



ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ & ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΣΕ ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΣΗ

Χειρισμός Ασθενών με Υποψία Νόσου

ΕΠΕΜΥ, Γιάννενα, Οκτώβριος 2

ΣΤΑΜΑΤΗΣ – ΝΙΚΟΣ ΛΙΟΣΗΣ

Καθηγητής

Πανεπιστήμιο Πατρών

Σύγκρουση Συμφερόντων

Καμμία για αυτή την παρουσίαση.

ΣΕΛ σε προκλινική φάση

Ονοματολογία

“Lupus-like” σύνδρομο

Λανθάνων Λύκος

Πιθανός Λύκος

**Ατελής Λύκος [Incomplete Lupus
Erythematosus (ILE)]**

INCOMPLETE LUPUS ERYTHEMATOSUS

Ορισμός

- Άτομα με θετικά ANA $\geq 1:80$ τουλάχιστον μια φορά ΚΑΙ 1-2 (αλλά όχι ≥ 3) κριτήρια SLICC.
- Άτομα με υψηλό **GRS score** για ΣΕΛ και θετικά ANA $\geq 1:80$.

Στην πραγματικότητα, μιλάμε για άτομα («ασθενείς»???) που συγκεντρώνουν < 4 κριτήρια

και δεν μπορούν να ΤΑΞΙΝΟΜΗΘΟΥΝ ως ασθενείς με ΣΕΛ.

A kind Reminder

Τί είναι τα Κριτήρια
(ACR, ACR/EULAR, SLICC,
etc):

Είναι Κριτήρια
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ

Είναι χρήσιμα (και
απαραίτητα) για
κλινικές μελέτες σε

Τί **ΔΕΝ** είναι:

ΔΕΝ είναι Διαγνωστικά
Κριτήρια

ΔΕΝ είναι χρήσιμα για
την καθημερινή Κλινική
Πράξη.

ΠΩΣ φτάσαμε να συζητάμε για
Incomplete Lupus
Erythematosus???

ORIGINAL ARTICLE

Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus

Melissa R. Arbuckle, M.D., Ph.D., Micah T. McClain, Ph.D.,
Mark V. Rubertone, M.D., R. Hal Scofield, M.D., Gregory J. Dennis, M.D.,
Judith A. James, M.D., Ph.D., and John B. Harley, M.D., Ph.D.

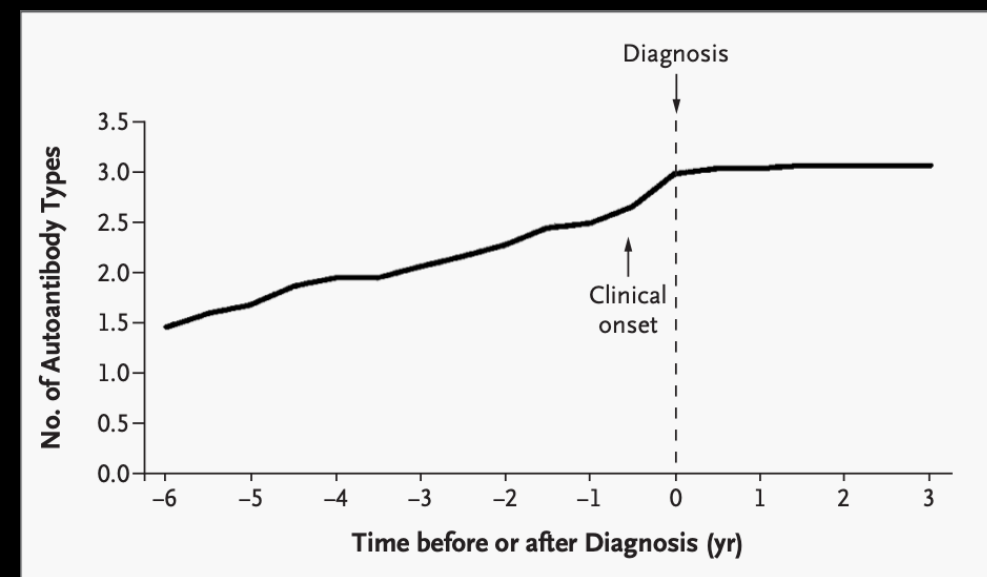
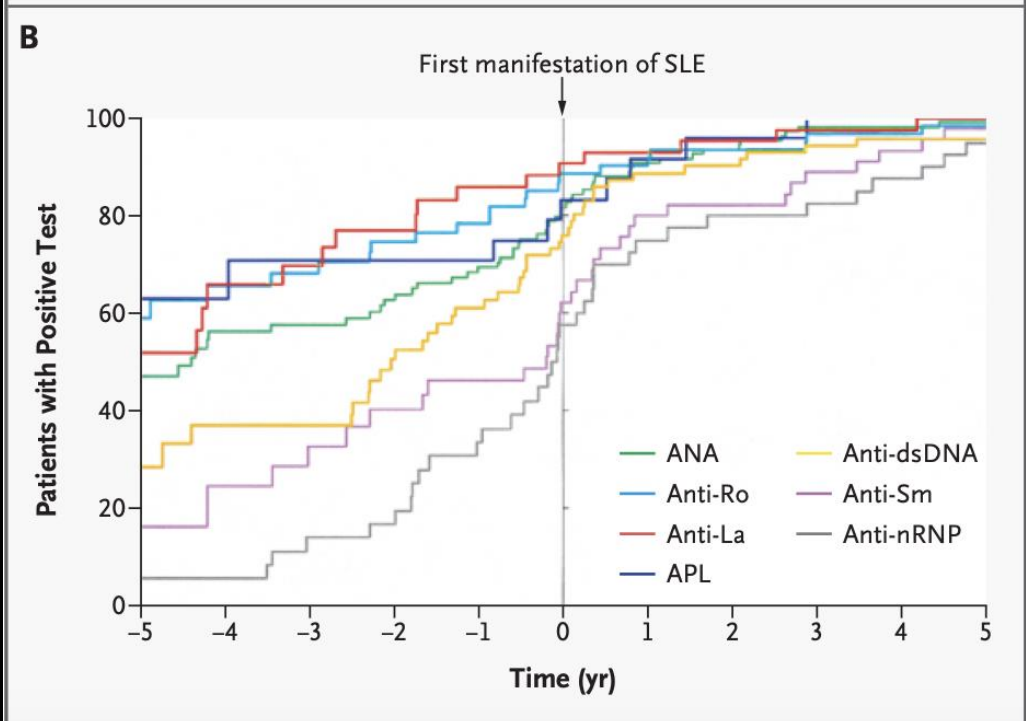
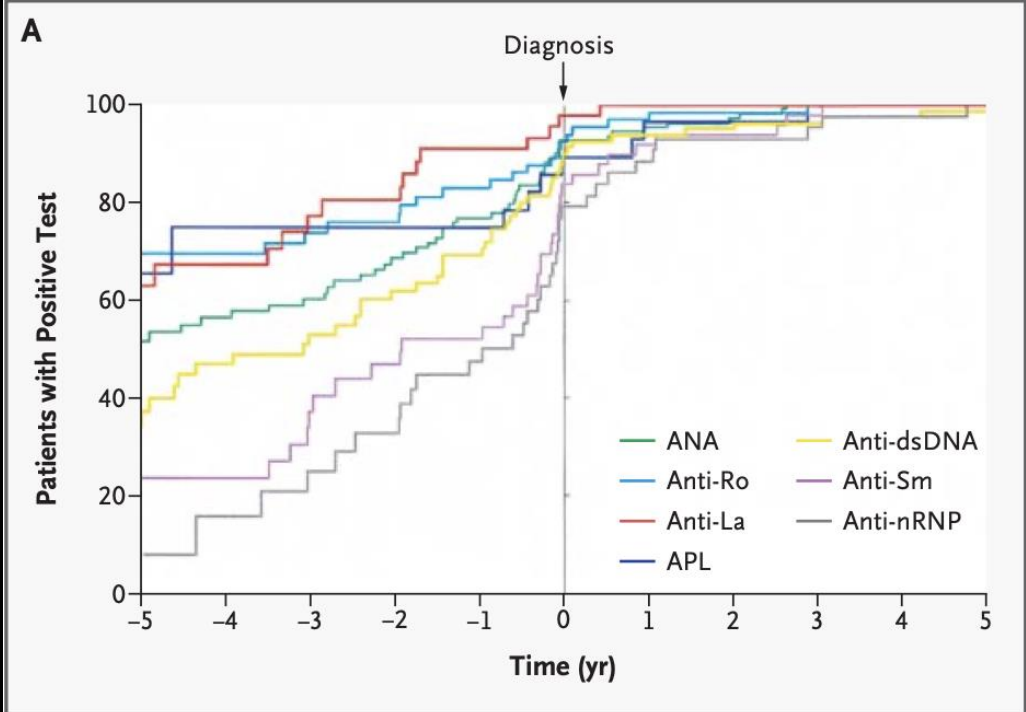
Αναδρομική Μελέτη βασισμένη στην τράπεζα ορών του US-DoD

Στη διάρκεια της θητείας τους, 130 άτομα που υπηρετούσαν στον Αμερικανικό στρατό εμφάνισαν ΣΕΛ

Το DoD διατηρεί Τράπεζα Ορών από ετήσιες αιμοληψίες !!!

Από τους 130 ασθενείς ανασύρθηκαν 633 δείγματα ορών.

Βρέθηκε ότι 115/130 (88%) είχαν στον ορό τους ≥ 1 θετικό autoAb σε τουλάχιστον 1 δείγμα πριν τη διάγνωση



Τί μάθαμε???

ANA, anti-Ro, anti-La, aPL: 3.3 χρόνια νωρίτερα (μ.ο.)

Anti-dsDNA: 2.2 χρόνια νωρίτερα (μ.ο.) (σχεδόν οι μισοί έπαθαν LN μετά)

Anti-ribosomal P, anti-C1q: 1.2 χρόνια νωρίτερα (μ.ο)

Ο τίτλος των anti-dsDNA αυξανόταν όσο πλησιάζαμε στη διάγνωση

ΔΗΛΑΔΗ

1) AutoAb πολύ συχνά ανιχνεύονται χρόνια πριν τη διάγνωση

2) Όσο πλησιάζουμε στη διάγνωση τόσο περισσότερο αυξάνεται ο τίτλος των AutoAb

Σε έναν Ευρωπαϊκό Πληθυσμό...

Διάγνωση ΣΕΛ? (στην Umea της Σουηδίας) Αιμοληψία
Βρέθηκε ότι σε 38 ασθενείς, υπήρχε στην Τράπεζά
τους 1 προηγούμενο δείγμα ορού.

Στο **63%** αυτών των ασθενών προϋπήρχαν **autoAb**
έναντι πυρηνικών αντιγόνων 5.6 (\pm 4.7) χρόνια
πρίν τη διάγνωση ΣΕΛ

Συχνότερα τα anti-Ro autoAb

Λοιπά: παρόμοια με την μελέτη από το Walter
Reed.

Πόσα άτομα με ΙΛΕ μεταπίπτουν σε SLE?

Table 1

Summary table of studies with patients who transitioned to SLE from ILE.

Year	Reference ()	Patient Population	No. Transition To SLE (%)	Predictors of Transition	Years F/U
1989	Ganczarczyk, et al ⁽⁵⁾	Latent lupus (1-2 ARA criteria, 71 or 82), additional minor criteria	7 of 22 (31.8%)	No Predictors	8 years (5-15 years)
1989	Greer, et al ⁽⁶⁾	ILE	2 of 38 (5.3%)	No Predictors	1.6 years
2000	Vila, et al ⁽³⁵⁾	ILE	8 of 87 (9.2%)	Photosensitivity, malar rash, oral ulcers, low C3 levels, and anti-dsDNA antibodies	2.2 years
2004	Ståhl Hallengren, et al ⁽³⁷⁾	ILE (positive ANA and at least one 1 ACR clinical criterion)	16 of 28 (57.1%)	Malar rash and anti-cardiolipin antibodies	5.3 years (1-10 years)
2010	Lastrup, et al ⁽⁵⁸⁾	ILE	7 of 26 (26.9%)	Mild disease, absence of renal and CNS involvement	8 years (1-8 years)
2012	Olsen, et al ⁽³²⁾	ILE	3 of 22 (14%)	Female, young age, increased levels of IgG, antibodies against β 2 microglobulin, C1q, and hemocyanin	2.4 years

F/U = follow-up; ILE= incomplete lupus; CNS = central nervous system.

ήμερα, προτείνεται ότι **10%** περίπου των ατόμων με ΙΛΕ μεταπίπτουν σε SLE

Robertson JM et al.

Rheum Dis Clin North Am. 2014 40: 621–635.

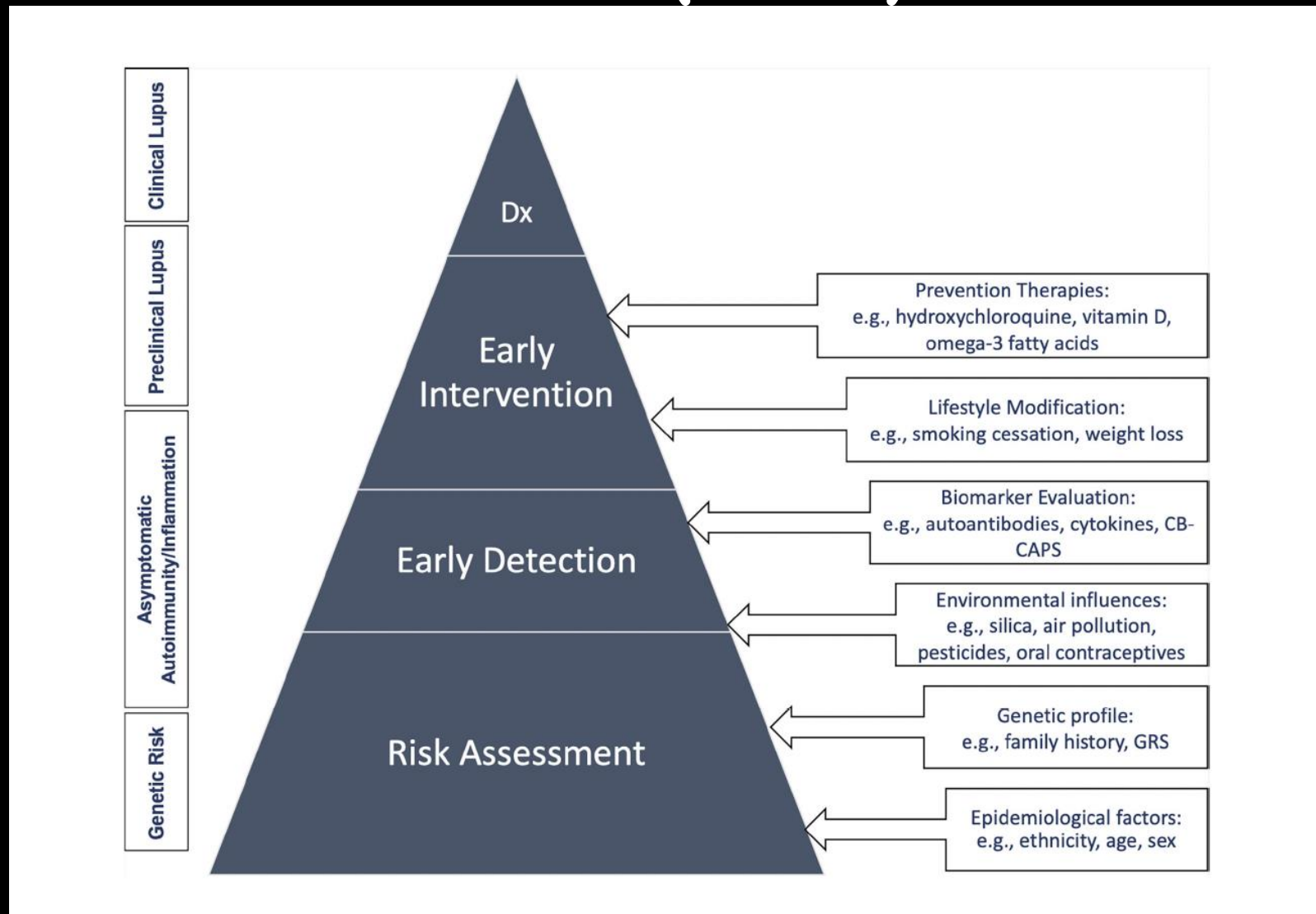
ΔΗΛΑΔΗ

90% των ατόμων με ΙΛΕ ΔΕΝ εξελίσσονται προς
ΣΕΛ

Predictors της μετάπτωσης (και της μη-μετάπτωσης) του ILE προς SLE

- Φωτοευαισθησία, Butterfly, εξελκώσεις (Κλινικά) ^{Ηλιόαντη}
- Anti-dsDNA, ελαττωμένο C3, aCL (Ορολογικά) ^{μετάπτωση}
- Λευκοπενία, κόπωση, αρθρίτιδα Μακροχρόνιος ILE
- ΓΕΝΙΚΑ: Όταν ο ILE μεταπίπτει σε SLE, συνήθως πρόκειται για έναν ηπιο SLE.

Screening and Prevention of SLE (!!!)



ILE to SLE: Prevention Tx

Ελάχιστα και ΠΤΩΧΑ δεδομένα από τη μελέτη του Walter Reed

Απο τους 130 ασθενείς ΠΟΥ ΤΑΞΙΝΟΜΗΘΗΚΑΝ με ΣΕΛ, αρκετοί είχαν συμπτώματα (πριν την ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ) και είχαν τεθεί σε θεραπεία.

26 έπαιρναν Plaquenil (συνήθως: αρθρίτιδα, DLE)

27 έπαιρναν Prednisone (συνήθως: αρθρίτιδα, λευκωματουρία, πλευρίτιδα)

13 έπαιρναν Plaquenil + Prednisone

James JA et al: Lupus (2007) 16, 401-409

32 έπαιρναν NSAID

ILE to SLE: Prevention Tx

Ομάδα Plaquenil: Καθυστέρησε την ταξινομήση (4 vs 12 μήνες)

Ομάδα Prednisone: Καθυστέρησε την ταξινομήση (5 vs 12 μήνες)

Ομάδα Plaquenil + Prednisone: Ίδια με την ομάδα του Plaquenil

Ομάδα NSAID: Όχι σημαντική καθυστέρηση (αν και περίπου η ίδια...)

IIE to SLE: Prevention Tx

- 11 χρόνια αργότερα (!!!) αποφασίστηκε ότι αυτή η μελέτη είναι ΠΟΛΥ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ (!!! !!! !!!) και έτσι σχεδιάστηκε και ολοκληρώθηκε η μελέτη SMILE
- Plaquenil σε ασθενείς με IIE για 2 χρόνια
- Ολοκληρώθηκε προ μηνών. Δεν έχουν ανακοινωθεί αποτελέσματα.

ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Σε πολλούς ασθενείς που εκδηλώνουν ΡΑ, προηγείται μια χρονική φάση που χαρακτηρίζεται από αρθραλγία / πολυαρθραλγία και ανιχνεύονται τον ορό τους αυτοαντισώματα όπως τα ACPA, ή ο RF, ή και τα 2. Αυτή είναι η «προκλινική ΡΑ».

Επομένως, άτομα με πολυαρθραλγίες και θετικά ACPA ή / και RF, **μπορεί** να εκδηλώσουν επίσημη ΡΑ.

ΜΠΟΡΕΙ ΟΜΩΣ ΚΑΙ ΟΧΙ.

ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΠΡΟΣΟΧΗ

- 80% των ατόμων με υψηλούς τίτλους ACRA ή διπλή οροθετικότητα θα εμφανίσουν ΡΑ μέσα στα επόμενα 5 χρόνια.
- Ένας στους 5 ΔΕΝ θα την εμφανίσει ούτε σε 5 χρόνια, ακόμα και αν αναφέρει πολυαρθραλγίες....
- 60% ΔΕΝ θα την εμφανίσουν μέσα στον επόμενο χρόνο.

ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Μια Κλινική Προσέγγιση (EULAR)

- Πρόσφατη έναρξη συμπτωματολογίας
- Αρθραλγία στις ΜΚΦ
- Πρωϊνή δυσκαμψία > 1 ώρα
- Συμπτώματα χειρότερα το πρωϊ
- Συγγενής με RA
- Ατελής / επώδυνη σύγκλειση γρόνθου
- Πόνος στη συμπίεση των ΜΚΦ

≥ 3 είναι παρόντα (τώρα ή αναμνηστικά)
τότε πρόκειται για CSA
(Clinically suspect arthralgia)

Προβλέπουν την εμφάνιση αρθρίτιδος
με ευαισθησία 90% και ειδικότητα

ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ

ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Βοηθάει η Απεικόνιση (US / MRI) ?

- Ναι
- ΠΡΟΒΛΗΜΑ: Έχει ΠΟΛΛΑ Ψευδώς Θετικά
- Η MRI ενίοτε δείχνει «φλεγμονή» σε υγείς, ΑΘΙΚΤΕΣ αρθρώσεις

Progression rates



- Pre-RA / at-risk RA:
 - PPV: 30%–60% within 1 year (arthritis)
 - PPV: 80% within 5 years (arthritis)
- RF and ACPA positivity:
 - PPV: up to 70% within 5 years
- Clinically suspect arthralgia (CSA):
 - PPV: 30% within 2 years (arthritis) and 22% (2010 RA criteria)
- Subclinical inflammation on imaging (MRI/ultrasound):
 - PPV: 30% within 1 year (in UA and CSA)
- Undifferentiated arthritis (UA):
 - PPV: 18%–27% within 5 years (2010 RA criteria)

ΣΥΝΟΨΙΖΟΝΤΑΣ

Είτε με Ανοσολογικούς δείκτες, είτε με Κλινικά κριτήρια, είτε με ευρήματα από την Απεικόνιση, ΕΧΟΥΜΕ τρόπο (όχι ιδανικό) να προβλέψουμε ότι άτομα με pre-RA, CSA, etc, θα εξελιχθούν προς επίσημη, κλινικά έκδηλη RA

ΕΠΟΜΕΝΩΣ

Αναζητάμε μια προσέγγιση (θεραπεία) ώστε να ΜΗΝ εξελιχθούν σε κλινική RA.

Βραχυχρόνια (θα τη λάβουν υγιείς), ασφαλής και αποτελεσματική

Study	Intervention	Inclusion criteria	Intervention	Primary end point	Results
STAPRA ³⁴ (Dutch Trial Register: NTR5265/Trial NL5036)	Atorvastatin	<ul style="list-style-type: none"> • Arthralgia • High-titer ACPA ($>3 \times$ ULN) or RF and ACPA positivity 	Atorvastatin 40 mg/d vs placebo over 3 years	Progression to RA: ≥ 1 effused joint	Study prematurely terminated: most likely no effect
Effect of dexamethasone on autoantibody levels and arthritis development in patients with arthralgia: a randomized trial ³⁵	Dexamethasone	<ul style="list-style-type: none"> • Arthralgia • ACPA or RF positivity 	Dexamethasone, 100 mg, intramuscularly, initially and after 6 weeks vs placebo	Autoantibody reduction by 50% or normalization after 6 months	Primary end point reached by 1 participant. No difference in RA development between both groups
SAVE ⁴³	Methylprednisolone	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammatory arthritis of ≥ 1 joint • Symptom duration < 16 weeks 	Methylprednisolone, 120 mg, intramuscularly, once vs placebo injection	Clinical remission at week 12 and 52 without further glucocorticoids or DMARD treatment	Neither remission nor development of RA is delayed by glucocorticoid treatment
STIVEA ⁴⁴	Methylprednisolone	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammatory poly-arthritis • Symptom duration of 4–10 weeks 	Methylprednisolone, 80 mg, intramuscularly, once weekly for 3 weeks vs placebo	Initiation of DMARD therapy required at the 6-month assessment	Prevention of RA progression and start of DMARD therapy observed in 1 of 10 patients
StopRA ³⁷ (NCT02603146)	Hydroxychloroquine	<ul style="list-style-type: none"> • ACPA > 40 U/l • No clinical joint effusion or synovitis 	Hydroxychloroquine, 200–400 mg/d, weight-adapted vs placebo over 1 year	Occurrence of RA (ACR/EULAR criteria) or arthritis with ≥ 1 bone erosion on X-ray	No difference between intervention and placebo with progression to RA
PROMPT ⁴⁵ (Dutch Trial Register: NTR73/Trial NL44)	Methotrexate	<ul style="list-style-type: none"> • Classification of probable RA • DMARD-naive • Symptom duration < 2 years 	Methotrexate, 15 mg/week (increased by 5 mg/week every 3 months if DAS > 2.4) vs placebo over 1 year	Progression of RA after 5 years	No difference in RA progression but delay of progression to RA in ACPA-positive patients
TREAT EARLIER ³⁸ (Dutch Trial Register: NTR4853/Trial NL4599)	Methotrexate	<ul style="list-style-type: none"> • Arthralgia of hands or feet • Unilateral MRI-detected joint inflammation in hands or feet 	Methotrexate, 25 mg/week, orally vs placebo	Occurrence of RA (EULAR 2010 criteria) or clinical arthritis (SJC-66) in ≥ 2 joints within a period of ≥ 2 weeks during a follow-up of 2 years	No difference in the intervention or placebo group considering RA occurrence. Improvement in MRI-detected inflammation, and related symptoms in intervention group

PRAIRI ³⁹ (Dutch Trial Register: NTR1969)	Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> • ACPA and RF positivity • Elevated CRP (>0.6 mg/l) or subclinical MRI-/ultrasound-detected synovitis 	Rituximab, 1000 mg intravenously, single shot vs placebo (+ initial shot of methyl-prednisolone 100 mg intravenously in both groups)	Occurrence of RA in 29-month follow-up	No difference in the intervention or placebo group considering RA occurrence, but mean delay of 12 months in the intervention group
APIPPRA ⁴⁰ (ISRCTN 46017566)	Abatacept	<ul style="list-style-type: none"> • Arthralgia • ACPA >3 × ULN • ACPA and RF positivity 	Abatacept, 125 mg/week subcutaneously vs placebo over 12 months	Occurrence of RA (ACR/EULAR criteria) or detection of joint effusion in ≥3 joints within 24 months	Significant reduction in the development of RA between intervention and placebo group after 12 and 24 months
ARIAA ⁴¹ (NCT-02778906)	Abatacept	<ul style="list-style-type: none"> • ACPA positivity • MRI-detected synovitis/tenosynovitis/osteitis 	Abatacept 125 mg/week subcutaneously vs placebo over 12 months	Improvement of MRI detected inflammation markers according to RAMRIS score within 24 months	Significant improvement of inflammation markers on MRI and development of arthritis in the intervention group

Λίγο πιο αναλυτικά...

1. Μελέτη με RTX: 1 g εφάπαξ. Στους 29 μήνες, 34% με RTX vs. 40% με placebo εμφάνισαν αρθρίτιδα. ΟΜΩΣ, το 75% εκείνων που εμφάνισαν αρθρίτιδα (RTX), την εκδήλωσαν 1 χρόνο αργότερα.
2. Μελέτη ABA (ABA για 1 έτος + 1 έτος follow up): Στους 12 μήνες, **6% (ABA) vs. 29% (placebo)** και στους 24 μήνες **25% (ABA) vs. 39%** (placebo) εμφάνισαν αρθρίτιδα.
3. Μελέτη ABA (ίδια αγωγή όπως στο 2. MRI findings): 57% (ABA) vs. 31% (placebo) βελτίωσαν την MRI φλεγμονή. Στους 6 μήνες: **4% (ABA) vs. 17%**

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

- Ειδικά οι μελέτες του ΑΒΑ είναι ενδιαφέρουσες και τα αποτελέσματα πολύ ελκυστικά. **ΔΕΝ αλλάζουν** όμως την καθημερινή κλινική πρακτική. Δεν είναι βέβαιο ότι **ΑΝΑΣΤΕΛΛΕΤΑΙ ΟΡΙΣΤΙΚΑ** η εμφάνιση ΡΑ.
- Επομένως: ασθενείς με Πολυαρθραλγίες ας ελέγχονται για RF / ACPA. Αν είναι θετικοί, θα πρέπει να είμαστε σε εγρήγορση **μήπως** εμφανίσουν **ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**.
- Αν εμφανίσουν αρθρίτιδα... ξέρουμε τί να κάνουμε!

Last (but not least)

Δεν θεραπεύουμε autoAbs

Δεν θεραπεύουμε υγιείς

Διακρίνουμε τις μελέτες από την Κλινική Πράξη

Καθηγητής: Πές μου παιδί μου τον ορισμό του Υγιούς ανθρώπου

Φοιτητής: Υγιής είναι ο ασθενής εκείνος που δεν έχει υποβληθεί
ακόμα σε έναν πλήρη έλεγχο!

NEJM