

10ος Κύκλος, Σάββατο 8 Απριλίου 2023

Αδιαφοροποίητο νόσημα συνδετικού ιστού, μεικτή νόσος συνδετικού ιστού και σύνδρομα αλληλοεπικάλυψης

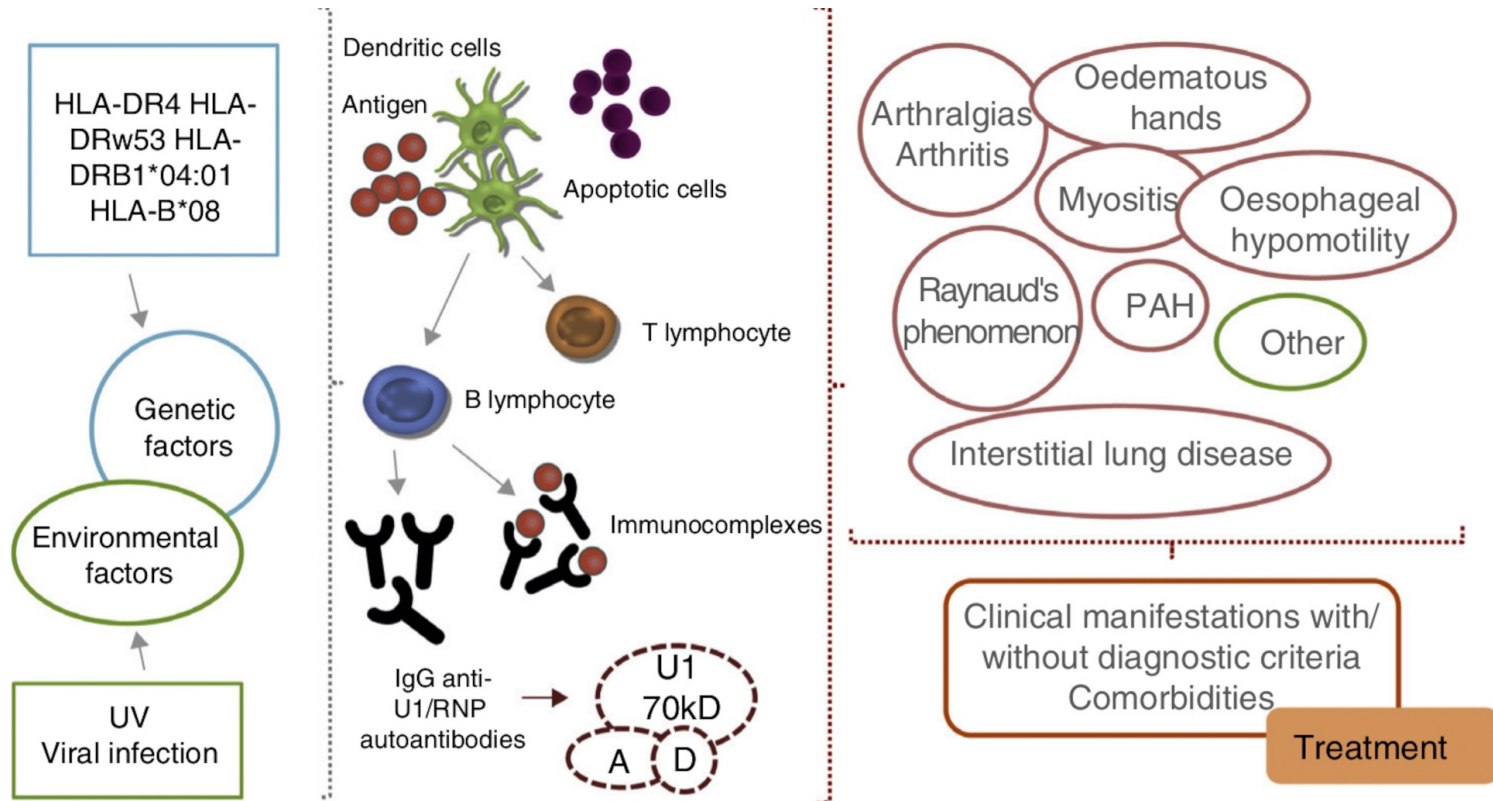
Γεώργιος Μπερτσιάς

Κλινική Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας

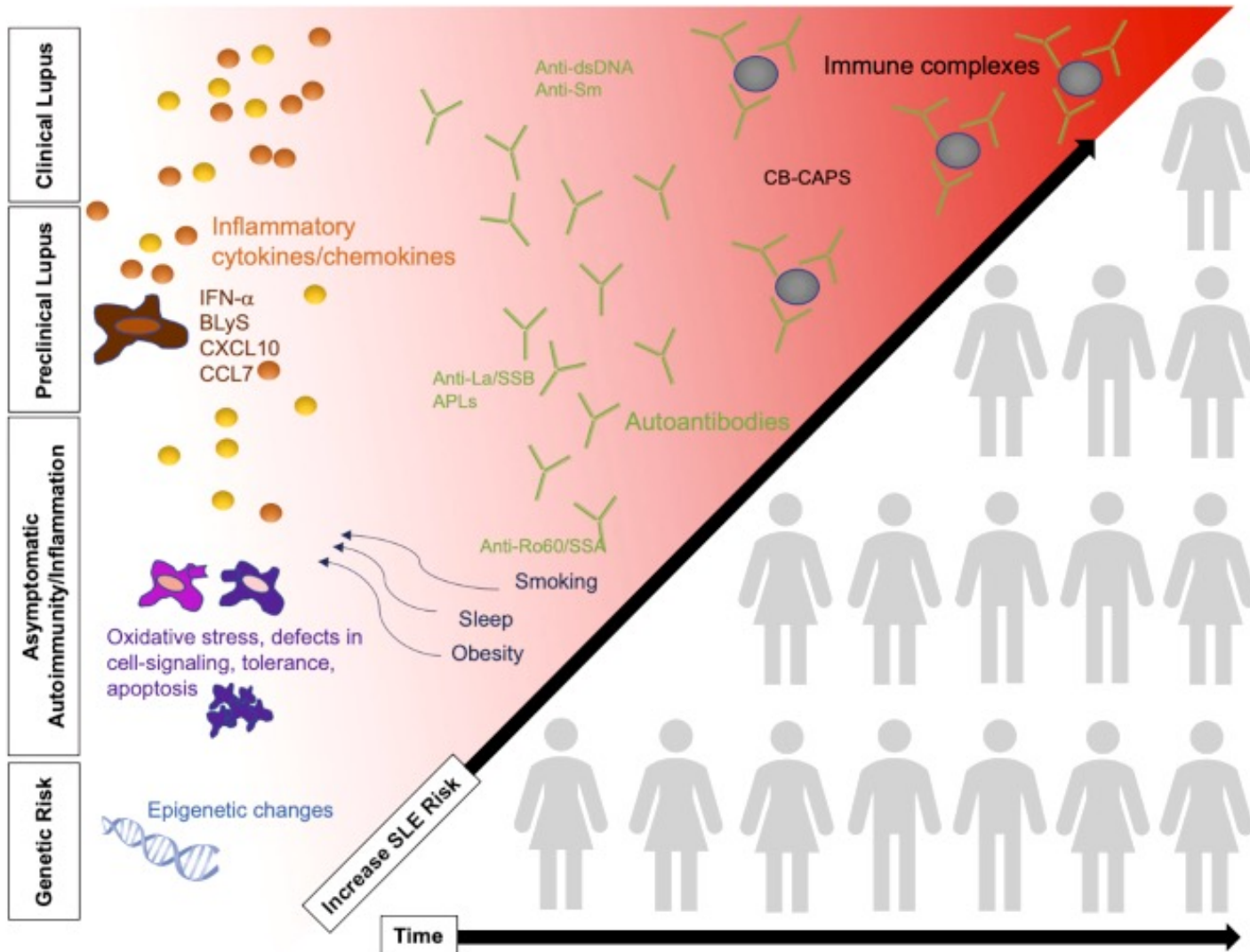
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης και ΠΑΓΝΗ



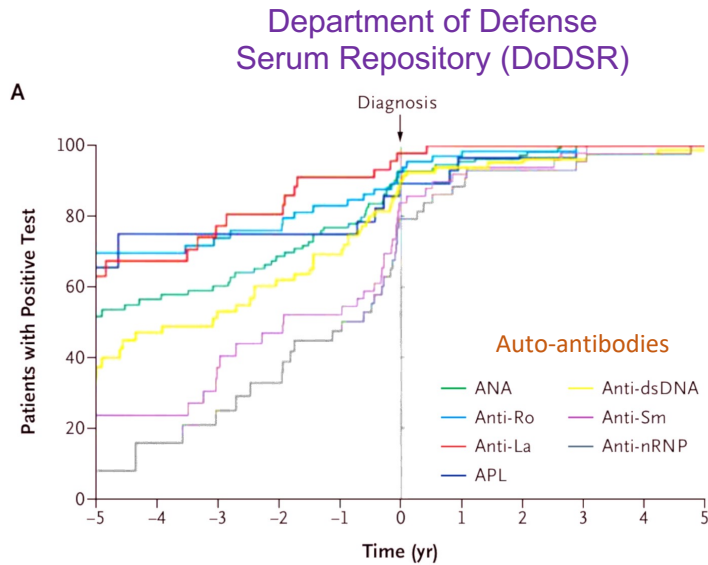
Τα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα μοιράζονται αρκετά στοιχεία παθογένειας



Multistep progression to overt clinical CTDs



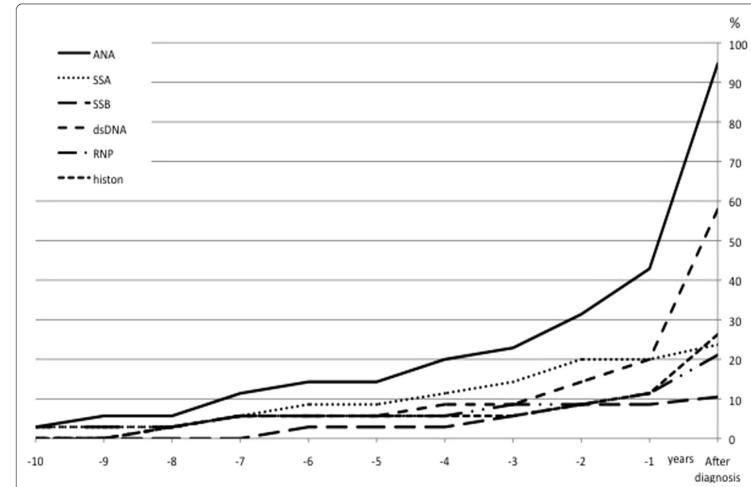
ΣΕΛ: τα αντιπυρηνικά αντισώματα προηγούνται των κλινικών συμπτωμάτων



N Engl J Med. 2003; 349: 1526-33 **

80%

Umeå (Sweden)

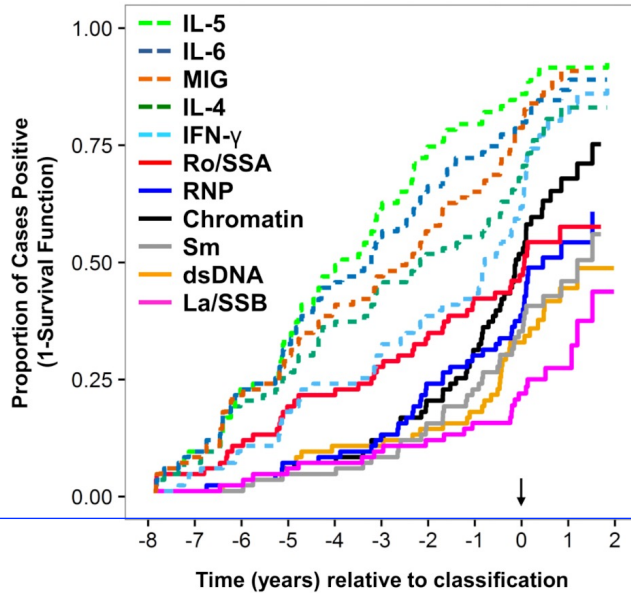


Arthritis Res Ther. 2011; 13: R30

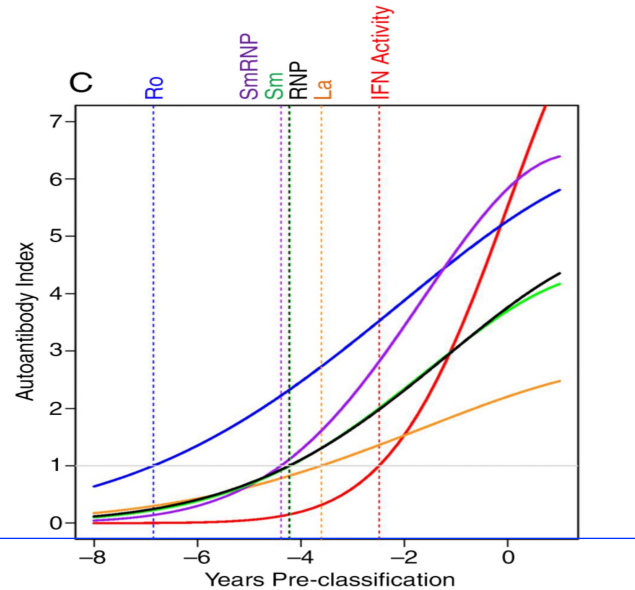
63%

- **Sequential appearance:** ANAs → aPL, anti-Ro/La (mean 3.2 years) → anti-dsDNA (mean 2.2 years) → anti-Sm/anti-RNP (mean 1.2 years)
- **Odds ratios (ORs) for SLE:** 18.1 for anti-dsDNA; 11.5 for ANA; 8.9 for anti-Ro/SSA
- **Accumulation of autoAbs closer to diagnosis/classification**
- aCL IgG/IgM (15–20%): tendency for broader clinical manifestations

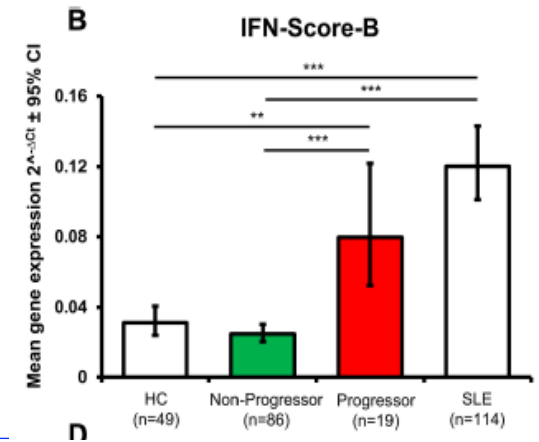
ΣΕΛ: ανοσολογικές διαταραχές πριν την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων



J Autoimmun. 2016; 74: 182-93



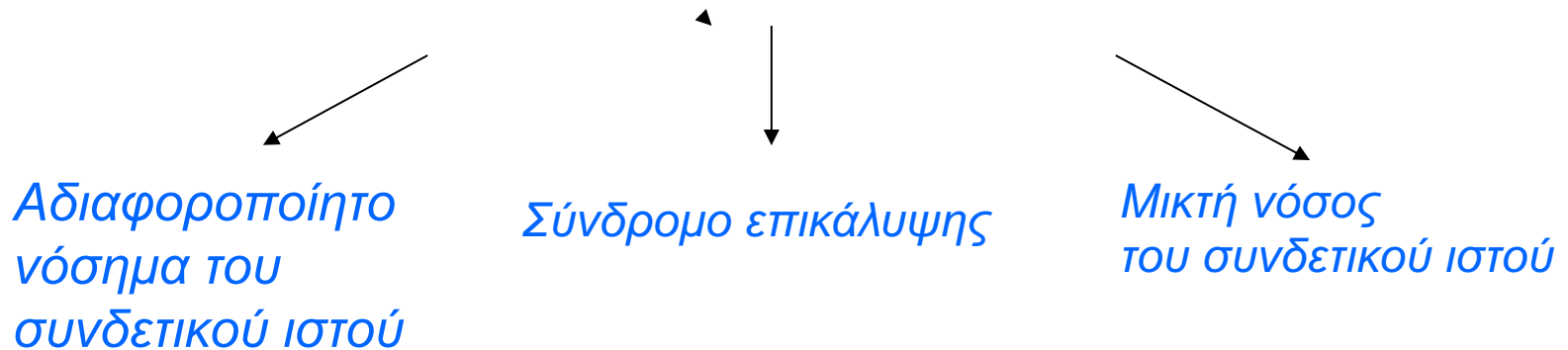
Ann Rheum Dis. 2016; 75: 2014-21



Ann Rheum Dis. 2018; 77: 1432-9

- “IFN-B score”: odds ratio 3.8 for SLE in ANA+ “at-risk” individuals
- **A variety of immune aberrancies may predate SLE classification:** ↑ B_LLyS, ↑ T_H17 cells; ↓ T_{reg}

- **25–50%** των ασθενών που καταλήγουν στα 3βάθμια ρευματολογικά κέντρα δεν έχουν κάποιο σαφώς οριζόμενο ρευματολογικό νόσημα ή παρουσιάζουν στοιχεία 2 ή περισσότερων ρευματολογικών νοσημάτων



Αδιαφοροποίητο νόσημα του συνδετικού ιστού (UCTD: Undifferentiated Connective Tissue Disease)

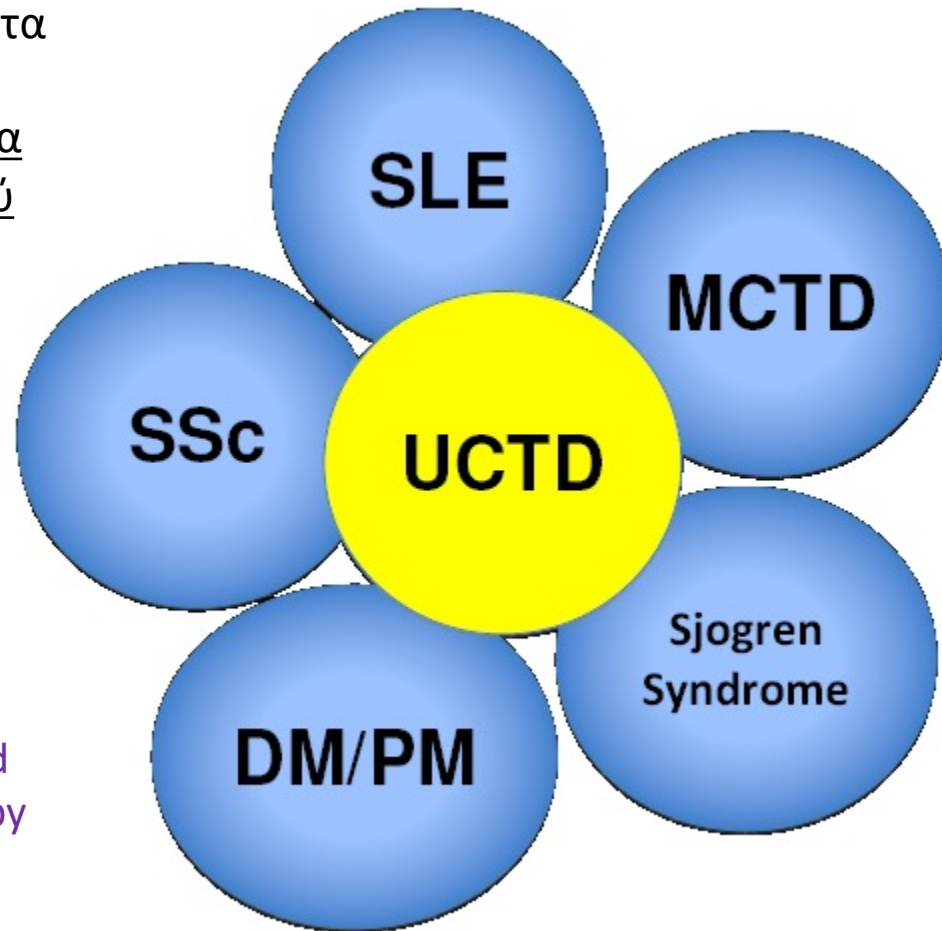
Ασθενείς με κλινικά και ανοσολογικά ευρήματα που υποδηλώνουν νόσημα του συν. ιστού, αλλά δεν πληρούν τα κριτήρια κατάταξης για συγκεκριμένο νόσημα του συνδετικού ιστού



Απουσιάζει επίσημος ορισμός:

“Individuals with at ≥ 1 clinical manifestation indicative of a CTD plus a positive ANA measured on two different occasions.”

“UCTD-risk SSc”: Raynaud’s & either SSc-related autoantibodies and/or SSc-related capillaroscopy findings



Αδιαφοροποίητο νόσημα του συνδετικού ιστού (UCTD: Undifferentiated Connective Tissue Disease)

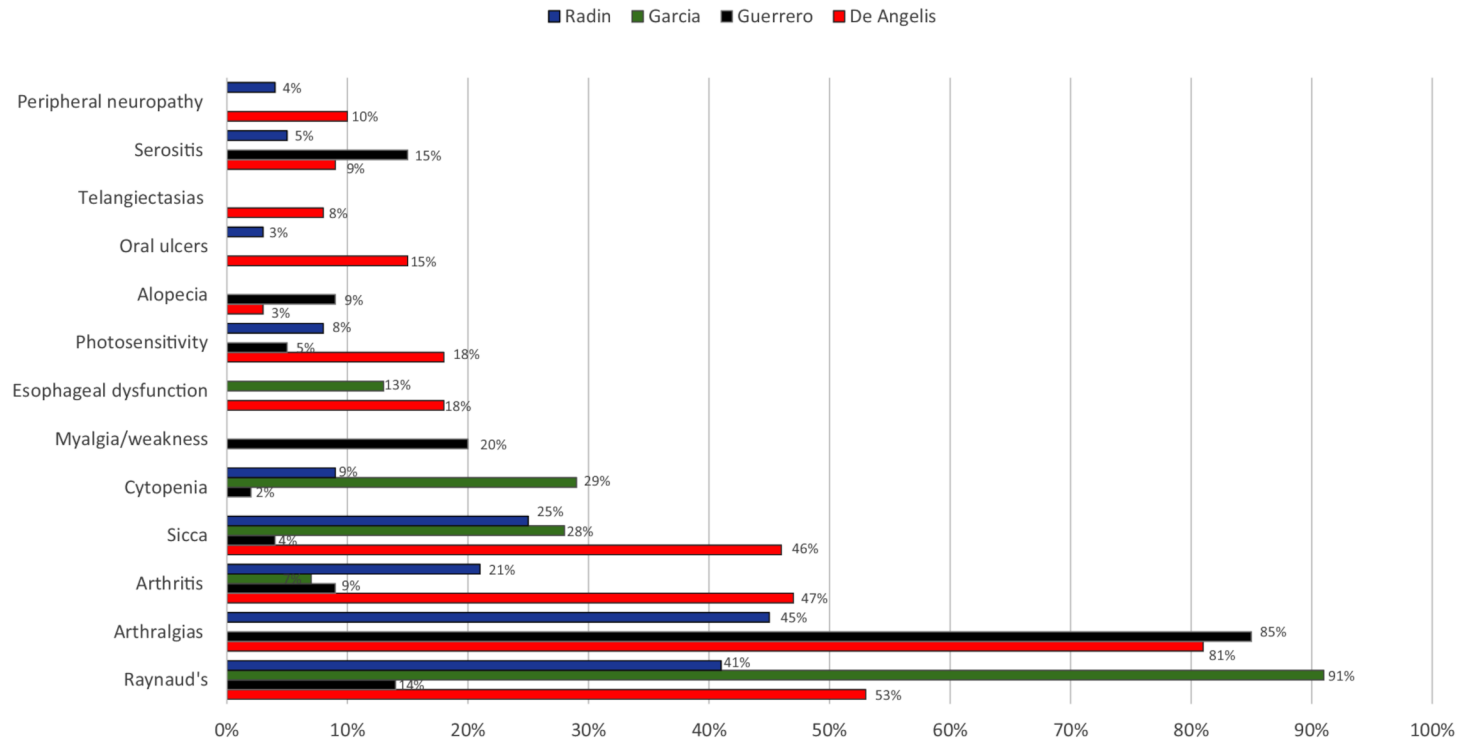


Fig. 1 Frequent clinical manifestations of UCTD at diagnosis. Manifestation prevalence is depicted from select publications identified by the first author's name (Radin [17], Garcia [15], Guerrero [14], DeAngelis [11])

*Συνοπάρχουν ANA ± άλλα
αυτοαντισώματα (anti-Ro/La, etc.)*

"Evolving" vs. "stable" UCTD

About 30-40% may progress ("evolving" UCTD) especially during the first 3-5 years (sooner when SLE develops)

(about 50% of UCTD-risk SSc will develop SSc over 20 years)

Table 3 Disease progression in UCTD patients

Study	Evolved <i>n</i>	SLE <i>n</i>	RA <i>n</i>	SS <i>n</i>	SSc <i>n</i>	MCTD <i>n</i>	PM/DM <i>n</i>	OS <i>n</i>	Other* <i>n</i>
Mosca [5]	30	22	3	3	1	1	-	-	-
Bodolay [10]	230	28	87	45	19	26	3	0	22
De Angelis [11]	3	-	-	2	1	-	-	-	-
Guerrero [14]	13	8	1	4	-	-	-	-	-
Garcia-Gonzalez [15]	14	9	-	-	3 ¹	1	-	1	-
Radin [17•]	21	13	-	2	5	1	-	-	-
Total %	311	80 (25.7)	91 (29.2)	56 (18)	29 (9.3)	29 (9.3)	3 (0.9)	1 (0.2)	22 (7.4)

UCTD undifferentiated connective tissue disease, SLE systemic lupus erythematosus, RA rheumatoid arthritis, SS Sjogren's syndrome, SSc systemic sclerosis, MCTD mixed connective tissue disease, PM polymyositis, DM dermatomyositis, OS overlap syndrome

¹Includes 2 patients with pre-scleroderma and one patient with diffuse systemic sclerosis

*Systemic vasculitis

Προγνωστικοί παράγοντες μετάπτωσης από UCTD σε διαφοροποιημένο CTD

Table 4 Baseline risk factors associated with evolving UCTD

Risk factors	Evolved UCTD	SLE	RA	SSc	SS	MCTD
Younger age [4]		SA				
African American [4]		SA				
RP [10, 14]	5.70 ^{OR}			5.39 ^{RR}		
Fever [5, 10]		5.49 ^{RR}				
Sicca [5, 9, 10, 14]	7.18 ^{OR}				5.64–18.54 ^{RR}	
Esophageal dysfunction [5]				SA		
Serositis [4, 10]		4, 10–7.50 ^{RR}				
Photosensitivity [10, 14]	11.80 ^{OR}	3.49 ^{RR}				
Polyarthritis [10, 14]	12.03 ^{OR}		3.39 ^{RR}			6.75 ^{RR}
Discoid lupus [4]		15.80 ^{RR}				
Sclerodactyly [5, 10]				4.28 ^{RR}		
Cytopenias [9, 15]	4.20 ^{OR}					
Multiple antibody specificities [22]		SA				
ANA ≥ 1:640 [15]	7.00 ^{OR}					
ANA (nucleolar pattern) [10]				40.19 ^{RR}		
Anti-centromere [15]	3.77 ^{OR}					
ds-DNA [5, 10]		5.08–64.74 ^{RR}				
Anti-Sm [4]		25.70, 28.20 ^{RR}				
Anti-Ro [5, 10, 15, 17•]	SA				12.96 ^{RR}	
Anti-La [10]					22.69 ^{RR}	
Anti-RNP [10]						16.69 ^{RR}
Rheumatoid factor [10]			12.42 ^{RR}			
aPL antibody [22]		SA				
Bone erosions on MRI [10]			3.03 ^{RR}			

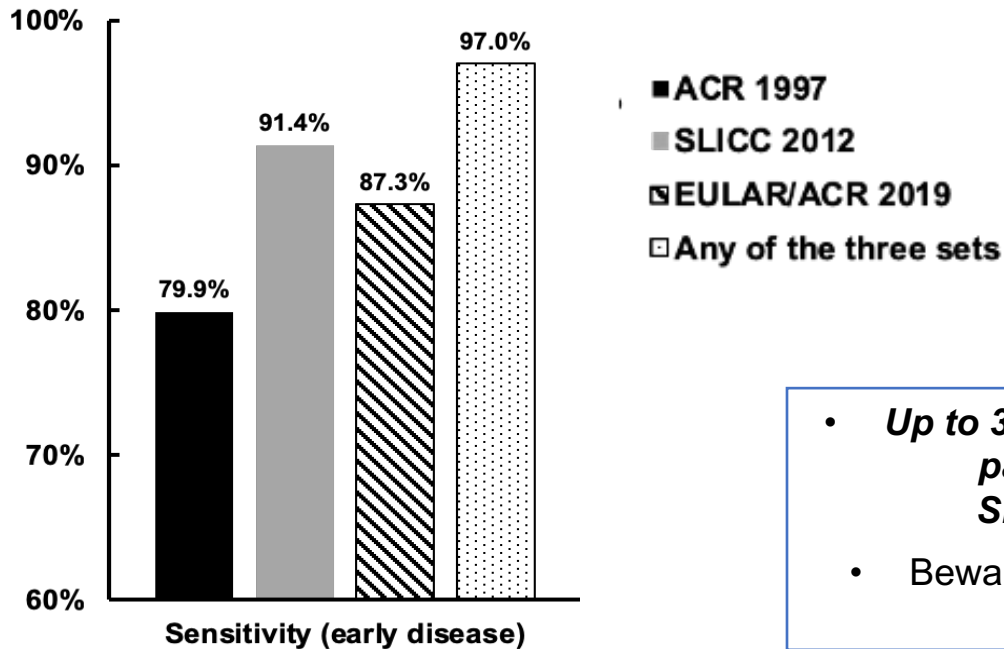
Μια άλλη εκδοχή του ΑΔΝΣΙ: «ατελής λύκος»

Table 1
Summary table of studies with subjects who transitioned to systemic lupus erythematosus from incomplete lupus erythematosus

Reference, Year	Subject Population	Transitions to SLE	Predictors of Transition	Follow-up
Ganczarczyk et al, ⁵ 1989	Latent lupus (1–2 ARA criteria, 71 or 82), additional minor criteria	7 of 22 (31.8%)	No predictors	8 y (5–15 y)
Greer & Panush, ⁶ 1989	ILE	2 of 38 (5.3%)	No predictors	1.6 y
Vila et al, ³⁵ 2000	ILE	8 of 87 (9.2%)	Photosensitivity, malar rash, oral ulcers, low C3 levels, and anti-dsDNA	2.2 y
Ståhl Hallengren et al, ³⁷ 2004	ILE (positive ANA and at least one 1 ACR clinical criterion)	16 of 28 (57.1%)	Malar rash and anticardiolipin	5.3 y (1–10 y)
Lastrup et al, ⁵⁸ 2010	ILE	7 of 26 (26.9%)	Mild disease, absence of renal and CNS involvement	8 y (1–8 y)
Olsen et al, ³² 2012	ILE	3 of 22 (14%)	Female, young age, increased levels of IgG, antibodies against β2 microglobulin, C1q, and hemocyanin	2.4 y

- Typically, ILE has been **defined as <4 ACR criteria**; however, *variability exists in the glossary, inclusion criteria, background ethnicity, clinical setting, follow-up duration* etc.
- **10–20% will progress into classifiable SLE within a median 5 years**
- **Predictors:** **SLE-FDR (10%)**; DLE, ulcers (OR 2.4), serositis, ANA homogenous, complement activation-↓ C3 (HR 1.7–3.1), anti-DNA/Sm (OR 2.6–2.9), urinary casts

What is left as “UCTD” or “incomplete lupus” since the introduction of the new, more sensitive classification criteria?



- *Up to 34% of ACR-designated incomplete lupus patients may be classified with the 2012 SLICC and/or 2019 EULAR/ACR criteria!*
- Beware of the trade-off between sensitivity and specificity

Crete SLE registry
(disease duration ≤ 2 years)

Κλινικό φορτίο σε ασθενείς με UCTD/ILE

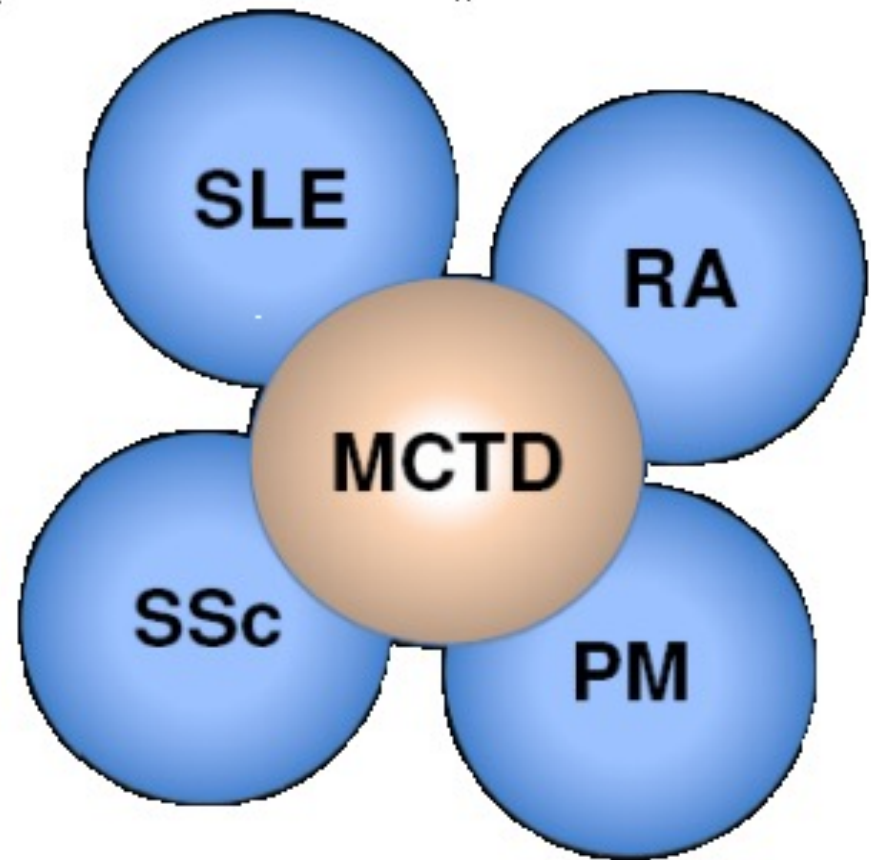
- UCTD: γενικώς **ηπιότερη κλινική εικόνα** σε σχέση με τα κλασικά (διαφοροποιημένα) αυτοάνοσα νοσήματα ΣΙ
- **Incomplete LE**: μπορεί να έχουν πιο σοβαρή κλινική εικόνα (πχ, σοβαρές κυτταροπενίες) που απαιτούν θεραπεία με μέτριες/υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών ή/και ανοσοκατασταλτικά
- Μεταξύ των ασθενών UCTD/ILE που μεταπίπτουν σε ταξινομημένο CTD, **μόλις το 10-20% έχουν μείζονα προσβολή οργάνων** (πχ, νεφρίτιδα)

MCTD (Μικτή νόσος του συνδετικού ιστού)

Overlap syndrome originally described as 'an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with high titres of antibody to an extractable nuclear antigen''

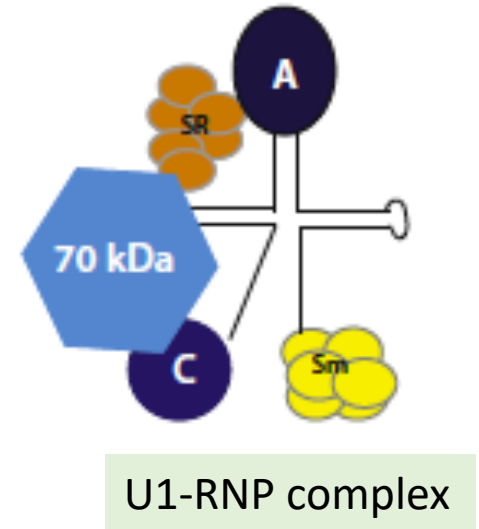
Sharp et al 1972

- Επιδημιολογία?
- Επιπολασμός 3.8 ανά 100.000
- Επίπτωση 2.1 ανά 10⁶ ανά έτος



MCTD: Ορισμός και διάγνωση

- Νόσημα του συνδετικού ιστού που χαρακτηρίζεται από την παρουσία υψηλών τίτλων **anti-U1-RNP αντισωμάτων**
- **Σύνδρομο αλληλεπικάλυσης που περιλαμβάνει στοιχεία**
 - συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ)
 - συστηματική σκλήρυνση(ScI)
 - δερματομυοσίτιδα (DM) ή πολυμυοσίτιδα (PM)
 - ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA)
 - σύνδρομο Sjogren(SS)
- Τα αλληλοεπικαλυπτόμενα στοιχεία σπάνια εμφανίζονται ταυτόχρονα



MCTD: πότε να το σκεφτούμε;

Anti-RNP(+) patient presenting with:

- Raynaud's phenomenon,
- diffuse hand edema ("puffy hands"), and
- ≥ 2 of the following features: arthritis, myositis, leukopenia, esophageal dysmotility, pleuritis, pericarditis, interstitial lung disease (ILD), or pulmonary hypertension (PH)



Κλινικές εκδηλώσεις

Αρθρίτιδα 60-100 %

- πιο σοβαρή σε σχέση με το ΣΕΛ
- **RA like** (πολυαρθρίτιδα, συμμετρική μικρών αρθρώσεων χεριών, ποδιών)
- **30-70%** διαβρωτική
- Swan neck deformities, Jaccoud's arthropathy, arthritis mutilans
- **RF (+) 70 %** των ασθενών με MCTD, ορισμένοι ασθενείς πληρούν ACR κριτήρια για **RA** και αρχικά λαμβάνουν αυτή τη διάγνωση



Κλινικές εκδηλώσεις

Μυοσίτιδα 15-75 %

- **Ιστολογία:** όμοια με ιδιοπαθή φλεγμονώδη μυοπάθεια
- Αδυναμία των εγγύς μυών
- Μυαλγίες είναι συχνό σύμπτωμα
- Στους περισσότερους ασθενείς δεν υπάρχουν **EMG ανωμαλίες ή αύξηση των μυικών ενζύμων**

Αγγειακή νόσος

- Raynaud's **75-96%**
- μικροαγγειοπάθεια όμοια με ΣΣ, όμοια τριχοσκοποειδικά ευρήματα (μικροαιμορραγίες, διευρησμένα τριχοειδή)
- προσβολή αγγείων μεσαίου μεγέθους
- **Πνευμονική Υπέρταση 20-30 %**
 - συνυπάρχουν αντι-CL
- **Βασική αιτία θανάτου στους ασθενείς με MCTD**

Κλινικές εκδηλώσεις

Πνευμονική προσβολή 75 %

- ILD (67%)
- ground glass (48-78%)
- ↓ DLCO
- πλευριτική συλλογή/παχυπλευρίτιδα

Καρδιακή Προσβολή 20-30%

- Περικαρδίτιδα
- Διαταραχές αγωγιμότητας

Νεφρική νόσος 25 %

- Απουσία σοβαρής νεφρικής νόσου
- **Μεμβρανώδης** νεφροπάθεια
- **Νεφρική κρίση** όμοια με αυτή του σκληροδέρματος έχει περιγραφεί

Νόσος του Πεπτικού

Το πιο συχνό στοιχείο επικάλυψης με το σκληρόδερμα
Διαταραχές κινητικότητας του ανώτερου πεπτικού σωλήνα (**60-80%**)

ΚΝΣ 25 %

Νευραλγία τριδύμου
Άσηπτη μηνιγγίτιδα

Κλινικές εκδηλώσεις

Αιματολογικές –εργαστηριακές διαταραχές

- Αναιμία 75%
- λεμφοπενία
 - Σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου
- υπεργαμμασφαιριναιμία
- **RF + 50 με 70 %**
- **Antiphospholipid antibodies**
 - Σχετίζονται με θρομβοπενία και ΠΥ
 - **όχι** όμως με θρόμβωση και αποβολές
- **-Θετικά ANA** με ειδικότητα έναντι στο **U1 RNP**

Sharp (10)*Serologic:*

Anti-U1-snRNP >100 U/ml
Anti-Sm negative

Clinical:

≥4 of the following:

- Severe myositis
- Pulmonary involvement (DLCO <70% or PH)
- RP or esophageal dysmotility
- Swollen hands or sclerodactyly

Kasukawa et al. (11)*Serologic:*

Anti-U1-snRNP >100 U/ml

Clinical:

RP and findings from ≥2 of the following categories A, B, and C.

A SLE-like: Polyarthritis, lymphadenopathy, facial erythema, pericarditis, pleuritis, leukocytes <4'000/mm³, thrombocytes <100'000/mm³

B SSc-like: Sclerodactyly, pulmonary involvement (VC <80%, DLCO <70%, or fibrosis), esophageal hypomotility or dilatation

C PM-like: Muscle weakness, increased muscle enzymes, myogenic pattern in EMG

Alarcon-Segovia and Villareal (12)*Serologic:*

Anti-U1-snRNP >100 U/ml

Clinical:

≥3 of the following:

- Edema of the hands
- Synovitis*
- Myositis* (laboratory of biopsy proven)
- RP
- Acrosclerosis

*either synovitis or myositis is mandatory

Kahn and Appelboom (13)*Serologic:*

Anti-U1-snRNP >100 U/ml

Clinical:

RP and ≥2 of the following:

- Synovitis
- Myositis
- Scleredema

Είναι ξεχωριστή οντότητα ή σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης ή πρώιμη μορφή νοσήματος συνδετικού ιστού;;

- **Υπέρ**

- Συσχέτιση με συγκεκριμένους τύπους HLA (HLA-DR1,DR4,DR2)
- Υψηλός τίτλος IgG anti-U1-RNP αντισώματα
- Συγκεκριμένο 'set' κλινικών εκδηλώσεων

(σπάνια η προσβολή του ΚΝΣ, των νεφρών αλλά πολύ συχνά RF (+), με διαβρωτική αρθρίτιδα και συχνά ΠΥ)

- **Κατά**

- Ασθενείς πληρούν τα κριτήρια κατάταξης για άλλο νόσημα του συνδετικού ιστού
- Δεν υπάρχουν κοινά αποδεκτά κριτήρια κατάταξης για τη MCTD
- Τα anti-U1-RNP απαντούν και σε άλλα CTDs (πχ, ΣΕΛ)

MCTD: πρόγνωση

- Αντιφατικά δεδομένα στη βιβλιογραφία
- >40-50% «μεταπίπτει» σε άλλο διαφοροποιημένο CTD (SSc, SLE, RA, μυοσίτιδα – *αντίστοιχοι παράγοντες κινδύνου*)
- Το 1/3 έχει πιο «επιθετικό χαρακτήρα» (υψηλοί τίτλοι anti-RNP = πνευμονική ίνωση) – ανάγκη ισχυρής ανοσοκατασταλτικής ή βιολογικής θεραπείας
- Η μεταβολή της κλινικής εικόνας προκαλεί δ/δ προβλήματα (*πχ, νέο-εμφανιζόμενη νεφρική προσβολή → νεφρίτιδα ΣΕΛ? νεφρική κρίσης σκληροδέρματος?*)

Σύνδρομα αλληλοεπικάλυψης

- Ασθενείς με ρευματολογικό νόσημα που πληρούν τα κριτήρια κατάταξης για >1 ρευματολογικά νοσήματα
- Συχνά, δημιουργούν δυσκολίες στη διάγνωση αλλά και θεραπεία (επιλογή σχημάτων που να είναι συμβατά και με τις δύο νόσους κλπ)

Σύνδρομα αλληλοεπικάλυψης

- ΣΕΛ/ΡΑ («Rhus»)

- ❑ Απαντά στο 2–10% των κοορτών με ΣΕΛ (“RA-like” αρθρίτιδα)
- ❑ Συνήθως ορισμός: ο ασθενής να πληροί τα κριτήρια ταξινόμησης και των 2 νοσημάτων (προηγείται η ΡΑ στο 60%)
- ❑ ? προϋπόθεση από κάποιους είναι η παρουσία οστικών διαβρώσεων ή/και RF-ACPA
- ❑ Προσοχή: να μην συγχέεται με την αρθροπάθεια Jaccoud του ΣΕΛ (μη-διαβρωτική, ανατάξιμη υπεξάρθρωση)
- ❑ Λιγότερο συχνή η προσβολή ΚΝΣ, νεφρού, σοβαρών κυτταροπενιών
- ❑ Η ΡΑ μπορεί να είναι σοβαρή και να καθορίζει τη θεραπεία των ασθενών



Σύνδρομα αλληλοεπικάλυσης

• ΣΕΛ/Sjogren

- ❑ Απαντά στο 15–20% των κοορτών με ΣΕΛ
- ❑ Ο ασθενής να πληροί τα κριτήρια ταξινόμησης και των 2 νοσημάτων (sicca συμπτώματα είναι συχνά σε ασθενείς με CTDs)
- ❑ Οι ασθενείς τείνουν να είναι μεγαλύτερης ηλικίας, με συχνότερη αρθρίτιδα
- ❑ Έχουν λιγότερο συχνά νεφρική προσβολή, anti-Sm, anti-cardiolipin αντισώματα
- ❑ Η πρόγνωση/φαινότυπος του σ. Sjogren μάλλον δεν διαφοροποιείται σημαντικά

Table 1 Main serological features observed in pSS and SLE

Serological features	pSS (%)	SLE (%)
Antinuclear antibodies ^{2,2,26}	70	99
Anti-Ro (SSA) ^{2,2,26}	50–90	30–40
Anti-La (SSA) ^{2,2,26}	25–60	10–15
Anti-dsDNA ²⁻⁴	–	40–70
Anti-Sm ²⁻⁴	–	20–40
Anti-ribosomal P protein ²⁻⁴	–	13–20
Rheumatoid factor ^{2,2,26}	36–74	15–30
Cryoglobulins ^{26,27,28}	7–20	48.8
Antiphospholipids ^{2-4,29}	16	40
Anti-c2M3PR ²⁸	62.2	7.1
Low C3 complement fraction ^{27,28}	13.4	41.3
Low C4 complement fraction ^{27,28}	14.4	48.8

Abbreviations: SLE, systemic lupus erythematosus; pSS, primary Sjögren's syndrome; anti-c2M3PR, anti-cyclic type 3 muscarinic acetylcholine receptor peptides.

Table 3 Main demographic, clinical, and serological features of pSS and sSS-SLE

Features	pSS	sSS-SLE
Age ^{4,26,27}	↑	↓
Female prevalence ^{11,26,27}	= or ↑	= or ↓
Frequencies		
Eye dryness ^{4,5,7,26}	= or ↑	= or ↓
Dry mouth ^{4,26}	= or ↑	= or ↓
Parotiditis ^{24,26}	↑	↓
Arthritis ²⁶	↓	↑
Kidney involvement ^{4,24,26}	↓	↑
Anti-Ro (SSA)/anti-La (SSB) ^{4,26}	↑	↓

Abbreviations: SLE, systemic lupus erythematosus; pSS, primary Sjögren's syndrome; sSS, secondary Sjögren's syndrome.

Σύνδρομα αλληλοεπικάλυσης

- Συστηματικό σκληρόδερμα/CTD

Table 3

Number of patients (%) with scleroderma Overlap Syndromes: results from the analysis of six studies.

	Caramaschi [32]	Hudson [34]	Hunzelmann [33]	Balbir-Gurman [35]	Pakozdi [31]	Koschik [36]	Total
Patients with SSc	118	719	1483	165	1700	2425	6610
SSc/CTD Overlap	38 (32.2%)	273 (38%)	162 (10.9%)	40 (24.2%)	332 (20%)	223 (9.2%)	1068 (16.2%)
SSc-PM/DM	2 (5.3%)	N R	N R	19 (47.5%)	127 (42.8%)	134 (60.1%)	282 (44.6%)
SSc-RA	3 (8%)	57 (21.1%)	N R	6 (15.4%)	95 (32%)	14 (6.2%)	175 (19.3%)
SSc-SS	10 (26.3%)	50 (18%)	N R	17 (42.5%)	50 (16.8%)	N R	127 (18.5%)
SSc-SLE	0%	N R	N R	2 (5%)	25 (8.4%)	59 (26.6%)	86 (13.6%)

N R: not reported; SSc: systemic sclerosis; CTD: connective tissue disease; PM/DM: polymyositis/dermatomyositis; RA: rheumatoid arthritis; SS: Sjögren syndrome; SLE: systemic lupus erythematosus.

- ❑ **Anti-PM/Scl** = σκληρο-μυοσίτιδα (γενικά, σοβαρός φαινότυπος)
- ❑ **SSc/Sjogrens** = μάλλον ηπιότερο σκληρόδερμα (?ηπιότερη πνευμονική προσβολή), το σ. Sjogren μπορεί να είναι επιθετικό!
- ❑ **SSc/SLE** = λιγότερο δερματική προσβολή, συχνότερη η πνευμονική υπέρταση (χωρίς διαφορά ως προς ILD, δακτυλικά έλκη)

Συμπεράσματα

- Τα αυτοάνοσα νοσήματα ΣΙ έχουν αρκετά κοινά κλινικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά, και παρουσιάζουν σημαντική φαινοτυπική ετερογένεια από ασθενή σε ασθενή
- Ασθενείς με Αδιαφοροποίητη ΝΣΙ χρήζουν παρακολούθησης κατά τα πρώτα έτη για την έγκαιρη ανίχνευση νέων κλινικών εκδηλώσεων
- Η συνύπαρξη 2^{ου} νοσήματος μπορεί να τροποποιήσει ελαφρώς την κλινική πορεία/πρόγνωση (όχι εφησυχασμός!)
- Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τις κλινικές εκδηλώσεις και τα προσβεβλημένα όργανα, ανεξάρτητα του «ονόματος» της τρέχουσας διάγνωσης