

**ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ
(ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ
ΛΥΚΟΣ-ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ-
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ)**

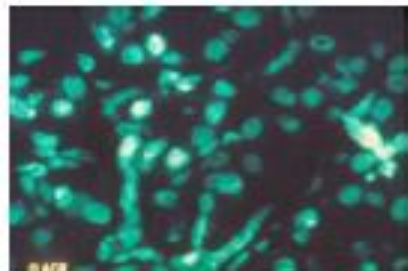
**ΠΕΛΑΓΙΑ ΚΑΤΣΙΜΠΡΗ
ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Α' ΕΣΥ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ
Δ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝ/ΚΟ ΓΕΝ. ΝΟΣ. ΑΤΤΙΚΟΝ**

Πότε υποψιαζόμαστε νόσημα κολλαγόνου

- Επίμονο ερύθημα , αιμορραγικό εξάνθημα κορμού ή κάτω άκρων, αλωπεκία ή φωτοευαισθησία
- Άφθες στόματος με >3 επεισόδια διάρκειας >2 εβδομάδες,
- Ξηροστομία ή ξηροφθαλμία
- Αρθραλγίες χεριών ή ποδιών, πρωινή δυσκαμψία >15 λεπτά
- Φαινόμενο Raynaud – έλκη ή σκλήρυνση δακτύλων
- Ιστορικό πλευρίτιδας ή περικαρδίτιδας
- Πνευμονική ίνωση (πνευμονίτιδα/αιμορραγία
- Αιματοουρία ή λευκωματοουρία
- «Πενίες» Λευκοπενία, θρομβοπενία ή αναιμία
- Μυική αδυναμία ή αυξημένη CPK
- Πυρετός αγνώστου αιτιολογίας
- Εγκεφαλικά επεισόδια ή επιληψία σε ηλικία <40 ετών

- Νοσήματα του συνδετικού ιστού (ή κολλαγόνου) έχουν κοινά χαρακτηριστικά:
 - ✓ τη συστηματική προσβολή,
 - ✓ τα αντιπυρηνικά αντισώματα, και
 - ✓ το φαινόμενο Raynaud

- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σύνδρομο Sjogren, σκληροδερμία, πολυμυοσίτιδα,
- Σημαντική νοσηρότητα
- Δυνατότητα έγκαιρης διάγνωσης και αποτελεσματικής θεραπείας



Ο λύκος είναι η **πρότυπη συστηματική, αυτοάνοση νόσος** προσβάλλοντας **κυρίως νεαρές γυναίκες** της αναπαραγωγικής ηλικίας **με ποικιλόμορφη εμφάνιση και βαρύτητα** (επιπολασμός 8/10.000)

Κλινικά
+
Ανοσολογικά
(αυτοαντισώματα)

ANA,
ENA (α-DNA,Sm,RNP,SSA/B)
α-PL



Κριτήρια ACR

Διαφοροποίηση
από άλλα συναφή
νοσήματα

4 /11 κριτήρια
όχι απαραίτητη η
συνύπαρξη σε μία
δεδομένη στιγμή

Εξάνθημα, έλκη στόματος, αρθρίτιδες, λευκο/θρομβοπενίες, αιμολυτική αναιμία
Θρομβώσεις, αποβολές,ορογονίτιδες, νεφρίτιδα, νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις,
πυρετός, Raynaud

ACR ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΣΕΛ

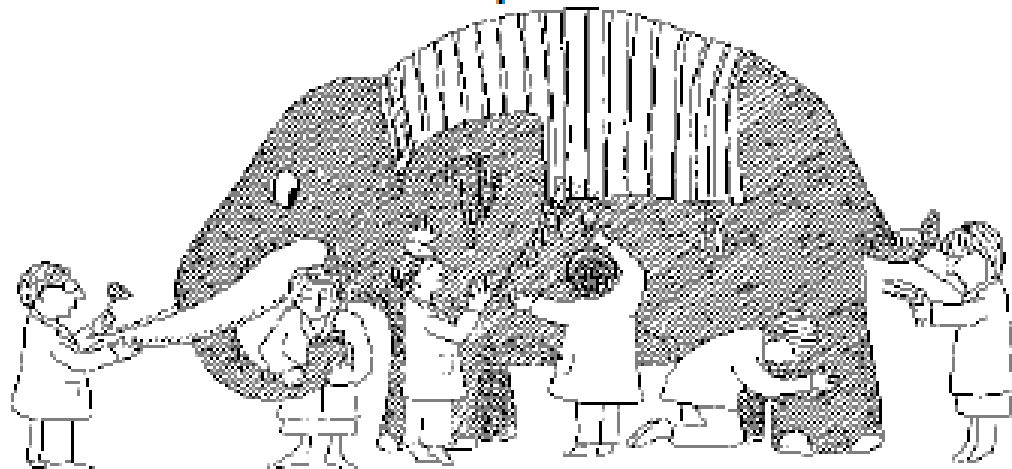
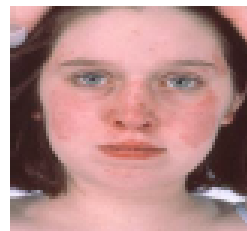
Για την ταξινόμηση της νόσου χρειάζονται >4 από τις 11 διαταραχές.

1. **Εξάνθημα πεταλούδας.**
2. **Δισκοειδές εξάνθημα.**
3. **Φωτοευαισθησία.**
4. **Στοματικά έλκη.**
5. **Αρθρίτιδα.**
6. **Ορογονίτιδα.**
7. **Διαταραχές νεφρών α.>0.5γρ/24ωρο λεώκωμα ή β.>3+ λεύκωματουρια ή γ.κύλινδροι κυττάρων.**
8. **Νευρολογικές διαταραχές α. Επιληψία ή β. Ψύχωση**
9. **Αιματολογικές διαταραχές α. Αιμολυτική αναιμία ή β. Λευκοπενία ή γ. Λεμφοπενία ή δ. Θρομβοπενία**
10. **Διαταραχές ανοσοποιητικού α. +DNA ή β. +Sm ή γ. +abAPL**
11. **Παρουσία ANA.**

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΟΡΓΑΝΩΝ ΣΤΟ ΣΕΛ

Μάτια:	Ραγοειδίτιδα, επισκληρίτιδα, οπτική νευρίτιδα.
Δέρμα:	Εξάνθημα πεταλούδας, δισκοειδές εξάνθημα, υποξύς δερματικός λύκος, φωτοευαισθησία.
Καρδιά-πνεύμονες: ενδοκαρδίτιδα.	Πλευρίτιδα, πνευμονίτιδα, πνευμονική υπέρταση, περικαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα,
Γαστρεντερικό;	Ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, μεσεντερική αγγειίτιδα, χολική κίρρωση.
Μυοσκελετικό:	Αρθραλγίες, αρθρίτιδα, μυαλγίες, μυοσίτιδα.
ΚΝΣ	Επιληψία, ψύχωση, πολυνευροπάθεια, μυελίτιδα, εγκεφαλοπάθεια.
Γενικά	Πυρετό, απώλεια βάρους, κόπωση, λεμφαδενοπάθεια.

Τα πολλαπλά προσωπεία του ΣΕΛ



Ο νευρολόγος βλέπει την επιληψία, τη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα και το εγκεφαλικό.

Ο δερματολόγος τα εξανθήματά του δισκοειδή λυκού και της χρυσαλιδας.

Ο πνευμονολογος τις πλευριτιδες και ο **καρδιολογος** τις περικαρδίτιδες.

Ο αιματολόγος τις πενίες, τη λεμφαδενοπαθεια και τη σπληνομεγαλία.

Ο ρευματολόγος την αρθριτιδα και το Raynaud και ο **παθολόγος** το πυρετό.

Ο νεφρολόγος τη νεφρίτιδα ενώ ο **γυναικολόγος** τις αυτόματες αποβολές.

ΔΕΡΜΑ ΚΑΙ ΒΛΕΝΟΓΟΝΝΟ



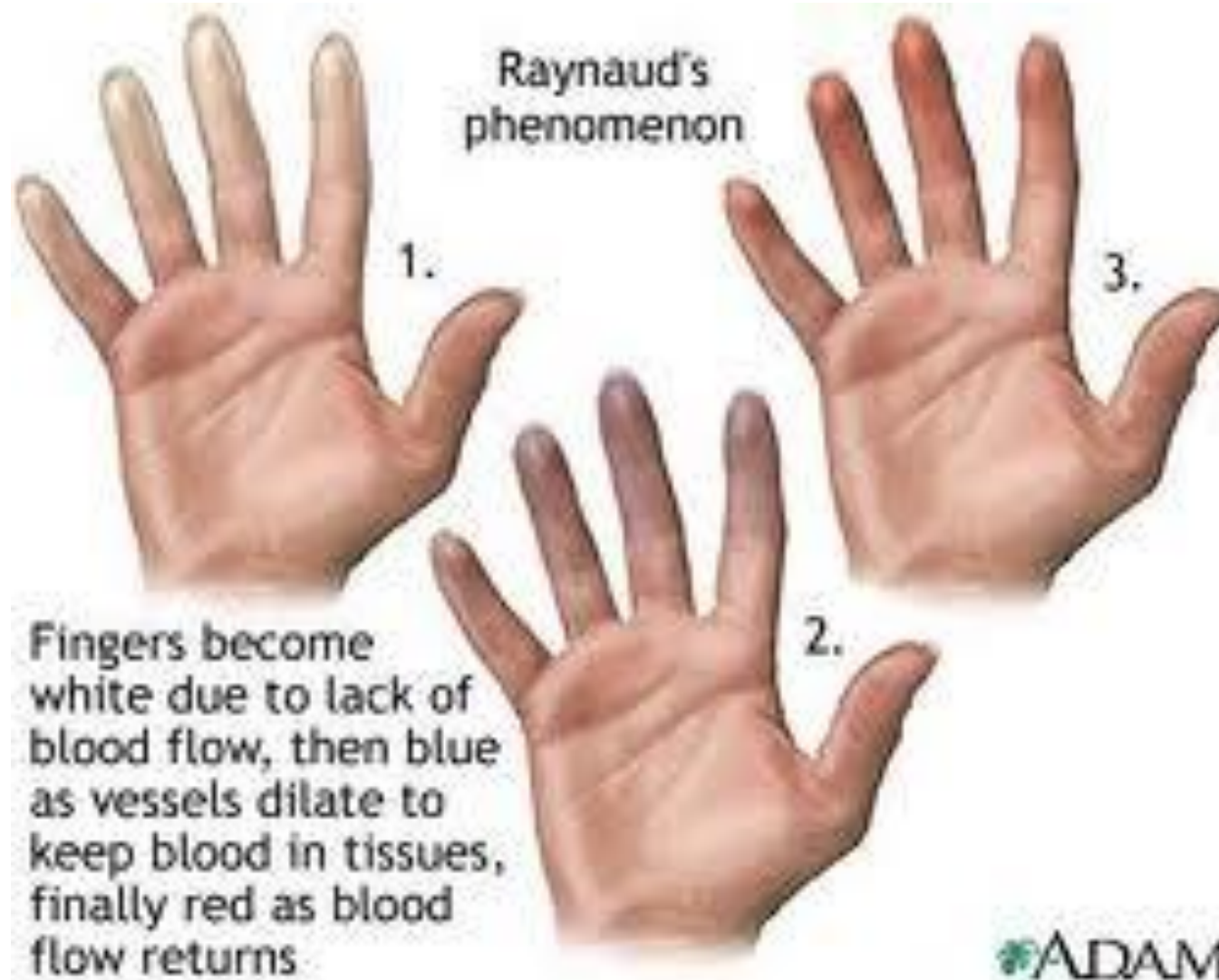
- Εξάνθημα προσώπου δίκην πεταλούδας(μη-ουλώδη)
- Φωτοευαισθησία
- Κνήδωση
- Δισκοειδής εξάνθημα (ατροφία και ουλή)
- Ψιλαφιτή πορφύρα
- Φ. Raynaud
- Livedo reticularis
- Αλωπεκία - 50%
- Επώδυνα έλκη στόματος ή ρινοφάρυγγα

Υποξύς δερματικός λύκος

- Βλάβες χωρίς ουλές με εξάρσεις και υφέσεις
- Σε περιοχές που εκτίθενται στο ηλιακό φως.
- Πολυκυκλικές ή δακτυλοειδείς
- Ερυθηματώδεις βλατίδες ή μικρές λεπιδώδεις πλάκες, μοιάζουν με ψωρίαση ή απλό λειχήνα. Αφήνουν αποχρωματισμό κι όχι ουλή μετά ύφεση.
- ANA +/-, ssDNA, anti-Ro, HLA-DR3



Φαινώμενο Raynaud



Πνεύμονες

- Πλευρίτιδα – 50%
- Πνευμονίτιδα – 10%
- Πνευμονική αιμοραγία < 5%
- Διάμεση πνευμονική ίνωση
- Πνευμονικές εμβολές
- Πνευμονική υπέρταση.

< 5%

συνύπαρξη aPL

Καρδία

- Περικαρδίτιδα - 30%
- Μυοκαρδίτιδα - 10%
- Ενδοκαρδίτιδα Libman- Sachs – 10%, μη-βακτηριδιακή εκβλαστική

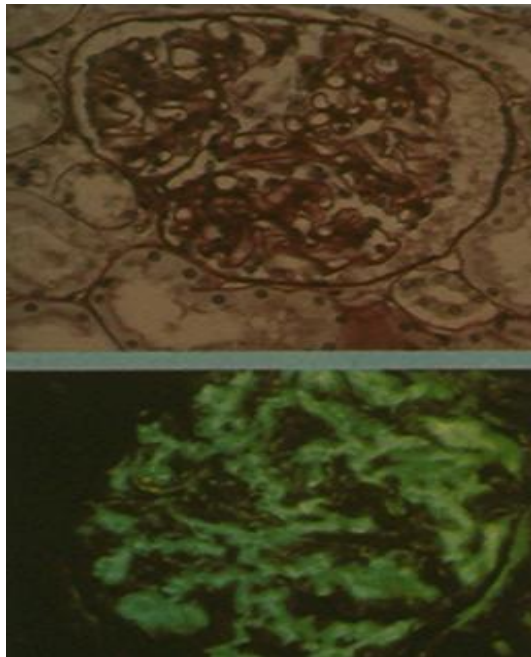
Αιματοποιητικό

- Αναιμία, λευκοπενία/λεμφοπενία, θρομβοπενία
- Αναιμία = ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική, σπανιότερα αιμολυτική (Coombs +)
- Λευκοπενία, όχι απαραίτητα σε ενεργό νόσο
- Λέμφοπενία <1.500 κκχ συσχετίζεται με αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα – ενεργό νόσο.
- Βαριάς μορφής θρομβοπενία- 5%, =/- αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα, =/- αPL
- Σπληνομεγαλία - 15%, λεμφαδενοπάθεια – 20% (αντιδραστική λεμφαδενίτιδα).

Νεφρική προσβολή - Σπειραματονεφρίτιδα

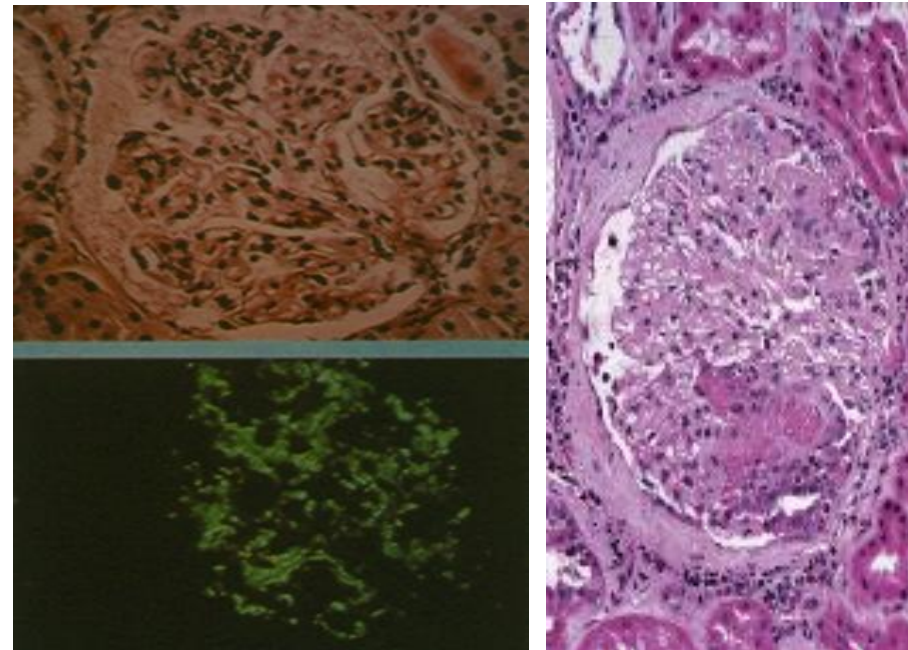
II. Μεσαγγειακή

Σπείραμα (PAS stain): υπερπλασία μεσαγγειακών κυττάρων
Ανοσοφθορισμός: Μεσαγγειακές εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων (Ag-Ig-C)



III. Εστιακή τμηματική

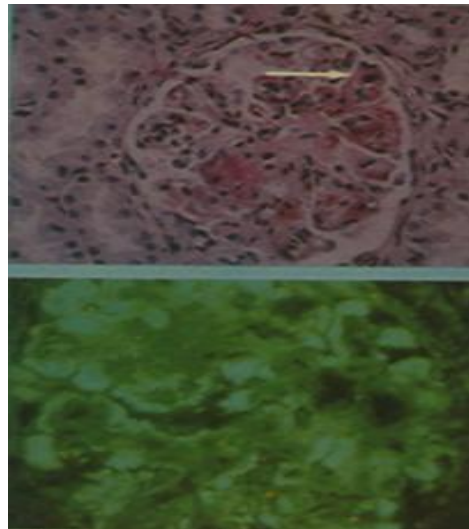
Σπείραμα (H-E stain): υπερπλασία ενδοθηλιακών κυττάρων
Ανοσοφθορισμός: Κοκκώδεις εναποθέσεις Ag-Ig-C στο τοίχωμα των τριχοειδών



Νεφρική προσβολή - Σπειραματονεφρίτιδα

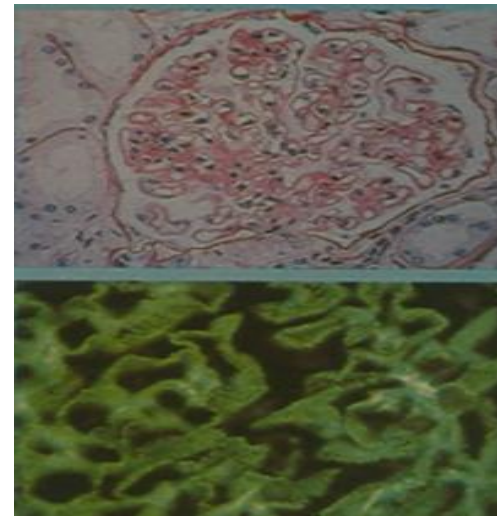
IV. Διάχυτη Υπερπλαστική

Σπείραμα (H-E stain): διάχυτη υπερπλασία ενδοθηλιακών κυττάρων
Ανοσοφθορισμός: Μαζικές εναποθέσεις Ag-Ig-C στο τοίχωμα των τριχοειδών



V. Μεμβρανώδης

Σπείραμα (PAS stain): μεμβρανώδεις σχηματισμοί, διάχυτη πάχυνση βασικής μεμβράνης . Ανοσοφθορισμός: Διάχυτες ομοιογενείς κοκκώδεις εναποθέσεις Ag-Ig-C στο τοίχωμα των τριχοειδών



VI. Σκληρυντική

ΚΝΣ Προσβολή

- Η **εστιακή αγγειοπάθεια** μπορεί να εκδηλωθεί ως:

- α. ΑΕΕ με οξεία νευρολογική σημειολογία

- β. σοβαρή κεφαλαλγία ← εγκεφαλική αιμορραγία

- γ. εστιακή επιληπτική κρίση

- δ. οπτική νευρίτιδα ή νευροπάθεια

- ε. αμυελινωτικό σύνδρομο

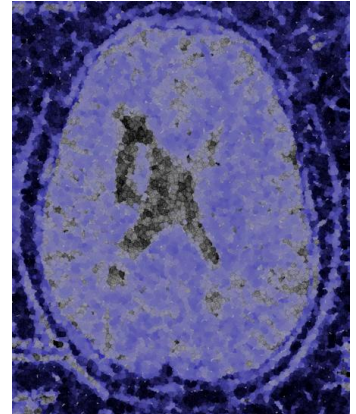
- Η **γενικευμένη αγγειοπάθεια** μπορεί να εκδηλωθεί ως:

- α. γνωσιακές διαταραχές (δυσχέρεια συγκέντρωσης, διαταραχές μνήμης)

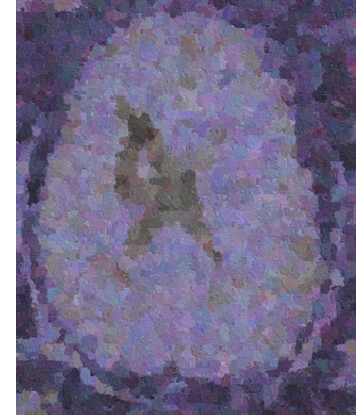
- β. κεφαλαλγίες

- γ. επιληπτικές κρίσεις

- δ. οξύ συγχυτικό επεισόδιο



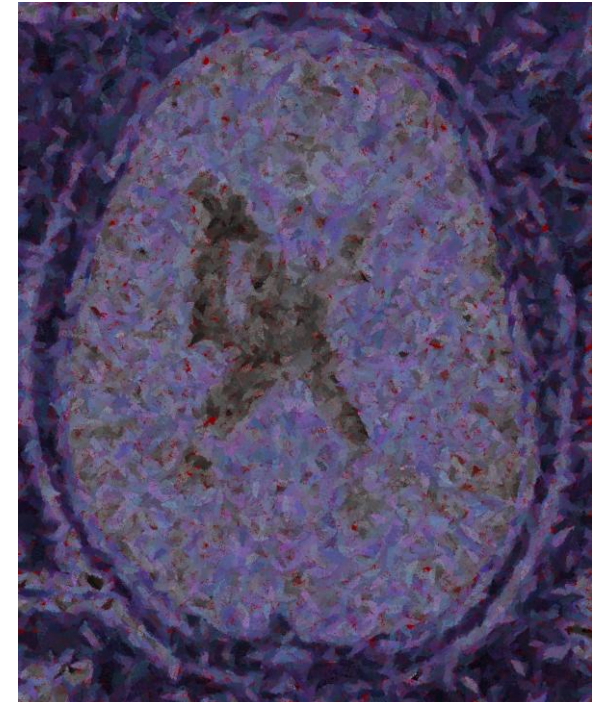
- Η εστιακή βλάβη συσχετίζεται άμεσα με υποκείμενη αγγειακή εγκεφαλική βλάβη
- Η διάχυτη βλάβη φαίνεται να σχετίζεται με ανοσιακούς μηχανισμούς επιτελούμενους από αυτοαντισώματα ή διαμεσολαβητές φλεγμονής που παράγονται τοπικά και προκαλούν δυσλειτουργία των νευρώνων



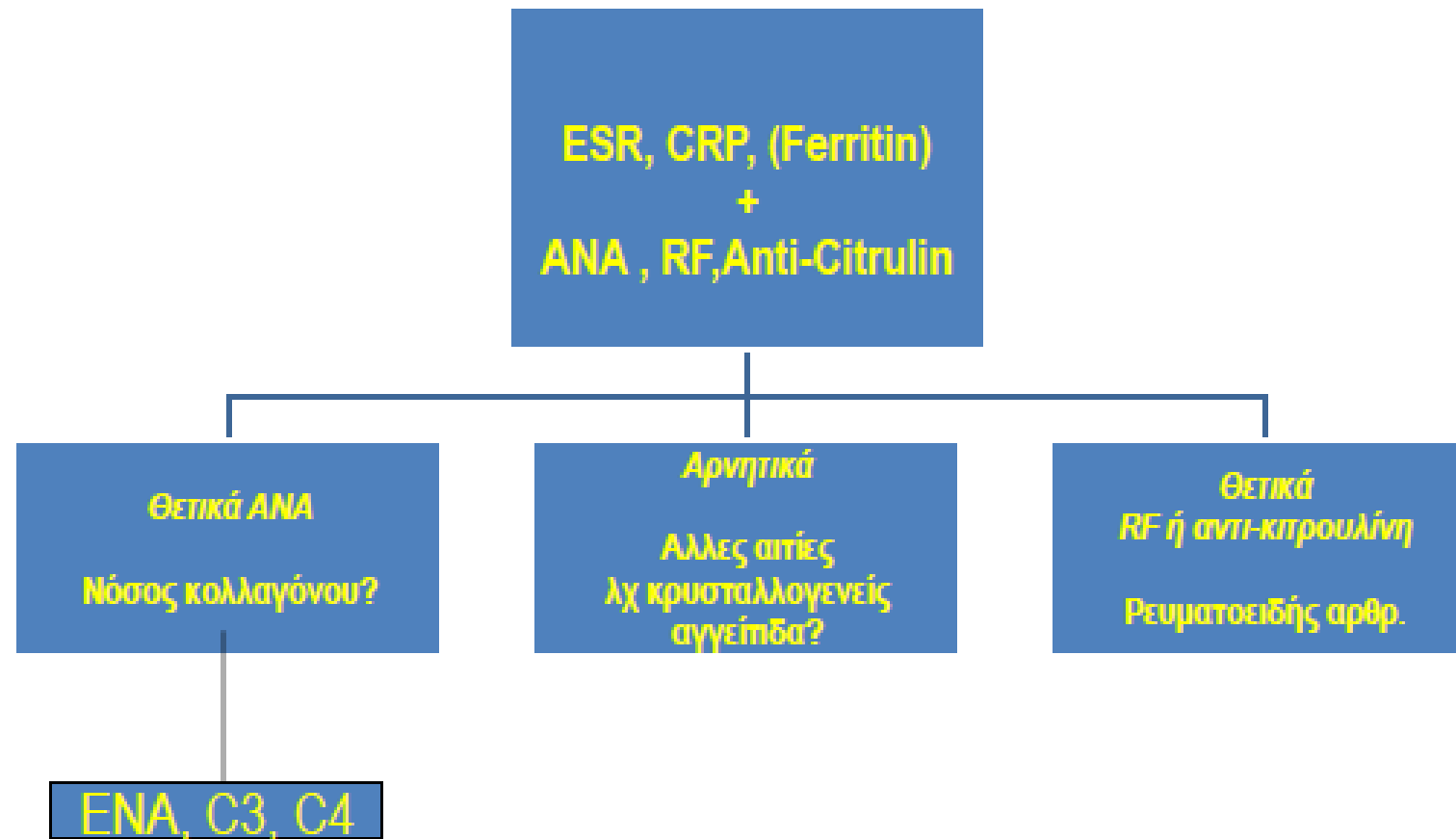
- Η προσβολή των μηνίγγων εκδηλώνεται ως άσηπτη μηνιγγίτιδα
- Η προσβολή του ΝΜ εκδηλώνεται ως:
εγκάρσια μυελοπάθεια με συμμετρικές αμφοτερόπλευρες αισθητικές διαταραχές, παραισθησίες, δυσκινησίες (σύνδρομο Guillain-Barré) ή και δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος σε διάφορα όργανα όπως η ουροδόχος κύστη, το έντερο κ.α. (νευροπάθεια αυτόνομου).

Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο (APS) και ΚΝΣ

- Το ΚΝΣ αποτελεί το σύστημα-στόχο του ΑΦΣ
- Κλινικές εκδηλώσεις παρόμοιες με ΝΨ-ΣΕΛ
- Συχνότερη κλινική εκδήλωση:
ΑΕΕ εγκεφαλικό έμφρακτο από αρτηριακή θρόμβωση
- Θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων και μεταθρομβωτική ημικρανία είναι συχνές κλινικές εκδηλώσεις
- Η θρομβωτική αμφιβληστροειδοπάθεια ± χοριοειδοπάθεια με παροδικά επεισόδια μείωσης της όρασης, αμαύρωσης, διπλωπίας, περιορισμού των οπτικών πεδίων ή φωτοφοβίας είναι συχνότερη από την οπτική νευροπάθεια
- Αιφνίδια αισθητικονευρική απώλεια της ακοής σε αρκετούς ασθενείς



Αρθραλγίες/αρθρίτιδα, πολυαρθρικό σύνδρομο



Πενίες: Λευκοπενία, Θρομβοπενία, αναιμία

Γυναίκα 34 ετών με λευκοπενία (<4000 WBC)

Διαφορική διάγνωση:

- Φάρμακα
- Λοιμώξεις : EBV, CMV, HBV, Rickettsias, Λεισμάνια
- Αιματολογικές κακοήθειες
- Αλκοολισμός, υπερσπληνισμός
- Διαιτητικές ανεπάρκειες: B12, φυλικό οξύ
- Αυτοάνοση

Ορογονίτιδα

Γυναίκα 23 ετών με πλευριτικό άλγος και δεκατική πυρετική κίνηση

- Πλευριτική συλλογή
- Μικρή περικαρδιακή συλλογή
- Πολυαρθρίτιδα

Διαφορική διάγνωση :

- Λοίμωξη
- Ειδική λοίμωξη λχ TB
- Πνευμονική εμβολή
- Καρδιακή ανεπάρκεια ή νεφρωσικό σύνδρομο
- Κακοήθεια
- Συστηματικό νόσημα



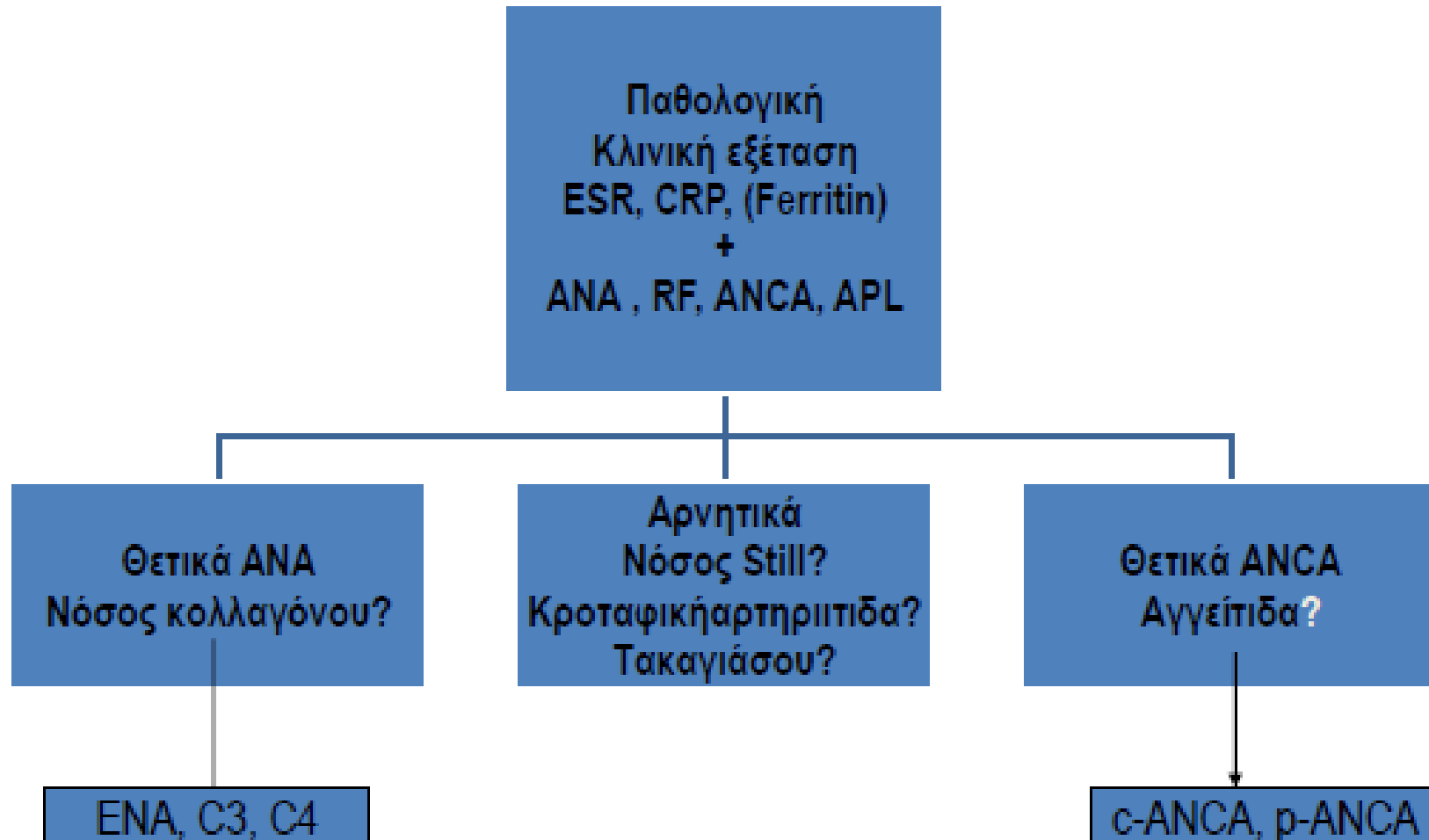
Επόμενη εξέταση?

Πολυαρθρίτιδα σε γυναίκα ΡΑ ή ΣΕΛ?

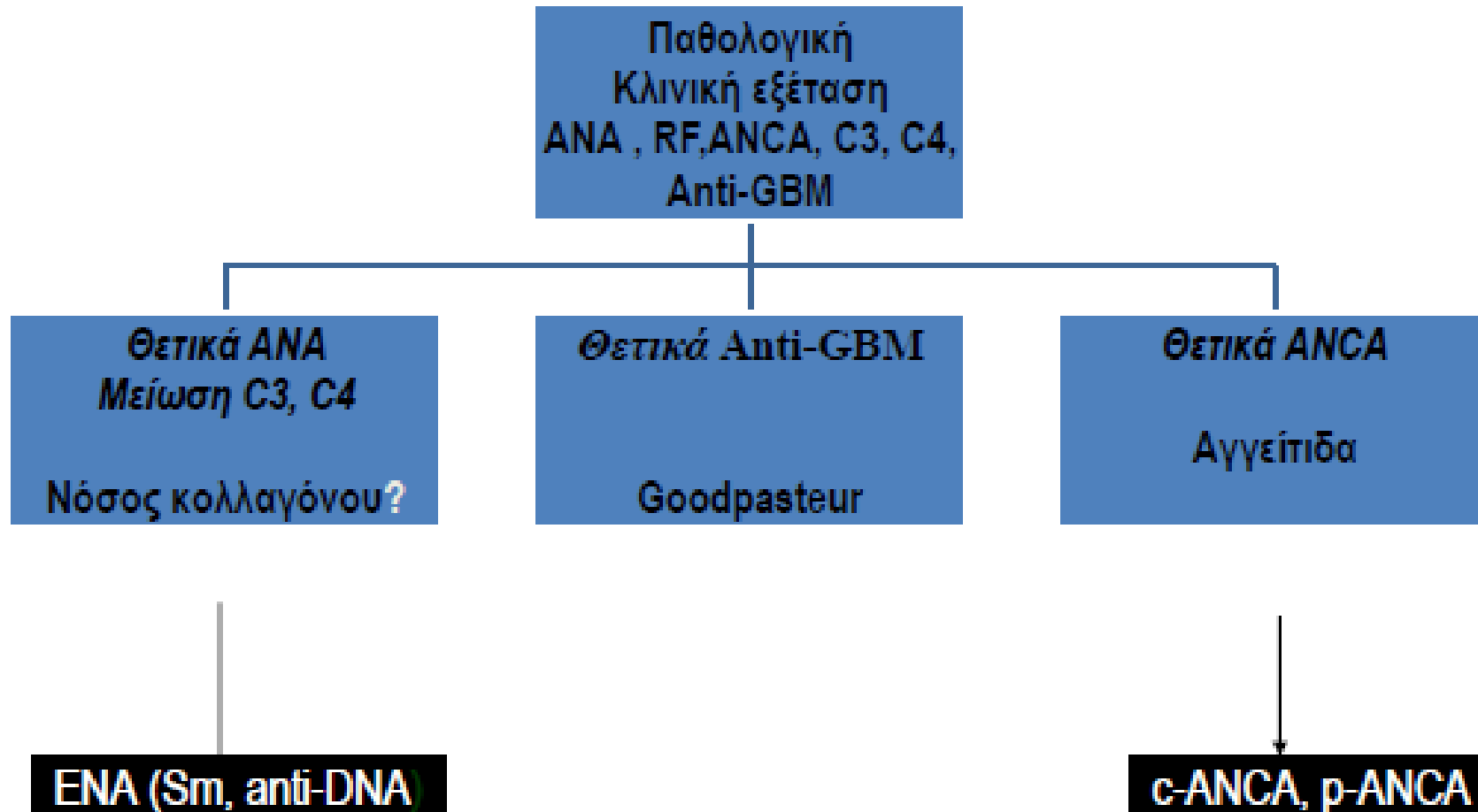
Κλινικά ευρήματα που συνηγορούν για ΣΕΛ:

- Φωτοευαισθησία
- Πενίες
- Εξανθήματα
- Raynaud
- ΚΝΣ
- Αιματουρία ή πρωτεινουρία

Ορογονίτιδα, νεφρίτιδα, πνευμονίτιδα, πνευμονική ίνωση, μυική αδυναμία, νευρολογικές εκδηλώσεις, πενίες, θρομβώσεις, αποβολές



Νεφρίτιδικό ή νεφρωσικό σύνδρομο ή Σύνδρομο πνεύμονος-νεφρού



A 28-year-old woman is evaluated because of a 2-month history of arthralgia of knees, elbows, and hands and swelling of the lower extremities.

On examination, blood pressure is 150/95 mm Hg, pulse rate 79/min, temperature 37.1 °C (98.8 °F). A malar rash is present. She has 2+ pitting edema below the knees. She has no swelling or redness of the joints. The remainder of her examination is normal.

Urine microscopy shows many granular and erythrocyte casts, dysmorphic erythrocytes, and one mixed-cell cast.

Which of the following is the most likely diagnosis?

- (A) Polyarteritis nodosa
- (B) Post-streptococcal glomerulonephritis
- (C) Systemic lupus erythematosus
- (D) Rheumatoid arthritis with renal involvement

Laboratory Studies

Leukocyte count	4500/ μ L
Hematocrit	35%
Blood urea nitrogen	30 mg/dL
Serum creatinine	1.9 mg/dL
Serum ANA	Positive
Serum C3	60 mg/dL
Serum C4	12 mg/dL
Anti-dsDNA	Positive
24-hour urine protein	4.6 g
Urinalysis	pH 6.0; Sp. gravity 1.010; 4+ proteinuria, 4+ hemoglobinuria



Φαινόμενο Raynaud



Υπερβολική αντίδραση των αγγείων στο κρύο ή στο στρες. Εκδηλώνεται κλινικά με απότομα οριοθετημένες αλλαγές στο χρώμα του δέρματος των δακτύλων.

PREVALENCE

Community-based surveys estimate the prevalence of RP in the general population.

Estimates of the prevalence of RP have ranged from:

- 3 to 20 percent in women and
- 3 to 14 percent in men.

RP is more common among:

young women,
younger age groups, and
family members of patients with RP

International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon

Three-step approach to diagnosis of Raynaud's Phenomenon

Step 1: Ask screening Question

Are your fingers unusually sensitive to cold?

↓ Yes, proceed to step 2

Step 2: Assess color changes

Occurrence of biphasic color changes during the vasospastic episodes (white and blue)

↓ Yes, proceed to step 3

Step 3: Calculate disease score

- a) Episodes are triggered by things other than cold (i.e. emotional stressors)
- b) Episodes involve both hands, even if the involvement is asynchronous and/or asymmetric
- c) Episodes are accompanied by numbness and/or paresthesias
- d) Observed color changes are often characterized by a well-demarcated border between affected and unaffected skin.
- e) Patient provided photograph(s) strongly support a diagnosis of RP.
- f) Episodes sometimes occur at other body sites (e.g. nose, ears, feet, and areolas).
- g) Occurrence of triphasic color changes during the vasospastic episodes (white, blue, red)

If 3 or more criteria met from Step 3 (a - g), then the patient has RP

Emanuel Maverakis et al.

Journal of Autoimmunity, Volumes 48–49, 2014

Primary Raynaud's phenomenon(RP) if symptoms occur in the absence of any associated disorder.

Secondary RP refers to the presence of the disorder in association with a related illness, such as SLE or scleroderma.

➤ **Rheumatological diseases**

Scleroderma, SLE, Polymyositis/dermatomyositis Sjögren's syndrome UCTD, MCTD.

➤ **Hematologic/oncologic**

Paraneoplastic syndrome, Cryoglobulinemia, Cryofibrinogenemia, Cold agglutinin, Paraproteinemia, POEMS syndrome

➤ **Endocrine**

Hypothyroidism

➤ **Vascular**

Thoracic outlet syndrome, Emboli, Vasculitis, Prinzmetal angina, Atherosclerosis, Thromboangiitis obliterans

➤ **Neurological**

Carpal tunnel syndrome, Migraine headache

➤ **Environmental**

Vibration injury, Frost bite, Emotional stress

➤ **Drugs/toxins**

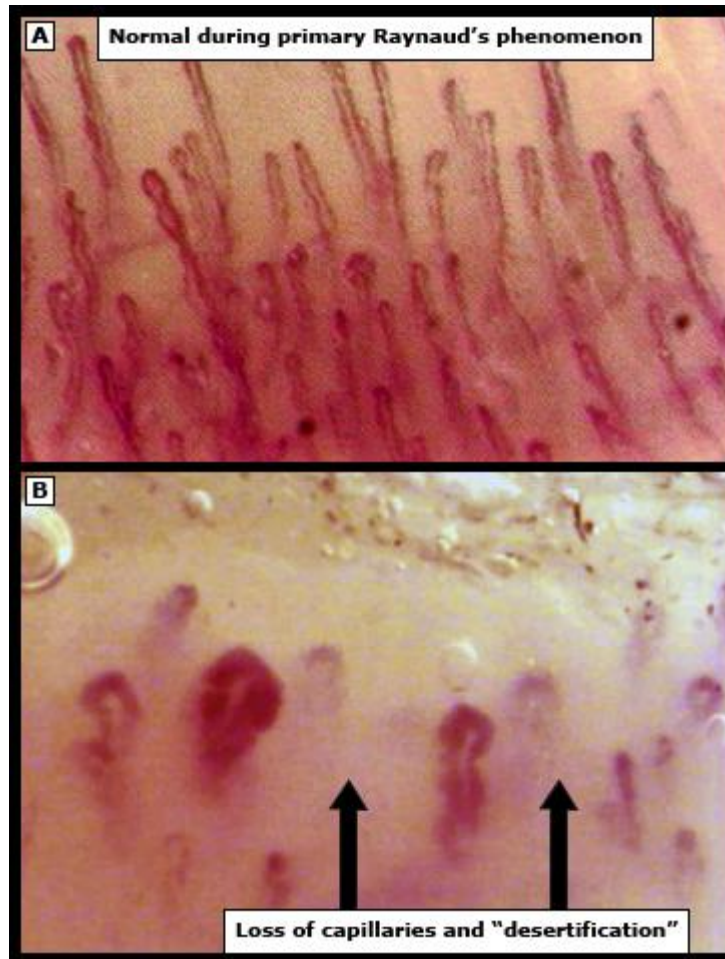
Sympathomimetic drugs, Chemotherapeutic drugs, Interferons, Nicotine, Cocaine, Ergotamines, Polyvinyl chloride

Useful criteria for **primary RP** include the following:

1. Symmetric episodic attacks
2. No evidence of peripheral vascular disease
3. No tissue gangrene, digital pitting, or tissue injury
4. Negative nailfold capillary examination
5. Negative antinuclear antibody test and normal ESR

The following features increase the likelihood of secondary RP:

1. Later age of onset (greater than 40 years)
2. Male gender
3. Painful severe events with tissue sign of ischemia (ulceration)
4. Asymmetric attacks
5. RP associated with signs or symptoms of another disease
6. Abnormal laboratory parameters suggesting vascular disease or an autoimmune disorder
7. RP associated with ischemic signs or symptoms proximal to the fingers (such as the hand or arm) or toes (foot or limb)
8. Abnormal capillary nailfold microscopy with enlarged or distorted capillary loops



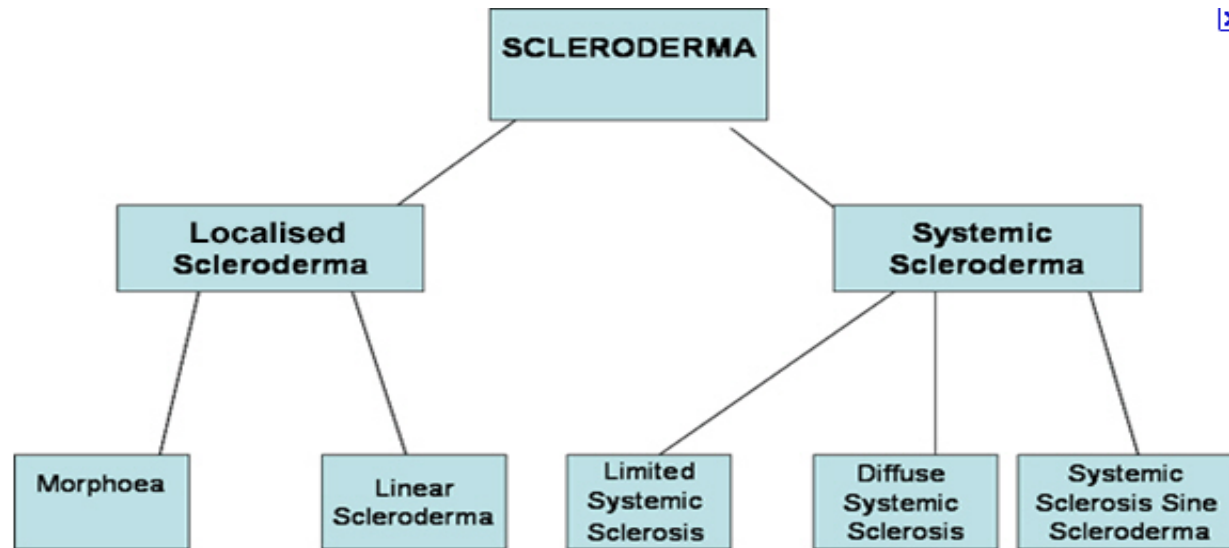
Panel A) **The normal nailfold capillaroscopic pattern**, showing regular disposition of the capillary loops along the nail bed (original magnification 200x, M. Cutolo).

Panel B) A decreased number of loops should be considered highly specific for **secondary Raynaud's phenomenon** and induce 'desertification' of the nail bed (original magnification 200x, M. Cutolo).

Recommended laboratory testing includes:

- Complete blood count
- General biochemical analysis incl. renal and liver function
- Urinalysis
- Rheumatoid factor and anti CCP
- Complement (C3 and C4)
- ANA (if positive ANA, then test for antitopoisomerase I, anti-RNA polymerase III, and anticentromere antibodies)

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ



- Διάχυτη (Diffuse)
- Περιορισμένη (Limited). Να διακρίνεται από την τοπική σκληροδερμία (Localized) που δεν είναι συστηματική νόσος

Κριτήρια ταξινόμησης Συστηματικής Σκληροδερμίας κατά ACR

➤ Μείζον κριτήριο

Συμμετρική σκλήρυνση, πάχυνση και διήθηση του δέρματος των δακτύλων και του δέρματος εγγύς των ΜΚΦ & ΜΤΦ αρθρώσεων, που μπορεί να καταλαμβάνει και όλο το σκέλος, το πρόσωπο, τον τράχηλο και τον κορμό.

➤ Ελάσσονα κριτήρια

- Σκληροδακτυλία
- Ουλές στα άκρα που καταλείπουν εντύπωμα ή απώλεια υποδόριου ιστού (ισχαιμία)
- Αμφοτερόπλευρη ίνωση στις πνευμονικές βάσεις

Σκληρόδερμα= Μείζον ή 2 ελάσσονα

Νεότερα διαγνωστικά κριτήρια → εντοπίζουν ασθενείς με πρώιμη νόσο

Table 1. The American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for the classification of systemic sclerosis (SSc)*

Item	Sub-item(s)	Weight/score†
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints (<i>sufficient criterion</i>)	-	9
Skin thickening of the fingers (<i>only count the higher score</i>)	Puffy fingers	2
	Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the proximal interphalangeal joints)	4
Fingertip lesions (<i>only count the higher score</i>)	Digital tip ulcers	2
	Fingertip pitting scars	3
Telangiectasia	-	2
Abnormal nailfold capillaries	-	2
Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease (<i>maximum score is 2</i>)	Pulmonary arterial hypertension	2
	Interstitial lung disease	2
Raynaud's phenomenon	-	3
SSc-related autoantibodies (anticentromere, anti-topoisomerase I [anti-Scl-70], anti-RNA polymerase III) (<i>maximum score is 3</i>)	Anticentromere	3
	Anti-topoisomerase I	
	Anti-RNA polymerase III	

Score ≥ 9



SSc

Sensitivity 91%

Specificity 92%

Early symptoms of Systemic Sclerosis

- **Raynaud's phenomenon**
 - May precede skin changes and visceral disease by several years especially in limited SSc
 - In dcSSc, RP may begin shortly after or coincident with the onset of skin disease
 - SSc patients may have less hyperaemia than in primary Raynaud's due to structural vasculopathy in SSc
- Puffy fingers may be the presenting sign in dcSSc
- Malaise, fatigue, arthralgia, myalgia
- Gastroesophageal symptoms or dyspnoea may be the presenting symptoms

Localized scleroderma



Divided into:

1. Linear scleroderma (**en coup de sabre**) - most commonly occurs in childhood. Follows a dermatomal distribution on one side of the body.
2. **Localized and generalized morphea** - characterized by patches of sclerotic skin that develop on the trunk and limbs at sites of previously normal texture. Generalized morphea typically spares the hands and face and is not associated with major vascular symptoms or with visceral disease. [Unlike SSc!!](#)

Systemic sclerosis



Two distinct subsets:

1. diffuse cutaneous systemic sclerosis (DcSSc)
2. limited cutaneous systemic sclerosis (LcSSc).

Subsets are defined on the basis of the extent of skin involvement.

Patients with limited cutaneous systemic sclerosis may display features of the **CREST syndrome** (calcinosis cutis, Raynaud phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, and telangiectasia).

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ

- Συμμετρική προσβολή δέρματος δακτύλων, άπω αντιβραχίων, προσώπου/αυχένα
- Σύνδρομο CREST
 - C=Calcinosis (ασβέστωση)
 - R=Raynaud (φαινόμενο Raynaud)
 - E=Esophageal disease (οισοφαγική νόσος)
 - S=Sclerodactyly (σκληροδακτυλία)
 - T=Telangiectasia (τηλεαγγειεκτασίες)
- Όψιμη σπλαγχνική προσβολή, κυρίως με πνευμονική υπέρταση
- Παρουσία αντικεντρομεριδιακών Ab
- Σχετικά καλή πρόγνωση (10ετής επιβίωση >70%)

The limited symptoms of scleroderma are referred to as **CREST**

Calcinosis - Calcium deposits in the skin. 

Raynaud's phenomenon - spasms of blood vessels in response to cold or stress. 

Esophageal dysfunction - acid reflux and decrease in motility of esophagus. 

Sclerodactyly - thickening and tightening of the skin on the fingers and hands. 

Telangiectasias - dilation of capillaries causing red marks on surface of the skin. 



CREST syndrome

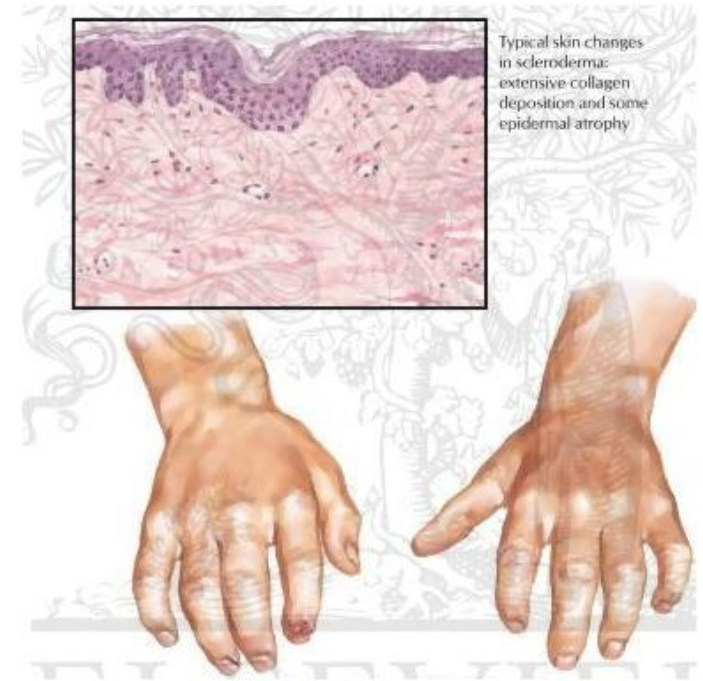


ΔΙΑΧΥΤΗ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ

- Ταχεία και εκτεταμένη δερματική προσβολή χειρών, αντιβραχίων και εγγύς άκρων, προσώπου, αυχένα και κορμού
- Σημαντική σπλαγχνική προσβολή (πνεύμονες, καρδιά, πεπτικό, νεφροί)
- Συνήθως θετικό το αντι-Scl70. Πρόγνωση κακή (10ετής επιβίωση περί το 50%)

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

- Πρώιμα, το «οιδηματώδες στάδιο», εμφανίζεται οίδημα με μείωση της ελαστικότητας
- Στη συνέχεια το δέρμα σκληραίνει, φαίνεται τεταμένο, προσκολλημένο στους υποκείμενους ιστούς, με κνησμό (ινωτικό στάδιο)
- Προκαλούνται παραμορφώσεις → αγκυλώσεις των δακτύλων (claw hands)
- Καταστρέφονται τα εξαρτήματα
- Μετά από χρόνια το δέρμα γίνεται ατροφικό, λεπτό και μαλακώνει (ατροφικό στάδιο)



Early Scleroderma-Puffy Phase



Ατροφική φάση

Fibrosis or Atrophy??

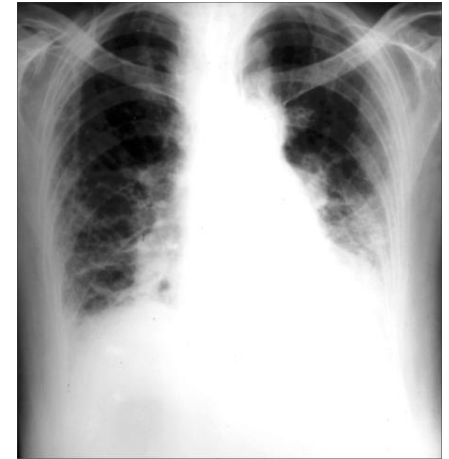


ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

- **Δυσκαταποσία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διάταση οισοφάγου, οισοφαγίτιδα**
- **Καύσος, αναγωγές, πνευμονία από εισρόφηση**
- **Ελαττωμένος περισταλτισμός και διάταση του εντέρου, στάση περιεχομένου, υπερανάπτυξη μικροβίων, σύνδρομο δυσαπορρόφησης**
- **Δυσκοιλιότητα, διάρροια, ευρύστομα εκκολπώματα παχέος εντέρου**

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

- Η κύρια αιτία θνητότητας
- Διάμεση πνευμονοπάθεια που εξελίσσεται σε πνευμονική ίνωση
- Ξηρός βήχας και δύσπνοια
- Λεπτοί τρίζοντες στην ακρόαση
- Ακτινολογικά εικόνα ίνωσης του διάμεσου ιστού στις βάσεις
- Όταν εμφανισθούν κλινικές εκδηλώσεις και ακτινογραφικές αλλοιώσεις είναι αργά!!!
- Εξετάσεις εκλογής για πρόιμη διάγνωση
 - HRCT (αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής διακριτικής ευκρίνειας).
 - Αναπνευστικές λειτουργικές δοκιμασίες



© www.rheumtext.com - Hochberg et al (eds)

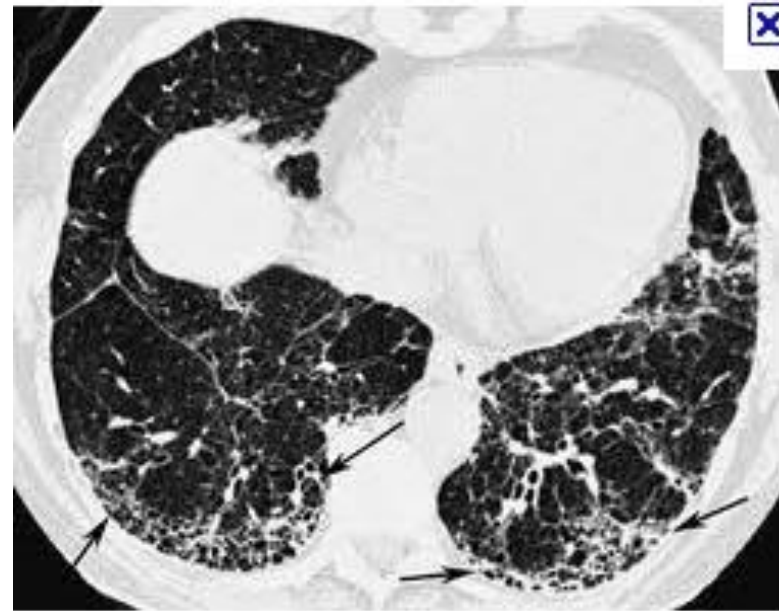


Θαμβή ύαλος (Ground glass)



Συνήθως ενεργός κυψελιδίτιδα,
δυσνητικά αντιμετώπισιμη

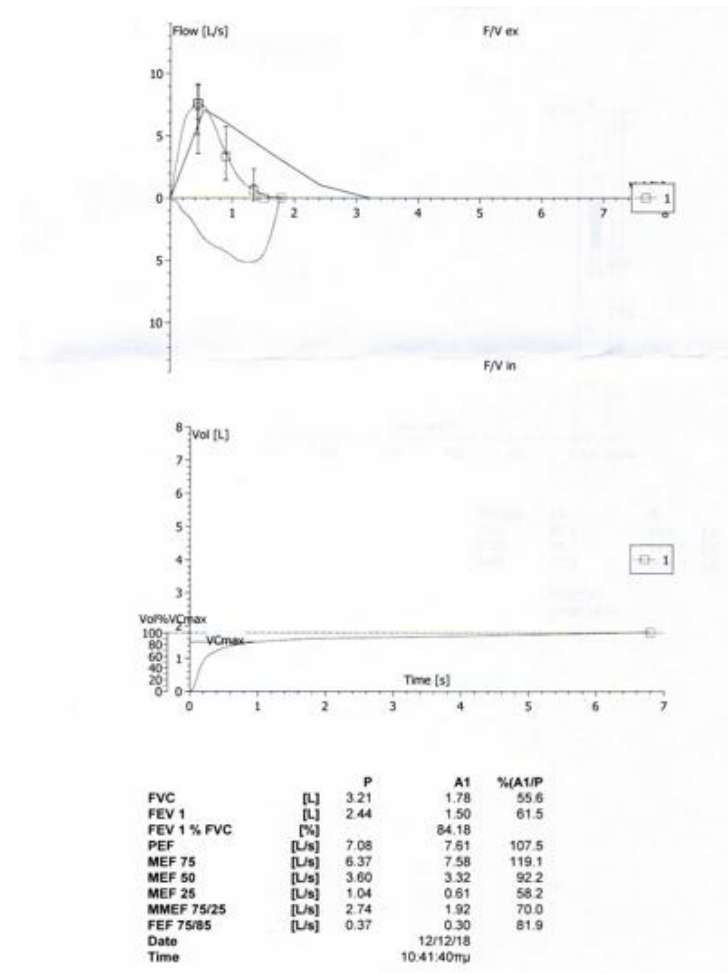
Μελισσοκυρήθρα (honeycomb)



Ινωση, μη αναστρέψιμη

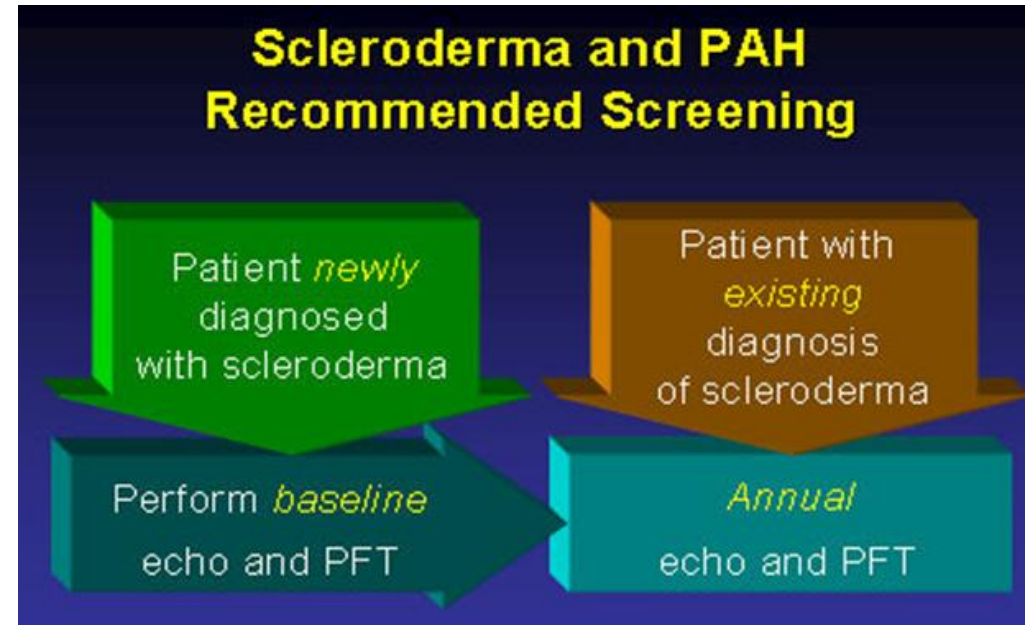
Αναπνευστικές δοκιμασίες

- **DLCO (διαχυτική ικανότητα):** Η πιο ευαίσθητη και πρωιμότερα επηρεαζόμενη
- **FVC (ζωτική χωρητικότητα):** Μείωσή της σημαίνει περιοριστική νόσο
- **Δυσανάλογα μεγάλη ή μεμονωμένη μείωση της DLCO σε σχέση με της FVC** σημαίνει πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση (CREST)



Πνευμονική υπέρταση

- Μέση πίεση πνευμονικής >25 mmHg σε ηρεμία
- Σε περιορισμένο σκληρόδερμα και σε ασθενείς με ACA.
- Προκαλείται από «αγγειοπάθεια» των πνευμονικών αγγείων
- Ύπουλη νόσος.
- Κακή πρόγνωση
- Μέθοδοι εκλογής για πρώιμη διάγνωση
 - Υπέρηχος καρδιάς
 - ΔΕ καθετηριασμός





Classification of systemic sclerosis

Limited cutaneous scleroderma
Raynaud phenomenon for years, occasionally decades
Skin involvement limited to hands, face, feet, and forearms (acral distribution)
Nailfold capillary pattern typical of scleroderma predominantly nailfold capillary loops with capillary drop-out
A significant (10 to 15 percent) late incidence of pulmonary hypertension, with or without skin calcification, gastrointestinal disease, telangiectasias (CREST syndrome), or interstitial lung disease
Renal disease rarely occurs
Anticentromere antibody (ACA) in 50 to 60 percent but other patterns also occurring in 5 to 10 percent (especially anti-PM-Scl and anti-Scl-70)
Diffuse cutaneous scleroderma
Raynaud phenomenon followed, within one year, by puffy or hidebound skin changes
Truncal and acral skin involvement; tendon friction rubs
Nailfold capillary pattern typical of scleroderma with dilatation (early), dilatation and drop-out (active), and tortuosity with drop-out (late)
Early and significant incidence of renal, interstitial lung, diffuse gastrointestinal, and myocardial disease
Anti-Scl-70 (30 percent) and anti-RNA polymerase-I, II, or III (12 to 15 percent) antibodies
Scleroderma sine scleroderma
Presentation with pulmonary fibrosis or renal, cardiac, or gastrointestinal disease
No skin involvement
Raynaud phenomenon may be present
Antinuclear antibodies may be present (anti-Scl-70, ACA, or anti-RNA polymerase-I, II, or III)
Environmentally induced scleroderma
Generally diffuse distribution of skin sclerosis and a history of exposure to an environmental agent suspected of causing scleroderma
Overlap syndromes
Features of systemic sclerosis that coexist with those of another autoimmune rheumatic disease such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, dermatomyositis, vasculitis, or Sjögren's syndrome.
Pre-scleroderma
Raynaud phenomenon
Nailfold capillary changes (early or active pattern typical) and evidence of digital ischemia
Specific circulating autoantibodies - anti-topoisomerase-I (Scl-70), anti-centromere (ACA), or anti-RNA polymerase-I, II, or III or other hallmark scleroderma reactivity

Clinical features of the major systemic Sclerosis subsets

Diffuse cutaneous	Early (<3 years after onset)	Late (>3 years after onset)
Constitutional	Fatigue and weight loss	Minimal, weight gain typical
Vascular	Raynaud's often relatively mild	Raynaud's more severe, more telangiectasia
Cutaneous	Rapid progression involving arms, trunk, face	Stable or regression
Musculoskeletal	Prominent arthralgia, stiffness, myalgia, muscle weakness, tendon friction rubs	Flexion contractures and deformities, joint/muscle symptoms less prominent
Gastrointestinal	Dysphagia, heartburn	More pronounced symptoms, midgut and anorectal complications more common
Cardiopulmonary	Maximum risk for myocarditis, pericardial effusion, interstitial pulmonary fibrosis	Reduced risk of new involvement but progression of existing established visceral fibrosis
Renal	Maximum risk period for scleroderma after 5 years	Renal crisis less frequent, uncommon after 5 years
Limited cutaneous	Early (<10 years after onset)	Late (>10 years after onset)
Constitutional	None	Only secondary to visceral complications
Vascular	Raynaud's typically severe and longstanding telangiectasia	Raynaud's persists, often causing digital ulceration or gangrene
Cutaneous	Mild sclerosis with little progression on trunk, face	Stable, calcinosis more prominent
Musculoskeletal	Occasional joint stiffness	Mild flexion contractures
Gastrointestinal	Dysphagia, heartburn	More pronounced symptoms, midgut and anorectal complications more common
Cardiopulmonary	Usually no involvement	Lung fibrosis may develop, but often progresses slowly, Anti-SCL-70 predicts increased risk of severe fibrosis. Maximum risk for developing isolated pulmonary hypertension and secondary right ventricular failure.
Renal	No involvement	Rarely involved, anti-RNA polymerase predicts increased risk of renal involvement.

Περίπτωση

- Άντρας 60 ετών, συνταξιούχος.
- **Αιτία εισόδου:** Έλκη δακτύλων και κυάνωση χεριών στο κρύο.
- **Παρούσα νόσος:** Από 2ετίας αναφερόμενη κυάνωση χεριών στο κρύο και έλκη δακτύλων με δύσκολη επούλωση.
- **Ατομικό αναμνηστικό:** Αρτηριακή υπέρταση, κοιλιακή μαρμαρυγή.
- **Συνήθειες και τρόπος ζωής:** Μέτριος καπνιστής έως προ 20ετίας.
- **Ανασκόπηση συστημάτων:**
 - Αναπνευστικό: Χρόνιος ξηρός βήχας, κυρίως κατά τις πρωινές ώρες.
 - Κυκλοφορικό: Δύσπνοια στην κόπωση από 12μήνου.
 - Πεπτικό: Αίσθημα βάρους στο επιγάστριο με μετεωρισμό κι όξινες ερυγές, κυρίως το βράδυ.
 - Ουροποιητικό-νευροψυχιατρικό: Ουδέν

- **Αντικειμενική εξέταση:**

- Καλή όψη και θρέψη, απύρετος.

- Δέρμα: Τηλεαγγειεκτασίες στο στοματικό βλεννογόνο, κυρίως στην έσω επιφάνεια των χειλέων. Έλκη σε αποδρομή στο δείκτη και μεσαίο δάκτυλο του δεξιού χεριού, οιδηματώδη χέρια με σημεία αγγειοσύσπασης. Δικτυωτή πελίωση εμφανής στους μηρούς.

- Θώρακας: Τρίζοντες στο τέλος της εισπνοής στις βάσεις των πνευμόνων.

- Κυκλοφορικό: ΑΠ 145/85, σφύξεις 88/λεπτό, άρρυθμος σφυγμός, έντονος πνευμονικός δεύτερος ήχος, φυσήματα (-).

- Κοιλία-νευρικό-μυοσκελετικό: Ουδέν

Περίπτωση

Εργαστηριακές εξετάσεις:

Hct=45,8 %, Hb=15 gr/dl, MCV=88 fl, Λευκά=6.300 (Π=60 %, Λ=28 %, Η=1 %), Αιμοπετάλια=220.000 /mm³

ΤΚΕ=5, CRP=0,3 mg/dl (ΦΤ<0.8 mg/dl)

TSH=0,89 μu/ml (ΦΤ=0,5-5 μg/dl), ΤΡΟ/Tg (-)

RF (-), ANA=1/640, dsDNA (-)

ENA (+), anti-scl70 (+), anti-Ro/La/RNP/Sm (-)

AMA/ ASMA (-), ANCA p/c (-)

- Αέρια αίματος: pH 7,44, pCO₂=40mmHg, pO₂=81mmHg.
- Σπироγράφημα: TLCO=70%(↓), λοιπά κ.φ.

Περίπτωση

- **Αξονική τομογραφία θώρακος:**

Αλλοιώσεις πνευμονικής ίνωσης με πάχυνση του διάμεσου ιστού στον αριστερό άνω και μέσο λοβό και λιγότερο στο δεξιό κάτω λοβό. Αλλοιώσεις με χαρακτηριστικά μελικυρήθρας σε αμφότερες τις βάσεις.

- **Υπερηχογράφημα (Τρίπλεξ) καρδιάς:**

Δεξιά κοιλία ελαφριά διατεταμένη, σημαντική διάταση του αριστερού κόλπου. Κλάσμα εξώθησης=60 %, TAPSE (μέτρηση πνευμονικής πίεσης)=32 mmHg (ήπια αυξημένη).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ;

Περίπτωση

Κύρια σημεία:

1. Η διάγνωση του συστηματικού σκληροδέρματος είναι κλινική και βασισμένη στην χαρακτηριστική πάχυνση του δέρματος, το φαινόμενο Raynaud, και τη συμμετοχή σπλαγχνικών οργάνων. Στο συγκεκριμένο περιστατικό πρόκειται για πνευμονική προσβολή (κυρίως ίνωση και ήπια πνευμονική υπέρταση) και προσβολή πεπτικού (ΓΟΠ).
2. Η χρήση συγκεκριμένων αυτοαντισωμάτων βοηθά στο διαχωρισμό ανάμεσα στο περιορισμένο και διάχυτο συστηματικό σκληρόδερμα.
3. Η θεραπεία εκτός από συμπτωματική/βοηθητική και ανοσοκατασταλτική κατευθυνόμενη προς τα όργανα στόχους, τώρα στοχεύει στους παθογενετικούς μηχανισμούς της ίνωσης και της αγγειοπάθειας.
4. Η έγκαιρη διάγνωση του πρώιμου σταδίου της ενεργού φλεγμονής αυξάνει την αποτελεσματικότητα της ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Φλεγμονώδεις μυοσίτιδες

- Πολυμυοσίτιδα
- Δερματομυοσίτιδα
- Μυοσίτιδα εξ εγκλείστων
- Μυοσίτιδα νοσημάτων συνδετικού ιστού
 - ΣΕΛ
 - Συστηματικό σκληρόδερμα
 - Σ. Sjogren
 - Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Χαρακτηριστικά

- Αυξημένη CPK
- Συμμετρική μυϊκή αδυναμία κεντρομελική
- Εξάνθημα δερματομυοσίτιδας
- Μυοπαθητικού τύπου ΗΜΓ
- Χαρακτηριστικά ευρήματα μ. βιοψίας

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Δύο ηλικιακές αιχμές: 10-15 και 45-60 ετών
- Η παρανεοπλασματική μυοσίτιδα και η μυοσίτιδα των εγκλείστων μετά το 50ό έτος
- Χ2 στις γυναίκες (εκτός από την μυοσίτιδα των εγκλείστων

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΜΥΟΣΙΤΙΔΑ

- Μη ειδικά: Αντι-Ro, αντι-La κλπ
- Ειδικά της νόσου → έχουν παθογενετικό ρόλο
- Ειδικά
 - αντικυτταροπλασματικά (αντι-συνθετάσες και αντι-SRP)
 - αντιπυρηνικά (αντι-Mi2 και αντι-PM/ScI)
- Ένας ασθενής μπορεί να έχει ένα μόνο ειδικό αντίσωμα

Table 2 Myositis-specific and associated antibodies (modified from Targoff et al.¹⁵)

	% of IIMD	Disease state
Myositis-specific antibodies		
Anti-Jo-1 histidyl-tRNA synthetase	18-20	Antisynthetase syndrome
Anti-PL-7 threonyl-tRNA synthetase	<3	Antisynthetase syndrome
Anti-PL-12 alanyl-tRNA synthetase	<3	Antisynthetase syndrome
Anti-OJ isoleucyl-tRNA synthetase	<2	Antisynthetase syndrome
Anti-EJ glycyl-tRNA synthetase	<2	Antisynthetase syndrome
Anti-KS asparaginyl-tRNA synthetase ^a	<2	Antisynthetase syndrome
Anti-tyrosyl tyrosyl-tRNA synthetase ^a	Unknown	Antisynthetase syndrome
Anti-Zo phenylalanyl-tRNA synthetase ^a	Unknown	Antisynthetase syndrome
Anti-SRP signal recognition particle	4	PM
Anti-Mi-2 nuclear protein complex	8	DM
Anti-155/140 autoantibody	10-20	DM and malignancy
Anti-200/100 autoantibody ^a	Unknown	Necrotic statin myopathy
Myositis-associated antibodies		
Anti-PM-ScI nucleolar protein complex	8	PM, DM, SSc
Anti-U3RNP	Overlap syndrome	SLE, SSc, MCTD
Anti-RNA polymerase I, II, III	Overlap syndrome	SLE, SSc
Anti-TH/TO	Overlap syndrome	SSc

Abbreviations: DM = dermatomyositis; MCTD = mixed connective tissue disease; PM = polymyositis; SLE = systemic lupus erythematosus; SSc = systemic sclerosis.

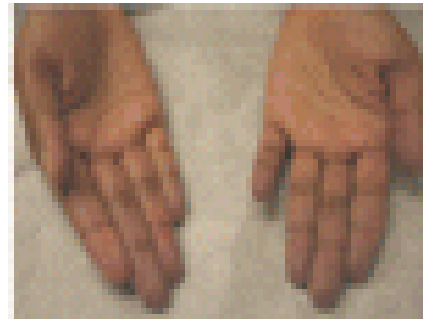
^a Not yet commercially available.

Αντι-tRNA συνθετάσες

- Αντι-ιστιδυλ-tRNA συνθετάση (αντι-Jo1): η πιο συχνή
- Σύνδρομο αντισυνθετασών
 - Πυρετός
 - Φαινόμενο Raynaud
 - Πολυαρθρίτιδα
 - Διάμεση πνευμονοπάθεια
 - Mechanic's hands



A



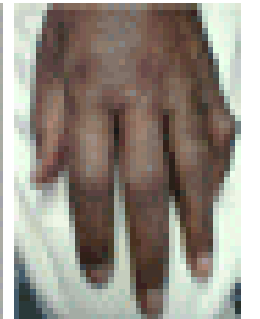
Raynaud's Phenomenon

B



Mechanic's Hands

C



Non-erosive Arthritis

Φλεγμονώδεις μυοσίτιδες-προσέγγιση

- **Ηλεκτρομυογράφημα (90% παθολογικό)**

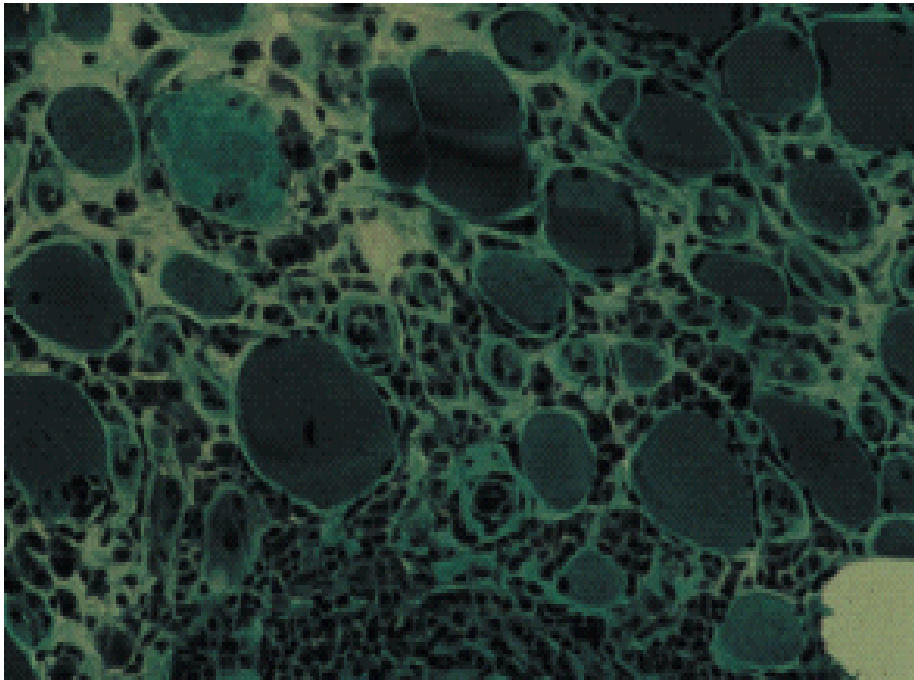
- Αυξημένη δραστηριότητα στην είσοδο της βελόνης, αυτόματη δραστηριότητα
- Χαμηλά ύψους, μικρής διάρκειας πολυφασικά δυναμικά
- ❖ ΗΜΓ βασικό στη ΔΔ μυοπαθητικών από νευροπαθητικές Δχ (ALS, περιφερική πολυνευροπάθεια, myasthenia gravis)
- ❖ Παρόμοια ευρήματα σε μυοπάθειες:
 - Μυοσίτιδες
 - Λοιμώδεις
 - Τοξικές
 - Μεταβολικές

- **Βιοψία μυός**

- Νέκρωση, εκφύλιση, αναγέννηση, φλεγμονώδης διήθηση
 - ΠΜ→CD8⁺ & ενδομυϊκή
 - ΔΜ → CD4⁺ & περιμυϊκή-περιαγγειακή διήθηση
 - Βιοψία εξ εγκλείστων → έγκλειστα (≈70%)
- ❖ Επί υποψίας μεταβολικής μυοπάθειας ή άλλων μυοπαθειών
 - Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο
 - Ενζυμικός έλεγχος

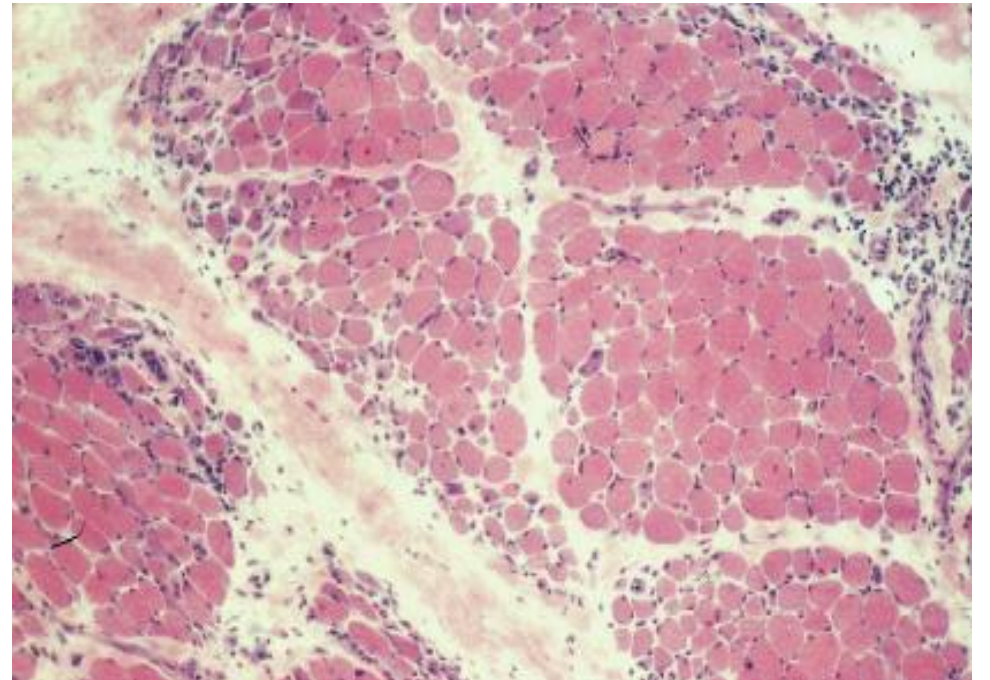
Πολυμυοσίτιδα-δερματομυοσίτιδα: Διαφορές στην παθογένεια

Πολυμυοσίτιδα:
CD8 T cell επαγόμενη βλάβη



Δερματομυοσίτιδα:

Βλάβη επαγόμενη από το συμπλήρωμα (MAC) –CD4+
Με προσβολή των αγγείων στην περιφέρεια του μυϊκού
δεματίου



ΑΛΛΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- Πολυαρθραλγία ή πολυαρθρίτιδα, μη διαβρωτική
- Φαινόμενο Raynaud
- Αποτιτανώσεις στους μυς
- Διάμεση πνευμονοπάθεια στο 30%
- Πνευμονία από εισρόφηση
- Πυρετός, καταβολή



Βλατίδες Gotttron στις ραχιαίες επιφάνειες των αρθρώσεων (PIPs, γόνατα, αγκώνες, σφυρά).
Παθογνωμονικές



Ηλιοτρόπιο

Αποτιτανώσεις



ΜΥΟΣΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ

- Η πολυ- και η δερματομυοσίτιδα μπορεί να είναι παρανεοπλασματικά σύνδρομα και να προηγούνται την εκδήλωση της νεοπλασίας.
- Υποκείμενη κακοήθεια στο 30% των περιπτώσεων δερματομυοσίτιδας και στο 15% των περιπτώσεων με πολυμυοσίτιδα
- Συχνότερη στις μεγαλύτερες ηλικίες και στα τρία πρώτα χρόνια από τη διάγνωση