



www.ere.gr

Ελληνική ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Τόμος 24 Ιανουάριος-Φεβρουάριος-Μάρτιος 2013 Τεύχος 1



ΠΛΗΡΟΜΕΝΟ
ΤΕΛΟΣ
Τοκ. Γραφείο
Κ.Ε.Μ.Π.
ΚΕΡΟΝΕΡΙΟΥ
Αριθμός Άδειας
4654

ΚΩΔ. ΕΝΤΥΠΟΥ 013697 - ISSN 1105-6452

ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 01-05/2003 ΚΕΜΠΡ.ΚΡ

ΑΓ. ΚΩΝ/ΝΟΥ 40, 151 24 ΜΑΡΟΥΣΙ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΜΙΡΝΑΣ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΣΤΗΝ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ
• ΠΑΧΥΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ ΛΟΓΩ ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΣΗΣ WEGENER: ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ • ΔΑΚΤΥΛΙΤΙΣ ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ • ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΤΗΣ ΚΥΠΡΟΥ ΓΙΑ ΤΙΣ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ • ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΑΣ; • ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΑΡΘΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ • ΝΕΑ ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ACR 2012. ΕΣΤΙΑΣΗ ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Hellenic rheumatology

GREEK RHEUMATOLOGICAL SOCIETY AND PROFESSIONAL ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS





PRIX GALIEN GREECE 2013
ΚΑΛΥΤΕΡΟ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ

RoACTEMRA®
tocilizumab



ΟΤΑΝ Ο ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ Η ΚΑΤΑΛΛΗΛΗ ΕΠΙΛΟΓΗ



ΕΝΑΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΞΕΧΩΡΙΖΕΙ ΣΤΗ
ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ*

*Muhammad K Nisar & Andrew JK Östör; The role of tocilizumab monotherapy in the management of rheumatoid arthritis: a review. Int. J. Clin. Rheumatol. (2012) 7(1), 9-19.
C. Gabay et al., Tocilizumab (TCZ) monotherapy is superior to adalimumab (ADA) monotherapy in reducing disease activity in patients with Rheumatoid Arthritis (RA): 24-week data from the phase 4 ADACTA trial. (2012) [LB0003] EULAR, Berlin, 6-9 June 2012. Selected abstracts from June 2012, Vol 71, Supplement 111, Annals of the Rheumatic Diseases.



Roche (Hellas) A.E.

Αλμάνος 4 & Δελφών,
151 25 Μαρούσι, Αττική
hellas.medinfo@roche.com

800 111 93 00 Ελλάδα (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

800 119 42 08 Κύπρος (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

210 61 66 100

Η εταιρία Roche Hellas AE είναι πιστοποιημένη με ISO 9001:2008.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:
Συμπληρώστε την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Αναφέρατε:
• ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα νέα φάρμακα (N)
• Τις ΣΟΒΑΡΕΣ ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Γνωστά φάρμακα



www.roadtemra.gr

Για την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος ανατρέξτε στη σελίδα

ΟΡΟΘΕΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Με 2 κύκλους
το χρόνο¹



MabThera - 6-1/2013



www.mabthera-ra.com

MABTHERA[®]
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. SEROPOSITIVE RESULTS.

1. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, ανατρέξτε στις σελίδες 4-6.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Εμπειρία από μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία: Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του MabThera σε μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία βασίζεται σε δεδομένα ασθενών από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν αγωγή είτε με μονοθεραπεία MabThera (ως αγωγή εφόδου ή θεραπεία συντήρησης κατόπιν αγωγής εφόδου) είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν συχνότερα (ADRs) σε ασθενείς που έλαβαν MabThera ήταν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση που εκδηλώθηκαν στην πλειονότητα των ασθενών κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Η επίπτωση των συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την έγχυση μειώνεται σημαντικά με τις επανόλουθες εγχύσεις και είναι μικρότερη του 1 % κατόπιν οκτώ δόσεων MabThera. Περιστατικά λοιμώξεων (κυρίως βακτηριακά και ιογενή) εκδηλώθηκαν σε περίπου 30-55 % των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε ασθενείς με NHL και σε 30-50 % των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε ασθενείς με CLL. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν ή παρατηρήθηκαν συχνότερα ήταν:

- Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, συνδρόμου λύσεως του όγκου), βήλε παρ. Ειδικές προφυλάξεις. Λοιμώξεις, βήλε παρ. Ειδικές προφυλάξεις.
 - Καρδιαγγειακά συμβλήματα, βήλε παρ. Ειδικές προφυλάξεις. Άλλες σοβαρές ADRs που αναφέρθηκαν συμπεριλαμβανόμενες επανεργονοποίηση ηπατίτιδας Β και PML (βήλε παρ. Ειδικές προφυλάξεις). Οι συχνότητες των (ADRs) που αναφέρθηκαν είτε με μονοθεραπεία MabThera είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία αναφέρονται στους παρακάτω πίνακες. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως ποσοστό ασθενών (>1/10), συχνές (>1/100 έως <1/10), όχι συχνές (>1/1000 έως <1/100), σπάνιες (≥ 1/10,000 έως < 1/1000) και πολύ σπάνιες (< 1/10,000). Οι ADRs που προσδιορίστηκαν μόνο κατά τη διάρκεια εμπειρίας μετά την κυκλοφορία και για εκείνες που η συχνότητα δεν μπόρεσε να προσδιοριστεί, παρατίθενται στην κατηγορία «μη γνωστές».

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας σε ασθενείς με νόσο NHL και CLL που έλαβαν αγωγή με MabThera με μονοθεραπεία/συντήρηση ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές ⁸
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	βακτηριακές λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις, βρογχίτιδα	σηπαιμία, γνυσημόνια, εμπύρετη λοιμωχίτιδα, ζωστήρα, λοιμώξη αναπνευστικού συστήματος, μυκητιάσεις, λοιμώξεις άγνωστου αιτιολογίας, οξεία βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, ηπατίτιδα Β ¹	σοβαρή ηπατική νόσος, πνευμονία, λοιμωχίτιδα, Pneumocystis jirovecii		PML	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	ουδετεροπενία, λευκοπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία, θρομβοπενία	αναμία, πανκυταροπενία, κοκκινοκυταροπενία	διαταραχές πηκτικότητας, απλαστική αναμία, αιμοθητική αναμία, λεμφοδενόπαθεια		παροδική αύξηση των επιπέδων IgM του ορού ²	απώτερη ουδετεροπενία ³
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ⁴ , αγγειοοίδημα	υπερευαισθησία	αναφυλαξία	σύνδρομο λύσης όγκου, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ⁴ , ορροσία		οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία σχετιζόμενη με την έγχυση ⁴
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		υπεργλυκαιμία, μειωμένα επίπεδα σακχάρου, περιφερικό οίδημα, οίδημα προσώπου, αυξημένη LDH, υποαλβουμιναιμία				
Ψυχιατρικές διαταραχές			κατάθλιψη, νευρική τάση			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		παραίσθησια, υπαίσθησια, δίεργρα, απλασία, αγγειοδιαστολή, ζάλη, άγχος	δυσγευσία	περιφερική νευροπάθεια, παράλυση προσωπικού νεύρου ⁵	κνιστική νευροπάθεια, απώλεια των άλλων αισθήσεων ⁵	
Οφθαλμικές Διαταραχές		διαταραχή δακρυρροίας, επιπεφυκίτιδα		σοβαρή απόληξη της όρασης ⁵		
Διαταραχές του ώτους και του λαρυνθίου		εμβόες, ωταίτιδα				απόληξη ακοής ⁵
Καρδιακές διαταραχές		έμφραγμα μυοκαρδίου ^{6,8} , αρρυθμία, κοιλιακή μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, κορδιακή διαταραχή	ανεπάρκεια αριστεράς κοιλίας, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία, στίβηλη, ισχαιμία μυοκαρδίου, βροδυκαρδία,	σοβαρά καρδιακά συμβλήματα επεισοδιακά ^{6,8}	καρδιακή ανεπάρκεια ^{6,8}	
Αγγειακές διαταραχές		υπέρταση, ορθοστατική υπόταση, υπόταση		αγγειίτιδα (κατά κύριο λόγο βερματική), λευκοκυτταροπαιστική αγγειίτιδα		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		βρογχόσπασμος ¹ , αναπνευστική νόσος, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, αυξημένος θόρακας, πνιγίδα	όσθια, αποφρακτική βρογχίτιδα, διαταραχή πνεύμονα, υποξία	διάμεση πνευμονόπαθεια ⁷	αναπνευστική ανεπάρκεια ⁷	πνευμονική διήθηση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	ναυτία	έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, διαρραγία, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, ανορέξια, ερεθισμός του στομάχου	διόγκωση κοιλίας	γαστρεντερική διάτρηση ⁷		

Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές ⁸
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός, εξάνθημα, οίδημα	κνίδωση, επιδερμίδα, νυκτερινές επιδερμικές, διαταραχή δέρματος			σοβαρές πομφολυγώδες τύπου δερματικές αντιδράσεις, τοξική επιδερμική νεκρόλυση ⁹	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		υπερταλία, μυαλγία, αρθραλγία, οσφυαλγία, αυχενιαλγία, άλγος				
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών					νεφρική ανεπάρκεια ⁸	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	κυρετός, κρυοδός, εξασθένιση, κεφαλαλγία	πόνος από όγκο, εξόφθαλμος, αιμορραγία, σύνδρομο ψύχους, κούπωση, φθίαση, πολυοργανική ανεπάρκεια ⁸	πόνος στο σημείο της έγχυσης			
Παρακλινικές εξετάσεις	μειωμένα επίπεδα IgG					

Για κάθε όρο, η συχνότητα βασίστηκε σε αντιδράσεις όλων των βαθμών (από ήπιες σε σοβαρές), εκτός των όρων που είναι σημειωμένοι με *+ όπου η συχνότητα βασίστηκε μόνο σε σοβαρές αντιδράσεις (ε Βαθμού 3 Κοινών Κριτηρίων Τοξικότητας του National Cancer Institute). Αναφέρεται μόνο η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις μελέτες 1 συμπεριλαμβανόμενες επανεργονοποίηση και πρωτογενείς λοιμώξεις. Η συχνότητα βασίζεται σε σχήμα R-FC σε ασθενείς σε υποτροπή/ανθεκτικούς σε CLL. ² βήλε επίσης παράγραφο λοιμωχίτιδα παρακάτω. ³ βήλε επίσης παράγραφο αιματολογικές αντιδράσεις παρακάτω. ⁴ βήλε επίσης παράγραφο αντιδράσεων σχετιζόμενων με έγχυση. Σπάνια αναφέρθηκαν περιστατικά με μορφή κατάληξη. ⁵ σημεία και συμπτώματα χρόνιας νευροπάθειας. Εκδηλώθηκαν σε διάφορες στιγμές σε διάστημα αρκετών μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με MabThera. ⁶ παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς με προηγούμενη καρδιακή πάθηση και/ή καρδιοτοξική χημειοθεραπεία και συσχετίστηκε κυρίως με αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. ⁷ συμπεριλαμβανόμενες περιστατικά με μορφή κατάληξη. ⁸ Συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα), στη βάση δεδομένων

Οι παρακάτω όροι έχουν αναφερθεί ως ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, εντούτοις, αναφέρθηκαν σε παρόμοια ή μικρότερη επίπτωση στα σκέλη με MabThera συγκριτικά με τα σκέλη ελέγχου: αιματοοξινικότητα, ουδετεροπενική λοιμωχίτιδα, ουρολοιμωχίτιδα, διαταραχή αισθητικότητας, πυρεξία. **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση:** Σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αντίδραση σχετιζόμενη με έγχυση αναφέρθηκαν σε περισσότερους από 50 % των ασθενών σε κλινικές μελέτες και παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, συνήθως εντός μίας έως δύο ωρών. Αυτά τα συμπτώματα περιλαμβάνονταν κυρίως πυρετό, φθίαση και ρίγη. Άλλα συμπτώματα συμπεριλαμβανόμενα εξόφθαλμος, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, έμετος, ναυτία, κνίδωση/εξάνθημα, κούπωση, κεφαλαλγία, ερεθισμό του στομάχου, ρινίτιδα, κνησμός, άλγος, ταχυκαρδία, υπέρταση, υπόταση, δύσπνοια, δυσπεψία, εξασθένιση και χαρακτηριστικά συνδρόμου λύσεως του όγκου. Σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (όπως βρογχόσπασμος, υπόταση) εκδηλώθηκαν σε μέχρι 12 % των περιστατικών. Αναφέρθηκαν επιπλέον αντιδράσεις σε ορισμένες περιπτώσεις οι οποίες ήταν έμφραγμα μυοκαρδίου, κοιλιακή μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα και οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία. Σε μικρότερες ή άγνωστες συχνότητες, οι ασθενείς εμφάνισαν επιδείνωση προϋπαρχουσών καρδιακών παθήσεων όπως στίβηλη ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρά καρδιακά συμβλήματα (καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, κοιλιακή μαρμαρυγή), πνευμονικό οίδημα, πολυοργανική ανεπάρκεια, σύνδρομο λύσεως του όγκου, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, νεφρική ανεπάρκεια και αναπνευστική ανεπάρκεια. Η επίπτωση των συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την έγχυση μειώθηκε σημαντικά σε επανόλουθες εγχύσεις και είναι < 1 % των ασθενών έως τον όγδοο μήνα της θεραπείας με MabThera. **Λοιμώξεις:** Το MabThera προκαλεί μείωση των Β κυττάρων στο 70 % έως 80 % των ασθενών, συσχετίστηκε όμως με ελάττωση των ανοσοσφαιρινών ορού μόνο σε μειοψηφία των ασθενών. Υψηλότερη επίπτωση αναφέρθηκε για τοπικές λοιμώξεις Candida και Έρπητα Ζωστήρα σε τυχασιοποιημένες μελέτες που περιείχαν σκέλη MabThera. Αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις σε περίπου 4 % των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με MabThera. Συνοπτικά παρατηρήθηκαν υψηλότερες συχνότητες λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων βαθμού 3 ή 4 κατά τη διάρκεια θεραπείας συντήρησης έως 2 έτη όταν συγκρίθηκε με παρατήρηση. Δεν αναφέρθηκε αβροσιτική τοξικότητα αναφορικά με λοιμώξεις σε περίοδο θεραπείας 2 ετών. Επιπλέον, στην αγωγή με MabThera αναφέρθηκαν άλλες σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις νέες, επιδεινωμένες, ή επανεργονοιωμένες, ορισμένες από τις οποίες ήταν μετασχηματισμός σε οξεία ανοσοποιητική κυτταροπενία. Παραδείγματα αυτών των σοβαρών ιογενών λοιμώξεων είναι οι λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς έρπητα (κυτταρομεγαλοϊό, ιός έρπητα ζωστήρα και ιό απλό έρπητα), ιός JC (πρώιμα πολυεστιακή λευκοεμφαλοπάθεια (PML)) και ιό ηπατίτιδας C. Περιστατικά θανατοφόρα PML μετά την εξέλιξη της νόσου και την αναγνωρισμένη θεραπεία έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες. Περιστατικά επανεργονοιώσεων ηπατίτιδας Β, έχουν αναφερθεί η πλειοψηφία των οποίων ήταν σε άτομα που έλαβαν μονοθεραπεία με MabThera σε συνδυασμό με κυτταροτοξική θεραπεία. Σε ασθενείς σε υποτροπή/ανθεκτικούς σε CLL, η επίπτωση της λοιμωχίτιδας από ηπατίτιδα Β βαθμού 3/4 (επανεργονοίηση και πρωτογενείς λοιμωχίτιδα) ήταν 2% σε R-FC έναντι 0% σε FC. Η εξέλιξη του σάρκωματος Kaposi παρατηρήθηκε σε ασθενείς που εκτέθηκαν στο rituximab με προηγούμενο σάρκωμα Kaposi. Αυτά τα περιστατικά εκδηλώθηκαν σε μη γενετικώς ενδεδειγμένους ή οι πλειοψηφία των ασθενών ήταν βεταϊκή σε HIV. **Αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις:** Αιματολογικές διαταραχές εκδηλώθηκαν σε κλινικές μελέτες με μονοθεραπεία 4 εβδομάδων MabThera σε μειοψηφία των ασθενών και ήταν συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες. Σοβαρή (3ου και 4ου βαθμού) ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 4,2 % των ασθενών, αναμία αναφέρθηκε στο 1,1 % των ασθενών και θρομβοπενία αναφέρθηκε στο 1,7 % των ασθενών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με MabThera έως 2 έτη, αναφέρθηκαν λευκοπενία (5 % έναντι 2 %, βαθμού 3/4) και ουδετεροπενία (10 % έναντι 4 %, βαθμού 3/4) σε υψηλότερη επίπτωση συγκριτικά με την παρατήρηση. Η επίπτωση της θρομβοπενίας ήταν μικρή (< 1 %, βαθμού 3/4) και δεν ήταν διαφορετική μεταξύ των θεραπειών οφείλων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε μελέτες με MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, αναφέρθηκαν συνήθως βαθμού 3/4 λευκοπενία (R-CHOP 88 % έναντι CHOP 79 %, R-FC 23 % έναντι FC 12 %), ουδετεροπενία (R-CVP 24 % έναντι CVP 14 %, R-CHOP 97 % έναντι CHOP 88 %, R-FC 30 % έναντι FC 19 % σε μη προβλεπόμενους ασθενείς με CLL) πανκυταροπενία (R-FC 3 % έναντι FC 1 % σε μη προβλεπόμενους ασθενείς με CLL) με υψηλές συχνότητες συγκριτικά με χημειοθεραπεία μόνο. Εντούτοις, η υψηλότερη επίπτωση ουδετεροπενίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera και χημειοθεραπεία δε συσχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία μόνο και η ουδετεροπενία δεν επιμεινύθηκε στην ομάδα του MabThera μαζί με χημειοθεραπεία. Μελέτες σε μη προβλεπόμενους σε υποτροπή/ανθεκτικούς στη CLL κατέδειξαν ότι σε ποσοστό έως 25 % των ασθενών που έλαβαν R-FC η ουδετεροπενία επιμεινύθηκε (γεγονός το οποίο ορίζεται ως ο αριθμός των ουδετεροφίλων που παραμείναν κάτω από 1x10⁹/L μεταξύ της ημέρας 24 και 42 μετά την τελευταία δόση) ή εμφανίστηκε με καθυστερημένη έναρξη (γεγονός το οποίο ορίζεται ως ο αριθμός των ουδετεροφίλων κάτω από 1x10⁹/L αργότερα από 42 ημέρες μετά την τελευταία δόση σε ασθενείς που δεν είχαν προηγούμενη παρατεταμένη ουδετεροπενία ή που ανέκαμψαν πριν την ημέρα 42) μετά τη θεραπεία με MabThera και FC. Δε αναφέρθηκαν διαφορές στην επίπτωση της αναμίας. Αναφέρθηκαν μερικές περιπτώσεις αιώτερης ουδετεροπενίας οι οποίες εκδηλώθηκαν σε περισσότερο από τέσσερις εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση MabThera. Στη μελέτη πρώτης γραμμής για CLL, οι ασθενείς σταδίου Binet C εμφάνισαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στο σκέλος R-FC συγκριτικά με το σκέλος FC (R-FC 83 % έναντι FC 71 %). Στη μελέτη της CLL ασθενών σε υποτροπή/ανθεκτικούς, αναφέρθηκε θρομβοπενία βαθμού 3/4 στο 11 % των ασθενών στην ομάδα R-FC συγκριτικά με το 9 % των ασθενών στην ομάδα FC. Σε μελέτες του MabThera σε ασθενείς με μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom, παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις στα επίπεδα ορού IgM μετά την έναρξη της θεραπείας, τα οποία μπορεί να συσχετίζονται με υπερπλοικότητα και σχετικά συμπτώματα. Η παροδική αύξηση IgM συνήθως επέστρεφε τουλάχιστον σε επίπεδο έναρξης εντός 4 μηνών. **Καρδιαγγειακές αντιδράσεις:** Καρδιαγγειακές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με μονοθεραπεία MabThera αναφέρθηκαν σε ποσοστό 18,8 % των ασθενών με τα

συνόττερα αναφερόμενα συμβάματα που ήταν υπόταση και υπέρταση. Αναφέρθηκαν περιστατικά αρρυθμίας 3ου ή 4ου βαθμού (συμπεριλαμβανομένων κοιλιακής και υπεριοικιακής ταχυκαρδίας) και σταθμάχης κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντηρήσης, η επίπτωση βαθμού 3 έως 4 καρδιακών διαταραχών ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με MabThera και της παρατήρησης. Καρδιακά συμβάματα αναφέρθηκαν ως σοβαρά ανεπιθύμητα ενέργεια σε < 1 % των ασθενών σε παρατήρηση και στο 3 % των ασθενών σε MabThera συμπεριλαμβανομένων των κοιλιακή μαρμαρυγή, έμφραγμα μυοκαρδίου, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, ισχαιμία μυοκαρδίου. Στις μελέτες όπου αξιολογήθηκε ο συνδυασμός του MabThera με χημειοθεραπεία, η συντότητα εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών 3ου και 4ου βαθμού, κατά κύριο λόγο υπεριοικιακών αρρυθμιών όπως ταχυκαρδία και κοιλιακός πτερυγισμός/μαρμαρυγή, ήταν υψηλότερη στην ομάδα R-CHOP (14 ασθενείς, 6,9 %) συγκριτικά με την ομάδα CHOP (3 ασθενείς, 1,5 %). Όλες αυτές οι αρρυθμίες παρατηρήθηκαν είτε στα πλαίσια μίας έγχυσης MabThera ή συνδέονταν με προδιαθεσιακού παράγοντες όπως πυρετός, λοιμώξη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή προϋπάρχουσα αναπνευστική και καρδιαγγειακή νόσος. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά, μεταξύ των ομάδων R-CHOP και CHOP, στη συντότητα εμφάνισης άλλων καρδιακών συμβαμάτων, 3ου και 4ου βαθμού, συμπεριλαμβανομένων της καρδιακής ανεπάρκειας, της μυοκαρδιακής νόσου και των εκδηλώσεων στεφανιαίας νόσου. Στη CLL, η συνολική επίπτωση των καρδιακών διαταραχών βαθμού 3 ή 4 ήταν χαμηλή τόσο στη μελέτη πρώτης γραμμής (4 % R-FC, 3 % FC) όσο και στη μελέτη ασθενών σε υποτροπή/ανθεκτικών (4 % R-FC, 4 % FC). **Αναπνευστικό σύστημα:** Έχουν αναφερθεί περιστατικά διήμες πνευμονοπάθειες, ορισμένα με αποτέλεσμα θάνατο. **Νευρολογικά συμβάματα:** Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τέσσερις ασθενείς (2 %) στην ομάδα R-CHOP, παρουσιάζοντας στο σύνολό τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, εμφάνισαν βρομοθεμβλιακά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συντότητα εμφάνισης άλλων βρομοθεμβλιακών συμβαμάτων μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Αντίθετα, τρεις ασθενείς (1,5 %) εμφάνισαν αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα στην ομάδα CHOP, τα οποία συνέβησαν όλα κατά την περίοδο παρακολούθησης. Στη CLL, η συνολική επίπτωση διαταραχών του νευρικού συστήματος βαθμού 3 ή 4 ήταν χαμηλή τόσο στη μελέτη πρώτης γραμμής (4 % R-FC, 4 % FC) όσο και στη μελέτη ασθενών σε υποτροπή/ανθεκτικών (3 % R-FC, 3 % FC). Έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου πρόσθιας αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES)/συνδρόμου πρόσθιας αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS). Τα σημεία και συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν οπτική διαταραχή, κεφαλαλγία, οσμοσμία και αλλοίγηση της νοητικής κατάστασης, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση των PRES/RPLS απαιτεί επιβεβαίωση με την απεικόνιση του εγκεφάλου. Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν είχαν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για το PRES/RPLS, συμπεριλαμβανομένων: της υποκείμενης νόσου του ασθενούς, της υπέρτασης, της ανοσοκατασταθμικής θεραπείας και/ή της χημειοθεραπείας. **Γαστρεντερικές διαταραχές:** Γαστρεντερική διάτρηση που σε ορισμένες περιπτώσεις οδήγησε σε θάνατο έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν MabThera για τη θεραπεία του λέμφωματος μη-Hodgkin. Στη πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων, το MabThera χορηγήθηκε με χημειοθεραπεία. **Επίπεδα IgG:** Στην κλινική μελέτη που αξιολογήθηκε η θεραπεία συντηρήσης με MabThera σε ανθεκτικό/ υποτροπή οξείας λέμφωμα, τα διήμερα επίπεδα IgG βρισκόταν κάτω του κατώτερου ορίου του φυσιολογικού (LLN) (< 7 g/L) μετά τη θεραπεία εφόδου σε αμφότερες τις ομάδες, παρατήρησης και MabThera. Ακολούθως, το διήμερο επίπεδο IgG αυξήθηκε πάνω από το LLN στην ομάδα παρατήρησης, παρέμεινε όμως σταθερό στην ομάδα του MabThera. Η αναλογία των ασθενών με επίπεδα IgG κάτω του LLN ήταν περίπου 60 % στην ομάδα του MabThera κατόρθο το διάστημα θεραπείας των 2 ετών, ενώ μειώθηκε στην ομάδα παρατήρησης (36 % μετά από 2 έτη). Έχει παρατηρηθεί μικρός αριθμός αδύρματων και βιθιολογικών περιστατικών υπογλυκοσαφαιρινιαιμίας σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρών που να απαιτούν μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης ανοσοσφαιρίνης. Οι συνήεις της μακροχρόνιας εξάλειψης των Β κυττάρων σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι άγνωστες. **Υποπήθηθισμοί ασθενών -ανοσοθεραπεία με MabThera: Ηλικιωμένοι ασθενείς (> 65 ετών):** Η συντότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων όλων των βαθμών και των ανεπιθύμητων αντιδράσεων 3^{ου}/4^{ου} βαθμού ήταν παρόμοια σε ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με νεότερους ασθενείς (<65 ετών). **Ογκώδεις νόσος:** Υπήρξε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων βαθμών 3/4 στους ασθενείς με ογκώδη νόσο συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ογκώδη νόσο (25,6 % έναντι 15,4 %). Η επίπτωση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων οποιασδήποτε βαθμού ήταν παρόμοια στις δύο αυτές ομάδες. **Εναλλακτική χορήγηση:** Κατά την εναλλακτική χορήγηση με περαιτέρω κύκλου MabThera, το ποσοστό ασθενών για τους οποίους αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν παρόμοιο με το ποσοστό ασθενών για τους οποίους αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά την αρχική τους έκθεση (οποιασδήποτε βαθμού και βαθμών 3/4 ανεπιθύμητες αντιδράσεις). **Υποπήθηθισμοί ασθενών –θεραπεία συνδυασμού με MabThera:** Ηλικιωμένοι ασθενείς (> 65 ετών): Η συντότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων βαθμού 3/ 4 του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος ήταν υψηλότερη σε ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με νεότερους ασθενείς (<65 ετών), μη προσβεβλημένων ή σε υποτροπή/ανθεκτικών με CLL. **Εμπειρία στη ρευματοειδή αρθρίτιδα:** Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του MabThera στη ρευματοειδή αρθρίτιδα βασίζεται σε δεδομένα ασθενών από κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του. Το προφίλ ασφαλείας του MabThera σε ασθενείς με σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) συνομίζεται στις παρακάτω παραγράφους. Στις κλινικές δοκιμές περισσότεροι από 3100 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον έναν κύκλο αγωγής και παρακολούθησαν για περίοδο που κυμαίνονταν από 6 μήνες μέχρι και για περισσότερο από 5 χρόνια. Περίπου 2400 ασθενείς έλαβαν δύο ή περισσότερους κύκλους θεραπείας με περισσότερους από 1000 να έχουν λάβει πάνω από 5 κύκλους. Οι πληροφορίες ασφαλείας που συλλέχθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του, αντικατοπτρίζουν το προφίλ των αναμενόμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων μέσα από τις κλινικές δοκιμές του MabThera (βλέπε παρ. Ειδικές προφυλάξεις). Ασθενείς έλαβαν 2x1000 mg MabThera σε μεσοδιάστημα δύο εβδομάδων, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (10-25 mg/εβδομάδα). Οι εγχύσεις του MabThera χορηγήθηκαν μετά την ενδοφλέβια έγχυση 100 mg μεθυπρεδνιζολόνης, ενώ οι ασθενείς επίσης έλαβαν από στόματος αγωγή πρεδνιζολόνης για 15 ημέρες. Τα συμβάματα παρατίθενται στον Πίνακα 2. Οι συνήεις ορίζονται ως πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), μη συχνές (>1/1.000 έως ≤1/100), και πολύ σπάνιες (≤1/10.000). Εντός κάθε κατηγορίας συντότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συσχετίστηκαν με τη λήψη MabThera ήταν αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση. Η συνολική επίπτωση των IRRs σε κλινικές δοκιμές ήταν 23 % με την πρώτη έγχυση και μειώθηκε με τις επακόλουθες εγχύσεις. Οι σοβαρές IRRs ήταν μη συχνές (0,5 %) και παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου. Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές του rituximab στην ΡΑ, έχουν αναφερθεί προκύουσα πολυεστατική λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) (βλέπε παρ. Ειδικές προφυλάξεις) και αντιδράσεις τύπου ορονοσίας κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Πίνακας 2. Σύνοψη ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του που εμφανίστηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν MabThera

Κατηγορία Οργάνου-Συστήματος	Πολύ Συχνές	Συχνές	Μη Συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξη ανώτερου αναπνευστικού σωλήνα, ουρολοίμωξη	Βρογχίτιδα, κοιλίτιδα, γαστρεντερίτιδα, τριχομυτία των ποδιών			PML, επανε-νεργοποίηση ηπατίτιδας Β
Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		ουδετεροπενία ¹		Όχιμη ουδετεροπενία ²	Αντιδραση ομοιόζουσα με ορονοσία
Καρδιακές Διαταραχές				Σταθμάχης, κοιλιακή μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου	Κοιλιακό πτερυγισμό

Κατηγορία Οργάνου-Συστήματος	Πολύ Συχνές	Συχνές	Μη Συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος		³ Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (υπέρταση, ναυτία, εξάνθημα, πυρετός, κνησμός, κνίδωση, ερεθισμός του βλεφάρου, έγχυση, υπόταση, ρινίτιδα, ρίγη, ταχυκαρδία, κόπωση, πόνος στοματοφάρυγγα, περιφερικό οίδημα, ερυθρίμα)			⁴ Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (γενικευμένο οίδημα, βρογχοσπασμός, σπασμικό οίδημα του λάρυγγα, αγγειονευρωτικό οίδημα, γενικευμένος κνησμός, αναφυλαξία, αναφυλακτο-ειδής αντίδραση)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της βρέξης			υπερχολη-στερολαιμία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία		παραίσθησια, ημικρανία, ζάλη, ισχαιμία		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			αίλωπекία		
Ψυχιατρικές Διαταραχές			κατάθλιψη, άγχος		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			Δυσπεψία, διάρροια, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, εξέλκωση του στόματος, άλγος άνω κοιλίας		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος			αρθραλγία / μυοσκελετικό άλγος, οστεοαρθρί-τιδα, βιθιολογία		
Παρακλινικές εξετάσεις	μειωμένα επίπεδα IgM ⁵		μειωμένα επίπεδα IgG ⁴		

¹ Η συντότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας προέρχεται από εργαστηριακές τιμές που συλλέγονται στο πλαίσιο των συντηρημένων εργαστηριακών εξετάσεων στις κλινικές μελέτες. ² Η συντότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας προέρχεται από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. ³ Αντιδράσεις που εκδηλώθηκαν μέσα σε 24 ώρες από την έγχυση. Βλέπε επίσης αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση παρακάτω. ⁴ Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση πιθανόν να εκδηλώνονται ως αποτέλεσμα υπεραισθησίας και/ή του μηχανισμού δράσης. ⁵ Περιλαμβάνεται η παρατήρηση που συλλέγονται στο πλαίσιο της συνήους παρακολούθησης του εργατηρίου.


Πολύπλοκη κύκλιση αγωγής: Οι πολύπλοκη κύκλιση θεραπείας σχετίζονται με μία παρόμοια εικόνα ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρήθηκε μετά την πρώτη έκθεση. Το ποσοστό του συνόλου των ADRs μετά την πρώτη έκθεση στο MabThera ήταν υψηλότερο κατά τους πρώτους 6 μήνες και μειώθηκε στη συνέχεια. Αυτό αποδόθηκε κυρίως στις αντιδράσεις έγχυσης (πιο συχνές στον πρώτο κύκλο θεραπείας), επιδείνωση της ΡΑ και λοιμώξεις, οι οποίες ήταν πιο συχνές κατά τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας. **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση:** Οι πιο συχνές ADRs μετά τη χορήγηση MabThera σε κλινικές μελέτες ήταν οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRR) (αντρέπει στον Πίνακα 2). Μετάξύ των 3189 ασθενών που έλαβαν MabThera, 1135 (36 %) εκδήλωσαν τουλάχιστον μία IRR με 733/3189 (23%) των ασθενών να εκδηλώσαν τουλάχιστον μία IRR μετά την πρώτη έγχυση της αρχικής έκθεσης του στο MabThera. Η επίπτωση των IRRs μειώνεται σε όλες τις επόμενες εγχύσεις. Σε κλινικές μελέτες λιγότερο από 1% (17/3189) των ασθενών παρουσίασαν μια σοβαρή IRR. Δεν παρατηρήθηκαν βαθμού 4 κατά CTC IRRs ούτε και θάνατος εξαιτίας IRRs στις κλινικές δοκιμές. Το ποσοστό του βαθμού 3 κατά CTC συμβαμάτων, καθώς και των IRRs που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας μειώθηκαν με τους κύκλους και της απόδοσης μετά από τον 3^ο κύκλο. Η χορήγηση προληπτικής αγωγής με ενδοφλέβια γλυκοκορτικοειδή μείωσε σημαντικά τη συντότητα και τη σοβαρότητα των IRRs (βλέπε παρ. Ειδικές προφυλάξεις). Έχουν αναφερθεί σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις με μοίρα έκθεση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. **Λοιμώξεις:** Ο συνολικός ρυθμός εμφάνισης λοιμώξεων ήταν περίπου 94 ανά 100 ασθενείς-έτη στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με MabThera. Οι λοιμώξεις ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες βαρύτητας και αφορούσαν λοιμώξεις με άνωθεν αναπνευστικού και του ουροποιητικού. Η επίπτωση των λοιμώξεων, οι οποίες ήταν σοβαρές ή απαιτούσαν ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικού ήταν περίπου 4 ανά 100 ασθενείς-έτη. Το ποσοστό των ασθενών λοιμώξεων δεν παρουσίασε σημαντική αύξηση μετά από πολλές κύκλους MabThera. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού (συμπεριλαμβανομένων της πνευμονίας) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, με παρόμοια συντότητα εμφάνισης στις ομάδες του MabThera συγκριτικά με τις ομάδες έλεγχου. Έχουν αναφερθεί περιστατικά θανατηφόρα προκύουσα πολυεστατικής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) κατόπιν χρήσης του MabThera για τη θεραπεία αυτοάνοσων νόσων. Αυτές συμπεριλαμβάνουν τη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και άλλες εκτός ενδείξεων αυτοάνοσων νόσων, συμπεριλαμβανομένου του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ) και της Αγγειίτιδας. Σε ασθενείς με μη-Hodgkin λέμφωμα που λαμβάνουν rituximab σε συνδυασμό με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανενεργοποίησης ηπατίτιδας Β (βλέπε λέμφωμα μη-Hodgkin's). Η επανενεργοποίηση της λοιμώξης από ηπατίτιδα Β έχει επίσης πολύ σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς με ΡΑ που λαμβάνουν MabThera (βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις). **Καρδιαγγειακά:** Σοβαρά καρδιακά συμβάματα αναφέρθηκαν σε ποσοστό 1,3 ανά 100 ασθενείς-έτη σε ασθενείς που έλαβαν MabThera συγκριτικά με 1,3 ανά 100 ασθενείς-έτη σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό των ασθενών με καρδιακά συμβάματα (όλα ή σοβαρά) δεν αυξήθηκαν με τους πολλές κύκλους κλινικών θεραπειών. **Ουδετεροπενία:** Περιστατικά ουδετεροπενίας παρατηρήθηκαν κατά τη θεραπεία με MabThera, η πλειοψηφία των οποίων ήταν παροδικά και ήπια ή μέτρια σε βαρύτητα. Η ουδετεροπενία μπορεί να συμβεί αρκετούς μήνες μετά τη χορήγηση του MabThera (βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο περιόδους των κλινικών μελετών, 0,94% (13/1382) των ασθενών που έλαβαν ριτουξιμάμη και 0,27% (2/731) των ασθενών με εικονικό φάρμακο εμφάνισαν σοβαρή ουδετεροπενία. Ουδετεροπενικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένων αυτών με ήπιη, βαριά, εμμένουσα ουδετεροπενία, έχουν σπάνια αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, μερικά από τα οποία είχαν συσχετισθεί με θανατηφόρες λοιμώξεις. **Εργαστηριακές ανωμαλίες: Υπογλυκοσαφαιριναιμία:** Υπογλυκοσαφαιριναιμία (IgG ή IgM κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο) έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν MabThera συγκριτικά με MabThera. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συντότητας εμφάνισης των συνολικών λοιμώξεων ή σοβαρών λοιμώξεων μετά την ανάπτυξη της χαμηλής IgG ή IgM (βλέπε παρ. Ειδικές προφυλάξεις). Έχει παρατηρηθεί μικρός αριθμός αδύρματων και βιθιολογικών περιστατικών υπογλυκοσαφαιριναιμίας σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρών που να απαιτούν μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης ανοσοσφαιρίνης. Οι συνήεις της μακροχρόνιας εξάλειψης των Β κυττάρων σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι άγνωστες. **Ήμικρανια ανεβώρσης του κειμένου:** 21 Φεβρουαρίου 2013 Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. Για το πλήρες κείμενο της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παρακαλούμε απευθυνθείτε στις: Roche (Hellas) A.E., Αφιδων 4 & Δελφών, 15125 Μαρousi Αττικής, Τηλ: 210 6166100

Sandimmun



Neoral®

Ciclosporin.

 **NOVARTIS**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
12ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών Λαμίας,
144 51 Μεταμόρφωση,
Τηλ: 210 28 11 712
www.novartis.gr

Γραφείο Θεσσαλονίκης
12ο χλμ. Θεσσαλονίκης - Ν. Μουδανίων
570 01 Θέρμη
τηλ: 2310 424 039

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΗΣΗ: 210 2828812



Διεθνή Επιστημονικά Άρθρα

Ρευματολογίας

ΜΠΕΪΤΕ ΣΤΟ www.iatrikostypos.com

στην ενότητα **εξειδικευμένα άρθρα** και αποκτήστε πρόσβαση στην αποδελτιοποίηση (**abstracts**) όλων των δημοσιεύσεων από διεθνή και έγκυρα περιοδικά.

- / Bone
- / Journal of Clinical Rheumatology
- / Osteoporosis International
- / The Journal of Rheumatology
- / Rheumatology (Oxford)

Username: **rheumaIT**

Password: **00000**

* Χρησιμοποιήστε τους παραπάνω κωδικούς για άμεση και εύκολη πρόσβαση στα **abstracts** των άρθρων της Ρευματολογίας.



στηριχτείτε στη **σιγουριά** του

Difonate
alendronate 70 mg



ΕΔΡΑ: ΛΕΩΦ. ΜΑΡΑΘΩΝΟΣ 106, 153 44 ΓΕΡΑΚΑΣ ΑΤΤΙΚΗΣ, ΤΗΛ: 210 6048560, FAX: 210 6613013, ΥΠ/ΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ: ΑΝΔΡΙΑΝΟΥΠΟΛΕΩΣ 14, 55 133 ΚΑΛΑΜΑΡΙΑ, ΤΗΛ: 2310 801836, FAX: 2310 425948, E-MAIL: info@pharmanel.gr, WEB ADDRESS: <http://www.pharmanel.gr>



Ελληνική ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Τόμος 24

Τεύχος 1

Ιανουάριος-Φεβρουάριος-Μάρτιος 2013

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΣΠΥΡΟΣ ΑΣΛΑΝΙΔΗΣ

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΤΡΟΝΤΖΑΣ

ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΜΠΕΡΜΠΕΡΙΔΗΣ

ΕΙΔ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΚΑΤΑΞΑΚΗ

ΤΑΜΙΑΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΔΕΡΜΙΤΖΑΚΗΣ

ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ ΠΕΤΡΟΣ ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ

ΛΑΖΑΡΟΣ ΣΑΚΚΑΣ

ΒΟΗΘΟΣ Δ/ΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΝΤΩΝΙΑ ΕΛΕΖΟΓΛΟΥ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Α. ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΣ Α. ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ

Σ. ΑΣΛΑΝΙΔΗΣ Χ. ΚΑΤΣΙΑΡΗ

Δ. ΓΟΥΛΕΣ Μ. ΤΕΚΤΟΝΙΔΟΥ

Ε. ΔΕΡΜΙΤΖΑΚΗΣ Κ. ΤΕΜΠΟΣ

Α. ΔΡΟΣΟΣ Κ. ΦΡΑΓΚΙΑΔΑΚΗ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ
Μεσογείων 387, 153 43 Αθήνα
Τ. & F. 210 6545243, E. mail@ere.gr,
W. www.ere.gr

OWNERSHIP
GREEK RHEUMATOLOGY SOCIETY
AND PROFESSIONAL ASSOCIATION OF
RHEUMATOLOGISTS
387 Messogion Ave., 153 43 Athens, Greece
T. & F. +30 210 6545243, E. mail@ere.gr,
W. www.ere.gr

ΕΡΓΑΣΙΕΣ, ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ
ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΜΕΛΩΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
Ετήσιες Συνδρομές (συμπεριλαμβάνεται ΦΠΑ)
Ιατροί 15 € ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ 30 €
Φοιτητές 6 € ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΕΣ 30 €
Εταιρείες 30 € ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ \$100

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ
EDILYS A.E.E.



Αγ. Κωνσταντίνου 40, 151 24, Μαρούσι
Τ. 210 6195994, F. 210 6195726,
E. info@edilys.gr
Art D. Εριφύλη Πουλοπούλου (MW)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ - Contents

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ - guidelines

12

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ - editorial

14

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - review

15

miRNAs και συνοδοί πολυμορφισμοί στην προδιάθεση ανάπτυξης
ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Ανθή Χατζηκυριακίδου, Παρασκευή Β. Βούλγαρη, Αλέξανδρος Α. Δρόσος

miRNAs and related polymorphisms in rheumatoid arthritis susceptibility

Anthoula Chatzikyriakidou PhD, Paraskeyvi V. Voulgari MD, Alexandros A. Drosos MD, FACR

Παχυμηνιγγίτιδα λόγω κοκκιωμάτωσης Wegener: περιγραφή περίπτωσης
και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (Παρουσίαση Ενδιαφέρουσας Περίπτωσης)

24

Γρηγόριος Θ. Σακελλαρίου, Περικλής Βουνοτρυπίδης, Νικολέττα Κεφαλά,

Νικόλαος Καρτάλης, Χαράλαμπος Μπερμπερίδης

Pachymeningitis in Wegener granulomatosis: a case report and
review of the literature

Grigorios T. Sakellariou, Periklis Vounotrypides, Nicoletta Kefala, Nicolaos Kartalis,
Charalampos Berberidis

Δακτυλίτις στην ψωριασική αρθρίτιδα

29

Λάζαρος Ι. Σακκάς, Ιωάννης Αλεξίου, Θεοδώρα Σιμποπούλου, Μαριάννα Βλυχού

Dactylitis in psoriatic arthritis

Lazaros I. Sakkas, MD, DM, PhD(UK), Ioannis Alexiou, MD, PhD,

Theodora Simopoulou, MD, PhD, Marianna Vlychou, MD, PhD

Πολιτική της Κύπρου για τις ρευματικές παθήσεις

34

Ε. Κωνσταντίνου

ΜΕΛΕΤΕΣ - studies

38

Ποιά είναι η διάγνωση σας;

Θεοδώρα Σιμποπούλου, Μαριάννα Βλυχού, Λάζαρος Ι. Σακκάς

What is your diagnosis?

Theodora Simopoulou, Marianna Vlychou2 Lazaros I Sakkas

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΑΡΘΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ - literature highlights

41

NEA - News

51

Νέα από το συνέδριο ACR 2012. Εστίαση στην ψωριασική αρθρίτιδα

Λάζαρος Ι. Σακκάς

News from the ACR 2012 meeting. Focus on psoriatic arthritis.

Lazaros I. Sakkas



Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το ENBREL απευθυνθείτε στην εταιρεία Pfizer

www.enbrel.gr



Pfizer Hellas A.E.
Λ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό
Τηλ. 210 6785800

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Στην Ελληνική Ρευματολογία δημοσιεύονται Άρθρα Σύνταξης, Σχολιασμένες Περιλήψεις Άρθρων της Διεθνούς Βιβλιογραφίας, Ερευνητικές Εργασίες, Ανασκοπήσεις, Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις, Σεμινάρια, Συμπόσια, Διαλέξεις, Κλινοπαθολογικές Συζητήσεις, Γράμματα προς τη Σύνταξη, Επίκαιρα Θέματα και Γενικά Θέματα Ευρύτερου Ενδιαφέροντος για την Υγεία (π.χ. Φαρμακοοικονομικές Μελέτες, Μελέτες Εκτίμησης της Συσχετιζόμενης με την Υγεία Ποιότητα Ζωής). Οι ερευνητικές μελέτες που γίνονται σε ανθρώπους πρέπει να συνοδεύονται από έγκριση της Επιτροπής Δεοντολογίας του δημόσιου φορέα (π.χ. Νοσοκομεία Ε.Σ.Υ. Πανεπιστημιακά Ιδρύματα) στον οποίο διεξάγονται ή από τον οποίο εγκρίνονται και ελέγχονται (π.χ. Ε.Ο.Φ.). Επίσης αν αυτές χρηματοδοτούνται μερικώς ή εξε ολοκλήρου από δημόσια πηγή ή Ν.Π.Δ.Δ. ή επιστημονική ιατρική εταιρεία, θα πρέπει να αναφέρεται.

Κάθε άρθρο υποβάλλεται σε κρίση από δύο Συμβούλους Σύνταξης. Εάν υπάρχει διαφωνία, το δημοσίευσιμο ή όχι του άρθρου, αποφασίζεται από τη Συντακτική Επιτροπή. Οι δημοσιευμένες εργασίες αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία των συγγραφέων και του περιοδικού. Δεν επιτρέπεται η αναδημοσίευσή τους, μερική ή ολική, χωρίς την έγγραφη άδεια της Συντακτικής Επιτροπής.

Το άρθρο που υποβάλλεται προς δημοσίευση πρέπει να είναι γραμμένο στη δημοτική με μονοτονικό σύστημα, να μην έχει δημοσιευτεί σε άλλο περιοδικό, και αυτό να αναγράφεται στη συνοδευτική επιστολή του υπευθύνου της επικοινωνίας συγγραφέα. Στη συνοδευτική επιστολή, ο υπεύθυνος της επικοινωνίας συγγραφέας θα πρέπει να αναφέρει ότι η εργασία έχει εγκριθεί για δημοσίευση από όλους τους συγγραφείς. Οι συγγραφείς μπορεί να προμηθευτούν ανάτυπα αλλά επιβαρύνονται το κόστος.

Τα άρθρα προς δημοσίευση θα πρέπει να αποστέλλονται σε 2 αντίτυπα και σε ηλεκτρονική μορφή (κείμενο σε Microsoft Word και CD για αρχειοθέτηση) στη διεύθυνση:

Λάζαρος Ι. Σακκάς, MD, PhD

Διευθυντής Σύνταξης

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Ρευματολογική Κλινική

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Λάρισα 41 100

Και ηλεκτρονικά στο e-mail: lsakkas@med.uth.gr ή στο taniaelezoglou@gmail.com

Έκταση άρθρων:

Οι Ανασκοπήσεις δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 7.500 λέξεις, οι Ερευνητικές Εργασίες τις 4.000 λέξεις, τα Επίκαιρα Θέματα και οι Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις τις 1.500 λέξεις.

Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να δημοσιεύσει εργασίες μεγαλύτερης έκτασης. Μετά την αποδοχή της εργασίας για δημοσίευση, οι συγγραφείς επιτρέπεται να κάνουν τυπογραφικές

διορθώσεις και όχι εκτεταμένες μεταβολές ή προσθήκες. Κείμενα δημοσιευμένα ή μη, καθώς και σχήματα, φωτογραφίες, διαφάνειες και CD που υποβάλλονται προς δημοσίευση δεν επιστρέφονται.

Σύνταξη εργασίας:

Η Ελληνική Ρευματολογία ακολουθεί το διεθνές πρότυπο σύνταξης Ιατρικών εργασιών (σύστημα Vancouver) και τις οδηγίες της International Committee of Medical Journal Editors (Uniform requirements of manuscripts submitted to biomedical journals, Br Med J 1982;284: 1766-70). Τα άρθρα θα πρέπει να είναι γραμμένα σε διπλό διάστημα, σε λευκό χαρτί διαστάσεων 21X30 εκ, σε μία όψη και με περιθώρια τουλάχιστον 3,5 εκ. Σε ξεχωριστή σελίδα να αναγράφεται ο τίτλος, η περίληψη με τους όρους ευρετηρίου, το κείμενο, οι ευχαριστίες, η αγγλική περίληψη, η βιβλιογραφία, οι πίνακες, οι εικόνες, και οι λεζάντες των εικόνων. Όλες οι σελίδες αριθμούνται από τη σελίδα με τον τίτλο, στο άνω δεξιό μέρος της σελίδας.

1. Σελίδα με τον τίτλο:

Σε αυτή αναγράφονται:

- α) Ο τίτλος του άρθρου, σύντομος και περιεκτικός.
- β) το όνομα, το αρχικό του πατρικού ονόματος (αν είναι επιθυμητό), το επώνυμο και ο τίτλος του κάθε συγγραφέα.
- γ) το όνομα της κλινικής ή του εργαστηρίου, Ιδρύματος ή Νοσοκομείου όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία.
- δ) Το ονοματεπώνυμο, η ταχυδρομική διεύθυνση, το τηλέφωνο, fax, e-mail του συγγραφέα που είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία.

2. Περίληψη και Όροι Ευρετηρίου:

Η περίληψη στις πρωτότυπες εργασίες και ανασκοπήσεις δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 250 λέξεις. Στις υπόλοιπες εργασίες να μην υπερβαίνει τις 150 λέξεις. Στις Ερευνητικές Εργασίες, πρέπει να διαιρείται στα ακόλουθα τμήματα: Σκοπός, Μέθοδοι, Αποτελέσματα, Συμπέρασμα. Στην ίδια σελίδα θα πρέπει να σημειώνονται 3-10 λέξεις κλειδιά (Όροι Ευρετηρίου) που διευκολύνουν την αναζήτηση βιβλιογραφίας. Οι λέξεις-κλειδιά πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης του Index Medicus.

3. Κείμενο:

Οι Ερευνητικές Εργασίες περιλαμβάνουν τα κεφάλαια: Εισαγωγή, Υλικό και Μέθοδοι, Αποτελέσματα και Συζήτηση. Η Εισαγωγή αναφέρει το λόγο για τον οποίο έγινε η εργασία, η μεθοδολογία περιλαμβάνει το πρωτόκολλο με βάση το οποίο έγινε η εργασία, τον τρόπο επιλογής υλικού ή ασθενών και τις τεχνικές που εφαρμόστηκαν. Εάν η μελέτη διενεργήθηκε σε ανθρώπους θα πρέπει να αναφέρεται ότι υπάρχει έγκριση από την Επιτροπή Δεοντολογίας (Τοπική ή Εθνική) του φορέα στον οποίο διεξάγονται ή από τον οποίο εγκρίνονται και ελέγχονται. Οι φαρμακευτικές ουσίες που τυχόν χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη θα πρέπει να αναγράφονται με την κοινόχρηστη ονομασία τους (και όχι με

την εμπορική). Στις Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις ακολουθείται η εξής σειρά: Εισαγωγή, Περιγραφή Περίπτωσης και Συζήτηση. Στα υπόλοιπα είδη άρθρων το κείμενο διαμορφώνεται ανάλογα με τις απαιτήσεις και τους στόχους του συγγραφέα. Ορίσετε τις συντηρήσεις την πρώτη φορά που χρησιμοποιούνται.

4. Ευχαριστίες:

Να απευθύνονται μόνο σε άτομα, οργανισμούς, Ιδρύματα, κλπ που συνέβαλαν ουσιαστικά στην πραγματοποίηση της εργασίας.

5. Αγγλική περίληψη:

Περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων και το κέντρο όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία, στα Αγγλικά. Στις Ερευνητικές Εργασίες, η περίληψη πρέπει να διαιρείται σε Objective, Methods, Results, Conclusion. Η περίληψη στις Ερευνητικές Εργασίες και στις Ανασκοπήσεις δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 250 λέξεις, ενώ στις υπόλοιπες τις 150 λέξεις. Στο τέλος θα πρέπει να παρατίθενται 3-5 όροι ευρετηρίου στην Αγγλική (Key Words), σύμφωνα με το Index Medicus. Εργασίες που δε συνοδεύονται από Αγγλική περίληψη δε δημοσιεύονται στην Ελληνική Ρευματολογία.

6. Βιβλιογραφικές παραπομπές:

Αριθμούνται με αύξοντα αριθμό ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, ως εκθέτες πριν την τελεία ή κόμμα. Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στις Ανασκοπήσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 100, ενώ στα Άρθρα Σύνταξης τις 6 και χρησιμοποιείται ο τύπος αναγραφής τους που ακολουθείται στο Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (N Engl J Med 1997;336:306). Αναφέρεται το επώνυμο και τα αρχικά του ονόματος όλων των συγγραφέων, όταν αυτοί είναι έως 6. Όταν οι συγγραφείς είναι περισσότεροι από 6, αναγράφονται οι πρώτοι 6 και προστίθεται et al ή και συν. Ακολουθεί ο τίτλος της εργασίας, το όνομα του περιοδικού σε συντομία (όπως προτείνεται στο Index Medicus), το έτος έκδοσης του τεύχους, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα του, π.χ. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990;33:1601-10.

Η χρησιμοποίηση περιλήψεων ως βιβλιογραφία γενικά θα πρέπει να αποφεύγεται, εάν ωστόσο κρίνεται απολύτως απαραίτητη η παράθεσή της μετά τον τίτλο της εργασίας θα πρέπει να αναγράφεται [abstract]. Εάν το όνομα του συγγραφέα δεν αναφέρεται, αναγράφεται ο τίτλος του άρθρου χωρίς τη λέξη anonymous.

Εργασίες συμπληρωμάτων (supplements) περιοδικών πρέπει να αναφέρουν τον αριθμό του συμπληρώματος μετά τον τόμο, π.χ. *Arthritis Rheum* 1999;42(Suppl1):238.

Εάν η παραπομπή αφορά κεφάλαιο βιβλίου αναφέρονται στη σειρά το επώνυμο με τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος του κεφαλαίου, το έτος έκδοσης, η πόλη όπου έγινε η έκδοση, ο εκδοτικός οίκος, το έτος έκδοσης, και οι σελίδες του κεφαλαίου,

π.χ. George DL. Arthritis with skin and nail changes. In: Klippel JH, Deppie PA, editors. *Practical Rheumatology*. London: Mosby;1995. P21-34

Εργασίες που δεν ακολουθούν τις οδηγίες αναγραφής των βιβλιογραφικών παραπομπών δε δημοσιεύονται στην Ελληνική Ρευματολογία.

7. Πίνακες:

Οι πίνακες θα πρέπει να είναι πρωτότυποι, τυπωμένοι σε διπλό διάστημα και να παρατίθεται ένας πίνακας σε κάθε σελίδα. Αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, και έχουν σύντομη αλλά περιεκτική λεζάντα. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών δε δημοσιεύονται στην Ελληνική Ρευματολογία.

8. Εικόνες (σχήματα φωτογραφίες):

Τα σχήματα θα πρέπει να είναι καλοφτιαγμένα με σιλική μελάνη ή ηλεκτρονικά ή ευκρινώς φωτογραφημένα. Οι φωτογραφίες θα πρέπει να είναι ηλεκτρονικές υψηλής ανάλυσης (τουλάχιστον 300 dpi) ή τυπωμένες σε φωτογραφικό χαρτί (glossy). Στο πίσω μέρος του χαρτιού θα πρέπει να υπάρχει αυτοκόλλητη ετικέτα όπου σημειώνονται ο αριθμός της φωτογραφίας, το όνομα του πρώτου συγγραφέα και ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος της φωτογραφίας. Τα γράμματα και οι αριθμοί θα πρέπει να είναι κατάλληλου μεγέθους, ώστε όταν σμικρυνθούν να είναι ευανάγνωστα. Οι εικόνες θα πρέπει να αποστέλλονται σε ξεχωριστό φάκελο και ανάμεσα σε δυο χαρτόνια. Οι τίτλοι των εικόνων με τον αριθμό τους θα πρέπει να αναγράφονται σε ξεχωριστή σελίδα. Επεξηγήσεις σχετικές με την εικόνα μπορεί να αναφερθούν στον τίτλο της εικόνας (λεζάντα). Εάν χρησιμοποιηθεί φωτογραφία ασθενούς θα πρέπει το πρόσωπό του να μην είναι αναγνωρίσιμο, αλλιώς θα πρέπει να συνοδεύεται από την έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για δημοσίευση της φωτογραφίας. Εάν μια φωτογραφία έχει δημοσιευτεί αλλού, θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσης, γραπτή άδεια του εκδότη που έχει το copyright αναδημοσίευσης της φωτογραφίας. Εάν η φωτογραφία έχει παραχωρηθεί από άλλη πηγή, θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσης στο τέλος της λεζάντας ή και τυχόν ευχαριστίες. Οι έγχρωμες φωτογραφίες αποστέλλονται σε δύο αντίτυπα με τα έγχρωμα αρνητικά και θετικά τους ή σε ηλεκτρονική μορφή ως διαφάνεια του power point ή ως jpg. Το κόστος αναπαραγωγής και εκτύπωσης των έγχρωμων εικόνων επιβαρύνει τους συγγραφείς.

9. Λεζάντες εικόνων:

Τυπώνονται σε ξεχωριστή σελίδα σε διπλό διάστημα και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς, ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Εάν χρησιμοποιούνται γράμματα, βέλη ή αριθμοί στην εικόνα, θα πρέπει να επεξηγούνται στον τίτλο της εικόνας.

10. Η εργασία θα πρέπει να αποστέλλεται και σε CD σε αρχείο Microsoft Word με τις εικόνες σε ξεχωριστό αρχείο ως power point ή jpg.

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Με το 1ο αυτό τεύχος για το 2013 της περιοδικής έκδοσης «Ελληνική Ρευματολογία», συνεχίζουμε την προσπάθεια ανανέωσής του, που ξεκίνησε το 2012, τόσο με τη διαφοροποίηση του εικαστικού μέρους όσο και με την τακτική έκδοσή του.

Επιθυμία μας η ανανέωση που έχει επέλθει, να συνεχιστεί και στα επόμενα τεύχη, πράγμα που μπορεί να επιτευχθεί με την ουσιαστική βοήθεια όλων των συναδέλφων και μελών της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας και Επαγγελματικής Ένωσης Ρευματολόγων Ελλάδος (Ε.Ρ.Ε.-Ε.Π.Ε.Ρ.Ε.) και την αποστολή ενδιαφερόντων άρθρων. Μαζί με το υλικό, αναμένουμε και τις παρατηρήσεις σας, που θα συμβάλουν ουσιαστικά στην περαιτέρω βελτίωση της έκδοσής μας.

Πιστεύουμε ότι χαρακτηρίζεται από μεθοδικότητα, καθώς αποτελείται από πρόσφατες ανασκοπήσεις, ενδιαφέρουσες μελέτες, κλινικές περιπτώσεις και επιλεγμένες περιλήψεις άρθρων διεθνούς βιβλιογραφίας.

Ευελπιστούμε, πως η συγκεκριμένη κίνηση θα αναδείξει ακόμα περισσότερο την «Ελληνική Ρευματολογία» και παράλληλα θα συμβάλει στην ενημέρωση όλων των Ελλήνων Ρευματολόγων.

Με τιμή
Από τη Σύνταξη

miRNAs και συνοδοί πολυμορφισμοί στην προδιάθεση ανάπτυξης ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Περίληψη

Οι επιγενετικοί μηχανισμοί στη ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων κερδίζουν ολόένα έδαφος στις μελέτες της γενετικής βάσης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ). Πρόσφατα ανακαλύφθηκε μία νέα ομάδα μορίων γονιδιακής ρύθμισης τα microRNAs (miRNAs). Τα miRNAs εμπλέκονται στη μετα-μεταγραφική ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων. Διαφορετικά από τα φυσιολογικά επίπεδα έκφρασης των miR-146a, miRNA-155, miRNA-124a, miR-203, miR-223, miR-346, miR-132, miR-363, miR-498, miR-15a, και miR-16 έχουν περιγραφεί σε διάφορα ιστολογικά δείγματα ασθενών με ΡΑ. Οι πολυμορφισμοί αυτών των miRNAs και των γονιδιακών τους στόχων, οι οποίοι έχουν παλαιότερα συσχετισθεί με τη ΡΑ ή άλλες αυτοάνοσες νόσους, περιγράφονται στην παρούσα μελέτη ανασκόπησης. Τέλος, χρησιμοποιώντας εργαλεία βιοπληροφορικής προτείνουμε πολυμορφισμούς αυτών των miRNAs και των γονιδιακών τους στόχων που θα ήταν χρήσιμο να μελετηθούν για το ρόλο τους στην αιτιοπαθογένεια της ΡΑ.

Όροι ευρετηρίου

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, miRNA, πολυμορφισμός

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από υπερτροφία, υπερπλασία και αγγειογένεση του ινώδους ιστού συμβάλλοντας στην καταστροφή των αρθρώσεων^{1,2}. Τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντολογικοί παράγοντες έχουν εμπλακεί στη γενετική βάση της ΡΑ³. Ο κύριος γενετικός παράγοντας που έχει εμπλακεί στη γενετική της βάση είναι το γονίδιο HLA-DRB1, ενώ γενικότερα τα γονίδια HLA (human leukocyte antigen) θεωρείται ότι ευθύνονται για το ένα τρίτο της γενετικής βάσης της νόσου⁴. Σύμφωνα με τη σύγχρονη βιβλιογραφία πολλά μη-HLA γονίδια επίσης συμβάλλουν στην αιτιοπαθογένεια της νόσου⁵.

Οι κληρονομούμενες γενετικές αλλαγές που επηρεάζουν την έκφραση των γονιδίων και δημιουργούνται από αλλαγές στην πρωτοταγή δομή του DNA, γνωστές με τον όρο επιγενετικές αλλαγές, αποτελούν ένα άλλο πεδίο έρευνας στην αιτιοπαθογένεια της ΡΑ⁶⁻⁸. Ειδικότερα, οι επιγενετικές αλλαγές περιλαμβάνουν την μεθυλίωση του DNA, την τροποποίηση των ιστονών και την μεταγραφική/ μετα-μεταγραφική ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων από μικρά μόρια RNAs. Η μεθυλίωση του DNA που πραγματοποιείται στις βάσεις κυτοσίνης των περιοχών CpG καταστέλλει την έκφραση των γονιδίων μειώνοντας την ικανότητα δέσμευσης των μεταγραφικών παραγόντων ή επάγει τη δέσμευση των πρωτεϊνών MBPs στην περιοχή του προαγωγέα του γονιδίου οπότε και συνδέονται στη συνέχεια με άλλες πρωτεΐνες καταστολείς της μεταγραφικής διαδικασίας^{9,10}. Η τροποποίηση των ιστονών όπως ακετυλίωση, μεθυλίωση, απαμίωση, φωσφορυλίωση, ουβικουτίνωση επηρεάζουν το βαθμό συμπύκνωσης της χρωματίνης και κατ'επέκταση το βαθμό της μεταγραφής¹¹. Τέλος, τα μικρά RNAs είναι μεταγραφήματα τα οποία δε μεταφράζονται αλλά παίζουν ρόλο στην μεταγραφική και μετα-μεταγραφική ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων¹².

Πρόσφατα ανακαλύφθηκε μία νέα ομάδα μικρών μη-κωδικοποιούντων μορίων RNA, τα microRNAs (miRNAs). Τα miRNAs έχουν μέγεθος 22 νουκλεοτιδίων και ελέγχουν τη μεταγραφή του 30% των ανθρώπινων γονιδίων¹³. Ειδικότερα, τα miRNAs συνδέονται στην 3'-μη μεταγραφική περιοχή των mRNAs (messenger RNAs) στοχεύοντας τα για διάσπαση ή καταστολή της μετάφρασής τους¹⁴. Βέβαια, σύμφωνα με πιο πρόσφατες μελέτες τα miRNAs αλληλεπιδρούν επίσης και με αλληλουχίες στο 5'-UTR άκρο, στον πρωταγωγέα και στις μη-κωδικοποιούσες αλληλουχίες των γονιδίων στόχων τους¹⁵⁻¹⁷. Η πλειοψηφία των miRNAs κωδικοποιείται από τα ιντρόνια των γονιδίων και μόνο το ένα τρίτο τους από τις μεταξύ των γονιδίων περιοχές¹⁸. Σε ένα πρώτο βήμα το miRNA μεταγράφεται από την RNA πολυμεράση II οδηγώντας στο σχηματισμό του pri-miRNA που έχει τη μορφή φουρκέτας. Ακολούθως το pri-miRNA κόβεται από το ένζυμο Drosha μαζί με το συνένζυμο του DGCR8 (DiGeorge critical region 8) στο pre-miRNA οπότε και μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα από την πρωτεΐνη exportin 5 και το συμπράγοντά της RAN-GTP (RAS-related nuclear protein-Guanosine-5'-triphosphate). Εκεί το pre-miRNA πέπτεται από το ένζυμο Dicer (an RNase III endonuclease) και το συνοδό του TRBP (transactivator RNA binding protein) σε ένα δίκλωνο miRNA. Τέλος, το miRNA διαχωρίζεται από το ένζυμο RISC (RNA-induced silencing complex) σε δύο μονόκλωνα miRNAs. Ένα από τα δύο αποσυντίθεται (passenger), ενώ το άλλο miRNA (leading) και το RISC συνδέονται στο mRNA στόχο προκαλώντας τη διάσπασή του (πιο σπάνια) ή την καταστολή της μετάφρασής του^{18,19} (Εικόνα 1).

Ανωμαλίες στα επίπεδα έκφρασης των miRNAs έχουν συσχετισθεί με διάφορες αυτοάνοσες νόσους. Ως εκ τούτου τα miRNAs θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως διαγνωστικοί ή προγνωστικοί δείκτες των νόσων ή για τη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών²⁰⁻²². Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ανασκόπησης είναι να καταγραφούν τα miRNAs που εκφράζονται μη φυσιολογικά σε ασθενείς με PA, καθώς και οι πολυμορφισμοί αυτών miRNAs και των γονιδιακών τους στόχων που έχουν συσχετισθεί με διάφορες αυτοάνοσες νόσους οπότε και θα μπορούσαν να μελετηθούν περαιτέρω για το ρόλο τους στην αιτιοπαθογένεια της PA. Τέλος, χρησιμοποιώντας εργαλεία βιοπληροφορικής προσπαθήσαμε να προσδιορίσουμε άλλους μη μελετηθέντες πολυμορφισμούς των miRNAs και γονιδιακών τους στόχων, για τα οποία miRNAs έχει καταγραφεί μη φυσιολογική

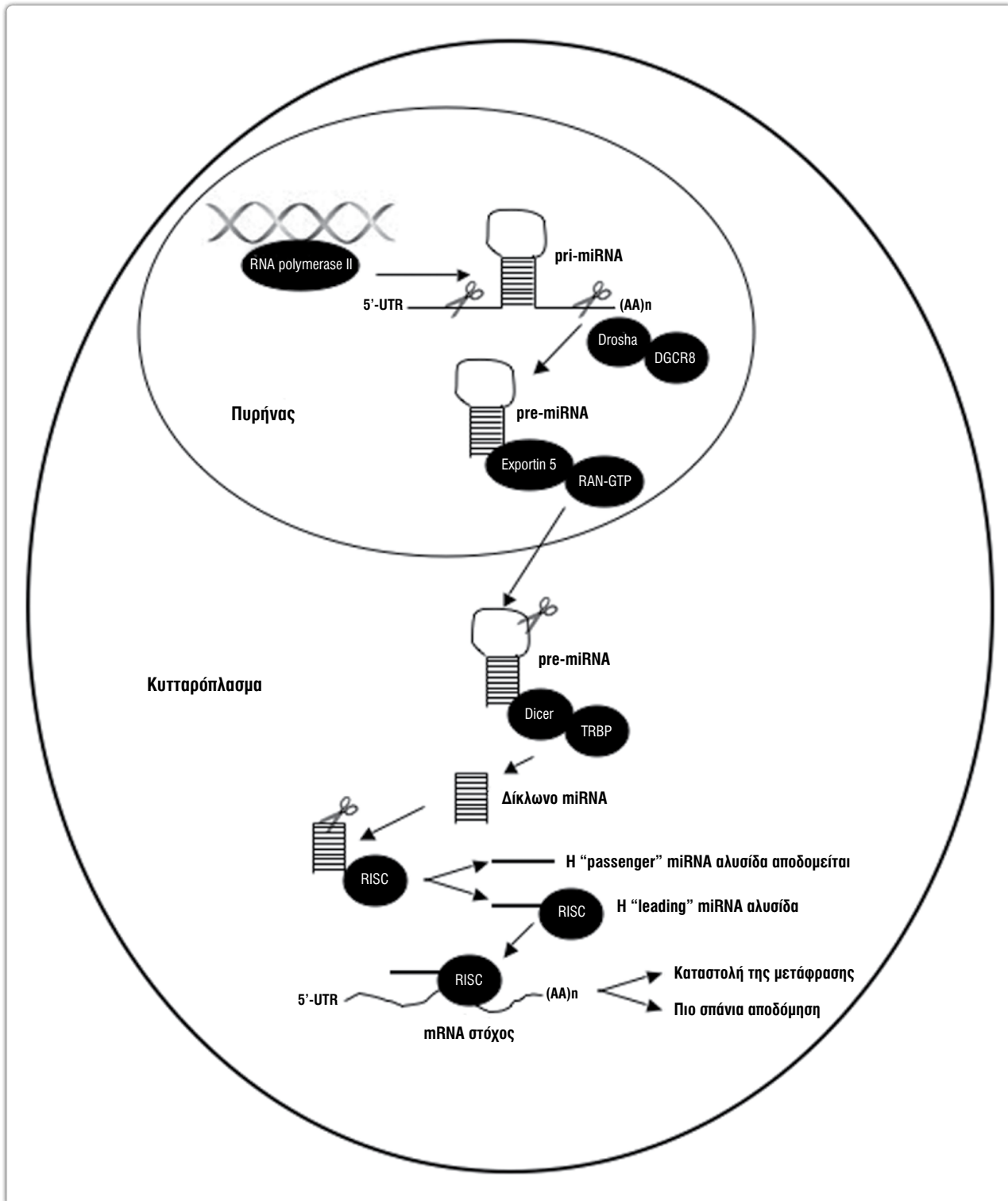
έκφρασή τους σε PA ασθενείς.

MIRNAS ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΣΤΗ PA mir-146a

Αυξημένα επίπεδα έκφρασης του miRNA-146a έχουν καταγραφεί σε αρθρικούς ινοβλάστες (fibroblast-like synovialocytes-FLS), στο αρθρικό υγρό (synovial fluid-SF), στα CD4+ T κύτταρα του περιφερικού αίματος και του αρθρικού υγρού, στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος (peripheral blood mononuclear cells-PBMC), και στον ορό του πλάσματος²³⁻²⁸. Επιπλέον, σε ασθενείς με PA βρέθηκε ότι τα επίπεδα του miRNA-146a στο αρθρικό υγρό ήταν μικρότερα από αυτά του πλάσματος τους²⁷.

Δύο γονίδια είναι γνωστά ως στόχοι του miR-146a: το TRAF6 (TNF receptor-associated factor 6) και το IRAK1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1)^{23,29}. Αν και δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα του mRNA ή των πρωτεϊνών των TRAF6 και IRAK1 μεταξύ ασθενών με PA και υγιών ατόμων, η καταστολή της έκφρασης του TRAF6 και/ή IRAK-1 στα THP-1 κύτταρα παρατηρήθηκε ότι οδηγούσε σε μειωμένα επίπεδα του TNF-α²³. Για το λόγο αυτό πιθανολογείται ότι η αυξημένη έκφραση του miR-146a ίσως ευθύνεται για την παρατεταμένη έκφραση του TNF-α λόγω διαταραχών στην έκφραση των TRAF6/IRAK1, τα οποία είναι μόρια κλειδιά στις οδούς των Toll-υποδοχέων και των υποδοχέων των κυτοκινών^{23,29}. Επιπλέον, τα γονίδια IRAK2, FADD, IRF-5, Stat-1, PTC1, FAF1 προτάθηκαν ως στόχοι του miR-146a, το οποίο σχετίζεται γενικότερα με μηχανισμούς φλεγμονής και απόπτωσης^{26,29-33}.

Ο πολυμορφισμός rs2910164 του miR-146a έχει, μέχρι σήμερα, μελετηθεί για το ρόλο του στην αιτιοπαθογένεια διαφόρων νόσων. Θετική συσχέτισή του έχει καταγραφεί με το καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, του προστάτη, του ήπατος, του στομάχου, του θυρεοειδούς, του τραχηλικού λεπιοειδούς καρκινώματος, του οισοφαγικού λεπιοειδούς καρκινώματος, ενώ τα δεδομένα γύρω από τη συσχέτισή του με τον καρκίνο του στήθους ή των ωοθηκών είναι αντιφατικά^{32,34-45}. Πιο συγκεκριμένα, ο πολυμορφισμός rs2910164 αφορά την υποκατάσταση μίας γουανίνης από μία κυτοσίνη G>C και βρέθηκε ότι επηρεάζει το σχηματισμό του πρόδομου μορίου του miR-146a και επομένως τα επίπεδα έκφρασής του^{32,35,42-44}. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι σε ετεροζυγώτες του πολυμορφισμού παράγονται δύο τύποι miRNA (miR-146a*G and miR-146a*C) με



Εικόνα 1. Η βιογένεση του miRNA.

πιθανούς διαφορετικούς γονιδιακούς στόχους⁴³. Επίσης, σε δικές μας μελέτες αποκαλύψαμε τη θετική συσχέτιση του IRAK1 πολυμορφισμού rs3027898 A>C με τη ΡΑ, ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) και την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ)^{46,47}. Ωστόσο, ο πολυμορφισμός αυτός δεν απαντάται σε μια αλληλουχία που θα μπορούσε να είναι πιθανός στόχος του miR-146a. Πιθανόν, όμως, να επιφέρει κάποια δομική αλλαγή στο 3'-UTR άκρο του IRAK1 mRNA ή να βρίσκεται σε ανισορροπία σύνδεσης με κάποιο άλλο πολυμορφισμό ο οποίος απαντάται πράγματι σε μία IRAK1 αλληλουχία η οποία αποτελεί στόχο του miR-146a. Και τα δύο αυτά ενδεχόμενα θα επηρέαζαν τελικά τη μετα-μεταγραφική ρύθμιση της έκφρασης του IRAK1 και ως εκ τούτου το ρόλο του στην μοριακή οδό των Toll-υποδοχέων και υποδοχέων της κυτοκίνης. Αξίζει να σημειωθεί ότι στις ίδιες μελέτες δεν παρατηρήσαμε καμία συσχέτιση του miR-146a rs2910164 G>C με τη ΡΑ, ΨΑ, και ΑΣ^{46,47}.

Τέλος, ο πολυμορφισμός rs6854081 του FGF2 γονιδίου (fibroblast growth factor 2), ο οποίος βρίσκεται σε πιθανή θέση στόχο του miRNA-146a, έχει συσχετισθεί με την οστική πυκνότητα του μηριαίου οστού⁴⁸.

miRNA-155

Αυξημένα επίπεδα του miRNA-155, το οποίο εμπλέκεται σε φλεγμονές και ανοσολογικές αποκρίσεις έχουν βρεθεί στον αρθρικό ιστό (synovial tissue-ST), FLS, SF, PBMC, και στον ορό του πλάσματος^(23,25,27). Οι πιθανοί στόχοι του miR-155 είναι τα γονίδια MMP-1, MMP-3, c-Maf, Bach-1, PU.1, CEBP, SHIP-1, ZIC3, HIVEP2, ZNF652, ARID2, και SMAD5^{25,49,50}. Ο πολυμορφισμός rs5186 (γνωστός και ως 1166A>C) στο 3'-UTR άκρο του AGTR1 (angiotensin II type-1 receptor) έχει βρεθεί ότι επηρεάζει τα επίπεδα έκφρασης του AGTR1. Στο αλληλόμορφο rs5186 C διαταράσσεται η αλληλουχία που αναγνωρίζει το miR-155 στο 3'-UTR άκρο του AGTR1. Ως αποτέλεσμα, τα επίπεδα της πρωτεΐνης AGTR1 είναι αυξημένα στους φορείς αυτού του αλληλομόρφου⁵¹⁻⁵³. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η πρωτεΐνη AGTR1 έχει συσχετισθεί με τη συστολική και τη διαστολική πίεση, το γεγονός αυτό υποστηρίζει τη θετική συσχέτιση αυτού του πολυμορφισμού με την υπέρταση⁵¹⁻⁵³.

miRNA-124a

Μειωμένα επίπεδα του miRNA-124a έχουν καταγραφεί σε FLS. Το miR-124a έχει συσχετισθεί με αποπτωτικές διαδικασίες και φλεγμονώδεις καταστάσεις, ενώ

οι γονιδιακοί του στόχοι είναι τα CDK-2, MCP-1, και IκΒΖ^{54,55}.

mir-203

Αυξημένα επίπεδα του miR-203 έχουν βρεθεί σε FLS οδηγώντας σε ενεργοποίησή τους πιθανώς διαμέσου της αυξημένης έκφρασης των MMP-1 και IL-6 μέσω της NF-κΒ οδού⁵⁶.

mir-223

Υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του miR-223 έχουν περιγραφεί σε ST, FLS, SF, ορό πλάσματος, και στα CD4+ T κύτταρα του περιφερικού αίματος⁵⁷. Τα επίπεδα του miR-223 στους ασθενείς με ΡΑ ήταν μικρότερα στο αρθρικό υγρό από ότι στο πλάσμα τους²⁷. Αυτό το miRNA φαίνεται πως επηρεάζει το σχηματισμό των κοκκιοκυττάρων και το μεταβολισμό της γλυκόζης διαμέσου των πρωτεϊνών των γονιδίων E2F1 και CEBP^{58,59}.

mir-346

Το miR-346 βρέθηκε επίσης αυξημένο σε FLS που βρίσκονταν υπό την επίδραση λιποσακχαριτών⁶⁰. Το miR-346 φαίνεται να εμπλέκεται στις φλεγμονές, ορμονικές και μεταβολικές διαδικασίες στοχεύοντας τα γονίδια Btk και RIP140^{60,61}.

mir-132, mir-363, mir-498

Τα miR-132, miR-363, miR-498 έχουν συσχετισθεί με φλεγμονώδεις καταστάσεις και στη νευροδιαβίβαση^{59,62,63}. Οι γονιδιακοί στόχοι αυτών των miRNAs δεν έχουν ακόμη προσδιοριστεί αλλά ανάλογα με τον υπό μελέτη ιστό έχουν καταγραφεί αυξημένα ή μειωμένα επίπεδά τους. Ειδικότερα το miR-132 βρέθηκε αυξημένο σε ST, SF, PBMC και μειωμένο στο ορό του πλάσματος^{23,27}. Επιπλέον, το miR-132 είχε μικρότερα επίπεδα έκφρασης στο αρθρικό υγρό από ότι στο πλάσμα ασθενών με ΡΑ²⁷. Το miR-363 είχε μικρότερα επίπεδα έκφρασης στα CD4+T κύτταρα των αρθρώσεων ή του αίματος αλλά αυξημένα στα PBMC²⁶. Τα επίπεδα του miR-498 ήταν μικρότερα από τα κανονικά στα CD4+ T κύτταρα του αρθρικού υγρού ή περιφερικού αίματος²⁶.

mir-15a, mir-16

Το miR-15a βρέθηκε αυξημένο στον ST, ενώ το miR-16 ήταν αυξημένο στα ST, SF, PBMC και ορό πλάσματος^{23,27}. Το miR-15a και miR-16 επηρεάζουν τις αποπτωτικές διαδικασίες και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων διαμέσου πλήθους γονιδιακών τους στόχων

(BCL2, DLK1, PDCD4, TIA1, RASSF5, Bim-1, Cyclin D1, cyclin E1, MYBA)⁶⁴⁻⁷⁰. Το χρωμοσωματικό έλλειμμα 13q14, όπου τα miR-15a/16 είναι χαρτογραφημένα, έχει συσχετισθεί με καλοήθεις λιπώδεις όγκους και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία⁷¹⁻⁷⁴. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ομόζυγη παρουσία αυτού του ελλείμματος έχει συσχετισθεί με πολύ χαμηλά επίπεδα έκφρασης των miR15a/16^{72,74}.

ΨΑΧΝΟΝΤΑΣ ΓΙΑ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΡΑ

Σήμερα είναι γνωστοί πολλοί πολυμορφισμοί (single nucleotide polymorphisms-SNPs) στο 3'-UTR άκρο γονιδίων, οι οποίοι καθώς αλλάζουν τη δέσμευση των miRNAs στα γονίδια στόχους τους προκαλούν πλήθος νόσων στον άνθρωπο⁷⁵. Για το λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί πολλά εργαλεία βιοπληροφορικής τα οποία στοχεύουν στην πρόβλεψη των γονιδιακών στόχων των miRNAs και στην ανίχνευση πολυμορφισμών που βρίσκονται σε τέτοιες αλληλουχίες στα 3'-UTR άκρα των γονιδίων. Η πρόβλεψη των SNPs, τα οποία θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα επίπεδα έκφρασης των miRNA ή την αλληλεπίδραση των miRNAs με τους γονιδιακούς τους στόχους και κατ' επέκταση τη σωστή λειτουργία της μοριακής οδού στην οποία εμπλέκονται, κρίνεται πολύ σημαντική.

Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήσαμε την ιστοσελίδα <http://www.ma.uni-heidelberg.de/apps/zmf/mirwalk> ώστε να προσδιορίσουμε σε ποια από τα προτεινόμενα ως γονίδια-στόχοι για κάθε προαναφερθέν miRNA προβλέπεται μια τέτοια συσχέτιση. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε θέτοντας τις ακόλουθες παραμέτρους: i) το μεγαλύτερο mRNA μεταγράφημα, ii) ως γονιδιακές περιοχές ανίχνευσης ο προαγωγέας, το 3'-UTR άκρο, το 5'-UTR άκρο, και οι κωδικοποιούσες περιοχές του γονιδίου, iii) το ελάχιστο μέγεθος της υπό ανίχνευσης περιοχής στα 7 νουκλεοτίδια, και iv) τα επιλεγόμενα προγράμματα ήταν το miRWalk, miRANDA, miRDB, RNA22, και TargetScan. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης παρουσιάζονται στον **πίνακα 1**.

Ακολουθώντας, χρησιμοποιήσαμε το πρόγραμμα MicroSnpere, για την πρόβλεψη του κατά πόσο ένα SNP εντός του 3'-UTR άκρου κάποιου γονιδίου σχετίζεται με την καταστροφή ή δημιουργία κάποιας θέσης αναγνώρισης από κάποιο miRNA⁷⁶. Ειδικότερα, μελετήσαμε κάθε προτεινόμενο γονιδιακό στόχο από τα προαναφερθέντα miRNA. Αν και βρήκαμε πολλά SNPs στο 3'-UTR άκρο αυτών των γονιδίων, αυτά βρίσκονταν σε αλληλουχίες που αναγνωρίζονταν από άλλα miRNAs και

όχι από τα miRNA που αναφέρθηκαν προηγουμένως για αυτά τα γονίδια. Μόνο στην περίπτωση των πολυμορφισμών rs11079869 G>A και rs12103812 G>A στο 3'-UTR άκρο του ZNF652 αυτοί οι πολυμορφισμοί είναι χαρτογραφημένοι σε αλληλουχίες που αποτελούν θέσεις στόχους του miR-155. Για το λόγο αυτό η μελέτη αυτών των πολυμορφισμών στην αιτιοπαθογένεια της ΡΑ προβάλλει να έχει σχετική προτεραιότητα.

Τέλος, χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων Patrocles προσδιορίσαμε μόνο δύο SNPs στις κωδικοποιούσες αλληλουχίες των προαναφερθέντων miRNAs: ο γνωστός και ευρέως μελετημένος πολυμορφισμός miR-146a rs2910164 G>C και το SNP rs34952329 (έλλειμμα ενός νουκλεοτιδίου C) στην αλληλουχία του πρόδρομου μορίου του miR-223.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Τα εργαλεία της βιοπληροφορικής βασίζονται μόνο στη συμπληρωματικότητα των αλληλουχιών του miRNA και του υπό ανίχνευση γονιδίου-στόχου του καθώς και του βαθμού συντηρητικότητάς των αλληλουχιών μεταξύ των ειδών. Ωστόσο, η συμπληρωματικότητα μεταξύ του miRNA και του γονιδιακού του στόχου μπορεί να επηρεαστεί από τη δομή του miRNA και του mRNA στόχου του, από πολυμορφισμούς εντός των συμπληρωματικών αλληλουχιών ή γεινιάζοντες πολυμορφισμούς προς αυτές τις αλληλουχίες, ενώ η λανθασμένη δράση κάποιων miRNAs και η συσχέτιση τους με κάποια νόσο μπορεί επίσης να επηρεαστεί από τα επίπεδα έκφρασης των miRNAs στα διάφορα κύτταρα και ιστούς, την παρουσία miRNAs στόχων στο 5'-UTR άκρο και στις κωδικοποιούσες αλληλουχίες των γονιδίων. Λαμβάνοντας όλα τα παραπάνω υπόψη αντιλαμβανόμαστε τη δυσκολία να προσδιορίσουμε τα SNPs, τα οποία πραγματικά επηρεάζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ των miRNA-mRNA και σχετίζονται με την ανάπτυξη νόσων. Δεν είναι λοιπόν τυχαίο πως μια μειονότητα των αποτελεσμάτων από τα εργαλεία βιοπληροφορικής επαληθεύεται και πειραματικά^{77,78}. Για το λόγο αυτό η δημιουργία πιο πολύπλοκων εργαλείων βιοπληροφορικής κρίνεται πολύ σημαντική για τον προσδιορισμό των κρίσιμων SNPs για τις μελλοντικές μελέτες γενετικής συσχέτισης.

Συντμήσεις:

ARID2, AT rich interactive domain 2; Bach-1, BTB and CNC homology; 1, basic leucine zipper transcription factor 1; BCL2, B-cell CLL/lymphoma 2; Bim-1, BCL2-like 1; Btk, Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase; CDK-2, Cyclin-dependent kinase 2; CEBP, CCAAT/

πίνακας 1. Οι πιθανές θέσεις αλληλεπίδρασης μεταξύ των miRNAs, για τα οποία έχουν περιγραφεί διαφορετικά από τα φυσιολογικά επίπεδα έκφρασης στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, και των καταγεγραμμένων γονδιακών τους στόχων.

ΓΟΝΙΔΙΟ	RefSeqID	MicroRNA	StemLoop ID	ΜΕΤΕΡΟΣ ΑΛΛΗ- ΛΟΧΥΙΑΣ ΣΤΟΧΟΥ	ΘΕΣΗ ΕΜΠΞΗΣ	ΑΛΛΗΛΟΧΥΙΑ	ΘΕΣΗ ΑΠΗΣΗΣ	ΠΕΡΙΟΧΗ	P-value	SPMS
IRAK1	NM_001569	hsa-miR-146a	hsa-mir-146a	8	2281	UGAGAACU	2274	3Ε-UTR	0.0207	1
IRAK1	NM_001569	hsa-miR-146a	hsa-mir-146a	8	2265	UGAGAACU	2258	3Ε-UTR	0.0207	1
IRAK1	NM_001569	hsa-miR-146a*	hsa-mir-146a	12	2214	CUCUGAAUUUCA	2203	CDS	0.0001	2
TRAF6	NM_145803	hsa-miR-146a	hsa-mir-146a	8	2454	UGAGAACU	2447	3Ε-UTR	0.0106	1
TRAF6	NM_145803	hsa-miR-146a	hsa-mir-146a	8	2389	UGAGAACU	2382	3Ε-UTR	0.0106	1
TRAF6	NM_145803	hsa-miR-146a	hsa-mir-146a	7	1974	UGAGAAC	1968	3Ε-UTR	0.0418	1
TRAF6	NM_145803	hsa-miR-146a	hsa-mir-146a	7	2453	GAGAACU	2447	3Ε-UTR	0.0418	2
TRAF6	NM_145803	hsa-miR-146a	hsa-mir-146a	7	2388	GAGAACU	2382	3Ε-UTR	0.0418	2
TRAF6	NM_145803	hsa-miR-146a*	hsa-mir-146a	10	2418	CCUCUGAAAU	2409	3Ε-UTR	0.0007	1
TRAF6	NM_145803	hsa-miR-146a*	hsa-mir-146a	9	2417	CUCUGAAAU	2409	3Ε-UTR	0.0027	2
STAT1	NM_007315	hsa-miR-146a	hsa-mir-146a	8	3435	GAGAACUG	3428	3Ε-UTR	0.0254	2
BACH1	NM_206866	hsa-miR-155	hsa-mir-155	10	4639	UUAUUGCUAA	4630	3Ε-UTR	0.0032	1
BACH1	NM_206866	hsa-miR-155	hsa-mir-155	9	4699	UUAUUGCUAA	4691	3Ε-UTR	0.0126	2
BACH1	NM_206866	hsa-miR-155	hsa-mir-155	9	4638	UUAUUGCUAA	4630	3Ε-UTR	0.0126	2
SPI1 (PU.1)	NM_001080547	hsa-miR-155	hsa-mir-155	9	1092	UUAUUGCUA	1084	3Ε-UTR	0.0015	1
SPI1 (PU.1)	NM_001080547	hsa-miR-155	hsa-mir-155	8	1091	UUAUUGCUA	1084	3Ε-UTR	0.0059	2
NPP5D (SHIP-1)	NM_001017915	hsa-miR-155	hsa-mir-155	8	4250	UUAUUGCU	4243	3Ε-UTR	0.0182	1
ZIC3	NM_003413	hsa-miR-155	hsa-mir-155	10	2645	UUAUUGCUAA	2636	3Ε-UTR	0.0019	1
ZIC3	NM_003413	hsa-miR-155	hsa-mir-155	9	2644	UUAUUGCUAA	2636	3Ε-UTR	0.0077	2
ZNF652	NM_014897	hsa-miR-155	hsa-mir-155	8	2548	UUAUUGCU	2541	3Ε-UTR	0.0489	1
ARID2	NM_152641	hsa-miR-155	hsa-mir-155	8	5882	UUAUUGCU	5875	3Ε-UTR	0.0441	1
CEBPB	NM_005194	hsa-miR-155	hsa-mir-155	8	1794	UUAUUGCU	1787	3Ε-UTR	0.0092	1
CEBPB	NM_005194	hsa-miR-155	hsa-mir-155	7	1793	UUAUUGCU	1787	3Ε-UTR	0.0362	2
IL6	NM_005225	hsa-miR-203	hsa-mir-203	9	488	GUGAAAUGU	480	Προσωγέας	0.0374	1
E2F1	NM_000633	hsa-miR-223	hsa-mir-223	8	431	GUCAGUUU	424	CDS	0.0199	2
BCL2	NM_000633	hsa-miR-15a	hsa-mir-15a	10	3749	UAGCAGCACA	3740	3Ε-UTR	0.0050	1
BCL2	NM_000633	hsa-miR-15a	hsa-mir-15a	9	3748	AGCAGCACA	3740	3Ε-UTR	0.0199	2
BCL2	NM_000633	hsa-miR-16	hsa-mir-16-1	9	3749	UAGCAGCAC	3741	3Ε-UTR	0.0199	1
BCL2	NM_000633	hsa-miR-16	hsa-mir-16-2	9	3749	UAGCAGCAC	3741	3Ε-UTR	0.0199	1
DLK1	NM_003836	hsa-miR-15a	hsa-mir-15a	9	1448	AGCAGCACA	1440	3Ε-UTR	0.0009	2
DLK1	NM_003836	hsa-miR-16	hsa-mir-16-1	8	1448	AGCAGCAC	1441	3Ε-UTR	0.0035	2
DLK1	NM_003836	hsa-miR-16	hsa-mir-16-2	8	1448	AGCAGCAC	1441	3Ε-UTR	0.0035	2
RASSF5	NM_003836	hsa-miR-15a	hsa-mir-15a	9	1828	UAGCAGCAC	1820	Προσωγέας	0.0374	1

enhancer binding protein; c-Maf, v-mafmusculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog; DLK1, Delta-like 1 homolog; E2F1, E2F transcription factor 1; FADD, Fas-associated via death domain; FAF1, Fas (TNFRSF6) associated factor 1; HIVEP2, Human immunodeficiency virus type I enhancer binding protein 2; IκBζ, Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor:zeta; IL-6, Interleukin 6; IRF-5, Interferon regulatory factor 5; IRAK2, Interleukin-1 receptor-associated kinase 2; MCP-1, Monocyte chemoattractant protein 1; MMP-1, Matrix metalloproteinase 1; MMP-3, Matrix metalloproteinase 3; MYBA, v-mybmyeloblastosis viral oncogene homolog A; NF-κB, Nuclear factor-κB; PDCD4, Programmed cell death 4; PTC1, Patched homolog 1; PU.1, Spleen focus forming virus (SFFV) proviral integration oncogene spi1; RASSF5, Ras association domain family member 5; RIP140, Nuclear receptor interacting protein 1; SHIP-1, Inositol polyphosphate-5-phosphatase; SMAD5, Mothers against decapentaplegic homolog 5; Stat-1, Signal transducer and activator of transcription 1; TIA1, T-cell-restricted intracellular antigen 1; ZIC3, Zic family member 3; ZNF652, Zinc finger protein 652.

abstract miRNAs and related polymorphisms in rheumatoid arthritis susceptibility

ANTHOULA CHATZIKYRIAKIDOU, PHD¹ / PARASKEVI V. VOULGARI, MD² / ALEXANDROS A. DROSOS, MD, FACR³

¹Biologist / ²Assistant Professor of Rheumatology

³Professor of Medicine/Rheumatology

Rheumatology Clinic, Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, Ioannina, Greece

The epigenetic mechanisms in regulation of genes' expression seem to be another field of research that gains land in genetic association studies of rheumatoid arthritis (RA) susceptibility factors. Recently, a new class of molecules has been discovered, the microRNAs (miRNAs). miRNAs are related to post-transcriptional regulation of genes' expression. Different expression patterns of mir-146a, miRNA-155, miRNA-124a, mir-203, mir-223, mir-346, mir-132, mir-363, mir-498, mir-15a, and mir-16 were documented in several tissue sample types of RA patients. The polymorphisms of these miRNAs and their gene

targets, which previously have been associated with RA or other autoimmune diseases, are also reviewed. Finally, using web-based tools we propose polymorphisms of the discussed miRNAs and their gene-targets that worth to be studied for their role in RA predisposition.

Keywords

rheumatoid arthritis, miRNAs, polymorphism

Βιβλιογραφία

1. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005;4:130-6.
2. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:182-8.
3. Dieudé P. Rheumatic diseases: environment and genetics. *Joint Bone Spine* 2009;76:602-7.
4. Deighton CM, Walker DJ, Griffiths ID, Roberts DF. The contribution of HLA to rheumatoid arthritis. *Clin Genet* 1989;36:178-82.
5. Barton A, Worthington J. Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an emerging picture. *Arthritis Rheum* 2009;61:1441-6.
6. Brooks WH, Le Dantec C, Pers JO, Youinou P, Renaudineau Y. Epigenetics and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010;34:207-19.
7. Maciejewska Rodrigues H, Jünger A, Gay RE, Gay S. Innate immunity, epigenetics and autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Mol Immunol* 2009;47:12-8.
8. Trenkmann M, Brock M, Ospelt C, Gay S. Epigenetics in rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;39:10-9.
9. Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci* 2006;31:89-97.
10. Bird AP, Wolffe AP. Methylation-induced repression-belts, braces, and chromatin. *Cell* 1999;99:451-4.
11. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007;128:693-705.
12. Costa FF. Non-coding RNAs, epigenetics and complexity. *Gene* 2008;410:9-17.
13. Sand M, Gambichler T, Sand D, Skrygan M, Altmeyer P, Bechara FG. MicroRNAs and the skin: tiny players in the body's largest organ. *J Dermatol Sci* 2009;53:169-75.
14. Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet* 2008;9:102-14.
15. Orom UA, Nielsen FC, Lund AH. MicroRNA-10a binds the 5'UTR of ribosomal protein mRNAs and enhances their translation. *Mol Cell* 2008;30:460-71.
16. Lytle JR, Yario TA, Steitz JA. Target mRNAs are repressed as efficiently by microRNA binding sites in the 5' UTR as in the 3' UTR. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:9667-72.

17. Zhou X, Duan X, Qian J, Li F. Abundant conserved microRNA target sites in the 5'- untranslated region and coding sequence. *Genetica* 2009;137:159-64.
18. Duroux-Richarda I, Jorgensen C, Apparailly F. miRNAs and rheumatoid arthritis - promising novel biomarkers. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13175.
19. Wittmann J, Jäck HM. microRNAs in rheumatoid arthritis: midget RNAs with a giant impact. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 1):i92-6.
20. Thamilarasan M, Koczan D, Hecker M, Paap B, Zettl UK. MicroRNAs in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Autoimmun Rev* May 18 2011 Epub ahead of print).
21. Iborra M, Bernuzzi F, Invernizzi P, Danese S. MicroRNAs in autoimmunity and inflammatory bowel disease: Crucial regulators in immune response. *Autoimmun Rev* 2012;11:305-14.
22. Alevizos I, Illei GG. MicroRNAs in Sjögren's syndrome as a prototypic autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2010;9:618-21.
23. Pauley KM, Satoh M, Chan AL, Bubb MR, Reeves WH, Chan EK. Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R101.
24. Nakasa T, Miyaki S, Okubo A et al. Expression of microRNA-146 in rheumatoid arthritis synovial tissue. *Arthritis Rheum* 2008;58:1284-92.
25. Stanczyk J, Pedrioli DM, Brentano F et al. Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1001-9.
26. Li J, Wan Y, Guo Q et al. Altered micro-RNA expression profile with miR-146a upregulation in CD4+T cells from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R81.
27. Murata K, Yoshitomi H, Tanida S et al. Plasma and synovial fluid microRNAs as potential biomarkers of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R86.
28. Niimoto T, Nakasa T, Ishikawa M et al. MicroRNA-146a expresses in interleukin-17 producing T cells in rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:209.
29. Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:12481-6.
30. Curtale G, Citarella F, Carissimi C et al. An emerging player in the adaptive immune response: microRNA-146a is a modulator of IL-2 expression and activation-induced cell death in T lymphocytes. *Blood* 2010;115:265-73.
31. Hou J, Wang P, Lin L et al. MicroRNA-146a feedback inhibits RIG-I-dependent Type I IFN production in macrophages by targeting TRAF6, IRAK1, and IRAK2. *J Immunol* 2009;183:2150-8.
32. Jazdzewski K, Murray EL, Franssila K, Jarzab B, Schoenberg DR, de la Chapelle A. Common SNP in pre-miR-146a decreases mature miR expression and predisposes to papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:7269-74.
33. Tang Y, Luo X, Cui H et al. MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signalling proteins. *Arthritis Rheum* 2009;60:1065-75.
34. Xu W, Xu J, Liu S et al. Effects of Common Polymorphisms rs11614913 in miR-196a2 and rs2910164 in miR-146a on Cancer Susceptibility: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2011;6:e20471.
35. Yue C, Wang M, Ding B et al. Polymorphism of the premiR-146a is associated with risk of cervical cancer in a Chinese population. *Gynecol Oncol* 2011;122:33-7.
36. Li D, Wang T, Song X et al. Genetic study of two single nucleotide polymorphisms within corresponding microRNAs and susceptibility to tuberculosis in a Chinese Tibetan and Han population. *Hum Immunol* 2011;72:598-602.
37. Zhou B, Wang K, Wang Y et al. Common genetic polymorphisms in pre-microRNAs and risk of cervical squamous cell carcinoma. *Mol Carcinog* 2011;50:499-505.
38. Okubo M, Tahara T, Shibata T et al. Association between common genetic variants in pre-microRNAs and gastric cancer risk in Japanese population. *Helicobacter* 2010;15:524-31.
39. Pastrello C, Polesel J, Della Puppa L, Viel A, Maestro R. Association between hsa-mir-146a genotype and tumor age-of-onset in BRCA1/BRCA2-negative familial breast and ovarian cancer patients. *Carcinogenesis* 2010;31:2124-6.
40. Guo H, Wang K, Xiong G et al. A functional variant in microRNA-146a is associated with risk of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese Han. *Fam Cancer* 2010;9:599-603.
41. Zeng Y, Sun QM, Liu NN et al. Correlation between premiR-146a C/G polymorphism and gastric cancer risk in Chinese population. *World J Gastroenterol* 2010;16:3578-83.
42. Xu B, Feng NH, Li PC et al. A functional polymorphism in Pre-miR-146a gene is associated with prostate cancer risk and mature miR-146a expression in vivo. *Prostate* 2010;70:467-72.
43. Jazdzewski K, Liyanarachchi S, Swierniak M et al. Polymorphic mature microRNAs from passenger strand of pre-miR-146a contribute to thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1502-5.
44. Xu T, Zhu Y, Wei QK et al. A functional polymorphism in the miR-146a gene is associated with the risk for hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2008;29:2126-31.
45. Shen J, Ambrosone CB, Di Cioccio RA, Odunsi K, Lele SB, Zhao H. A functional polymorphism in the miR-146a gene and age of familial breast/ovarian cancer diagnosis. *Carcinogenesis* 2008;29:1963-6.
46. Chatzikyriakidou A, Voulgari PV, Georgiou I, Drosos AA. The role of microRNA-146a (miR-146a) and its target IL-1R-associated kinase (IRAK1) in psoriatic arthritis susceptibility. *Scand J Immunol* 2010;71:382-5.
47. Chatzikyriakidou A, Voulgari PV, Georgiou I, Drosos AA. A polymorphism in the 3'-UTR of interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK1), a target gene of miR-146a, is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Joint Bone Spine* 2010;77:411-3.
48. Lei SF, Papiasian CJ, Deng HW. Polymorphisms in predicted miRNA binding sites and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011;26:72-8.
49. McCoy CE, Sheedy FJ, Qualls JE, Doyle SL, S.R., P.J. Quinn Murray, L.A. O'Neill, IL-10 inhibits miR-155 induction by Toll-like receptors. *J Biol Chem* 2010;285:20492-8.
50. Kurowska-Stolarska M, Alivernini S, Ballantine LE et al. MicroRNA-155 as a proinflammatory regulator in clinical and experimental arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011.

51. Ceolotto G, Papparella I, Bortoluzzi A et al. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives. *Am J Hypertens* 2011;24:241-6.
52. Martin MM, Buckenberger JA, Jiang J et al. The human angiotensin II type 1 receptor + 1166 A/C polymorphism attenuates microRNA-155 binding. *J Biol Chem* 2007;282:24262-9.
53. Sethupathy P, Borel C, Gagnebin M et al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: A mechanism for functional singlenucleotide polymorphisms related to phenotypes. *AJHG* 2007;81:405-13.
54. Nakamachi Y, Kawano S, Takenokuchi M et al. MicroRNA-124a is a key regulator of proliferation and monocyte chemoattractant protein 1 secretion in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1294-304.
55. Lindenblatt C, Schulze-Osthoff K, Totzke G. IkappaBzeta expression is regulated by miR-124a. *Cell Cycle* 2009;8:2019-23.
56. Stanczyk J, Ospelt C, Karouzakis E et al. Altered expression of miR-203 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and its role in fibroblast activation. *Arthritis Rheum* 2011;63:373-81.
57. Fulci V, Scappucci G, Sebastiani GD et al. miR-223 is overexpressed in T-lymphocytes of patients affected by rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 2010;71:206-11.
58. Pulikkan JA, Dengler V, Peramangalam PS et al. Cell-cycle regulator E2F1 and microRNA-223 comprise an autoregulatory negative feedback loop in acute myeloid leukemia. *Blood* 2010;115:1768-78.
59. Lu H, Buchan RJ, Cook SA. MicroRNA-223 regulates Glut4 expression and cardiomyocyte glucose metabolism. *Cardiovasc Res* 2010;86:410-20.
60. Alsaleh G, Suffert G, Semaan N et al. Bruton's tyrosine kinase is involved in miR-346-related regulation of IL-18 release by lipopolysaccharide-activated rheumatoid fibroblastlike synoviocytes. *J Immunol* 2009;182:5088-97.
61. Tsai NP, Lin YL, Wie LN. Micro-RNA mir346 targets the 5'UTR of RIP140 mRNA and up-regulates its protein expression. *Biochem J* 2009;424:411-8.
62. O'Neill LA. Boosting the brain's ability to block inflammation via microRNA-132. *Immunity* 2009;31:854-5.
63. Lagos D, Pollara G, Henderson S et al. miR-132 regulates antiviral innate immunity through suppression of the p300 transcriptional co-activator. *Nat Cell Biol* 2010;12:513-9.
64. Cimmino A, Calin GA, Fabbri M et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:13944-9.
65. Andersen DC, Jensen CH, Schneider M et al. MicroRNA-15a fine-tunes the level of Delta-like 1 homolog (DLK1) in proliferating 3 T3-L1 preadipocytes. *Exp Cell Res* 2010;316:1681-91.
66. Bhattacharya R, Nicoloso M, Arvizo R et al. MiR-15a and MiR-16 control Bmi-1 expression in ovarian cancer. *Cancer Res* 2009;69:9090-5.
67. Persson M, Andrén Y, Mark J, Horlings HM, Persson F, Stenman G. Recurrent fusion of MYB and NFIB transcription factor genes in carcinomas of the breast and head and neck. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:18740-4.
68. Salerno E, Scaglione BJ, Coffman FD et al. Correcting miR-15a/16 genetic defect in New Zealand Black mouse model of CLL enhances drug sensitivity. *Mol Cancer Ther* 2009;8:2684-92.
69. Wang F, Fu XD, Zhou Y, Zhang Y. Down-regulation of the cyclin E1 oncogene expression by microRNA-16-1 induces cell cycle arrest in human cancer cells. *BMB Rep* 2009;42:725-30.
70. Xie SY, Li YJ, Wang PY, Jiao F, Zhang S, Zhang WJ. miRNA-regulated expression of oncogenes and tumor suppressor genes in the cisplatin-inhibited growth of K562 cells. *Oncol Rep* 2010;23:1693-700.
71. Bartuma H, Nord KH, Macchia G et al. Gene expression and single nucleotide polymorphism array analyses of spindle cell lipomas and conventional lipomas with 13q14 deletion. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50:619-32.
72. Mosca L, Fabris S, Lionetti M et al. Integrative genomics analyses reveal molecularly distinct subgroups of B-cell chronic lymphocytic leukemia patients with 13q14 deletion. *Clin Cancer Res* 2010;16:5641-53.
73. Lehmann S, Ogawa S, Raynaud SD et al. Molecular allelokaryotyping of early-stage, untreated chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2008;112:1296-305.
74. Ouillette P, Erba H, Kujawski L, Kaminski M, Shedden K, Malek SN. Integrated genomic profiling of chronic lymphocytic leukemia identifies subtypes of deletion 13q14. *Cancer Res* 2008;68:1012-21.
75. Sethupathy P, Collins FS. MicroRNA target site polymorphisms and human disease. *Trends Genet* 2008;24:489-97.
76. Barenboim M, Zoltick BJ, Guo Y, Weinberger DR. MicroSNIper: a web tool for prediction of SNP effects on putative microRNA targets. *Hum Mutat* 2010;31:1223-32.
77. Witkos TM, Koscianska E, Krzyzosiak WJ. Practical Aspects of microRNA Target Prediction. *Curr Mol Med* 2011;11:93-109.
78. Lindow M. Prediction of targets for microRNAs. *Methods Mol Biol* 2011;703:311-7.

ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ Θ. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ¹ / ΠΕΡΙΚΛΗΣ ΒΟΥΝΟΤΡΥΠΙΔΗΣ² / ΝΙΚΟΛΕΤΤΑ ΚΕΦΑΛΑ³ / ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΡΤΑΛΗΣ⁴ / ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΜΠΕΡΜΠΕΡΙΔΗΣ⁵
¹Επιμελητής Ρευματολογικού Τμήματος, ²Επιμελητής Ρευματολογικού Τμήματος, ³Ειδικευόμενη Παθολογίας, ⁴Επιμελητής Ακτινολογικού Τμήματος, ⁵Διευθυντής Ρευματολογικού Τμήματος, Ρευματολογικό Τμήμα, 424 ΓΣΝΕ, Θεσ/νίκη

Παχυμηνιγγίτιδα λόγω κοκκιωμάτωσης Wegener: περιγραφή περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

(Παρουσίαση Ενδιαφέρουσας Περίπτωσης)

Περίληψη

Η συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος, κυρίως με προσβολή κρανιακών νεύρων, συμβαίνει στο 2-8% των ασθενών με κοκκιωμάτωση Wegener (Wegener granulomatosis, WG). Η μνηιγική προσβολή, με επίμονη και έντονη κεφαλαλγία ως κύρια εκδήλωση και πάχυνση με παθολογικό εμπλουτισμό της σκληράς μήνιγγας σε μαγνητική τομογραφία με σκιαστικό, είναι εξαιρετικά σπάνια. Παρακάτω αναφέρεται περίπτωση ασθενούς με παχυμηνιγγίτιδα λόγω περιορισμένης WG και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Όροι ευρετηρίου

κεντρικό νευρικό σύστημα, κοκκιωμάτωση Wegener, παχυμηνιγγίτιδα, σκληρά μήνιγγα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κοκκιωμάτωση Wegener (Wegener granulomatosis, WG) είναι μια πολυσυστηματική διαταραχή αγνώστου αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται παθολογοανατομικά από την παρουσία νεκρωτικής κοκκιωματώδους φλεγμονής και αγγειίτιδας μικρού και μεσαίου μεγέθους αγγείων [1]. Η προσβολή του νευρικού συστήματος συμβαίνει στο 23-54% των ασθενών με WG, και με συνηθέστερες νευρολογικές εκδηλώσεις πολλαπλή μονονευρίτιδα και, λιγότερο συχνά, περιφερική συμμετρική νευροαισθητήρια πολυνευροπάθεια [2, 3]. Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος απαντάται στο 2-8% των ασθενών και συνήθως σχετίζεται με δυσλειτουργία ενός ή περισσότερων κρανιακών νεύρων, συχνότερα δευτέρου, τρίτου, έκτου και εβδόμου. Η φλεγμονή των μνηνίγγων, γνωστή ως υπερτροφική παχυμηνιγγίτιδα λόγω της τυπικής εικόνας πάχυνσης της σκληράς μήνιγγας και ενίσχυση του σήματος μετά σκιαστικό στην μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging, MRI) εγκεφάλου, είναι εξαιρετικά σπάνια. Περιγράφουμε περίπτωση περιορισμένης WG με ρινικές βλάβες, μέση ωτίτιδα, μαστοειδίτιδα, νευροαισθητήρια έκπτωση της ακοής, παχυμηνιγγίτιδα και θετικά c-ANCA και PR-3 ANCA αντισώματα. Παρέχεται επίσης βιβλιογραφική ανασκόπηση της παχυμηνιγγίτιδας λόγω WG.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας ηλικίας 50 ετών παρουσιάσθηκε τον Ιανουάριο 2012 με αίσθημα ρινικής απόφραξης, έντονο αίσθημα πληρότητας και βάρους (αρ) ωτός, εμβοές σύστοιχου ωτός, ίλιγγο, και έντονη κεφαλαλγία (αρ) μετωποβρεγματικής χώρας με αντανάκλαση του άλγους στο σύστοιχο ημιμόριο του προσώπου.

Ο ασθενής ανέφερε αίσθημα ρινικής απόφραξης με παχύρρευστες ρινικές εκκρίσεις από 1 έτους. Μετά από 3 μήνες παρουσίασε αίσθημα πληρότητας και βάρους (αρ)

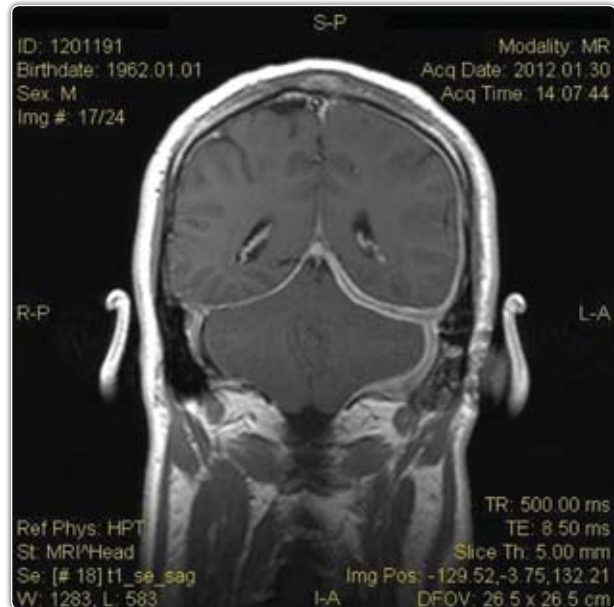
ωτός με συνοδό κεφαλαλγία, που οδήγησε σε διάγνωση μέσης ωτίτιδας, και ακολούθως τοποθέτηση σωληνίσκου αερισμού τον Μάιο 2011 χωρίς ιδιαίτερα αποτελέσματα. Τον Αύγουστο 2011 αναφέρεται έναρξη αρθραλγιών, ιδιαίτερα μεγάλων αρθρώσεων (γόνατα, αγκώνες), για τις οποίες έλαβε αγωγή με πρεδνιζόνη σε χαμηλές δόσεις για 1 μήνα, με ύφεση της συμπτωματολογίας. Τον Οκτώβριο 2011 εμφανίζεται επιδείνωση του αισθήματος πληρότητας και βάρους (αρ) ωτός και της κεφαλαλγίας, με ευρήματα συμβατά (αρ) μαστοειδίτιδας σε MRI εγκεφάλου. Ο ασθενής έλαβε αντιβιοτική και αντιφλεγμονώδη αγωγή, και ακολούθως τον Νοέμβριο 2011 υπεβλήθη σε μαστοειδεκτομή, χωρίς ανακούφιση της συμπτωματολογίας. Από 10ημέρου αναφέρεται έντονο αίσθημα πληρότητας (αρ) ωτός με εμβοές, έντονη κεφαλαλγία, και ίλιγγο, με συνοδά συμπτώματα αρθραλγίες άκρων χεριών και ποδιών με πρωινή δυσκαμψία, αδυναμία, και δεκαδική πυρετική κίνηση μέχρι 37,5°C.

Κατά την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε υμενίτιδα ΠΧΚ αρθρώσεων άμφω. Ευρήματα για δερματική, οφθαλμική, νευρολογική, ή πνευμονική προσβολή δεν υπήρχαν. Από την ΩΡΛ εξέταση βρέθηκε διάτρηση ρινικού διαφράγματος με επικάλυψη από κρούστες και εσχάρες, από όπου έγινε λήψη ιστοτεμαχίων, και σωληνίσκος αερισμού (αρ) ωτός με μέση ωτίτιδα. Το ακουόγραμμα κατέδειξε νευροαισθητήρια έκπτωση της ακοής αριστερά.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε αύξηση των δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ: 72mm, CRP: 28.9mg/l), λευκοκυττάρωση (WBC: 16.500 K/μl), θρομβοκυττάρωση (PLT: 533.000 K/μl), θετικός ρευματοειδής παράγοντας [RF: 39.4 IU/mL (φ.τ < 20 IU/mL)], IgG: 3.980 mg/dl, θετικά c-ANCA και PR-3 ANCA αντισώματα [c-ANCA: 1/320 (φ.τ < 1/160), PR-3 ANCA: 24.08 U/mL (φ.τ < 8 U/mL), p-ANCA: 1/80 (φ.τ < 1/160), MPO ANCA: 0.78 U/mL (φ.τ. < 5 U/mL)], και φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού: 1.0 mg/dl, γενική ούρων: χωρίς παθολογικά ευρήματα).

Από τον απεικονιστικό έλεγχο, η MRI εγκεφάλου κατέδειξε στην T1 ακολουθία μετά γαδολίνιο μερική κατάληψη των μαστοειδών κυψελών αριστερά, και πάχυνση και παθολογικό εμπλουτισμό της σκληράς μήνιγγας κατά μήκος του αριστερού ημισφαιρίου εγκεφάλου και παρεγκεφαλίδας, με επέκταση στο σκηνίδιο σύστοιχα (Εικόνα 1). Δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα σε ακτινογραφία θώρακος.

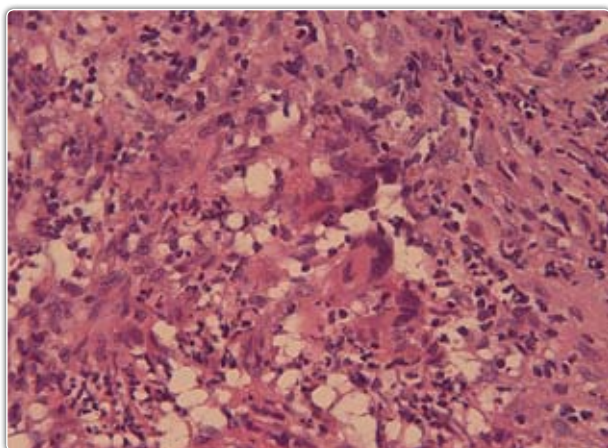
Η ιστολογική εξέταση του ρινικού βλεννογόνου κατέδειξε φλεγμονώδη εξεργασία με παρουσία συρρεό-



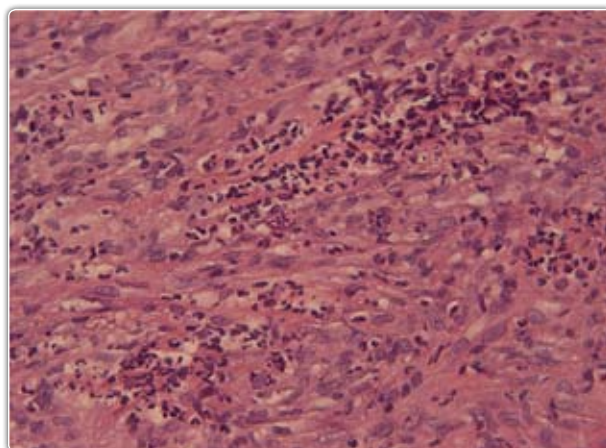
εικόνα 1. Πάχυνση και παθολογικός εμπλουτισμός της σκληράς μήνιγγας του αριστερού εγκεφαλικού ημισφαιρίου, με επέκταση στο σκηνίδιο καθώς και στο ημισφαίριο της παρεγκεφαλίδας σύστοιχα. Μερική κατάληψη των αριστερών μαστοειδών κυψελών.

των πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων τύπου Langhans (Εικόνα 2) και αγγείων με αλλοιώσεις τύπου λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας (Εικόνα 3), ευρήματα συμβατά με WG.

Στον ασθενή διεγνώσθη περιορισμένη WG με προσβολή ανωτέρου αναπνευστικού (ρινός, ωτός και παραρινίων κόλπων) και κεντρικού νευρικού συστήματος (μήνιγγας και πιθανώς ακουστικού νεύρου). Χορηγήθηκε αγωγή με πρεδνιζολόνη 32mg ημερησίως με βαθμιαία ελάττωση και μηνιαίες ώσεις κυκλοφωσφαμίδης σε συνδυασμό με κορτιζόνη (Endoxan 1.5g + Solu-Medrol 1g), συνολικά 7 σε αριθμό. Υπήρξε άμεση υποχώρηση των συμπτωμάτων με παραμονή όμως ήπιας νευροαισθητήριας έκπτωσης της ακοής στο ακουόγραμμα, βελτίωση των παθολογικών εργαστηριακών ευρημάτων (πτώση σε φυσιολογικά επίπεδα των δεικτών φλεγμονής και βελτίωση της θρομβοκυττάρωσης στον 1 μήνα, και αρνητικοποίηση των θετικών c-ANCA και PR-3 ANCA αντισωμάτων στους 6 μήνες)



εικόνα 2. Άθροιση πολυπύρνων γιγαντοκυττάρων τύπου Langhans (χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης, μεγέθυνση x40).



εικόνα 3. Αγγεία με αλλοιώσεις τύπου λευκοκυτταροκλαστικής αγγειϊτιδας (χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης, μεγέθυνση x40)

και μέτρια υποχώρηση της παχυμηνιγγίτιδας σε επανάληψη της MRI εγκεφάλου. Ο ασθενής ακολουθεί αγωγή συντήρησης με μεθοτρεξάτη 20mg εβδομαδιαίως και μέτριες δόσεις πρεδνιζολόνης (8 mg ημερησίως). Λόγω υποτροπής της κεφαλαλγίας σε ελάττωση της πρεδνιζολόνης, υπάρχει σκέψη για χορήγηση rituximab.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παχυμηνιγγίτιδα είναι μια εξαιρετικά σπάνια εκδήλωση της WG. Σε 2 πρόσφατες μεγάλες μελέτες παρατήρησης ασθενών με WG, παχυμηνιγγίτιδα παρατηρήθηκε σε κανέναν από τους 158 ασθενείς και μόνο σε 2 από τους 324 ασθενείς αντίστοιχα [2, 3]. Σε ανασκόπηση της αγγλικής βιβλιογραφίας, συμπεριλαμβανομένου και αναφορές μεμονωμένων περιστατικών παχυμηνιγγίτιδας σε WG, ανακαλύψαμε συνολικά 54 ασθενείς. Φαίνεται ότι η προσβολή των μηνίγγων συμβαίνει συχνότερα σε ασθενείς με κλινικά ενεργός περιορισμένη WG, και μάλιστα λίγους μήνες μετά την έναρξη της νόσου [4, 5], όπως και στον ασθενή μας. Ωστόσο μόνο σε δύο ασθενείς με WG και παχυμηνιγγίτιδα έχει αναφερθεί μαστοειδίτιδα [4].

Η επίμονη κεφαλαλγία είναι το πρωταρχικό και σχεδόν πάντοτε πρώτο σύμπτωμα της προσβολής των μηνίγγων σε WG [5]. Επειδή η κεφαλαλγία είναι ένα σύνθηρες σύμπτωμα σε ασθενείς με WG, η παχυμηνιγγίτιδα είναι πιθανόν να μην αναγνωριστεί εγκαίρως. Στους περισσότερους ασθενείς έχουν αναφερθεί νευ-

ρολογικά συμπτώματα λόγω κρανιακής νευροπάθειας, και συχνότερα της 2ης, 3ης, 6ης και 7ης εγκεφαλικής συζυγίας. Σπάνια και προσβολή του ακουστικού νεύρου μπορεί να συμβεί [6, 7]. Επιληπτικοί σπασμοί και εγκεφαλοπάθεια έχουν περιγραφεί. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων υπάρχουν αυξημένοι δείκτες φλεγμονής, όπως TKE και CRP. Όσον αφορά τα ANCA αντισώματα, βρίσκονται θετικά στον ορό, είτε c- ή p-ANCA, στα 2/3 των ασθενών. Σε συμφωνία με αυτά που αναφέρθηκαν προηγουμένως, έτσι και ο ασθενής μας εμφάνισε ως κύριο σύμπτωμα επίμονη κεφαλαλγία μαζί με πιθανή προσβολή του ακουστικού νεύρου, υψηλούς δείκτες φλεγμονής και θετικά c-ANCA και PR3-ANCA αντισώματα. Το γεγονός ότι υπήρξε αποκατάσταση της ακουστικής οξύτητας συγχρόνως με απεικονιστική βελτίωση της φλεγμονής στις μηνίγγες, μας κάνει να υποθέσουμε την συμμετοχή μιας μετακοχλιακής βλάβης, όπως παγίδευση-προσβολή του ακουστικού νεύρου λόγω πεπαχυμένης και φλεγμαίνουσας σκληράς μηνίγγας, στην νευροαισθητήρια βαρικοκίτα του ασθενούς μας, και λιγότερο μιας κοχλιακής βλάβης στον έσω αυτί αυτοανόσου διεργασίας.

Η ευαισθησία της αξονικής τομογραφίας για ανίχνευση προσβολής των μηνίγγων στη WG είναι χαμηλή, ενώ και τα ευρήματα από την εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού είναι μη ειδικά, όπως ήπια, κυρίως λεμφοκυτταρική πλειοκυττάρωση [8]. Ωστόσο, η ευρεία εφαρμογή της MRI διευκόλυνε σημαντικά την έγκαιρη διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με παχυ-

μηνιγγίτιδα. Το τυπικό εύρημα στην MRI είναι πάχυνση με ενίσχυση του σήματος μετά σκιαστικό της σκληράς μήνιγγας, και μερικές φορές της λεπτής μήνιγγας [4, 5]. Δύο διαφορετικές απεικονίσεις έχουν περιγραφεί: (α) διάχυτα παθολογική μήνιγγα, και (β) τοπικά πάχυνση και ενίσχυση του σήματος σκληράς μήνιγγας παρακείμενα σε προσβεβλημένους παραρρινίους κόλπους και οφθαλμικούς κόγχους [9]. Βιοψία της σκληράς μήνιγγας έχει αναφερθεί συνολικά σε 26 ασθενείς, και έγινε είτε σε περιπτώσεις απουσίας προσβολής άλλων οργάνων ή ιστών είτε σε περιπτώσεις όπου οι εξωκρανιακές βιοψίες ήταν ασαφείς ή μη διαγνωστικές [4]. Το συνθεότερο εύρημα ήταν νεκρωτική κοκκιωματώδης φλεγμονή, και σπανιότερα συνυπάρχουσα αγγειΐτιδα. Φαίνεται λοιπόν ότι ο παθογενετικός μηχανισμός της παχυμηνιγγίτιδας στη WG είναι μία TMαπομονωμένη κοκκιωματώδης φλεγμονή που προσβάλλει μόνο τις μήνιγγες (διάχυτη εικόνα φλεγμονής στην MRI), ή συνθεότερα μία επέκταση της κοκκιωματώδους φλεγμονής από τις παραρρινίες κοιλότητες και εισβολή σε παρακείμενους ιστούς συμπεριλαμβανομένου και των μηνίγγων (τοπική εικόνα φλεγμονής στην MRI) [4, 10], όπως και στον ασθενή μας.

Η έγκαιρη θεραπεία της παχυμηνιγγίτιδας σε WG σχετίζεται με θετική έκβαση όσον αφορά την εξάλειψη της νευρολογικής σημειολογίας. Ικανοποιητική απάντηση στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία με αποδρομή της κεφαλαλγίας, βελτίωση ή σταθεροποίηση της κρανιακής νευροπάθειας και άλλων νευρολογικών συμπτωμάτων, μείωση των δεικτών φλεγμονής ΤΚΕ και CRP, και μερικές φορές πλήρης υποχώρηση των παθολογικών ευρημάτων της MRI εγκεφάλου παρατηρήθηκε στην πλειοψηφία των ασθενών [5]. Ωστόσο, σε μερικές περιπτώσεις δεν υπήρχε σημαντική [8] έως καθόλου [11, 12] βελτίωση των βλαβών της παχυμηνιγγίτιδας στην MRI, παράλο την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων. Αυτό το εύρημα θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει υπολειμματική μετα-φλεγμονώδης ίνωση της μήνιγγας [11, 12]. Γι' αυτό το λόγο, η κλινική ανταπόκριση θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τον καθορισμό κάθε φορά της ανοσοκατασταλτικής αγωγής, για ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων παρενεργειών. Οι περισσότερες περιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένου του ασθενή μας, έλαβαν αρχικά την καθιερωμένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και κυκλοφωσφαμίδη, είτε από του στόματος είτε ενδοφλεβίως σε μηνιαίες ώσεις, σε δόσεις παρόμοιες με αυτές που χρησιμοποιούνται στη γενικευμένη WG, μεταπίπτοντας στη συνέχεια, μετά την επαγωγή της ύφεσης, σε από του

στόματος χορήγηση μεθοτρεξάτης ή αζαθειοπρίνης για διατήρηση της ύφεσης [5]. Ωστόσο σε υποτροπιάζουσες περιπτώσεις έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία αγωγή με rituximab [12-14] ή infliximab [15].

Συμπερασματικά, η παχυμηνιγγίτιδα είναι μια σπάνια εκδήλωση της κλινικά ενεργού περιορισμένης WG. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι σημαντικά για να αποφευχθεί μόνιμη νευρολογική δυσλειτουργία. Εάν τα κλινικά ευρήματα, τα αποτελέσματα για ANCA αντισώματα, τα παθολογικά ευρήματα της MRI εγκεφάλου και των εξωκρανιακών βιοψιών είναι ασαφή ή μη διαγνωστικά για WG, η βιοψία της σκληράς μήνιγγας μπορεί να είναι απαραίτητη για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση. Αν και δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες, η εμπειρία από τις αναφερθείσες περιπτώσεις, όπως και από την δική μας, δείχνει ότι οι περισσότεροι ασθενείς με παχυμηνιγγίτιδα λόγω WG ανταποκρίνονται στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και κυτταροτοξικά φάρμακα (κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, ή αζαθειοπρίνη), ιδίως όταν μια τέτοια θεραπεία ξεκινάει νωρίς, προτού συμβεί μη αναστρέψιμη νευρολογική βλάβη.

abstract

Pachymeningitis in Wegener granulomatosis: a case report and review of the literature

GRIGORIOS T. SAKELLARIOU¹, PERIKLIS VOUNOTRYPIDIS¹,
NICOLETTA KEFALA¹, NICOLAOS KARTALIS²,
CHARALAMPOS BERBERIDIS¹

¹Department of Rheumatology,
424 General Military Hospital, Thessaloniki, Greece

²Department of Radiology,
424 General Military Hospital, Thessaloniki, Greece

Central nervous involvement, mainly with symptoms of cranial neuropathies, occurs in 2-8% of patients with Wegener granulomatosis (WG). Meningeal involvement, with persistent and severe headache as main manifestation and abnormal thickening and enhancement of dural matter on post-contrast magnetic resonance imaging, is extremely rare. We report a case of

pachymeningitis due to limited WG and review the literature.

Keywords

central nervous system, dural matter, pachymeningitis, Wegener granulomatosis

Βιβλιογραφία

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
2. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.
3. Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993;33:4-9.
4. Di Comite G, Bozzolo EP, Praderio L, Tresoldi M, Sabbadini MG. Meningeal involvement in Wegener's granulomatosis is associated with localized disease. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(Suppl 41):S60-4.
5. Fam AG, Lavine E, Lee L, Perez-Ordenez B, Goyal M. Cranial pachymeningitis: an unusual manifestation of Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2003;30:2070-4.
6. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 12-1988. A 72-year-old man with headache and multiple cranial-nerve palsies. *N Engl J Med* 1988;318:760-8.
7. Newman NJ, Slamovits TL, Freidland S, Wilson WB. Neuro-ophthalmic manifestations of meningocerebral inflammation from the limited form of Wegener's granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 1995;120:613-21.
8. Specks U, Moder KG, McDonald TJ. Meningeal involvement in Wegener granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:856-9.
9. Murphy JM, Gomez-Anson B, Gillard JH, Antoun NM, Cross J, Elliott JD, et al. Wegener granulomatosis: MR imaging findings in brain and meninges. *Radiology* 1999;213:794-9.
10. Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:54-65.
11. Spranger M, Schwab S, Meinck HM, Tischendorf M, Sis J, Breitbart A, et al. Meningeal involvement in Wegener's granulomatosis confirmed and monitored by positive circulating antineutrophil cytoplasm in cerebrospinal fluid. *Neurology* 1997;48:263-5.
12. Bawa S, Mukhtyar C, Edmonds S, Webley M. Refractory Wegener's meningitis treated with rituximab. *J Rheumatol* 2007;34:900-1.
13. Sharma A, Kumar S, Wanchu A, Lal V, Singh R, Gupta V, et al. Successful treatment of hypertrophic pachymeningitis in refractory Wegener's granulomatosis with rituximab. *Clin Rheumatol* 2010;29:107-10.
14. Tamura N, Matsudaira R, Hirashima M, Ikeda M, Tajima M, Nawata M, et al. Two cases of refractory Wegener's granulomatosis successfully treated with rituximab. *Intern Med* 2007;46:409-14.
15. Hermann J, Reittner P, Scarpatetti M, Graninger W. Successful treatment of meningeal involvement in Wegener's granulomatosis with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2006;65:691-2.

Δακτυλίτις στην ψωριασική αρθρίτιδα

Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωρισθεί ότι η δακτυλίτιδα σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) είναι κλινικά σημαντική. Στο άρθρο αυτό γίνεται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη διάγνωση, τις εκδηλώσεις και τη θεραπεία της δακτυλίτιδας.

Η δακτυλίτιδα, διάχυτη διόγκωση όλου του δακτύλου, είναι χαρακτηριστική και συχνή εκδήλωση της ΨΑ και μπορεί να είναι με ευαισθησία στην πίεση ή χωρίς ευαισθησία. Μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία των δακτύλων και την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Επίσης είναι προγνωστική βαρύτητας της νόσου. Υπερήχοι και MRI αναδεικνύουν ότι η υποκείμενη παθολογία είναι καμπική τενοντοεπιτρίτιδα, οίδημα μαλακών μορίων περιμετρικά του τένοντα, ενθεσίτιδα, και, λιγότερο συχνά, υμενίτιδα. Η θεραπεία της δακτυλίτιδας περιλαμβάνει μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, κλασσικά DMARDs, και τοπική ένεση κορτιζόνης. Σε περίπτωση ανεπαρκούς απάντησης και εφόσον επηρεάζεται η λειτουργία, χορηγούνται αναστολείς TNFa.

Όροι ευρητηρίου

δακτυλίτις, θεραπεία, ψωριασική αρθρίτις, μαγνητική τομογραφία, υπέρηχοι

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια δυο εκδηλώσεις της σπονδυλοαρθροπάθειας (ΣΠΑ), η δακτυλίτις και η ενθεσίτις, προστέθηκαν στα κριτήρια ταξινόμησης της ΣΠΑ, ως αναπληρωματικές ρευματικές εκδηλώσεις της υμενίτιδας (αρθρίτιδας). Η δακτυλίτιδα είναι διάχυτη διόγκωση ολόκληρου του δακτύλου. Η ενθεσίτιδα είναι φλεγμονή της ένθεσης, της πρόσφυσης τένοντα, συνδέσμου, ή αρθρικού θυλάκου στο οστό. Και οι δυο αυτές εκδηλώσεις είναι φλεγμονώδεις και μπορεί να προηγούνται άλλων εκδηλώσεων της ΣΠΑ για μήνες ή έτη¹. Η ίδια η αρθρίτιδα εμφανίζεται πριν την ψωρίαση σε 6-18% των περιπτώσεων της ψωριασικής αρθρίτιδας (ΨΑ)^{2,3}. Η δακτυλίτιδα περιλαμβάνεται σήμερα στα κριτήρια ταξινόμησης της ΨΑ (κριτήρια Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR)^{4,5} και τα νέα κριτήρια ταξινόμησης της ΣΠΑ από τη Διεθνή Εταιρεία εκτίμησης της σπονδυλοαρθρίτιδας (Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS)^{6,7}. Έχει περιγραφεί ζωικό μοντέλο ΨΑ με δακτυλίτιδα⁸.

ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Η δακτυλίτις είναι σημαντική εκδήλωση της ΣΠΑ, με ειδικότητα για τη νόσο που αγγίζει το 95%.⁹ Νέα απεικονιστικές μέθοδοι, όπως οι υπέρηχοι και η μαγνητική τομογραφία (MRI), αποκάλυψαν ότι η υποκείμενη παθολογία στη δακτυλίτιδα είναι κυρίως καμπική τενοντοεπιτρίτις, οίδημα μαλακών μορίων γύρω από τον τένοντα, ενθεσίτις, και, λιγότερο συχνά, υμενίτις^{10,11,12}. Παρόμοιες αλλοιώσεις ανιχνεύονται και στα δάκτυλα των ποδιών στη ΣΠΑ.¹³ Στη μαγνητική τομογραφία, το οίδημα μαλακών μορίων μπορεί να είναι περιμετρικό.¹¹ Η απλή ακτινογραφία μπορεί να δείχνει περιστίτιδα.¹⁰

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Δακτυλίτιδα απαντά συχνά στην ΨΑ σε ποσοστό που φθάνει το 53% των ασθενών.^{5,14-21} Στο πρόγραμμα της

ΨΑ του Πανεπιστημίου του Toronto, η δακτυλίτιδα βρισκόταν στο 32.5% των ασθενών στην έναρξη και έφθανε στο 49.1% στη συνέχεια της παρακολούθησης.²² Σε άλλους πληθυσμούς, η συχνότητα αναφέρεται μικρότερη. Σε Βραζιλιάνους ασθενείς, δακτυλίτιδα αναφέρεται σε 7.8% των ανδρών και 12% των γυναικών,²³ και σε Κινέζους ασθενείς με ΨΑ σε Εξωτερικό ιατρείο δερματολογικής Κλινικής δακτυλίτιδα αναφέρεται σε 13.4% των ασθενών.²⁴ Στην Ψωριασική ΣηΑ, δακτυλίτιδα απαντάται σε ποσοστό 10%-30.6% των ασθενών,^{25,26,27} χωρίς διαφορά μεταξύ της πρώιμης (<2 έτη) και της προχωρημένης (>10 έτη) νόσου.²⁵

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η δακτυλίτις, διάχυτη διόγκωση όλου του δακτύλου είναι πιο συχνή μόνο στα πόδια παρά μόνο στα χέρια. Μπορεί όμως να είναι και στα χέρια και στα πόδια. Δακτυλίτιδα σε περισσότερα του ενός δάκτυλα ταυτόχρονα έχουν περισσότεροι του 50% των ασθενών. Συχνά η δακτυλίτιδα είναι υποτροπιάζουσα.²⁰ Δεν υπάρχει διαφορά στη συχνότητα ανάμεσα στην πολυαρθρική και την ολιγοαρθρική μορφή της νόσου.^{28,29} Μπορεί να είναι ευαίσθητη στην πίεση ή όχι. Το τελευταίο μάλλον αντανακλά τη χρονιότητα. Ωστόσο, η ευαίσθητη δακτυλίτιδα δεν έχει ποιοτικές διαφορές στο MRI από την μη ευαίσθητη δακτυλίτιδα.¹¹ Η δακτυλίτιδα μπορεί να είναι η μοναδική εκδήλωση της ΨΑ για μήνες έως έτη.¹ Η δακτυλίτις επιδρά στη λειτουργία των χεριών, καθώς μπορεί να περιορίζει την κάμψη των δακτύλων. Επιπρόσθετα είναι επιβαρυντικός παράγοντας της ΨΑ για την ακτινογραφική επιδείνωση των αρθρώσεων των δακτύλων με την δακτυλίτιδα.²⁰

Από τα ρευματικά συμπτώματα της ΨΑ (περιφερική αρθρίτιδα, σπονδυλική προσβολή, δακτυλίτις, ενθεσίτις) η περιφερική αρθρίτις θεωρείται από τους ασθενείς ότι συμβάλλει τα μέγιστα (24.8%) στο συνολικό φορτίο της νόσου, ενώ η συμβολή της δακτυλίτιδας είναι 14%.³⁰

ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Η διάγνωση της δακτυλίτιδας γίνεται με απλή επισκόπηση και ψηλάφηση (Εικόνα 1). Μια μελέτη αξιοπιστίας ανάμεσα σε Ρευματολόγους και Δερματολόγους ανάδειξε σημαντική διαφορά στη διάγνωση της δακτυλίτιδας.³¹ Το όργανο του Leeds για τη δακτυλίτιδα είναι ένα εργαλείο που μετράει την περίμετρο το δακτύλου στη βάση του προσβεβλημένου δακτύλου. Η περίμετρος του δακτύλου με δακτυλίτιδα πρέπει να είναι >10% σε σχέση με το αντίστοιχο στην άλλη πλευρά



εικόνα 1. Δακτυλίτις δε δυο δάκτυλα του ποδιού (ένα από 1 έτους, ανώδυνο (δεξιό πόδι), και το δεύτερο πρόσφατο, ευαίσθητο στην πίεση (αριστερό πόδι) σε γυναίκα ασθενή με δακτυλίτιδα. Η ασθενής δεν έχει ψωρίαση ή άλλη αρθρική εκδήλωση, αλλά ο πατέρας της έχει ψωρίαση.

δάκτυλο και η σύγκριση εκφράζεται ως αναλογία. Για πολλά χρόνια δεν υπήρχε μέθοδος για την εκτίμηση της δακτυλίτιδας. Η δακτυλίτις εκφραζόταν ως απλή αρίθμηση των δακτύλων με δακτυλίτιδα, αλλά και αυτή η εκτίμηση είχε μέτρια αξιοπιστία.^{31,32} Επιπροσθέτως, δεν υπήρχε αναφορά για ευαισθησία ή όχι. Ο δείκτης δακτυλίτιδας του Leeds (LDI) καλύπτει την ανάγκη αυτή. Η ευαισθησία βαθμολογείται σε κλίμακα 0 έως 3 (LDI) ή μόνο 0 για το μη ευαίσθητο, και 1 για το ευαίσθητο δάκτυλο (βασικό LDI).^{33,34} Επίσης προτάθηκε υπερηχογραφικός δείκτης υμενίτιδας με αλλοιώσεις μαλακών μορίων, υμενίτιδα, διαβρώσεις, και υπερτροφία οστού.³⁵

Η δακτυλίτις είναι χαρακτηριστική αλλά όχι παθογνωμονική εκδήλωση της ΨΑ. Δακτυλίτιδα απαντά επίσης στην αντιδραστική αρθρίτιδα και σε άλλες καταστάσεις²⁶ (Πίνακας).

ΔΑΚΤΥΛΙΤΙΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΤΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ

Πρόσφατα, έχουν περιγραφεί προκαταρκτικοί σύνθετοι δείκτες ενεργότητας της ΨΑ, ο σύνθετος δείκτης ενεργότητας ψωριασικής νόσου (composite psoriatic disease activity index, CPDAI), και το σκορ ενεργότητας νόσου της ψωριασικής αρθρίτιδας (psoriatic

πίνακας. Διαφορική διάγνωση της ψωριασικής δακτυλίτιδας

Ψωριασική αρθρίτιδα
Αντιδραστική αρθρίτιδα
Αδιαφοροποίητη σπονδυλοαρθρίτιδα
Βακτηριακή καμπική τενοντοελυτρίτιδα (M.tuberculosis, S.aureus, B.burgdorferi)
Πολυαρθρική ουρική αρθροπάθεια
Σαρκοείδωση
Δρεπανοκυτταρική αναιμία(σε παιδιά)

arthritis disease activity score, PANDAS). CPDAI αποτελείται από πέντε πεδία, την περιφερική αρθρίτιδα, τη δερματική νόσο, την ενθεσίτιδα, τη δακτυλίτιδα και τη σπονδυλική νόσο. Σε κάθε περιοχή η ενεργότητα της νόσου βαθμολογείται ως καμμία (0), ήπια (1), μέτρια (2) και έντονη (3), (ολικό σκορ, 0-15). Όσον αφορά τη δακτυλίτιδα, η βαθμολογία είναι: 0=δεν υπάρχει, 1= ≤ 3 δάκτυλα και φυσιολογική λειτουργία, 2= ≤ 3 δάκτυλα και λειτουργία περιορισμένη ή > 3 δάκτυλα και λειτουργία φυσιολογική, 3= > 3 δάκτυλα και λειτουργία περιορισμένη.³⁶ Ένα τροποποιημένο CPDAI χωρίς το πεδίο της σπονδυλικής νόσου, μπορούσε να διακρίνει την απάντηση στη θεραπεία με δυο διαφορετικές δόσης etanercept σε τυχαίοποιημένη μελέτης της ΨΑ.³⁷

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΔΑΚΤΥΛΙΤΙΔΑΣ

Η δακτυλίτις είναι εκδήλωση αρκετά ανθεκτική στη θεραπεία με τα κλασσικά φάρμακα. Σε ήπιες περιπτώσεις χορηγούνται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και κλασσικά νοσοτροποποιητικά (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs), μολονότι η ένδειξη αποτελεσματικότητας είναι αδύναμη.³⁸ Στην πραγματικότητα, η αποτελεσματικότητα των κλασσικών DMARDs (methotrexate [MTX], leflunomide, cyclosporine-A, injectable gold, sulfasalazine [ssz]) στην δακτυλίτιδα σπάνια αναφέρεται στις κλινικές μελέτες της ΨΑ. Η SSZ έχει σημαντική αποτελεσματικότητα στη δακτυλίτιδα.^{39,40} Η Leflunomide βελτίωσε τη δακτυλίτιδα σε μια ανοιχτή προοπτική μελέτη παρατήρησης.⁴¹ Η τοπική ένεση κορτιζόνης είναι συνήθως προσθετική θεραπεία σε εντοπισμένη νόσο.⁴² Η ένεση κατευθύνεται στο έλυτρο του τένοντα ή στα μαλακά μόρια γύρω από τον τένοντα. Οι Υπέρηχοι βοηθούν ιδιαίτερα στο

να κατευθύνεται η βελόνη στη σωστή θέση για τις ενέσεις αυτές. Ενέσεις κορτικοστεροειδούς στην μεσοφαλαγγική άρθρωση με υμενίτιδα προσφέρουν επίσης κάποια ανακούφιση.⁴³

Σε ασθενείς με ενεργό δακτυλίτιδα (≥ 1 θέση συν VAS ≥ 4),⁴⁴ οι συστάσεις της EULAR είναι ότι τα NSAIDs, και τοπικές ενέσεις κορτικοστεροειδούς χορηγούνται αρχικά, και σε περίπτωση μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης, μπορεί να χορηγηθεί αναστολέας του TNFα.⁴⁵ Παρόμοις είναι και οι οδηγίες της GRAPPA.⁴⁶ Οι αναστολείς του TNFα (infliximab, etanercept, adalimumab, and golimumab) έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στη δακτυλίτιδα της ΨΑ σε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες.^{37,45-50} Σε ασθενείς με προεξάρχουσα δακτυλίτιδα, αναστολείς του TNFα μπορεί να χορηγηθούν χωρίς προηγούμενη χρησιμοποίηση των κλασσικών DMARDs, μετά από ανεπαρκή απάντηση σε τοπική ένεση κορτικοστεροειδούς, σε ασθενείς με έντονο περιορισμό της φυσικής ικανότητας και ποιότητας ζωής-σχετιζόμενη με την υγεία.⁴⁵ Η δακτυλίτιδα μπορεί να απαντήσει αργά στη θεραπεία. Σε μια μελέτη με infliximab, το ποσοστό ασθενών με δακτυλίτιδα στην αρχή της θεραπείας ήταν 18% και την εβδομάδα 24 της θεραπείας ήταν 12%.⁵⁰ Infliximab συν MTX έδειξε καλύτερη αποτελεσματικότητα στην αρθρίτιδα, την ενθεσίτιδα και τη δακτυλίτιδα σε σχέση με τη MTX σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως MTX.³⁸ Η προσθήκη MTX στο golimumab βελτίωσε λίγο το σκορ δακτυλίτιδας (85%, vs 71%).¹⁴ Etanercept, σε δόση 50 mg την εβδομάδα ή 50 mg δυο φορές την εβδομάδα βελτίωσε στον ίδιο βαθμό τη δακτυλίτιδα χωρίς καμία διαφορά ανάμεσα στα δυο δοσολογικά σχήματα.⁵¹ Το Ustekinumab, ένα αντι-ιντερλευκίνης 12/23 μονοκλωνικό αντίσωμα έδειξε επίσης αποτελεσματικότητα στη δακτυλίτιδα.⁵²

abstract

Dactylitis in psoriatic arthritisLAZAROS I. SAKKAS, MD, DM, PHD(UK)^{1,2} Professor and Director,IOANNIS ALEXIOU, MD, PHD¹, Rheumatologist, THEODORA SIMOPOULOU, MD, PHD¹, Fellow in Rheumatology MARIANNA VLYCHOU, MD, PHD³, Assistant Professor¹Department of Rheumatology, and ³Radiology, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Biopolis 41110, Larissa, Greece, ²Center for Molecular Medicine, Old Dominion University, Norfolk, VA, USA

In recent years it has been recognized that dactylitis in patients with psoriatic arthritis (PsA) is of clinical importance. We review data on the detection, assessment, and treatment of dactylitis in PsA. Dactylitis, a diffuse swelling of the entire digit, is a characteristic and frequent manifestation of PsA and may be tender or not tender. It can affect patient's function and quality of life. It is also prognostic of disease progression. Ultrasound and MRI show the underlying pathology to be flexor tenosynovitis, peritendinous soft tissue oedema, enthesitis and, less frequently, synovitis. Treatment of dactylitis includes non-steroidal anti-inflammatory drugs, classical DMARDs and adjunctive local steroid injections. In inadequate response of patients with compromised function, TNF α inhibitors are used.

Keywords

dactylitis, psoriatic arthritis, psoriasis, MRI, TNF α inhibitors, ultrasonography, treatment.

Βιβλιογραφία

- Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, Macchioni P, Niccoli L, Padula A, et al. Isolated peripheral enthesitis and/or dactylitis: a subset of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1997;24(6): 1106-10.
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64 (Suppl 2): ii14-ii17.
- Michet CJ, Mason TG, Mazlumzadeh M. Hip joint disease in psoriatic arthritis: risk factors and natural history. *Ann Rheum Dis* 2005;64(7): 1068-70.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8): 2665-73.
- Coates LC, Conaghan PF, Emery P, Green M, Ibrahim G, Mcliver H, et al. Sensitivity and specificity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64(10):3150-55
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 777-83
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The assessment of spondyloarthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70: 25-31.
- Lories RJU, Matthys P, de Vlam K, Derese I, Luyten FP. Ankylosing enthesitis, dactylitis, and onychoprosiostitis in male DBA/1 mice: a model of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63: 595-98
- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European spondyloarthropathy study group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34: 1218-27
- Kane D, Greney T, Bresnihan B, Gibney R, FitzGerald O. Ultrasonography in the diagnosis and management of psoriatic dactylitis. *J Rheumatol* 1999;26: 1746-51.
- Healy PJ, Groves C, Chandramohan M, Helliwell PS. MRI changes in psoriatic dactylitis-extent of pathology, relationship to tenderness and correlation with clinical indices. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(1): 92-95.
- Olivieri I, D'Angelo S, Scarano E, Padula A. What is the primary lesion in dactylitis? *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(5): 561-62.
- Olivieri I, Barozzi L, Pierro A, De Matteis M, Padula A, Pavlica P. Toe dactylitis in patients with spondyloarthropathy: assessment by magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1997;24(5):926-30.
- Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes I, Krueger GG, Gladman D, Gómez-Reino J, et al. Golimumab, a human TNF-alpha antibody, administered every 4 weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: clinical efficacy, radiographic, and safety findings through 1 year of the randomized, placebo-controlled, GO-REVEAL study. *Arthritis Rheum* 2012.[Epub ahead of print].
- Helliwell PS, Porter G, GASPARD study group. Sensitivity and specificity of plain radiographic features of peripheral enthesopathy at major sites in psoriatic arthritis. *Skeletal Radiol* 2007;36: 1061-66
- Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology(Oxford)* 2003;42: 1460-68
- Michet CJ, Mason TG, Mazlumzadeh M. Hip joint disease in psoriatic arthritis: risk factors and natural history. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1068-70.
- Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23: 683-87
- Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;160: 1040-47
- Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 2005;64(2): 188-90.
- Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52(4): 1227-36.
- Gladman DD, Chandran V. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto psoriatic arthritis program. *Rheumatology* 2011;50(1): 25-31.
- de Carvalho HM, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, da Silva JA, Ximenes AC, Bértolo MB, et al. Gender characterization in a

- large series of Brazilian patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2012 Apr;31(4):687-95.
24. Yang Q, Qu L, Tian H, Hu Y, Peng J, Yu X, et al. Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25: 1409-14
 25. Rojas-Vargas M, Muñoz-Gomariz E, Escudero A, Font P, Zarco P, Almodovar R, et al. First signs and symptoms of spondyloarthritis--data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr;48(4):404-9.
 26. Rothschild BM, Pingitore C, Eaton M. Dactylitis: implications for clinical practice. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28: 41-47
 27. Payet J, Gossec L, Paternotte S, Burki V, Durnez A, Elhai M, et al. Prevalence and clinical characteristics of dactylitis in spondylarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30: 191-96
 28. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A classification study of clinical subsets in an inception cohort of early psoriatic peripheral arthritis-'DIP or not DIP revisited'. *Rheumatology* 2003;42: 1469-76
 29. Helliwell PS, Porter G, Taylor WJ, for the CASPAR study group. Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis than rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66: 113-17
 30. Dandorfer SW, Rech J, Manger B, Schett G, Engbrecht M. Differences in the patient's and physician's perspective of disease in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42: 32-41
 31. Chandran V, Gottlieb A, Cook RJ, Duffin CC, Garg A, Helliwell P, et al. International psoriasis and psoriatic arthritis reliability trial for the assessment of skin, joints, nails and dactylitis. *Arthritis Rheum* 2009;61: 1235-42
 32. Gladman DD, Cook RJ, Schentag C, Feletar M, Inman RI, Hitchon et al. The clinical assessment of patients with psoriatic arthritis: results of a reliability study of the spondyloarthritis research consortium of Canada. *J Rheumatol*. 2004;31:1126-31.
 33. Helliwell PS, Firth J, Ibrahim GH, Melsom RD, Shah I, Turner DE. Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(9): 1745-50.
 34. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring dactylitis in clinical trials: which is the best instrument to use? *J Rheumatol*. 2007 Jun;34(6):1302-6.
 35. Kaeley GS, D'Agostino MA, Grassi W, Ostergaard M, Olivieri I. GRAPPA 2011: proceedings from the ultrasound imaging module. *J Rheumatol* 2012;39(11):2211-13
 36. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, Waxman R, Coates LC, Veale J D, Helliwell P, et al Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):272-7.
 37. FitzGerald O, Helliwell P, Mease P, Mumtaz A, Coates L, Pedersen R, et al. Application of composite disease activity scores in psoriatic arthritis to the PRESTA data set. *Ann Rheum Dis* 2012;71: 358-62.
 38. Baranaukaite A, Raffayová H, Kungurov N, Kubanova A, Venalis A, Helmle L, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naïve patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(4): 541-48.
 39. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39(12): 2013-20.
 40. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38(5): 618-27.
 41. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Stolfa J, Sipek-Dolnicar A, Thaci D, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res* 2012. [Epub ahead of print].
 42. Eder L, Chandran V, Ueng J, Bhella S, Lee KA, Rahman P, et al. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(7): 1367-73.
 43. Falletti P, Frediani B, Filippou G, Acciai C, Baldi F, Storri L, et al. Enthesitis of proximal insertion of the deltoid in the course of seronegative spondylarthropathies. An atypical enthesitis that can mimic impingement syndrome. *Scand J Rheumatol* 2002;31(3): 158-62.
 44. Marchesoni A, Altomare G, Matucci-Cerinic M, Balato N, Olivieri I, Salvarani C, et al. An Italian shared dermatological and rheumatological proposal for the use of biological agents in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:578-86
 45. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012;71(1): 4-12.
 46. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(9): 1387-94.
 47. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009;60(4): 976-86.
 48. Gladman DD; ACCLAIM Study Investigators, Sampalis JS, Illoz O, Guérette B. Responses to adalimumab in patients with active psoriatic arthritis who have not adequately responded to prior therapy: effectiveness and safety results from an open-label study. *J Rheumatol* 2010;37(9): 1898-906.
 49. Kavanaugh A, Mease P. Treatment of psoriatic arthritis with tumor necrosis factor inhibitors: long-term outcomes including enthesitis and dactylitis with golimumab treatment in the long-term extension of a randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2012;89(Suppl): 90-93.
 50. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64: 1150-57
 51. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pedersen RD et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 2010 2;340:c147
 52. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009;373(9664): 633-40.

Πολιτική της Κύπρου για τις ρευματικές παθήσεις

Όροι ευρετηρίου
Ρευματικές Παθήσεις, Πολιτική Υγείας, Στρατηγικός Σχεδιασμός, Υπηρεσίες Υγείας

Στις μέρες μας η χάραξη πολιτικής και ο στρατηγικός σχεδιασμός στον τομέα της υγείας, θα πρέπει να προηγούνται των όποιων νομοθετικών και θεσμικών αλλαγών. Θα πρέπει πάντα να δίνεται η ευκαιρία για ενσωμάτωση των απόψεων όλων των κοινωνικών εταίρων και της κοινωνίας των πολιτών στις πολιτικές υγείας. Με τον τρόπο αυτό παρέχεται η δυνατότητα για καλύτερη διαχείριση των ανθρώπινων και υλικοτεχνικών πόρων για την υλοποίηση των σχεδιασμών αυτών και εξασφαλίζεται η διαφάνεια.

Οι Ρευματικές Παθήσεις (Ρ.Π.) είναι αρκετά διαδεδομένες στο γενικό πληθυσμό και οι επιπτώσεις τους είναι διάχυτες. Οι ρευματοπαθείς και τα μέλη των οικογενειών τους έχουν μεγάλη επιβάρυνση στην ποιότητα ζωής τους. Οι Ρ.Π. έχουν επιπτώσεις σχεδόν στο ένα τέταρτο του Ευρωπαϊκού πληθυσμού, περισσότεροι από 120 εκ ευρωπαίοι πολίτες συμπεριλαμβανομένων και νεαρών ατόμων, τουλάχιστο μια φορά στην ζωή τους προσβάλλονται από κάποια μορφή ρευματοπάθειας.¹ Συνήθως οι ασθενείς με Ρ.Π. έχουν χαμηλή ποιότητα ζωής, εμφανίζουν διαφόρου βαθμού ανικανότητα και αναπηρία. Οι ρευματοπαθείς έχουν μακροχρόνια πορεία με αποτέλεσμα να έχουν ψηλό δείκτη επιπολασμού και ως εκ τούτου απορροφούν σημαντικούς πόρους από τον προϋπολογισμό της Ευρωπαϊκής Υγειονομικής περίθαλψης και τον προϋπολογισμό των κοινωνικοοικονομικών συστημάτων των Κρατών Μελών (Κ.Μ.)

Οι δυσμενείς επιπτώσεις των Ρ.Π. στην υγεία, στο κοινωνικό σύνολο και στην οικονομία της κάθε χώρας, αποτελούν γεγονότα που χρήζουν άμεσης αξιολόγησης αφού σε σύγκριση με άλλες ομάδες νοσημάτων, οι Ρ.Π. αποτελούν το πιο συχνό αίτιο απουσίας από την εργασία, ιατρικών επισκέψεων και μακροχρόνιας λειτουργικής ανικανότητας.^{2,3}

Σήμερα η Κύπρος δηλώνει απούσα στην ύπαρξη στοιχείων που να καθορίζουν τις διαστάσεις και το μέγεθος των Ρ.Π. όπως επίσης και στην ύπαρξη ολοκληρωμένης πολιτικής για την ολιστική και συντονισμένη αντιμετώπιση των παθή-

σεων αυτών. Σύμφωνα με τα ευρήματα της Ευρωπαϊκής Έρευνας Υγείας(2008)⁴ η συχνότητα της Ρευματοειδής Αρθρίτιδας στον Κυπριακό πληθυσμό ανέρχεται στο 2,5%, αρκετά ψηλή σε σύγκριση με τη συχνότητα της νόσου σε παγκόσμιο επίπεδο, η οποία υπολογίζεται στο 0,5-3,0% (Πίνακας 1).⁵

Στην Κύπρο βάσει της υφιστάμενης Νομοθεσίας όλοι οι Κύπριοι πολίτες που πάσχουν από ΡΠ. ανεξάρτητα από τα εισόδημα τους, δικαιούνται δωρεάν ιατροφαρμακευτική περίθαλψη από τις κρατικές υπηρεσίες υγείας.⁶ Οι Υπηρεσίες Κοινωνικής Ευημερίας τους παρέχουν δημόσια βοήθημα στη βάση οικονομικών επιδομάτων/ χορηγίας, βάσει κριτηρίων που καθορίζονται από την ισχύουσα νομοθεσία [Ν. 95(1) 2006]. Επίσης το κράτος παρέχει χορηγία προς τον ΑΣΚ με σκοπό την ψυχοκοινωνική στήριξη των μελών του. Σχετικά με το θέμα της απασχόλησης των ρευματοπαθών, βάσει του σχετικού Νόμου «Ο περί Πρόσληψης Ατόμων με Αναπηρίες στον Ευρύτερο Δημόσιο Τομέα (Ειδικές Διατάξεις) Νόμος του 2009 (Ν.146(I)/2009)», προσλαμβάνονται σε θέσεις απασχόλησης στον ευρύτερο δημόσιο τομέα, άτομα με αναπηρίες σε ποσοστό 10% επί των κενών θέσεων του τρέχοντος έτους.

Τα τελευταία χρόνια η Ευρωπαϊκή Ένωση έδωσε ιδιαίτερη σημασία στην αντιμετώπιση των ρευματικών και μυοσκελετικών παθήσεων. Το 2008 το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο εξέδωσε γραπτή συμφωνία με την οποία καλεί την Ευρωπαϊκή Επιτροπή και το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο να συμπεριλάβουν τις ΡΠ. μέσα στις προτεραιότητες της υγείας και να ενθαρρύνουν τα Κ.Μ. να αναπτύξουν Εθνικές Στρατηγικές για τα νοσήματα αυτά. Ακολούθως, το 2010 η Ευρωπαϊκή Προεδρία εξέδωσε σύσταση προς τα Κ.Μ. για καταρτισμό Εθνικού Σχεδίου Δράσης για τις ΡΠ. στηριζόμενο σε έξι πεδία παρέμβασης:⁷

- Οι ρευματικές και μυοσκελετικές παθήσεις να συμπεριληφθούν στις προτεραιότητες στις πολιτικές υγείας,
- Διασφάλιση του δικαιώματός των ασθενών για πρόσβαση σε ποιοτικές υπηρεσίες υγείας,
- Πλήρη ενσωμάτωση των ρευματοπαθών στην οικονομική και κοινωνική ζωή,
- Έγκαιρη πρόληψη και θεραπεία βασισμένη σε τεκμηριωμένα στοιχεία και πρότυπα περίθαλψης,
- Συμμετοχή των ασθενών στο σχεδιασμό και στην εφαρμογή πολιτικής,
- Αυξημένη χρηματοδότηση της έρευνας για τα νοσήματα αυτά.

Βάσει των πιο πάνω το Υπουργείο Υγείας της Κύπρου, το 2010 έχει προβεί σε επανασύσταση και επαναλειτουργία

πίνακας. Ο επιπολασμός της ΡΑ. ανά τον κόσμο-ανασκόπηση μελετών

ΧΩΡΑ	ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ
Γερμανία	3.0
Βουλγαρία	0.9
Τσεχία	0.4
Δανία	0.9
Νορβηγία	0.4-0.5
Σουηδία	0.9
Ολλανδία	0.9-1.5
Ηνωμένο Βασίλειο	0.5-2.0
ΗΠΑ	0.5-1.6

Πηγή :Kvien, 2004. Προσαρμογή από τους συγγραφείς.

της Εθνικής Επιτροπής για τις ΡΠ. με κύριο σκοπό την καταγραφή της Εθνικής Στρατηγικής για τις Ρευματικές Παθήσεις(Ε.Σ.ΡΠ.).⁸ Η καταγραφή της Ε.Σ.ΡΠ. ολοκληρώθηκε λαμβάνοντας υπόψη τα διεθνή και κυπριακά επιδημιολογικά δεδομένα, την οικονομική και κοινωνική επιβάρυνση, τις διακρυσίσεις και τις κατευθυντήριες οδηγίες της ΠΟΥ και άλλων διεθνών οργανισμών, όπως επίσης και την Ευρωπαϊκή πολιτική για τις ΡΠ. Επίσης, αξιολογήθηκαν όλες οι υφιστάμενες παρεχόμενες υπηρεσίες προς τους ρευματοπαθείς τόσο του ιδιωτικού, όσο και του δημόσιου τομέα, όπως επίσης και οι απόψεις όλων των εμπλεκόμενων φορέων.

Η Ε.Σ.ΡΠ. στηρίζεται σε 5 άξονες οι οποίοι συνθέτουν ολιστικά μια συγκροτημένη και ολιστική προσπάθεια για ορθότερη αντιμετώπιση των ΡΠ., οι οποίοι είναι οι εξής:

- **Άξονας 1ος** - Ενημέρωση του Πληθυσμού-Έγκαιρη διάγνωση
- **Άξονας 2ος** - Θεραπεία • Αποκατάσταση - Κοινωνική Υποστήριξη
- **Άξονας 3ος** - Έρευνα
- **Άξονας 4ος** - Συλλογή Δεδομένων/ Δημιουργία Αρχείου
- **Άξονας 5ος** - Εκπαίδευση

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η σημερινή είναι γενικά αποδεκτό ότι η πρόοδος της βιοϊατρικής τεχνολογίας αυξάνει το κόστος παροχής

φροντίδας υγείας και καθιστά αναγκαία την διαμόρφωση πιο συνειδητών πολιτικών για εξορθολογισμό των δαπανών, με γνώμονα πάντα το συμφέρον των πολιτών και της κοινωνίας.

Στην Κύπρο υπάρχει ανάγκη για χάραξη ολοκληρωμένης πολιτικής για ολιστική και συντονισμένη αντιμετώπιση των ΡΠ, με στόχο η πολιτεία να θέσει τις παθήσεις αυτές στις πολιτικές προτεραιότητες του τομέα της υγείας. Η βελτίωση των συνθηκών υγειονομικής περίθαλψης των ρευματοπαθών και η καλύτερη πρόσβαση τους σε ποιτικές υπηρεσίες υγείας θεωρούνται απαραίτητες αφού αποτελούν βασικό χαρακτηριστικό κοινωνικής και οικονομικής ευημερίας, καθώς και προόδου σε μια σύγχρονη και ευνομούμενη κοινωνία. Οι υπηρεσίες υγείας της Κύπρου θα πρέπει να σχεδιαστούν προσεκτικά, προκειμένου να συμβάλουν αποτελεσματικά στην καταπολέμηση των ΡΠ, και στην προαγωγή της υγείας του πληθυσμού. Επιπλέον, ο σωστός σχεδιασμός του ανθρώπινου δυναμικού όσο αφορά την ποιότητα, την επάρκεια και την ορθολογιστική κατανομή του, θα συμβάλει σημαντικά στην ικανοποίηση των άμεσων αλλά κυρίως των μελλοντικών αναγκών των ρευματοπαθών σε υπηρεσίες υγείας. Η αξιοποίηση του ανθρώπινου δυναμικού και η βελτίωση της συνεργασίας μεταξύ του ιδιωτικού και του δημόσιου τομέα θα συμβάλει σημαντικά στην μείωση των συνολικών δαπανών, αφού το κόστος απασχόλησης αφορά περίπου στο 60% των συνολικών δαπανών υγείας (reference).

Η απουσία από την Κύπρο ενός καθολικού συστήματος υγείας, το οποίο να διασφαλίζει σε όλους τους πολίτες ίση πρόσβαση προς τις υπηρεσίες υγείας,⁹ αποτελεί ακόμα ένα επιτακτικό λόγο για την ανάγκη ανάπτυξης και εφαρμογής Ε.Σ.ΡΠ, αφού αυτή εμποδίζει κοινωνικούς και οικονομικούς φραγμούς στο τομέα της υγείας. Επιπλέον, προωθεί τη συνεργασία μεταξύ όλων των εμπλεκόμενων φορέων τόσο του δημόσιου όσο και του ιδιωτικού τομέα, γεγονός που διασφαλίζει την καλύτερη οργάνωση και επομένως την επάρκεια των υπηρεσιών υγείας. Παράλληλα, η απουσία ενός ολοκληρωμένου λογισμικού συστήματος στον χώρο της υγείας στον οποίο να καταχωρούνται στοιχεία από όλους τους παροχείς, εμποδίζει την ύπαρξη οργανωμένων και αξιόπιστων βάσεων δεδομένων και την ασφαλή συλλογή στοιχείων, για τον υπολογισμό τόσο της γενικότερης επιβάρυνσης, όσο και της περεταίρω επιδημιολογικής μελέτης των νοσημάτων αυτών. Επομένως η δημιουργία μητρώου ασθενών θα συμβάλει σημαντικά στη συλλογή στοιχείων και στην περαιτέρω μελέτη και παρακολούθηση των νοσημάτων αυτών.

Σημαντικές προκλήσεις για το μέλλον σχετιζόμενες με τις ΡΠ, είναι η δημογραφική γήρανση του πληθυσμού¹⁰ και η εξελισσόμενη οικονομική κρίση, που καθιστούν την ανάγκη για χάραξη Ε.Σ.ΡΠ, ακόμη πιο αναγκαία. Η ύφεση, η ανεργία και η μείωση του εισοδήματος προκαλούν ανασφάλεια στους ρευματοπαθείς λόγω του υψηλού κόστους των θεραπειών που λαμβάνουν και της πιθανότητας επιβολής περιορισμών στην παρεχόμενη ιατροφαρμακευτική φροντίδα, λόγω των περικοπών στους κρατικούς προϋπολογισμούς. Στην Κύπρο η ανεργία έχει φτάσει στο 10% του πληθυσμού¹¹ και η οικονομική κρίση βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη.¹² Επιπλέον, η δημογραφική γήρανση του κυπριακού πληθυσμού αναμένεται ότι θα αυξήσει τη νοσηρότητα και την αναπηρία από τα νοσήματα αυτά γεγονός που θα επιφέρει πρόσθετη οικονομική επιβάρυνση στα δημόσια οικονομικά. Η υιοθέτηση μιας συντονισμένης στρατηγικής βασιζόμενης στην εταιρική σχέση όλων των φορέων, σε συνδυασμό με αξιοποίηση της κοινωνικής συμμετοχής θεωρείται επιβεβλημένη και αποτελεί τη σύγχρονη προσέγγιση του προβλήματος των ΡΠ. Η στρατηγική αυτή βάζει τα θεμέλια για τη ορθή και ολιστική αντιμετώπιση των ΡΠ, στα πλαίσια του κοινωνικού κράτους του 21ου αιώνα, βασιζόμενη στην οικονομία της διαχείρισης των πόρων, τη διαφάνεια καθώς και την ανθρωποκεντρική προσέγγιση των ΡΠ. Επιπλέον τοποθετεί την πρόληψη στο επίκεντρο του κοινωνικού κράτους και τονίζει τη σημασία της ενημέρωσης των πολιτών για τα νοσήματα αυτά. Τέτοιες στρατηγικές επηρεάζουν την συμπεριφορά των ασθενών ως προς τη χρήση των υπηρεσιών υγείας και τους ωθούν στην αναζήτηση υγειονομικής φροντίδας στα αρχικά στάδια της νόσου, επομένως αποτρέπουν την επιδείνωση της κατάστασης του ασθενή, με αποτέλεσμα να έχουν καλύτερη έκβαση στην υγεία τους και να μειώνονται έτσι οι υγειονομικές δαπάνες.

Σε μια εποχή που συμβαίνουν σημαντικές αλλαγές στην παγκόσμια οικονομία και στη δημόσια υγεία η Ε.Σ.ΡΠ της Κύπρου αναμένεται να διασφαλίσει τα βασικά ανθρώπινα και κοινωνικά δικαιώματα των ρευματοπαθών, την εξοικονόμηση πόρων αίροντας τον αυτοσχεδιασμό και αυξάνοντας την παραγωγικότητα.

Βιβλιογραφία

1. EXECUTIVE AGENCY FOR HEALTH AND CONSUMERS. Musculoskeletal Health in Europe Report V5 -διαθέσιμο -Eumusc.net. <http://www.eumusc.net/myUploadData/files/Musculoskeletal%20Health%20in%20Europe>
2. ΑΝΔΡΙΑΝΑΚΟΣ Α, ΤΡΟΝΤΖΑΣ Π, ΧΡΙΣΤΟΓΙΑΝΝΗΣ Φ, ΝΤΑΝΤΗΣ Π, ΒΟΥΔΟΥΡΗΣ Κ, ΓΕΩΡΓΟΥΝΤΖΟΣ Α, και συν. Επιπο-

- Ίσασμός των ρευματικών νοσημάτων στην Ελλάδα: Περιγραφική επιδημιολογική μελέτη. Η μελέτη ESORDIG. ΙΑΤΡΙΚΗ 2003, 84: 18-206
3. DUNLOP D, MANHEIM M, YELIN E, SONG J, CHANG R. The costs of arthritis. Arthritis Care & Research 2003, 49(1): 101-113
 4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ. Ευρωπαϊκή Έρευνα Υγείας. Σειρά Στατιστικές Υγείας 2: Έκθεση Νο: 7, 2010
 5. KVIEN TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. Pharmacoeconomics 2004,22 (suppl 1):1-12.
 6. Οι Περί Κυβερνητικών Ιατρικών Ιδρυμάτων και Υπηρεσιών Γενικοί Κανονισμοί 2000-2007. ΚΔΠ 364/2005 -629/2007-διαθέσιμο –cyLaw.
 7. ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ. Εθνική Στρατηγική για τα Ρευματικά Νοσήματα. 2012
 8. EULAR. European Parliament Interest Group on rheumatic and musculoskeletal diseases. Issue 4, winter, 2009
 9. HSIAO W & JAKAB M . A study of the cost of the National Health Insurance Scheme. Republic of Cyprus, July 2003.
 10. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ. Απογραφή πληθυσμού. 2011 –διαθέσιμο – <http://www.mof.gov.cy/mof/cystat/statistics.nsf/All/>.
 11. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ. Αριθμός ανέργων Μάιος 2012-διαθέσιμο <http://www.mof.gov.cy/mof/cystat/statistics.nsf/All/719498F366F26DD>
 12. ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ ΤΡΑΠΕΖΩΝ ΚΥΠΡΟΥ. Ετήσια Έκθεση 2010-2011

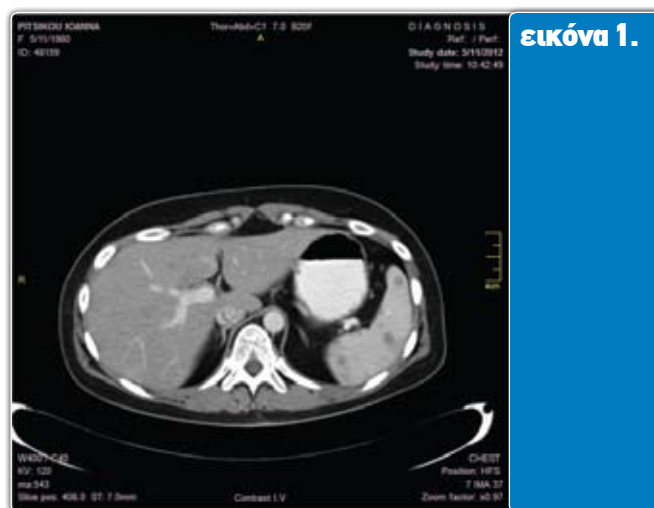
Ποιά είναι η διάγνωση σας;

Γυναίκα 32 ετών με αρθραλγίες και πολλαπλές εστίες χαμηλού σήματος στην αξονική τομογραφία του σπλήνα

Γυναίκα 32 ετών προσέρχεται στο ιατρείο καθώς σε απεικονιστικό έλεγχο που διενεργήθηκε κατά τη νοσηλεία της λόγω χοληλιθίας – χολοκυστεκτομής διαπιστώθηκαν πολλαπλές υπόπυκνες εστίες σπληνός. Για τον καλύτερο χαρακτηρισμό των βλαβών διενεργήθηκε μαγνητική τομογραφία κοιλίας που δεν ανάδειξε βλάβες ήπατος αλλά βλάβες σπληνός (Εικόνα 1).

Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρονται επεισόδια αρθρίτιδας άκρων χειρών από ετών που χαρακτηρίστηκαν ως ρευματοειδής αρθρίτιδα. Πριν 2 χρόνια εμφάνισε στα χέρια δερματικές βλάβες με σαρκώδεις χαρακτήρες. Τότε, βιοψία βλάβης δέρματος ανέδειξε πολυάριθμα μικρά κοκκιώματα, χωρίς κεντρική νέκρωση, με επιθηλιοειδή κύτταρα, ιστιοκύτταρα και λίγα πολυπύρνα γιγαντοκύτταρα τύπου Langhans, που περιβάλλονταν από λεμφοκυτταρικές αθροίσεις.

1. Τι δείχνει η μαγνητική τομογραφία;
2. Ποιά είναι η διάγνωση;



εικόνα 1.

Απαντήσεις

1. Η μαγνητική τομογραφία δείχνει στο σπληνικό παρέγχυμα πολλαπλές αλλοιώσεις σχετικά χαμηλού σήματος, με διάμετρο έως 1 cm τόσο στις T1 όσο και στις T2 και στις T2 με καταστολή λίπους, που παρουσίαζαν αυξημένο διάχυτο σήμα (υπεραιμία) σε καθυστερημένες φάσεις (ακολουθίες LAVA) (Εικόνες 2,3,4,5).
2. Οι βλάβες του σπλήνα μπορεί να καταταγούν στις ακόλουθες κατηγορίες:
 - Τραύμα
 - Φλεγμονές
 - Απόστημα
 - Καντιντίαση, ιστοπλάσμωση, σαρκοείδωση
 - Αγγειακές βλάβες: έμφρακτο, αρτηριο-φλεβική επικοινωνία



εικόνα 2.



εικόνα 3.



εικόνα 4.



εικόνα 5.

- Αιματολογικές νόσοι: δρεπανοκυτταρική αναιμία, εξωμυελική αιμοποίηση
- Καλοήθεις όγκοι: κύστεις, αιμαγγείωμα, αμάρτωμα
- Κακοήθεις όγκοι: σάρκωμα, λέμφωμα, μεταστάσεις
- Άλλες καταστάσεις: πυλαία υπέρταση, νόσος Gaucher, όζοι Gamma-Gandy.

Η διαφορική διάγνωση πολλαπλών αλλοιώσεων σπληνός στη μαγνητική τομογραφία περιλαμβάνει:^{1,2}

- **Σαρκοείδωση:** Η σαρκοείδωση κάνει κοκκιώματα στον σπλήνα που έχουν χαμηλό σήμα σε T1 και T2 ακολουθίες και σε καθυστερημένη φάση αιμάτωσης κατακρατούν το σκιαγραφικό.
- **Λέμφωμα:** αιματολογική κακοήθεια. Συνήθως συνυπάρχει και σπληνομεγαλία. Οι βλάβες του λεμ-

φώματος έχουν σήμα σε T1 και T2 ακολουθίες φυσιολογικού σπληνικού παρεγχύματος. Οι βλάβες προσλαμβάνουν Gadolinium. Η διάχυτη προσβολή φαίνεται ως μεγάλη περιοχή με ανώμαλη πρόσληψη. Πολλαπλές βλάβες φαίνονται ως χαμηλού σήματος σε σχέση με το υγιές αυξημένου σήματος σπληνικό παρέγχυμα

- **Μεταστάσεις:** Υπάρχει υψηλό σήμα στις T2 ακολουθίες.
- **Καλοήθεις όγκοι:** Φαίνονται ως πολλαπλές κύστεις. Τα αιμαγγειώματα έχουν υψηλό σήμα στις T2 ακολουθίες και χαμηλό σήμα στις T1 ακολουθίες. Μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού εμφανίζουν φυγόκεντρη πρόσληψη.
- **Αιμορραγίες**
- **Έμφρακτα:** Εμφανίζονται ως περιφερικές τριγωνικές βλάβες (σαν σφήνες) με χαμηλό T1 και T2 σήμα και δεν προσλαμβάνουν σκιαγραφι-

κό(gadolinium).

- **Αποστημάτια.** Έχουν υψηλό T2 σήμα, και περιφερική δακτυλιοειδή πρόσληψη σκιαγραφικού.
- **Παρασίτωση (εχινόκοκκος κ.α.) και μυκητιάσεις.** Η ιστοπλάσμωση έχει χαμηλό σήμα σε T1 και T2 ακολουθίες. Επίσης παλαιά κοκκιώματα μπορεί να επασβεστωθούν δίνοντας τότε χαρακτηριστική MRI εικόνα με πληθώρα τεχνικών ευρημάτων (artifacts).
- **Αιματολογικά νοσήματα.** Σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία ο σπλήν εμφανίζεται ως περιοχική χωρίς σήμα λόγω της εναπόθεσης σιδήρου από τις πολλαπλές μεταγγίσεις.
- **Σπληνική πελώση (σπάνια)**
- **Νόσος Gaucher.** Η νόσος Gaucher κληρονομείται με αυτόσωμο υπολειπόμενο χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από έλλειψη του ενζύμου glucocerebrosidase που οδηγεί στη συσσώρευση glucocerebrosides στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και προκαλεί ηπατοσπληνομεγαλία. Υπάρχει χαμηλό T1 σήμα και ενδιάμεσο T2 σήμα. Όμως οζώδεις βλάβες εμφανίζονται με ίσης με το φυσιολογικό σπλήνα T1 σήμα και χαμηλό T2 σήμα. Σπληνικά έμφρακτα και ίνωση στη νόσο Gaucher έχουν πολυεστιακή μορφολογία.
- **Οζοι Gamna – Gandy (Gandy-Gamna nodules or Gandy-Gamna bodies).** Είναι καφεοειδείς εστίες σπληνός σε ασθενείς με σπληνομεγαλία λόγω πυλαίας υπέρτασης ή δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Αποτελούνται από ινώδη ιστό με αιμοσιδηρίνη και εναπόθεση ασβεστίου. Έχουν χαμηλό σήμα λόγω αιμοσιδηρίνης
- **Εξωμυελική αιμοποίηση.** Υπάρχει μορφολογία μάζας του σπλήνα και του ήπατος. Ενεργείς βλάβες έχουν ενδιάμεσο T1 σήμα και υψηλό T2 σήμα και δείχνουν ήπια πρόσληψη σκιαγραφικού.

Διηθήματα ήπατος και σπληνός μπορεί να βρεθούν σπανίως (10%) στη σαρκοείδωση, λίγο πιο συχνά στον σπλήνα παρά στο ήπαρ. Μεμονωμένη σαρκοείδωση σπληνός επίσης έχει αναφερθεί σε μεμονωμένα περιστατικά και είναι ασυμπτωματική ή μπορεί να εκδηλωθεί με θρομβοπενία.³ Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι μη τυροειδοποιημένα κοκκιώματα είναι χαρακτηριστικό αλλά όχι παθογνωμονικό της σαρκοείδωσης.

abstract

What is your diagnosis? A 32-year-old woman with arthralgias and multiple low-signal changes of the spleen on CT scan

THEODORA SIMOPOULOU¹, MARIANNA VLYCHOU²,
LAZAROS I SAKKAS¹¹Rheumatology Clinic, and ²Department of Radiodiagnostics,
Faculty of Medicine, School of Health Sciences,
University of Thessaly, Larissa, Greece

Βιβλιογραφία

1. Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *RadioGraphics* 2004;24:87-104
2. Elsayes K, Narra VR, Mukundan G, Lewis JS, Menias CO, Heiken JP. MR imaging of the spleen. Spectrum of abnormalities. *RadioGraphics* 2005;25:967-82
3. Chen M-Y, Cai J-T, Du Q, Wang L-J. Sarcoidosis of spleen presenting with thrombopenia. *Eur J Intern Med* 2009;20:e12.

Rituximab mediates loss of CD19 on B cells in the absence of cell death

JONES JD ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2012;64:3111-8

OBJECTIVES

To evaluate loss of the B cell-specific marker CD19 after the addition of rituximab (RTX) to healthy donor blood and to determine the role of complement-mediated cytotoxicity in these cells.

METHODS

Whole blood and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from healthy donors were evaluated for the loss of CD19 in the presence of RTX using flow cytometry. The effect of complement on CD19 loss was examined using serum-free media, C3- and C5-deficient sera, and a C5-blocking antibody. Evidence of B cell death was evaluated by measuring messenger RNA (mRNA) levels as well as by flow cytometry. Transfer of CD19 antigen to monocytes and neutrophils was evaluated by flow cytometry and confocal microscopy.

RESULTS

RTX induced a rapid decrease in CD19 count (mean 51%; n = 37) in PBMCs. This reduction occurred in the absence of complement. Despite the decrease in CD19 expression, B cell death did not occur, as evidenced by a lack of change in CD19 or CD20 mRNA levels and a lack of change in CD19 levels determined by intracellular staining and through the use of viability dyes. The CD19 antigen was shown to be transferred to monocytes and neutrophils in an Fc-dependent manner.

CONCLUSION

Our findings indicate that the addition of RTX to healthy donor PBMCs in vitro results in complement-independent loss of CD19 without causing B cell death. CD19 is transferred from B cells to monocytes and neutrophils during shaving of the RTX-CD20 complex in an Fc-dependent manner. These data suggest that monitoring the effect of RTX by measuring the CD19+ cell count may be compromised by this activity.

Th17 cells are restrained by Treg cells via the inhibition of interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis responding to anti-tumor necrosis factor antibody therapy

MCGOVERN JL ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2012;3129-38

OBJECTIVES

The importance of interleukin-17 (IL-17) is underscored both by its resistance to control by Treg cells and the propensity of Treg cells to produce this highly inflammatory cytokine. This study sought to address whether Th17 cells are inhibited by Treg cells in rheumatoid arthritis (RA) patients responding to anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy, and if so defining the underlying mechanisms of suppression.

METHODS

Inhibition of Th17 cell responses was determined by Treg cell suppression assays. The Treg cell phenotype was analyzed using flow cytometry and enzyme-linked immunosorbent assay. Mechanisms of suppression were tested by cytokine addition or antibody blockade.

RESULTS

Th17 responses were inhibited by Treg cells from RA patients responding to the anti-TNF antibody adalimumab (Tregada), but not by Treg cells from healthy individuals or patients with active RA. Furthermore, Tregada cells secreted less IL-17, even when exposed to proinflammatory monocytes from patients

with active RA. Tregada cells suppressed Th17 cells through the inhibition of monocyte-derived IL-6, but this effect was independent of IL-10 and transforming growth factor β , which mediated the suppression of Th1 responses. Adalimumab therapy led to a reduction in retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor C-positive Th17 cells and an increase in FoxP3+ Treg cells lacking expression of the transcription factor Helios. However, this acquisition of IL-17-suppressor function was not observed in RA patients responding to treatment with etanercept, a modified TNF receptor-Fc fusion protein. Indeed, there was no alteration in Treg cell number, function, or phenotype in etanercept-treated patients, and Th17 responses remained unchecked.

CONCLUSION

Th1 and Th17 responses are controlled through distinct mechanisms by Treg cells from patients responding to anti-TNF antibody therapy. Adalimumab therapy, but not etanercept therapy, induces a potent and stable Treg cell population with the potential to restrain the progression of IL-17-associated inflammation in RA via regulation of monocyte-derived IL-6.

Sensitivity and specificity of the Classification of Psoriatic Arthritis criteria in early psoriatic arthritis

COATES LC ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2012;64:3150-55

OBJECTIVES

To assess the sensitivity and specificity of the Classification of Psoriatic Arthritis (CASPAR) Study Group criteria in early psoriatic arthritis (PsA) and to compare them with the sensitivity and specificity of the Moll and Wright criteria.

METHODS

The CASPAR Study Group criteria were applied to patients with early PsA (<24 months symptom duration) and to control patients with other new-onset inflammatory arthritides. Both groups were naive to all disease-modifying antirheumatic drugs. The gold standard diagnosis was confirmed by the consulting rheumatologist using radiography and magnetic resonance imaging where required. Proportions of patients and control patients meeting the criteria were compared using McNemar's tests.

RESULTS

We recruited a total of 111 patients with early PsA and 111 control patients with other forms of inflammatory arthritis (82 with rheumatoid arthritis, 13 with undifferentiated arthritis, 9 with spondylarthritis, 4

with inflammatory osteoarthritis, and 3 with crystal arthritis) to the study. The sensitivity of the CASPAR Study Group criteria in classifying early PsA was 87.4% compared to 80.2% for the Moll and Wright criteria. The specificity for both criteria was 99.1%. When considering different cut points for the CASPAR Study Group criteria, the best cut point for classification remained a score of ≥ 3 as in the original CASPAR Study Group analysis. Considering a score of ≥ 2 gave a higher sensitivity of 99.1% but resulted in a drop in specificity to 94.6%. Regression analysis determined that psoriasis and rheumatoid factor negativity were the most important features that differentiated PsA, followed by nail psoriasis and current or previous dactylitis.

CONCLUSION

The CASPAR Study Group criteria are more sensitive than the Moll and Wright criteria in classifying early PsA. Although their sensitivity for early PsA is lower than that for established disease, the CASPAR Study Group criteria are valid for use as inclusion criteria for trials in early PsA.

Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study

SCHETT G, ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2012;64:3156-67

OBJECTIVES

To evaluate the efficacy and safety of apremilast, a novel, orally available small molecule that specifically targets phosphodiesterase 4, in the treatment of active psoriatic arthritis (PsA).

METHODS

This phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study included the following: a 12-week treatment phase, with patients receiving placebo, apremilast 20 mg twice per day, or apremilast 40 mg once per day; a 12-week treatment-extension phase, with patients in the placebo group re-randomized to receive apremilast; and a 4-week observational phase after treatment cessation. The primary end point was the proportion of patients achieving the American College of Rheumatology criteria for 20% improvement (ACR20) at week 12. Safety assessments included adverse events (AEs), physical examinations, vital signs, laboratory parameters, and electrocardiograms.

RESULTS

Of the 204 patients with PsA who were randomized to a treatment group, 165 completed the treatment phase. At the end of the treatment phase (week 12), 43.5% of patients receiving apremilast 20 mg twice per day ($P < 0.001$) and 35.8% of those receiving 40 mg once per day ($P = 0.002$) achieved an ACR20 response, compared with 11.8% of those receiving placebo. At the end of the treatment-extension phase (week 24), >40% of patients in each group (patients receiving apremilast 20 mg twice per day, patients receiving apremilast 40 mg once per day, and patients in the placebo group re-randomized to receive apremilast) achieved the ACR20 level of improvement. Most patients in the treatment phase (84.3%) and treatment-extension phase (68.3%) reported ≥ 1 AE. Diarrhea, headache, nausea, fatigue, and nasopharyngitis were reported most frequently; most events were mild or moderate. No clinically relevant laboratory or electrocardiographic abnormalities were reported.

CONCLUSION

Treatment with apremilast at a dosage of 20 mg twice per day or 40 mg once per day demonstrated efficacy in comparison with placebo and was generally well tolerated in patients with active PsA. The balance of efficacy, tolerability, and safety supports further study of apremilast in PsA.

Relationship between inflammation, bone destruction, and osteoproliferation in the HLA-B27/human β 2-microglobulin-transgenic rat model of spondylarthritis

VAN DUIVENVOORDE LM, ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2012;64:3210-19

OBJECTIVES

Inhibition of inflammation and destruction, but not of osteoproliferation, in patients with spondylarthritis (SpA) treated with anti-tumor necrosis factor raises the question of how these three processes are inter-related. This study was undertaken to analyze this relationship in a rat model of SpA.

METHODS

Histologic spine and joint samples from HLA-B27/human β 2-microglobulin (h β 2m)-transgenic rats were analyzed for signs of spondylitis and destructive arthritis and semiquantitatively scored as showing mild, moderate, or severe inflammation.

RESULTS

In rats exhibiting spondylitis, mildly inflamed sections displayed lymphocyte infiltration in connective tissue adjacent to the junction of the anulus fibrosus and vertebral bone but not at the entheses. Moderately inflamed tissue samples contained osteoclasts eroding bone outside the cartilage end plate. In sections from rats with severe inflammation, the cartilage end plate and underlying bone marrow were

also affected. End-stage disease was characterized by complete destruction of the intervertebral disc and vertebrae, with ongoing infiltration. Osteoproliferation was not observed in samples from rats with no or mild inflammation, but was present at the edge of the vertebrae in sections with moderate inflammation and persisted during severe inflammation and end-stage destruction. Osteoproliferation occurred at the border of inflammation, at a distance from bone destruction. A strong correlation between the extent of inflammation, destruction, and osteoproliferation was observed. Sections from rats with arthritis displayed a similar pattern of synovial inflammation associated with bone destruction, and simultaneous but topographically distinct osteoproliferation starting from the periosteum.

CONCLUSION

SpA in B27/h β 2m-transgenic rats is characterized by destructive inflammatory pannus tissue rather than by enthesitis or osteitis. Destruction and osteoproliferation occur simultaneously but at distinct sites in joints with moderate to severe inflammation.

Diet-induced obesity significantly increases the severity of posttraumatic arthritis in mice

LOUER CR, ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2012;64:3220-30

OBJECTIVES

Obesity and joint injury are primary risk factors for osteoarthritis (OA) that involve potential alterations in the biomechanical and inflammatory environments of the joint. Posttraumatic arthritis is a frequent long-term complication of intraarticular fractures. Obesity has been linked to primary OA and may potentially contribute to the development of posttraumatic arthritis by a variety of mechanisms. The objectives of this study were to determine whether diet-induced obesity influences the severity of posttraumatic arthritis in mice and to examine the interrelationships between joint degeneration and serum levels of the inflammatory cytokines and adipokines that are involved in this response.

METHODS

C57BL/6 mice were fed either normal chow (13% fat) or a high-fat diet (60% fat) starting at 4 weeks of age. At 16 weeks of age, half of the mice in each group were subjected to a closed intraarticular fracture of the left knee. At 8 weeks postfracture, knee OA was assessed by cartilage and synovium histology in addition to bone morphology. Serum cytokine concentrations were determined with multiplex assays.

RESULTS

Fractured knee joints of mice receiving a high-fat diet showed significantly increased OA degeneration compared with nonfractured contralateral control knees, while fractured knee joints of mice receiving a low-fat diet did not demonstrate significant differences from nonfractured contralateral control knees. A high-fat diet increased serum concentrations of interleukin-12p70 (IL-12p70), IL-6, and keratinocyte-derived chemokine while decreasing adiponectin concentrations. Joint injury also increased IL-12p70 concentrations in mice receiving a high-fat diet. Systemic levels of adiponectin were inversely correlated with synovial inflammation in control limbs.

CONCLUSION

Diet-induced obesity significantly increased the severity of OA following intraarticular fracture. Obesity and joint injury together can alter systemic levels of inflammatory cytokines such as IL-12p70.

Leptin exacerbates collagen-induced arthritis via enhancement of Th17 cell response

DENG J, ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2012;64:3564-73

OBJECTIVES

To determine the role of leptin in modulating Th17 cell response and joint inflammation in mice with collagen-induced arthritis (CIA).

METHODS

Leptin receptor expression on T cells was examined by polymerase chain reaction (PCR) analysis, immunofluorescence microscopy, and flow cytometry. Effects of leptin on Th17 cell differentiation and proliferation were evaluated by quantitative PCR, carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester proliferation assay, and flow cytometry. Dynamic changes in leptin concentrations in the joint tissue and synovial fluid of mice with CIA were determined by immunohistochemistry analysis and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Arthritis symptoms and joint pathology in mice with CIA were assessed after injection of leptin into the knee joint. Th1 and Th17 cell populations in the spleen, draining lymph nodes, and joint tissue were analyzed by flow cytometry and enzyme-linked immunospot assay. Interleukin-17 messenger RNA and protein levels in the joint tissue were measured by PCR analysis and ELISA.

RESULTS

In culture, leptin treatment significantly increased Th17 cell generation from naive CD4⁺ T cells. During CIA development, markedly elevated levels of leptin were detected in the joint tissue and synovial fluid. Moreover, injection of leptin into the knee joint of collagen-immunized mice resulted in an early onset of arthritis and substantially increased the severity of clinical symptoms, accompanied by more pronounced synovial hyperplasia and joint damage. Further examination by immunofluorescence microscopy confirmed the presence of significantly increased numbers of Th17 cells in the joint tissue and draining lymph nodes of leptin-treated mice with CIA.

CONCLUSION

The results of this study identify a previously undescribed function of leptin in enhancing Th17 cell response and exacerbating joint inflammation in mice with CIA.

Safety and pharmacodynamics of rontalizumab in patients with systemic lupus erythematosus: Results of a phase I, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study

MCBRIDE JM, ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2012;64:3666-76

OBJECTIVES

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease characterized by the presence of autoantibodies and inflammation in multiple organ systems. Elevation of messenger RNA levels of interferon (IFN)-regulated genes (IRGs) has been described in the peripheral blood of SLE patients and has been associated with disease activity. The safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of rontalizumab, a humanized IgG1 monoclonal antibody that neutralizes IFN α , were assessed in a phase I dose-escalation study of single and repeat doses of rontalizumab in adults with mildly active SLE. The present report describes the safety results and the impact of rontalizumab on expression of IRGs, IFN-inducible proteins, and autoantibodies.

METHODS

Patients were enrolled into dose groups ranging from 0.3 to 10 mg/kg, administered via intravenous (IV) or subcutaneous routes. Expression levels of 7 IRGs and IFN-inducible serum proteins were monitored as potential biomarkers for the PD activity of rontalizumab.

RESULTS

An acceptable safety profile was demonstrated for rontalizumab in patients with SLE. Prespecified criteria for dose-limiting toxicity were not met. The incidence of serious adverse events was comparable across cohorts. The PK properties were as expected for an IgG1 monoclonal antibody and were proportional to dose. Following administration of rontalizumab, a rapid decline in the expression of IRGs was observed in the 3 mg/kg and 10 mg/kg IV cohorts, and this effect could be sustained with repeat dosing. There was no apparent decline in the levels of IFN-inducible proteins or levels of anti-double-stranded DNA and anti-extractable nuclear antigen autoantibodies following treatment with rontalizumab.

CONCLUSION

The preliminary safety, PK profile, and observed PD effects of rontalizumab support further evaluation of its safety and efficacy in SLE.

Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis

SMITH RM, ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2012;64:3760-69

OBJECTIVE.

Rituximab is effective induction therapy in refractory or relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (AAV). However, further relapse is common, and maintenance strategies are required. The aim of this study was to reduce relapse rates using a fixed-interval rituximab re-treatment protocol.

METHODS

Retrospective, standardized collection of data from sequential patients receiving rituximab for refractory or relapsing AAV at a single center was studied. Group A patients (n = 28) received rituximab induction therapy (4 infusions of 375 mg/m² or 2 infusions 1 gm) and further rituximab at the time of subsequent relapse. Group B patients (n = 45) received routine rituximab re-treatment for 2 years: 2 doses of 1 gm each for remission induction, then 1 gm every 6 months (total of 6 gm). Group C patients (n = 19) comprised patients in group A who subsequently relapsed and began routine re-treatment for 2 years.

RESULTS

Response (complete/partial remission) occurred in 26 of the 28 patients (93%) in group A, 43 of the 45 patients (96%) in group B, and 18 of the 19 patients (95%) in group C. At 2 years, relapses had occurred in 19 of 26 patients (73%) in group A, 5 of 43 (12%) in group B (P < 0.001), and 2 of 18 (11%) in group C (P < 0.001). At the last followup (median of 44 months), relapses had occurred in 85% of those in group A (22 of 26), 26% of those in group B (11 of 43; P < 0.001), and 56% of those in group C (10 of 18; P = 0.001). Glucocorticoid dosages were decreased and immunosuppression therapy was withdrawn in the majority of patients. Routine rituximab re-treatment was well tolerated, and no new safety issues were identified.

CONCLUSION

Two-year, fixed-interval rituximab re-treatment was associated with a reduction in relapse rates during the re-treatment period and a more prolonged period of remission during subsequent followup. In the absence of biomarkers that accurately predict relapse, routine rituximab re-treatment may be an effective strategy for remission maintenance in patients with refractory and relapsing AAV.

Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): Ten-year experience at a single center

CARTIN-CEBA R, ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2012;64:3770-78

OBJECTIVE

This study was conducted to evaluate the efficacy and safety of repeated and prolonged B cell depletion with rituximab (RTX) for the maintenance of long-term remission in patients with chronic relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA).

METHODS

We conducted a single-center observational study of all patients with chronic relapsing GPA treated with at least 2 courses of RTX between January 1, 2000 and May 31, 2010. Participants in the Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis (RAVE) trial were excluded from this analysis. Data were abstracted from electronic medical records.

RESULTS

Fifty-three patients with refractory GPA (median age 46 years [interquartile range (IQR) 30-61 years]; 53% women) received at least 2 courses of RTX to treat GPA relapses or to maintain remission. All but 1 patient had antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) against proteinase 3 (PR3). These patients received a median of 4 courses of RTX (IQR 3-5); all had depletion of B cells, and the median time to return of B cells was 8.5 months (IQR 6-11 months). All observed relapses occurred after reconstitution of B cells and were accompanied or preceded by an increase in ANCA levels, except for the 1 ANCA-negative patient. Infusion-related adverse events occurred in 16 patients. During the period of B cell depletion, 30 infections requiring antimicrobial therapy were recorded.

CONCLUSION

RTX appeared to be effective and safe for the induction and maintenance of remission in patients with chronic relapsing GPA. Repeated depletion of B lymphocytes seems to be associated with a low risk of infections. Preemptive re-treatment decisions can be individualized based on serial B lymphocyte and PR3 ANCA monitoring. The use of RTX for the maintenance of long-term remission merits further formal investigation.

Νέα από το συνέδριο ACR 2012. Εστίαση στην ψωριασική αρθρίτιδα

Στο τελευταίο συνέδριο του Αμερικανικού Κολλεγίου ρευματολογίας (American College of Rheumatology, ACR) του 2012 παρουσιάστηκαν αρκετά δεδομένα για την ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) που αξίζει να αναφερθούν. Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια να γίνει ένας μικτός δείκτης νόσου, κάτι ανάλογο με το DAS28. Στον δείκτη αυτό βαθμολογούνται εκτός από την αρθρίτιδα, η ψωρίαση των ονύχων, η ψωρίαση του δέρματος, η ενθεσίτιδα και η δακτυλίτιδα. Η ενθεσίτιδα και η δακτυλίτιδα είναι σημαντικές εκδηλώσεις της ΨΑ. Η ενθεσίτιδα είναι φλεγμονή στην ένθεση, την πρόσφυση τένοντα, συνδέσμου ή αρθρικής κάψας στο οστό, και επηρεάζει αρνητικά την λειτουργικότητα των ασθενών στην σπονδυλοαρθρίτιδα. Η δακτυλίτιδα, γενικευμένη διόγκωση του δακτύλου που γίνεται σαν λουκάνικο, μπορεί να εμφανισθεί στα χέρια ή και στα πόδια. Η δακτυλίτιδα μπορεί να περιορίζει την κάμψη των δακτύλων και άρα τη λειτουργικότητα του ασθενούς και θεωρείται προγνωστικός παράγοντας για την ακτινογραφική επιδείνωση της νόσου.

Οι Kavanaugh και συν παρουσίασαν τα αποτελέσματα 5-ετούς θεραπείας με Simponi (golimumab) υποδορίως στην ΨΑ. Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζουν ένα επιπρόσθετο ενδιαφέρον διότι έχουν αποτελέσματα όχι μόνο στις αρθρική προσβολή σε κλινικοεργαστηριακό και ακτινογραφικό επίπεδο, αλλά και στους ειδικούς δείκτες της ΨΑ, την δακτυλίτιδα, την ενθεσίτιδα και τον δείκτη προσβολής νυχιών. Για την ενθεσίτιδα, εφαρμόστηκε στη μελέτη ο δείκτης MASES (βαθμολογία 0-15) και η δακτυλίτιδα βαθμολογήθηκε ανάλογα με τον αριθμό των δακτύλων με δακτυλίτιδα και την ένταση του πόνου (σε κλίμακα 3-βαθμών) στην πίεση (tenderness) (βαθμολογία 0-60). Η ακτινογραφική μεταβολή εκτιμήθηκε με τον τροποποιημένο για την ΨΑ σκορ Sharp/van der Heijde (SHS). Στην αρχική τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη GO-REVEAL, χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (ομάδα

1), golimumab σε δόση 50 mg (ομάδα 2), golimumab 100 mg (ομάδα 3). Χορήγηση methotrexate (MTX) μπορούσε να γίνει αλλά δεν ήταν απαραίτητη. Την εβδομάδα 16, οι ασθενείς με εικονικό φάρμακο που είχαν < 10% βελτίωση στις ευαίσθητες και διογκωμένες αρθρώσεις άλλαξαν σε golimumab 50 mg και την εβδομάδα 24 οι υπόλοιποι ασθενείς με εικονικό φάρμακο άλλαξαν σε golimumab 50 mg. Έτσι, όλοι οι ασθενείς έπαιρναν golimumab μετά την εβδομάδα 24. Μετά την εβδομάδα 52 οι ασθενείς μπορούσαν να αλλάξουν τη δοσολογία του golimumab από 50mg σε 100mg (αυτό έγινε σε 29% των ασθενών της ομάδας 2) ή από 100 mg σε 50 mg (αυτό έγινε στο 25% των ασθενών της ομάδας 3), ανάλογα με την κρίση του θεράποντος ιατρού. Την εβδομάδα 252, 69% των ασθενών συνέχιζαν τη θεραπεία. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ή χωρίς λήψη MTX. Η golimumab έδειξε αποτελεσματικότητα σε όλους τους δείκτες μέτρησης. Ειδικότερα, βελτίωση ACR50, ACR70, και PASI75 πέτυχαν το 50-59%, 36-41%, και 69-79%, αντίστοιχα, των ασθενών. Επίσης, ο μέσος όρος βελτίωσης (%) του σκορ ενθεσίτιδας, δακτυλίτιδας, και ονυχικής προσβολής ήταν 68-74%, 72-86%, 76-79%, αντίστοιχα. Σοβαρές παρενέργειες παρατηρήθηκαν σε 21% των ασθενών, και διακοπή του φαρμάκου λόγω παρενεργειών έγινε σε 12% των ασθενών. Δεν υπήρχε επιδείνωση της ακτινογραφικής εικόνας αφού ο μέσος όρος αλλαγής της αρχικής τιμής του ακτινογραφικού δείκτη SHS ήταν 0.3.

Οι Richlin και συν παρουσίασαν τη μελέτη τους με ustekinumab σε δόση 45 mg ή 90 mg σε ασθενείς με ΨΑ που δεν είχαν πάρει προηγουμένως αναστολέα TNFα (TNFα-naive), ή είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε αναστολέα TNFα (TNFαIR). Το Ustekinumab βελτίωσε την αρθρίτιδα αλλά όχι εντυπωσιακά. Βελτίωση ACR50 σε ασθενείς TNFnaive επιτεύχθηκε στο 20,9% (στη δόση 45 mg) και 31,9% (στη δόση 90mg) (έναντι 7,1%

πίνακας. 5-ετής αποτελεσματικότητα του golimumab στην ψωριασική αρθρίτιδα

ΚΡΙΤΗΡΙΟ	ΟΜΑΔΑ 1	ΟΜΑΔΑ 2	ΟΜΑΔΑ 3
ACR 50(% ασθενών)	49.4	58.9	56.9
ACR70(% ασθενών)	36.4	41.1	39.4
Βελτίωση HAQ-DI(μέσος όρος)	0,5	0,5	0,5
PASI75(% ασθενών)	72,7	68,6	78,5
Βελτίωση του σκορ ενθεσίτιδας (% μέσου όρου)	68,3	73,7	72,4
Βελτίωση του σκορ δακτυλίτιδας (% του μέσου όρου)	74,7	85,8	72,0
Βελτίωση του NAPSI(% του μέσου όρου)	79,2	75,9	76,5
Αλλαγή SHS από την αρχική τιμή (μέσος όρος)	0,3	0,3	0,1

στο εικονικό φάρμακο). Οι αντίστοιχα ποσοστά ασθενών σε TNFIR ήταν 15,0% και 15,5% (εναντι 6,5% του εικονικού φαρμάκου). Στους TNFa-παινε ασθενείς, PASI75 επιτεύχθηκε στο 58,3% (στη δόση 45 mg) και το 62,5% (στη δόση 90 mg) των ασθενών (έναντι 10,0% των ασθενών του εικονικού φαρμάκου). Βελτιώθηκε η ενθεσίτιδα αλλά όχι η δακτυλίτιδα.

Οι Harty και συν (Dublin, Ireland) περιέγραψαν την ικανότητα προς εργασία σε ασθενείς με ΨΑ και μέση διάρκεια νόσου 13 έτη. Μετά από 22 μήνες (μέσο όρο) θεραπείας με αναστολέα TNFa, 23% των ασθενών που πριν πάρουν TNFa ήταν εκτός εργασίας επέστρεψαν στην εργασία. Αυτό είναι πολύ σημαντικό για τη χρηματο-οικονομική αξιολόγηση της θεραπείας με αναστολέα του TNFa στην ΨΑ.

abstract

News from the ACR 2012 meeting. Focus on psoriatic arthritis.

LAZAROS I. SAKKAS
Rheumatology Clinic, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly

Η ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ

www iatrikostypos.com



- Ιατρικά νέα και ειδήσεις από την Ελλάδα και τον κόσμο
- Ελληνικά και διεθνή ιατρικά συνέδρια
- Απόψεις και σχόλια επιστημόνων
- Συνεντεύξεις
- Αγγελίες



Με ένα μόνο «κλικ» στην οθόνη σας



Μηνιαία 
Simponi[®]
golimumab

