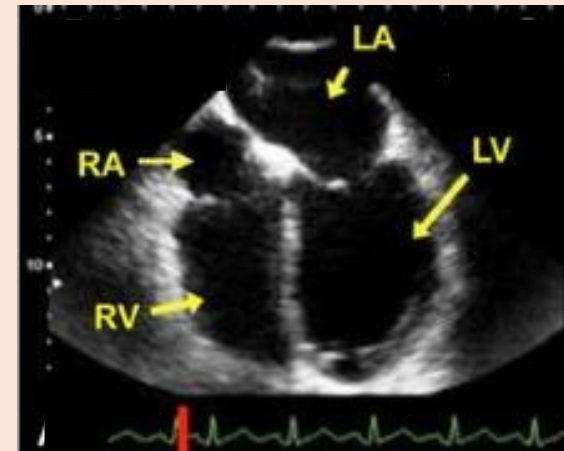
- Καπνιστής
- Εργάζεται ως σερβιτόρος, αλλά στον στρατό (από 1/2022) ως οδηγός μεγάλου οχήματος και απασχολείται στον όρχο
- Νόσησε με SARS-CoV-2 τον 01/2022
- Εμβολιάστηκε με την 3^η δόση 02/2022
- Εμπύρετη λοίμωξη αναπνευστικού 3/2022 με επιδημικά χαρακτηριστικά στη μονάδα του

Κατά την εισαγωγή στην ΜΕΘ

- ΚΝΣ: άριστο επίπεδο συνείδησης, GCS: 15
- Αναπνευστικό: με μάσκα μη επανεισπνοής στα 20 lit/min: SpO₂: 93 – 95%, RR: 30-35 breaths/min
- pH: 7.39, pCO₂: 38.4, pO₂: 64.3, HCO₃: 23.3, Hb: 5.2, Lac: 0.7, Ht: 16.4
- Αιμοδυναμικό: ΜΑΠ<60 mm Hg, μικρή ανάγκη σε νοραδρεναλίνη, HR>120/min, SR
- Ωριαία διούρηση: 100 ml/h, με φυσιολογικούς δείκτες νεφρικής λειτουργίας και μικροσκοπική ούρων
- Απουσία ηπατο-σπληνομεγαλίας και λεμφαδένων

Echo μυοκαρδίου

- Διατεταμένες καρδιακές κοιλότητες
- LVEF ≈ 30 - 35%
- Απουσία περικαρδιακής συλλογής
- Φυσιολογικό πάχος τοιχωμάτων



End diastole



End systole

Εργαστηριακά

- Ht: 15.3, Hd: 4.9
- WBC: 8880 (89.6% poly, 6.0% lymf, 4.3% mon)
- PLT: 268000
- PT:17.3, aPTT: 27.2, INR: 1.48
- Ινωδογόνο: 352
- Ουρία: 40, Cr: 0.8, φυσιολογική μικροσκοπική ούρων
- ALT: 8, AST:16, γ-GT: 6, T-Bil:1.0, D-Bil:0.4
- LDH: 166
- CPK: 115, CPK-MB: 6
- D-dimers: 377, Pro-BNP: 357.2pg/mL, Trop:50
- CRP: 5.04, PCT:0.25, TKE:55
- TSH:1.32, FT4:1.1

Επίχρισμα περιφερικού αίματος:

- Ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική αναιμία, ΔΕΚ 3.14%
- Τοξική κοκκίωση ουδετεροφίλων, χωρίς βλάστες
- Απουσία σχιστοκυττάρων
- Άμεση και έμμεση Coombs (-)
- Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού χωρίς παθολογικό κλάσμα
- Διάχυτη μείωση όλων των τάξεων ανοσοσφαιρινών

**Διαφορική διάγνωση:
υποξυγοναιμία με διηθήσεις κατά την απεικόνιση και σοβαρή καρδιακή
δυσλειτουργία**

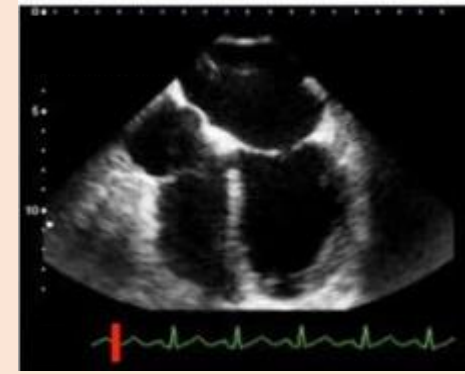
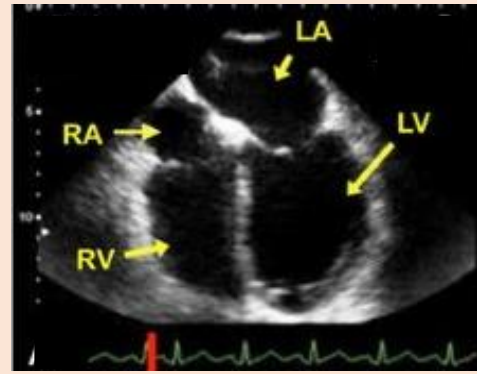
- Λοίμωξη αναπνευστικού
- Πνευμονική αιμορραγία
- ~~• Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια~~
- ~~• Πνευμονικό οίδημα (καρδιογενές/μη καρδιογενές)~~

Επειγόντως ζητήθηκαν:

- Anti-PR3, anti-MPO, anti-GBM
- C3, C4
- ANA...
- HBV, HCV, HIV

Άμεσα ξεκίνησε

- Πιπερακιλίνη-ταζομπακτάμη και αζιθρομυκίνη
- 1gr S. Medrol iv
- Μετάγγιση με ΣΕ



Άμεσα μετά την εισαγωγή



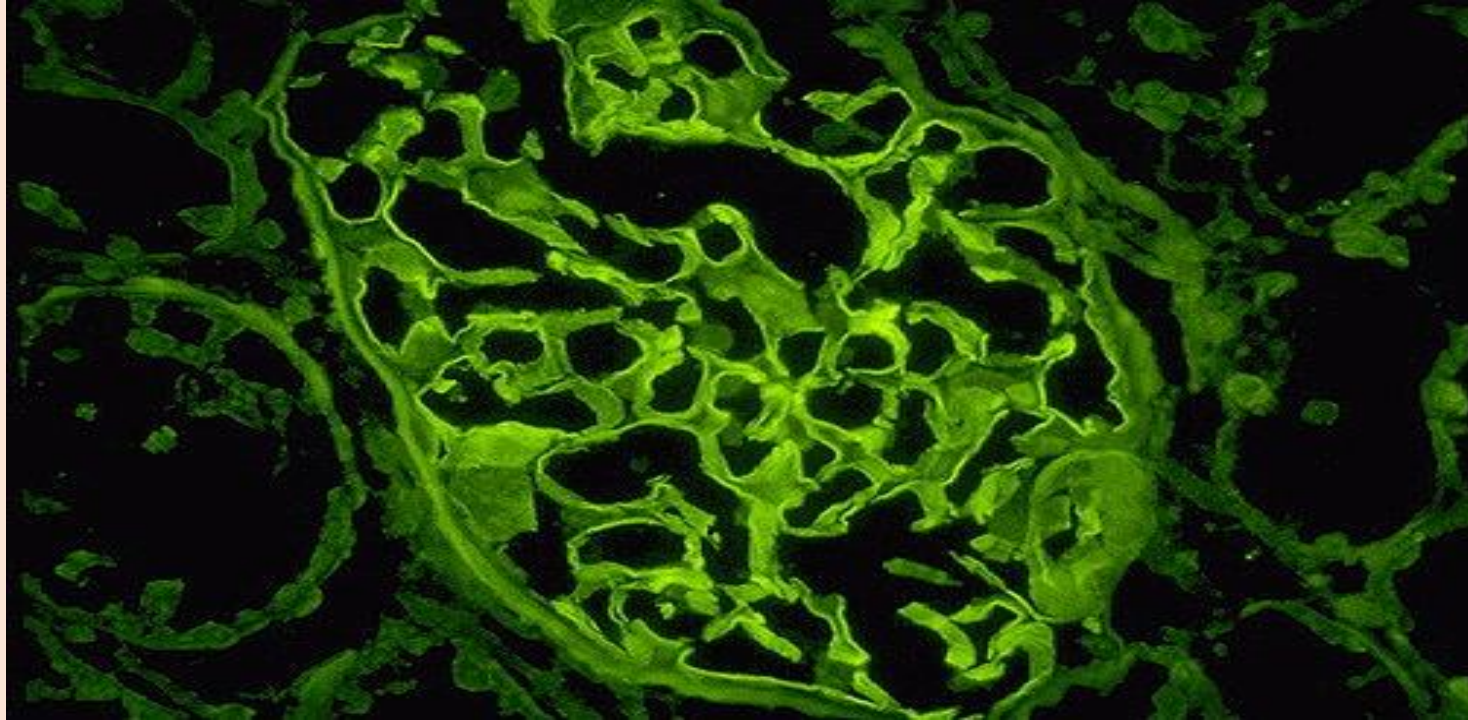
2^ο 24ωρο

2^ο 24ωρο νοσηλείας στην ΜΕΘ

- ΚΝΣ: άριστο επίπεδο συνείδησης
- Αναπνευστικό: επιδείνωση της υποξυγοναιμίας (SpO₂: 85-90%, με μάσκα μη επανεισπνοής στα 20 lit/min)
- Αιμοδυναμικό: βελτίωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, απογαλακτισμός από νοραδρεναλίνη
- Ικανοποιητική ωριαία διούρηση, φυσιολογικοί δείκτες νεφρικής λειτουργίας, φυσιολογική μικροσκοπική ούρων

Με (+) anti-GBM- (θετικά—ασθενώς θετικά---αρνητικά-immunoblotting) μετά από 25 ημέρες

- Πλασμαφαίρεσης (3,5 lit FFP)
- Κυκλοφωσφαμίδη 1 gr
- 2 επιπλέον ώσεις 1 gr μεθυλπρεδνιζολόνη και ακολούθως 60 mg πρεδνιζολόνης
- Διακοπή πιπερακιλλίνης-ταζομπακτάμης και αζιθρομυκίνης
- Έναρξη τριμεθοπρίμης-σοθλαμεθοξαζόλης per os

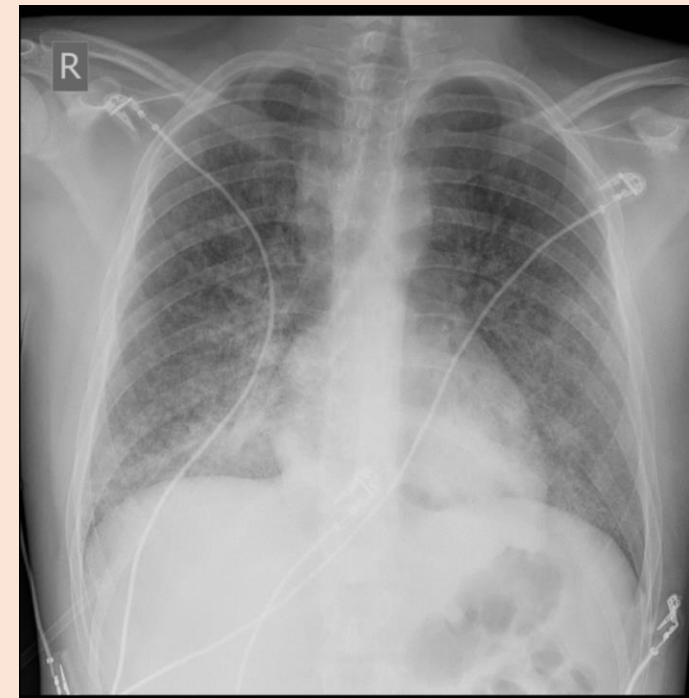


Μετά από 5 καθημερινές πλασμαφαιρέσεις

- Άριστο επίπεδο συνείδησης
- Βελτίωση της υποξυγοναιμίας ($SpO_2 > 95\%$ με μάσκα venturi 50% στα 12 lit/min)
- Αιμοδυναμικά σταθερός με φυσιολογικά υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα
- Φυσιολογική μικροσκοπική ούρων, χωρίς ενεργό ίζημα



Εισαγωγής



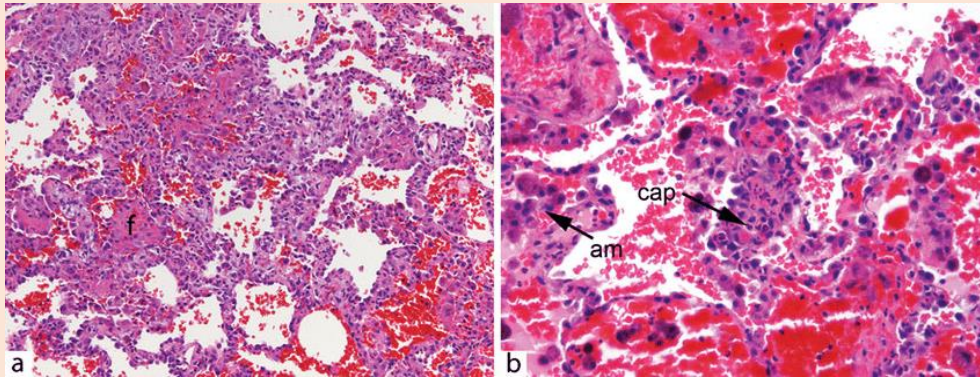
Εξιτηρίου από την ΜΕΘ

Σύνδρομο *Goodpasture* ή νόσος αντι-GBM

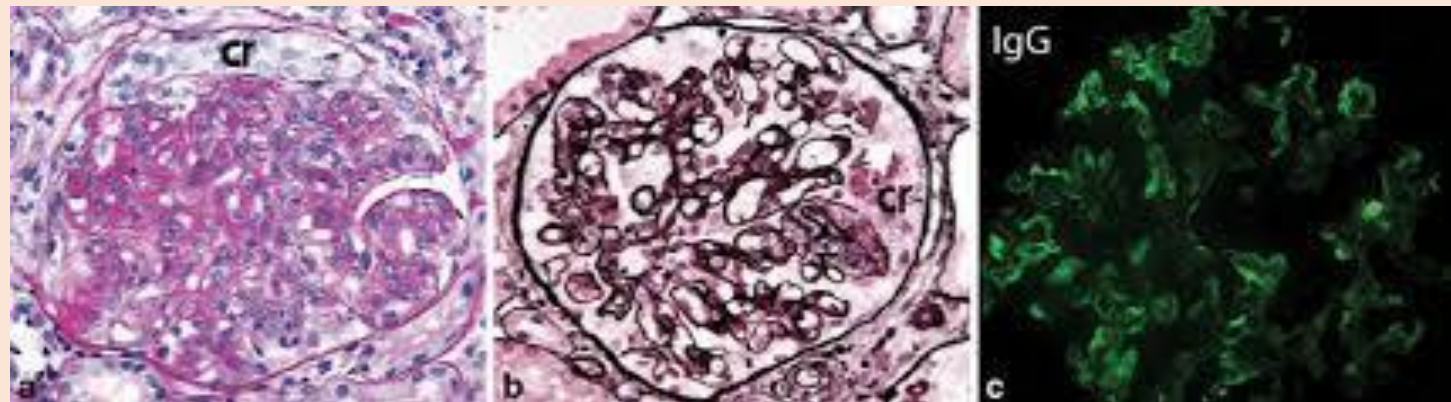
Αυτοάνοσο νόσημα χαρακτηριζόμενο από:

- σοβαρή υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα με ημισεληνοειδείς σχηματισμούς,
- πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία και
- κυκλοφορούντα αντισώματα έναντι της βασικής μεμβράνης των σπειραμάτων (ABMA).

Βιοψία
πνεύμονα



Βιοψία
νεφρού



Προδιαθεσικοί παράγοντες

- Γενετική προδιάθεση / οικογενής επίπτωση
- Απόφραξη ουρητήρων
- Δηλητηρίαση από βαριά μέταλλα
- Εισπνοή κοκαΐνης
- Υδρογονάνθρακες
- Κάπνισμα
- Λοιμώδεις παράγοντες (32-60% προηγείται λοίμωξη αναπνευστικού)
- Λιθοτριψία
- Μεταμόσχευση νεφρού σε ασθενείς με σύνδρομο *Alport*
- Ρευματικά νοσήματα (20-30% ANCA (+) αγγειίτιδες)
- Τοξικές δράσεις φαρμάκων (πενικιλλαμίνη)

Κλινική εικόνα

- Οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλλουν:
 - ✓ από πνευμονική αιμορραγία
 - ✓ με ήπια/ή χωρίς νεφρική προσβολή,
 - ✓ έως πλήρη νεφρική ανεπάρκεια
 - ✓ με ήπια/ή χωρίς πνευμονική προσβολή.
- Η νεφρική προσβολή οδηγεί συνήθως σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD).
- Στο **60-80%** των περιπτώσεων, οι πνεύμονες και οι νεφροί προσβάλλονται ταυτόχρονα.
- Στο **5-20%** των περιπτώσεων προσβάλλονται μόνον οι πνεύμονες και στο υπόλοιπο, οι νεφροί.
- Σε μερικούς ασθενείς, **οι πνεύμονες προσβάλλονται πολλές εβδομάδες έως μήνες πριν** από τους νεφρούς.
- Οι πρώτες εκδηλώσεις της νόσου μπορεί να είναι κακουχία, απώλεια βάρους, πυρετός και αρθραλγίες.
- Συμπτώματα σχετιζόμενα με την αναιμία, ακόμα και χωρίς να έχουν σοβαρές αιμοπτύσεις.

Εργαστηριακή διάγνωση

Αίμα

- Αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης του ορού, σε ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα
- Σιδηροπενική αναιμία, λόγω της ενδοπνευμονικής αιμορραγίας
- Λευκοκυττάρωση
- Μικρή αύξηση ΤΚΕ
- **Αντι-GBM αντισώματα (>90%).** Τα ABMA είναι σχεδόν πάντα IgG και ενίοτε IgA και IgM.
- Τα επίπεδα των ABMA επιβεβαιώνουν την διάγνωση, σχετίζονται με την βαρύτητα της νεφρικής προσβολής και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην αγωγή.

Ούρα

- Πρωτεϊνουρία
- Ελάττωση της κάθαρσης κρεατινίνης ούρων 24ώρου, ένδειξη ελάττωσης της GFR
- Παραμορφωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια και ερυθροκυτταρικοί κύλινδροι
- Το 10-20% των ασθενών έχει κυκλοφορούντα ABMA, αλλά φυσιολογική νεφρική λειτουργία.
- Οι ασθενείς αυτοί έχουν συνήθως χαμηλότερους τίτλους κυκλοφορούντων ABMA από τους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αλλά όλοι παρουσιάζουν μικροσκοπική αιματουρία, πρωτεϊνουρία και υπέρταση

Διαφορική Διάγνωση

- Αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο
- Δηλητηρίαση από παρακουάτ (ζιζανιοκτόνο)
- Θρόμβωση νεφρικών φλεβών με πνευμονική εμβολή
- Ιδιοπαθής πνευμονική αιμοσιδήρωση
- Ιδιοπαθής μικτή κρυσφαιριναιμία
- Κοκκιωμάτωση *Wegener*
- Μικτή νόσος συνδετικού ιστού
- Μικροσκοπική πολυαρτηρίτιδα
- Πνευμονικό οίδημα με οξεία νεφρική ανεπάρκεια
- Πορφύρα *Henoch-Schonlein*
- Ρευματοειδής αγγειίτιδα
- Σοβαρή πνευμονία (ιδιαίτερα από λεγιονέλλα)
- Σύνδρομο *Αδαμαντιάδη-Behcet*
- Σύνδρομο *Churg-Strauss*
- Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος
- Τοξικές δράσεις φαρμάκων (πενικιλλαμίνη, υδραλαζίνη)

Συμπτωματική Θεραπεία

- Μεταγγίσεις αίματος
- Διατήρηση αιμοδυναμικής σταθερότητας και επαρκούς οξυγόνωση
- Αναπνευστική υποστήριξη (στην οξεία αναπνευστική φάση)
- Εξωσωματική οξυγόνωση δια μεμβράνης, σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονική προσβολή ανθεκτική στη συμβατική αναπνευστική υποστήριξη.

Θεραπεία εκλογής του συνδρόμου *Goodpasture*

- πλασμαφαίρεση,
- κορτικοειδή και
- κυκλοφωσφαμίδη.

Πρόγνωση

- Η θνητότητα στην οξεία φάση έχει μειωθεί **<10%**, λόγω της βελτιωμένης υποστηρικτικής αγωγής και της ταχύτερης διάγνωσης και θεραπευτικής παρέμβασης.
- Οι ασθενείς χωρίς ενδείξεις νεφρικής προσβολής μπορεί να έχουν αυτόματη ύφεση της νόσου.
- Αν κατά την εκδήλωση της νόσου η κρεατινίνη <500 mmol/L, η νεφρική επιβίωση ήταν **95%** και **94%** 1 και 5 χρόνια μετά, αντίστοιχα.
- Αν η κρεατινίνη >500 mmol/L, χωρίς ανάγκη για RRT, η νεφρική επιβίωση ήταν **82%** και **50%** τα ίδια χρονικά σημεία.
- Αν εξαρχής εκδηλωνόταν με severe AKI και ανάγκη σε RRT, νεφρική αποκατάσταση μόνο στο **8%** σε 1 χρόνο.
- Η συχνότερη αιτία θανάτου των ασθενών με σύνδρομο *Goodpasture* είναι η DAH, οφειλόμενη συνήθως σε ταυτόχρονη λοίμωξη.

THE AUTOIMMUNE EPIDEMIC

"Everyone with a friend or family member with an autoimmune disease will find this a must read."
—Publishers Weekly

More Americans—1 in 12—suffer from autoimmune disorders than cancer or heart disease

Environmental triggers have helped to triple disease rates in the last three decades

Learn to protect your immune system while exploring possible causes and potential cures for nearly 100 autoimmune diseases including Multiple Sclerosis, Lupus, Crohn's Disease, Type 1 Diabetes, Rheumatoid Arthritis, and autoimmune related diseases like Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome

Donna Jackson Nakazawa

Foreword by **Dr. Douglas Kerr**, Director, Johns Hopkins Transverse Myelitis Center



ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

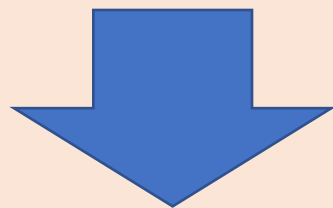
- Η διάσπαση του μηχανισμού της ανοσιακής ανοχής οδηγεί σε
- Αυτοδραστικά Τ λεμφοκύτταρα
- Αυτοδραστικά Β λεμφοκύτταρα (αυτοαντισώματα)

Αυτοάνοση αντίδραση

Καταστροφή ιστού



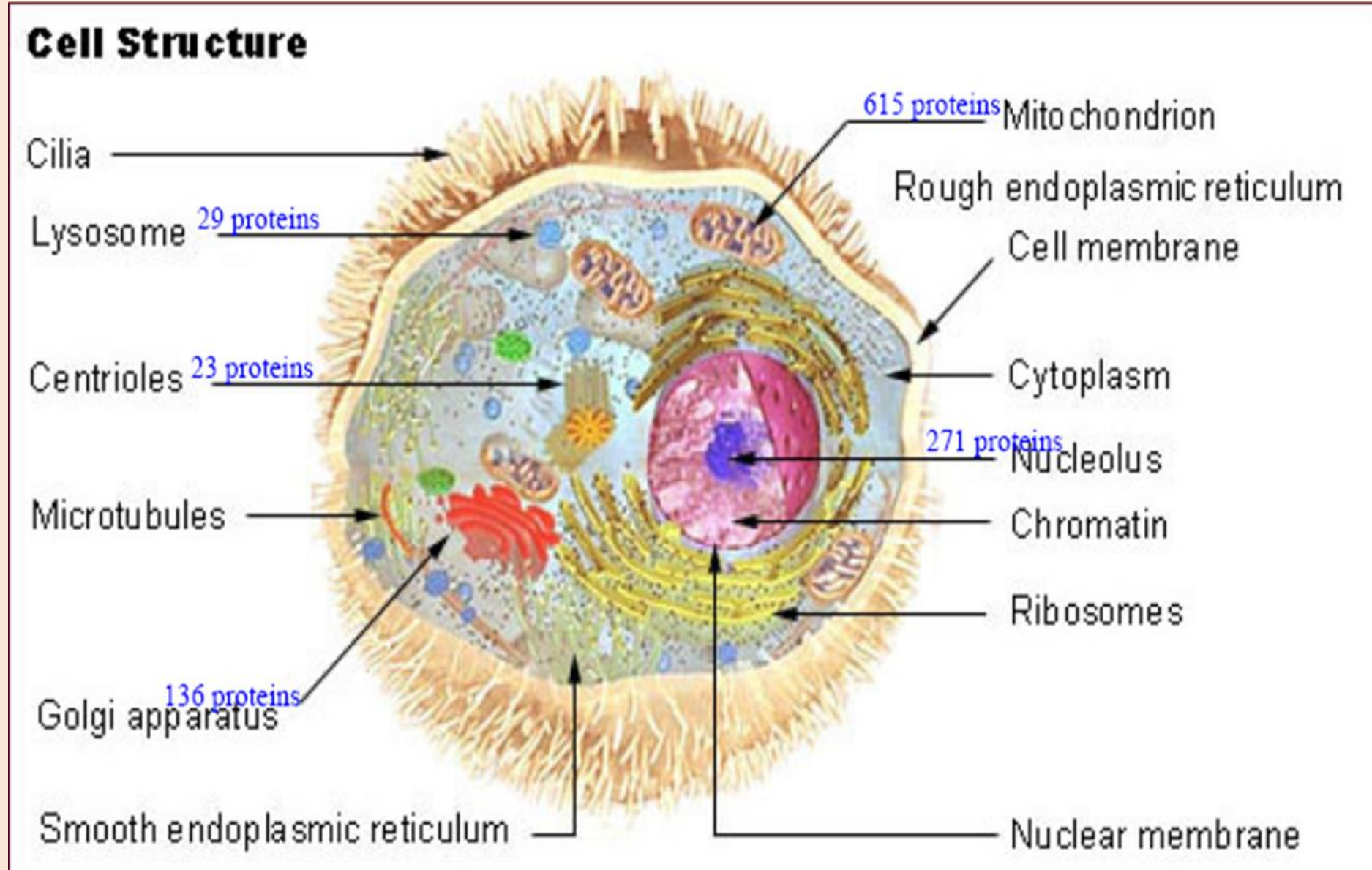
αυτοάνοσο νόσημα



ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

- Στόχος των αυτοαντισωμάτων (IgG,IgM,IgA)
- Αντισώματα που στρέφονται κατά αντιγόνων **συστήματος οργάνων** και οδηγούν σε **αυτοάνοση συστηματική νόσο** και
- Αντισώματα που στρέφονται κατά αντιγόνων **ενός οργάνου** και πάσχει το ίδιο το όργανο και προκαλούν **αυτοάνοση οργανοειδική νόσο.**

Κατασκευή του κυττάρου



ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

- Σύγχρονο εργαστήριο Βιοπαθολογίας



διάγνωση
παρακολούθηση
πρόγνωση

**Μοντέρνο τμήμα
Αυτοανοσίας**

εργαστηριακή προσέγγιση ΑΣΝ

δοκιμασία ελέγχου (screening test): αντιπυρηνικά αντισώματα **(ANA)**

διαγνωστικά κριτήρια

- ❖ αντι-dsDNA (ΣΕΛ)
- ❖ αντι-Sm (ΣΕΛ)
- ❖ έναντι καρδιολιπίνης/β2-GP1 (ΣΕΛ, αντιφωσφολιπιδικο σύνδρομο)
- ❖ RF (Ρευματοειδής Αρθρίτιδα)
- ❖ αντι-CCP (Ρευματοειδής Αρθρίτιδα)
- ❖ αντι-U1RNP (Μικτή Νόσος Συνδετικού Ιστού)
- ❖ αντι-scl-70 (Συστηματικό Σκληρόδερμα)
- ❖ αντι-κεντρομεριδιακά (σ. CREST)
- ❖ αντι-Jo-1: (πολυμυοσίτιδα)
- ❖ αντι-La (σ.Sjögren)
- ❖ έναντι ιστονών (φαρμακευτικός λύκος)

εργαστηριακή προσέγγιση ΑΣΝ

δραστηριότητα νόσου

- ❖ αντι-dsDNA
- ❖ αντι-C1q
- ❖ C3, C4
- ❖ αντι-CCP
- ❖ αντι-Jo1
- ❖ αντι-PR3/c-ANCA
- ❖ αντι-MPO/p-ANCA

πρόγνωση

- ❖ αντι-CCP
- ❖ Ro (εγκυμοσύνη)

κλινική έκφραση

- ❖ αντι-C1q (νεφρίτιδα ΣΕΛ)
- ❖ αντι-P-ribo (προσβολή ΚΝΣ στο ΣΕΛ)
- ❖ αντι-Ro (νεογνικός λύκος, φωτοευαισθησία)

Αλγόριθμος για την διερεύνηση

μη οργανοειδικών αυτοάνοσων νοσημάτων

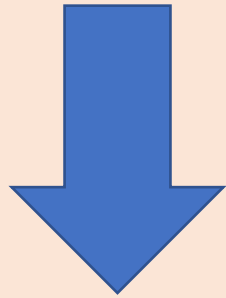
- ANA(+): τίτλος, τύπος φθορισμού
- dsDNA: τίτλος
- ENA:Sm,U1RNP,SSA(Ro),SSB(La) scl-70 ,Jo-1

Οργανοειδικών αυτοάνοσων νοσημάτων

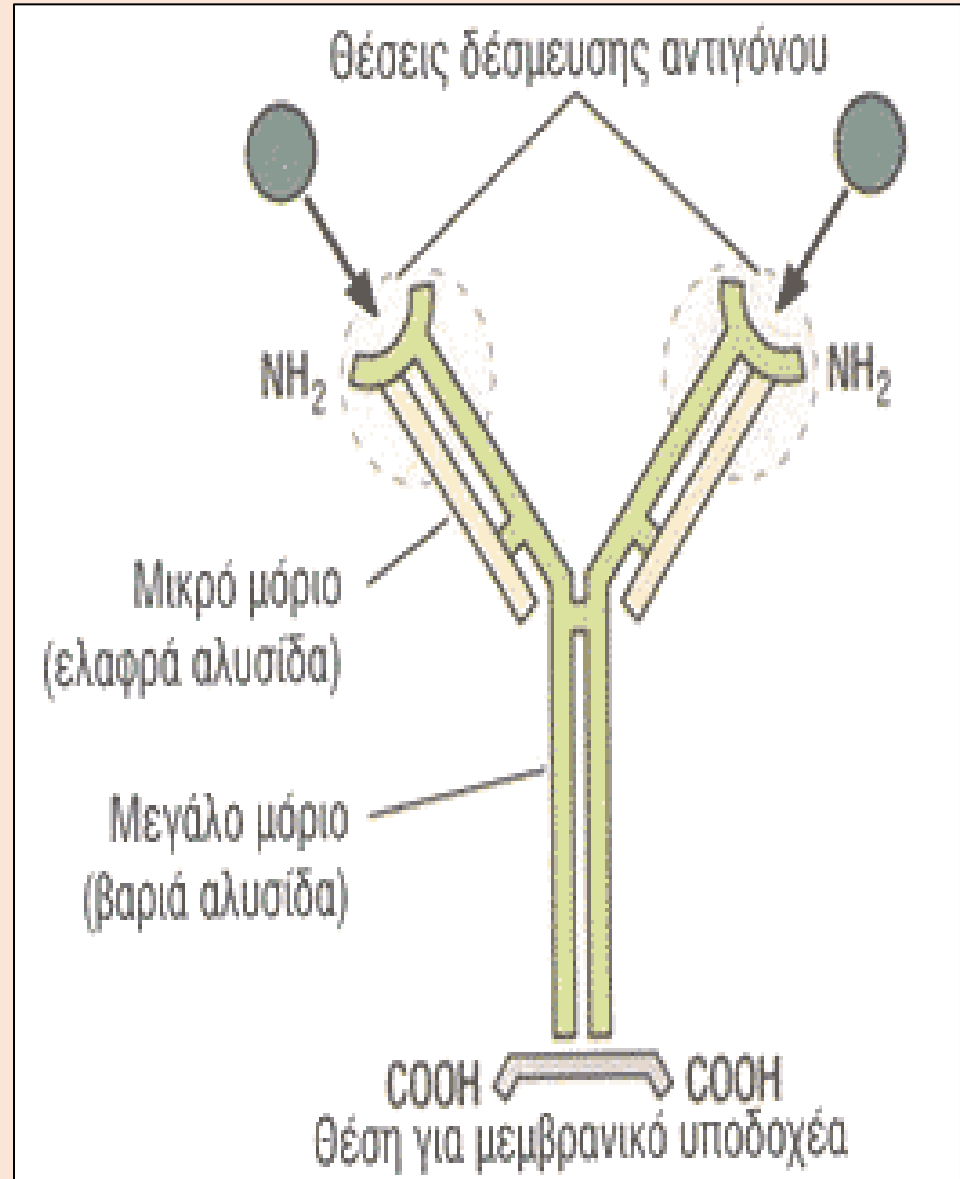
- Επιλογή μεθόδου, συνδυασμός μεθόδων
- IIF: επιλογή ιστού, τίτλος
- Elisa: ισότυπος, τιμή

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

- σύνδεση αντιγόνου-αντισώματος



- Διάγνωση αυτοάνοσων νοσημάτων

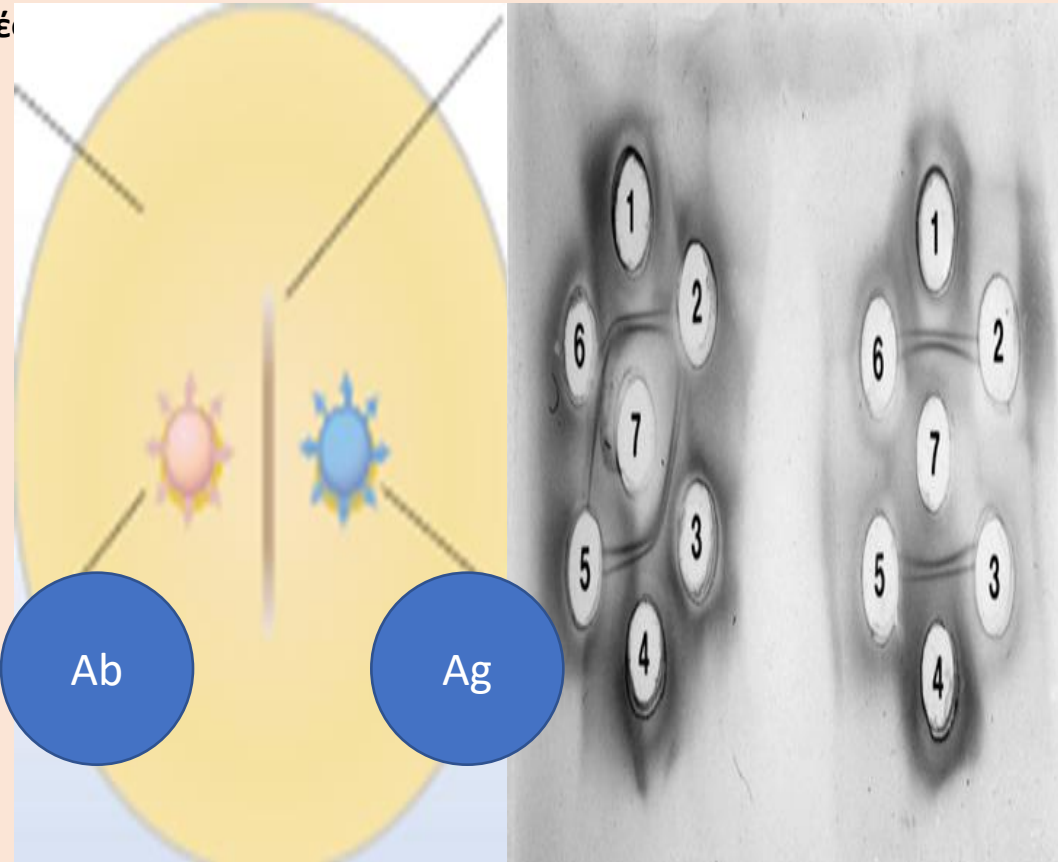


Εργαστηριακή διάγνωση των αυτοάνοσων νοσημάτων γίνεται με:

- 1/Ανοσοδιάχυση
- 2/Συγκόλληση
- 3/Ηλεκτροφόρηση
- 4/Θολωσιμετρία
- 5/Νεφελομετρία
- 6/Χρωματογραφία
- 7/Δεσμευτικές ανοσομέθοδοι
 - -Ραδιοϊσοτοπικές μέθοδοι (RIA-IRMA)
 - -Ανοσοενζυμικές μέθοδοι (EIA-ELISA)
 - -Χημειοφωταύγεια (CHIA)
 - -Ανοσοφθορισμός (IFA)
- 8/Μέθοδοι προσδιορισμού HLA
- 9/Κυτταρομετρία ροής

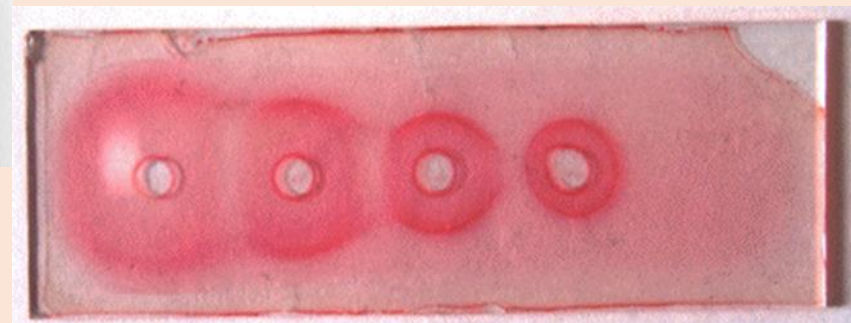
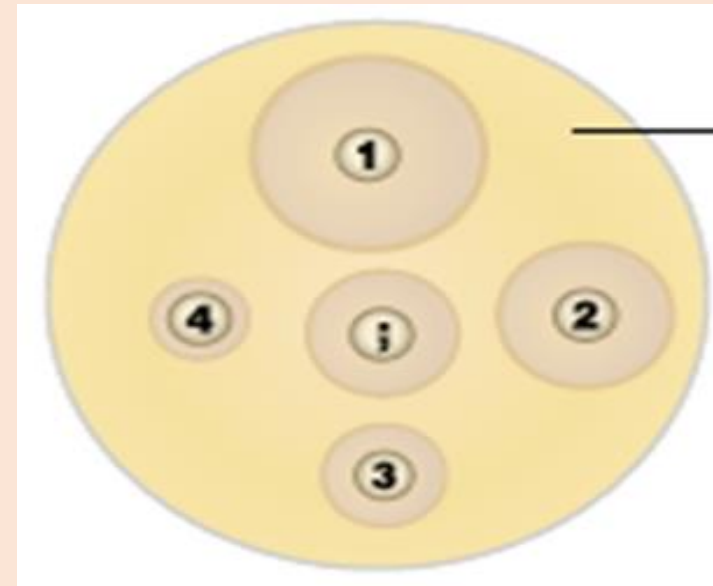
Μέθοδοι ανοσοδιάχυσης(δεκαετία '60)

Ποιοτικές



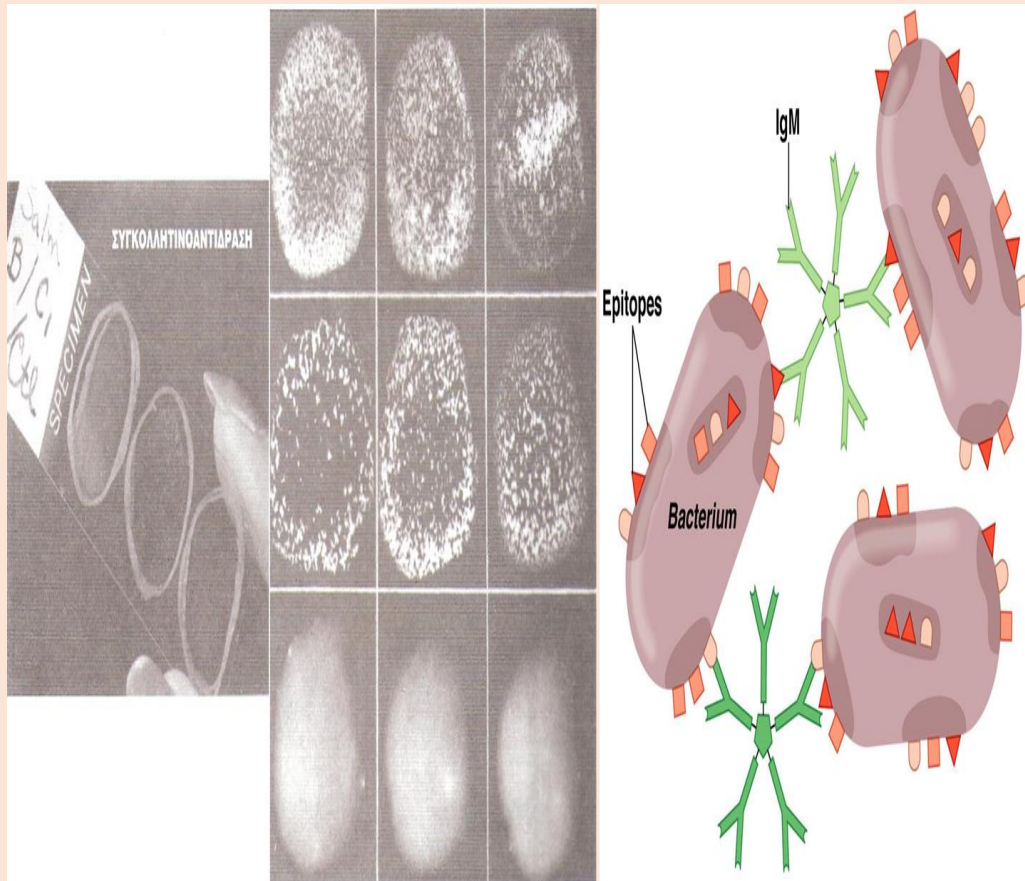
Ανοσοσφαιρινών-αντι-ENA
Παραγόντων του συμπληρώματος

Ποσοτικές(Mancini)



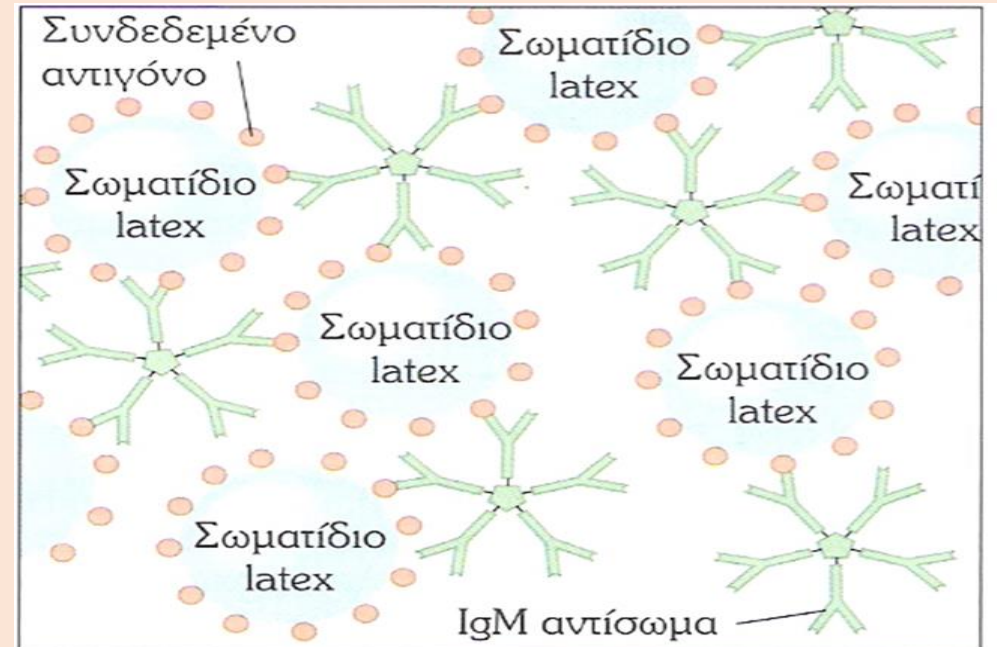
Συγκολλητινοαντιδράσεις(δεκαετία '70)

Άμεσες



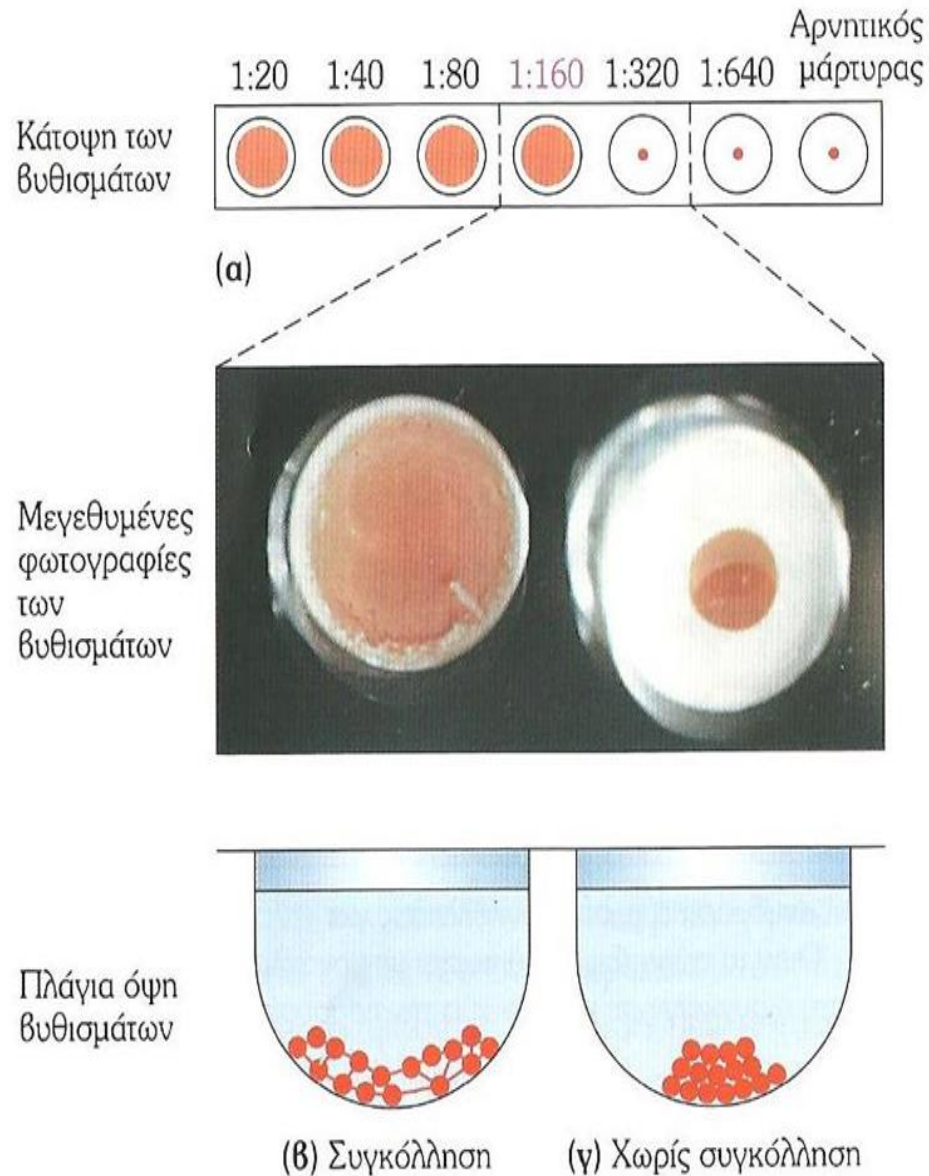
RF, anti-DNA , αντισώματα κατά φωσφολιπιδίων (αLP)

Έμμεσες ή παθητικές



(α) Θετική δοκιμασία έμμεσης συγκόλλησης για αντισώματα. Όταν τα σωματίδια καλύπτονται με αντιγόνα, η συγκόλληση υποδεικνύει την παρουσία αντισωμάτων, όπως π.χ των IgM που φαίνονται εδώ.

παθητική αιμοσυγκόλληση

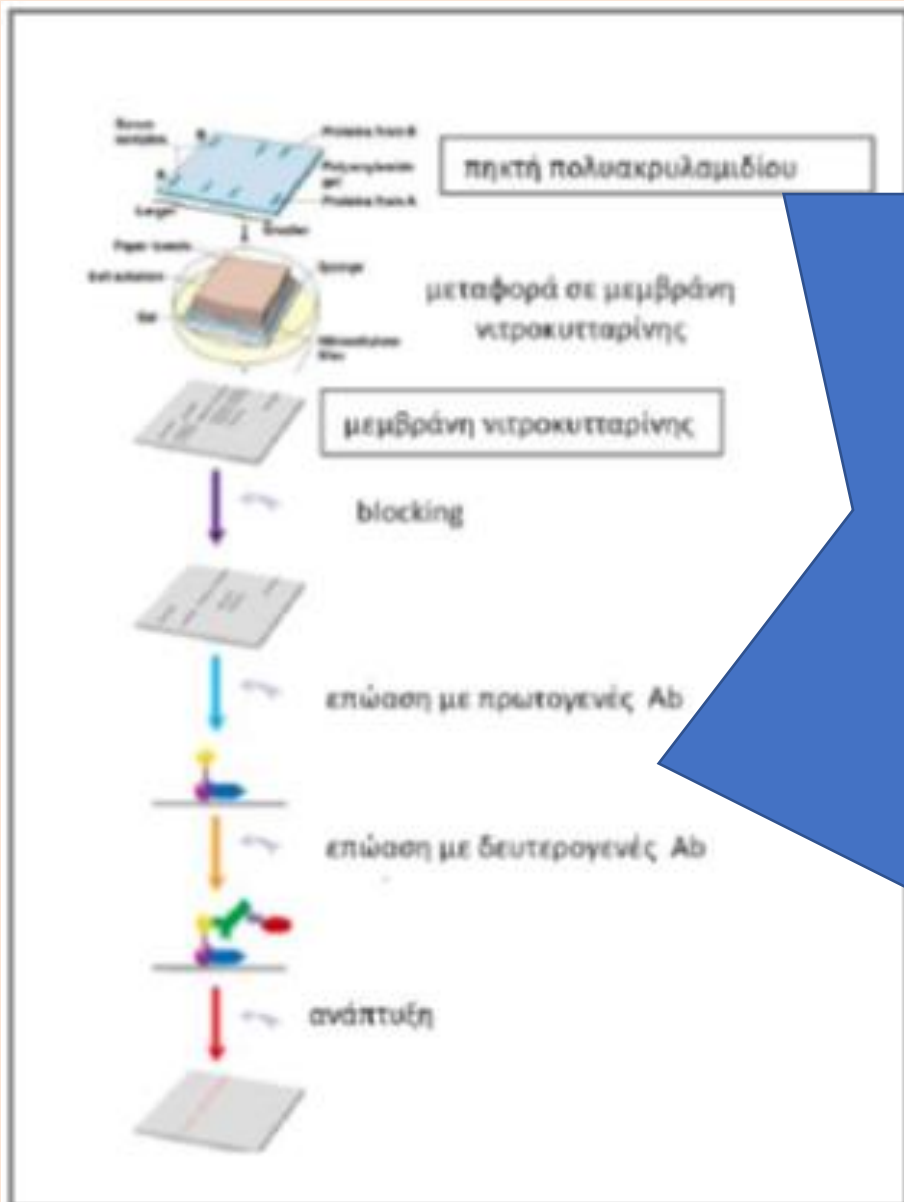


αιμοσυγκόλληση
ερυθρών αιμοσφαιρίων,
που έχουν προσροφήσει
αντιγόνα, από
αντισώματα που
στρέφονται έναντι αυτών
των αντιγόνων (Sm και
RNP)

Μέθοδοι ηλεκτροφόρησης

- Α. Ηλεκτροφόρηση ζώνης
- Β. PAGE (polycrilamide gel electroforesis)
- Γ. SDS (sulfo dodegylic sodium)
- Δ. SDS-PAGE ηλεκτροφόρηση
- Ανοσοηλεκτροφόρηση (δεκαετία '60)
- Ανοσοαποτύπωση (Western blotting)

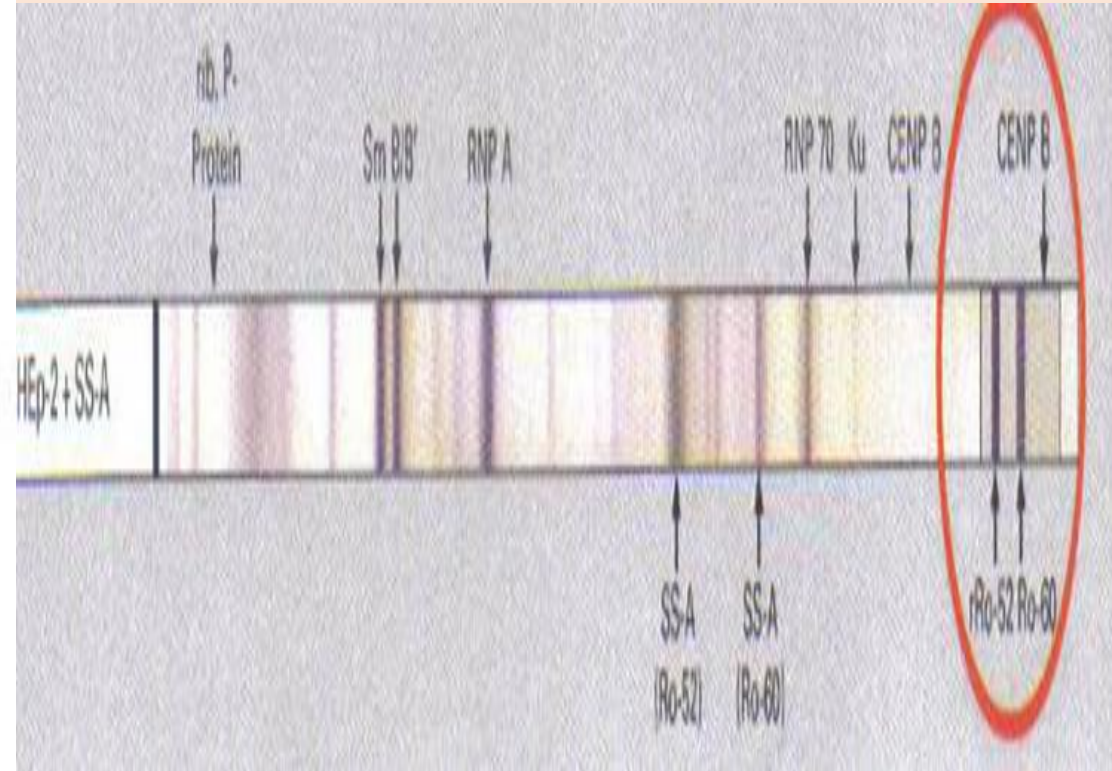
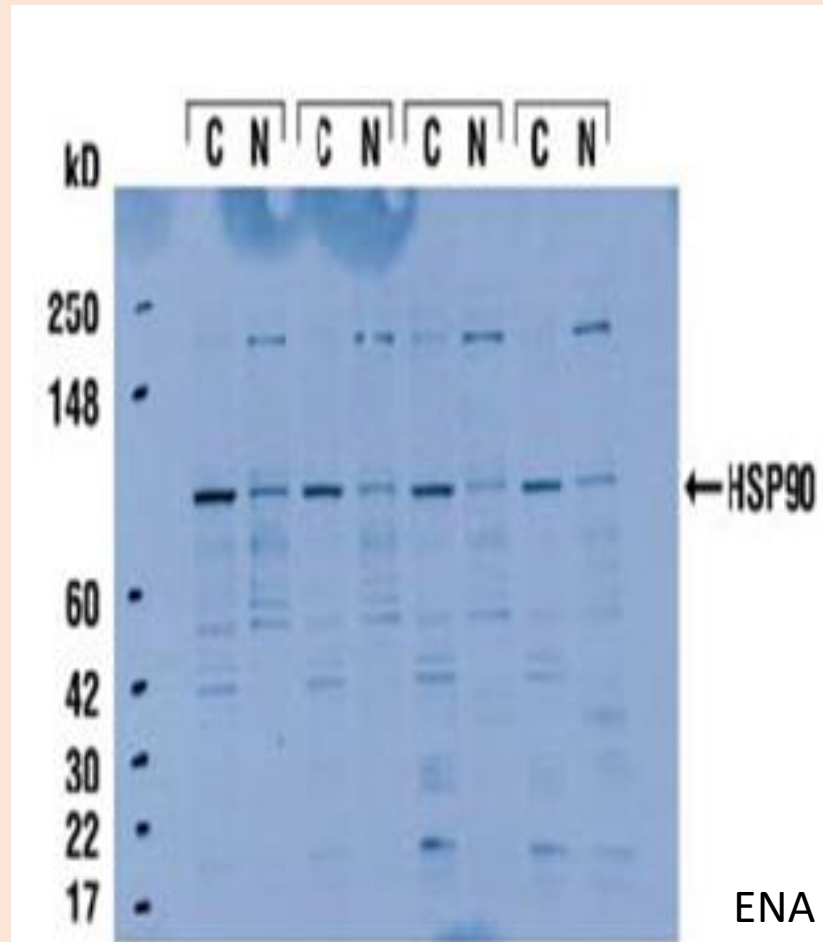
Ανοσοαποτύπωση (Western blotting)



Ηλεκτροφορητικός διαχωρισμός
βάσει MB σε πήκτωμα
πολυακρυλαμιδίου (SDS-PAGE
ηλεκτροφόρηση)
Μεταφορά σε ΝΚ με εφαρμογή
ηλεκτρικού πεδίου
Επίωση με Ab
Επίωση με αντι-Ab ιχνηθετημένο

Ακολουθεί ανίχνευση
Ενζυμοανοσολογικά
Ραδιοϊσοτοπικά
Με χημειοφωταύγεια

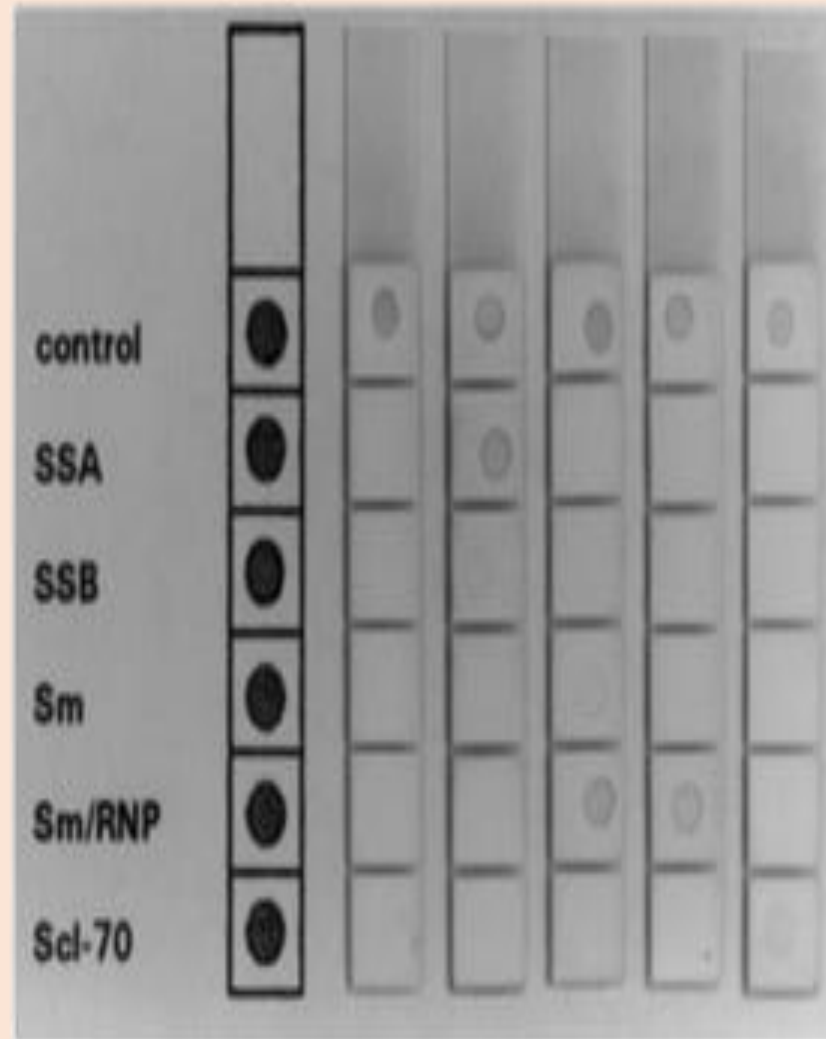
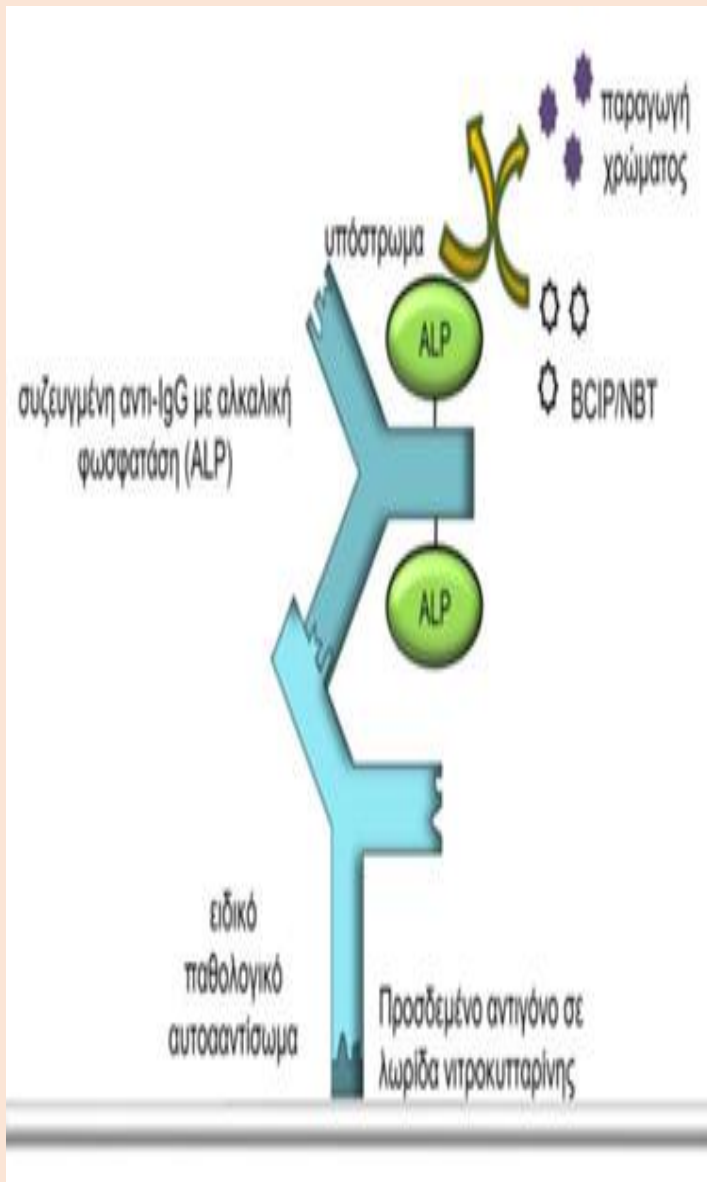
Western blotting



ENA (Sm, RNP, SSA/Ro, SSB/La, Scl70, Jo1, CENP κ.α.),
dsDNA, AMA, αντι- CCP, κ.α.

Ιστούνες (H1, H2A, H2B, H3, H4) κ.α.

line/dot blotting



επί **θετικών ANA**

επί αρνητικών ANA με **ισχυρή κλινική ένδειξη ΑΣΝ**

αντίθετη ανοσοηλεκτροφόρηση ,
διπλή ανοσοδιάχυση, Elisa

διαγνωστική προσέγγιση και όχι
παρακολούθηση των ΑΣΝ

ποιοτική και όχι ποσοτική
εκτίμηση

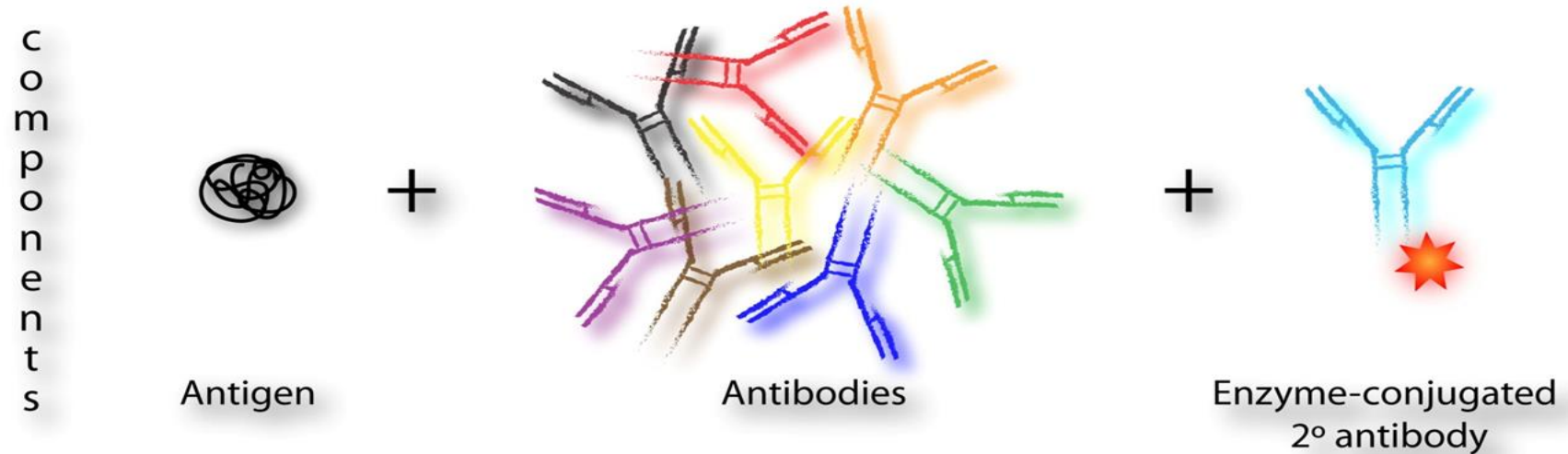
εξαίρεση: U1-RNP

Η ανοσοαποτύπωση ως επιβεβαιωτική μέθοδος

- Πρόκειται για μία ανοσολογική μέθοδο συμπληρωματική του ανοσοφθορισμού
- Θετικά δείγματα ανοσοφθορισμού για αυτοάνοσα νοσήματα:
 1. Ελέγχονται με **ELISA** για επιβεβαίωση και ταυτοποίηση των αντιγόνων
 2. Ελέγχονται με **Ανοσοαποτύπωση** για επιβεβαίωση και ταυτοποίηση αντιγόνων
 3. Ελέγχονται με **ELISA** και **Ανοσοαποτύπωση**.

ELISA (δεκαετία '80)

Principles of ELISA



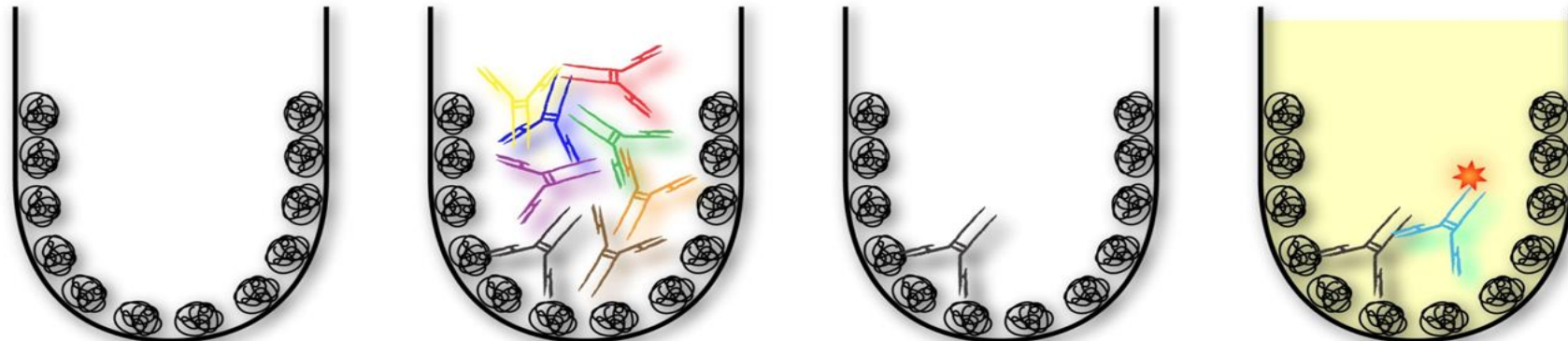
1. coat

2. combine

3. wash

4. visualize

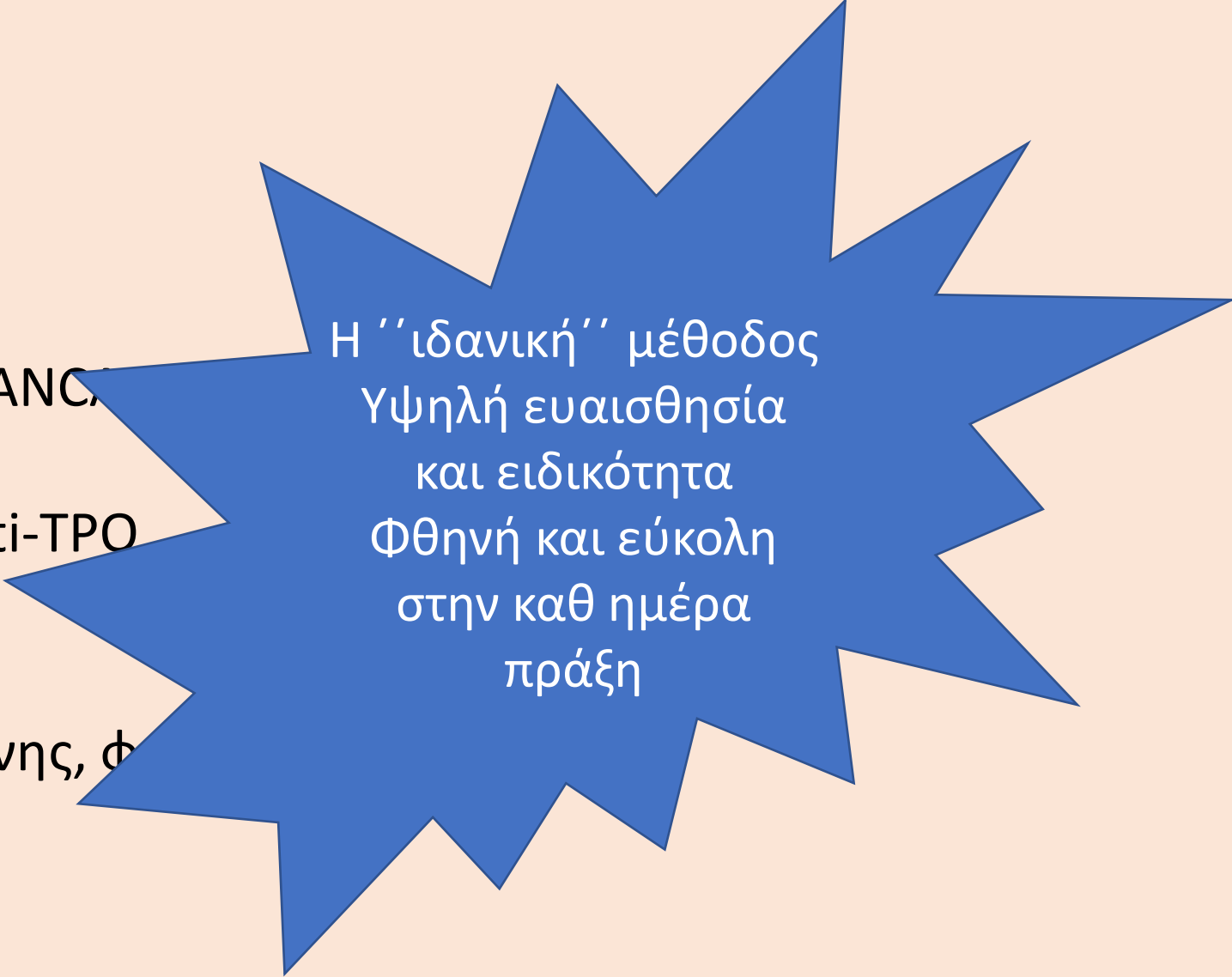
procedure



J. HALL '08

Τι προσδιορίζουμε με elisa

- Αυτοαντισώματα
- ANA
- anti-DNA
- Anti-ENA
- AMA
- ASMA
- p-ANCA, c-ANCA
- anti-GB
- anti-TG, anti-TPO
- RF
- Αντι-CCP
- Καρδιολιπίνης, φ



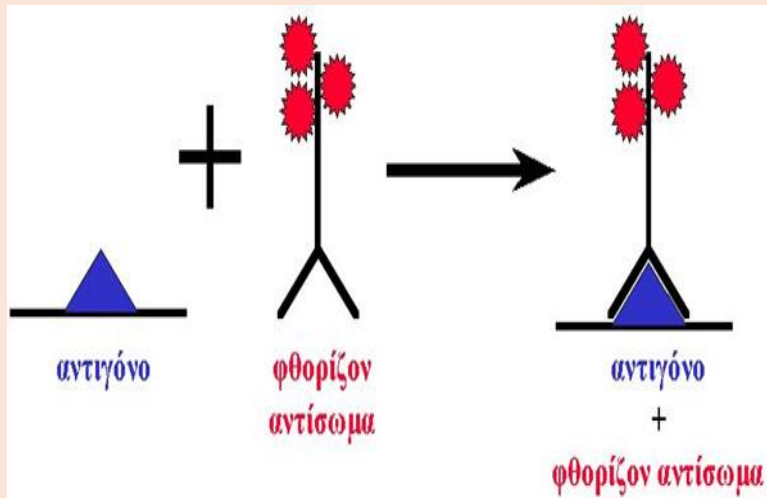
Η "ιδανική" μέθοδος
Υψηλή ευαισθησία
και ειδικότητα
Φθηνή και εύκολη
στην καθημέρα
πράξη

Ανοσοφθορισμός

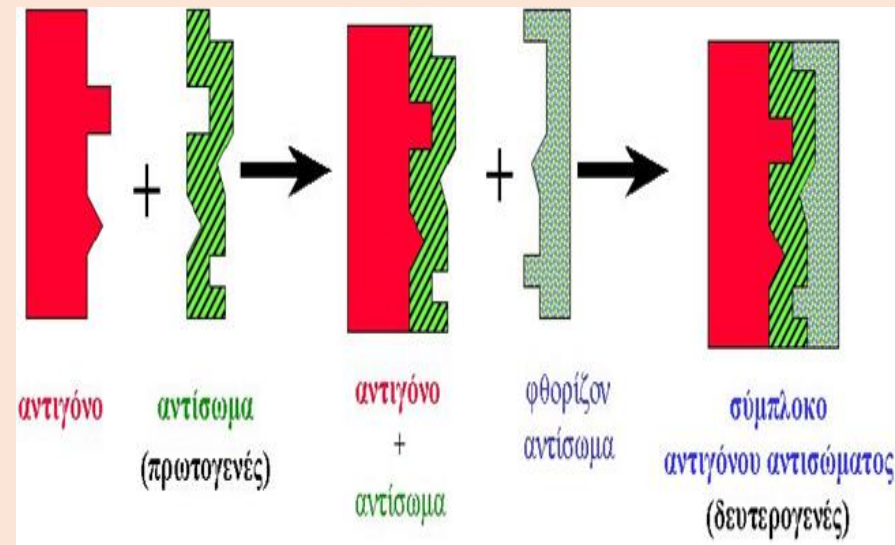
Immuno-Fluorescence-Assay (IFA)

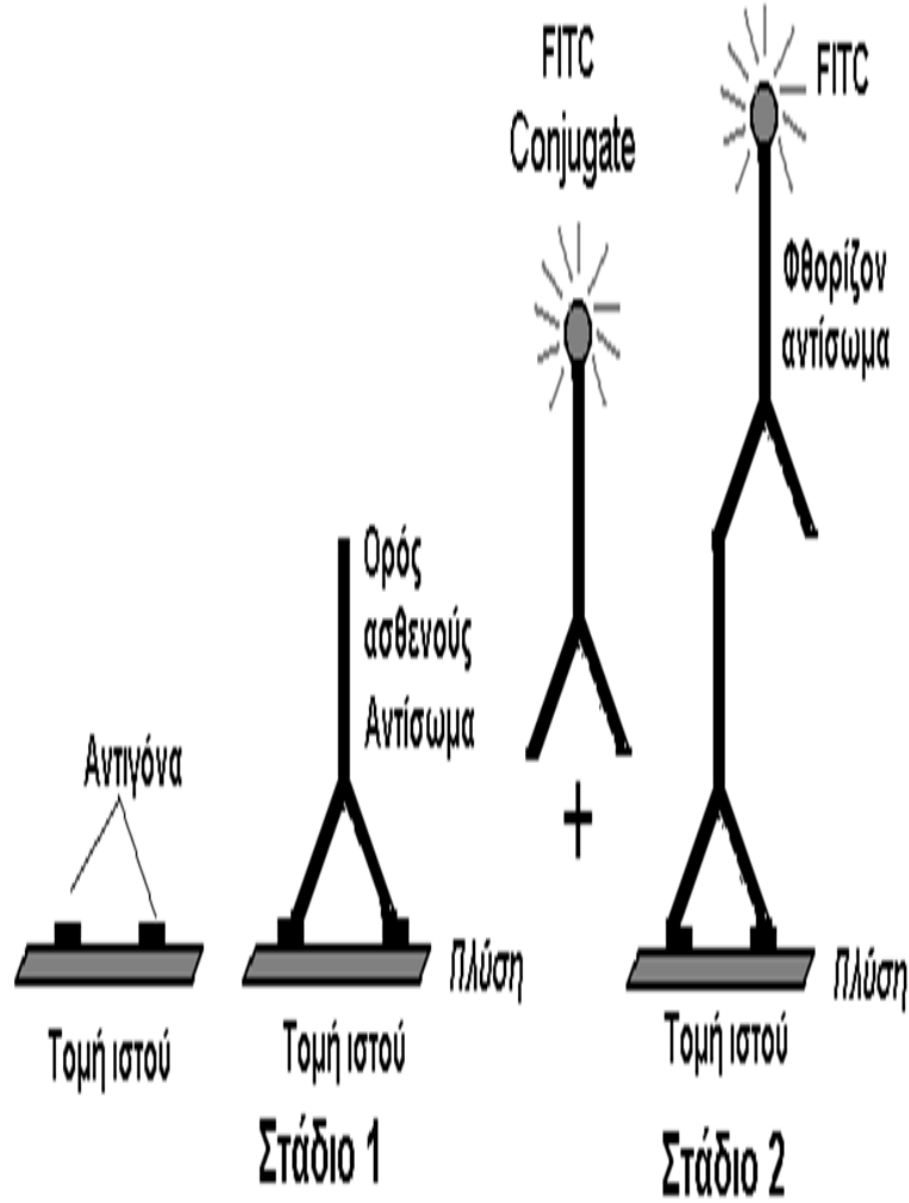
- τεχνική κατά την οποία το ειδικό σύμπλεγμα Ag-Ab γίνεται ορατό με τη βοήθεια Ab σημασμένου με φθοριόχρωμα στο μικροσκόπιο φθορισμού

Άμεση μέθοδος



Έμμεση μέθοδος





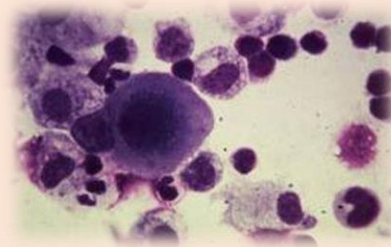
Γίνεται επώαση δειγμάτων με το υπόστρωμα που δρα ως αντιγόνο

επώαση με αντι-ανθρώπινη IgG, σημασμένη με FITC

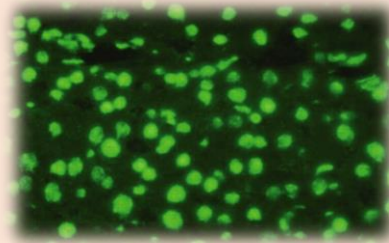
ξέπλυμα ασύνδετου αντιδραστηρίου

μικροσκόπιο φθορισμού μελετούμε τον φθορισμό σε περιοχές σύνδεσης AAbs προσπίπτοντα ή διερχόμενο φθορισμό

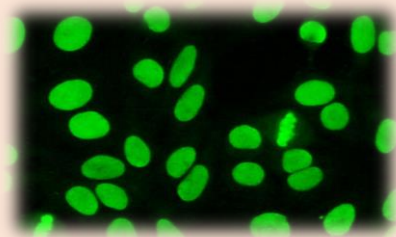
1948: Hargraves, LE κύτταρα



1957: Friou, IIF ANA



1975: Hep-2 ANA



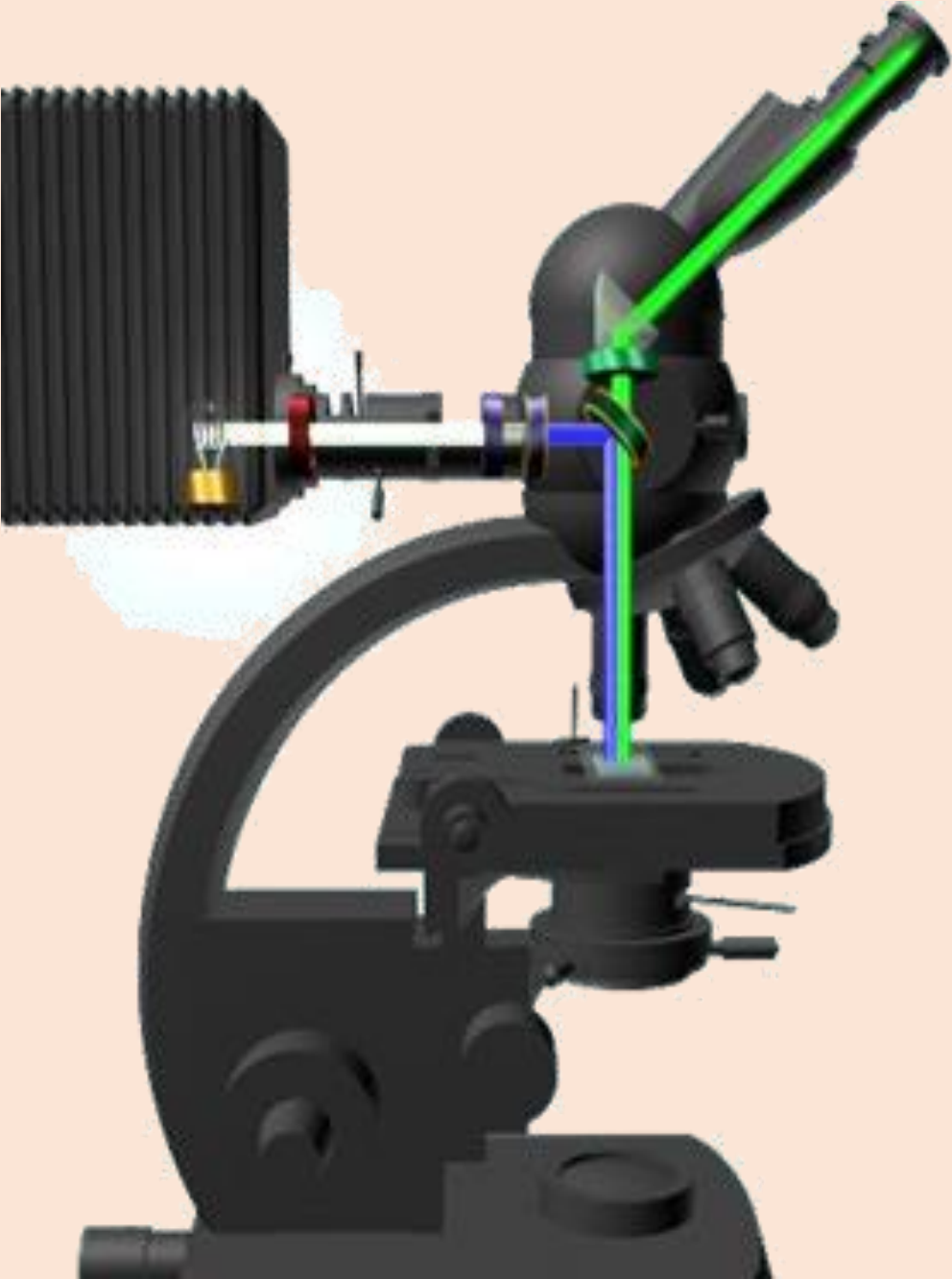
Έμμεσος ανοσοφθορισμός

Μέθοδος αναφοράς

ευαισθησία, επαναληψιμότητα, εύκολη εφαρμογή, ανιχνεύει ποικιλία αντισωμάτων

Υπόστρωμα, υπό εξέταση ορός, αντιορός σημασμένος με φθοριόχρωμα, μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού

Screening test: θετικά → περαιτέρω έλεγχος
αρνητικά → μη περαιτέρω έλεγχος
(εκτός: υποξύ δερματικό λύκο, συνηγορούσα κλινική εικόνα)





▶ training

CHRISTINA
ctsigalo@med.duth.gr 

[Home](#)

[Nomenclature and classification tree](#)

[ANA Patterns](#) ▾

[FAQ](#)

[Choose AC-#](#) ▾

or

[word search](#)



ICAP
INTERNATIONAL CONSENSUS ON
ANA PATTERNS



www.ANAPatterns.org

English

[Português](#)

[Español](#)

[Italiano](#)

[Dutch](#)

[Deutsch](#)

[简体中文](#)

[繁體中文](#)

[Français](#)

[Türkçe](#)

[Русский](#)

[Bosanski](#)

[Magyar](#)

[Ελληνικά](#)

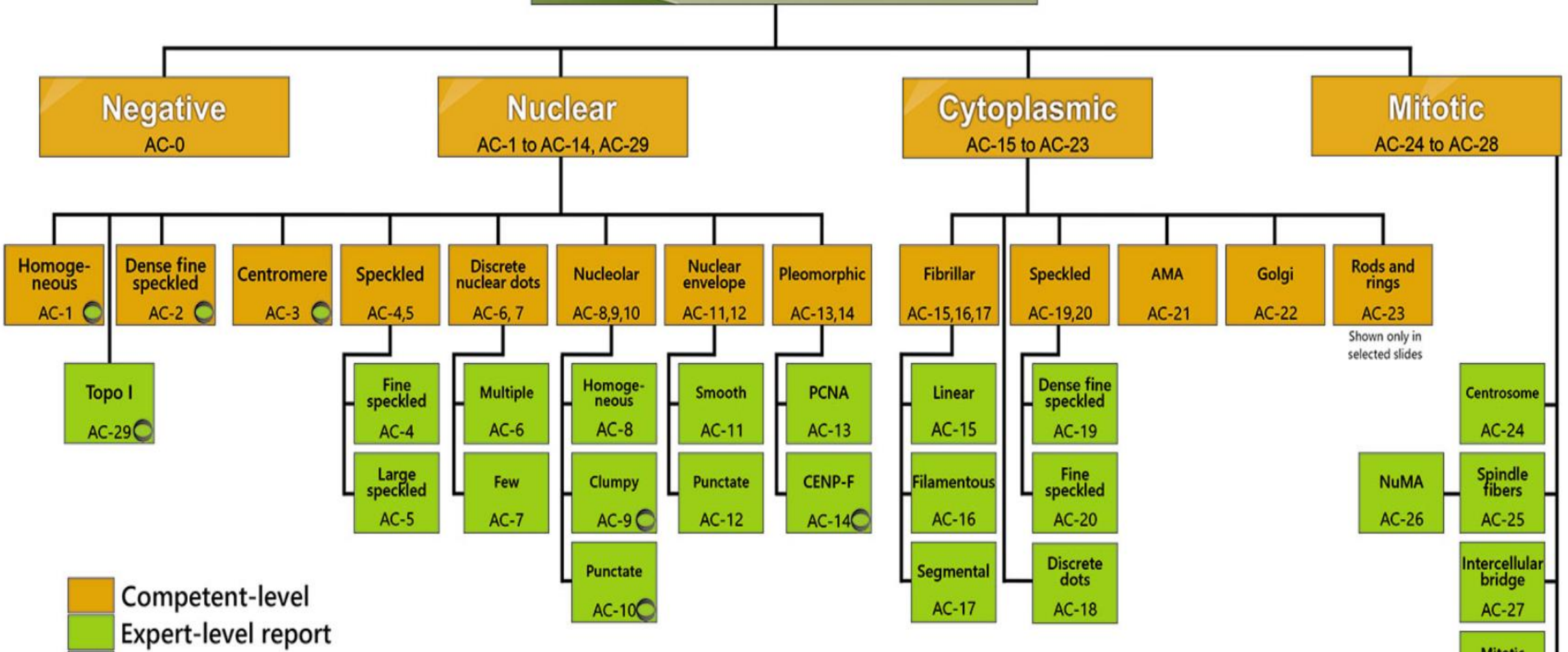
[한국어](#)

[日本語](#)

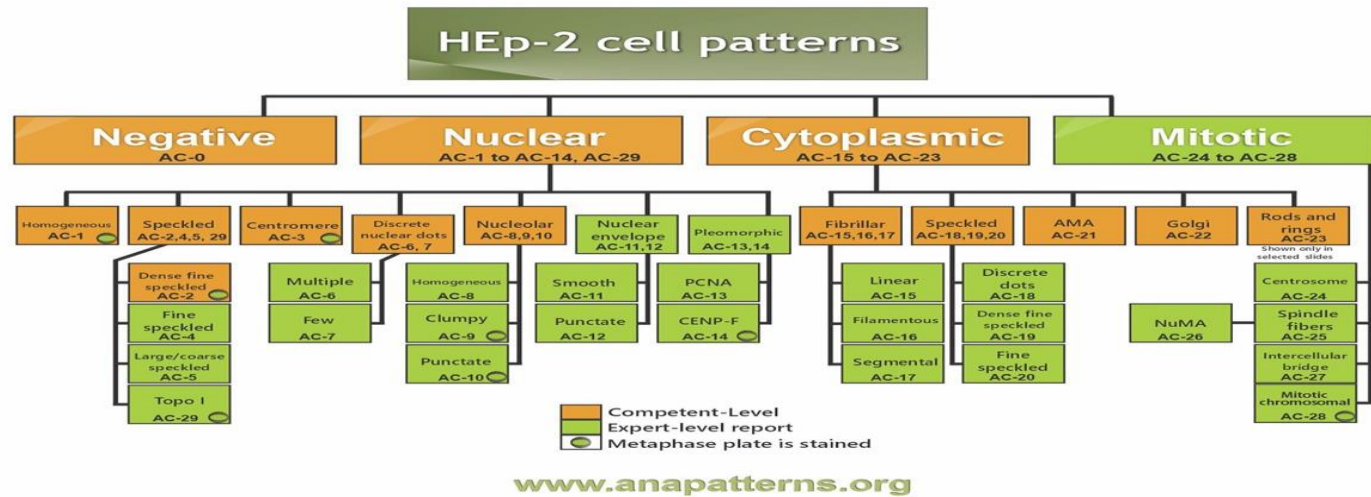
[ไทย](#)

[Українська](#)

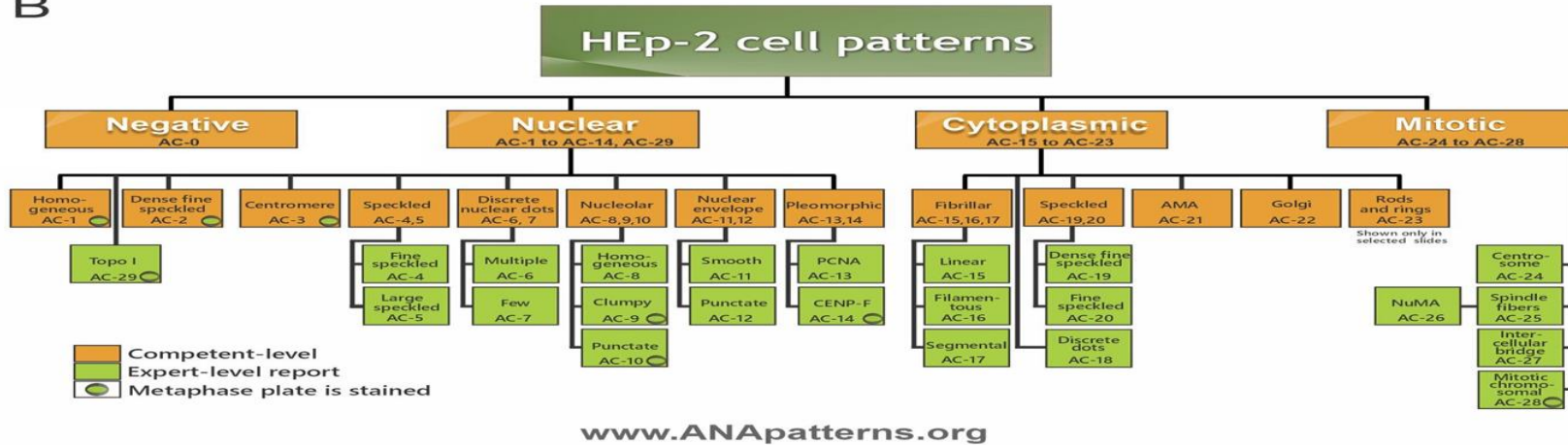
HEp-2 cell patterns



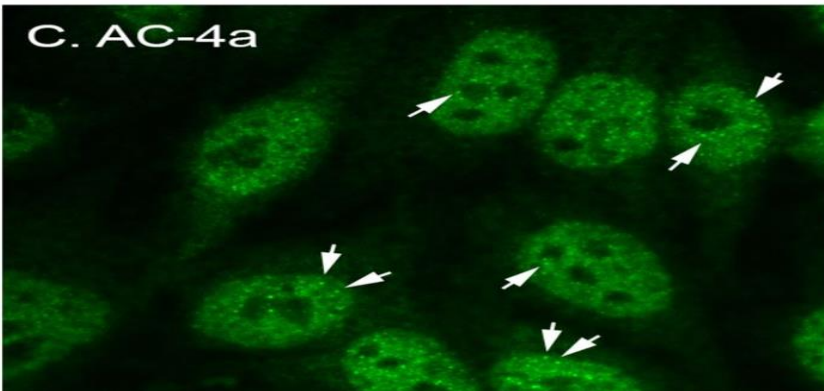
A



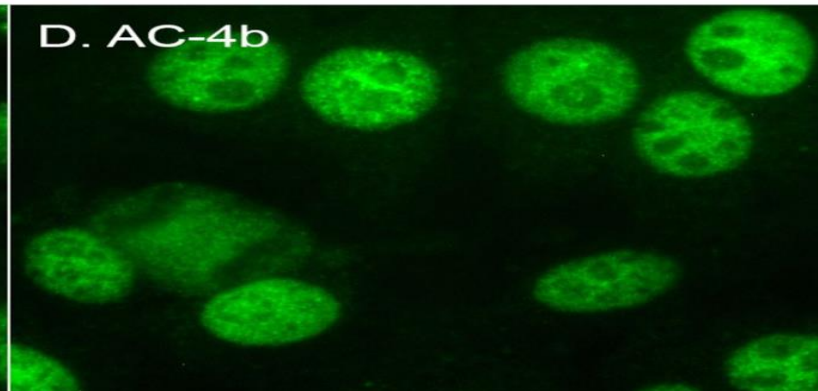
B



C. AC-4a



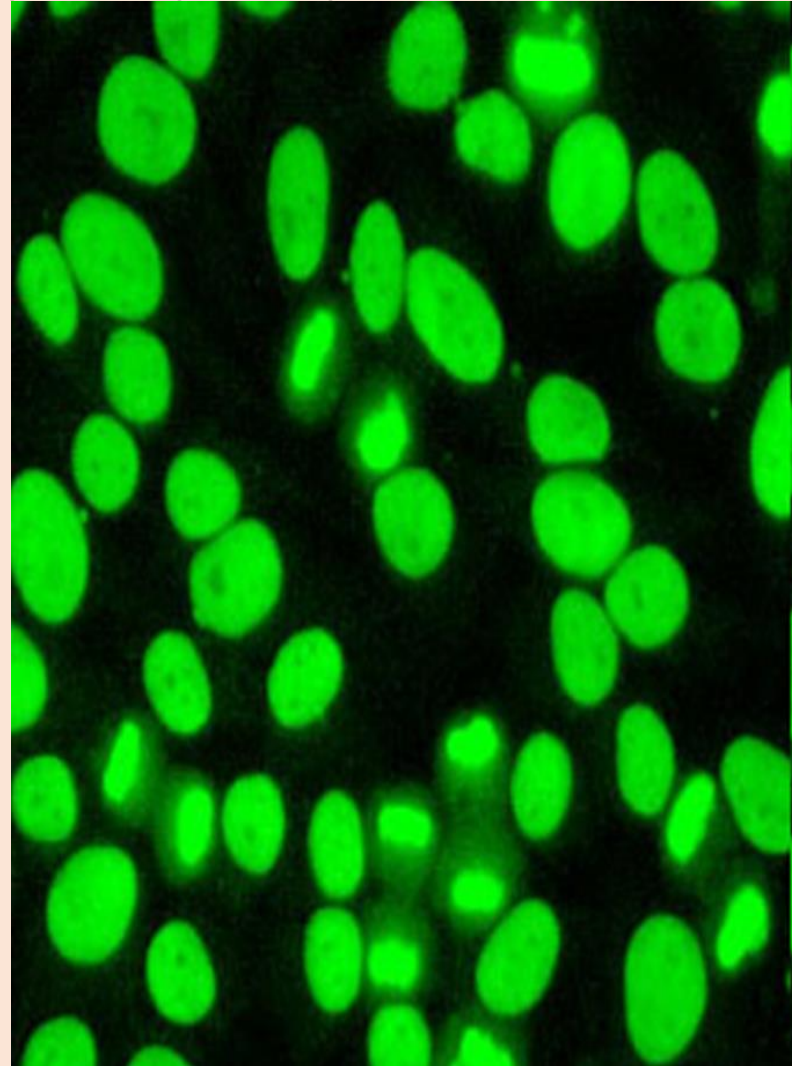
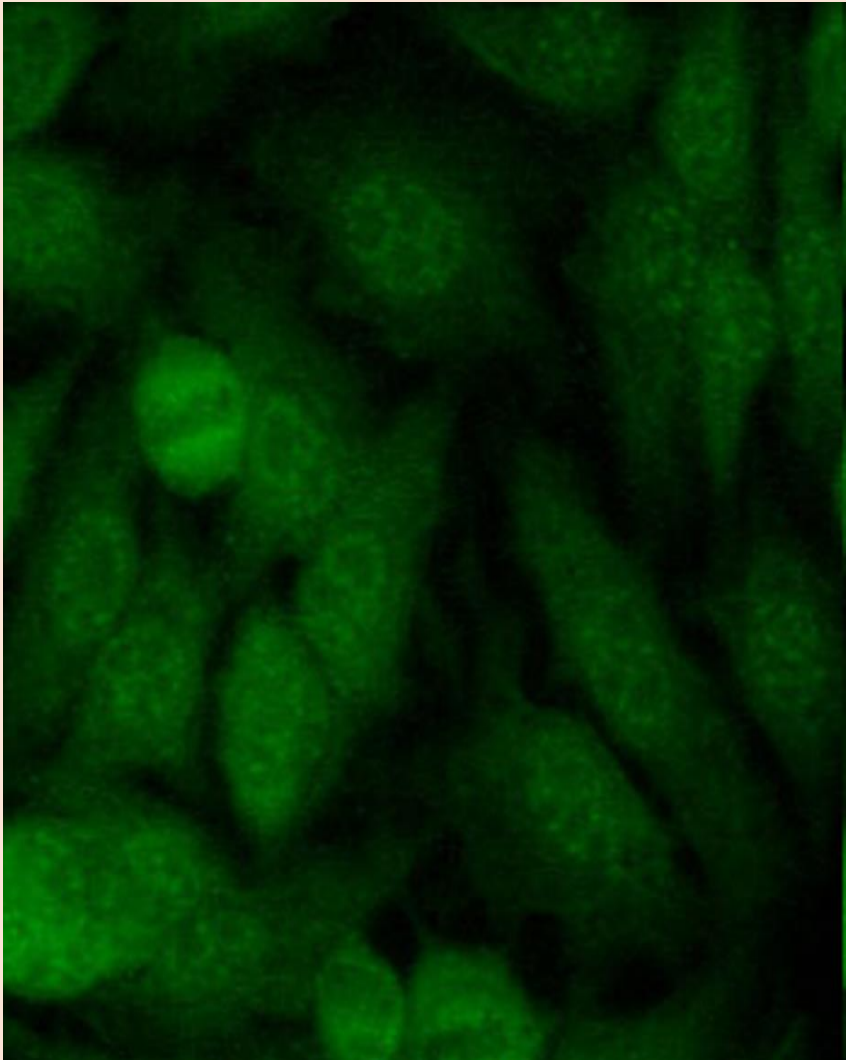
D. AC-4b



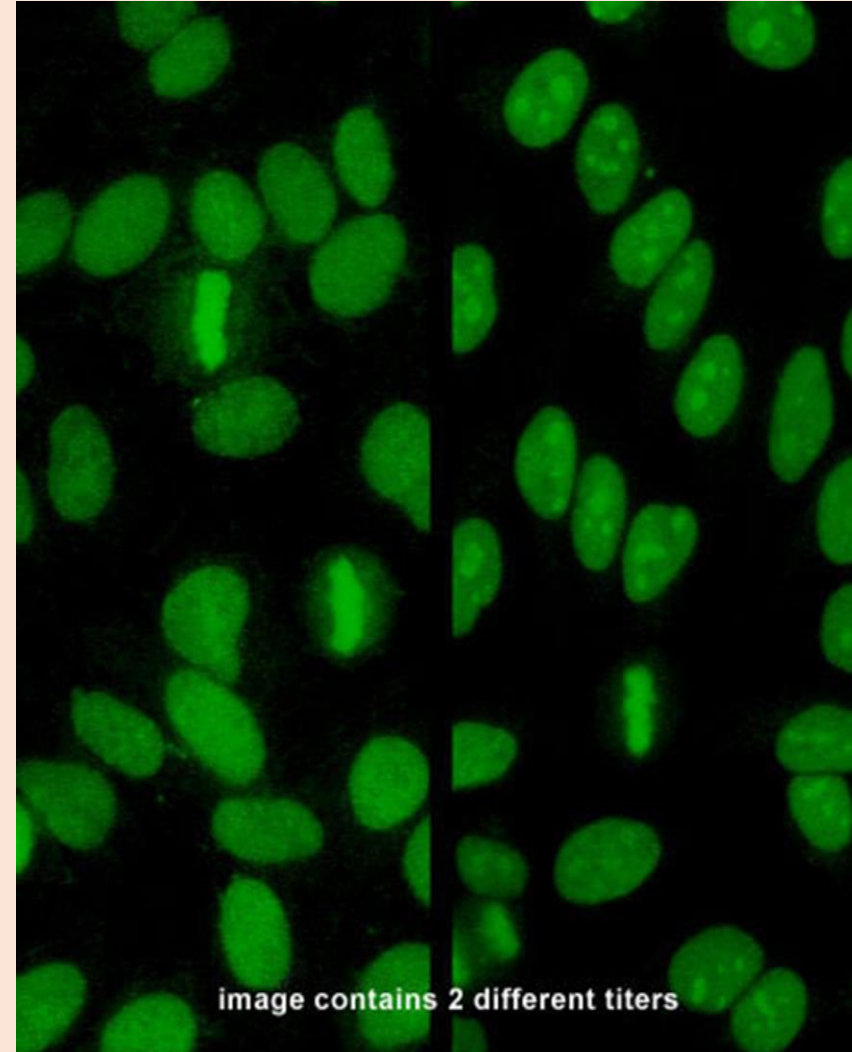
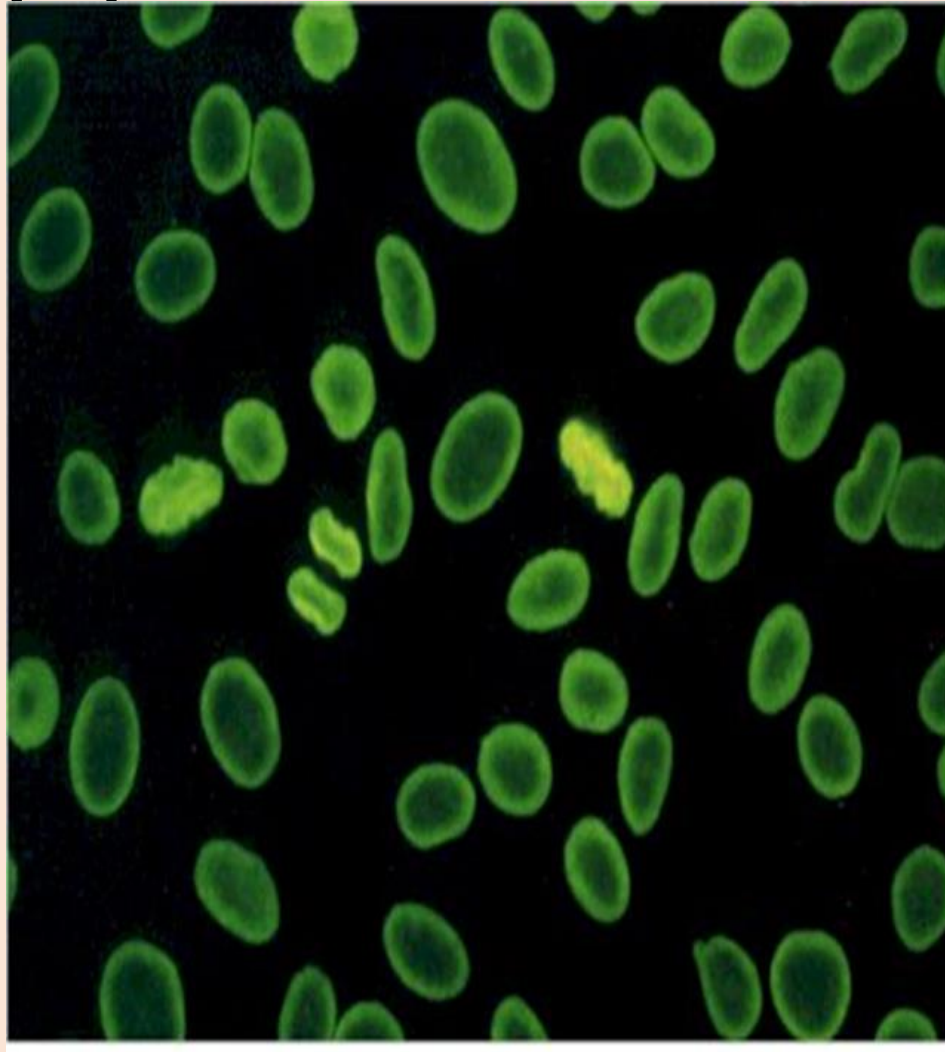
Change in ICAP classification chart and refined definition of nuclear fine-speckled (AC-4). (A) ICAP classification chart in use from 2015 to 2021. (B) The revised ICAP chart in use since September 2021. (C and D) Indirect immunofluorescence of HEp-2 cells showing the proposed AC-4a and AC-4b patterns. AC-4a (C) exhibits the characteristic myriad discrete nuclear speckles that are essentially absent in AC-4b (D). See text for discussion.

ANA

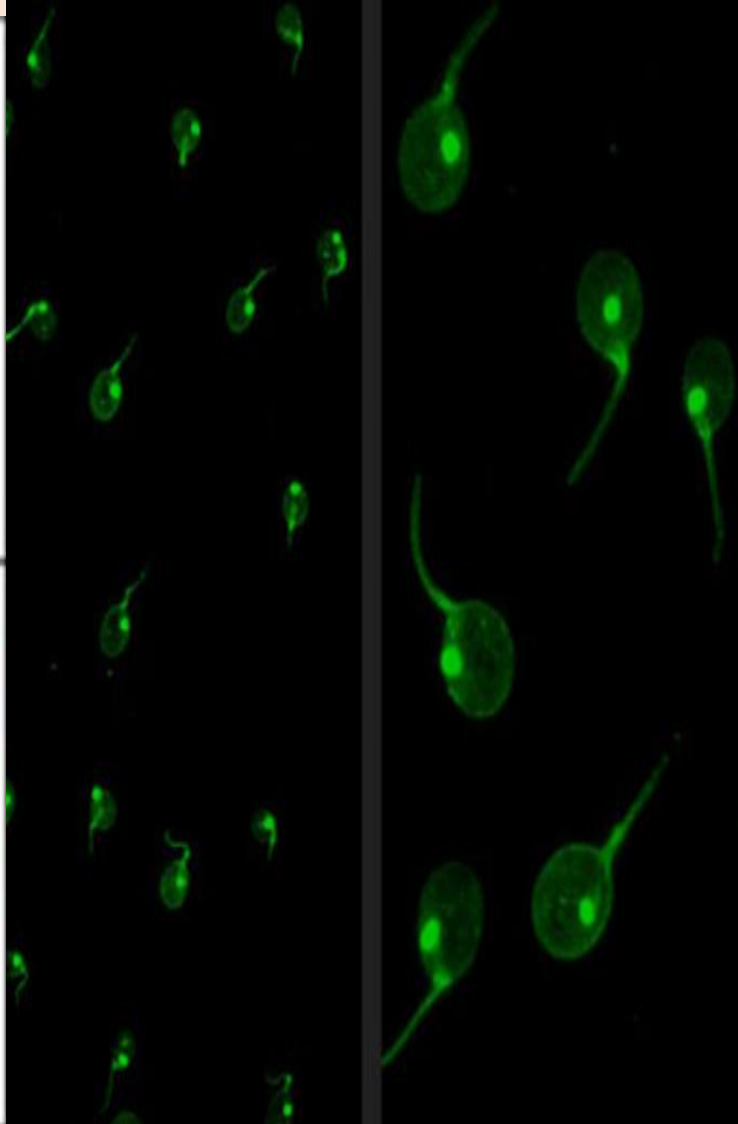
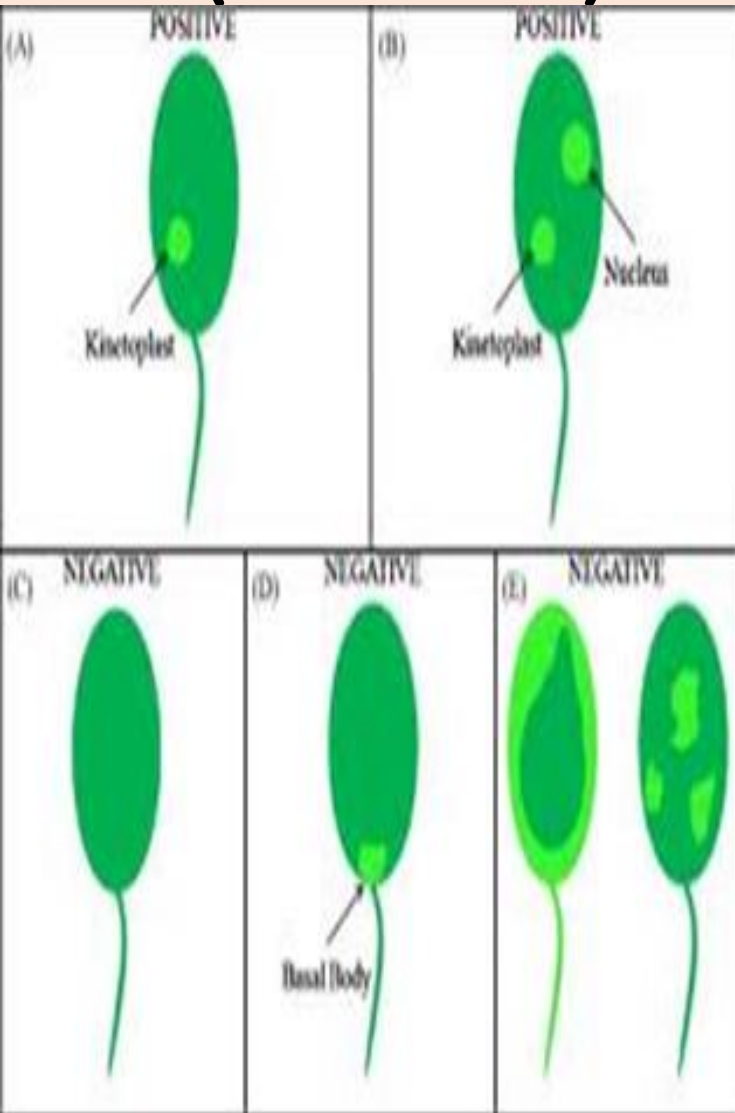
Διάχυτος ή ομοιογενής φθορισμός



Περιφερικός/Ομοιογενής + φθορισμός πυρηνιδίου



Αντισώματα έναντι της διπλής έλικας του DNA (ds-DNA)

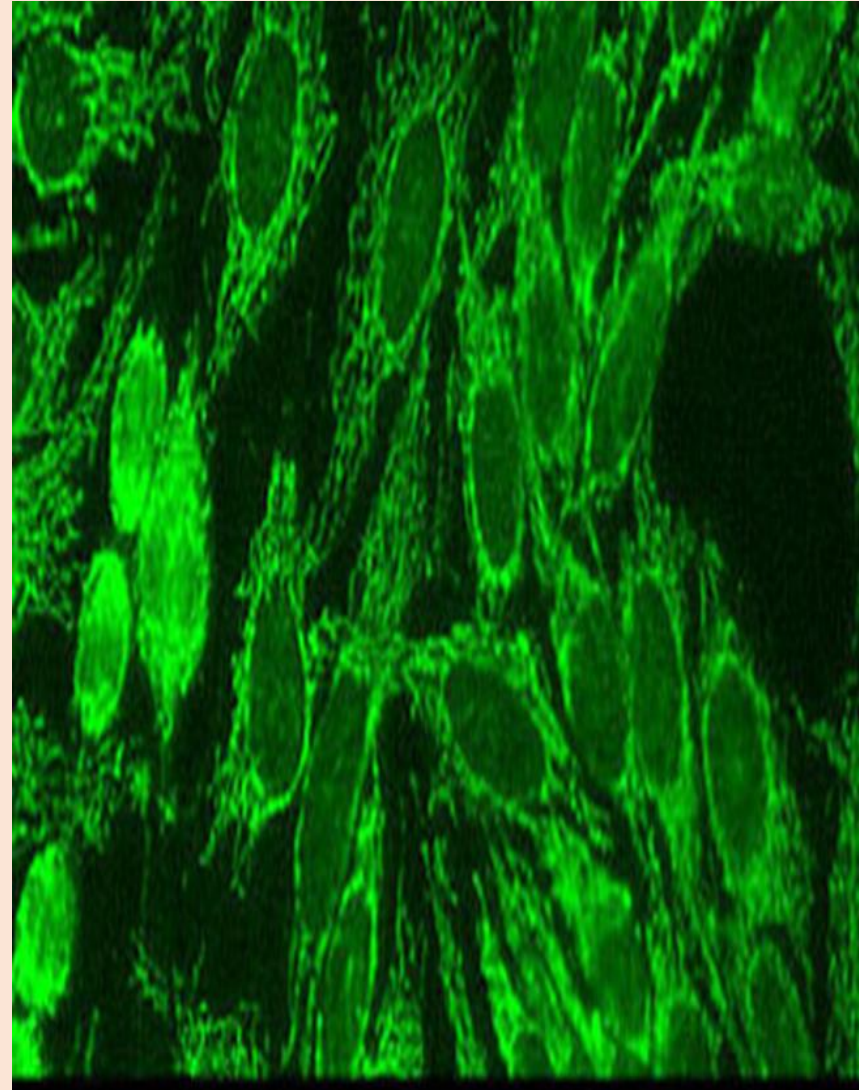
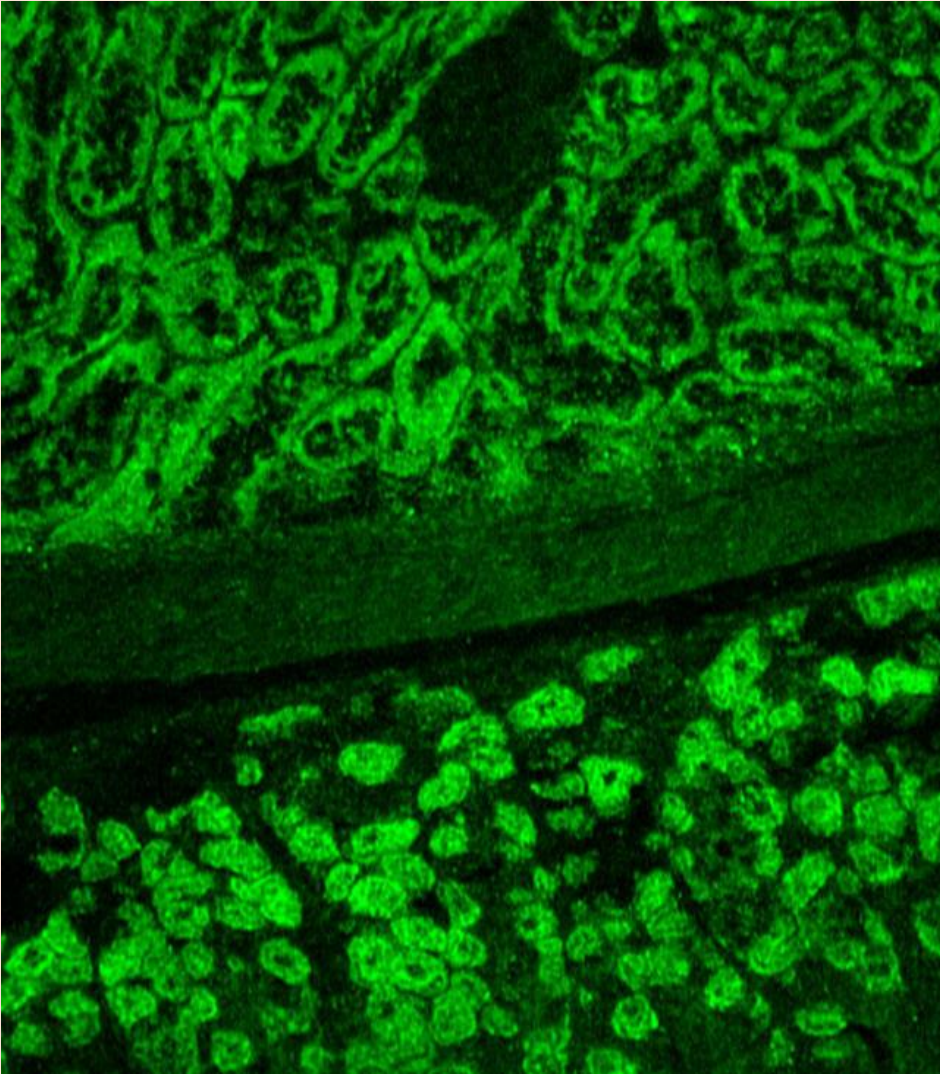


μόνο σε ασθενείς με **θετικά ANA & κλινικά πιθανό ΣΕΛ**

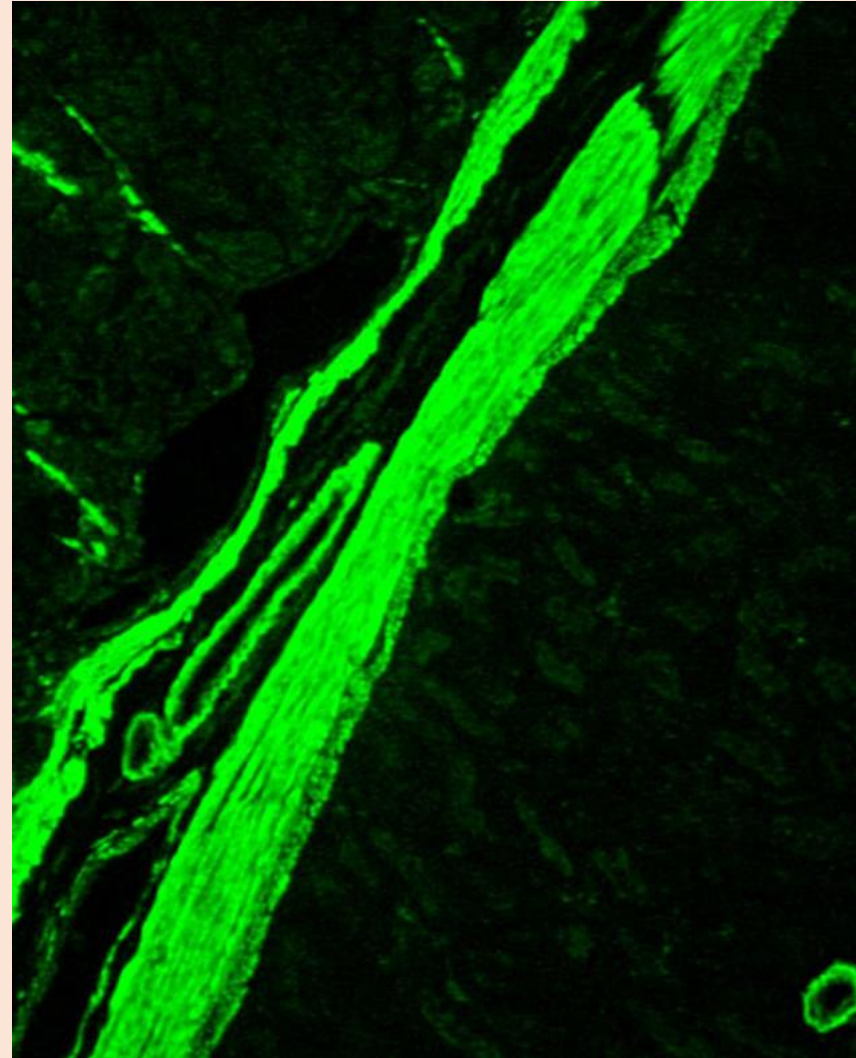
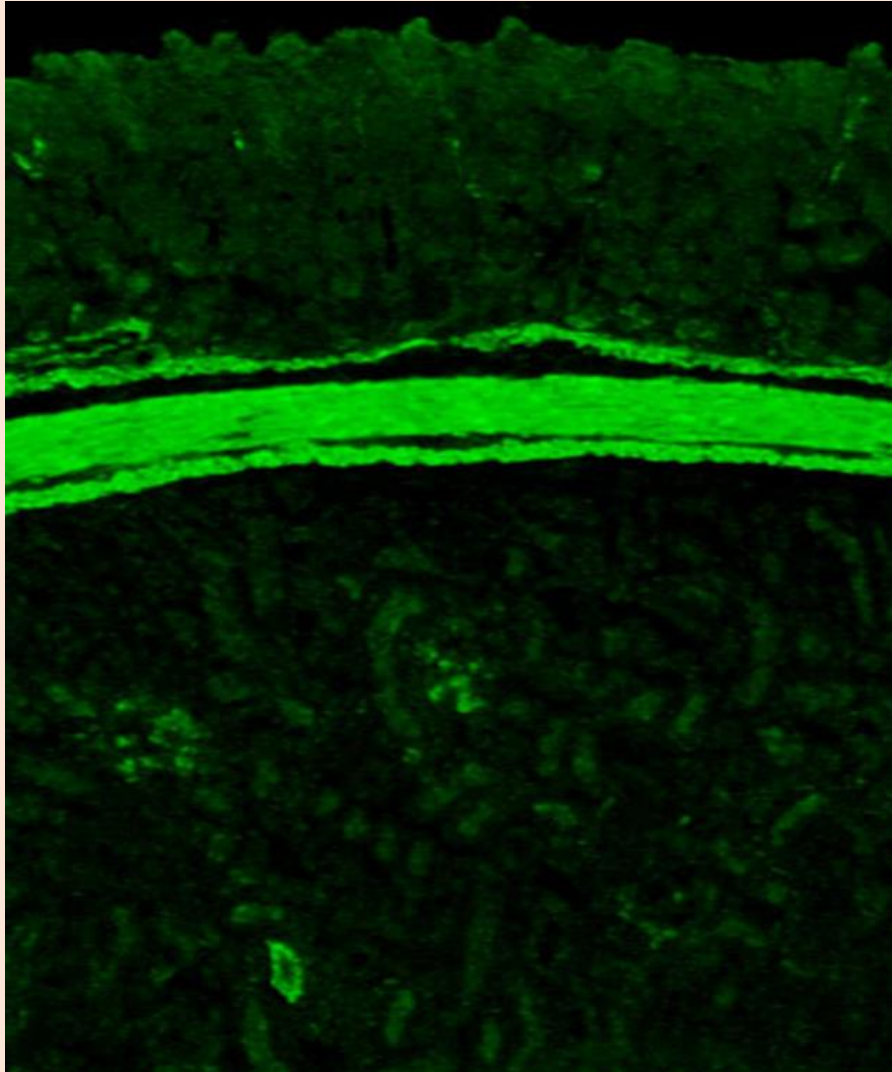
- έμμεσο ανοσοφθορισμό (*Crithidia Lucilae*) (ημιποσοτική)
 - RIA (τεχνική Farr) (ποσοτική)
 - ELISA (επιβεβαίωση θετικών και με μία από τις άλλες μεθόδους) (ποσοτική)

παρακολούθηση πορείας νόσου με ποσοτική εκτίμηση αντι-dsDNA

Αντιμιτοχονδιακά αντισώματα (Anti-Mitochondrial Antibodies-AMA)



Αντισώματα έναντι λείων μυϊκών ινών (Anti-Smooth Muscle Antibodies-ASMA)



Κυτταρομετρία ροής
(flow cytometry)

Luminex

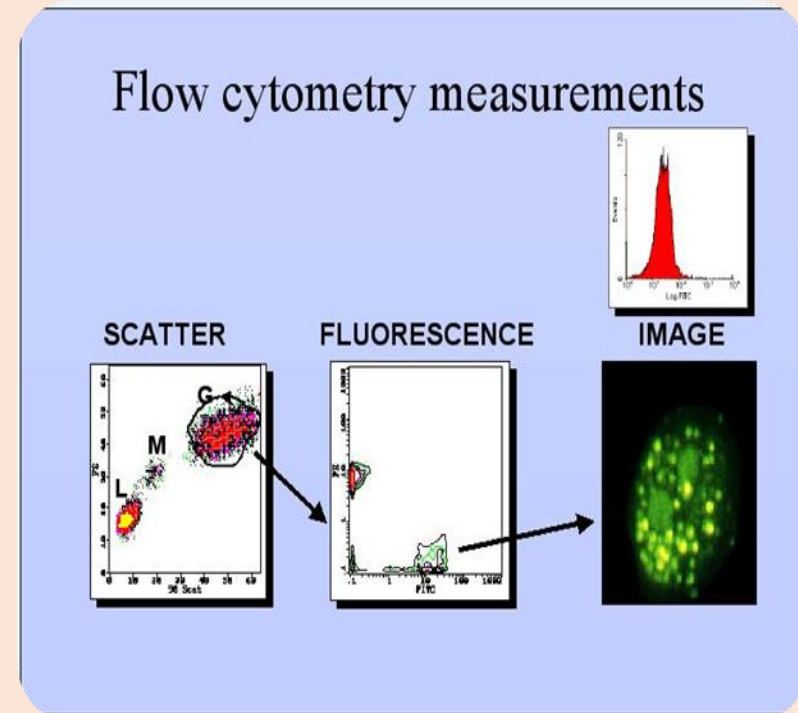
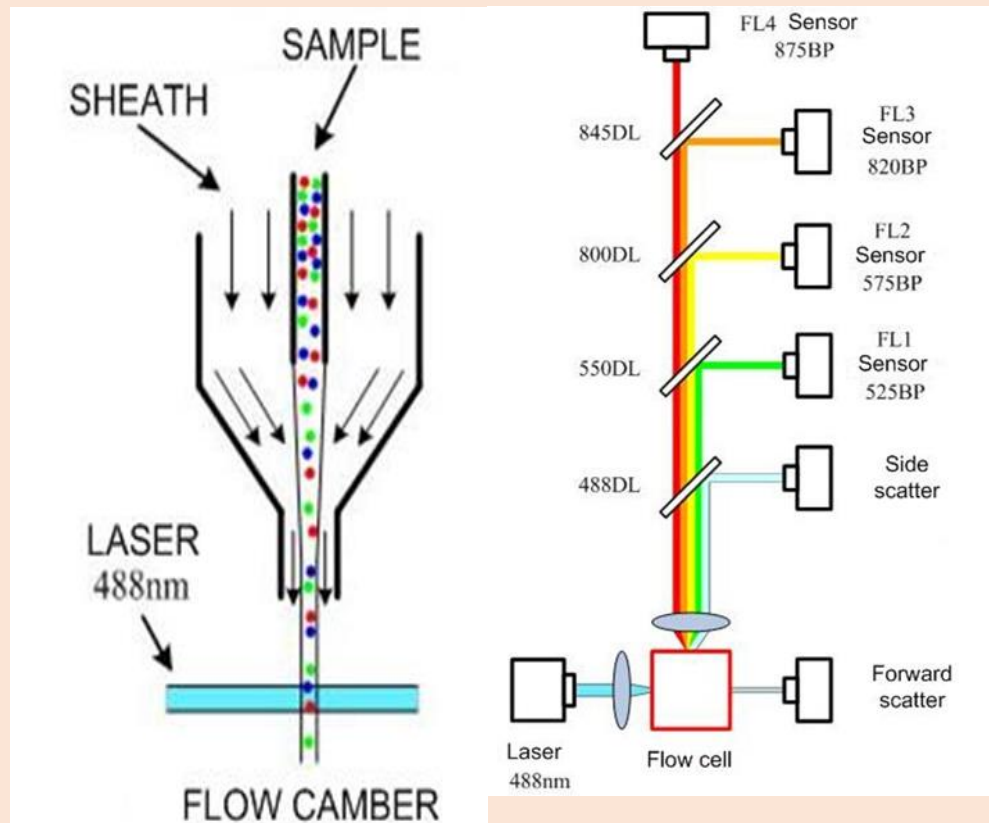
Μικροσυστοιχίες (microarrays)

Proteomics technologies

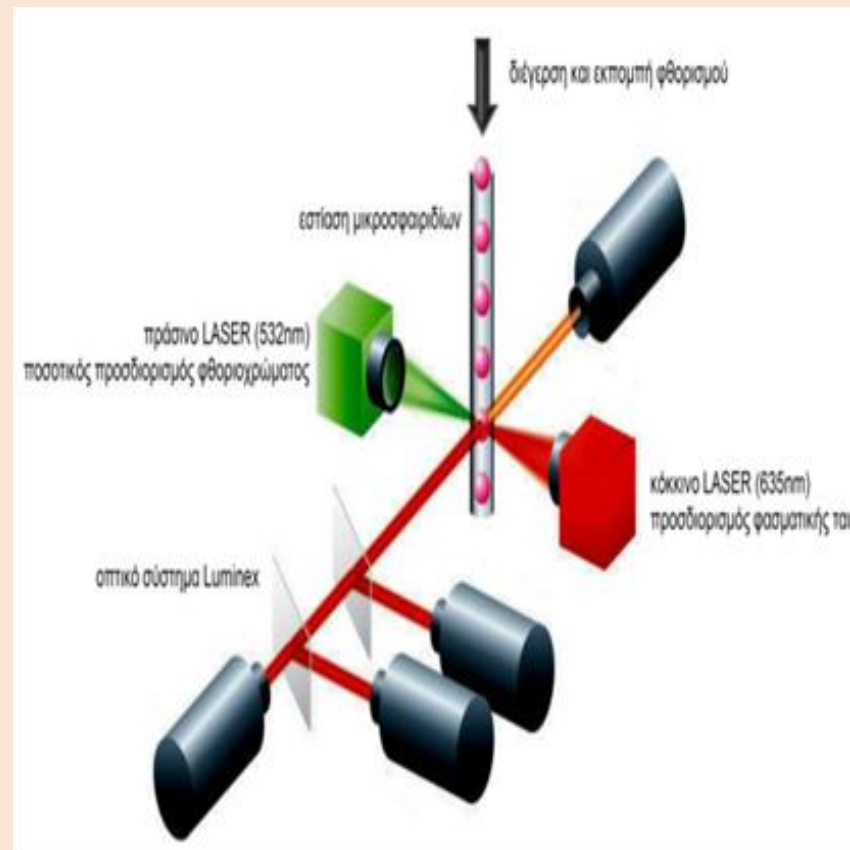
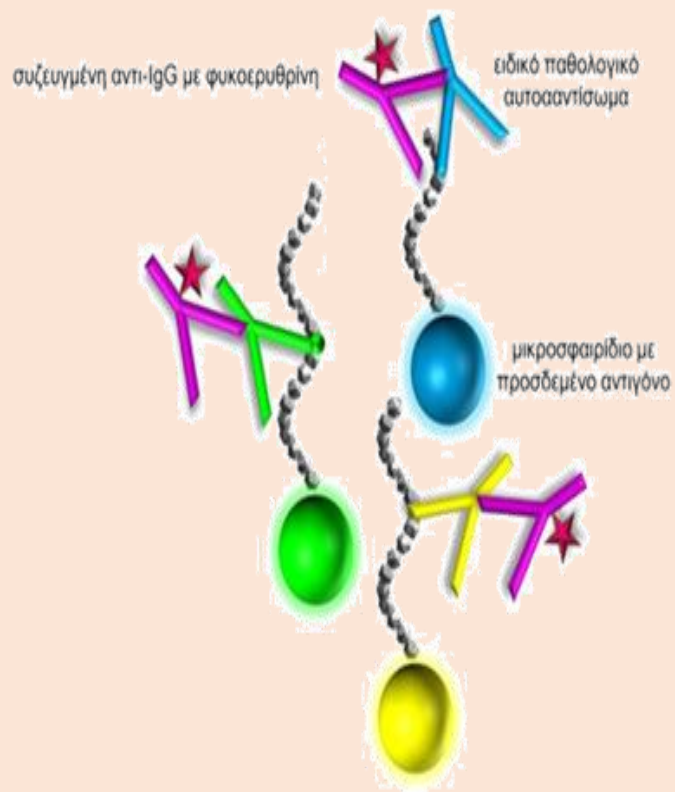
PCR-υβριδισμός

Κυτταρομετρία ροής (flow cytometry)

- Η κυτταρομετρία ροής χρησιμοποιεί δέσμη μεμονωμένου μήκους κύματος που κατευθύνεται διαμέσου υδροδυναμικά συγκλίνουσας ροής υγρού και συνδυάζει τις αρχές σκέδασης και φθορισμού



Luminex



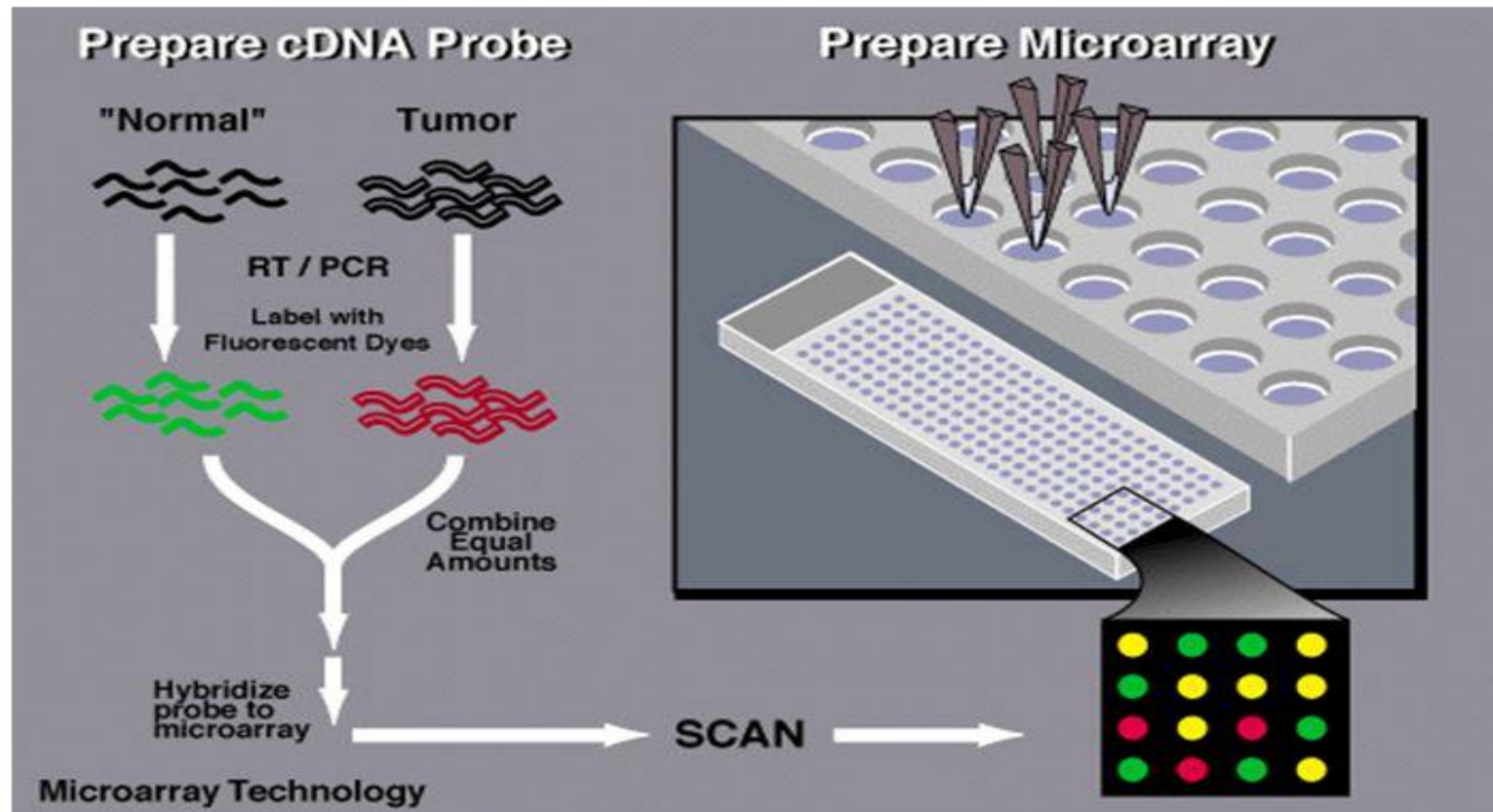
Η τεχνολογία Luminex βασίζεται φασματικά διακριτά μικροσφαιρίδια πολυστυρενίου ή παραμαγνητικά. Σε κάθε σφαιρίδιο δίνεται ένας μοναδικός αριθμός που επιτρέπει τον διαχωρισμό τους-**ΜΕΘΟΔΟΣ ΓΡΗΓΟΡΗ ΚΑΙ ΑΠΟΔΟΤΙΚΗ**

Τί είναι οι μικροσυστοιχίες ?

“Οι μικροσυστοιχίες είναι γυάλινα πλακίδια με συστοιχίες εκατοντάδων χιλιάδων ολιγονουκλεοτιδίων/ τμημάτων DNA, που αντιπροσωπεύουν γνωστά ή άγνωστα γονίδια, και στις οποίες μπορεί να υβριδοποιηθεί το DNA ή RNA προς μελέτη, αφού έχει πρώτα σημανθεί με φθορίζουσες χρωστικές”

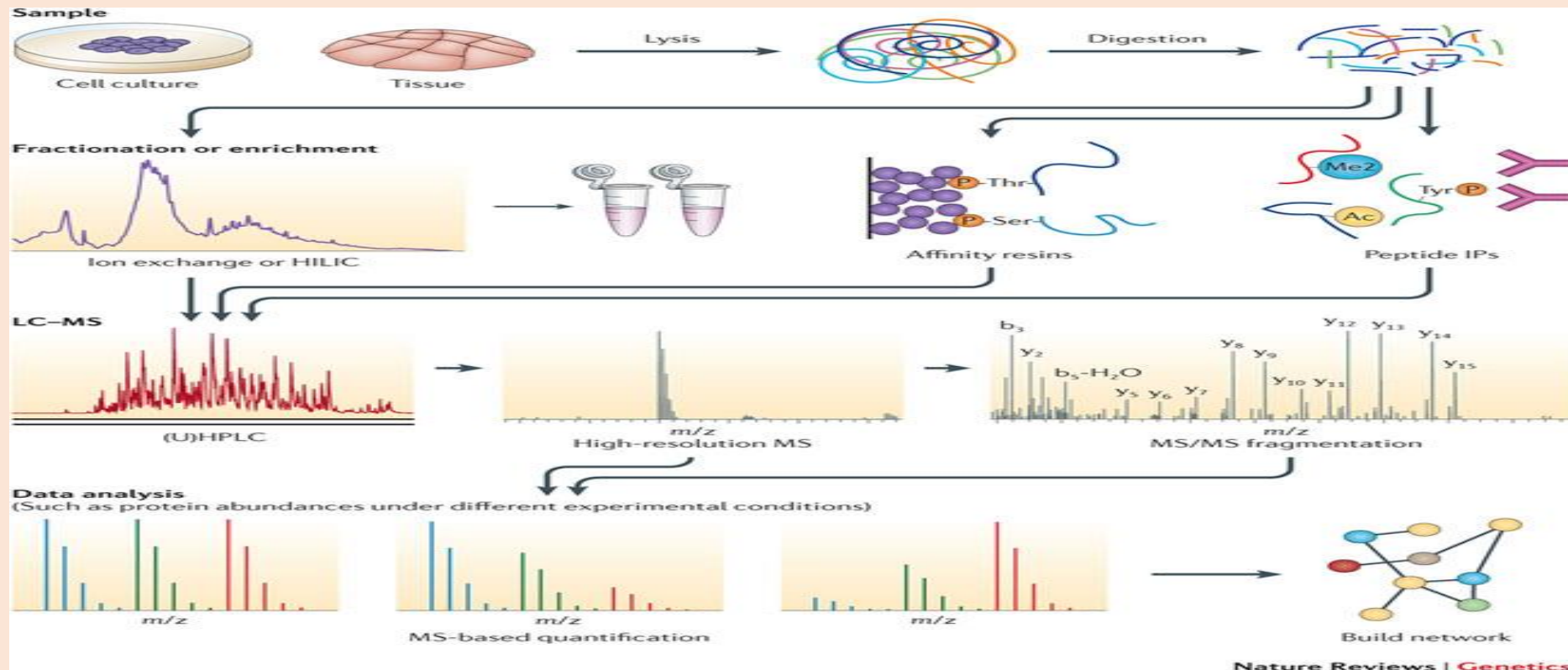
Microarrays

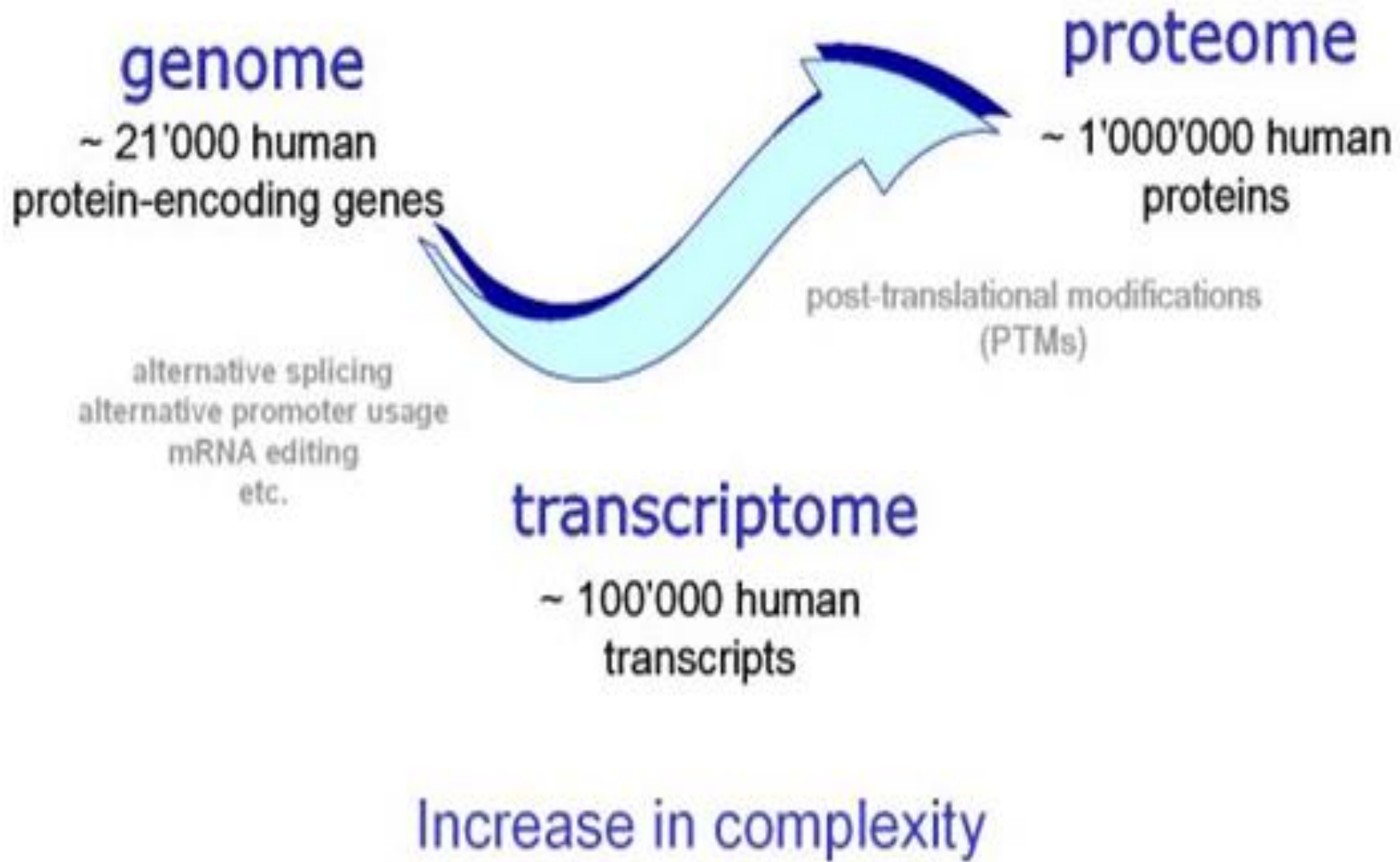
Μικροσυστοιχίες – ανάλυση γονιδίων



Proteomics technologies

- Καταγραφή ενός στιγμιότυπου του κυττάρου σε δεδομένη χρονική στιγμή.
- άλλα γονίδια ενεργοποιούνται και άλλα αδρανοποιούνται σε σχέση με τους φυσιολογικούς ιστούς.



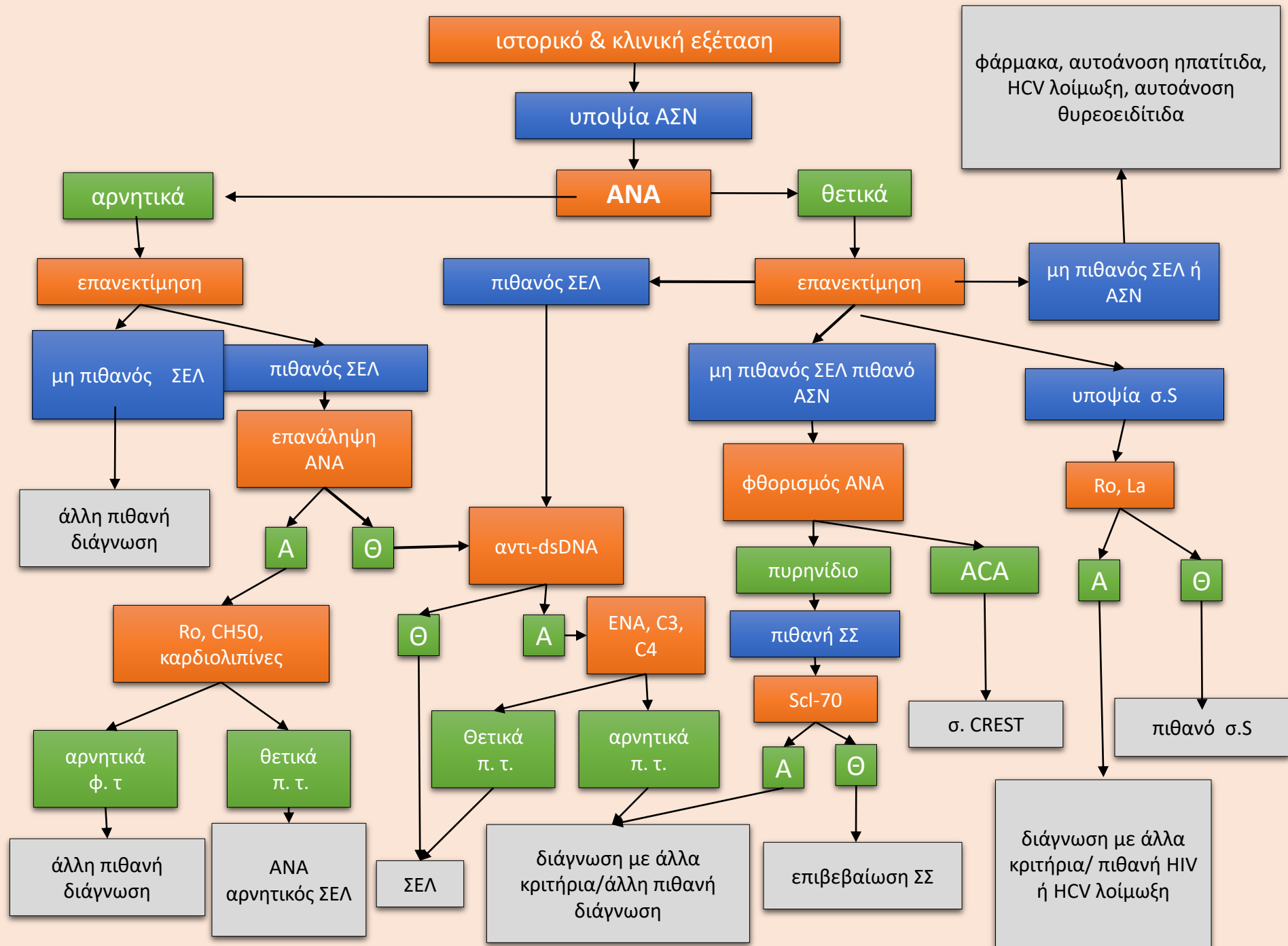


αξιολόγηση μεθόδων

τεχνική	πλεονεκτήματα	μειονεκτήματα	αποτέλεσμα
IIF Hep-2	φτηνή, εύκολη εφαρμογή, ευαισθησία & ειδικότητα	χρονοβόρα, υποκειμενική, εμπειρία	ημι-ποσοτική
διπλή ανοσοδιάχυση	φτηνή, ειδικότητα, άμεσος προσδιορισμός πολλών Abs	χαμηλή ευαισθησία, υποκειμενική, πρότυπο ορό	ποιοτική
αντίθετη ανοσοηλεκτροφόρηση	««-»»	««-»»	ποιοτική
παθητική αιμοσυγκόλληση	φτηνή, ειδικότητα	χρονοβόρα, ανιχνεύει μικρής συγγένειας Abs	ημι-ποσοτική
ανοσοαποτύπωση	ευαισθησία, υψηλή ειδικότητα, αυτοματοποίηση	ακριβή, ανίχνευση μόνο γραμμικών επιτόπων	ποιοτική
Farr Assay RIA	υψηλή ειδικότητα, ανίχνευση υψηλής συγγένειας Abs	ραδιενέργεια, δύσκολη, ακριβή, μη προσδιορισμός ισοτύπων	ποσοτική
ELISA	αυτοματοποίηση, ευαισθησία, καθορισμός υποτάξεων Abs	ανίχνευση χαμηλής συγγένειας αντισωμάτων, ΨΘ	ποιοτική & ποσοτική

αξιολόγηση σύγχρονων μεθόδων

	πλεονεκτήματα	μειονεκτήματα
Luminex	ταυτόχρονη ανίχνευση Abs, αυτοματοποίηση	ακριβή, εμπειρία
κυτταρομετρία ροής	φτηνή, αυτοματοποίηση, υψηλή ευαισθησία	αδυναμία πολύπλεξης
μικροσυστοιχίες	υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, ταυτόχρονη ανίχνευση Abs, αυτοματοποίηση	όχι ευρεία χρήση, εμπειρία



ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΑΝΤΙΠΥΡΗΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

- Αραιώση 1:160 (ευαισθησία-ειδικότητα περίπου 90%)
- Μικρότερες αραιώσεις: απώλεια της ειδικότητας
- Υποκλινικές μορφές νόσων
- Υγιείς υπερήλικες, ιογενείς λοιμώξεις, κ.ά.

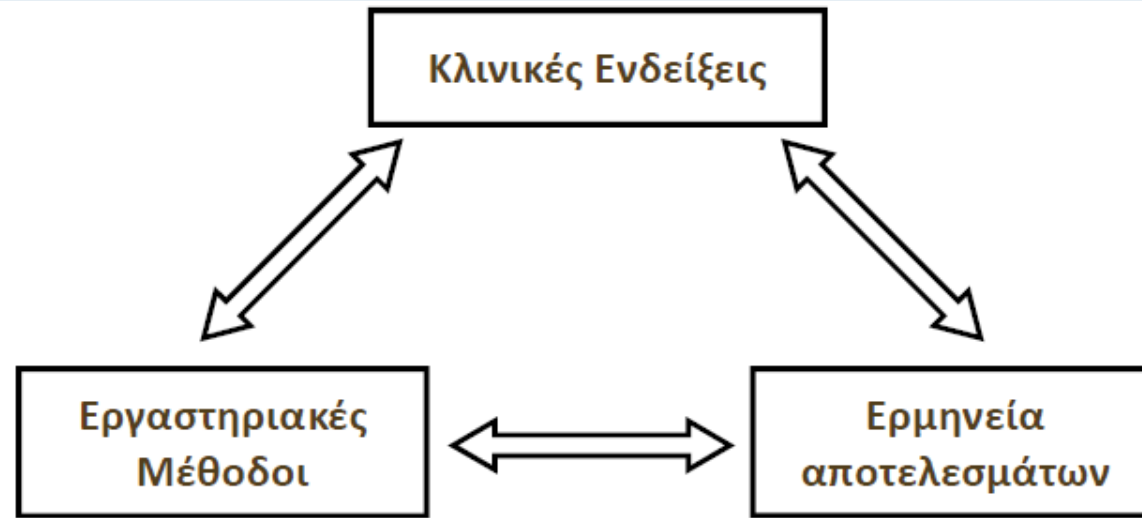
ANA αρνητικά: Δεν ακολουθεί περαιτέρω έλεγχος. Εάν η κλινική εικόνα συνηγορεί με νόσο, τότε η διαδικασία επαναλαμβάνεται με άλλο υπόστρωμα και άλλη τεχνική.

ANA θετικά: Οι τύποι φθορισμοί δεν είναι ειδικοί για το αντίσωμα (πλήν ACA), ούτε διαγνωστικοί για την νόσο. Θα πρέπει να προσδιορισθεί η ειδικότητά του αντισώματος με άλλες μεθόδους.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ-ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ

- εξελισσόμενη τεχνολογία -να επιλέγει τις καταλληλότερες μεθόδους
- φόρτο εργασίας
- ευαισθησία και ειδικότητα
- γρήγορες και οικονομικές
- διαθεσιμότητα του εργαστηρίου σε τεχνολογικό εξοπλισμό
- το ανθρώπινο δυναμικό κάθε εργαστηρίου

Βασικές εργαστηριακές τεχνικές: κριτήρια επιλογής μεθόδου



- Κριτήριο επιλογής των εργαστηριακών δοκιμασιών:
 - Διαγνωστική, προγνωστική αξία
 - και όχι υπερπληθώρα δοκιμασιών (↑ τεχνολογικής προόδου)
- Απαραίτητη η κατανόηση μεθόδων & διαγνωστικής αξίας
 - Επικοινωνία εργαστηρίου – κλινικής
 - Αναφορά αξιολόγησης αποτελεσμάτων

ΣΕ ΠΟΙΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΘΑ ΕΛΕΓΞΟΥΜΕ ΓΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ?

- Παράγοντες κινδύνου
- Συνύπαρξη ΣΕΛ, ΑΦΣ, συστηματική αγγειίτις
- Προδιάθεση για ΣΑΝ

ΤΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΕΣ ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΟΥΜΕ?

- IIF
- ELISA
- Immunoblotting
- Multiplex assays
- συνδυασμό
- Ευαισθησία-ειδικότητα

ΕΙΔΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΒΑΣΙΖΟΝΤΑΙ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΗ ΥΠΟΨΙΑ?

- Πότε θα ζητηθούν
- Ποιος αποφασίζει για την αναγκαιότητα τους



Pre-test probability
Post-test probability

Η πιθανότητα ο ασθενής με βάση τα συμπτώματα να έχει την νόσο πριν κάνουμε το τεστ

Η πολύ χαμηλή ή πολύ υψηλή μπορεί να επιφέρει σύγχυση και άσκοπη σπατάλη χρόνου και πόρων

ΤΕΛΕΙΩΝΟΝΤΑΣ.....

- Το ιστορικό και η φυσική εξέταση είναι σημαντικότερη από τον εργαστηριακό έλεγχο
- Το εργαστήριο επιβεβαιώνει και υποστηρίζει την κλινική Εικόνα
- Δεν ζητάμε καμία εξέταση όταν το αποτέλεσμα που θα έρθει (αν είναι παθολογικό) δεν μπορούμε να το αξιολογήσουμε
- Ακόμη, δεν θεραπεύουμε «το εργαστήριο» αλλά τον ασθενή

- Ελλιπής πληροφόρηση του Βιοπαθολόγου από τον κλινικό συνάδελφο προκαλεί καθυστερήσεις και πιθανώς λάθος εκτίμηση των αποτελεσμάτων πχ σε ANA αρνητικά σταματά ο έλεγχος
- Η συνεργασία Βιοπαθολόγου –κλινικού δεν είναι μόνο ένας ‘γάμος ανάγκης’ αλλά μια ‘σχέση αγάπης και σεβασμού’ με τελικό στόχο το καλό του ασθενούς
- Η καθημερινή αλληλεπίδραση σίγουρα μπορεί να προάγει την διαγνωστική ακρίβεια σε δύσκολα περιστατικά και συνολικά να αναβαθμίσει την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Opinion Paper

Ian D. Watson*, Patricia Wilkie, Amir Hannan and Graham H. Beastall

Role of laboratory medicine in collaborative healthcare

<https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0853>

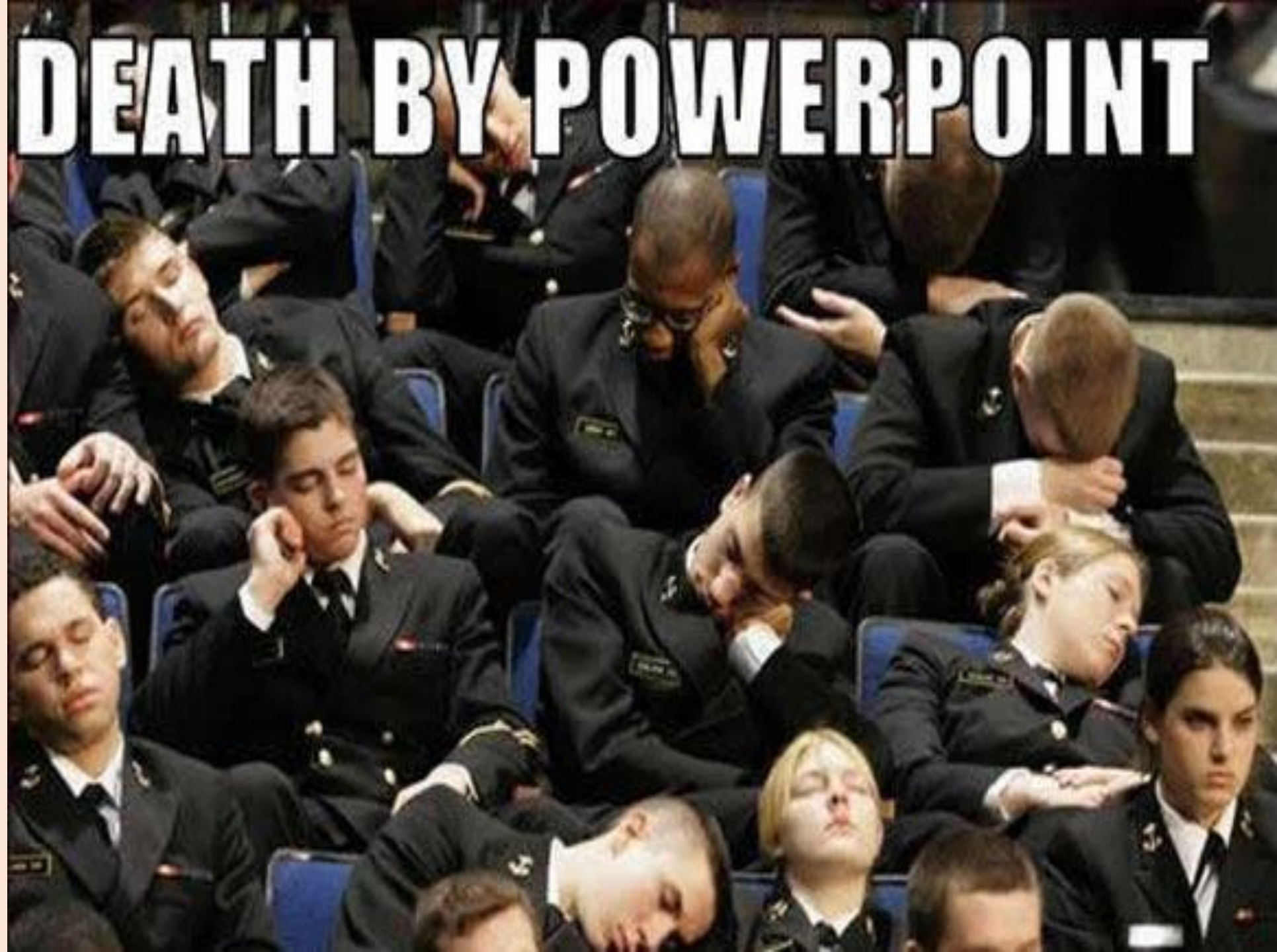
Received September 21, 2017; accepted February 28, 2018; previously published online April 9, 2018

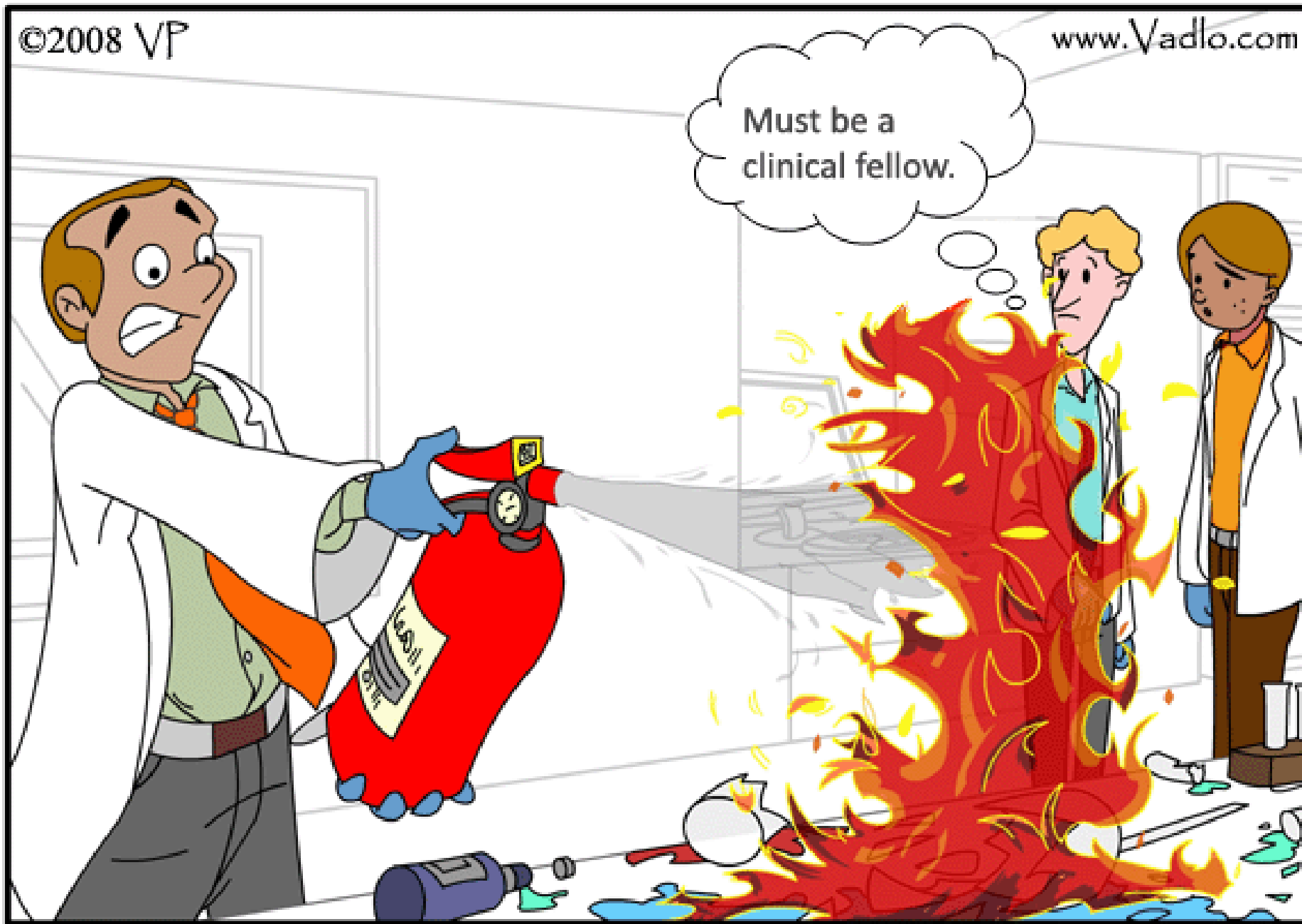
Abstract: Healthcare delivery and responsibility is changing. Patient-centered care is gaining international acceptance with the patient taking greater responsibility for his/her health and sharing decision making for the diagnosis and management of illness. Laboratory medicine must embrace this change and work in a tripartite collaboration with patients and with the clinicians who use clinical laboratory services. Improved communication is the key to participation, including the provision of educational information and support. Knowledge management should

laboratory medicine have a professional responsibility to facilitate optimal use of the laboratory [1]. Collaborative healthcare occurs when health workers from different professional backgrounds provide comprehensive services by working with patients and carers to deliver high-quality care across traditional settings. Collaborative healthcare adds a new dimension to the responsibility of specialists in laboratory medicine.

Patient-centered health care as a concept has been recognized for some time. However, a recent opinion paper asserts that information and technological revolutions have increased patients' engagement such that practice in future will be based on collaboration between

DEATH BY POWERPOINT







ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ | DEMOCRITUS UNIVERSITY OF THRACE

ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ

