



Εαρινές ημέρες
Ρευματολογίας

13-15 Μαΐου **2022**

Xenia Poros Image Hotel
ΠΟΡΟΣ



Η σημασία του φ. Raynaud στην πρώιμη διάγνωση και θεραπευτική παρέμβαση στο συστηματικό σκληρόδερμα

Αργυρώ Ρέπα

Επιμελήτρια Α

Ρευματολογική κλινική ΠΑΓΝΗ

Πόρος 14/5/2022



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Σύγκρουση συμφερόντων

- Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε. (Τιμητική αμοιβή)

Περίπτωση 1

- ♀36 ετών, κομμώτρια
- α/α: θυρεοειδοπάθεια
- Μη καπνίστρια
- Χωρίς λήψη φαρμάκων
- Παρουσα νόσος:
 - Raynaud από 5 ετίας
- Κλινική εξέταση:
 - Αγγειοκινητικά άκρα

Περίπτωση 2

- ♀ 50 ετών
- α/α δυσλιπιδαιμία
- Ενεργός καπνίστρια
- Φαρμακευτική αγωγή :
στατίνη
- Παρούσα νόσος
 - Από 2ετίας Raynaud
 - Αιμωδίες και οίδημα
άνω άκρων
- Κλινική εξέταση
 - Οιδηματώδη άκρα
(puffy fingers)

Συστηματικό σκληρόδερμα

- Πολυσυστηματική νόσος
- Αυξημένη θνητότητα
- Σπάνια νόσος
 - Επιπολασμός: $13,8/10^5$
 - Επίπτωση: $0,05/10^5$ per year

Συστηματικό σκληρόδερμα

- Φαινόμενο Raynaud
 - 96%
 - Πρώτο σύμπτωμα (2-10 έτη)
 - Διάχυτο συστηματικό σκληρόδερμα: $1,8 \pm 5,5$ έτη
 - Περιορισμένο συστηματικό σκληρόδερμα: $5,1 \pm 9,1$ έτη



Φαινόμενο Raynaud

- 5% του γενικού πληθυσμού
 - 90% πρωτοπαθές
 - Ηλικία εμφάνισης: 15-30 έτη
 - Πιο συχνό σε γυναίκες
 - Οικογενειακό ιστορικό
 - **Απουσία** ιστικής βλάβης, γάγγραινας, ελκών, οιδήματος



Δευτεροπαθές φαινόμενο Raynaud

Table 1. Secondary causes of Raynaud's phenomenon. Reproduced from Devgire V, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Br J Hosp Med (Lond)* 2019;80:658–64.

| | |
|---|--|
| Vascular (usually proximal large vessel disease, often unilateral symptoms) | Compressive (eg cervical rib) Obstructive: non-inflammatory (ie atherosclerosis); inflammatory vascular disease (eg thromboangiitis obliterans (Buerger's disease)) |
| Occupational | Hand–arm-vibration syndrome (vibration white finger) |
| Autoimmune conditions | <u>Systemic sclerosis</u> Systemic lupus erythematosus Sjogren's syndrome Mixed connective tissue disease / overlap syndromes Undifferentiated connective tissue disease Idiopathic inflammatory myopathies |
| Drug-/chemical-related | Amphetamines Beta-blockers Bleomycin Cisplatin Clonidine Cyclosporine Interferons Methysergide Polyvinyl chloride |
| Conditions associated with increased plasma viscosity and reduced digital perfusion | Cryoglobulinaemia Cryofibrinogenaemia Paraproteinaemia Malignancy (including as a paraneoplastic phenomenon) |
| Other causes and associations | Carpal tunnel syndrome Frostbite Hypothyroidism |

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

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

Martial Koenig,¹ France Joyal,¹ Marvin J. Fritzler,² André Roussin,¹ Michal Abrahamowicz,³
Gilles Boire,⁴ Jean-Richard Goulet,¹ Éric Rich,¹ Tamara Grodzicky,¹ Yves Raymond,¹
and Jean-Luc Senécal¹

Ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες για εξέλιξη σε Συστηματικό σκληρόδερμα ήταν η παρουσία αντισωμάτων και η παθολογική τριχοειδοσκόπηση

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) | <i>P</i> | Hazard ratio (95% CI) | <i>P</i> |
| 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 | – |

Προγνωστικοί παράγοντες για εξέλιξη σε Συστηματικό σκληρόδερμα

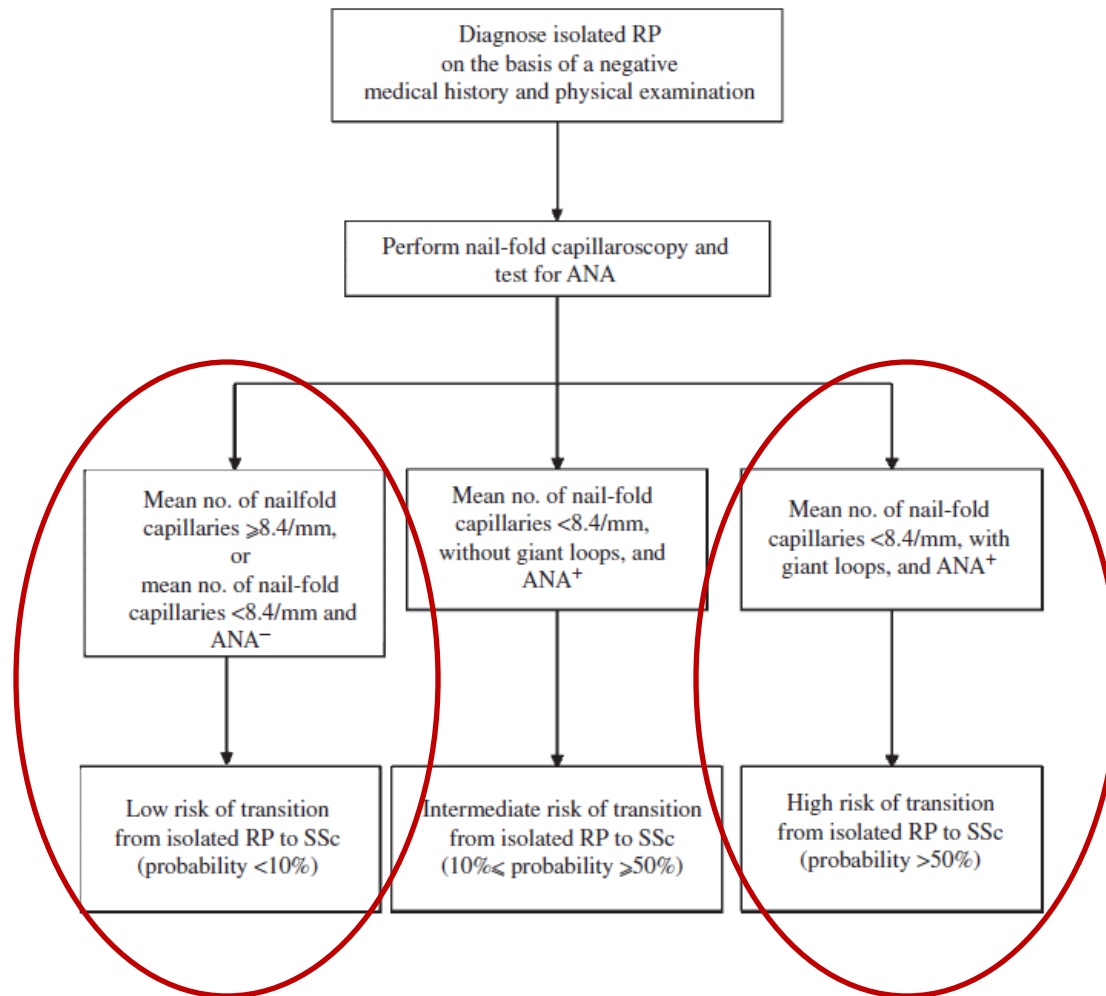
Table 4. Definite SSc outcome in 586 patients with RP, classified according to NCM profiles and SSc-specific autoantibodies at the first evaluation*

| Predictors at first evaluation | No. of patients | Definite SSc outcome | | |
|---|-----------------|------------------------|-------------------------|------------------|
| | | At 5 years of followup | At 10 years of followup | At last followup |
| Normal findings on NCM and negative SSc-specific autoantibodies | 446 | 6 (1.3) | 7 (1.6) | 8 (1.8) |
| SSc pattern on NCM and negative SSc-specific autoantibodies | 31 | 7 (22.6) | 7 (22.6) | 8 (25.8) |
| Normal findings on NCM and positive SSc-specific autoantibodies | 65 | 14 (21.5) | 21 (32.3) | 23 (35.4) |
| SSc pattern on NCM and positive SSc-specific autoantibodies†‡§ | 44 | 29 (65.9) | 32 (72.7) | 35 (79.5) |
| Total | 586 | 56 (9.5) | 67 (11.4) | 74 (12.6) |
| <i>P</i> | – | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

- Ασθενείς με Raynaud που έχουν παθολογικά ευρήματα σε τριχοειδοσκόπηση, και ειδικά αντισώματα έχουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν σκληρόδερμα (60 φορές), ενώ η απουσία αυτών αποκλείει την εξέλιξη σε σκληροδερμία
- **positive predictive value [PPV] 79%,**
- **negative predictive value [NPV] 93%**

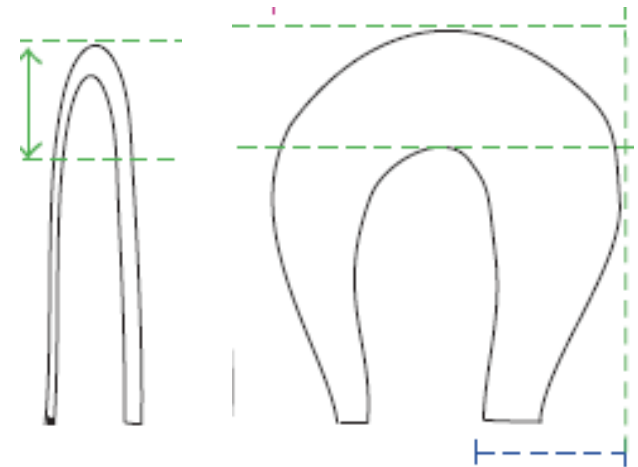
Improving outcome prediction of systemic sclerosis from isolated Raynaud's phenomenon: role of autoantibodies and nail-fold capillaroscopy

FIG. 5 Decision tree for stratifying RP on the basis of the risk of developing SSc.



Τριχοειδοσκόπηση

- ✓ Αριθμός τριχοειδών ανα 1 mm (capillary density)
- ✓ Μέγεθος τριχοειδών
- ✓ Αρχιτεκτονική
- ✓ Σχήμα τριχοειδών

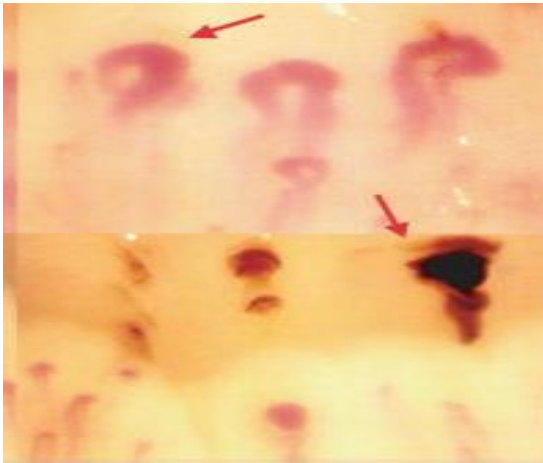


Υγιές άτομο

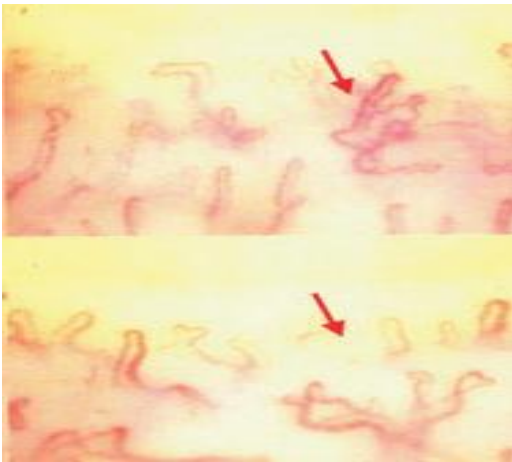


- ✓ Κανονική αρχιτεκτονική
- ✓ ομοιόμορφο σχήμα, κατανομή και διάμετρο
- ✓ Τα περισσότερα τριχοειδή σχήμα U

Τριχοειδοσκόπηση



- Αιμορραγίες
- Μεγάλα/γιγάντια τριχοειδή



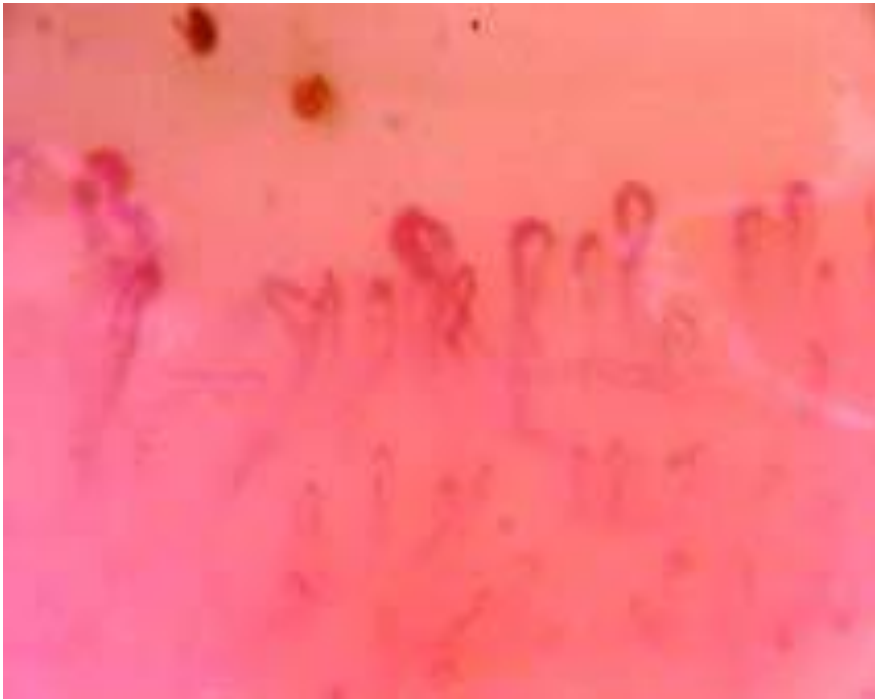
- Διαταραχή της αρχιτεκτονικής
- Νεοαγγειογέννεση

Τριχοειδοσκόπηση

- Το χαρακτηριστικό πρότυπο τριχοειδοσκόπησης για το σκληρόδερμα είναι οι παρουσία μεγάλων τριχοειδών



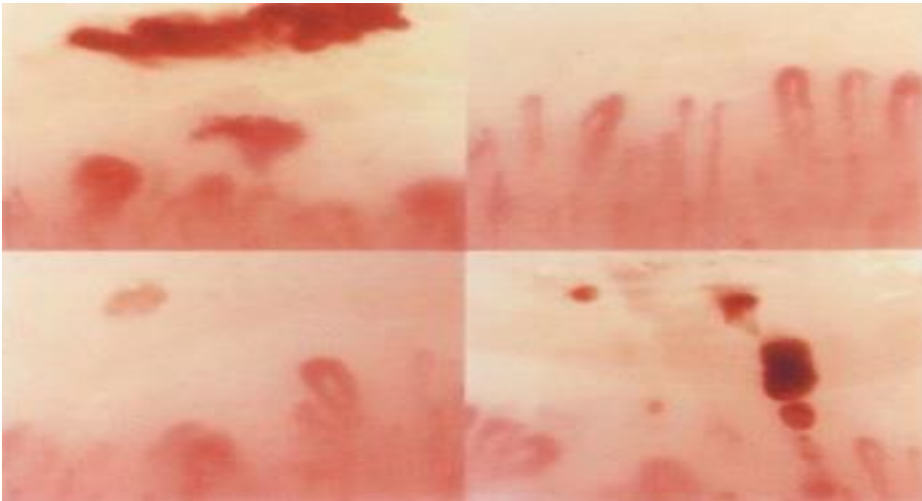
Πρώιμο σκληρόδερμα



- Σχετικά καλά διατηρημένα τριχοειδή
- Μερικά μεγάλα /γιγάντια τριχοειδή
- Λίγες αιμορραγίες
- Χωρίς απώλεια τριχοειδών

Τριχοειδοσκόπηση

Ενεργό πρότυπο



- Συχνά μεγάλα /γιγάντια τριχοειδή
- Πολλές αιμορραγίες
- απώλεια λίγων τριχοειδών
- Διαταραχή της αρχιτεκτονικής μικρού βαθμού

Εγκατεστημένο πρότυπο



- απώλεια πολλων τριχοειδών με εκτεταμένες περιοχές χωρίς αγγείωση
- Διαταραχή της αρχιτεκτονικής
- νεοαγγείωση

2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative

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

| 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 | |

*These criteria are applicable to any patient considered for inclusion in a systemic sclerosis study. 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 (eg, nephrogenic sclerosing fibrosis, generalised 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 systemic sclerosis. SSc, systemic sclerosis.

2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative

- **Abnormal nailfold capillary pattern consistent with systemic sclerosis**

- Enlarged capillaries and/or capillary loss with or without pericapillary haemorrhages at the nailfold.

2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative

Table 4 Sensitivity and specificity of the 2013 SSc classification criteria and previous SSc classification criteria, overall and in early SSc

| | Derivation sample (n=200) | | Validation sample (n=405) | | Validation sample, disease duration ≤3 years (n=100) | |
|----------------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|--|----------------------|
| | Sensitivity (95% CI) | Specificity (95% CI) | Sensitivity (95% CI) | Specificity (95% CI) | Sensitivity (95% CI) | Specificity (95% CI) |
| 1980 ACR SSc criteria | 0.80 (0.72 to 0.87) | 0.77 (0.68 to 0.84) | 0.75 (0.70 to 0.80) | 0.72 (0.64 to 0.79) | 0.75 (0.70 to 0.80) | 0.72 (0.63 to 0.79) |
| 2001 LeRoy/Medsgger SSc criteria | 0.76 (0.68 to 0.84) | 0.69 (0.68 to 0.84) | 0.75 (0.70 to 0.80) | 0.78 (0.70 to 0.85) | 0.80 (0.69 to 0.88) | 0.76 (0.53 to 0.92) |
| 2013 ACR/EULAR SSc criteria | 0.95 (0.90 to 0.98) | 0.93 (0.86 to 0.97) | 0.91 (0.87 to 0.94) | 0.92 (0.86 to 0.96) | 0.91 (0.83 to 0.96) | 0.90 (0.70 to 0.99) |

ACR, American College of Rheumatology; EULAR, European League Against Rheumatism; SSc, systemic sclerosis.

van den Hoogen F, et al. Ann Rheum Dis 2013;72:1747–1755.

Περίπτωση 1

- ♀36 ετών, κομμώτρια
- Παρουσα νόσος:
 - Raynaud από 5 ετίας
- α/α: θυρεοειδοπάθεια
- Μη καπνίστρια
- Χωρίς λήψη φαρμάκων
- Κλινική εξέταση:
 - Αγγειοκινητικά άκρα

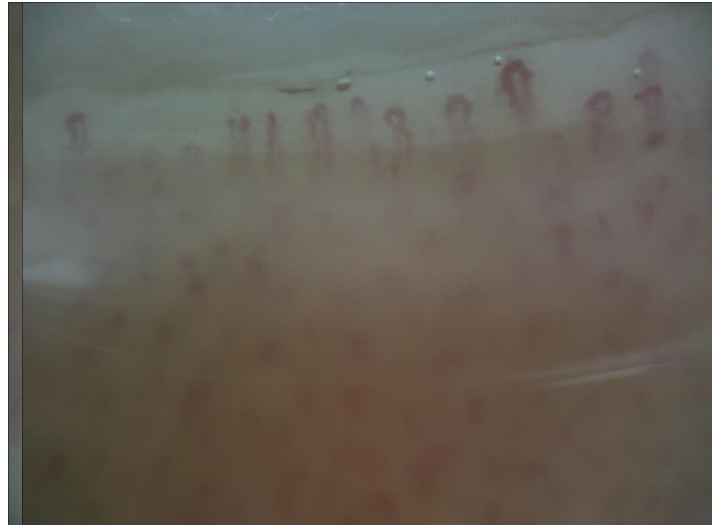
•Κλινική εντύπωση :

- πρωτοπαθές Raynaud

•Έλεγχος :

- αντισώματα, προγραμματισμός τριχοειδοσκόπησης

Περίπτωση 1 -Τριχοειδοσκόπηση



Περίπτωση 1 -Τριχοειδοσκόπηση



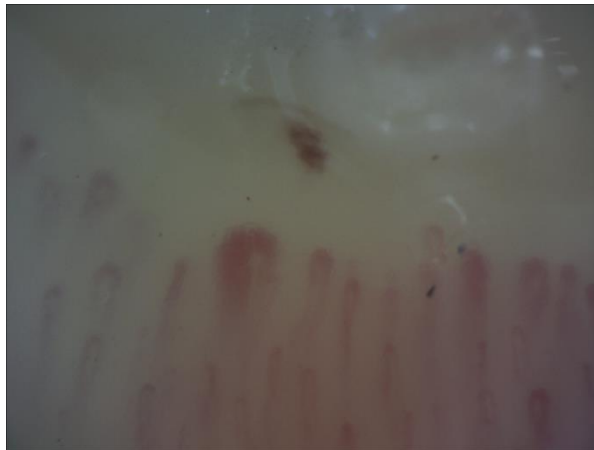
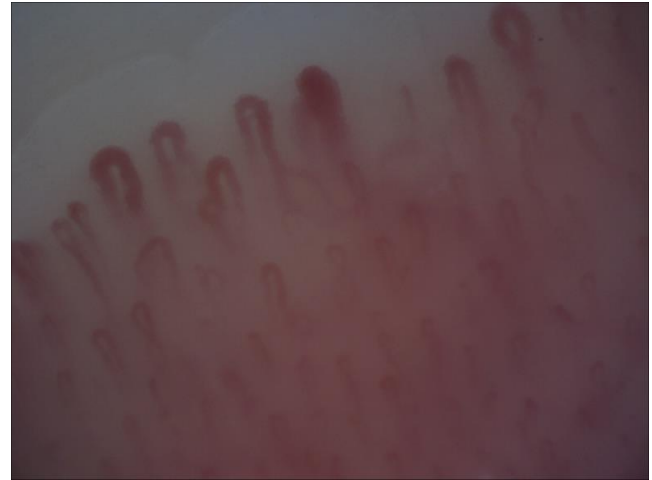
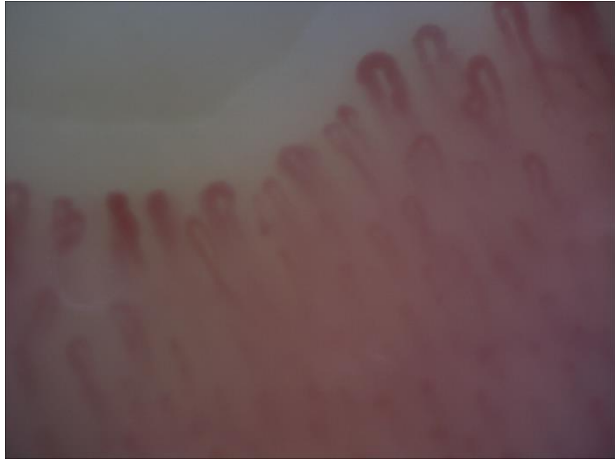
Περίπτωση 1

- Ανοσολογικός έλεγχος
 - ANA 1/640 κεντρομεριδίου
- Διάγνωση
 - Pre-SSc
- Θεραπεία
 - Νιφεδιπίνη 30 mg/day

Περίπτωση 2

- ♀ 50 ετών
- α/α δυσλιπιδαιμία
- Ενεργός καπνίστρια
- Φαρμακευτική αγωγή :
στατίνη
- Παρούσα νόσος
 - Από 2ετίας Raynaud
 - Αιμωδίες και οίδημα
άνω άκρων
- Κλινική εξέταση
 - Οιδηματώδη άκρα
(puffy fingers)

Περίπτωση 2- Τριχοειδοσκόπηση



Πρώιμο σκληρόδερμα

Περίπτωση 2

- **Ανοσολογικός έλεγχος**
 - ANA 1/1280
- **Διάγνωση**
 - Πρώιμο σκληρόδερμα
- **Αγωγή**
 - Νιφεδιπίνη 30 mg/d

Συμπεράσματα

- Το φαινόμενο Raynaud είναι η πρώτη εκδήλωση του συστηματικού σκληροδέρματος
- Ιστορικό, κλινική εξέταση
- Αντισώματα
- Τριχοειδοσκόπηση