



Overlap σύνδρομα ΣΕΛ

Παναγιώτης Βλαχογιαννόπουλος

ΕΚΠΑ

16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΠΕΜΥ

3-6 Οκτωβρίου

Ιωάννινα

Overlap (επικαλυπτόμενα) σύνδρομα

- Μερικοί ασθενείς με ρευματικές παθήσεις έχουν συστηματικά χαρακτηριστικά που εμφανίζονται σε δύο ή περισσότερες συγκεκριμένες, αναγνωρισμένες οντότητες
- Τα επικαλυπτόμενα σύνδρομα μπορούν να εμφανιστούν σε όλους τους πιθανούς συνδυασμούς ρευματολογικών/αυτοάνοσων συμπτωμάτων, όπως τα παρακάτω:
 - Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ)
 - Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)
 - Συστηματικό σκληρόδερμα (ΣΣκ)
 - Πολυμυοσίτιδα/ δερματομυοσίτιδα (ΠΜ/ΔΜ)
 - Νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα
 - Σύνδρομο Sjogren (ΣΣ)
 - Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα

Τύποι αδιαφοροποίητης συστηματικής ρευματικής νόσου

- Μη κλασσική, ή πρώιμη εμφάνιση ειδικών συνδρόμων
 - παρουσιάζουν χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν μια συγκεκριμένη πάθηση, αλλά έχουν αρκετή διαγνωστική αβεβαιότητα ώστε να αποκλείεται η διάγνωση.
- Αδιαφοροποίητα σύνδρομα αρθρίτιδας
 - περιλαμβάνει το σύνδρομο μη διαφοροποιημένης πολυαρθρίτιδας και την αδιαφοροποίητη σπονδυλαρθρίτιδα.
- Overlap σύνδρομα,
 - όπως ορίστηκαν παραπάνω
- Μεικτή νόσος του συνδετικού ιστού
 - Συνδυασμένα συμπτώματα ΣΕΛ, ΡΜ/ΔΜ, ΡΑ, ΣΣκ
- Αδιαφοροποίητη νόσος του συνδετικού ιστού
 - περιλαμβάνει ασθενείς με χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν συστηματική αυτοάνοση νόσο που διαφορετικά δεν εντάσσονται στις παραπάνω κατηγορίες

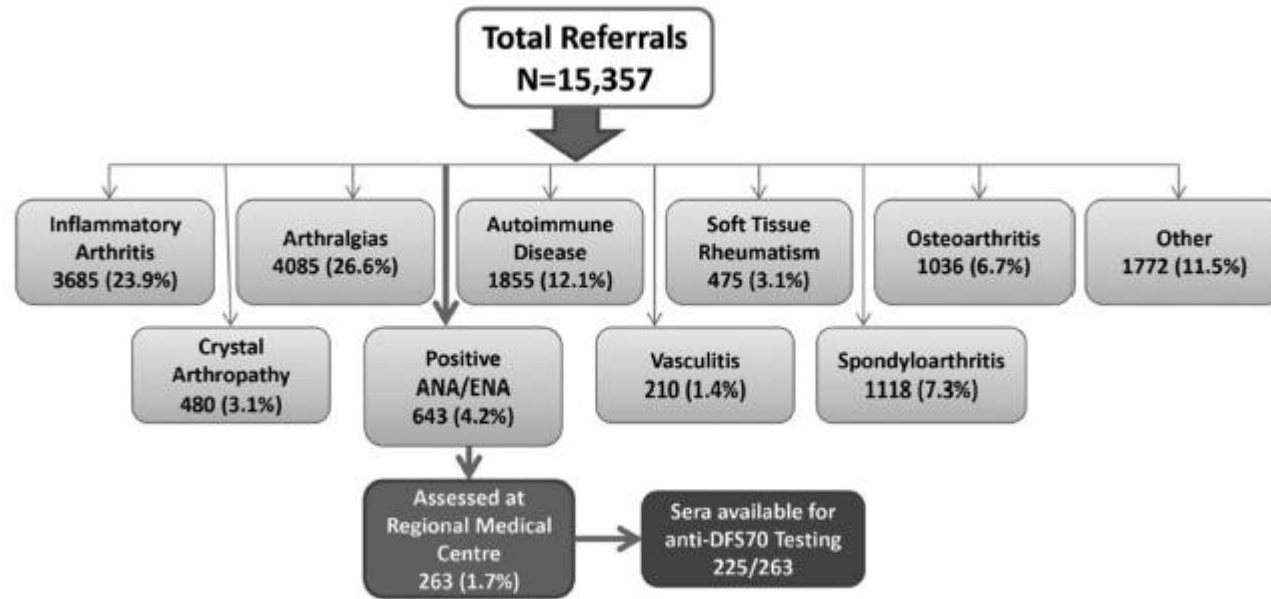
Διαγνωστικές προκλήσεις για μια οριστική διάγνωση μιας ρευματολογικής νόσου

- Εφιππεύουσες κλινικές εκδηλώσεις
 - Φαινόμενο Raynaud (RP), φλεγμονώδης αρθρίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD), πλευρίτιδα και, λιγότερο συχνά, περικαρδίτιδα και αγγειίτιδα των μικρών αγγείων
- Μη-ειδικές ορολογικές ανωμαλίες
 - αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), ρευματοειδής παράγοντας (RF), anti-Ro/SSA και anti-La/SSB, αντισώματα κατά φωσφολιπιδίων, αντι-CCP, ACA, εμφανίζονται σε διάφορα νοσήματα και σε υγιείς.
- Περιορισμοί διαγνωστικών κριτηρίων
 - Τα διαγνωστικά κριτήρια δεν προορίζονται για κλινική χρήση και σχεδιάστηκαν για να βοηθήσουν στον εντοπισμό ενός ομοιογενούς πληθυσμού ασθενών για έρευνα.
- Σύγχυση μεταξύ συνδρόμων επικάλυψης και ΣΕΛ που προκαλείται από φάρμακα
 - Πχ αντι-TNF-α για θεραπεία RA επάγουν αυτοαντισώματα και μερικές φορές συμπτώματα συμβατά με φαρμακευτικό λύκο.

ANA test: Πολύτιμο, αλλά μη-ειδικό

- Τρόπος ανίχνευσης
- Ερμηνεία
- Περιορισμοί
- Θετικό σε ποικίλα νοσήματα
- Θετικό σε υγιή άτομα

ANA test: Πολύτιμο, αλλά μη-ειδικό



DFS 70: (Dense Fine Speckled, 70kDa molecular weight): Πολλοί υγιείς έχουν τέτοια αυτοαντισώματα: Αρνητικός μάρτυρας

Η πρωτεΐνη DFS70 είναι πανομοιότυπη με έναν μεταγραφικό συνενεργοποιητή p75, επίσης γνωστό ως την πρωτεΐνη αυξητικού παράγοντα που προέρχεται από το επιθήλιο του φακού (LEDGF). Σε κυτταρικό επίπεδο, το DFS70/LEDGFp75 είναι ένας παράγοντας υπέρ της επιβίωσης που προσδίδει αντίσταση στην απόπτωση που προκαλείται από το στρες των κυττάρων.

Table 1. Consultant's Opinion of 263 Patients in the ARC.

Consultant's Diagnosis	N	%
AARD	63	24
Systemic lupus erythematosus	24	9.1
Sjögren's syndrome	24	9.1
Systemic sclerosis	6	2.3
Mixed connective tissue disease	5	1.9
Drug-induced lupus	2	0.8
Dermatomyositis	2	0.8
Unresolved AARD	29	11
Undifferentiated connective tissue disease	13	4.9
Raynaud's phenomenon	8	3.0
Inflammatory polyarthropathy	5	1.9
Discoid and cutaneous lupus	3	1.1
Other rheumatologic diagnoses	102	38.8
Osteoarthritis	26	9.9
Fibromyalgia	23	8.7
Arthralgia/myalgia	21	7.9
Rheumatoid arthritis	6	2.3
Neuromuscular/neuropathy	6	2.3
Mechanical back pain	5	1.9
Vasculitis/polymyalgia rheumatica	2	0.8
Other*	13	4.9
No findings for rheumatic or autoimmune disease	69	26.2

*Other includes gout, tendonitis, bursitis, patellofemoral syndrome, palindromic rheumatism, spondyloarthropathy, psoriatic arthritis, unspecified polyarthropathy.

doi:10.1371/journal.pone.0093812.t001

Evolution and diagnoses of ANA positive individuals in a Rheumatology outpatient clinic

Table 2. Incidence and cumulative prevalence of laboratory findings in the case group and the SLE (0-1), SLE (2-5) subgroups.

Laboratory Findings	Cases		SLE (0-1)	SLE (2-5)
	Initial (n = 50), %	Cumulative (n = 50), %	Initial (n = 46), %	Initial (n = 54), %
Leukopenia	12	18	17	7
Thrombocytopenia	6	8	2	2
Nonhemolytic anemia	4	4	0	2
ESR	4	4	13	7
Anti-ds-DNA*†	4	10	50	20
Anti-Ro/SSA*	6	6	22	11
Anti-La/SSB	6	6	2	0

*Significantly higher frequency in SLE (0-1) vs case group.

†Significantly higher frequency in SLE (2-5) vs case group.

Vlachoyiannopoulos P. G. et al, *J.Rheumatol* 1998; 25(5): 886-891

Table 1. Incidence and cumulative prevalence of clinical features in the case group and the SLE (0-1), SLE (2-5) subgroups.

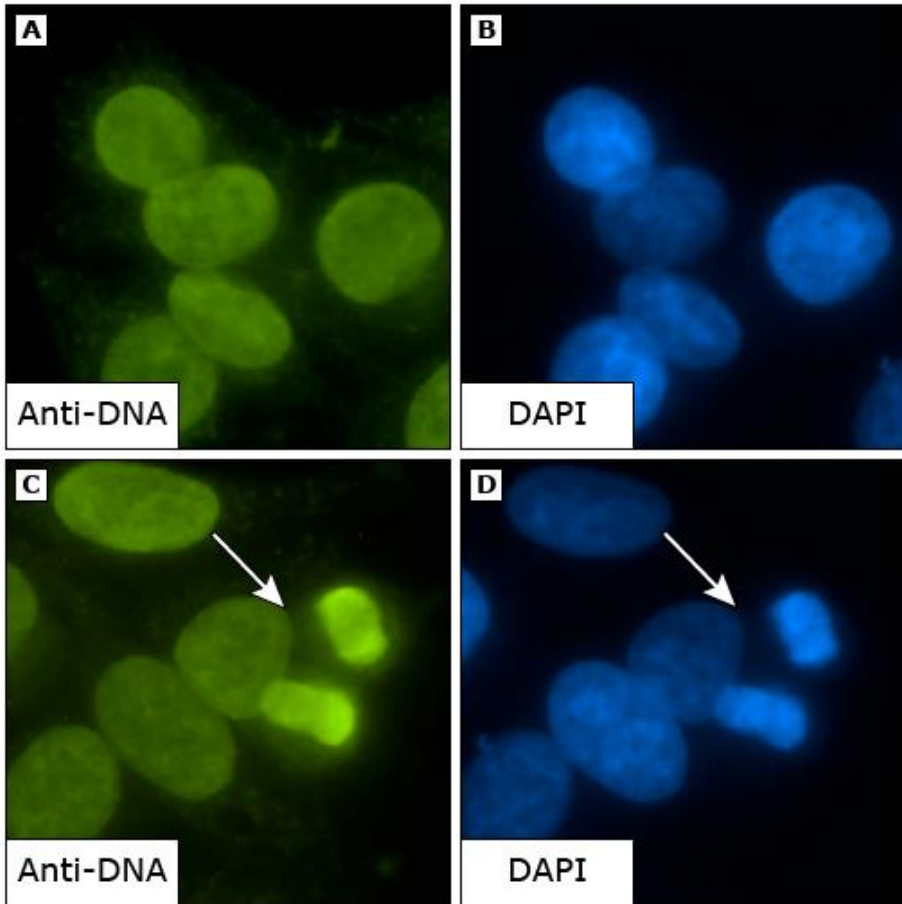
Clinical Feature	Cases		SLE (0-1)	SLE (2-5)
	Initial (n = 50), %	Cumulative (n = 50), %	Initial (n = 46), %	Initial (n = 54), %
Arthralgias*	44	54	24	34
Arthritis**†	12	18	67	39
Raynaud's phenomenon	14	20	13	30
Easy fatigue*	14	14	2	6
Oral ulcers	4	4	28	4
Photosensitive rash**	8	12	33	22
Discoid rash**	4	4	20	9
Myalgias	4	10	13	6
Erythema	2	2	0	0
Fever	2	2	41	24
Butterfly rash**†	2	4	40	22
Keratitis	2	2	7	2
Alopecia**	2	6	26	9
Pruritis	2	2	0	0

*Significantly higher frequency in case group vs SLE (0-1) (2-5).

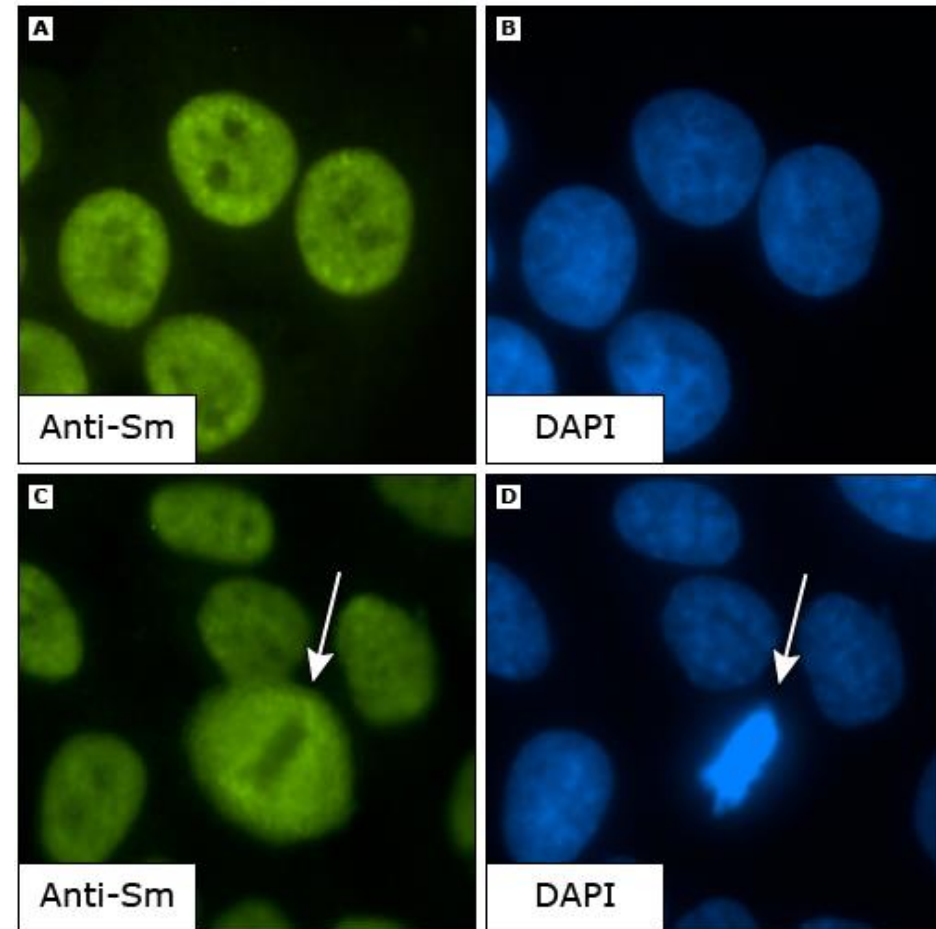
**Significantly higher frequency in SLE (0-1) vs case group.

†Significantly higher frequency in SLE (2-5) vs case group.

Αποτελέσματα ANA είναι αποδεκτά μόνο με ανοσοφθορισμό

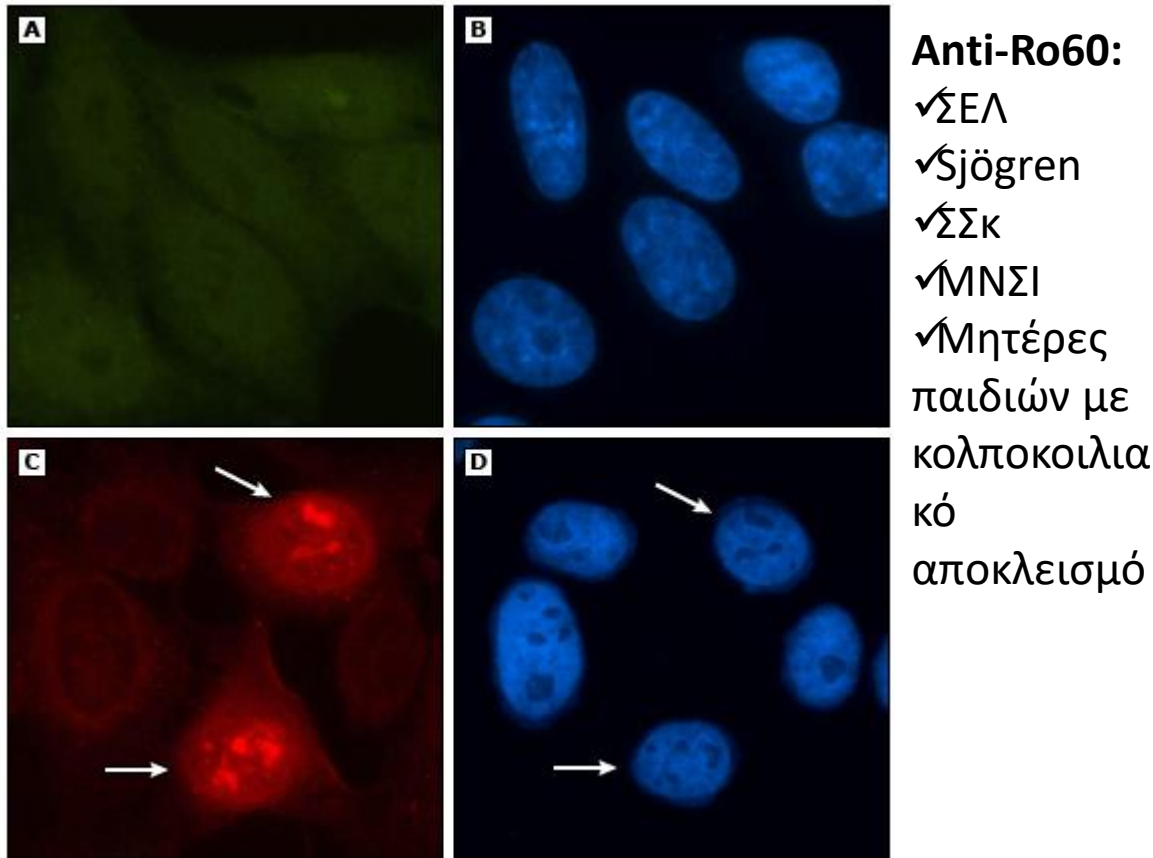


Αντι-dsDNA: Ομοιογενής φθορισμός του πυρήνα

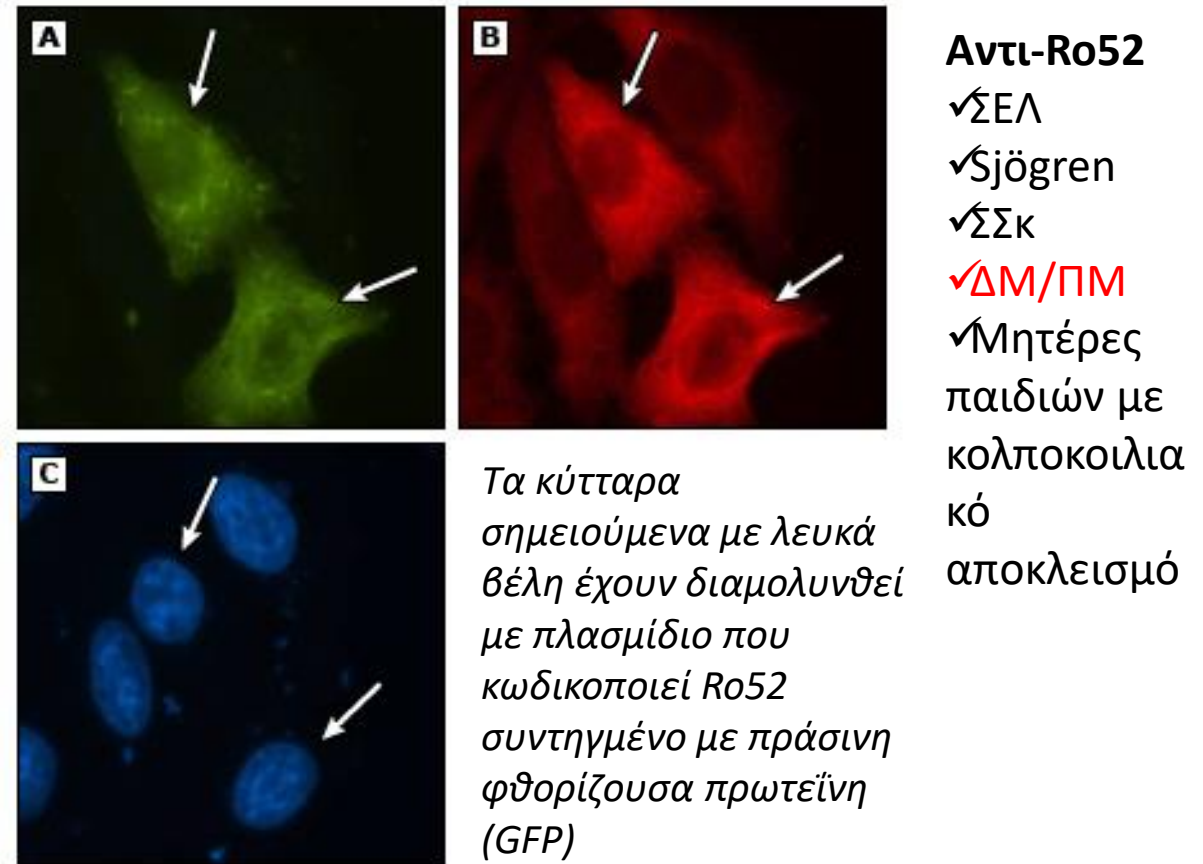


Αντι-Sm: λεπτός-στικτός φθορισμός του πυρήνα

Τα αντι-Ro60 αντισώματα δεν βάφουν εύκολα τον πυρήνα, ενώ τα αντι-Ro52 βάφουν ασθενώς το κυτταρόπλασμα

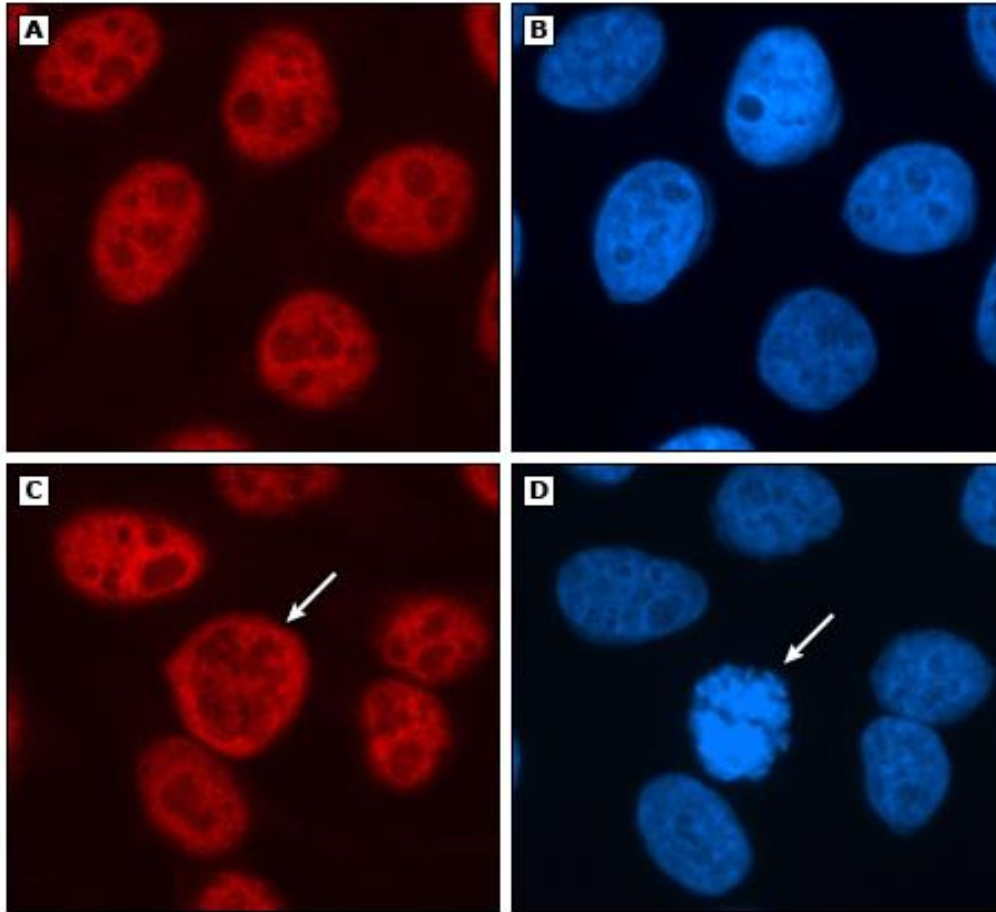


Αντι-Ro60 συνήθως δεν βάφει τους πυρήνες (A,B), αλλά σε κύτταρα Hep2000 βάφει ελαφρά τον πυρήνα (C, D)

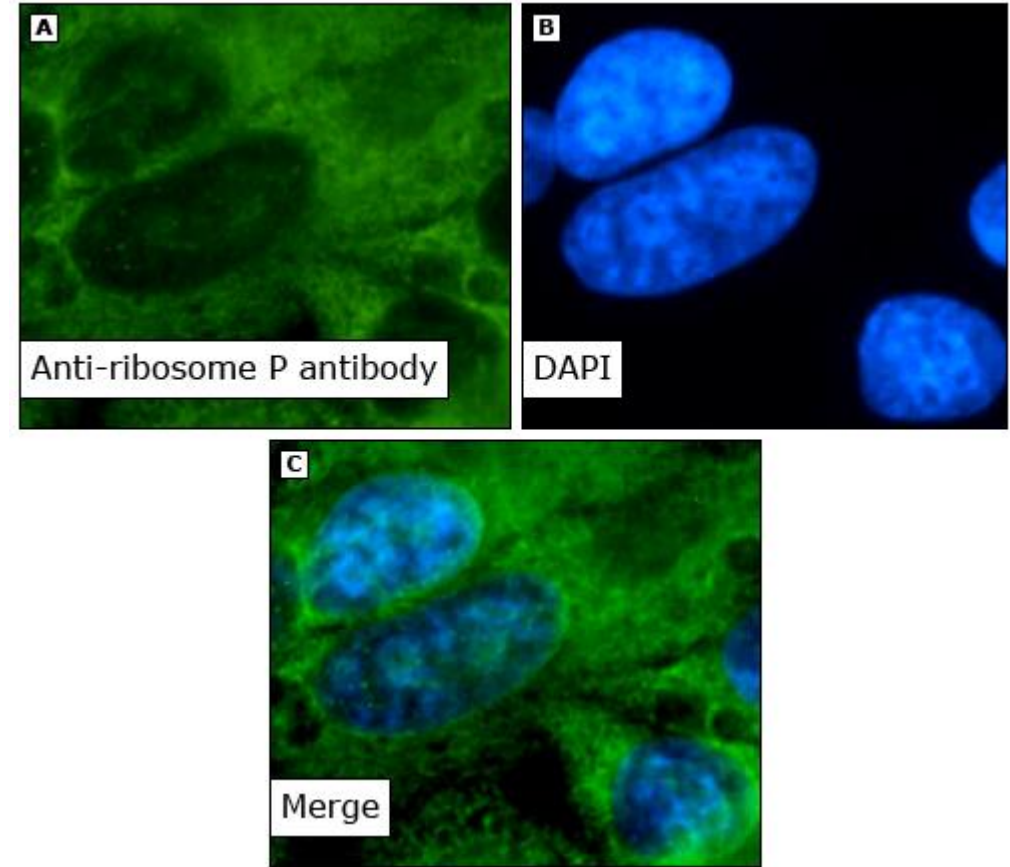


Αντι-Ro52 αντισώματα βάφουν το κυτταρόπλασμα

Τα αντι-La αντισώματα βάφουν τον πυρήνα με λεπτό-στικτό φθορισμό, ενώ τα αντι-ribosomal P βάφουν το κυτταρόπλασμα



Αντι-La: Βάφουν τον πυρήνα, αλλά δεν αναγνωρίζουν τα χρωμοσώματα (λευκά βέλη)



Αντι-ribosomal P αντισώματα

Το πρότυπο ανοσοφθορισμού των αντι-RNP αντισωμάτων είναι λεπτός-στικτός φθορισμός του πυρήνα

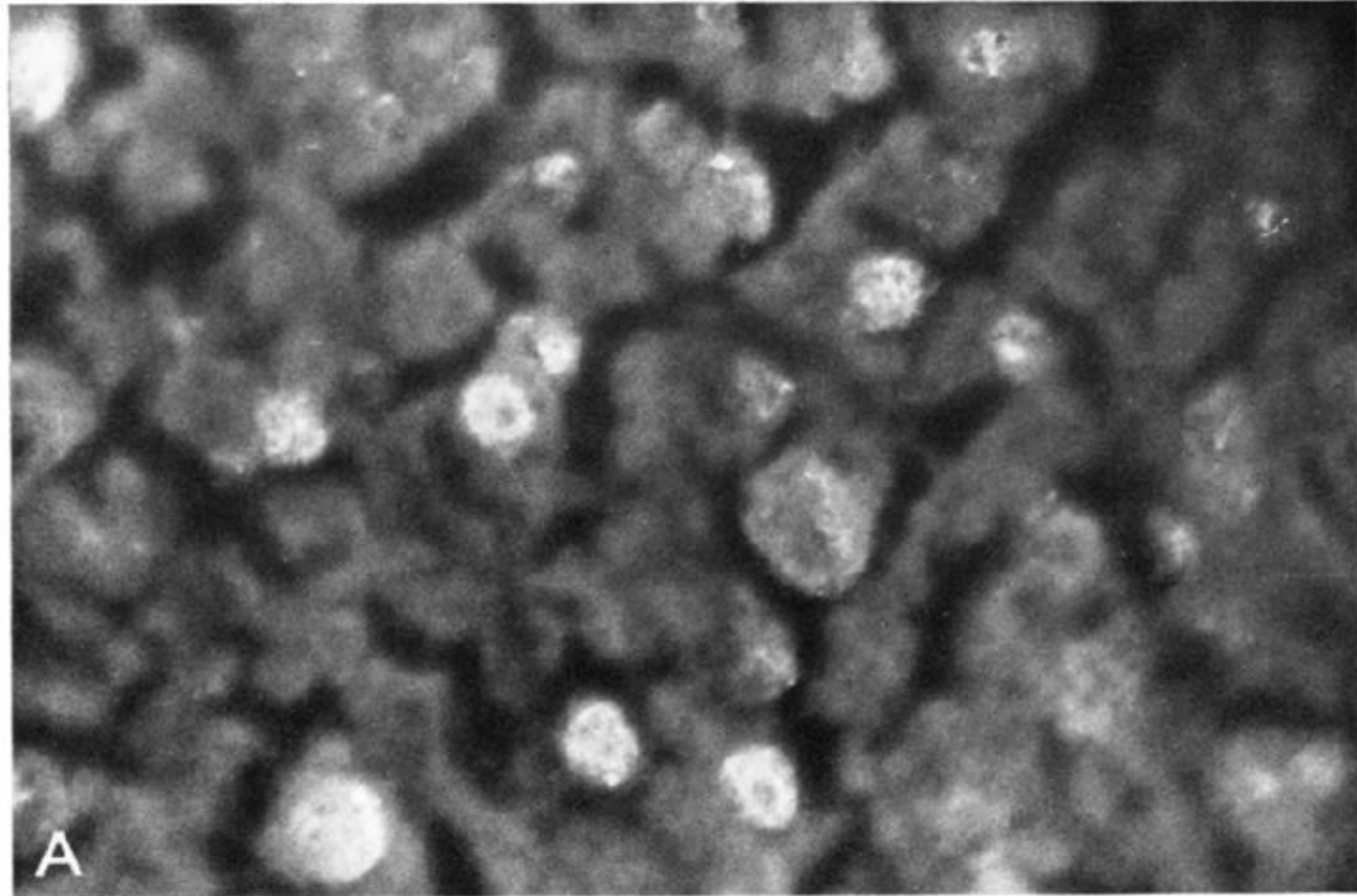


Table 2. Clinical Characteristics of 100 Patients with Hemagglutinating Antibodies to RNase-Sensitive and 27 with Antibodies to RNase-Resistant Components of Extractable Nuclear Antigen.

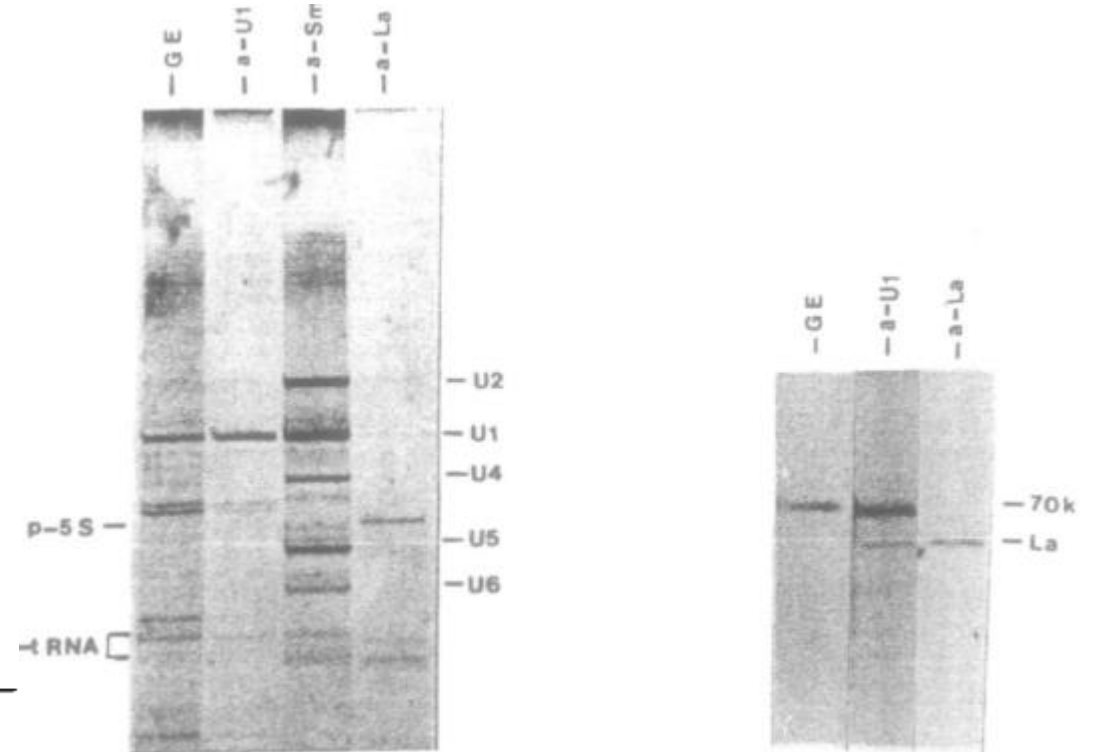
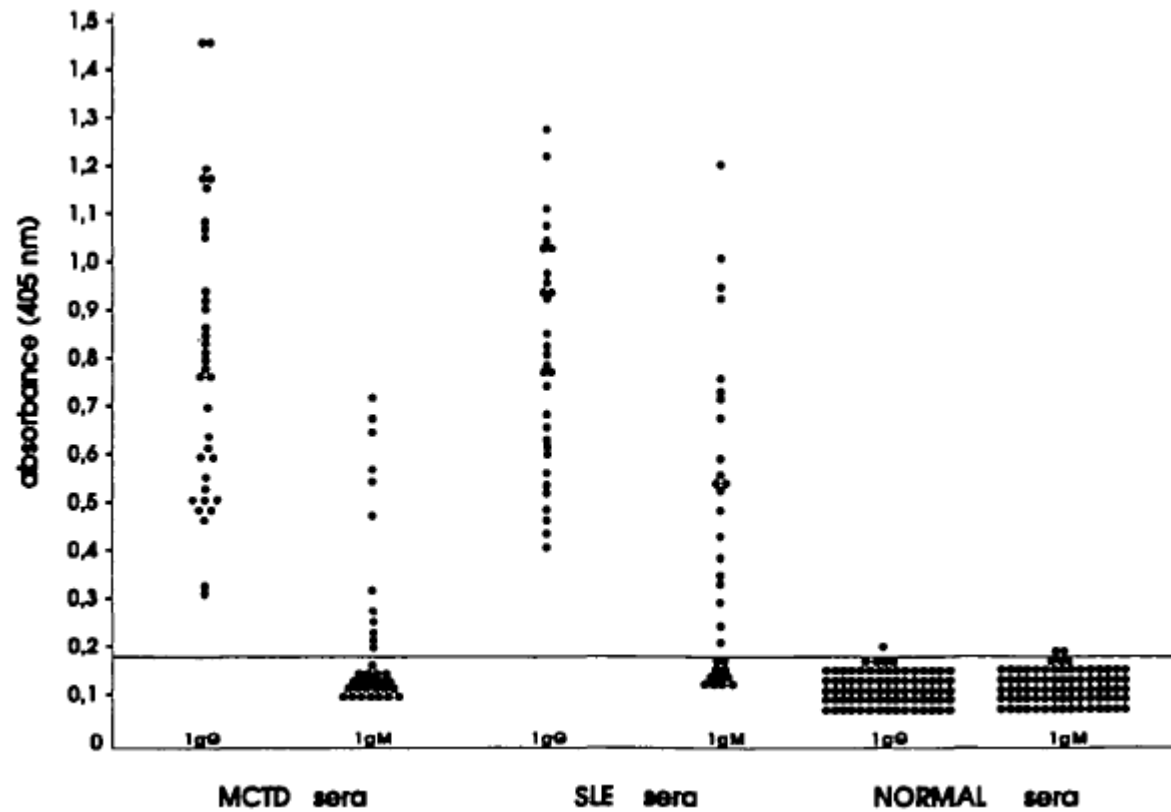
Ασθενείς με
αντισώματα κατά RNP
παρουσιάζουν μεικτές
κλινικές εικόνες ΣΕΛ,
αρθρίτιδας-μυοσίτιδας
και σκληροδέρματος

αντισώματα κατά Sm
είναι ειδικά για ΣΕΛ

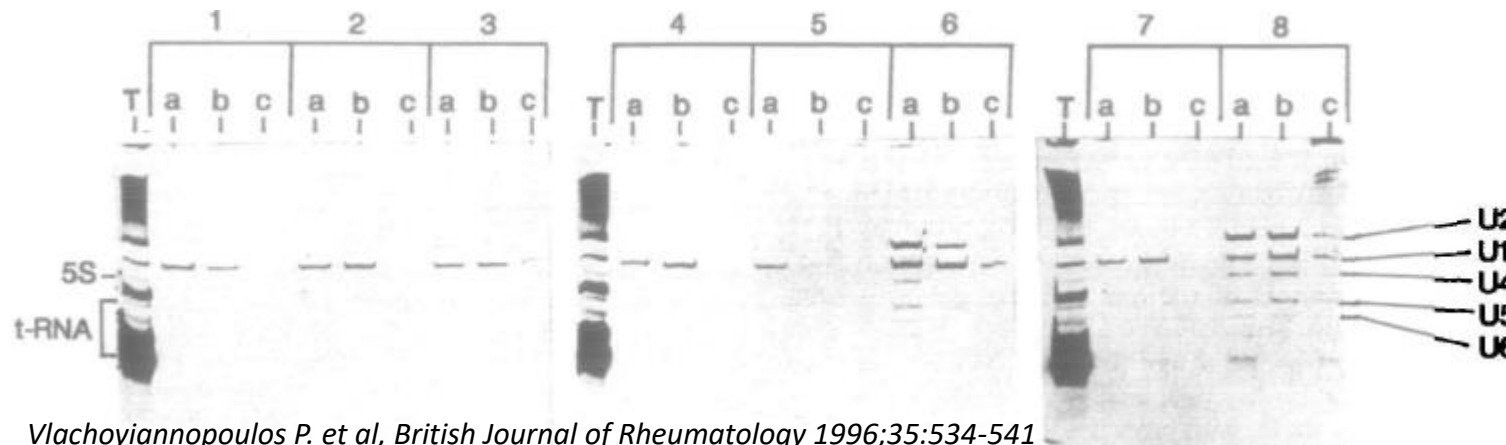
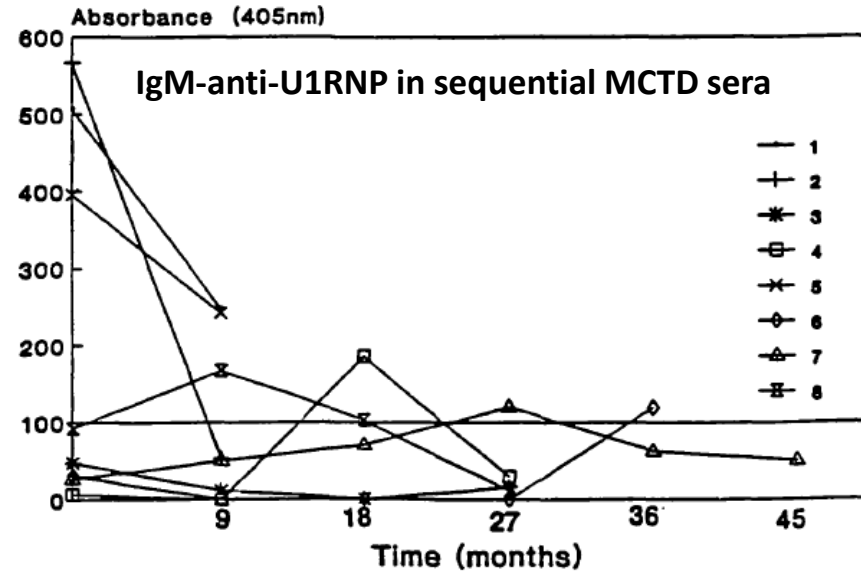
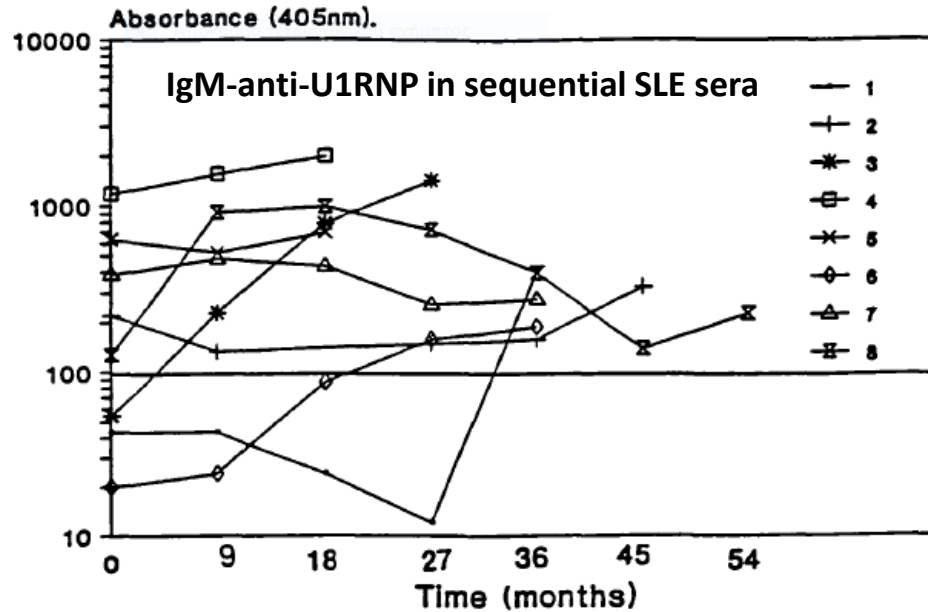
CHARACTERISTIC	% RNASE SENSITIVE <i>Anti-RNP</i>	% RNASE RESISTANT <i>anti-Sm</i>
Raynaud's phenomenon	85	22
Swollen hands	66	15
Sclerodermatous changes	33	7
Myositis	63	22
Skin rash	38	70
Fever	33	63
Neurologic abnormalities	10	33
Renal disease definite	5	37
Renal disease possible	5	15
Serositis	27	46
Arthritis/arthralgia	95	89
Decreased esophageal motility	67 (75)*	50 (14)
Decreased pulmonary diffusing capacity	67 (43)	46 (13)
Lymphadenopathy	39	48
Splenomegaly	19	23
Hepatomegaly	15	15
Salivary-gland enlargement, xerostomia or keratoconjunctivitis sicca	7	4
Hashimoto's thyroiditis	6	0

*Figures in parentheses denote no. of patients tested.

Anti-U1RNP αντισώματα είναι κυρίως IgM τάξης στον ΣΕΛ και IgG τάξης στην ΜΝΣΙ

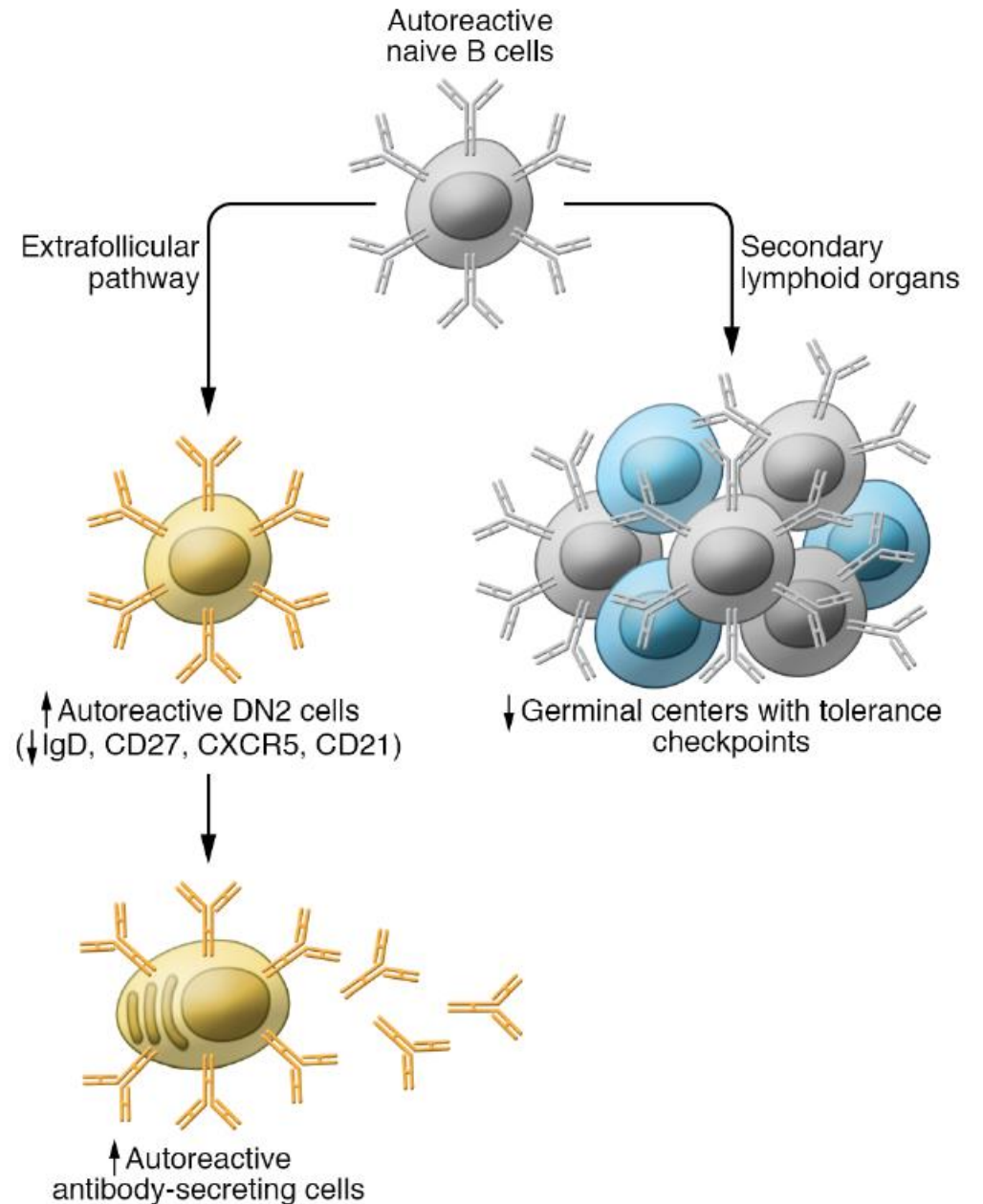


Απομόνωση IgM από ορούς ΣΕΛ με αντι-U1RNP δραστικότητα αποδεικνύει ότι αυτή στρέφεται κατά U1RNP αλλά και κατά Sm αντιγόνου



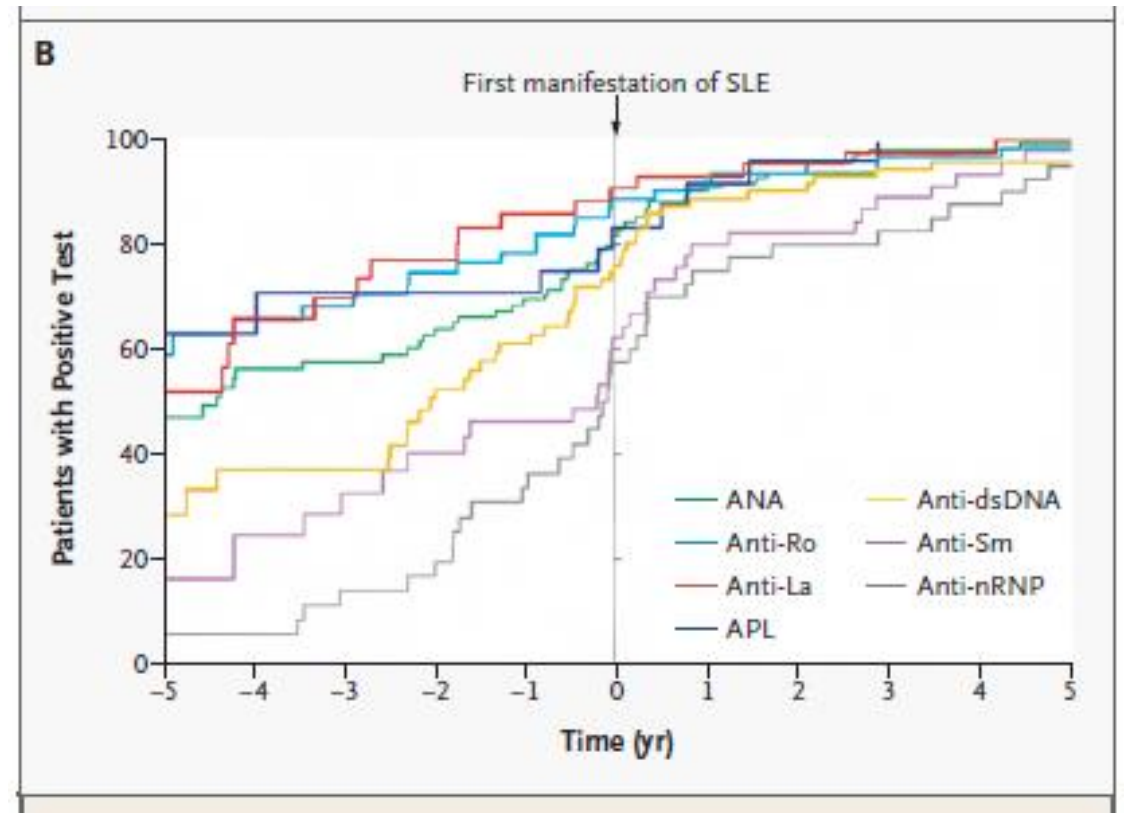
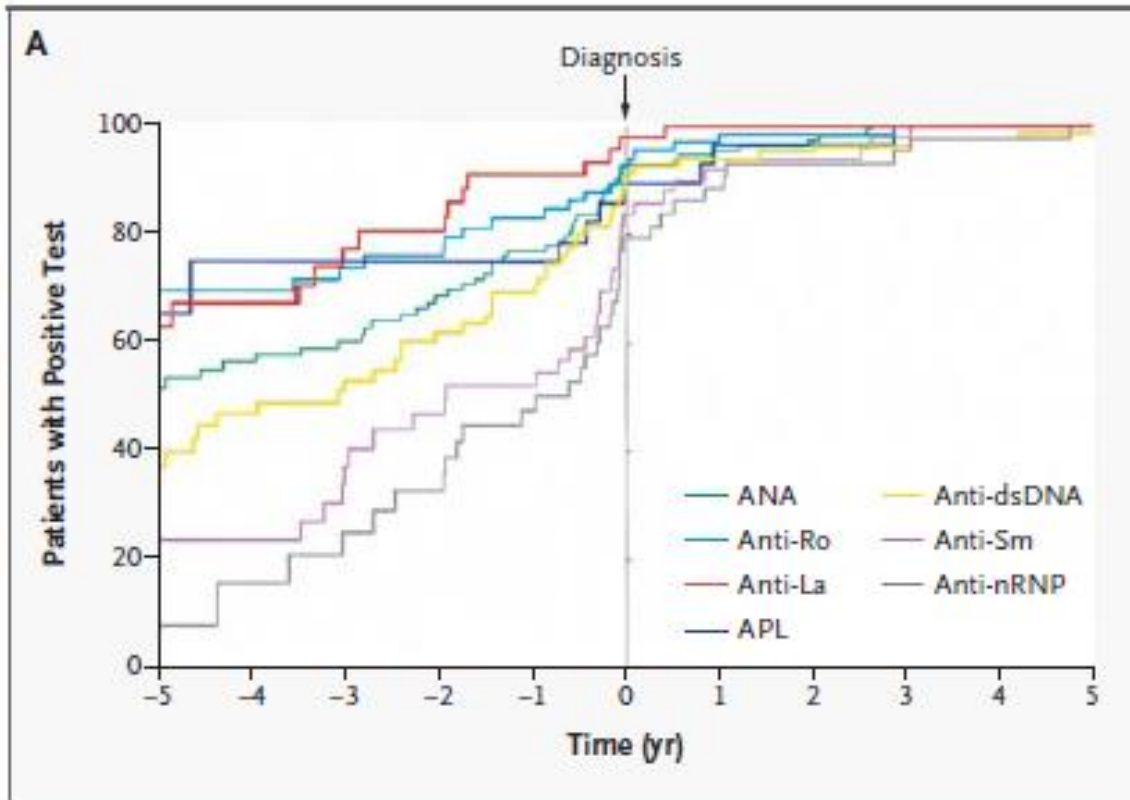
Sera 1-5 MCTD
Sera 6-8 SLE
Fragments a and b: two cycles of protein A sepharose to obtain IgG
Fragment c; protein A-Sepharose-rabbit anti-human IgM immune complexes
Immunoprecipitation against HeLa extracts

Στο ΣΕΛ υπάρχει απώλεια
Βλαστικών κέντρων και
ελλιπής επιτήρηση των
αυτοδραστικών κυττάρων



- Germinal center exclusion of autoreactive B cells is defective in human systemic lupus erythematosus
- Amedeo Cappione III, ... , Gregg Silverman, Iñaki Sanz, J Clin Invest. 2005;115(11):3205-3216. <https://doi.org/10.1172/JCI24179>

Η θετικότητα των ANA και άλλων αυτοαντισωμάτων προηγείται του πρώτου συμπτώματος του ΣΕΛ ή της πρώτης διάγνωσης του ΣΕΛ



Anti-CCP αντισώματα εμφανίζονται σε μικρό ποσοστό ασθενών με ΣΕΛ

Table 1 Results of anti-CCP and RF detection in patients with SLE and RA

	<i>All SLE (n = 267)</i>	<i>SLE w/A (n = 159)</i>	<i>SLE wo/A (n = 108)</i>	<i>RA (n = 76)</i>
Positive rate of anti-CCP (%)	27.3	42.1	5.6 ^a	85.6 ^a
Mean anti-CCP titre (U/ml, $\bar{x} \pm SD$)	33.3 \pm 72.1	74.0 \pm 95.8	2.2 \pm 2.3 ^b	160.2 \pm 125.3 ^b
Positive rate of RF (%)	45.3	44.7	46.3	79 ^a
Mean RF titre (IU/ml, $\bar{x} \pm SD$)	133.3 \pm 358.0	123.2 \pm 352.4	115.0 \pm 332.0	514.1 \pm 904.6 ^b

Abbreviations: SLE w/A: SLE with arthritis; SLE wo/A: SLE without arthritis; RA: rheumatoid arthritis.

^a χ^2 test, ^b*u*-test: $P < 0.01$ (in comparison with SLE w/A).

Qing YF, Zhang QB, Zhou JG, et al. Lupus 2009; 18:713.

Anti-CCP αντισώματα εμφανίζονται σε:

- ✓Ρευματοειδή αρθρίτιδα
- ✓ΣΕΛ
- ✓Νόσο Sjögren
- ✓Ψωριασική αρθρίτιδα
- ✓Φυματίωση
- ✓Συγγενείς πασχόντων με Ρευματοειδή
- ✓Καπνιστές

Overlap σύνδρομα ΣΕΛ

- Μη-κλασσικός ΣΕΛ
- Rheus
- MCTD (ΜΝΣΙ)
- ΣΕΛ-Sjogren

Κριτήρια Ταξινόμησης ΣΕΛ

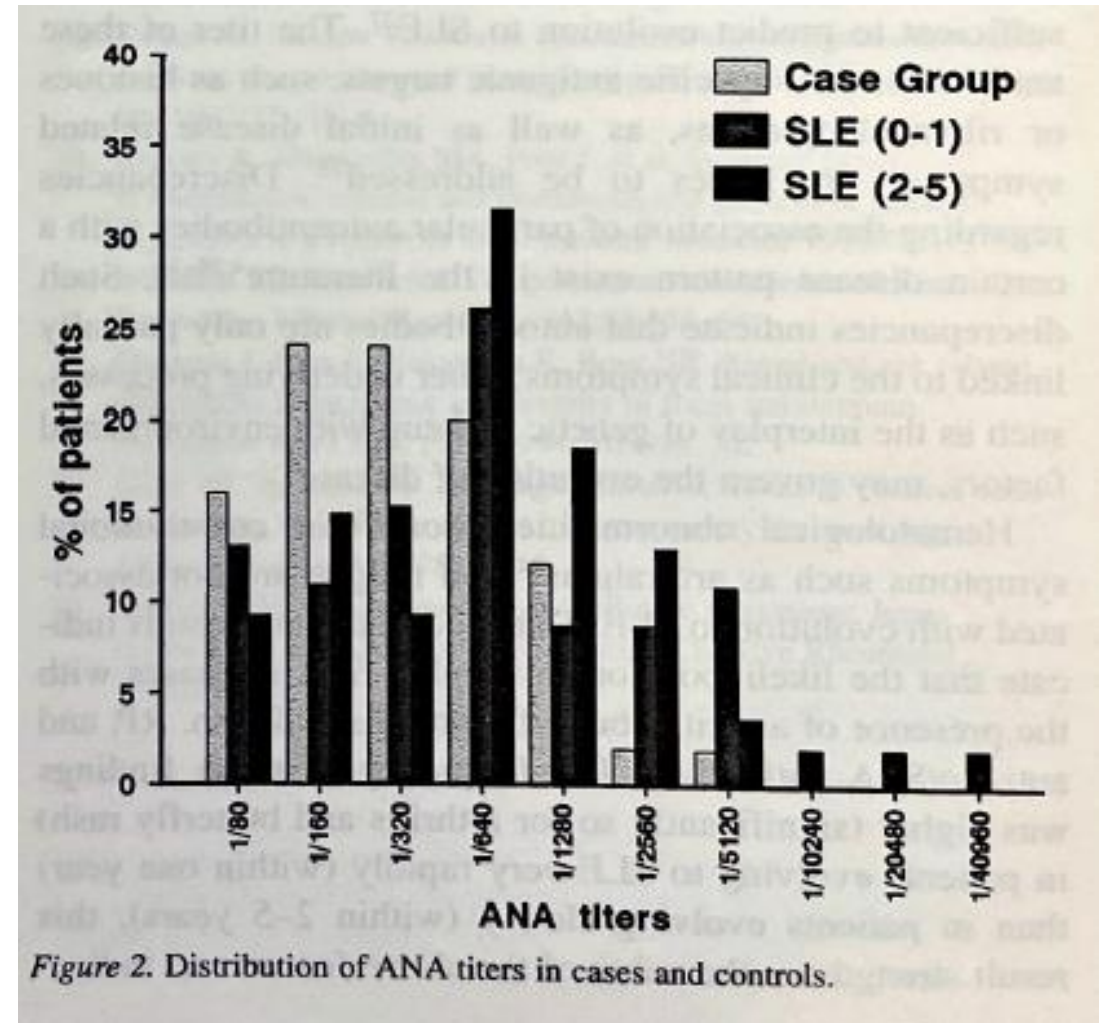
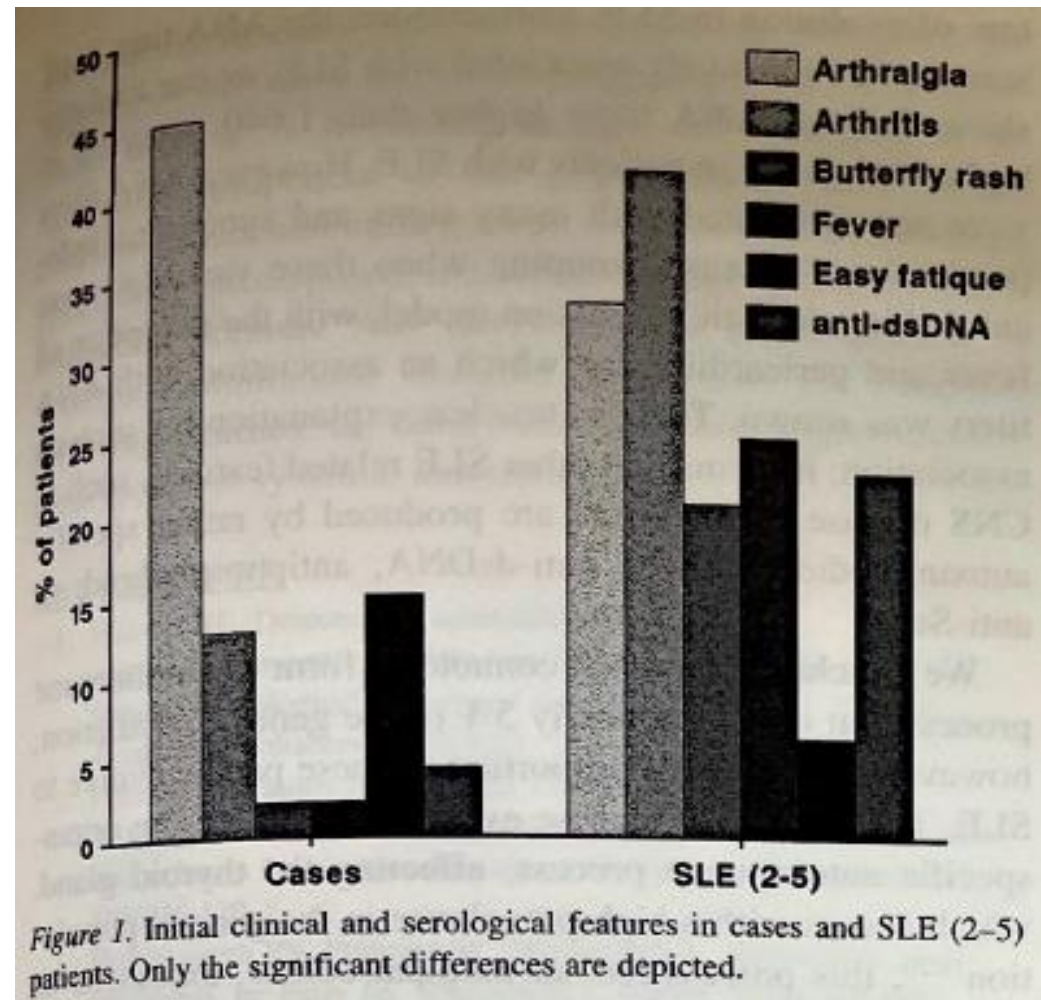
Κριτήριο Εισόδου (ANA \geq 1:80 σε κύτταρα Hep-2 ή ισοδύναμο σύστημα)

Αν απουσιάζει μην ταξινομείτε ως ΣΕΛ. Αν υπάρχει προχωρήστε ως κατωτέρω

Επιπρόσθετα κριτήρια: Μην υπολογίζετε ένα κριτήριο που έχει μια άλλη πιθανή εξήγηση. Εμφάνιση ενός κριτηρίου έστω μία φορά είναι αρκετή. Η διάγνωση του ΣΕΛ απαιτεί τουλάχιστον ένα κλινικό κριτήριο και \geq 10 πόντους

Κλινικά πεδία	πόντοι	Κλινικά πεδία	πόντοι
Συστηματικά πυρετός	2	Ορογόνοι Πλευρίτιδα ή περικαρδίτιδα Οξεία περικαρδίτιδα	5 6
Αιματολογικά Λευκοπενία Θρομβοπενία αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία	3 4 4	Μυοσκελετικό Αρθρική προσβολή Νεφροί Πρωτεϊνουρία $>0,5g/24h$ Βιοψία: Τάξη II ή V νεφρίτιδα ΣΕΛ Βιοψία : Τάξη III ή IV νεφρίτιδα ΣΕΛ	6 4 8 10
Νευροψυχιατρικά Παραλήρημα Ψύχωση Σπασμοί	2 3 5	Ανοσολογικά κριτήρια	Πόντοι
		Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα αCL ή anti- β 2GP1, ή LA (lupus anticoagulant)	2
Δέρμα-βλεννογόνοι Μη-ουλωτική αλωπεκία έλκη στόματος Υποξύς δερματικός ή δισκοειδής λύκος Οξύς δερματικός λύκος	2 2 4 6	Πρωτεΐνες συμπληρώματος Χαμηλό C3 ή C4 Χαμηλό C3 ΚΑΙ C4 Ειδικά αυτοαντισώματα για ΣΕΛ Αντι-dsDNA ή anti-SM	3 4 6

Αρθρίτιδα, πυρετός, εξάνθημα πεταλούδας και αντι-dsDNA αντισώματα χαρακτηρίζουν τον ΣΕΛ σε σχέση με τον ατελή ΣΕΛ



Μη-κλασσικός (ατελής) ΣΕΛ: Μικρό ποσοστό εξελίσσεται σε πλήρη ΣΕΛ στα επόμενα 3 χρόνια

TABLE 1. Patient characteristics

Demographic features		
No. patients	122	
Male/female	1:121	
Average age at start of study (yr)	40 ± 13	
Mean disease duration [yr (range)]	4.5 (1–40)	
Geographical distribution	Number of patients	Percentage
Western Europe	27	22
Central Europe	25	20
Southern Europe	22	18
Eastern Europe	48	39

TABLE 2A. Follow-up of patients with incomplete SLE (*n* = 122): number of ACR criteria fulfilled in relation to disease activity score during 1995–1997

Year	Number of ARA criteria fulfilled	ECLAM	SLEDAI
1995	2.8 ± 1.4	2.7 ± 2.46	3.01 ± 3.4
1996	2.4 ± 1.8	2.9 ± 3.2	4.1 ± 6.1
1997	1.8 ± 1.6	2.3 ± 2.4	3.5 ± 5.9

TABLE 2B. Incomplete SLE: disease activity related to the number of ACR criteria fulfilled during the follow-up period

Year	No. of ACR criteria ^a fulfilled < 4		No. of ACR criteria ^a fulfilled ≥ 4		No. of patients fulfilling ≥ 4 ACR criteria
	ECLAM ^b	SLEDAI ^b	ECLAM ^b	SLEDAI ^b	
1995	2.1 ± 2.3	2.6 ± 4.5	4.4 ± 2.3	4.3 ± 4	22
1996	2.1 ± 2	2.0 ± 4.3	6.1 ± 4.5	8.5 ± 9	24
1997	1.7 ± 2	2.4 ± 4.5	5.6 ± 2.2	9.9 ± 8.9	25

} 3

^aEach defined clinical sign present was calculated as a positive criterion.

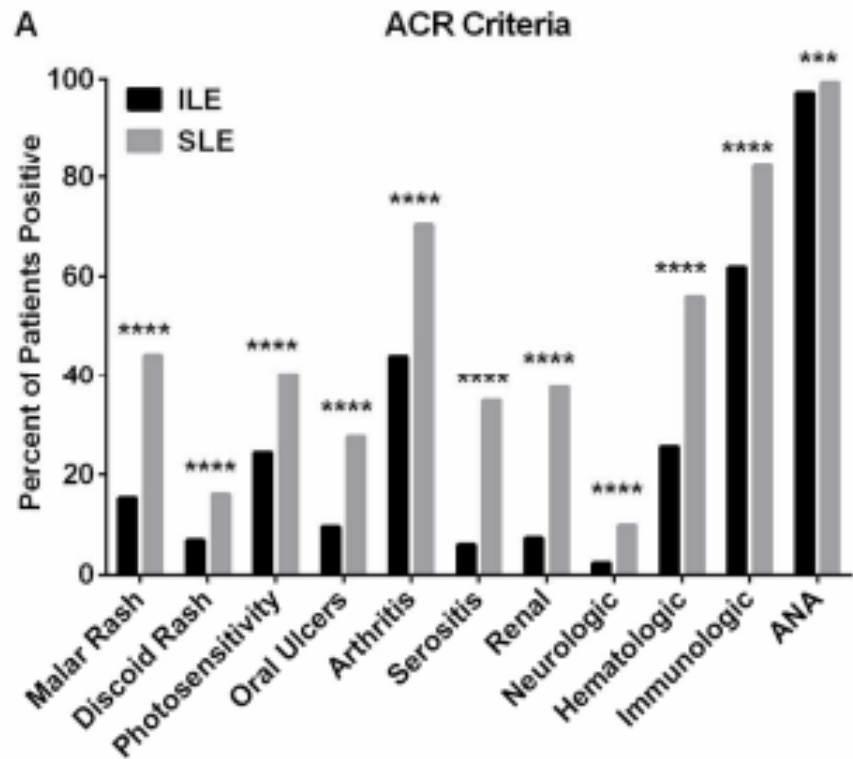
^bValues are median ± s.d.

Βραδεία η εξέλιξη των ασθενών με ατελή ΣΕΛ

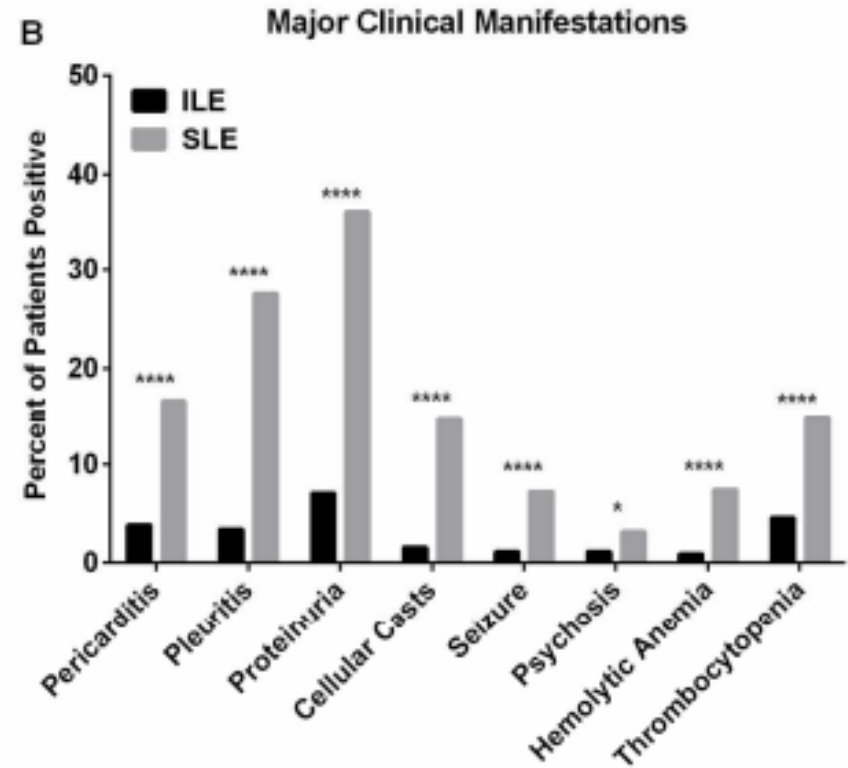
TABLE 3. Changes in occurrence of symptoms in 100 patients with incomplete SLE
(A) Between 1995 and 1996

Clinical signs	Year of follow-up						
	1995 Symptom present	1996					Symptom absent (complete cessation)
		Total	No change	Decrease in severity	Increase in severity	Newly developed	
General							
Fever	5	8	1	1	0	6	3
Fatigue	30	20	12	1	2	5	17
Articular							
Arthritis	15	19	7	1	0	11	7
Skin involvement							
Malar rash	4	6	3	0	0	3	1
Generalized rash	1	2	0	0	0	2	1
Discoid rash	4	1	0	0	0	1	4
Pericarditis	4	2	0	1	0	1	3
New psychiatric manifestations							
Seizures	1	2	0	0	0	2	1
Stroke	2	1	0	0	0	1	0
Psychosis	0	1	0	0	0	1	0
Renal manifestations							
Proteinuria	4	4	1	0	0	3	3
Raised serum creat	1	0	0	0	0	0	1
Urinary casts	3	1	0	0	0	1	3
Haematuria	3	1	0	0	0	1	3
	5	5	2	0	0	3	3
Haematological features							
Non-haemolytic anaemia	10	11	4	0	0	7	6
Haemolytic anaemia	2	0	0	0	0	0	2
Leucopenia	36	29	18	1	2	8	15
Thrombocytopenia	8	4	3	0	0	1	5

Στην πορεία του χρόνου ένα ποσοστό 40% αναπτύσσουν κάποιο κλινικό κριτήριο ΣΕΛ, εκ των οποίων μερικά είναι μείζονα



3,397 SLE patients



440 ILE patients

Προτεινόμενος ορισμός του ατελούς ερυθηματώδους λύκου

Οι ορισμοί κριτηρίων είναι όπως αυτοί αναφέρονται στα κριτήρια SLICC για διάγνωση του ΣΕΛ

Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 2012;64:2677–86.

Lambers W.M. et al, Arthritis Care & Research, 2020; 72: 607-614

Απαιτούνται

ANA τίτλος >1:80

ΚΑΙ ≥ 1 από τα ακόλουθα κριτήρια

Οξύς ή υποξύς δερματικός λύκος

Χρόνιος δερματικός λύκος

Στοματικά ή ρινικά έλκη

Αλωπεκία

Υμενίτιδα

Ορογονίτιδα

Νευρολογικές εκδηλώσεις

Νεφρικές εκδηλώσεις

Ή 2 από τα ακόλουθα

Αιματολογικές εκδηλώσεις

Ανοσολογικά χαρακτηριστικά

Θετικό οικογενειακό ιστορικό για αυτοάνοση ρευματική νόσο

Και να μην πληρούνται τα ACR κριτήρια του 1997 ή τα κριτήρια SLICC 2012 για διάγνωση ΣΕΛ

Θεραπεία του ατελούς ΣΕΛ

- Θεραπεύουμε το μάλλον προέχον σύμπτωμα και το μάλλον πάσχον όργανο
- Αν δεν υπάρχει κλινικά σημαντικό σημείο ή σύμπτωμα προς θεραπεία ακολουθούμε την πολιτική «περίμενε και βλέπε».

Rhupus (Συνύπαρξη, ή ανάπτυξη κατ' ακολουθίαν ΣΕΛ μετά από ΡΑ ή ΡΑ μετά από ΣΕΛ)-Πραγματικό φαινόμενο ή πρόβλημα στην ταξινόμηση;

- Ασαφή κριτήρια, εξέλιξη των απόψεων σε διαφορετικές χρονικές στιγμές (1936- τώρα) με διαφορετικά κάθε φορά κριτήρια διάγνωσης ΣΕΛ και ΡΑ
 - Ορολογικοί δείκτες ΣΕΛ
 - Υψηλοί τίτλοι ANA
 - Υψηλοί τίτλοι αντι-dsDNA
 - Άλλα αυτοαντισώματα (πχ αντι-Ro, RF)
 - Χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος
 - Έντονη, δυσίατη αρθρίτιδα
 - Αρθρίτιδα με διαβρώσεις
 - πηγεοκαρπικές
 - Οστά του καρπού
 - Πρωινή δυσκαμψία
 - Ευαισθησία στην ψηλάφηση των αρθρώσεων
 - Μικρές δόσεις στεροειδών ανεπαρκείς για να επιφέρουν ύφεση της αρθρίτιδας
- Genome-wide association studies έχουν δείξει ότι οι κάτωθι τόποι προσφέρουν ευαισθησία στην ανάπτυξη και των δύο νοσημάτων
 - HLA-DRB1,
 - BLK,
 - UBE2L3,
 - PTPN22,
 - STAT4,
 - TNFAIP3,
 - FCGR2A,
 - PRDM1,
 - IRF5,
 - PXX
 - COG6
 - Πρώιμη ΡΑ και ΣΕΛ έχουν Interferon signature
 - Ο κοινός επίτοπος [shared epitope (SE)]- που κωδικοποιεί αλληλία του MHC class II (HLA-DRB1) είναι παράγοντας κινδύνου για διαβρωτική αρθρίτιδα σε ΡΑ αλλά και σε ΣΕΛ (Rhupus)

Rhupus: Δημογραφικά χαρακτηριστικά από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Χαρακτηριστικά	Αποτελέσματα
Αριθμός ασθενών	287
Γυναίκες	93%
Ηλικία εμφάνισης πρώτου συμπτώματος (χρόνια)	35
Ηλικία όταν ετέθη η διάγνωση (χρόνια)	45
ΡΑ πρώτα και ΣΕΛ ακολούθως	69%
ΣΕΛ πρώτα και ΡΑ ακολούθως	18%
Συνύπαρξη ΣΕΛ και ΡΑ από την αρχή	13%
Χρόνος για την εμφάνιση ΡΑ σε ασθενείς με ΣΕΛ (χρόνια)	11
Χρόνος για την εμφάνιση ΣΕΛ σε ασθενείς με ΡΑ (χρόνια)	7

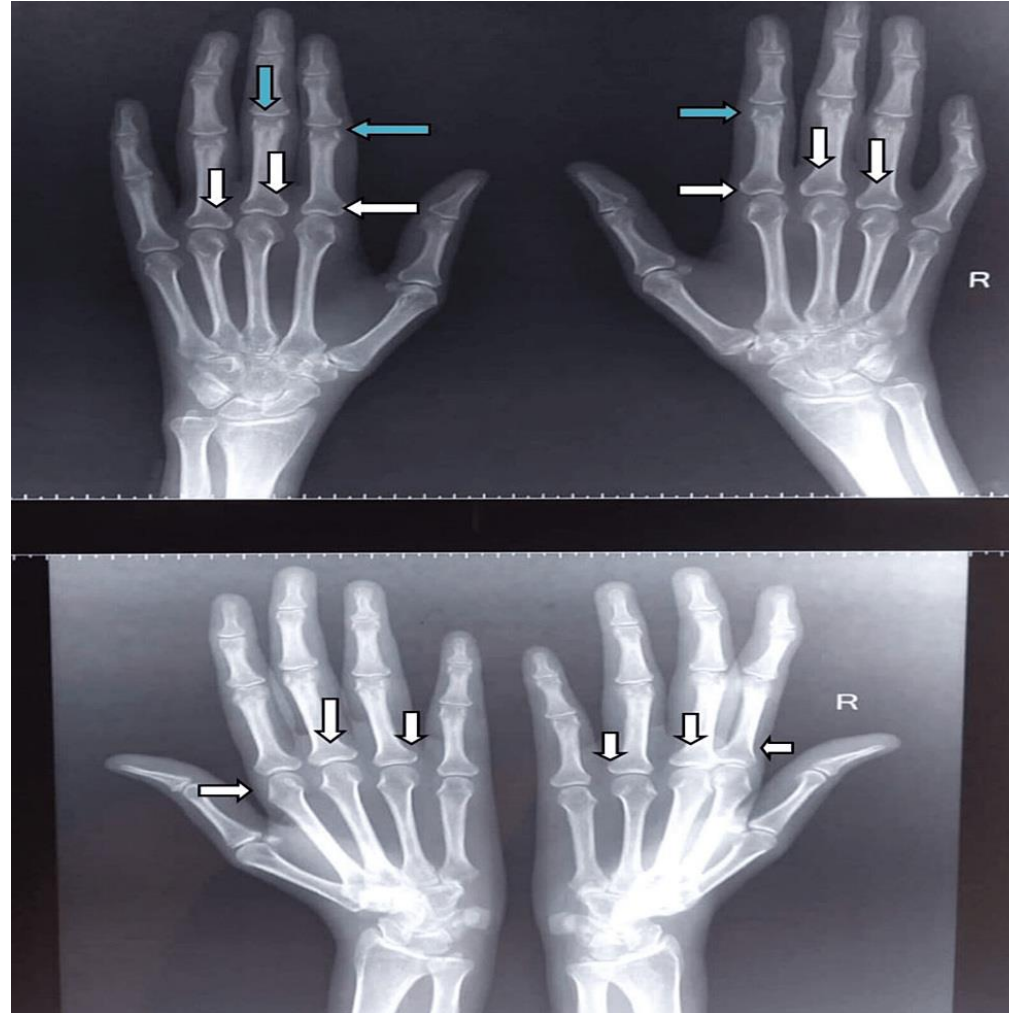
Rhupus: Κλινικά ευρήματα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Χαρακτηριστικό (No ασθενών 287)	Αποτέλεσμα (%)	Χαρακτηριστικό (No ασθενών 287)	Αποτέλεσμα (%)
Πολυαρθρίτιδα	88.2	Αλωπεκία	17
Προσβολή χεριών	82	Φαινόμενο του Raynaud	9
Συμμετρική	87	Ορογονίτιδα	26
Διαβρώσεις	90	Νευρική προσβολή	5
Ρευματικά οζίδια	16	Νεφρική προσβολή	35
Δερματικές βλάβες	41	Πνευμονική προσβολή	6
Έλκη στόματος	23	Αιματολογικές διαταραχές	70
Φωτοευαισθησία	30	Αγγειίτιδα	4

Rhupus: Ανοσολογικά ευρήματα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

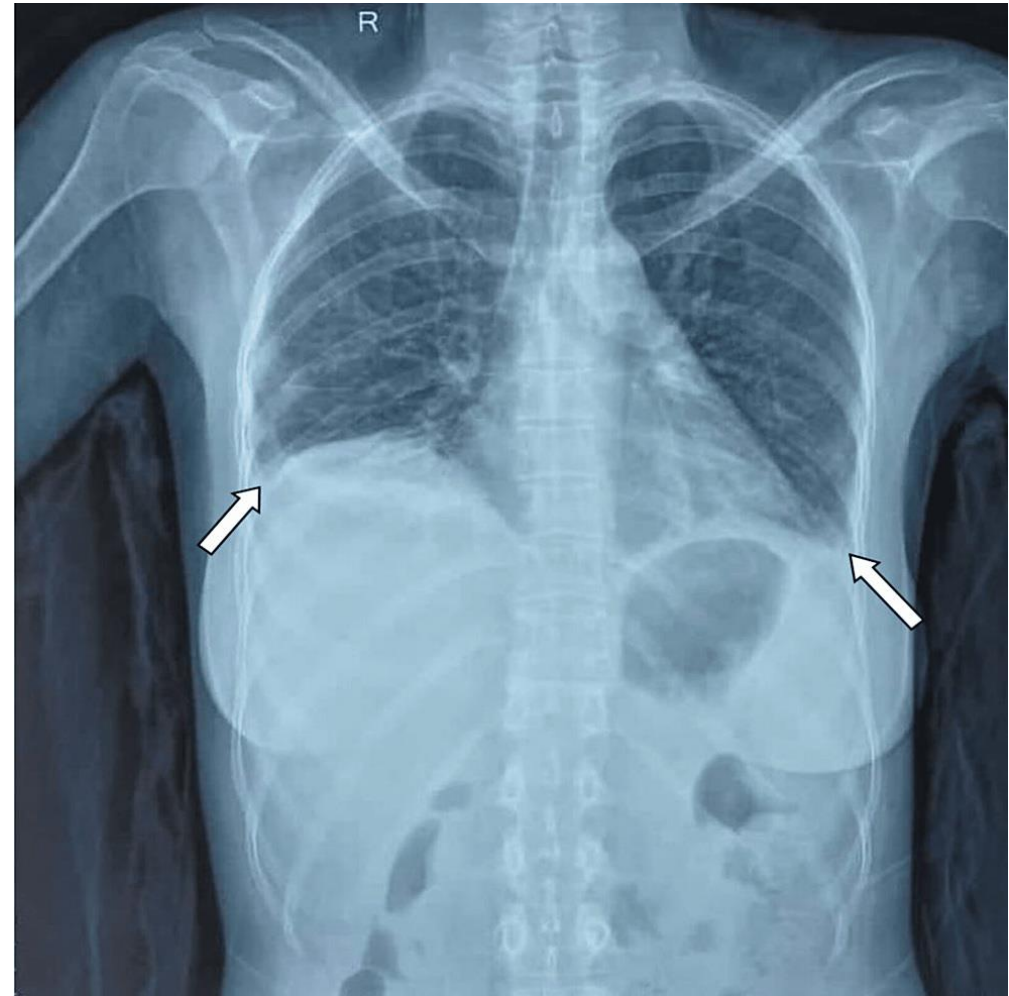
Ευρήματα	Αποτελέσματα (%)
Αριθμός ασθενών	287 (100%)
Χαμηλό συμπλήρωμα	50
ANA	89
Αντι-dsDNA	74
Anti-Sm	13
Anti-Ro/SSA	25
Anti-La/SSB	10
Anti-Phospholipid	19
RF	84
Anti-CCP	58

Κλινικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά ασθενούς με Rhuus



Κλασσικά ορολογικά ευρήματα και ακτινογραφία θώρακος σε ασθενή με Rhuropus

Serological tests Values	Reference values
• RF, quantitative 27.9 IU/mL	<15 IU/mL
• Anti-CCP antibody >195 EU/mL	<20 EU/mL
• ANA/IFA Positive	
• ANA primary dilution 1:80	1:80
• ANA primary intensity 4+	
• ANA pattern homogenous	
• ANA endpoint titer 1:640	1:80
• Anti-ds DNA antibody Positive	
• Anti-SSA antibody Positive	
• Anti-SSB antibody Positive	
• Anti-nucleosome antibody Positive	
• Anti-histone antibody Positive	



Θεραπεία του Rhusus

- Θεραπεύουμε το μάλλον προέχον σύμπτωμα και το μάλλον πάσχον όργανο
- Υδροξυχλωροκίνη
- Μεθοτρεξάτη
- Κυκλοσπορίνη
- Αζαθειοπρίνη
- Μυκοφαινολική μοφετίλη
- Ριτουξιμάμπη
- Μπελιμουμάμπη

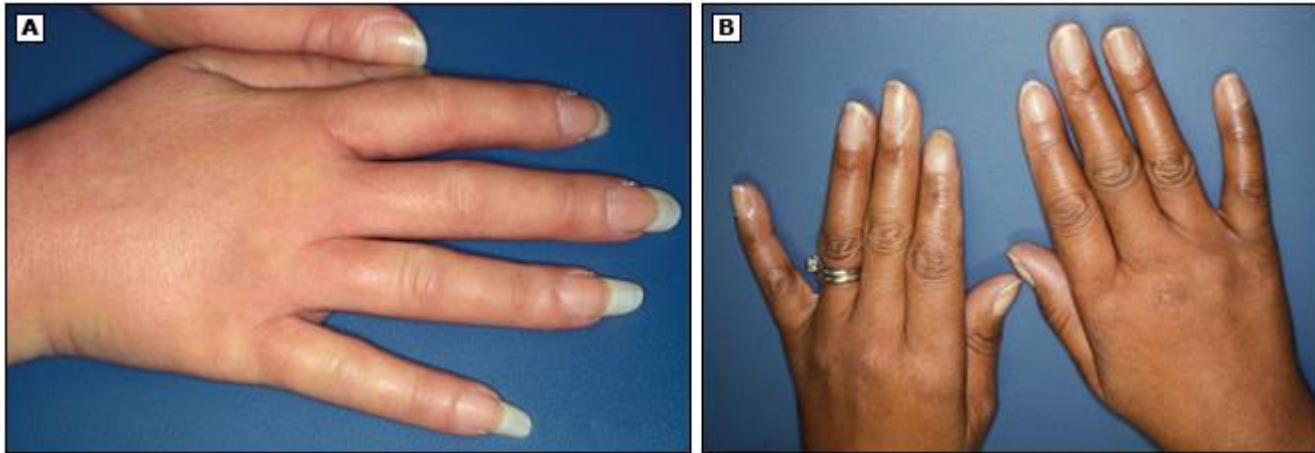
Μεικτή νόσος του συνδετικού ιστού (ΜΝΣΙ, ή ΜCTD)

- Ορισμός
 - Η μικτή νόσος του συνδετικού ιστού (ΜCTD) είναι μια συστηματική ρευματική νόσος που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντισωμάτων υψηλού τίτλου αντι-U1 ριβονουκλεοπρωτεΐνης (RNP) σε συνδυασμό με κλινικά χαρακτηριστικά που παρατηρούνται συνήθως στον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ), τη συστηματική σκλήρυνση (SSc), τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) και πολυμυοσίτιδα (PM).
- Συχνά χρειάζονται αρκετά χρόνια μέχρι να εμφανιστούν αρκετά επικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά για να είναι σίγουρο ότι η ΜCTD είναι η καταλληλότερη διάγνωση.
- Τα διακριτικά αλληλεπικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά του SLE, του SSc, της φλεγμονώδους αρθρίτιδας και της PM συνήθως εμφανίζονται διαδοχικά με την πάροδο του χρόνου.
- Έτσι, στα αρχικά της στάδια, η ΜCTD μπορεί να εμφανιστεί με χαρακτηριστικά αδιαφοροποίητης νόσου του συνδετικού ιστού (UCTD).

MCTD: Αμφισβήτηση αναφορικά με τη διάγνωση

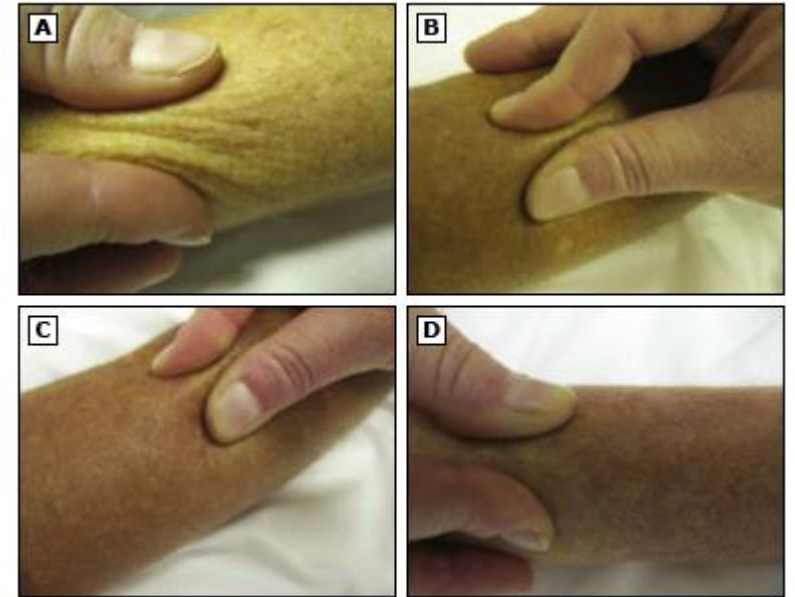
- Μετά τον αρχικό ορισμό από τον Gordon Sharp αμφισβητήθηκε η ύπαρξη της νόσου ως αυτόνομης νοσολογικής οντότητας
- Η MCTD θεωρήθηκε μεταβατική κατάσταση που οδηγεί σε ανάπτυξη σκληροδέρματος
- Ευρήματα που πείθουν ότι η MCTD είναι αυτόνομη οντότητα
 - Φαινόμενο Raynaud με ευρήματα από τριχοειδοσκόπηση ενδιάμεσα μεταξύ ΣΕΛ και Σκληροδέρματος
 - Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση
 - Αυτοαντισώματα κατά U1RNP σε πολύ υψηλούς τίτλους
 - IgG antiU1RNP αντισώματα ενώ στον ΣΕΛ υπάρχουν IgM αντι-U1RNP που με ανοσοκαθήλωση αναγνωρίζουν και Sm RNPs (όπως έδειξε η ομάδα μας)
 - Άλλα αυτοαντισώματα που σπάνια υπάρχουν στον ΣΕΛ

Τα κύρια εναρκτήρια χαρακτηριστικά της MCTD είναι Φαινόμενο Raynaud και οιδηματώδη δάκτυλα



(A) Τα διάχυτα φουσκωμένα δάκτυλα είναι μια κοινή αρχική εμφάνιση.

(B) Το λαμπερό δέρμα υποδηλώνει επικείμενη πάχυνση του δέρματος



Βαθμολογία σκλήρυνσης δέρματος κατά Rodnan: 0 = κανονικό (A); 1 = ήπιο (B); 2 = μέτρια (C); και 3 = σοβαρή (D). Η μέγιστη συνολική βαθμολογία για 17 περιοχές του σώματος είναι 51

Ρερνιο (χειμέτλα)



Ερυθματώδεις έως ιώδεις οίδηματώδεις ωχρές κηλίδες και βλατίδες στα δάχτυλα των ποδιών

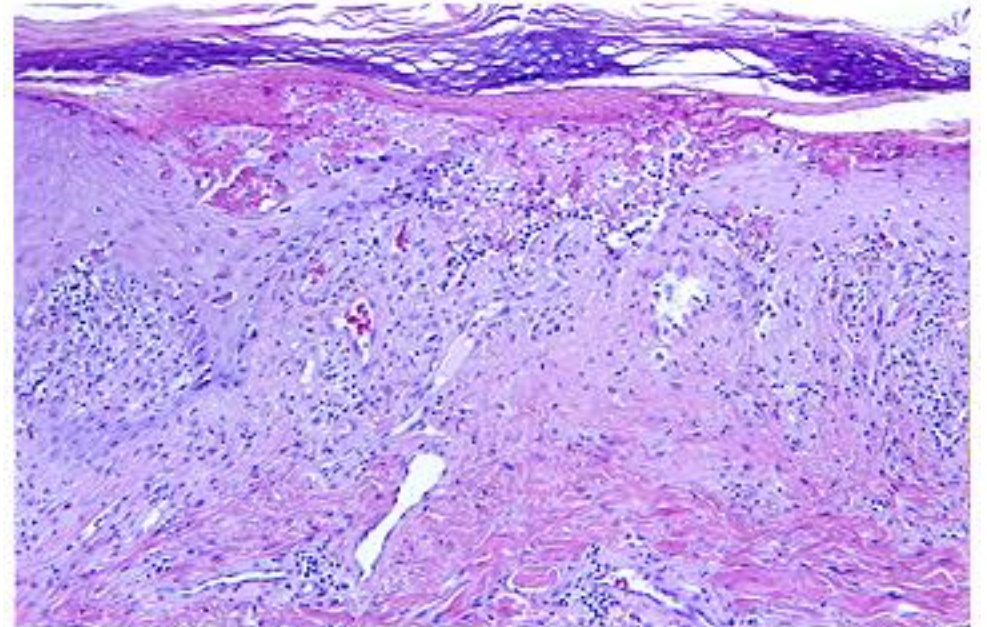


Ερυθματώδεις έως ιώδεις βλατίδες και κρούστες στα δάχτυλα ασθενούς με χειμέτλα

MCTD: Μεικτές εικόνες μεταξύ σκληροδέρματος και ΣΕΛ

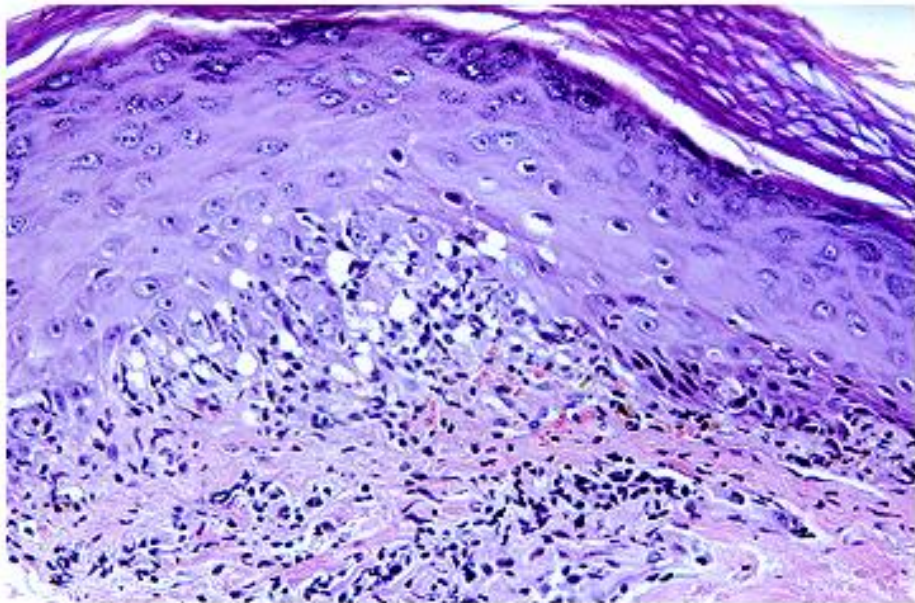


Εξάνθημα παρειών, σε κατανομή πεταλούδας, σε ασθενή με MCTD.

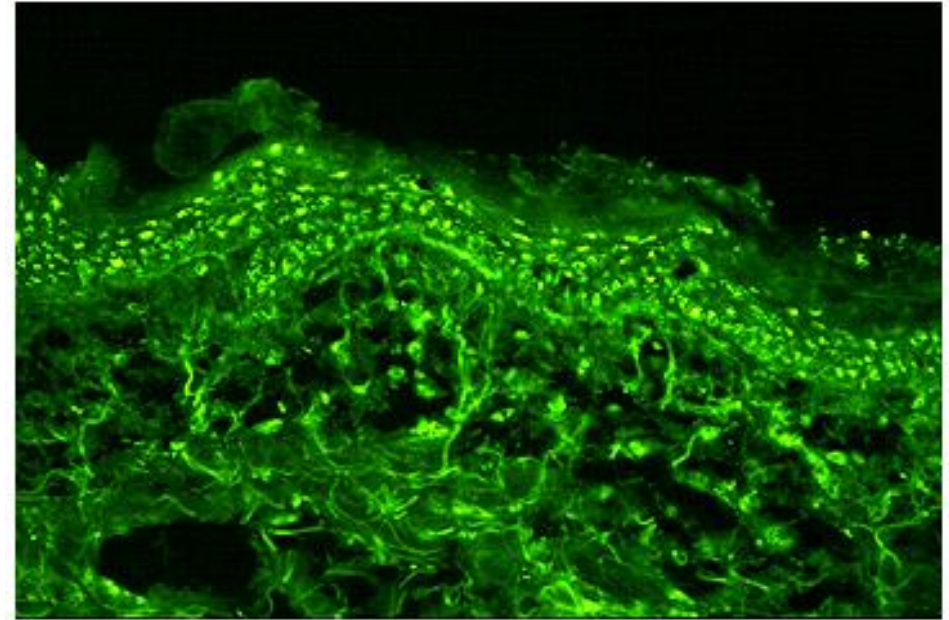


Βιοψία δερματικής βλάβης σε MCTD που δείχνει δερματίτιδα ενδιάμεσης επιφάνειας με εμφανή δυσκεράτωση και λεμφοκυττάρωση πάνω από την βασική στιβάδα παρόμοια με τις αλλαγές που παρατηρούνται στον υποξύ δερματικό λύκο. Υπάρχουν επίσης εμφανείς αγγειακές εκτασίες και περιοχές αγγειακής ερήμωσης, ευρήματα που υποδηλώνουν ότι οι κύριοι αντιγονικοί στόχοι είναι τόσο η επιδερμίδα όσο και η μικροαγγείωση.

MCTD: Παθολογοανατομικές εικόνες και ανοσοφθορισμός δέρματος συμβατός με ΣΕΛ

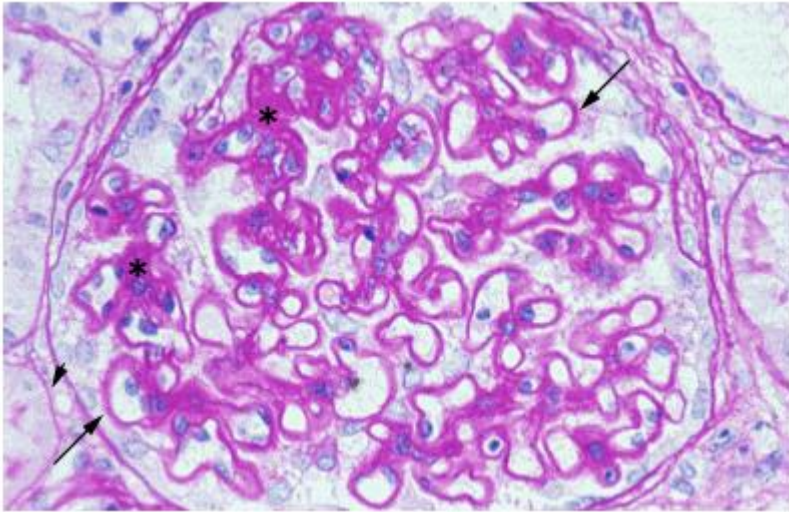


Υψηλής μεγέθυνσης εικόνα επαφής επιδερμίδας με κυρίως δέρμα με προεξέχουσα λεμφοκυττάρωση πάνω από την βασική στιβάδα και δυσκεράτωση σε ασθενή με MCTD.

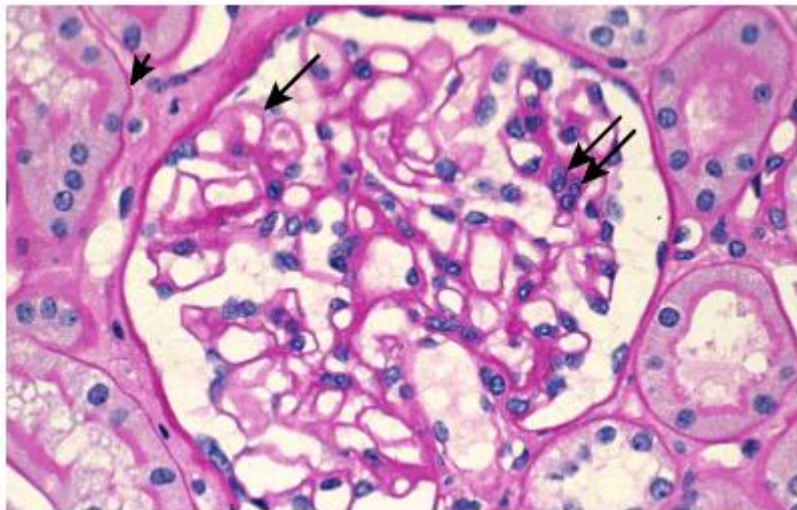


Μικροσκοπία έμμεσου ανοσοφθορισμού για Cb5-9 από δερματική βλάβη σε μικτή νόσο συνδετικού ιστού, που δείχνει κοκκώδη πυρηνική χρώση στην επιδερμίδα. Μικροσκοπία έμμεσου ανοσοφθορισμού για Cb5-9 από δερματική βλάβη σε μικτή νόσο συνδετικού ιστού, που δείχνει κοκκώδη πυρηνική χρώση στην επιδερμίδα.

Η νεφρική προσβολή στην MCTD είναι σπάνια και ήπια

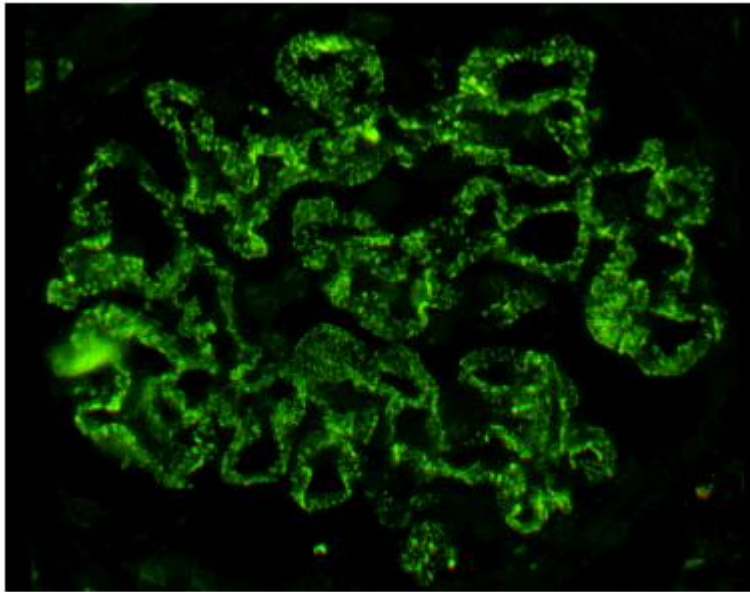


Μικρογραφία φωτός μεμβρανώδους νεφροπάθειας, που δείχνει διάχυτη πάχυνση της σπειραματικής βασικής μεμβράνης (μακριά βέλη) με ουσιαστικά φυσιολογική κυτταροβρίθεια. Σημειώστε πώς το πάχος των σπειραματικών τριχοειδών τοιχωμάτων είναι πολύ μεγαλύτερο από αυτό των παρακείμενων σωληνοειδών βασικών μεμβρανών (κοντό βέλος). Υπάρχουν επίσης περιοχές μεσαγγειακής υπερπλασίας (αστερίσκοι). Η μικροσκοπία ανοσοφθορισμού (που δείχνει κοκκώδη εναπόθεση IgG) και η ηλεκτρονική μικροσκοπία (που δείχνει υποεπιθηλιακές εναποθέσεις) απαιτούνται γενικά για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

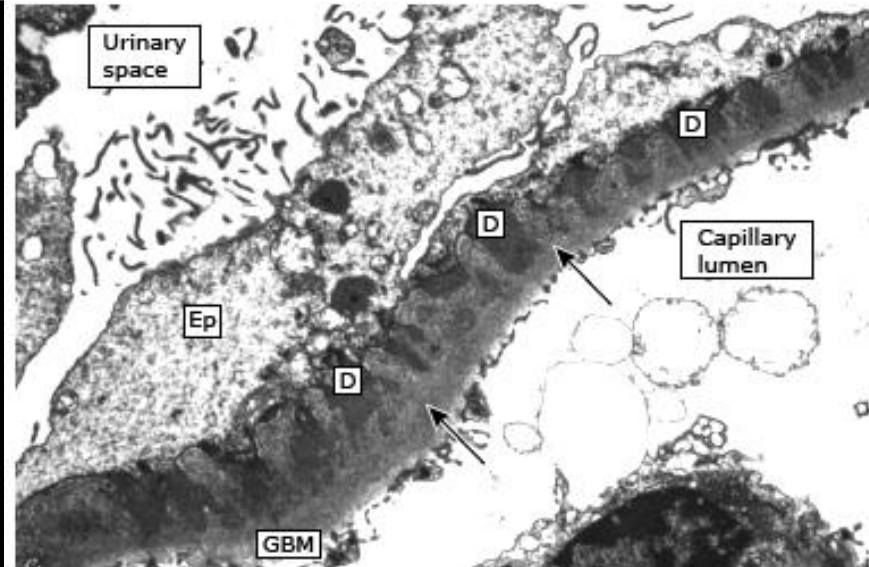


Μικρογραφία φωτός ενός φυσιολογικού σπειράματος. Υπάρχουν μόνο ένα ή δύο κύτταρα ανά τριχοειδή θύσανο, οι αυλοί των τριχοειδών είναι ανοιχτοί, το πάχος τοιχώματος του σπειραματικού τριχοειδούς (μακρύ βέλος) είναι παρόμοιο με αυτό των βασικών μεμβρανών των σωληναρίων (κοντό βέλος) και τα μεσαγγειακά κύτταρα και η μεσαγγειακή θεμέλια ουσία βρίσκονται στις κεντρικές περιοχές ή στις περιοχές μίσχου του θυσάνου (βέλη)

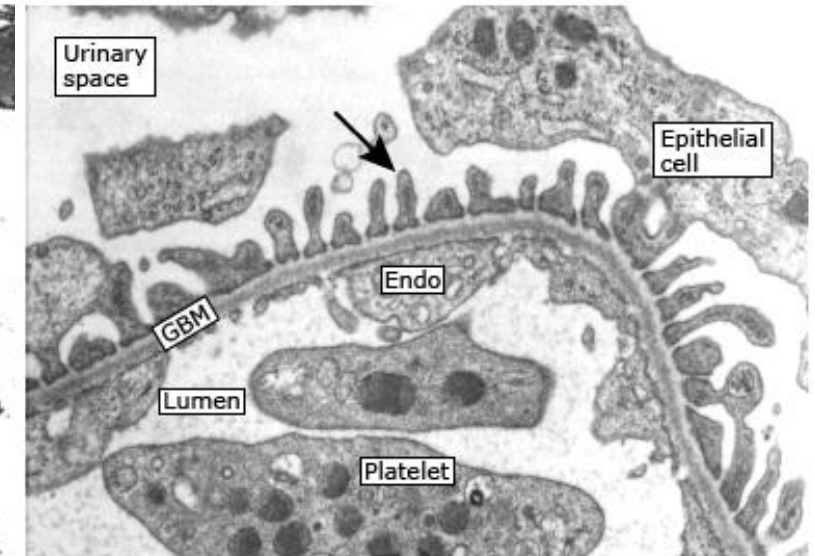
Η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα είναι ο συχνότερος τύπος στην MCTD



Μικροσκοπία ανοσοφθορισμού σε μεμβρανώδη νεφροπάθεια που δείχνει διάχυτη, κοκκώδη εναπόθεση IgG κατά μήκος των τριχοειδών τοιχωμάτων.



Η ηλεκτρονική μικρογραφία δείχνει μεμβρανώδη νεφροπάθεια σταδίου II. Πυκνές εναποθέσεις (D) υπάρχουν στον υποεπιθηλιακό χώρο κατά μήκος της σπειραματικής βασικής μεμβράνης (GBM) και κάτω από τα επιθηλιακά κύτταρα (Ep). Νέα βασική μεμβράνη αναπτύσσεται μεταξύ των εναποθέσεων, οδηγώντας σε εμφάνιση ακίδας σε χρώση αργύρου



Ηλεκτρονική μικρογραφία μιάς φυσιολογικής σπειραματικής τριχοειδούς αγκύλης που δείχνει το ενδοθηλιακό κύτταρο γεμάτο οπές (Endo), τη σπειραματική βασική μεμβράνη (GBM) και τα επιθηλιακά κύτταρα με τις ποδοκυτταρικές προσεκβολές (βέλος). Η βασική μεμβράνη είναι λεπτή χωρίς πυκνές εναποθέσεις. Δύο φυσιολογικά αιμοπετάλια παρατηρούνται στον τριχοειδή αυλό.

MCTD: Αγγειακές διαταραχές συμβατές με σκληρόδερμα και οι επιπτώσεις τους



Τριχοειδοσκόπηση: Διεύρυνση τριχοειδών αγκυλών και ταυτόχρονα αγγειακή ερήμωση (βέλος)



Γάγγραινα δακτυλικών θηλών



Απορρόφηση τελικών φαλάγγων δακτύλων

Ασβεστώσεις ως επί μυοσίτιδας και σκληροδέρματος και προσβολή αρθρώσεων σε MCTD



Ωλένια απόκλιση στο έδαφος αρθροπάθειας Jaccoud ή ωλένια απόκλιση λόγω διαβρώσεως συμβατής με φλεγμονώδη αρθρίτιδα; Και τα δύο συμβαίνουν στην MCTD

MCTD: Μεικτές κλινικές εικόνες από τις αρθρώσεις



Αθροπάθεια του Jaccoud



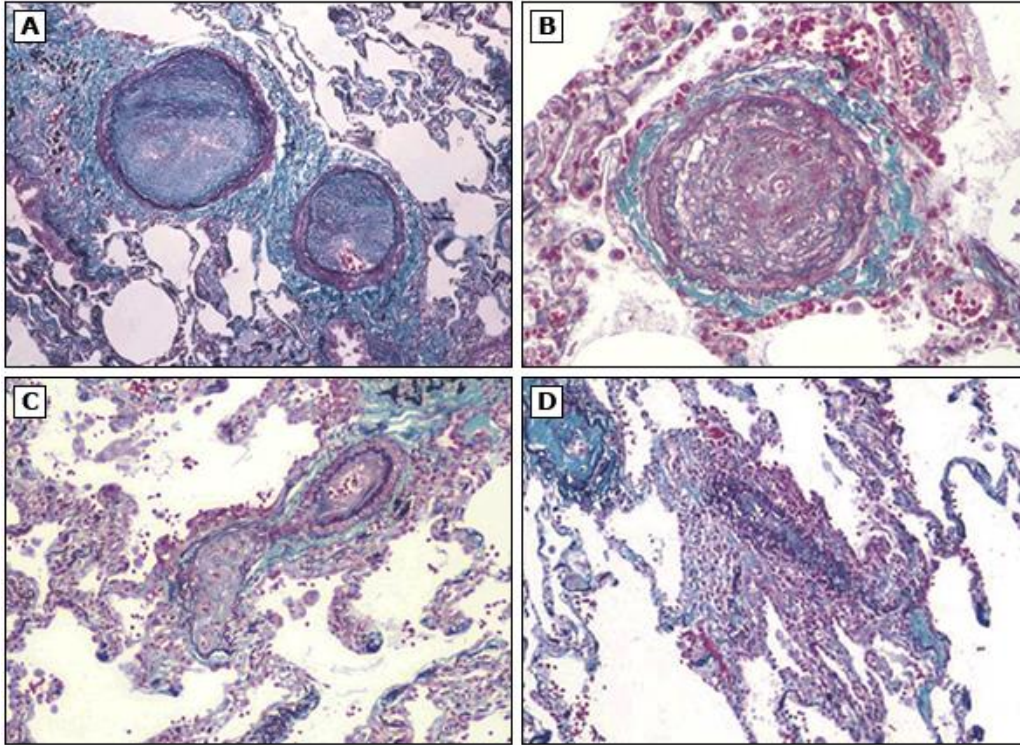
Αρχόμενη διάβρωση σε MCTD



Απορρόφηση τελικών φαλάγγων δακτύλων λόγω ισχαιμίας συμβατή με σκληρόδερμα, ή ψωριασική αρθροπάθεια



Πάχυνση τοιχωμάτων και απόφραξη κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας οδηγούν σε πνευμονική υπέρταση σε ασθενείς με MCTD



Πνευμονικές αγγειακές αλλοιώσεις στο MCTD.

(**Εικονίδιο Α**) Σοβαρή εσωτερική ίνωση σχεδόν αποφράσσοντας τον αγγειακό αυλό (χρώση Elastica-Goldner).

(**Εικονίδιο Β**) Οργανωμένος θρόμβος σε μεσαίου μεγέθους αρτηρία (χρώση Elastica-Goldner).

(**Εικονίδιο Γ**) Μερικές φορές εμφανίστηκε πλεξογενής αρτηριοπάθεια (χρώση Elastica-Goldner).

(**Εικονίδιο Δ**) Αγγειίτιδα μικρών αγγείων με φλεγμονώδη διήθηση γύρω από αγγεία που αποτελούνται σχεδόν από λεμφοκύτταρα (χρώση Elastica-Goldner).

Οι περιπτώσεις MCTD με Πνευμονική Υπέρταση δείχνουν επίσης τον διάμεσο τύπο, τον αγγειακό τύπο και τον μικτό τύπο και με τις δύο βλάβες. Ωστόσο, ο μικτός τύπος είναι πολύ σπάνιος.

Περαιτέρω, ο αγγειακός τύπος MCTD παρουσιάζει παρόμοιες βλάβες με SSc, όπως ινώδης πάχυνση, και με ΣΕΛ, όπως πλεξογενής αρτηριοπάθεια.

MCTD-Θεραπεία

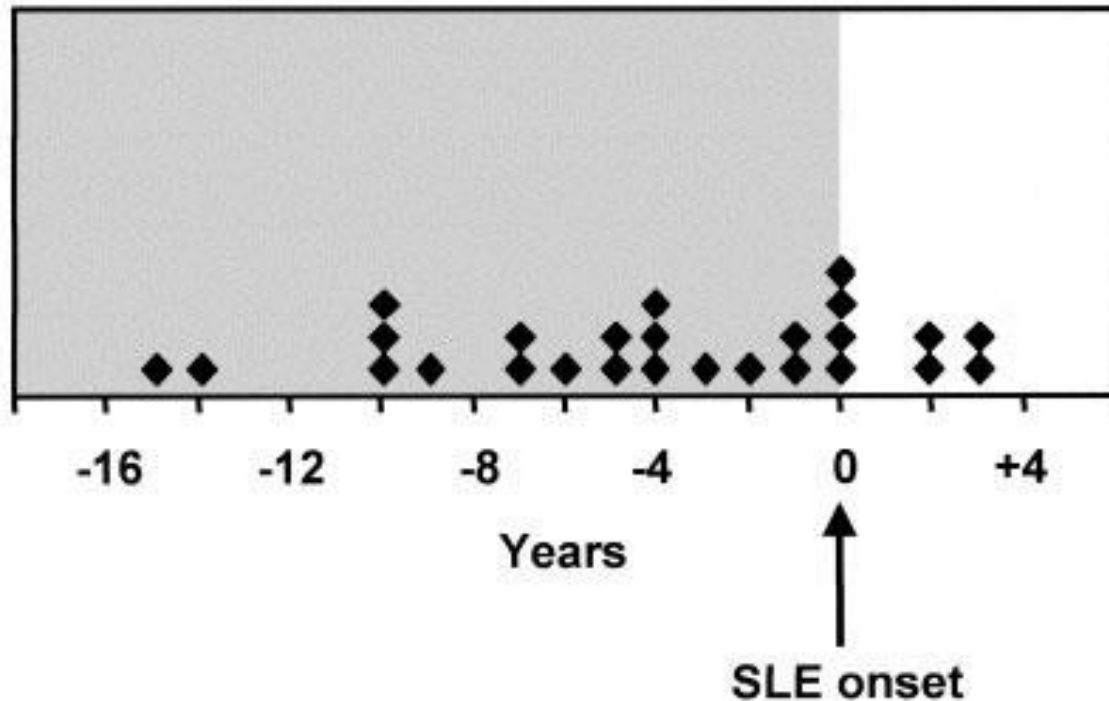
- Θεραπεύουμε το μάλλον προέχον σύμπτωμα και το μάλλον πάσχον όργανο
- Δεν θεραπεύουμε προκαταβολικά μια δυνητική εξέλιξη πριν αυτή επέλθει
- Ασθενείς με πνευμονική υπέρταση πρέπει να μελετηθούν σε ειδικά κέντρα τα οποία θα αποφασίσουν την θεραπεία που θα λάβουν
- Ασθενείς με NSIP (πιο συχνή στην MCTD) ή UIP (σπάνια) παρακολουθούνται με βοήθεια πνευμονολόγων και θεραπεύονται κατάλληλα.
- Η αρθρίτιδα, η μυοσίτιδα, το Φαινόμενο του Raynaud, η αυτοάνοση ηπατίτιδα η ξηρότητα κλπ θεραπεύονται όπως στα πρωτοπαθή αντίστοιχα νοσήματα
- Δεν υπάρχουν οδηγίες για την αντιμετώπιση της εγκυμοσύνης σε ασθενείς με MCTD

ΣΕΛ-Sjogren

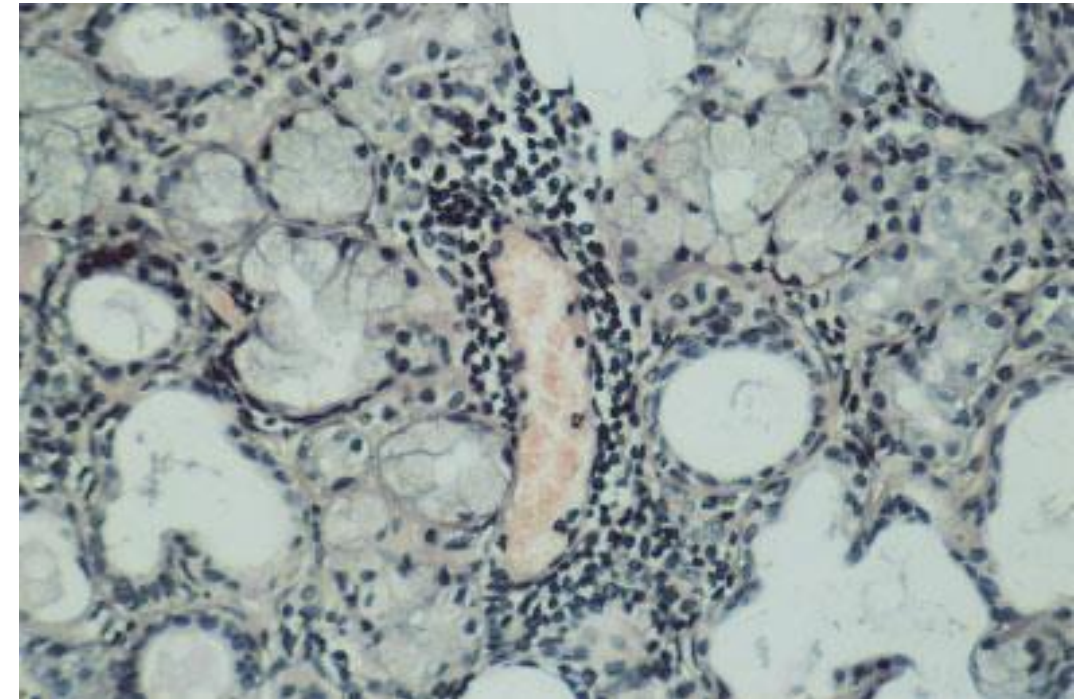
Patients with overlap between SLE and Sjogren are older than SLE and younger than Primary SS

Feature	SLE-noSS (n=76)	SLE-SS (n=26)	Primary SS (n= 86)	p	
				SLE-SS vs SLE-no SS	SLE-SS vs primary SS
Age (years)	36.1± 1.6	48.3± 2.5	56.5± 1.5	<0.001	0.007
% female	81.6	100.0	93.0	0.018	0.333
Age at SLE onset (years)	29.7± 1.5	44.8 ± 2.4	NA	<0.001	NA
Age at SS onset (years)	NA	44.7 ± 2.7	51.5 ± 1.6	NA	0.010
Duration of SLE (years)	5.9 ± 0.5	3.5 ± 0.5	NA	0.011	NA
Duration of SS (years)	NA	3.7 ± 0.7	4.9 ± 0.4	NA	0.068

Sicca manifestations in SLE-SS patients precede many years the development of SLE



Onset of sicca manifestations in relation to the onset of systemic lupus erythematosus (SLE) in the 26 patients with SLE-Sjogren's syndrome.



Characteristic presentation of perivascular mononuclear cell infiltrates in the minor salivary gland tissue of a patient with systemic lupus erythematosus-Sjogren's syndrome.

Sicca manifestations: comparisons between SLE-SS and primary SS

- Patients with primary SS note sicca manifestations in significantly higher age than SLE-SS patients
- Dyspareunia is more common in SLE-SS patients
- Positive Rose Bengal staining of the cornea is rather common in primary SS patients
- Perivascular lymphocytic infiltrates are more almost exclusively found in SLE-SS patients

Comparison of various disease manifestations between the study groups*

- Raynaud's phenomenon and arthritis is rather common in SLE-SS than the other groups
- CNS involvement and antiphospholipid syndrome is rather common in SLE vs primary SS
- Serositis is rather common in SLE-SS than primary SS
- Lymphadenopathy is rather common in Primary SS than the SLE groups

Συμπεράσματα

- Overlap σύνδρομα στον ΣΕΛ: Όμορφα στην θεωρία-αδιάφορα στην πράξη.
- Τα ΣΕΛ-Overlap σύνδρομα μπορεί να παραμείνουν ως αυτόνομες οντότητες για χρόνια ή μπορεί να εξελιχθούν σε μια καλά περιγεγραμμένη νόσο από αυτές που συνθέτουν τα σύνδρομα
- Θεραπεύουμε το μάλλον προέχον σύμπτωμα με βάση την παθογένεια και την παθοφυσιολογία του χρησιμοποιώντας όμως την καθοδήγηση της αποδεικτικής ιατρικής, δηλαδή τις οδηγίες των ειδικών και τις κλινικές μελέτες.