



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας  
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών  
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση

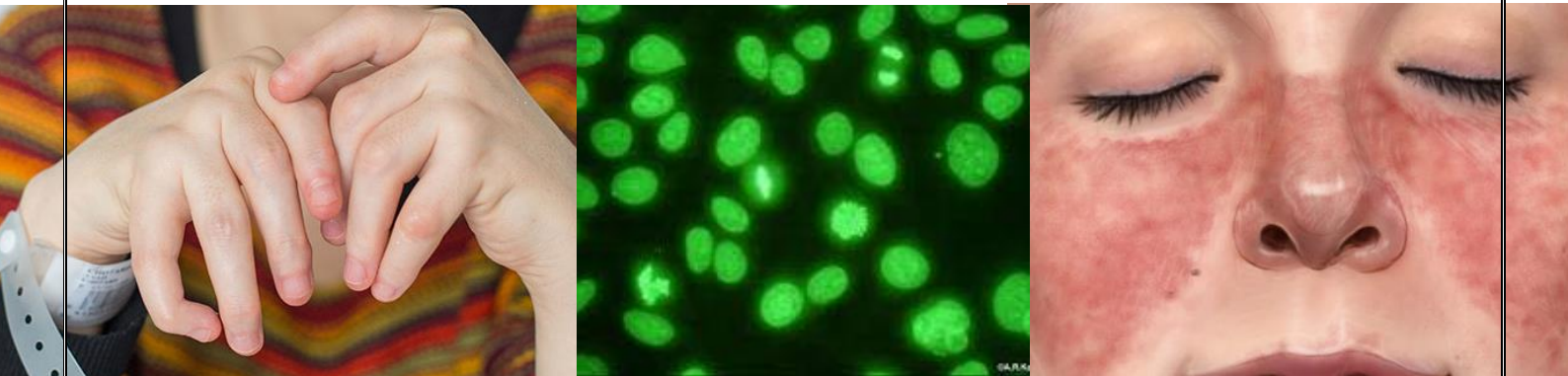


ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Μελέτη της κλινικής εικόνας Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας  
και Ερυθηματώδους Λύκου  
Σύγκριση των ανοσολογικών εργαστηριακών ευρημάτων  
στα δύο νοσήματα**

POST GRADUATE THESIS

**Study of the clinical picture of Rheumatoid Arthritis  
and Lupus Erythematosus  
Comparison of immunological laboratory findings in the two diseases**



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

**Φωτεινή Τζιράκη**  
Fotini Tziraki

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

**Μαρία Βενετίκου**  
Maria Venetikou

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2021



Faculty of Health and Caring Professions  
Department of Biomedical Sciences  
Postgraduate program:  
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS  
**Study of the clinical picture of Rheumatoid Arthritis  
and Lupus Erythematosus**  
**Comparison of immunological laboratory findings  
in the two diseases**

Fotini Tziraki  
Registration Number 18018  
palioztziraki@hotmail.com

FIRST SUPERVISOR  
MARIA VENETIKOU

SECOND SUPERVISOR  
FRAGISKI ANTHOULI-ANAGNOSTOPOULOU

AIGALEO 2021

## Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

| Α/α | ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ                           | ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ   | ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ |
|-----|---|--|------------------|
| 1   | Μαρία Βενετίκου                         | ΙΑΤΡΟΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ<br>ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ ΚΑΙ<br>ΛΟΝΔΙΝΟΥ<br>ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ-ΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ<br>ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟ-<br>ΓΙΑΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΤΟΥ<br>ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ<br>ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ |                  |
| 2   | Φραγκίσκη<br>Ανθούλη<br>Αναγνωστοπούλου | ΙΑΤΡΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΟΣ<br>ΔΙΔΑΚΤΟΡ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ<br>ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ-Ο-<br>ΓΚΟΛΟΓΙΑΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ<br>ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ<br>ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ   |                  |



## **Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας**

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Τζιράκη Φωτεινή του Βασιλείου, με αριθμό μητρώου 18018 φοιτητής/τρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι 12 μήνες και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Ο/Η Δηλών/ούσα

Φωτεινή Τζιράκη

## Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά

την κα. Καλιούλη, διευθύντρια του εργαστηρίου Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας του Περιφερειακού Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων» & την καθηγήτρια μου κα. Βενετίκου, εισηγήτρια της διπλωματικής μου εργασίας για την εξαιρετική συνεργασία και την σημαντική βοήθειά τους για την ολοκλήρωση αυτής της διπλωματικής εργασίας.

## **Αφιερώσεις**

Στον Γιάννη και στην κόρη μας Αγλαΐα

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η παρουσία αυτοαντισωμάτων, είναι από τα χαρακτηριστικά ευρήματα της αυτοανοσίας, η παραγωγή των οποίων είναι αντιγονικά καθορισμένη. Η παρουσία, η ένταση και η φύση της ανοσιακής απάντησης δείχνει τη διαταραχή, που είναι δυνατό να οδηγήσει στην εμφάνιση αυτοάνοσης νόσου. Ως εκ τούτου η ανίχνευση των αυτοαντισωμάτων προσφέρει αρκετές κλινικές πληροφορίες διότι η ύπαρξη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης διάγνωσης, ως δείκτης κατάταξης, καθώς επίσης ως δείκτης για έλεγχο της δραστηριότητας και πρόγνωσης της νόσου.

**Σκοπός:** Η περιγραφή και ανάπτυξη των κλινικών εκδηλώσεων δυο συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων: της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας (ΡΑ) και του Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου (ΣΕΛ), καθώς επίσης η ανάδειξη της αξίας διενέργειας ορολογικών εξετάσεων στο Ανοσολογικό εργαστήριο για την ανίχνευση των συστηματικών αυτοαντισωμάτων, που είναι παρόντα σε επίπεδο αρχικής διάγνωσης των νοσημάτων αυτών. Ο προσδιορισμός ειδικών αυτοαντισωμάτων για τα δυο αυτά νοσήματα είναι αναμφίβολα σημαντικός στην κλινική πράξη, στην παρακολούθηση και ανταπόκριση σε διάφορα θεραπευτικά σχήματα.

**Μέθοδοι:** Οι χρησιμοποιημένες μέθοδοι στην εργασία για την ανίχνευση δεικτών διάγνωσης, κατάταξης, δραστηριότητας της νόσου, καθώς και δεικτών πρόγνωσης της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας και του Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου είναι ο έμμεσος ανοσοφθορισμός (IFA) και η ανοσοενζυμική μέθοδος ELISA. Εφαρμόστηκαν σε 100 ασθενείς συνολικά, οι μισοί με διάγνωση ΡΑ και οι υπόλοιποι με ΣΕΛ. Τα εξεταζόμενα αυτοαντισώματα που ταυτοποιήθηκαν με τις προαναφερθείσες μεθόδους είναι τα κάτωθι:

αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), αντισώματα έναντι διπλής έλικας του DNA (anti-dsDNA), αντισώματα έναντι του κυκλικού κιτρολλιωμένου πεπτιδίου (anti-CCP), εκχυλιζόμενα αντιγόνα του πυρήνα (anti-ENA) (με ειδικότητα: Sm, SSA,SSB,RNP), αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων (P-ANCA & C-ANCA), αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aCL & B2GPI)

**Αποτελέσματα:** Μετά την τέλεση των εργαστηριακών δοκιμών στο δείγμα των ασθενών η σύγκριση των αποτελεσμάτων και για τα δύο νοσήματα παρουσιάζεται στον παρακάτω συγκεντρωτικό πίνακα.



| ΕΞΕΤΑΣΗ |      |       |     |     |       |     |
|---------|------|-------|-----|-----|-------|-----|
|         | ANA  | dsDNA | ENA | CCP | B2GP1 | aCL |
| ΡΑ      | 90%  | 2%    | 8%  | 74% |       |     |
| ΣΕΛ     | 100% | 28%   | 21% |     | 8%    | 10% |

**Συμπεράσματα:** Η εργαστηριακή διερεύνηση της ΡΑ συμβάλλει και για την διάγνωση της νόσου και για τον καθορισμό της πορείας και πρόγνωσης της. Τα αντι-CCP αντισώματα αποτελούν διαγνωστικό κριτήριο και προγνωστικό δείκτη βαρύτητας της νόσου. Η ανίχνευση των αντι-CCP αντισωμάτων συμμετέχει στην έγκαιρη και καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου διευκολύνοντας τις θεραπευτικές αποφάσεις και καθοδηγώντας τις θεραπευτικές επιλογές.

Η παρουσία των anti-dsDNA αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο του ΣΕΛ. Η ειδικότητά τους για τη νόσο προσεγγίζει το 100%, αφού σπάνια ανιχνεύονται σε άλλα νοσήματα ή σε υγιή άτομα. Επίσης, σχετίζονται επίσης με την πρόγνωση του ΣΕΛ και ιδιαίτερα με την ενεργότητα της νεφρίτιδας του λύκου.

Τα αντι-Sm αντισώματα θεωρούνται ειδικά για τον ΣΕΛ, συμπεριλαμβάνονται στα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου και ανευρίσκονται σπάνια στη ΡΑ.

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισωμάτα (aPL) αποτελούν κριτήριο διάγνωσης του ΣΕΛ. Εμφανίζονται στους ασθενείς με λύκο και περίπου το 10% των ασθενών με ΣΕΛ μπορεί να έχουν αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS).

**Λέξεις κλειδιά:** ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, κλινική εικόνα, διάγνωση, θεραπεία, πρόγνωση, πρόληψη, αυτοαντισώματα, αντιπυρηνικά, αντισώματα έναντι διπλής έλικας, αντιφωσφολιπιδικά, αντισώματα έναντι του κυκλικού κιτρολλιωμένου πεπτιδίου

## Abstract

**Introduction:** The presence of autoantibodies is one of the characteristic findings of autoimmunity, the production of which is antigenically determined. The presence, nature, and intensity of the immune response indicate the disorder, which may lead to the onset of autoimmune disease. Therefore, the detection of autoantibodies provides a lot of clinical information because their presence is used as an indicator of diagnosis and classification of the disease, an indicator of activity and prognosis of the disease.

**Purpose:** The description and development of the clinical manifestations of two systemic autoimmune diseases: Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus erythematosus, as well as the highlighting of the value of serological tests in the Immunological Laboratory for the detection of systemic autoantibodies present in a level of initial diagnosis of these diseases. The determination of specific autoantibodies to these two diseases is undoubtedly important in clinical practice, in monitoring and responding to various regimens.

**Method:** The methods used in the research work to detect indicators of diagnosis, classification, disease activity, as well as prognostic indicators of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus are indirect immunofluorescence (IFA) and immunoassay ELISA. Applied to 100 patients in total, half with a diagnosis of RA and the rest with SLE.

The test autoantibodies identified by the aforementioned methods are the following: Antinuclear antibodies (ANA), DNA double-stranded antibodies (anti-dsDNA), antibodies against cyclic citrulline peptide (anti-CCP), extracted nuclear antigens (anti-ENA) (specific: Sm, SSA, SSB, RNP), anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (P-ANCA & C-ANCA), antiphospholipid antibodies (aCL & B2GPI)

**Results:** After performing the laboratory tests on the patient sample, the comparison of the results for both diseases is presented in the following summary table.

|     | TEST |       |     |     |       |     |
|-----|------|-------|-----|-----|-------|-----|
|     | ANA  | dsDNA | ENA | CCP | B2GPI | aCL |
| RA  | 90%  | 2%    | 8%  | 74% |       |     |
| SLE | 100% | 28%   | 21% |     | 8%    | 10% |

**Discussion:** The laboratory investigation of RA contributes both to the diagnosis of the disease and to the determination of its course and prognosis. Anti-CCP antibodies are a diagnostic criterion and prognostic indicator of the severity of the disease. Detection of anti-CCP antibodies is involved in the timely and better treatment of the disease by facilitating treatment decisions and guiding treatment options.

The presence of anti-dsDNA is a diagnostic criterion of SLE, their disease specificity is close to 100%, as they are rarely detected in other diseases or healthy individuals. They are also related to the prognosis of SLE and especially to the activity of lupus nephritis.

Anti-Sm antibodies are considered specific for SLE, are included in the diagnostic criteria of the disease, and are rarely found in RA.

Antiphospholipid antibodies (aPL) are a diagnostic criterion for SLE. They occur in patients with lupus and approximately 10% of patients with SLE may have antiphospholipid syndrome (APS).

**Key words:** rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, clinical picture, diagnosis, treatment, prognosis, prevention, autoantibodies, antinuclear, anti-double helix antibodies, antiphospholipids, antibodies against cyclic citrullide.

## Περιεχόμενα

|  |             |
|--|-------------|
| <i>Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας</i> ..... | <i>v</i>    |
| <i>Ευχαριστίες</i> .....                             | <i>vi</i>   |
| <i>Αφιερώσεις</i> .....                              | <i>vii</i>  |
| <i>Περίληψη</i> .....                                | <i>viii</i> |
| <i>Abstract</i> .....                                | <i>x</i>    |
| <i>Συνομογραφίες</i> .....                           | <i>xiv</i>  |
| <i>Πρόλογος</i> .....                                | <i>1</i>    |
| <i>Εισαγωγή</i> .....                                | <i>3</i>    |
| <i>Κεφάλαιο 1. Τα Αυτοάνοσα νοσήματα</i> .....       | <i>4</i>    |
| 1.1 Γενικά.....                                      | 4           |
| 1.2 Κριτήρια κατάταξης νοσήματος σε αυτοάνοσο .....  | 8           |
| 1.3 Τύποι Αυτοάνοσων νοσημάτων .....                 | 9           |
| 1.4 Προδιαθεσικοί παράγοντες .....                   | 14          |
| <i>Κεφάλαιο 2. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα</i> .....      | <i>19</i>   |
| 2.1 Ιστορική αναδρομή.....                           | 19          |
| 2.2. Επιδημιολογία .....                             | 20          |
| 2.3 Αιτιολογία .....                                 | 25          |
| 2.4 Παθογένεση .....                                 | 26          |
| 2.5 Κριτήρια .....                                   | 29          |
| 2.6 Αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου.....     | 33          |
| 2.7 Ακτινολογία.....                                 | 34          |
| 2.8. Κλινικές Εκδηλώσεις .....                       | 36          |
| 2.9 Εξωαρθρική εκδήλωση .....                        | 40          |
| 2.10 Θεραπευτική αντιμετώπιση .....                  | 42          |
| 2.11 Εργαστηριακά Ευρήματα .....                     | 50          |

|  |            |
|--|------------|
| <b>Κεφάλαιο 3. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος .....</b> | <b>61</b>  |
| 3.1 Ιστορική αναδρομή.....                               | 61         |
| 3.2 Επιδημιολογία .....                                  | 65         |
| 3.4 Αιτιολογία .....                                     | 66         |
| 3.5 Παθογένεση .....                                     | 79         |
| 3.5 Κριτήρια .....                                       | 82         |
| 3.6 Κλινικές εκδηλώσεις .....                            | 86         |
| 3.7 Εργαστηριακή προσέγγιση.....                         | 105        |
| 3.8 Θεραπευτική αντιμετώπιση/Διαχείριση .....            | 121        |
| 3.9 Πρόγνωση .....                                       | 128        |
| <b>B. Ειδικό Μέρος.....</b>                              | <b>130</b> |
| <b>Κεφάλαιο 4. Σκοπός .....</b>                          | <b>130</b> |
| <b>Κεφάλαιο 5. Υλικό και μεθοδολογία.....</b>            | <b>131</b> |
| <b>Κεφάλαιο 6. Αποτελέσματα/Συμπεράσματα .....</b>       | <b>137</b> |
| <b>Αναφορές .....</b>                                    | <b>154</b> |

## Συντομογραφίες

|           | Αγγλική ορολογία  | Ελληνική ορολογία  |
|-----------|---|--|
| aB2GP1    | anti-Beta 2 glycoprotein antibodies   | Αντι-β2γλυκοπρωτεΐνη 1                                     |
| aCL       | Anticardiolipin Antibodies  | Αντισώματα Καρδιολιπίνης                                   |
| ACLE      | Acute Cutaneous Lupus Erythematosus   | Οξύς δερματικός λύκος                                      |
| ACRSRA    | The American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis), | Επιτροπή για τη PA του Αμερικάνικου Κολεγίου Ρευματολογίας |
| ANA       | AntiNuclear Antibodies  | Αντιπυρηνικά αντισώματα                                    |
| ANCA      | AntiNeutrophil Cytoplasmic  | Έναντι κυτταροπλάσματος ουδετεροφίλων                      |
| APF       | Anti-Perinuclear Factor   | Αντιπεριπυρηνικός παράγοντας                               |
| APS       | Antiphospholipid syndrome   | Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΣΑΦ)                           |
| AARDA     | American Autoimmune Related Diseases Association                            | Αμερικάνικης Ένωσης Αυτοάνοσων νοσημάτων                   |
| ACPA      | Anti-citrullinated protein antibodies                                       | Αντι-κιτρουλλινικά αντισώματα                              |
| BiP       | Immunoglobulin Binding Protein  | Πρωτεΐνη σύνδεσης της βαρείας αλυσίδας                     |
| C         | Complement  | Συμπλήρωμα   |
| CCP       | Cyclic Citrullinated Peptide  | Κυκλικά κιτρουλλιωμένα πεπτιδία                            |
| CRP       | C-Reactive Protein  | C-αντιδρώσα πρωτεΐνη                                       |
| CNS / ΚΝΣ | Central Nervous System  | Κεντρικό Νευρικό Σύστημα                                   |
| DAS       | Disease Activity Score  | Βαθμός ενεργότητας της νόσου                               |
| HCQ       | Hydroxychloroquine  | Υδροξυχλωροκίνη  |
| DHFR      | Dihydrofolate reductase   | Διυδροφολική ρεδοουκτάση-αναγωγήση                         |
| DLE       | Discoid lupus erythematosus   | Δισκοειδής λύκος   |

|           | Αγγλική ορολογία   | Ελληνική ορολογία   |
|-----------|--|---|
| DMARDs    | Disease-Modifying Antirheumatic Drugs                                | Νοσοτροποποιητικά φάρμακα   |
| dsDNA     | Double stranded DNA  | Διπλής έλικας DNA   |
| DXA       | Dual energy X-ray absorptiometry                                     | Μέθοδος της διπλής ενεργειακής απορρόφησης των ακτίνων Χ                              |
| ELISA     | Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay                                    | Ενζυμική ανοσοπροσροφητική δοκιμασία  |
| ENA       | Extractable Nuclear Antigens   | Εκχυλιζόμενα αντιγόνα του πυρήνα  |
| ESR / TKE | Erythrocyte Sedimentation Rate                                       | Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθροκυττάρων   |
| EULAR     | European League Against Rheumatism                                   | Ευρωπαϊκός Σύνδεσμος Αντιρευματικού Αγώνα   |
| HLA       | Human Leukocytes Antigens  | Αντιγόνο ανθρώπινων λευκοκυττάρων   |
| hnRNP     | Heterogeneous nuclear RiboNucleoProteins                             | Ετερογενές σύμπλοκο των πυρηνικών ριβονουκλεοπρωτεϊνών                                |
| HAQ       | Health Assessment Questionnaire                                      | Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας   |
| HSP       | Heat Shock Proteins  | Πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας  |
| IB        | ImmunoBlotting   | Ανοσοαποτύπωση  |
| IIF       | Indirect ImmunoFluorescence  | Έμμεσος ανοσοφθορισμός  |
| IFA       | Indirect Fuorescent Antibody Test                                    | Έμμεσος ανοσοφθορισμός  |
| IL        | Interleukin  | Ιντερλευκίνες   |
| IPEX      | Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome | Φυλοσύνδετο σύνδρομο Αυτοάνοσης απορρύθμισης, πολυενδοκρινοπάθειας, και εντεροπάθειας |
| JA        | Jaccoud's arthropathy  | αρθροπάθεια Jaccoud   |
| LAC       | Lupus anticoagulant  | Αντιπηκτικό Λύκου   |
| LN        | Lupus Nephritis  | Νεφρίτιδα του Λύκου   |
| MAC       | Membrane Attack Complex  | Σύμπλεγμα προσβολής της μεμβράνης   |

|           | Αγγλική ορολογία                              | Ελληνική ορολογία                       |
|-----------|---|---|
| MHC       | Major Histocompatibility Complex              | Αντιγόνα ιστοσυμβατότητας               |
| MHC       | Major Histocompatibility Complex              | Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας       |
| MTX       | Methotrexate                                  | Μεθοτρεξατη                             |
| MRI       | Magnetic Resonance Imaging                    | Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού       |
| MCV       | Mutated Citrullinated Vimentin                | Μεταλλαγμένη κιτρουλλιωμένη βιμεντίνη   |
| MPs       | MetalloProteases                              | Μεταλλοπρωτεάσες                        |
| NEF       | Nefelometry                                   | Νεφελομετρία                            |
| NETs      | Neutrophil extracellular traps                | Εξωκυτταρικές παγίδες των ουδετεροφίλων |
| NLS / NEΛ | Neonatal Lupus Syndrome                       | Νεογνικός Ερυθηματώδης Λύκος            |
| NPSLE     | Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus | Νευροψυχιατρικός λύκος                  |
| OPGL      | OsteoProteGerin Ligand                        | Συνδέτης της οστεοπροτεγερίνης          |
| PAD       | PeptidylArginine Deiminase                    | Επιιδύλ-αργινίνο απαμινάση              |
| PET       | Positron emission tomography                  | Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων         |
| RA / PA   | Rheumatoid arthritis                          | Ρευματοειδής Αρθρίτιδα                  |
| RIA       | RadiolImmunoAssay                             | Ραδιανοσολογική μέθοδος                 |
| RF / ΡΠ   | Rheumatoid Factor                             | Ρευματοειδής Παράγοντας                 |
| SAA       | Serum Amyloid A                               | Αμυλοειδές Α                            |
| SE        | Shared epitope                                | Κοινός επίτοπος                         |
| SEL / ΣΕΛ | Systematic Lupus erythematosus                | Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος         |
| SDAI      | Simplified Disease Activity Index             | Απλοποιημένος δείκτης δραστηριότητας    |
| SCLE      | Subacute cutaneous lupus erythematosus        | Υποξύς δερματικός λύκος                 |



|               | Αγγλική ορολογία                                   | Ελληνική ορολογία                     |
|---------------|--|---------------------------------------|
| SNPs          | Single Nucleotide Polymorphisms                    | Μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί      |
| snRNP         | Small nuclear RiboNucleoroteins                    | Μικρές πυρηνικές ριβονουκλεοπρωτεΐνες |
| SSZ           | Sulfasalazine                                      | Σουλφασαλαζίνη                        |
| SLICC         | Systemic Lupus International Collaborating Clinics |                                       |
| TNF           | Tumor Necrosis Factor                              | Παράγοντας νέκρωσης όγκων             |
| MCTD / ΜΝΣΙ   | Mixed Connective Tissue Disease                    | Μικτή Νόσος Συνδετικού Ιστού          |
| NSAIDs / ΜΣΑΦ | Nonsteroidal anti-inflammatory drugs               | Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα   |
| US            | Ultrasound imaging                                 | Υπέρηχος                              |
| VAS           | Visual Analogue Scale                              | Οπτική αναλογική κλίμακα              |

## Πρόλογος

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μία συστηματική φλεγμονώδης αυτοάνοση νόσος χρόνια όπου προσβάλλει βασικά τις αρθρώσεις. Επηρεάζει περισσότερο τις γυναίκες συνήθως μετά τα 20 με 40 έτη. Η πορεία ποικίλει και χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις. Η φλεγμονή των αρθρώσεων από την ΡΑ μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή των οστικών δομών της άρθρωσης και απώλειας της λειτουργικότητας τους. Η θεραπευτική παρέμβαση περιλαμβάνει την φαρμακευτική αγωγή και την φυσιοθεραπευτική παρέμβαση χωρίς όμως να έχουμε μακροχρόνια απαλλαγή των συνεπειών της νόσου.

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος είναι μία αυτοάνοση νόσος, χρόνια, αποτελεί πρότυπο νόσου διότι προσβάλλει όλα τα συστήματα με διαταραχές που μπορεί να χαρακτηριστούν επικίνδυνες για τον ασθενή, είναι αγνώστου αιτιολογίας και η νόσος εκφράζεται με πολλούς τρόπους. Έχουμε αρκετά συχνές εκδηλώσεις από το δέρμα οι οποίες χαρακτηρίζονται από ετερογένεια, προσβάλλει διάφορα όργανα, καρδιά, πνεύμονες, ήπαρ, νεφρό καθώς επίσης και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Η νόσος είναι περισσότερο συχνή στον γυναικείο πληθυσμό και μπορεί να προσβάλει οποιαδήποτε ηλικία, η εξέλιξη και η πορεία της οποίας έχει εξάρσεις και υφέσεις. Η διάγνωση βασίζεται στις κλινικές εκδηλώσεις και στα εργαστηριακά ευρήματα. Τέλος, η θεραπευτική αντιμετώπιση στοχεύει στην καταστολή των φλεγμονωδών αντιδράσεων, στα όργανα που έχουν προσβληθεί και είναι κυρίως φαρμακευτική. Επίσης σημαντικό ρόλο παίζει και η πρόληψη.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να παρουσιαστούν τα δύο αυτοάνοσου αρχής νοσήματα, της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας και του Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου και παράλληλα να ερευνησουμε τη σημασία της ανίχνευσης σημαντικών αυτοαντισωμάτων που εμφανίζουν υψηλή προγνωστική αξία για τα δύο νοσήματα. Η διπλωματική εργασία χωρίζεται σε δύο επιμέρους τμήματα, το γενικό και το ειδικό μέρος. Το πρώτο αναφέρεται τη γενική παρουσίαση αυτοάνοσων νοσημάτων, κριτηρίων κατάταξης, αρθρίτιδα και μορφές, ρευματοειδή αρθρίτιδα, επιδημιολογικά στοιχεία, αιτιοπαθογένεια της νόσου, κλινική εικόνα και θεραπεία. Ακολουθεί η παρουσίαση του Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου με ανάλογες περιγραφές της νόσου και συνεχίζουμε με το δεύτερο τμήμα το οποίο αναφέρει στοιχεία για τους ασθενείς τόσο για την Ρευματοειδή Αρ-

θρίτιδα όσο και για τον Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο που μετέχουν στη μελέτη. Ακολουθεί η περιγραφή σημαντικών αυτοαντισωμάτων που ταυτοποιούνται, η μεθοδολογία για την ανίχνευση των ανοσολογικών παραμέτρων καθώς επίσης αποτελέσματα και συζήτηση επί των ευρημάτων.

## Εισαγωγή

Η **Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (RA)** χαρακτηρίζεται ως μια χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδης νόσος που επηρεάζει βασικά τις αρθρώσεις. Είναι παρούσα παγκοσμίως με αυξανόμενο επιπολασμό στους ηλικιωμένους. Είναι η πιο κοινή φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων και χαρακτηρίζεται από την καταστροφή του χόνδρου και των οστών που οδηγεί σε λειτουργική παρακμή και αναπηρία εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία. Η παθοφυσιολογία δεν είναι πλήρως κατανοητή και δεν υπάρχει ενιαία δοκιμή ή χρυσό πρότυπο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, η οποία βασίζεται στα κλινικά σημεία και συμπτώματα που χαρακτηρίζουν τον φαινότυπο RA. Η RA είναι μια συστηματική ασθένεια που επηρεάζει, τόσο άμεσα όσο και έμμεσα, τα περισσότερα όργανα με την ανάπτυξη εξωαρθρικών εκδηλώσεων. Οι RA ασθενείς παρουσιάζουν μεγάλο κίνδυνο καρδιαγγειακής συμμετοχής και άλλες συννοσηρότητες που συμβάλλουν σε μια μικρότερη διάρκεια ζωής σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Σε ασθενείς με φλεγμονή της RA φαίνεται να είναι σημαντική για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων (CVD) και άλλων συννοσηροτήτων. Είναι γνωστό ότι η πρώιμη θεραπεία με νοσοτροποποιητικά φάρμακα (DMARDs) μπορεί να καταστείλει τη δραστηριότητα της νόσου, να βελτιώσει τη λειτουργία και το μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα (Krishnamurthy A, 2016).

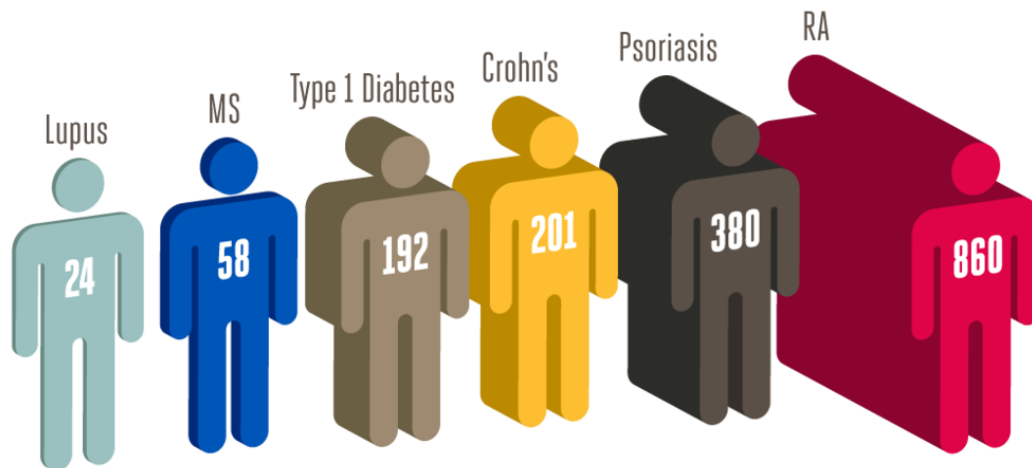
Ο **Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (SLE)** είναι μια συστηματική αυτοάνοση νόσο, με πολυσυστηματική συμμετοχή. Η νόσος έχει διάφορους φαινοτύπους, με ποικίλες κλινικές παρουσιάσεις σε ασθενείς και κυμαίνονται από ήπιες βλεννοδερμικές εκδηλώσεις έως πολυοργανικές και σοβαρή εμπλοκή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Διάφορα ανοσοπαθγόνα μονοπάτια παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη ΣΕΛ. Ο ερυθηματώδης λύκος περιεγράφηκε από τον Hargraves το 1948. Από τότε έχουν αναγνωριστεί αρκετά παθγόνα αυτοαντισώματα. Παρά τις πρόσφατες εξελίξεις στην τεχνολογία και την κατανόηση της παθολογικής βάσης και των παραγόντων κινδύνου για τον ΣΕΛ, η ακριβής παθογένεσή του δεν είναι ακόμη γνωστή. Η διάγνωση μπορεί να είναι απαιτητική και ενώ έχουν τεθεί αρκετά κριτήρια ταξινόμησης, η χρησιμότητά τους στο κλινικό περιβάλλον εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο συζήτησης. Η διαχείριση του ΣΕΛ υπαγορεύεται από την εμπλοκή του συστήματος οργάνων και παρόλο που πολλοί παράγοντες αποδεικνύονται αποτελεσματικοί στη θεραπεία του, η ασθένεια εξακολουθεί να παρουσιάζει σημαντικό κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς (Wilhelmus, et al., 2015).

## Κεφάλαιο 1. Τα Αυτοάνοσα νοσήματα

### 1.1 Γενικά

Ως αυτοάνοσο νόσημα ορίζεται η πάθηση που έχει σαν αποτέλεσμα το ανοσοποιητικό σύστημα ενός ατόμου να επιτίθεται να βλάπτει ιστούς και όργανα του σώματος, τα οποία συνήθως λειτουργούν κανονικά. Οι περισσότερες αυτοάνοσες νόσοι έχουν συσχετισθεί με παθογόνους παράγοντες, αλλά και με κάποια γενετικά, κληρονομικά αίτια, αν και δεν είναι κατανοητό τι προκαλεί το σώμα να παράγει ανοσοαπόκριση στον εαυτό του. Συχνά οι ασθένειες αυτές μπορεί να επιδράσουν σε ένα συγκεκριμένο όργανο ή να εμφανίσουν συστηματική προσβολή. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς να αρχίσει να επιτίθεται σε άλλα όργανα του ανθρώπινου σώματος, επηρεάζοντας τη σωματική λειτουργία και σε κάποιες περιπτώσεις απειλώντας τη ζωή του ασθενούς. Από τις πιο γνωστές ασθένειες είναι η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, ο Ερυθηματώδης Λύκος, ο Διαβήτης τύπου Ι η ψωρίαση, η νόσος του Crohn και η σκλήρυνση κατά πλάκας, ενώ άλλα είναι σπάνια και δύσκολο να διαγνωστούν (Prezas & Tzemollari, 2018).

## Prevalence of selected autoimmune diseases<sup>3-5</sup>



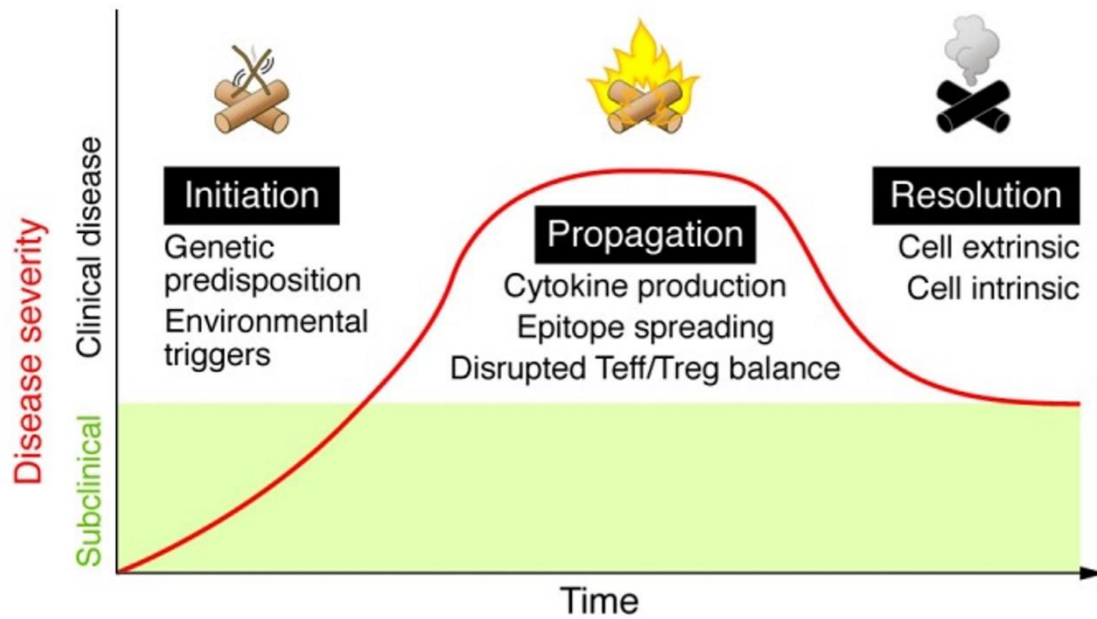
Number of cases per 100,000 people

**Εικόνα 1.1** Επιπολασμός αυτοάνοσων νοσημάτων εκφραζόμενος σε παγκόσμια κλίμακα ανά 100.000 περιστατικά

Πηγή: <https://autoimmunediseasemnogo.blogspot.com/2015/06/autoimmune-diseases-and-symptoms.html>

Οι αυτοάνοσες νόσοι αποτελούν ένα ουσιαστικό κλινικό πρόβλημα εξαιτίας της χρόνιας φύσης τους, του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης και της επικράτησης σε πληθυσμιακά νεαρό εργατικό δυναμικό. Οι τρέχουσες θεραπείες, όπως οι κυτοκίνες με ανταγωνιστική δράση, είναι πολλά υποσχόμενες για τη θεραπεία πολλών αυτοάνοσων ασθενειών. Οι ανταγωνιστές του TNF-α έχουν αλλάξει την πορεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και άλλοι ανταγωνιστές κυτοκίνης παρουσιάζουν εντυπωσιακή αποτελεσματικότητα σε διάφορες άλλες ασθένειες. Ωστόσο, οι περισσότεροι από τους τρέχοντες θεραπευτικούς παράγοντες στοχεύουν την τελική φάση της φλεγμονής και δεν αντιμετωπίζουν τα βασικά προβλήματα που ευθύνονται για την έναρξη και την εξέλιξη της αυτοάνοσης διαδικασίας. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτό απαιτεί συνεχή και μερικές φορές δια βίου θεραπεία, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο κακοήθων και μολυσματικών επιπλοκών. Για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των μη φυσιολογικών ανοσολογικών αντιδράσεων που προκύπτουν από αυτές τις ασθένειες απαιτείται αρχικά η κατανόηση του τρόπου δημιουργίας αυτών, πώς διατηρούνται και των εσωτερικών μηχανισμών που χρησιμοποιούνται για την καταστολή αυτών των αντιδράσεων σε υγιή άτομα.

Οι αυτοάνοσες ασθένειες ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό ανάλογα τα όργανα που επηρεάζουν και τις κλινικές εκδηλώσεις, με ορισμένα να περιορίζονται σε συγκεκριμένους ιστούς και άλλα να είναι συστηματικά. Παρά αυτές τις παραλλαγές, όλες οι αυτοάνοσες νόσοι πιστεύεται ότι διέρχονται από διαδοχικές φάσεις έναρξης, διάδοσης και ανάλυσης. Όλα τα στάδια της αυτοάνοσης νόσου πιστεύεται ότι σχετίζονται με την αποτυχία των ρυθμιστικών μηχανισμών, με τη φάση της επίλυσης που μπορεί να ορίζεται από μια τμηματική, ή στις περισσότερες περιπτώσεις, βραχυπρόθεσμη ικανότητα αποκατάστασης της ισορροπίας των δραστικών και των ρυθμιστικών αποκρίσεων. Η ενίσχυση των ρυθμιστικών μηχανισμών και η καθιέρωση ισχυρής και μακροχρόνιας επίλυσης ασθενειών είναι στόχος νέων θεραπευτικών στρατηγικών.



**Εικόνα 1.2** Τρεις κύριες φάσεις της αυτοάνοσης νόσου  
 Πηγή: <https://europepmc.org/article/med/25893595>

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα έχουν προτείνει έναν ρόλο για πολλούς γενετικούς πολυμορφισμούς σε διαφορετικές αυτοάνοσες ασθένειες. Οι περισσότεροι από τους πολυμορφισμούς βρίσκονται σε ρυθμιστικές περιοχές γονιδίων των οποίων τα προϊόντα πιστεύεται ότι παίζουν ρόλο στις ανοσοαποκρίσεις. Η συμβολή κάθε γονιδίου σε μια συγκεκριμένη ασθένεια, όπως υποδεικνύεται από την αναλογία πιθανοτήτων, είναι μικρή και είναι πιθανό ότι πολλαπλοί πολυμορφισμοί συμβάλλουν στην ανάπτυξη ασθενειών σε μεμονωμένους ασθενείς. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί δύσκολο να προσδιοριστεί ο ρόλος των περισσότερων από αυτούς τους πολυμορφισμούς στη διάσπαση ανοχής στα αυτο-αντιγόνα και στην ανάπτυξη της αυτοανοσίας. Για παράδειγμα, από όλα τα γονίδια που σχετίζονται με αυτοάνοσες ασθένειες, οι επικρατέστεροι συνδυασμοί είναι με συγκεκριμένα αλληλόμορφα HLA. Παρ'όλα αυτά, δεν είναι ακόμη γνωστό οριστικά κατά πόσο η διαφορετικότητα στα αλληλόμορφα HLA συμβάλλει σε οποιαδήποτε αυτοάνοση ασθένεια. Είναι απίθανο ένα αλληλόμορφο που σχετίζεται με ασθένειες να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό στην εμφάνιση των αυτοαντιγόνων που στοχεύουν τα αυτοαντιδραστικά T-κύτταρα επειδή τα περισσότερα αλληλόμορφα HLA είναι ικανά να παρουσιάζουν αυτο-αντιγόνα ακόμη και σε υγιή άτομα. Επιπλέον, τα περισσότερα υγιή άτομα έχουν αυτοαντιδραστικά T-κύτταρα που διαφεύγουν από τη θυμική καταστροφή. Το πρόβλημα της γνώσης των γονιδίων που εμπλέκονται για την αποσαφήνιση

της παθογένεσης των αυτοάνοσων ασθενειών είναι πολύ πιο αποθαρρυντικό για άλλους πολυμορφισμούς με πιθανότητες πολύ χαμηλότερες από εκείνες για τα αλληλόμορφα HLA.

Οι γενετικοί πολυμορφισμοί των υποδοχέων κυτοκίνης έχουν συνδεθεί με πολλές διαφορετικές αυτοάνοσες ασθένειες. Ίσως το καλύτερο παράδειγμα αυτού είναι το IL23R. Η IL-23 είναι μια κυτοκίνη που αυξάνει την προφλεγμονώδη ικανότητα των κυττάρων Th17. Γενετικοί πολυμορφισμοί στο IL23R έχουν ανακαλυφθεί στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, τη νόσο Behcet, τη νόσο του Crohn, την ψωρίαση και την ελκώδη κολίτιδα. Κατά συνέπεια, τα φλεγμονώδη κύτταρα Th17 έχουν συσχετιστεί με βλάβη ιστού σε όλες αυτές τις ασθένειες και η στόχευση αυτών των οδών με μονοκλωνικά αντισώματα ειδικά για p40 (υπομονάδα IL-23) ή IL-17A έχει δείξει αποτελεσματικότητα σε όλες σχεδόν αυτές τις διαταραχές. Έτσι, οι γενετικοί πολυμορφισμοί στο IL23R έχουν σε ορισμένες περιπτώσεις συσχετιστεί αρκετά καλά με τις απαντήσεις σε στοχευμένες θεραπείες κατά της κυτοκίνης.

Ενώ η προδιάθεση για την ανάπτυξη των περισσότερων αυτοάνοσων ασθενειών πιστεύεται ότι προέρχεται από πολυμορφισμούς πολλαπλών γονιδίων οι οποίοι εμπλέκονται στην ανοσολογική λειτουργία, υπάρχουν σπάνια παραδείγματα στα οποία γενετικές αλλοιώσεις σε ένα μόνο γονίδιο έχουν ως αποτέλεσμα την πλήρη αυτοανοσία. Ίσως τα δύο καλύτερα παραδείγματα μονογενετικών αυτοάνοσων παθήσεων είναι το αυτοάνοσο σύνδρομο πολυενδοκρινικής νόσου (APS) και το σύνδρομο IPEX (Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome). Αυτές οι ασθένειες προκύπτουν άμεσα από μεταλλάξεις στο AIRE και στο FOXP3, αντίστοιχα, οδηγώντας σε καταστροφική δυσλειτουργία στην κεντρική ανοχή (APS) και στην περιφερική (IPEX). Ένα άλλο παράδειγμα είναι το αυτοάνοσο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο, μια σπάνια λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή που προκαλείται από μεταλλάξεις στο Fas ή Fas σύμπλοκο. Αυτές οι μεταλλάξεις οδηγούν σε μια ελαττωματική μεσολαβούμενη από Fas αποπτωτική οδό και σε χρόνια λεμφοπολλαπλασιασμό που προκαλεί λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία και αυτοάνοσες κυτταροπενίες. Η ανακάλυψη των μεμονωμένων γονιδίων που είναι υπεύθυνα για αυτές τις διαταραχές συνέβαλε σημαντικά στην κατανόηση των κυτταρικών και μοριακών οδών που είναι δυσλειτουργικές σε πολλές αυτοάνοσες ασθένειες. (Michael D. Rosenblum, 2015)



## 1.2 Κριτήρια κατάταξης νοσήματος σε αυτοάνοσο

Για την κατάταξη ενός νοσήματος ως αυτοάνοσο, θα πρέπει να πληρούνται κάποιες βασικές προϋποθέσεις (Villani, et al., 2015):

1. Άμεσες ενδείξεις όσον αφορά τα συμπτώματα
2. Έμμεσες ενδείξεις που σχετίζονται στην επανάληψη του νοσήματος σε πειραματόζωα
3. Κύρια στοιχεία βασιζόμενα σε κλινικές ενδείξεις

Συγκεκριμένα οι Bona & Rose συνέλεξαν τα στοιχεία και κατόπιν τροποποίησαν ανάλογα τις αρχές αυτές. Συγκεκριμένα, τα λεμφοκύτταρα όπου ευθύνονται για την εκδήλωση μιας αυτοάνοσου ασθένειας είναι κύριο μέρος του ανθρώπινου σώματος και εμφανίζουν δυνατή δραστικότητα. Οι τύποι των δραστικών λεμφοκυττάρων αναλύονται κάτωθι :

1. **Κλώνιοι Β-λεμφοκυττάρων που παράγουν πολυδραστικά αντισώματα:** Τα φυσιολογικά αντισώματα ενώνονται με χαμηλή συγγένεια με διάφορα αντιγόνα. Κωδικοποιούνται από μη μεταλλαγμένα, γονίδια και χαρακτηρίζονται από ισχυρή σύνδεση με το αντιγόνο.
2. **Β-λεμφοκύτταρα, που παράγουν αντισώματα που αναγνωρίζουν ειδικά αυτοαντιγόνα:** Συνδέονται με συστατικά του ίδιου του εαυτού και μπορούν να ανευρεθούν σε μικρές συγκεντρώσεις στον υγιή πληθυσμό .
3. **Β-λεμφοκύτταρα, που παράγουν παθογόνα αυτοαντισώματα:** Ευθύνονται για την εμφάνιση ασθένειας και την καταστροφή ιστών.
4. **Τ-λεμφοκύτταρα, υπεύθυνα για διάφορες αντιδράσεις των λεμφοκυττάρων:** Ενεργοποιούνται χωρίς την ύπαρξη ξένου αντιγόνου σε αντίδραση
5. **Τ-λεμφοκύτταρα, ειδικά για αυτοαντιγόνα που βρίσκονται σε υγιή και ασθενή άτομα:** Υπάρχουν Τ-λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν συστατικά του οργανισμού ως αντιγόνα και απομονώνονται από υγιή άτομα .
6. **Παθογόνα Τ-λεμφοκύτταρα, που προκαλούν αυτοάνοσο νόσημα:** Τα λεγόμενα παθογόνα Τ-λεμφοκύτταρα είναι σε θέση να προκαλούν και να ρυθμίζουν τις αντιδράσεις του οργανισμού ενάντια σε ένα αυτοαντιγόνο.

Οι επιστήμονες έδειξαν τρεις ενδείξεις με σκοπό την καθιέρωση ενός νοσήματος ως αυτοάνοσο.

- η άμεση απόδειξη
- η έμμεση ένδειξη
- οι συμπτωματικές ενδείξεις

Ειδικά , όταν έχουμε **άμεση απόδειξη** η πρόκληση της νόσου μπορεί να γίνει σε ένα άτομο όταν μεταφέρονται σε αυτό παθογόνα αυτοαντισώματα ή να μεσολαβείτε από Τ- λεμφοκύτταρα. Ενώ κατά την **έμμεση ένδειξη** η παθογονικότητα των Τ- λεμφοκυττάρων φαίνεται με τη μεταφορά τους σε υγιές άτομο (Villani, et al., 2015).

### **1.3 Τύποι Αυτοάνοσων νοσημάτων**

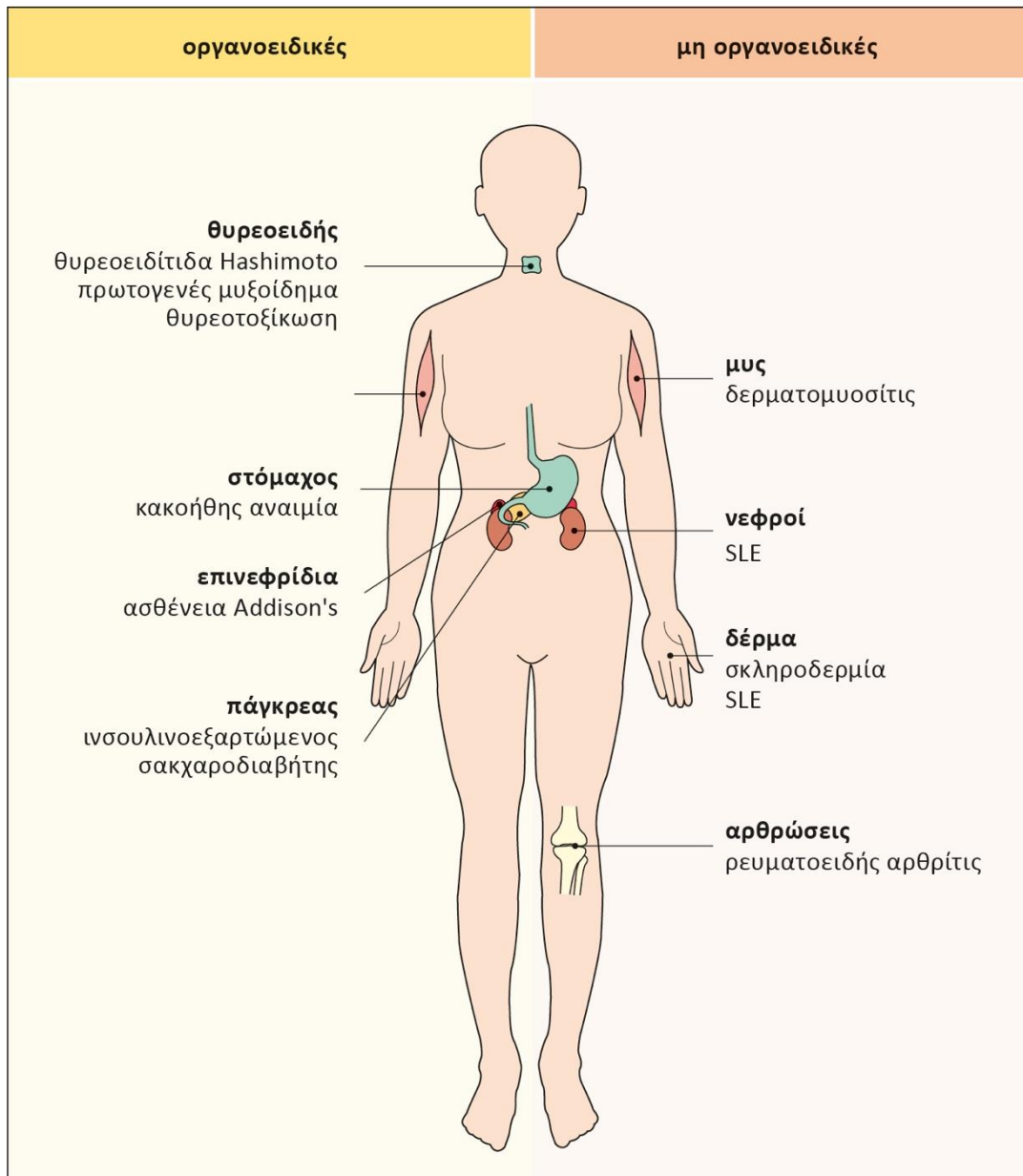
Τα αυτοάνοσα νοσήματα διαχωρίζονται σε δύο κατηγορίες: Έχουμε τα οργανοειδικά και τα μη οργανοειδικά. Στα οργανοειδικά , το αυτοάνοσο νόσημα εμφανίζεται σε κύρια όργανα, για παράδειγμα η Θυρεοειδίτιδα Hashimoto και η νόσος του Addison. Στα μη οργανοειδικά, το αυτοάνοσο δεν εμφανίζεται σε κάποιο συγκεκριμένο όργανο. Παραδείγματα αυτών των ασθενειών είναι τα παρακάτω:

1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα
2. Συστημικός ερυθηματώδης λύκος
3. Σκληρόδερμα
4. Πολυμυοσίτιδα

Στις επόμενες εικόνες (Εικ. 1.3 & Εικ. 1.4) αναφέρονται κατηγοριοποιημένα τα βασικότερα αυτοάνοσα νοσήματα:



**Εικόνα 1.3** Οργανοειδικά και μη οργανοειδικά αυτοάνοσα νοσήματα.  
 Πηγή: Immunology, David Male et al. 8th Ed. Fig. 20.3, p. 325



**Εικόνα 1.4** Οργανοειδικά και μη οργανοειδικά αυτοάνοσα νοσήματα.

Πηγή: Immunology, David Male et al. 8th Ed. Fig. 20.4, p. 326

Η κύρια διαφορά ανάμεσα στις δύο αυτές κατηγορίες εντοπίζεται στην δυνατότητα που διαθέτουν τα αυτοαντισώματα να μπορούν να προκαλούν την συγκεκριμένη νόσο. Συνεπώς, τα νοσήματα, αλλά και τα αυτοαντισώματά τους αναγνωρίζουν τα αυτοαντιγόνα που συνήθως υπάρχουν σε πολλά κύτταρα του οργανισμού, ενώ τα αυτοαντιγόνα συνήθως εκφράζονται σε ομάδες κυτταρικών τύπων ή σε πολύ βασικά όργανα. Στον κάτωθι πίνακα παρουσιάζεται η αντισωματική ειδικότητα που φαίνεται σε αρκετά αυτοάνοσα νοσήματα (Poggenborg, Østergaard, & Terslev, 2015).

**Πίνακας 1.** Ειδικότητα αυτοαντισωμάτων στα αυτοάνοσα νοσήματα

| <b>Αυτοάνοσα νοσήματα</b>        | <b>Αυτοαντιγόνα</b>   |
|----------------------------------|---|
| <b>Συστηματικά</b>               |   |
| Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος  | DNA, ιστόνες, Ριβονουκλεοπρωτεΐνες κ.ά.                               |
| Ρευματοειδής αρθρίτιδα           | IgG   |
| Σύνδρομο Sjögren                 | Ριβονουκλεοπρωτεΐνες  |
| Μικτή νόσος του κολλαγόνου       | DNA   |
| Σκληρόδερμα                      | Τοποϊσομεράση κ.ά.  |
| Κοκκιωμάτωση Wegener             | Μυελοϋπεροξειδάση, πρωτεΐνάση της σερίνης                             |
| <b>Οργανοειδικά</b>              |   |
| Θυρεοειδίτιδα Hashimoto          | Θυρεοσφαιρίνη, θυρεοειδική υπεροξειδάση                               |
| Πρωτοπαθές μυξοίδημα             | Θυρεοειδική υπεροξειδάση  |
| Θυρεοτοξίκωση (νόσος Graves)     | TSH-υποδοχείς   |
| Κακοήθης αναιμία                 | Γαστρική H <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATPάση, ενδογενής παράγοντας |
| Νόσος Addison                    | Κυτταρόπλασμα φλοιού επινεφριδίων                                     |
| Πρόωρη εμμηνόπαυση               | Κυτταρόπλασμα στεροειδοπαραγωγών κυττάρων                             |
| Ανδρική υπογονιμότητα            | Σπερματοζωάρια  |
| Ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης    | Κυτταρόπλασμα β-νησιδίων παγκρέατος                                   |
| Τύπου Β αντίσταση στην ινσουλίνη | Υποδοχείας ινσουλίνης   |
| Σύνδρομο Goodpasture             | Βασική μεμβράνη σπειράματος και πνευμόνων                             |
| Βαριά μυασθένεια                 | Υποδοχείς ακετυλχολίνης   |
| Πέμφιγα                          | Δεσμοσώμια (καντχερίνη)   |
| Συμπαθητική οφθαλμία             | Ραγοειδής   |
| Φακογενής ραγοειδίτιδα           | Φακός   |
| Πολλαπλή σκλήρυνση               | Διάλυτοι Ca <sup>++</sup> νευρικών απολήξεων                          |
| Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία     | Ερυθροκύτταρα   |
| Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα   | Αιμοπετάλια   |
| Πρωτοπαθής χολική κίρρωση        | Μιτοχονδριακή ακετυλτρανσφεράση                                       |

Οι κύριες κατηγορίες των αυτοαντισωμάτων είναι οι εξής (Coates, et al., 2015)

1. Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA)
2. Αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων (ANCA)
3. Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aPLs)
4. Αντιθυρεοειδικά αντισώματα( ΑΘΑ)
5. Αντισώματα έναντι των νησιδίων του παγκρέατος(ICA)
6. Αντισώματα έναντι οργανιδίων του κυτταροπλάσματος (όπως τα AMA που είναι έναντι των μιτοχονδρίων )

Συγκεκριμένα, οι τρεις πρώτες κατά σειρά κατηγορίες στηρίζονται στην εκδήλωση των μη οργανοειδικών αυτοάνοσων νοσημάτων, ενώ οι υπόλοιπες συνδέονται πολύ με τα οργανοειδικά αυτοάνοσα. Ενώ από την άλλη πλευρά, τα αυτοαντισώματα έναντι των πυρηνικών εκχυλισμάτων μπορούν με ευκολία να αναγνωρίζουν ένα μονόκλωνο, αλλά και ένα δίκλωνο DNA, ιστόνες, αλλά και άλλες βασικές πρωτεΐνες. Στον Πίν. 2 εμφανίζονται τα αυτοαντισώματα έναντι των πυρηνικών εκχυλισμάτων σε συσχέτιση με το είδος του νοσήματος, αλλά και η ειδικότητα/ευαισθησία τους σε αυτές τις περιπτώσεις (Coates, et al., 2018).

**Πίνακας 2.** Πυρηνικά αυτοαντισώματα και η συσχέτισή τους με αυτοάνοσα νοσήματα

| Autoantibodies      | Associated CTD  | Sensitivity | Specificity |
|---------------------|---|-------------|-------------|
| <b>ANA</b>          | SLE   | 93          | 57          |
|                     | Sjögren's syndrome  | 48          | 52          |
|                     | SS  | 85          | 54          |
|                     | PM/dermatomyositis  | 61          | 63          |
|                     | Raynaud phenomena   | 64          | 41          |
| <b>Spesific ANA</b> |   |             |             |
| Anti-dsDNA          | SLE   | 57          | 97          |
| Anti-Sm             | SLE   | 25-30       | High*       |
| Anti-SSA/Ro         | Sjögren's syndrome, subacute cutaneous SLE, Neonatal lupus syndrome | 8-70        | 87          |
| Anti-SSB/La         | Sjögren's syndrome, subacute cutaneous SLE, Neonatal lupus syndrome | 16-40       | 94          |
| Anti-U3-RNP         | SS  | 12          | 96          |
| Anticentromere      | Limited cutaneous SS  | 65          | 99.9        |
| Sc1-70              | SS  | 20          | 100         |
| Jo-1                | PM  | 30          | 95          |

Παρατηρείται ότι τα αντιπυρηνικά αντισώματα εντοπίζονται συνήθως σε ποσοστό της τάξεως 5-20% και σε άτομα που δεν εμφανίζουν συμπτώματα. Από την άλλη πλευρά, αυτό το ποσοστό είναι μεταξύ 30-100% στα άτομα που πάσχουν από κάποιο αυτοάνοσο. Επιπρόσθετα, τα αυτοαντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων θεωρούνται ετερογενή, καθώς διαθέτουν μια ομάδα αντισωμάτων που βασική τους λειτουργία είναι να οδηγούνται ενάντια στις πρωτεΐνες που υπάρχουν στα αζουρόφιλα κοκκία των ουδετερόφιλων. Άρα, η ανεύρεση τους συνιστά ένα βασικό δείκτη για την

κοκκιωμάτωση Wegener και τις πολυαγγειίτιδες (Poggenborg, Østergaard, & Terslev, 2015).

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aPLs) είναι βασικό, αλλά και διαγνωστικό κριτήριο για το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, το οποίο συνήθως μπορεί να παρουσιαστεί ως θρόμβωση κατά την διάρκεια της κύησης, ενώ η παρουσία των aPLs σχετίζεται με την ανάπτυξη συστηματικού ερυθρεματώδη λύκου, μιας και το 30-40% των ασθενών αυτών δίνει θετικά τα aPLs (Coates, και συν., 2015)

Όσον αφορά τα οργανοειδικά αυτοάνοσα νοσήματα χαρακτηρίζονται από την παρουσία αυτοαντιδρώντων κλώνων Τ-λεμφοκυττάρων και αυτοαντισωμάτων τα οποία μπορούν να αντιδράσουν με τα αντιγόνα του οργανισμού και κλινικά εκφράζεται με παθολογία του οργανισμού. Αυτά τα νοσήματα μπορεί να είναι ενδοκρινολογικές όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι, η νόσος Addison, αλλά και νοσήματα στο δέρμα, στο κεντρικό και περιφερειακό νευρικό σύστημα -σκλήρυνση κατά πλάκας-, στο πεπτικό σύστημα και στο ήπαρ (Τσιρογιάννη, 2009) Τα οργανοειδικά αυτοάνοσα νοσήματα, τα αντιθυροειδικά αντισώματα είναι από τα πιο αντιπροσωπευτικά παραδείγματα εκδήλωσης τέτοιου νοσήματος και καθίστανται υπεύθυνα για αυτοανοσία του θυροειδούς αδένου. Επίσης, στη νόσο του Graves τα παθογονικά αυτοαντισώματα αντιγράφουν τη δράση της θυροειδοτρόπου ορμόνης. Ως αποτέλεσμα αυτού είναι η υπερδιέγερση των κυττάρων του θυροειδούς αδένου (Τσιρογιάννη, 2009).

#### **1.4 Προδιαθεσικοί παράγοντες**

Παρατηρείται ότι στα αυτοάνοσα νοσήματα υπάρχουν πολλοί γενετικοί παράγοντες που συμμετέχουν στην εμφάνιση του αυτοάνοσου. Έτσι, ένα μεγάλο μέρος της υπαιτιότητας αυτής βρίσκεται σε εξωγενείς παράγοντες όπως είναι η διατροφή, το άγχος, το κάπνισμα, το κλίμα, οι ορμόνες, οι λοιμώξεις, οι γεωγραφικοί και συνολικά κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες.

Άτομα τα οποία έχουν στο στενό συγγενικό τους περιβάλλον άτομο ή άτομα με κάποιο αυτοάνοσο, εμφανίζουν μεγάλη γενετική προδιάθεση να εκδηλώσουν και αυτοί κάποιο αυτοάνοσο. Η γενετική βάση των αυτοάνοσων νοσημάτων επισημαίνεται δυναμικά με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (MHC).

Παράγοντες από το περιβάλλον οι οποίοι συμμετέχουν στην εμφάνιση των αυτοάνοσων νόσων είναι:

- η ηλιακή ακτινοβολία, σε ασθενείς που πάσχουν από ΣΕΛ (η ηλιακή έκθεση προκαλεί επιδείνωση ή έξαρση της νόσου)
- φάρμακα, όπως η προκαΐναμίδη,
- μικροοργανισμοί που διαβιούν στο περιβάλλον, όπως ο στρεπτόκοκκος που σχετίζεται με τον ρευματοειδή πυρετό
- ποικίλοι ιοί (Μουτσόπουλος, 2001).

Το περιβάλλον, ο σύγχρονος τρόπος ζωής και η διατροφή και έχουν αλλάξει ριζικά. Ασθένειες που κάποτε εμφανίζονταν σπάνια, σήμερα είναι απειλητικές για τη ζωή και την υγεία εκατομμύριων ανθρώπων. Σύμφωνα με τα στοιχεία της Αμερικάνικης Ένωσης Αυτοάνοσων Νοσημάτων (AARDA), 1 στους 5 ανθρώπους πάσχουν από κάποιο αυτοάνοσο νόσημα στην Αμερική, με ποσοστό τουλάχιστον 75% από αυτούς να αντιπροσωπεύεται από το γυναικείο πληθυσμό. Παρόμοια είναι και η εικόνα στις ευρωπαϊκές χώρες (American Autoimmune Related Diseases Association, statistic, n.d.).

- **Γεωγραφικοί και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες**

Ο κύριος λόγος ανάπτυξης χρόνιων και αυτοάνοσων ασθενειών θεωρείται ότι είναι ο σύγχρονος τρόπος ζωής που απομακρύνεται συνεχώς από το φυσιολογικό. Τα τελευταία 50 χρόνια η αύξηση τους φτάνει έως και 400% και εντοπίζονται κυρίως στις αναπτυγμένες χώρες. Η επίπτωση των αυτοάνοσων εμφανίζεται να είναι μεγαλύτερη όσο υψηλότερο είναι το βιοτικό επίπεδο (François, 2002). Σύμφωνα με νέα στοιχεία αναφέρεται ότι διαφορετικά αυτοάνοσα νοσήματα, εμφανίζουν όμοια μεταβολικά στοιχεία, επομένως και όμοιους παράγοντες που δημιουργούν τη νόσο. Έτσι επικρατεί η άποψη, ότι οι διαταραχές σε επίπεδο μεταβολισμού, βρίσκονται νωρίτερα της εμφάνισης αυτοάνοσων. Δηλαδή, τα αυτοάνοσα προκαλούνται από τις διαταραχές του μεταβολισμού και όχι το αντίθετο (Gallagher, et al., 2019).

Στις ανεπτυγμένες χώρες, λόγω αυξημένης αντισηψίας και βελτιωμένων υγειονομικών συνθηκών, το ανοσοποιητικό σύστημα των ανθρώπων δεν ωριμάζει καθώς δεν έρχεται σε επαφή με τα απαιτούμενα μικρόβια. Επομένως, ένας από τους παράγοντες που οδηγούν στην αδυναμία αναγνώρισης των κυττάρων είναι η ανεπαρκής έκθεση του ανοσοποιητικού συστήματος σε φυσιολογικά μικρόβια. Το ανοσοποιητικό σύστημα δεν αναγνωρίζει τα όργανα και τους ιστούς του ίδιου οργανισμού, αλλά τα βλέπει ως ξένα, τους



επιτίθεται και εκδηλώνεται αυτοάνοσο νόσημα ανάλογα με το όργανο που βάζεται (De Rosa, La Cava, & Matarese, 2017).

Είναι γεγονός πως τόσο οι κοινωνικές όσο και οικονομικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς μπορεί να επηρεάσουν την πορεία της νόσου. Ακόμη, γεωγραφικοί παράγοντες, όπως και στην περίπτωση της ΡΑ όπου διαφέρει από άλλες φυλετικές ομάδες. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν το υψηλό ποσοστό εμφάνισης της νόσου ανάμεσα στους κατοίκους της κεντρικής και βόρειας Αριζόνας, τους Ινδιάνους Pima αλλά και το χαμηλότερο ποσοστό ανάμεσα στους κατοίκους κυρίως των αγροτικών περιοχών της Αφρικής όπως για παράδειγμα της Νιγηρίας, όπου επιβεβαιώνουν την εμπλοκή, για την εμφάνιση της ΡΑ, παραγόντων γενετικών και περιβαλλοντικών. Ωστόσο, πρόσφατη έρευνα στην βιβλιογραφία δείχνει πως τα πιο χαμηλά ποσοστά εμφάνισης της νόσου εμφανίζονται στη Νότια Ευρώπη αλλά και σε αναπτυσσόμενες χώρες που βρίσκονται στη Βόρεια Ευρώπη και Αμερική (Alamanos, Voulgari, & Drosos, 2006).

- **Ορμόνες**

Σε ορμονικούς παράγοντες οφείλεται η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης των αυτοάνοσων νοσημάτων σε γυναίκες από ότι σε άνδρες. Παράδειγμα αποτελεί η μείωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας κατά την κύηση, ενώ αντίθετα κατά την διάρκεια της λοχείας η έξαρση της. Η διαταραχή της σχέσης του υποθάλαμο-υπόφυση- επινεφριδιακού άξονα και κυτταροκινών έχει παρατηρηθεί στους ασθενείς που παρουσιάζουν την εξαρτώμενη από ορμόνες βάση των αυτοάνοσων νοσημάτων (Μουτσόπουλος, 2001).

Αυτοάνοση απάντηση επάγεται από τα οιστρογόνα, ενώ αντίθετως η τεστοστερόνη στους άνδρες κρατά την εμφάνιση της ΡΑ σε χαμηλό επίπεδο. Πράγματι, φαίνεται πως κατά την περίοδο της κύησης υπάρχει ύφεση της νόσου αλλά και μειώνεται ο κίνδυνος για την ΡΑ καθώς εκείνη την περίοδο οι γυναίκες αποκτούν ύστερα από ορμονική θεραπεία υποκατάστασης ορισμένα αντισώματα του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας -Major Histocompatibility Complex-MHC- και ειδικά τα αντιγόνα της τάξης II, HLA-DRB1\*01 ή \*04 (Salliot, Bombardier, Saraux, Combe, & Dougados, 2010).

- **Κάπνισμα**

Όσον αφορά το κάπνισμα έχει παρατηρηθεί ότι η ΡΑ προσβάλλει κυρίως καπνιστές περίπου κατά 1,46-13,54 έναντι των μη καπνιστών. Η ίδια έρευνα έχει αποδείξει πως το κάπνισμα συνδέεται με το θετικό Ρευματοειδή Παράγοντα και ο κίνδυνος αυτός αφορά κυρίως τα άτομα που καπνίζουν χρόνια, τουλάχιστον 20 και αυξάνεται ανάλογα με το πόσο εκτίθεται το άτομο στον καπνό ο οποίος παραμένει στον οργανισμό έως και είκοσι χρόνια από την διακοπή του καπνίσματος (Stolt, et al., 2003).

Ωστόσο, αργότερα με μια άλλη έρευνα, αποδείχθηκε πως με το κάπνισμα αυξάνεται ο κίνδυνος της οροθετικής ΡΑ, ιδιαίτερα στα άτομα με HLA-DR (Padyukon, Silva, Stolt, Alfredsson, & Klareskog, 2004).

- **Λοιμώξεις**

Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι η ανάπτυξη της ΡΑ μπορεί να οφείλεται στην εμπλοκή διάφορων ιών, όπως ο ιός της Ηπατίτιδας Β, ο παραβοϊός Β19, και μικροβίων, όπως για παράδειγμα *Mycobacterium tuberculosis*, *Porphyrromonas gingivalis* (Meron, et al., 2010).

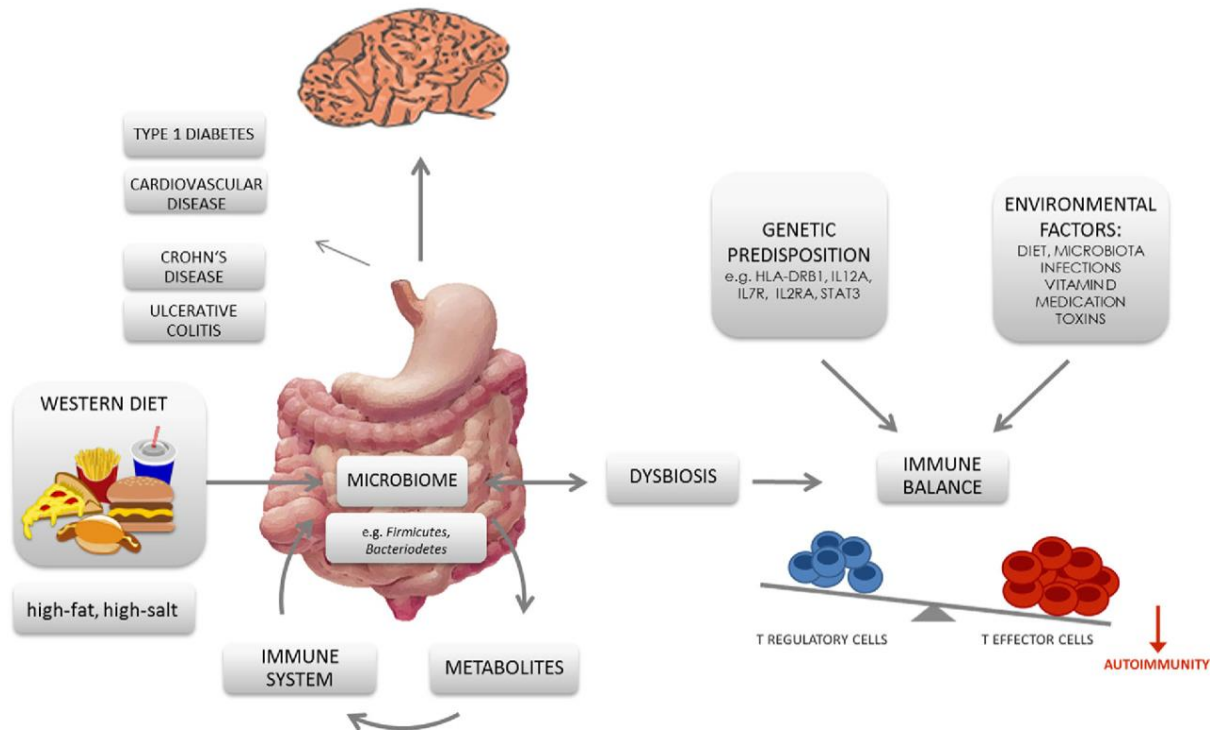
- **Διατροφή**

Όσον αφορά την διατροφή, το πρότυπο διατροφής του δυτικού κόσμου περιλαμβάνει υψηλές συγκεντρώσεις λιπαρών, αλατιού, ζάχαρης, και πρωτεϊνών όπου έχει αποδειχτεί ότι σχετίζονται με την εμφάνιση κάποιου αυτοάνοσου νοσήματος (Coates, και συν., 2015). Ωστόσο, η κατανάλωση στις μεσογειακές χώρες τροφών πλούσιων σε ω-3, όπως τα ψάρια, αλλά και ελαιόλαδου βοηθάει στην προστασία από την ΡΑ, μειώνει την κατανάλωση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και βελτιώνει τον πόνο (Goldberg & Katz, 2007).

Συνεπώς, η αλλαγή της διατροφής σχετίζεται άμεσα με την επίδραση στη ομοιοσταση του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς και με το μικροβίωμα, δηλαδή τις αποικίες των μικροβίων που φιλοξενούνται στον γαστρεντερικό σωλήνα. Έτσι το μικροβίωμα συνδέεται στενά με το ανοσοποιητικό σύστημα και ρυθμίζει τις λειτουργίες του. Οι παράγοντες που οδηγούν στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων και σχετίζονται με γενετικούς, περιβαλλοντικούς και διατροφικούς παρουσιάζονται στην εικ. 1.4 (Poggenborg, Østergaard, & Terslev, 2015).

- **Ψυχολογικοί παράγοντες**

Τέλος το ψυχογενές στρες προκαλεί ορμονικές και μεταβολικές διαταραχές, που αυξάνουν σημαντικά την πιθανότητα ανάπτυξης αυτοανοσίας επί εδάφους σημαντικής μεταβολικής διαταραχής και πυροδοτεί την εμφάνιση ασθενειών όπως ο ΣΕΛ, ψωρίαση, λεύκη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου I (Morand, 2018).



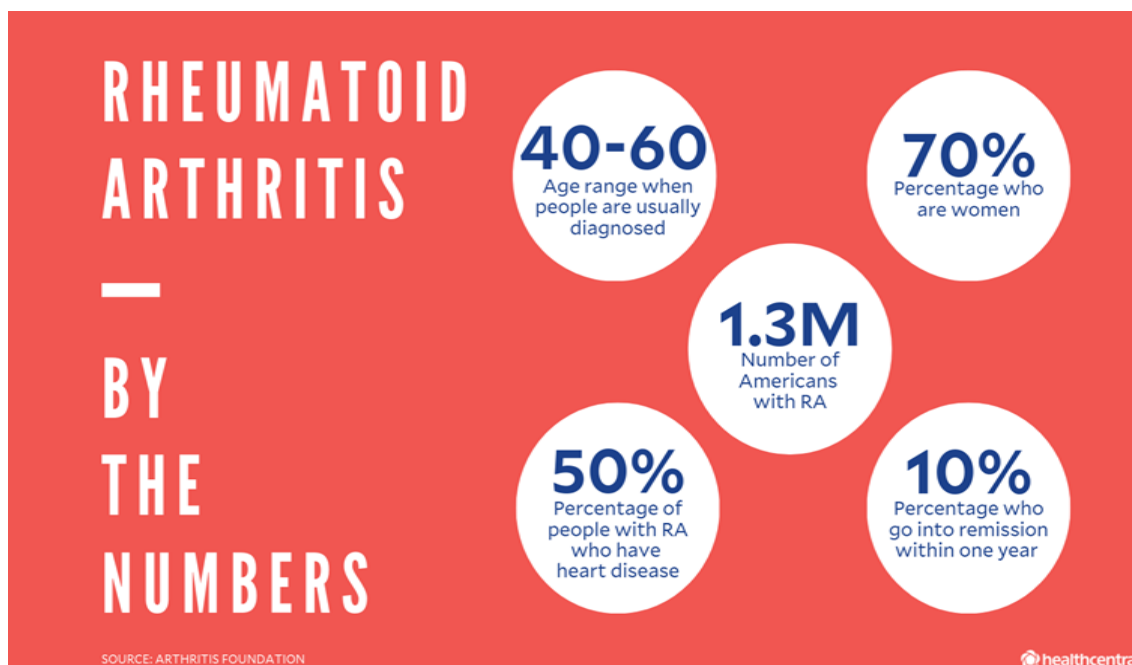
**Εικόνα 1.4** Παράγοντες που οδηγούν σε αυτοάνοσα νοσήματα

Πηγή: <https://www.semanticscholar.org/paper/Environmental-factors-in-autoimmune-diseases-and-in-Joerg-Grohme/fcdfa212a739d4d87a7c1c9f45c73a5bf600b789>

## Κεφάλαιο 2. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

### 2.1 Ιστορική αναδρομή

Η πρώτη τεκμηριωμένη περιγραφή γίνεται το 1800 από τον Laudre-Beauvais. Αργότερα, το 1819 στο Λονδίνο, ο Benjamin C. Brodie περιέγραψε περιστατικό ρευματοειδούς αρθρίτιδας, σχολίασε την αργή εξέλιξη της και επισήμανε ότι η νόσος ξεκινάει ως φλεγμονή του αρθρικού υμένα, όπου μπορεί να καταλήξει σε καταστροφή του αρθρικού χόνδρου δευτεροπαθώς. Ο Jean-Martin Charcot (1825-1893) περιέγραψε σημαντικές κλινικές διαφορές μεταξύ ουρικής αρθρίτιδας, ρευματικού πυρετού, ρευματοειδούς αρθρίτιδας και οστεοαρθρίτιδας. Συμπληρωματικά διατύπωσε την άποψη ότι: “είναι τελείως αδύνατο να υπάρξει σαφής διάκριση ανάμεσα στις διάφορες μορφές ρευματισμού. Όμως λίγο αργότερα, το 1858, ο A.B Garrod πρότεινε τον όρο «ρευματοειδής αρθρίτιδα», μια ονομασία η οποία μπορεί να επιφέρει σφάλματα, αφού αναγνωρίζει τη ασθένεια ως πάθηση των αρθρώσεων, που έχει όμως κάποια στοιχεία ρευματισμού. Η αποδοχή από το Βρετανικό Υπουργείο Υγείας του όρου «ρευματοειδής αρθρίτιδα», ως επίσημου ορισμού της νόσου έλαβε χώρα το 1922, το οποίο και υιοθετήθηκε από την Αμερικανική Ρευματολογική Εταιρεία το 1941 (Landré-Beauvais, 2001) (Lagier, 2001)



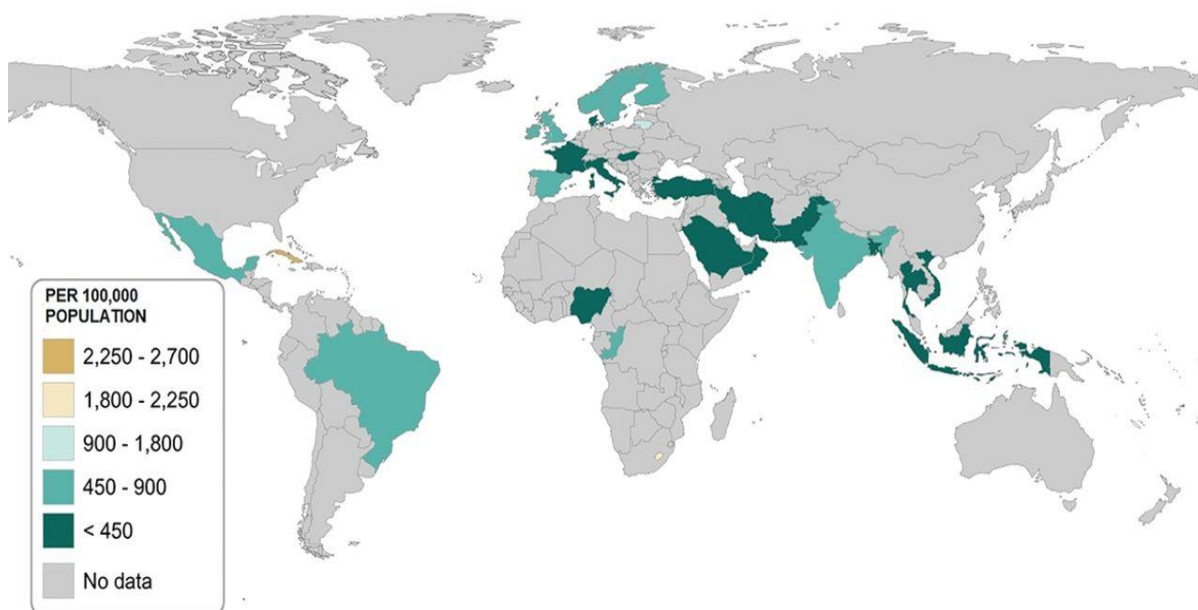
Εικόνα 2.1 Στατιστικά Ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Πηγή: <http://www.udimagen.org/bipolar-disorder-red-flags/>

## 2.2. Επιδημιολογία

- **Επιπολασμός**

Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (RA) εμφανίζεται παγκοσμίως με διάφορα περιστατικά και επιπολασμό μεταξύ των πληθυσμών. Η νόσος επηρεάζει και τα δύο φύλα, αλλά περίπου τα 2/3 των ασθενών είναι γυναίκες. Στις δυτικές χώρες η συχνότητα εμφάνισης της RA εκτιμάται ότι είναι 10-50 ανά 100.000 ετησίως. Η συχνότητα εμφάνισης φαίνεται να αυξάνεται με την ηλικία και για τους άνδρες και για τις γυναίκες. Ο επιπολασμός της RA είναι περίπου 0,5-1,0% σε πληθυσμιακές μελέτες στις περισσότερες δυτικές χώρες. Πληθυσμοί με τον υψηλότερο καταγεγραμμένο επιπολασμό της RA, έως 5,3-6,8%, παρατηρήθηκαν σε αυτόχθονες ινδιάνους πληθυσμούς. Αυτό υποδηλώνει όχι μόνο μια σημαντική γενετική επίδραση στην ανάπτυξη της RA, αλλά και ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες και οι παράγοντες του τρόπου ζωής φαίνεται να είναι σημαντικοί (Smolen & et al, 2014).



**Εικόνα 2.2** Επιπολασμός της RA ανά 100.000 σε ενήλικο πληθυσμό σε παγκόσμιο επίπεδο. Στοιχεία 1986-2014.

Πηγή: [https://ard.bmj.com/content/79/Suppl\\_1/1246.2](https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/1246.2)

Σε μελέτη που έγινε για τον επιπολασμό των ρευματικών νοσημάτων από το Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογικών Ερευνών το 2003 στην Ελλάδα, τα ευρήματα έδειξαν ότι τα ρευματικά νοσήματα είναι συνηθισμένα στον ενήλικο γενικό πληθυσμό της χώρας. Υπολογίζεται ότι περισσότερο από το 25% των ενηλίκων πάσχουν από χρόνια ή ενεργό ρευματικό νόσημα σε ύφεση (<http://www.elire.gr/ereynadet.php?id=2>, χ.χ.).

Επιπρόσθετα, υπάρχουν κάποιες μελέτες που έγιναν βορειοδυτικά της χώρας και αναφέρουν πως τα επίπεδα του επιπολασμού της ΡΑ παραμένουν χαμηλά και ετησίως κυμαίνεται και για τα δύο φύλα ανάμεσα στο 0.5 και 0,36:1000 κατοίκους (Drosos, et al., 1997). Συμπερασματικά, με βάση όλες τις μελέτες μάλλον η πιο ήπια μορφή της ΡΑ είναι στη Μεσόγειο και αυτό πιθανότατα οφείλεται τόσο με βάση τους περιβαλλοντικούς όσο και με βάση τους γενετικούς παράγοντες.

- **Ηλικία, φύλο και τρόπος ζωής**

Η ΡΑ έχει παρατηρηθεί πως προσβάλλει όλους τους ανθρώπους ανεξάρτητα από την ηλικία τους, αλλά υπάρχει μια αυξητική τάση στην ηλικία μεταξύ των 40 και των 60. Ως προς την συχνότητα εμφάνιση στο φύλο, αυτήν φαίνεται να προσβάλλει περισσότερες γυναίκες κατά 3:1 άνδρα. Με την πάροδο του χρόνου η νόσος μειώνεται αλλά δεν εξαφανίζεται (Papadopoulos, Katsimbri, Alamanos, Voulgari, & Drosos, 2003)

Το κάπνισμα εμπλέκεται ως ένας από τους σημαντικότερους εξωγενείς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη και τη σοβαρότητά του. Οι πρόσφατες εξελίξεις ρίχνουν φως στην παθοφυσιολογία της ΡΑ σε καπνιστές, όπως οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, σχηματισμός αυτοαντισωμάτων και επιγενετικές αλλαγές. Η συσχέτιση του καπνίσματος και η ανάπτυξη της ΡΑ έχουν αποδειχθεί μέσω επιδημιολογικών μελετών, καθώς και μέσω *in vivo* και ζωικών μοντέλων ΡΑ. (Chang, et al., 2016)

Σύμφωνα με τον Heliönaara, ένας ακόμη παράγοντας που αποτελεί υψηλό κίνδυνο είναι η κατανάλωση του καφέ (Heliönaara, et al., 2000).

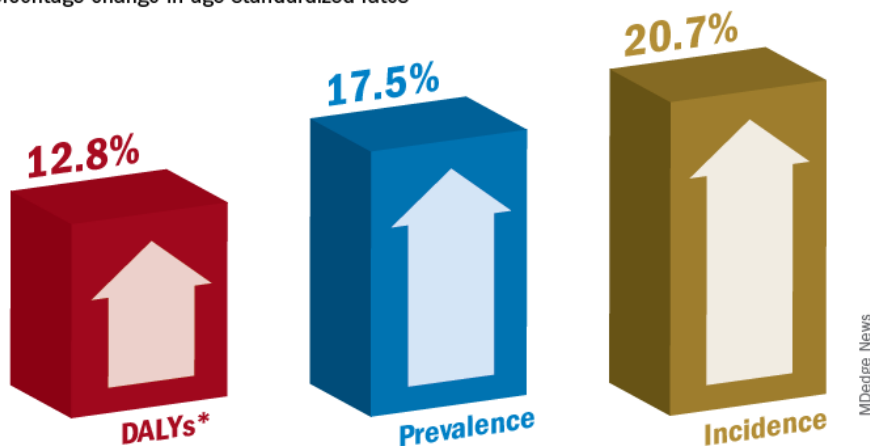
Από την άλλη πλευρά, οι διατροφικές συνήθειες φαίνεται πως η μεσογειακή διατροφή βελτιώνει την κλινική εικόνα των ασθενών με ΡΑ (Sarzi-Puttini, et al., 2000), όπως η κατανάλωση ελαιόλαδου και ψαριών.

Ένα στοιχείο που διαφοροποιεί τον ελληνικό πληθυσμό και τους υπόλοιπους μεσογειακούς λαούς από τους πληθυσμούς της Βόρειας Ευρώπης, που χαρακτηρίζεται ως παράγοντας προστασίας από πολλά νοσήματα, όπως καρδιαγγειακά, είναι η μεσογειακή διατροφή με το ελαιόλαδο και τα ψάρια πλούσια σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στον ελληνικό πληθυσμό και σε ξένους πληθυσμούς έχουν καταδείξει τον προστατευτικό ρόλο της κατανάλωσης ελαιόλαδου ή ψαριών από τη ΡΑ. Συγκεκριμένα σε μια μετα-ανάλυση που αφορούσε την αναλγητική δράση των ω-3 λιπαρών οξέων, σε ΡΑ ασθενείς με φλεγμονώδη πόνο στις αρθρώσεις, παρατηρήθηκε ότι η

πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων σχετίστηκε με βελτίωση του πόνου και μειωμένη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη σε Σουηδούς ασθενείς με RA οι οποίοι είχαν ακολουθήσει για 3 μήνες είτε μεσογειακή διατροφή, είτε τη συνηθισμένη τους διατροφή, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που ακολούθησαν μεσογειακή διατροφή είχαν ορατή βελτίωση στις παραμέτρους που ενεργοποιούν την νόσου και στην καλύτερευση της ποιότητας ζωής, σε αντίθεση με την άλλη ομάδα όπου δεν φάνηκε καμιά μεταβολή (Goldberg & Katz, 2007).

### Increasing burden of RA in the United States, 1990-2017

Percentage change in age-standardized rates



\*Disability-adjusted life-years

Note: Based on data from the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study.

Source: Ann Rheum Dis. 2019 Sep 11. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215920

**Εικόνα 2.3** Αύξηση της δραστηριότητας της RA στις ΗΠΑ εκφρασμένη με 3 κύριους δείκτες.

Πηγή: <https://www.mdedge.com/rheumatology/article/208300/rheumatoid-arthritis/us-increases-ra-burden-outpace-global-averages?sso=true>

- **Επαγγελματική Έκθεση**

Όσον αφορά το επάγγελμα δεν φαίνεται να αποτελεί κάποιο συγκεκριμένο πόλο έλξης για την εμφάνιση της νόσου, μολαταύτα υπάρχουν σχετικές αναφορές για επαγγέλματα υψηλού κινδύνου όπως για παράδειγμα των εργατών σε εργοστάσια αλιείας, σε επαγγέλματα που είναι εκτιθέμενοι στην σιλικόνη ή σε όσους ασχολούνται με οργανικούς διαλύτες (Silman & Hochberg, 2001). Επαγγέλματα που εκτίθενται σε σκόνη και ίνες έχει βρεθεί ότι μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης RA. Επιπρόσθετα η έκθεση σε πυρίτιο οδήγησε σε αύξηση του κινδύνου σε άνδρες ανεξάρτητα από το κάπνισμα, ενώ προηγούμενη

μετα-ανάλυση 10 μελετών έδειξε ότι η έκθεση σε πυρίτιο σχετίζεται αρκετά με τη ΡΑ. Λοιπές επαγγελματικές εκθέσεις που έχουν σχέση με ΡΑ είναι οι ξυλουργικές εργασίες, ηλεκτρολογικές και εργασίες όπου εκτίθενται σε άσβεστο (Khuder, Peshimam, & Agraaharam, 2002).

- **Νοσηρότητα και θνησιμότητα**

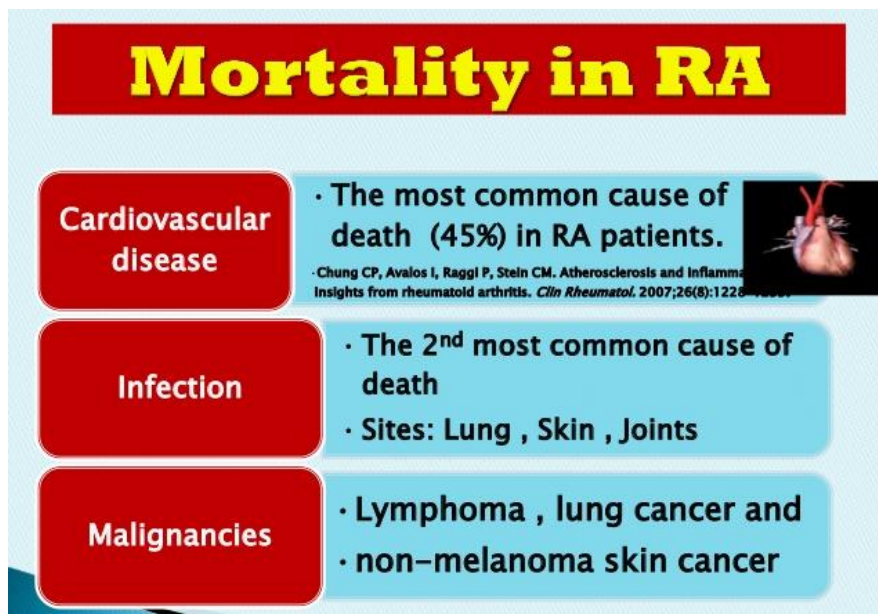
Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι συστηματική φλεγμονή, επηρεάζει όλο τον οργανισμό και κάποιες φορές εμφανίζονται χαρακτηριστικές εκδηλώσεις εκτός της άρθρωσης. Σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, αυτή η συστηματική φλεγμονή συμβάλλει στην μεγάλη νοσηρότητα των ασθενών όπου εμφανίζουν αυξημένο ποσοστό θνητότητας, γεγονός που υποδεικνύει ότι η θεραπεία πρέπει να είναι άμεση, δραστική και αποτελεσματική. Εκτός από τις αρθρώσεις προσβάλλει επίσης τους οφθαλμούς, τους σιελογόνους αδένες, αγγεία και νεύρα.

Σύμφωνα με την μελέτη των Doran et al, όσοι ασθενείς έχουν ΡΑ φαίνεται πως εμφανίζουν πιο συχνά λοιμώξεις και έχουν μεγαλύτερη εξέλιξη σε αντίθεση με αυτούς που δεν πάσχουν από αυτήν ασχέτως ηλικίας και φύλου (Doran, Crowson, Pond, O'Fallon, & Gabriel, 2002). Κύριο αίτιο μπορεί να είναι η ανοσολογική διαταραχή της νόσου και η θεραπευτική αγωγή που χορηγείται (Doran & Gabriel, 2001). Προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση των λοιμώξεων στην ΡΑ αποτελεί η χαμηλή λειτουργικότητα του κάθε ασθενή, η παρουσία RF, η αυξημένη ΤΚΕ (Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών), οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις και η εμφάνιση οζιδίων (Doran M., Crowson, Pond, O'Fallon, & Gabriel, 2002).

Η κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Συγκεκριμένα, η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα αυτών των ασθενών βρίσκεται σε σημεία που είναι πιο πάνω από τα αναμενόμενα με βάση τον γενικό πληθυσμό. Πρωταγωνιστές της καρδιαγγειακής νόσου σε επίπεδο παθογένεσης και εξέλιξης είναι η επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση των αρτηριών, που θεωρείται μία χρόνια φλεγμονώδης διεργασία, όπου σε έδαφος ρευματοειδούς αρθρίτιδας, εμπλέκεται το ανοσολογικό σύστημα, έχουμε κινητοποίηση των μηχανισμών αυτοανοσία συμμετέχουν κύτταρα του αίματος και των αγγείων, καθώς και πολλοί ορμονικοί παράγοντες. Η έγκαιρης ταυτοποίηση σε υποκλινικό στάδιο των ασθενών με ΡΑ που παρουσιάζουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, αποτελεί ερευνητικό ερώτημα σε παγκόσμιο επίπεδο. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι σε σχέση με το γενικό πληθυσμό οι ΡΑ ασθενείς καταλήγουν κατά



3–10 έτη πρόωρα. Με τον τυποποιημένο δείκτη θνησιμότητας (Standardized Mortality Ratio, SMR) να βρίσκεται ανάμεσα στο 1,28–3,0022 (Finch, 2004) . Στα καρδιαγγειακά επεισόδια οφείλονται από 1 στους 3 έως και 1 στους 2 πρόωρους θανάτους στη ΡΑ (ισχαιμική καρδιοπάθεια, εγκεφαλικά επεισόδια) (Young, et al., 2007).



Εικόνα 2.4 Θνησιμότητα στη ΡΑ.

Πηγή: <https://propranolols.blogspot.com/2020/08/48-rheumatoid-arthritis-causes-death.html>

Πρόσφατη μετανάλυση 111.758 ασθενών με ΡΑ έδειξε ότι η καρδιαγγειακή θνησιμότητα έχει αυξηθεί κατά 50% σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Aviña-Zubieta, et al., 2008).

Παρά την μεγάλη πρόοδο σε ιατρικό ,επιστημονικό επίπεδο , ο ρυθμός θνησιμότητας παραμένει ουσιαστικά αμετάβλητος σε σχέση με τα τελευταία 50 χρόνια (Meune, Touze, Trinquart, & Allanore, 2009).

Αναλυτικά όσο αναφορά την αθηροσκλήρωση η ιστολογική ανάλυση των αθηροσκληρωτικών πλακών φανερώνει πληθώρα μονοκυττάρων, μακροφάγων και Τ-λεμφοκυττάρων, τα οποία ελευθερώνουν ή έλκουν μεσολαβητές της φλεγμονής όπως αυξητικούς παράγοντες, κυτταροκίνες (TNF-α), μόρια προσκόλλησης και μεταλλοπρωτεϊνάσες (matrix metalloproteinases, MMPs).Στην συνέχεια έχουμε συνάθροιση φλεγμονωδών κυττάρων, μετανάστευση και πολλαπλασιασμός λείων μυϊκών κυττάρων και ενδοθηλιακών, διάσπαση του κολλαγόνου, συσσώρευση αιμοπεταλίων, in situ θρόμβωση και απελευθέρωση

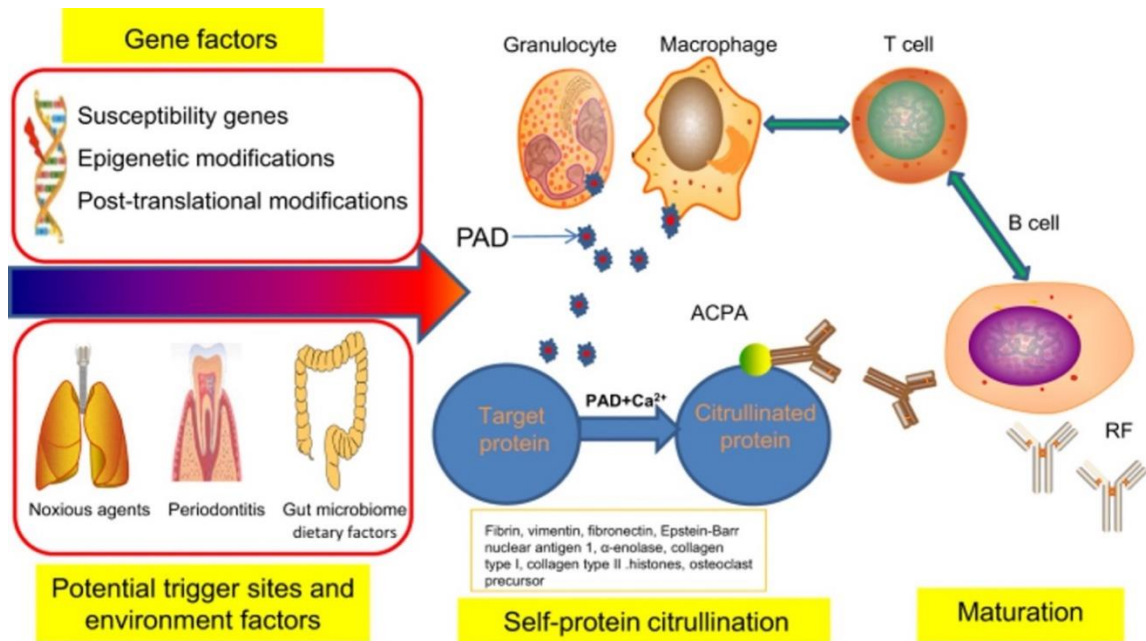
ελεύθερων ριζών. Έτσι έχουμε τον σχηματισμό της αθηροσκληρωτικής πλάκας όπου και εμφανίζει κοινά χαρακτηριστικά με την παθοφυσιολογία της PA (Van Doornum, McColl, & Wicks, 2002).

Η αθηροσκλήρωση θα μπορούσε να θεωρηθεί ως μία ακόμη εκδήλωση εξωαρθρική της νόσου. Άρα η ίδια η PA προδιαθέτει σε καρδιαγγειακά επεισόδια, εφόσον υπάρχει το ανάλογο παθοφυσιολογικό υπόστρωμα (Ανυφαντή, 2018).

### 2.3 Αιτιολογία

Η PA αποτελεί χρόνιο συστηματικό φλεγμονώδες αυτοάνοσο νόσημα, όπου επηρεάζεται από γενετικούς, επιγενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Σημαντική συμβολή στην εκδήλωση και εξέλιξη της νόσου έχουν ο τρόπος ζωής (δίαιτα, σωματική άσκηση, το κάπνισμα) και οι λοιμώξεις. Η ανακάλυψη νέων γονιδιακών πολυμορφισμών προσθέτουν νέα στοιχεία για να διαλευκανθεί η παθογένεια της PA. Τα κυτταρικά και τα διαλυτά συστατικά της έμφυτης και της προσαρμοστικής ανοσίας ασκούν άμεσα ή έμμεσα αποτελέσματα στην φλεγμονή του ιστού και τον αναδιαμορφώνουν τοπικά και συστηματικά. Φαίνεται πως και τα δύο είδη ανοσίας παίζουν έναν καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της PA.

Η συσχέτιση ανάμεσα σε ιικές και βακτηριακές λοιμώξεις και της εξέλιξης της νόσου της PA, έχει αποδειχθεί. Φαίνεται ότι και οι ιοί και τα βακτήρια θα μπορούσαν να προκαλέσουν διαδικασίες κιτρολίωσης απαραίτητες για την παραγωγή των αντισωμάτων ACPAs. Επιπρόσθετα τα βακτήρια *Porphyromonas gingivalis* και *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* καθώς και άλλα βακτήρια του εντερικού μικροβιώματος φαίνεται να συμμετέχουν με έναν διαφορετικό τρόπο. Για παράδειγμα τα κοιλικά μικρόβια *Prevotella spp*, βρέθηκαν σε ασθενείς προ-κλινικών σταδίων, και το *Phylum Bacteroidetes* στα αρχικά στάδια της νόσου. Αναλύσεις των βακτηρίων αυτών σε ορθόλογες ομάδες, αποκαλύπτει ότι τα γονίδια που σχετίζονται με την μεταφορά σιδήρου ήταν εμπλουτισμένα σε ασθενείς με PA αρχικών σταδίων. Καθώς τα γονίδια αυτά σχετίζονται με μεμβρανικές πρωτεΐνες-υποδοχείς που προσδέουν τον σίδηρο, και δείχνει ότι ο μηχανισμός εμπλέκεται με την ανάπτυξη της αναιμίας στους ασθενείς με PA. (Giannini, Antonucci, & Petrelli, 2020).

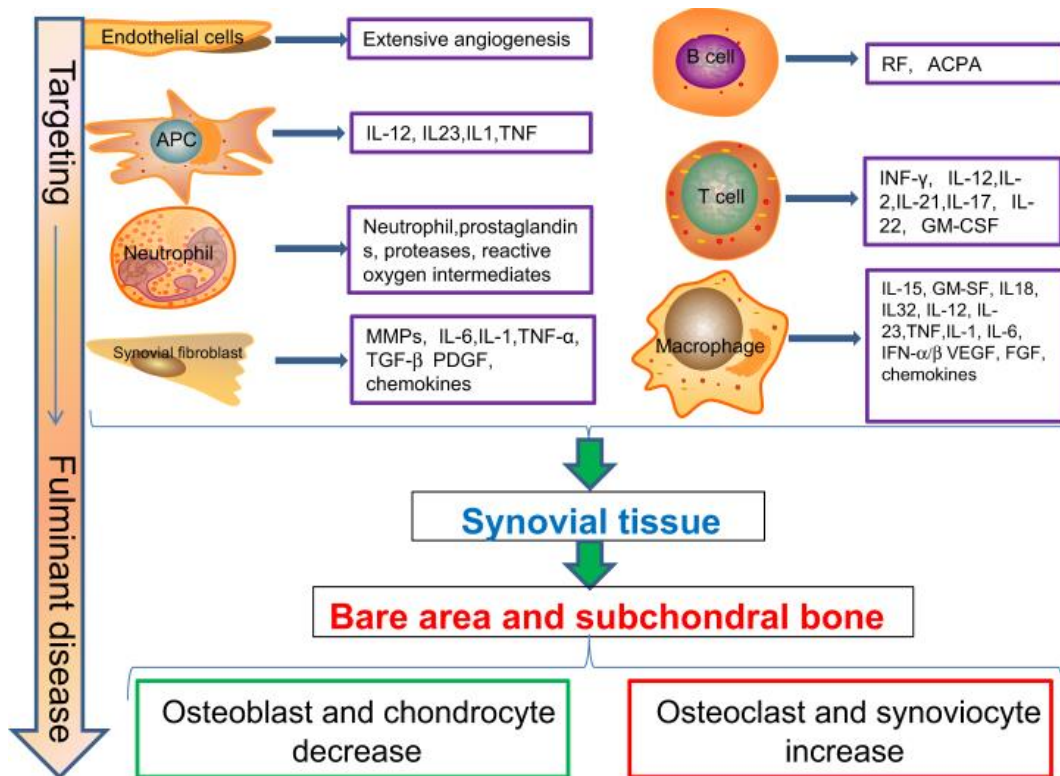


Εικόνα 2.5 Μηχανισμός παθολογίας της ΡΑ.

Πηγή: <https://www.mdpi.com/1660-3397/19/1/10/html>

## 2.4 Παθογένεση

Στην πλειοψηφία των ασθενών με ΡΑ, βρέθηκαν αντί-κιτρουλωμένα αντισώματα (Anti-citrullinated protein/peptide antibodies \_ACPAs) τα οποία παρουσιάζουν υψηλή εξειδίκευση για την ΡΑ. Η κιτρουλίωση είναι μία μετα- μεταφραστική τροποποίηση κατά την οποία το αμινοξύ αργινίνη μετατρέπεται σε κιτρουλίνη μέσω μίας ενζυμικής αντίδρασης που καταλύεται από μία απαμινάση της πεπτιδυλοαργινίνης (peptidylarginine deiminases \_PAD), παρουσία υψηλής συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου. Η κιτρουλίωση είναι μία φυσιολογική διαδικασία που συμβαίνει στην επιδερμίδα και κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου, αλλά είναι επίσης παρούσα και κατά την φλεγμονώδη αντίδραση. (Krishnamurthy A, 2016)



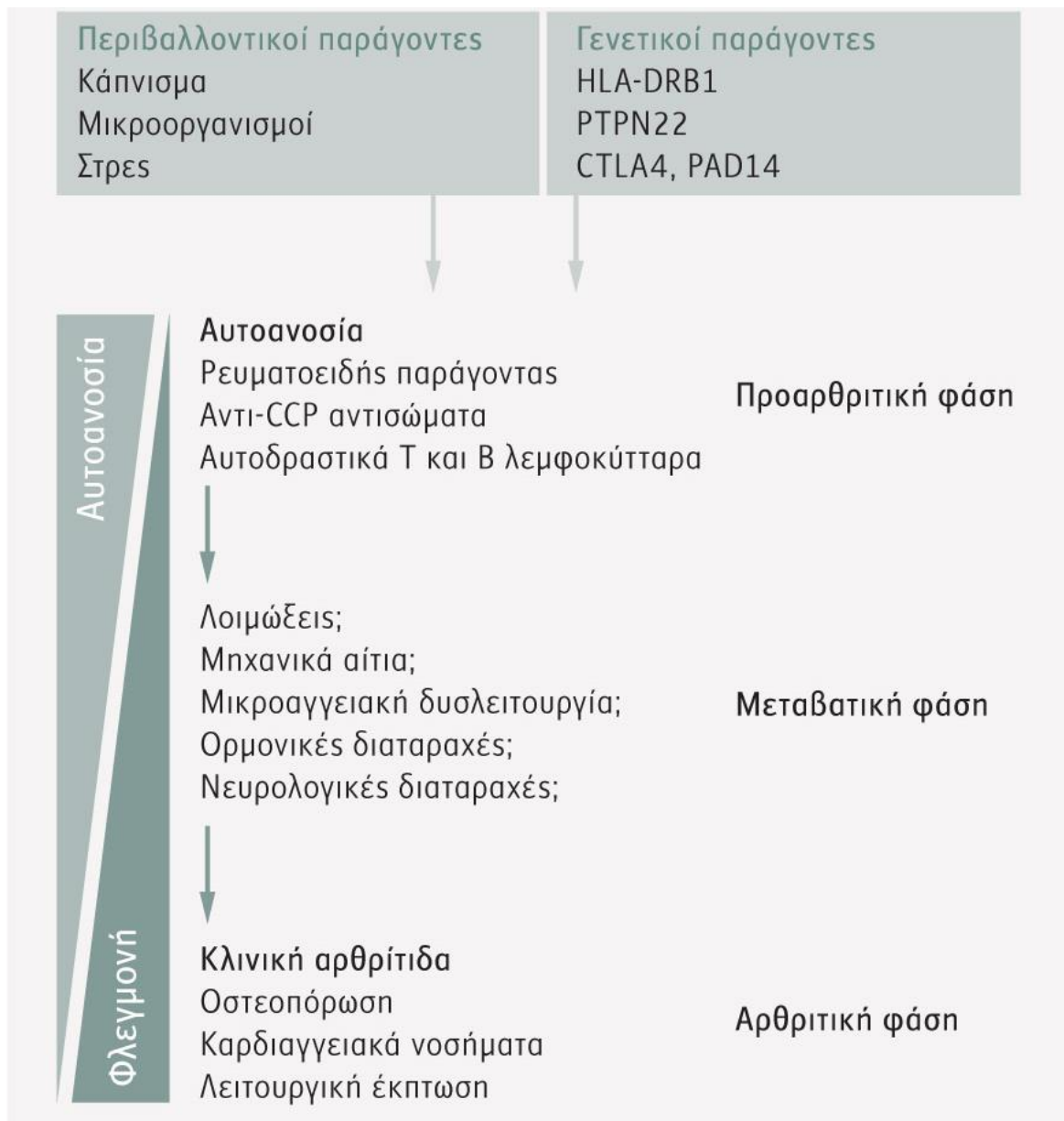
Εικόνα 2.6 Μηχανισμός παθολογίας της PA.

Πηγή: <https://www.mdpi.com/1660-3397/19/1/10/html>

Υπάρχουν δύο κύριοι υπο-τύποι της PA ανάλογα με την ύπαρξη ή την απουσία αντισωμάτων αντι-κιτρουλινωμένης πρωτεΐνης (ACPAs). Τα ACPA μπορούν να ανιχνευθούν σε ασθενείς με PA και χρησιμεύουν ως χρήσιμη διαγνωστική αναφορά για ασθενείς με πρώιμη, αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα και παρέχουν ένδειξη πιθανής εξέλιξης της νόσου μέσω της PA. Αναφέρεται ότι η αρνητική σε ACPA PA έχει διαφορετικά πρότυπα γενετικής συσχέτισης και διαφορικές αποκρίσεις των ανοσοκυττάρων στα κιτρουλιωμένα αντιγόνα από εκείνα του θετικού ACPA υποσύνολου. Όσον αφορά τη θεραπεία, παρατηρήθηκε λιγότερο αποτελεσματική ανταπόκριση στη θεραπεία της μεθοτρεξάτης (MTX) ή της ριτουξιμάμπης σε αρνητικό ACPA υποσύνολο. Αυτό υποδηλώνει μια δέσμευση για μελλοντική μελέτη σχετικά με την πιθανή διαφορά παθοφυσιολογίας μεταξύ αυτών των δύο υποομάδων. Για τους σκοπούς αυτής της αναθεώρησης, ο Benham και οι συνεργάτες του συστήνουν την επικέντρωση στο θετικό ACPA υποσύνολο της PA και τη διαίρεση της εξέλιξης της διαδικασίας PA σε διάφορα ξεχωριστά στάδια. Αξίζει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι αυτά τα στάδια μπορούν να συμβούν διαδοχικά ή ταυτόχρονα. (Benham, Nel, & Law, 2015).

Η έμφυτη ανοσία είναι στενά συνδεδεμένη με την παθογένεια της ΡΑ. Αναλύοντας το πρωτεϊνικό προφίλ ασθενών επέτρεψε να διευκρινιστούν μερικές διαστάσεις του μηχανισμού που ήταν μέχρι τότε άγνωστες. Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η διαφορική έκφραση στη σηματοδότηση του IFN $\alpha$  σε προ-συμπτωματικούς ασθενείς στα πρώιμα στάδια και στην ομάδα αναφοράς. Στον αρθρικό ιστό, οι πρωτεΐνες που εμπλέκονταν στην αλληλεπίδραση κυττάρου-κυττάρου, επιθηλιακή μεσεγχυματική μετάβαση και σηματοδότηση TGF- $\beta$  θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες στον διαχωρισμό των ασθενών σε προ-συμπτωματικό στάδιο με αυτούς που είναι συμπτωματικοί. Καθορίζοντας το περιβάλλον του αρθρικού ιστού και τον κυτταρικό φαινότυπο, είναι ένα κρίσιμο βήμα στην κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών της ασθένειας, απαραίτητο για την ανάπτυξη καινούργιων θεραπειών (Giannini, Antonucci, & Petrelli, 2020).

Συμπερασματικά βασιζόμενοι σε πειραματικά δεδομένα, η διαταραχή που χαρακτηρίζει τη ΡΑ ξεκινάει καιρό προτού της εκδήλωση της νόσου. Κατόπιν ακολουθεί μεταβατική φάση όπου παράγοντες έκλυσης την οδηγούν στην αρθριτική φάση, οπότε αναφερόμαστε στην κλινική εκδήλωση της ΡΑ. Κατόπιν οι μηχανισμοί της φλεγμονής εμπλέκονται στην ανάπτυξη οστεοπόρωσης και καρδιαγγειακών διαταραχών και φυσικά στην καταστροφή των αρθρώσεων (Τασιούλας, 2010).



**Εικόνα 2.7** Στάδια παθογένεσης της ΡΑ.

Πηγή: <https://www.hygeia.gr/reymatoeidis-arthritida-pathogenetikoι-mixanismoι-kai-therapeytiki-proseggisi/>

## 2.5 Κριτήρια

Το 1958, τα πρώτα κριτήρια για την ταξινόμηση της ΡΑ δημοσιεύθηκαν από την Ropes et al και χρησιμοποιήθηκαν για περισσότερα από 30 χρόνια. Αναλυτικότερα, όσον αφορά την διάγνωση της ΡΑ, οι ειδικοί ρευματολόγοι κάνουν χρήση έναν οδηγό με 7 κριτήρια που

έχουν υιοθετηθεί από το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας (ACR), το 1987 . Για να καταστεί σαφής η διάγνωση θα πρέπει τουλάχιστον 4 από τα 7 κριτήρια να πληρούνται και τα συμπτώματα να υπάρχουν τουλάχιστον για 6 εβδομάδες (Arnett, και συν., 1988).

Ο κύριος σκοπός αυτών των αναθεωρημένων κριτηρίων ήταν η ταξινόμηση της νόσου σε επιδημιολογικές μελέτες και όχι η διάγνωση μεμονωμένων περιπτώσεων. Ακόμα κι έτσι, τα επτά κριτήρια ήταν χρήσιμα στην κλινική πρακτική ως κατευθυντήριες γραμμές για την επίτευξη διάγνωσης της ΡΑ και για τη διάκριση της καθιερωμένης ΡΑ από άλλες ρευματικές διαταραχές.

Στα κριτήρια αυτά συμπεριλαμβάνονταν ακτινολογικές αλλοιώσεις που δεν αποτελούσαν αρχικό στοιχείο στη ΡΑ και επομένως η χρησιμότητά τους βασίζονταν κυρίως στη διαφορική διάγνωση της μακρόχρονης ΡΑ σε σχέση με άλλες αρθρίτιδες. Έχουν, ωστόσο, χρησιμοποιηθεί ευρέως σε κλινικές μελέτες ασθενών με ΡΑ σε όλο τον κόσμο για να εξασφαλιστεί η ομοιογένεια μεταξύ των ασθενών που περιλαμβάνονται (Schaeffer, et al., 2016).

Σύμφωνα με το ACR, τα κριτήρια για την ΡΑ είναι τα εξής:

1. Πρωινή δυσκαμψία τουλάχιστον για 1 ώρα.
2. Διόγκωση τριών ή και περισσότερων αρθρώσεων.
3. Διόγκωση καρπού, μετακαρπιοφαλαγγικών ή και των εγγύς φαλαγγοφαλαγγικών για περισσότερες από 6 εβδομάδες.
4. Διόγκωση συμμετρικά των αρθρώσεων.
5. Ακτινολογικές αλλοιώσεις τυπικές ΡΑ περιλαμβάνοντας σε αυτές και διαβρώσεις ή αφαλάτωση οστών.
6. Ρευματοειδή οζίδια.
7. Ρευματοειδής παράγοντας θετικός (rheumatoid factor, RF) στον ορό.

Εφόσον τα κριτήρια αυτά συμπεριλαμβάνουν και ακτινολογικές αλλοιώσεις οι οποίες δεν είναι αρχικό στοιχείο της ΡΑ, η χρησιμότητά τους στηρίζεται βασικά στην διαφορική διάγνωση της μακροχρόνιας ΡΑ από άλλες αρθρίτιδες.



**Εικόνα 2.8** Αλλοιώσεις στα οστά και στις αρθρώσεις σε ασθενείς με PA  
Πηγή: <https://propranolols.blogspot.com/2020/05/44-rheumatoid-arthritis-what-is-it.html>

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας έχουν αποδείξει τη σημασία της γρήγορης διάγνωσης της PA και την έναρξη της θεραπείας με αντιρευματικά φάρμακα που τροποποιούν τη νόσο (DMARDs) για το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα του ασθενούς μακροπρόθεσμα.

Επομένως, το 2010 δημοσιεύτηκαν τα 3 νέα κριτήρια που ταξινομούν την PA σε συνδυασμό με το ACR και τον Ευρωπαϊκό Σύνδεσμο Αντιρευματικού Αγώνα (EULAR) (βλ. Πίν. 3). Αυτά τα νέα κριτήρια περιλαμβάνουν επίσης την παρουσία αντι-κιτρουλλινικών αντισωμάτων (ACPA), τον ρυθμό καθίζησης ερυθροκυττάρων (ESR) και την C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Οι ασθενείς διαγιγνώσκονται με μια συγκεκριμένη PA εάν συγκεντρώσουν 6 ή περισσότερα από τα 10 πιθανά κριτήρια. Πρόσφατες εκθέσεις δείχνουν ότι τα κριτήρια του 2010 φαίνεται να είναι "ανώτερα" σε σύγκριση με τα κριτήρια ARA του 1987 για την ταξινόμηση των ασθενών για την πρώιμη PA. Ωστόσο, απαιτείται καλύτερη κατανόηση των κριτηρίων όσον αφορά το μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα, όπως η αναπηρία, οι ακτινογραφικές βλάβες και η θνησιμότητα (Krishnamurthy A, 2016).

Η κλινική ετερογένεια που φαίνεται στην αρχή και κυρίως κατά την διάρκεια εξέλιξης της PA έκρινε αναγκαία την θέσπιση απλών, εύχρηστων αλλά και αξιόπιστων εργαλείων ώστε να διαγνωστεί αποτελεσματικά η νόσος, να αξιολογηθεί η θεραπεία και να εκτιμηθεί ο βαθμός της αναπηρίας.



**Πίνακας 3.** Τα 2010 ACR/EULAR νέα κριτήρια ταξινόμησης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

|   |   |
|---|---|
| <b>A. Προσβολή άρθρωσης</b>                 |   |
| 1 μεγάλη άρθρωση                            | 0 |
| 2-10 μεγάλες αρθρώσεις                      | 1 |
| 1-3 μικρές αρθρώσεις                        | 2 |
| 4-10 μικρές αρθρώσεις                       | 3 |
| >10 αρθρώσεις (τουλάχιστον 1 μικρή άρθρωση) | 5 |
| <b>B. Αυτοαντισώματα</b>                    |   |
| Αρνητικός RF και αρνητικό ACPA              | 0 |
| Θετικός με χαμηλό τίτλο RF ή ACPA           | 1 |
| Θετικός με υψηλό τίτλο RF ή ACPA            | 2 |
| <b>Γ. Πρωτεΐνες οξείας φάσης</b>            |   |
| Φυσιολογική CRP και φυσιολογική ΤΚΕ         | 0 |
| Υψηλή CRP ή ΤΚΕ                             | 1 |
| <b>Δ. Διάρκεια συμπτωμάτων</b>              |   |
| <6 εβδομάδες                                | 0 |
| >6 εβδομάδες                                | 1 |

- Οριστική ΡΑ όταν 6/10 κριτήρια στα πεδία Α-Δ
- Προσβολή άρθρωσης: διόγκωση (*swelling*) ή ευαισθησία στην πίεση (*tenderness*)
- Μεγάλη άρθρωση: ώμος, αγκώνας, ισχίο, γόνατο, ποδοκνημική άρθρωση
- Μικρή άρθρωση: καρπός, μετα-καρποφαλαγγική (1-5), εγγύς φαλαγγική, μεταταρσοφαλαγγική (2-5) άρθρωση. Όχι η άπω φαλαγγική (1-5), η 1η καρπο-μετακάρπιος, η 1η μετατάρσιος άρθρωση.
- Ρευματοειδής παράγοντας ή αντι-CCP θετικός σε χαμηλό τίτλο: <3x ανώτερο φυσιολογικό όριο
- Ρευματοειδής παράγοντας ή αντι-CCP θετικός σε υψηλό τίτλο: >3x ανώτερο φυσιολογικό όριο
- Όταν υπάρχει ποιοτικός προσδιορισμός του ρευματοειδούς παράγοντα βαθμολογείται ως θετικός με χαμηλό τίτλο

Καταγραφή όλων των θεματικών πεδίων (Α-Δ) δεν χρειάζεται στην καθημερινή πράξη, όταν ο ασθενής συγκεντρώνει τη βαθμολογία 6, αλλά είναι αναγκαία σε κλινικές μελέτες. Τα κριτήρια έχουν θεσπισθεί για την πρώιμη διάγνωση της ΡΑ και δεν περιλαμβάνουν αλλοιώσεις στην ακτινογραφία. Φυσικά ασθενής με τυπικές διαβρώσεις στην ακτινογραφία άκρων χειρών έχει ΡΑ και δεν χρειάζεται να υποβληθεί σε βαθμολόγηση (Σάκκας, 2010).

Τέλος, είναι σημαντικό να γνωρίζει κανείς πως όσο ανεβαίνει το προσδόκιμο ζωής, αναμένεται να εμφανίζονται και περισσότερες νέες περιπτώσεις ΡΑ στην προχωρη-

μένη ηλικία. Έτσι, αναμένεται να αλλάζει και η διάγνωση αποτελώντας ολοένα και μεγαλύτερη πρόκληση για τον γιατρό εξαιτίας της συνύπαρξης με άλλες μορφές αρθροπάθειας ή εκδήλωσης μη τυπικής εικόνας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η έρευνα από ομάδα 128 περιπτώσεων πρωτοδιαγνωσμένης ΡΑ σε άτομα ηλικίας των 65 και άνω, στην οποία φάνηκε πως το 42,2% των ασθενών προείχε οστεοαρθρίτιδα αλλά δεν εντοπίστηκαν συστηματικές εκδηλώσεις που να σχετίζονται με τους δείκτες φλεγμονής, την παρουσία αντισωμάτων (CCP ή RF) (Anyfantí, et al., 2014).

## 2.6 Αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου

Οι ασθενείς με ΡΑ οφείλουν να παρακολουθούνται συχνά εάν η νόσος είναι ενεργή προκειμένου να χρησιμοποιηθεί εγκαίρως η κατάλληλη θεραπεία και να ελεγχθεί η νόσος. Ο βαθμός ενεργότητας της νόσου DAS28 (Disease Activity Score in 28 joints) ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο και έγκυρο εργαλείο για την αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Η τιμή DAS28, μαζί με μια κλινική αξιολόγηση, μπορεί να βοηθήσει τον κλινικό ιατρό στην απόφαση επιλογής της θεραπείας και χρησιμοποιείται συχνά στην έρευνα για σύγκριση σε κλινικές δοκιμές.

Ο δείκτης DAS28 περιλαμβάνει με τον αριθμό των αρθρώσεων που εμφανίζουν οίδημα και ευαισθησία στο σύνολο 28 αρθρώσεων που αποτελούν τις θέσεις που προσβάλλονται συχνότερα στην ΡΑ, τα επίπεδα της ΤΚΕ ή C-αντιδρώσα πρωτεΐνης (C-reactive protein, CRP), και την εκτίμηση του ασθενούς της γενικής κατάστασης της υγείας του (General Health, GH) σε οπτική αναλογική κλίμακα 0-100 (Visual Analogue Scale, VAS). Έτσι είναι υψηλή η δραστηριότητα της ΡΑ εάν  $DAS28 > 5,1$ , μέτρια εάν  $3,2 < DAS28 \leq 5,1$  και χαμηλή εάν  $DAS28 \leq 3,2$ .

Η ανταπόκριση στη θεραπεία μπορεί να εκτιμηθεί σύμφωνα με ορισμένα κριτήρια. Η βαθμολογία του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης της Υγείας (HAQ) για τη λειτουργική ικανότητα είναι ένα ερωτηματολόγιο (Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI) που καθιστά δυνατή την παρακολούθηση της εξέλιξης της αναπηρίας του ασθενούς. Στους ασθενείς τίθενται ερωτήσεις για το αν η κατάσταση τους είναι λειτουργική, καθώς και το επίπεδο αναπηρίας που εμφανίζουν (βαθμός δυσκολίας) που έχει σχέση με καθημερινές δραστηριότητες, όπως (περπάτημα, φαγητό, υγιεινή, ντύσιμο). Η τελική βαθμολογία κυμαίνεται μεταξύ 0–3, με χαμηλότερες βαθμολογίες HAQ-DI να αντιστοιχούν σε λειτουργική ικανότητα μικρή (Bruce & Fries, 2003). Μια πρόσφατη μελέτη της

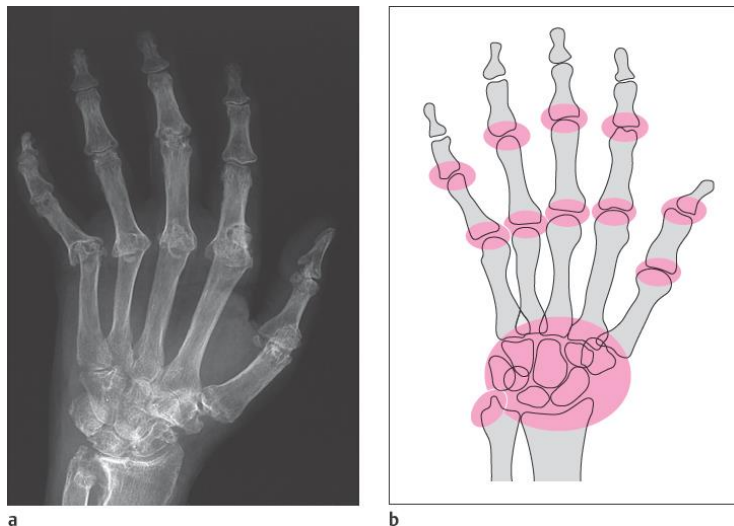
HAQ για την εξέλιξη της RA 10 χρόνια μετά τη διάγνωση έδειξε ότι οι ασθενείς με υψηλή σταθερή βαθμολογία HAQ είχαν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας. Η παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων σχετίζεται με μια πιο σοβαρή πορεία της νόσου και συννοσηρότητα. Η υψηλή δραστηριότητα της νόσου και η μείωση της λειτουργικής ικανότητας είναι παράγοντες που επιβαρύνουν. Η συννοσηρότητα είναι συχνή σε ασθενείς με RA και αυτό μεγαλώνει το ποσοστό αναπηρίας και θνησιμότητας. Η βλάβη των αρθρώσεων, που αξιολογείται ως ακτινολογική εξέλιξη, είναι ένας άλλος δείκτης μιας πιο σοβαρής νόσου, χειρότερης πρόγνωσης και έκβασης (Smolen, et al., 2014)



**Εικόνα 2.9** Η ρευματοειδής αρθρίτιδα προκαλεί καταστροφή στα οστά και στους χόνδρους  
 Πηγή: <https://studiousguy.com/hydroxychloroquine-uses-side-effects/>

## 2.7 Ακτινολογία

Οι απλές ακτινογραφίες (ακτίνες X) στα αρχικά στάδια της νόσου είναι συχνά φυσιολογικές. Οι πρώτες ακτινολογικές αλλοιώσεις συμπεριλαμβάνουν διόγκωση των μαλακών μορίων και περιαρθρική οστεοπενία. Στην πρώιμη ασθένεια, οι ακτινογραφικές αλλαγές δεν είναι συχνά εμφανείς, αλλά αν η φλεγμονή παραμένει υψηλή, η καταστροφή του χόνδρου και οι διαβρώσεις των αρθρώσεων μπορούν να απεικονιστούν με ακτίνες X.



**Εικόνα 2.10** Ακτινογραφία και σχηματική απεικόνιση κατανομής των προσβεβλημένων αρθρώσεων άνω άκρου σε μια 60χρονη γυναίκα με RA για 27 χρόνια.

Πηγή:  
<https://radiologykey.com/36-rheumatoid-arthritis/>

Ο υπέρηχος και η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) είναι πιο ευαίσθητες μέθοδοι. Το υπερηχογράφημα, βοηθάει, καθώς και η MRI, στα πρώτα στάδια διάγνωση καθώς και στο να εκτιμηθεί το αίτιο της αρθρικής διόγκωσης. Επίσης, ανευρίσκει την ύπαρξη υγρού σε δύσκολες προσιτές αρθρώσεις (π.χ. ισχία, ώμοι σε παχύσαρκους ασθενείς) και κύστες (κύστη Baker). Επιπλέον, εξυπηρετεί την επισκόπηση των ελύτρων των τενόντων και την αγγειοβρίθεια της υμενικής μεμβράνης και των διαβρώσεων, τέλος αποτελεί εργαλείο χρήσιμο για την εκτίμηση της προσβολής των ΜΤΦ αρθρώσεων στα πρώτα στάδια της νόσου.

Η MRI σε σχέση με τις απλές ακτινογραφίες είναι πιο ευαίσθητη στο να εντοπίσει οστικές διαβρώσεις και είναι σε θέση να αποκαλύψει σε πρώιμο στάδιο την πορεία της νόσου πριν γίνουν ορατές ακτινολογικά. Μεγάλη ευαισθησία έχει δείξει σε ασθενείς με πρώιμη RA και προσβολή του πρόσθιου άκρου ποδιού (e-rheumatology, 2021).

Σε μια πρόσφατη μελέτη που εξετάζει τους ασθενείς με πρώιμη RA με MRI οι ερευνητές πρότειναν ότι το πρώιμο οίδημα στα οστά ήταν ένας σημαντικός προάγγελος της μετέπειτα ακτινογραφικής εξέλιξης. Οι τεχνικές πυρηνικής απεικόνισης, όπως η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες και χρησιμοποιούνται ευρύτερα στην αξιολόγηση της δραστηριότητας των ασθενειών σε υποκλινικά στάδια. (Yamashita, Kubota, & Mimori, 2014)

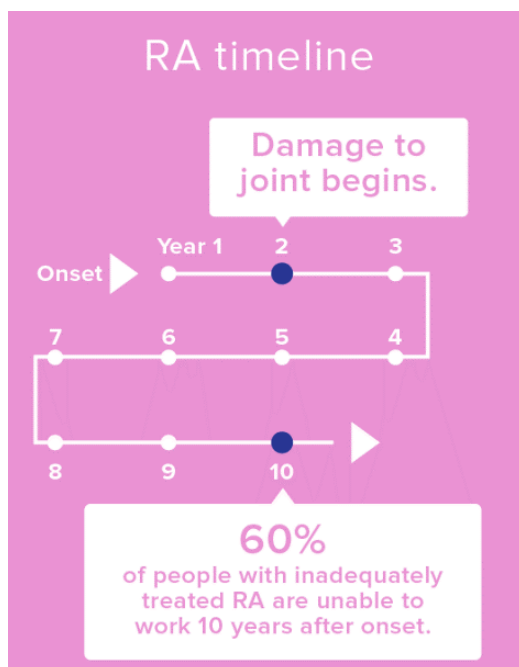
Μια καινούργια χρήση της τεχνολογίας διπλής απορρόφησης ενέργειας (DXA) είναι η ανάλυση της σύνθεσης του σώματος των ασθενών με RA και, συνεπώς, η αναγνώριση της «ρευματοειδούς καχεξίας», στην οποία οι ασθενείς διαπιστώνεται ότι έχουν χειρότερη πρόγνωση ακόμη και όταν η RA είναι καλά ελεγχόμενη. Ως εκ τούτου, η χρήση του

DXA στη ρευματολογία είναι ένα σημαντικό εργαλείο για την ανίχνευση της οστεοπόρωσης, τη μείωση του κινδύνου κατάγματος και των δυσμενών αποτελεσμάτων σε ρευματολογικές καταστάσεις (Tanner & Moore, 2012).

## 2.8. Κλινικές Εκδηλώσεις

Η κλασική RA εκδηλώνεται αθόρυβα συνήθως, με βασικά συμπτώματα πόνο, διόγκωση πολλών αρθρώσεων και δυσκαμψία. Εκτός από την προσβολή των αρθρώσεων, μπορεί να υπάρχουν και εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Η RA παρουσιάζεται κλινικά με προοδευτική προσβολή πολλών αρθρώσεων (πολυαρθρίτιδα), μεταναστευτική αρθρική προσβολή ή προσβολή μιας μόνο άρθρωσης (μονοαρθρίτιδα).

Αυτή η συμμετρική πολυαρθρίτιδα που χαρακτηρίζει τη RA με την πάροδο του χρόνου καταστρέφει ολικά τον αρθρικό χόνδρο και το οστό καθώς και παραμορφώνει την άρθρωση καταλήγοντας σε κινητική αναπηρία μέσα σε 10-20 χρόνια. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι ασύμμετρη προσβάλλοντας λίγες αρθρώσεις -ολιγοαρθρίτιδα- ή και μία άρθρωση -μονοαρθρίτιδα. Τις περισσότερες φορές ακόμη και στην περίπτωση της ολιγοαρθρίτιδας ή της μονοαρθρίτιδας εξελίσσεται η νόσος συμμετρικά, ενώ ελάχιστες φορές παραμένει στα ίδια σημεία για αρκετούς μήνες και χρόνια (Klippel, 2008)



**Εικόνα 2.11** Χρονοδιάγραμμα της RA

Πηγή:

<https://www.healthline.com/health/rheumatoid-arthritis/facts-statistics-infographic#Outlook>

Όπως είναι άλλωστε φυσικό τα χαρακτηριστικά διαφέρουν όχι αποκλειστικά από ασθενή σε σχέση με άλλον ασθενή αλλά διαφέρουν και από την αρχή και κατά την πορεία

που θα προσβληθεί ένας ασθενής. Η εμφάνιση των συμπτωμάτων γίνεται με αργούς ρυθμούς και διαρκούν αρκετές εβδομάδες. Μπορεί να εμφανιστεί ξαφνικά ως οξεία πολυαρθρίτιδα, η ανάπτυξη της οποίας μπορεί να γίνει μέσα σε αρκετές μέρες (Klippel, 2008).

Οι αρθρώσεις στη ΡΑ που προσβάλλονται συχνά παρουσιάζονται κάτωθι από την μικρότερη συχνότητας στην μεγαλύτερη :

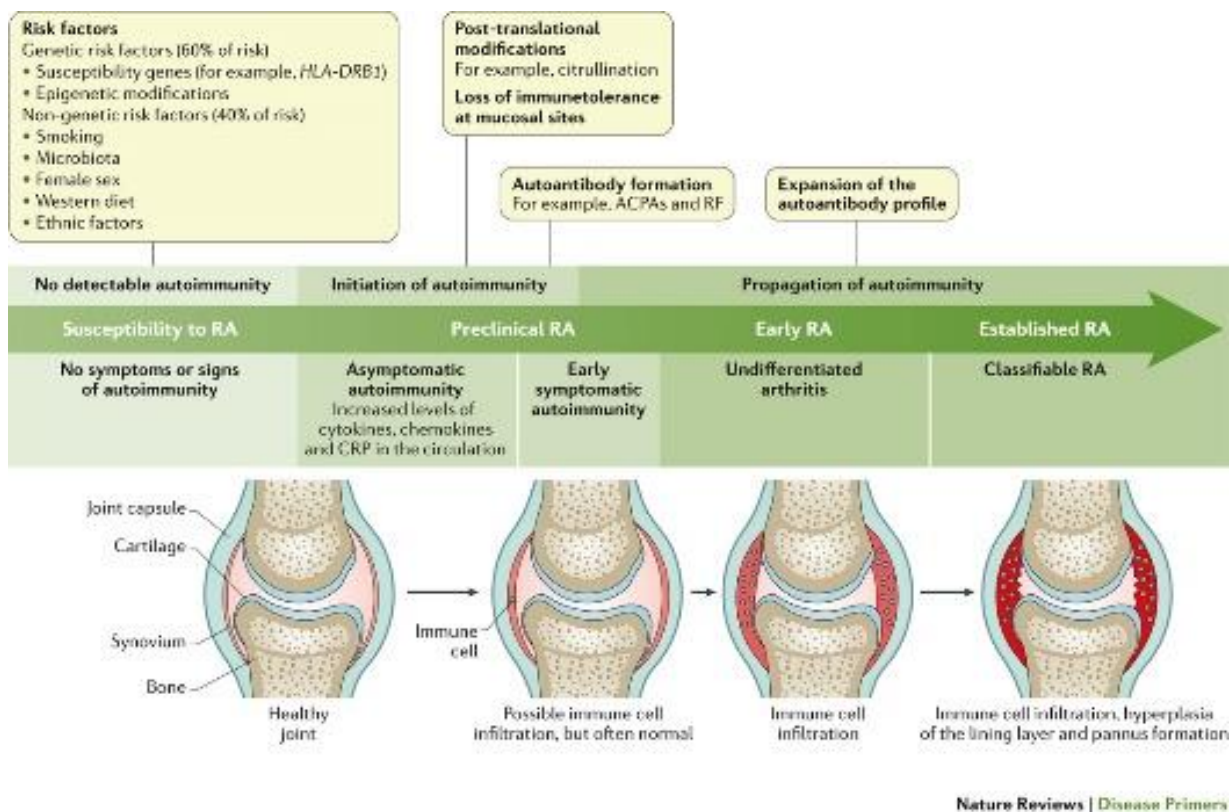
- Μετακαρπιοφαλαγγικές (ΜΚΦ)
- Καρποί
- Εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές (ΕΦΦ)
- Γόνατα
- Μεταταρσιοφαλαγγικές (ΜΤΦ)
- Ωμοι
- Ποδοκνημικές
- ΑΜΣΣ
- Ισχία
- Αγκώνες
- Κροταφογναθικές

Η αρχή αυτής της νόσου θα μπορούσε να είναι **οξεία, σταδιακή** ή και **ύπουλη**. Αν και στους περισσότερους ανθρώπους που προσβάλλονται από αυτήν, αρχικά, εμφανίζεται ως αρθρική προσβολή, πολλοί παραπονιούνται για αδυναμία, ανορεξία, απώλεια βάρους, πυρετό ή και άλλες εκδηλώσεις εκτός άρθρωσης

Είναι μια φλεγμονώδης διαταραχή στον αρθρικό υμένα, στους θύλακες αλλά και στα έλυτρα των τενόντων και κλινικά εκδηλώνονται με άλγος, πρήξιμο στις αρθρώσεις, δυσκαμψία κατά τις πρωινές ώρες και με την ανάπτυξη οζιδίων. Ως προς την κλινική πορεία της ΡΑ αυτήν διαιρείται σε τρεις κατηγορίες, την **πρώιμη**, την **όψιμη** και τη **συστηματική** (Η ΡΑ ως συστηματική νόσος εμφανίζει πολλές και αρκετά συχνές εξω- αρθρικές εκδηλώσεις), ενώ ταυτοχρόνως μπορεί να περιγραφεί μια σπάνια μορφή του «**παλίνδρομου ρευματισμού**» (Tehlirian & Bathon, 2008).

Σε ορισμένους ασθενείς, η ΡΑ έχει επεισοδιακή έναρξη, με μία ή περισσότερες αρθρώσεις να προσβάλλονται κατά σειρά για περίοδο ωρών έως ημερών, με διαστήματα ελεύθερων συμπτωμάτων που διαρκούν ημέρες έως και μήνες. Ο τύπος αυτός της αρθρι-

κής προσβολής είναι γνωστός ως «**παλίνδρομος ρευματισμός**». Αυτά τα σπάνια επεισόδια παρουσιάζονται αυξημένα στην συχνότητα και στην κλινική βαρύτητα. φαίνεται πως το 1/3 από αυτούς τους ασθενείς αναπτύσσεται τελικά η τυπική RA. (e-rheumatology, 2021).



**Εικόνα 2.12** Ανάπτυξη και εξέλιξη της RA

Πηγή: <https://www.nature.com/articles/nrdp20181?proof=t>

(Smolen, J. S. *et al.* (2018) Rheumatoid arthritis *Nat. Rev. Dis. Primers* doi:10.1038/nrdp.2018.1)

Ως προς το **πρώιμο** στάδιο, φαίνεται πως η RA αναπτύσσεται συμμετρικά, πρωτίτως στον καρπό, στις μετακαρποφαλαγγικές, στις εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές και τις μεταταρσιοφαλαγγικές αρθρώσεις στα άκρα. Ακόμη, για να ολοκληρωθεί το πρώιμο στάδιο, απαραίτητη είναι και η ύπαρξη της πρωινής δυσκαμψίας αλλά και των οζιδίων. Σύμφωνα με δεδομένα εργαστηρίων, οι ακτινογραφίες απεικονίζουν μια μικρή καταστροφή στον χόνδρο ή στο οστό, ενώ στις μετρήσεις τους φανερώνεται αναιμία ήπιας μορφής, αυξημένες τιμές ΤΚΕ ή CRP ή ΡΠ, αλλά και ύπαρξη θετικών CCP αυτοαντισωμάτων.

Οι περιφερικές αρθρώσεις είναι συνήθως αυτές που προσβάλλονται αρχικά και αργότερα, περισσότερο οι κεντρικές αρθρώσεις (20-50% των ασθενών με RA). Από αυτούς τους ασθενείς οι λιγότερο προσβλημένες κεντρικές αρθρώσεις είναι οι κροταφογοναθικές,

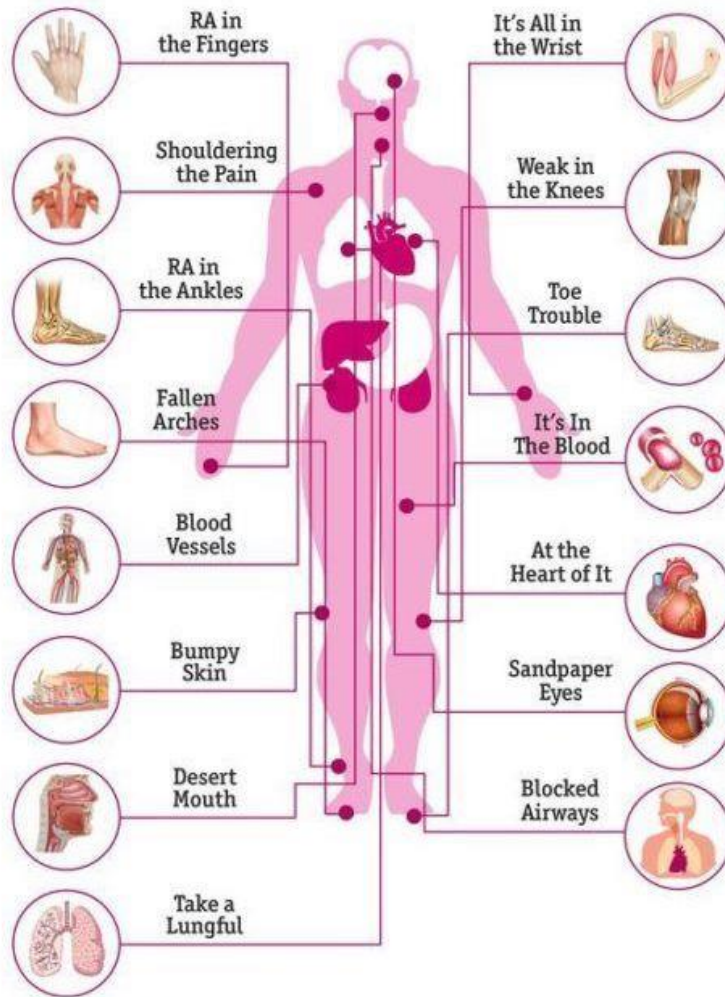
οι στερνοκλειδικές και τα ισχία (e-rheumatology, 2021). Οι περιφερικές αρθρώσεις προσβάλλονται σε όλους σχεδόν τους ασθενείς με ΡΑ. Χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα είναι η ευαισθησία με την συμπίεση και η ψηλαφητική πάχυνση του υμένα των μετακαρπιοφαλαγγικών και μεταταρσιοφαλαγγικών αρθρώσεων.

Οι εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές αρθρώσεις επηρεάζονται τόσο στη ΡΑ, όσο και στην οστεοαρθρίτιδα. Μεμονωμένη προσβολή των άπω φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων παρατηρείται κυρίως στην οστεοαρθρίτιδα. Αρθρώσεις που προσβάλλονται συχνά στην ΡΑ είναι οι αγκώνες, οι ποδοκνημικές αρθρώσεις, οι ώμοι και τα γόνατα.

Η συμμετρική προσβολή των αρθρώσεων είναι χαρακτηριστική εκδήλωση της ΡΑ, αν και, στα αρχικά στάδια της νόσου, δεν εμφανίζεται τόσο συμμετρική κατανομή σε όλα τα περιστατικά. Η πρωινή δυσκαμψία είναι μια άλλη συχνή εκδήλωση μιας ενεργούς ΡΑ. Πάντως, πρωινή δυσκαμψία διάρκειας μεγαλύτερη της 1 ώρας δείχνει την σοβαρότητα της αρθρικής φλεγμονής και σπάνια θα την συναντήσουμε σε άλλα νοσήματα, εκτός από ΡΑ. Έως 1/3 των ατόμων μπορεί να εμφανίσει οξεία πολυαρθρίτιδα σε συνδυασμό με έντονες μυαλγίες, χαμηλό πυρετό, κόπωση, κατάθλιψη και μείωση βάρους (e-rheumatology, 2021).

Ως προς το **όψιμο** στάδιο, υπάρχει μια αρθρική καταστροφή και προσβάλλονται λειτουργικά οι αρθρώσεις ή και οι περιαρθρικές δομές εκδηλώνοντας κερκιδική απόκλιση στον καρπό και ωλένια απόκλιση στις μετακαρπιοφαλαγγικές αρθρώσεις, αστάθεια αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης αλλά και ρήξη στους τένοντες. Οι συστηματικές εξωαρθρικές εκδηλώσεις της ΡΑ βρίσκονται σε περιστατικά σοβαρής οζώδους ΡΑ και συμπεριλαμβάνουν το σύνδρομο Felty, την συστηματική αγγειίτιδα, νευρολογικές και νεφρικές διαταραχές, την πνευμονική και καρδιακή προσβολή, και ίσως πιο συχνά το σύνδρομο Sjögren που έχει ως χαρακτηριστικά την ξηροστομία και την ξηροφθαλμία (Turesson, O'Fallon, Crowson, Gabriel, & Matteson, 2003).





**Εικόνα 2.13** Επίδραση και εξωαρθρικές εκδηλώσεις της RA στο σώμα

Πηγή: <https://cute766.info/rheumatoid-arthritis-pathophysiology-signs-and-symptoms/>

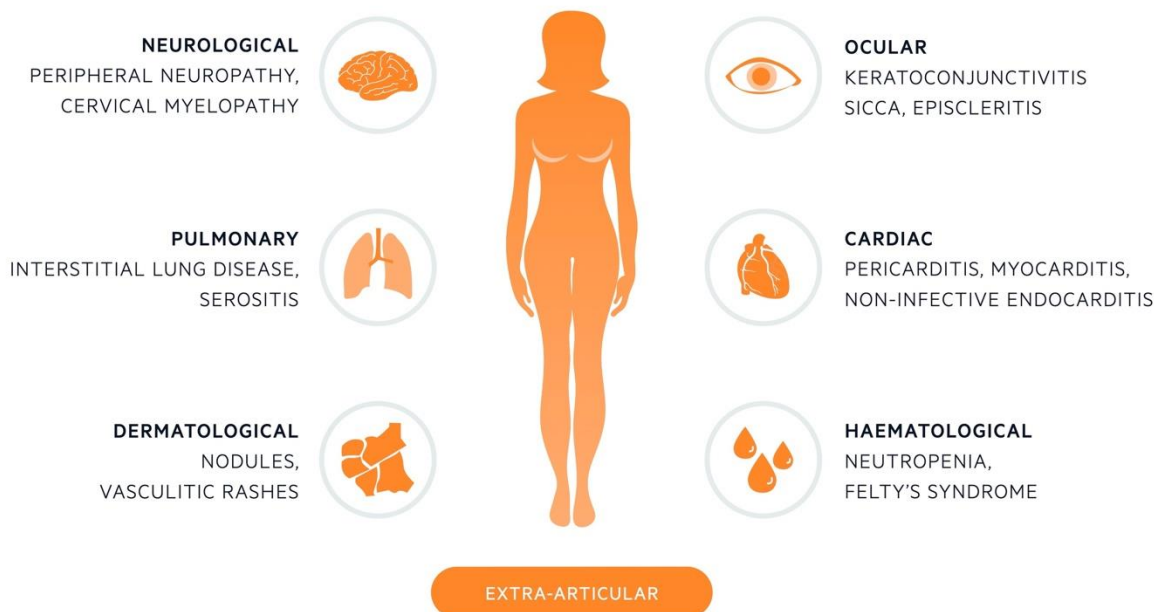
## 2.9 Εξωαρθρική εκδήλωση

Η Ρευματοειδής αρθρίτιδα εκτός από τις αρθρώσεις, σε ποσοστό 40% μπορεί να προσβάλει και άλλα όργανα του σώματος.

Οι πιο συνηθισμένες εξωαρθρικές εκδηλώσεις σε συχνότητα εμφάνισης είναι:

- Αναιμία (η λεγόμενη αναιμία χρόνιας πάθησης).
- Υποδόρια ρευματοειδή οζίδια. Πρόκειται για υποδόρια ογκίδια που συνήθως εμφανίζονται κάτω από το δέρμα κοντά στις αρθρώσεις ή σε σημεία πίεσης όπως οι εκτατικές επιφάνειες των αντιβραχίων και των δακτύλων. Σε ορισμένες σπάνιες καταστάσεις, εμφανίζονται σε εσωτερικά όργανα, όπως πνεύμονες

- Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα. Δημιουργείται από την συμπίεση του μέσου νεύρου μέσα στον καρπιαίο σωλήνα εξαιτίας τενοντοελυτρίτιδας των μυών που λυγίζουν τα δάκτυλα των χεριών. Τα κύρια συμπτώματα του συνδρόμου αυτού είναι τα μουδιάσματα, το κάψιμο και ο πόνος που εντοπίζονται στην κερκιδική πλευρά της παλάμης και στην παλαμιαία επιφάνεια των περισσότερων δακτύλων.
- Σύνδρομο Sjögren. ξηροφθαλμία και ξηροστομία το χαρακτηρίζει .
- Σκληρίτιδα (φλεγμονή στο σκληρό χιτώνα του ματιού).
- Διάμεση πνευμονική ίνωση. Αρχική , βασική κλινική εκδήλωση αποτελεί ο βήχας και στη συνέχεια η δύσπνοια κατά την κόπωση.
- Πλευρίτιδα, με συλλογή υγρού στη θωρακική κοιλότητα.
- Περικαρδίτιδα, ύπαρξη και συλλογή υγρού στην κοιλότητα γύρω από την καρδιά.
- Αγγειίτιδα, που εμφανίζεται με φλεγμονή στο τοίχωμα των αγγείων. Σχετίζεται με μεγάλο βαθμό ενεργότητας και σοβαρότητας της ΡΑ εμφανίζεται πολύ σπάνια. Πρόκειται για ελαφρά αγγειίτιδα όμως συχνά και ειδικά για τη δερματική λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα .Σπάνια αναφέρεται σοβαρότερη αγγειίτιδα. Στη δερματική λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα εμφανίζεται φλεγμονή στο τοίχωμα μικρών αγγείων (αρτηριδίων, τριχοειδών και φλεβιδίων) και εκδηλώνεται με δερματικές βλάβες, που έχουν διάφορες μορφές και μπορεί να συνδυάζονται με κνησμό (φαγούρα) ή πόνο. Από την άλλη πλευρά, η σοβαρότερη αγγειίτιδα επηρεάζει μικρού μεγέθους αρτηρίες οποιουδήποτε οργάνου, και προσβάλλει τα αγγεία των νεύρων συχνά . Εκδηλώσεις από προσβολή εσωτερικών οργάνων μπορεί να εμφανιστούν εξαιρετικά σπάνια. Σήμερα, με την ύπαρξη νέων θεραπευτικών δυνατοτήτων για ύφεση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, η αγγειίτιδα στην κλινική πράξη βρίσκεται σπανιότατα (Δρ Ανδριανάκος Α. , 2021).



**Εικόνα 2.14** Εξωαρθρικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με PA

Πηγή: <https://app.pulsenotes.com/medicine/rheumatology/notes/rheumatoid-arthritis>

## 2.10 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Ο τελικός σκοπός της θεραπείας είναι η πρόληψη της καταστροφής των αρθρώσεων, ο περιορισμός της υμενίτιδας, η διατήρηση του επιπέδου λειτουργικότητας, η βελτίωση της ακτινολογικής και κυρίως της κλινικής εικόνας, ώστε να διατηρηθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρά την σημαντική πρόοδο που έχει επιτευχθεί όσον αφορά τους παράγοντες που καθίστανται σημαντικοί στη ρύθμιση της νόσου την τελευταία δεκαετία, παραμένει δύσκολη η αντιμετώπιση της νόσου.

Πληθώρα ερευνητικών μελετών έχει δείξει ότι οι βασικές θεραπευτικές παρεμβάσεις στη PA είναι η φαρμακευτική αγωγή, η εναλλαγή των καθημερινών δραστηριοτήτων με ξεκούραση, η φυσική δραστηριότητα και τέλος η χειρουργική παρέμβαση. Τα άτομα που εκδηλώνουν τη νόσο, εκτός από σωματικές δυσκολίες συχνά εκδηλώνουν και ψυχολογικά προβλήματα, τα οποία δρουν αρνητικά στη ποιότητα ζωής τους. Οι καταστροφικές επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών μπορεί να μειωθούν ή ακόμα και να προληφθούν χάρη στην ενημέρωση και στην έγκαιρη αναγνώριση των ατόμων αυτών που βρίσκονται στην ομάδα υψηλού κινδύνου. Η παρακολούθηση από ειδικούς επιστήμονες πρέπει να αποτελεί σημαντικό βήμα στο σχεδιασμό ενός προγράμματος που στοχεύει σε αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση (Γιαβασόπουλος & Γουρνή, 2008)

## Φαρμακευτική θεραπεία

Οι βασικές αρχές της φαρμακευτικής θεραπείας συνοψίζονται στα παρακάτω:

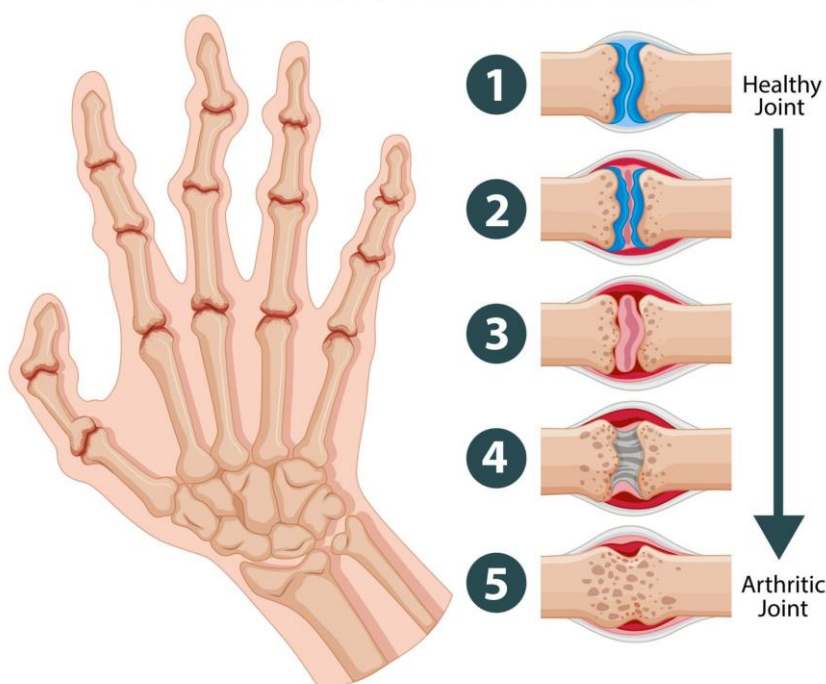
- Έναρξη των αντιρρευματικών φαρμάκων πριν τις αρθρικές καταστροφές.
- Συνεχής χορήγηση ενός ή περισσότερων τροποποιητικών φαρμάκων (DMARDs). Τα φάρμακα αυτά διαφέρουν μεταξύ τους όσον αφορά τις ενδείξεις, την αποτελεσματικότητα, το μηχανισμό δράσης και την τοξικότητά τους. Ένα δραστικό DMARD θα πρέπει να προλαμβάνει τις αρθρικές καταστροφές και να ελέγχει την ενεργό φλεγμονή. Όμως, κανένα από τα φάρμακα αυτά δεν αναστρέφει τις αρθρικές καταστροφές ούτε προσφέρει πλήρη ίαση.
- Συνεχώς επιτηρούμενες μετρήσεις έκβασης και ανικανότητας, ώστε να εκτιμάται η πορεία της νόσου στο χρόνο.
- Αλλαγή των φαρμάκων σε νέους παράγοντες όταν η νόσος δεν ανταποκρίνεται στην υφιστάμενη αγωγή.
- Συγχορήγηση κορτικοστεροειδών, με τάση για μείωσή τους στο ελάχιστο. Αποτελούν ισχυρούς καταστολείς της φλεγμονής με καλά αποτελέσματα στη μείωση του πόνου και του λειτουργικού περιορισμού σε ασθενείς με ενεργό νόσο. Η πολυετής εμπειρία με αυτά συνηγορεί υπέρ της συνδυασμένης χορήγησης με DMARDs και όχι μεμονωμένα.
- Αναλγητικά ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη όταν κρίνεται απαραίτητο, για την ανακούφιση του πόνου. Μειώνουν τον πόνο και τη φλεγμονή, δεν καταργούν τα συμπτώματα της ενεργού νόσου, ούτε προστατεύουν από την αρθρική καταστροφή, ενώ παράλληλα εξατομικεύεται η χορήγησή τους ανάλογα με το ιστορικό, την ηλικία και την ανταπόκριση του ασθενούς.

Τα τελευταία χρόνια μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με φάρμακα που τροποποιούν την εξέλιξη της νόσου (DMARDs) καθυστερούν την εξέλιξη των βλαβών στις αρθρώσεις και οδηγούν στη βελτίωση των συμπτωμάτων. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της θεραπείας ποικίλουν από ασθενή σε ασθενή και από φάρμακο σε φάρμακο.

Φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες έχουν στραφεί στη σύγκριση των μη βιολογικών DMARDs σε σχέση με τα βιολογικά DMARDs-ιδιαίτερα τους αναστολείς TNFα – adalimumab, infliximab, etanercept. Νεότεροι αναστολείς TNFα, Golimumab και Certolizumab έχουν εγκριθεί, με λιγότερα δεδομένα λόγω μικρότερης χρονικής διάρκειας

εμπειρίας όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια. Οι θεραπευτικές αρχές που έχουν προταθεί το 2015 από την Αμερικανική Ρευματολογική εταιρεία και την Ευρωπαϊκή το 2013 (ACR, EULAR αντίστοιχα), στηρίζονται στην χρήση των μη βιολογικών DMARDs μονοθεραπεία (κυρίως μεθοτρεξάτη) ή σε συνδυασμό με άλλο ένα DMARD. Άλλη επιλογή εκτός της μεθοτρεξάτης, είναι η λεφλουνομίδη, σουλφασαλαζίνη, υδροξυκλωρκίνη. Θεραπεία προς συμπλήρωση είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και τα κορτικοστεροειδή είτε συστηματικά είτε σε ενδοαρθρικές εκχύσεις (Φλούρου, 2020)

### Rheumatoid Arthritis in Hand



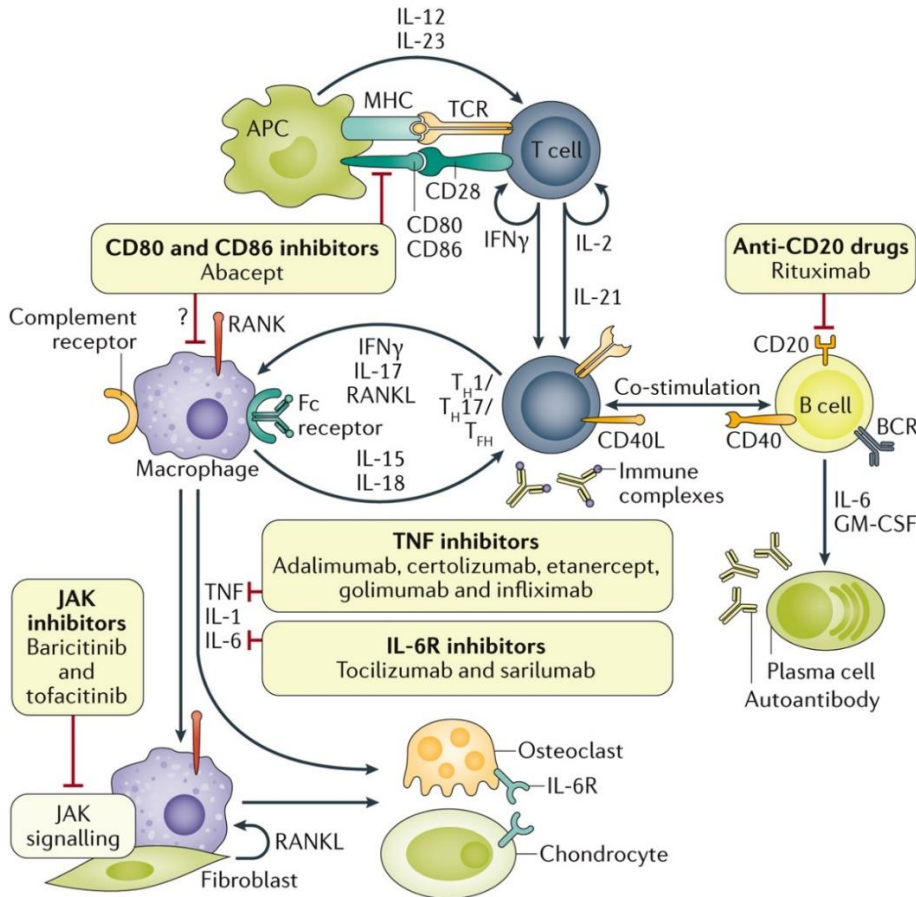
**Εικόνα 2.15** Μετάβαση από μια υγιή άρθρωση σε μια άρθρωση που έχει προσβληθεί από ΡΑ

Πηγή: <https://karmaayurvedahospital.com/rheumatoid-arthritis-amavata-causes-symptoms-and-treatment/>

Οι διαθέσιμες επιλογές θεραπείας έχουν αυξηθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες με συνθετικά DMARDs και διάφορους βιολογικούς παράγοντες. Η καλύτερη ευκαιρία για την επίτευξη ύφεσης είναι η θεραπεία του ασθενούς με τρόπο «σφιχτού ελέγχου», ο οποίος ελέγχει συχνά την κλινική ανταπόκριση και τροποποιεί τη θεραπεία προσθέτοντας ή τροποποιώντας αυτήν, εάν κριθεί ανεπαρκής (Smolen, και συν., 2014).

Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της φλεγμονής, δυσκαμψία και ανακούφιση του πόνου, αναστέλλοντας τη σύνθεση των προ-φλεγμονωδών προσταγλανδινών. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι μεταβάλλουν τη φυσική πορεία της νόσου, αλλά

χρησιμοποιούνται συχνά στα αρχικά στάδια. Λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών όπως σχετιζόμενη γαστροπάθεια, νεφρική, ηπατική τοξικότητα και αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παρενεργειών, η παρακολούθηση για πιθανή τοξικότητα στην κλινική πρακτική είναι σημαντική, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς (Schaeverbeke, και συν., 2016).



Nature Reviews | Disease Primers

**Εικόνα 2.16** Μετάβαση από μια υγιή άρθρωση σε μια άρθρωση που έχει προσβληθεί από RA

Πηγή: <https://app.pulsenotes.com/medicine/rheumatology/notes/rheumatoid-arthritis>

Smolen, J. S. et al. (2018) Rheumatoid arthritis Nat. Rev. Dis. Primers doi:10.1038/nrdp.2018.1

- **Μη Βιολογικοί Τροποποιητές της νόσου - DMARDs**

Το πιο κοινό DMARD που χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική η **μεθοτρεξάτη (MTX)**, είναι καλά ανεκτή και αποτελεσματική. μεθοτρεξάτη αποτελούσε το συχνότερο μη βιολογικό τροποποιητή της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας, ενώ αρχικά είχε χρησιμοποιηθεί νωρίτερα ως χημειοθεραπευτικό σε κακοήθειες το 1940. Αργότερα το 1951 έγινε η πρώτη χρήση στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα (Φλούρου, 2020). Ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου

είναι μελετημένος, στηρίζεται στην αναστολή του ενζύμου διυδροφυλική ρεδοκτάση-αναγωγή (DHFR), παρεμβαίνοντας με αυτόν τον τρόπο στη σύνθεση του DNA, στην επιδιόρθωση και την αναπαραγωγή .

Η μεθοτρεξάτη ως μη βιολογικός τροποποιητής νόσου (non-biologic DMARD) σε αυτοάνοσα νοσήματα παρουσιάζει όμως μεγάλο εύρος ανεπιθύμητων ενεργειών με ποικιλία στην βαρύτητα.

Η μεθοτρεξάτη ενοχοποιείται για ηπατοτοξικότητα και για συμμετοχή σε πολλαπλές βιοχημικές οδούς, όπως απόπτωση T-λεμφοκυττάρων και κινητοποίηση κυτοκινών. Η χρήση φολικού οξέος όμως έχει συνδυαστεί με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης αύξησης στις τρανσαμινάσες (Van Ede, et al., 2001).

Η **υδροξυχλωροκίνη (HCQ)** ανήκει στα ανθελονοσιακά φάρμακα, εκτός των παραιοτικών λοιμώξεων χρησιμοποιείται ως νοσοτροποποιητικό φάρμακο, μη βιολογικό.

Στους δύο με τρεις μήνες από την έναρξη του φαρμάκου παρατηρείται κλινική βελτίωση, με καλύτερα αποτελέσματα 4 με 6 μήνες μετά. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στους 3 μήνες εφαρμόζεται προσθήκη άλλου non-biologic DMARD, όπως μεθοτρεξάτης ή σουλφασαλαζίνης (SSZ).

Το φάρμακο κατανέμεται καλώς σε πνεύμονες, ήπαρ, οφθαλμούς, καρδιά, νεφρούς και σε ιστούς. Ενώ μεταβολίζεται σε ποσοστό 70% στο ήπαρ και απεκκρίνεται από τους νεφρούς.

Συχνή μη επιθυμητή ενέργεια της λήψης του φαρμάκου που έχει αναφερθεί είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια σε ποσοστό 1 - 10%, η οποία εξαρτάται από την χορηγούμενη δόση και αναστρέφεται . Οφθαλμολογικές διαταραχές όπως φωτοφοβία, μείωση οπτικής οξύτητας, θάμβος όρασης έχουν καταγραφεί. Επίσης άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αλωπεκία, αταξία, γαστρεντερικές διαταραχές με ναυτία, έμετο και διαρροϊκές κενώσεις, αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία και άλλες (Marmor M. , Kellner, Lai, Melles, & Mieler, 2016).

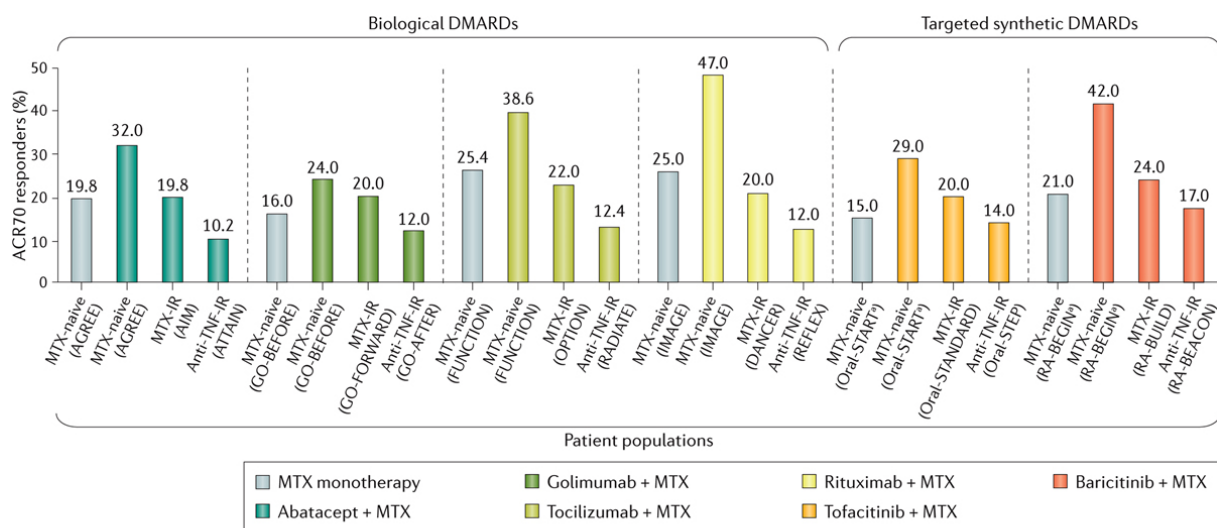
- **Βιολογικοί Τροποποιητές της νόσου - DMARDs**

Κυριότερα **βιολογικά τροποποιητικά φάρμακα** της νόσου είναι οι αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNFα), όπου η επιλογή του εξαρτάται από τις συννοσηρότητες του ασθενούς. Η θεραπεία με αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων βρέθηκε να είναι αρκετά ασφαλής, με βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες στα σημεία έκχυσης και αναζωπύρωση λανθάνουσας φυματίωσης, έρπη ζωστήρα και άλλες λοιμώξεις κυρίως σε

ασθενείς με κοκκιωματώδεις νόσους. Επίσης, έχουν καταγραφεί ήπια λευκοπενία, ηπατοτοξικότητα, σημειολογία απομυελίνωσης και αναζωπύρωση ηπατίτιδας B.

Στα βιολογικά DMARDs ανήκει ,το Baricitinib , αναστολέας της JAK 1 και JAK2 κινάσης, Tofacitinib, και τέλος το Uradacitinib έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με τα πιο πάνω, ιδιαίτερα αν συνδυαστεί με μεθοτρεξάτη σε μειωμένης ενεργότητας νόσου.

**Μονοκλωνικά αντισώματα** έναντι υποδοχέα Ιντερλευκίνης 6 έχουν εγκριθεί για την PA, το Tocilizumab και Sarilumab, ως μονοθεραπεία ή συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. (Lopez-Olivo, et al., 2012) (Askling, et al.) (Dixon, et al., 2010)



Nature Reviews | Disease Primers

**Εικόνα 2.17** Θεραπευτική ανταπόκριση στα DMARDs στη PA

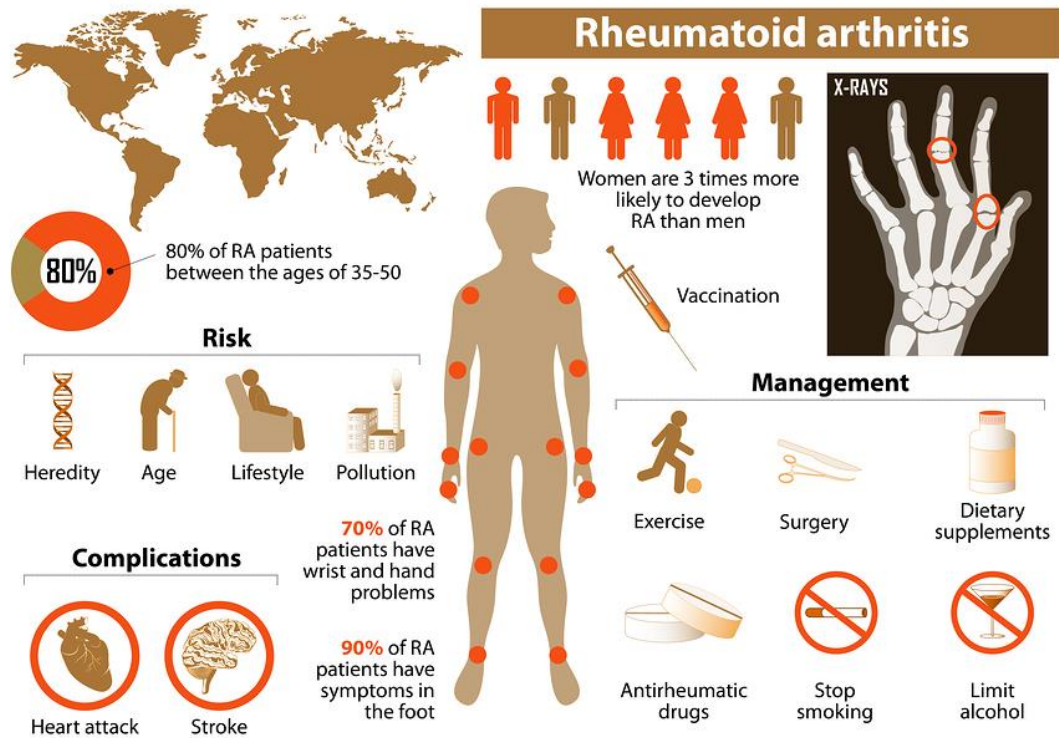
Πηγή: <https://www.nature.com/articles/nrdp20181?proof=t>

Smolen, J. S. et al. (2018) Rheumatoid arthritis Nat. Rev. Dis. Primers doi:10.1038/nrdp.2018.1

### Χειρουργική αντιμετώπιση

Σε ασθενείς με σοβαρή αρθρική βλάβη συνίσταται η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου. Ο πρωταρχικός στόχος αυτών των ενεργειών είναι να μειωθεί το αίσθημα του πόνου και η βελτίωση της κινητικότητας των αρθρώσεων και παράλληλα να μπορεί ο ασθενής να είναι σε θέση να τελεί τις καθημερινές του ανάγκες. Η χειρουργική επέμβαση δεν είναι κατάλληλη για όλους τους ασθενείς. Ο ιατρός, εκτιμώντας την συνολική υγεία του ασθενούς, τη κατάσταση της άρθρωσης που πρόκειται να εγχειριστεί, καθώς επίσης τους κινδύνους και τα πλεονεκτήματα της χειρουργικής επέμβασης αποφασίζει με συνεννόηση με τον ασθενή για την έκβαση της αντιμετώπισης της βλάβης (Δημητρακόπουλος, 2017).





Εικόνα 2.18 Παράγοντες επιβάρυνσης, επιπλοκές, φύλο, ηλικία διαχείριση της PA

Πηγή: <https://www.jnhlifestyles.com/blog/searching-for-arthritis-relief-find-out-how-an-infrared-sauna-could-be-the-answer-7529f6/>

### Υποστηρικτική αγωγή

- **Εκπαίδευση ασθενών.** Η συνεργασία ιατρού-ασθενούς κρίνεται απαραίτητη. Ο ασθενής οφείλει να γνωρίζει τη φυσική πορεία της νόσου και να ενημερώνεται για τα οφέλη και τα μειονεκτήματα της προτεινόμενης φαρμακευτικής αγωγής.
- **Φυσικοθεραπεία.** Η φυσικοθεραπεία στοχεύει στη διατήρηση και βελτίωση της λειτουργικότητας και μυών και του εύρους της κίνησης των αρθρώσεων και στην εκπαίδευση των ασθενών στους κατάλληλους τρόπους άσκησης και ανάπαυσης. Σε άτομα με PA, η άσκηση (αντοχής και ενδυνάμωσης: ισομετρική και ισοτονική) μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα ωφέλιμη όσον αφορά τις αρθρώσεις και τους συνδέσμους. με την ενδυνάμωση των μυών που περιβάλλουν την άρθρωση επιτυγχάνεται επιπλέον υποστήριξη των αρθρώσεων (Παπαδόπουλος, 2004).
- **Υποστήριξη αρθρώσεων.** Κατάλληλα και άνετα υποδήματα, ειδικοί νάρθηκες, ορθοπεδικές συσκευές, βοηθητικός εξοπλισμός και ειδικά βοηθήματα, έχουν σκοπό

να διευκολύνουν την καθημερινή δραστηριότητα του ασθενούς, επιτρέποντας του να συμμετέχει σε ψυχαγωγικές, κοινωνικές και δημιουργικές δραστηριότητες και να αυξήσουν τη λειτουργική ικανότητα και την αυτονομία του ατόμου (Καλαιτζή, 2012).

- **Εργασία και επαγγελματική υποστήριξη:** Η ικανότητα των ασθενών για εργασία επηρεάζεται για τα περισσότερα άτομα με ΡΑ από τα πρώτα πέντε χρόνια από τη διάγνωση, με το ποσοστό αυτό να ανέρχεται στο 40%. Δράσεις, όπως η συμπλήρωση ερωτηματολογίου που προτάθηκε από την ΡευΜΑζήν με τίτλο "Ωρα για εργασία" με αντικείμενο το βαθμό που επηρεάζει η νόσος την εργασιακή καθημερινότητα των ασθενών, βοηθούν τους ασθενείς με ΡΑ στην καλύτερη προσαρμογή τους στον εργασιακό χώρο να ενημερωθούν. Αυτές περιλαμβάνουν, χάρτα δικαιωμάτων των ασθενών στην εργασία, ενημέρωση των εργοδοτών και της πολιτείας για τις ιδιαιτερότητες και τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι ρευματοπαθείς στην εργασία τους. Η έμφαση στην ικανότητα για εργασία και όχι στην ανικανότητα αποτελεί το κεντρικό μήνυμα της δράσης (capital.gr, 2020).



**Εικόνα 2.19** Στατιστικά στοιχεία πως η δραστηριότητα της ΡΑ επηρεάζει τον χώρο εργασίας  
 Πηγή: <https://creakyjoints.org/acr-2018/rheumatoid-arthritis-disease-activity-affects-work/>

### 2.11 Εργαστηριακά Ευρήματα

Στις μέρες, η διάγνωση της ΡΑ είναι κυρίως κλινική και γι’ αυτό καμία εργαστηριακή παράμετρος δεν οδηγεί στην οριστική διάγνωσή της. Παρόλα αυτά, πολλές δοκιμασίες δίνουν αντικειμενικά δεδομένα αυξάνοντας την διαγνωστική βεβαιότητα και επιτρέποντας την παρακολούθηση της εξέλιξης της ΡΑ. Σύμφωνα με την μελέτη που έκανε για την ΡΑ το Αμερικάνικο Κολέγιο Ρευματολογίας (ACRSRA) (Guidelines for the management of rheumatoid arthritis, 2002), η επιτροπή τους προτείνουν μια σειρά από εργαστηριακές εξετάσεις στα πλαίσια της αρχικής προσέγγισης της νόσου.

**Πίνακας 4.** Εργαστηριακά ευρήματα στην προσέγγιση της RA σύμφωνα με το Αμερικανικό κολλέγιο ρευματολογίας για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ACRSRA)

| Εργαστηριακές δοκιμασίες | Σύνοδα ευρήματα                 |
|--------------------------|---------------------------------|
| CRP                      | Αυξημένα επίπεδα                |
| ΤΚΕ                      | Αυξημένα επίπεδα                |
| Hb/Ht                    | Μικρή μείωση                    |
| Αριθμός λευκών           | Ίσως αυξημένος                  |
| Αριθμός αιμοπεταλίων     | Ίσως αυξημένος                  |
| Ηπατική λειτουργία       | Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης |
| Ανάλυση ούρων            | Αιματουρία ή πρωτεϊνουρία       |
| Ρευματοειδής παράγοντας  | Θετικός (30% αρνητικός)         |
| Επίπεδα συμπληρώματος    | Φυσιολογική ή αυξημένα          |
| Ανοσοσφαιρίνες           | Αύξηση α1 ή α2 σφαιρινών        |
| Αντιπυρηνικά σώματα      | Αρνητικά ή θετικά               |
| Αντι-CCP αντισώματα      | Θετικά (90% ειδικότητα)         |
| Ανάλυση αρθρικού υγρού   | Χαμηλή γλυκόζη, όχι κρύσταλλοι  |
| Ακτινολογικός έλεγχος    | Φυσιολογικός ή οστεοπενία       |

### Πρωτεΐνες οξείας φάσης

Ο πιο σημαντικός ρόλος για την έναρξη αυτής της αντίδρασης είναι το σύστημα μονοκύτταρων/μακροφάγων που είναι ενεργοποιούμενα από την ιστική βλάβη παράγοντας πλήθος διαλυτών μεσολαβητών όπως των IL-6, IL-1, TNFα κυτταροκινών. Αυτές μέσα από μια πολύπλοκη διαδικασία δρουν κατευθείαν στην γονιδιακή μεταγραφή των πρωτεϊνών οξείας φάσης. Αυτές με την σειρά τους αποτελούν μια ομάδα 30 ή και περισσότερων πρωτεϊνών όπου αρκετές από αυτές συντίθεται στο συκώτι συμβάλλοντας στην άμυνα του οργανισμού. Έτσι, διακρίνονται σε **θετικές** πρωτεΐνες οξείας φάσης όπου αυξάνονται περίπου κατά 25%: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), αμυλοειδές Α (SSA), ινωδογόνο, σερουλοπλασμίνη, α1-αντιθριψίνη και σε **αρνητικές** που ελαττώνονται τουλάχιστον κατά 25%: λευκωματίνη, τρανσφερίνη, αυξητικός παράγοντας ινσουλίνης (IGF).

Η περισσότερη κλινικά χρήσιμη των πρωτεϊνών οξείας φάσης είναι η CRP, και αποτελεί ένα ευαίσθητο δείκτη φλεγμονής στο πλάσμα. Η IL-6 είναι η βασική κυτταροκίνη, που διαμεσολαβεί για την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ (Πάγκαλου-Θούα, 2002).

### **C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)**

Στις μέρες μας, είναι ένας πολύ χρήσιμος εργαστηριακός δείκτης που παρουσιάζει την ελάχιστοτε φλεγμονή ή και ιστική καταστροφή με ακρίβεια σε σχέση με άλλους εργαστηριακούς δείκτες οξείας φάσης, αποτελώντας κατά αυτόν τον τρόπο όμως ένα μη ειδικό διαγνωστικό εργαλείο στον έλεγχο της ΡΑ. Με αυτό μπορούν να παρακολουθήσουν την θεραπεία φλεγμονωδών νοσημάτων όπως για παράδειγμα τις φλεγμονώδεις πολυαρθρίτιδες, τις αγγειίτιδες, τον ρευματικό πυρετό και νόσο του Crohn. Επιπρόσθετα στη διαφορική διάγνωση μεταξύ ΣΕΛ και ΡΑ (Βαϊόπουλος & Κακλαμάνης, 1999)

Στην ΡΑ οι υψηλές τιμές στην αρχή της νόσου προμηνύουν την επιθετική της μορφή καθώς και την τάση της για εμφάνιση οστικών διαβρώσεων στον απεικονιστικό έλεγχο και καθιστά αναγκαία την πιο εντατική θεραπεία. Η αύξηση των τιμών της CRP φαίνεται πως προηγείται κατά 2 χρόνια της νόσου. Τα τελευταία χρόνια είναι ένας αξιόπιστος δείκτης παρακολούθησης της νόσου, αλλά και απάντηση στην αντι-TNFα θεραπεία. Αντίθετα με την ΡΑ στο ΣΕΛ η CRP δεν είναι ένας αξιόπιστος δείκτης (Emery, Gabay, Kraan, & Gomez-Reino, 2007).

Τα επίπεδα της CRP έχει αποδειχθεί ότι συνδέονται περισσότερο με την κλινική ενεργότητα της νόσου, ενώ η ΤΚΕ επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες.

Στην ενεργό φάση της ΡΑ τα επίπεδα της CRP κυμαίνονται από 20-60 mg/l. Το 10% των ασθενών έχουν φυσιολογικές τιμές, ενώ το 10-20% των ασθενών παρουσιάζει πολύ αυξημένα επίπεδα πάνω από 100 mg/l (Plant, et al., 2000).

### **Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ)**

Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών (ESR), χρησιμοποιείται ευρέως σαν δείκτης φλεγμονής και αποτελεί επίσης έμμεσο δείκτη μέτρησης της ποσότητας του ινωδογόνου στο πλάσμα, του οποίου η παραγωγή αυξάνεται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι όταν τα επίπεδα της ΤΚΕ ή της CRP παραμένουν υψηλά η ΡΑ συνδυάζεται με πολύ σοβαρή αρθρική καταστροφή (Plant, et al., 2000).

Σύμφωνα με τους Combe (Combe, et al., 2001), κατέχει κυρίαρχο ρόλο στην εξέλιξη των βλαβών των αρθρώσεων στην πρώιμη ΡΑ. Δεν είναι λίγοι αυτοί που αμφισβητούν την χρησιμότητά της καθώς επηρεάζεται η τιμή της από ποικίλους παράγοντες όπως ο αριθμός και το σχήμα των ερυθρών, η αιμόλυση, η θερμοκρασία του περιβάλλοντος κλπ.

Πολλά νοσήματα όπως για παράδειγμα οι λοιμώξεις, η αναιμία, οι κακοήθειες, η νεφρική ανεπάρκεια, η παχυσαρκία αλλά και φυσιολογικές καταστάσεις -εγκυμοσύνη, έμμηνος ρύση, γυναίκες και ηλικιωμένοι εμφανίζουν αυξημένη τιμή της ΤΚΕ. Αντιθέτως, μειωμένη είναι σε μορφολογικές ανωμαλίες των ερυθρών, αυξημένη χολερυθρίνη, καρδιακή ανεπάρκεια, καχεξία κλπ. (Jurado, 2001).

### **Σύστημα Συμπληρώματος (Complement-C)**

Το σύστημα συμπληρώματος αποτελεί σπουδαίο ρόλο για την ρύθμιση της επίκτητης ανοσιακής απάντησης. Πιο συγκεκριμένα, το σύστημα C έχει περισσότερες από 30 πρωτεΐνες, διαλυτές ή και συνδεδεμένες στις κυτταρικές επιφάνειες. Η ενεργοποίησή του γίνεται μέσα από τρεις οδούς: την κλασσική, την εναλλακτική και την οδό της λεκτίνης, και εμπλέκεται σε παθογενετικούς μηχανισμούς φλεγμονωδών και αυτοάνοσων νοσημάτων (A J Seelen, Anja Roos, & DaHa, 2005). Στη PA φαίνεται πως ενεργοποιείται κυρίως μέσα από ανοσοσυμπλέγματα. Συμπλέγματα ανάμεσα CRP και προϊόντων ενεργοποίησης του συμπληρώματος, C3d, C4d επάγουν επιπλέον ενεργοποίηση του C έχοντας ως αποτέλεσμα τα αυξημένα επίπεδα C3 και C4 στον ορό των ασθενών με PA κυριότερα στην ενεργή φάση της νόσου (Molenaar, et al., 2001).

Νέα δεδομένα δείχνουν πως στην παθογένεια της PA η δράση των αντι-CCP αντισωμάτων μεσολαβείται από την ενεργοποίηση της κλασσικής και εναλλακτικής οδού, ενώ της λεκτίνης δεν φαίνεται να εμπλέκεται (Trouw, et al., 2009). Υπάρχει θετική σχέση των επιπέδων του C3 παράγοντα του συμπληρώματος στους αντι-CCP θετικούς ασθενείς με PA (Xun & Zhao, 2012).

### **Αυτοαντισώματα**

Η παρουσία αυτοαντισωμάτων είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου, μεταξύ των οποίων είναι ο ρευματοειδής παράγοντας και αντισώματα έναντι μετα-μεταφραστικών τροποποιημένων πρωτεϊνών όπως η κιτρουλλίωση (ACPA) και η καρβαμυλίωση (anti-CarP αντισώματα (anti-carbamylated protein)). Αυτά τα αυτοαντισώματα μπορεί να σχηματίσουν ανοσοσυμπλέγματα στην άρθρωση, οδηγώντας στην προσέλκυση ανοσοκυττάρων. Με βάση την παρουσία αυτών των αυτοαντισωμάτων, οι ασθενείς με PA μπορούν να υ-

ποδιαιρεθούν ασθενείς με οροθετική ή οροαρνητική νόσο. Και τα δύο υποσύνολα μπορούν να συσχετιστούν με γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου για RA, όπως το αλληλόμορφο (HLA) και το κάπνισμα.

Τα αυτοαντισώματα μπορούν ήδη να ανιχνευθούν σε μια υποομάδα ασθενών χρόνια πριν να ξεκινήσει η νόσος και φυσικά μετά την εξέλιξη των συμπτωμάτων μπορεί να παρατηρηθεί ένα ευρύ φάσμα ισότυπων. Επομένως συμβαίνουν διάφορα γεγονότα πριν από την ανάπτυξη της RA όπου τα πρώτα αυτοαντισώματα αναπτύσσονται σε άτομα με προδιάθεση. Επομένως, η παρουσία αυτών των αυτοαντισωμάτων μπορεί να είναι χρήσιμη στην πρόβλεψη μελλοντικών ασθενών με RA. Η έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη και θα δώσει περισσότερες γνώσεις σχετικά με τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις στις οποίες βασίζεται η RA, όπου θα δώσει πληροφορίες για τον παθογόνο ρόλο των αυτοαντισωμάτων σε αυτήν. Τα πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ενεργό ρόλο για τις επιφάνειες βλεννογόνου στην ανάπτυξη αυτοάνοσων αποκρίσεων που σχετίζονται με την ανάπτυξη RA (van Delft & Huizinga, 2020).

Τα anti-CarP αντισώματα (anti-carbamylated protein) σχετίζονται με χειρότερη ακτινολογική εξέλιξη, τόσο στο σύνολο των ασθενών με RA όσο και στους ACPA αρνητικούς ασθενείς. Η παρουσία τους δεν βελτιώνει τη διαγνωστική ικανότητα (ταξινόμηση ασθενών), σε σχέση με την παρουσία RF ή ACPA (Ajeganova, et al., 2017)

Υπάρχουν αρκετά αυτοαντισώματα που σχετίζονται με την RA όπως:

- **Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA)**

Είναι μια ετερογενής ομάδα αυτοαντισωμάτων που στρέφονται εναντίον πυρηνικών συστατικών όπως το DNA, οι ιστονικές και μη ιστονικές πρωτεΐνες, συμπλέγματα RNA πρωτεΐνης και αντιγόνα των πυρηνιδίων κ.α. Τα ANA μπορούν να ανιχνευτούν σε ένα πλήθος ανομοιογενών κλινικών καταστάσεων αλλά και σε ένα σημαντικό ποσοστό υγιών ατόμων πχ. σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα ANA είναι θετικά αλλά σε χαμηλούς τίτλους. Τα ANA ανιχνεύονται συχνότερα στις γυναίκες. Ωστόσο, τα ANA υπάρχουν όχι μόνο στην περίπτωση συστηματικών ρευματικών νόσων αλλά και οργανοειδικών αυτοάνοσων νόσων, χρόνια νοσήματα στο ήπαρ, ιογενείς λοιμώξεις και κακοήθειες. Η μέθοδος ανίχνευσης των ANA αποτελεί η τεχνική του έμμεσου ανοσοφθορισμού (IFA) σε υπόστρωμα Hep2 κυττάρων, δηλαδή επιθηλιακών κυττάρων καρκίνου ανθρώπινου ρινοφάρυγγα.

Υπάρχουν διάφοροι τύποι ANA: τα αντισώματα έναντι εκχυλιζόμενων αντιγόνων του πυρήνα (ENA), τα οποία βοηθούν στο να ξεχωριστούν κάποιες ανοσολογικές παθήσεις έχοντας όμοια κλινικά χαρακτηριστικά, όπως είναι τα SSA, SSB, SM, RNP, Scl 70, Jo, anti DNA κ.α. Συγκεκριμένα τα SSA βρίσκονται σε 6-12%, ποσοστό ανάλογα με τον πληθυσμό της μελέτης, ανευρίσκονται βασικά σε γυναίκες ασθενείς και έχουν συνδυαστεί με εξωαρθρικές εκδηλώσεις και με τη ύπαρξη τους με άλλα αυτοαντισώματα (dsDNA) τα οποία είναι όχι ειδικά για τη RA.

Όσον αφορά τη διαγνωστική τους αξία εξαρτάται από την κλινική εικόνα του ασθενή, αλλά και από την αξιολόγηση του κλινικού γιατρού.

**Τα ANA σε διάφορους τίτλους σε πολλά νοσήματα είναι:**

- Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
- Το σύνδρομο Sjögren
- Η ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Η αυτοάνοσος ηπατίτιδα
- Η σκληροδερμία
- Η πολυμυοσίτιδα ή δερματομυοσίτιδα
- Η νόσος του Addison
- Η ιδιοπαθής θρομβοκυττοπενική πορφύρα
- Η θυρεοειδίτιδα του Hashimoto
- Η αυτοάνοσος αιμολυτική αναιμία
- Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II
- Ιογενείς ή χρόνιες βακτηριδιακές λοιμώξεις
- Πνευμονικές παθήσεις (πνευμονική υπέρταση)
- Γαστρεντερικές νόσοι, όπως ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn
- Κάποιοι καρκίνοι
- Δερματικές παθήσεις ιδιαίτερα όταν είναι εκτεταμένες, όπως η ψωρίαση
- Κάποια φάρμακα, όπως η προκαϊναμίδη, η υδραλαζίνη και η Διλαντίνη (φαινοτοΐνη).

**Τα ποσοστά όπου υπάρχουν υψηλά σε αντίστοιχες ασθένειες εμφανίζονται παρακάτω:**

- Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (93%)



- Σκληρόδερμα (85%)
- Μικτή νόσος του συνδετικού ιστού (93%)
- Πολυμυοσίτιδα - Δερματομυοσίτιδα (61%)
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα (33%)
- Σύνδρομο Sjögren (48%)
- Φαρμακευτικός λύκος (100%)
- Δισκοειδής λύκος (15%)
- Χρόνια αρθρίτιδα (71%)

**Επίσης υψηλά βρίσκονται και σε νοσήματα συγκεκριμένων οργάνων λόγω αυτοάνοσης δραστηριότητα :**

- Θυρεοειδίτιδα Hashimoto (46%)
- Νόσος του Graves (50%)
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα (63-91%)
- Πρωτοπαθής χολική κίρρωση (10-40%)
- Πρωτοπαθής αυτοάνοση χολαγγειίτιδα (100%)
- Ιδιοπαθής πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (40%)

Ετσι φαίνεται ότι τα ANA είναι αποτελούν δείκτη ένδειξης διάφορων κλινικών καταστάσεων και όχι αποδεικτικά, χωρίς να συμβάλλουν στη διάγνωση όλων αυτών. (Ζουμπουρλή, 2015)

Στις γυναίκες υπάρχουν αρκετά αντισώματα αντί εκχυλιζόμενα αντιγόνα και για αυτό έχουν συσχετισθεί με εξωαρθρικές εκδηλώσεις και την συνύπαρξη άλλων αυτοαντισωμάτων μη ειδικά για αυτήν (Cavazzana, και συν., 2006.).

- **ANCA Αντισώματα έναντι κυτταροπλάσματος ουδετερόφιλων**

Τα ANCA στη PA ανιχνεύονται σε ποσοστό 30%, αλλά δεν είναι ειδικό εύρημα επειδή βρίσκονται και σε άλλα αυτοάνοσα και λοιμώδη νοσήματα. Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις της PA περιλαμβάνουν και αγγειίτιδες (όπως Μικροσκοπική Αγγειίτιδα και Κοκκιωμάτωση Wegener) (Δρόσος, 2021)

- **Ρευματοειδής Παράγοντας**

Είναι αυτοαντισώματα που ανήκουν στην IgM, IgG, IgA ή IgE τάξη των ανοσοσφαιρινών, και η δράση των οποίων στρέφεται έναντι των περιοχών CH<sub>2</sub> και CH<sub>3</sub> των ανοσοσφαιρινών, με επικρατέστερη αυτή της IgM ανοσοσφαιρίνης. Υπάρχουν σε PA ασθενείς στο αίμα και το αρθρικό υγρό. Καθως και σε αυτούς που πάσχουν από το σύνδρομο Sjögren (60-80%), ΣΕΛ και σκληρόδερμα. Μεταξύ των ρευματικών παθήσεων, ο ΡΠ έχει μελετηθεί πιο εντατικά και περιλαμβάνεται στα διαγνωστικά κριτήρια της PA με ευαισθησία 70 έως 90%. Άλλες καταστάσεις που κατά κανόνα συνδέονται με τον ΡΠ είναι και η μικτή κρουσφαιριναίμια (τύπου II και III), η οποία συχνά σχετίζεται με ηπατίτιδα C.

Πολλές μελέτες αναφέρουν πως αυξημένες τιμές των IgM και IgA του ΡΠ εκδηλώνεται σε άτομα που πάσχουν από PA. Θετική IgM ΡΠ και θετικά αντι-CCPs αντισώματα, μπορεί να διαφοροποιήσουν την πρώιμη PA (Jansen, et al., 2002).

Καλύτερους προγνωστικούς δείκτες με ειδικότητα 99% και ευαισθησία 60% (Rantapää-Dahlqvist, et al., 2003) έδειξε μία σουηδική μελέτη για τα αντι-CCPs αντισώματα και τον IgA ΡΠ.

Βαριάς κλινική εικόνας PA με οστικές διαβρώσεις σχετίζεται με αυξημένους τίτλους ΡΠ, ενώ παρουσιάζει μείωση των επιπέδων του ΡΠ σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία (Agrawal, Misra, & Aggarwal, 2007).

Ο ΡΠ επηρεάζεται και αυξάνεται από βακτηριακές, αλλά και παρασιτικές λοιμώξεις. Παρόλα αυτά, η παρουσία του στις λοιμώδεις νόσους είναι παροδική και δεν συνδέεται με την οξεία αρθρίτιδα ούτε επιβαρύνει τη PA.

Η συχνότητα του ΡΠ σε ότι αφορά τον υγιή γενικό πληθυσμό στους Καυκάσιους κυμαίνεται από 1.3 έως 4% και στο 10-30% των ηλικιωμένων ατόμων έχουμε εμφάνιση παθολογικού ΡΠ με μείωση της IgG και αύξηση της IgM.

- **Αντι-CCP αυτοανοσία**

Τα αντισώματα έναντι κυκλικών κιτρουλινιωμένων πεπτιδίων-ACPA ή αλλιώς anti-CCP είναι βασικά αυτοαντισώματα που αναζητούνται σε ασθενείς με πιθανή PA. Ανιχνεύονται σε > 2/3 ασθενών με PA. Περίπου 50% είναι θετικοί το πρώτο εξάμηνο της νόσου και 85% γίνονται θετικοί στα πρώτα 2 χρόνια. Αυξημένοι τίτλοι ΡΠ και αντι-CCP είναι προγνωστικοί

για πιο επιθετική κατάσταση και περισσότερες εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Τα αντι-CCP αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου σε μη διαφοροποιημένη PA (Visser, le Cessie, Vos, Breedveld, & Hazes, 2002) (van Gaalen, et al., 2004).

|           | PA (1 ΕΤΟΣ) | PA (2 ΕΤΗ) | PA (3 ΕΤΗ) |
|-----------|-------------|------------|------------|
| anti-CCP+ | 83%         | 90%        | 93%        |
| anti-CCP- | 18%         | 24%        | 25%        |

**Εικόνα 2.20** Πρόβλεψη ανάπτυξης PA

Πηγή: <http://bpathologiki.med.uoa.gr/images/2014/chatzianni2.pdf>

#### ○ **Ρόλος των αντι-CCPs και παθοφυσιολογία της PA**

Με την ανεύρεση μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs) στο ένζυμο PAD4 επιβεβαιώθηκε και πειραματικά η θεωρία της γενετικά αυξημένης κιτρουλλίωσης των πρωτεϊνών. Τα PAD ένζυμα υπάρχουν ενδοκυτταρικά ως ανενεργά ένζυμα και ενεργοποιούνται μόνο παρουσία ασβεστίου. Συγκεκριμένα SNPs των PAD δίδουν στα ένζυμα μεγαλύτερη ειδικότητα για το υπόστρωμά τους και έτσι καθίστανται περισσότερο ενεργά σε διάφορα επίπεδα (Utz, Genovese, & Robinson, 2004). Ευκαιριακοί παράγοντες όπως τραυματισμοί και λοιμώξεις εμπλέκουν το μοντέλο της κιτρουλλίωσης στην παθογένεια της PA, οδηγούν σε φλεγμονή προκαλώντας οξειδωτικό στρες στον υμένα, διαταραχές οξυγόνωσης με αποτέλεσμα τη λύση κοκκιοκυττάρων και μακροφάγων. Τα PAD ένζυμα με τη λύση των μακροφάγων και κοκκιοκυττάρων εκτίθενται σε υψηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου και οδηγούνται στην ενεργοποίησή τους. Έτσι έχουμε σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων όπου συντηρούν τη χρόνια φλεγμονή στη PA, με την παραγωγή των αντί-CCP αντισωμάτων μέσω της διαδικασίας που έχει οδηγήσει σε κιτρουλλίωση ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων πρωτεϊνών (Vossenaar, Zendman, van Venrooij, & Pruijn, 2004).

#### ○ **Ρόλος των αντι-CCPs στη διάγνωση και την πρόγνωση της PA**

Για τη διάγνωση της PA, η ευαισθησία των αντι-CCPs είναι περίπου στο 80% ενώ η ειδικότητα φτάνει ως το 99% (van Boekel, Vossenaar, van den Hoogen, & van Venrooij, 2002). Παρόλο που ο ΡΠ είναι θετικός σε πολλά αυτοάνοσα και σε άλλες κλινικές καταστάσεις,

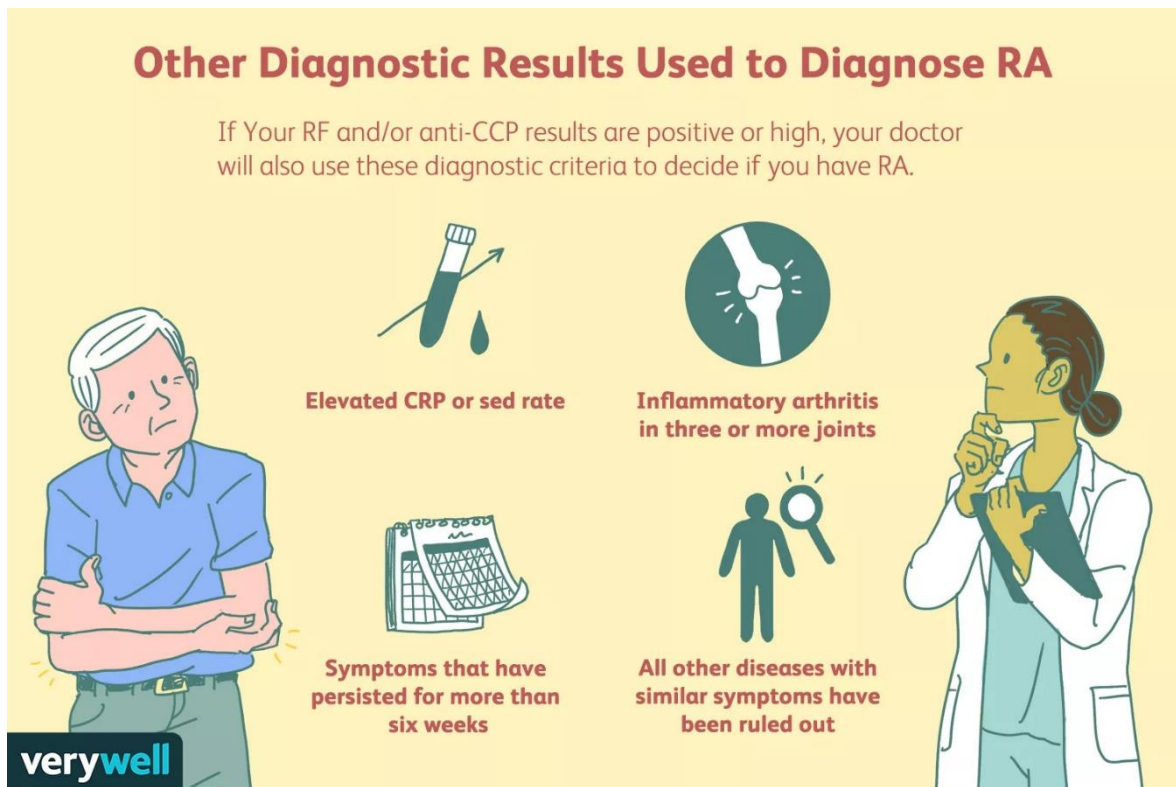
τα αντι-CCPs παρέχουν υψηλή ειδικότητα για την νόσο έχοντας ως πλεονέκτημα ότι αξιολογείται στη διαφορική διάγνωση ρευματικών νοσημάτων στα οποία υπάρχει αρθρική συμμετοχή στην κλινική τους εικόνα όμοια με την ΡΑ (πχ. ΣΕΛ) (Lee & Schur, 2003).

Τα αντι-CCP βρίσκονται σε ποσοστό μικρότερο του 1% στον υγιή πληθυσμό. Ωστόσο, όταν ελέγχθηκε ως προς την παρουσία αντι-CCP τυχαίο δείγμα ατόμων που επισκέπτονταν μια ρευματολογική κλινική, περίπου 2-5% αυτών ήταν θετικοί για το CCP, αλλά κλινικά δεν φαίνονταν να έπασχαν από ΡΑ. Δύο μελέτες έδειξαν ότι αυτοί οι «ψευδώς θετικοί ασθενείς» στην πραγματικότητα, ήταν σε διαδικασία ανάπτυξης ΡΑ (Rantarpää-Dahlqvist, και συν., 2003) (Nielen, et al., 2004).

Το 50% περίπου των ατόμων μπορεί να εμφανίσουν και 14 χρόνια πριν την κλινική έκφραση της νόσου θετικά αντι-CCPs αντισώματα. (Alexiou, et al., 2008).

Συμπληρωματικά, στις μελέτες που είχαν να κάνουν με ασθενείς με ΡΑ πρώιμη, αξιολογήθηκε η ικανότητα των ορολογικών δεικτών να προβλέπουν την εμφάνιση της νόσου και αναφέρεται σημαντικά ότι όταν τα αντι-CCP αντισωμάτων είναι παρόντα μπορούν να προβλέψουν την εμφάνιση της ΡΑ με πιθανότητα 37,8 σε σύγκριση με 9,8 του ΡΠ. Η ταυτόχρονη όμως ανίχνευση και των δύο αντισωμάτων έχει πιο μεγάλη αξία για την πρόβλεψη της εμφάνισης ΡΑ από ό,τι θα το έκανε το κάθε ένα ξέχωρα.

Η μέθοδος ανίχνευσης των αντι-CCP αντισωμάτων βασίζεται στην ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA. Τα αντι-CCP αντισώματα: α) έχουν υψηλή ειδικότητα για τη νόσο, β) διακρίνουν τη ΡΑ από τις άλλες αρθρίτιδες που τη μιμούνται, γ) αναγνωρίζονται στα πρώιμα στάδια της νόσου και δ) χρησιμεύουν στην πρόγνωση της νόσου. Προβλέπουν βελτιωμένα τη ΡΑ από το ΡΠ σε ασθενείς με πρώιμη αρθρίτιδα, συνδυάζονται με βαρύτερη νόσο από ότι ο ΡΠ, όπως αυτή τεκμηριώνεται από την ακτινολογική εξέλιξη των διαβρώσεων, ενώ επιπρόσθετα, είναι ικανά να διαφοροποιήσουν καλά τη διαβρωτική από τη μη διαβρωτική μορφή της ΡΑ, επιβεβαιώνοντας το βαρυσήμαντο ρόλο τους στην πρώιμη διάγνωση της νόσου (Kontantopoulou, Evagelatos, Pantazi, & Vaiopoulos, 2006).



Εικόνα 2.21 Διαγνωστικά βήματα για τη διάγνωση της ΡΑ

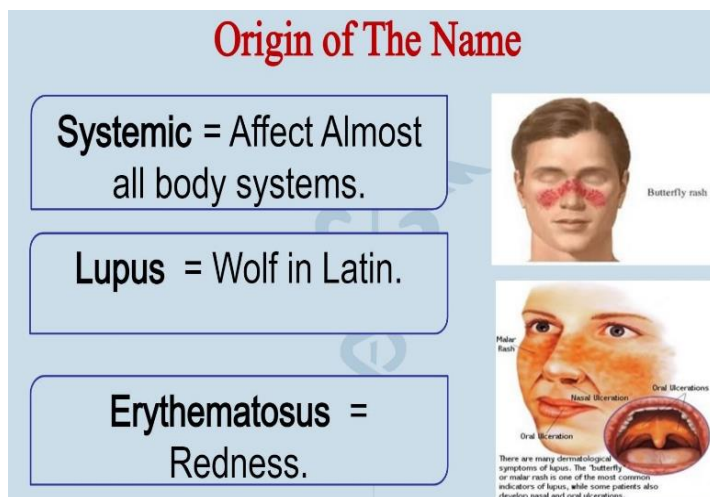
Πηγή: <https://www.verywellhealth.com/what-is-rheumatoid-factor-190280>

## Κεφάλαιο 3. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

### 3.1 Ιστορική αναδρομή

Ο Ιπποκράτης ήταν εκείνος που πρώτος περιέγραψε τις δερματικές βλάβες που εμφανίζει η νόσος. Ο Ιταλός χειρουργός Rogerius Frugardi το 1230 έκανε χρήση του όρου «λύκος» για να κάνει μια συστηματική περιγραφή του χαρακτηριστικού εξανθήματος της χρυσιλίδας στο πρόσωπο. Τα επόμενα χρόνια, το 1850 ο όρος μετονομάστηκε σε Ερυθηματώδη Λύκο από τον Casenave και η πρώτη περίπτωση ασθενούς αναφέρεται το 1851. Ωστόσο, οι περιγραφές παραπέμπουν το πρώτο περιστατικό ασθενούς σε αυτό που σήμερα ορίζεται ως δισκοειδής λύκος.

Πρώτος, ο William Osler το 1895 έκανε χρήση του όρου Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και ήταν εκείνος που περιέγραψε μερικές από τις νεφρικές, καρδιακές και αναπνευστικές επιπλοκές που εμφανίζει η συγκεκριμένη νόσος. Η επιβεβαιωμένη περιγραφή του κυττάρου του λύκου (LE cell) από τον Hargraves, μάλιστα ήταν ένα ουδετερόφιλο ή μακροφάγο, το οποίο είχε φαγοκυτταρώσει πυρηνικό υλικό ενός άλλου κυττάρου. Την χρονολογική περίοδο του 1960, η ανακάλυψη των αντιπυρηνικών αντισωμάτων οδήγησε στη γνώση και στην καλύτερη κατανόηση της νόσου. Ο George Friou εκτός από την ανακάλυψη των αντισωμάτων, εισήγαγε και τον έμμεσο ανοσοφθορισμό (IFA) που βοήθησε στην ανίχνευση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Τα πρώτα διαγνωστικά κριτήρια εμφανίστηκαν το 1971. Το 1982 αναθεωρήθηκαν από το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (Mallavarapu & Grimsley, 2007).



**Εικόνα 3.1** Προέλευση ονομασίας ΣΕΛ

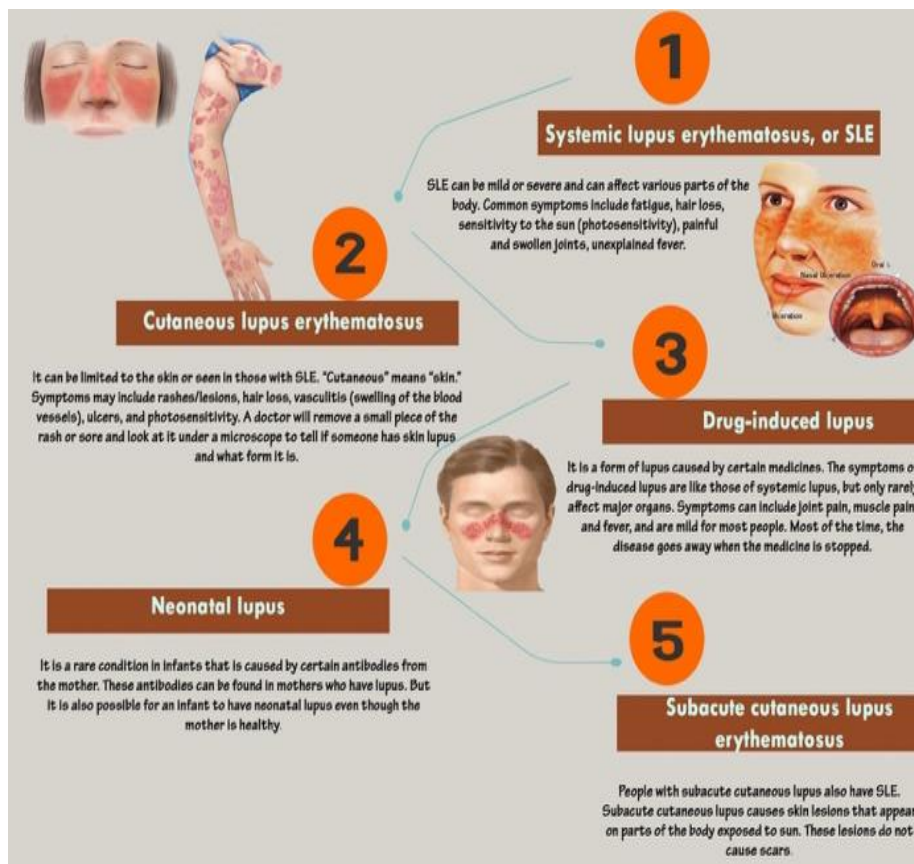
Πηγή:

<https://slideplayer.com/slide/9869708/>

## Ορισμός

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος ΣΕΛ (Systemic Lupus Erythematosus-SLE) είναι μια χρόνια άγνωστης αιτιολογίας πολυσυστηματική αυτοάνοση νόσος που μπορεί να προσβάλλει όχι μόνο τις αρθρώσεις και τους μυς, αλλά και το νευρικό σύστημα, τα νεφρά, τους πνεύμονες, την καρδιά, το δέρμα και τα αιμοποιητικά όργανα. Οδηγεί τον οργανισμό σε μια διάχυτη φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων και του συνδετικού ιστού. Με πιο απλά λόγια, ο ίδιος ο οργανισμός δημιουργώντας φλεγμονή καταστρέφει τα υγιή κύτταρά του και τους ιστούς. Για αυτό το λόγο, ο λύκος μπορεί να προσβάλλει πολλά όργανα και εκδηλώνεται με πολλά και διαφορετικά συμπτώματα όπως: κακουχία, πυρετός, δερματικά εξανθήματα, υπέρταση, λευκωματουρία, αιματουρία και αρθρίτιδα.

Χαρακτηρίζεται από τον δημιουργία αυτοαντισωμάτων που στρέφονται ενάντια σε αυτοαντιγόνα και ανοσοσυμπλέγματα. Αποτελεί πρότυπο των αυτοάνοσων νοσημάτων στον άνθρωπο, διότι καμία άλλη νόσος δεν εμφανίζει τόσο μεγάλο φάσμα ανοσολογικών διαταραχών (Nobee, Vaillant, Eberechi, & Poon-king, 2015).



**Εικόνα 3.2** Τύποι ΣΕΛ  
Πηγή: <https://visual.ly/community/Infographics/business/what-are-different-types-lupus>

Με τον όρο «Λύκο» αποκαλείται ευρέως η νόσος, αλλά στην ουσία υπάρχουν διαφορετικοί τύποι:

- **Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος:** Είναι η πιο κοινή μορφή του λύκου. Μπορεί να είναι ήπιας ή βαριάς μορφής και εμπλέκει πολλά όργανα. Πρωτοεμφανίζεται, πιο συχνά, σε ηλικίες 15-45 χρονών, αλλά μπορεί να απαντηθεί στην παιδική ηλικία αλλά και σε μεγαλύτερες.
- **Δισκοειδής/δερματικός ερυθηματώδης λύκος:** εμφανίζει δερματική βλάβη με εξάνθημα ερυθρό και συχνά ψηλαφητό στο πρόσωπο, στο λαιμό, στο τριχωτό της κεφαλής κ.α. Συνοδεύεται από ουλώδες εξάνθημα με κυκλικές αλλοιώσεις, δίχως να υπάρχουν άλλα συμπτώματα (ασθενείς με ΣΕΛ έχουν κάποιες φορές εξάνθημα).
- Ο **υποξεία δερματικός λύκος** αναφέρεται σε ένα πιο εκτεταμένο εξάνθημα που επιδεινώνεται από την ηλιακή ακτινοβολία.
- **Φαρμακευτικός λύκος**, που δημιουργείται από φαρμακευτική αγωγή, από κάποια φάρμακα, όπως:
  - Υδραλαζίνη (αντιυπερτασικό)
  - Προκαϊναμίδη (χρησιμοποιείται για την καρδιακή αρρυθμία )
  - Ισονιαζίδη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία της φυματίωσης)

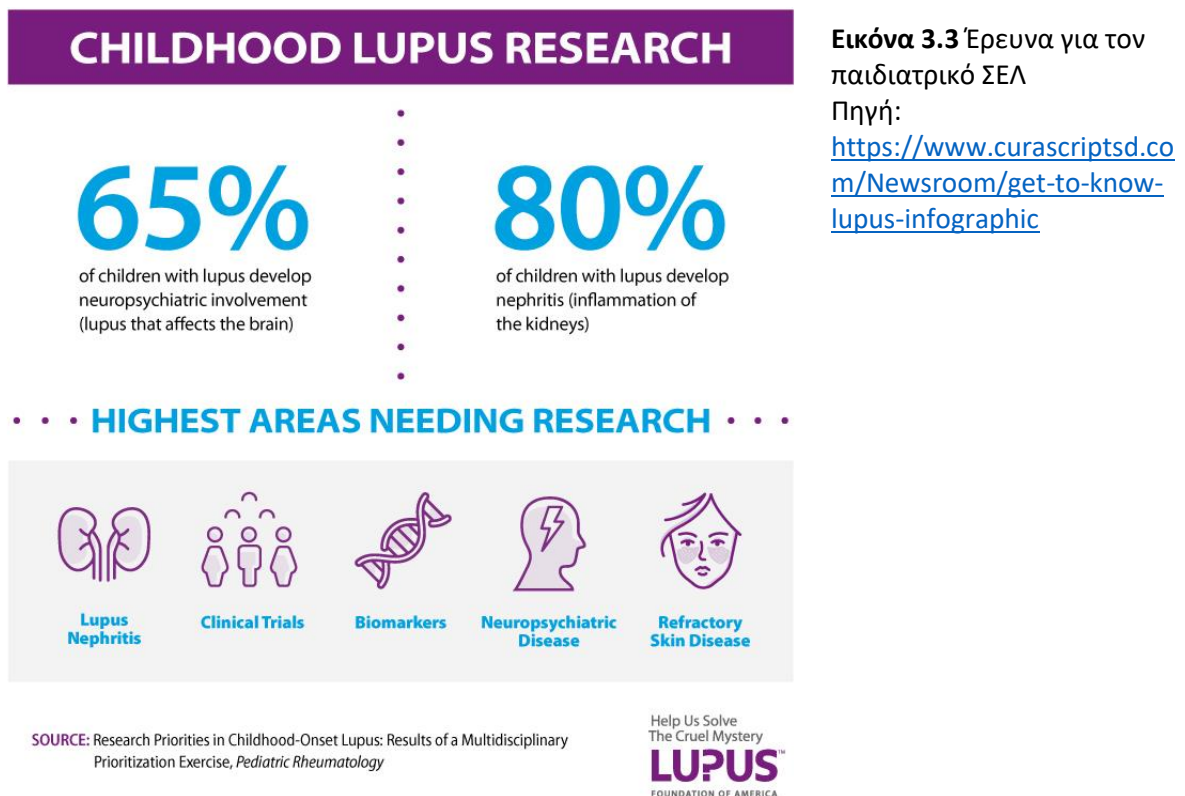
Ο φαρμακευτικός λύκος, εμφανίζεται συχνά στους άνδρες. Παρόλα αυτά, δεν θα αναπτύξουν τη νόσο όλα τα άτομα που κάνουν λήψη αυτών των φαρμάκων. Τα συμπτώματα που ομοιάζουν με αυτά του ΣΕΛ, όμως αναφέρονται σπάνια σε σημαντικά όργανα είναι τα παρακάτω:

- Μυαλγίες
- Συμπτώματα που προσομοιάζουν τη γρίπη, κόπωση και πυρετός
- Πλευρίτιδα ή περικαρδίτιδα (φλεγμονή των μεμβρανών που καλύπτουν τον πνεύμονα και την καρδιά και προκαλούν πόνο και δυσφορία)
- Εύρεση μη φυσιολογικών τιμών στις εξετάσεις των εργαστήριων .

Αυτοί οι ασθενείς έχουν συνήθως θετική την εξέταση των αντι-ιστονικών αντισωμάτων και παρουσιάζουν αρνητικά τα αυτοαντισώματα dsDNA. Χρειάζονται πολλοί μήνες ή και χρόνια θεραπείας με ένα φάρμακο πριν εμφανιστούν τα συμπτώματα. Τα συμπτώματα που προσομοιάζουν με λύκο, συνήθως εξαφανίζονται μέσα σε 6 μήνες αφότου διακοπεί η φαρμακευτική αγωγή. (Βότση, 2019) (Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Centers for Disease Control and Prevention., n.d.)



- **Παιδιατρικός/Νεανικός Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (πΣΕΛ, childhood-onset SLE).** Στο 15-20% των περιστατικών είναι παρούσα η νόσος κατά την παιδική και εφηβική ηλικία και ορίζεται ως Παιδιατρικός Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (πΣΕΛ), ο οποίος παρουσιάζεται σπάνια πριν την ηλικία των 10 ετών και ως διάμεση ηλικία διάγνωσης στην παιδική-εφηβική ηλικία αναφέρονται τα 12,1 έτη. Μελέτες έχουν καταδείξει πως ο πΣΕΛ είναι διαφορετικός από τον ΣΕΛ στους ενήλικες τόσο στην κλινική όσο και στη ανοσολογική εικόνα της νόσου. (Papadimitraki & Isenberg, 2009) (Mina & Brunner, 2010)



**Εικόνα 3.3** Έρευνα για τον παιδιατρικό ΣΕΛ

Πηγή:

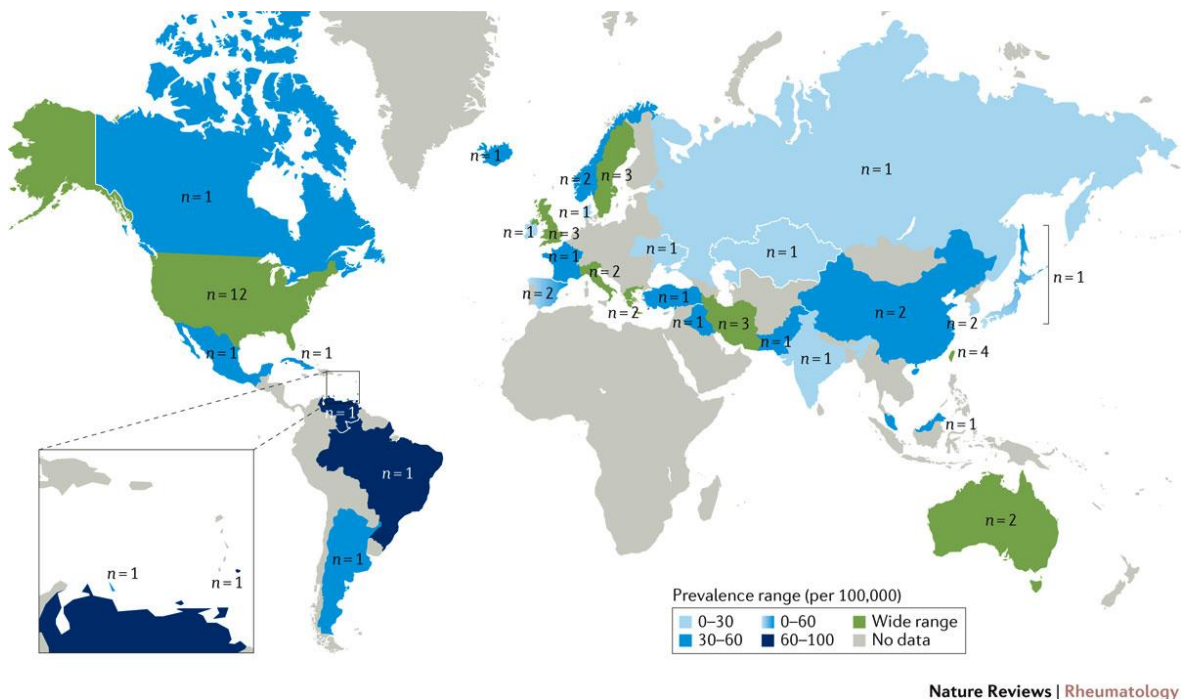
<https://www.curascriptsd.com/Newsroom/get-to-know-lupus-infographic>

- **Λύκος των Νεογνών – Νεογνικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΝΕΛ)** Είναι μια σπάνια πάθηση που επηρεάζει τα βρέφη γυναικών που έχουν λύκο. Ο νεογνικός λύκος δεν θεωρείται πραγματικός λύκος, αλλά έχει συσχέτιση με την ταυτοποίηση ορισμένων αντισωμάτων στη μητέρα όπως anti-SSA και anti-SSB που επιδρούν το έμβρυο. Κατά τη γέννηση, το βρέφος μπορεί να εμφανίσει ηπατικά προβλήματα, δερματικό εξάνθημα, ή χαμηλό αριθμό λευκών και ερυθρών κυττάρων στο αίμα, ωστόσο τα συμπτώματα αυτά εξαφανίζονται τελείως υστέρα από 6 μήνες, χωρίς να προκαλούν στην υγεία του παιδιού αρνητική επίδραση. Ο νεογνικός λύκος μπορεί πολύ

σπάνια να δημιουργήσει μειωμένο καρδιακό ρυθμό στο έμβρυο. Είναι ένα ιδιαίτερα σπάνιο νόσημα, που συνήθως ανιχνεύεται μεταξύ της 16ης και της 24ης εβδομάδας εγκυμοσύνης. (Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Centers for Disease Control and Prevention., n.d.) (What is neonatal lupus?, n.d.)

### 3.2 Επιδημιολογία

Το νόσημα είναι συχνότερο στις γυναίκες, με ποσοστό 90% έναντι των ανδρών και μπορεί να εμφανιστεί σε κάθε ηλικία, με ηλικία έναρξης μεταξύ 20-55 έτη. Μεγαλύτερη συχνότητα του νοσήματος παρατηρείται στις μη Καυκάσιες φυλές, όπως Αφροαμερικανούς, Ισπανούς και Ασιάτες.



**Εικόνα 3.4** Συνολικά τα παγκόσμια ποσοστά επικράτησης για ΣΕΛ. Εμφανίζονται τα αναφερόμενα εύρη επικράτησης ΣΕΛ ανά χώρα (ανά 100.000 του πληθυσμού), όπως υποδηλώνεται από το κλειδί. Ο αριθμός των μελετών (n =) δείχνει τις μελέτες από τις οποίες καθορίστηκε κάθε εύρος επιπολασμού. Carter, E. E. et al. (2016) The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. Nat. Rev. Rheumatol. doi:10.1038/nrrheum.2016.137

Πηγή: <https://www.nature.com/articles/nrrheum.2016.137>

Ο επιπολασμός στον πληθυσμό σε άτομα παγκοσμίως, σύμφωνα με μελέτη της Γεργιαννάκη και συν. υπολογίζεται σε 9-241/100.000. Είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από υποτροπές-υφέσεις μέσα από μια διαχρονική βάση δεδομένων. Αναφορικά με τον αριθμό των νέων επεισοδίων στον πληθυσμό, η επίπτωση έχει βρεθεί ότι είναι 0,3-

23,2/100.000 άτομα-έτος παγκοσμίως (Gergianaki, Bortoluzzi, & Bertias, 2018), (Gergianaki, et al., 2017), (Pons-Estel, Ugarte-Gil, & Alarcón, 2017). Παρά το γεγονός ότι ο ΣΕΛ είναι συχνός όταν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό, μόνο 3 στα 100 παιδιά με ΣΕΛ γονείς παρουσιάζουν συμπτώματα λύκου.

Σύμφωνα με μελέτη από την Κλινική Ρευματολογίας, Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης, βρέθηκε υστέρια από μελέτη σε επιδημιολογικό επίπεδο η συχνότητα που εμφανίζεται ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος για την περίοδο 1999-2013 και βρέθηκε ότι ήταν υψηλή. Προσβάλλει γυναίκες μέσης ηλικίας, παρουσιάζει όμως τάση προς αύξηση στους άνδρες και προκαλεί πολυνοσηρότητα παρά τις εξελίξεις που έχουν υπάρξει στον τομέα της γρήγορης διάγνωσης και έγκαιρης θεραπείας. Έτσι στην έρευνα διαπιστώθηκε, ότι το 42% των ασθενών εμφανίζουν παράλληλα πάνω από 3 συνοδά νοσήματα (συννοσηρότητες), (Νεότερα δεδομένα για τον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, 2019).

Γενικά στην **Ελλάδα**, η εμφάνιση της νόσου σε επίπεδο συχνότητας ήταν 18,7-123,4/100.000 και ο αριθμός των νέων περιστατικών 7,4/100.000 άτομα-έτος στην Κρήτη (Gergianaki, Bortoluzzi, & Bertias, 2018), (Gergianaki, et al., 2017) και αντίστοιχα στην πόλη της Θεσσαλονίκης ο ΣΕΛ υπολογίζεται σε 60 ασθενείς/100.000 άτομα (Stefanidou, et al., 2011).

Πριν 60 περίπου χρόνια, για να επιβιώσει ένας ασθενής που νοσούσε από λύκο 2 χρόνια μετά από τη διάγνωση του οι πιθανότητες ήταν μόλις 50%. Στις μέρες μας, οι πιθανότητες επιβίωσης στα 10 χρόνια από τη διάγνωση ενός ασθενούς που πάσχει από λύκο είναι σχεδόν οι ίδιες με αυτές που υπάρχουν στο γενικό πληθυσμό με ποσοστά αναπηρίας σαφώς βελτιωμένα. Όμως, η θνητότητα είναι περίπου τριπλάσια από ότι στο γενικό πληθυσμό (D'Cruz, Khamashta, & Hughes, 2007).

### 3.4 Αιτιολογία

#### Γενετική

Ο ΣΕΛ παρουσιάζει μια πολύπλοκη γενετική επίδραση, η γενετική βάση του λύκου είναι γνωστή όμως ο τρόπος μετάδοσης δεν έχει περιγραφεί πλήρως μέχρι στιγμής. Μελέτες στον οικογενή ΣΕΛ οδήγησαν στον εντοπισμό μονογονιδιακών αιτιών, οι οποίες είναι σπά-

νιες κληρονομικές καταστάσεις που οδηγούν σε ανεπάρκεια του συμπληρώματος, υπερπαραγωγή ιντερφερόνης-α και διαταραχές απόπτωσης. Ο ΣΕΛ κληρονομείται με πολυγονιδιακό τρόπο στην πλειονότητα των ασθενών (επομένως ελέγχεται από πολλά γονίδια, καθένα από τα οποία συμβάλλει στο συνολικό φαινότυπο. Είναι ενδιαφέρον ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τις εκδηλώσεις, τη βλάβη ή την επιβίωση μεταξύ του οικογενή λύκου και των σποραδικών περιπτώσεων, με εξαίρεση μια πρόσφατη μελέτη που έδειξε μεγαλύτερη επίπτωση μεταξύ των Αφροαμερικανών ασθενών με οικογενή ΣΕΛ έναντι των σποραδικών περιπτώσεων (Belot & Cimaz, 2012), (Rivas-Larrauri & Yamazaki-Nakashimada, 2016), (Wang, et al., 2009), (Barnado, Wheless, Slan, Gilkeson, & Kamen, 2014).

Αξίζει να σημειωθεί ότι, ακόμη και στις σποραδικές περιπτώσεις, ο λύκος εμφανίζεται συχνότερα εντός οικογενειών. Το οικογενειακό ιστορικό ΣΕΛ σχετίζεται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Τα αδέλφια των προσβεβλημένων ατόμων έχουν πολύ περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ΣΕΛ (έως και το 10% των ασθενών με ΣΕΛ μπορεί να έχουν μέλος της οικογένειας πρώτου βαθμού με τη νόσο). Περαιτέρω, οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι παρουσιάζουν δεκαπλάσιο κίνδυνο από τους διζυγωτικούς δίδυμους (24-56% έναντι 2-5% αντίστοιχα), (Alarcón-Segovia, et al., 2005), (Michel, et al., 2001), (Deng & Tsao, 2010)

Κατά την τελευταία δεκαετία, οι μελέτες που συσχετίζουν το ολικό γονιδίωμα (Genome Wide Association Studies, GWAS), κατάφεραν να προσδιορίσουν χιλιάδες έως εκατομμύρια πολυμορφισμούς (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) και πολλαπλούς γενετικούς παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με πολύπλοκα νοσήματα, σε χιλιάδες άτομα διαφορετικών φυλών. Οι GWAS έχουν το πλεονέκτημα ότι μπορούν να συσχετίσουν μεταβλητές της αλληλουχίας του DNA με ένα φαινότυπο ή ένα νόσημα χωρίς να προηγηθεί τοποθέτηση επιστημονικής υπόθεσης. Μέχρι σήμερα, τα GWAS αναγνώρισαν περίπου 90 ευαίσθητους γενετικούς τόπους (susceptibility genetic loci) που συσχετίζονται με το ΣΕΛ. Η περιοχή 'Human' Leukocyte' Antigen' (HLA) αναγνωρίστηκε ως η ισχυρότερη περιοχή ευπάθειας στο ΣΕΛ, ακόμα και σε άτομα που ανήκουν σε διαφορετικές φυλές. Συγκεκριμένα, κάθε αλληλίο των γονιδίων HLA{DR2 (DRB1\*1501) και HLA DR3 (DRB1\*0301) τάξης II διαπιστώθηκε ότι αποδίδει διπλάσιο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ΣΕΛ τόσο στους Ευρωπαίους όσο και στους Ασιάτες.

Οι πιο πολλές παραλλαγές βρίσκονται σε μη κωδικοποιημένες περιοχές του γονιδιώματος και πιστεύεται ότι επηρεάζουν ρυθμιστικές περιοχές. Οι διαφορές μεταξύ φυλών και εθνοτήτων επηρεάζουν τη συχνότητα εμφάνισης του λύκου επιβεβαιώνοντας το ρόλο της γενετικής, στην εμφάνιση της νόσου (Tsokos, Lo, Costa Reis, & Sullivan, 2016), (Odhams, et al., 2017), (Long, Yin, Wang, Gershwin, & Lu, 2016), (Ghodke-Puranik & Niewold, 2015).

Μέχρι σήμερα έχουν καταβληθεί πολλές προσπάθειες για την αποκάλυψη της γενετικής επίδρασης στην κλινική ετερογένεια του ΣΕΛ. Ειδικότερα, τα γενετικά ποσοστά της ιθαγενικής αμερικανικής καταγωγής, παρουσιάζουν αυξημένο και της ευρωπαϊκής καταγωγής μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής νεφρίτιδας ΣΕΛ. (Freedman, et al., 2014). Τα δεδομένα GWAS εστιάζουν σε 3 κύρια κυτταρικά μονοπάτια (καθένα από τα οποία ενδεχομένως επηρεάζεται από πολλαπλά γονίδια)

α. Σηματοδότηση λεμφοκυττάρων (B- και T- κύτταρα)

β. Μονοπάτια σηματοδότησης IFN

γ. Κάθαρση των ανοσοσυμπλεγμάτων/ και αποπτωτικών κυττάρων

(Tsokos, Lo, Costa Reis, & Sullivan, 2016)

Συμπερασματικά, βρισκόμαστε ακόμη σε πρώιμα στάδια κατανόησης του τρόπου με τον οποίο ξεκινά το γενετικό πρόγραμμα του λύκου και του τρόπου με τον οποίο οι τόποι παράγουν διαφορετικούς φαινοτύπους. Παρά την πρόοδο, οι GWAS έχουν εξηγήσει περίπου το 50% της κληρονομικότητας του λύκου. Η βαθμολογία γενετικού κινδύνου (GRS) που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του κινδύνου ανάπτυξης ΣΕΛ (με βάση τα OR και τον κίνδυνο των συχνοτήτων των αλληλόμορφων) απέχει πολύ από το βέλτιστο και πιθανώς χρειάζεται περισσότερα δεδομένα σχετικά με τις γενετικές αλληλεπιδράσεις ή τους βιολογικούς δείκτες που μπορούν να συμβάλλουν στη βελτίωση των προβλέψεων (Chen, Morris, & Vyse, 2017), (Teruel & Alarcon-Riquelme, 2016).

### **Επιγενετική**

Ο όρος «επιγενετική» αναφέρεται σε τροποποιήσεις της χρωματίνης που δεν μεταβάλλουν την αλληλουχία του DNA. Οι κυριότεροι επιγενετικοί μηχανισμοί που είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στον λύκο σχετίζονται με τη μεθυλίωση του DNA, την τροποποίηση των ιστονών και το μη κωδικοποιημένο RNA, παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική απόκριση (Long, Yin, Wang, Gershwin, & Lu, 2016), (Zhao, Wang, Yung, & Lu, 2015).

Η **μεθυλίωση** του DNA (προσθήκη μιας μεθυλικής ομάδας στον 5' άνθρακα του πυριμιδινικού δακτυλίου ενός υπολείμματος κυτοσίνης) καταστέλλει την προσβασιμότητα στους ενεργοποιητές της μεταγραφής και έτσι αναστέλλει τη γονιδιακή μεταγραφή. Μπορεί επίσης να συμβεί αντιστρεψιμότητα (διαδικασία απομεθυλίωσης). Οι υποστηριζόμενες ενδείξεις για τη μεταβολή της μεθυλίωσης του DNA στον ΣΕΛ και τη σημασία της βασίστηκαν σε μια μελέτη διδύμων που αναφέρθηκε το 2010 και σε πολλές άλλες αργότερα, οι οποίες έχουν μελετηθεί εκτενώς. Χαρακτηριστικό είναι ότι τα T-κύτταρα από ασθενείς με ΣΕΛ έχουν σφαιρική υπομεθυλίωση του DNA, ιδίως σε περιπτώσεις νεφρίτιδας, αλλά και η ανώμαλη μεθυλίωση είναι παρούσα στα B-κύτταρα του ΣΕΛ, με τα ουδετερόφιλα να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια (Long, Yin, Wang, Gershwin, & Lu, 2016), (Tsokos, Lo, Costa Reis, & Sullivan, 2016), (Wang, Lu, & Wang, 2017), (Chen, et al., 2017).

**Τροποποίηση των ιστόνων:** Οι ιστόνες είναι πρωτεΐνες που σχηματίζουν τα νουκλεοσώματα (τη βασική υπομονάδα της χρωματίνης). Αυτή η επιγενετική αλλαγή αναφέρεται στη μετα-μεταγραφική τροποποίηση (π.χ. ακετυλίωση) ενός συγκεκριμένου αμινοξέος στην πολυπεπτιδική αλυσίδα μιας ιστόνης, που επηρεάζει τη διαμόρφωση της χρωματίνης και μεταβάλλει την προσβασιμότητά της, επηρεάζοντας έτσι τη μεταγραφή των γονιδίων. Έχει επίσης υποστηριχθεί ότι συσχετίζεται με την παθογένεια του ΣΕΛ (Zhao, Wang, Yung, & Lu, 2015), (Wang, Chang, Peng, & Lu, 2017),

Τα **microRNAs (miRNAs)** είναι μικρά μη κωδικοποιημένα RNAs που παρουσιάζουν σημαντικό ρόλο στη μεταγραφή μέσω της πρόσδεσης στα αγγελιοφόρα RNAs (mRNAs). Τα miRNAs έχουν μεγάλη ικανότητα στη λεπτομερή ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Οι ανωμαλίες στην έκφρασή τους συμβάλλουν στη δυσλειτουργία της αυτοανοσίας του λύκου. Ειδικότερα, «διασταυρώσεις» μεταξύ των επιγενετικών ανωμαλιών, μπορεί να εμφανιστούν στα λεμφοκύτταρα και σε άλλους τύπους κυττάρων σε ασθενείς με λύκο, συμβάλλοντας περαιτέρω στην παθογένεια (Amarilyo & La Cava, 2012), (Tang, et al., 2009).

### **Περιβαλλοντική έκθεση**

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες επιδρούν στις ανοσολογικές αποκρίσεις που προκαλούνται από επιγενετικές αλλαγές. Ένας αριθμός εσωτερικών και εξωτερικών παραγόντων κινδύνου (π.χ. κάπνισμα, διατροφή, λοιμώξεις και έκθεση σε χημικές ουσίες) επηρεάζουν τους επιγενετικούς μηχανισμούς, οι οποίοι με τη σειρά τους ρυθμίζουν την έκφραση των

γονιδίων και έτσι πυροδοτούν ανοσολογικά συμβάντα (Costenbader, Gay, Alarcon-Riquelme, Iaccarino, & Doria, 2012).

Ένας τεράστιος αριθμός παραγόντων έχει μελετηθεί σε σχέση με τον ΣΕΛ. Θα μπορούσαν να ομαδοποιηθούν σε τέσσερις μεγάλες κατηγορίες (Δρ. Wards, παρουσίαση 9ου Ευρωπαϊκού Συνεδρίου Λύκου).

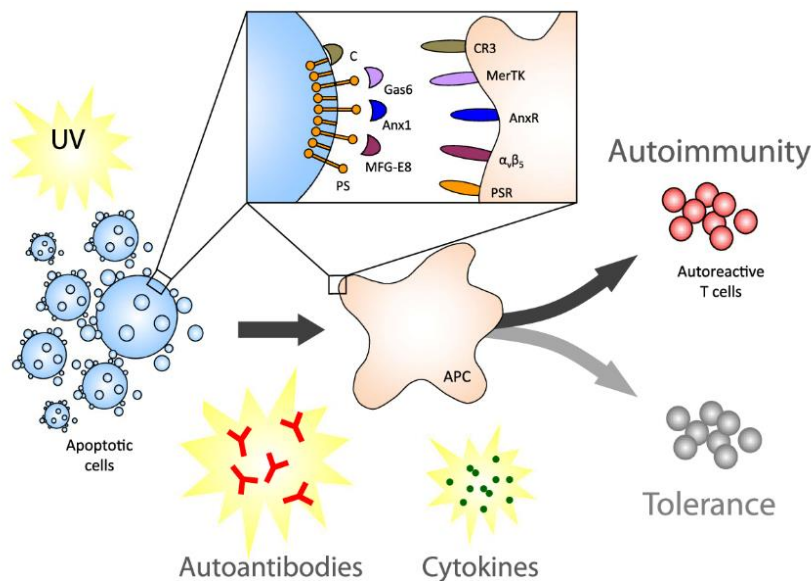
- 1. Φυσική Έκθεση,**
- 2. Χημική έκθεση**
- 3. Βιολογικές/Διατροφικές**
- 4. Ορμόνες**

### **1. Φυσική έκθεση**

Η υπεριώδης ακτινοβολία δεν αποτελεί νέο παράγοντα κινδύνου για τον ΣΕΛ. Θεωρείται εδώ και καιρό ότι πυροδοτεί την απόπτωση, επομένως θεωρείται ως ένας εκλυτικός παράγοντας, ιδίως σε άτομα που έχουν υποστεί ηλιακό έγκαυμα και παρουσιάζουν φουσκάλες ή εξάνθημα. Η υπεριώδης ακτινοβολία έχει ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες και μπορεί να επιδεινώσει τον προϋπάρχοντα λύκο ωστόσο τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με το ρόλο της στην ανάπτυξη του ΣΕΛ δεν είναι ισχυρά ή πειστικά. Τέλος, έχει υποστηριχθεί ότι η UV έχει επιγενετικές επιδράσεις, καθώς μειώνει τη μεθυλίωση του DNA σε υγιείς μάρτυρες και ασθενείς (Barbhaiya & Costenbader, 2014), (Zhang, et al., 2017), (Tsokos, Lo, Costa Reis, & Sullivan, 2016).

Υπάρχουν κλινικά στοιχεία που καταδεικνύουν σαφή σχέση μεταξύ της υπεριώδους (UV) έκθεσης και των δερματικών βλαβών του δερματικού λύκου (CLE), η φωτοευαισθησία έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην παθογένεση της νόσου. Έχει αποδειχθεί ότι η φωτοπρόκληση με ακτινοβολία UVA και UVB είναι ένα αξιόπιστο μοντέλο για την αξιολόγηση της φωτοευαισθησίας σε ασθενείς με δερματικό λύκο και την ανάλυση των υποκείμενων ιατρικών καταστάσεων της νόσου. Από την άποψη αυτή, η υπεριώδης ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει εκτροπή της απόπτωσης στα κερατινοκύτταρα και να συμβάλει στην εμφάνιση αυξημένων αποπτωτικών κυττάρων στο δέρμα των ασθενών με δερματικό λύκο. Επιπλέον, τα αποπτωτικά κύτταρα που δεν μπορούν να εκκαθαριστούν από φαγοκύτταρα μπορεί να υποστούν δευτερογενή νέκρωση και να απελευθερώσουν προφλεγμονώδεις ενώσεις και πιθανά αυτοαντιγόνα, τα οποία μπορεί να

συμβάλουν στο φλεγμονώδες *micromilieu* που οδηγεί στο σχηματισμό δερματικών αλλοιώσεων στην ασθένεια (Kuhn, Wenzel, & Weyd, 2014).



**Εικόνα 3.5** Εκκαθάριση των αποπτωτικών κυττάρων που προκαλούνται από υπεριώδεις ακτίνες. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα αποπτωτικά κύτταρα απομακρύνονται αποτελεσματικά από φαγοκύτταρα όπως κύτταρα παρουσίασης αντιγόνου (APC). Διάφορα μόρια στην επιφάνεια των αποπτωτικών κυττάρων και αντίστοιχοι υποδοχείς στο APC προκαλούν φαγοκυττάρωση και αντιφλεγμονώδη δράση των αποπτωτικών κυττάρων διατηρώντας την ανοχή στα αυτογόνα που προέρχονται από αποπτωτικά κύτταρα. Σε διαφορετικά επίπεδα, υπερβολική απόπτωση μέσω ακτινοβολίας UV καθώς και κατάρρευσης.

Πηγή: <https://www.semanticscholar.org/paper/Photosensitivity%2C-Apoptosis%2C-and-Cytokines-in-the-a-Kuhn-Wenzel/5f9d9b2d20ab84e14e402bdc659ea4c77e3f71f7>

## 2. Χημικές εκθέσεις

**Πυρίτιο:** Το κρυσταλλικό διοξείδιο του πυριτίου είναι ένας γνωστός παράγοντας, με τις υψηλότερες εκθέσεις στις κατασκευές, την κεραμική, την εξόρυξη, την τοιχοποιία πέτρας ή τις εργασίες πλακιδίων. Δρα επάγοντας προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, διεγείροντας τα T-κύτταρα (μειώνοντας τα ρυθμιστικά T-κύτταρα) και επίσης αυξάνει το οξειδωτικό στρες και επάγει την απόπτωση. Επιδημιολογικά δεδομένα παρέχουν αποδείξεις για το ρόλο του διοξειδίου του πυριτίου στην ανάπτυξη λύκου. Τέλος, το διοξείδιο του πυριτίου είναι ένας ισχυρός αλλά όχι ειδικός περιβαλλοντικός παράγοντας για τον λύκο (Parks & De Roos, 2014).



**Αμίαντος:** Υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία σχετικά με την έκθεση στον αμίαντο, ένα πυριτικό άλας μακράς αλυσίδας, το οποίο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας, συστηματικής σκλήρυνσης και ΣΕΛ. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση των επιπτώσεών τους στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΕΛ (Parks & De Roos, 2014).

**Κάπνισμα:** Το κάπνισμα έχει από καιρό ενοχοποιηθεί ως εκλυτικός παράγοντας για την ανάπτυξη ΣΕΛ. Μια μετα-ανάλυση των διαθέσιμων μελετών μέχρι το 2005, είχε διαπιστώσει έναν μέτρια αυξημένο κίνδυνο που ενέχει το κάπνισμα. Η διακοπή του βρέθηκε να σχετίζεται με μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ΣΕΛ (Kiyohara, et al., 2012), (Costenbader & Karlson, 2005).

Ο πραγματικός μηχανισμός μέσω του οποίου ο καπνός συμβάλλει στην αυτοανοσία δεν είναι πλήρως κατανοητός μέχρι σήμερα. Υποστηρίζεται ότι το κάπνισμα σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10) και μειωμένη παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών. Όταν η έκθεση στον καπνό διατηρείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, επάγεται μια χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία που μπορεί να ενισχύσει τον μικροβιακό αποικισμό/μόλυνση και την ανώμαλη επεξεργασία των αποπτωτικών κυτταρικών υπολειμμάτων που οδηγεί σε αυτοανοσία. Μια άλλη υπόθεση που έχει υποστηριχθεί είναι ότι ο καπνός προκαλεί οξειδωτικό στρες, συμβάλλοντας πιθανώς στον ΣΕΛ μέσω απομεθυλίωσης του DNA. Χαρακτηριστικά, το κάπνισμα έχει περιγραφεί ως "η φωτιά πίσω από τη νόσο" (Perricone, et al., 2016).

**Βαφές μαλλιών:** Η χρήση βαφών μαλλιών ως παράγοντας κινδύνου λύκου έχει προσελκύσει την προσοχή και το ενδιαφέρον, λόγω του γεγονότος ότι περιέχουν αρωματικές αμίνες (γνωστές για την πρόκληση συμπτωμάτων λύκου). Είναι ενδιαφέρον ότι ορισμένες νεότερες μελέτες δείχνουν κάποια ασθενή συσχέτιση με τα ANAs και αποκαλύπτουν μερικές από τις πιθανές ανοσολογικές επιδράσεις των βαφών μαλλιών (σε ποντίκια: προφλεγμονώδης ανοσολογική απόκριση – αύξηση των Tregs) (Cooper, Parks, Schur, & Fraser, 2006).

**Διαλύτες (υδρογονάνθρακες), φυτοφάρμακα και καλλυντικά:** Περιβαλλοντικοί ρυπαντές υπάρχουν στα φυτοφάρμακα, στους χώρους επικίνδυνων αποβλήτων και σε διάφορα προϊόντα (όπως τα καλλυντικά) με κύριους μηχανισμούς δράσης το οξειδωτικό στρες ή τη διαταραχή της ενδοκρινικής ομοιόστασης. Οι υδρογονάνθρακες αναφέρονται σε οργανικές ενώσεις με ποικίλες βιομηχανικές χρήσεις που περιλαμβάνουν σε γενικές γραμμές καύσιμα, διαλύτες, λιπαντικά, γαλακτωματοποιητές/ κεριά. Οι οργανικοί διαλύτες είναι

δημοφιλείς τόσο στην εργασία όσο και στο νοικοκυριό ως προϊόντα καθαρισμού (π.χ. στεγνό καθάρισμα, αφαίρεση βερνικιών νυχιών) και σε χημικά προϊόντα (π.χ. σε χρώματα, βερνίκια, αρώματα). Έχει διαπιστωθεί ότι ο αυξημένος κίνδυνος ΣΕΛ σχετίζεται με δουλειές / εργασίες που περιλαμβάνουν έκθεση σε διαλύτες: σχετικά ισχυρές συσχετίσεις αναφέρθηκαν με την εργασία με χρώματα ή βαφές ή την ανάπτυξη φιλμ και την εφαρμογή βερνικιού νυχιών/ εφαρμογές νυχιών, την επισκευή/ καθαρισμό μηχανημάτων ή μετάλλων και το στεγνό καθάρισμα. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να γίνουν δεκτά με προσοχή καθώς υπάρχουν ασυνέπειες στη βιβλιογραφία (Cooper, et al., 1998), (Simoniello, et al., 2017), (Cooper, et al., 2010).

Για το σκοπό αυτό πρέπει να σημειώσουμε ότι ορισμένες άλλες μελέτες δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης ΣΕΛ και της χρήσης φυτοφαρμάκων, υπογραμμίζοντας ενδεχομένως το γεγονός ότι υπάρχει μεγάλη ποικιλία μεταξύ των εκθέσεων σε ένα αγροτικό περιβάλλον (η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σύγχυση). Τα ευρήματα από μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις των επιμέρους φυτοφαρμάκων δείχνουν ότι ο ρόλος τους στην αυτοανοσία είναι πιθανότατα περίπλοκος και ότι ακόμη δεν έχει αναγνωριστεί καμία συγκεκριμένη ουσία ως αιτιολογικός παράγοντας του λύκου, όπως εξετάζεται από τον Parks. Μια ενδιαφέρουσα μετα-ανάλυση δείχνει ότι η τοξική επίδραση επηρεάζει όσους είναι ήδη γενετικά ευάλωτοι. Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη πρότεινε μια δοσοεξαρτημένη αύξηση του κινδύνου ΣΕΛ με την έκθεση σε φυτοφάρμακα σε πρώιμη ηλικία (Cooper, et al., 2010), (Barragán-Martínez, et al., 2012), (Parks & De Roos, 2014).

Όσον αφορά τα καλλυντικά, η χρήση κραγιόν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λύκου, με τάση αύξησης του κινδύνου σε μικρότερη ηλικία έναρξης και με μεγαλύτερη συχνότητα. Δεν αναφέρθηκε συσχέτιση μεταξύ του επαγγέλματος των αισθητικών και της εμφάνισης ΣΕΛ (Cooper, et al., 2004).

### **Βαρέα μέταλλα (υδράργυρος), ουράνιο**

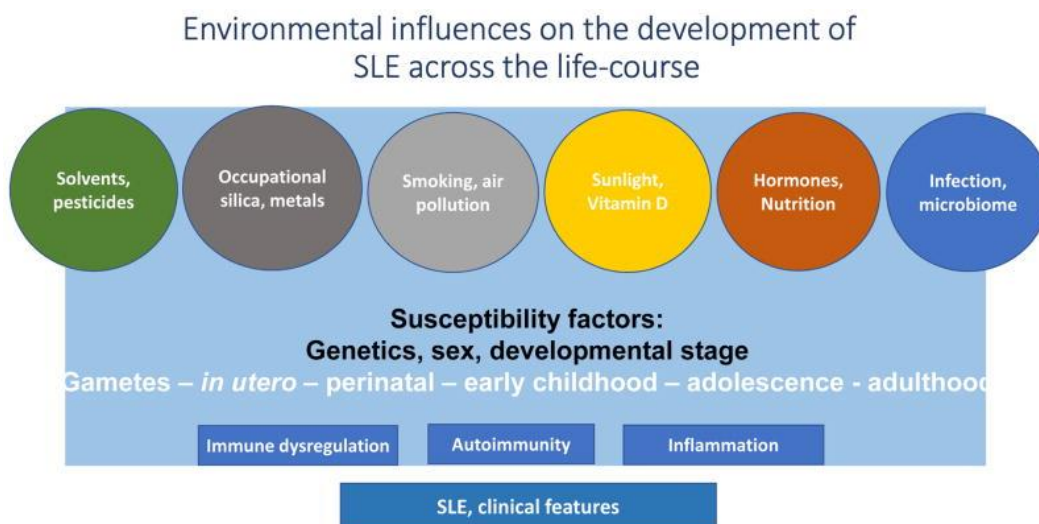
Βρέθηκε ότι ανθρακωρύχοι χρυσού που εκτέθηκαν σε υδράργυρο είχαν υψηλότερα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) και υψηλότερες συγκεντρώσεις προφλεγμονωδών κυτταροκινών, σε σύγκριση με τους ανθρακωρύχους διαμαντιών και σμαραγδιών που δεν εκτέθηκαν σε υδράργυρο. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι μια ενσωματωμένη μελέτη περίπτωσης ελέγχου που χρησιμοποίησε δεδομένα από έναν πληθυσμό που είχε διαμείνει κοντά σε εργοστάσιο επεξεργασίας μεταλλευμάτων ουρανίου στο Οχάιο (Fernald

Community Cohort (FCC)) ανέφερε συσχέτιση του ΣΕΛ με υψηλότερα επίπεδα έκθεσης σε ουράνιο (Lu-Fritts, et al., 2014).

### Ρύπανση

Η ατμοσφαιρική ρύπανση μέσω σωματιδίων έχει επίσης υποτεθεί ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη συστηματικών αυτοάνοσων ρευματικών παθήσεων (SARD), όπως συστηματικός λύκος, σύνδρομο Sjögren, σκληρόδερμα, πολυμυοσίτιδα, δερματομυοσίτιδα και μη διαφοροποιημένη νόσος του συνδετικού ιστού, σε μια αστική канаδική κοόρτη . Οι πιθανότητες SARD αυξήθηκαν μεταξύ εκείνων με υψηλότερη έκθεση σε σωματίδια ρύπανσης του αέρα και σε канаδικές επαρχίες.

Η οξεία, υψηλού επιπέδου έκθεση σε σκόνες έχει συνδεθεί με μια ποικιλία αναπνευστικών συμπτωμάτων και ασθενειών στους εργαζόμενους διάσωσης και καθαρισμού. Αν και υπήρχαν λίγες περιπτώσεις ΣΕΛ, τα ποσοστά σύνθετων συστηματικών αυτοάνοσων ασθενειών αυξήθηκαν σε εργαζόμενους που εκτέθηκαν στα υψηλότερα επίπεδα. Η οξεία έκθεση έχει συσχετιστεί με αλλαγές στους δείκτες πνευμονικής φλεγμονής, οξειδωτικό στρες και επιγενετικές αλλαγές σε πειραματικά μοντέλα και διαφορετικοί τύποι σκόνης, που πιθανώς περιλαμβάνουν πυρίτιο, πυριτικά και νανοσωλήνες άνθρακα, έχουν συσχετιστεί με δείκτες αυξημένης συστηματικής φλεγμονής σε μια ομάδα εθελοντών με συμπτωματικά άτομα, χρόνια μετά την έκθεση (Parks, de Souza Espindola Santos, Barbhaiya, & Costenbader, 2017).

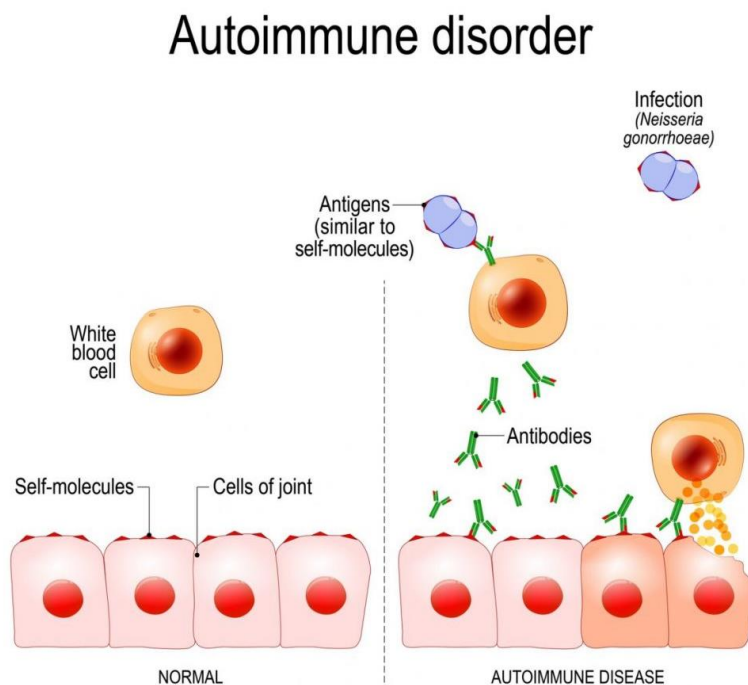


**Εικόνα 3.6** Παράγοντες κινδύνου στον ΣΕΛ  
 Πηγή: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29224673/>

### 3. Βιολογικά/Διατροφικά

**Λοιμώξεις:** Εδώ και καιρό εμπλέκονται στην παθογένεια του λύκου. Η αύξηση του ιού Epstein-Barr θεωρείται ότι πυροδοτεί τον ΣΕΛ. Οι ανθρωπίνι ενδογενείς ρετροϊοί του κυτταρομεγαλοϊού (HERVs) έχουν επίσης ενοχοποιηθεί. Ειδικότερα, μια μοναδική μελέτη από την Ταϊβάν έδειξε ότι η φυματίωση (TB) ήταν παράγοντας κινδύνου για την επιδείνωση του ΣΕΛ. Άλλες λοιμώξεις π.χ. *Helicobacter pylori*, ιός της ηπατίτιδας Β και ορισμένες λοιμώξεις από παράσιτα υποδηλώνουν προστατευτική δράση (Nelson, Rylance, Roden, Trela, & Tugnet, 2014) (Sawalha, Schmid, Binder, Bacino, & Harley, 2004).

**Μικροβίωμα:** Το εντερικό μικροβίωμα (όρος για το σύνολο των μικροβίων που κατοικούν στο έντερο) είναι ένα πεδίο μελέτης με αναδυόμενο ενδιαφέρον. Το ανθρώπινο μικροβίωμα του εντέρου υποστηρίζεται ότι παρουσιάζει ανοσορυθμιστικό ρόλο, επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τη διατροφή, το πόσιμο νερό, τη χρήση αντιβιοτικών και προβιοτικών. Η μικροβιακή σύνθεση του εντέρου μεταβάλλεται στον ΣΕΛ σε σχέση με τα υγιή άτομα. Χρησιμοποιούνται τεχνικές αλληλούχισης επόμενης γενιάς για τη διερεύνηση της πιθανής εντερικής δυσβίωσης (μετατόπιση της μικροβιακής σύνθεσης). Το εντερικό μικροβίωμα αλληλοεπιδρά τόσο με τον ξενιστή όσο και με άλλους οργανισμούς, δηλαδή το ιώνυμο (τα γονιδιώματα όλων των ιών που κατοικούν σε έναν ξενιστή), πυροδοτώντας μηχανισμό εμφάνισης ΣΕΛ.



**Εικόνα 3.7** Η αλλοίωση της σύστασης του μικροβιώματος πυροδοτεί την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του οργανισμού (αυτοάντισώματα)

Πηγή:

[https://www.drtsoukalas.com/aitoanosa\\_nosimata\\_gastrenteriko\\_sistema-su-152.html](https://www.drtsoukalas.com/aitoanosa_nosimata_gastrenteriko_sistema-su-152.html)

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μακροχρόνια "Υπόθεση της Υγιεινής" (η οποία αποδίδει την αύξηση της ανοσολογικής αντιδραστικότητας στη μειωμένη έκθεση σε μικροοργανισμούς στις βιομηχανικές χώρες, λόγω των βελτιωμένων συνθηκών υγιεινής), η οποία συνδέεται με τον αναδυόμενο ρόλο της ποικιλομορφίας του μικροβιώματος (που υποδηλώνει ότι το εντερικό μικροβίωμα επηρεάστηκε από τη μετανάστευση του πληθυσμού από αγροτικές περιοχές που είχαν επαφή με ζώα και περιβαλλοντική χλωρίδα σε πιο αστικές περιοχές με καλύτερες συνθήκες υγιεινής) και αποτελεί πεδίο αυξανόμενου ενδιαφέροντος στο πλαίσιο της έρευνας για τον λύκο (Lin & Zhang, 2017), (Neuman & Koren, 2017).

**Βιταμίνη D (VitD):** Τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με το ρόλο της VitD ως παράγοντα κινδύνου για τον ΣΕΛ δεν είναι ισχυρά, καθώς είναι δύσκολο να προσδιοριστεί αν η ανεπάρκεια VitD που περιγράφεται σε ασθενείς με λύκο είναι παράγοντας κινδύνου ή συνέπεια της αποφυγής του ήλιου από τους ασθενείς λόγω φωτοευαισθησίας/ φωτοπροστασίας, νεφρικής ανεπάρκειας ή/και ορισμένων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται. Αναφορές που δείχνουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σε νεοεμφανιζόμενο λύκο, υποστηρίζουν το ρόλο της βιταμίνης D ως περιβαλλοντικού εκλυτικού παράγοντα της νόσου σε γενετικά ευπαθείς ασθενείς (Kamen, et al., 2006), (Mok, 2013).

**Διατροφή:** Η διατροφή, όπως επίσης αναφέρθηκε προηγουμένως, μπορεί να έχει επιγενετικό ρόλο, επηρεάζοντας π.χ. τη μεθυλίωση του DNA. Επιπλέον, οι διατροφικές συνήθειες επηρεάζουν το εντερικό μικροβίωμα, αλλά δεν έχουν αποκαλυφθεί αιτιολογικά επιδημιολογικά δεδομένα που να συνδέουν τη διατροφή ή τα διατροφικά στοιχεία με την ανάπτυξη λύκου. Για παράδειγμα, η διαιτητική πρόσληψη αντιοξειδωτικών από τα τρόφιμα και τα συμπληρώματα (βιταμίνες Α, C και Ε και α-καροτένιο, β-καροτένιο, β-κρυπτοξανθίνη, λυκοπένιο, λουτεΐνη και ζεαξανθίνη) και η πρόσληψη βιταμίνης D, δεν βρέθηκαν να σχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΕΛ (Miller, et al., 2012).

**Παχυσαρκία:** Η παχυσαρκία, σύμφωνα με μελέτη του 2017 δεν έχει βρεθεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΣΕΛ, όπως έχει αποδειχθεί για τη ΡΑ σε προηγούμενες μελέτες (Tedeschi, et al., 2017).

**Αλκοόλ:** Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του κινδύνου εμφάνισης ΣΕΛ. Οι περισσότερες ανέφεραν αντίστροφη συσχέτιση και σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ αλκοόλ και ευαισθησίας στον ΣΕΛ, υποδηλώνοντας πιθανή προστατευτική δράση, Μια μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα

ότι σε σύγκριση με την κατανάλωση, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο, πιθανώς μέσω της αναστολής της παραγωγής ιντερλευκίνης-6 (IL-6) ή άλλων προφλεγμονωδών κυτοκινών., (Washio, et al., 2014), (Barnard, 2021)

**Εμβολιασμοί:** Τα ευρήματα μιας πρόσφατης συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι οι εμβολιασμοί αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΕΛ (Wang, Shao, Wang, Xu, & Zhang,, 2017).

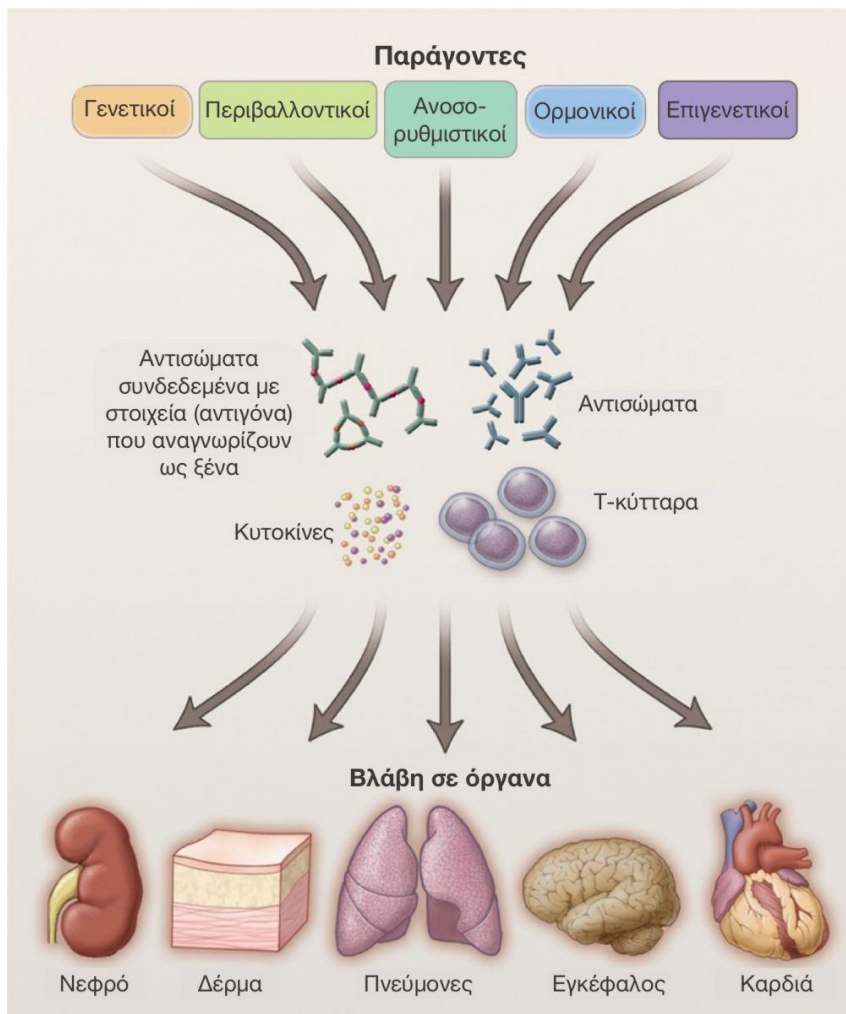
#### 4. Ορμόνες

Οι ορμόνες είναι οι αγγελιοφόροι του σώματος και ρυθμίζουν πολλές από τις λειτουργίες του σώματος. Συγκεκριμένα, τα οιστρογόνα διαδραματίζουν έναν ρόλο στο ΣΕΛ. Οι άνδρες και οι γυναίκες παράγουν οιστρογόνα, αλλά η παραγωγή οιστρογόνων είναι πολύ μεγαλύτερη στις γυναίκες, οι οποίες έχουν περισσότερα συμπτώματα λύκου πριν από τις εμμηνορροϊκές περιόδους ή/και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όταν η παραγωγή οιστρογόνων είναι υψηλή. Αυτό μπορεί να υποδεικνύει ότι τα οιστρογόνα ρυθμίζουν με κάποιο τρόπο τη σοβαρότητα του λύκου. Ωστόσο, αυτό δεν σημαίνει ότι τα οιστρογόνα, ή οποιαδήποτε άλλη ορμόνη για το θέμα αυτό, προκαλούν λύκο.

Οι ερευνητές εξέτασαν και συνόψισαν το ρόλο των οιστρογόνων με κύριο οιστρογόνο στις γυναίκες την 17β-οιστραδιόλη, στο ανοσοποιητικό σύστημα και τις αυτοάνοσες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του ΣΕΛ. Ενώ σε πολλαπλή σκλήρυνση τα οιστρογόνα φαίνεται να έχουν προστατευτικό ρόλο, στον συστηματικό ερυθματώδη λύκο έχουν το αντίθετο αποτέλεσμα. Εμφανίζει μια εξαιρετικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στις γυναίκες από τους άνδρες (ο λόγος ευαισθησίας ΣΕΛ για γυναίκες: άνδρες είναι 9-20: 1) και μελέτες που διεξήχθησαν τόσο σε ζωικά μοντέλα όσο και σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι τα οιστρογόνα αύξησαν τη σοβαρότητα της νόσου και την εμφάνιση εξάρσεων. Επιπλέον, βρέθηκε ότι τα οιστρογόνα αυξάνουν την έκφραση των αυτοαντισωμάτων και ενισχύουν την αντιδραστικότητα στα εξωγενή αντιγόνα, προάγουν τη φλεγμονή και προκαλούν ενεργοποίηση γονιδίων που διεγείρονται από ιντερφερόνη.

Η σχέση μεταξύ ΣΕΛ και γυναικείων ορμονών υποδηλώνεται περαιτέρω από μια μελέτη που έδειξε ότι πάνω από το 50% των γονιδίων των οποίων η έκφραση μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του ελεγχόμενου από ορμόνες εμμηνορροϊκού κύκλου, αλλάζει επίσης στις γυναίκες με ΣΕΛ.

Προηγούμενες μελέτες έδειξαν επίσης ότι μεταβολές στην έκφραση του υποδοχέα των οιστρογόνων (Estrogen Receptor, ER) σε ασθενείς με ΣΕΛ οδηγούν στην υπερδραστικότητα του στα οιστρογόνα. Η ομάδα επισημαίνει ότι τα οιστρογόνα ρυθμίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα μέσω πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων με πολλαπλές οδούς σηματοδότησης, όπως σηματοδότηση υποδοχέων οιστρογόνων, έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών από βασικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, αυξημένα παθογόνα αυτοαντισώματα και παρουσίαση αυτοαντιγόνων (Khan & Ahmed, 2016).



**Εικόνα 3.8.** Παράγοντες που προκαλούν τον Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο. N Engl J Med. Πηγή: [https://www.drtsoukalas.com/sistimatikos\\_erithimatodis\\_likos\\_sel\\_simp-tomata\\_8211\\_aitia-su-343.html](https://www.drtsoukalas.com/sistimatikos_erithimatodis_likos_sel_simp-tomata_8211_aitia-su-343.html)

Συμπερασματικά, η ισχυρότερη συσχέτιση με τη συχνότητα εμφάνισης του ΣΕΛ έχει αποδειχθεί για τις συσχετίσεις του διοξειδίου του πυριτίου, του καπνίσματος, των αντισυλληπτικών από το στόμα και της μεταεμμηνοπαυσιακής ορμονοθεραπείας. Υπάρ-

χουν ισχυρά στοιχεία για τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του μειωμένου κινδύνου εμφάνισης ΣΕΛ. Υπάρχουν πρόσφατα δεδομένα που σχετίζουν τον ΣΕΛ με άλλους παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, της υπεριώδους ακτινοβολίας, των λοιμώξεων, των εμβολιασμών, των διαλυτών, των φυτοφαρμάκων, του υδραργύρου, της παχυσαρκίας, των παραγόντων κινδύνου κατά τη διάρκεια της γέννησης και των διαφόρων επαγγελματικών εκθέσεων σε σχέση με τον κίνδυνο ΣΕΛ.

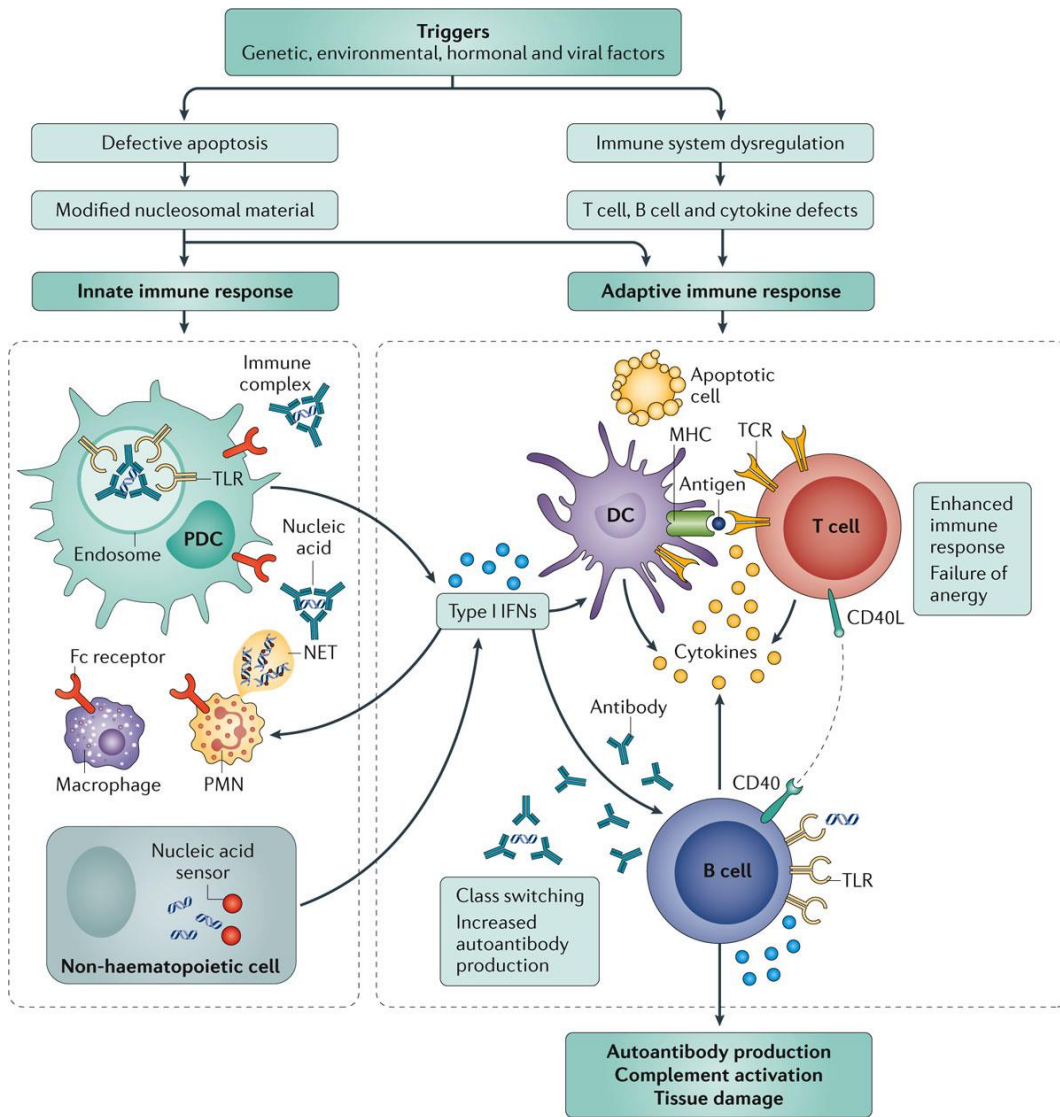
Οι μηχανισμοί που συνδέουν περιβαλλοντικές εκθέσεις και ΣΕΛ περιλαμβάνουν επιγενετικές τροποποιήσεις που προκύπτουν από εκθέσεις σε παράγοντες κινδύνου, και έτσι προκαλείται αυξημένο οξειδωτικό στρες, συστηματική φλεγμονή και φλεγμονώδης αύξηση της κυτοκίνης και ορμονικές επιδράσεις. Η έρευνα πρέπει να περιλαμβάνει νέες μελέτες περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου για ΣΕΛ γενικά. Επιπλέον, απαιτούνται μελέτες σε ευαίσθητες υποομάδες, όπως μέλη της οικογένειας, μελέτες που βασίζονται σε προφίλ γενετικού κινδύνου και μελέτες σε άτομα με ενδείξεις προ-κλινικής αυτοανοσίας που βασίζονται στην ανίχνευση συγκεκριμένων αντισωμάτων. Η κατανόηση του ρόλου των περιβαλλοντικών εκθέσεων στην ανάπτυξη του ΣΕΛ μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό τροποποιημένων παραγόντων κινδύνου και πιθανών αιτιολογικών μηχανισμών.

### 3.5 Παθογένεση

Ο ΣΕΛ είναι μια πολυπαραγοντική ασθένεια με άγνωστη ακριβή αιτιολογία, ωστόσο, αρκετοί γενετικοί, ανοσολογικοί, ενδοκρινικοί, επιγενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην αιτιοπαθογένεσή του.

Ο οικογενειακός διαχωρισμός και τα υψηλά ποσοστά αντιστοιχίας σε πανομοιότυπα δίδυμα υποδηλώνουν ισχυρή γενετική συμβολή στον ΣΕΛ, αν και δεν υπάρχει προφανές πρότυπο κληρονομιάς. Τα αντίστοιχα ποσοστά για πανομοιότυπα δίδυμα έχουν αναφερθεί στο 50%. Περισσότερα από 50 γονίδια ή γονιδιωματικοί τόποι έχουν αναγνωριστεί ότι σχετίζονται με ΣΕΛ, οι περισσότερες πρωτεΐνες που κωδικοποιούν εμπλέκονται στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτά τα γονίδια σχετίζονται με την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος ως απόκριση σε ξένα αντιγόνα, παραγωγή αυτο-αντιγόνων και ενεργοποίηση έμφυτων και προσαρμοστικών ανοσοποιητικών συστημάτων (Justiz Vaillant, Goyal, Bansal, & al., 2021).





Nature Reviews | Disease Primers

**Εικόνα 3.9.** Παθογένεση του ΣΕΛ

Πηγή: <https://www.nature.com/articles/nrdp201639>

Kaul, A. et al. (2016) Systemic lupus erythematosus Nat. Rev. Dis. Primers

Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της παθογένειας του ΣΕΛ είναι η απώλεια ανοχής και η συνεχής παραγωγή αντισωμάτων.

Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι οι κύριες οδοί που οδηγούν σε ρήξη ανοχής και επακόλουθη ιστική βλάβη είναι:

- Ελαττωματική κάθαρση των αυτοαντιγόνων και των ανοσοσυμπλεγμάτων
- Εξωκυτταρικές παγίδες των ουδετερόφιλων (NETS)
- Ανίχνευση νουκλεϊκών οξέων
- Σηματοδότηση λεμφοκυττάρων
- Μονοπάτια παραγωγής ιντερφερόνης τύπου I

Το παθογενετικό μοντέλο του ΣΕΛ που προτάθηκε κατά την προηγούμενη δεκαετία (με βάση γενετικά δεδομένα, μοντέλα ποντικών και *in vitro* παρατηρήσεις) υποστηρίζει ότι ένας βασικός μηχανισμός είναι η ανισορροπία στην παραγωγή και διάθεση των αποπτωτικών κυττάρων. Τα ουδετερόφιλα, κατά την ενεργοποίηση από διάφορους παράγοντες όπως οι κυτοκίνες, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν συστηματικά τα πυρηνικά τους συσσωματώματα στο εξωκυτταρικό περιβάλλον. Αυτά τα πυρηνικά συσσωματώματα μπορούν στη συνέχεια να προωθήσουν την παραγωγή ιντερφερόνης-άλφα από τα δενδρικά κύτταρα, να προκαλέσουν θρόμβωση και αγγειακή βλάβη και να χρησιμεύσουν ως αυτο-αντιγόνα για τα Τ-λεμφοκύτταρα (Justiz Vaillant, Goyal, Bansal, & al., 2021).

Τα Τ-κύτταρα στον ΣΕΛ εμφανίζουν μια παραμορφωμένη γονιδιακή έκφραση που οδηγεί στην παραγωγή αρκετών κυτοκινών. Αυτά τα Τ-κύτταρα παράγουν λιγότερη IL-2, η οποία οδηγεί σε αλλοιωμένη παραγωγή ρυθμιστικών Τ-κυττάρων. Οι αυξημένες IL-6, IL-10, IL-12 και IL-23 αυξάνουν την παραγωγή μονοπύρηνων κυττάρων ενώ οι αυξημένες IL-17 και IL-21 οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή Τ-κυττάρων. Η αυξημένη ιντερφερόνη-γ οδηγεί σε ελαττωματική παραγωγή Τ-κυττάρων. Τα Τ-κύτταρα οδηγούν στην ενεργοποίηση των αυτοαντιδραστικών Β-κυττάρων και οδηγεί στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων, η οποία αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα του ΣΕΛ. Αύξηση του «φορτίου απόπτωσης» μπορεί να προκληθεί από την υπεριώδη ακτινοβολία και τις τοξίνες/ μολύνσεις – όλες γνωστές εκθέσεις που έχουν συσχετιστεί με τον ΣΕΛ. Τα αποπτωτικά υπολείμματα παραμένουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από το αναμενόμενο και μπορεί να προκληθεί φλεγμονώδης αντίδραση μέσω υποδοχέων που αναγνωρίζουν νουκλεϊκά οξέα (δηλαδή της οικογένειας των Toll-like υποδοχέων (TLR)), οδηγώντας στην παραγωγή ιντερφερόνης 1 (IFN-1). Η IFN-1 μεταξύ άλλων κυτταροκινών οδηγεί σε διαφοροποίηση των Β κυττάρων και απώλεια ανοχής (Tsokos, Lo, Costa Reis, & Sullivan, 2016).

**Αυτοαντισώματα:** Η αύξηση των επιπέδων των αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) στον ορό ως επακόλουθο γεγονός της απώλειας της αυτοανοχής θεωρείται ως το αρχικό βήμα στην ανάπτυξη της νόσου. Είναι ενδιαφέρον ότι στις περισσότερες περιπτώσεις τα αυτοαντισώματα μπορούν να ανιχνευθούν πριν από το κλινικό σύνδρομο. Τα TLRs ενεργοποιούνται με μονόκλωνο RNA και απομεθυλιωμένο DNA και οδηγούν στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων σύνδεσης ιντερφερόνης-άλφα και RNA όπως αντισώματα έναντι Ro, La, Sm και RNP (Eriksson, et al., 2011).

### 3.5 Κριτήρια

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) είναι ένα νόσημα με ευρύ φάσμα κλινικών και εργαστηριακών εκδηλώσεων. Η διάγνωσή του είναι συχνά δύσκολη, παρά την πολυετή εμπειρία. Εξαιτίας αυτής της δυσκολίας και προκειμένου να δημιουργηθεί ένας πιο ομοιόμορφος πληθυσμός ασθενών που χρησιμοποιείται κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς, το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας – American College of Rheumatology (ACR) ανέπτυξε κριτήρια ταξινόμησης για το ΣΕΛ για πρώτη φορά το 1971, τα οποία στη συνέχεια αναθεωρήθηκαν το 1982 και το 1997. Πρόκειται για την ευρέως γνωστή ταξινόμηση των 11 κριτηρίων, εκ των οποίων πρέπει να πληρούνται τα 4 προκειμένου ένας ασθενής να θεωρηθεί ότι πάσχει από ΣΕΛ, αν και υπάρχει ενδεχόμενο να αποκλείουν ασθενείς με πρόωρη ή περιορισμένη νόσο.

| 1971   | 1982   | 1997   | 2012   |
|--|--|--|--|
|  |  |  | <i>Clinical Criteria</i>   |
| 1. Facial erythema                                     | 1. Malar rash  | 1. Malar rash  | 1. Acute cutaneous lupus   |
| 2. Discoid lupus                                       | 2. Discoid rash  | 2. Discoid rash  | 2. Chronic cutaneous lupus   |
| 3. Photosensitivity                                    | 3. Photosensitivity  | 3. Photosensitivity  |  |
| 4. Oral or nasal ulcerations                           | 4. Oral or nasal ulcerations   | 4. Oral or nasal ulcerations   | 3. Oral or nasopharyngeal ulcerations  |
| 5. Alopecia  |  |  | 4. Nonscarring alopecia  |
| 6. Raynaud's phenomenon                                |  |  |  |
| 7. Arthritis without deformity                         | 5. Arthritis:<br>nonerosive arthritis involving two or more joints   | 5. Nonerosive arthritis:<br>involving two or more joints, characterized by tenderness, swelling or effusion  | 5. Synovitis involving two or more joints  |
| 8. Pleuritis or pericarditis                           | 6. Serositis: pleuritis or pericarditis  | 6. Pleuritis or pericarditis   | 6. Serositis   |
| 9. Proteinuria   | 7. Renal disorder: persistent proteinuria or cellular casts  | 7. Renal disorder:<br>persistent proteinuria or cellular casts   | 7. Renal disorder  |
| 10. Cellular casts                                     |  |  |  |
| 11. Psychosis or convulsions                           | 8. Neurologic disorder:<br>seizures or psychosis in the absence of offending drugs or known metabolic derangements                     | 8. Neurologic disorder:<br>seizures or psychosis   | 8. Neurologic disorder   |
| 12. Hemolytic anemia or leucopenia or thrombocytopenia | 9. Hematologic disorder:<br>hemolytic anemia or leukopenia or lymphopenia or thrombocytopenia  | 9. Hematologic disorder:<br>1. hemolytic anemia or<br>2. leukopenia or<br>3. lymphopenia or<br>4. thrombocytopenia   | 9. Hemolytic anemia<br>10. Leukopenia or lymphopenia<br>11. Thrombocytopenia   |
|  |  |  | <i>Immunologic criteria</i>  |
| 13. L. E. cells  | 10. Immunologic disorder:<br>positive LE cell preparation or anti-DNA antibody or anti-Sm antibody or false positive test for syphilis | 10. Immunologic disorder:<br>1. anti-DNA antibody to native DNA<br>or<br>2. anti-Sm antibody<br>or<br>3. Positive antiphospholipid antibodies :<br>1) IgG or IgM anticardiolipin<br>2) positive lupus anticoagulant (LA) or<br>3) false positive test for syphilis | 1. ANA level above laboratory reference range<br>2. Anti-dsDNA antibody level above laboratory reference range<br>3. Anti-Sm presence<br>4. Antiphospholipid antibody positive, by any of the following:<br>-medium or high titer anti-cardiolipin<br>-positive test for anti-beta-2-glycoprotein<br>5. Low complement |
| 14. Chronic false positive test for syphilis           |  |  |  |
|  | 11. Positive antinuclear antibody by IFT or an equivalent assay  | 11. Positive antinuclear antibody by IFT or an equivalent assay  | 6. Direct Coombs' test in the absence of hemolytic anemia  |

**Εικόνα 3.10** Συγκριτικός πίνακας ταξινόμησης κριτηρίων ΣΕΛ (1997-2012)

Πηγή: <https://autoimmunityblog.com/2014/07/14/2012-revised-slicc-criteria-classification-systemic-lupus-erythematosus/>

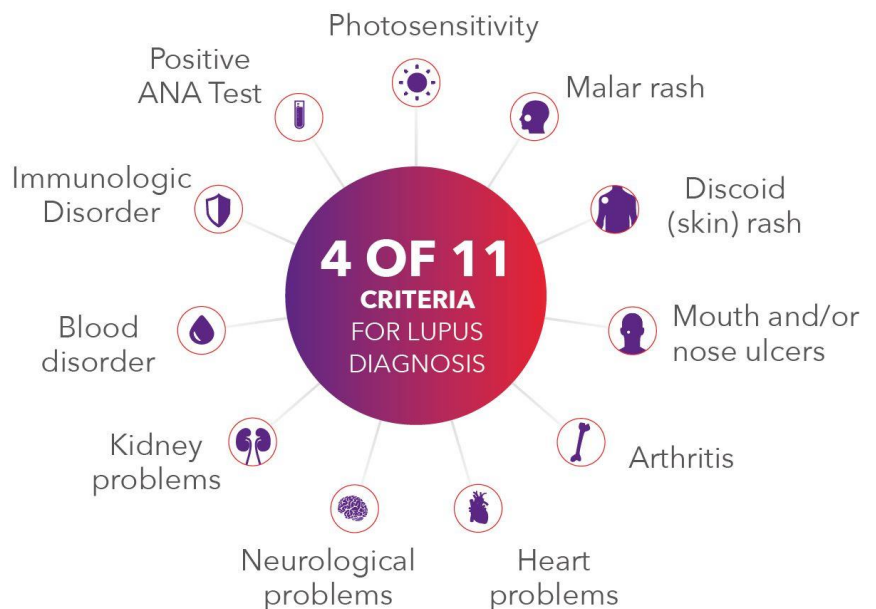
Στη συνέχεια, το 2012, στη Βόρεια Αμερική και πάλι, αναθεωρήθηκαν εκ νέου από την ομάδα Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012, τα οποία ήταν καλύτερα από τα κριτήρια του ACR 1997 όσον αφορά την ευαισθησία (97% έναντι 83%),

[Όσο πιο ευαίσθητα είναι τα κριτήρια τόσο πιο μεγάλη είναι η πιθανότητα να ανιχνεύσουν εκείνους του ασθενείς που έχουν Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, και τόσο πιο μικρή είναι η πιθανότητα ένας ασθενής που έχει ΣΕΛ να μη διαγνωσθεί με τη νόσο εφαρμόζοντας αυτά τα κριτήρια] αλλά ήταν λιγότερο ειδικά (84% έναντι 96%) [Η ειδικότητα αναφέρεται στο ποσοστό εκείνων των ασθενών στο οποίο εφαρμόζοντας τα κριτήρια, έχουν όντως τη διάγνωση. Δηλαδή όσο πιο ειδικά είναι κάποια κριτήρια, τόσο μικρότερη είναι η πιθανότητα ένα ασθενείς που έχει διαγνωσθεί με ΣΕΛ τελικά να μην έχει τη νόσο ] (Tan, et al., 1982), (Petri, et al., 2012).

Σύμφωνα με αυτά τα κριτήρια ο πρώτος τρόπος διάγνωσης είναι η παρουσία «νεφρίτιδας λύκου» που επιβεβαιώνει τη διάγνωση με βιοψία μαζί με αντιπυρηνικά αντισώματα ή αντισώματα έναντι διπλής έλικας DNA και ο δεύτερος τρόπος είναι να ικανοποιηθούν τουλάχιστον 4 από τα 17 κριτήρια, από τα οποία τουλάχιστον ένα κριτήριο πρέπει να είναι κλινικό και τουλάχιστον ένα ανοσολογικό (Bertsias, Pamfil, Fanouriakis,, & Boumpas, 2013). Τα κριτήρια αυτά μειώνουν τα σφάλματα στη διάγνωση έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με τα ACR κριτήρια και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά και σε ασθενείς με πρώιμη ασθένεια (Gurevitz, Snyder, Wessel, Frey, & Williamson, 2013), (Thong & Olsen, 2017), (Bertsias, Pamfil, Fanouriakis,, & Boumpas, 2013).

### » 11 criteria for lupus diagnosis

No two cases of lupus are the same, which makes lupus difficult to diagnose. At least four of the eleven criteria for lupus are usually present for a rheumatologist to diagnose lupus:



Εικόνα 3.11 Διαγνωστικά κριτήρια ΣΕΛ

Πηγή: [https://www.lupusresearch.org/wp-content/uploads/2018/11/LupusToolkit\\_FactSheet.pdf](https://www.lupusresearch.org/wp-content/uploads/2018/11/LupusToolkit_FactSheet.pdf)

Το 2017 το ACR και η Ευρωπαϊκή Εταιρία κατά του Ρευματισμού (EULAR) καθιέρωσαν κριτήρια που είχαν μεγαλύτερη ειδικότητα από του SLICC και μεγαλύτερη ευαισθησία στα κριτήρια ACR. Τα συμπτώματα και οι εργαστηριακοί παράμετροι ταξινομούνται σε 7 κλινικές και 3 εργαστηριακές υποομάδες. Έτσι σε κάθε παράμετρος δίδεται μια τιμή. Για την διάγνωση οφείλεται να υπάρξει τουλάχιστον ένα κλινικό κριτήριο και να συγκεντρωθούν περισσότεροι από 10 βαθμοί. Από κάθε τμήμα μόνο το μεγαλύτερο σε βαθμολογία κριτήριο λαμβάνεται υπόψη στην μέτρηση για την συνολική βαθμολογία (Aringer, et al., 2019). Επιπρόσθετα ο τίτλος αντιπυρηνικών αντισωμάτων πρέπει υποχρεωτικά να είναι πάνω από 1:80. Ο πυρετός περιλαμβάνεται πλέον στα κριτήρια ταξινόμησης. Στους ασθενείς όπου έγινε η εφαρμογή των κριτηρίων, η ευαισθησία και η ειδικότητα έφτασε το 96% και η στο 93% αντίστοιχα, σημαντικά βελτιωμένη σε σχέση με τα παρελθοντικά κριτήρια.

|                                    | ACR 1997  | SLICC 2012  | ACR/EULAR Draft 2017  |   |    |
|------------------------------------|---|---|---|---|----|
| <b>SLE Classification Criteria</b> | Satisfy 4 of 11 criteria  | Satisfy 4 of the criteria with at least one clinical criterion and one immunologic criterion OR Biopsy-proven LN with positive ANA or anti-ds DNA antibodies                            | Score at least 10 points with ANA of at least 1:80 on HEp-2 cells or equivalent   |   |    |
|                                    |   |   | <b>Criterion</b>  | <b>Points</b>   |    |
| <b>Clinical Criteria</b>           | <b>Cutaneous</b>  | 1. Malar rash<br>2. Photosensitivity<br>3. Discoid rash<br>4. Oral/nasopharyngeal ulceration  | 1. Acute cutaneous lupus (including malar and photosensitive lupus rash) OR Subacute cutaneous lupus  | Acute cutaneous lupus   | 6  |
|                                    |   |   | 2. Chronic cutaneous lupus  | Subacute cutaneous lupus OR Discoid lupus                             | 4  |
|                                    |   |   | 3. Oral or nasal ulcers   | Oral ulcers   | 2  |
|                                    |   |   | 4. Nonscarring alopecia   | Nonscarring alopecia  | 2  |
|                                    | <b>Joints</b>   | 5. Nonerosive arthritis • tenderness, swelling, or effusion with ≥2 peripheral joints   | 5. Synovitis • swelling or effusion with ≥2 joints OR tenderness in ≥2 joints with ≥30 minutes of morning stiffness                             | Synovitis • tenderness in ≥2 joints with ≥30 min of morning stiffness | 6  |
|                                    | <b>Serositis</b>  | 6A. Pleuritis OR 6B. Pericarditis   | Serositis (pleurisy, pleural effusions, pleural rub, pericardial pain, pericardial effusion, pericardial rub, pericarditis)                     | Pleural OR Pericardial effusion                                       | 5  |
|                                    |   |   |   | Acute Pericarditis  | 6  |
|                                    | <b>Renal</b>  | 7A. Persistent proteinuria • >0.5 mg/24 h or >3+ dipstick OR 7B. Cellular casts   | 7A. Urine protein-to-creatinine ratio (or 24 h urine protein) • >0.5 g/24 h OR 7B. Red blood cell casts   | Proteinuria • >0.5 mg/24 h  | 4  |
|                                    |   |   |   | Class II or V LN  | 8  |
|                                    |   |   |   | Class III or IV LN  | 10 |
|                                    | <b>Neurologic</b>   | 8A. Seizures OR 8B. Psychosis   | 8A. Seizures OR 8B. Psychosis OR 8C. Mononeuritis multiplex OR 8D. Myelitis OR 8E. Peripheral/cranial neuropathy OR 8F. Acute confusional state | Seizure   | 5  |
|                                    |   |   |   | Psychosis   | 3  |
|                                    |   |   |   | Delirium  | 2  |
| <b>Hematologic</b>                 | 9A. Hemolytic anemia OR 9B. Leukopenia • <4,000/mm <sup>3</sup> on ≥2 occasions OR 9C. Lymphopenia • <1,500/mm <sup>3</sup> on 2 occasions OR 9D. Thrombocytopenia • <100,000/mm <sup>3</sup> | 9. Hemolytic anemia<br><br>10A. Leukopenia OR • <4,000/mm <sup>3</sup> once<br>10B. Lymphopenia • <1,000/mm <sup>3</sup> once<br><br>11. Thrombocytopenia • 100,000/m <sup>3</sup> once | Autoimmune hemolysis  | 4   |    |
|                                    |   |   | Leukopenia  | 3   |    |
|                                    |   |   | Thrombocytopenia  | 4   |    |
| <b>Constitutional</b>              |   |   | Fever   | 2   |    |

|                      |                    | ACR 1997  | SLICC 2012  | ACR/EULAR Draft 2017  |        |
|----------------------|--------------------|---|---|---|--------|
|                      |                    |   |   | Criterion   | Points |
| Immunologic Criteria | Immunologic        | 10A. Anti-dsDNA OR<br>10B. Anti-Smith OR<br>10C. Positive antiphospholipid antibody<br>• Abnormal IgG/IgM anticardiolipin antibodies<br>• Lupus anticoagulant<br>• False positive/positive syphilis for ≥6 months | 12. Anti-ds DNA   | Anti-ds DNA   | 6      |
|                      |                    |   | 13. Anti-Smith antibody   | Anti-Smith antibody   | 6      |
|                      |                    |   | 14. Positive antiphospholipid antibody<br>• Lupus anticoagulant<br>• False positive for rapid plasma regain<br>• Medium/high-titer IgA/IgG/IgM anticardiolipin antibody level<br>• Positive anti-β <sub>2</sub> -glycoprotein I | Positive antiphospholipid antibody<br>• Anticardiolipin IgG >40 GPL<br>• Anti-β <sub>2</sub> -glycoprotein I IgG >40 units<br>• Lupus anticoagulant | 2      |
|                      |                    |   | 15. Low complement<br>• C3, C4, or CH <sub>50</sub>   | Low C3 OR Low C4  | 3      |
|                      |                    |   | 16. Direct Coombs' test   | Low C3 AND Low C4   | 4      |
|                      | 11. Positive ANA   | 17. Positive ANA  | Required to have ANA of at least 1:80 on HEp-2 cells  |   |        |
|                      | <b>Sensitivity</b> | 77%-91%   | 92%-99%   | 96.2%   |        |
|                      | <b>Specificity</b> | 91%-96%   | 74%-88%   | 94.43%  |        |

*ACR: American College of Rheumatology; ANA: antinuclear antibody; C: complement component; CH<sub>50</sub>: total complement hemolytic activity; ds DNA: double strand DNA; EULAR: European League Against Rheumatism; HEp-2: human epithelial-2; Ig: immunoglobulin; LN: Lupus nephritis; min: minute; SLE: Systemic lupus erythematosus. SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics. Source: References 11, 12, 15.*

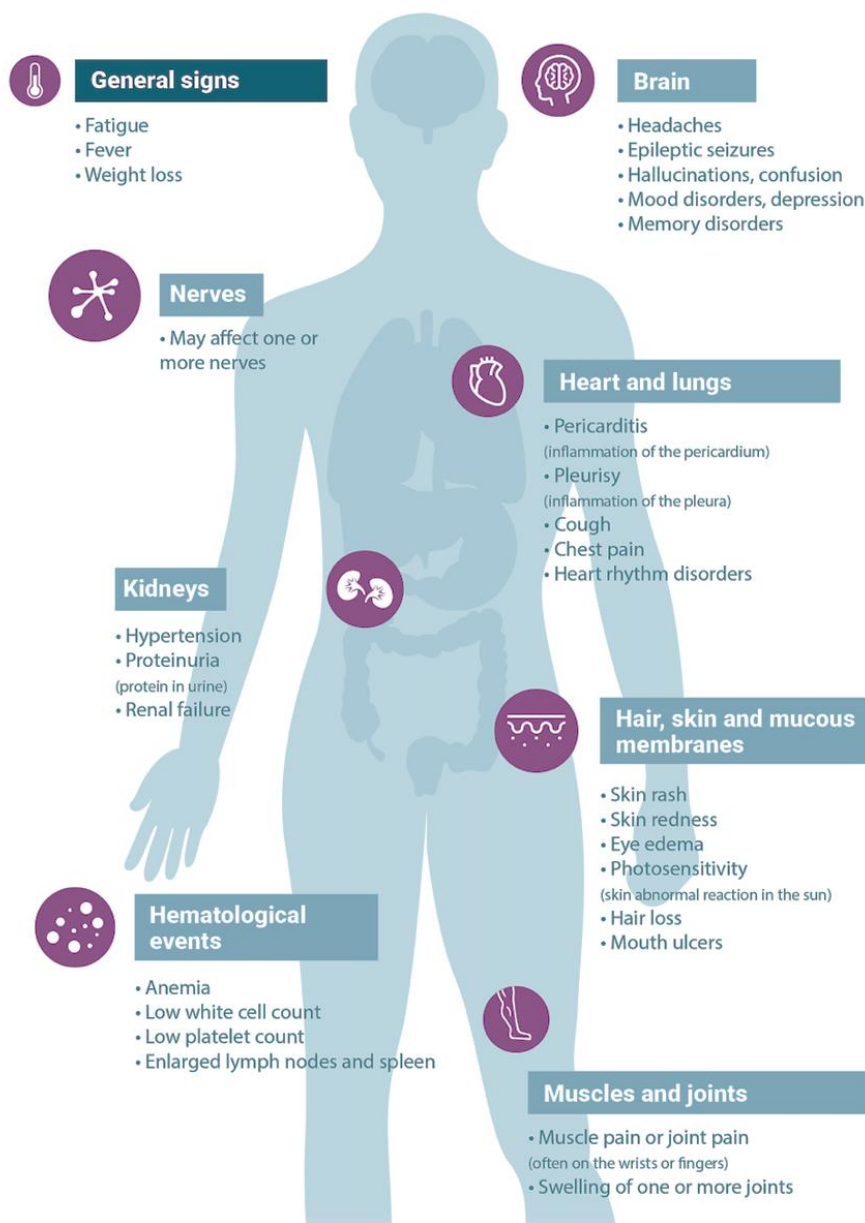
**Εικόνα 3.12** Συγκριτικός πίνακας ταξινόμησης κριτηρίων ΣΕΛ (1997-2017)

Πηγή: [https://www.uspharmacist.com/CMSImagesContent/2019/08/Lupus\\_T1.gif](https://www.uspharmacist.com/CMSImagesContent/2019/08/Lupus_T1.gif)

### 3.6 Κλινικές εκδηλώσεις

Οι πρωταρχικές κλινικές εκδηλώσεις ποικίλλουν από άτομο σε άτομο ,έτσι μπορεί να έχουμε εκδηλώσεις διαφορετικές όπως ,οξεία εισβολή που οδηγεί σε θάνατο ή αθόρυβη χρόνια ασθένεια με μακροχρόνιες εξάρσεις.

Ισχυρή ένδειξη ΣΕΛ αποτελεί η ύπαρξη πυρετού, αρθρικού πόνου και εξανθήματος σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Επιπλέον, εκδηλώνεται με κλινικά στοιχεία ενδοκρινικών νοσημάτων, όπως ο υπερθυρεοειδισμός και η Αδδισώνεια κρίση. Υπάρχουν όμως και συστηματικές εκδηλώσεις όπως : αδυναμία, καταβολή δυνάμεων, απώλεια βάρους, ανορεξία και κακουχία, που αποτελούν ενδείξεις ενεργότητας ή αρχικές εκδηλώσεις, της νόσου, κόπωση (συνηθισμένο συστηματικό σύμπτωμα του ΣΕΛ), πυρετός, απώλεια ή πρόσληψη βάρους.



**Εικόνα 3.13** Κλινικές εκδηλώσεις ΣΕΛ

Πηγή: <https://servier.com/en/decoded-content/lupus-a-rare-disease-that-affects-women/>

- **Μυοσκελετικές** (αρθραλγίες, αρθροπάθεια, μυαλγίες, πραγματική αρθρίτιδα, άσηπτη νέκρωση)

Οι μύες, οι αρθρώσεις και οι λοιπές υποστηρικτικές δομές είναι από τα πιο συχνά προσβληθέντα συστήματα στον ΣΕΛ σε ποσοστά που κυμαίνονται από το 53% έως το 95% των ασθενών και μπορεί να κυμαίνονται από ήπιες αρθραλγίες έως παραμορφωτική αρθρίτιδα. Η αρθρίτιδα του Λύκου είναι συνήθως μια μη διαβρωτική, συμμετρική φλεγμονώδης πολυαρθρίτιδα που επηρεάζει κυρίως τις μικρές αρθρώσεις των χεριών, των γόνατων και των καρπών, αν και μπορεί να εμπλακεί οποιαδήποτε άρθρωση. Κλινικά, η αρθροπάθεια



Jaccoud (Jaccoud's arthropathy) (JA) χαρακτηριστικό της είναι η ωλένια απόκλιση των δακτύλων, πόνος και περιορισμός της κινητικότητας. Ακτινολογική καταστροφή του χόνδρου ή οστικές διαβρώσεις απουσιάζουν. Βρίσκεται σε ασθενείς με συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο αλλά και σε άλλα νοσήματα (σύνδρομο Sjögren, ψωριασική αρθρίτιδα, φλεγμονώδεις εντεροπάθειες, κακοήθη νοσήματα, σαρκοείδωση). Η αγγειακή νέκρωση (με ή χωρίς χρήση στεροειδών) μπορεί να εμφανιστεί σε έως και 10% των ασθενών με ΣΕΛ, είναι συνήθως διμερής και περιλαμβάνει τις αρθρώσεις του ισχίου. Φλεγμονώδης μυοπάθεια έχει παρατηρηθεί σε λιγότερο από το 10% των περιπτώσεων ΣΕΛ. Οι ασθενείς με ΣΕΛ διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ινομυαλγίας με περιστατικά έως και 20%. Τέλος, έχουν αναφερθεί ρευματοειδή οζίδια σε ασθενείς με ΣΕΛ (Justiz Vaillant, Goyal, Bansal, & al., 2021).

- **Δερματολογικές** (εξάνθημα προσώπου, φωτοευαισθησία, δισκοειδής λύκος)

Περισσότερο από το 80% των ασθενών με ΣΕΛ πάσχουν από βλεννοδερμική εμπλοκή, κάτι που είναι ένα από τα πιο γνωστά και αναγνωρισμένα κλινικά χαρακτηριστικά. Οι δερματικές αλλοιώσεις ΣΕΛ μπορεί να είναι ειδικές ή μη ειδικές για το λύκο. Οι ειδικές βλάβες του λύκου περιλαμβάνουν:

**Οξύς δερματικός λύκος (ACLE):** Στη μορφή του οξέος δερματικού λύκου συμπεριλαμβάνεται το τυπικό εξάνθημα των παρειών γνωστό και ως «εξάνθημα πεταλούδα», το οποίο είναι ένα ερυθρεματώδες ανυψωμένο κνησμώδες εξάνθημα που περιλαμβάνει τις παρειές και τη ρινική γέφυρα. Συνήθως έχει οξεία έναρξη, αλλά μπορεί να διαρκέσει αρκετές ημέρες έως εβδομάδες και μπορεί να προκαλέσει σκλήρυνση και απολέπιση. Επίσης συνοδεύεται από πόνο ή κνησμό. Η παρουσία του διευκολύνει την διάγνωση του ΣΕΛ και συνήθως συνοδεύεται και από άλλες φλεγμονώδεις εκδηλώσεις της νόσου. Το γενικευμένο ACLE οδηγεί σε διαδεδομένο εξάνθημα ωχράς κηλίδας ή ωχράς κηλίδας με φωτοευαίσθητο μοτίβο. Οι βλάβες ACLE συνήθως επουλώνονται χωρίς ουλές

### Υποξύς δερματικός λύκος

**(SCLE):** εμφανίζει ακτυλιοειδείς βλάβες και μη ουλωτική αλωπεκία. Η φωτοευαισθησία είναι συχνή. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι βλάβες μιμούνται στην εμφάνιση την ψωρίαση, τον ομαλό λειχήνα ή το φυγόκεντρο δακτυλιοειδές ερύθημα. Τα αντι-Ro (αντι-SSA) αντισώματα είναι κατά κανόνα θετικά σε ποσοστό 90%, ενώ οι βλάβες συνοδεύονται πιθανόν και από μυοσκελετικά προβλήματα. Οι βλάβες του SCLE μπορεί να διαρκέσουν αρκετούς μήνες, αλλά συνήθως επουλώνονται χωρίς ουλές. Το SCLE μπορεί επίσης να προκληθεί από ορισμένα φάρμακα όπως η υδροχλωροθειαζίδη. Έχει επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με σύνδρομο Sjögren και ρευματοειδή αρθρίτιδα

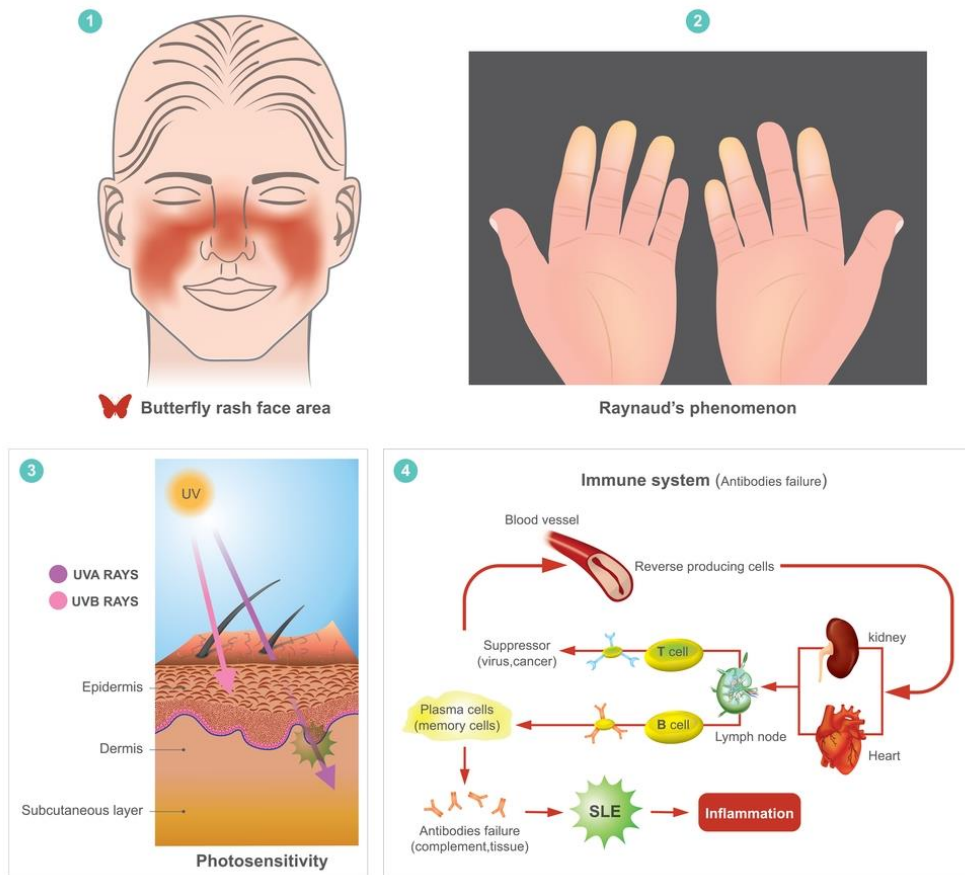


**Εικόνα 3.14** Τύποι δερματικού ερυθηματώδη λύκου

Πηγή:

<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/1843885>

**Δισκοειδής λύκος (DLE):** είναι η πιο κοινή μορφή χρόνιου δερματικού ερυθηματώδους λύκου και εμφανίζεται με τη μορφή βλατίδων ή πλακών, ακόμη και χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις. Μπορεί να εντοπιστεί (μόνο κεφάλι και λαιμός) ή γενικευμένο (πάνω και κάτω από το λαιμό). Η ουλωτική αλωπεκία δεν είναι σπάνια στη μορφή αυτή και μπορεί να συσχετιστεί με μόνιμη αλωπεκία. Ασθενείς με δισκοειδείς βλάβες δεν αναπτύσσουν κατά κανόνα σοβαρές συστηματικές βλάβες, όπως π.χ. σπειραματονεφρίτιδα. Η φωτοευαισθησία είναι πολύ σημαντικό χαρακτηριστικό των δερματικών βλαβών στον Λύκο και συνδυάζεται κατά κανόνα με ύπαρξη θετικών αντι-La (αντι-SSB) αντισωμάτων στο ορό. Οι βλάβες του βλεννογόνου DLE παρατηρούνται στην στοματική κοιλότητα και αυτές τείνουν να είναι επώδυνες ερυθηματώδεις στρογγυλές βλάβες.



**Εικόνα 3.15** Κλινικές εκδηλώσεις ΣΕΛ

Πηγή: <https://www.psoriasis-treatment-bangalore.com/autoimmune-diseases-causes-symptom-and-ayurvedic-treatment/>

Τα στοματικά και ρινικά έλκη είναι συνηθισμένα στον ΣΕΛ και οξεία, συχνά είναι ανώδυνα. Η φωτοευαισθησία υπάρχει στον ΣΕΛ σε περισσότερες από 90% περιπτώσεις και χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική δερματική αντίδραση κατά την έκθεση σε υπεριώδες Α / Β και ορατό φως, μια αντίδραση που μπορεί να διαρκέσει εβδομάδες έως μήνες. Αυτοί οι ασθενείς αντιμετωπίζουν επίσης επιδείνωση των συστημικών συμπτωμάτων τους κατά την έκθεση στον ήλιο. Η πτώση των τριχών και η αλωπεκία είναι συχνό σύμπτωμα στον ΣΕΛ. Μπορεί να είναι διάχυτη ή εντοπισμένη ή να προκύπτει λόγω ουλωτικής δερματικής βλάβης. Αρκετές άλλες εκδηλώσεις δέρματος παρατηρούνται στον ΣΕΛ που όμως δεν είναι ειδικές για τον ΣΕΛ. Σε αυτά περιλαμβάνονται η δερματική αγγειίτιδα, η αγγειοπάθεια, επιφανειακή θρομβοφλεβίτιδα, το φαινόμενο του Raynaud, η περιτοναϊκή τελαγγειεκτασία), η σκληροδακτυλία και τα ρευματοειδή οζίδια. Τέλος, η εμφάνιση δικτυωτής πελώσης συνδυάζεται με την ύπαρξη αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, το οποίο

ανευρίσκεται στο 30-40% των ασθενών με ΣΕΛ (Hochberg, et al., 2003) (Γαρούφαλλος, 2005) (Justiz Vaillant, Goyal, Bansal, & al., 2021).

- **Νεφρικές (οξεία ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική νόσος)**

Η νεφρίτιδα του Λύκου είναι μια πολύ γνωστή και κοινή επιπλοκή του ΣΕΛ. Η νεφρική προσβολή έχει ιδιαίτερη σημασία για την πρόγνωση της νόσου παρατηρείται στο 50% περίπου των ασθενών και εμφανίζεται κατά κανόνα στα δύο πρώτα χρόνια από τη διάγνωση της νόσου. Η επίπτωση και ο επιπολασμός της νεφρίτιδας στον ΣΕΛ ποικίλλει μεταξύ φυλετικών ομάδων και συγκεκριμένα είναι τριπλάσιος στους Αφροαμερικάνους, που αναπτύσσουν τη νόσο σε νεότερη ηλικία και έχουν συχνότερα θετικά αντι-Sm και αντι-RNP αυτοαντισώματα. Η εμπλοκή μπορεί να κυμαίνεται από ήπια υπονεφρωτική πρωτεϊνουρία έως διάχυτη προοδευτική σπειραματονεφρίτιδα που οδηγεί σε χρόνια νεφρική βλάβη.

Η συμμετοχή των νεφρών στον ΣΕΛ έχει φανεί από πολλές μελέτες όπου δείχνουν ότι υπάρχει σχέση συχνά με την εύρεση αναιμίας, αυξημένης ΤΚΕ, θετικών τίτλων ANA, αυξημένων τίτλων αντι-dsDNA αντισωμάτων με χαμηλά τα επίπεδα του συμπληρώματος (C3 και C4). Ενώ παρατηρήθηκε αρνητική σχέση της εμφάνισης συμπτωμάτων από τους νεφρούς και της θρομβοπενίας, της ινομυαλγίας και των συμπτωμάτων από το κεντρικό νευρικό σύστημα και ειδικά των σπασμών. Η νεφρίτιδα του Λύκου εμφανίζεται συνήθως νωρίς κατά τη διάρκεια του ΣΕΛ. Η υπέρταση, η αιματοουρία, η πρωτεϊνουρία, το οίδημα του κάτω άκρου και η αύξηση της κρεατινίνης αυξάνουν την υποψία για νεφρίτιδα από λύκο. Η βιοψία είναι ζωτικής σημασίας για τη σταδιοποίηση της νεφρίτιδας του λύκου και τον αποκλεισμό άλλων αιτιών. Κατά την βιοψία των νεφρών και την εξέταση με την μέθοδο του ανοσοφθορισμού παρατηρούνται συχνά εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων. Περίπου όλοι οι ασθενείς με ΣΕΛ εκδηλώνουν σε κάποιο βαθμό σπειραματικές ανωμαλίες κατά τη νεφρική βιοψία, μόνο το 40%-70% εμφανίζει κλινικά την νόσο. Υπάρχει ποικιλομορφία στην πορεία, στην έκφραση και στην ιστοπαθολογία της νόσου.

Η νεφρίτιδα του Λύκου μπορεί να περιλαμβάνει τα σπειράματα, το διάμεσο, τα σωληνάρια και τα αγγεία με εναπόθεση ανοσοσυμπλόκου και στα τέσσερα διαμερίσματα. Στις ενεργείς μορφές έχουμε λευκωματουρία (>500mg/24ωρο), αιματοουρία κυλινδρουρία, και πυουρία. Η κρεατινίνη στα αρχικά στάδια μπορεί να είναι σε φυσιολογικά επίπεδα.

Τα **κριτήρια ταξινόμησης** του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τη νεφρίτιδα του λύκου περιγράφουν 6 κατηγορίες νεφρίτιδας του λύκου όλες με διακριτά παθολογικά χαρακτηριστικά και σημαντικές διαφορές στα κλινικά αποτελέσματα. Αυτό οδήγησε σε μια διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση για κάθε τάξη και η γνώση της κατηγορίας της νεφρίτιδας του λύκου πριν από την έναρξη της θεραπείας είναι ζωτικής σημασίας:

Κλάση I: Ελάχιστη μεσαγγειακή νεφρίτιδα του λύκου

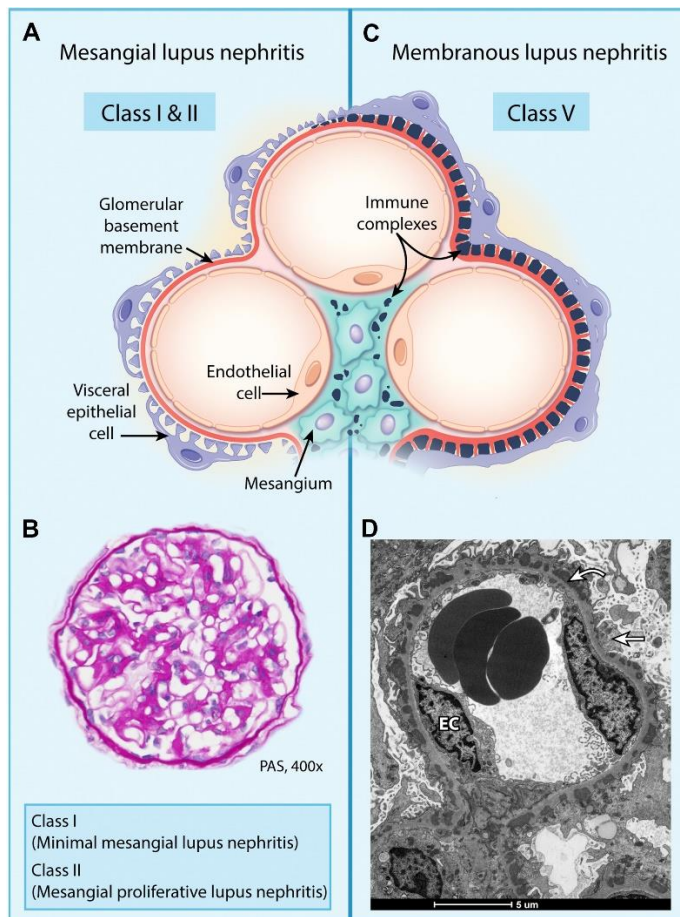
Κλάση II: Μεσαγγειακή υπερπλαστική νεφρίτιδα του λύκου

Κλάση III: Εστιακή σπειραματονεφρίτιδα του λύκου

Κλάση IV: Διάχυτη μεσαγγειακή νεφρίτιδα του λύκου

Κλάση V: Μεμβρανώδης νεφρίτιδα του λύκου

Κλάση VI: Προχωρημένη νεφροσκλήρυνση



**Εικόνα 3.16** Ταξινόμηση νεφρίτιδας λύκου

Πηγή:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031395518301317?via%3Dihub>

Η θεραπεία της νεφρίτιδας του λύκου υπαγορεύεται από τα ευρήματα της βιοψίας και η πρόγνωση ποικίλλει για κάθε τάξη με μια εξαιρετική πρόγνωση για τις τάξεις I και II, και κακής πρόγνωσης για τα αποτελέσματα με τις τάξεις III και IV. Η τάξη V συνήθως φέρει ευνοϊκή πρόγνωση εκτός από επιπλοκές του συνδρόμου νεφρίτιδας που είναι συ-

χνές σε αυτήν την κατηγορία. Άλλες νεφρικές εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, διάμεση νεφρίτιδα, αγγειοπάθεια λύκου, αγγειίτιδα και αρτηριοσκλήρωση (Wallace, Hahn, & Duboi, 2007) (Justiz Vaillant, Goyal, Bansal, & al., 2021).

- **Νευροψυχιατρικές** (σπασμοί, ψύχωση)

Οι νευρολογικές εκδηλώσεις αφορούν είτε στο κεντρικό, είτε σπανιότερα στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Οι βλάβες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) δεν είναι ομοιόμορφες μπορεί να είναι εστιακές με τη μορφή είτε μεμονωμένων μεγάλων εμφράκτων, είτε πολλαπλών μικρών εμφράκτων, που συχνά εμφανίζονται σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.

**Πίνακας 5.** Νευροψυχιατρικά σύνδρομα στο ΣΕΛ όπως έχουν οριστεί από την ερευνητική επιτροπή του ACR

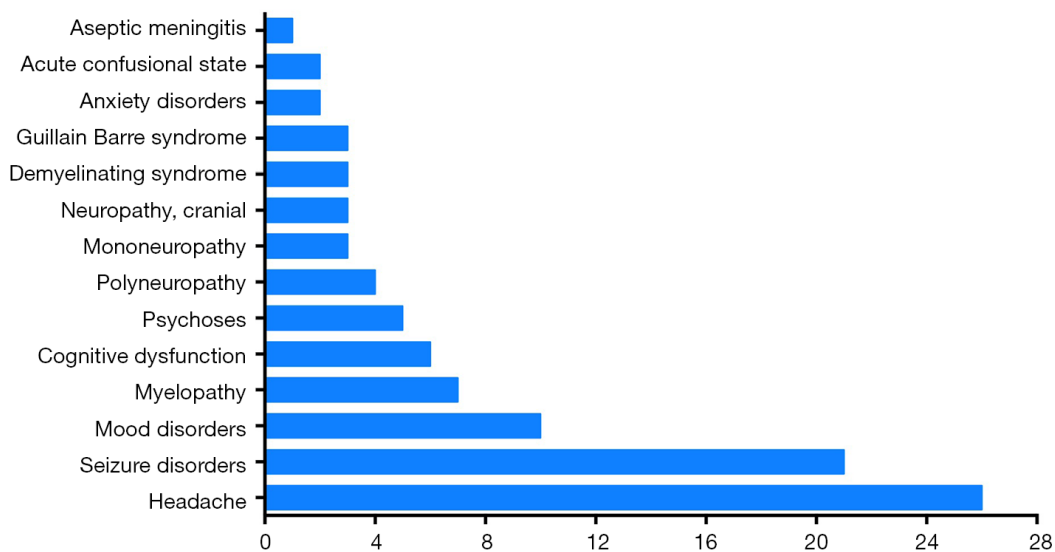
| <b>NPSLE associated with the central nervous system</b> | <b>NPSLE associated with the peripheral nervous system</b> |
|---|--|
| Aseptic meningitis                                      | Acute inflammatory demyelinating                           |
| Cerebrovascular disease                                 | Syndromes (Guillain-Barre syndrome)                        |
| Demyelinating syndromes                                 | Autonomic neuropathy                                       |
| Headaches   | Mononeuropathy single or multiplex                         |
| Movement disorders (chorea)                             | Myasthenia gravis  |
| Myelopathy  | Cranial neuropathy   |
| Seizure disorders                                       | Plexopathy   |
| Anxiety disorders                                       | Polyneuropathy   |
| Cognitive dysfunction                                   |  |
| Mood disorders  |  |
| Psychosis   |  |

NPSLE= neuropsychiatric systemic lupus erythematosus <https://www.researchgate.net/figure/Secondary-causes-of-nervous-system-involvement-in-systemic-lupus-erythematosus-patients-tbl3-236190002>

Ψυχιατρικά συμπτώματα υπάρχουν στην πλειονότητα των ασθενών με ΣΕΛ. Η κατάθλιψη (σε ποσοστό έως 39% των ασθενών) και η γνωστική δυσλειτουργία (έως και 80%) είναι οι πιο συχνές ψυχιατρικές εκδηλώσεις. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες (π.χ. υπεριώδες φως, ρετροϊοί και φάρμακα) μπορεί να διαδραματίσουν ρόλο στην παθογένεση. Επιπλέον, η αντίδραση του ασθενούς στην ασθένεια μπορεί να οδηγήσει σε άγχος (έως

24%) και κατάθλιψη. Σήμερα οι γνωστοί βιοδείκτες δεν είναι ειδικοί για το νευροψυχιατρικό SLE και υποδηλώνουν φλεγμονή, μικρογλοιακή ενεργοποίηση, ισχαιμία, οξειδωτικό στρες, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και δυσλειτουργία αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Η ταυτοποίηση ειδικών για τον λύκο βιοδεικτών με ψυχιατρικά συμπτώματα αποτελεί υψηλή προτεραιότητα. Οι τρέχουσες μέθοδοι διαγνωστικής αξιολόγησης χρειάζονται βελτίωση. Απαιτείται ανάπτυξη κατευθυντήριων γραμμών βάσει στοιχείων για τη βελτίωση της διάγνωσης, της πρόληψης και της θεραπείας της αναπηρίας των ψυχιατρικών επιπλοκών στον λύκο. (Meszaros, 2012)

Άλλες εκδηλώσεις του ΚΝΣ περιλαμβάνουν ασηπτική μηνιγγίτιδα, σύνδρομο απομυελίνωσης συμπεριλαμβανομένης της οπτικής νευρίτιδας και μυελίτιδας και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, που μπορεί να οφείλεται σε αγγειίτιδα ή σε αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (Hochberg, et al., 2003) (Γαρούφαλλος, 2005) (Joseph, Lammie, & Scolding, 2007) (Lessa, 2006) (Justiz Vaillant, Goyal, Bansal, & al., 2021).



**Εικόνα 3.17** Κατανομή νευροψυχιατρικών συνδρόμων σε ασθενείς με νευροψυχιατρικό συστηματικό ερυθματώδη λύκο (NPSLE).

Πηγή: <https://atm.amegroups.com/article/view/34005/html>

- **Πλευροπνευμονικές εκδηλώσεις**

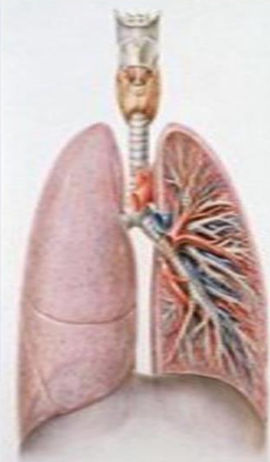
Η πλευρίτιδα με ή χωρίς υπεζωκοτική συλλογή είναι η πιο κοινή πνευμονική εκδήλωση. Η πνευμονική συμμετοχή αποτελεί το αρχικό σύμπτωμα σε 4% έως 5% των ασθενών είναι όμως συχνή κατά τη διάρκεια του ΣΕΛ. Το πλευριτικό υγρό έχει συνήθως φυσιολογικά επίπεδα σακχάρου, σε αντίθεση με το πλευριτικό υγρό της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, που εμφανίζει χαμηλά επίπεδα.

Στο υγρό ανευρίσκονται αντιπυρηνικά αντισώματα και χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος. Ασκίτης μπορεί να συνδέεται με περιτονίτιδα στο 11% των περιπτώσεων. (Γαρύφαλλος, 2005). Οι πνευμονικές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν διαταραχές του παρεγχύματος του πνεύμονα, του υπεζωκότα και του πνευμονικού αγγείου. Επιπλέον, ορισμένες θεραπείες SLE προβλέπουν αυξημένο κίνδυνο αναπνευστικών λοιμώξεων.

Η κλινική αξιολόγηση των ασθενών με ΣΕΛ πρέπει να γίνεται τακτικά με προσεκτική αξιολόγηση για την αναπνευστική συμμετοχή. Τα συμπτώματα όπως δύσπνοια, πλευρικός πόνος στο στήθος, μειωμένη ανοχή στην άσκηση, βήχας και αιμόπτυση θα πρέπει να οδηγήσουν σε διερεύνηση πιθανής υποκείμενης πνευμονικής νόσου. Ωστόσο, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι ορισμένοι ασυμπτωματικοί ασθενείς μπορεί επίσης να παρουσιάσουν τυχαία ευρήματα μη φυσιολογικής απεικόνισης στο στήθος ή πνευμονικής λειτουργίας, ελλείπει εμφανών αναπνευστικών συμπτωμάτων. Είναι επίσης σημαντικό να εξεταστεί εάν αυτά τα συμπτώματα εμφανίζονται στο πλαίσιο του ενεργού SLE που περιλαμβάνει άλλα συστήματα οργάνων. Ορολογικές ενδείξεις αυξημένης δραστηριότητας της νόσου, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου ρυθμού καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ESR), του χαμηλού συμπληρώματος και των αυξημένων τίτλων αντισώματος δίκλωνου DNA (dsDNA) θα πρέπει επίσης να ωθήσουν τον κλινικό ιατρό να εξετάσει εάν νέα αναπνευστικά συμπτώματα αποδίδονται άμεσα στον λύκο.

Ο ακριβής επιπολασμός της πνευμονικής νόσου που σχετίζεται με το ΣΕΛ είναι άγνωστος και στις προηγούμενες μελέτες υπάρχει ποικιλία στις εκτιμήσεις τους. Οι περισσότεροι αναφέρουν ότι μεταξύ 20 και 90% των ασθενών με ΣΕΛ θα παρουσιάσουν κάποια μορφή πνευμονικής εμπλοκής κατά τη διάρκεια της νόσου τους. Ωστόσο, πιο πρόσφατα έχει προταθεί ότι το ποσοστό αυτό κυμαίνεται μεταξύ 50-70%. Οι προγνωστικοί παράγοντες για πρόωρη μόνιμη βλάβη των πνευμόνων, περιλαμβάνουν τη μεγαλύτερη ηλικία και εκείνους που είναι θετικοί για αντισώματα κατά του RNP. Οι πνευμονικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ σχετίζονται με υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας και αυτό ποικίλλει ανάλογα με τον ακριβή τύπο και την έκταση της εμπλοκής των πνευμόνων που παρατηρείται. Χρόνιες μορφές πνευμονικής νόσου που σχετίζονται με τη νόσο μπορεί να έχουν σημαντική αρνητική επίδραση στην ευεξία του ασθενούς, την κατάσταση της σωματικής απόδοσης και είναι επιζήμιες για την ποιότητα ζωής του. (Raj Amarnani,, Su-Ann Yeoh, & Emma K. Denneny, 2021)



| -- , not clinically important; +, <5%;<br>++ 5% to 25%; +++, 25% to 50%;<br>++++, >50% incidence |   | RA   | SLE |
|--|---|------|-----|
| Pleural disease  |  | ++   | +++ |
| Pneumonitis  |   | --   | +   |
| Alveolar haemorrhage   |   | --   | +   |
| Interstitial pneumonia   |   | ++++ | ++  |
| Pulmonary hypertension   |   | +    | ++  |
| Airway obstruction   |   | ++   | --  |
| Bronchiectasis   |   | +++  | --  |
| Respiratory muscle weakness  |   | --   | ++  |

**Εικόνα 3.18** Σχετική συχνότητα πνευμονοπνευμονικών εκδηλώσεων συστηματικού ερυθηματώδους λύκου στο ΣΕΛ και στη ΡΑ

Πηγή: <https://slideplayer.com/slide/11886786/>

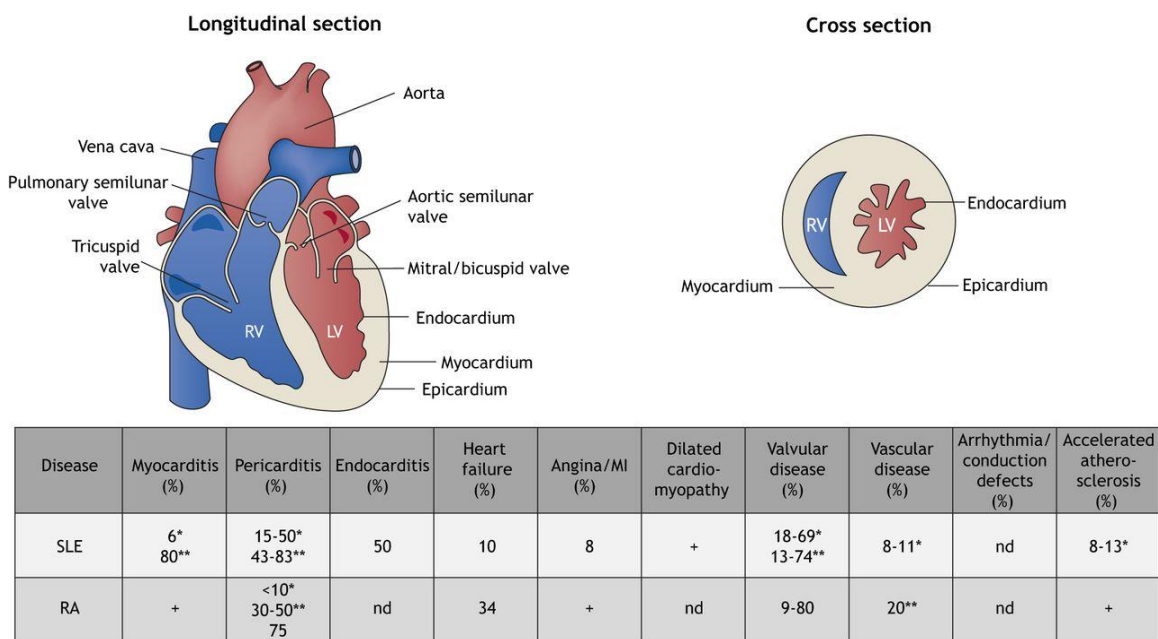
- **Γαστρεντερικές** (ναυτία, δυσπεψία, κοιλιακός πόνος)

Οποιοδήποτε μέρος του γαστρεντερικού σωλήνα μπορεί να εμπλέκεται στο ΣΕΛ και αυτές οι εκδηλώσεις περιλαμβάνουν οισοφαγική δυσκινητικότητα (ειδικά το άνω τρίτο μέρος του οισοφάγου), μεσεντερική αγγειίτιδα, εντερίτιδα λύκου, περιτονίτιδα, ασκίτη, εντεροπάθεια από απώλεια πρωτεϊνών, σύνδρομο δυσαπορρόφησης, άτυπη κολίτιδα, παγκρεατίτιδα (βαριά παγκρεατίτιδα μπορεί να οφείλεται στη νόσο ή στη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή). Η θρόμβωση μεσεντερίου μπορεί να προαναγγέλλεται με ναυτία, εμέτους ή κοιλιακό πόνο και να οδηγήσει σε οίδημα, διάτρηση ή νέκρωση του εντέρου (Justiz Vaillant, Goyal, Bansal, & al., 2021) (Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, n.d.).

- **Καρδιαγγειακές εκδηλώσεις** (περικαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα)

Η προσβολή της καρδιάς στον ΣΕΛ εμφανίζεται με τη μορφή μυοκαρδίτιδας και της περικαρδίτιδας, που σχετίζεται με εξιδρωματική περικαρδιακή συλλογή που είναι η πιο κοινή καρδιακή εκδήλωση. Η μυοκαρδίτιδα είναι σπάνια και σχετίζεται με αντισώματα αντι-Ro (SSA). (Justiz Vaillant, Goyal, Bansal, & al., 2021). Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα στο

SLE σχετίζονται με οζίδια μιτροειδούς βαλβίδας και σημαντική διαταραχή μιτροειδούς, πιθανώς λόγω ενεργοποίησης βαλβιδικών ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυτά τα αντισώματα υπάρχουν σε ένα μικρό ποσοστό του πληθυσμού, αλλά εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με διαταραχές του συνδετικού ιστού όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (SLE). Ελλείψει υποκείμενης διαταραχής του συνδετικού ιστού, η επίμονη παρουσία αυτών των αντισωμάτων σχετίζεται έντονα με την υποτροπιάζουσα εμβρυϊκή απώλεια και την αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση (πρωτοπαθές αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο [πρωτογενές APS]). Το πρωτογενές APS έχει επίσης συσχετιστεί με μια ποικιλία καρδιακών ανωμαλιών. Πράγματι, σε συνέδριο στο Σίδνεϊ της Αυστραλίας, η καρδιακή νόσος των βαλβίδων έγινε αποδεκτή ως αναπόσπαστο μέρος του συνδρόμου. Σε ασθενείς με SLE, τα aPL σχετίζεται με αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση. (Afshin Farzaneh-Far, Mary J. Roman, & Michael D. Lockshin, 2006)



**Εικόνα 3.19** Οι καρδιακές δομές και η εμπλοκή τους συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (SLE) και ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA). Οι αριθμοί δείχνουν τη συχνότητα της εκδήλωσης σε κάθε ασθένεια

\*: ανιχνεύθηκε κλινικά λόγω του ασθενούς που εμφανίζει συμπτώματα.

\*\* : ανιχνεύθηκε μεταθανάτια σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

+: αναφορά παρουσίας, χωρίς διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την ακριβή επίπτωση.

Nd: οι πληροφορίες δεν είναι διαθέσιμες.

RV: δεξιά κοιλία

LV: αριστερή κοιλία.

Πηγή: <https://dmm.biologists.org/content/12/3/dmm036947>

- **Αιματολογική και δικτυοενδοθηλιακή εκδήλωση**

Η αναιμία υπάρχει σε περισσότερο από το 50% των ασθενών με ΣΕΛ και συνήθως είναι αναιμία χρονιάς νόσου. Η μη προκαλούμενη μέσω ανοσιακών μηχανισμών αναιμία περιλαμβάνει, τη σιδηροπενική, τη σιδηροβλαστική, την αναιμία της νεφρικής νόσου, την επαγόμενη από φάρμακα αναιμία και τη δευτεροπαθή σε άλλη διαταραχή αναιμία. Η μεσολαβούμενη μέσω ανοσιακών μηχανισμών αναιμία στον ΣΕΛ περιλαμβάνει την αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, την από φάρμακα επαγόμενη αιμολυτική αναιμία, την απλαστική αναιμία, την απλασία της ερυθράς σειράς και την κακοήθη αναιμία.

Η λευκοπενία σε σχέση με την ουδετεροπενία ή τη λεμφοπενία είναι επίσης πολύ συχνή και μπορεί να είναι σοβαρή. Η θρομβοπενία μπορεί να είναι ήπια ή σοβαρή και μπορεί να σχετίζεται με το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και τα αυτοαντισώματα έναντι αιμοπεταλίων, γλυκοπρωτεΐνης IIb / IIIa ή υποδοχέα θρομβοποιητίνης. Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία ανήκουν σε μία κατηγορία που σχετίζεται με αντικαρδιολιπινικά αντισώματα υπάρχει θρόμβωση, θρομβοπενία και νεφρική προσβολή συχνά στο πλαίσιο εκδηλώσεων του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Οι διαταραχές του πτητικού μηχανισμού η λευκοπενία και η θρομβοπενία βρίσκονται σε πολύ σημαντικό ποσοστό στον ΣΕΛ. Οι κυτταροπενίες ενσωματώθηκαν στα αναθεωρημένα κριτήρια ταξινόμησης του ΣΕΛ. Στα 11 κριτήρια ταξινόμησης του συστηματικού Ερυθρηματώδη λύκου περιλαμβάνονται οι ακόλουθες διαταραχές αιματολογικής φύσεως:

- 1) αιμολυτική αναιμία με δικτυοερυθροκυττάρωση ή
- 2) λευκοπενία <4.000/μl σε δύο τουλάχιστον μετρήσεις ή
- 3) λεμφοπενία <1.500/μl σε δύο τουλάχιστον μετρήσεις ή
- 4) θρομβοπενία <10,000/μl ανεξάρτητη από την τοξικότητα φαρμάκου.

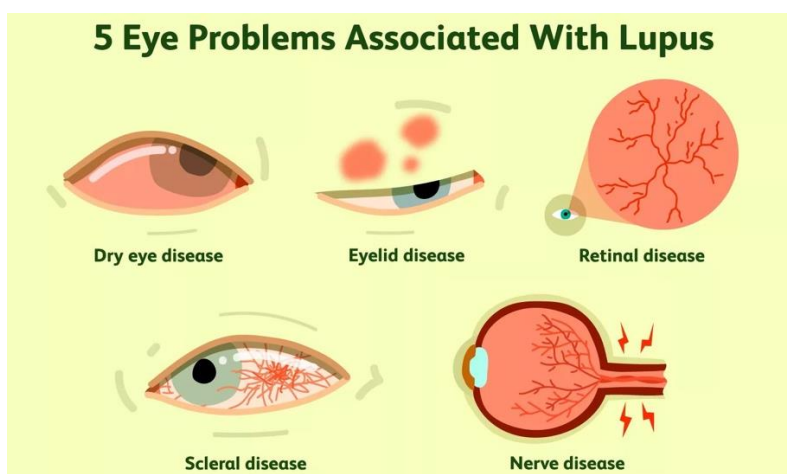
Η πανκυτταροπενία δεν είναι σπάνια και μπορεί περιστασιακά να σχετίζεται με μυελοϊνώση. Ο αιμοποιητικός ιστός αποτελεί στόχο της αυτοανοσίας και η προσβολή του συνδυάζεται με αυξημένη νοσηρότητα. Η σπληνομεγαλία είναι συχνή στο ΣΕΛ, με παθολογία που δείχνει την κλασική βλάβη του δέρματος κρεμμυδιού με πολλαπλούς ομόκεντρους δακτυλίους του περιφερικού κολλαγόνου. Η λεμφαδενοπάθεια είναι συχνή στο ΣΕΛ μπορεί να είναι γενικευμένη ή εντοπισμένη ειδικά στην τραχηλική ή μασχαλιαία περιοχή. (Justiz Vaillant, Goyal, Bansal, & al., 2021) (Fayyaz A, 2015). Η λεμφαδενοπάθεια (LAP) είναι ένα συχνό και συνήθως μη ειδικό χαρακτηριστικό του ΣΕΛ. Παρά το γεγονός ότι το LAP συνήθως δεν ενέχει κίνδυνο για τον ασθενή, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με LAP

είχαν υψηλότερα επίπεδα δραστηριότητας της νόσου. Το LAP αποτελεί εξέχον κλινικό χαρακτηριστικό της νόσου του Kikuchi-Fujimoto (ισοκυτταρικής νεκρωτικής λεμφαδενίτιδας) που σχετίζεται με πυρετό, αρθραλγία και λευκοπενία, χαρακτηριστικά που βρίσκονται επίσης στο ΣΕΛ. Καθώς η πρόγνωση και η θεραπεία των ΚFD και ΣΕΛ είναι διαφορετικές, είναι σημαντικό να διαφοροποιηθούν αυτές οι δύο οντότητες. Από την άλλη πλευρά, ο αυξημένος κίνδυνος λεμφοπολλαπλασιαστικών ασθενειών στο ΣΕΛ έχει αναφερθεί σε αρκετές μελέτες. Δεδομένου ότι υπάρχει σημαντική αλληλεπικάλυψη μεταξύ των χαρακτηριστικών του ΣΕΛ και του λεμφώματος, μπορεί να υπάρχει δυσκολία στη διάγνωση του λεμφώματος σε ασθενείς με λύκο. Συνιστάται αυξημένη ευαισθητοποίηση κατά την αντιμετώπιση ασθενών με ΣΕΛ με LAP και συχνά απαιτείται προσεκτική κλινική, εργαστηριακή και παθολογική αξιολόγηση προκειμένου να καθοριστεί μια ακριβής διάγνωση. (Meltem A Melikoglu & Mehmet Melikoglu, 2008)

Παρόλα αυτά, αν και συχνό σύμπτωμα, η λεμφαδενοπάθεια παραμένει μη ειδικό χαρακτηριστικό του ΣΕΛ. Σε κάποιους ασθενείς μπορεί η διακύμανση της λεμφαδενοπάθειας να σχετίζεται με έξαρση της νόσου (Hochberg, et al., 2003).

- **Οφθαλμικές εκδηλώσεις**

Η εμπλοκή των οφθαλμών που σχετίζεται με το ΣΕΛ μπορεί να διαγνωστεί περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών και είναι συνήθως ενδεικτική της δραστηριότητας της νόσου. Απαιτείται έγκαιρη διάγνωση και υιοθέτηση κατάλληλων θεραπευτικών μέτρων για την πρόληψη απειλητικών για την όραση συνεπειών, ειδικά σε ασθενείς με νεανικό ΣΕΛ.



**Εικόνα 3.20** Οφθαλμολογικά συμπτώματα που σχετίζονται με το ΣΕΛ  
<https://www.verywellhealth.com/lupus-and-the-eyes-3422110>

Η κερατοεπιπεφυκίτιδα sicca ή το σύνδρομο δευτερογενούς Sjögren είναι η πιο συχνή οφθαλμική εκδήλωση του ΣΕΛ. Οι ασθενείς πολλές φορές εμφανίζουν βαμβακόμορφα εξιδρώματα (κυττοειδή σωματία), αιμορραγίες ή εικόνα οφθαλμικής αγγειίτιδας. Περιγράφονται επίσης, οίδημα οπτικής θηλής και ατροφία οπτικού νεύρου. Η μονομερής ή συχνότερα αμφίπλευρη αμφιβληστροειδοπάθεια ευθύνεται για την απώλεια της όρασης μεταβλητής σοβαρότητας και αποδίδεται στην αγγειίτιδα των τριχοειδών του αμφιβληστροειδή και των αρτηριών επιβάλλεται δε η άμεση εφαρμογή επιθετικής ανοσοκαταστολής. Αν και ασυνήθιστη, η επισκληρίτιδα και η σκληρίτιδα μπορεί μερικές φορές να ανιχνευθούν ως ένα αρχικό εύρημα του ΣΕΛ και να προκαλούν μέτριο έως έντονο οφθαλμικό πόνο, ερυθρότητα, θολή όραση και δακρύρροια. Η ισχαιμική οπτική νευροπάθεια χαρακτηρίζεται από οξεία έναρξη και προοδευτική διοφθαλμική διαταραχή της όρασης ως συνέπεια της απόφραξης των μικρών αγγείων των οπτικών νεύρων. Συνιστάται ενδελεχής οφθαλμολογικός έλεγχος σε συχνά διαστήματα για όλους τους ασθενείς με ΣΕΛ (Dammacco, 2018).

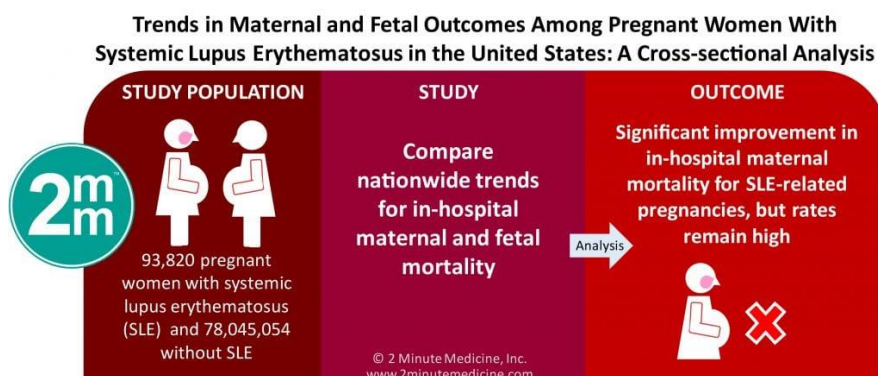
**Πίνακας 6.** Οφθαλμολογικές εκδηλώσεις Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου

|                               |                                  |
|-------------------------------|----------------------------------|
| Κερατοεπιπεφυκίτις            | Παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια |
| Επιπεφυκίτις                  | Οπτική νευρίτις                  |
| Υαλίτις                       | Ισχαιμική οπτική νευροπάθεια     |
| Επισκληρίτις                  | Ημιανοψία                        |
| Σκληρίτις                     | Αμαύρωση                         |
| Κερατίτις                     | Ενδοπυρηνική οφθαλμοπληγία       |
| Αιμορραγίες αμφιβληστροειδούς | Ανωμαλίες της κόρης              |
| Αγγειίτις αμφιβληστροειδούς   | Παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια |

- **ΣΕΛ και κύηση**

Αν και οι απόψεις δίστανται, οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος έξαρσης του ΣΕΛ είναι υψηλότερος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Έχουν αναφερθεί κυμαινόμενα ποσοστά έξαρσης μεταξύ 25% και 65%, που πιθανότατα αποδίδονται σε διαφορετικούς σχεδιασμούς των μελετών, στους πληθυσμούς των ασθενών και στα εργαλεία αξιολόγησης που χρησιμοποιούνται. Έχουν εντοπιστεί πολλοί προγνωστικοί παράγοντες για τις εξάρσεις, συμπεριλαμβανομένης της δραστηριότητας της νόσου κατά τη στιγμή της

σύλληψης, της νεφρίτιδας του λύκου και της διακοπής φαρμάκων, όπως η υδροξυχλωροκίνη (HCQ). Οι περισσότερες από αυτές τις εξάρσεις είναι ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας και αφορούν το νεφρικό, το μυοσκελετικό και το αιματολογικό σύστημα. Η αναγνώριση και διαχείριση των εξάρσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να είναι πρόκληση, επειδή τα χαρακτηριστικά μπορεί να μεταβληθούν και οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες



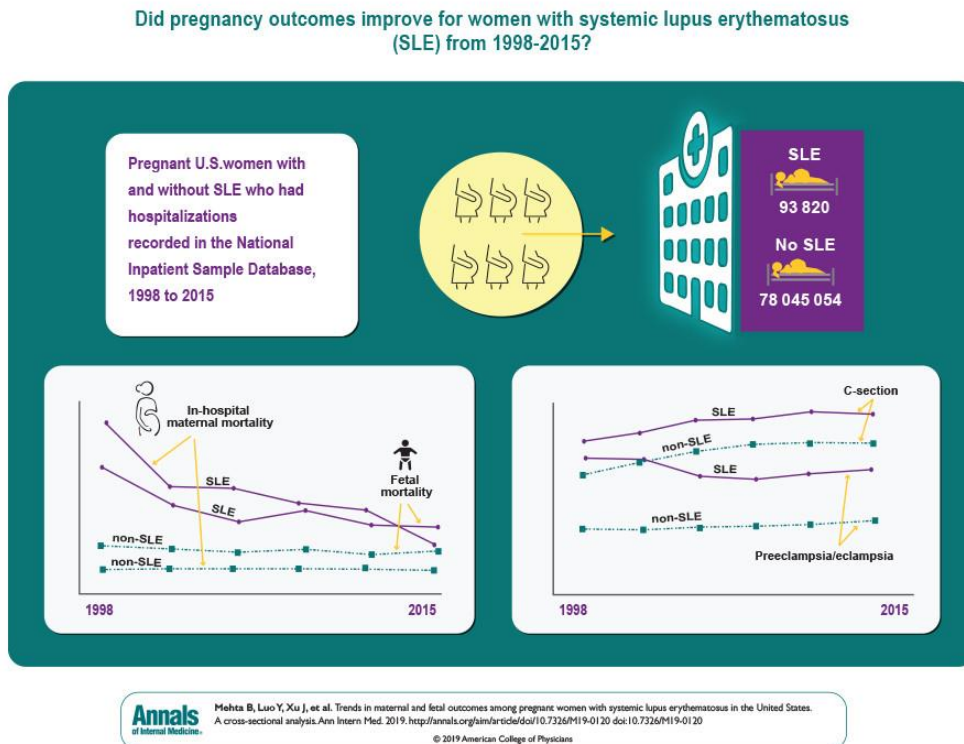
**Εικόνα 3.21** Συμπεράσματα έρευνας σε έγκυες γυναίκες με ΣΕΛ στις Ηνωμένες Πολιτείες  
 Πηγή: <https://www.2minutemedicine.com/visualabstract-trends-in-maternal-and-fetal-outcomes-among-pregnant-women-with-systemic-lupus-erythematosus-in-the-united-states/>

### Επίδραση του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου στην έκβαση της εγκυμοσύνης

Η αλληλεπίδραση του ΣΕΛ με τις ανοσολογικές προσαρμογές της εγκυμοσύνης οδηγούν σε μοναδικές προκλήσεις. Τόσο η μητέρα όσο και το μωρό βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων της εγκυμοσύνης (ΑΡΟ), συμπεριλαμβανομένης της προεκλαμψίας, του πρόωρου τοκετού, της απώλειας εγκυμοσύνης και του περιορισμού ανάπτυξης του ενδομήτριου (IUGR). Οι προγνωστικοί παράγοντες των ΑΡΟ περιλαμβάνουν τον ενεργό ΣΕΛ της μητέρας, τη νεφρίτιδα, την πρωτεϊνουρία, την υπέρταση, τη θρομβοπενία και την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (aPLs), ιδίως του αντιπηκτικού λύκου. Έχουν επίσης αναφερθεί εθνοτικές διαφορές, οι οποίες πιθανώς αντανακλούν τις φυλετικές διαφορές στη νόσο και την πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη.

Η απώλεια εγκυμοσύνης έχει μειωθεί σημαντικά κατά τη διάρκεια των δεκαετιών και έχουν αναφερθεί ποσοστά 80% έως 90% γεννήσεων ζώντων. Οι πρόωροι τοκετοί αποτελούν πλέον το πιο συχνό πρόβλημα, καθώς συμβαίνουν έως και στις μισές από τις εγκυμοσύνες με κακούς προγνωστικούς δείκτες. Επιπλέον, η θυρεοειδοπάθεια σχετίζεται με πρόωρο τοκετό στον ΣΕΛ κατά την εγκυμοσύνη.

Έχουν αναφερθεί υψηλότερα ποσοστά μητρικού θανάτου, θρόμβωσης, λοίμωξης και αιματολογικών επιπλοκών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με ΣΕΛ, αν και οι μη έγκυες ασθενείς με ΣΕΛ έχουν επίσης υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις ιατρικές επιπλοκές και θνησιμότητα. Οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές στους απογόνους που έχουν μητέρες με ΣΕΛ αποτελούν μια αναδυόμενη ανησυχία που απαιτεί περαιτέρω μελέτη



**Εικόνα 3.22** Αποτελέσματα έρευνας σε έγκυες γυναίκες με ΣΕΛ στις Ηνωμένες Πολιτείες  
 Πηγή: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M19-0120>

### Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα στο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης

Τα aPLs είναι παρόντα στο ένα τέταρτο έως και το ήμισυ των ασθενών με ΣΕΛ. Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί, ενώ άλλοι αναπτύσσουν θρομβωτικές ή μαιευτικές επιπλοκές, που ονομάζονται αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS). Η παρουσία των aPLs αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΠΛ, ακόμη και σε ασυμπτωματικές γυναίκες.

Η διαχείριση των εκτεθειμένων κυήσεων εξαρτάται από το προφίλ κινδύνου και μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε 3 κύριες ομάδες. Οι ασυμπτωματικοί φορείς είναι γυναί-

κες με θετικό aPL αλλά χωρίς προηγούμενο κλινικό συμβάν. Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει γυναίκες με επαναλαμβανόμενες απώλειες κύησης αλλά χωρίς συστηματική θρόμβωση, η οποία ονομάζεται μαιευτικό APS. Η συνδυασμένη θεραπεία με ασπιρίνη και προφυλακτικές δόσεις ηπαρίνης μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο απώλειας εγκυμοσύνης σε αυτή την ομάδα. Η τρίτη ομάδα αποτελείται από ασθενείς με APS και προηγούμενη συστηματική θρόμβωση. Οι γυναίκες αυτές θα πρέπει να λαμβάνουν πλήρεις θεραπευτικές δόσεις ηπαρίνης καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η ηπαρίνη θα πρέπει να συνεχίζεται για 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντί της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης, επειδή έχει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα αλλά λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες με ευκολότερη παρακολούθηση.

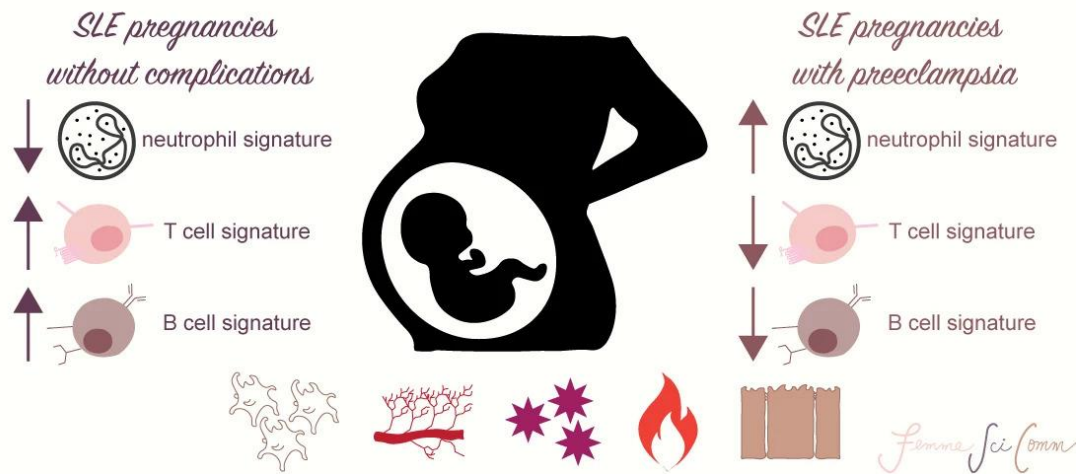
Η έκβαση των κυήσεων που εκτίθενται σε aPL έχει βελτιωθεί σημαντικά με τις τρέχουσες θεραπείες και μπορούν να επιτευχθούν ποσοστά γεννήσεων ζώντων παιδιών άνω του 80%. Ωστόσο, ορισμένες ασθενείς εξακολουθούν να έχουν επαναλαμβανόμενες απώλειες. Η διαχείριση αυτής της ομάδας παραμένει πρόκληση- έχουν δοκιμαστεί στεροειδή, IVIG και πλασμαφαίρεση με κάποιο όφελος, αλλά τα δεδομένα είναι περιορισμένα. Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται και η ασθενής να συμβουλευτεί ανάλογα.

#### **Αντισώματα Anti-Ro/La και σύνδρομα νεογνικού λύκου**

Οι εγκυμοσύνες που εκτίθενται σε αντισώματα anti-Ro και anti-La έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης συνδρόμων νεογνικού λύκου (NLS), μιας μορφής επίκτητης εμβρυϊκής αυτοανοσίας από μητρικά αντισώματα που διαπερνούν τον πλακούντα. Οι περισσότερες εκδηλώσεις, όπως εξάνθημα και αιματολογικές και ηπατικές ανωμαλίες, τείνουν να υποχωρούν με την κάθαρση των μητρικών αντισωμάτων από 6 έως 8 μήνες της ζωής. Ωστόσο, ο τραυματισμός της αναπτυσσόμενης εμβρυϊκής καρδιακής αγωγιμότητας από αυτά τα αντισώματα μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη βλάβη. Οι καρδιακές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν ελαττώματα αγωγιμότητας, δομικές ανωμαλίες, μυοκαρδιοπάθεια, και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά η πιο σοβαρή επιπλοκή είναι η ανάπτυξη πλήρους καρδιακού αποκλεισμού (CHB)



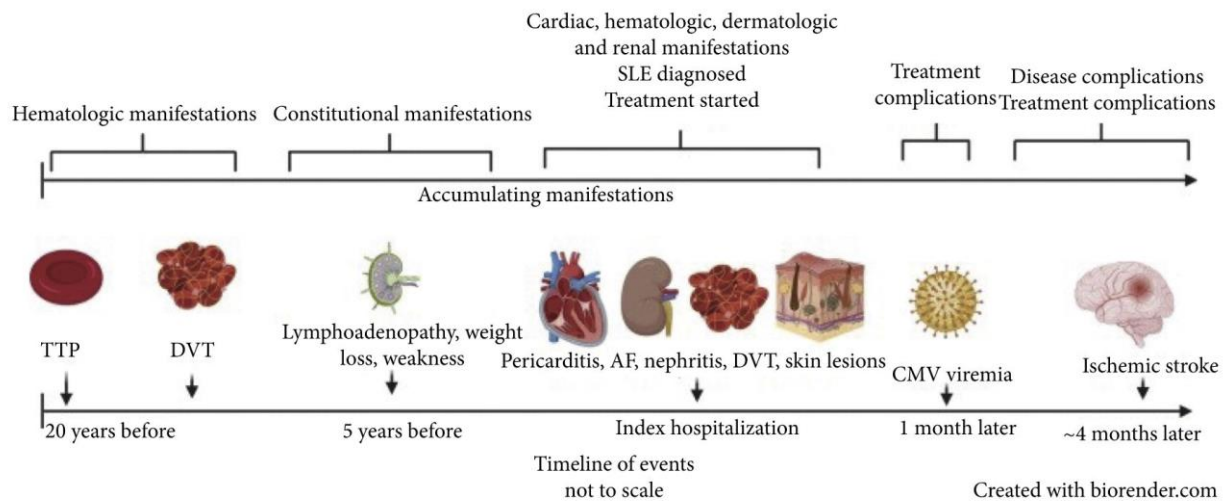
## What mechanisms underlie increased risk of complications in lupus pregnancy?



**Εικόνα 3.23** Μηχανισμοί που κρύβονται πίσω από αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών κατά την εγκυμοσύνη

Πηγή: <https://www.femmescomm.com/post/lupus-what-mechanisms-underlie-increased-risk-of-complications-in-lupus-pregnancy>

Η εγκυμοσύνη σε γυναίκες με ΣΕΛ παραμένει μια κατάσταση υψηλού κινδύνου παρά τη σημαντική βελτίωση των αποτελεσμάτων. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να εμφανιστούν εξάρσεις της νόσου η αναγνώριση και η αποτελεσματική θεραπεία είναι δύσκολες αλλά αποτελούν ρεαλιστικό στόχο. Η υψηλή μητρική και εμβρυϊκή θνησιμότητα και νοσηρότητα σχετίζονται με την υψηλότερη επίπτωση επιπλοκών όπως η προεκλαμψία, η απώλεια κύησης, οι πρόωροι τοκετοί, η IUGR και η NLS, συμπεριλαμβανομένης της CHB. Η στενή παρακολούθηση, η προσαρμοσμένη προσέγγιση ανάλογα με τους συγκεκριμένους κινδύνους, και η συνετή χρήση των κατάλληλων θεραπειών είναι τα κλειδιά για την επίτευξη βέλτιστων αποτελεσμάτων. (Aisha Lateef & Michelle Petri, 2017 )



**Εικόνα 3.24** Εξέλιξη του ΣΕΛ κατά τη διάρκεια 20 ετών

Πηγή: <https://www.hindawi.com/journals/crim/2021/6654748/fig2/>

AF: κοιλική μαρμαρυγή CMV: κυτταρομεγαλοϊός; DVT: θρόμβωση βαθιάς φλέβας, TTP: θρομβωτική θρομβοκυτταροπενική πορφύρα.

### 3.7 Εργαστηριακή προσέγγιση

Η διάγνωση του ΣΕΛ μπορεί να αποδειχθεί δύσκολη, κυρίως λόγω του μεγάλου εύρους των συμπτωμάτων τα οποία μπορεί να εμφανίζονται αργά και να αλλάζουν με την πάροδο του χρόνου. Συνήθως γίνεται μέσω κλινικής αξιολόγησης των εκδηλώσεων και των συμπτωμάτων, σε συνδυασμό με εξετάσεις που βοηθούν στην επιβεβαίωση της διάγνωσης ή στον αποκλεισμό άλλων αιτιών.

Αρκετά αυτοαντισώματα έχουν περιγραφεί στο ΣΕΛ, με διαφορετικούς βαθμούς ευαισθησίας και ειδικότητας. Ενώ ορισμένα αυτοαντισώματα μπορεί να σχετίζονται με ένα συγκεκριμένο κλινικό υποσύνολο του ΣΕΛ, άλλα μπορεί να χρησιμεύσουν ως δείκτης της δραστηριότητας της νόσου (Justiz Vaillant, Goyal, Bansal, & al., 2021).

#### Χρήσεις για εργαστηριακές δοκιμές

**Διάγνωση:** Οι ιατροί θέλουν να γνωρίζουν ότι το ατομικό ιστορικό, η φυσική εξέταση και τα εργαστηριακά ευρήματα είναι συνεπή και επιβεβαιώνουν τη διάγνωση. Τα συμπτώματα του λύκου συχνά μιμούνται αυτά άλλων ασθενειών και αντίστροφα.

**Για τον προσδιορισμό της πρόγνωσης:** Οι ιατροί θέλουν να κατανοήσουν πώς θα εξελιχθεί η νόσος ενός ασθενούς. Οι εργαστηριακές εξετάσεις χρησιμοποιούνται για τον

καθορισμό της αρχικής τιμής κατά τη στιγμή της διάγνωσης και για την πρόβλεψη του κατά πόσον ο λύκος είναι πιθανό να βελτιωθεί ή να επιδεινωθεί.

**Για την παρακολούθηση:** Οι εργαστηριακές εξετάσεις βοηθούν στην αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου, της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα φάρμακα, περιλαμβάνουν αιματολογικές εξετάσεις, καθώς και εξετάσεις σωστής λειτουργικότητας του ήπατος και των νεφρών.

**Για την καθοδήγηση της θεραπείας:** Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων χρησιμοποιούνται για να βοηθήσουν στη σύσταση θεραπείας και να προσαρμοστούν για την βελτίωση των συμπτωμάτων (Richey & Lockshin, 2019).

**Τα κυριότερα εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο είναι:**

- Αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ)
- Αναιμία χρόνιας νόσου ή αιμολυτική αναιμία
- Λευκοπενία, δηλ. πτώση του απόλυτου αριθμού των λευκοκυττάρων του περιφερικού αίματος σε επίπεδα κατώτερα των 4.000/mm<sup>3</sup>
- Λεμφοπενία, δηλ. πτώση του απόλυτου αριθμού των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος σε επίπεδα κατώτερα των 1.500/mm<sup>3</sup>
- Θρομβοκυτταροπενία, δηλ. πτώση του απόλυτου αριθμού των αιμοπεταλίων (θρομβοκυττάρων) του περιφερικού αίματος σε επίπεδα κατώτερα των 100.000/mm<sup>3</sup>
- Κρυσφαιριναιμία
- Υπεργαμμασφαιριναιμία
- Αύξηση αμινοτρανσφερασών
- Χαμηλά επίπεδα των C3 και C4 παραγόντων του συμπληρώματος
- Θετικά αυτοαντισώματα
  - Αντιπυρηνικά αντίσωμα (ANA) - θετικά σε όλα σχεδόν τα άτομα με ΣΕΛ, αν και μπορεί επίσης να είναι θετικό σε άτομα με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες, καθώς δείχνει ένα διεγερμένο ανοσοποιητικό σύστημα
  - Anti-Sm αντίσωμα (αντί-Smith αντίσωμα) - συνήθως εμφανίζεται μόνο σε άτομα με SLE

- Αντι-δίκλωνο DNA (Anti-dsDNA) - τα υψηλά επίπεδα είναι χαρακτηριστικά του ενεργού SLE
- Anti-SSA και Anti-SSB - μπορεί επίσης να είναι θετικά
- Anti-RNP - μπορεί να είναι θετικό
- Αντισώματα κατά της χρωματίνης - μπορεί να υπάρχουν σε άτομα με ΣΕΛ που είναι θετικά για ANA αλλά αρνητικά για αντι-dsDNA
- Αντισώματα ιστόνης - για λύκο που προκαλείται από φάρμακα
- Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα - όπως αντιπηκτικό λύκο, αντικαρδιολιπίνη, αντι-β2 γλυκοπρωτεΐνη
- Αύξηση της κρεατινίνης και ουρίας στον ορό (σε ασθενείς με προσβολή των νεφρών)
- Ευρήματα στη γενική ούρων (σε ασθενείς με προσβολή των νεφρών)
  - Παρουσία ερυθρών αιμοσφαιρίων
  - Παρουσία ερυθροκυτταρικών ή αιμοσφαιρινικών ή κοκκιωδών ή μεικτών κυλινδρων
  - Λευκωματουρία
  - Αιματουρία
  - Κυλινδουρία
  - Πυουρία

(Δρ Ανδριανάκος Α. , 2021)

### **Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ)**

Η αυξημένη ΤΚΕ παρατηρείται σε ποσοστό 54% έως 94% ασθενών με ΣΕΛ και σχετίζεται σημαντικά με την ύπαρξη πυρετού, μυαλγιών, καταβολής, αλωπεκίας και μεγαλύτερης ενεργότητας της νόσου. Η ΤΚΕ χρησιμοποιείται ως δείκτης φλεγμονής που μπορεί να υποδηλώνει τη δραστηριότητα του λύκου. Χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της φλεγμονής, η οποία μπορεί να υποδεικνύει αλλαγές στη δραστηριότητα της νόσου ή την ανταπόκριση στη θεραπεία. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όπου η ΤΚΕ ήταν υψηλή χωρίς εμφανή ενεργότητα της νόσου, αλλά και περιπτώσεις όπου ανευρισκόταν φυσιολογική, ενώ υπήρχε ενεργότητα της νόσου. Μερικές φορές, υψηλές τιμές ΤΚΕ με απουσία άλλων ευρημάτων οδήγησαν σε διενέργεια και άλλων δοκιμασιών που είχαν ως αποτέλεσμα τη διάγνωση του ΣΕΛ. Η υψηλή ΤΚΕ αποδίδεται μερικώς στη τάση των ερυθροκυττάρων να

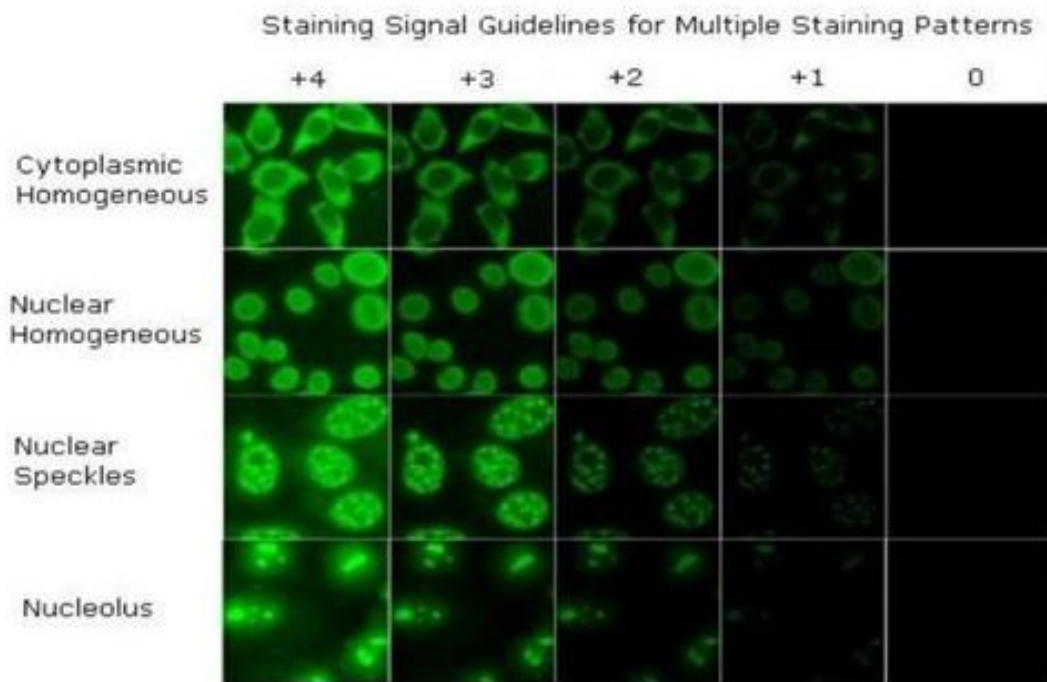
συσσωρεύονται συχνά εξαιτίας της κυκλοφορίας των παθολογικών αντισωμάτων του ΣΕΛ (Γαρούφαλλος, 2005), (Harrison, 2001), (Wallace, Hahn, & Duboi, 2007). Όπως το CRP και η ΤΚΕ δεν είναι ειδική για τον λύκο. Επειδή υπάρχουν πολλές αιτίες για ένα θετικό αποτέλεσμα, ο έλεγχος δεν είναι διαγνωστικός για τον λύκο (Robinson, 2019).

### **Συμπλήρωμα C3, C4**

Βάση πολλών μελετών υπάρχει η διαπίστωση ότι οι παράγοντες που χρησιμεύουν στη διάγνωση και στην πορεία νόσου του ΣΕΛ είναι ο C3 και ο C4. Σε ποσοστό 70%, περίπου, των ασθενών με ενεργό ΣΕΛ και ιδίως με νεφρική νόσο, παρατηρείται ελάττωση των παραγόντων αυτών (ειδικά, μάλιστα του C4), αλλά δεν θεωρείται ειδική για τη διάγνωση της νόσου. Τα συμπληρώματα C3 και C4 ελέγχονται σε ασθενείς με ΣΕΛ ή η υποψία ΣΕΛ και τα χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος υποδεικνύουν την κατανάλωση συμπληρώματος και μπορεί να συσχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου και με υψηλότερο κίνδυνο προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος και των νεφρών (Justiz Vaillant, Goyal, Bansal, & al., 2021). Επίσης, οι παράγοντες αυτοί χρησιμεύουν πλέον και στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης της νόσου στην θεραπεία (Hochberg, et al., 2003) (Γαρούφαλλος, 2005) (Wallace, Hahn, & Duboi, 2007) (Harrison, 2001).

- **Αυτοαντισώματα**

Τα **αντιπυρηνικά αυτοαντισώματα (ANA)** είναι αντισώματα που παράγονται από το ανοσοποιητικό σύστημα, προσβάλλουν τα κύτταρα του σώματος και αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα του ΣΕΛ. Η ανίχνευση των ANA αποτελεί ένα screening-test, καθώς σχεδόν όλοι οι ασθενείς με λύκο έχουν μια θετική δοκιμή. Το ANA μετράται με βάση το πόσο έντονα είναι θετικό, συνήθως μετρούμενο από 0 έως 4+ ή ως τίτλος (ο αριθμός των φορών που ένα δείγμα αίματος μπορεί να αραιωθεί και να εξακολουθεί να είναι θετικό). Το ANA με τίτλο 1/80 θεωρείται θετικός τίτλος και μπορεί να κυμανθεί μέχρι 1/640 στον ΣΕΛ. Οι τίτλοι κάτω του 1/80 (αραιωμένοι 80 φορές) θεωρούνται αρνητικοί.



**Εικόνα 3.25** Ανίχνευση με έμμεσο ανοσοφθορισμό, Elisa, αντισώματων (ανοσοσφαιρίνες IgG, IgM) κατά πυρηνικών αυτοαντιγόνων (ιστονών, νουκλεονικών οξέων ή συμπλέγματα ριβονουκλεοπρωτεϊνών)

Πηγή: <https://slideplayer.gr/slide/12646183/>

Ένα θετικό ANA παρατηρείται σε περισσότερο από το 97% των περιπτώσεων ΣΕΛ και αποτελεί την πιο ευαίσθητη εργαστηριακή δοκιμασία ανίχνευσης της νόσου, αν και μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε πολλές άλλες διαταραχές, καθώς και σε σημαντικό ποσοστό του υγιούς πληθυσμού και ειδικότερα στους ηλικιωμένους. Ρευματολογικές διαταραχές που σχετίζονται με θετικό ANA περιλαμβάνουν συστηματική σκλήρυνση, πολυμυοσίτιδα / δερματομυοσίτιδα, ασθένεια μικτού συνδετικού ιστού, σύνδρομο Sjogren, ρευματοειδή αρθρίτιδα, νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, νόσο του Raynaud, και ινομυαλγία. Αρκετές άλλες αυτοάνοσες ασθένειες σχετίζονται με θετικό ANA, όπως αυτοάνοση ηπατίτιδα, σκλήρυνση κατά πλάκας, θυρεοειδίτιδα Hashimoto και ιδιοπαθή θρομβοκυτταροπενική πορφύρα. Αρκετές λοιμώξεις και κακοήθειες έχουν επίσης αναφερθεί ότι σχετίζονται με θετικό ANA. Ως εκ τούτου, ένα θετικό ANA δεν επιβεβαιώνει τη διάγνωση του ΣΕΛ, αλλά ένα αρνητικό ANA την καθιστά πολύ λιγότερο πιθανή.

Όπως αναφέρθηκε ο προσδιορισμός των αντιπυρηνικών αντισωμάτων γίνεται σήμερα είτε με έμμεσο ανοσοφθορισμό (IFA) είτε με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA). Παλαιότερα γίνονταν και με άλλες μεθόδους όπως διπλή ανοσοδιάχυση, αντίθετη ανοσοηλεκτροφόρηση και ανοσοαποτύπωση. Υπάρχουν αποκλίσεις μεταξύ IFA και ELISA σε που

οφείλονται σε διαφορά στην ευαισθησία αλλά και στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων λόγω του ανθρώπινου παράγοντα. (μικροσκοπία των πλακιδίων που χρησιμοποιούνται στον έμμεσο ανοσοφθορισμού).

Ο IFA αναπτύχθηκε το 1941 από τον Albert Coons. Στην επικρατούσα μέθοδο για τα ANA (FANA) χρησιμοποιούνται ως κυτταρικό υπόστρωμα καρκινικά κύτταρα λάρυγγα (κωδική ονομασία Her-2) και ως φθορίζουσα χρωστική η ισοθειοκυανική φλουορεσκίνη (FITC) η οποία, όταν διεγερθεί από το υπεριώδες φως του μικροσκοπίου φθορισμού δίνει πράσινο χρώμα. Τα καρκινικά κύτταρα λάρυγγα διαθέτουν μεγάλους πυρήνες, πολλούς πυρηνίσκους και καλούς μιτωτικούς δείκτες με αποτέλεσμα να αυξάνεται σημαντικά η ευαισθησία της μεθόδου. Παρόλα αυτά η συσχέτιση των διαφόρων εικόνων ανοσοφθορισμού με τα αντιγόνα του πυρήνα δεν είναι απόλυτη αφού υπάρχουν αρκετές επικαλύψεις (Πίν. 7) (Κατσιγιάννη, 2000).

Κατά τις περιόδους που η νόσος βρίσκεται σε ύφεση, η δοκιμασία των ANA μπορεί να αρνητικοποιηθεί. Οι τίτλοι μπορεί να μην ταιριάζουν καλά με τις υφέσεις και τις υποτροπές και συνήθως δεν είναι τόσο χρήσιμοι για την ανταπόκριση στη θεραπεία ή την παρακολούθηση της πορείας της νόσου. Σε ένα ποσοστό 5% περίπου των ασθενών, τα ANA είναι μονίμως αρνητικά λόγω έλλειψης κάποιου από τα αρχικά συστατικά του συμπληρώματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις παρατηρείται μια τάση για επικράτηση της δερματικής νόσου και μικρότερη συχνότητα σοβαρών εντοπίσεων του ΣΕΛ στους νεφρούς και το κεντρικό νευρικό σύστημα (Hochberg, et al., 2003) (Γαρύφαλλος, 2005) (Wallace, Hahn, & Duboi, 2007).

Στο μικροσκόπιο φθορισμού τα φθορίζοντα ANA μπορούν να δώσουν πολλές διαφορετικές εικόνες ανάλογα με το σημείο όπου βρίσκονται. Έτσι στο πυρήνα των κυττάρων Her-2 μπορεί να παρατηρηθεί λεπτός στικτός φθορισμός, αδρός στικτός φθορισμός, ομοιογενής φθορισμός, περιφερικός, πυρηνισκικός, και τέλος κεντρομεριδιακός φθορισμός

- **στικτός** (granular or speckled) (μικροσκοπικές κουκίδες σε όλο τον πυρήνα)— ένα κοινός φθορισμός όχι συγκεκριμένο, αλλά συχνά υποδεικνύει αντισώματα κατά του Sm ή του RNP (βλ. παρακάτω) που βρίσκονται στον λύκο ή στη νόσο του μικτού συνδετικού ιστού,
- **ομοιογενής** (homogeneous) (ολόκληρος ο πυρήνας του κυττάρου φαίνεται, όπως μια πανσέληνος)— ένας πολύ κοινός φθορισμός, συνηθισμένος στον λύκο,

- **πυρηνισκικός** (nucleolar), που συνδυάζεται με αντι RNP αντισώματα και είναι χαρακτηριστικός της σκληροδερμίας,
- **κοκκιώδης** (dotted). Στον κοκκιώδη τύπο φθορισμού ανήκει ο **κεντρομεριδιακός**, που αποτελεί ξεχωριστή ομάδα και σχετίζεται με αντισώματα Anti-centromere που παρατηρούνται σε περιορισμένη συστηματική σκλήρυνση &
- **περιφερικός** (φθορισμός πυρηνικής μεμβράνης) (peripheral or rim) (μόνο το περιγράμμα του πυρήνα φαίνεται, όπως ένα φωτοστέφανο) – δεν είναι κοινός, συνδυάζεται συχνότερα και με υψηλούς τίτλους αντι-DNA αντισωμάτων και έχει τη μεγαλύτερη ειδικότητα για το ΣΕΛ (Richey & Lockshin, 2019).

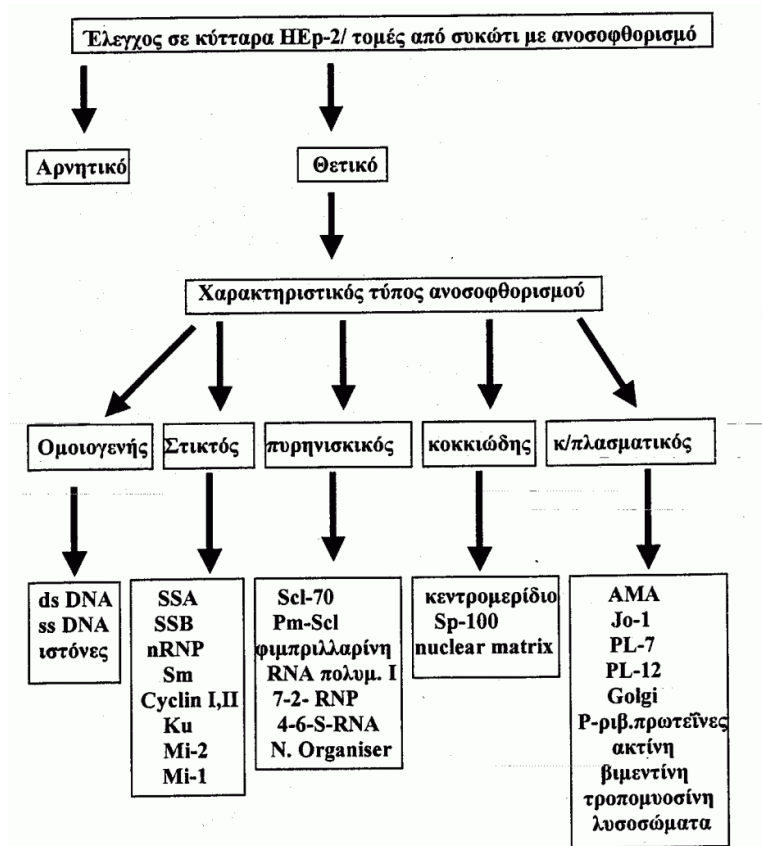
**Πίνακας 7.** Τα αντιγόνα αντιπυρηνικών αντισωμάτων. Συσχέτιση με εικόνες έμμεσου ανοσοφθορισμού (σε κύτταρα Hep-2) και οι σχετιζόμενες νόσοι.

| Διάταξη φθορισμού | Σχετιζόμενα κοινά αντιγόνα  | Σχετιζόμενες νόσοι   |
|-------------------|---|--|
| Ομοιογενής        | dsDNA, ιστόνες  | ΣΕΛ<br>Ρευματοειδής αρθρίτιδα<br>Μεικτή νόσος συνδετικού ιστού<br>Φαρμακογενής λύκος                   |
| Περιφερική (Rim)  | RNP, Sm, SSA/Ro   | ΣΕΛ  |
| Στικτή            | ENA, RNP,<br>Sm, SSA/Ro, SSB/La,<br>Scl-70, Jo-1,<br>ριβοσωμιακή πρωτεΐνη P | Σκληρόδερμα<br>Σύνδρομο Sjögren<br>Μεικτή νόσος συνδετικού ιστού<br>ΣΕΛ                                |
| Κεντρομεριδιακή   | CENP A-E  | Περιορισμένο σκληρόδερμα   |
| Πυρηνισκική       | Anti-PM-Scl,<br>anti-RNA πολυμεράσης I-III,<br>anti-U3-RNP, έναντι RNP      | Σκληρόδερμα<br>Σύνδρομο Sjögren<br>ΣΕΛ<br>Ρευματοειδής αρθρίτιδα<br>Εξελισσόμενη συστηματική σκλήρυνση |

Υπάρχουν αρκετοί πιθανοί στόχοι του ANA, με οποιοδήποτε πεπτίδιο που συντίθεται μέσα στον πυρήνα του κυττάρου να χρησιμεύει ως πιθανό αντιγόνο. Τα κυριότερα πυρηνικά αντιγόνα που αποτελούν στόχους των αυτοαντισωμάτων είναι τα εξής: ssDNA, dsDNA, RNA, ιστόνες, U1-nRNP, Sm, SS-A (Ro), SS-B (La), U3-nRNP/φιμπριλαρίνη, RNA-πολυμεράση 1, PM-Scl (PM-1), 7-2-RNP (To), 4-6-S-RNA, οι πρωτεΐνες οργάνωσης του πυρήνισκου, οι πρωτεΐνες του κινητοχώρου, Scl-70 (τοποϊσομεράση 1), η κυκλίνη 1 (PCNA), οι πρωτεΐνες του πυρηνικού σκελετού, το Ku, Mi-1, Mi-2 και οι λαμίνες (Κεραμάρης Κ. Κ.,



2011). Ωστόσο, μέχρι στιγμής, μόνο μερικοί έχουν αναγνωριστεί ότι έχουν κλινική σημασία στον ΣΕΛ. Ένα θετικό ANA με αρνητικό έλεγχο όμως σε πιο συγκεκριμένες δοκιμές αυτοαντισωμάτων είναι λιγότερο πιθανό να σχετίζεται με συστηματική αυτοάνοση νόσο (Justiz Vaillant, Goyal, Bansal, & al., 2021) .



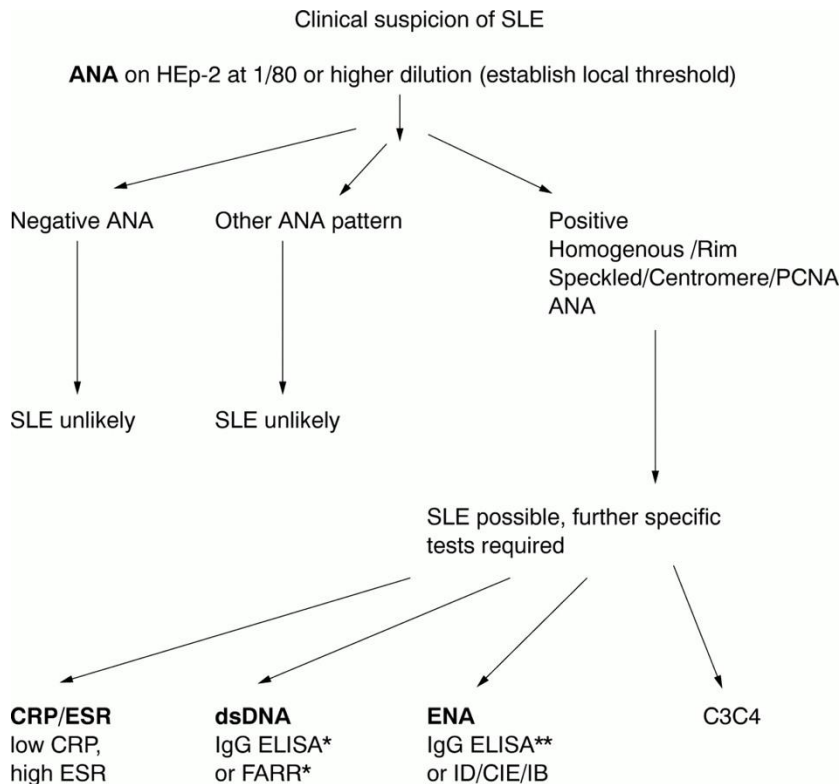
\* Φθορισμός πυρηνικής μεμβράνης: λαμίνες, πυρηνικοί πόροι.

\* Φθορισμός μιτωτικών κυττάρων: κεντροσωμάτια, ινίδια μιτωτικής ατράκτου (μικροσωληνίσκοι;), ενδιάμεσο σώμα (midbody), αντιγόνα σχετιζόμενα με τα χρωμοσώματα (MSA-3).

**Εικόνα 3.26** Παρουσίαση της στρατηγικής που ακολουθείται για την ανίχνευση των αντιπυρηνικών αντισωμάτων με τη μέθοδο του ανοσοφθορισμού. Στα θετικά δείγματα επισημαίνεται ο τύπος του φθορισμού, που σχετίζεται με συγκεκριμένα αντιγόνα, που μπορούμε να διερευνηθεί περαιτέρω με άλλες μεθόδους.

Πηγή: <https://bit.ly/2PU8gpl>

Τα θετικά αποτελέσματα παρατηρούνται συχνά με κάποιες άλλες ασθένειες και σε μικρότερο ποσοστό ατόμων χωρίς ΣΕΛ ή άλλες αυτοάνοσες διαταραχές. Επομένως, ένα θετικό ANA από μόνο του δεν είναι αρκετό για τη διάγνωση του λύκου. Οι ιατροί πρέπει να εξετάσουν το αποτέλεσμα αυτής της εξέτασης μαζί με άλλα κριτήρια (Robinson, 2019).



**Εικόνα 3.27** Προτεινόμενο διαγνωστικό πρωτόκολλο για διερεύνηση ΣΕΛ.

\* Επιβεβαιώνει ασθενώς θετικά ή πιθανά ψευδώς θετικά από το IgG CLIF.

\*\* Επιβεβαιώνει ασθενώς θετικά ή πιθανά ψευδώς θετικά από ID / CIE / IB.

Ανιχνευτές αντιφωσfolιπιδίου / αντιπηκτικού λύκου μπορεί να είναι απαραίτητοι εάν υπάρχουν σχετικά κλινικά χαρακτηριστικά ενός συνδρόμου αντιφωσfolιπιδίων.

ANA: αντιπυρηνικό αντίσωμα, CIE: Ανοσηλεκτροφόρηση Πρωτεϊνών Ορού, CLIF: ανοσοφθορισμός *Criethidia luciliae*, CRP: C αντιδραστική πρωτεΐνη, dsDNA: δίκλωνο DNA, ELISA: ανοσοενζυμική μέθοδος, ENA: αντισώματα έναντι των εκχυλίσμων πυρηνικών αντιγόνων, ESR: ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων, ID: ανοσοδιάχυση, IB: ανοσοαποτύπωση, PCNA: πυρηνικού αντιγόνου πολλαπλασιαζομένων κυττάρων.

Πηγή: <https://jcp.bmj.com/content/53/6/424>

### Αντι-DNA

Τα αντισώματα αυτά διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες:

- Έναντι απλής έλικας DNA (αντι-ssDNA)
- Έναντι διπλής έλικας DNA (αντι-dsDNA)
- Έναντι απλής και διπλής έλικας DNA.

Τα αντι-ssDNA αντισώματα δεν είναι ειδικά για τον ΣΕΛ, καθώς βρίσκονται στη χρόνια ενεργό ηπατίτιδα, στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση και στη λοιμώδη μονοπυρήνωση και δεν θεωρούνται ειδικά για τον ΣΕΛ, αφού βρίσκονται αυξημένα εξίσου σε ρευματικές και μη ρευματικές παθήσεις. Αντιθέτως, η παρουσία αντι-dsDNA αντισωμάτων αποτελεί ένα

από τα κριτήρια διάγνωσης του ΣΕΛ, σύμφωνα με την Αμερικανική Ρευματολογική Εταιρεία. Σχετίζονται με συστηματικό λύκο και νεφρίτιδα, αλλά όχι με υποξεία δερματικό λύκο ή δισκοειδή λύκο. Η καλύτερη μέθοδος για την ανίχνευση του αντι-dsDNA παραμένει αμφιλεγόμενη. Οι πιο συνηθισμένες τεχνικές στο Ηνωμένο Βασίλειο είναι ELISA, *Crithidia luciliae* IFA (CLIF) ή δοκιμασίες Farr Assay RIA. Η μεγάλη ειδικότητα της ανίχνευσης των αντι-DNA είναι σχεδόν ίδια με την ανίχνευση αντι-Sm (ανοσοφθορισμός τύπου στεφάνης ή περιφερικών κοκκίων).

Η απουσία αντι-dsDNA σε όλη τη διάρκεια της κλινικής πορείας συνοδεύεται από καλύτερη πρόγνωση, ενώ συχνά η βαρύτερη κλινική νόσος συμβαδίζει με αρχικό υψηλό τίτλο που ελαττώνεται παράλληλα προς την κλινική βελτίωση. Ωστόσο, αντισώματα μπορεί να υπάρχουν για μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς κλινική δραστηριότητα της νόσου. Οι υψηλοί τίτλοι είναι χαρακτηριστικοί του ΣΕΛ, αλλά χαμηλοί τίτλοι βρίσκονται και σε άλλα ρευματικά νοσήματα. Για πολλούς ανθρώπους, ο τίτλος ή το επίπεδο των αντισωμάτων αυξάνεται καθώς η ασθένεια γίνεται πιο ενεργή. Έτσι, οι ιατροί μπορούν επίσης να το χρησιμοποιήσουν για να βοηθήσουν στη μέτρηση της δραστηριότητας της νόσου. Επίσης, η παρουσία αντι-dsDNA δείχνει μεγαλύτερο κίνδυνο νεφρίτιδας του λύκου. Έτσι, ένα θετικό τεστ μπορεί να προειδοποιήσει τους ιατρούς για την ανάγκη παρακολούθησης των νεφρών. Σε πολλές μελέτες έχει παρατηρηθεί θετική συσχέτιση αντι-dsDNA και αγγειίτιδας, αναμίας, περικαρδίτιδας, θρομβοπενίας, λευκοπενίας και λεμφοπενίας στον ΣΕΛ (Hochberg, et al., 2003) (Γαρύφαλλος, 2005) (Wallace, Hahn, & Duboi, 2007) (Harrison, 2001) (Prasad & et al, 2006).

Τα αντισώματα αντι-dsDNA έχουν περισσότερο από 95% ειδικότητα για ΣΕΛ αλλά παρατηρούνται σε περίπου 60% έως 80% των ασθενών με ΣΕΛ και σπανιότερα εμφανίζονται και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Έτσι, ένα αρνητικό αντι-dsDNA δεν αποκλείει τη διάγνωση του ΣΕΛ. Η δοκιμή Farr Assay RIA θεωρείται “gold standard” μέθοδος για την ανίχνευση αντισωμάτων. Πλεονεκτήματα της τεχνικής Farr Assay RIA είναι η υψηλή ειδικότητα, η ανίχνευση υψηλής συγγένειας Abs, το αποτέλεσμα εκφράζεται ποσοτικά, ενώ τα μειονεκτήματα ότι χρησιμοποιεί ραδιενέργεια, είναι δύσκολη, ακριβή, ο μη προσδιορισμός ισotύπων και η δύσκολη ανεύρεση στα εργαστήρια.

Τα αντι-dsDNA αντισώματα πιστεύεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του ΣΕΛ, με την δέσμευση τους από το DNA που ακολουθείται από εναπόθεση

ανοσοσυμπλεγμάτων στους ιστούς. (λ.χ. στα αγγειώδη σπειράματα των νεφρών). Η αντίχνευση των αντι-DNA πραγματοποιείται πλέον ανεξάρτητα από τα υπόλοιπα ANA. Η μέθοδος προσδιορισμού τους είναι η ELISA αλλά γίνεται και με IFA πάνω σε υπόστρωμα του αιμοπαράσιτου *Crithidia lucidiae*. Το μαστίγιο του *Crithidia lucidiae* έχει εξ' ολοκλήρου αντιγονική συμπεριφορά παρόμοια με τα αντι-dsDNA. Οι δοκιμές ELISA είναι διαθέσιμες και χρησιμοποιούνται ευρέως στα εργαστήρια. Τα αντισώματα αντι-dsDNA μπορούν επίσης να παρατηρηθούν σε φαρμακευτικό λύκο (Justiz Vaillant, Goyal, Bansal, & al., 2021). Έως και το 20% των ατόμων με ΣΕΛ έχουν αρνητική εξέταση. Έτσι, μια αρνητική δοκιμή δεν σημαίνει ότι ένα άτομο δεν έχει τη νόσο (Robinson, 2019) (Egner, 2000).

### **Αντι-ENA**

(Αντισώματα έναντι μη ιστονικών πυρηνικών και κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών)  
Στρέφονται έναντι μικρών πυρηνικών και κυτταροπλασματικών ριβονουκλεοπρωτεϊνών. Πολλά από τα αντιγόνα αυτά είναι διαλυτά και επειδή λαμβάνονται με εκχύλιση των πυρήνων ονομάζονται εκχυλιζόμενα πυρηνικά αντιγόνα (Extractable Nuclear Antigens- ENA) και αντιπροσωπεύουν έξι κύριες πρωτεΐνες: Ro, La, Sm, RNP, Scl-70, Jo1. Η αρχική αναζήτηση για τον ΣΕΛ στα αντι-ENA αντισώματα περιλαμβάνει τον προσδιορισμό τους με ένα screening test του συνόλου σε τέσσερα αντιγόνα: Anti-Ro (SSA), Anti-La (SSB), Anti-Sm, Anti-(U1)RNP. (Egner, 2000)

### **Anti-Ro (SSA) και Anti-La (SSB)**

Τα αντιγόνα SSA/Ro και SSB/La αρχικά είχαν ονομαστεί Ro και La και αργότερα SSA και SSB εξαιτίας του γεγονότος ότι βρέθηκαν σε ασθενείς με σύνδρομο Sjögren (SS). Κατά τον προσδιορισμό τους πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι το SSB εντοπίζεται πάντοτε μαζί με το SSA και ότι το SSB έχει κυρίως πυρηνική εντόπιση σε αντίθεση με το SSA που ανιχνεύεται και στο κυτταρόπλασμα (Παπαθανασίου, 2014).

Τα αντισώματα Anti-Ro (SSA) και Anti-La (SSB) και είναι ειδικά έναντι των πρωτεϊνών ριβονουκλεϊκού οξέος (RNA). Τα αντισώματα Anti-Ro και Anti-La παρατηρούνται σε έως και 90% των περιπτώσεων του συνδρόμου Sjögren, αλλά μπορούν επίσης να εμφανιστούν και στο ΣΕΛ (Anti-Ro έως 50% και Anti-La έως και 20%). Στο ΣΕΛ, μπορεί να σχετίζονται με δευτερογενές σύνδρομο Sjögren και κερατοεπιπεφυκίτιδα sicca, υποξεία δερματικό λύκο, φωτοευαισθησία, συγγενή καρδιακό αποκλεισμό και νεογέννητο λύκο (Justiz

Vaillant, Goyal, Bansal, & al., 2021). Κανένα δεν είναι ειδικό για το ΣΕΛ, αλλά και τα δύο είναι πολύ χρήσιμα όταν απουσιάζει το αντι-dsDNA. Και τα δύο αντισώματα σχετίζονται με νεογέννητο λύκο, ένα σπάνιο αλλά δυνητικά σοβαρό πρόβλημα στα νεογνά. Σε έγκυες γυναίκες, ένα θετικό Anti-Ro (SSA) ή Anti-La (SSB) προειδοποιεί τους γιατρούς για την ανάγκη παρακολούθησης του αγέννητου μωρού. Το Ro υπάρχει σε δύο μορφές: Ro52 και Ro60. Στο ΣΕΛ κυριαρχούν τα αντισώματα αντι-Ro60, ενώ και τα δύο υπάρχουν στο σύνδρομο Sjögren. Το anti-Ro σχετίζεται με δερματική εμπλοκή σε υποξεία δερματικό ερυθηματώδη λύκο (Richey & Lockshin, 2019).

### **Αντι-Sm**

Το αντι-Sm (anti-Smith), ονομάστηκε έτσι από το όνομα του πρώτου ασθενή που διαγνώστηκε με αυτό το αντίσωμα. Το αντι-Sm εμφανίζεται στους περισσότερους ασθενείς που δεν έχουν αντι-dsDNA. Μερικοί ασθενείς έχουν αντι-dsDNA και anti-Sm. Βρίσκεται σε έως και 30% των ατόμων με λύκο και έχουν 99% ειδικότητα για ΣΕΛ. Παρατηρούνται περισσότερο σε Αφροαμερικανούς ασθενείς με ΣΕΛ (Justiz Vaillant, Goyal, Bansal, & al., 2021). Σπάνια απαντάται σε άτομα χωρίς λύκο και έτσι, ένα θετικό αποτέλεσμα μπορεί να βοηθήσει στην επιβεβαίωση της διάγνωσης της νόσου. Το αντίσωμα Anti-Sm δεσμεύεται με μια πρωτεΐνη που συνδέεται με το DNA. Σε αντίθεση με το αντι-dsDNA, το αντι-Sm δεν μεταβάλλεται σε τίτλο κατά τη διάρκεια της φλεγμονής ή της θεραπείας, επομένως δεν χρειάζεται να παρακολουθείται (Richey & Lockshin, 2019), (Robinson, 2019). Τα Anti-Sm σπάνια εντοπίζονται χωρίς αντισώματα Anti-U1-RNP (ριβονουκλεοπρωτεΐνη). Τα αντισώματα αναζητούνται ως αντι-Sm/RNP λόγω των κοινών επίτοπων των αντι-Sm και αντι-RNP (Egner, 2000).

### **Αντι-RNP**

Ομοίως, τα αντι-RNP είναι αντισώματα έναντι ριβονουκλεοπρωτεΐνης, τα οποία βρίσκονται θετικά σε 15% έως 30% ασθενών με ΣΕΛ, αλλά απαντώνται θετικά και σε άλλες παθήσεις, όπως στη PA, στο σύνδρομο Sjögren και στο σκληρόδερμα (Justiz Vaillant, Goyal, Bansal, & al., 2021).

Όταν υπάρχει σε υψηλό τίτλο χωρίς άλλα αυτοαντισώματα, το αντι-RNP υποδηλώνει μια συγκεκριμένη ασθένεια που μοιάζει με λύκο, που ονομάζεται μικτή νόσος του

συνδεδετικού ιστού (MCTD)(αν και στο MCTD, λείπουν αντισώματα Anti-Sm), που χαρακτηρίζεται από λύκο, σκληρόδερμα και συμπτώματα τύπου δερματομυοσίτιδας, και περιλαμβάνει τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

- Σπυράκια ή άλλα χαρακτηριστικά που μοιάζουν με σκληρόδερμα
- Το φαινόμενο του Raynaud (τα δάχτυλα και τα δάχτυλα των ποδιών έχουν κακή κυκλοφορία και γίνονται μούδιασμα και χλωμό σε απόκριση σε κρύες θερμοκρασίες ή στρες)
- Πνευμονική υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση που επηρεάζει τις αρτηρίες στους πνεύμονες και τη δεξιά πλευρά της καρδιάς)
- Εξανθήματα
- Μυϊκή φλεγμονή και αδυναμία
- Οι ασθενείς με MCTD, σε αντίθεση με αυτούς με ΣΕΛ, έχουν χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής νόσου (Richey & Lockshin, 2019).

## Antinuclear antibodies and Systemic lupus

| Antibody        | ANA (ICAP*) pattern                | Frequency | Comments  |
|-----------------|------------------------------------|-----------|---|
| Anti-dsDNA      | Nuclear homogeneous                | 60-80%    | Association with disease activity (when with Farr assay) and lupus nephritis. Can also be measured using ELISA-based or IF on <i>Critidia Luciliae</i>      |
| Anti-nucleosome | Nuclear homogeneous                | 60-70%    | Highly specific for SLE. Often searched for when ANA+ without anti-dsDNA  |
| Anti-histone    | Nuclear homogeneous                | 60-70%    | Association with both SLE (60-70%) & drug-induced lupus (90%)   |
| Anti-SSA        | Nuclear fine speckled              | 30-40%    | Target: SS-A/Ro (60kD). Associated with SCL, neonatal lupus and Sjogren   |
| Anti-SSB        | Nuclear fine speckled              | 5-10%     | Associated with Sjogren and neonatal lupus  |
| Anti-(U1)RNP    | Nuclear large/coarse speckled      | 15-30%    | Associated with MCTD, Raynaud's phenomenon and  |
| Anti-Sm         | Nuclear large/coarse speckled      | 10-30%    | Highly specific. Higher prevalence in non-white (30%-40%) than white (5-10%)  |
| Anti-Ribo-P     | Cytoplasmic dense fine speckled    | 5-15%     | If SLE is clinically suspected, tests to ribosomal P phosphoproteins (P0, P1, P2, C22 RibP peptide) are recommended*. Controversial association with NPSLE. |
| Anti-Ku         | Nuclear fine speckled              | 5-10%     | Associated with SLE-SSc-AIM overlap syndromes*  |
| Anti-PCNA       | Pleomorphic speckled nucleoplasmic | 1-5%      | Considered highly specific for SLE (debated)  |
| Anti-DFS70      | Nuclear dense fine speckled        | 0-3%      | Rarely confirmed in patients with typical SLE. Negative association with autoimmune diseases only if Ag target is LEDGF/p75 and there is no common ENA*     |

\*International Consensus on ANA pattern (anapatterns.org)

@Lupusreference

Εικόνα 3.28 Αντιπυρηνικά αντισώματα και ΣΕΛ

Πηγή: <https://www.grepmed.com/images/11225/rheumatology-ana-antinuclear-table-diagnosis>

### Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (APL)

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aPL) εμφανίζονται σε περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με λύκο και περίπου το 10% των ασθενών με ΣΕΛ μπορεί να έχουν αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS), το οποίο χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενους θρόμβους αίματος, επιπλοκές κατά την εγκυμοσύνη και άλλα χαρακτηριστικά. Τα αντισώματα aCL όλων των

ισοτύπων παρατηρούνται στο 16-60% των ασθενών με ΣΕΛ . Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα IgG τάξεως αποτελούν κριτήριο διάγνωσης του ΣΕΛ σύμφωνα με τα κριτήρια του 2017 που θέσπισε η ACR και η Ευρωπαϊκή Εταιρία κατά του Ρευματισμού (EULAR).

Οι εργαστηριακές δοκιμές που προσδιορίζουν το aPL είναι:

- **Αντιπηκτικό Lupus (LAC)**, μια εξέταση για πήξη του αίματος
- **Αντικαρδιολιπινικά (aCL)**, έχει τρεις τύπους αντισωμάτων, IgG, IgA, IgM
- **Αντι-β2γλυκοπρωτεΐνη 1 (aB2GP1)**, η οποία έχει τους ίδιους τρεις τύπους αντισωμάτων.

Το LAC είναι το πιο σημαντικό από αυτά τα αντισώματα. Από τους τύπους των aCL και B2GP1, το IgG είναι το πιο σημαντικό. Όπως και με άλλα αυτοαντισώματα, οι πολύ θετικές τιμές είναι πολύ πιο σημαντικές από αυτές που είναι ασθενώς θετικές (Richey & Lockshin, 2019).

Αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης APS μεταξύ ατόμων με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα εμφανίζεται σε 1) ασθενείς με θετικά αντισώματα καρδιολιπίνης ή αντι-β2GP1 αντισώματα σε υψηλούς τίτλους στην πλειοψηφία των μετρήσεων, 2) ασθενείς με θετικό το αντιπηκτικό του λύκου και 3) ασθενείς με τριπλή θετικότητα των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Η συχνότητα ανίχνευσης των aCL σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι 31%, ενώ αντισώματα έναντι της β2-GP I βρίσκονται σε ποσοστό 35% . Πολλές μελέτες δείχνουν ότι η επίπτωση της θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με ΣΕΛ με θετικά aCL ή/και LAC βρίσκεται στο 35-42%, αλλά και η σταθερή παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων για χρόνια (όχι μόνο στην έξαρση) αποτελεί παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση και εμφάνιση του Αντιφωσφολιπιδικού Συνδρόμου (ιδιαίτερα αυξημένοι τίτλοι IgG aCL). (Ζακαλκά, 2007)

### **Αναιμία**

Οι αιματολογικές διαταραχές είναι συχνό εύρημα στους ασθενείς . Η αναιμία είναι η συνηθέστερη αιματολογική διαταραχή που συναντάται στον ΣΕΛ και παρατηρείται έως και στο 80%. Ανωμαλίες στον αριθμό των αιμοσφαιρίων, συμπεριλαμβανομένων των λευκών αιμοσφαιρίων και των ερυθρών αιμοσφαιρίων, μπορεί να εμφανιστούν σε άτομα με λύκο. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με τον λύκο, τη θεραπεία με λύκο ή λοιμώξεις .

Η αναιμία μπορεί να οφείλεται σε χρόνια νόσο, δευτερογενή νεφρική ανεπάρκεια, απώλεια αίματος επαγόμενη από φάρμακα ή αυτοάνοση αιμόλυση. Υπάρχουν και

άλλες πολύ σπάνιες αιτίες αναιμίας δευτερογενείς σε ΣΕΛ που περιλαμβάνουν απλασία των ερυθρών αιμοσφαιρίων, απλαστική αναιμία, και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία. (Newmana K, 2013)

Λευκοπενία βρίσκεται περίπου στο 50% των ατόμων με λύκο αποτελεί συνήθη διαταραχή στον ΣΕΛ και μπορεί να εκδηλωθεί είτε ως ουδετεροπενία, είτε ως λεμφοπενία, είτε ως συνδυασμός των δύο.

Η μείωση των ουδετεροφίλων ( $<1.5 \times 10^9/l$ ) μπορεί να οφείλεται σε: α) ανοσολογικούς μηχανισμούς λόγω παρουσίας μη ειδικών αντισωμάτων έναντι των ουδετεροφίλων (σύνδεση του αυτοαντισώματος με το κοκκιοκυττάρου και καταστροφή του συμπλέγματος από τα μακροφάγα στο σπλήνα ουδετεροφίλων ( $<1.5 \times 10^9/l$ )), β) υπερσπληνισμό, γ) κεντρική καταστολή παραγωγής από τον μυελό των οστών, και δ) τοξική επίδραση της θεραπείας από τα φάρμακα που λαμβάνουν οι ασθενείς Η θρομβοπενία εμφανίζεται επίσης σε περίπου 50% των ατόμων με λύκο.

Από έρευνες που έχουν γίνει με μελέτη του μυελού των οστών σε ασθενείς με ΣΕΛ, φαίνεται ότι οι αιματολογικές διαταραχές λαμβάνουν χωρά στο επίπεδο του πολυδύναμου αρχέγονου κυττάρου (stem cell). Επίσης στον ΣΕΛ, τα κύτταρα του στρώματος που αποτελούν κύριο τμήμα του αιμοποιητικού μικροπεριβάλλοντος, παρουσιάζουν μειωμένη παραγωγή των αιμοποιητικών, χυμικών παραγόντων που διαμορφώνουν την αιμοποίηση. Η κυτταροβρίθεια, η παρουσία δυσερυθροποίησης, λεμφοκυττάρωσης ή πλασματοκυττάρωσης, η παρουσία νέκρωσης στον μυελό και ο βαθμός ίνωσης αξιολογούνται με την οστεομυελική βιοψία.

Η λεμφοπενία αναφέρεται εως και 80% με μείωση τόσο των Β όσο και των Τ-λεμφοκυττάρων. Στους ασθενείς κυκλοφορούν λεμφοκυτταροτοξικά αντισώματα, κυρίως IgM, που δρουν μέσω οψωνοποίησης και επαγωγής της φαγοκυττάρωσης. Η λεμφοπενία μπορεί να οφείλεται σε ανοσολογικούς μηχανισμούς ή σε τοξική δράση φαρμάκων. Αναφέρεται ότι η παρουσία ειδικών αυτοαντισωμάτων τύπου SSB/La και SSA/Ro προάγουν την απόπτωση των λεμφοκυττάρων. (Wenzel J, 2004)

### **Δείκτες της ηπατικής και της νεφρικής λειτουργίας**

Για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας των νεφρών και του ήπατος οι ασθενείς υποβάλλονται σε εξετάσεις αίματος. Τα όργανα αυτά μπορούν να επηρεαστούν από το Λύκο και



επομένως πρέπει να γίνει αξιολόγηση της λειτουργίας των νεφρών και της ηπατικής λειτουργίας δίνοντας πληροφορίες για τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα, χοληστερόλης τριγλυκερίδια. Έχουμε αύξηση τιμής της ουρίας καθώς και της κρεατινίνης στο ορό . Αλλαγές στις συγκεντρώσεις των ηλεκτρολυτών, μη φυσιολογικά τιμές στον έλεγχο ηπατικής λειτουργίας πχ. αύξηση τρανσαμινασών και των μυϊκών ενζύμων, εάν υπάρχει προσβολή από τους μύες.

### **Γενική ούρων και 24ώρη συλλογή**

Η νεφρίτιδα λύκου μπορεί να εμφανιστεί με ασυμπτωματική αιματοουρία ή πυουρία, πρωτεϊνουρία νεφρικού ή νεφρωσικού επιπέδου, διαταραχές σωληναριακής λειτουργίας, έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα, αρτηριακή υπέρταση. Η έγκαιρη διάγνωση της νεφρίτιδας λύκου είναι καθοριστικής σημασίας στη διατήρηση της λειτουργίας των νεφρών. Η νεφρική λειτουργία και το ίζημα ούρων αξιολογούνται κατά την πρώτη εξέταση του ασθενούς και φυσικά κατά στις εξάρσεις του νοσήματος. Η πρωτεϊνουρία είναι ο πλέον ευαίσθητος δείκτης νεφρικής προσβολής και, αποτελεί βιοδείκτη έξαρσης και ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Η βιοψία νεφρού είναι σίγουρα απαραίτητη στη διάγνωση του ΣΕΛ και της νεφρίτιδας του και στον καθορισμό της θεραπείας. Συνίσταται σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία >500 mg/ημέρα και σε ύπαρξη με θετικό ίζημα ούρων και παρέχει πληροφορίες για την ενεργότητα και χρονιότητα του νοσήματος. (Weening, et al., 2004). Στις δοκιμασίες ούρων περιλαμβάνεται η μέτρηση πρωτεΐνης ούρων / μικρολευκωματινουρία, όπου μετράται η ποσότητα πρωτεΐνης (ή λευκωματίνης) στα ούρα. Ακόμη και μια μικρή ποσότητα μπορεί να υποδηλώνει κίνδυνο για νεφρική νόσο.

Κάθαρση κρεατινίνης: Αυτή η δοκιμή μετρά πόσο αποτελεσματικά είναι τα νεφρά στο φίλτράρισμα του αίματος για την εξάλειψη των απορριμμάτων. Διεξάγεται σε ούρα που συλλέγονται για περίοδο 24 ωρών.

Γενική ούρων: Η ανάλυση ούρων μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον έλεγχο για νεφρική νόσο. Η παρουσία πρωτεϊνών, ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί όλα να υποδηλώνουν νεφρική νόσο. (Richey & Lockshin, 2019)

### **Μη εργαστηριακές δοκιμές**

Οι ακτινογραφίες ή άλλες απεικονιστικές εξετάσεις μπορούν να διαταχθούν να εξετάσουν όργανα που ενδέχεται να επηρεαστούν από λύκο.

**Απεικονιστικοί Μεθοδοι**

- 1) Απλή ακτινογραφία και CT: Χρησιμεύει για την παρακολούθηση της διάμεσης πνευμονοπάθειας και την εκτίμηση της πνευμονίτιδας, πνευμονικής εμβολής και κυψελιδικής αιμορραγίας. Οι απλές ακτινογραφίες των αρθρώσεων δεν μπορούν να καταδείξουν κάτι το παθολογικό (εκτός από περιαρθρική οστεοπενία και διάγνωση των μαλακών μορίων, χωρίς διαβρώσεις). (e-rheumatology, 2021)
- 2) Μαγνητική τομογραφία/αγγειογραφία εγκεφάλου: Είναι γνωστό ότι είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την ανίχνευση διαταραχών του εγκεφάλου σε ασθενείς με νευροψυχιατρικό συστηματικό ερυθματώδη λύκο λόγω της εξαιρετικής αντίθεσης μαλακού ιστού που παρατηρείται με τη μαγνητική τομογραφία και την ικανότητα λήψης πολλαπλών εικόνων. Εκτός από τις συμβατικές τεχνικές απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού για την αξιολόγηση της παρουσίας βλαβών ατροφίας και λευκής ουσίας, διάφορες τεχνικές απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού έχουν χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό μικροδομικών ή λειτουργικών ανωμαλιών (M Postal, A Tamires Lapa, & F Reis, 2017)

**3.8 Θεραπευτική αντιμετώπιση/Διαχείριση**

Ο ΣΕΛ επηρεάζει σχεδόν 5 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως, ενώ μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κάποια οριστική θεραπεία για τη νόσο. Οι περισσότερες θεραπείες που χορηγούνται για την αντιμετώπισή του έχουν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο στόχος της θεραπείας είναι η πρόληψη της βλάβης των οργάνων και η επίτευξη ύφεσης. Για την παρακολούθηση των ασθενών με ΣΕΛ, συνιστάται η χρήση επικυρωμένων (validated) δεικτών ενεργότητας της νόσου (disease activity indices) όπως το SELENA-SLEDAI, SLEDAI-2K, ECLAM, SLAM και BILAG-2004. (Φανουριάκης Α, 2015)

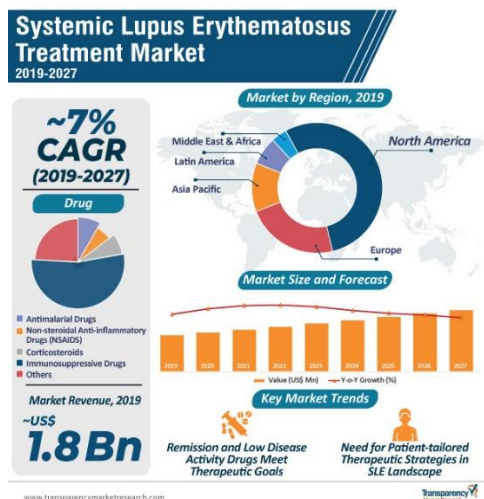
Ο έλεγχος της νόσου μπορεί να επιτευχθεί με αλλαγή στον τρόπο ζωής του ασθενή. Κεντρικό ρόλο στη διαχείριση του ΣΕΛ καταλαμβάνει η εκπαίδευση των ασθενών, οι αλλαγές στις συνήθειες, στον τρόπο ζωής και η συναισθηματική υποστήριξη. Οι ασθενείς πρέπει να είναι καλά εκπαιδευμένοι σχετικά με την παθολογία της νόσου, την πιθανή εμπλοκή οργάνων, τη σημασία της φαρμακευτικής αγωγής και να μπορούν να παρακολουθούν την πορεία της νόσου. Οι ασθενείς να πρέπει να ενθαρρύνονται σε τεχνικές μεί-

ωσης του στρες και στην χρήση συναισθηματικής υποστήριξης καθώς υποφέρουν από αυξημένο άγχος που σχετίζεται με την ασθένεια και τις επιπλοκές και μπορούν να εμφανίσουν καταθλιπτικά επεισόδια. Ομάδες υποστήριξης και μερικές φορές η συμμετοχή της ψυχιατρικής μπορεί να βοηθήσει.

Το κάπνισμα μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα ΣΕΛ και οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν για τη σημασία της διακοπής του καπνίσματος. Οι διατροφικές συστάσεις περιλαμβάνουν γεύματα με χαμηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά και χοληστερόλη, ενώ μια δίαιτα με υψηλές ποσότητες αντιοξειδωτικών, ω-3 λιπαρά οξέα από ψάρια ή ιχθυέλαια θεωρείται ότι μπορεί να βελτιώσει ορισμένους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως τα υψηλά τριγλυκερίδια και η αρτηριακή πίεση για άτομα με ΣΕΛ και δυσλιπιδαιμία. Λόγω του γεγονότος ότι οι ασθενείς με ΣΕΛ κινδυνεύουν από οστεοπόρωση που προκαλείται από λήψη γλυκοκορτικοειδών, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η συμπλήρωση λήψης σε ασβέστιο και βιταμίνη D.

Η φωτοπροστασία είναι ζωτικής σημασίας και όλοι οι ασθενείς με ΣΕΛ θα πρέπει να αποφεύγουν την άμεση έκθεση στον ήλιο, συγχρονίζοντας κατάλληλα τις δραστηριότητές τους, να χρησιμοποιούν ελαφρύ, χαλαρό σκούρο ρουχισμό που καλύπτει το μέγιστο μέρος του σώματος και αντηλιακά ευρέος φάσματος (UV-A και UV-B) με συντελεστή προστασίας από τον ήλιο (SPF) 30 ή περισσότερους. (Justiz Vaillant, Goyal, Bansal, & al., 2021)

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με ανθελνοσοιακά, μόλις επιβεβαιωθεί η διάγνωση. Συγκεκριμένα, η υδροξυχλωροκίνη σχετίζεται με υψηλότερο ρυθμό ύφεσης, λιγότερες υποτροπές και μειωμένη βλάβη κατά τη διάρκεια της νόσου, ακόμη και σε νεφρίτιδα του λύκου. Τα γλυκοκορτικοειδή υψηλής δόσης πρέπει να χορηγούνται μόνο όταν υπάρχει έντονη ένδειξη. Ανοσοκατασταλτικά όπως αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη ή μυκοφαινολάτη μοφετίλη μπορούν να χορηγηθούν για τη μείωση των γλυκοκορτικοειδών, σύμφωνα με τις συστάσεις EULAR. Το Belimumab εγκρίθηκε πρόσφατα ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με SLE με υψηλή δραστηριότητα νόσου που δεν ανταποκρίνεται στην τυπική θεραπεία. Η βραχυχρόνια επαγωγική παλμική θεραπεία με ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη χαμηλής δόσης, καθώς και η συνεχιζόμενη θεραπεία με μυκοφαινολάτη μοφετίλη αποτελούν πρόοδο στη νεφρίτιδα του λύκου. (Annegret Kuhn, Gisela Bonsmann,, & Hans-Joachim Anders, 2015 )



**Εικόνα 3.29** Στοιχεία για την κατανομή της θεραπευτικής αγωγής του ΣΕΛ και αγοράς ανά γεωγραφική περιοχή

Πηγή:

<https://www.transparencymarketresearch.com/systemic-lupus-erythematosus-treatment-market.html>

**Δερματικές εκδηλώσεις:** Οι ήπιες δερματικές εκδηλώσεις μπορούν συνήθως να αντιμετωπιστούν με τοπικά κορτικοστεροειδή ή τοπικούς αναστολείς καλσινευρίνης όπως pimecrolimus, tacrolimus. Η υδροξυχλωροκίνη είναι το φάρμακο επιλογής για τις περισσότερες δερματικές εκδηλώσεις και πολύ αποτελεσματική. Η κινακρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περίπτωση δυσανεξίας ή δυσμενών επιδράσεων της υδροξυχλωροκίνης.

**Μυοσκελετικές εκδηλώσεις:** Η υδροξυχλωροκίνη είναι το αρχικό φάρμακο επιλογής για την αρθρίτιδα του λύκου. Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση, η μεθοτρεξάτη ή η λεφλουνομίδη μπορούν να εξεταστούν. Το Belimumab και το Rituximab μπορούν να εξεταστούν σε ανθεκτικές περιπτώσεις.

**Αιματολογικές εκδηλώσεις:** Εξαιρούνται οι κυτταροπενίες που προκαλούνται από τα φάρμακα. Οι ήπιες κυτταροπενίες συνήθως δεν χρειάζονται θεραπεία. Για μέτριες έως σοβαρές κυτταροπενίες, τα κορτικοστεροειδή είναι ο βασικός παράγοντας της θεραπείας και η αζαθειοπρίνη ή η κυκλοσπορίνη-Α μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως παράγοντας εξοικονόμησης στεροειδών. Καθοριστικοί προγνωστικοί παράγοντες στον ΣΕΛ είναι η βαρύτητα της θρομβοπενίας και η πλήρης ύφεση αυτής, ενώ η θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται για τον καθένα ασθενή. Η συνήθης θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει κορτικοστεροειδή, ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη, ενώ σε ανθεκτικές περιπτώσεις χορηγείται το μονοκλωνικό αντί-CD20 αντίσωμα ή αγωνιστές των υποδοχέων θρομβοποιητίνης. Τα τελευταία χρόνια η εφαρμογή της σπληνεκτομής έχει μειωθεί στο 25% χάρη στα νεότερα φάρμακα και προτείνεται μόνο για ανθεκτικές περιπτώσεις άνοσης θρομβοπενίας ή όταν υπάρχει ανάγκη για συνεχή χορήγηση κορτικοειδών (Kaiafa G.;, 2017).

**Πνευμονικές εκδηλώσεις:** Η οξεία πνευμονίτιδα του λύκου απαιτεί κορτικοστεροειδή, ενώ μπορεί να απαιτηθούν κυκλοφωσφαμίδη εάν υπάρχει διάχυτη κυψελιδική

αιμορραγία. Η διάμεση πνευμονοπάθεια μπορεί να αντιμετωπιστεί με κορτικοστεροειδή χαμηλής έως μέτριας δόσης με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες όπως η αζαθειοπρίνη ή μυκοφαινολάτη μοφετίλ. Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση απαιτεί θεραπεία με αγγειοδιασταλτικά, ενώ οι θρομβωτικές επιπλοκές όπως η πνευμονική εμβολή απαιτούν αντιπηκτική αγωγή. Απαιτούνται κορτικοστεροειδή υψηλής δόσης για τη διαχείριση της μυοκαρδίτιδας και της στεφανιαίας αρτηρίτιδας.

**Εκδηλώσεις του ΚΝΣ:** Η ακριβής διάγνωση και ο αποκλεισμός άλλων πιθανών αιτιών είναι κρίσιμης σημασίας πριν ξεκινήσει η θεραπεία για νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ. Τα κορτικοστεροειδή υψηλής δόσης με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες όπως η κυκλοφωσφαμίδη, η αζαθειοπρίνη ή η ριτουξιμάμπη χρησιμοποιούνται για νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τη φλεγμονή, όπως οπτική νευρίτιδα, ασηπτική μηνιγγίτιδα, απομυελινωτική νόσο (Justiz Vaillant, Goyal, Bansal, & al., 2021).

**Νεφρικές εκδηλώσεις:** Η νεφρίτιδα του Λύκου (LN) επιβεβαιώνεται με βιοψία που χρησιμεύει όχι μόνο για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση, αλλά και για να αποκλειστούν άλλες αιτίες και βοηθά στην ταξινόμηση της νόσου. Σε ασθενείς ΣΕΛ με ήπια σοβαρότητα, π.χ. σε νεφρίτιδα λύκου τάξης I ή II, δεν τίθεται ανοσοκατασταλτική αγωγή αλλά, τηρούνται γενικά μέτρα αντιμετώπισης της ΧΝΝ και χορηγούνται αντιρρευματικά τροποποιητικά φάρμακα (DMARDs), όπως η υδροξυχλωροκίνη. Η θεραπεία του ΣΕΛ μέτριας ή σοβαρής μορφής αποτελείται από δύο φάσεις, τη θεραπεία εφόδου και τη θεραπεία συντήρησης. Η θεραπεία εφόδου αποτελείται από εντατική ανοσοκατασταλτική αγωγή χορηγούμενη για μικρό χρονικό διάστημα και έχει σαν στόχο τον έλεγχο της υπέρμετρης δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος, την τροποποίηση της ιστικής βλάβης και τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας. Μετά την επίτευξη ύφεσης του νοσήματος, ακολουθεί η θεραπεία συντήρησης, η οποία περιλαμβάνει ηπιότερα ανοσοκατασταλτικά σχήματα αλλά μεγαλύτερης διάρκειας και έχει σαν στόχο τη διατήρηση της ύφεσης και την αποφυγή νέας έξαρσης του νοσήματος

Η ανοσοκαταστολή με κορτικοστεροειδή υψηλής δόσης ακολουθούμενη από αζαθειοπρίνη ενδείκνυται μόνο εάν η πρωτεϊνουρία υπερβαίνει το 1gr/ημέρα. Οι ασθενείς με Νεφρίτιδα Λύκου χρειάζονται πολύ στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και της πρωτεϊνουρίας, καθώς και άλλων δεικτών δραστηριότητας της νόσου του ΣΕΛ. Ίσως χρειαστεί θεραπεία νεφρικής αντικατάστασης και μεταμόσχευση σε ορισμένους ασθενείς.

**Εκδηλώσεις εγκυμοσύνης:** Η υδροξυχλωροκίνη θεωρείται ασφαλής κατά την εγκυμοσύνη, έχει συσχετιστεί με σημαντική μείωση των εξάρσεων και της δραστηριότητας της νόσου και θα συνεχιστεί κατά την εγκυμοσύνη. Η αζαθειοπρίνη και τα κορτικοστεροειδή χαμηλής δόσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ήπιες εκδηλώσεις. Άλλοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες όπως μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη, μυκοφαινόλη μοφετίλ, κυκλοφωσφαμίδη είναι τερατογόνοι και αντενδείκνυται κατά την κύηση. Το Rituximab και το belimumab πρέπει επίσης να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Γυναίκες με θετικά αντισώματα Anti-Ro ή Anti-La με ιστορικό νεογνού λύκου σε προηγούμενη εγκυμοσύνη, συνιστάται στενή παρακολούθηση της εμβρυϊκής καρδιάς με εβδομαδιαία ή εναλλακτικά εβδομαδιαίο ηχοκαρδιογράφημα εμβρύου κατά το δεύτερο τρίμηνο. Ο καρδιακός αποκλεισμός πρώτου ή δεύτερου βαθμού πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως με δεξαμεθαζόνη, αν και δεν συνιστάται προφύλαξη με δεξαμεθαζόνη. Η υδροξυχλωροκίνη μειώνει τον κίνδυνο καρδιακού αποκλεισμού του εμβρύου.

### Επιπλοκές

Η υδροξυχλωροκίνη μπορεί να χρησιμοποιείται σε όλους τους ασθενείς με ΣΕΛ, δεδομένου του οφέλους της πέραν της απλής αντιμετώπισης ενεργών εκδηλώσεων, συμπεριλαμβανομένων των αντιθρομβωτικών ιδιοτήτων και της πρόληψης των εξάρσεων. Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροξυχλωροκίνη απαιτούν τακτικές εξετάσεις οφθαλμολογικές. Είναι γνωστό ότι η υδροξυχλωροκίνη ενοχοποιείται για πρόκληση τοξικότητας στον αμφιβληστροειδή και ιδιαιτέρως στην ωχρά κηλίδα. Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται πολύ συχνά στο ΣΕΛ. Οι μακροχρόνιες ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή υψηλής δόσης θα χρειαστούν επίσης προφύλαξη από αντιβιοτικά για την πρόληψη λοιμώξεων. Οι περισσότεροι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στο ΣΕΛ έχουν πολλές πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που κυμαίνονται από κυτταροπενίες και ηπατοτοξικότητα με τους περισσότερους έως αυξημένο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης με κυκλοφωσφαμίδη. Εάν χορηγηθούν ΜΣΑΦ, ο ιατρός μπορεί να υποδείξει και την παράλληλη χορήγηση αναστολέα αντλία πρωτονίων, που προστατεύει το στομάχι. Ασθενείς που παίρνουν χάπια κορτιζόνης, μπορούν να λάβουν παράλληλα αντιοστεοπορωτική αγωγή και χάπια ασβεστίου και βιταμίνη D, που προφυλάσσουν από την οστεοπόρωση (Justiz Vaillant, Goyal, Bansal, & al., 2021).



**Εικόνα 3.30** Χρονολογική εξέλιξη της ανάπτυξης των φαρμάκων για την θεραπεία του ΣΕΛ  
<https://www.lupus.org/about-us/media-relations>

### Διαχείριση

Οι επιπτώσεις στη ζωή ενός ατόμου με ΣΕΛ μπορεί να είναι τόσο βραχυπρόθεσμες όσο και μακροπρόθεσμες. Η έγκαιρη διάγνωση και η αποτελεσματική θεραπεία συμβάλλουν σημαντικά στη μείωση των επιζήμιων επιπτώσεων του ΣΕΛ και να μπορούν να επιφέρουν βελτίωση στη λειτουργία των οργανικών συστημάτων, αλλά και στην ποιότητα ζωής του ασθενούς. Οι επιβλαβείς επιδράσεις της νόσου μπορούν να αυξηθούν εξαιτίας πολλών παραγόντων όπως, καθυστερημένη διάγνωση, ανεπαρκής πρόσβαση σε ιατρική/φαρμακευτική φροντίδα, λιγότερο αποτελεσματική θεραπεία, λανθασμένη προσκόλληση σε θεραπευτικά σχήματα και να προκαλέσουν περισσότερες επιπλοκές ή ακόμα και αυξημένο κίνδυνο θνητότητας. Η σωματική και πνευματική λειτουργία, καθώς και οι κοινωνικές δε-

ξιότητες ενός ατόμου μπορούν να επηρεαστούν ή ακόμα και να περιοριστούν, με αποτέλεσμα αυτοί οι περιορισμοί να επηρεάζουν την ποιότητα ζωής τους. Το συνηθέστερο σύμπτωμα που δρα αρνητικά στην ποιότητα ζωής τους είναι η κόπωση. Μελέτες καταδεικνύουν την απασχόληση ως μέτρο για να προσδιοριστεί ο βαθμός της ποιότητας ζωής των ατόμων με ΣΕΛ, καθώς η εργασία έχει μεγάλη σημασία στη ζωή ενός ατόμου. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, όσο μεγαλύτερο είναι το χρονικό διάστημα που ένα άτομο είχε ΣΕΛ, τόσο λιγότερες πιθανότητες είχε να είναι μέρος του εργατικού δυναμικού. Κατά μέσο όρο, το ποσοστό των ατόμων με τη νόσο που απασχολούνται στην παραγωγική ηλικία είναι μόνο 46%.

### **Γενικές συμβουλές για τα άτομα με λύκο**

Συστήνεται ξεκούραση και να αποφεύγονται οι αγχωτικές καταστάσεις. Ένα πρόγραμμα τακτικής μέτριας άσκησης θα βελτιώσει την ευεξία των ασθενών με ΣΕΛ και θα προστατέψει την απώλεια μυϊκής μάζας. Μια μελέτη, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το επίπεδο ενέργειας, η καρδιαγγειακή ικανότητα, η λειτουργική κατάσταση και η μυϊκή δύναμη, μπορούν να αυξηθούν τόσο με την αερόβια άσκηση όσο και την άσκηση μυϊκής ενίσχυσης. Ζωτικής σημασίας είναι ο ρόλος των φυσικοθεραπευτών για τους ασθενείς με ΣΕΛ. Η επίσκεψη στον ιατρό τακτικά (ιδιαίτερα εάν υπάρχει η αίσθηση ότι τα συμπτώματα επιδεινώνονται) και η δημιουργία μιας λίστας με τα συμπτώματα και τυχόν ερωτήσεις που μπορεί να υπάρχουν είναι θεμιτά.

Οι ασθενείς με ΣΕΛ που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή, θα πρέπει να περιορίσουν το λίπος και το αλάτι στη διατροφή τους, καθώς και τα δύο μπορούν να συμβάλουν στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων χοληστερόλης και λιπιδίων στο αίμα. Σε περίπτωση που υπάρχει κατακράτηση υγρών που προκαλεί οίδημα, θα πρέπει να μειωθεί η ποσότητα αλατιού και τροφίμων που περιέχουν νάτριο. Επίσης, είναι βασικό να αποφεύγονται οι επεξεργασμένες τροφές.

Για τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΣΕΛ η μέτρια πρόσληψη πρωτεϊνών 0,6g/kg/ημέρα μπορεί να είναι ωφέλιμη. Επίσης, τα φλαβονοειδή αντιπροσωπεύουν τη μεγαλύτερη κατηγορία πολυφαινολών, προωθούν μια καλύτερη ανοσολογική απόκριση, έχουν καλά εδραιωμένο αντιοξειδωτικό και αντιμικροβιακό αποτέλεσμα, καθώς και έναν αντιγηραντικό ρόλο. Τα βασικά τρόφιμα που περιέχουν αντιοξειδωτικά είναι

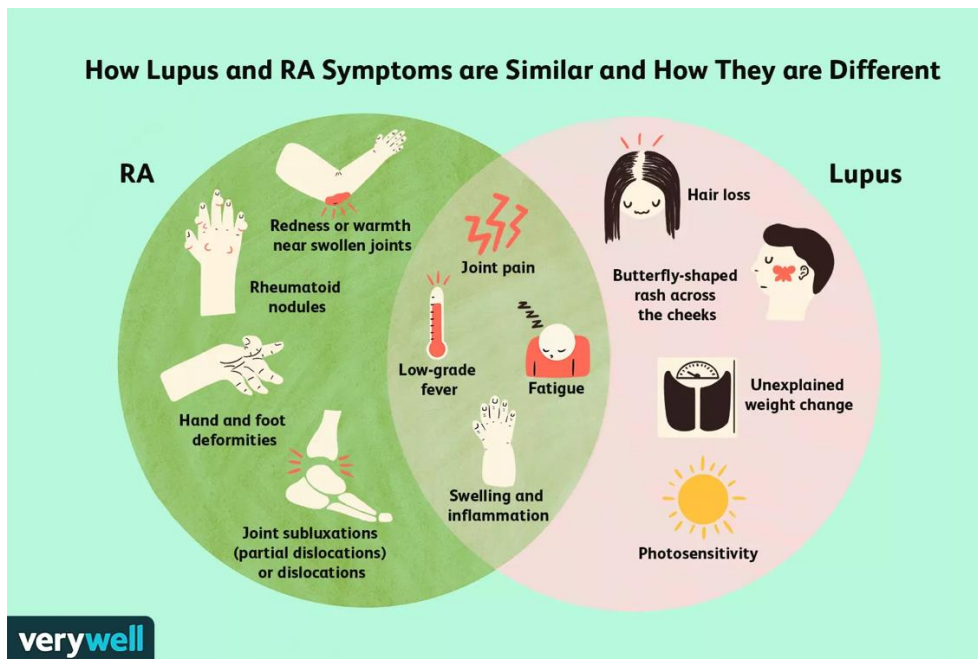


κυρίως τα φρούτα και τα λαχανικά (μήλα, πορτοκάλια, ακτινίδια, καρπούζι, μαρούλι, ντομάτα, φακές, σέλινο). Οι μελέτες καταδεικνύουν ότι σε ασθενείς με ΣΕΛ μια ισορροπημένη διατροφή, με υψηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών πλούσιων σε φλαβονοειδή, έχει θετική συσχέτιση (Barnard, 2021)

### 3.9 Πρόγνωση

Ο κίνδυνος θανάτου στους ασθενείς με ΣΕΛ είναι 2-5 φορές υψηλότερος από ότι στο γενικό πληθυσμό, ενώ τα τελευταία 10 χρόνια τα ποσοστά επιβίωσης έχουν παρουσιάσει βελτίωση. Παρά τις εξελίξεις στις θεραπευτικές επιλογές και την καλύτερη κατανόηση της διαδικασίας της νόσου, οι ασθενείς με ΣΕΛ υποφέρουν από νοσηρότητα και έχουν υψηλή θνησιμότητα. Τα ποσοστά επιβίωσης είναι 85% έως 90% κατά τα πρώτα 10 χρόνια σε σύγκριση με 1950 όπου το ποσοστό επιβίωσης των 5 ετών ήταν 50%. Οι κυριότερες αιτίες θνησιμότητας περιλαμβάνουν καρδιαγγειακές παθήσεις, λοιμώξεις και νεφρική νόσο. Η έγκαιρη διάγνωση με θεραπεία που στοχεύει στην πρόληψη της βλάβης των οργάνων, η παρακολούθηση και ο έλεγχος των ασθενών για καρδιαγγειακές παθήσεις και οι λοιμώξεις με έγκαιρη παρέμβαση μπορεί να βελτιώσουν αυτά τα αποτελέσματα.

Για τη διαχείριση του ΣΕΛ είναι ζωτικής σημασίας η εκπαίδευση των ασθενών. Η καλύτερη εκπαίδευση τους σχετικά με τα πιθανά σημεία και συμπτώματα της εμπλοκής των οργάνων μπορεί να οδηγήσει σε έγκαιρη αναγνώριση και παρέμβαση που μπορεί να αποτρέψει τη βλάβη των οργάνων. Επιπλέον, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τη σημασία της συμμόρφωσης στα φάρμακα, τις κλινικές και εργαστηριακές αξιολογήσεις (Alarcón-Segovia, και συν., 2005) (Fors Nieves & Izmirly, 2016).



Εικόνα 3.31 Διαφορές ανάμεσα στα συμπτώματα της ΡΑ και του ΣΕΛ

Πηγή: <https://www.verywellhealth.com/the-difference-between-rheumatoid-arthritis-and-lupus-2249883>

## **B. Ειδικό Μέρος**

### **Κεφάλαιο 4. Σκοπός**

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής είναι η παρουσίαση των κλινικών εκδηλώσεων δυο συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων: της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας (ΡΑ) και του Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου (ΣΕΛ), καθώς επίσης η ανάδειξη της αξίας διενέργειας ορολογικών εξετάσεων στο Ανοσολογικό εργαστήριο για την ανίχνευση των συστηματικών αυτοαντισωμάτων, που είναι παρόντα σε επίπεδο αρχικής διάγνωσης των νοσημάτων αυτών. Ο προσδιορισμός και η αξιολόγηση ειδικών αυτοαντισωμάτων για τα δυο αυτά νοσήματα είναι αναμφίβολα σημαντικός στην κλινική πράξη, στην παρακολούθηση και ανταπόκριση σε νέα θεραπευτικά σχήματα. Στόχος είναι η αναζήτηση δεικτών με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα κατάλληλων για την διάγνωση των νόσων αυτών. Η βέλτιστη θεραπευτική στρατηγική βασίζεται σε όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη πρόσβαση σε κατάλληλα προγνωστικά και διαγνωστικά εργαλεία.

## Κεφάλαιο 5. Υλικό και μεθοδολογία

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 50 ασθενείς με διαγνωσμένη ΡΑ σύμφωνα με τα νέα κριτήρια ταξινόμησης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας του 2010 από ACR/EULAR και 50 ασθενείς με διαγνωσμένο ΣΕΛ σύμφωνα με τα κριτήρια του SLICC 2012. Ο προσδιορισμός των ανοσολογικών εργαστηριακών παραμέτρων έγινε στο Τμήμα Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας "Άγιος Παντελεήμων". Η σύνθεση των ασθενών ήταν γυναίκες και άνδρες ενήλικοι με ηλικία έναρξης τα 19 μέχρι τα 91 έτη.

Οι ανοσολογικοί εργαστηριακοί παράμετροι που αναζητήθηκαν στα δείγματα των ασθενών με ΡΑ αφορούσαν επίπεδα από Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), αντισώματα έναντι της διπλής έλικας του DNA (αντι-dsDNA), αντι-CCP αντισώματα, έναντι εκχυλιζόμενων αντιγόνων του πυρήνα (αντι-ENA), και συγκεκριμένα με ειδικότητα έναντι των Ro/SSA, La/SSB, Sm, RNP αντιγόνων καθώς επίσης και αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων (ANCA). Ενώ αντίστοιχα στους ασθενείς με ΣΕΛ αναζητήθηκαν ANA, αντι-dsDNA, αντι-ENA, SSA, SSB, Sm, RNP αντισώματα, αντικαρδιολιπινικά και αντισώματα έναντι της Β2γλυκοπρωτεΐνης των τάξεων IgG και IgM. Τα χρησιμοποιούμενα αντιδραστήρια είναι από τις εταιρείες: AESKU. DIAGNOSTICS, INOVA DIAGNOSTICS, DIA-STAT®.

### Μέθοδος προσδιορισμού στην εργασία χρησιμοποιήθηκε IFA για ANA ΚΑΙ ANCA

Τα αντιπυρηνικά αντισώματα ANA προσδιορίστηκαν με δοκιμασία έμμεσου ανοσοφθορισμού στον ανθρώπινο ορό και έχουν ευαισθησία 93-99% στον ΣΕΛ. Τάσσονται ενάντια σε ένα μεγάλο αριθμό πυρηνικών και κυτοπλασματικών αντιγόνων και εμφανίζονται με μεγάλη συχνότητα σε συστηματικές ρευματικές παθήσεις. Οπότε η διαπίστωσή τους είναι ένα σημαντικό βοηθητικό μέσο για τη διαφοροδιάγνωση αυτών των νοσημάτων. Η δοκιμασία βασίζεται στην αρχή του προσδιορισμού έμμεσου ανοσοφθορισμού: Οι γυάλινες αντικειμενοφόροι μικροσκοπίου επικαλύπτονται με τομές ιστών ή κύτταρα (κύτταρα HEp-2 για τον προσδιορισμό ANA, κοκκιοκύτταρα για τον προσδιορισμό ANCA). Αν ο ορός του ασθενούς περιέχει αντισώματα ενάντια σε συστατικά στοιχεία των ιστών ή κυττάρων αυτά συνδέονται κατά τη διάρκεια της πρώτης επώασης στο αντίστοιχο υπόστρωμα επάνω στην αντικειμενοφόρο. Το μη δεσμευμένο υλικό απομακρύνεται με ένα βήμα πλύσης. Τα συν-

δεμένα αντισώματα του ασθενή ανιχνεύονται με αντιανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες σημασμένες με φλουορεσκεΐνη κατά τη διάρκεια της δεύτερης επώασης, τα οποία συνδέονται στα συνδεμένα αντισώματα του ασθενή και απεικονίζονται με την χρωστική τους ουσία φθορισμού. Προκύπτει μια ειδική πράσινη φθορίζουσα χρώση συμπλέγματος αντιγόνου-αντισώματος, η οποία μπορεί να απεικονιστεί με τη βοήθεια ενός μικροσκοπίου φθορισμού. Τα κύτταρα HEp2 είναι ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία καλλιεργήθηκαν από έναν ιστό λαρυγγικού καρκινώματος ενός ασθενή. Το υπόστρωμα παρέχει μία ομοιογενή κυτταρική ανάπτυξη χωρίς κυτταρικές συνδέσεις. Για την αξιολόγηση δειγμάτων είναι σημαντική η ύπαρξη κυττάρων στο στάδιο της μίτωσης, διότι έτσι καθορίζονται με μεγαλύτερη ακρίβεια οι πυρηνικές σχηματομορφές. Ελαφρός φθορισμός σε τίτλους 1:80 (ενήλικες) θεωρείται θετικός. Καταγράφηκε επίσης και ο τύπος φθορισμού. Στα θετικά δείγματα ακολούθησαν αραιώσεις του ορού μέχρι 1/640 για να καθοριστεί έτσι ο τίτλος των ANA θετικών δειγμάτων. Ο IFA είναι μεν μία ευαίσθητη μέθοδος, όμως η δοκιμασία μεγάλου αριθμού ορών είναι πολύ επίπονη. Η ειδικότητα των μεμονωμένων ANA προσδιορίστηκε μέσω δοκιμασίας με ειδική ELISA όπου χρησιμοποιούνται ειδικά αντιγόνα. Αυτό επιτρέπει μία απλή και αξιόπιστη διαφοροποίηση των ANA σύμφωνα με την ειδικότητά τους.

Ο έμμεσος ανοσοφθορισμός αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς για τον προσδιορισμό των ANCA. Όλοι οι οροί εξετάστηκαν για ANCA με θετικό τίτλο φθορισμού το 1:20. Η ύπαρξη των ANCA στη PA δεν αποτελεί ειδικό δείκτη της νόσου και ανευρίσκονται σε ποσοστό 30%, ενώ στο Σύνδρομο Felty σε ποσοστό 90%. Το Σύνδρομο Felty είναι μία σπάνια διαταραχή που περιλαμβάνει τρεις παθήσεις: Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και σπληνομεγαλία. Έχουμε εύρεση των ANCA και σε άλλες φλεγμονώδεις νόσους, όπως στην ελκώδη κολίτιδα: 50-70% και στην Νόσο του Crohn: 10-30%.

Οι τύποι των αντισωμάτων που στρέφονται εναντίον των ουδετερόφιλων είναι δύο: ο κοκκιώδης κυτταροπλασματικός (c-ANCA) και ο περιπυρηνικός τύπος (p-ANCA). Κύριος στόχος των c-ANCA είναι η πρωτεΐνωση 3 (PR3). Η δοκιμασία είναι ένα μέσο για τη διαφορική διάγνωση των σχετιζόμενων με τα ANCA αγγειίτιδων (AAV), όπως της κοκκιωμάτωσης με πολυαγγειίτιδα (κοκκιωμάτωση Wegener) όπου ανευρίσκονται σε ποσοστό 90% τα c-ANCA, της μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας σε ποσοστό 70% τα p-ANCA και του συνδρόμου Churg-Strauss σε ποσοστό 50% τα p-ANCA ή c-ANCA.

**Μέθοδος προσδιορισμού που χρησιμοποιήθηκε στην εργασία ήταν η αυτοματοποιημένη ELISA για: αντι-dsDNA, αντι-CCP, ENA, SSA, SSB, Sm, RNP, αντι-B2GPI-GM, αντι-Cardiolipin-GM.**

Για **Cardiolipin-GM** χρησιμοποιήθηκε ενζυμοαναστολογική μέθοδος ELISA, στερεής φάσης που περιέχει υψηλής καθαρότητας καρδιολιπίνη και φυσική ανθρώπινη β2-γλυκοπρωτεΐνη I. Επιτρέπει τον ολικό ποσοτικό και ποιοτικό προσδιορισμό των IgG και/ή IgM - αντισωμάτων έναντι της καρδιολιπίνης στον ανθρώπινο ορό. Η πλειοψηφία των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων αναγνωρίζουν ειδικά επίτοπα σε ένα σύμπλεγμα το οποίο αποτελείται από καρδιολιπίνη και β2-γλυκοπρωτεΐνη I. Τα ειδικά επίτοπα εκδηλώνονται λόγω της αλληλεπίδρασης της καρδιολιπίνης με τη β2-γλυκοπρωτεΐνη I. Ο προσδιορισμός αυτών των αντισωμάτων εξυπηρετεί στο να τεθεί η διάγνωση και να εκτιμηθεί ο κίνδυνος θρομβώσεως σε ασθενείς πάσχοντες από συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ). Η εμφάνιση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων περιγράφεται συχνά στο ΣΕΛ και η συχνότητα εμφάνισης αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων αναφέρεται σε 24 έως 50% των περιπτώσεων.

Τα **αντισώματα κατά της β2GPI (IgG, IgM)** στην εργασία, ανιχνεύτηκαν με ενζυμοαναστολογική μέθοδο στερεής φάσης που περιέχει υψηλής καθαρότητας φυσική β2-γλυκοπρωτεΐνη I από ανθρώπινο πλάσμα. Το πλακίδιο πολυστυρενίου της ELISA, δεν έχει επιστρωθεί με καρδιολιπίνη, αλλά με κεκαθαρμένη β2GPI, συνεπώς τα αντί-β2GPI αντισώματα συνδέονται με το αντιγόνο τους ανεξαρτήτως της παρουσίας φωσφολιπιδίου.

Τα **αντιφωσφολιπινικά (αCL)** αντισώματα που σχετίζονται με το Αντιφωσφολιπινικό Σύνδρομο (ΑΦΣ) είναι β2GPI εξαρτώμενα και είναι θρομβογόνα. Αντιθέτως, τα αντιφωσφολιπινικά που συνδέονται με καρδιολιπίνη ή άλλα φωσφολιπίδια, ανεξαρτήτως της παρουσίας β2GPI, συνοδεύουν λοιμώξεις και άλλες μη αυτοάνοσες καταστάσεις.

**Η ανίχνευση των αντι-dsDNA** έγινε με ποσοτική ενζυμοαναστολογική ανάλυση Elisa για την ανίχνευση IgG και IgM αυτοαντισωμάτων ειδικά για δίκλωνο DNA (dsDNA) στον ορό των ασθενών. Τα αντισώματα έναντι του dsDNA είναι ιδιαίτερα ειδικά για το ΣΕΛ εμφανίζουν ειδικότητα 97% και ανιχνεύονται σε υψηλή συχνότητα σε ασθενείς χωρίς θεραπεία, σε ασθενείς με ενεργό νόσο κατά 60%, ενώ σπάνια ανευρίσκονται στη PA. Η παρουσία αντισωμάτων dsDNA στο ΣΕΛ είναι ένα από τα κριτήρια ταξινόμησης των ασθενειών από την American Rheumatism Association.

Αναφέρεται συσχέτιση μεταξύ της δραστηριότητας της νόσου και των διακυμάνσεων στα επίπεδα αντισωμάτων, κατά συνέπεια η παρακολούθηση της δραστηριότητας του dsDNA θεωρείται χρήσιμη στη διαχείριση ασθενών με ΣΕΛ. Η ELISA προσφέρει ειδικότητα πάνω από 75% για την ανίχνευση των dsDNA/ευαισθησία, επαναληψιμότητα, εύκολη εφαρμογή στην κλινική πράξη, χαμηλό κόστος και αντικειμενικότητα σε σχέση με άλλες μεθόδους.

Τα **αντι-ENA** ανιχνεύτηκαν το KIT ENA-6S με ενζυμοαναστολογική μέθοδο στερεής φάσης ELISA που επιτρέπει τον ολικό ποιοτικό προσδιορισμό αντισωμάτων της υποομάδας IgG, τα οποία τάσσονται έναντι έξι κυτταρικών και πυρηνικών αντιγόνων στον ανθρώπινο ορό. Κάθε υποδοχέας είναι επικαλυμμένος με τις ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες SS-B, SS-A 52 kDa, Scl 70, Jo-1 και με τις υψηλής καθαρότητας φυσικές ανθρώπινες πρωτεΐνες snRNP/Sm, Sm και SS-A 60 kDa.

Με βάση τις διαφορετικούς τύπους του φθορισμού είναι δυνατό να διακριθεί η ειδικότητα του κάθε ANA. Η διαπίστωση όμως των αυτοαντισωμάτων με την ELISA στα αντίστοιχα ειδικά αντιγόνα επιτρέπει μία ευκολότερη και πιο αξιόπιστη διαφοροποίηση τον ANA σύμφωνα με την ειδικότητά τους.

Τα αντισώματα στο screening test του ENA περιλαμβάνει:

- Sm (Smith antigen), τάσσονται ενάντια κεντρικών πρωτεϊνών, μικρών πυρηνικών ριβονουκλεοπρωτεϊνών (snRNPs). Τα αντί-Sm παρουσιάζουν όπως και τα αντισώματα έναντι του δίκλωνου DNA (dsDNA) υψηλή ειδικότητα για τον ΣΕΛ και αποτελούν έτσι ένα από τα κριτήρια διάγνωσης του ΣΕΛ.
- το σύμπλοκο snRNP/Sm τάσσεται ενάντια των Sm και των πρωτεϊνών snRNP. Ανευρίσκεται στο ΣΕΛ, στο σύνδρομο Sjögren, στη σκληροδερμία και στην πολυμυοσίτιδα.
- SS-A (Ro) και αντισώματα έναντι SS-B (La), υψηλοί τίτλοι ανευρίσκονται συνήθως στο πρωτοπαθές και δευτεροπαθές σύνδρομο Sjögren, εμφανίζονται όμως και στο ΣΕΛ, στο συγγενή καρδιακό αποκλεισμό και στο νεογνικό λύκο.
- Scl-70 τάσσονται ενάντια της DNA-Τοποϊσομεράσης I. Έχουν υψηλή ειδικότητα για τη συστηματική σκληροδερμία και υποδεικνύουν μια βαριά πορεία της πάθησης.
- Jo-1 τάσσονται ενάντια της ιστιδυλο-tRNA συνθετάσης (μια κυτταροπλασματική πρωτεΐνη της πρωτεϊνοσύνθεσης). Εμφανίζονται στο 20-40 % των ασθενών που πάσχουν από πολυμυοσίτιδα και δερματομυοσίτιδα.

Όλοι οι ασθενείς και της PA και του ΣΕΛ εξετάστηκαν σε αντισώματα έναντι του ENA και κατόπιν εξετάστηκαν σε τεστ δοκιμασίας για ανίχνευση της αντιγονικής ειδικότητας στα παρακάτω αυτοαντισώματα:

Τα **αντι-SSA** ανιχνεύτηκαν με ELISA για τον ποσοτικό και ποιοτικό προσδιορισμό αντισωμάτων έναντι του Ro/SS-A στον ανθρώπινο ορό. Το test περιέχει ως αντιγόνο, υψηλής καθαρότητας ανθρώπινο 60kDa SS-A και ανασυνδυασμένο ανθρώπινο 52 kDa SS-A. Αντίστοιχα τα **αντι-SSB** ανιχνεύτηκαν με ELISA που περιείχαν ανθρώπινο ανασυνδυασμένο αντιγόνο La/ SS-B για τον ποσοτικό και ποιοτικό προσδιορισμό αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου La/ SS-B στον ανθρώπινο ορό. Οι μέθοδοι εξυπηρετούν στη διάγνωση του συνδρόμου Sjögren και του συστηματικού ερυθματώδη λύκου.

Αντισώματα έναντι των αντι-SSA πρωτεϊνών ανευρίσκονται σε 25-40% των ασθενών με ΣΕΛ που έχουν και θετικό ANA. Τα αντι-SSA συσχετίζονται ισχυρά με τον νεογνικό λύκο, τον υποξύ δερματικό ερυθματώδη λύκο, στο σύνδρομο Sjögren και εμφανίζουν ειδικότητα 87%, ενώ στη PA η παρουσία αυτών των αυτοαντισωμάτων είναι σπάνια. Τα αντι-SSB ανιχνεύονται σε ποσοστό 10-15% στον ΣΕΛ, ενώ στη PA η παρουσία αυτών των αυτοαντισωμάτων είναι σπάνια. Τα SSB ανιχνεύονται πάντοτε μαζί με τα SSA, χωρίς να ισχύει και το αντίθετο.

Το τεστ για την ανίχνευση των **αντι-Sm** περιέχει υψηλής καθαρότητας φυσικό αντιγόνο Smith (Sm) από μία ανθρώπινη ευκαρυωτική κυτταρική σειρά (HeLa). Η δοκιμασία επιτρέπει τον ποσοτικό και ποιοτικό προσδιορισμό αντισωμάτων έναντι του Sm στον ανθρώπινο ορό. Τα αντί-Sm έχουν υψηλή ειδικότητα 99% στον ΣΕΛ και αποτελούν έτσι ένα από τα κριτήρια ταξινόμησης στη διάγνωση του. Αντί-Sm αντισώματα εμφανίζονται σε 20-30% των ασθενών που πάσχουν από ΣΕΛ, ενώ είναι αρνητικά στη PA.

Το τεστ για την ανίχνευση των **αντι-RNP** περιέχει ως αντιγόνο, υψηλής καθαρότητας φυσικό ανθρώπινο σύμπλοκο U1-snRNP από κύτταρα HeLa. Το σύμπλοκο αποτελείται από το αντιγόνο Smith (Sm) και από την U1 ειδική 70 kDa ριβονουκλεοπρωτεΐνη (RNP), όπως επίσης και από τις πρωτεΐνες A και C. Η δοκιμασία εξυπηρετεί στη διάγνωση των μικτών παθήσεων του συνδετικού ιστού (mixed connective tissue diseases, MCTD) όπου τα αντι-RNP έχουν ειδικότητα 97%, ενώ αντίθετα στον ΣΕΛ ανευρίσκονται σε ποσοστό 30% όπου σχετίζονται με λιγότερο βαριά νόσο, μικρότερη συχνότητα νεφρικής προσβολής, και ανευρίσκονται σπάνια στη PA.



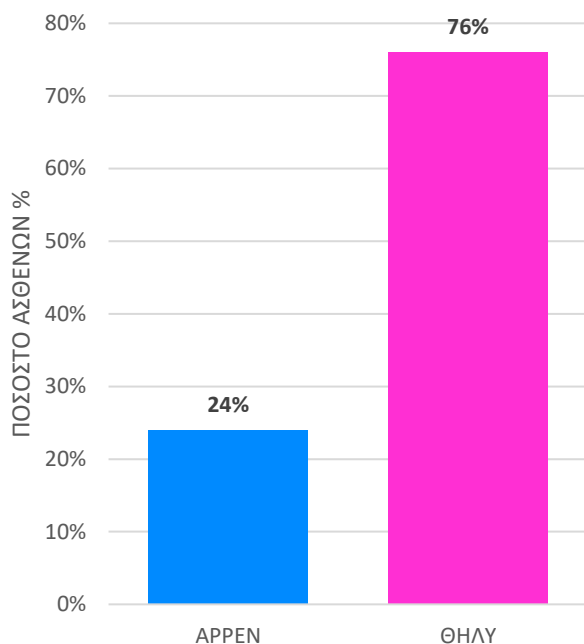
Το τεστ για την ανίχνευση των **αντι-CCP** περιέχει πολύ κεκαθαρμένα βελτιωμένα συνθετικά πεπτίδια που περιέχουν υπολείμματα κιτρουλλίνης και αποτελεί πολύτιμη προσθήκη στη διάγνωση της RA. Τα αντισώματα κατά του CCP μπορούν να ανιχνευθούν χρόνια πριν από την ανάπτυξη κλινικών συμπτωμάτων καταδεικνύοντας την ισχυρή θετική προγνωστική αξία αυτών των αντισωμάτων. Η ευαισθησία των αντι-CCP είναι 77% και η ειδικότητα 92% και συνδέονται με σοβαρότερη κλινικά και ακτινολογικά νόσο.

## Κεφάλαιο 6. Αποτελέσματα/Συμπεράσματα

### Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Εξετάστηκαν 50 δείγματα ορών ασθενών με διάγνωση ΡΑ (Ομάδα Α) και προσδιορίστηκαν με έμμεσο ανοσοφθορισμό και ELISA τα κάτωθι αυτοαντισώματα :

- ANA (αντιπυρηνικά αντισώματα)
- ds-DNA
- CCP με Elisa
- ENA ( Sm, SSA, SSB, RNP) με Elisa
- P-ANCA & C-ANCA (έμμεσο ανοσοφθορισμό)



**Διάγραμμα 1:** Συχνότητα εμφάνισης ΡΑ στο γυναικείο και στον ανδρικό πληθυσμό.

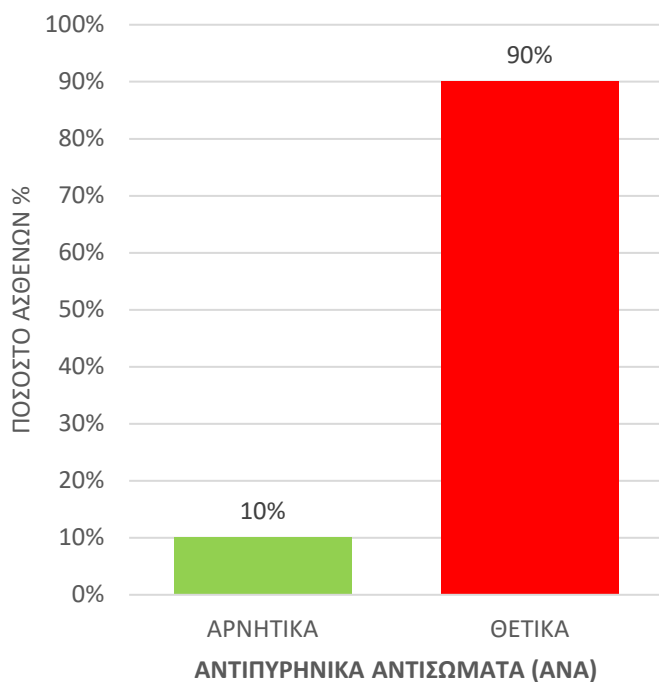
Η σύγκριση των ευρημάτων κατέδειξε σαφή υπεροχή του γυναικείου πληθυσμού σε ποσοστό 76% που αντιστοιχεί σε 38 γυναίκες, έναντι του ανδρικού 24% που αντιστοιχεί σε 12 άντρες. Τα αποτελέσματα της έρευνας συμφωνούν με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, όπου αναφέρεται ότι η συχνότητα της ΡΑ είναι υψηλότερη στις γυναίκες. Εμφανίζεται αυξημένη στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες σε αναλογία 3:1.

| Φύλο     | Ηλικιακή ομάδα |             |             |              |               |              |              |             |             |
|----------|----------------|-------------|-------------|--------------|---------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
|          | 10-20          | 30-30       | 30-40       | 40-50        | 50-60         | 60-70        | 70-80        | 80-90       | 90-100      |
| Άνδρες   | -              | -           | 1<br>(8,3%) | 2<br>(16,7%) | 1<br>(8,3%)   | 2<br>(16,7%) | 6<br>(50%)   | -           | -           |
| Γυναίκες | 1<br>(2,8%)    | 1<br>(2,8%) | 2<br>(5,6%) | 4<br>(11,4%) | 13<br>(37,2%) | 7<br>(20%)   | 4<br>(11,4%) | 2<br>(5,6%) | 1<br>(2,8%) |

**Συγκριτικός πίνακας 1:** Κατανομή ΡΑ ανά φύλο και ηλικιακή ομάδα

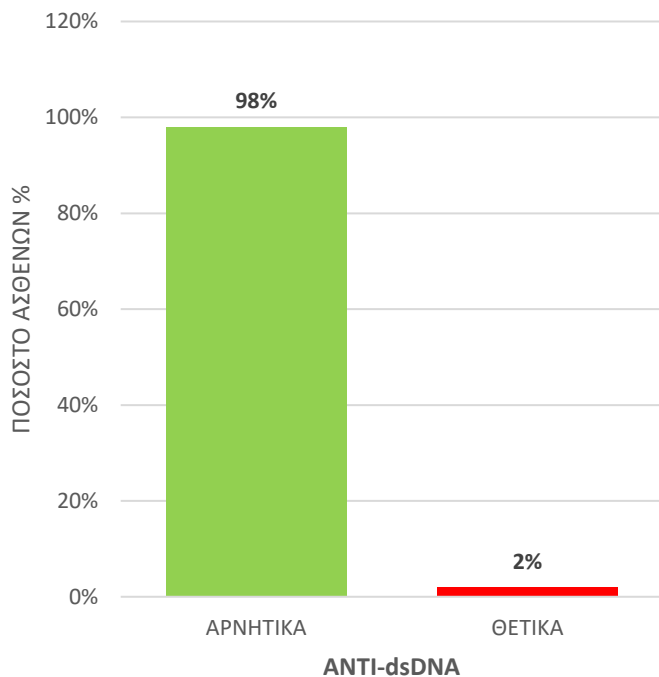
Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, στον ανδρικό πληθυσμό, η ηλικιακή ομάδα στην οποία αναφέρονται τα περισσότερα περιστατικά ΡΑ είναι η 7<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής τους με 6 στους 50 ασθενείς με ΡΑ. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα ασθενείς με έναρξη νόσου άνω των 60 ετών έχουν μία τάση για σοβαρή αρθρική προσβολή από ότι οι ασθενείς με μικρότερη ηλικία προσβολής.

Αντίστοιχα στο γυναικείο πληθυσμό η ηλικιακή ομάδα στην οποία αναφέρονται τα περισσότερα περιστατικά ΡΑ είναι η 5<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής τους με 13 στους 50 ασθενείς με ΡΑ, γεγονός που συμπίπτει χρονικά με ορμονικές διαταραχές στις γυναίκες και συμφωνεί με τα βιβλιογραφικά δεδομένα.



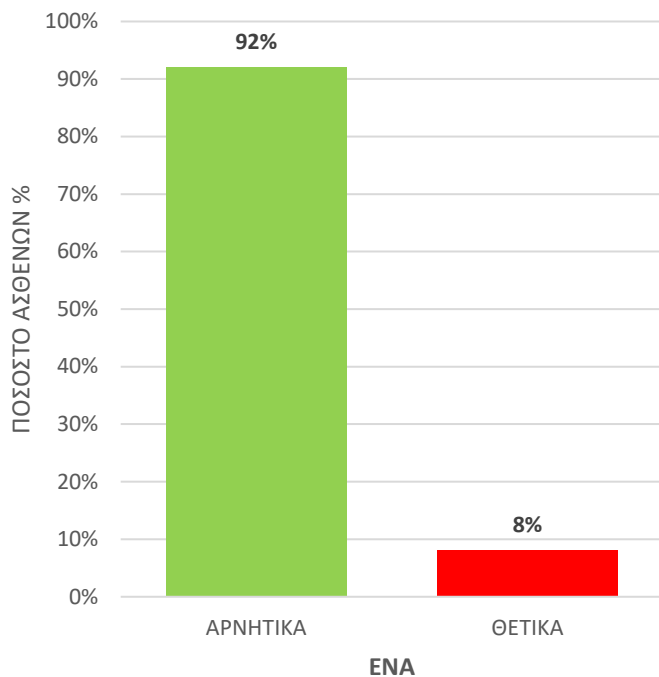
**Διάγραμμα 2:** Κατανομή θετικών ANA στο σύνολο των 50 ασθενών με RA

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, ανευρέθηκαν αντιπυρηνικά θετικά σε ποσοστό 90%, δηλαδή 45 από τους 50 ασθενείς, ποσοστό μεγαλύτερο σε σχέση με τα βιβλιογραφικά δεδομένα που κυμαίνεται από 40% έως 60%. Θετικά ορίστηκαν τα δείγματα με τίτλο  $\geq 1:80$ . (Υπάρχουν μελέτες στις οποίες ο αρχικός θετικός τίτλος ανίχνευσης έχει οριστεί  $\geq 1:160$ ). Η παρουσία αντιπυρηνικών δεν αποτελεί κριτήριο κατάταξης της νόσου.



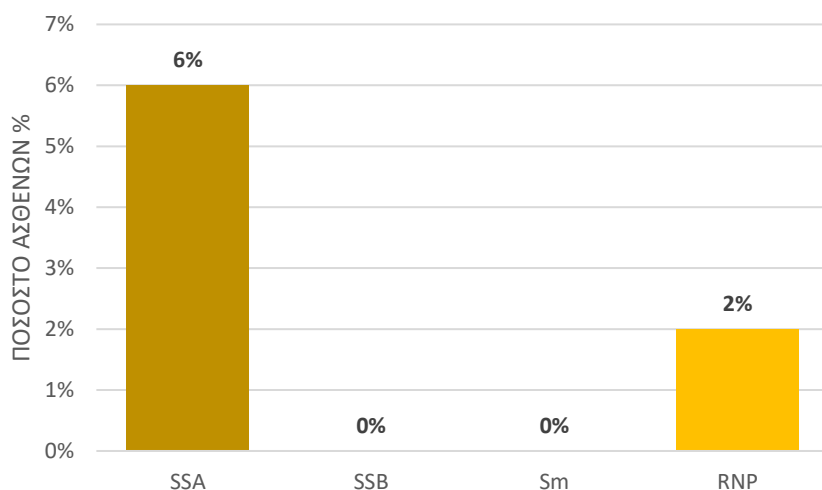
**Διάγραμμα 3:** Κατανομή θετικών αντι-dsDNA στο σύνολο των 50 ασθενών με PA

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας τα αντι-dsDNA, ανευρέθηκαν θετικά σε ποσοστό 2%, δηλαδή 1 από τους 50 ασθενείς, που συμφωνεί με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, που αναφέρουν ότι η παρουσία των dsDNA είναι σπάνια στη νόσο. Ο προσδιορισμός των αντι-dsDNA αντισωμάτων δεν εξυπηρετεί στη διάγνωση της PA σε αντίθεση με του ΣΕΛ που αποτελεί κριτήριο διάγνωσης.



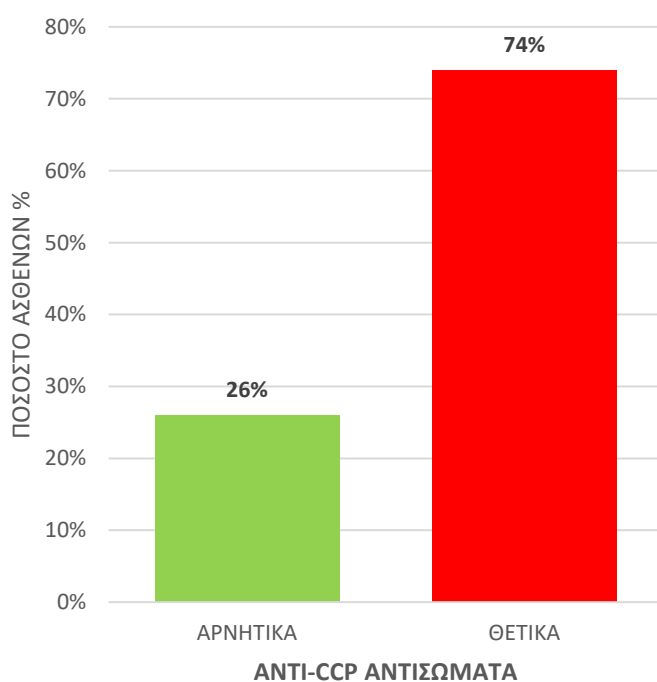
**Διάγραμμα 4:** Κατανομή θετικών ENA στο σύνολο των 50 ασθενών με ΡΑ.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας τα Αντι-ENA, ανευρέθηκαν θετικά σε ποσοστό 8%, δηλαδή 4 από τους 50 ασθενείς, που συμφωνεί με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα, που αναφέρουν ότι η ανίχνευση των αντισωμάτων έναντι των εκχυλισμένων αντιγόνων του πυρήνα (Αντι-ENA) είναι σπάνια.



**Διάγραμμα 5:** Κατανομή ειδικότητας ENA έναντι των Ro/SSA, La/SSB, Sm, RNP αντιγόνων στο σύνολο των 50 ασθενών με ΡΑ.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας στην κατανομή ειδικότητας των εκχυλισμένων αντιγόνων του πυρήνα (Αντι-ENA), ανευρέθηκαν θετικά SSA σε ποσοστό 6%, δηλαδή 3 από τους 50 ασθενείς, όπου σύμφωνα με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα ανιχνεύονται στο 6-12% των ασθενών με PA, συχνότητα που εξαρτάται από τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε και τον πληθυσμό που μελετήθηκε. Σύμφωνα με μελέτες, η παρουσία αυτών των αντισωμάτων υπάρχει πιθανότητα να σχετίζεται με εξωαρθρικές εκδηλώσεις, καθώς επίσης η παρουσία SSA ειδικότητας στην πλειοψηφία των ασθενών με θετικό αντι-ENA θεωρείται ότι συνοδεύει την ενεργότητα της νόσου, όμως ο μικρός αριθμός δειγμάτων δεν επιτρέπει ασφαλή στατιστικά αποτελέσματα. Επίσης ανευρέθηκαν και θετικά RNP σε ποσοστό 2%, δηλαδή 1 από τους 50 ασθενείς που συμφωνεί με τα βιβλιογραφικά δεδομένα όπου η παρουσία αυτών στην PA είναι σπάνια.

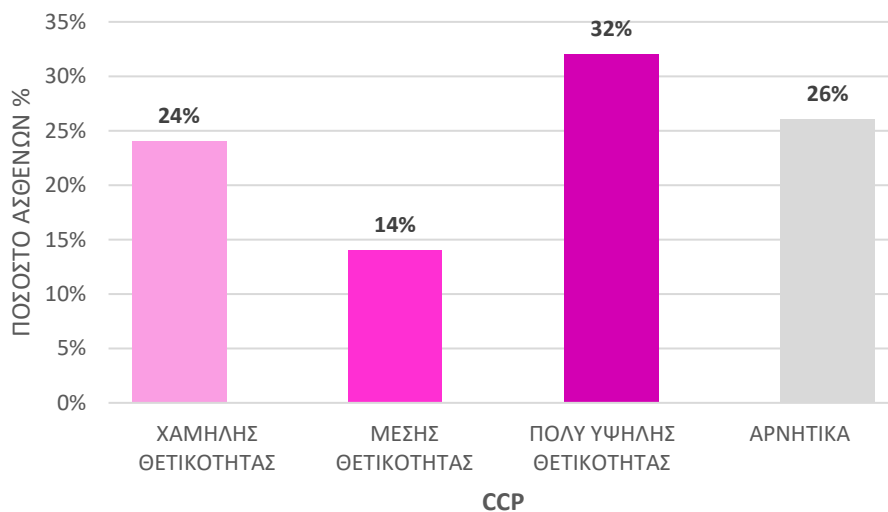


**Διάγραμμα 6:** Κατανομή θετικών ANTI-CCP στο σύνολο των 50 ασθενών με PA.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας ανευρέθηκαν θετικά αντι-CCP σε ποσοστό 74%, δηλαδή 37 από τους 50 ασθενείς, όπου σύμφωνα με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα ανιχνεύονται σε > 2/3 ασθενών με PA. Περίπου 50% είναι θετικοί το πρώτο εξάμηνο της νόσου και 85% γίνονται θετικοί στα πρώτα 2 χρόνια. Η διάγνωση των δειγμάτων των ασθενών στην εργασία μας, είχε τεθεί πρόσφατα (μέχρι 3 έτη).

Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, η ευαισθησία για εγκατεστημένη ΡΑ των αντι-CCP είναι περίπου στο 80% (και για πρόσφατη νόσο περίπου στο 61%), ενώ η ειδικότητα φτάνει ως το 99%. Τα θετικά αντι-CCP συνδέονται με βαριά πορεία της νόσου με διαβρωτικές αλλοιώσεις και με αυξημένες εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Οι ασθενείς με θετικά αντι-CCP συνδέονται με χειρότερη πρόγνωση της νόσου σε σχέση με την ομάδα ασθενών που έχουν αρνητικά αντι-CCP στην ΡΑ.

Παρατηρούνται χρόνια πριν από την εκδήλωση των κλινικών συμπτωμάτων και παράγονται σε υψηλά επίπεδα από την αρχή της νόσου. Σε συνδυασμό με την υψηλή ειδικότητα που έχουν για τη ΡΑ, αποτελούν σημαντικό εργαλείο για τους κλινικούς ιατρούς για τη διάγνωση της νόσου και την απόφαση για άμεση θεραπευτική παρέμβαση από τα πρώιμα ακόμα στάδια της νόσου.

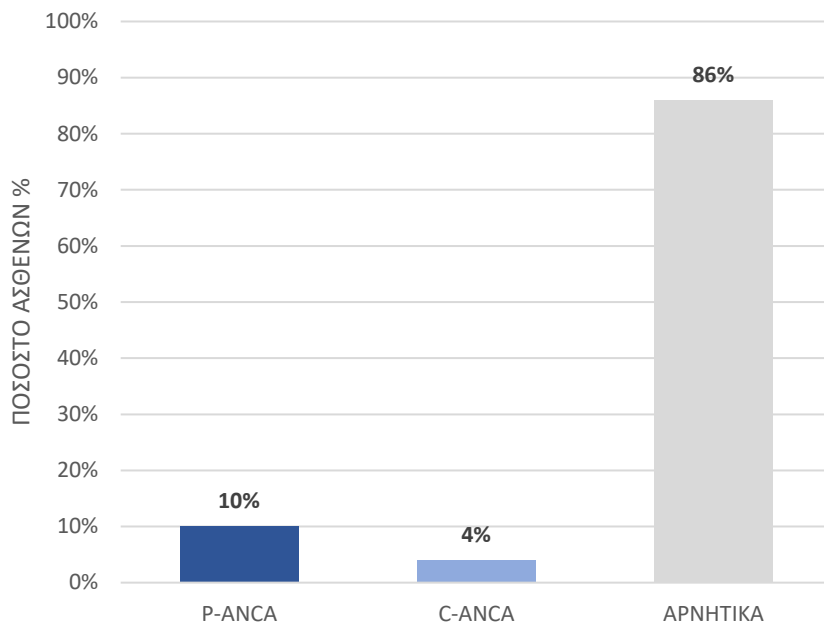


**Διάγραμμα 7:** Κατανομή θετικών ANTI-CCP ανά βαθμό θετικότητας στο σύνολο των 50 ασθενών με ΡΑ.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας από τους 50 ασθενείς ανευρέθηκαν 16 (32%) ασθενείς με πολύ υψηλούς τίτλους θετικότητας >100 U/ml. Ως αρνητικός θεωρείται ο τίτλος αντισωμάτων < 25 U/ml.

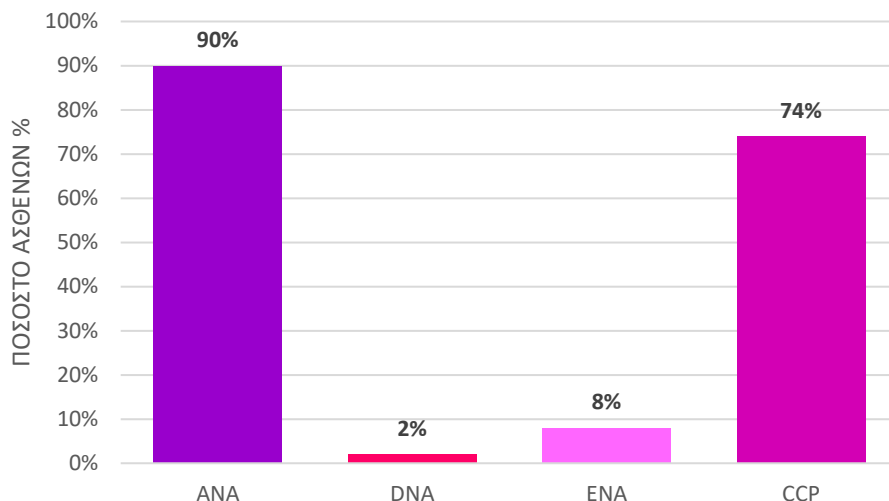
Ο τίτλος των αντι-CCP αντισωμάτων κατά την έναρξη της νόσου είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός δείκτης για τη δυνητική επιδείνωση της ακτινολογικής εικόνας μέσα στα επόμενα έτη και σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου.





**Διάγραμμα 8:** Κατανομή θετικών ANCA στο σύνολο των 50 ασθενών με PA.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας από τους 50 ασθενείς ανευρέθηκαν 5 (10%) με θετική την ύπαρξη των p-ANCA και 2 ασθενείς (4%) με c-ANCA. Η συσχέτιση του p-ANCA με αντιγονικό στόχο την μυελοϋπεροξειδάση (MPO) με ταχεία ακτινογραφική καταστροφή σε ασθενείς με πρώιμη PA έχει βρεθεί σε μελέτες, καθώς και η ύπαρξή τους σε ποσοστό 30%-50% σε ασθενείς με πρώιμη PA. (MUSTILA, PAIMELA, & MARJATTA, 2000). Αγγειίτιδα στις μικρές αρτηρίες μπορεί συμπεριληφθεί ως εξωαρθρική εκδήλωση της PA. Η μεσαίου μεγέθους αρτηρίες μπορούν να είναι αναμειγμένες σε αγγειίτιδα που συμβαίνει με (είναι δευτερογενής σε) Ρευματοειδή Αρθρίτιδα. Η παρουσία c-ANCA στον ορό του αίματος υποδηλώνει κοκκιωμάτωση Wegener. Τα c-ANCA είναι αντισώματα κατά ενός ενζύμου, της πρωτεΐνης 3, του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων του αίματος όπου ανιχνεύτηκαν στην εργασία με μέθοδο έμμεσου ανοσοφθορισμού δίνοντας διάχυτο κοκκιώδη κυτταροπλασματικό φθορισμό. Τα θετικά c-ANCA είναι το σημαντικότερο εργαστηριακό εύρημα στην κοκκιωμάτωση Wegener και σε συνδυασμό με τη χαρακτηριστική κλινική εικόνα θέτουν τη διάγνωση της νόσου.



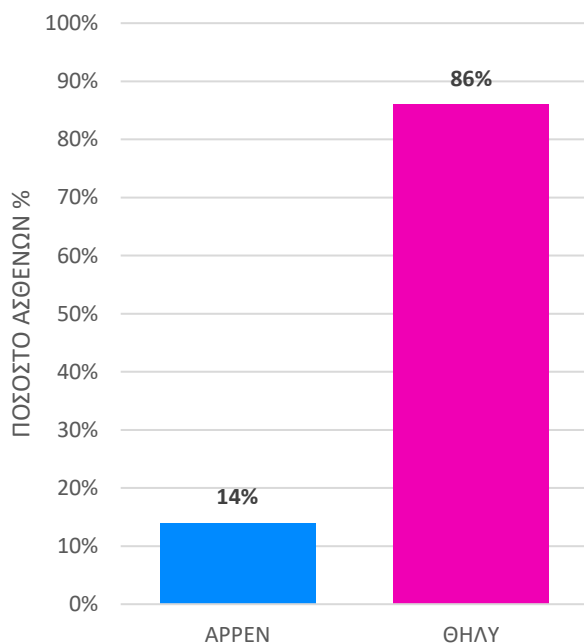
**Διάγραμμα 9:** Σύγκριση κατανομής θετικότητας ανά ANA, ds-DNA, ENA & ANTI-CCP στο σύνολο των 50 ασθενών με ΡΑ.

Η ανίχνευση των αντι-CCP επιτρέπει την πρόωγη διάγνωση, ανιχνεύονται 10-14 έτη πριν από την εμφάνιση της ΡΑ. Ο κίνδυνος ακτινολογικής προόδου βρέθηκε σε τουλάχιστον 3 μελέτες ότι ήταν μεγαλύτερος όταν τα αντι-CCP αντισώματα ήταν θετικά από ότι ήταν ο IgM ρευματοειδής παράγοντας όπως αναφέρεται στην βιβλιογραφία. Από μια μετανάλυση φάνηκε ότι τα αντι-CCP είναι ειδικότερα από τον ρευματοειδή παράγοντα για την διάγνωση της ΡΑ και μπορούν να προβλέπουν καλύτερα την εμφάνιση διαβρωτικής νόσου. Σαν αποτέλεσμα της εργασίας μπορούμε να πούμε ότι το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν θετικά τα αντι-CCP αντισώματα (74%) είναι σημαντικό και έτσι οι ασθενείς αυτοί μπόρεσαν να βοηθηθούν σημαντικά από τον κλινικό γιατρό στην έγκαιρη διάγνωση και κατά επέκταση στην άμεση και καλύτερη θεραπευτική παρέμβαση προς ανακούφιση αυτών. Τα ANA ανιχνευτήκαν με μεγάλο ποσοστό, αλλά δεν αποτελούν ειδικό εύρημα και παρατηρούνται σε πολλά αυτοάνοσα νοσήματα, σε χρόνια φλεγμονώδη και λοιμώδη νοσήματα ή οφείλονται σε φάρμακα. Έτσι καθίστανται μη ειδικά για τη νόσο. Επιπρόσθετα τα αντισώματα έναντι του αντι-dsDNA, εμφανίζονται πιο σπάνια στην ΡΑ και σπάνια τα αντι-ENA σε αντίθεση με τον ΣΕΛ.

### Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Στα 50 δείγματα ορών που αφορούσαν 50 ασθενείς με ΣΕΛ (Ομάδα Β) προσδιορίστηκαν με έμμεσο Ανοσοφθορισμό και ELISA τα κάτωθι αυτοαντισώματα:

- ANA (αντιπυρηνικά αντισώματα) με έμμεσο ανοσοφθορισμό
- ds-DNA με Elisa
- ENA ( Sm, SSA,SSB,RNP) με Elisa
- aCL με Elisa
- β2GPI με Elisa



**Διάγραμμα 10:** Συχνότητα εμφάνισης ΣΕΛ στο γυναικείο και στον ανδρικό πληθυσμό της έρευνας, 43 (86%) γυναίκες και 7 (14%) άνδρες

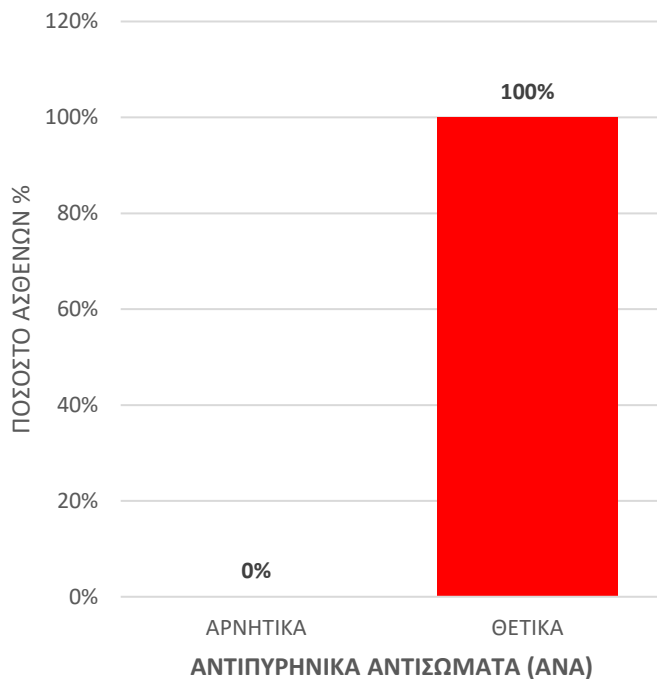
Η σύγκριση των ευρημάτων κατέδειξε σαφή υπεροχή του γυναικείου πληθυσμού σε ποσοστό 86% που αντιστοιχεί σε 43 γυναίκες, έναντι του ανδρικού 14% που αντιστοιχεί σε 7 άντρες. Τα αποτελέσματα της έρευνας συμφωνούν με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, όπου αναφέρεται ότι η συχνότητα του ΣΕΛ είναι θεαματικά υψηλή στις γυναίκες, με 90% των περιστατικών να αναφέρεται στον γυναικείο πληθυσμό. Ορμονικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της ζωής των γυναικών, όπως, στην έμμηνο ρύση, στη κύηση, στη κλιμακτήριο και

στην εμμηνόπαυση, φαίνεται ότι διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη πυροδότηση της νόσου και των εξάρσεων της.

| Φύλο     | Ηλικιακή ομάδα |              |              |              |               |              |             |            |              |
|----------|----------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|-------------|------------|--------------|
|          | 10-20          | 30-30        | 30-40        | 40-50        | 50-60         | 60-70        | 70-80       | 80-90      | 90-100       |
| Άνδρες   | -              | 1<br>(14,3%) | 2<br>(28,6%) | 1<br>(14,3%) | 2<br>(28,6%)  | 1<br>(14,3%) | -           | -          | 1(14,3%)     |
| Γυναίκες | 6<br>(15%)     | 7<br>(17,5%) | 14<br>(35%)  | 6<br>(15%)   | 12<br>(12,5%) | 1<br>(2,5%)  | 1<br>(2,5%) | 6<br>(15%) | 7<br>(17,5%) |

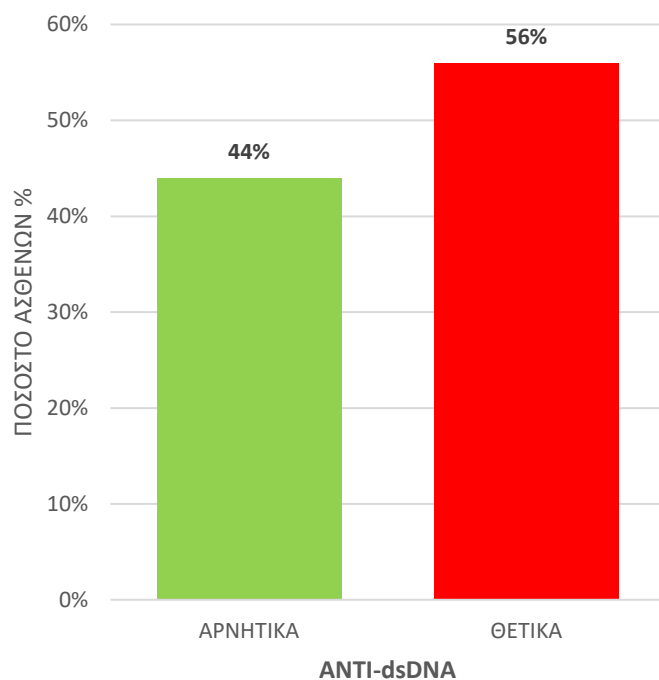
**Συγκριτικός πίνακας 2:** Κατανομή ΣΕΛ ανά φύλο και ηλικιακή ομάδα

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, στον ανδρικό πληθυσμό η ηλικιακή ομάδα στην οποία αναφέρονται τα περισσότερα περιστατικά ΣΕΛ είναι η 3<sup>η</sup> και η 5<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής τους με συνολικά 4 στους 50 ασθενείς με ΣΕΛ. Αντίστοιχα στο γυναικείο πληθυσμό η ηλικιακή ομάδα στην οποία αναφέρονται τα περισσότερα περιστατικά ΣΕΛ είναι η 3<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής τους με 14 στους 50 ασθενείς με ΣΕΛ. Όντως σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα η νόσος προσβάλλει όλες τις ηλικίες, αλλά είναι πιο συχνή σε γυναίκες ηλικίας 20-45 έτη που βρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία.



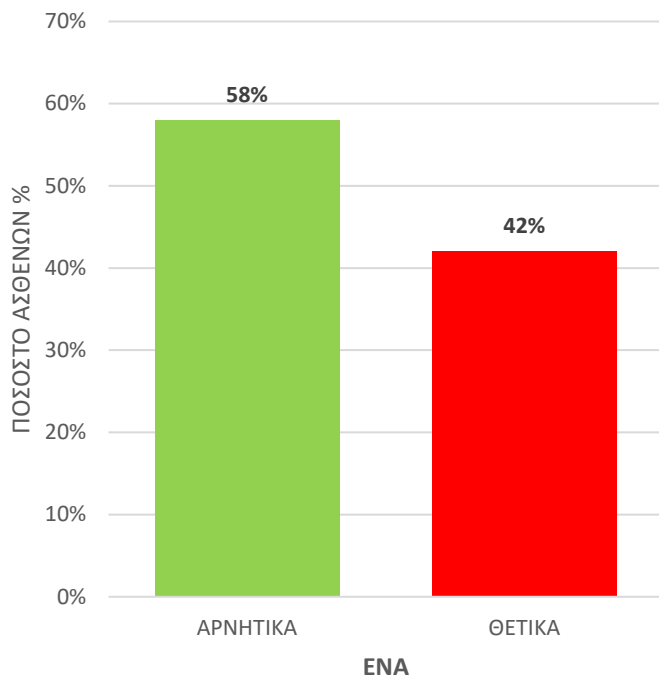
**Διάγραμμα 11:** Κατανομή θετικών ANA στο σύνολο των 50 ασθενών με ΣΕΛ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, ανευρέθησαν αντιπυρηνικά θετικά σε ποσοστό 100%, δηλαδή και στους 50 ασθενείς, ποσοστό ανάλογο σε σχέση με τα βιβλιογραφικά δεδομένα όπου αναφέρεται ότι στον ΣΕΛ το 95 έως 99% των ασθενών έχουν θετικά ANA. Η εύρεση αρνητικών αντιπυρηνικών σχεδόν αποκλείει τη διάγνωση του ΣΕΛ. Ο τίτλος αντιπυρηνικών αντισωμάτων πρέπει υποχρεωτικά να είναι πάνω από 1:80 για να αποτελεί κριτήριο διάγνωσης του ΣΕΛ σύμφωνα τα κριτήρια διάγνωσης του 2017 από το ACR και την Ευρωπαϊκή Εταιρία κατά του Ρευματισμού (EULAR). Στην παρούσα εργασία οι τίτλοι των ANA ήταν ίσοι ή πάνω από 1:80. Ψευδώς θετικά ANA παρατηρούνται σε 15% των υγιών ενηλίκων, συνήθως σε χαμηλό τίτλο και ομοιογενή φθορισμό. Η συχνότητα των ψευδών θετικών ANA αυξάνει με την ηλικία.



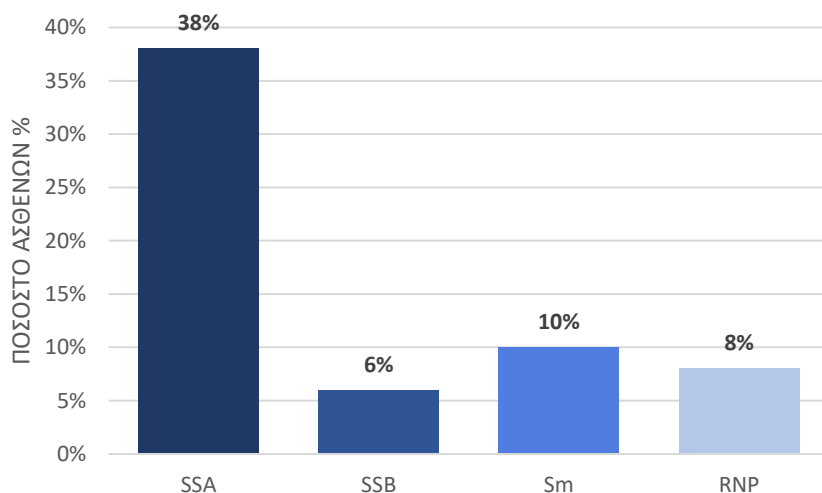
**Διάγραμμα 12:** Κατανομή θετικών ANTI-dsDNA στο σύνολο των 50 ασθενών με ΣΕΛ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, ανευρέθηκαν θετικά αντι-dsDNA σε ποσοστό 56%, δηλαδή 28 ασθενείς, ποσοστό που συμφωνεί σε μεγάλο βαθμό με τα βιβλιογραφικά δεδομένα σύμφωνα με τα οποία τα αντι-dsDNA ανευρίσκονται, σχεδόν αποκλειστικά στο ΣΕΛ σε ποσοστό 60% σε ασθενείς με ενεργό νόσο. Τα αντισώματα αντι-dsDNA έχουν περισσότερο από 95% ειδικότητα για ΣΕΛ και η παρουσία τους αποτελεί ένα από τα κριτήρια διάγνωσης του ΣΕΛ, σύμφωνα με την Αμερικανική Ρευματολογική Εταιρεία, ενώ σπανιότερα εμφανίζονται και στη ΡΑ. Η απουσία αντι-dsDNA σε όλη τη διάρκεια της κλινικής πορείας συνοδεύεται από καλύτερη πρόγνωση, ενώ συχνά η βαρύτερη κλινική νόσος συμβαδίζει με αρχικό υψηλό τίτλο που ελαττώνεται παράλληλα προς την κλινική βελτίωση. Στη παρούσα εργασία η διάγνωση του ΣΕΛ των 50 ασθενών ήταν πρόσφατη (<2 έτη). Έως και το 20% των ατόμων με λύκο μπορεί να έχουν αρνητική εξέταση. Έτσι, σύμφωνα με την βιβλιογραφία, μια αρνητική δοκιμή δεν σημαίνει ότι ένα άτομο δεν έχει λύκο.



**Διάγραμμα 13:** Κατανομή θετικών ENA στο σύνολο των 50 ασθενών με ΣΕΛ.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, ανευρέθηκαν θετικά ENA σε ποσοστό 42%, δηλαδή 21 ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς του ΣΕΛ εξετάστηκαν σε αντισώματα έναντι του ENA και κατόπιν εξετάστηκαν με πιο ειδική ELISA για ανίχνευση της ειδικότητας των αντι-ENA στα παρακάτω αυτοαντισώματα (Ro/SSA, La/SSB, Sm, RNP):



**Διάγραμμα 14:** Κατανομή ειδικότητας ENA έναντι των Ro/SSA, La/SSB, Sm, RNP αντιγόνων στο σύνολο των 50 ασθενών με ΣΕΛ.

Από αυτούς:

14 /στους 50 ασθενείς εμφάνισαν θετικά SSA (28%)

2 /στους 50 ασθενείς εμφάνισαν θετικά SSA+SSB (4%)

1 /στους 50 ασθενής εμφάνισε θετικά SSA+SSB+RNP (2%)

3 /στους 50 ασθενείς εμφάνισαν θετικά Sm+RNP (6%)

2 /στους 50 ασθενείς εμφάνισαν θετικά SSA+Sm (4%)

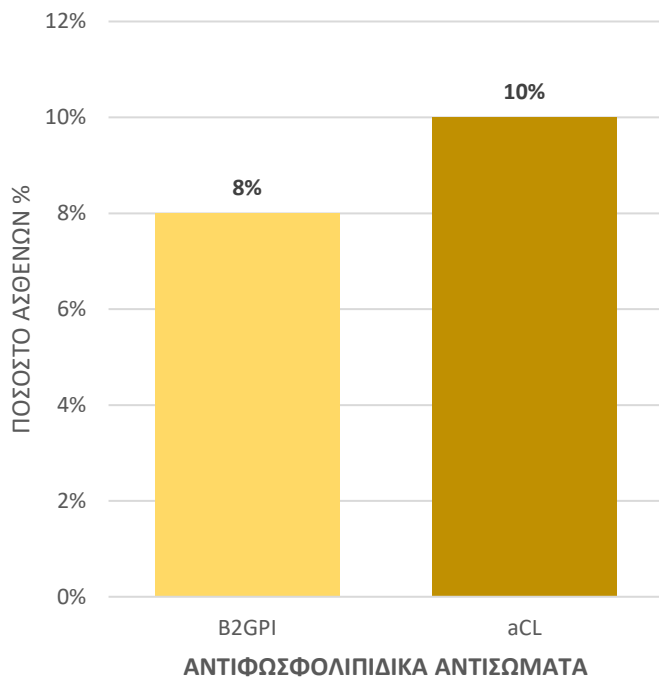
Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας ανευρέθηκαν συνολικά 19 ασθενείς με αντισώματα αντι-Ro, δηλαδή 38% (από τους 50 ασθενείς), ποσοστό που συμφωνεί με τα βιβλιογραφικά δεδομένα σύμφωνα με τα οποία μπορεί να εμφανίσουν έως 50% αντι-Ro στο ΣΕΛ. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι κατά τον προσδιορισμό τους τα αντι-La (SSB) εντοπίζονται πάντα μαζί με το αντι-Ro (SSA) και αυτό συμφωνεί με τα αποτελέσματα της έρευνας κατά την οποία βρέθηκαν 2 ασθενείς (4%) που εμφάνισαν θετικά SSA+SSB.

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία το ποσοστό εμφάνισης Anti-La σε ασθενείς με ΣΕΛ φτάνει έως 15%. Αντίστοιχα στην εργασία βρέθηκε θετικό ποσοστό SSB 6%. Τα αντι-Ro συσχετίζονται ισχυρά με τον υποξύ δερματικό ερυθματώδη λύκο (και τον νεογνικό λύκο). Κανένα από τα δύο δεν είναι ειδικό για το ΣΕΛ, αλλά και τα δύο είναι πολύ χρήσιμα όταν απουσιάζει το αντι-dsDNA.

Σύμφωνα με την εργασία θετικά αντι-Sm εμφάνισαν 5 ασθενείς (10%) ποσοστό που συμφωνεί με τα βιβλιογραφικά δεδομένα όπου βρίσκονται έως 30% των ασθενών με ΣΕΛ, έχουν ειδικότητα 99% και αποτελούν έτσι ένα από τα κριτήρια διάγνωσης της νόσου. Σπάνια απαντάται σε άτομα χωρίς λύκο και έτσι, ένα θετικό αποτέλεσμα μπορεί να βοηθήσει στην επιβεβαίωση της διάγνωσης του λύκου. Σε αντίθεση με το αντι-dsDNA, το αντι-Sm δεν μεταβάλλεται σε τίτλο κατά τη διάρκεια της φλεγμονής ή της θεραπείας, επομένως δεν χρειάζεται να παρακολουθείται.

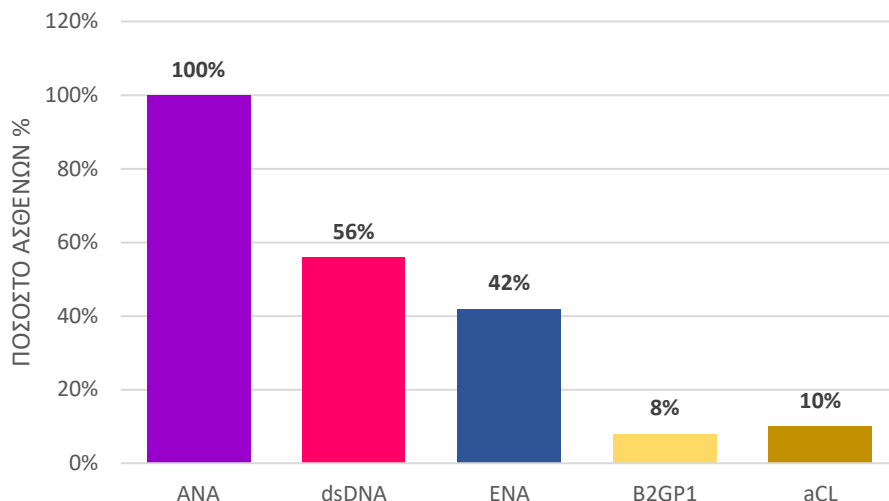
Θετικά αντι-RNP εμφάνισαν 4 ασθενείς (8%) όπου εμφάνισαν θετικότητα σε συνδυασμούς μαζί με τα άλλα τρία αυτοαντισώματα. Αντι-RNP παρατηρούνται στο ΣΕΛ, αλλά σε μέτριους τίτλους. Όταν υπάρχουν σε υψηλό τίτλο χωρίς άλλα αυτοαντισώματα, το αντι-RNP υποδηλώνει μικτή νόσο του συνδετικού ιστού.





**Διάγραμμα 15:** Κατανομή αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (β2GPI και καρδιολιπίνες)

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, ανευρέθηκαν θετικά β2GPI σε ποσοστό 8%, δηλαδή 4 ασθενείς και θετικά αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (aCL) σε ποσοστό 10%, δηλαδή 5 ασθενείς. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aPL) εμφανίζονται σε περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με λύκο και περίπου το 10% των ασθενών με ΣΕΛ μπορεί να έχουν αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS). Η χρόνια και σταθερή παρουσία των aPL (όχι μόνο σε περιόδους έξαρσης του ΣΕΛ) είναι παράγοντας κινδύνου για θρόμβωση και εμφάνιση του Αντιφωσφολιπιδικού Συνδρόμου Αυτοαντισώματα που συχνά απαντώνται σε ασθενείς με ΣΕΛ, όπως τα αντι-β2-GPI, έχουν συσχετιστεί με διαταραχές της κύηση (όπως: εμφύτευση, επαναλαμβανόμενες αποβολές, πλακουντιακή ανεπάρκεια, εμβρυικό θάνατο, καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης, πρόωρο τοκετό και προεκλαμψία).



**Διάγραμμα 16:** Σύγκριση κατανομής θετικότητας ανά ANA, ds-DNA, ENA, B2GP1, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (aCL) στο σύνολο των 50 ασθενών με ΣΕΛ.

Η ανίχνευση των ANA βρίσκεται σε ποσοστό 100% στην εργασία και αποτελεί κριτήριο διάγνωσης του ΣΕΛ σύμφωνα τα κριτήρια διάγνωσης του 2017 από το ACR και την Ευρωπαϊκή Εταιρία κατά του Ρευματισμού (EULAR). Η εύρεση αρνητικών αντικυρηνικών σχεδόν αποκλείει τη διάγνωση του ΣΕΛ, όμως τα θετικά ANA δεν αποτελούν ειδικό εύρημα και μπορεί να παρατηρηθούν και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα.

Η ανίχνευση των dsDNA βρίσκεται σε ποσοστό 56% στην εργασία και η παρουσία τους αποτελεί ένα από τα κριτήρια διάγνωσης του ΣΕΛ, σύμφωνα με την Αμερικανική Ρευματολογική Εταιρεία και ανευρίσκονται, σχεδόν αποκλειστικά στο ΣΕΛ.

Η ανίχνευση των ENA βρίσκεται σε ποσοστό 42% στην εργασία με την παρουσία των Sm να βρίσκεται σε ποσοστό 10% και αποτελούν ένα από τα κριτήρια διάγνωσης της νόσου. Σπάνια απαντάται σε άτομα χωρίς λύκο και έτσι, ένα θετικό αποτέλεσμα βοηθάει στην επιβεβαίωση της διάγνωσης του λύκου.

Η ανίχνευση των αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων (aPL) βρίσκεται σε ποσοστό 8% στην εργασία και αποτελούν κριτήριο διάγνωσης του ΣΕΛ σύμφωνα με τα κριτήρια του 2017 που θέσπισε η ACR και η Ευρωπαϊκή Εταιρία κατά του Ρευματισμού (EULAR). Εμφανίζονται σε περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών με λύκο και περίπου το 10% των ασθενών με ΣΕΛ μπορεί να έχουν αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (APS).

## Αναφορές

- Michael D. Rosenblum, e. a. (2015, Jun 01). Mechanisms of human autoimmunity. *The Journal of Clinical Investigation*, σσ. 125(6):2228-2233.
- Krishnamurthy A, J. V. (2016, Apr). Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoanti-body-mediated bone loss. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(4), σσ. 721-9.  
doi:10.1136/annrheumdis-2015-208093
- Prezas, D., & Tzemollari, V. (2018). *Autoimmune skin disorders and the role of nutrition*.
- Poggenborg, R. P., Østergaard, M., & Terslev, L. (2015, Nov). Imaging in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.*, 41(4), 593-613.
- Coates, L. C., Tillett, W., Shaddick, G., Pincus, T., Kananaugh, A., & Helliwell, P. S. (2018, Aug). Value of the Routine Assessment of Patient Index Data 3 in Patients With Psoriatic Arthritis: Results From a Tight-Control Clinical Trial and an Observational Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 70(8), 1198-1205.
- Alamanos, Y., Voulgari, P. V., & Drosos, A. A. (2006, Dec). Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*, 36(3), 182-8.
- Salliot, C., Bombardier, C., Saraux, A., Combe, B., & Dougados, M. (2010, Sept). Hormonal replacement therapy may reduce the risk for RA in women with early arthritis who carry HLA-DRB1 \*01 and/or \*04 alleles by protecting against the production of anti-CCP: results from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*, 69(9), 1683-6.
- Padyukov, L., Silva, C., Stolt, P., Alfredsson, L., & Klareskog, L. (2004, Oct). A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 50(10), 3085-92.
- Meron, M., Amital, H., Shepshelovich, D., Barzilai, O., Ram, M., Anaya, J.-M., . . . Shoenfeld, Y. (2010, Apr). Infectious aspects and the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 38(2-3), 287-91.
- Goldberg, R., & Katz, J. (2007, May). A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain*, 129(1-2), 210-23.

- Stolt, P., Bengtsson, C., Nordmark, B., Lindblad, S., Lundberg, I., Klareskog, L., . . . EIRA study group. (2003, Sept). Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *62(9)*, 835-41.
- Coates, L., Moverley, R., McParland, L., Brown, S., Navarro-Coy, N., O'Dwyer, J., . . . Helliwell, P. (2015, Oct). Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, *386(10012)*, σσ. 2489-2498.
- Τσιρογιάννη, Α. (2009). Οργανοειδικά Αυτοάνοσα Νοσήματα. *Ανοσία, Τριμηνιαία έκδοση της ελληνικής εταιρείας ανοσολογίας*, *5(1)*, 38-42.
- Morand, E. (2018, Jan). Systemic lupus erythematosus: Stress and the onset of SLE. *Nature Reviews Rheumatology*, *14(3)*, σσ. 127-128.
- Μουτσόπουλος, Χ. (2001). *Αυτοάνοσα νοσήματα*.
- François, B. (2002, Sept). The Effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases. *The New England Journal of Medicine*, *347*, σσ. 911-920.
- Gallagher, L., Cregan, S., Binięcka, M., Cunningham, C., Veale, D., Kane, D., . . . Mullan, R. (2019, Dec). Insulin Resistant Pathways are associated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and are Subject to Disease Modification through Metabolic Reprogramming; A Potential Novel Therapeutic Approach. *Arthritis and Rheumatology*.
- De Rosa, V., La Cava, A., & Matarese, G. (2017). Metabolic pressure and the breach of immunological self-tolerance. *Nature Immunology*, *18(11)*, σσ. 1190-1196.
- American Autoimmune Related Diseases Association, statistic.* (χ.χ.). Ανάκτηση Accessed on Nov. 2018
- Villani, A., M, R., Sevrain, M., Barnetche, T., Paul, C., Richard, M., . . . Julien, D. (2015, Aug). Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, *73(2)*, 242-8.
- Lagier, L. (2001, Apr). Nosology versus pathology, two approaches to rheumatic diseases illustrated by Alfred Baring Garrod and Jean-Martin Charcot. *Rheumatology (Oxford)*, *40(4)*, 467-471,.

- Landré-Beauvais, L. (2001, Mar). The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800. *Joint Bone Spine*, 68(2), 130-43.
- Smolen, J., & et al. (2014, Mar). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*, 73(3), 492-509.  
<http://www.elire.gr/ereynadet.php?id=2>. (χ.χ.). Ανάκτηση από <http://www.elire.gr/ereynadet.php?id=2>.
- Drosos, A., Alamanos, I., Voulgari, P., Psychos, A., Katsaraki, A., Papadopoulos, I., . . . Siozos, C. (1997, Nov). Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995. *J Rheumatol*, 24(11), 2129-33.
- Papadopoulos, I., Katsimbri, P., Alamanos, Y., Voulgari, P., & Drosos, A. (2003, Mar). Early rheumatoid arthritis patients: relationship of age. *Rheumatology International*, 23, 70-74.
- Symmons, P., Bankhead, C., Harrison, B., Brenna, P., Barrett, E., Scott, D., & Silman, A. (1997, Nov). Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum*, 40(11), 1955-61.
- Sarzi-Puttini, P., Comi, D., Muzzupappa, S., Turiel, M., Panni, B., & Salvaggio, A. (2000). Diet therapy for rheumatoid arthritis. A controlled double-blind study of two different dietary regimens. *Scand J Rheumatol*, 29(5), 302-7.
- Heliövaara, M., Aho, K., Knekt, P., Impivaara, O., Reunanen, A., & Aromaa, A. (2000, Aug). Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. *59(8)*, 631-5.
- Chang, K., Yang, S., Kim, S., Han, K., Park, S., & Shin, J. (2016, Dec). Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*, 12, σσ. 22279-95.
- Khuder, S., Peshimam, A., & Agraharam, S. (2002). Environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Rev Environ Health*, 17(307).
- Silman, A., & Hochberg, M. (2001). Epidemiology of the Rheumatic Diseases. Στο A. Silman, & M. Hochberg, *Epidemiology of the Rheumatic Diseases* (2nd εκδ.). Oxford: Oxford University Press.

- Doran, M. F., Crowson, C. S., Pond, G. R., O. W., & Gabriel, S. E. (2002). Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. *Arthritis & Rheumatism*, 9, σσ. 2287–2293.
- Doran, M., & Gabriel, S. (2001, Sep). Infections in rheumatoid arthritis--a new phenomenon? *J Rheumatol*, 9, σσ. 1942-3.
- Doran, M., Crowson, C., Pond, G., O'Fallon, W., & Gabriel, S. (2002, Sep). Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 46(9), σσ. 2294-300.
- Finch, W. (2004). Mortality in rheumatoid disease. *J Insur Med*, 3, σσ. 200-12.
- Young, A., Koduri, G., Batley, M., Kulinskaya, E., Gough, A., Norton, S., . . . group, E. R. (2007, Feb). Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*, 46(2), σσ. 350-7.
- Aviña-Zubieta, J., Choi, H., Sadatsafavi, M., Etmnan, M., Esdaile, J., & Lacaille, D. (2008). Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*, σσ. 1690-1697.
- Meune, C., Touze, E., Trinquart, L., & Allanore, Y. (2009). Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*, 48:, σσ. 1309-1313.
- Van Doornum, S., McColl, G., & Wicks, I. (2002). Accelerated atherosclerosis: An extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*, 46, σσ. 862-873.
- Ανυφαντή, Π. Β. (2018). <http://ikee.lib.auth.gr/record/296828/?ln=el>. Ανάκτηση από IKEE / Αριστοτελείο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης - Βιβλιοθήκη.
- Arnett, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A., Mcshane, D. J., Fries, J. F., Cooper, N. S., . . . Wilder, R. (1988). The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 31(3), 315–324.
- Schaefferbeke, T., Truchetet, M., Kostine, M., Barnette, T., Bannwarth, B., & Richez, C. (2016, Feb). Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*, 55(2), 210-20.
- Anyfanti, A., Pырpasopoulou, A., Triantafyllou, A., Chatzimichailidou, S., Aslanidis, S., & Douma, S. (2014, Jul-Sep). Acute inflammatory arthritis in the elderly; Old flames, new sparks. *Hippokratia*, 18(3), 231-3.

- Σάκκας, Ι. (2010). Τα νέα κριτήρια ταξινόμησης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. *ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ*, 21(3), σσ. 165-166.
- Smolen, J., Landewé, R., Breedveld, F., Buch, M., Burmester, G., & Dougados, M. (2014, Mar). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*, 73(3), 492-509.
- van Heemst, J., H. A., J. X., v. S., Lundberg, K., Klareskog, L., . . . & van der Woude, D. (2016, Dec). The Protective Effect of HLA-DRB1\*13 Alleles During Specific Phases in the Development of ACPA-Positive RA. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(10), 1891-8.
- Yamashita, Y., Kubota, K., & Mimori, A. (2014). Clinical value of whole-body PET/CT in patients with active rheumatic diseases. *Arthritis Res The*, 16(4), σ. 423.
- Tanner, B., & Moore, C. (2012). A review of the use of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in rheumatology. *Open Access Rheumatol*(4), σσ. 99–107.
- e-rheumatology*. (2021). Ανάκτηση από <https://www.e-rheumatology.gr/scientific-articles/reymatoeidis-arthritida-apeikonistikes-methodoi>
- Bruce, B., & Fries, J. (2003). The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Heal Qual Life Outcomes*, σ. 1:20.
- Klippel, J. (2008). *Primer on the Rheumatic Diseases*.
- Tehirian, C., & Bathon, J. (2008). *Rheumatoid arthritis A. clinical and laboratory manifestations* (Thirteenth εκδ.). Springer New York.
- Turesson, C., O'Fallon, Crowson, C., Gabriel, S., & Matteson, E. (2003, Aug). Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62(8), 722–727.
- e-rheumatology*. (2021). Ανάκτηση από Ρευματοειδής αρθρίτιδα : Κλινική εικόνα: <https://www.e-rheumatology.gr/scientific-articles/reymatoeidis-arthritida-kliniki-eikona>
- Γιαβασόπουλος, Ε. Κ., & Γουρνή, Π. Γ. (2008, Oct). Θεραπευτική παρέμβαση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. *Το Βήμα του Ασκληπιού*.
- Φλούρου, Χ. (2020). *ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ*. Ανάκτηση March 2021, από <https://ir.lib.uth.gr/xmlui/bitstream/handle/11615/43365/13607.pdf?sequence=1>

- Van Ede, A., Laan, R., Rood, M., Huizinga, T., van de Laar, M., van Denderen, C., . . . Jacobs, M. (2001). Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*, *44*, σσ. 1515–1524.
- Marmor, M. F., Kellner, U., L. T., Melles, R. B., & M. (2016). Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*, *123*(6), σσ. 1386–1394.
- Lopez-Olivo, M. A., Tayar, J. H., Martinez-Lopez, J. A., Pollono, E. N., Cueto, J. P., Gonzales-Crespo, M. R., . . . Suarez-Almazor, M. E. (2012). Risk of Malignancies in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Therapy. *JAMA*, *308*(9), σ. 898.
- Askling, J., van Vollenhoven, R. F., Granath, F., Raaschou, P., Foreb, C. M., Baecklund, E., . . . Klareskog, L. (χ.χ.). Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapies: Does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis & Rheumatism*, *60*(11), σσ. 3180–3189.
- Dixon, W. G., Watson, K. D., Lunt, M., Mercer, L. K., Hyrich, K. L., & Symmons, D. P. (2010). Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: Results from the British Society for rheumatology biologics register. *Arthritis Care & Research*, *62*(6), σσ. 755–763.
- Kim, K., Bang, S., Lee, H., & Bae, S. (2007, Jan). Update on the genetic architecture of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, *13*(1), 13-14.
- capital.gr. (2020, Aug). Ανάκτηση από Εργασία και ρευματικά νοσήματα: Ένα αποκαλυπτικό ερωτηματολόγιο: <https://www.capital.gr/health/3472964/ergasia-kai-reumatika-nosimata-ena-apokaluptiko-erotimatologio>
- Καλαϊτζή, Κ. (2012). Ανάκτηση από ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ: <http://ikee.lib.auth.gr/record/129506/files/%CF%80%CF%84%CF%85%CF%87%CE%B9%CE%B1%CE%BA%CE%B7---.pdf>
- Παπαδόπουλος, Ι. (2004). ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΥΠΟΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΥΤΗΣ. Ανάκτηση από <https://olympias.lib.uoi.gr/jspui/handle/123456789/27337>
- Δημητρακόπουλος, Α. (2017). Πρότυπη ομάδα Κλινικής Παθολογίας. Ανάκτηση από <http://pathologia.eu/anosologia/%CF%81%CE%B5%CF%85%CE%BC%CE%B1%CF%>



- 84%CE%BF%CE%B5%CE%B9%CE%B4%CE%AE%CF%82-  
%CE%B1%CF%81%CE%B8%CF%81%CE%AF%CF%84%CE%B9%CE%B4%CE%B1/
- Γερμενής, Α. Ε. (2002). Πρωτεΐνες οξείας φάσης. *Διαγνωστική Ανοσολογία*, 1-7.
- Πάγκαλου-Θούα, Ε. (2002). Πρωτεΐνες οξείας φάσης. σ. 20ος κύκλος.
- Black, S., Kushner, I., & Samols, D. (2004, Nov). C-reactive Protein. *J Biol Chem*, 47, σσ. 48487-90.
- Volanakis, J. (2001). Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*, 38(2-3), 189-97.
- Emery, P., Gabay, G., Kraan, M., & Gomez-Reino, J. (2007, Jul). Evidence-based review of biologic markers as indicators of disease progression and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 27(9), 793-806.
- Cantini, F., Salvarani, C., Olivieri, I., Macchioni, L., R. A., Niccoli, L., . . . & Boiardi, L. (2000, Aug). Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: A prospective follow-up study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 30(1), 17-24.
- Combe, B., Dougados, B., M., Goupille, P., Cantagrel, A., Eliaou, J., . . . Dubois, A. (2001). Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum*, 44(8), 1736-43.
- Βαϊόπουλος, Γ., & Κακλαμάνης, Φ. (1999). Ερειστικό Σύστημα: Πρωτεΐνες οξείας φάσης. Αξιολόγηση Εργαστηριακών Εξετάσεων. *Εκδόσεις Πασχαλίδης*.
- Jurado, R. L. (2001). Why Shouldn't We Determine the Erythrocyte Sedimentation Rate? *Clinical Infectious Diseases*, 33(4), 548-549.
- Reference method for the erythrocyte sedimentation rate (ESR) test on human blood. (1973). *Journal of Clinical Pathology*, 26(4), 301-302.
- Παπακωνσταντίνου, Ε., Υφαντής, Ε., Γεωργούτσου, Π., Λάβδα, Α., Σκουρμπούτη, Α., Χανιωτάκη, Σ., . . . Μαντή, Χ. (2010). Σύγκριση μεθόδων μέτρησης ταχύτητας καθίζησης ερυθρών σε παιδιά. Μέθοδος Westergren και αναλυτής Test-1. *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής*, 27(1), 72-77.
- Plant, M., Williams, A., O'Sullivan, M., Lewis, P., Coles, E., & Jessop, J. (2000, Jul). Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 7, σσ. 1473-7.

- Wilhelmus, S., Cook, H. T., N. L.-H., Ferrario, F., Wolterbeek, R., Bruijn, J. A., & Bajema, I. M. (2015). Interobserver Agreement on Histopathological Lesions in Class III or IV Lupus Nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(1), 47–53.
- Marmor, M., Kellner, U., Lai, T., Melles, R., & Mieler, W. F. (2016). Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*, 123(6), σσ. 1386–1394.
- A J Seelen, M., Anja Roos, A., & Daha, M. (2005). The role of complement in autoimmune renal disease. *J Nephrol*, 18(6), 642-53.
- Molenaar, E. T., Voskuyl, A., Familian, A., van Mierlo, G., Dijkmans, B. E., & Hack, E. (2001). Complement activation in patients with rheumatoid arthritis mediated in part by C-reactive protein. *Arthritis & Rheumatology Journal*, 44(5), 997-1002.
- Trouw, L. A., Haisma, E. M., Levarht, E. W., van der Woude, D., Ioan-Facsinay, A., Daha, M. R., . . . Toes, R. E. (2009). Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies from rheumatoid arthritis patients activate complement via both the classical and alternative pathways. *Arthritis & Rheumatism*, 60(7), 1923–1931.
- Xun, C., & Zhao, Y. (2012). Comparison of serological markers between ACPA(+) and ACPA(-) of RA patients. *Rheumatology International*, 32(5), 1143-6.
- van Delft, M., & Huizinga, T. (2020, Jun). An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*, 110.
- Ajeganova, S., van Steenberghe, H. W., Verheul, M. K., F. K., Hafström, I., Toes, R. E., . . . van der Helm-van Mil, A. H. (2017, Jan). The association between anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies and radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a study exploring replication and the added value to ACPA and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis*, 76(1), 112-118. doi:doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208870
- Ζουμπουρλή, Κ. (2015, Okt). *Αντιπυρηνικά αντισώματα - ANA τι είναι και σε ποια αυτοάνοσα νοσήματα αυξάνονται*; Ανάκτηση 2021, από medlabnews.gr-iatrikanea: <https://medlabgr.blogspot.com/2015/10/antinuclear-antibodies.html#ixzz4vHRHw8xl>

- Cavazzana, I., Franceschini, F., Quinzanini, M., Manera, D., Del Papa, N., Maglione, W., . . . Cattaneo, R. (2006.). Anti-Ro/SSA antibodies in rheumatoid arthritis: clinical and immunologic associations. *Clin Exp Rheumatol*, 24(1), σσ. 59-64.
- van Gaalen, F. A., Linn-Rasker, S. P., van Venrooij, W. J., de Jong, B. A., Breedveld, F. C., Verweij, C. L., . . . Huizinga, T. W. (2004). Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: A prospective cohort study. *Arthritis & Rheumatism*, 50(3), 709–715.
- Rantapää-Dahlqvist, S., de Jong, B. A., Berglin, E., Hallmans, G., Wadell, G., Stenlund, H., . . . & van Venrooij, W. J. (2003). Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 48(10), 2741-9.
- Jansen, A., van der Horst-Bruinsma, I., van Schaardenburg, D., van de Stadt, R., de Koning, M., & Dijkmans, B. (2002, Oct). Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated Peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumato*, 29(10), 2074-6.
- Agrawal, S., Misra, R., & Aggarwal, A. (2007). Autoantibodies in rheumatoid arthritis: association with severity of disease in established RA. *Clinical Rheumatology*, 26(2), 201-4.
- Vossenaar, E., & van Venrooij, W. (2004). Citrullinated proteins: sparks that may ignite the fire in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 6(3), 107-11.
- Nielen, M. M., van Schaardenburg, D., Reesink, H. W., van de Stadt, R. J., van der Horst-Bruinsma, I. E., de Koning, M. H., . . . & Dijkmans, B. A. (2004). Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis & Rheumatism*, 50(2), σσ. 380–386.
- Kontantopoulou, P., Evagelatos, N., Pantazi, L., & Vaiopoulos, G. (2006). The use of anti-CCP antibody system for early diagnosis, prognosis and monitoring of rheumatoid arthritis. *ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ*, 4, σσ. 324-333.
- Utz, P. J., Genovese, M., & Robinson, W. (2004). Unlocking the "PAD" lock on rheumatoid arthritis . *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63(4), 330–332.

- Vossenaar, E. R., Zendman, A. J., van Venrooij, W. J., & Pruijn, G. J. (2004). PAD a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. *BioEssays*, 25(11), 1106–1118.
- van Boekel, M., Vossenaar, E., van den Hoogen, F., & van Venrooij, W. (2002). Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res*, 4(2), 87-93.
- Lee, D., & Schur, P. (2003). Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 62(9), 870-4.
- Alexiou, I., Germenis, A., Koutroumpas, A., Kontogianni, A., Theodoridou, K., & Sakkas, L. I. (2008). Anti-cyclic citrullinated peptide-2 (CCP2) autoantibodies and extra-articular manifestations in Greek patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 27(4), 511-3.
- Benham, H., Nel, H., & Law, S. (2015, Jun 03). Citrullinated peptide dendritic cell immunotherapy in HLA risk genotype-positive rheumatoid arthritis patients. *Science Translational Medicine*, 7, σ. 290ra87. doi:10.1126
- Giannini, D., Antonucci, M., & Petrelli, F. (2020, May-Jun). One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 3(38), σσ. 387-397.
- Τασιούλας, Ι. (2010, Νοε). *Ρευματοειδής αρθρίτιδα: παθογενετικοί μηχανισμοί και θεραπευτική προσέγγιση*. Ανάκτηση Μάρτιος 2021, από Υγεία: <https://www.hygeia.gr/reymatoeidis-arthritis-pathogenetikoi-mixanismoι-kai-therapeytiki-proseggisi/>
- Δρόσος, Α. Μ. (2021). *Το ανοσολογικό εργαστήριο στη κλινική πράξη*. Ανάκτηση Mar 2021, από Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων: <https://www.bpath.gr/files/lectures/80/%CE%A4%CE%BF%20%CE%B1%CE%BD%CE%BF%CF%83%CE%BF%CE%BB%CE%BF%CE%B3%CE%B9%CE%BA%CF%8C%20%CE%B5%CF%81%CE%B3%CE%B1%CF%83%CF%84%CE%AE%CF%81%CE%B9%CE%BF%20%CF%83%CF%84%CE%B7%20%CE%BA%CE%BB%CE%B9%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%AE%20%CF>
- Visser, H., le Cessie, S., Vos, K., Breedveld, F. C., & Hazes, J. M. (2002). How to diagnose rheumatoid arthritis early: A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 46(2), 357–365.

- Mallavarapu, R., & Grimsley, E. (2007, Sep). The history of lupus erythematosus. *South Med J.*, 100(9), 896-8.
- Nobee, A., V. A., Eberchi, A. P., & Poon-king, P. (2015). Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A 360 Degree Review. *American Journal of Clinical Medicine Research*, 3(4), 60-63.
- Βότση, Ε. (2019, Sep). *Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) και διατροφή*. Ανάκτηση Mar 2021, από MedNutrition: <https://www.mednutrition.gr/portal/ygeia/alles-pathiseis/16468-systimatikos-erythimatodis-lykos-sel-kai-diatrofi>
- Papadimitraki, E., & Isenberg, D. (2009). Childhood- and adult-onset lupus: an update of similarities and differences. *Expert Rev Clin Immunol*, 5(4), 391-403.
- Mina, R., & Brunner, H. (2010). Pediatric lupus--are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin North Am.*, 36(1), 53-80.
- Gergianaki, I., B. A., & Bertias, G. (2018). Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best practice & Research Clinical Rheumatology*, 32, 188-205.
- Gergianaki, I., Fanouriakis, A., Repa, A., Tzanakakis, M., Adamichou, C., Pompieri, A., . . . Bertias, G. (2017, Dec). Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece. *Ann Rheum Dis.*, 76(12).
- Νεότερα δεδομένα για τον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο*. (2019, May). Ανάκτηση Mar 2021, από CAPITALHEALTH - ΥΓΕΙΑ: <https://www.capital.gr/health/3358853/neotera-dedomena-gia-ton-sustimatiko-eruthimatodi-luko>
- D'Cruz, D., Khamashta, M., & Hughes, G. (2007, Feb). Systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 17(369(9561)), 587-96.
- Stefanidou, S., Benos, A., Galanopoulou, V., Chatziyannis, I., Kanakoudi, F., Aslanidis, S., . . . Garyfallos, A. (2011, Oct). Clinical expression and morbidity of systemic lupus erythematosus during a post-diagnostic 5-year follow-up: a male:female comparison. *Lupus*, 20(10), 1090-4.

- Tan, E., Cohen, A., Fries, J., Masi, A., McShane, D., Rothfield, N., . . . Winchester, R. (1982, Nov). The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 25(11), 1271-7.
- Petri, M., Orbai, A., Alarcón, G., Gordon, C., JT., M., PR., F., . . . Urowitz, M. (2012, Aug). Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 64(8), 2677-86.
- Bertsias, G., Pamfil, C., F. A., & Boumpas, D. (2013). Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nature Reviews Rheumatology*, 9, 687–694.
- Thong, B., & Olsen, N. (2017, Apr ). Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology (Oxford)*, 1(56(suppl\_1):), i3-i13.
- Gurevitz, S., Snyder, J., Wessel, E., Frey, J., & Williamson, B. (2013, Feb). Systemic lupus erythematosus: a review of the disease and treatment options. *Consult Pharm.*, 28(2), 110-21.
- Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., M. M., Ramsey-Goldman, R., . . . Johnson, S. (2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*, 71, 1400-1412.
- Pons-Estel, G., Ugarte-Gil, M., & Alarcón, G. (2017, Aug). Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*, 13(8), 799-814.
- Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*. Centers for Disease Control and Prevention. (χ.χ.). Ανάκτηση Mar 2021, από Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/lupus/facts/detailed.html>
- What is neonatal lupus?* (χ.χ.). Ανάκτηση Mar 2021, από Lupus Foundation of America: <https://www.lupus.org/resources/about-neonatal-lupus>
- Gluhovschi, C., Gluhovschi, G., Petrica, L., Velciov, S., & Gluhovschi, A. (2015). Pregnancy Associated with Systemic Lupus Erythematosus: Immune Tolerance in Pregnancy and Its Deficiency in Systemic Lupus Erythematosus--An Immunological Dilemma. *J Immunol Res*, 24, 241547.
- Doria, A., Ghirardello, A., Iaccarino, L., Zampieri, S., Punzi, L., Tarricone, E., . . . Cutolo, M. (2004). Pregnancy, cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 51, 989-995.

- Cutolo, M., Sulli, A., Capellino, S., Villaggio, B., Montagna, P., Seriolo, B., & Straub, R. (2004). Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus*, *13*(9), 635-8.
- Østensen, M., Förger, F., & Villiger, P. (2006). Cytokines and pregnancy in rheumatic disease. *Ann N Y Acad Sci*, *1069*, 353-363.
- Wagner, S., Craici, I., D., R., & e. a. (2009). Maternal and fetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus*, *18*, 342-347.
- Stagnaro-Green, A., Akhter, E., Yim, C., Davies, T., Magder, L., & Petri, M. (2011). Thyroid disease in pregnant women with systemic lupus erythematosus: increased preterm delivery. *Lupus*, *20*, 690-699.
- Silverman, E., & Jaeggi, E. (2010). Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Scand J Immunol*, *72*, 223-225.
- Clowse, M., Jamison, M., Myers, E., & James, A. (2008). A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, *199*(127), e1-e6.
- Smyth, A., Oliveira, G., Lahr, B., Bailey, K., Norby, S., & Garovic, V. (2010). A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* ; *5*., 2060-2068.
- Miyakis, S., Lockshin, M., Atsumi, T., Branch, D., Brey, R., R., C., . . . Krilis, S. (2006). International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, *4*, 295-306.
- Levy, R., Dos Santos, F., de Jesus, G., & de Jesús, N. (2015). Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome during pregnancy: diagnostic concepts. *Front Immunol*, *6*, 205.
- Cervera, R., Khamashta, M., Shoenfeld, Y., & al., e. (2009). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of patients. *Ann Rheum Dis*, *68*, 1428-1432.
- Justiz Vaillant, A., Goyal, A., Bansal, P., & al., e. (2021, Jan). *Systemic Lupus Erythematosus*. [Updated 2020 Dec 30]. (StatPearls Publishing) Ανάκτηση από StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/>

- Hochberg, M., Silman, A., Smolen, J., Weinblatt, M., Weisman, M., Gladman, D., & Urowitz, M. (2003). Systemic lupus erythematosus. 3rd edition, Mosby. *Rheumatology*, σσ. 1291-1381.
- Γαρούφαλλος, Α. (. (2005). Παθήσεις μυοσκελετικού συστήματος. Στο *Εσωτερική Παθολογία* (3η Έκδοση εκδ., σσ. 1416-1422.). University Studio Press.
- Wallace, D., Hahn, B., & Duboi, '. (2007). *Lupus Erythematosus* (7th edition εκδ.). Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins.
- Joseph, F., Lammie, G., & Scolding, N. (2007). CNS Lupus: a study of 41 patients. *Neurology*, σσ. 644-654.
- Lessa, B. e. (2006). Prevalence and classification of headache in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 25(6), σσ. 850-853.
- Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος. (χ.χ.). Ανάκτηση Mar 2021, από e-rheumatology: <https://www.e-rheumatology.gr/scientific-articles/systimatikos-erythimatodis-lykos>
- Dammacco, R. (2018, May). Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview. *Clin Exp Med*, 18(2), 135-149.
- Chua, J., Baelde, H., Zandbergen, M., Wilhelmus, S., Es, L. v., Fijter, J. d., . . . Cohen, D. (2015). Complement Factor C4d Is a Common Denominator in Thrombotic Microangiopathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(9), 2239 - 2247.
- Clark, C., Spitzer, K., & Laskin, C. (2005). Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheum*, 32, 1709-1712.
- Fayyaz A, I. A. (2015). Haematological manifestations of lupus. *Lupus Science & Medicine*, 2(1), σ. e000078.
- Smyth, A., Oliveira, G., Lahr, B., Bailey, K., Norby, S., & Garovic, V. (2010). A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5, 2060-2068.
- Belot, A., & Cimaz, R. (2012). Monogenic forms of systemic lupus erythematosus: new insights into SLE pathogenesis. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 10, 21-.
- Rivas-Larrauri, F., & Yamazaki-Nakashimada, M. (2016). Systemic lupus erythematosus: Is it one disease? *Reumatologia clinica*, 12(5), 274-81.



- Wang, Z., Tang, Z., Zhang, H., Hu, W., Liu, Z., & Li, L. (2009). Clinicopathological characteristics of familial SLE patients with lupus nephritis. *Lupus*, *18*(3), 243-8.
- Barnado, A., Wheless, L., Slan, S., Gilkeson, G., & Kamen, D. (2014). Higher disease damage among african americans with familial versus sporadic systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. *73*(Suppl 1), A98-A.
- Alarcón-Segovia, D., Alarcón-Riquelme, M. E., Cardiel, M. H., Caeiro, F., Massardo, L., Villa, A. R., . . . (GLADEL), G. L. (2005). Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis and rheumatism*. *52*(4), 1138–1147.
- Michel, M., Johanet, C., Meyer, O., C., F., Wittke, F., Michel, C., . . . (GRAID), G. f.-I. (2001, May). Familial lupus erythematosus. Clinical and immunologic features of 125 multiplex families. *Medicine (Baltimore)*, *80*(3), 153-8.
- Deng, Y., & Tsao, B. (2010). Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. *Nature reviews Rheumatology*, *6*(12), 683-92.
- Tsokos, G., Lo, M., Costa Reis, P., & Sullivan, K. (2016). New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature reviews Rheumatology*, *12*(12), 716-30.
- Odhams, C., Cortini, A., C. L., Roberts, A., Viñuela, A., Buil, A., & et, a. (2017). Mapping eQTLs with RNA-seq reveals novel susceptibility genes, non-coding RNAs and alternative-splicing events in systemic lupus erythematosus. *Human Molecular Genetics*, *26*(5), 1003-1.
- Long, H., Yin, H., Wang, L., Gershwin, M., & Lu, Q. (2016). The critical role of epigenetics in systemic lupus erythematosus and autoimmunity. *Journal of autoimmunity*. *74*, 118-38.
- Ghodke-Puranik, Y., & Niewold, T. (2015). Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*, *64*, 125-36.
- Freedman, B., Langefeld, C., Andringa, K., Croker, J., Williams, A., Garner, N., & et al. (2014). End-stage renal disease in African Americans with lupus nephritis is associated with APOL1. *Arthritis & rheumatology*, *66*(2), 390-6.
- Chen, L., Morris, D. L., & Vyse, T. J. (2017). Genetic advances in systemic lupus erythematosus: an update. *Current opinion in rheumatology*, *29*(5), 423–433.

- Teruel, M., & Alarcon-Riquelme, M. (2016). The genetic basis of systemic lupus erythematosus: What are the risk factors and what have we learned. *Journal of autoimmunity*, 74, 161-75.
- Zhao, M., Wang, Z., Yung, S., & Lu, Q. (2015). Epigenetic dynamics in immunity and autoimmunity. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 67, 65-74.
- Wang, Z., Lu, Q., & Wang, Z. (2017). Epigenetic Alterations in Cellular Immunity: New Insights into Autoimmune Diseases. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 41(2), 645-60.
- Chen, S., Lv, Q., Hu, L., Peng, M., Wang, G., & Sun, B. (2017). DNA methylation alterations in the pathogenesis of lupus. *Clinical and experimental immunology*, 187(2), 185-92.
- Wang, Z., Chang, C., Peng, M., & Lu, Q. (2017). Translating epigenetics into clinic: focus on lupus. *Clinical Epigenetics*. 2017;9:78., 9(78).
- Amarilyo, G., & La Cava, A. (2012). miRNA in systemic lupus erythematosus. *Clinical immunology*. 144(1), 26-31.
- Tang, Y., Luo, X., Cui, H., Ni, X., Yuan, M., Guo, Y., & et al. (2009). MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins. *Arthritis and rheumatism*, 60(4), 1065-75.
- Costenbader, K., Gay, S., Alarcon-Riquelme, M., Iaccarino, L., & Doria, A. (2012). Genes, epigenetic regulation and environmental factors: which is the most relevant in developing autoimmune diseases? *Autoimmunity reviews*, 11(8), 604-9.
- Barbhaiya, M., & Costenbader, K. (2014). Ultraviolet radiation and systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 23(6), 588-95.
- Zhang, M., Fang, X., Wang, G.-S., Ma, Y., Jin, L., X-M., L., & et al. (2017). Ultraviolet B decreases DNA methylation level of CD4+ T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Inflammopharmacology*, 25(2), 203-10.
- Parks, C., & De Roos, A. (2014). Pesticides, chemical and industrial exposures in relation to systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 23(6), 527-36.
- Kiyohara, C., Washio, M., Horiuchi, T., Asami, T., Ide, S., Atsumi, T., & et al. (2012). Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus

- erythematosus: a case-control study in a Japanese population. *The Journal of rheumatology*, 39(7), 1363-70.
- Costenbader, K., & Karlson, E. (2005). Cigarette smoking and systemic lupus erythematosus: a smoking gun? *Autoimmunity*, 38(7), 541-7.
- Perricone, C., Versini, M., Ben-Ami, D., Gertel, S., Watad, A., Segel, M., & et al. (2016). Smoke and autoimmunity: The fire behind the disease. *Autoimmunity reviews*, 15(4), 354-74.
- Nelson, P., Rylance, P., Roden, D., Trela, M., & Tugnet, N. (2014). Viruses as potential pathogenic agents in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 23(6), 596-605.
- Sawalha, A., Schmid, W., Binder, S., Bacino, D., & Harley, J. (2004). Association between systemic lupus erythematosus and Helicobacter pylori seronegativity. *The Journal of rheumatology*, 31(8), 1546-50.
- Lin, L., & Zhang, J. (2017). Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC immunology.*, 18(1), 2.
- Neuman, H., & Koren, O. (2017). The gut microbiota: a possible factor influencing systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology*, 29(4), 374-7.
- Kamen, D., Cooper, G., Bouali, H., Shaftman, S., Hollis, B., & Gilkeson, G. (2006). Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*, 5(2), 114-7.
- Mok, C. (2013). Vitamin D and systemic lupus erythematosus: an update. *Expert review of clinical immunology*, 9(5), 453-63.
- Miller, F., Alfredsson, L., Costenbader, K., Kamen, D., Nelson, L., Norris, J., & et al. (2012). Epidemiology of Environmental Exposures and Human Autoimmune Diseases: Findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *Journal of autoimmunity*. 2012;39(4):259-71., 39(4), 259-71.
- Tedeschi, S., Barbhaya, M., Malspeis, S., Lu, B., Sparks, J., Karlson, E., & et al. (2017). Obesity and the risk of systemic lupus erythematosus among women in the Nurses' Health Studies. *Seminars in arthritis and rheumatism*.
- Nagata, C., Fujita, S., Iwata, H., Kurosawa, Y., Kobayashi, K., Kobayashi, M., & et al. (1995). Systemic lupus erythematosus: a case-control epidemiologic study in Japan. *International journal of dermatology*, 34(5), 333-7.
- Washio, M., Fujii, T., Kuwana, M., Kawaguchi, Y., Mimori, A., Horiuchi, T., & et al. (2014). Lifestyle and other related factors for the development of mixed connective tissue

- disease among Japanese females in comparison with systemic lupus erythematosus. *Modern rheumatology*, 24(5), 788-92.
- Wang, B., Shao, X., Wang, D., Xu, D., & Z. J. (2017). Vaccinations and risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*, 16(7), 756-65.
- Eriksson, C., Kokkonen, H., Johansson, M., Hallmans, G., G., W., & Rantapää-Dahlqvist, S. (2011). Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis research & therapy*, 1, σσ. R30-R.
- Parks, C. G., de Souza Espindola Santos, A., Barbhaiya, M., & Costenbader, K. H. (2017). Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. Best practice & research. *Clinical rheumatology*, 31(3), 306–320.
- Cooper, G., Parks, C., Schur, P., & Fraser, P. (2006). Occupational and environmental associations with antinuclear antibodies in a general population sample. *Journal of toxicology and environmental health Part A*, 69(23), 2063-9.
- Cooper, G., Dooley, M., Treadwell, E., St Clair, E., Parks, C., & Gilkeson, G. (1998). Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 41(10), 1714-24.
- Simoniello, M., Contini, L., Benavente, E., Mastandrea, C., Roverano, S., & Paira, S. (2017). Different end-points to assess effects in systemic lupus erythematosus patients exposed to pesticide mixtures. *Toxicology*, 376, 23-9.
- Cooper, G., Wither, J., Bernatsky, S., Claudio, J., Clarke, A., Rioux, J., & et al. (2010). Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: silica, sunlight, solvents. *Rheumatology*, 49(11), 2172-80.
- Barragán-Martínez, C., Speck-Hernández, C., Montoya-Ortiz, G., Mantilla, R., Anaya, J., & Rojas-Villarraga, A. (2012). Organic Solvents as Risk Factor for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one*. 7(12), e51506.
- Lu-Fritts, P., Kottyan, L., James, J., Xie, C., Buckholz, J., Pinney, S., & et al. (2014). Association of systemic lupus erythematosus with uranium exposure in a community living near a uranium-processing plant: a nested case-control study. *Arthritis & rheumatology*, 66(11), 3105-12.

Cooper, G., CG., P., Treadwell, E., St Clair, E., Gilkeson, G., & Dooley, M. (2004).

Occupational risk factors for the development of systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 31(10), 1928-33.

Khan, D., & Ahmed, A. (2016, Jan). The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. *Front. Immunol*, 635.

Κεραμάρης, Κ. Ε., & Καραμπάτσης, Π. (2011, Sep). *Μέτρηση και αξιολόγηση των*

*αντιπυρηνικών αντισωμάτων με ανοσοφθορισμό και στρατηγική στην εργαστηριακή διάγνωση των αυτοάνοσων νοσημάτων*. Ανάκτηση Apr 2021, από ΜΕΤΡΗΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΠΥΡΗΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ (ANA):

<https://kkeram1441.wordpress.com/2011/09/11/%CE%BC%CE%B5%CF%84%CF%81%CE%B7%CF%83%CE%B7-%CE%BA%CE%B1%CE%B9-%CE%B1%CE%BE%CE%B9%CE%BF%CE%BB%CE%BF%CE%B3%CE%B7%CF%83%CE%B7-%CF%84%CF%89%CE%BD-%CE%B1%CE%BD%CF%84%CE%B9%CF%80%CF%85%CF%81%CE%B7%CE%BD/>

Κεραμάρης, Κ. Κ. (2011, Sept). *ΜΕΤΡΗΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΠΥΡΗΝΙΚΩΝ*

*ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ (ANA)*. Ανάκτηση Apr 2021, από Μέτρηση και αξιολόγηση των αντιπυρηνικών αντισωμάτων με ανοσοφθορισμό και στρατηγική στην εργαστηριακή διάγνωση των αυτοάνοσων νοσημάτων.:

<https://kkeram1441.wordpress.com/2011/09/11/%CE%BC%CE%B5%CF%84%CF%81%CE%B7%CF%83%CE%B7-%CE%BA%CE%B1%CE%B9-%CE%B1%CE%BE%CE%B9%CE%BF%CE%BB%CE%BF%CE%B3%CE%B7%CF%83%CE%B7-%CF%84%CF%89%CE%BD-%CE%B1%CE%BD%CF%84%CE%B9%CF%80%CF%85%CF%81%CE%B7%CE%BD/>

Richey, M., & Lockshin, M. (2019, Jul). *HSS*. Ανάκτηση Apr 2021, από Understanding Laboratory Tests and Results for Lupus (SLE):

[https://www.hss.edu/conditions\\_understanding-laboratory-tests-and-results-for-systemic-lupus-erythematosus.asp](https://www.hss.edu/conditions_understanding-laboratory-tests-and-results-for-systemic-lupus-erythematosus.asp)

Kuhn, A., Wenzel, J., & Weyd, H. (2014). Photosensitivity, apoptosis, and cytokines in the pathogenesis of lupus erythematosus: a critical review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 47(2), 148–162.

- Harrison. (2001). Εσωτερική Παθολογία. Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος. Στο Η. ΗΒ. Αθήνα: Εκδόσεις Παρισιάνου.
- Prasad, R., & et al. (2006). Αντι-dsDNA and αντι-Sm antibodies do not predict damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 15, 285-291.
- Robinson, J. (2019, Oct). *Lab Tests for Lupus*. Ανάκτηση Apr 2021, από WebMD:  
<https://www.webmd.com/lupus/laboratory-tests-used-diagnose-evaluate-sle>
- Δρ Ανδριανάκος, Α. (2021). *Ρευματοειδής αρθρίτιδα*. Ανάκτηση από Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογίας (ΕΙΡΕ): [http://www.elire.gr/info\\_det.php?di=11](http://www.elire.gr/info_det.php?di=11)
- Δρ Ανδριανάκος, Α. (2021). *Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος*. Ανάκτηση από [http://www.elire.gr/info\\_det.php?di=12](http://www.elire.gr/info_det.php?di=12)
- Κατσιγιάννη, Α. (2000). Ανοσοφθορισμός, Ελληνική Εταιρεία Ανοσολογίας, Σεμινάριο ανοσολογίας 18ος κύκλος, Αθήνα . σσ. 99-105.
- Παπαθανασίου, Α. (2014). *ioanninamed.gr*. Ανάκτηση από Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA):  
[https://www.ioanninamed.gr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=757:antinuclear-antibodies&catid=58:laboratory-tests-microbiology&Itemid=14](https://www.ioanninamed.gr/index.php?option=com_content&view=article&id=757:antinuclear-antibodies&catid=58:laboratory-tests-microbiology&Itemid=14)
- Egner, W. (2000). The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *Journal of Clinical Pathology*, σσ. 424-432.
- Ζακαλκά, Μ. (2007). Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα: εργαστηριακός προσδιορισμός, διαγνωστική αξία και ανοσοπαθογενετικός ρόλος. *Ελληνική Ρευματολογία*, 1, σσ. 36-.
- Wenzel J, G. R. (2004, May). Lymphocytopenia in lupus erythematosus: close in vivo association to autoantibodies targeting nuclear antigens. *Br J Dermatol*, 5(150), σσ. 994- 998. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.05848.x
- Newmana K, O. M. (2013, May). Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus — Old and new. *Autoimmunity Reviews*(12), σσ. 784-791.
- Φανουριάκης Α, Μ. Δ. (2015, Μάρτιος). Κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου. *ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ. Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ)*. (χ.χ.). Ανάκτηση από [hygeia.gr](https://www.hygeia.gr/services/department/reumatologia/erythimatodis-lykos-sel/):  
<https://www.hygeia.gr/services/department/reumatologia/erythimatodis-lykos-sel/>

- Kaiafa G.; S. G. (2017, Mar). Thombocytopenia in Lupus Erythematosus. *Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση*(113), σσ. 16-29.
- Weening, J. J., D'Agati, V. D., Schwartz, M. M., Seshan, S., Alpers, C. E., & Appel, G. B. (2004). The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus. *J Am Soc Nephrol*, 15(2), σσ. 241–250.
- Barnard, N. D. (2021). *Systemic Lupus Erythematosus*. Ανάκτηση από Nutrition Guide for Clinicians:  
[https://nutritionguide.pcrm.org/nutritionguide/view/Nutrition\\_Guide\\_for\\_Clinicians/1342078/all/Systemic\\_Lupus\\_Erythematosus](https://nutritionguide.pcrm.org/nutritionguide/view/Nutrition_Guide_for_Clinicians/1342078/all/Systemic_Lupus_Erythematosus)
- Fors Nieves, C. E., & Izmirly, P. M. (2016). Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: an Updated Review. *Current rheumatology reports*, 18(4), 21.
- MUSTILA, A., PAIMELA, L., & MARJATTA, L.-R. (2000, June). ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODIES IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS. *American College of Rheumatology ARTHRITIS & RHEUMATISM*, 6(43), σσ. 1371–1377.
- Meszaros, Z. S. (2012, May 1). Psychiatric Symptoms in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *The journal of clinical Psychiatric*. doi:10.4088/JCP.11r07425
- Raj Amarnani,, Su-Ann Yeoh, & Emma K. Denny. (2021, jan 18). *Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus*. Ανάκτηση από Frontiers in Medicine:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7847931>
- Afshin Farzaneh-Far, Mary J. Roman, & Michael D. Lockshin. (2006, November 28). Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatology*, 54.
- Meltem A Melikoglu, & Mehmet Melikoglu. (2008, oct-Dec). The clinical importance of lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port*, 33(4), σσ. 402-6.
- Aisha Lateef, & Michelle Petri. (2017 , Mar 14). Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*.
- M Postal, A Tamires Lapa, & F Reis. (2017, April 10). Magnetic resonance imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: current state of the art and novel approaches. *Sage journals*, 26(5).

Annegret Kuhn, Gisela Bonsmann,, & Hans-Joachim Anders. (2015 , Jun 19). The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Deutsches Ärzteblatt International*.