



4^ο ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ 2022-24

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ 7^{ου} ΚΥΚΛΟΥ

Σάββατο 14 Ιανουαρίου 2023

**ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ II (ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ
RAYNAUD - ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ)**

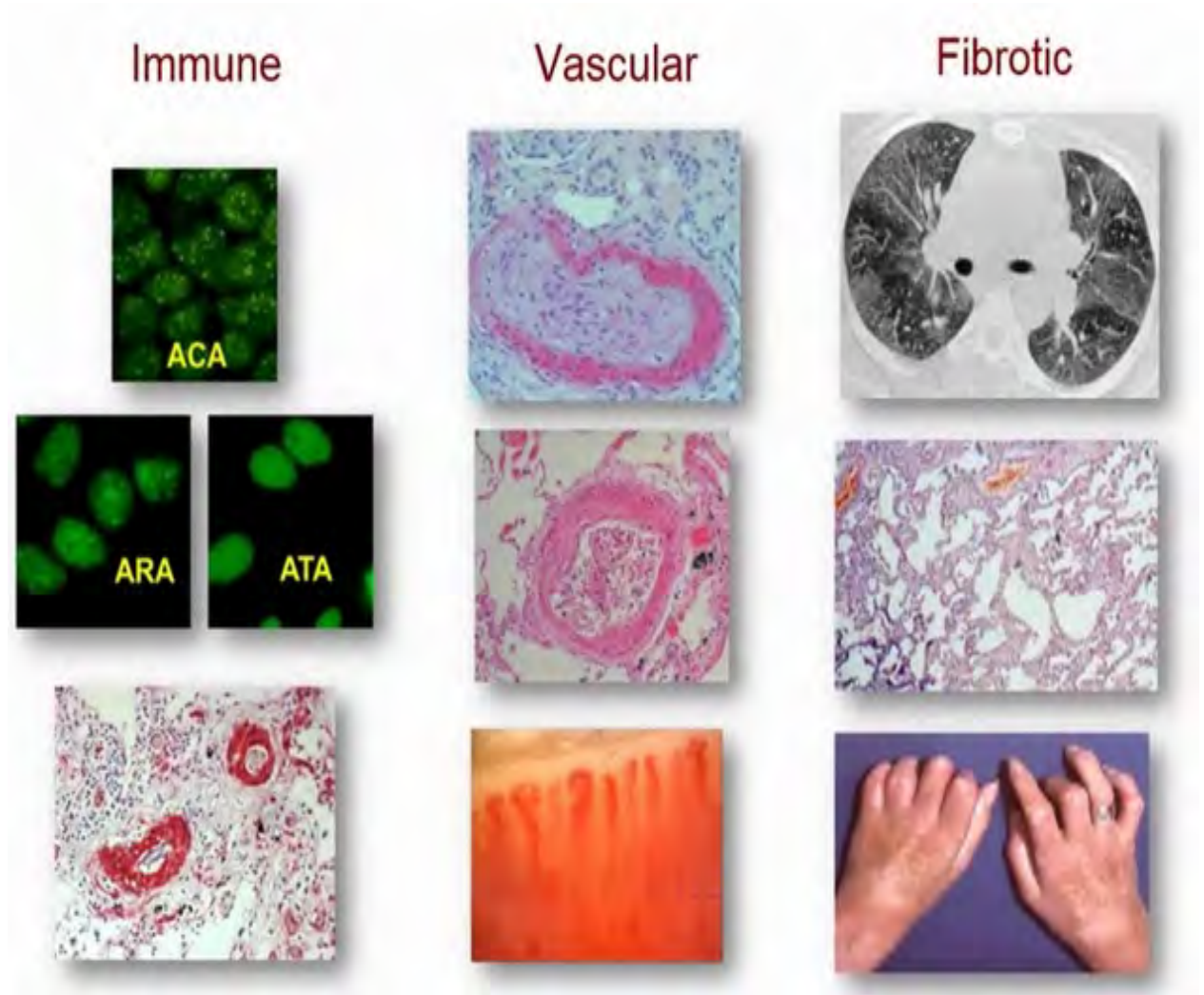
Επιδημιολογία - Κλινική εικόνα - Διάγνωση συστηματικής σκληροδερμίας

ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΑΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ

Δ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ – ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ - ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ

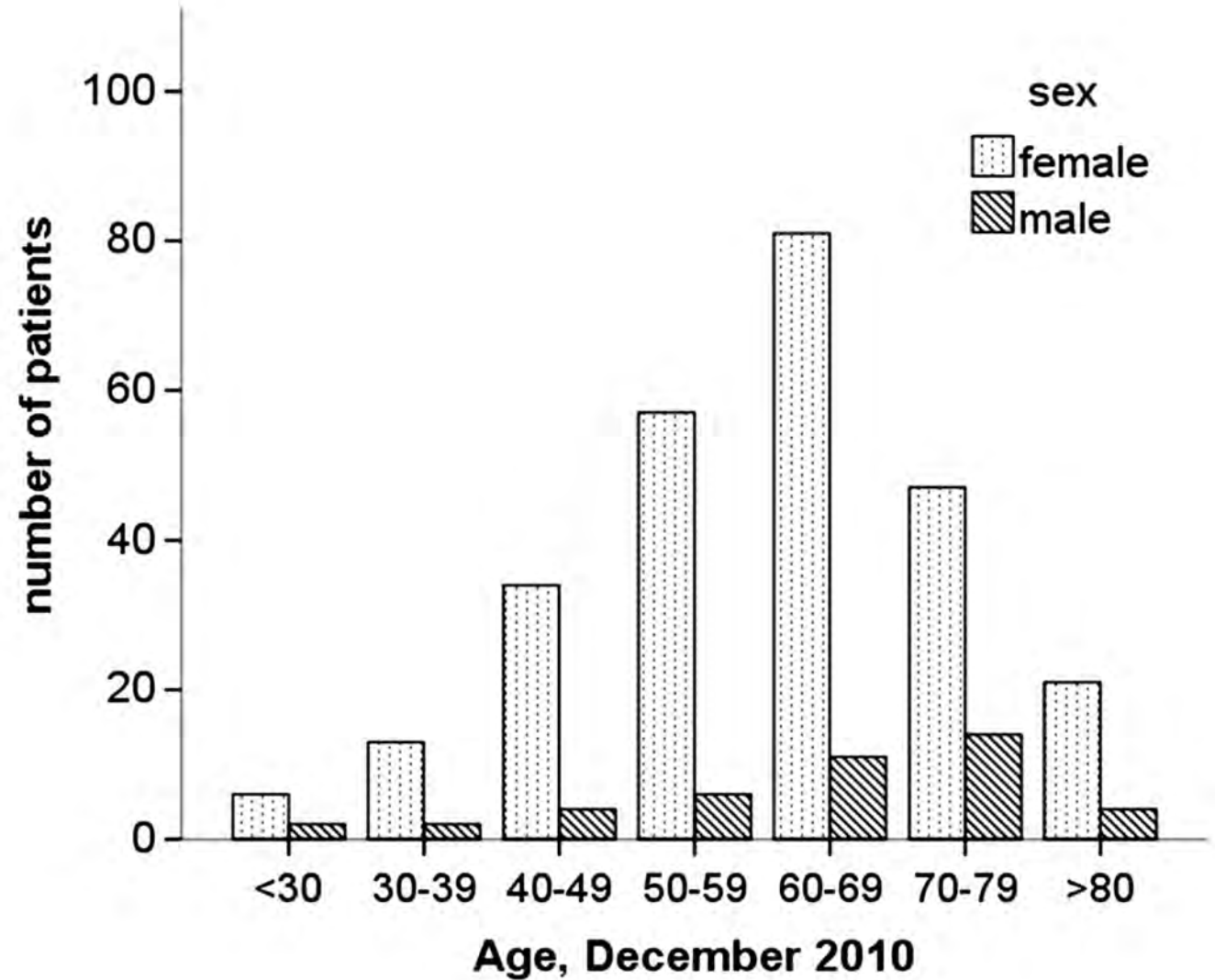
Σπάνια, * αυτοάνοση, συστηματική νόσος, που χαρακτηρίζεται από λειτουργικές και δομικές ανωμαλίες των μικρών αγγείων, ΚΑΙ ίνωση του δέρματος και εσωτερικών οργάνων, που οδηγούν σε σοβαρή νοσηρότητα και θνητότητα **



ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ - ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ

• Επιδημιολογία

- 250 περιπτώσεις/1000000πληθυσμού
(Ελλάδα περίπου 3000-4000 ασθενείς)
- 15-20 νέες διαγνώσεις/1000000 κάθε έτος
(Ελλάδα 100 νέες διαγνώσεις το έτος)
- Ηλικία έναρξης: 30-50 ετών – σπάνια < 10 έτη
- Αναλογία γυναικών/ανδρών: 3-5/1



ΤΥΠΟΙ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑΤΟΣ



limited cutaneous
systemic sclerosis
(lcSSc)



diffuse cutaneous
systemic sclerosis
(dcSSc)



systemic sclerosis sine
scleroderma

ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥ

Με βάση την έκταση της δερματικής προσβολής (περιορισμένο - διάχυτο)

Με βάση την προσβολή των εσωτερικών οργάνων

Με βάση τον τύπο αυτοαντισώματων

Συγκεκριμένοι φαινότυποι σχετίζονται με

- ✓ μακροχρόνια έκβαση/πρόγνωση
- ✓ επιλογή /ανταπόκριση σε συγκεκριμένη θεραπεία
- ✓ αυξημένο κίνδυνο για συγκεκριμένες επιπλοκές
(π.χ αντικεντρομεριδικά αντισώματα με πνευμονική υπεραταση, Scl-70 με πνευμονική ίνωση)

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΟ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ



- Πάχυνση του δέρματος που περιορίζεται στα άνω τμήματα των αντιβραχίων, άκρων ποδών και δακτύλων άνω και κάτω άκρων
- Μακρύ ιστορικό (<5 έτη) Raynaud's phenomenon
- Σοβαρές επιπλοκές σε αψώτερο χρόνο (late complications)
- Επικράτηση/υπεροχή του αγγειακού στοιχείου (έλκη, πνευμονική υπέρταση)
- προσβολή οισοφάγου
- Ηπιότερα μυοσκελετικά συμπτώματα (π.χ. αρθρίτιδα)
- Θετικά αντικεντρομεριδιακά αντισώματα (ACA)

limited cutaneous
systemic sclerosis
(lcSSc)



Telangiectasia



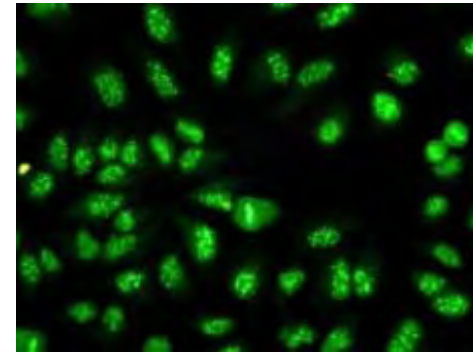
Nailfold vasculopathy



Calcinosis



ΣΥΝΔΡΟΜΟ CREST



limited cutaneous
systemic sclerosis
(lcSSc)

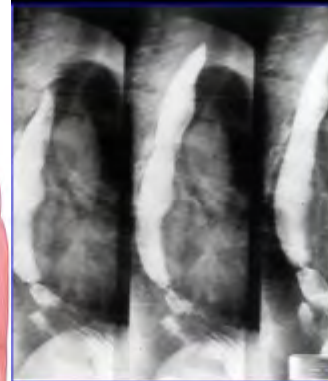


R



S

C



E



T

ΔΙΑΧΥΤΟ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ



- Πάχυνση του εγγύς δέρματος του προσώπου, του αυχένα, του κορμού, και συμμετρικά των άκρων χειρών, των αντιβραχίων και των άκρων ποδιών
- Σχετικά συντομότερο ιστορικό Raynaud's phenomenon
- Οξεία έναρξη με οίδημα δέρματος (puffy hands), αρθραλγίες, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, κριγμοί τενόντων
- Επικράτηση/υπεροχή του ινωτικού στοιχείου (πνευμονική/ μυοκαρδιακή ίνωση/ σοβαρή προσβολή γαστρεντερικού)
- Υψηλότερος κίνδυνος για νεφρική κρίση
- Θετικά anti-Scl-70/anti-RNA polymerase III

diffuse cutaneous
systemic sclerosis
(dcSSc)



Denton and Khanna, Lancet 2017, S0140-6736: 30933-9

Early stage dcSSc

Late stage dcSSc



Απουσία σκληροδακτυλίας, πάχυνσης και σκλήρυνσης του δέρματος

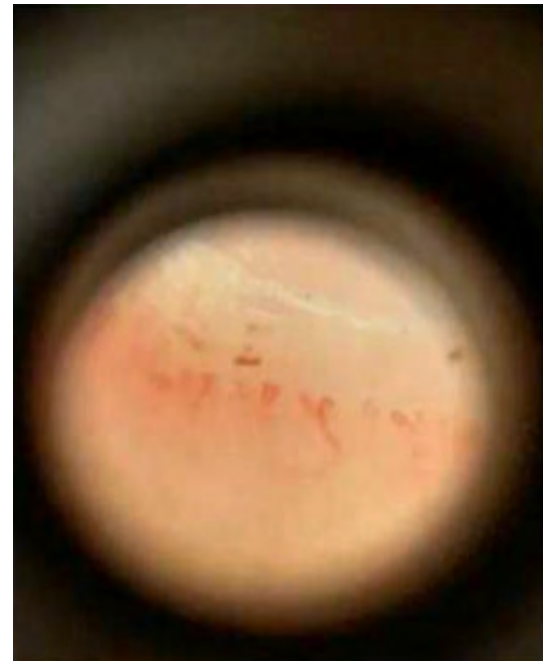
Raynaud's phenomenon

Αλλοιώσεις στην τριχοειδοσκόπηση

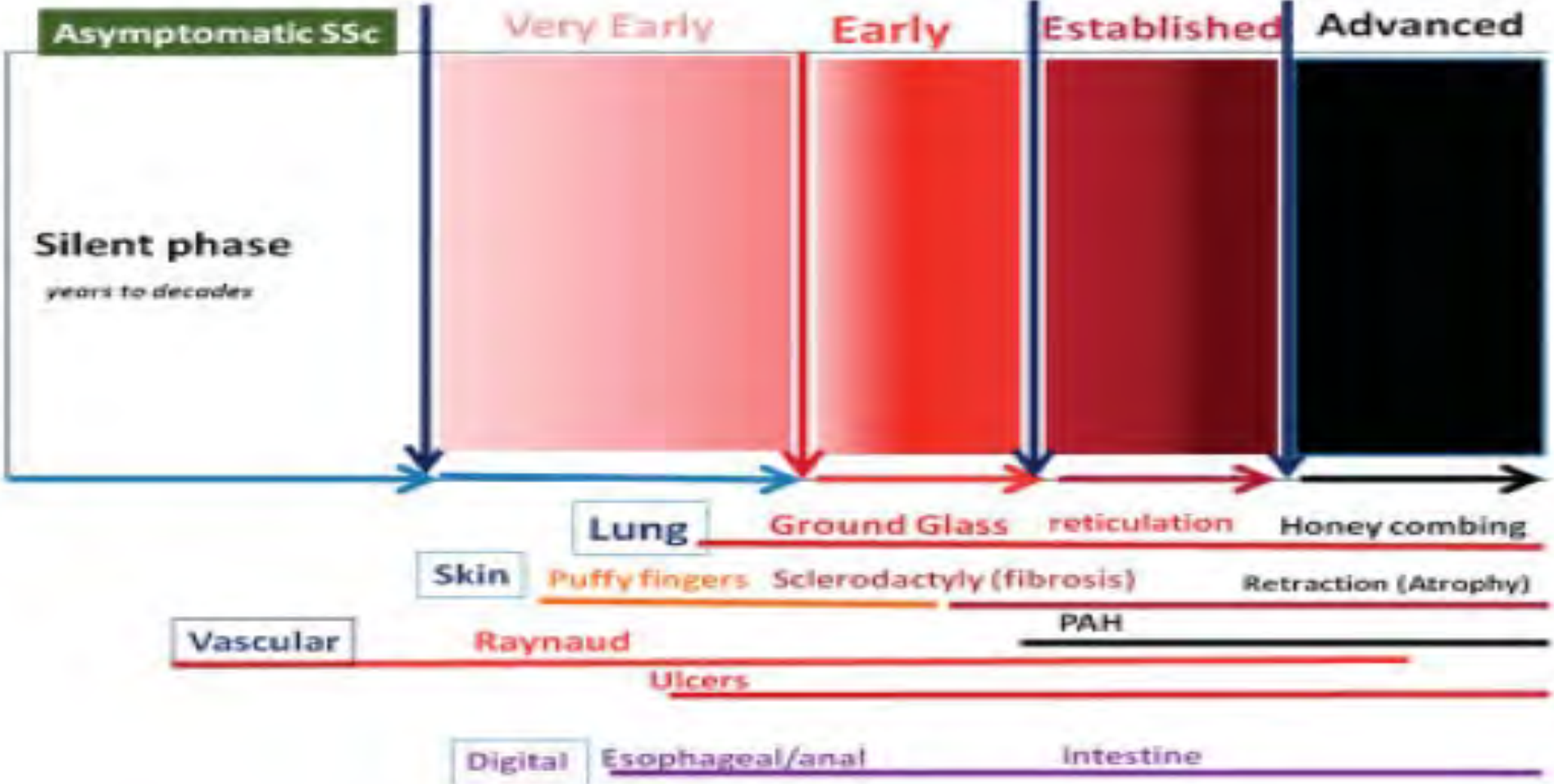
Προσβολή οργάνων

Θετικά αυτοαντισώματα

systemic sclerosis sine
scleroderma



RAYNAUD: πρώτη εκδήλωση της νόσου





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



Puffy fingers



© ACR



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

ΚΝΗΣΜΟΣ



ΠΑΧΥΝΣΗ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

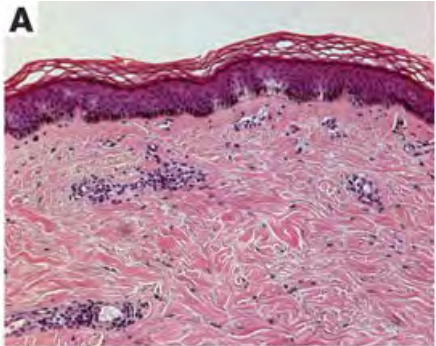
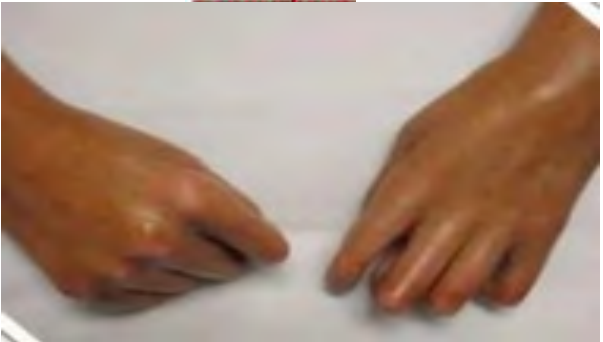
1- Edematous



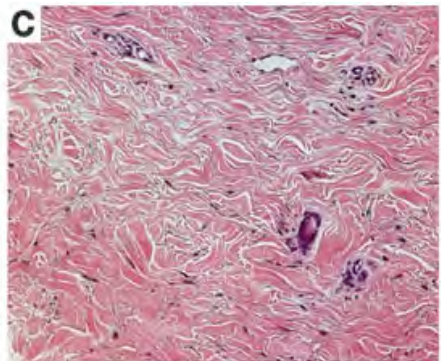
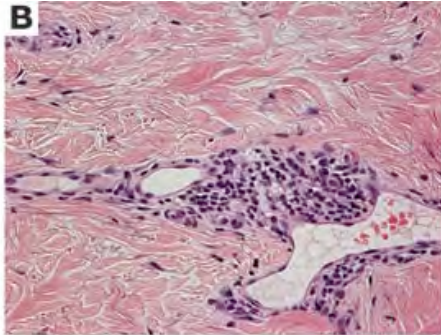
2- Indurative



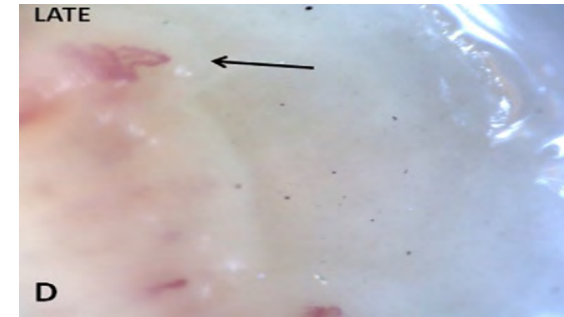
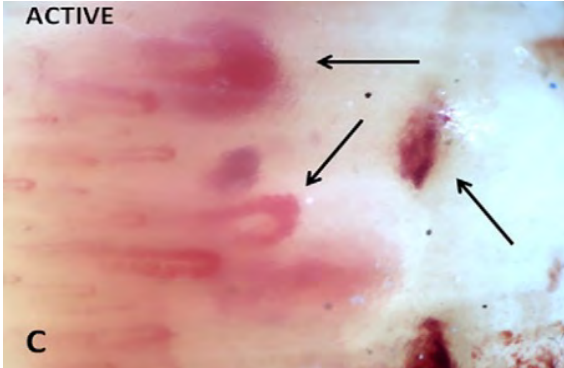
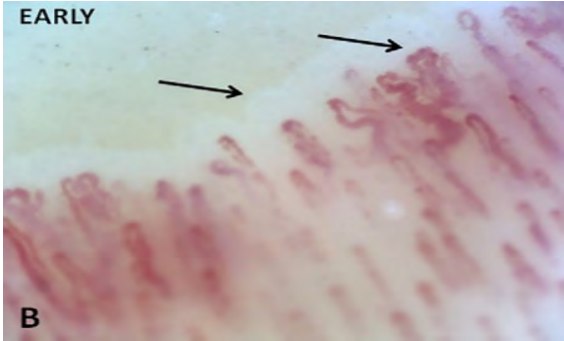
3- Atrophic



Prominent inflammatory infiltration



Fibrosis, collagen and loss of dermal capillary structures





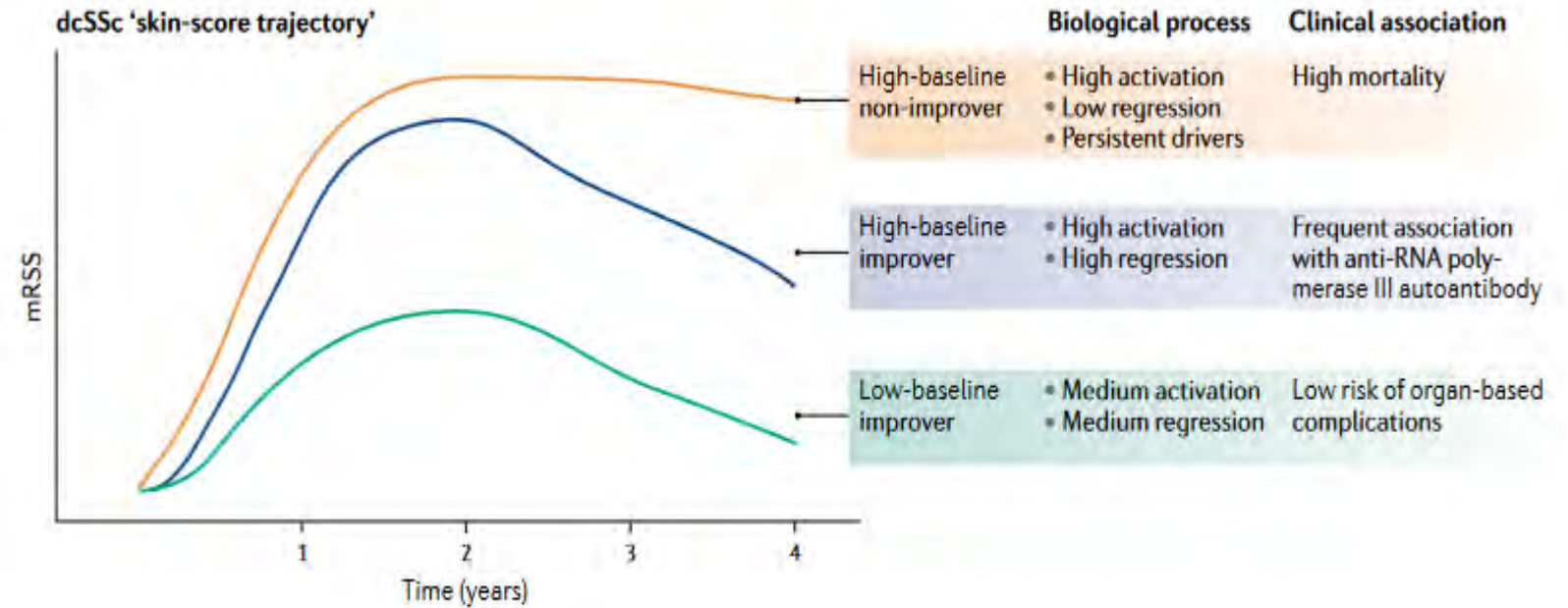
ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ



Πρώιμη – οιδηματώδης φάση (φλεγμονή)

- Ταχεία εξέλιξη →→ δυσμενέστερη πρόγνωση
- Κνησμός - άλγος
- Απώλεια τριχών, ιδρωτοποιών/σμηγματογόνων αδένων
- Κριγμός τενόντων

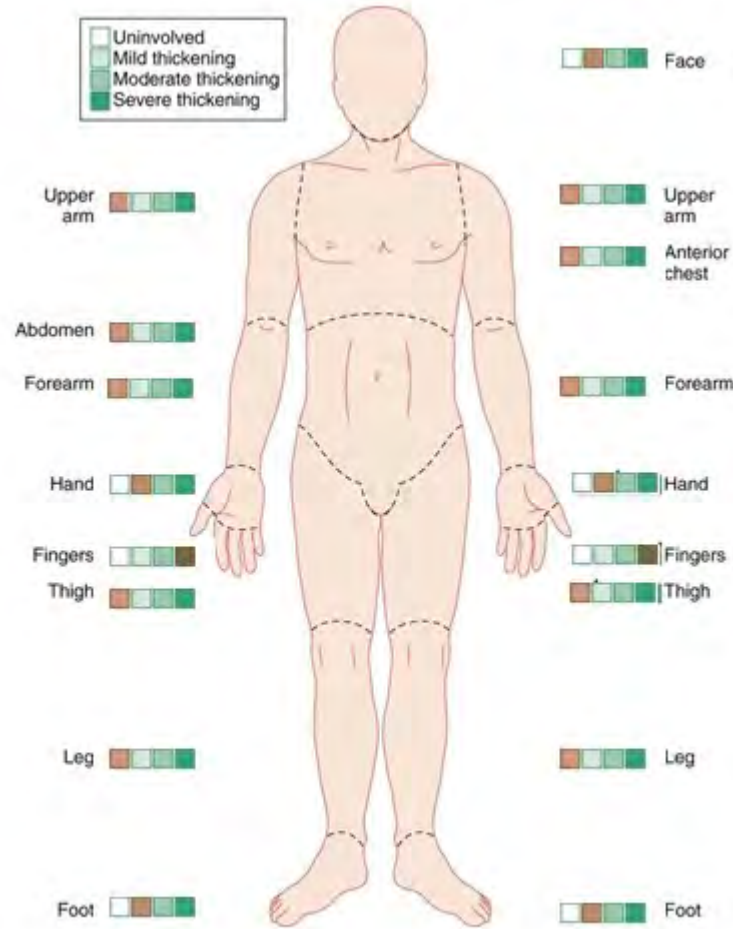
Potential molecular targets
IL-1, TNF, IL-6,
CCL2, IL-17,
eicosanoids,
adenosine



ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ



Anti-fibrotic
 TGF-beta
 IL-1, IL-4, IL-13,
 IL-6, PDGF, LPA
 CTGF



Normal Skin: MRSS=0



Mild: MRSS=1



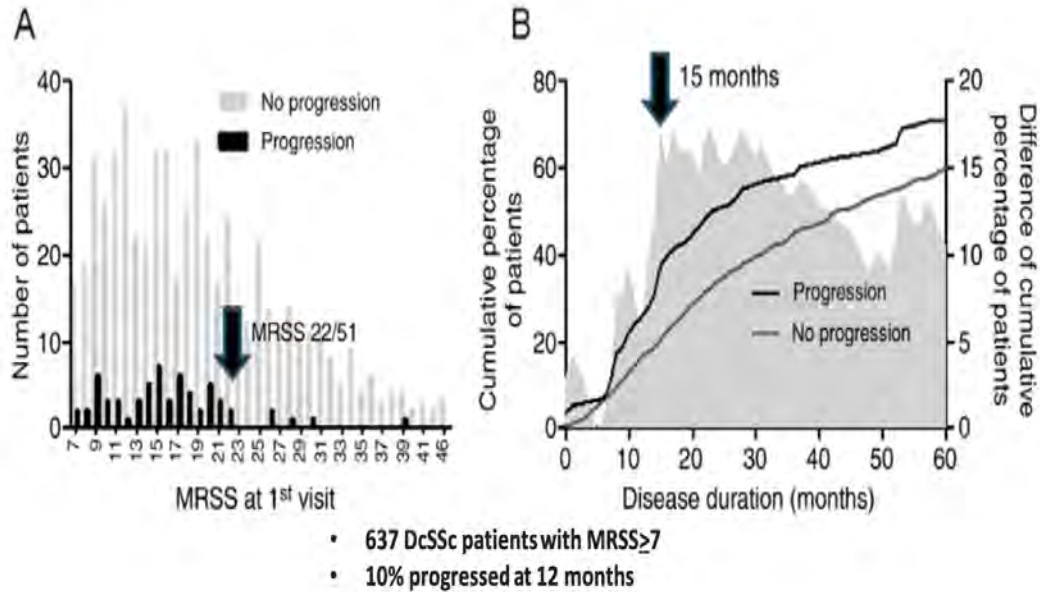
Moderate: MRSS=2



Severe: MRSS=3



ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ



- ✓ μικρή διάρκεια νόσου
- ✓ χαμηλότερες τιμές στην έναρξη της νόσου
- ✓ φλεγμονώδες στοιχείο
- ✓ προσβολή αρθρώσεων (υμενίτιδα)
- ✓ RNA polymerase III

Maurer et al. Ann Rheum Dis 2015;74:1124-31.

Στις κλινικές μελέτες

Μέτρια προβολή → επιδείνωση
Σοβαρή προσβολή → βελτίωση

Το MRSS αποτελεί δείκτη για την ταξινόμηση της νόσου και υποκειμενική μέτρηση της σοβαρότητας και έκτασης της δερματικής νόσου στη δεδομένη χρονική στιγμή αλλά δεν αντικατοπτρίζει απαραίτητα τη συνολική ενεργότητα (κυρίως μετά τα πρώτα χρόνια της νόσου)

Η δερματική προσβολή αξιολογείται με την αλλαγή του MRSS κατά τη διάρκεια του χρόνου

Το MRSS βελτιώνεται με τη θεραπεία αλλά και προϊόντος του χρόνου

Συσχέτιση με προσβολή εσωτερικών οργάνων (πνευμονική ίνωση)

Το MRSS συσχετίζεται με τις μετρήσεις της ποιότητας ζωής των ασθενών

Skin Ulcers In Systemic Sclerosis

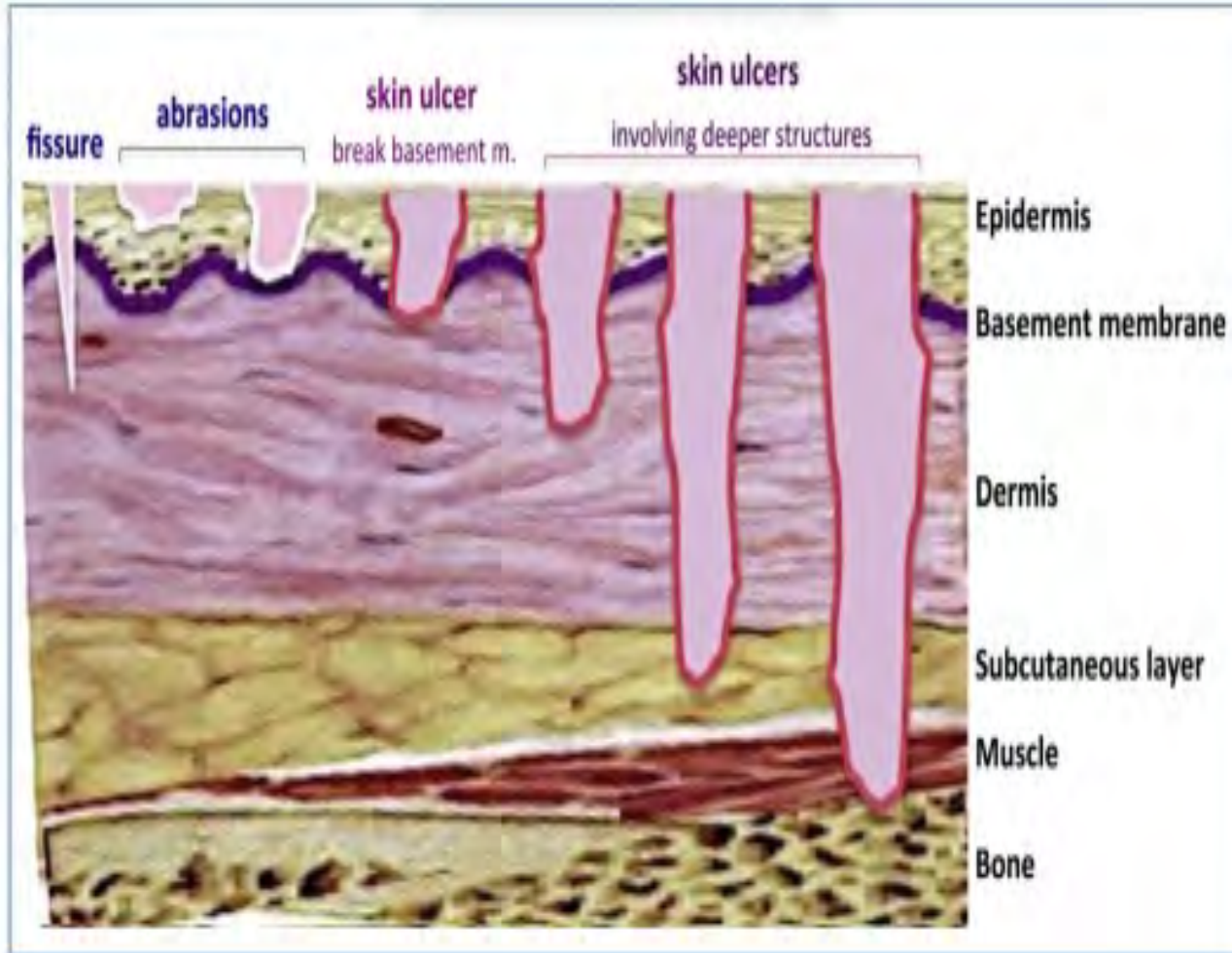




Review

Scleroderma skin ulcers definition, classification and treatment strategies our experience and review of the literature

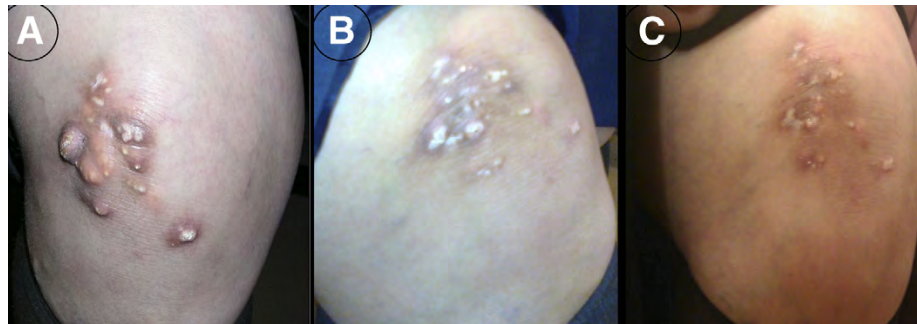
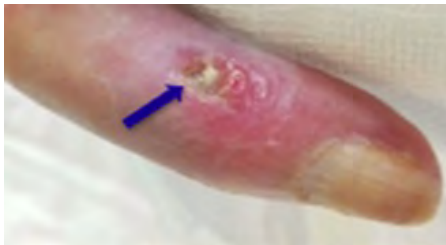
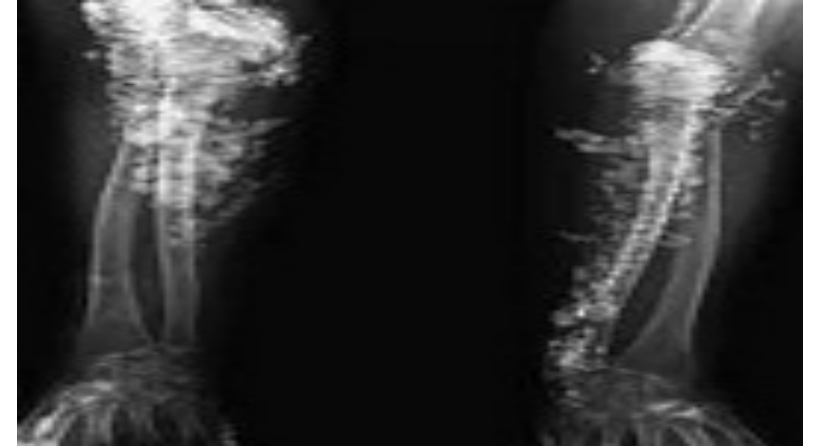
Dilia Giuggioli, Andreina Manfredi, Federica Lumetti, Michele Colaci, Clodoveo Ferri *



ΕΠΑΣΒΕΣΤΩΣΕΙΣ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ (Calcinosis cutis)

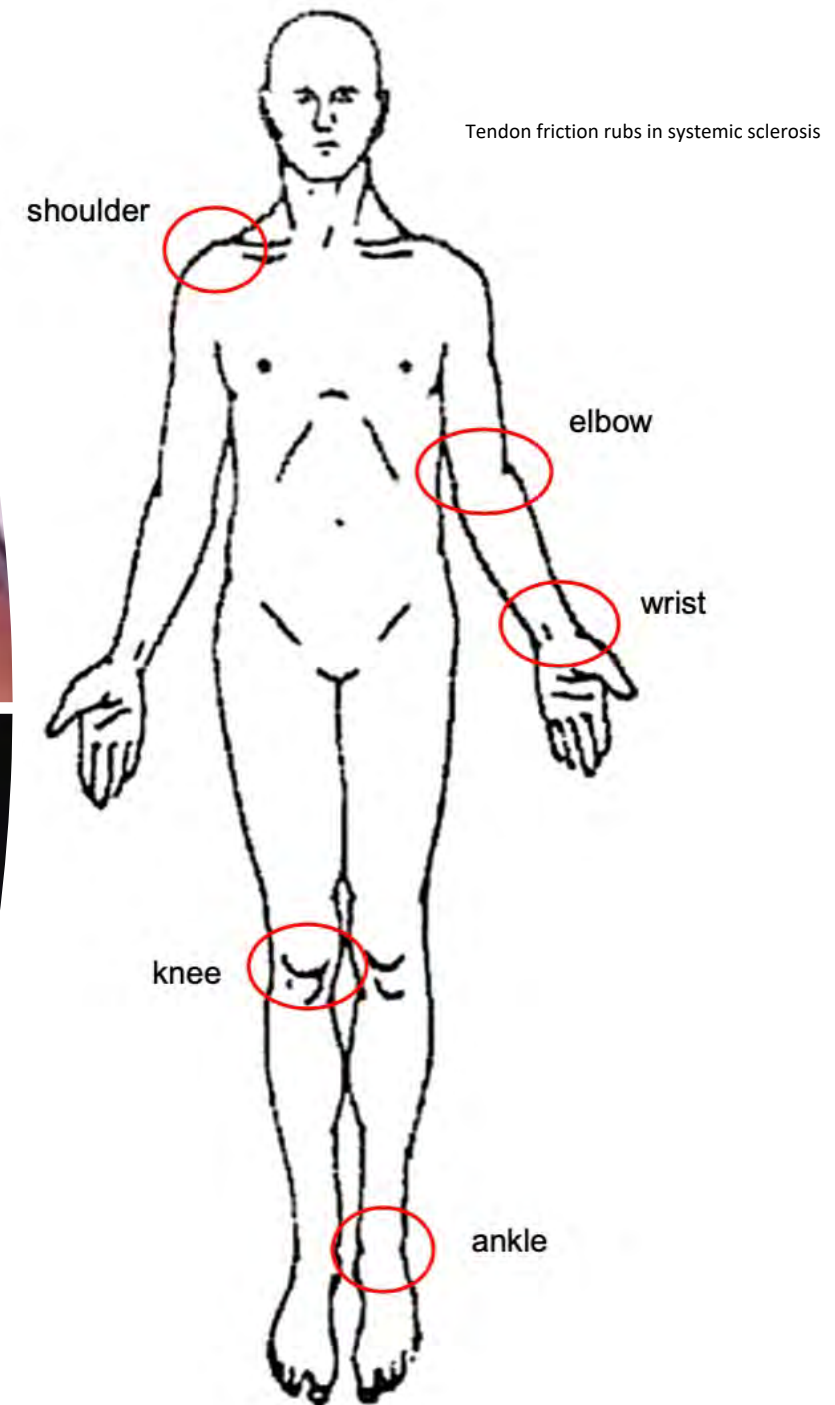
25% των ασθενών

- ✓ Μεγαλύτερη διάρκεια νόσου
- ✓ ισχαιμικά έλκη
- ✓ ακροοστεόλυση
- ✓ Θετικά αντικεντρομεριδιακά αντ
- ✓ Θετικά anti-PM/Scl αντισώματα



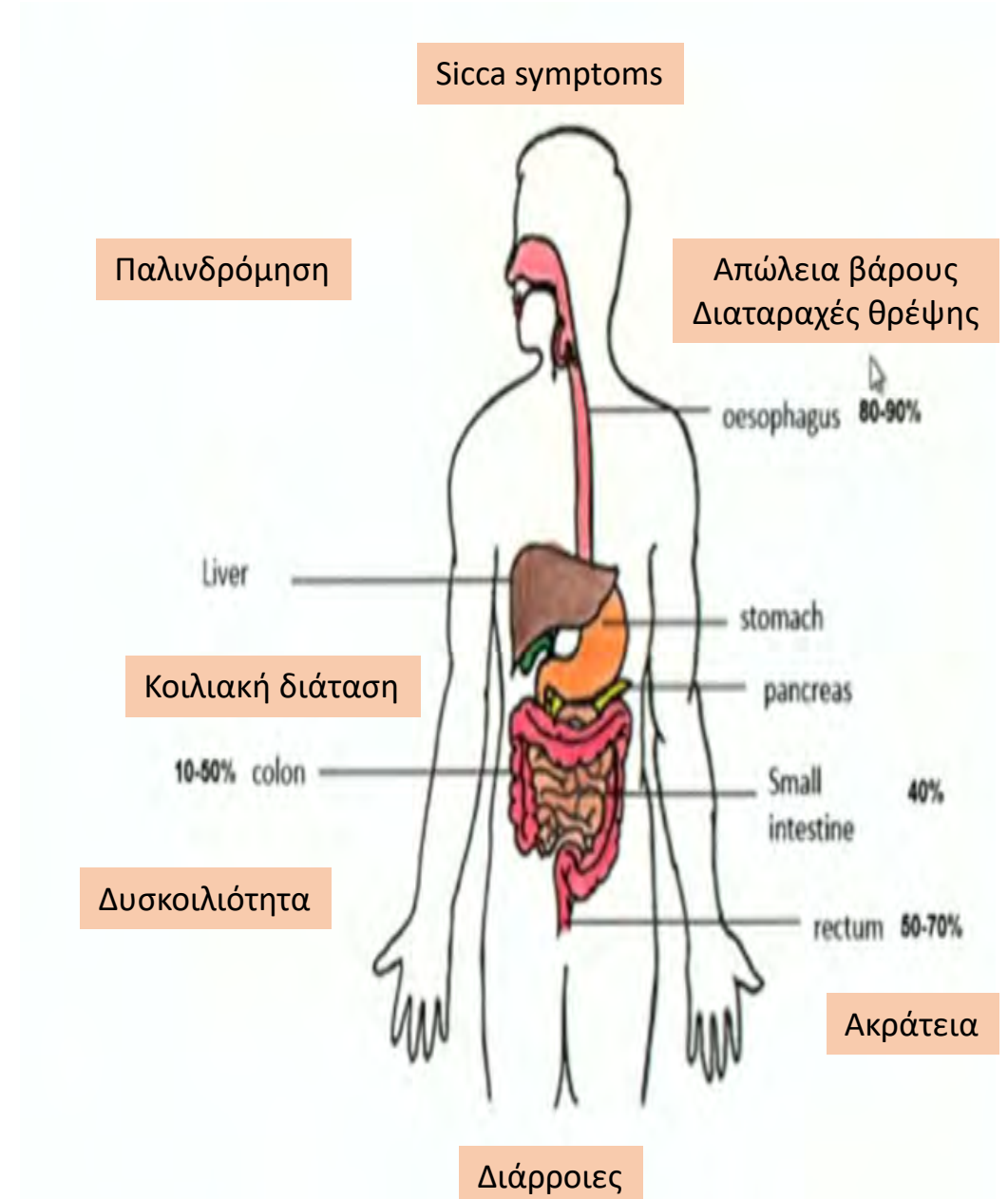
ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- Συνήθως υποεκτιμούνται (20-80%)
- Αρθραλγίες
- Αρθρίτιδα
- Κριγμός τενόντων
- Μυαλγίες
- Μυοσίτιδα (μυϊκή συμμετοχή νόσου/αλληλοεπικάλυψη)
- Μυϊκή ατροφία

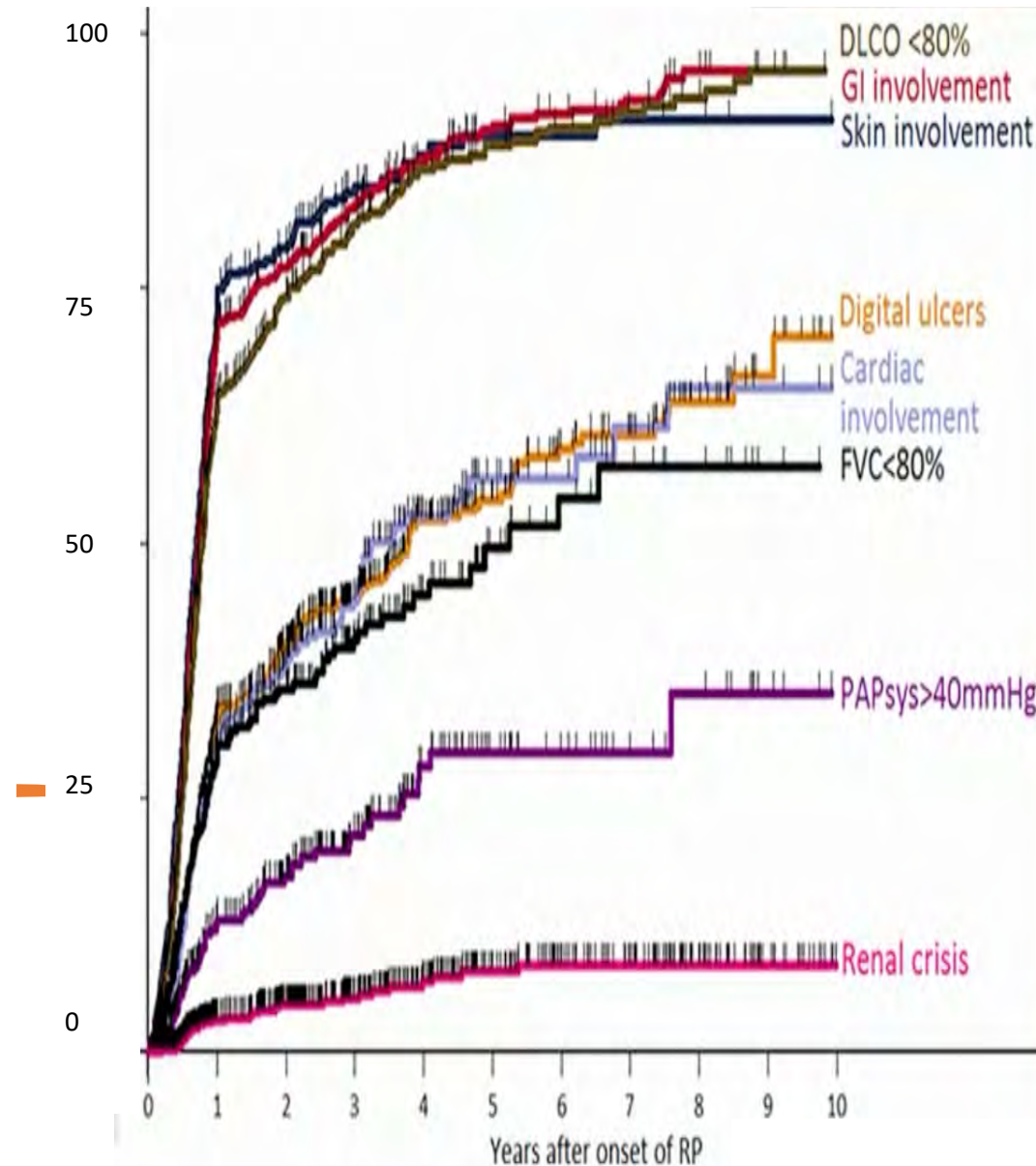


ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

- Το γαστρεντερικό είναι ίσως το σύστημα που προσβάλλεται συχνότερα (90%-8% σοβαρή προσβολή)
- Η προσβολή του γαστρεντερικού αποτελεί την αρχική εκδήλωση της νόσου στο 10% των ασθενών και αφορά όλα τα τμήματα (στοματική κοιλότητα - πρωκτός)
- Η προσβολή του γαστρεντερικού ευθύνεται για 6-12% των θανάτων στους ασθενείς με σκληρόδερμα
- Οι γαστρεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζουν μεγάλη ετερογένεια χωρίς να διαφοροποιούνται μεταξύ των κατηγοριών της νόσου
- Τα συμπτώματα μπορεί να προηγούνται των ανατομικών βλαβών
- Σημαντική επίπτωση στην ποιότητα ζωής



Συχνότητα προσβολής οργάνων μετά την εμφάνιση Raynauds



EUSTAR DATA BASE

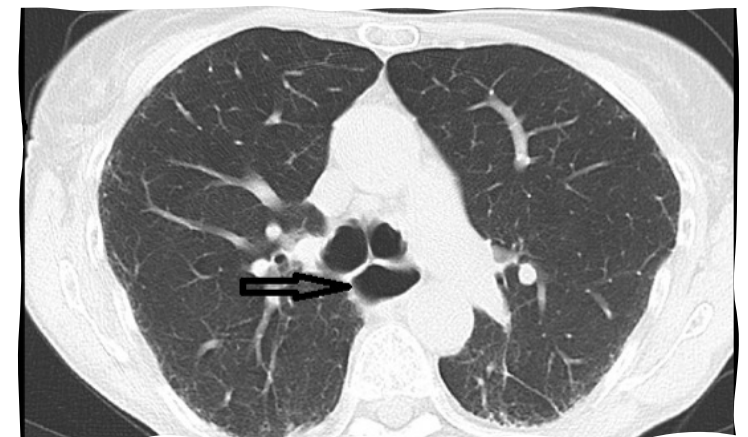
Πρώιμη και συχνότερη προσβολή γαστρεντερικού:

- ✓ μεγαλύτερη ηλικία $p=0,002$
- ✓ διάχυτη μορφή $p=0,002$

Καμία διαφορά μεταξύ φύλων και αυτοαντισωμάτων

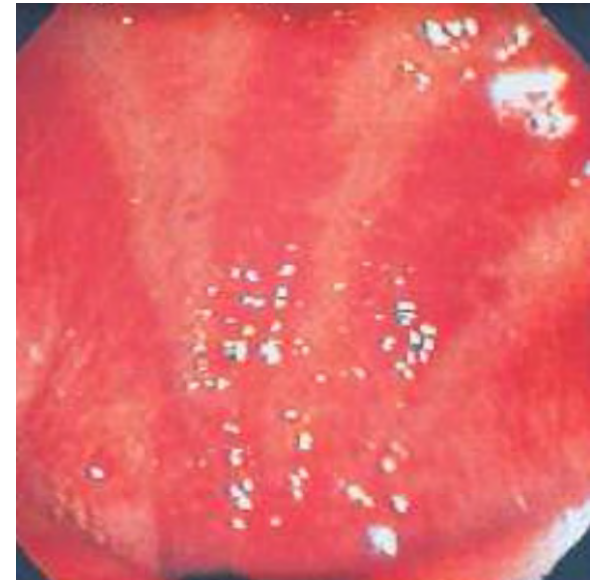
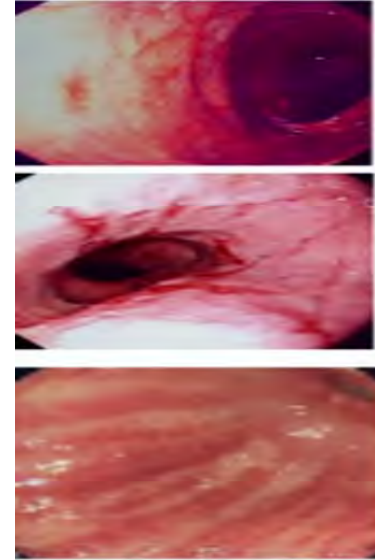
ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ

- Η πιο συνηθισμένη θέση προσβολής στο γαστρεντερικό σύστημα
- 80% των ασθενών εμφανίζουν συμπτώματα παλινδρόμησης
- Δεύτερη συχνότερη πρώτη εκδήλωση μετά το Raynaud's phenomenon
- Οισοφαγίτιδα
- Οισαφάγος Barret
- Βράγχος φωνής
- Πνευμονία από εισρόφιση
- Ισχυρή συσχέτιση με εμφάνιση πνευμονικής ίνωσης



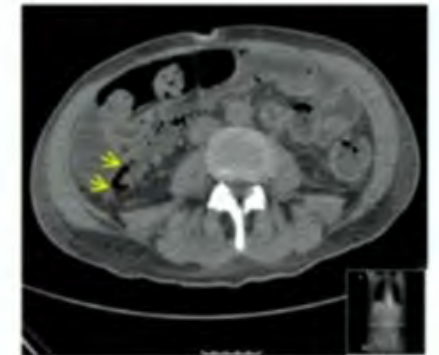
ΣΤΟΜΑΧΟΣ

- Γαστρίτιδα
- Γαστροπάρεση
- Τηλεαγγειεκτασίες στομάχου
- Gastric antral vascular ectasia (GAVE) – watermelon stomach (5-22%)
- Συχνή αιτία αναιμίας στους ασθενείς με σκληρόδερμα



ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- ΛΕΠΤΟ ΕΝΤΕΡΟ (40-90%)
- Σύνδρομο υπερανάπτυξης μικροβίων
- Μειωμένος περισταλιτισμός
- Εναλλαγές διάρροιας δυσκοιλιότητας
- ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ (50-70%)
- Ψευδοαπόφραξη
- Πρωκτική προσβολή - Ακράτεια







Telangiectasia



ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΧΟΛΙΚΗ
ΧΟΛΑΓΓΕΪΪΤΙΔΑ
(PBC)

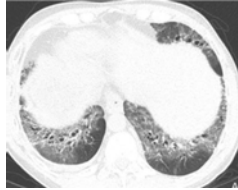


Sclerodactyly

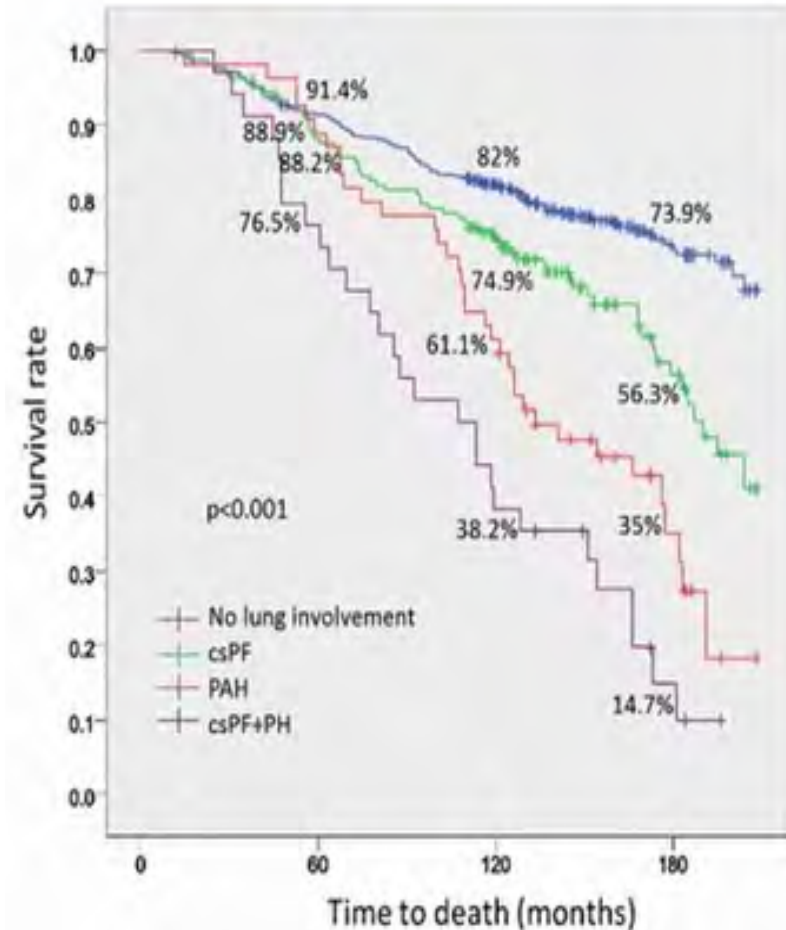
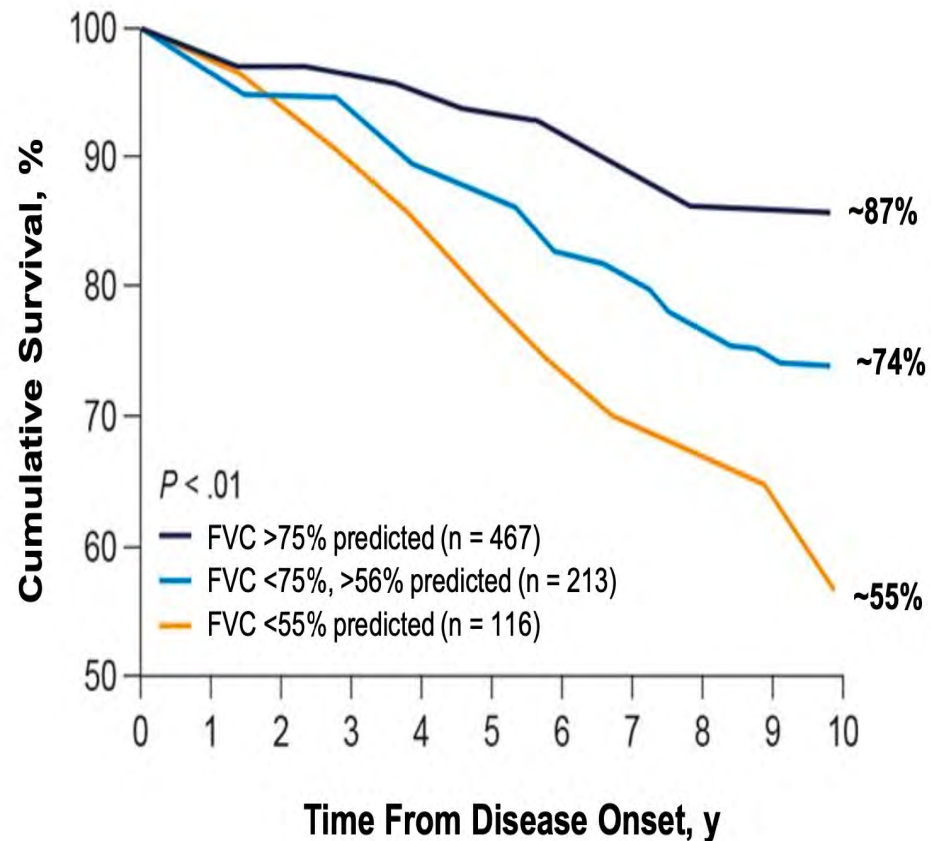


Raynauds

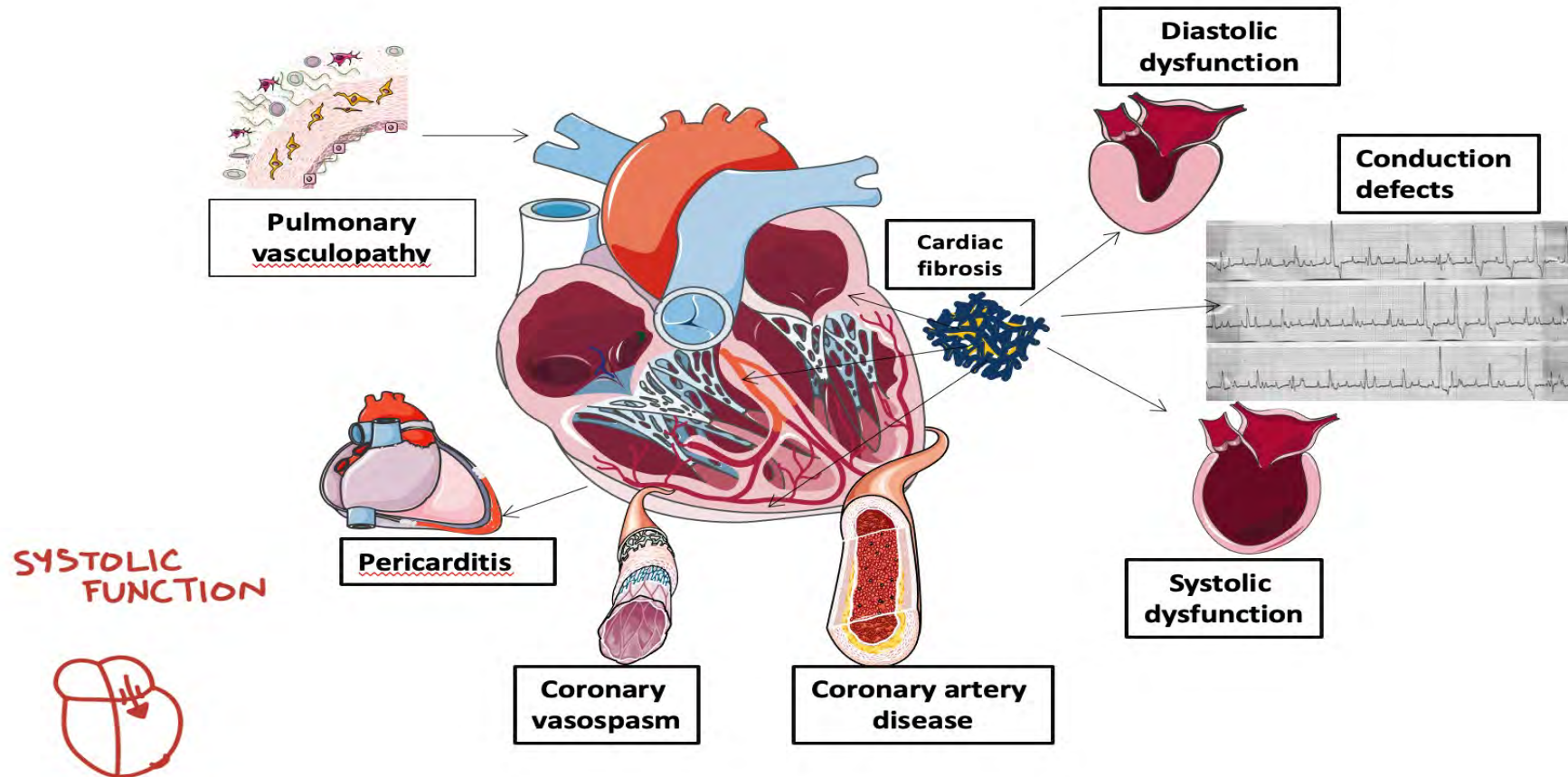
Η ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΔΥΣΜΕΝΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ



Πνευμονική ίνωση: 50% των ασθενών
Πνευμονική Υπέρταση 6-10%



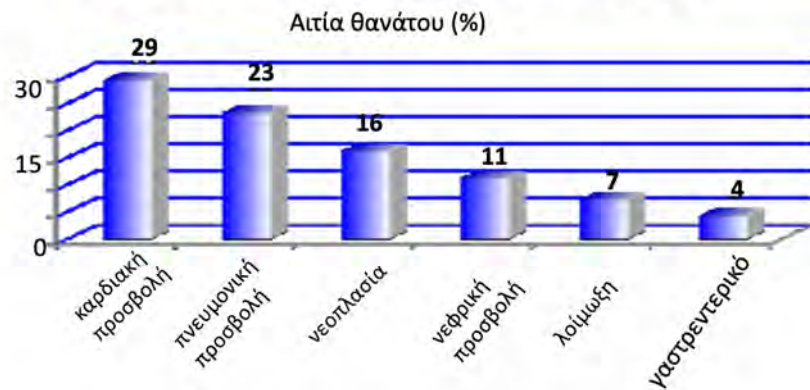
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΣΤΟ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ



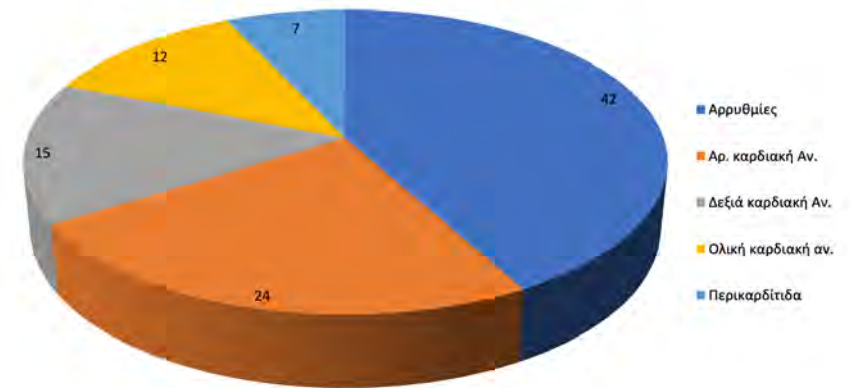
Normal EF= 50-70%

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΣΤΟ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ

9 μελέτες: 2691 ασθενείς, mean follow-up 7.3 χρόνια.



Elhai et al, Rheumatology 2012



Tyndall et al, Ann Rheum Dis 2010

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΠΡΟΣΒΟΛΗΣ

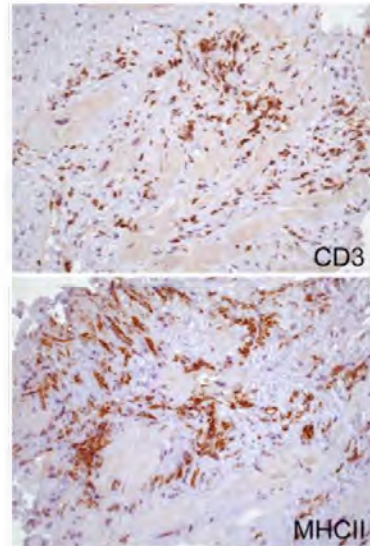
Ίνωση του μυοκαρδίου

- τμηματική κατανομή
- ΔΕΝ προσβάλλει τα μεγάλα στεφανιαία αγγεία

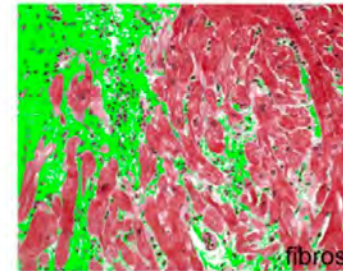
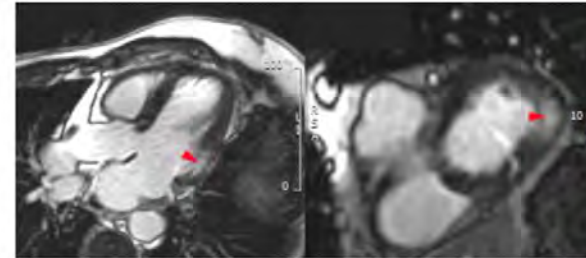
Μικροαγγειοπάθεια

- δομικές και λειτουργικές διαταραχές της μικροκυκλοφορίας
- Αγγειόσπασμος
- (?? Raynaud της καρδιάς)

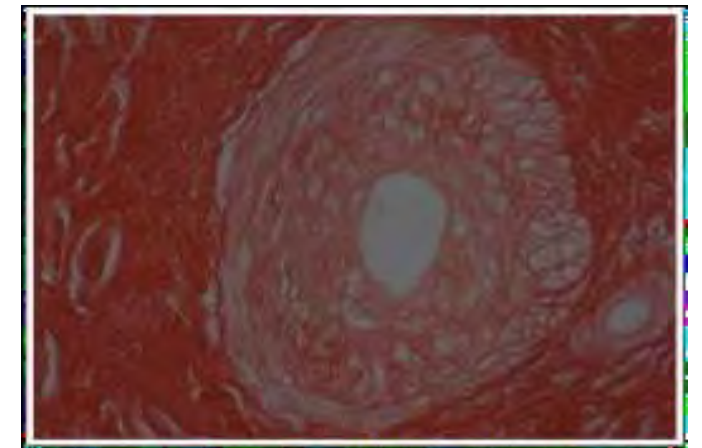
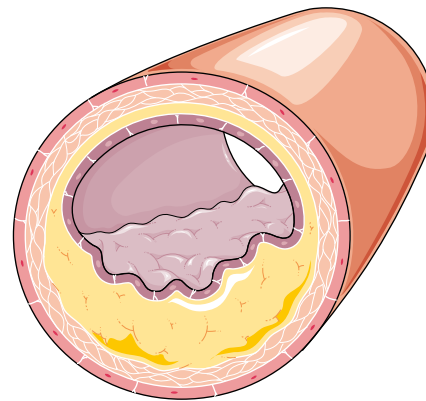
Αθηροσκληρυντική νοσος



Mueller et al. PLoS One 2015



Mueller et al. PLoS One 2015



Diastolic Dysfunction in Systemic Sclerosis: Risk Factors and Impact on Mortality

2022 May;74(5):849-859.

Alicia M. Hinze,¹ Jamie Perin,² Adrienne Woods,³ Laura K. Hummers,³ Fredrick M. Wigley,³ Monica Mukherjee,³ and Ami A. Shah³

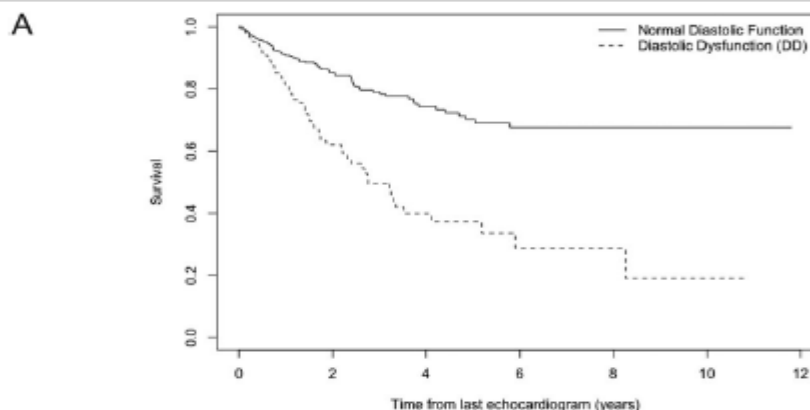
- Prevalence of cardiac involvement 5-100%¹

- Depends on definition of heart involvement

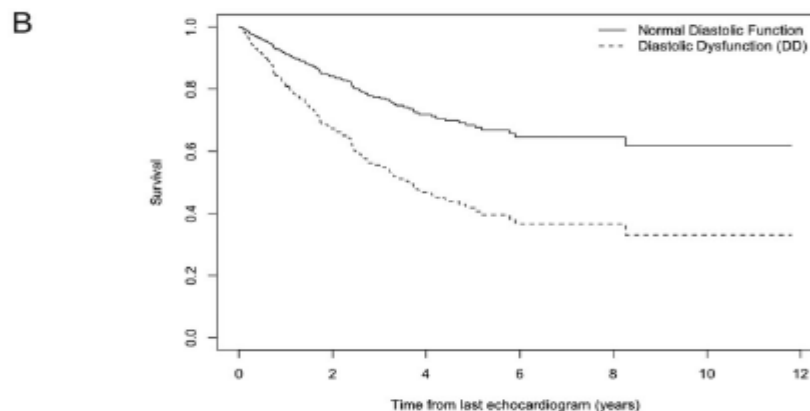
- LVEF <50% ~5% patients²

- LVDD in 20-30% patients^{3,4}

- Poor prognosis



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12
Normal Diastolic Function	538	172	81	45	18	5	0
Diastolic Dysfunction (DD)	149	45	15	6	3	1	0



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12
Normal Diastolic Function	538	172	81	45	18	5	0
Diastolic Dysfunction (DD)	149	45	15	6	3	1	0

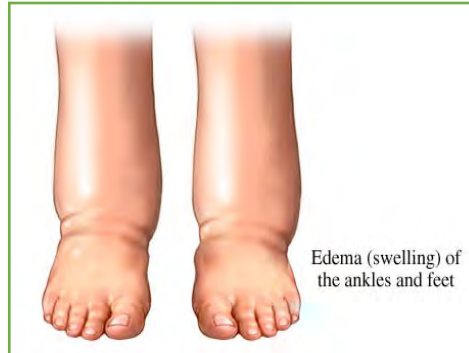
Table 3. Association between traditional DD risk factors and the presence of DD versus normal diastolic function, by logistic regression (imputed cases)*

	Univariable analysis of association with DD		Multivariable analysis of association with DD	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Age at time of echocardiogram	1.10 (1.08-1.13)	<0.001	1.11 (1.08-1.13)	<0.001
Female sex	1.17 (0.70-1.96)	0.55	1.20 (0.64-2.25)	0.57
Hypertension	2.46 (1.69-3.58)	<0.001	1.17 (0.75-1.83)	0.49
CAD	5.60 (2.94-10.67)	<0.001	3.07 (1.40-6.74)	0.005
Obesity	1.78 (1.16-2.75)	0.009	3.31 (1.92-5.71)	<0.001
Dyslipidemia	1.79 (1.23-2.60)	0.002	0.82 (0.52-1.30)	0.41
CKD	2.39 (1.55-3.70)	<0.001	1.68 (0.99-2.86)	0.057
DM	2.06 (1.04-4.06)	0.038	1.19 (0.54-2.64)	0.67
COPD	2.43 (1.44-4.08)	0.001	1.29 (0.70-2.35)	0.41
Tobacco use (ever vs. never)	1.81 (1.26-2.61)	0.001	1.32 (0.85-2.05)	0.21

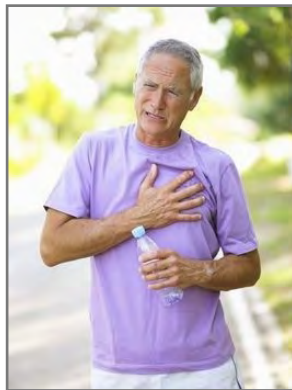
* OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval (see Table 1 for other definitions).

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

- Ήπια συμπτωματολογία



- Μη ειδικά συμπτώματα



- Πνευμονική ίνωση
- Πνευμονική Υπέρταση
- Καρδιακή προσβολή
- Αναιμία
 - Χρόνια νόσος
 - Δυσαπορρόφηση
 - Απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό
 - Ανοσοκατασταλτική θεραπεία
- Μυϊκή συμμετοχή

ΝΕΦΡΙΚΗ ΚΡΙΣΗ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑΤΟΣ

ΣΠΑΝΙΑ ΕΠΙΠΛΟΚΗ 2-5%

Ταχέως εξελισσόμενη διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας

Πρόσφατης έναρξης υπέρταση

-Κεφαλαλγία

-Διαταραχές όρασης

- Αιμολυτική μικροαγγειοπάθεια (LDH, σχιστοκύτταρα)

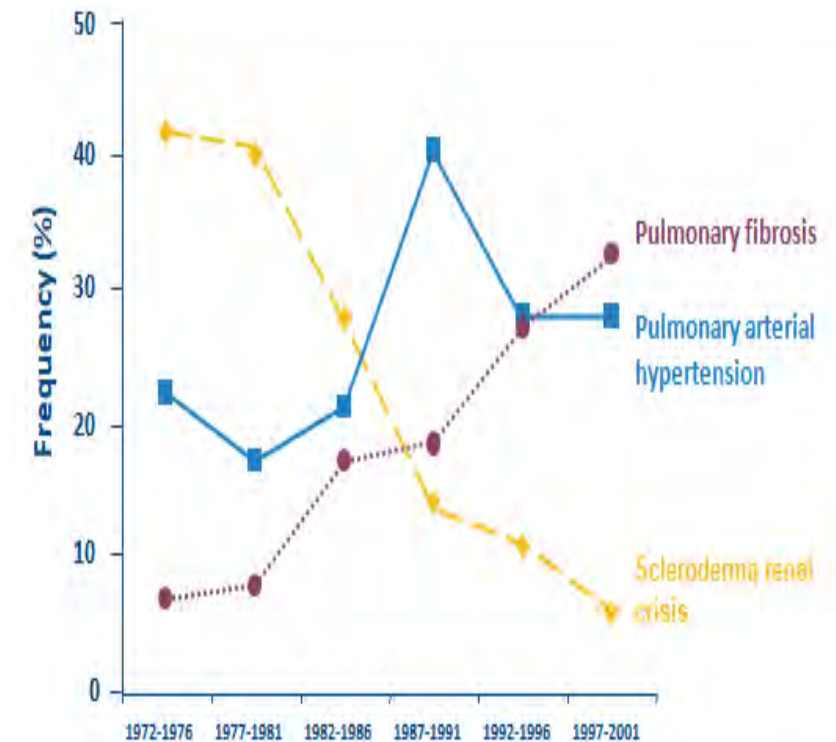
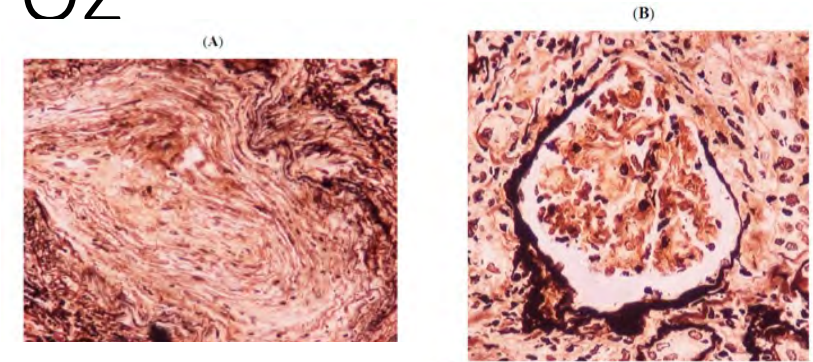
-Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια - αμφιβληστροειδοπάθεια

-Οξύ πνευμονικό οίδημα

- Πλευριτική συλλογή

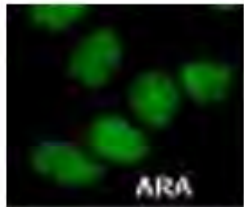
Επιβίωση **1 έτος 15% (1979), > 89% σήμερα**

ACE inhibitors



ΝΕΦΡΙΚΗ ΚΡΙΣΗ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑΤΟΣ

- Ισχυρή συσχέτιση με αντισώματα έναντι RNA-πολυμεράσης (60%) – ACA → προστατευτικός ρόλος
- Διάχυτο σκληρόδεμα >>> Περιορισμένο σκληρόδεμα
- Αρχικό σύμπτωμα ΣΣ σε 22% των περιπτώσεων
- Χορήγηση στεροειδών > 10-15mg έχει προηγηθεί ~ 60%
- Συνήθως εμφανίζεται μέσα στα 3 πρώτα χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου



Anti-RNA polymerase III
Medsgen T, et al, 1993
Bunn C et al, 1998

Skin subtypes predict clinical outcomes

Limited



Digital Ulcers

ILD: 20%

Diffuse



Rapid skin progression
Worse Clinical Outcomes

Vascular

Fibrotic

- Severe Raynaud's
- Telangiectasia
- PAH

- Friction Rubs
- Renal Crisis
- Contractures
- ILD
- Multisystem
- Skin

- Calcinosis
- Raynaud's
- Esophagus
- Telangiectasia

Better survival

Worse Disease and Mortality

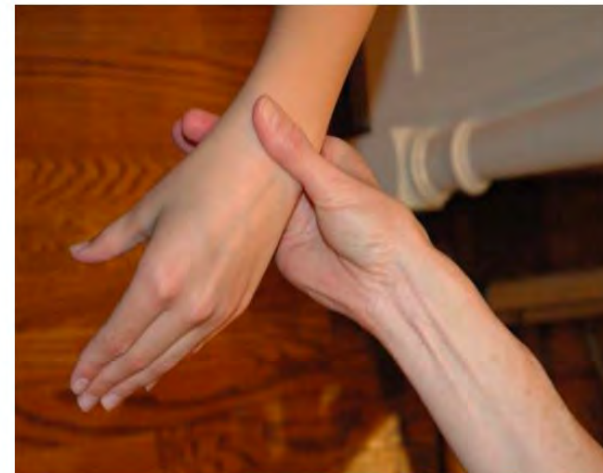
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑΤΟΣ

- Ιστορικό (χημειοθεραπευτικά taxanes or gemcitabine, εμφυτεύματα σιλικόνης?)
- Κλινική εικόνα
- Κλινική εξέταση
- Εργαστηριακές εξετάσεις
- Τριχοειδοσκόπηση
- Απεικονιστικός έλεγχος

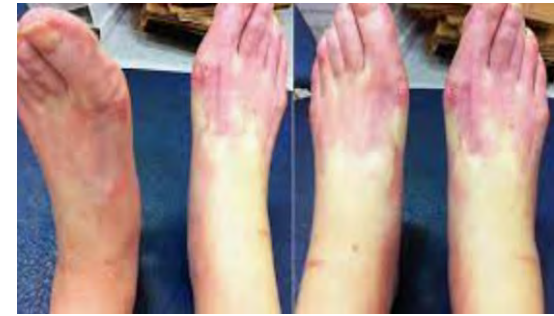
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ – ΑΚΡΑ!!



Σκληροδακτυλία



Κριγμός τενόντων



Τηλεαγγειεκτασίες



Έλκη

Κριτήρια ταξινόμησης ΣΣ-1980

(το μείζον, ή 2 ελλάσσονα)

Μείζον κριτήριο

- **Εγγύς σκληρόδερμα:** συμμετρική πάχυνση και διήθηση δέρματος των δακτύλων και του δέρματος εγγύτερα των ΜΚΦ ή ΜΤΦ. Οι αλλαγές μπορεί να αφορούν σε ολόκληρο το μέλος, πρόσωπο, λαιμό, κορμό (θώρακας, κοιλιά)

Ελλάσσονα κριτήρια

- **Σκληροδακτυλία:** οι παραπάνω δερματικές αλλαγές περιορισμένες στα δάκτυλα
- **Δακτυλικές ουλές** ή απώλεια του δακτυλικού πολφού (λόγω ισχαιμίας)
- **Αμφοτερόπλευρη πνευμονική ίνωση βάσεων:** δικτυωτό ή δικτυοζώδες πρότυπο στις α/α θώρακα, «πνεύμονας μελικηρύθρας» χωρίς πρωπαθή πνευμονική νόσο

2013 ACR / EULAR Criteria For The Classification Of Systemic Sclerosis (Scleroderma)*

Item	Sub-items(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	3
	Anti-topoisomerase I	
	Anti-RNA polymerase III	

* The criteria are not applicable to patients with skin thickening sparing the fingers or to patients who have a scleroderma-like disorder that better explains their manifestations (e.g., nephrogenic sclerosing fibrosis, generalized morphea, eosinophilic fasciitis, scleredema diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft-versus-host disease, diabetic cheiroarthropathy).

† The total score is determined by adding the maximum weight (score) in each category.
Patients with a total score of ≥ 9 are classified as having definite scleroderma.

Sensitivity 91%

Specificity 92%

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

- Διάγνωση

Χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα από το γενικό έλεγχο – Μη ειδικά

- Γ. αίματος/γ. ούρων
- ΤΚΕ: ήπια αύξηση
- CRP: αύξηση στα πρώτα στάδια (οιδηματώδης φάση)
- CRK: μυϊκή συμμετοχή
- ANA θετικά > 95%

Παρακολούθηση

- Παρενέργειες θεραπείας



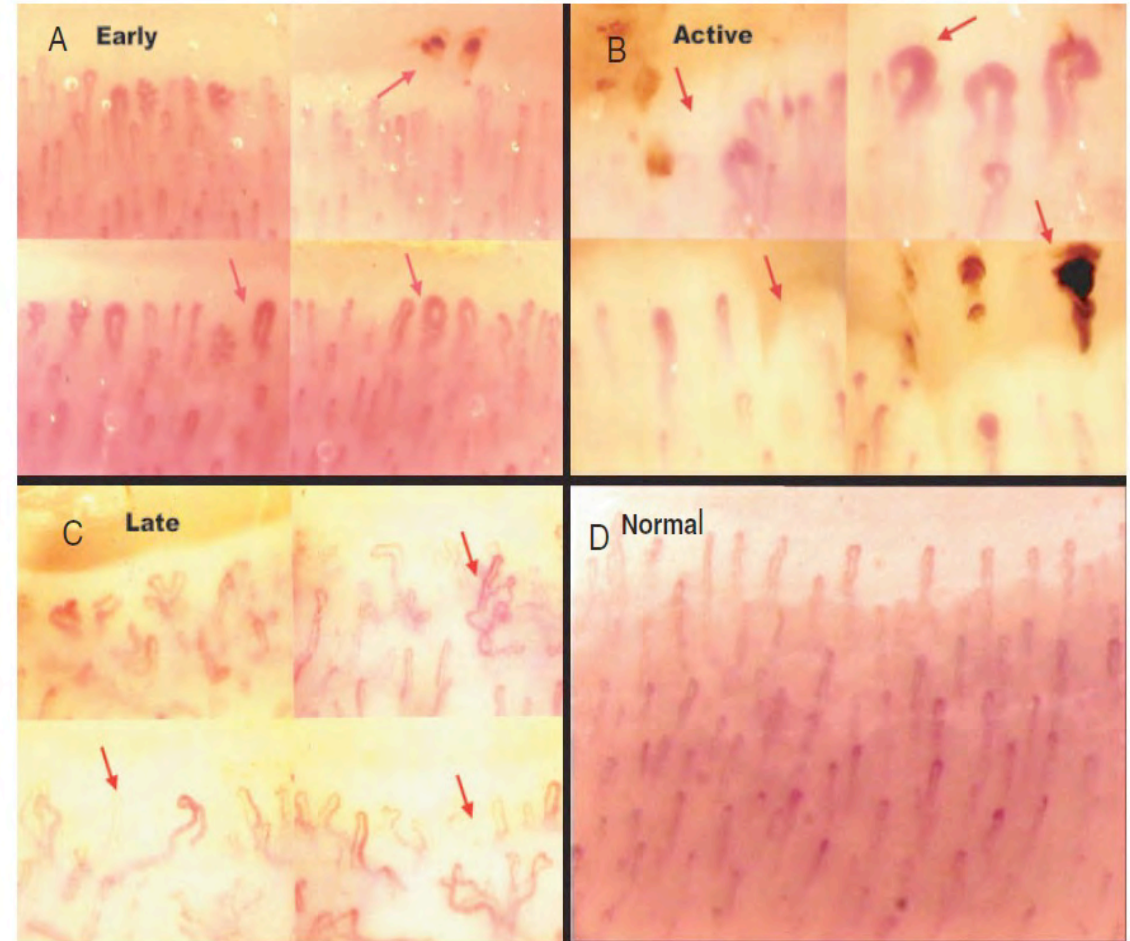
ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ

Table 1 | Frequency and clinical correlations of systemic sclerosis (SSc) autoantibodies.

	% Frequency in SSc	Disease subtype	Clinical associations	Prognosis
Anti-centromere	20–38	lcSSc	Pulmonary arterial hypertension	Better prognosis
Anti-topoisomerase I	15–42	dcSSc	Pulmonary fibrosis Heart involvement	Worse prognosis
Anti-RNA polymerase III	5–31	dcSSc	Renal crisis Tendon friction rubs, synovitis, myositis, joint contractures	Increased mortality
Anti-U3RNP (fibrillarin)	4–10	dcSSc	Renal crisis and cardiac involvement	Poor prognosis especially in African-Americans
Anti-Th/To	1–13	lcSSc	Pulmonary fibrosis and renal crisis	Poor prognosis
Anti-U11/U12 RNP	3.2	–	Raynaud’s phenomenon Gastrointestinal involvement Lung fibrosis	Increased mortality
Anti-U1-RNP	2–14	lcSSc	Raynaud’s phenomenon, puffy fingers, arthritis, myositis, overlap syndrome (i.e., MCTD)	Better prognosis
Anti-PM-Scl	4–11	Overlap with polymyositis lcSSc	Raynaud’s phenomenon, arthritis, myositis, pulmonary involvement, calcinosis, and sicca symptoms	Better prognosis
Anti-Ku	2–4	–	Myositis, arthritis, and joint contractures	–
Anti-hUBF (NOR 90)	<5	lcSSc	Mild internal organ involvement	Better prognosis
Anti-Ro52/TRIM21	15–20	Association with other autoimmune diseases	Older age onset, pulmonary fibrosis	–

dcSSc, diffuse cutaneous SSc; lcSSc, limited cutaneous SSc; MCTD, mixed connective tissue disease; RNP, ribonucleoprotein; TRIM, tripartite motif.

Η τριχοειδοσκόπηση



Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(1):155-160.

Autoantibodies and Microvascular Damage Are Independent Predictive Factors for the Progression of Raynaud's Phenomenon to Systemic Sclerosis

Koenig M et al, 2008;58:3902-12.

A Twenty-Year Prospective Study of 586 Patients, With Validation of Proposed Criteria for Early Systemic Sclerosis

Table 2. Identification of predictors of progression to definite SSc at the first evaluation in 586 patients with RP, by univariate and multivariable Cox proportional hazards models*

Predictor variable	Univariate analysis		Multivariable analysis	
	Hazard ratio (95% CI)	P	Hazard ratio (95% CI)	P
Demographic variables				
Age at onset of RP	1.04 (1.02-1.06)	<0.001	1.02 (1.01-1.04)	0.006
Female sex	1.59 (0.76-3.31)	0.217	NA	-
Duration of RP	0.95 (0.91-0.99)	0.045	NS	-
Clinical and capillaroscopic variables				
Objective clinical signs†	5.68 (3.57-9.3)	<0.001	1.98 (1.21-3.25)	0.007
Puffy fingers	8.30 (5-13.7)	<0.001	1.89 (1.12-3.26)	0.017
SSc pattern on NCM†	14.05 (8.7-22.6)	<0.001	4.5 (2.7-7.5)	<0.001
Capillary enlargement of grade 2 or 3	11.61 (7.26-18.58)	<0.001	7.2 (4.2-12.4)	<0.001
Capillary loss of grade C or D	16.85 (8.94-31.75)	<0.001	2.5 (1.2-4.9)	<0.001
Laboratory variables				
ANAs by indirect immunofluorescence	23.17 (8.45-63.5)	<0.001	5.67 (1.87-17.1)	0.002
SSc-specific autoantibodies†	18.3 (10.5-31.97)	<0.001	4.7 (2.48-8.9)	<0.001
Anti-topoisomerase I	2.84 (1.23-6.6)	<0.001	3.8 (1.49-9.7)	0.005
Anti-Th/To	5.9 (3.2-10.98)	<0.001	3.56 (1.5-5.3)	0.002
Anti-CENP-B	9.34 (5.85-14.9)	<0.001	2.8 (1.59-7.9)	<0.001
Anti-RNA polymerase III	4.2 (2.1-8.5)	<0.001	2.44 (1.19-5)	0.015
Any other abnormal laboratory finding	1.56 (0.98-2.48)	0.058	NA	-

* Forward stepwise analysis was performed after identification of predictive variables by univariate analysis, using $P > 0.05$ for entry and $P > 0.10$ for removal (see Patients and Methods for details). Variables were adjusted for age at onset of RP (significant at $P < 0.05$). SSc = systemic sclerosis; RP = Raynaud's phenomenon; 95% CI = 95% confidence interval; NA = not assessed; NS = not significant; ANAs = antinuclear antibodies.

† Component variables were first analyzed together and were then analyzed individually. Objective clinical signs consisted of puffy fingers, digital ulcers, pitting scars, loss of distal finger pad, clinically visible capillary telangiectases, calcinosis, and arthritis. See Patients and Methods for an explanation of the nailfold capillary microscopy (NCM) scoring system.

Silvia Bellando-Randone, et al, 2021;3;819-26

764 patients with Raynaud, the median time since the onset of Raynaud's phenomenon was 4.0 years and had f/up for 5 years – 55% progressed to SSc

Independent predictors for progression into definite SSc	PPV	NPV
Disease specific abs ACA Scl70	70,2% 71% 60,7%	60,5% 52,3% 41,8%
NVC abnormalities	75%	50,4%
Puffy fingers (PF)	78,9%	45,1%
PF + NVC abnormalities	77,8%	42%
PF + disease specific abs	94,1%	43,9%
Disease specific abs + NVC abnormalities	82,2%	50,4%

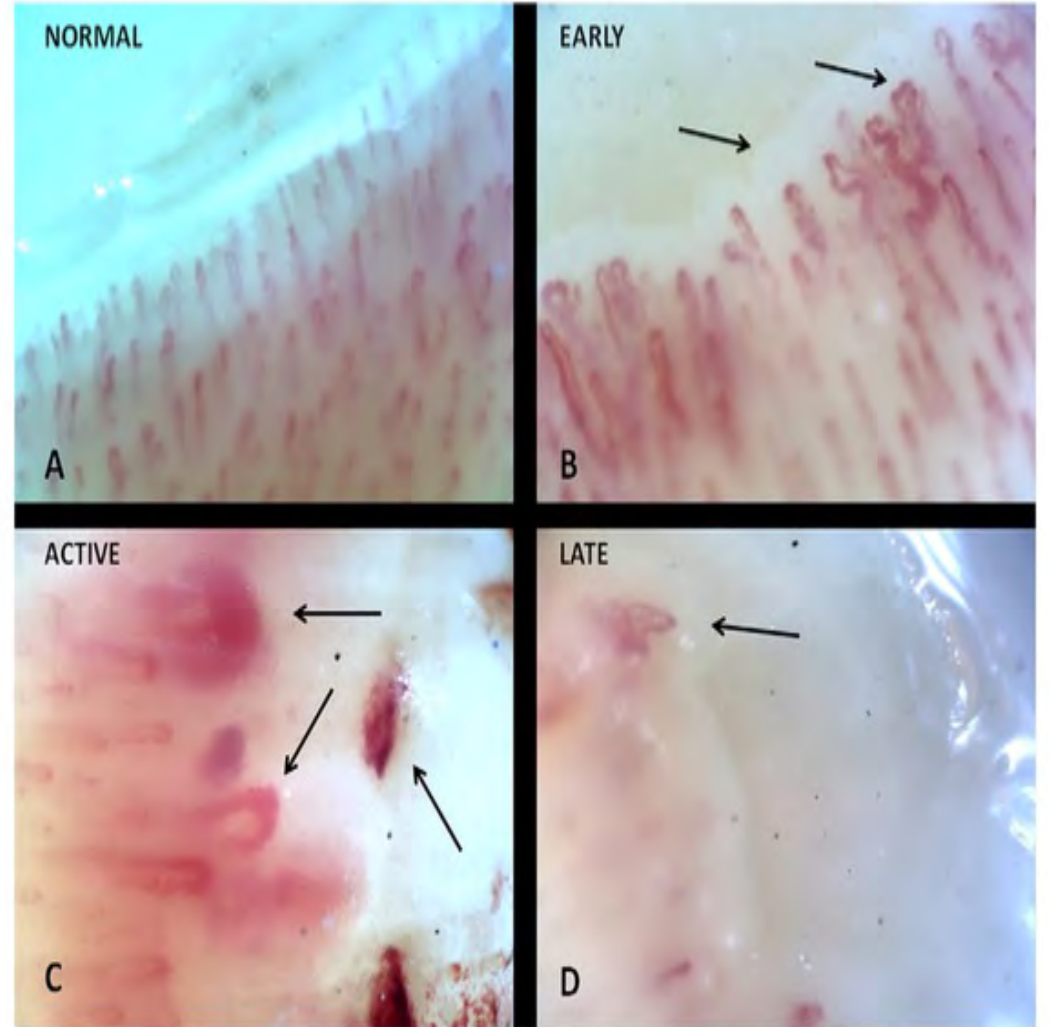
The absence of ANA at baseline was the factor most strongly associated with a lack of progression within 5 years, with only four (10.8%) of 37 ANA-negative patients progressing.



ANA, disease specific antibodies

Puffy hands

NVC changes



Case 1

- ♀ 46 ετών
- Αρθραλγίες μικρών αρθρώσεων- αιμωδίες- κόπωση

Χωρίς άλλη συμπτωματολογία

ΤΚΕ: 22

CRP: (-)

ANA: 1/630

dsDNA (-)

ENA (-)

C3, C4: κφ

IgA, IgG, IgM, ηλεκτροφόρηση: κφ

Γ. ούρων, Λεύκωμα 24ώρου: κφ

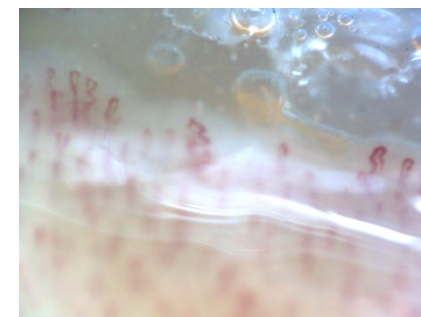
HCQ: 1x2

6/12 Αναφέρει πόνο στη μύτη και αποχρωματισμό χωρίς συγκεκριμένους εκλυτικούς παράγοντες

ANA:1/5200 – έναντι κεντρομεριδίου

ΤΚΕ: 12

CRP (-)



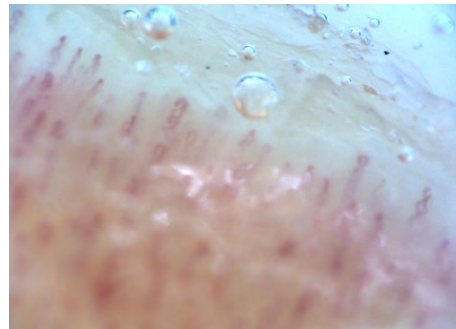
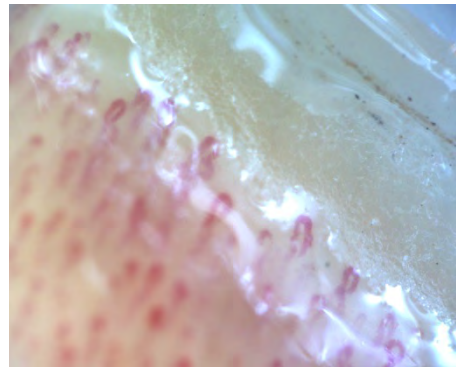
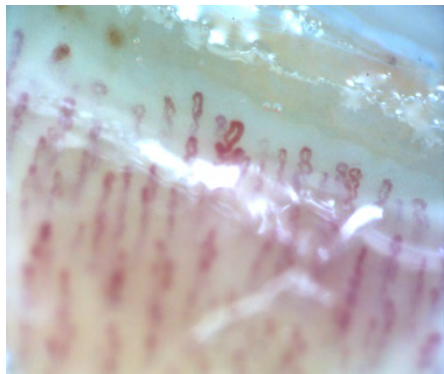
Case 1

15 months F/UP

ACA : 1/1200

TKE : 4, CRP (-)

Χωρίς συμπτωματολογία



5 YEARS

ACA: 1/1200-1/250

Χωρίς συμπτωματολογία

No disease progression

Normal ECHO/LFTs

Σπιρομέτρηση: κφ

ECHO καρδιάς: κφ

HCQ: 1x1

Case 2

♀ 74 ετών

2017 – Σιδηροπενική αναιμία – Gastric Antral Vascular Ectasia (GAVE) – Watermelon stomach

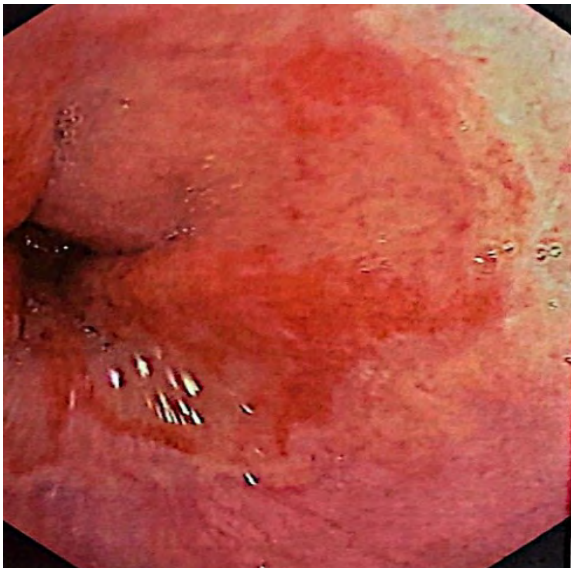
2017-2022 – Συχνές μεταγγίσεις παρά τη θεραπείες με κρυοθεραπεία

Αγωγή: PPI, Iron tablets, Escatiloqram

Ενδοσκόπηση ΚΠΣ (2016/2019): κφ

MRI άνω-κάτω κοιλίας (2022): κφ

Διερεύνηση από γαστρεντερολόγο: ANA: 1/1250



WBC	5.5 (65/25/10)
HB(mg/dl)	10,4
PLT	230.000
TKE	24
CRP	0,12
SGOT/SGPT	32/34
URE/CRE	27/0,95
ALP/g-GT	78/12
IgA/IgG/IgM	160/650↓/78
ANA	1/1260

Case 2

Ρευματολογική εκτίμηση

Ιστορικό

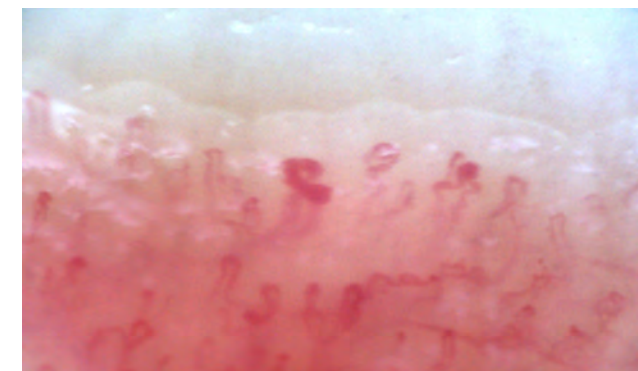
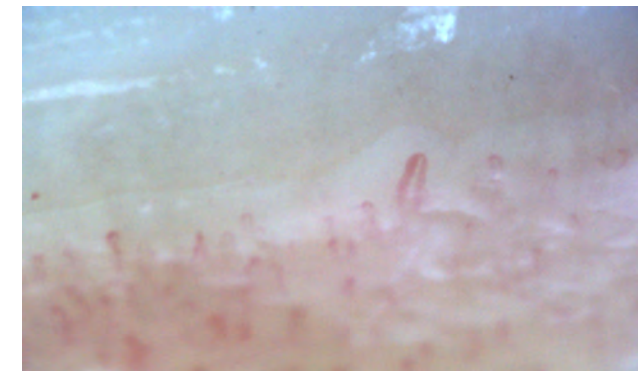
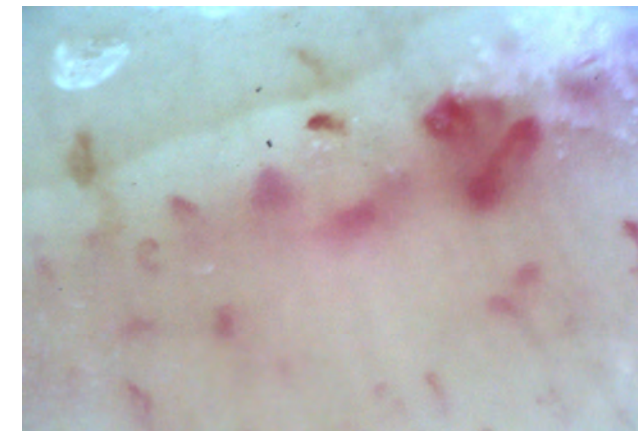
- Χωρίς ιστορικό Raynaud
- Χωρίς εκδηλώσεις από τους βλεννογόνους
- Χωρίς ιστορικό φωτοεθαισθησίας
- Χωρίς ιστορικό πρόσφατης λοίμωξης/εμπυρέτου
- Χωρίς ιστορικό ξηροφθαλμίας – ξηροστομίας

Κλινική εξέταση

- Απουσία εξανθήματος
- Απουσία ενεργού αρθρίτιδας
- Απουσία σκληροδακτυλίας, δακτυλικών ελκών
- ΑΨ: κφ (απουσία τριζόντων)
- Κοιλία: M-E-A

Systemic sclerosis sine scleroderma

WBC	5.5 (65/25/10)
HB(mg/dl)	10,4
PLT	230.000
TKE	24
CRP	0,12
SGOT/SGPT	32/34
URE/CRE	27/0,95
ALP/g-GT	78/12
IgA/IgG/IgM	160/650↓/78
ANA	1/1260
dsDNA	(-)
ENA	(-)
ACA	1/1250
C3	112
C4	28
Γ. ούρων	0-1/0-1



Case 2

Ρευματολογική εκτίμηση

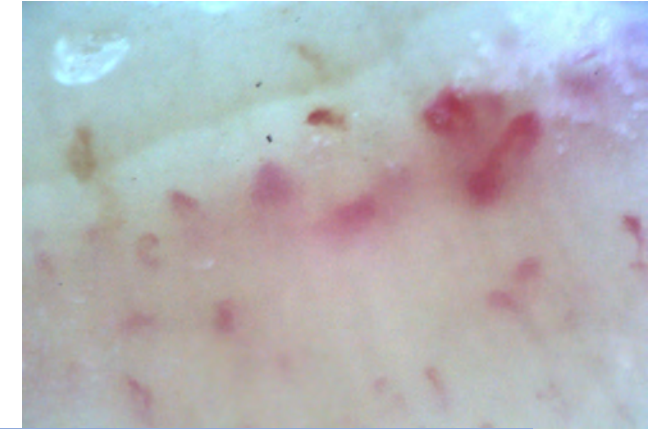
Ιστορικό

- Χωρίς ιστορικό Raynaud
- Χωρίς εκδηλώσεις από τους βλεννομένους
- Χωρίς ιστορικό
- Χωρίς ιστορικό
- Χωρίς ιστορικό

Κλινική εξέταση

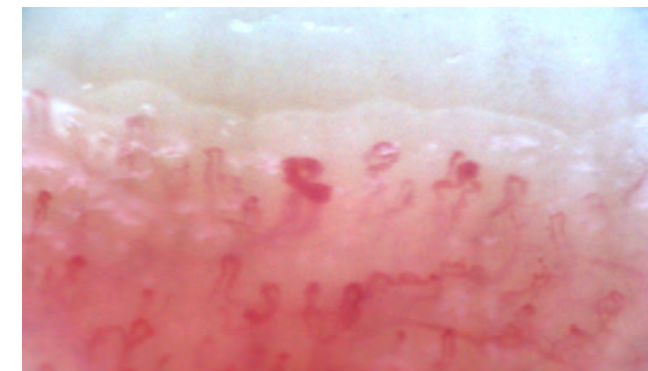
- Απουσία
- Απουσία
- Απουσία σκληροδακτυλίας, δακτυλικών ελκών
- ΑΨ: κφ (απουσία τριζόντων)
- Κοιλία: M-E-A

WBC	5.5 (65/25/10)
HB(mg/dl)	10,4
PLT	230.000
TKE	24
CRP	0,12



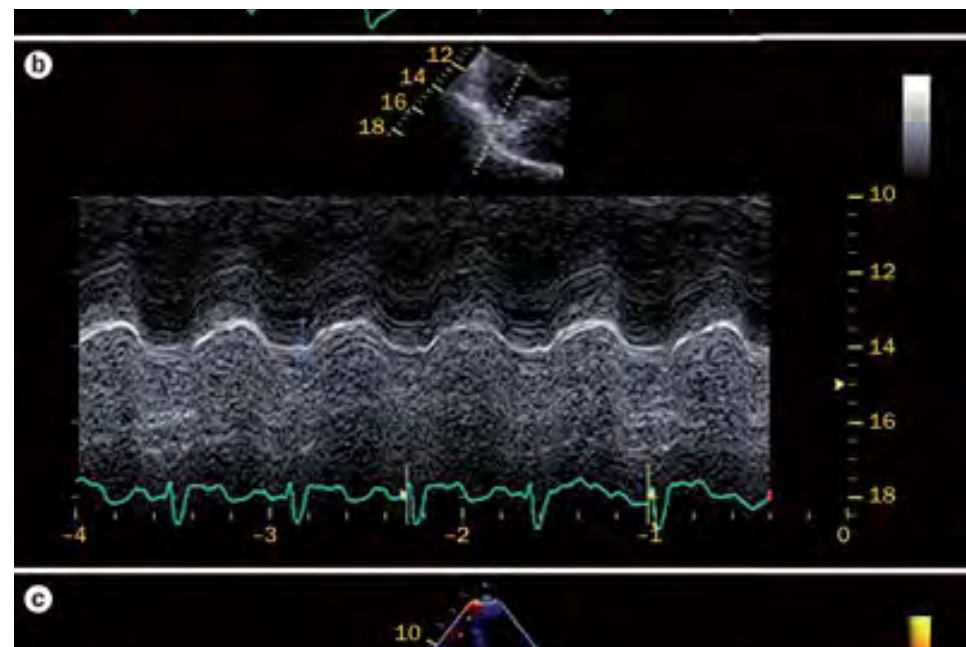
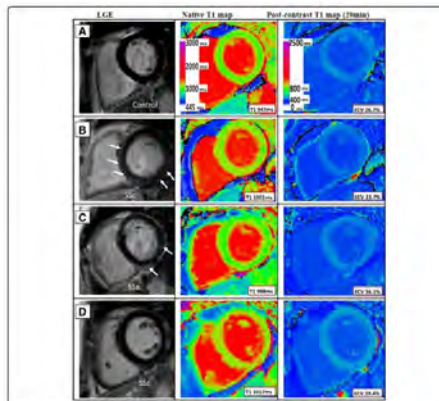
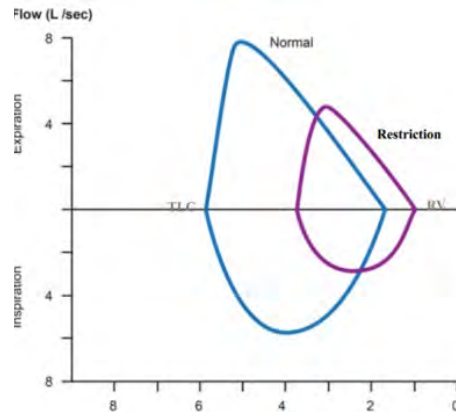
Χορήγηση κυκλοσφamidης 750mg και σωματοστατίνης
4 ώσεις
καλή ανοχή
Σταθερή Hb χωρίς ανάγκη μετάγγισης

ENA	(-)
ACA	1/1250
C3	112
C4	28
Γ. ούρων	0-1/0-1



ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

- Σταδιοποίηση - Προσβολή εσωτερικών οργάνων
- Διαστρωμάτωση κινδύνου
- Παρακολούθηση



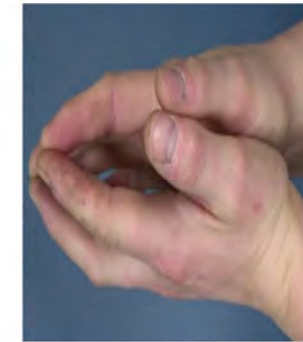
ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Διάχυτο εντοπισμένο σκληρόδερμα (μορφέας)
- Μιμητές της ΣΣ - Scleroderma-like disorders
- Αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ- Μυοσίτιδα)
- 20% κλινικά σημεία αλληλοεπικάλυψης με άλλα νοσήματα
- Αγγειακές διαταραχές με ισχαιμικές επιπλοκές (αγγειίτιδες-θρομβοεμβολικές νόσοι, νόσος Buerger, Σ/Δ)
- Νεοπλασίες

SCLERODERMA MIMICS



Ηωσινοφιλική περιτονίτιδα.



Διαβητική χειροπάθεια



Σκληροίδημα (Buschke)



Νεφρογενής ΣΣ



Θυρεοειδική ακροπάθεια



Σκληρομυξοίδημα

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Το συστηματικό σκληρόδερμα είναι σπάνια πάθηση – σχετικά συχνή για το ρευματολόγο

Έγκαιρη αναγνώριση χαρακτηριστικών κλινικών σημείων (Raynaud, σκληροδακτυλία κτλ)

Γνώση των εκδηλώσεων από διάφορα συστήματα – π.χ μυοσκελετικό, γαστρεντερικό

Η προσβολή εσωτερικών οργάνων μπορεί να προηγείται της διάγνωσης της νόσου (πνευμονική ίνωση/υπέρταση)

Ο προσδιορισμός του κλινικού φαινοτύπου (διάχυτο/περιορισμένο) είναι σημαντικός για τη παρακολούθηση του ασθενή

Η κλινική εικόνα/κλινικά ευρήματα σε συνδυασμό με τις ανοσολογικές εξετάσεις θα θέσουν τη διάγνωση

Η τριχοειδοσκόπηση αποτελεί χρήσιμη εξέταση που συνεπικουρεί στη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών

Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να περιλαμβάνει ευρύ φάσμα συστηματικών και αγγειακών νοσημάτων