
ΑΝΔΡΙΑΝΗ Κ. ΚΑΛΟΓΗΡΟΥ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

**ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΟΡΟΘΕΤΙΚΗΣ ΡΑ
ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΟΡΟΘΕΤΙΚΗΣ & ΟΡΟΑΡΝΗΤΙΚΗΣ ΡΑ**

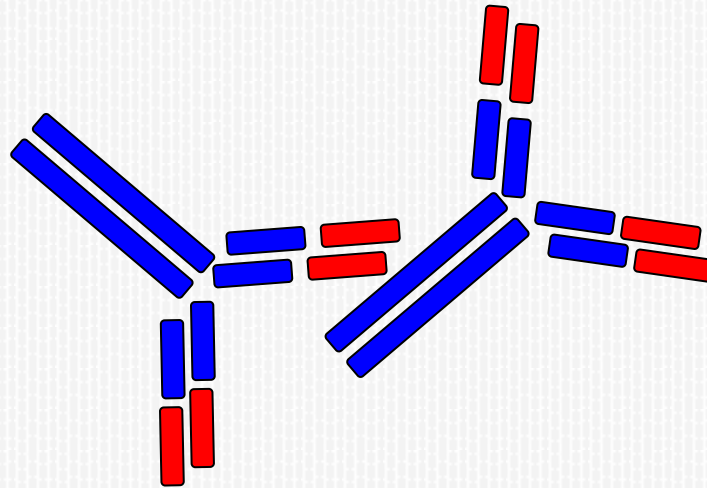
No conflict of interest

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων

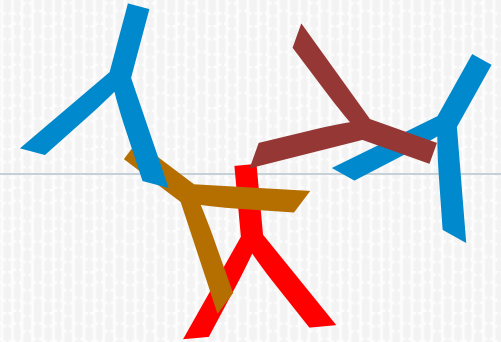
ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

Erik Waaler 1940

Εμφάνιση ενός παράγοντα στον ανθρώπινο ορό που ενεργοποιεί την ειδική συγκόλληση ερυθρών αιμοσφαιρίων προβάτου



ΤΙ ΕΙΝΑΙ Ο ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ



- ✗ γενικός όρος
- ✗ αυτοαντισώματα εναντίον του Fc τμήματος της ανοσοσφαιρίνης G
- ✗ IgM, IgG, IgA ή IgE
- ✗ Ποιός ανιχνεύεται στο εργαστήριο ; IgM RF
- ✗ 66% ευαισθησία για RA 82% ειδικότητα για RA

ΟΡΟΘΕΤΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Ρευματοειδής
αρθρίτιδα

Ανίχνευση
IgM RF

Οροθετική
Ρευματοειδής
αρθρίτιδα

ΠΡΙΝ ΤΑ ΑΣΡΑ

- ✗ Περισσότερα από 20 χρόνια μετά την εμφάνιση του RF
- ✗ Nienhuis et al : APF (perinuclear factor abs)
αντισώματα εναντίον περιπυρηνικών κοκκίων στα επιφανειακά κύτταρα του ανθρώπινου στοματικού επιθηλίου
υψηλή ειδικότητα για PA
δύσκολη ανίχνευση στην καθημερινή πράξη
- ✗ 1979 : AKA (Antikeratin antibodies)
παρόντα στο 50% των ασθενών με PA
δύσκολη ανίχνευση στην καθημερινή πράξη
- ✗ 1995 : Κοινός στόχος AKA και APF → αντιγόνο **FILLAGRIN**

ΑΣΡΑ, αντι-κίτρουλλινωμένα πρωτεϊνικά αντισώματα

ACPA

- ✘ 1996 : προσδιορισμός μοριακής ταυτότητας του αντιγόνου των ΑΚΑ και APF

ΚΙΤΡΟΥΛΛΙΝΗ

- ✘ Αμινοξύ
- ✘ Μετα-μεταφραστική τροποποίηση των καταλοίπων αργινίνης (μέσω PAD)
- ✘ Φλεγμονώδεις καταστάσεις

- ✘ 1998 πρώτη ELISA
- ✘ 2000 πρώτη ELISA – συνθετικά κυκλικά CCP

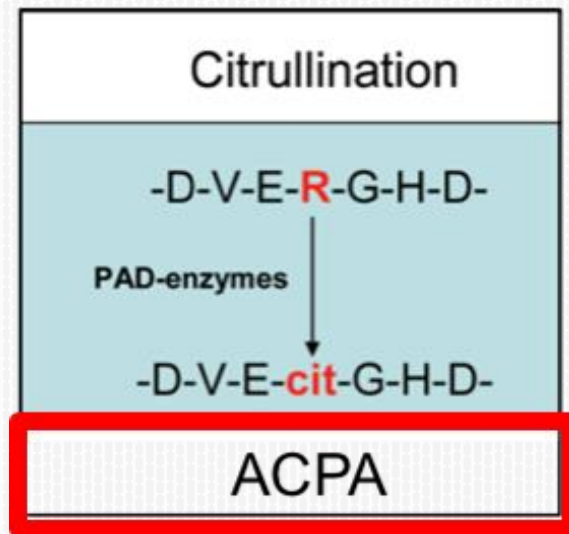
ACPA, αντι-κιτρουλλινωμένα πρωτεϊνικά αντισώματα

...2010

✘ Εισαγωγή των ACPA

2010 Rheumatoid arthritis classification criteria :
An American College of Rheumatology /
European League Against Rheumatism
collaborative initiative

ACPA ΣΤΗ ΡΑ



Αυτοαντισώματα

Εντοπίζονται σε ποσοστό μεγαλύτερο από 70% των ασθενών με ΡΑ

Παρουσιάζουν ευαισθησία 80% και ειδικότητα 95%
(ειδικότητα >95% όταν ο RF είναι θετικός)

Η παραγωγή ACPA από Β κύτταρα εξαρτάται από Τ κύτταρα

ACPA, αντι-κιτρουλλινωμένα πρωτεϊνικά αντισώματα

Willemze A et al. Nat Rev Rheumatol. 2012;8:144–52; Rantapää-Dahlqvist S, et al. Arthritis Rheum. 2003;48:2741–9

Ursum J, et al. Arthritis Res Ther. 2009;11:R75.

ΜΟΝΗ/ΔΙΠΛΗ ΟΡΟΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑ

ΔΙΠΛΗ
ΟΡΟΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑ

RF
positive

ACPA
positive

ΜΟΝΗ
ΟΡΟΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑ

RF
negative

ACPA
positive

ΜΟΝΗ
ΟΡΟΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑ

RF
positive

ACPA
negative

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

ΩΣ ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

- ✘ Υψηλοί τίτλοι RF (>160 UI/ml) → Προγνωστικός παράγοντας ακτινολογικής εξέλιξης
- ✘ IgM RF και IgA RF → Κακοί κλινικοί προγνωστικοί δείκτες

ACRA ΩΣ ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

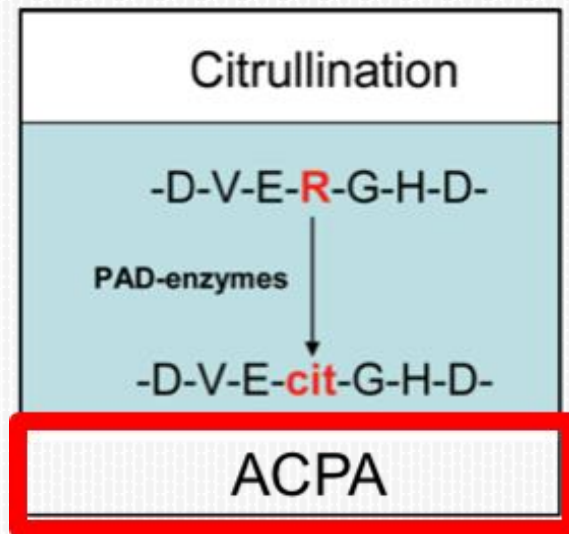
✗ ACRA (επιπρόσθετα του RF) → προγνωστική αξία

▶ προσβολή των αρθρώσεων

- αριθμός προσβεβλημένων αρθρώσεων
- μέγεθος άρθρωσης

▶ στην ακτινολογική εξέλιξη

ACPA ΣΤΗ ΡΑ



Αυτοαντισώματα

Η παρουσία ACPA συσχετίζεται με αυξημένη ακτινογραφική βλάβη και εξέλιξη της νόσου

ACPA, αντι-κιτρουλλινωμένα πρωτεϊνικά αντισώματα. .

Kroot EJ, et al. Arthritis Rheum. 2000;43:1831–5;2

van der Woude D, et al. Ann Rheum Dis. 2010;69:1554–61

ACPA ΣΤΗ ΡΑ

✘ Sokolove J. et al. *Arthritis Rheumatol* 2014 66(4):813-21

Cohort of 1488 US veterans with RA>>> measures of disease activity and serum levels of cytokines multiplex ACPAs were compared between the following groups

-double negative group

-antiCCP-/IgMRF+

-antiCCP+/IgMRF-

-double positive group

Double positive group >>> higher disease activity, higher CRP, higher levels of inflammatory cytokines

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΚΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ

| | Συστάσεις EULAR 2010 και 2013 ^{1,2} | Συστάσεις ACR 2012 ³ |
|-----------------------------|---|---|
| Ορισμός της κακής πρόγνωσης | Έχει προσδιοριστεί ως: <ul style="list-style-type: none">• Υψηλή ενεργότητα της νόσου• Θετικότητα για αυτοαντισώματα (RF και/ή ACPA)• Πρώιμη παρουσία βλάβης σε άρθρωση | Παρουσία ενός ή περισσότερων από τα εξής χαρακτηριστικά: <ul style="list-style-type: none">• Περιορισμός της λειτουργικότητας• Εξωαρθρική νόσος• Θετικότητα για αντισώματα RF ή ACPA• Οστικές διαβρώσεις σε ακτινογραφία |

ΑΛΛΟΙ ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

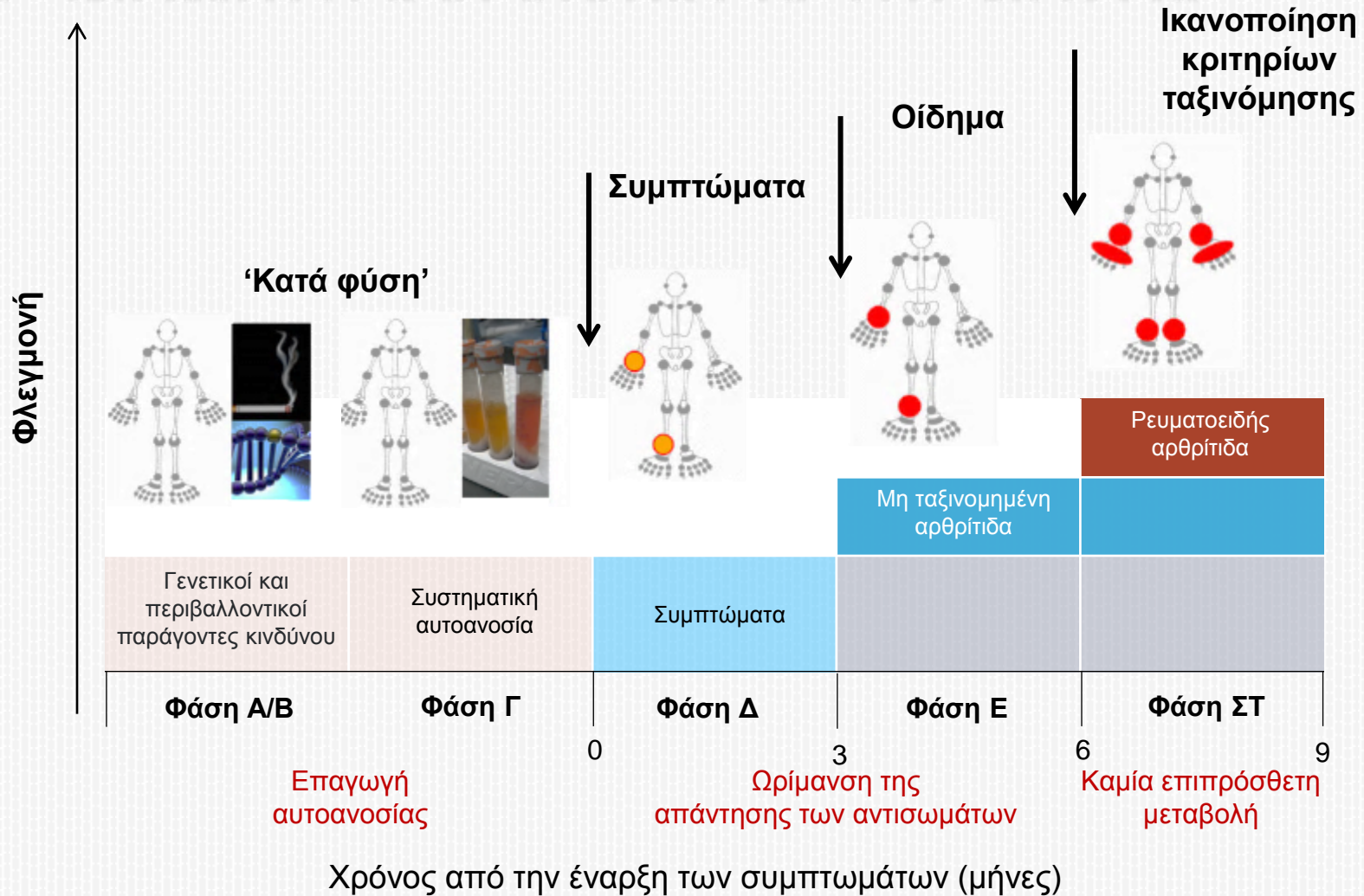
- ✗ Γενετική προδιάθεση HLA-DRB1 (SE)
- ✗ Περιβαλλοντικοί παράγοντες (π.χ κάπνισμα ιδιαίτερα σε RF+RA και βαρείς καπνιστές)
- ✗ Φύλο (θήλυ)
- ✗ Ηλικία (μεγαλύτερη)
- ✗ Διάρκεια νόσου (μεγαλύτερη)
- ✗ Κοινωνικοοικονομικό status(χαμηλότερο)

ΕΠΙΠΛΕΟΝ

EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of RA

Rec. 5 : *MRI bone oedema* is a strong independent predictor of subsequent radiographic progression in early RA and should be considered for use as a prognostic indicator. Joint inflammation (**synovitis**) detected by *MRI* or *ultrasound* as well as joint damage detected by *conventional radiographs* , *MRI* or *ultrasound* can also be considered for the prediction of further joint damage

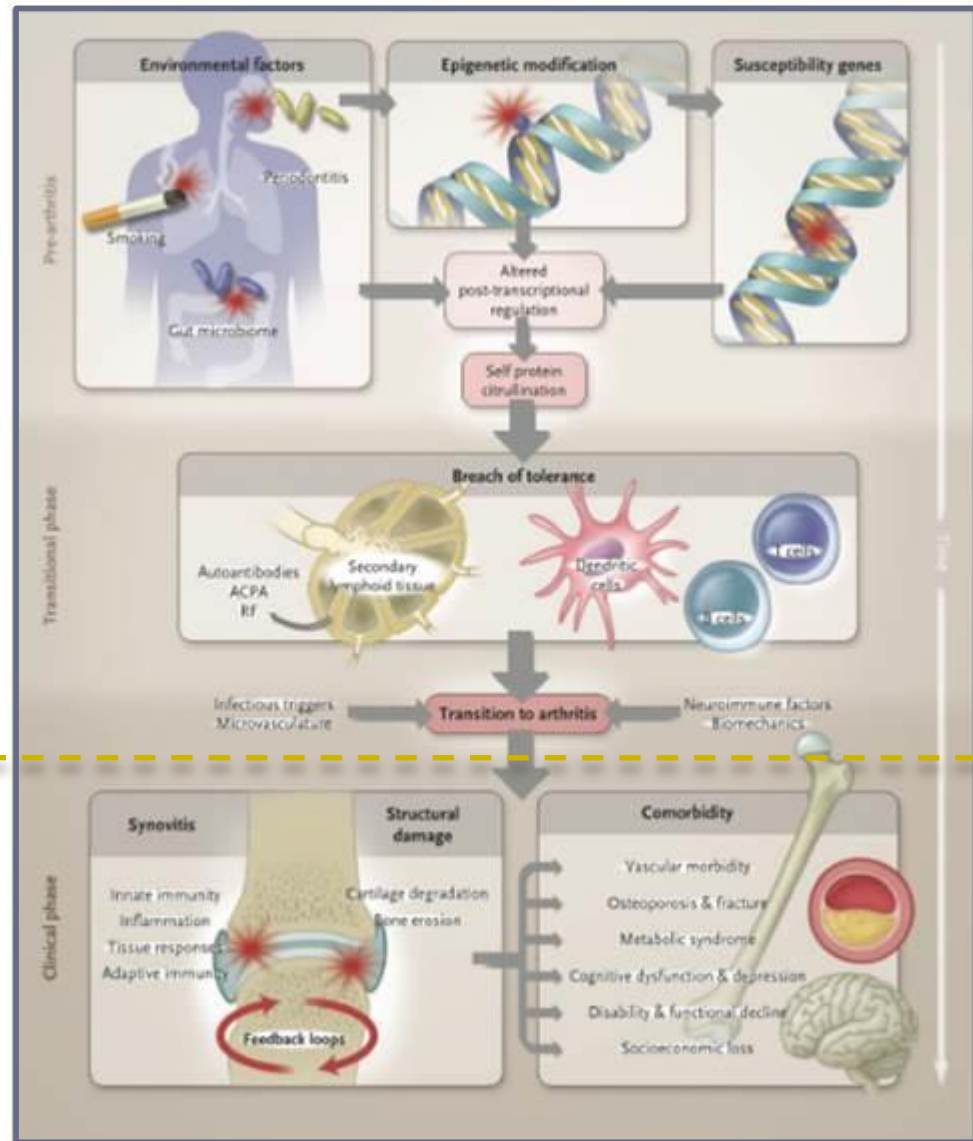
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ



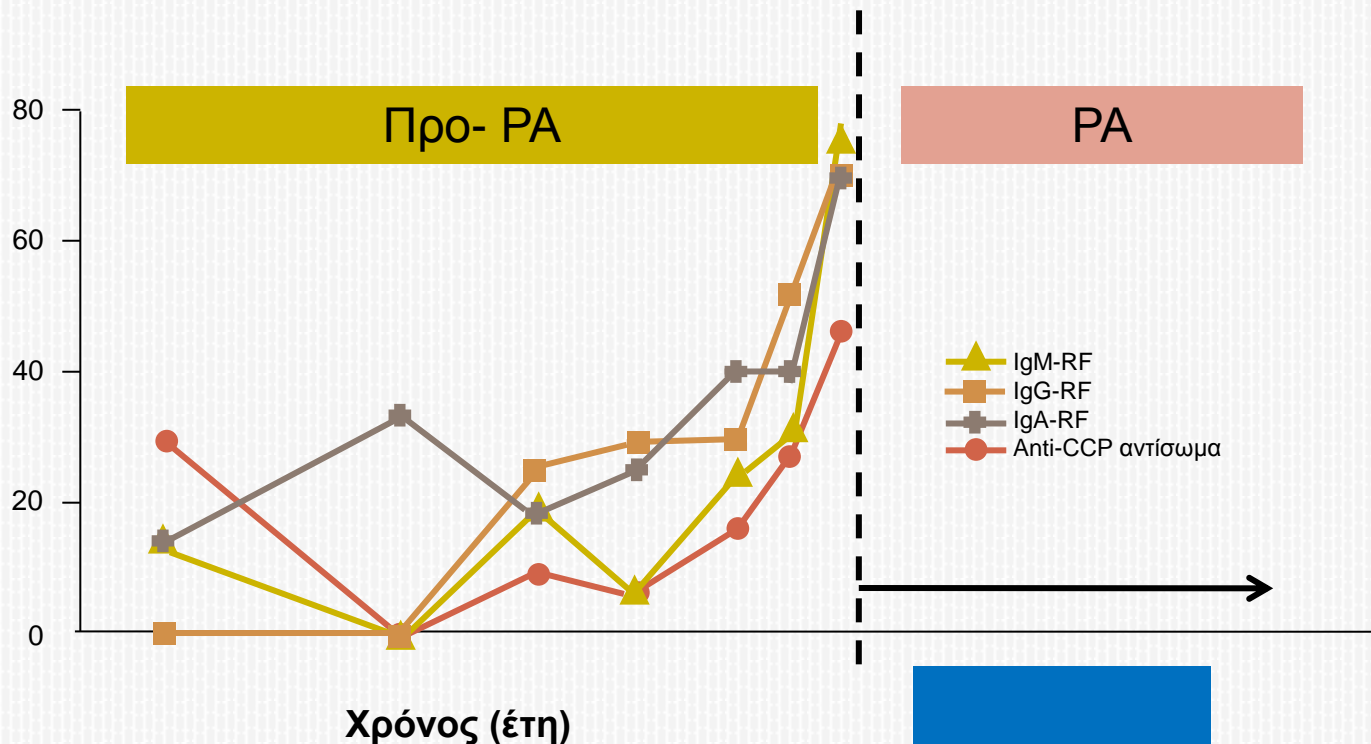
Παράγοντες
κινδύνου

Αυτοάνοση
φάση

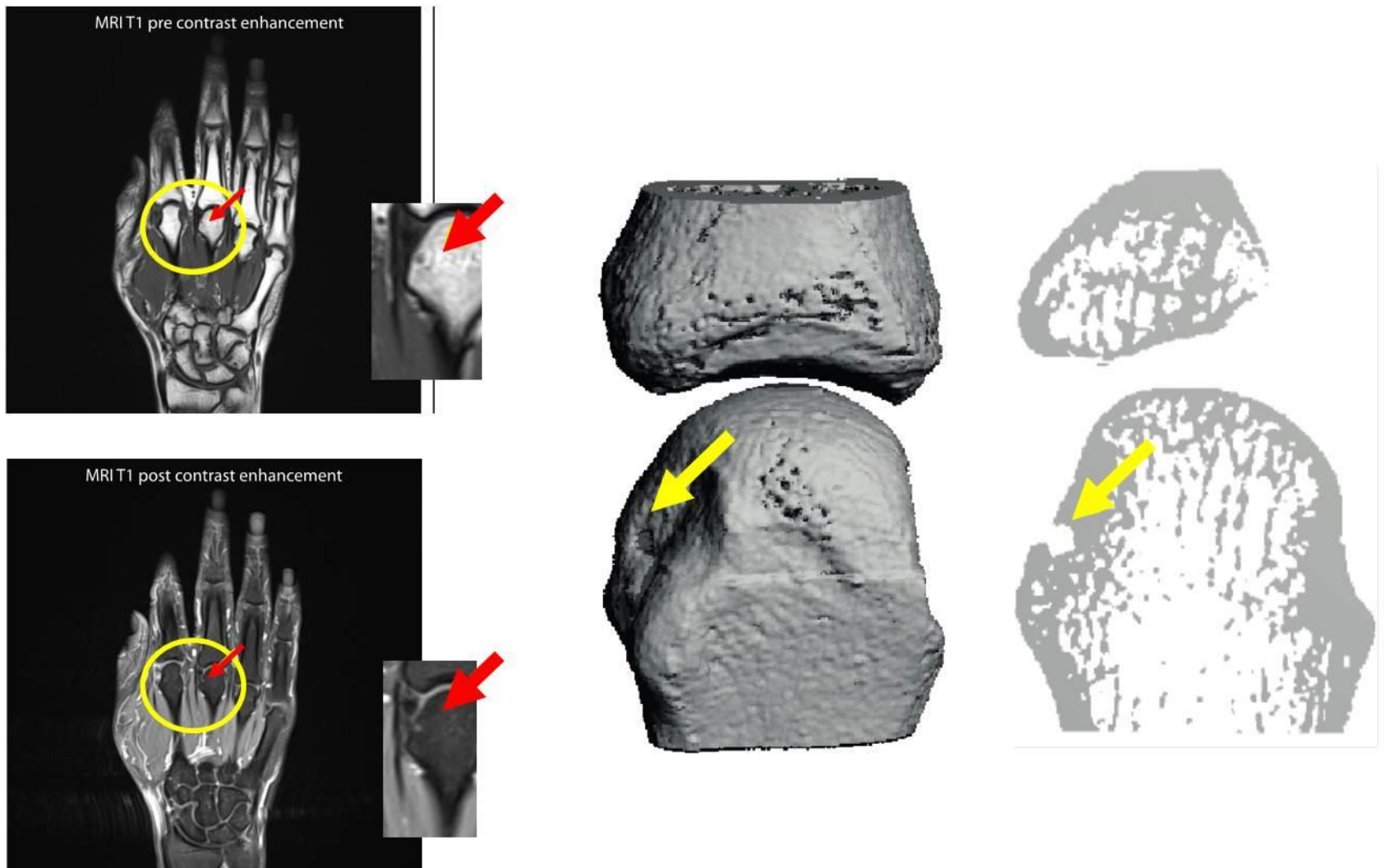
Κλινική
φάση



RF ΚΑΙ ΑΣΡΑ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

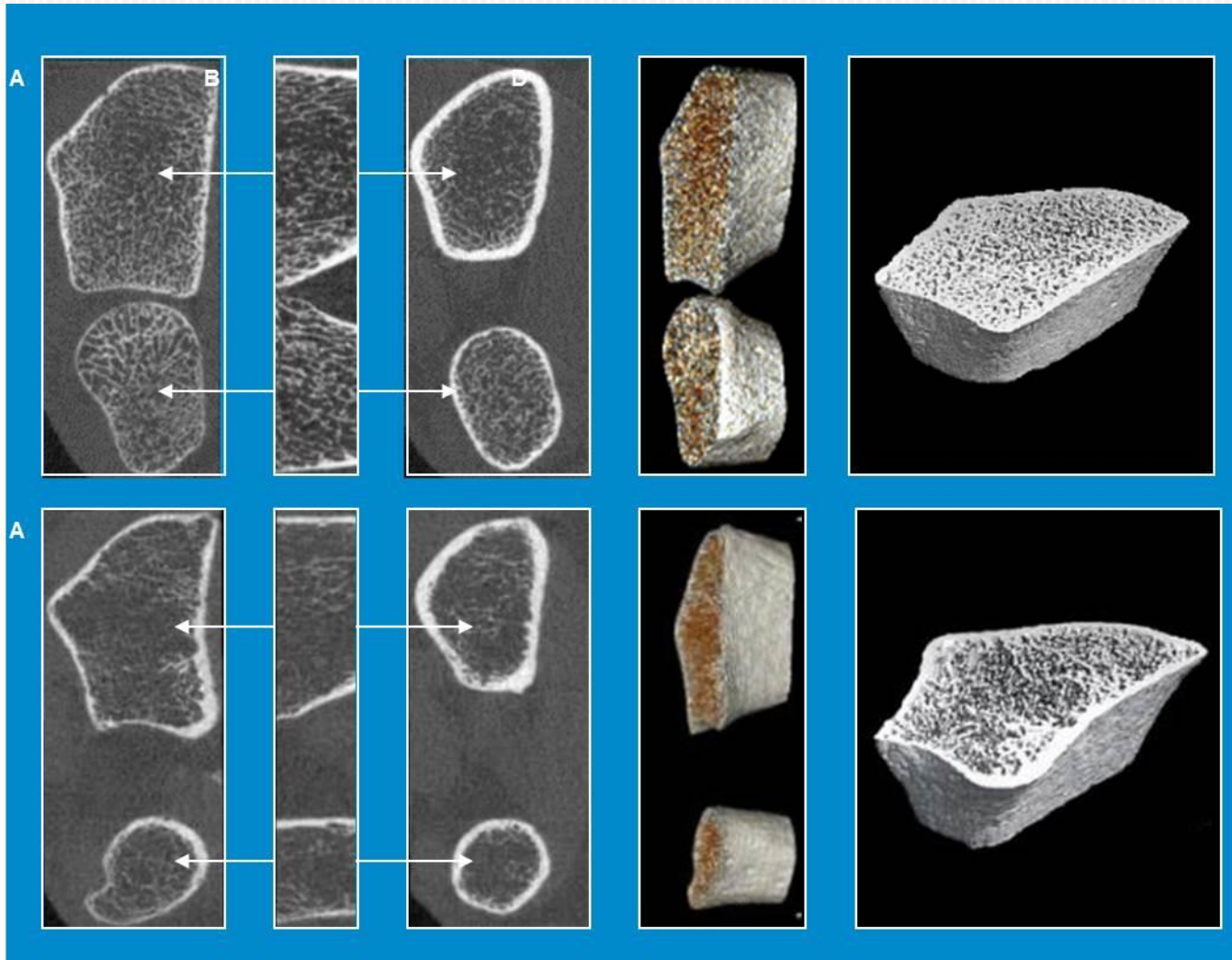


ΜΙΚΡΕΣ ΔΙΑΒΡΩΣΕΙΣ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ



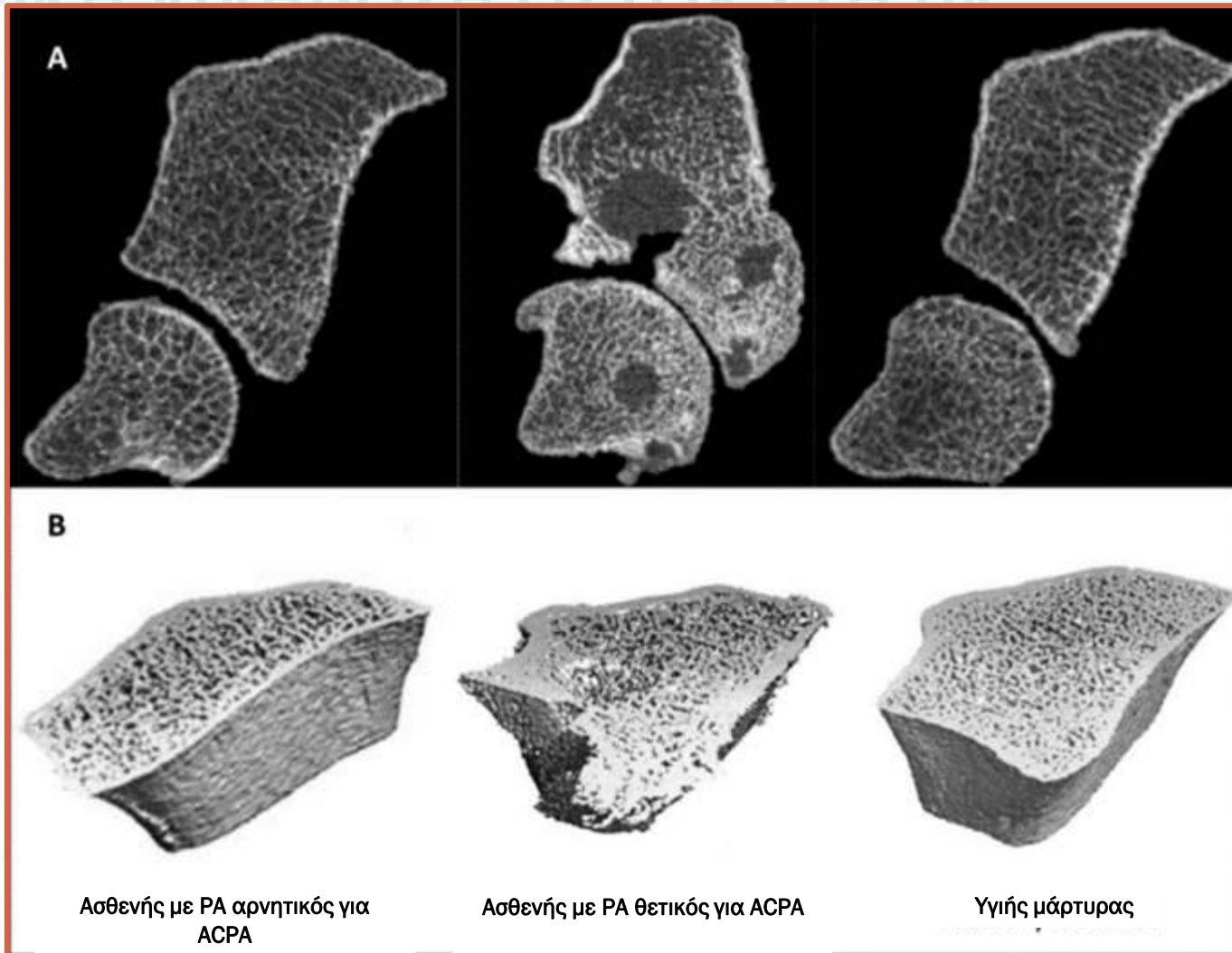
ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΡΑ ΣΤΗ ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΔΟΚΙΔΩΔΟΥΣ ΟΣΤΙΝΗ ΙΣΤΟΥ

ΡΑ(-)



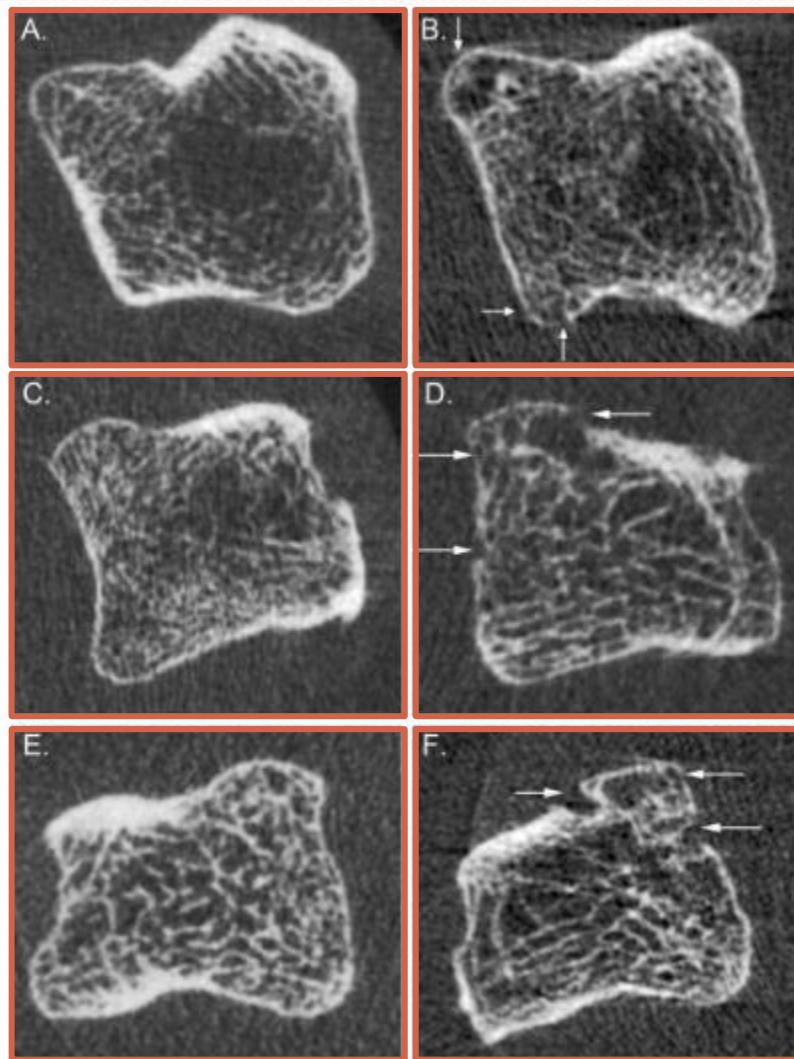
ΡΑ(+)

ΤΟΠΙΚΗ ΔΙΑΒΡΩΣΗ ΟΣΤΟΥ ΣΤΗ ΡΑ

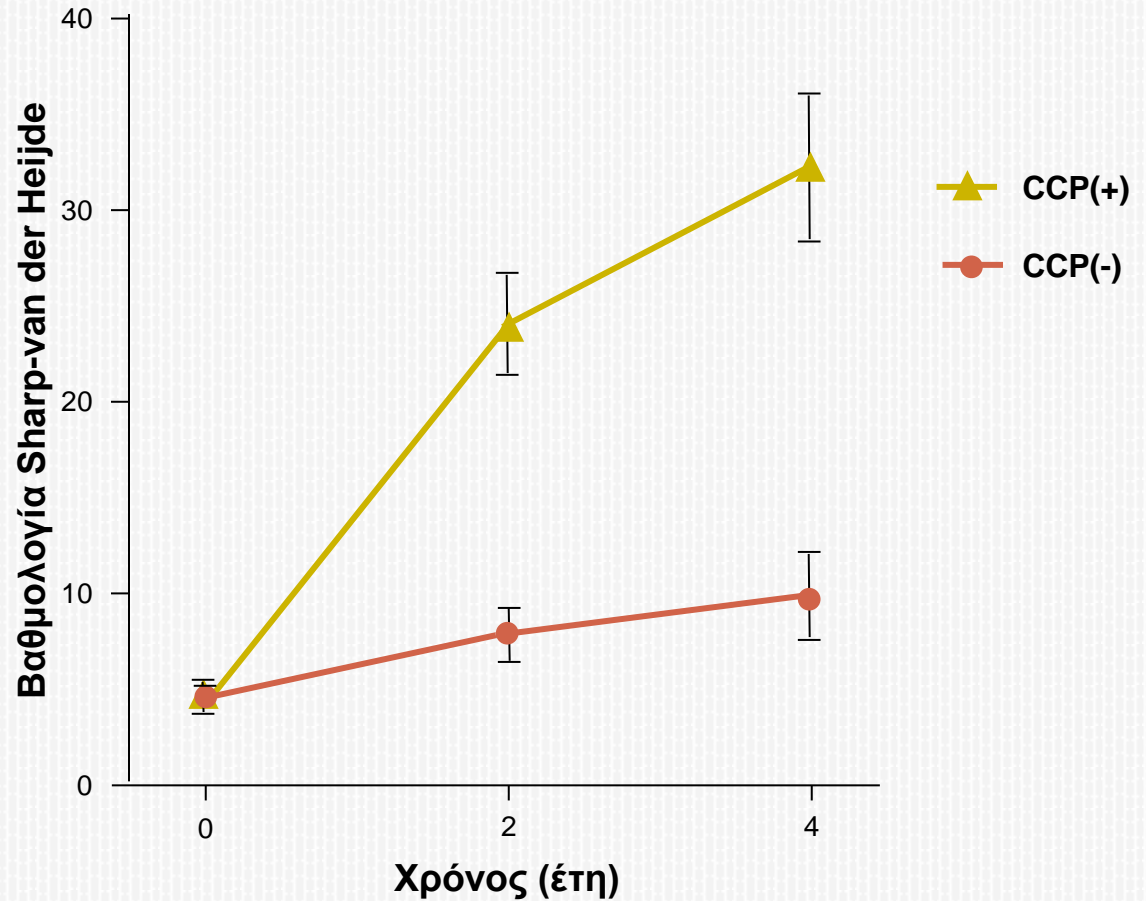
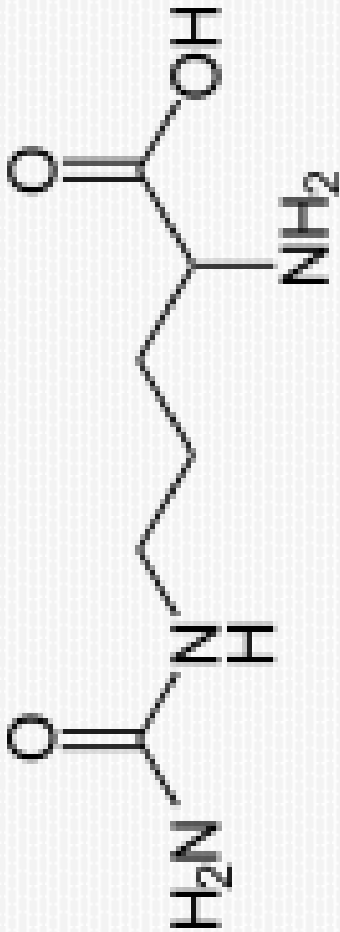


ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΗ ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ

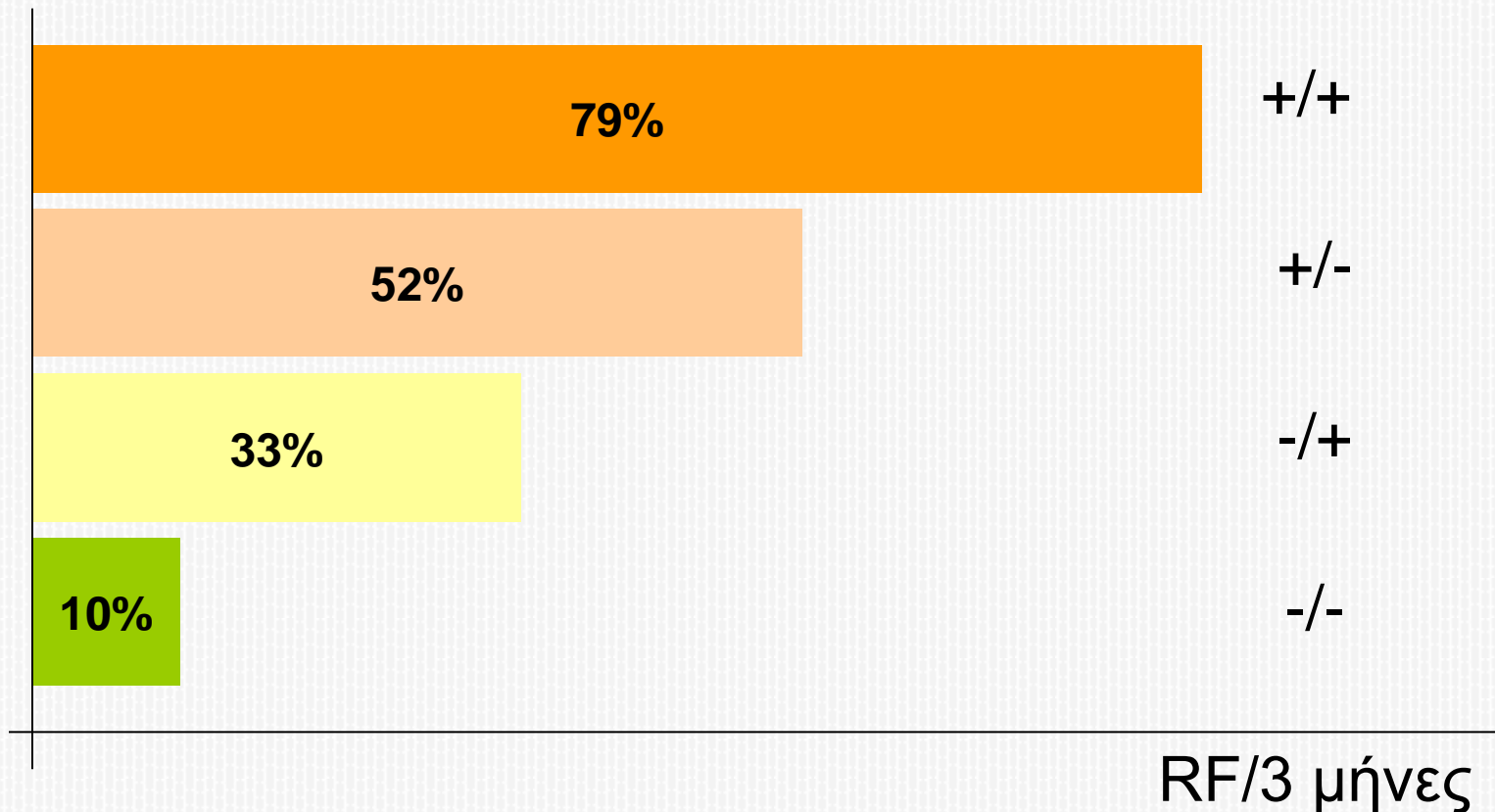
Η δομή του οστού
μεταβάλλεται σε
ACPA(+)
άτομα χωρίς αρθρίτιδα
σε σύγκριση με
ACPA(-) μάρτυρες



ΚΙΤΡΟΥΜΙΝΗ: ΒΑΡΥΤΕΡΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

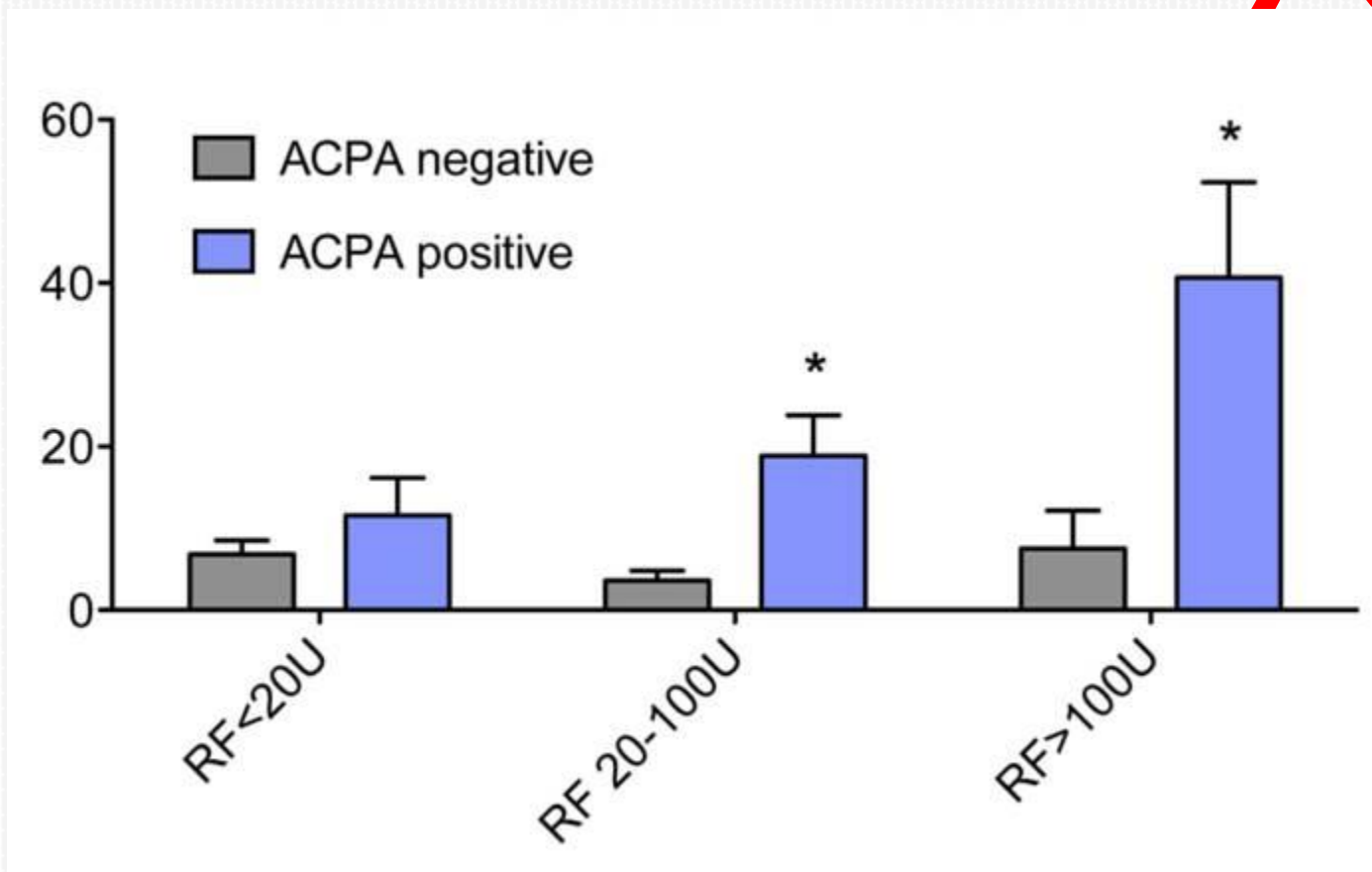
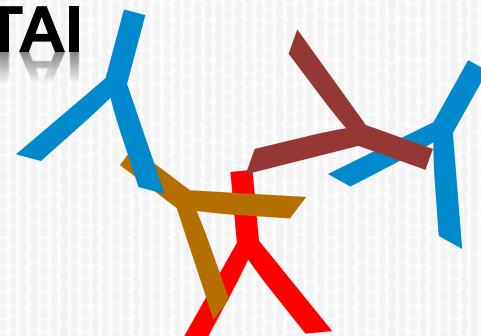


ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΔΟΜΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΜΗΤΡΩΟ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ NORFOLK (NOAR)



Πρώιμη αρθρίτιδα: % ασθενών με διάβρωση μετά από 1 έτος

Αλληλεπίδραση ACPA και RF στην απώλεια οστού που προκαλείται από τη RA



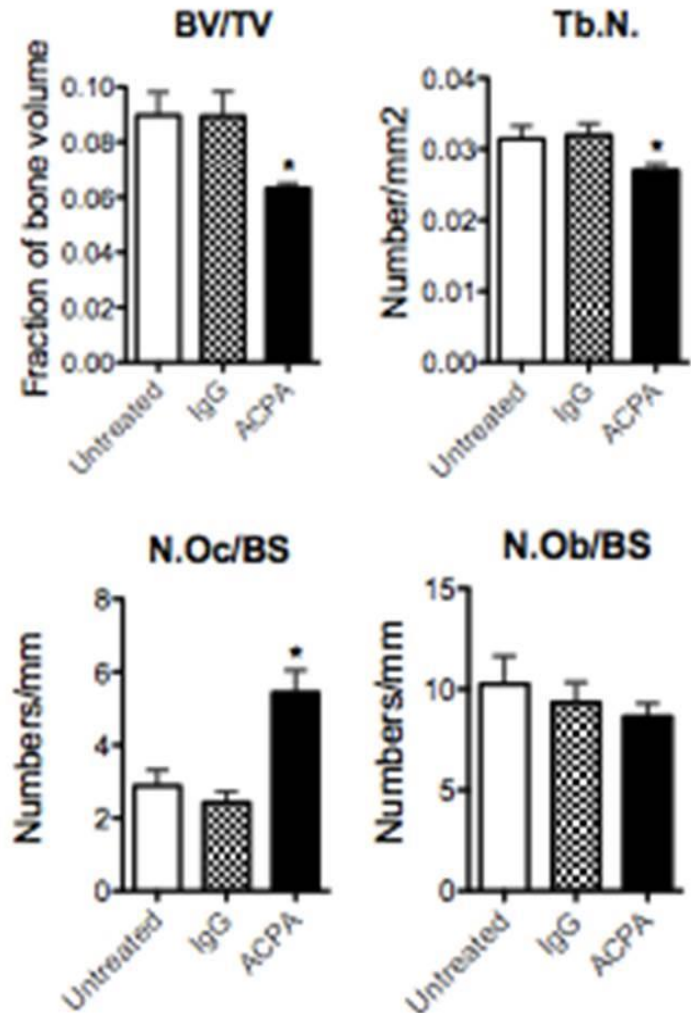
ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΟΣΤΟΥ ΑΠΟ ΑCPA ΣΕ ΠΟΝΤΙΚΟΥΣ



Rag1^{-/-} x IgG



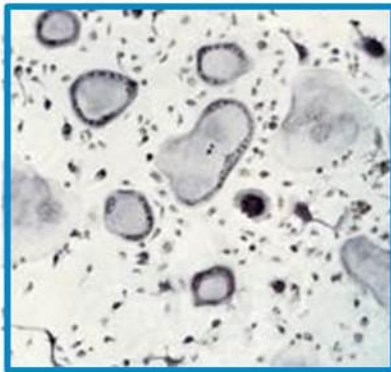
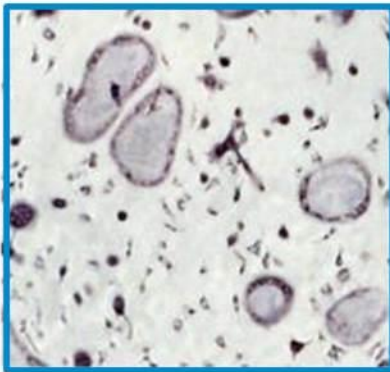
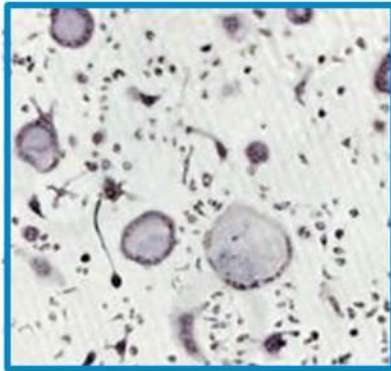
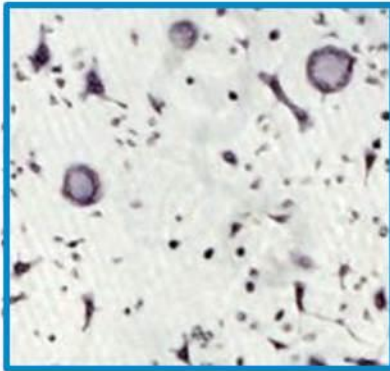
Rag1^{-/-} x ACPA



ΑCΡΑ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΟCΤΕΟΚΛΑCΤΩΝ

ΑCΡΑ 0 ng/mL

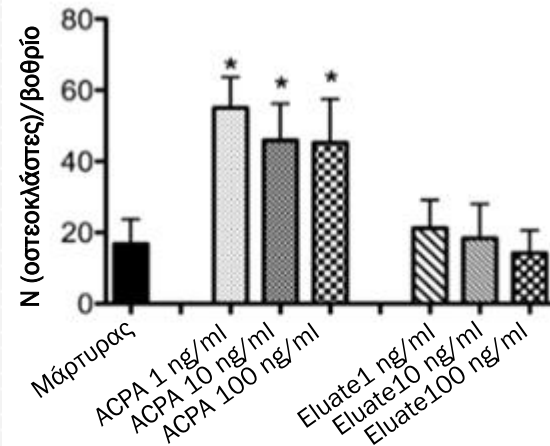
ΑCΡΑ 1 ng/mL



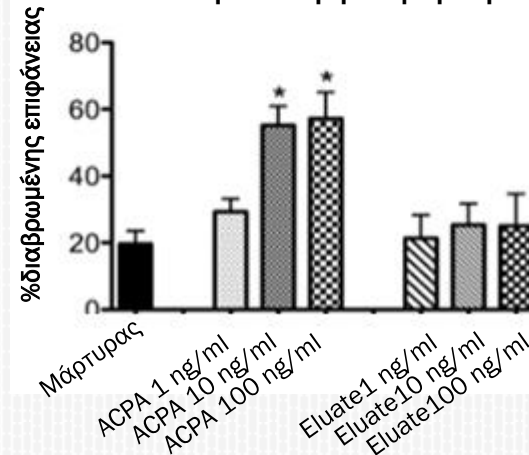
ΑCΡΑ 10 ng/mL

ΑCΡΑ 100 ng/mL

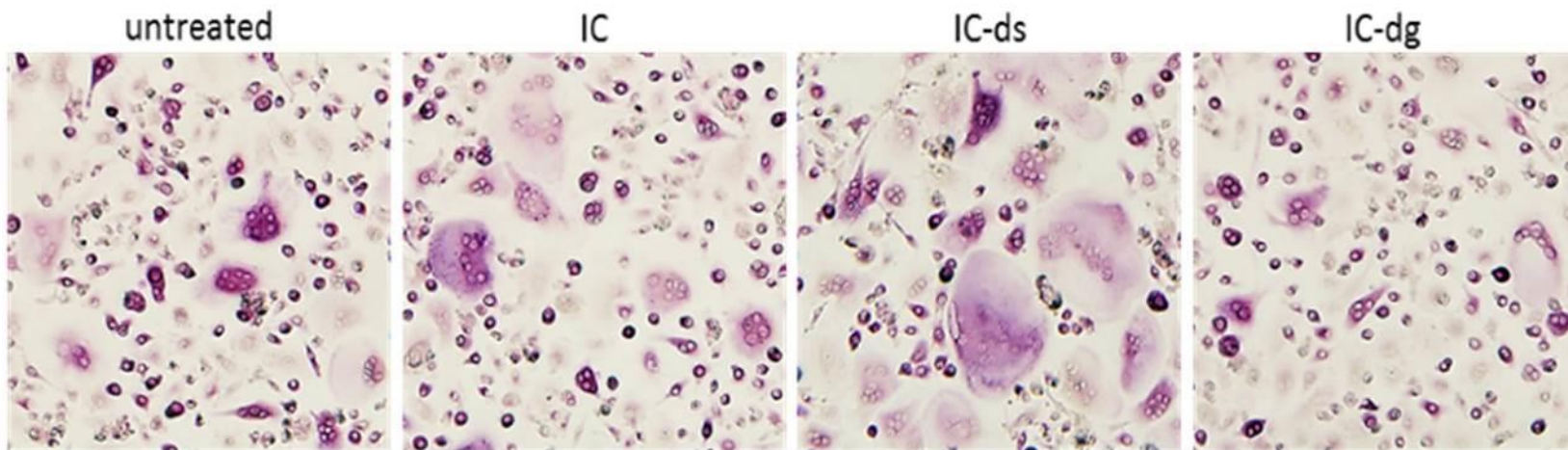
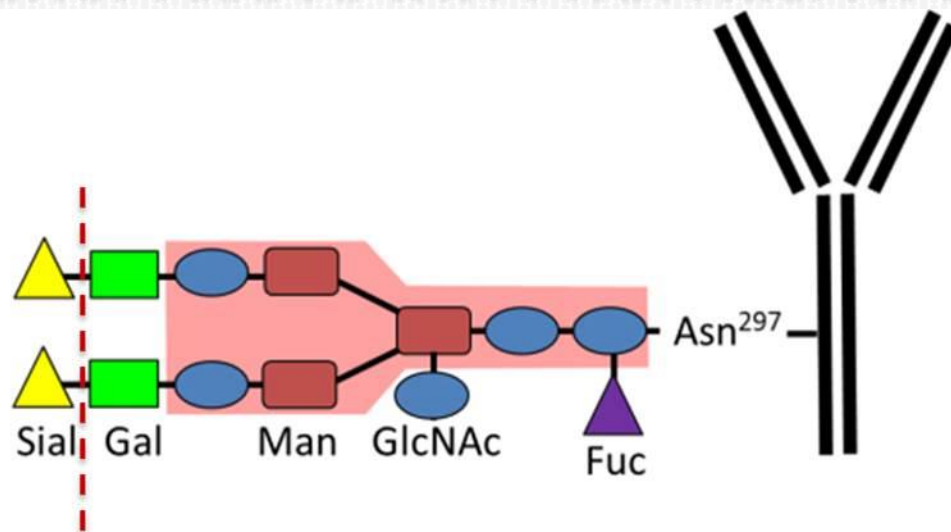
ΟCτεοκλαCτογένεCη



ΟCτική απορρόφηCη



ΤΑ ΑΝΟΣΟΣΥΜΠΛΕΓΜΑΤΑ IGG ΕΠΑΓΟΥΝ ΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΕΣ



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ



- Η βλάβη των οστών στη ΡΑ εξαρτάται από τη διέγερση οστεοκλαστών που απορροφούν οστίτη ιστό
- Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και τα αυτοαντισώματα διεγείρουν τους οστεοκλάστες
- Η απώλεια οστού που προκαλείται από αυτοαντισώματα λαμβάνει χώρα πριν από την κλινική εκδήλωση ΡΑ

ΡΑ, ρευματοειδής αρθρίτιδα.

...ΚΑΙ Η ΟΡΟΑΡΝΗΤΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ?

- ✗ Σοβαρή μορφή της νόσου
 - ✗ Δεν πρέπει να υποτιμάται
 - ✗ Θεραπευτικοί στόχοι → το ίδιο απαιτητικοί με οροθετική RA
-
- Μελέτη CATCH (Canadian Early Arthritis Cohort)
 - 841 ασθενείς με πρώιμη RA και αδιαφοροποίητη φλεγμονώδη αρθρίτιδα
 - 216 Ασθενείς RF-/ACPA - 625 Ασθενείς RF+ /ACPA+
 - RF-/ACPA - →
 - Σοβαρότερη νόσο (ενεργότητα και ακτινολογικά ευρήματα)
 - Μικρότερη διάρκεια νόσου (κατά την εγγραφή)
 - 12 & 24m Παρόμοιες μετρήσεις ενεργότητας και ακτιν. εξέλιξη

Sofia Ajeganova & Tom W.J. HUIZINGA. Rheumatoid arthritis: Seronegative and seropositive RA: alike but different?

Nature Reviews Rheumatology Volume: 11, Pages:8-9 Year published:(2015)

ΑΝΟΣΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

- ✘ Μελέτη με 250 ασθενείς (125 RF+ & 125 RF-)

RA seronegative patients >>> less influenced by familial component

RA patients who belonged to subtype groups DR4 AND DRB1 PARTICULARLY TO GENOTYPE DRBI*0401/0404 were more likely to become seropositive with a progressive and heavy disease

- ✘ HLA-DRBI αλληλία που κωδικοποιούν τον SE είναι ειδικά για τη νόσο όπου ανιχνεύονται ACPA

ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΕΞΩΑΡΘΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

- × Σαφής συσχέτιση με οροθετικότητα

- × Ρευματοειδή οζίδια
- × Σύνδρομο Felty
- × Ρευματοειδής αγγειίτιδα
- × Οφθαλμική προσβολή

- × Παρουσία ACRA σχετίζεται ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης
 - Ισχαιμική καρδιακή νόσο
 - Πνευμονική προσβολή

ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΕ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ (I)

- ✘ Σε 218 ασθενείς με ανθεκτική ΡΑ σε αντιTNF θεραπεία χορηγήθηκε Rituximab

Η παρουσία ACPA προέβλεπε καλύτερη EULAR ανταπόκριση με το Rituximab στις 24 εβδομάδες, δηλαδή το Rituximab παρουσιάζει σημαντικότερη δράση στους ACPA+ παρά στους ACPA- ασθενείς

ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΕ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ (II)

× Μελέτη ABROAD

(Abatacept Research Outcome as a first-line Biological Agent in the real world)

155 biologic-naïve RA ασθενείς υπό Abatacept

Ασθενείς με RA

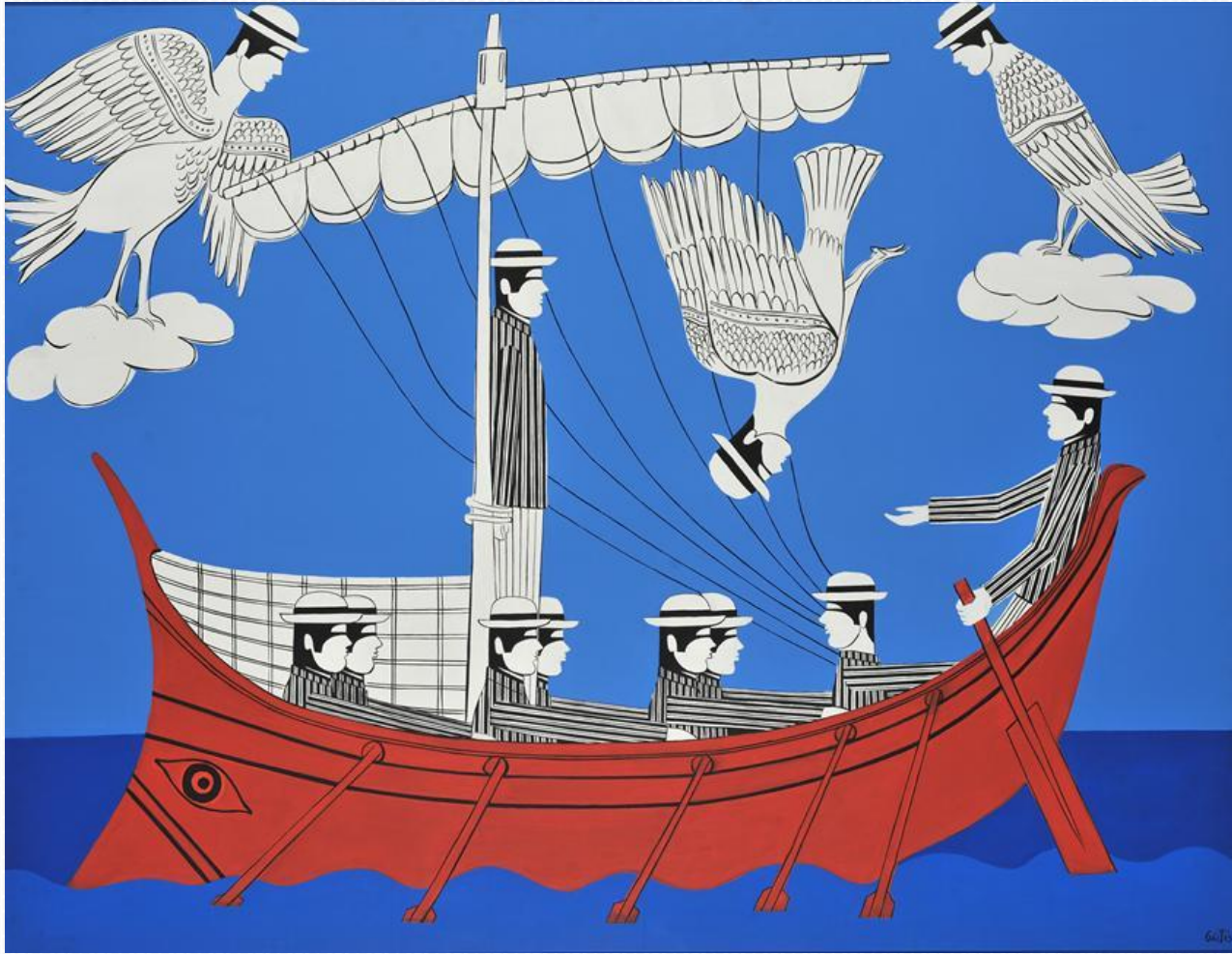
- που δεν έχουν λάβει άλλο βιολογικό παράγοντα
- με πολύ υψηλά ACPA (> 99IU/ml) και
- διάρκεια νόσου < 1 έτους

μπορούν να φθάσουν σε ύφεση λαμβάνοντας abatacept πιο συχνά από ασθενείς με χαμηλότερο τίτλο ACPA (συμπεραίνοντας ότι τα T κύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή του υμένα)

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΟΡΟΘΕΤΙΚΗΣ/ ΟΡΟΑΡΝΗΤΙΚΗΣ ΡΑ

- ✗ Κλινική εικόνα
- ✗ Ακτινολογική εξέλιξη
- ✗ Εμφάνιση εξωαρθρικής νόσου
- ✗ Ανοσογενετική συσχέτιση
- ✗ Ανταπόκριση σε θεραπευτικά σχήματα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ



Σειρήνες, Γαίτης Γιάννης (1923-1984)