



www.ere.gr

Ελληνική ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Τόμος 23 Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2012 Τεύχος 3



ΠΛΗΡΟΜΕΝΟ
ΤΕΛΟΣ
Του Γραφείου
Κ.Ε.Μ.Π.
ΚΕΡΑΜΕΡΟΥ
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

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΚΙΝΑΣΩΝ: ΜΙΑ ΝΕΑ ΥΠΟΣΧΟΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ • ΜΕΛΕΤΗ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΩΝ • ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΠΟΝΗΣΗ, ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ, ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΣΤΗΡΙΞΗ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΩΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ Η ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (SSC) • Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ VEGFR2 ΣΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ (ΣΕΛ) • ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΠΩΔΥΝΗΣ ΚΥΣΤΗΣ / ΔΙΑΜΕΣΗ ΚΥΣΤΙΤΙΔΑ (ΣΕΚ/ΔΚ) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJÖGREN (ΣΣ) • Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΙΡΝΑΣ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJÖGREN ΚΑΙ ΣΕ ΑΛΛΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ • ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΑΒΡΩΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΑΚΡΩΝ ΧΕΙΡΩΝ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΜΗ ΔΙΑΒΡΩΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΤΩΝ ΑΚΡΩΝ ΧΕΙΡΩΝ • ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΑΣ; • ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΑΡΘΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Hellenic rheumatology

GREEK RHEUMATOLOGY SOCIETY AND PROFESSIONAL ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS





ΟΤΑΝ Ο ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ Η ΚΑΤΑΛΛΗΛΗ ΕΠΙΛΟΓΗ



**ΑΔΑΚΤΑ: ΜΕΛΕΤΗ
ΥΠΕΡΟΧΗΣ
ΣΤΗ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

*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 ADOCTA trial. (2012) (L80003) EULAR, Berlin, 6-9 June 2012. Selected abstracts from June 2012. Vol 71, Supplement 111, Annals of the Rheumatic Diseases.



Roche (Hellas) A.E.
Αλαμάνος 4 & Δελφών,
151 25 Μαρούσι, Αττική, τηλ.: 210 6166100

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

Για την Περιλήψη των Χαρακτηριστικών
του Προϊόντος ανατρέξτε στη σελίδα 2.

ΟΡΟΘΕΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Με 2 κύκλους
το χρόνο¹



MabThera 7-2012



www.mabthera-ra.com

MABTHERA[®]
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. SEROPOSITIVE RESULTS.

¹ Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, ανατρέξτε στις σελίδες 66 και 67.

Γρήγορη
ανταπόκριση

Βελτιωμένη
μακροχρόνια
αποτελεσματικότητα*

Εβδομάδα 1

Εβδομάδα 6

Εβδομάδα 12

Η γρήγορη ανταπόκριση στην θεραπεία με CIMZIA® παρέχει βελτιωμένη αποτελεσματικότητα 1 χρόνο μετά

* (σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν την 6^η εβδομάδα vs ασθενών που ανταποκρίθηκαν την 12^η εβδομάδα)

Το CIMZIA®, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της μέτριας έως σοβαρής, ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA) σε ενήλικες ασθενείς, όταν η ανταπόκριση σε τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARD) συμπεριλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης, ήταν ανεπαρκής.

(Keystone et al, The Journal of Rheumatology 2011;38:6 doi 10.3899/jrheum.100935)

Ανατρέξτε εσωτερικά στις συνοπτικές Γενικές Πληροφορίες Συνταγογράφησης



cimzia®
(certolizumab pegol)



ΑΘΗΝΑ: ΑΓ. ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63, 174 56 ΑΛΙΜΟΣ • ΤΗΛ: 210 99 74 000
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: ΜΕΓΑΡΟ ΘΕΡΜΑΙΣ, 12,5 ΧΛΜ ΝΕΑΣ ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ - Ν. ΜΟΥΔΑΝΙΩΝ
57001 ΘΕΡΜΗ • ΤΗΛ: 210 99 74 121
<http://www.ucbpharma.gr>
<http://www.cimzia.gr>



Tracleer®

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Tracleer 62,5 mg και Tracleer 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 62,5 mg ή 125 mg bosentan (ως μονοϋδρικό).

Για την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος απευθυνθείτε στην εταιρεία



Actelion Pharmaceuticals Ελλάς Α.Ε.
Αγασιάου 6-8 "Blue Land Center", Αγ. Θωμάς 151 23,
Μαρούσι, Αθήνα, Τηλ.: 210 6752 500, Fax: 210 6752 532
www.actelion.com





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

onePLUS®



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



Ελληνική ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Τόμος 23

Τεύχος 3

Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2012

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΠΕΤΡΟΣ Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ ΣΠΥΡΟΣ ΑΣΛΑΝΙΔΗΣ

ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΓΙΩΡΓΟΣ ΚΑΡΑΝΙΚΟΛΑΣ

ΕΙΔ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΔΕΡΜΙΤΖΑΚΗΣ

ΤΑΜΙΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΚΑΣΚΑΝΗ

ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΕΜΠΟΣ

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. & Φ. 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
Τ. & Φ. +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, Φ. 210 6195726,

E. info@edilys.gr

Art D. Εριφύλη Πουλοπούλου (MW)



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ - Contents

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ - guidelines

10

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ - editorial

Αναστολή κινασών: Μια νέα υποσχόμενη θεραπεία
για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Λάζαρος Ι. Σακκάς, MD, DM, PhD(UK)

Kinase inhibition: A new promising therapy for rheumatoid arthritis

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

13

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - review

Μελέτη μηχανισμών παθογένεσης του Συνδρόμου Αντιφωσφολιπιδίων
Κωνσταντίνα Δ. Διαμαντή, Αθανάσιος Γ. Τζιούφας, Παναγιώτης Γ. Βλαχογιαννόπουλος

15

Ψυχολογική καταπόνηση, χαρακτηριστικά προσωπικότητας,
κοινωνική στήριξη και χρήση στρατηγικών αντιμετώπισης
του στρες σε ασθενείς με σκληρόδερμα ή συστηματική
σκληρήνωση (SSc)

Χριστίνα Β. Γολέματη, Αθανάσιος Γ. Τζιούφας, Παναγιώτης Γ. Βλαχογιαννόπουλος

26

Ο ρόλος του VEGFR2 στο Συστηματικό Ερυθρηματώδη Λύκο (ΣΕΛ)

Γ.Ν. Γουλιέλμος, Δ.Τ. Μπούμπας

29

Το σύνδρομο επώδυνης κύστης / διάμεση κυστίτιδα (ΣΕΚ/ΔΚ)
σε ασθενείς με σύνδρομο Sjögren (ΣΣ)

Ι. Τατούλη, Α. Γουλές, Α. Τζιούφας

33

Ο ρόλος των miRNAs στο σύνδρομο Sjögren και σε άλλα
αυτοάνοσα νοσήματα

Βασιλική Χ. Γουρζή, Ευσταθία Κ. Καψογεώργου, Μενέλαος Ν. Μανουσάκης,

Χαράλαμπος Μ. Μουτσόπουλος, Αθανάσιος Γ. Τζιούφας

38

Υποκλινική αθηρωμάτωση σε ασθενείς με διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα
άκρων χειρών και σύγκριση με μη διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα
των άκρων χειρών

Θεοδώρα Σιμοπούλου, Αθανάσιος Γιαννούκας, Ιωάννης Αλεξίου, Αθανάσιος Κουτρούμπας,

Χριστίνα Κατσιάρη, Λάζαρος Ι. Σακκάς

46

*Subclinical atheromatosis in patients with erosive hand osteoarthritis and
comparison with non erosive hand osteoarthritis*

Theodora Simopoulou, Athanasios Giannoukas, Ioannis Alexiou, Athanasios Koutroumpas,

Christina Katsiari, Lazaros I. Sakkas

ΜΕΛΕΤΕΣ - studies

Ποιά είναι η διάγνωση σας;

Θ. Σιμοπούλου, Α. Βαρνά, Ε. Γεωργίου, Λ. Ι. Σακκάς

What is your diagnosis?

T.Simopoulou, A.Varna, E.Georgiou, L.I.Sakkas

50

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΑΡΘΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ - literature highlights

52

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. Φαρμακο-οικονομικές 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 εξ΄ 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 δημοσίευση 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. Ορίστε τις συντμήσεις 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 σει-

ρά 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, Alarcon 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 Ελληνι-

κή Ρευματολογία.

8. Εικόνες (σχήματα φωτογραφίες):

Τα σχήματα θα πρέπει να είναι καλοφτιαγμένα με σινική 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.

Αναστολή κινασών: Μια νέα υποσχόμενη θεραπεία για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Στο τεύχος της 9ης Αυγούστου 2012 του New England Journal of Medicine δημοσιεύθηκαν δύο μελέτες με τη χρήση του tofacitinib από το στόμα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.^{1,2}

Στις μελέτες αυτές φάνηκε ότι το tofacitinib ως μονοθεραπεία ή ως συνδυασμός με τη μεθοτρεξάτη βελτιώνει τα συμπτώματα και σημεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και βελτιώνει τη λειτουργία. Το tofacitinib έδειξε αποτελεσματικότητα επίσης σε ψωρίαση³, μεταμόσχευση νεφρού⁴, και ενεργό ελκώδη κολίτιδα⁵. Επίσης, ως τοπική οφθαλμική θεραπεία βελτίωσε δείκτες φλεγμονής του επιπεφυκότα στην ξηροφθαλμία⁶. Το tofacitinib είναι αναστολέας των κινασών τυροσίνης Janus (Janus), JAK1, JAK3 και, σε μικρότερο βαθμό, της κινάσης JAK2. Υπάρχουν συνολικά 4 κινάσες Janus, οι JAK1, JAK2, JAK3 και κινάση τυροσίνης 2 (TYRK2). Μετά τη σύνδεση μιας κυτταροκίνης με τον υποδοχέα της, οι JAKs συνδέονται και φωσφορυλιώνουν την κυτταροπλασματική ουρά του υποδοχέα και στη συνέχεια επιστρατεύουν και φωσφορυλιώνουν STATs. Με τη φωσφορυλίωση τους οι STATs μεταναστεύουν στον πυρήνα και ρυθμίζουν την έκφραση διαφόρων γονιδίων. Η κινάση JAK1 συνδέεται με υποδοχείς της ιντερφερόνης τύπου I και II, γς κυτταροκινών, και κυτταροκινών που χρησιμοποιούν την υπομονάδα gp130. Η JAK3 συνδέεται με την κοινή αλυσίδα γ (γς) του υποδοχέα της IL-2 που χρησιμοποιείται και από τους υποδοχείς άλλων κυτταροκινών, όπως IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, και IL-21. Οι κυτταροκίνες αυτές είναι απαραίτητες για την επιβίωση, το πολλαπλασιασμό και τη δράση των λεμφοκυττάρων. Η JAK2 συνδέεται με υποδοχείς αυξητικών παραγόντων (ερυθροποιητίνης, θρομβοποιητίνης GM-CSF), και ο επιλεκτικός αναστολέας της JAK2 (tucolitinib) χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της μυελοίνωσης⁷.

Όταν ένα νέο φάρμακο μπαίνει στη θεραπευτικό οπλοστάσιο μιας νόσου, μαζί με την αποτελεσματικότητα, φαίνεται ότι έχει και αποδεκτό προφίλ ασφαλείας. Το Tofacitinib μειώνει γρήγορα την αρθρική φλεγμονή και την οστική βλάβη της άρθρωσης στα πειραματόζωα με πειραματική αρθρίτιδα με παράλληλη μείωση στην

άρθρωση των μακροφάγων, των Τ λεμφοκυττάρων, της IL-6, και της παραγόμενης από τα Τ λεμφοκύτταρα RANKL⁸. Σε Τα λεμφοκύτταρα ασθενων με ρευματοειδή αρθρίτιδα, το tofacitinib αναστέλλει την παραγωγή IL-17 IFN-γ με δοσοεξαρτώμενο τρόπο αλλά δεν επηρεάζει την παραγωγή της IL-6. Σε ινοβλάστες αρθρικού υμένα και μονοκύτταρα των ασθενών αυτών το tofacitinib αναστέλλει την παραγωγή IL-6 και IL-8, αντίστοιχα⁹. Στη μελέτη μεταμόσχευσης νεφρών, το tofacitinib έδειξε αύξηση της αναιμίας, της λευκοπενίας και της λεμφοπερπλαστικής νόσου⁴. Στις άλλες μελέτες υπήρξε αύξηση της συχνότητας της αναιμίας και της λευκοπενίας, καθώς και αύξηση της χοληστερόλης. Σε πειραματόζωα το tofacitinib φαίνεται ότι ενεργοποιεί την λανθάνουσα φυματίωση¹⁰ και επιταχύνει την πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα¹¹. Το τελευταίο συμβαίνει επειδή το tofacitinib μπορεί να ευοδώσει τη διαφοροποίηση των TH17 κυττάρων. Το tofacitinib είναι από του στόματος στοχευμένη θεραπεία, σε αντίθεση με τους βιολογικούς παράγοντες που χορηγούνται παρεντερικά. Ωστόσο, όπως σε κάθε νέα θεραπεία χρειάζεται επαγρύπνηση για ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν τελικά εγκριθεί το φάρμακο.

Editorial

Kinase inhibition: A new promising therapy for rheumatoid arthritis

LAZAROS I. SAKKAS, MD, DM, PHD(UK)
 Professor, Co-Editor

Βιβλιογραφία

1. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:495-507
2. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Mejjide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:508-19
3. Papp KA, Menter A, Strober B, Langley RG, Buonanno M, Wolk R, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol* 2012;167:668-77
4. Vincenti F, Tedesco Silva H, Busque S, O'Connell P, Friedewald J, et al. Randomized phase 2b trial of tofacitinib (CP-690,550) in de novo kidney transplant patients: efficacy, renal function and safety at 1 year. *Am J Transplant* 2012;12(9): 2446-56
5. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012;367:616-24
6. Huang JF, Yafawi R, Zhang M, McDowell M, Rittenhouse KD, Sace F, et al. Immunomodulatory effect of the topical ophthalmic Janus kinase inhibitor tofacitinib (CP-690,550) in patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 2012;119(7):e43-50
7. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, Lee JL, Ghosh S, Alsup JW, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol* 2011;186:4234-43
8. LaBlanche TP, Jesson MI, Radi ZA, Storer CG, Guzova JA, Bonar SL, et al. JAK inhibition with tofacitinib suppresses arthritic structural joint damage through decreased RANKL production. *Arthritis Rheum* 2012 DOI: 10.1002/art.34649
9. Maeshima K, Yamaoka K, Kubo S, Nakano K, Iwata S, Saito K, et al. The JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of interferon-g and interleukin-17 production by human CD4+ T cells. *Arthritis Rheum* 2012;64:1790-98
10. Maiga M, Lun S, Guo H, Winglee K, Ammerman NC, Bishai WR. Risk of tuberculosis reactivation with tofacitinib (CP-690,550). *J Infect Dis* 2012;205(11):1705-8
11. Yoshida H, Kimura A, Fukaya T, Sekiya T, Morita R, Shichita T, et al. Low dose CP-690,550 (tofacitinib), a pan-JAK inhibitor, accelerates the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis by potentiating Th17 differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;418(2): 234-40

Μελέτη μηχανισμών παθογένεσης του Συνδρόμου Αντιφωσφολιπιδίων

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΤΑΤΑΞΗΣ ΤΟΥ ΣΑΦ

Το Σύνδρομο Αντιφωσφολιπιδίων (ΣΑΦ) είναι μια κατάσταση επίκτητης αυτοάνοσης θρομβοφιλίας διαμεσολαβούμενη από αυτοαντισώματα κατευθυνόμενα έναντι πρωτεϊνών του πλάσματος που δεσμεύουν φωσφολιπίδια, κυρίως έναντι της β2 Γλυκοπρωτεΐνης Ι (β2-glycoprotein I, β2GPI) [1]- μίας απολιποπρωτεΐνης του πλάσματος- και της προθρομβίνης (prothrombin, PT) [2]. Χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες αρτηριακές και /ή φλεβικές θρομβώσεις και /ή από επιπλοκές της κύησης (καθξέξιν αποβολές, ενδομήτριους θανάτους, πρόωρους τοκετούς). Το ΣΑΦ είτε είναι πρωτοπαθές είτε εμφανίζεται στα πλαίσια άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, κυρίως Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ). Ειδικότερα τα κριτήρια κατάταξης του συνδρόμου, όπως αυτά αναθεωρήθηκαν το 2006, αναφέρονται στον **Πίνακα 1**. Σύμφωνα με αυτά ένας ασθενής θεωρείται ότι πάσχει από ΣΑΦ όταν υπάρχει τουλάχιστον ένα κλινικό και ένα εργαστηριακό κριτήριο [3].

Τα αντισώματα κατά φωσφολιπιδίων (antiphospholipid antibodies, aPL) που χαρακτηρίζουν το ΣΑΦ αποτελούν έναν ετερογενή πληθυσμό αντισωμάτων τα οποία κατευθύνονται, όπως αναφέρθηκε, έναντι διαφόρων πρωτεϊνών του πλάσματος με υψηλή συγγένεια για τα φωσφολιπίδια των κυτταροπλασματικών μεμβρανών. Αυτή τους η ετερογένεια αντικατοπτρίζει τη φύση των διαφορετικών αντιγόνων που αναγνωρίζονται από κάθε αντίσωμα και εκφράζεται με την πλειοτροπική τους δράση και με τους ποικίλους παθογενετικούς μηχανισμούς που έχουν προταθεί για το σύνδρομο. Παρά το ευρύ φάσμα aPL αντισωμάτων που έχουν αναγνωρισθεί, αυτά με διαγνωστική χρησιμότητα, όπως φαίνεται και στον **Πίνακα 1** είναι το Αντιπηκτικό του Λύκου, τα αντισώματα κατά καρδιολιπίνης (anti-CL) και τα αντισώματα κατά της β2 Γλυκοπρωτεΐνης Ι (anti-β2GPI). Τα αντισώματα αυτά παρεμβαίνουν στους φυσιολογικούς μηχανισμούς πήξης και ινωδόλυσης, ωθώντας την αιμοστατική ισορροπία προς την κατεύθυνση της πήξης, ενώ φαίνεται να επηρεάζουν και τη φυσιολογική λειτουργία

διαφόρων κυττάρων, όπως των αιμοπεταλίων, των μονοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων προσδίδοντάς τους έναν θρομβοφιλικό φαινότυπο. Παρ'όλα αυτά, δεν εμφανίζουν όλα τα aPL παθογονικότητα. Ειδικότερα παροδική αύξηση του τίτλου των aPL έχει παρατηρηθεί σε αρκετές λοιμώξεις, ενώ στον υγιή πληθυσμό η επίπτωση των aPL κυμαίνεται από 1 έως 5% [4].

Το κλινικό φάσμα των εκδηλώσεων του ΣΑΦ περιλαμβάνει θρομβώσεις σε διάφορα όργανα και συστήματα, όπως τα αγγεία, το κεντρικό νευρικό σύστημα, το δέρμα, τους νεφρούς, το γαστρεντερικό σωλήνα, την καρδιά και τον πλακούντα. Στην κλινική εικόνα των ασθενών, όμως, περιλαμβάνονται και εκδηλώσεις που παρότι συχνές, δεν εντάσσονται στα επίσημα κριτήρια κατάταξης, όπως είναι η θρομβοπενία, η δικτυωτή πελλίωση, η βαλβιδοπάθεια και κάποιες νευρολογικές εκδηλώσεις πλην των αποδιδόμενων σε θρόμβωση [3]. Ο παθογενετικός μηχανισμός αυτών των συμβαμάτων δεν φαίνεται να είναι θρομβωτικός, καθώς παρά την ακολουθούμενη αντιθρομβωτική αγωγή, αυτά κατά κανόνα δεν υποχωρούν. Η ταυτόχρονη παρουσία θρομβωτικών και μη θρομβωτικών συμβαμάτων στους ασθενείς με ΣΑΦ οδηγεί στο λογικό συμπέρασμα ότι τα περισσότερα aPL (ιδίως τα anti-β2GPI) εμπλέκονται σε πολλούς διαφορετικούς βιολογικούς μηχανισμούς.

Στην παρούσα ανασκόπηση επιχειρούμε να περιγράψουμε τους προτεινόμενους από τη βιβλιογραφία μηχανισμούς παθογένεσης του ΣΑΦ. Κομβικό ρόλο στην έναρξη και την επέκταση της θρόμβωσης, που αποτελεί το χαρακτηριστικό γνώρισμα του συνδρόμου, διαδραματίζουν φυσικά τα εμπλεκόμενα αυτοαντισώματα.

2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗΣ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

In vitro και in vivo πειράματα έχουν αδιαμφισβήτητα δείξει την παθογονικότητα των aPL [5-7]. Αν και οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί, η ετερογένεια των εμπλεκόμενων αυτοαντισωμά-

πίνακας 1. Αναθεωρημένα κριτήρια κατάταξης του Συνδρόμου Αντιφωσφολιπιδίων**ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ****1. Θρόμβωση αγγείου***

Η θρόμβωση μπορεί να αφορά αρτηρία, φλέβα ή μικρό αγγείο σε οποιοδήποτε ιστό ή όργανο και οφείλει να είναι υπερηχογραφικά ή ιστολογικά τεκμηριωμένη. Σημειώνεται ότι η επιπολής φλεβική θρόμβωση δεν περιλαμβάνεται στα κριτήρια κατάταξης.

2. Νοσηρότητα εκμωσύνης

- α) ένας ή περισσότεροι θάνατοι μορφολογικά φυσιολογικών εμβρύων (μορφολογία επιβεβαιωμένη με υπερηχογράφημα ή με άμεση εξέταση του εμβρύου) κατά ή μετά τη 10η εβδομάδα της κύησης
- β) ένας ή περισσότεροι πρόωροι τοκετοί μορφολογικά φυσιολογικών νεογνών μέχρι και την 34η εβδομάδα της κύησης εξαιτίας σοβαρής προεκλαμψίας ή εκλαμψίας ή βαριάς πλακουντιακής ανεπάρκειας
- γ) τρεις ή περισσότερες διαδοχικές αυτόματες αποβολές πριν τη 10η εβδομάδα της κύησης με την προϋπόθεση να έχουν αποκλεισθεί ανατομικές ή ορμονικές ανωμαλίες στη μητέρα καθώς και χρωμοσωμιακές ανωμαλίες στη μητέρα και τον πατέρα.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

1. Ανίχνευση αντιπηκτικού του Λύκου (LA) στο πλάσμα σε δύο τουλάχιστον περιπτώσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 12 εβδομάδων
2. Ανίχνευση IgG ή IgM aCL στον ορό ή στο πλάσμα σε μέτριο ή υψηλό τίτλο, σε δύο τουλάχιστον περιπτώσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 12 εβδομάδων και με προτυποποιημένη ELISA
3. Ανίχνευση IgG ή IgM αβ2-GP1 στον ορό ή στο πλάσμα σε μέτριο ή υψηλό τίτλο, σε δύο τουλάχιστον περιπτώσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 12 εβδομάδων και με προτυποποιημένη ELISA

* Τυχόν συμπαρουσία θρομβοφιλικών παραγόντων κινδύνου, όπως αυξημένη ηλικία, κάπνισμα, χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, συγγενείς θρομβοφιλίες, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, υπερκολληστερολαιμία, BMI ≥ 30 kg/m², κακοήθεια, ακινητοποίηση, χειρουργείο, πρέπει να επισημαίνεται.

των φαίνεται να προτείνει αρκετές διαφορετικές οδούς παθογένειας [8]. Συνοπτικά έχουν προταθεί οι εξής: η ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων, αιμοπεταλίων και μονοκυττάρων, η ενεργοποίηση της οδού της πήξης, η απορρύθμιση της ινωδόλυσης, η αντίσταση στους φυσικούς αναστολείς της πήξης και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος.

2.1. Ενεργοποίηση κυττάρων με επακόλουθο θρομβοφιλικό φαινότυπο αυτών**2.1.1 Ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων**

Κλινική ένδειξη της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου στους στο ΣΑΦ αποτελεί η εύρεση στο περιφερικό αίμα ασθενών με ΣΑΦ αυξημένων επιπέδων κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών κυττάρων και μικροσωματιδίων του ενδοθηλίου (endothelial microparticles) [9-10]. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η β2GPI προσδένεται σε ακινητοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα επιτρέποντας στα αντι-β2GPI να προσδεθούν με τη σειρά τους στα κύτταρα επάγοντας έναν προφλεγμονώδη και θρομβοφιλικό φαινότυπο στα τελευταία [11]. Άλλες in vitro μελέτες κατέληξαν στο ότι η επώαση των ενδοθηλιακών κυττάρων με aPL και β2GPI,

επάγει σημαντικά την έκφραση των μορίων προσκόλλησης ICAM-1, VCAM-1 και E-selectin. Έχουν επιπλέον επισημανθεί η παραγωγή IL-6 και ο τροποποιημένος μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέος [12-14]. Όσον αφορά στα ζωικά μοντέλα, έχει προταθεί ότι ανθρώπινα πολυκλωνικά και μονοκλωνικά aPL ενεργοποιούν το ενδοθήλιο και προάγουν τον σχηματισμό θρόμβου in vivo [6,15]. Η γενετική απαλοιφή σε ποντίκια των ICAM-1, P-selectin και E-selectin ανέδειξε τη σημασία των παραπάνω μορίων στην επαγόμενη από aPL ενεργοποίηση του ενδοθηλίου [16-18]. Διάφορες μελέτες εξάλλου έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα διαλυτών μορίων προσκόλλησης και κυτταροκινών στο αίμα ασθενών με aPL και ιστορικό θρομβώσεων [19]. Η ερευνητική ομάδα της Pierangeli μελέτησε τις παθογενετικές ιδιότητες των ανθρώπινων αντι-CL in vivo στη μηριαία φλέβα ποντικών δείχνοντας ότι τα αντισώματα προκάλεσαν την προσκόλληση λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα της μικροκυκλοφορίας καθώς και την αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης, όπως το VCAM-1 [20].

Η μελέτη του ενδοθηλίου, λοιπόν, εμφανώς υποδεικνύει την πιθανή ευεργετική επίδραση των στατινών στη θερα-

ρευτική προσέγγιση ασθενών με ΣΑΦ. Πολύ πρόσφατα, σε πρωτεομική ανάλυση μονοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων ασθενών με ΣΑΦ που έλαβαν φλουβαστατίνη για έναν μήνα, βρέθηκε σημαντική μείωση στην έκφραση ιστικού παράγοντα TF, PAR-1,2 και VEGF, σχετιζόμενη με αναστολή των p38MAPK και NF-κΒ οδών σηματοδότησης, που είναι γνωστό ότι συμμετέχουν στην ενεργοποίηση του ενδοθηλίου [21]. Ειδικότερα για τον ιστικό παράγοντα (tissue factor, TF), πρέπει να τονιστεί ότι η αυξημένη του έκφραση περιλαμβάνεται μεταξύ των βασικών προτεινόμενων μηχανισμών παθογονικότητας των aPL, λογικό, βέβαια, καθώς αποτελεί συστατικό-κλειδί στην πυροδότηση της οδού της πήξης. Ο TF μπορεί να παραχθεί από διάφορους τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών, και αυξημένα επίπεδα διαλυτού TF (soluble TF, sTF) έχουν ανευρεθεί στο περιφερικό αίμα ασθενών με aPL και ιστορικό θρομβώσεων [22].

Επιπλέον, αναφορικά με τη δράση της βιταμίνης D στο ενδοθήλιο, ο Shoenfeld και οι συνεργάτες του, βασιζόμενοι στην ανοσορυθμιστική και την πιθανή αντιθρομβωτική δράση της βιταμίνης, μελέτησαν τα επίπεδά της στον ορό ασθενών με ΣΑΦ καθώς και τις *in vitro* δράσεις της σε κύτταρα HUVEC. Βρέθηκε ότι σχεδόν οι μισοί ασθενείς παρουσίαζαν ανεπάρκεια βιτ. D (<15 ng/ml) το οποίο συσχετίστηκε με τις θρομβωτικές επιπλοκές και άλλες κλινικές εκδηλώσεις του ΣΑΦ (νευρολογικές, οπτικές, δικτυωτή πελλίωση και δερματικά έλκη). *In vitro* η βιτ. D φαίνεται να αναστέλλει την επαγόμενη από τα αντι-β2GPI έκφραση του TF [23].

Ο ρόλος των αντισωμάτων έναντι του ενδοθηλίου, ιδίως των αντι-HSP60 στην παθογένεση της θρόμβωσης μελετήθηκε σε LA(+) ασθενείς με δευτεροπαθές ΣΑΦ [24]. Τα αντισώματα αυτά επάγουν την απόπτωση του ενδοθηλίου και φαίνεται να συσχετίζονται με αυξημένη επίπτωση θρόμβωσης. Οι ερευνητές πρότειναν ότι τα αντι-HSP60 προσδένονται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και επάγουν την έκφραση της αρνητικά φορτισμένης φωσφατιδυλ-σερίνης, παρέχοντας έτσι έναν στόχο στη μεμβράνη για την πρόσδεση των aPL και την προαγωγή ενός θρομβοφιλικού φαινοτύπου στα κύτταρα.

Η ακριβής ταυτότητα των υποδοχέων των aPL στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων παραμένει ακόμη ασαφής και αντικείμενο έρευνας. Αρχικά, λόγω των σχετικών κρυσταλλογραφικών δεδομένων, είχε προταθεί η απλή αναγνώριση από τα αντι-β2GPI αντισώματα της β2GPI που είναι προσδεσμένη μέσω της υπομονάδας της V στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ας σημειωθεί εδώ ότι η γλυκοπρωτεΐνη β2GPI είναι μία μονής-αλύσου πολυπεπτιδική αλυσίδα αποτελούμενη από πέντε υπομονά-

δες (I-V), οι οποίες αποτελούν μοτίβα της οικογένειας των πρωτεϊνών ελέγχου του συμπληρώματος. Η υπομονάδα της V διαφέρει από τις υπόλοιπες γιατί περιλαμβάνει μία επιπλέον καρβοξυτελική αγκύλη θετικά φορτισμένη με λυσίνες μέσω της οποίας συνδέεται ηλεκτροστατικά στα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια της μεμβράνης. Ακόμη μία μερικώς υδρόφοβη αγκύλη του μορίου εισχωρεί στη λιπιδιακή διπλοστιβάδα και ενισχύει την πρόσδεση της β2GPI στην ενδοθηλιακή μεμβράνη [25]. Στερείται, όμως, η πρωτεΐνη ενδοκυττάρου τμήματος, οπότε γίνεται δύσκολα κατανοητό με ποιο τρόπο μόνο η διασύνδεση της β2GPI από τα αντι-β2GPI αντισώματα θα μπορούσε να είναι ένας επαρκής μηχανισμός για τη μετάδοση σήματος, έτσι η παραπάνω πρόταση απορρίφθηκε. Ο Zhang και οι συνεργάτες τους έδειξαν, λοιπόν, αργότερα ότι η πρόσδεση της β2GPI στην αννεξίνη A2 του ενδοθηλίου παρουσία αντι-β2GPI μπορεί να ενεργοποιήσει τα κύτταρα. Είναι αξιοσημείωτο μάλιστα ότι η αννεξίνη A2 στερείται ενδοκυττάρου τμήματος και φαίνεται ότι μία δεύτερη πρωτεΐνη-προσαρμογέας συμμετέχει στην ενδοκυττάρια μεταβίβαση σήματος [26]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ειδικά αντισώματα έναντι της αννεξίνης A2 που έχουν ανιχνευθεί στο πλάσμα ασθενών με ΣΑΦ συσχετίζονται, ανεξαρτήτως των aPL, με θρομβωτικά επεισόδια. Τα αντισώματα αυτά είναι ικανά να ενεργοποιήσουν το ενδοθήλιο με τρόπο παρόμοιο των αντι-β2GPI [27]. Αναφορικά με επιπλέον συνδέτες των β2GPI/αντι-β2GPI συμπλεγμάτων στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, έχουν προταθεί, πλην της αννεξίνης A2, πολλά μέλη της οικογένειας των Toll-like υποδοχέων (TLRs), με πιο πιθανή τη συμμετοχή του TLR-4 (υποδοχέας της βακτηριακής ενδοτοξίνης ή του LPS λιποπολυσακχαρίτη). Μία σημαντική μελέτη, ειδικότερα, επισημαίνει την ενεργοποίηση από τα αντι-β2GPI του σχετιζόμενου με τον TLR-4 μοριακού μονοπατιού του MyD88 (Myeloid Differentiation factor 88) [28]. Η πρόσδεση του LPS στον TLR4 πυροδοτεί την μετατόπιση στον πυρήνα του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ, τη φωσφορυλίωση της p38MAPK κινάσης και άλλα ενδοκυττάρια γεγονότα που οδηγούν στην έκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, μορίων προσκόλλησης και TF [29]. Ο Fischetti και οι συνεργάτες του έδειξαν μάλιστα ότι ο *in vivo* σχηματισμός β2GPI/ αντι-β2GPI συμπλεγμάτων στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων επάγει το σχηματισμό θρόμβου μόνο κάτω από την επίδραση του LPS [30]. Κι άλλα *in vivo* ζωικά μοντέλα θρόμβωσης οδήγησαν σε παρόμοια συμπεράσματα όσον αφορά στην αναγκαιότητα ενός επιπλέον παράγοντα που θα ευαισθητοποιήσει τα κύτταρα προκειμένου τα aPL να ασκήσουν τη θρομβοφιλική τους δράση, είτε αυτός είναι ένας φωτοχημικός είτε ένας μηχανικός τραυματισμός ενός αγγείου

[31]. Ο λόγος για τον οποίο συμβαίνει αυτό δεν είναι απόλυτα κατανοητός.

Συμπερασματικά, η μετάδοση σήματος στο ενεργοποιημένο από aPL ενδοθήλιο εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο έρευνας. Με δεδομένο ότι δεν έχει αναγνωρισθεί ως τώρα κάποιος ειδικός υποδοχέας της γλυκοπρωτεΐνης β2GPI, πιθανολογείται η πρόσδεση της πρωτεΐνης στην επιφάνεια του ενδοθηλίου μέσω ενός Ίπολυ-υποδοχέαM, ενώ προαπαιτείται η παρουσία των αντι-β2GPI, που όταν προσδεθούν, πυροδοτούν αμέσως την ενδοκυττάρια σηματοδότηση. Όπως έχει ήδη δείχθει, υπάρχει *in vitro* αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο. Πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν τη συμμετοχή της μετατόπισης στον πυρήνα του NF-Kb και τη φωσφορυλίωση της p38MAPK στη διαμεσολαβούμενη από aPL επαγωγή της μεταγραφής, έκφρασης και λειτουργίας του TF στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-6, IL-8).

2.1.2. Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων

Οι θρομβοφιλικές εκδηλώσεις του ΣΑΦ σε συνδυασμό με τη συχνά παρατηρούμενη θρομβοπενία οδήγησαν νωρίς στο συμπέρασμα ότι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων αποτελεί σημαντικό παθογενετικό μηχανισμό της ασθένειας [8]. Αρκετές μελέτες τονίζουν την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων μετά από την αλληλεπίδρασή τους με aPL τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* [32,33]. Πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι η μελέτη των αιμοπεταλίων ως «πειραματικού μοντέλου» έχει ορισμένες ιδιαιτερότητες. Ειδικότερα, τα αιμοπετάλια αποτελούν απύρνα κυτταρικά θραύσματα και συνεπώς δεν γίνεται να καλλιεργηθούν *in vitro* ή να μελετηθούν με τεχνικές ανασυνδυασμένου DNA. Παρουσιάζουν εντούτοις το πλεονέκτημα ότι, εν αντιθέσει με τα ενδοθηλιακά κύτταρα, μπορούν να απομονωθούν απουσία ηπαρίνης, αφήνοντας συνεπώς ανεμπόδιστη την αλληλεπίδραση της β2GPI με τις μεμβράνες των αιμοπεταλίων [34].

Έχει ήδη δείχθει ότι τα aPL δεν μπορούν να προσδεθούν στην επιφάνεια «άθικτων» αιμοπεταλίων, έχουν όμως την ικανότητα πρόσδεσης στα αιμοπετάλια όταν αυτά διαθέτουν στις μεμβράνες τους αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια. Η ευαισθητοποίηση των αιμοπεταλίων με γνωστούς αγωνιστές, που οδηγεί στην έκθεση στη μεμβράνη τους φωσφατιδυλσερίνης, φαίνεται να αποτελεί αναγκαία συνθήκη προκειμένου να ασκήσουν τα aPL την παθογονική τους δράση [35].

Μία σημαντική ένδειξη για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στο ΣΑΦ αποτέλεσε η παρατήρηση αυξημένης απέκκρισης της προερχόμενης από τα αιμοπετάλια θρομ-

βοξάνης B2 (TXB2) στα ούρα ασθενών με LA και aPL. Επιπλέον, κεκαθαρμένα F(ab)2 τμήματα aPL αντισωμάτων προερχόμενων από τους ίδιους ασθενείς αύξησαν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και την απελευθέρωση σεροτονίνης από αιμοπετάλια διεγερμένα με χαμηλές δόσεις θρομβίνης [36].

Μία δεύτερη ένδειξη της δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων στο ΣΑΦ αποτελεί το γεγονός ότι 40% των ασθενών παρουσιάζει επιμηκυμένο χρόνο ροής, χωρίς, όμως, συνοδό αιμορραγική διάθεση [37]. Αυτή η δοκιμασία εξαρτάται αποκλειστικά από την πρωτογενή αιμόσταση και θεωρείται, συνεπώς, η κλασική δοκιμασία αξιολόγησης της λειτουργίας των αιμοπεταλίων.

Η αυξημένη έκφραση των γλυκοπρωτεϊνών της μεμβράνης των αιμοπεταλίων, ιδίως της GPIIb-IIIa (υποδοχέας ινωδογόνου, κρίσιμος για την αιμοπεταλιακή συσσώρευση) και της GPIIIa, αποτελούν επίσης ισχυρές ενδείξεις της επαγόμενης από aPL ενεργοποίησης των κυττάρων αυτών [38]. Μάλιστα, αρκετά πρόσφατα, η ομάδα της Pierangeli έδειξε ότι σε ποντίκια με γενετική απαλοιφή της GPIIb-IIIa, η παθητική ανοσοποίηση με aPL δεν ήταν ικανή να αυξήσει το σχηματισμό θρόμβου [39]. Έχει δείχθει, εξάλλου, ότι σε ποντίκια στα οποία έχουν ενεθεί μονοκλωνικά αντι-GPIIb-IIIa, ο σχηματισμός θρόμβων μειώνεται *in vivo*. Εντούτοις η δυνατότητα χρησιμοποίησης τέτοιων αναστολέων στη θεραπεία του ΣΑΦ δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Μία ακόμη πρόσφατη βιβλιογραφική αναφορά ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων στο ΣΑΦ προέρχεται από την παρατήρηση αυξημένων επιπέδων στο πλάσμα ασθενών με ΣΕΛ και αντι-β2GPI του ενεργού παράγοντα von Willebrand (vWF), το οποίο οδηγεί σε συσσώρευση αιμοπεταλίων. Πιθανολογείται ότι ενώ σε φυσιολογικές συνθήκες, η β2GPI προσδένεται στον vWF, καταστέλλοντας τη δυνατότητά του τελευταίου να προάγει προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων, υπό την παρουσία αντι-β2GPI αντισωμάτων αυτή η αντιθρομβωτική δράση παρεμποδίζεται [40].

Η ομάδα του Joseph επιπλέον μελέτησε *in vivo* το μέγεθος της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων στο πλάσμα ασθενών με πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές ΣΑΦ, χρησιμοποιώντας κυτταρομετρία ροής και ELISA. Αποκάλυψαν και αυτοί ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στο ΣΑΦ δείχνοντας σημαντική αύξηση του CD63 (πρωτεΐνη της μεμβράνης των λυσοσωμάτων, που μετακινείται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη μετά από ενεργοποίηση), αύξηση της πρόσδεσης του PAC-1 (μονοκλωνικό IgM αντίσωμα έναντι της GPIIb-IIIa), δημιουργία συμπλεγμάτων αιμοπεταλίων-λευκοκυττάρων και αυξημένη διαλυτή

P-σελεκτίνη [41].

Τέλος, ας αναφέρουμε την ομάδα του Janowski που με τη σειρά της μελέτησε ένα μοντέλο επίμυος με φωτοχημικά επαγόμενη θρόμβωση και έδειξαν ότι μονοκλωνικά αντι-β2GPI αντισώματα με LA δραστηριότητα προάγουν το σχηματισμό σταθερών θρόμβων και μεγάλων συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων [7].

Όσον αφορά στους πιθανούς υποδοχείς των αιμοπεταλίων οι οποίοι διαμεσολαβούν στην ενεργοποίηση από aPL, ως πρόσφατα ήταν καλά αναγνωρισμένοι οι εξής δύο: α) ο υποδοχέας της απολιποπρωτεΐνης E2 (apoER2ξ) και β) η γλυκοπρωτεΐνη GPIba (υπομονάδα του αιμοπεταλιακού υποδοχέα GPIb/V/IX) η οποία έχει πολλαπλούς συνδέτες, συμπεριλαμβανομένου του vWF. Πιο συγκεκριμένα, η συμμετοχή του apoER2' προτάθηκε από την ερευνητική ομάδα του De Groot. Κατασκεύασαν χιμαϊρικά διμερή της β2GPI, που προσομοιάζουν τις ιδιότητες των β2GPI/αντι-β2GPI συμπλεγμάτων, επώασαν με αυτά αιμοπετάλια διεγερμένα με χαμηλές δόσεις θρομβίνης και έδειξαν αρχικά αυξημένη συσώρευση των αιμοπεταλίων και αυξημένη προσκόλληση στο κολλαγόνο [42]. Ας σημειωθεί εδώ ότι ο διμερισμός της β2GPI αποτελεί κομβικό σημείο, καθώς μονομερή της β2GPI δεν παράγουν το ίδιο αποτέλεσμα. Οι ερευνητές χρησιμοποιώντας κατόπιν δοκιμασίες ανοσοκατακρήμνισης έδειξαν ότι διμερή της β2GPI αλληλεπιδρούν με τον apoER2' οδηγώντας στην παραγωγή θρομβοξάνης και στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η ειδική αναστολή μάλιστα του apoER2' μέσω μονοκλωνικού αντισώματος είχε ως αποτέλεσμα μειωμένη προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο [43]. Πρόσφατα, μάλιστα, ο ρόλος του apoER2' μελετήθηκε σε ένα ζωικό μοντέλο θρόμβωσης. Ειδικότερα, η παθητική ανοσοποίηση apoER2'-/- ποντικών με κεκαθαρμένα aPL ασθενών ή μονοκλωνικά αντι-β2GPI ή χιμαϊρικά διμερή της β2GPI οδήγησαν σε σημαντικό μειωμένη δημιουργία θρόμβων και μειωμένη έκφραση ιστικού παράγοντα (tissue factor, TF) στα κύτταρα των αγγείων και στα μακροφάγα, συγκριτικά με την ανοσοποίηση ποντικών-μαρτύρων [44]. Αναφορικά με τη γλυκοπρωτεΐνη GPIba, η ταυτοποίησή της ως υποδοχέα της β2GPI έγινε μετά από in vitro δοκιμασίες πρόσδεσης και εκλεκτικής αναστολής μετά τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων [45]. Δείχθηκε ότι η β2GPI είχε την ικανότητα να συνδεθεί άμεσα με τη GPIba, προτείνοντας έναν νέο διαμεσολαβητή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και της παραγωγής θρομβοξάνης μετά από την επίδραση των αντι-β2GPI αντισωμάτων. Τέλος, είναι πλέον καλά διαπιστωμένο ότι στην ενδοκυττάρια σηματοδότηση μετά την επίδραση των β2GPI/αντι-β2GPI συμπλεγμάτων στα αιμοπετάλια περιλαμβάνεται η φωσφορυλίωση της p38MAPK κινάσης με επακόλουθη την

ενεργοποίηση της κυτταροπλασματικής φωσφολιπάσης A2 (cPLA2) και τελικά την παραγωγή θρομβοξάνης TXB2 [46].

2.1.3. Ενεργοποίηση μονοκυττάρων

Η ενεργοποίηση των μονοκυττάρων από aPL έχει διεξοδικά μελετηθεί. Ο Zhou και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η IgG ασθενών με ΣΑΦ αυξάνει την έκφραση και τη λειτουργία του TF στα μονοκύτταρα [22]. Έχουν επίσης βρεθεί αυξημένη έκφραση [47] και λειτουργία του TF καθώς και αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Οι προτεινόμενοι υποδοχείς της β2GPI στην επιφάνεια των μονοκυττάρων είναι οι TLR-2, TLR-4, apoER2ξ και ανεξίτη A2 [48-50]. Για την ανεξίτη A2 συγκεκριμένα που στερείται ενδοκυτταρίου τμήματος, έχει προταθεί η συμμετοχή μιας επιπλέον πρωτεΐνης-προσαρμογέα που συμμετέχει στην αλληλεπίδραση, όπως συμβαίνει και για το ενδοθήλιο.

2.2. Απορρύθμιση της ισορροπίας μεταξύ πήξης και ινωδόλυσης

2.2.1. Αυξημένη ηπηκτικότητα

In vivo η δράση των aPL είναι θρομβοφιλική, ενώ in vitro παρουσιάζουν αντιπηκτική δράση επιμηκύνοντας τους χρόνους πήξης, γεγονός που θα εξηγήσουμε παρακάτω. Η παρέμβασή τους στο μονοπάτι της πήξης δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Με εξαίρεση τη διαμεσολαβούμενη από aPL αύξηση της έκφρασης και λειτουργικότητας του TF στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα μονοκύτταρα, η οποία έχει δείχθει σε in vivo μοντέλα, η άμεση δράση των aPL στην οδό της πήξεως παραμένει διφορούμενη. Αυτοαντισώματα έναντι της θρομβίνης έχουν ανιχνευθεί σε μια υποομάδα (43% περίπου) ασθενών με ΣΑΦ [51]. Εντούτοις, μετά από την περιγραφή από την ομάδα του Κριλή πιθανής αλληλεπίδρασης της β2GPI με τη θρομβίνη, οφείλουμε να είμαστε σκεπτικοί όσον αφορά στην ύπαρξη διακριτών αντισωμάτων έναντι της θρομβίνης [52]. Η προαναφερθείσα in vitro δράση του LA (παράταση των χρόνων πήξεως) προκαλείται είτε από τη δράση β2GPI/αντι-β2GPI συμπλεγμάτων που ανταγωνίζονται τη δημιουργία του συμπλέγματος προθρομβίνης, είτε από τη δράση συμπλεγμάτων αποτελούμενων από προθρομβίνη (PT) και αντισώματα έναντι προθρομβίνης [53]. Παρότι μία υποομάδα των αντισωμάτων που απαρτίζουν το LA περιλαμβάνει τα αντι-PT, τα αντισώματα αυτά από μόνα τους, όπως έχουν δείξει αρκετές μελέτες, δεν συσχετίζονται με θρόμβωση. Μία πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη, μάλιστα, που ολοκληρώθηκε το 2010 και περιελάμβανε ασθενείς με ΣΑΦ και θετικό LA, έδειξε ότι 26% των ασθενών παρουσίαζαν θετικά αντι-PT αντισώματα, χωρίς όμως

ενδείξεις συσχέτισης με τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου [54].

Οφείλουμε επίσης να αναφερθούμε στη δράση του παράγοντα της πήξης XII. Αν και αρχικά θεωρούνταν συστατικό της ενδογενούς οδού της πήξεως, είναι τώρα αποδεκτός ο περισσότερο σημαντικός ρόλος του στην ινωδολύση, και μειωμένα επίπεδα πλάσματος του παράγοντα XII έχουν περιγραφεί σε συνδυασμό με θετικά aPL. Με την παρούσα γνώση, η έλλειψη του παράγοντα XII δεν προκαλεί αιμορραγία, αλλά μόνο παράταση του aPTT, ως έκφραση της παρουσίας LA. Η έλλειψη αυτή μάλιστα μπορεί να μετέχει σε θρομβωτικά συμβάματα λόγω του ρόλου του παράγοντα XII στην ινωδολύση. Έχει δειχθεί ότι αντι-β2GPI αντισώματα παρεμποδίζουν την ενεργοποίηση του παράγοντα XII, αλλά σε υψηλές συγκεντρώσεις του αντισώματος, παρατηρείται το αντίθετο φαινόμενο. Εντούτοις, όταν το πλάσμα εμπλουτιστεί με β2GPI υπό την επίρροια αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπιδίων, παρατηρείται πάλι μία μείωση στην παραγωγή ενεργοποιημένου παράγοντα XIIa [55]. Η παρουσία αντισωμάτων έναντι του XII συνδέεται με την παρουσία LA και φαίνεται να είναι διακριτή από την ύπαρξη αντι-PT αντισωμάτων [56-57]. Η παρουσία των αντισωμάτων αυτών οδηγεί σε επίκτητη ανεπάρκεια του παράγοντα XII και παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις υποτροπιάζουσες μαιευτικές επιπλοκές που χαρακτηρίζουν το ΣΑΦ.

2.2.2. Απορύθμιση της ινωδολύσης

Πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν ότι οι διαταραχές στην ινωδολύση συμβάλλουν στη θρομβοφιλική διάθεση που χαρακτηρίζει το ΣΑΦ [56,58-62]. Έχουν δειχθεί αυξημένη δραστηριότητα του αναστολέα-1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) και μειωμένα επίπεδα ενεργοποιητή του πλασμινογόνου ιστικού τύπου (tPA) σε ασθενείς με ΣΑΦ κατόπιν ενός επεισοδίου φλεβοθρόμβωσης. Ένας διαφορετικός προτεινόμενος μηχανισμός αφορά στα υψηλότερα επίπεδα λιποπρωτεΐνης (a) [Lp(a)] στο πλάσμα ασθενών με ΣΑΦ, η οποία παρουσιάζοντας δομική ομοιότητα με το πλασμινογόνο, μπορεί να το ανταγωνιστεί ως προς την πρόσδεση στο ινώδες παρεμβαίνοντας συνεπώς στη διαμεσολαβούμενη από πλασμίνη αποδόμηση του ινώδους [63]. Σε πρόσφατες μελέτες επίσης αναδείχθηκε η πλασμίνη ως πιθανός αντιγονικός στόχος στο ΣΑΦ και παρατηρήθηκε ότι ένας στους τέσσερις ασθενείς φέρει αντισώματα έναντι της πλασμίνης, κάτι που ίσως παρεμβαίνει στη διαδικασία της ινωδολύσης. Επιπλέον έχει αναφερθεί ότι η πρόσδεση ορισμένων aPL στο tPA καταστέλλει ακολούθως την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου [64-66].

Η β2GPI έχει επίσης προταθεί να παρεμβαίνει άμεσα στην

ινωδολύση, μέσω ευθείας αλληλεπίδρασης με συστατικά που ενεργοποιούν το πλασμινογόνο. Δείχθηκε ότι η β2GPI παρεμποδίζει με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο τη διαμεσολαβούμενη από PAI-1 αναστολή του tPA, ενώ τα aPL παρεμποδίζουν τη δράση αυτή της β2GPI. Ακόμη μονοκλωνικά αντι-β2GPI αντισώματα παρουσία της β2GPI προκαλούν μείωση στην ενδογενή ινωδολυτική δραστηριότητα, ακόμη και παρουσία περίσσειας παράγοντα XIIa. Η βιβλιογραφία αναφέρει ακόμη ότι η κοπή της β2GPI από την πλασμίνη, στο πλούσιο με λυσίνες άκρο της στην υπομονάδα της V, την καθιστά ικανή να προσδεθεί στο πλασμινογόνο και να παρεμποδίσει το σχηματισμό πλασμίνης [67-68]. Επιπλέον πειράματα κατέδειξαν τη σημασία της β2GPI στη ρύθμιση της ινωδολύσης αναδεικνύοντας ότι η β2GPI αλληλεπιδρά με το tPA προκαλώντας εξαρτώμενη από το tPA ενεργοποίηση του πλασμινογόνου. Τα αντι-β2GPI αντισώματα δε αναστέλλουν την ανωτέρω διεργασία [69].

Τέλος, ενδιαφέρουσα είναι και η σημασία της ανεξίτης A2 στη ρύθμιση της ινωδολύσης. Επιπροσθέτως του ρόλου της ως υποδοχέα των β2GPI/αντι-β2GPI συμπλεγμάτων στο ενδοθήλιο και στα μονοκύτταρα, είναι γνωστό ότι η ανεξίτη A2, αφού δεσμευθεί στο tPA και στο πλασμινογόνο, προάγει την ινωδολύση. Αυτοαντισώματα έναντι της ανεξίτης A2 έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΣΑΦ και φαίνεται να συσχετίζονται με ιστορικό θρομβώσεων. Τα αντισώματα αυτά παρεμποδίζουν την ικανότητα της ανεξίτης A2 να επάγει διαμεσολαβούμενη από tPA ενεργοποίηση του πλασμινογόνου και να παρεμποδίζει την ινωδολύση στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Συγκεντρωτικά, λοιπόν, όλα τα παραπάνω δεδομένα συνηγορούν υπέρ αναστολής της ενδογενούς και εξωγενούς ινωδολύσης από τα aPL.

2.2.3. Αντίσταση στους φυσικούς αναστολείς της πήξης

Το μονοπάτι της πρωτεΐνης C είναι το πιο σημαντικό φυσικό μονοπάτι που παρεμποδίζει την πήξη και ενεργοποιείται παρουσία χαμηλών συγκεντρώσεων θρομβίνης. Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (activated protein C, APC) προσδένεται στους ενεργοποιημένους παράγοντες πήξεως Va και VIIIa και μέσω πρωτεόλυσης τους απενεργοποιεί, ασκώντας έτσι την αντιθρομβωτική της δράση. Η αντίσταση στη δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (APCR) έχει συσχετιστεί με θρομβωτικά επεισόδια σε ασθενείς με ΣΑΦ και θετικά LA. Το ποσοστό, μάλιστα, των ασθενών με aPL και APCR κυμαίνεται μεταξύ 17-75%. Σε μια πρόσφατη μελέτη, η APCR βρέθηκε στο 44% των θετικών για αντι-CL/αντι-β2GPI ασθενών και στο 55% των θετικών για αντισώματα έναντι του συμπλέγματος φωσφατιδυλσερίνης-προθρομβίνης (αντι-PS/αντι-PT) [70-73]. Όντως τα αντι-PT

και αντι-β2GPI αντισώματα αναφέρεται να προκαλούν APCR [74] μέσω ανταγωνισμού με την APC για πρόσδεση στις επιφάνειες με φωσφολιπίδια. Ένας άλλος προτεινόμενος μηχανισμός, όμως, αφορά στην απευθείας αλληλεπίδραση β2GPI και APC [75], παρουσία αντι-β2GPI αντισωμάτων, με συνέπεια την αναστολή από τη β2GPI της δράσης της APC. Έχει επίσης προταθεί διασταυρούμενη αντιδραστικότητα μεταξύ β2GPI και APC με επακόλουθο την αναγνώριση από αρκετά αντι-β2GPI αντισώματα της APC αντί της β2GPI και το αντίστροφο [76]. Επιπλέον σε ασθενείς με ΣΑΦ και ανεπάρκεια πρωτεΐνης C και/ή S έχουν περιγραφεί aPL αντισώματα με συγγένεια για τις πρωτεΐνες C και S. Ανεπάρκεια μάλιστα των πρωτεϊνών C και/ή S, αναλόγως της σοβαρότητας της έλλειψης, έχει συνδεθεί με έως και πέντε φορές αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης.

Τέλος, η ανεξίτη A5, μία πρωτεΐνη του πλάσματος με υψηλή συγγένεια για τα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια, δημιουργεί μια προστατευτική αντιθρομβωτική «ασπίδα» στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η ομάδα του Rand πρότεινε, λοιπόν, την επαγωγή θρομβώσεων και μαιευτικών συμβαμάτων από τα aPL, μέσω ανταγωνισμού των τελευταίων με την ανεξίτη A5 για δέσμευση στις κυτταροπλασματικές επιφάνειες. Εντούτοις η in vivo ύπαρξη αυτής της αντιθρομβωτικής «ασπίδας» είναι διφορούμενη, καθώς ποντίκια με γενετική απαλοιφή της ανεξίτης A5 δεν επέδειξαν κάποιον ιδιαίτερο φαινότυπο [77-78].

2.3. Ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας/ ενεργοποίηση του συμπληρώματος

Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος φαίνεται να κατέχει μομβικό ρόλο στη θρομβοφιλική διάθεση που χαρακτηρίζει το ΣΑΦ. Η συμμετοχή του συμπληρώματος προτάθηκε αρχικά μετά την παρατήρηση αυξημένων ενεργοποιημένων συστατικών του συμπληρώματος στο πλάσμα ασθενών με ΣΑΦ και ιστορικό θρομβώσεων [79].

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα aPL επάγουν έναν προφλεγμονώδη και θρομβοφιλικό φαινότυπο στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα αιμοπετάλια και τα μονοκύτταρα. Γνωρίζουμε επίσης ότι τα ενεργοποιημένα συστατικά του συμπληρώματος προσδένονται και ενεργοποιούν τα φλεγμονώδη και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, είτε άμεσα μέσω του μεμβρανοεπιθητικού συμπλέγματος C5b-9 (MAC), είτε μέσω ενεργοποίησης του C5a υποδοχέα. Επιπλέον τα ενδοθηλιακά κύτταρα μετά από την ενεργοποίησή τους από την αναφυλατοξίνη C5a, απελευθερώνουν TF, ένα συστατικό-κλειδί της πυροδότησης της οδού της πήξης. Σε ένα in vivo μοντέλο επαγόμενης χειρουργικά θρόμβωσης σε ποντίκια πριν από την ένεση σε αυτά aPL αντισωμάτων, η

Pierangeli και οι συνεργάτες της έδειξαν ότι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος παίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη και τη σταθεροποίηση της θρόμβωσης και στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ποντίκια με γενετική απαλοιφή των C3, C5 και του υποδοχέα C5a παρουσίασαν αντίσταση στην επαγόμενη από aPL θρομβοφιλία. [31,80,81]. Μάλιστα, σε εργαστηριακά επαγόμενο ΣΑΦ σε ποντίκια, δείχθηκε ότι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος προκαλεί, μέσω της δράσης της αναφυλατοξίνης C5a, διήθηση του πλακούντα με ουδετερόφιλα και εμβρυικό θάνατο [82]. Μία άλλη in vivo μελέτη επίσης όπου σε επίμυες ενέθηκαν πρώτα ενδοπεριτοναϊκά βακτηριακός LPS και κατόπιν πολυκλωνική IgG ασθενών με ΣΑΦ, ανέδειξε ότι οι θρομβωτικές επιπλοκές ήταν πρωτίστως εξαρτώμενες από την ενεργοποίηση των συστατικών του συμπληρώματος C5 και C6 [30]. Αλλά και πρόσφατα ο Ρίτης και οι συνεργάτες του, μελετώντας πλέον ανθρώπινα ουδετερόφιλα κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η επαγόμενη από aPL ενεργοποίηση του συμπληρώματος στον ορό ασθενών με ΣΑΦ και το σηματοδοτικό μονοπάτι που ενεργοποιείται κατόπιν στα ουδετερόφιλα μέσω του C5a υποδοχέα τους προάγουν την έκφραση TF από τα ουδετερόφιλα κι αυτό συνοδεύτηκε από αυξημένη προπηκτική δραστηριότητα στα υπερκείμενα των ουδετεροφίλων [83].

Προκύπτει συνεπώς ότι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος συμβάλλει σημαντικά στην παθογένεση των θρομβώσεων στο ΣΑΦ και παραμένει να απαντηθεί κατά πόσο η αναστολή του συμπληρώματος ή σηματοδοτικών οδών που ενεργοποιούνται από αυτό θα μπορούσε να χρησιμεύσει στη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών.

Τέλος, παραμένει ασαφές γιατί ορισμένα μόνο άτομα με aPL εμφανίζουν κλινικά θρομβώσεις. Πολλοί επιστήμονες υποστηρίζουν ότι η ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας παίζει σημαντικό ρόλο σε δύο ξεχωριστά στάδια: α) στην «ανοσιακή» φάση όπου παράγονται τα aPL αντισώματα και β) στη φάση «παθολογίας» όπου τα αυτοαντισώματα εμπλέκονται στην επαγωγή θρομβώσεων [84]. Με βάση αυτό το μοντέλο, μόνα τους τα aPL δεν επαρκούν για την πρόκληση θρόμβωσης και απαιτούν να τα πυροδοτήσει η φυσική ανοσία μέσω διαφόρων ερεθισμάτων, όπως με τραύμα, λοίμωξη, φλεγμονή ή ισχαιμία.

2.4. Νεότερα δεδομένα για τη β2GPI-Ένας καινοτόμος μηχανισμός ενεργοποίησης αιμοπεταλίων μέσω σχηματισμού β2GPI/PF4 συμπλεγμάτων

Η νεότερη τάση στη μελέτη της β2GPI προσανατολίζεται στην αποκάλυψη διαμορφωτικών αλλαγών ή/και μετα-

μεταφραστικών τροποποιήσεων του μορίου, οι οποίες επάγονται από συγκεκριμένες συνθήκες και φαίνεται να συσχετίζονται με την παθογένεια του ΣΑΦ. Έτσι, ενώ το μονομερές μόριο $\beta 2\text{GPI}$, εξαιτίας της έλλειψης ειδικού κυτταρικού υποδοχέα, προσδένεται με χαμηλή συγγένεια στις κυτταρικές μεμβράνες, εντούτοις παρουσία των αντι- $\beta 2\text{GPI}$ αντισωμάτων και μετά από διαμορφωτικές αλλαγές (με γνωστούς ως τώρα επαγωγείς τη δέσμευση σε ανιονικά φωσφολιπίδια και τα αντι- $\beta 2\text{GPI}$ αντισώματα), το μόριο γίνεται ίκολλώδεςM και προσδένεται εύκολα σε διάφορους κυτταρικούς υποδοχείς. Πολύ πρόσφατα αποδείχθηκε ότι η $\beta 2\text{GPI}$ μπορεί να υφίσταται σε δύο διαφορετικές διαμορφώσεις, μια κυκλική και μια επιμήκη. Στην κυκλοφορία βρίσκεται με την κυκλική της διαμόρφωση, ενώ υιοθετεί μια ανοιχτή επιμήκη δομή μετά την αλληλεπίδραση με τα ανιονικά φωσφολιπίδια [85]. Προτείνεται ότι η μεταβολή αυτή οδηγεί στην αποκάλυψη ενός ανοσογόνου επιτόπου στην υπομονάδα της I, που επιτρέπει στα αντι- $\beta 2\text{GPI}$ να προσδεθούν σε αυτή δημιουργώντας $\beta 2\text{GPI}$ /αντι- $\beta 2\text{GPI}$ συμπλέγματα. Επιπλέον προσθήκη της $\beta 2\text{GPI}$ στην ανοιχτή της διαμόρφωση σε φυσιολογικό πλάσμα, προκαλούσε παράταση του aPTT. Σχετικά με τις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις της $\beta 2\text{GPI}$, μία μεγάλη, πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη που δημοσιεύτηκε πρόσφατα καταλήγει στο ότι στο πλάσμα των ασθενών με ΣΑΦ υπερέχει σημαντικά το ποσοστό της οξειδωμένης μορφής της πρωτεΐνης, το οποίο και συσχετίζεται με την παρουσία LA και τις θρομβωτικές εκδηλώσεις [86]. Επίσης ανάλυση του σιαλικού προφίλ του μορίου με φασματοσκοπία μάζας αποκάλυψε ελλιπή γλυκοζυλίωση της $\beta 2\text{GPI}$ σε ασθενείς με ΣΑΦ [87].

Μία σημαντική πληροφορία σχετικά με τη βιολογία της $\beta 2\text{GPI}$ και τους μηχανισμούς δράσης των αντι- $\beta 2\text{GPI}$ αντισωμάτων έγκειται στην παρατήρηση ότι ο διμερισμός του μορίου στην επιφάνεια των κυτταρικών μεμβρανών αποτελεί ένα κομβικό σημείο για την έναρξη της κυτταρικής ενεργοποίησης. Έχει φανεί ότι χιμαϊρικά διμερή της $\beta 2\text{GPI}$ έχουν την ικανότητα να προσδένονται και να ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια, ακόμη και απουσία των αντι- $\beta 2\text{GPI}$ αντισωμάτων [42]. Βέβαια, ο διμερισμός των συνδετών δεν είναι μια καινούρια γνώση, καθώς λαμβάνει χώρα σε πολλές χαρακτηρισμένες αλληλεπιδράσεις με κυτταρικούς διαμεμβρανικούς υποδοχείς. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, όμως, ο διμερισμός του συνδέτη επάγεται από τον ίδιο τον διαμεμβρανικό υποδοχέα, κάτι που δεν έχει αποδειχθεί για τη $\beta 2\text{GPI}$, καθώς, όπως έχει προαναφερθεί, στερείται γνωστού, ειδικού υποδοχέα.

Η βιβλιογραφία στις μέρες μας επικεντρώνεται σε σημαντικό βαθμό στην αναζήτηση πιθανών υποδοχέων ή

αυνδετών των συμπλεγμάτων $\beta 2\text{GPI}$ /αντι- $\beta 2\text{GPI}$ στα κύτταρα και τη διερεύνηση του ρόλου τους στην επαγόμενη ενεργοποίηση των κυττάρων. Το εργαστήριο της Παθολογικής Φυσιολογίας σε πολύ πρόσφατη δημοσίευσή του ανέδειξε τον Παράγοντα των Αιμοπεταλίων 4 (PF4) ως την κυρίαρχη πρωτεΐνη στην οποία προσδένεται η $\beta 2\text{GPI}$ στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των αιμοπεταλίων σε υγιείς μάρτυρες και σε ασθενείς με ΣΑΦ [88]. Αυτό έγινε μετά την ταυτοποίηση του PF4 ως της μοναδικής κεκαθαρμένης μεμβρανικής πρωτεΐνης των αιμοπεταλίων η οποία δεσμεύεται εκλεκτικά σε μια $\beta 2\text{GPI}$ -στήλη χρωματογραφίας συγγένειας, οπότε θα είναι και αυτή που δυναμικά αλληλεπιδρά με τη $\beta 2\text{GPI}$ in vivo. Η πρωτεϊνική αλληλεπίδραση $\beta 2\text{GPI}$ /PF4 μελετήθηκε κατόπιν in vitro και in silico και επιβεβαιώθηκε με χρωματογραφία μοριακής διήθησης. Από τα πειράματα αναδείχθηκε το γεγονός ότι η ο PF4 προκαλεί το φυσικό διμερισμό της $\beta 2\text{GPI}$ και ευνοεί την αναγνώριση του συμπλόκου από τα αντι- $\beta 2\text{GPI}$ αντισώματα. Το εύρημα αυτό θεωρείται σημαντικό, καθώς, όπως προαναφέρθηκε, ο διμερισμός της $\beta 2\text{GPI}$ και οι διαμορφωτικές της αλλαγές έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία ως προαπαιτούμενες για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και για την ανάδειξη επιτόπων της στην υπομονάδα I. Αυτό επιβεβαιώθηκε και από τη μεγαλύτερη ανοσοδραστικότητα των aPL(+) ορών των ασθενών έναντι των $\beta 2\text{GPI}$ /PF4 συμπλεγμάτων από αυτήν έναντι μόνης της $\beta 2\text{GPI}$. Ο σχηματισμός ετεροτριμερών συμπλεγμάτων αντι- $\beta 2\text{GPI}$ / $\beta 2\text{GPI}$ /PF4 επάγει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, όπως διαπιστώθηκε από τη φωσφορυλίωση της p38MAPK και την παραγωγή TXB2.

3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα in vivo μοντέλα στο ΣΑΦ αποδεικνύουν μια αδιαμφισβήτητη άμεση σχέση μεταξύ των aPL και των θρομβώσεων. Παρότι οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως, προτείνεται ότι η παρουσία των ειδικών αυτοαντισωμάτων, σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας και του συμπληρώματος, παρεμβαίνουν στους φυσιολογικούς μηχανισμούς πήξης και ινωδολύσης οδηγώντας την αιμοστατική ισορροπία προς την κατεύθυνση της πήξης, και επάγουν κυτταρική ενεργοποίηση κατόπιν αλληλεπίδρασης με ενδοθηλιακά κύτταρα, αιμοπετάλια και μονοκύτταρα. Η κυτταρική ενεργοποίηση προαπαιτεί το διμερισμό της $\beta 2\text{GPI}$ (βασικό στόχο των aPL αντισωμάτων) καθώς και πρωτεΐνες-προσαρμογείς στην κυτταροπλασματική μεμβράνη που να αλληλεπιδρούν με τους συνδέτες της $\beta 2\text{GPI}$. Οι έως πρότινος περισσότερο χαρακτηρισμένοι υποδοχείς της $\beta 2\text{GPI}$ ήταν οι apoER2' και GPIIb, ενώ άλλοι προτεινόμε-

νοι υποδοχείς είναι η ανεξίτηλη A2 και οι TLR-2 και -4. Ο PF4 είναι μία CXC-κυτταροκίνη παραγόμενη κυρίως από αιμοπετάλια και μονοκύτταρα ο οποίος δείχθηκε να διμερίζει τη β2GPI κατά τρόπο ώστε να καθιστά περισσότερο προσβάσιμα προς δέσμευση με αυτή τα αντι-β2GPI αντισώματα. Ο σχηματισμός του συμπλέγματος PF4/ β2GPI/ αντι-β2GPI στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων σχετίζεται με την ενεργοποίησή τους.

Βιβλιογραφία

- [1] McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:4120-4.
- [2] Bevers EM, Galli M, Barbui T, Comfurius P, Zwaal RF. Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemost* 1991;66:629-32.
- [3] S. Miyakis et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006, 4: 295-306
- [4] Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun.* 20 2000;15:145-151.
- [5] Pierangeli SS, Liu XW, Barker JH, Anderson G, Harris EN. Induction of thrombosis in a mouse model by IgG, IgM and IgA immunoglobulins from patients with the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 1995;74:1361-1367.
- [6] Pierangeli SS, Colden-Stanfield M, Liu X, Barker JH, Anderson GL, Harris EN. Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells in vitro and in vivo. *Circulation.* 1999;99:1997-2002.
- [7] Jankowski M, Vreys I, Wittevrongel C, et al. Thrombogenicity of beta 2-glycoprotein I dependent antiphospholipid antibodies in a photochemically induced thrombosis model in the hamster. *Blood.* 2003;101:157-162.
- [8] Mehdi AA, Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis and a window of treatment opportunities in the future. *Eur J Clin Invest*;40:451-464.
- [9] Martinez-Sales V, Vila V, Mico L, Contreras MT, Escandell A, Reganon E. [Circulating endothelial cells and microparticles in patients with antiphospholipid antibodies.] *Med Clin (Barc)*;136:431-433.
- [10] Dignat-George F, Camoin-Jau L, Sabatier F, et al. Endothelial microparticles: a potential contribution to the thrombotic complications of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2004;91:667-673.
- [11] Meroni PL, Del Papa N, Raschi E, et al. Beta2-glycoprotein I as a 'cofactor' for antiphospholipid reactivity with endothelial cells. *Lupus.* 1998;7 Suppl 2:S44-47.
- [12] Simantov R, LaSala JM, Lo SK, et al. Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest.* 1995;96:2211-2219.
- [13] Del Papa N, Guidali L, Spatola L, et al. Relationship between anti-phospholipid and anti-endothelial cell antibodies III: beta 2 glycoprotein I mediates the antibody binding to endothelial membranes and induces the expression of adhesion molecules. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:179-185.
- [14] Meroni PL, Papa ND, Beltrami B, Tincani A, Balestrieri G, Krilis SA. Modulation of endothelial cell function by antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 1996;5:448-450.
- [15] Pierangeli SS, Liu X, Espinola R, et al. Functional analyses of patient-derived IgG monoclonal anticardiolipin antibodies using in vivo thrombosis and in vivo microcirculation models. *Thromb Haemost.* 2000;84:388-395.
- [16] Pierangeli SS, Espinola RG, Liu X, Harris EN. Thrombogenic effects of antiphospholipid antibodies are mediated by intercellular cell adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and P-selectin. *Circ Res.* 2001;88:245-250.
- [17] Kaplanski G, Cacoub P, Farnarier C, et al. Increased soluble vascular cell adhesion molecule 1 concentrations in patients with primary or systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome: correlations with the severity of thrombosis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:55-64.
- [18] Espinola RG, Liu X, Colden-Stanfield M, Hall J, Harris EN, Pierangeli SS. E-Selectin mediates pathogenic effects of antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost.* 2003;1:843-848.
- [19] Forastiero RR, Martinuzzo ME, de Larranaga GF. Circulating levels of tissue factor and proinflammatory cytokines in patients with primary antiphospholipid syndrome or leprosy related antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2005;14:129-136
- [20] Pierangeli SS et al. Induction of thrombosis in a mouse model by IgG, IgM and IgA immunoglobulins from patients with the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 1995 Nov;74(5):1361-7
- [21] Lopez-Pedraza C, Ruiz-Limon P, Aguirre MA, et al. Global effects of fluvastatin on the prothrombotic status of patients with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:675-682.
- [22] Zhou H, Wolberg AS, Roubey RA. Characterization of monocyte tissue factor activity induced by IgG antiphospholipid antibodies and inhibition by dilazep. *Blood.* 2004;104:2353-2358.
- [23] Agmon-Levin N, Blank M, Zandman-Goddard G, et al. Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression. *Ann Rheum Dis*;70:145-150.
- [24] Dieude M, Senecal JL, Raymond Y. Induction of endothelial cell apoptosis by heat-shock protein 60-reactive antibodies from anti-endothelial cell autoantibody-positive systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3221-3231
- [25] Bouma B, de Groot PG, van den Elsen JM, et al. Adhesion mechanism of human beta(2)-glycoprotein I to phospholipids based on its crystal structure. *Embo J.* 1999;18:5166-5174.
- [26] Zhang J, McCrae KR. Annexin A2 mediates endothelial cell activation by antiphospholipid/anti-beta2 glycoprotein I antibodies. *Blood.* 2005;105:1964-1969.
- [27] Cesarman-Maus G, Rios-Luna NP, Deora AB, et al. Autoantibodies against the fibrinolytic receptor, annexin 2, in antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2006;107:4375-4382.
- [28] Raschi E, Testoni C, Bosisio D, et al. Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies. *Blood.* 2003;101:3495-3500.
- [29] Vega-Ostertag M, Casper K, Swerlick R, Ferrara D, Harris EN, Pierangeli SS. Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1545-1554.
- [30] Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, et al. Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent

- and requires a priming factor. *Blood*. 2005;106:2340-2346.
- [31] Pierangeli SS, Girardi G, Vega-Ostertag M, Liu X, Espinola RG, Salmon 1 J. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2120-2124.
- [32] Martinuzzo ME, Maclouf J, Carreras LO, Levy-Toledano S. Antiphospholipid antibodies enhance thrombin-induced platelet activation and thromboxane formation. *Thromb Haemost*. 1993;70:667-671.
- [33] Forastiero R, Martinuzzo M, Carreras LO, Maclouf J. Anti-beta2 glycoprotein I antibodies and platelet activation in patients with antiphospholipid antibodies: association with increased excretion of platelet-derived thromboxane urinary metabolites. *Thromb Haemost*. 1998;79:42-45.
- [34] Guerin J, Sheng Y, Reddel S, Iverson GM, Chapman MG, Krilis SA. Heparin inhibits the binding of beta 2-glycoprotein I to phospholipids and promotes the plasmin-mediated inactivation of this blood protein. Elucidation of the consequences of the two biological events in patients with the anti-phospholipid syndrome. *J Biol Chem*. 2002;277:2644-2649.
- [35] Vázquez-Mellado J et al. Exposure of anionic phospholipids upon platelet activation permits binding of beta 2 glycoprotein I and through it that of IgG antiphospholipid antibodies. Studies in platelets from patients with antiphospholipid syndrome and normal subjects. *J Autoimmun*. 1994 Jun;7(3):335-48.
- [36] Martinuzzo ME et al. Antiphospholipid antibodies enhance thrombin-induced platelet activation and thromboxane formation. *Thromb Haemost* 1993 Oct 18;70(4):667-71
- [37] Urbanus RT, de Laat HB, de Groot PG, Derksen RH. Prolonged bleeding time and lupus anticoagulant: a second paradox in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3605-3609.
- [38] Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost*. 2002;87:518-522.
- [39] Pierangeli SS, Vega-Ostertag ME, Gonzalez EB. New targeted therapies for treatment of thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Mol Med*. 2007;9:1-15.
- [40] Hulstein JJ, Lenting PJ, de Laat B, Derksen RH, Fijnheer R, de Groot PG. beta2 Glycoprotein I inhibits von Willebrand factor dependent platelet adhesion and aggregation. *Blood*. 2007;110:1483-1491.
- [41] Joseph JE, Harrison P, Mackie IJ, Isenberg DA, Machin SJ. Increased circulating platelet-leucocyte complexes and platelet activation in patients with antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Br J Haematol*. 2001;115:451-459.
- [42] Lutters BC, Derksen RH, Tekelenburg WL, Lenting PJ, Arnout J, de Groot PG. Dimers of beta 2-glycoprotein I increase platelet deposition to collagen via interaction with phospholipids and the apolipoprotein E receptor 2'. *J Biol Chem*. 2003;278:33831-33838.
- [43] de Groot PG, Derksen RH, Urbanus RT. The role of LRP8 (ApoER2') in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Lupus*;19:389-393.
- [44] Romay-Penabad Z, Aguilar-Valenzuela R, Urbanus RT, et al. Apolipoprotein E receptor 2 is involved in the thrombotic complications in a murine model of the antiphospholipid syndrome. *Blood*;117:1408-1414.
- [45] Shi T, Giannakopoulos B, Yan X, et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in complex with beta2-glycoprotein I can activate platelets in a dysregulated manner via glycoprotein Ib-IX-V. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2558-2567.
- [46] Vega-Ostertag M, Harris EN, Pierangeli SS. Intracellular events in platelet activation induced by antiphospholipid antibodies in the presence of low doses of thrombin. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2911-2919.
- [47] Reverter JC, Tassies D, Font J, et al. Effects of human monoclonal anticardiolipin antibodies on platelet function and on tissue factor expression on monocytes. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1420-1427.
- [48] Satta N, Kruithof EK, Fickentscher C, et al. Toll-like receptor 2 mediates the activation of human monocytes and endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Blood* 2011 May 19;117(20):5523-31.
- [49] Zhou H, Yan Y, Xu G, et al. Toll-like receptor (TLR)-4 mediates anti-beta2GPI/beta2GPI-induced tissue factor expression in THP-1 cells. *Clin Exp Immunol*;163:189-198.
- [50] Doring Y, Hurst J, Lorenz M, et al. Human antiphospholipid antibodies induce TNFalpha in monocytes via Toll-like receptor 8. *Immunobiology*;215:230-241.
- [51] Miesbach W, Matthias T, Scharer I. Identification of thrombin antibodies in patients with antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1050:250-256.
- [52] Rahgozar S, Yang Q, Giannakopoulos B, Yan X, Miyakis S, Krilis SA. Beta2-glycoprotein I binds thrombin via exosite I and exosite II: anti-beta2-glycoprotein I antibodies potentiate the inhibitory effect of beta2-glycoprotein I on thrombin-mediated factor XIa generation. *Arthritis Rheum*. 2007;56:605-613.
- [53] de Laat HB, Derksen RH, Urbanus RT, Roest M, de Groot PG. beta2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2004;104:3598-3602
- [54] Pengo V, Denas G, Bison E, et al. Prevalence and significance of anti-prothrombin (aPT) antibodies in patients with Lupus Anticoagulant (LA). *Thromb Res*;126:150-153.
- [55] Schousboe I, Rasmussen MS. Synchronized inhibition of the phospholipid mediated autoactivation of factor XII in plasma by beta 2-glycoprotein I and anti-beta 2-glycoprotein I. *Thromb Haemost*. 1995;73:798-804.
- [56] Takeuchi R, Atsumi T, Ieko M, Amasaki Y, Ichikawa K, Koike T. Suppressed intrinsic fibrinolytic activity by monoclonal anti-beta-2 glycoprotein I autoantibodies: possible mechanism for thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2002;119:781-788.
- [57] Morrison C, Radmacher M, Mohammed N, et al. MYC amplification and polysomy 8 in chondrosarcoma: array comparative genomic hybridization, fluorescent in situ hybridization, and association with outcome. *J Clin Oncol*. 2005;23:9369-9376.
- [58] Ames PR, Tommasino C, Iannaccone L, Brillante M, Cimino R, Brancaccio V. Coagulation activation and fibrinolytic imbalance in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies--a crucial role for acquired free protein S deficiency. *Thromb Haemost*. 1996;76:190-194.
- [59] Ieko M, Ichikawa K, Atsumi T, et al. Effects of beta2-glycoprotein I and monoclonal anticardiolipin antibodies on extrinsic fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26:85-90.
- [60] Shi T, Iverson GM, Qi JC, et al. Beta 2-Glycoprotein I binds factor XI and inhibits its activation by thrombin and factor XIIa: loss of inhibition by clipped beta 2-glycoprotein I. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:3939-3944.
- [61] Shi T, Giannakopoulos B, Iverson GM, Cockerill KA, Linnik MD,

- Krilis SA. Domain V of beta2-glycoprotein I binds factor XI/XIa and is cleaved at Lys317-Thr318. *J Biol Chem.* 2005;280:907-912.
- [62] Krone KA, Allen KL, McCrae KR. Impaired fibrinolysis in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*;12:53-57.
- [63] Atsumi T, Khamashta MA, Andujar C, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) level and its association with impaired fibrinolysis in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1998;25:69-73.
- [64] Chen PP, Yang CD, Ede K, Wu CC, FitzGerald JD, Grossman JM. Some antiphospholipid antibodies bind to hemostasis and fibrinolysis proteases and promote thrombosis. *Lupus.* 2008;17:916-921.
- [65] Cugno M, Cabibbe M, Galli M, et al. Antibodies to tissue-type plasminogen activator (tPA) in patients with antiphospholipid syndrome: evidence of interaction between the antibodies and the catalytic domain of tPA in 2 patients. *Blood.* 2004;103:2121-2126.
- [66] Yang CD, Hwang KK, Yan W, et al. Identification of anti-plasmin antibodies in the antiphospholipid syndrome that inhibit degradation of fibrin. *J Immunol.* 2004;172:5765-5773.
- [67] Yasuda S, Atsumi T, Ieko M, et al. Nicked beta2-glycoprotein I: a marker of cerebral infarct and a novel role in the negative feedback pathway of extrinsic fibrinolysis. *Blood.* 2004;103:3766-3772.
- [68] Horbach DA, van Oort E, Lisman T, Meijers JC, Derksen RH, de Groot PG. Beta2-glycoprotein I is proteolytically cleaved in vivo upon activation of fibrinolysis. *Thromb Haemost.* 1999;81:87-95.
- [69] Bu C, Gao L, Xie W, et al. beta2-glycoprotein I is a cofactor for tissue plasminogen activator-mediated plasminogen activation. *Arthritis Rheum.* 2009;60:559-568.
- [70] Brouwer JL, Bijl M, Veeger NJ, Kluin-Nelemans HC, van der Meer J. The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood.* 2004;104:143-148.
- [71] Liestol S, Sandset PM, Mowinckel MC, Wisloff F. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test is associated with thrombotic events in patients with lupus anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2007;5:2204-2210.
- [72] Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, Iwatani Y, Kanakura Y. Acquired activated protein C resistance associated with IgG antibodies against beta2-glycoprotein I and prothrombin as a strong risk factor for venous thromboembolism. *Clin Chem.* 2005;51:545-552.
- [73] Kassis J, Neville C, Rauch J, et al. Antiphospholipid antibodies and thrombosis: association with acquired activated protein C resistance in venous thrombosis and with hyperhomocysteinemia in arterial thrombosis. *Thromb Haemost.* 2004;92:1312-1319.
- [74] Membre A, Wahl D, Latger-Cannard V, et al. The effect of platelet activation on the hypercoagulability induced by murine monoclonal antiphospholipid antibodies. *Haematologica.* 2008;93:566-573.
- [75] de Laat B, Eckmann CM, van Schagen M, Meijer AB, Mertens K, van Mourik JA. Correlation between the potency of a beta2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant and the level of resistance to activated protein C. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008;19:757-764.
- [76] Lin WS, Chen PC, Yang CD, et al. Some antiphospholipid antibodies recognize conformational epitopes shared by beta2-glycoprotein I and the homologous catalytic domains of several serine proteases. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1638-1647.
- [77] Dahlback HS, Brandal P, Meling TR, Gorunova L, Scheie D, Heim S. Genomic aberrations in 80 cases of primary glioblastoma multiforme: Pathogenetic heterogeneity and putative cytogenetic pathways. *Genes Chromosomes Cancer.* 2009;48:908-924.
- [78] Brachvogel B, Dikschas J, Moch H, et al. Annexin A5 is not essential for skeletal development. *Mol Cell Biol.* 2003;23:2907-2913.
- [79] Davis WD, Brey RL. Antiphospholipid antibodies and complement activation in patients with cerebral ischemia. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10:455-460.
- [80] Holers VM, Girardi G, Mo L, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med.* 2002;195:211-220.
- [81] Romay-Penabad Z, Liu XX, Montiel-Manzano G, Papalardo De Martinez E, Pierangeli SS. C5a receptor-deficient mice are protected from thrombophilia and endothelial cell activation induced by some antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:554-566.
- [82] Redecha P et al. Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody induced fetal injury. *Blood.* 2007 Oct 1;110(7):2423-31.
- [83] Ritis K et al. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. *J Immunol.* 2006 Oct 1;177(7):4794-802.
- [84] Rauch J, Dieude M, Subang R, Levine JS. The dual role of innate immunity in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*;19:347-353.
- [85] Agar C, van Os GM, Morgelin M, et al. Beta2-glycoprotein I can exist in 2 conformations: implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome. *Blood*;116:1336-1343.
- [86] Ioannou Y, Zhang JY, Qi M, et al. Novel assays of thrombogenic pathogenicity for the antiphospholipid syndrome based on the detection of molecular oxidative modification of the major autoantigen ss2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum.*
- [87] Kondo A et al. Glycopeptide profiling of beta-2-glycoprotein I by mass spectrometry reveals attenuated sialylation in patients with antiphospholipid syndrome. *J Proteomics.* 2009 Nov 2;73(1):123-33.
- [88] Sikara MP, Routsias JG, Samiotaki M, Panayotou G, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. {beta}2 Glycoprotein I ({beta}2GPI) binds platelet factor 4 (PF4): implications for the pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2010;115:713-723.

Ψυχολογική καταπόνηση, χαρακτηριστικά προσωπικότητας, κοινωνική στήριξη και χρήση στρατηγικών αντιμετώπισης του στρες σε ασθενείς με σκληρόδερμα ή συστηματική σκλήρυνση (SSc)

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

Η συστηματική σκλήρυνση (SSc) είναι ένα σπάνιο και άγνωστης αιτιολογίας νόσημα. Χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες αγγείων, ίνωση του δέρματος και των οργάνων και αυτοανοσία. Μπορεί να προσβάλλει άτομα μεταξύ 35 και 65 ετών, με μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες, ενώ είναι πιο σπάνια στα παιδιά. Οι ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση εμφανίζουν αγγειοπάθεια, που προσβάλλει μικρά αγγεία και προκαλεί ισχαιμία των ιστών με επαναλαμβανόμενα επεισόδια. Πρόκειται για μια πολυσυστηματική, χρόνια ασθένεια. Τα αρχικά συμπτώματα, αν και δεν είναι συγκεκριμένα περιλαμβάνουν κούραση, μειωμένη ενέργεια και το φαινόμενο Raynaud's.

Το φαινόμενο Raynaud's χαρακτηρίζεται από κρύωμα στα χέρια και στα πόδια μαζί με αλλαγή χρώματος στο δέρμα. Αυτά εμφανίζονται σαν κρίσεις, όταν υπάρχει χαμηλή θερμοκρασία, ή μετά από στρες. Το δέρμα εμφανίζει κυάνωση, που μετά από 10'-15' επανέρχεται. Το 90% των ασθενών με SSc έχουν Raynaud's φαινόμενο.

Τα αρχικά συμπτώματα της συστηματικής σκλήρυνσης, μπορεί να υπάρχουν εβδομάδες ή μήνες μέχρι να εμφανιστούν άλλα συμπτώματα. Το πιο συχνό κλινικό σύμπτωμα είναι το φούσκωμα του δέρματος, σαν πρήξιμο των δακτύλων και των χεριών. Στη συνέχεια μπορεί να επέλθουν πνευμονικά, καρδιακά, γαστρεντερολογικά προβλήματα. Αναφέρονται η περιορισμένη και η διάχυτη μορφή, η τελευταία είναι προφανώς η πιο σοβαρή και έχει την χειρότερη πρόγνωση. Στην περιορισμένη μορφή οι ασθενείς εμφανίζουν το φαινόμενο Raynaud's που μπορεί να διαρκέσει ως και δέκα χρόνια μέχρι να εμφανιστούν άλλα συμπτώματα της ασθένειας.

Συνολικά η πορεία της ασθένειας ποικίλλει με βασικότερα προβλήματα: δερματικά, μυοσκελετικά, πνευμονολογικά, γαστρεντερολογικά, καρδιακά, ηπατικά. Η αιτία θανάτου είναι συνήθως καρδιοαναπνευστική βλάβη (1).

Επειδή πρόκειται για χρόνια αλλά και σπάνια ασθένεια, οι ψυχολογικοί παράγοντες όπως η ψυχοπαθολογία, η προσωπικότητα, το στρεσογόνο γεγονός, η κοινωνική στήριξη και οι τρόποι αντιμετώπισης αγχογόνων καταστάσεων, παίζουν ρόλο στην αντιμετώπιση της ασθένειας (2). Το να κατανοήσει κανείς τη χρόνια ασθένεια και τις συνέπειές της, είναι πρόκληση. Στην παρούσα μελέτη γίνεται προσπάθεια αξιολόγησης των ψυχολογικών μεταβλητών, των ασθενών με συστηματική σκλήρυνση, με σκοπό να κατανοηθεί και υπό αυτό το πρίσμα η σπάνια ασθένεια.

Στο σημείο αυτό, θα ήταν καλό να δοθούν κάποιοι ορισμοί σχετικοί με τα υπό μελέτη αντικείμενα. Ως ψυχοπαθολογία, ορίζεται κάθε συμπεριφορά ή εμπειρία, που προκαλεί αναπηρία, δυσφορία ή δυσλειτουργία. Η κατάθλιψη, το άγχος και η συναισθηματική δυσφορία είναι τα ψυχοπαθολογικά χαρακτηριστικά που εξετάζονται στη μελέτη αυτή. Η κατάθλιψη είναι μια συναισθηματική κατάσταση, που εγείρει επίμονα αισθήματα μελαγχολίας και απώλεια ευχαρίστησης. Άγχος είναι μια κατάσταση αγωνίας, ανησυχίας και αβεβαιότητας, ενώ η συναισθηματική δυσφορία ορίζεται ως ένα γενικευμένο, έντονα δυσάρεστο συναίσθημα.

Ως προσωπικότητα ορίζεται η σύνθεση σκέψεων, συναισθημάτων και συμπεριφορών ενός ατόμου. Σύμφωνα με τη θεωρία προσωπικότητας του Eysenck, (3) αυτή χωρίζεται σε τρεις βασικές διαστάσεις: της εξωστρέφειας, του νευρωτισμού και του ψυχωτισμού, οι οποίες εξετάζονται εδώ. Οι στρατηγικές αντιμετώπισης του στρες είναι μέθοδοι που χρησιμοποιεί κανείς για να αντιμετωπίσει καταστάσεις αγχογόνες. Θεωρούνται προδιαθεσικά χαρακτηριστικά προσωπικότητας, αφού είναι στοιχεία που «οι άνθρωποι κουβαλούν μαζί τους» (4). Στρεσογόνα γεγονότα είναι σημαντικά γεγονότα που έχει βιώσει κάποιος, που μπορεί να αξιολογούνται, είτε θετικά είτε αρνητικά. Η κοινωνική στήριξη είναι μια καλοπροαίρετη πράξη συναισθηματικής

στήριξης ενός ατόμου από άλλα άτομα, που βρίσκονται στο περιβάλλον αυτού (συγγενείς, φίλοι, γείτονες).

Οι ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση έχει βρεθεί ότι παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά ψυχολογικών δυσκολιών σε σχέση με άλλες ασθένειες (5-9). Η κατάθλιψη πιο συγκεκριμένα, σε ασθενείς με SSC, έχει βρεθεί από έρευνες να κυμαίνεται από 17-65%, ποσοστό υψηλό συγκριτικά με τον επιπολασμό της κατάθλιψης σε χρόνιες ασθένειες, που υπολογίζεται στο 5-10%. Η ύπαρξη κατάθλιψης έχει συσχετισθεί με άλλες ψυχολογικές μεταβλητές όπως ο νευρωτισμός, οι στρατηγικές αντιμετώπισης του στρες, ο πόνος, η εικόνα του σώματος, καθώς και με παράγοντες όπως το επίπεδο εκπαίδευσης, η λειτουργικότητα αλλά και με κλινικούς παράγοντες όπως είναι η σοβαρότητα της ασθένειας, οι δερματικές βλάβες, και οι βλάβες του οισοφάγου (8-16). Αντίστοιχα, η αγχώδης συμπτωματολογία, έχει συσχετισθεί με το φόβο αρνητικής αξιολόγησης από τους άλλους, το φόβο μη ελκυστικότητας, τον πόνο, αλλά και με οργανικούς παράγοντες της ασθένειας, κυρίως με πνευμονικά προβλήματα (12,14,15).

Η δυσπροσαρμοστική συμπεριφορά, η διαστρεβλωμένη εικόνα του εαυτού, η επιθετικότητα, η αίσθηση συνοχής και ο παράγοντας της ελκυστικότητας, είναι ψυχολογικές μεταβλητές που έχουν μελετηθεί και έχουν βρεθεί ότι επηρεάζουν σημαντικά την ύπαρξη αγχώδους και καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση (9,12,14-16,19). Όσοι δηλαδή ανησυχούν για την εμφάνισή τους, έχουν στη συμπεριφορά τους στοιχεία επιθετικότητας, παρουσιάζουν δυσκολίες προσαρμογής και εμφανίζουν μειωμένη αίσθηση συνοχής (ικανότητα διαχείρισης των ερεθισμάτων του περιβάλλοντος με τρόπο αποτελεσματικό), εκδηλώνουν συχνότερα άγχος ή κατάθλιψη.

Το να κατανοήσει κανείς τη χρόνια ασθένεια και τις συνέπειές της είναι πρόκληση. Η χρόνια ασθένεια χρειάζεται προσαρμογή. Οι συνθήκες που θεωρούνται ότι διευκολύνουν την προσαρμογή είναι η γνώση για την κατάσταση της υγείας και η ενημέρωση για τα ειδικά χαρακτηριστικά του νοσήματος, η χρήση στρατηγικών αντιμετώπισης και οι δεξιότητες επίλυσης προβλημάτων (2,4).

Το θετικό συναίσθημα και η αισιοδοξία έχουν βρεθεί ότι βοηθούν την ψυχοκοινωνική προσαρμογή ενώ ο νευρωτισμός και τα υψηλά επίπεδα άγχους επηρεάζουν με αρνητικό τρόπο την προσαρμογή στην ασθένεια. Η ύπαρξη κοινωνικής στήριξης που λαμβάνει ο ασθενής έχει επίσης συσχετισθεί θετικά με την προσαρμογή (17).

Σε ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση παράγοντες που έχουν συνδεθεί με την αδυναμία προσαρμογής είναι

η αβεβαιότητα της εξέλιξης της ασθένειας, η μειωμένη ικανοποίηση από την κοινωνική υποστήριξη που δέχονται και η μειωμένη θέληση (17-19). Θεωρητικά μοντέλα προσαρμογής (transactional models) περιγράφουν τη σχέση μεταξύ των διαφόρων παραγόντων που επηρεάζουν την ψυχοκοινωνική προσαρμογή: προγενέστεροι παράγοντες (π.χ. στοιχεία της προσωπικότητας) δρουν μέσω διαμεσολαβητικών μεταβλητών (π.χ. μηχανισμών αντιμετώπισης) για να παράγουν ή όχι ένα αποτέλεσμα (π.χ. στρες) (20). Δηλαδή, η προσωπικότητα επηρεάζει τους μηχανισμούς αντιμετώπισης που επιλέγει ένα άτομο και στη συνέχεια οι μηχανισμοί που χρησιμοποιεί κανείς, μπορεί να διευκολύνουν ή να δυσκολέψουν την ψυχοκοινωνική προσαρμογή.

Έχει βρεθεί ότι οι μηχανισμοί αντιμετώπισης του στρες που σχετίζονται με την ψυχοκοινωνική προσαρμογή σε ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση, είναι η ευκολογία, η αυτοκριτική και η επίλυση προβλήματος (13, 19). Η χρήση του χιούμορ, που χαρακτηρίζεται ως στρατηγική αντιμετώπισης του στρες έχει δείξει ότι βοηθά στην ποιότητα ζωής των ασθενών με συστηματική σκλήρυνση χωρίς όμως να επιδρά στην εξέλιξη της ασθένειας (21). Η προσωπικότητα θεωρείται ότι συσχετίζεται γενικά με την ασθένεια, με τους εξής τρόπους: είτε επηρεάζει την παθογένεση, είτε επηρεάζει την επιλογή μηχανισμών αντιμετώπισης, είτε από μόνη της μπορεί να είναι βλαπτική μέσω βλαπτικών συμπεριφορών (π.χ. κάπνισμα) (22-24). Η εξωστρέφεια έχει συσχετισθεί με καλύτερη ψυχική και σωματική υγεία, ενώ ο νευρωτισμός σχετίζεται με κακή υγεία παρότι ο τρόπος συσχέτισης δεν είναι γνωστός (25). Πιο συγκεκριμένα, η εξωστρέφεια είναι προβλεπτική μηχανισμών αντιμετώπισης του άγχους, όπως είναι η επίλυση προβλημάτων, η κοινωνική στήριξη και η γνωσιακή αναδόμηση (20,26,27). Από την άλλη ο νευρωτισμός έχει συσχετισθεί με ευκολογία, απόσυρση και λιγότερη ευελιξία στην αντιμετώπιση του άγχους (23) και μάλιστα έχει συσχετισθεί και με αρνητικά γεγονότα όπως είναι η οικονομική ζημιά και το διαζύγιο (28).

Όσον αφορά στους ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση, έρευνες που υπάρχουν είναι περιορισμένες και έχουν δείξει ότι σε σχέση με άλλες ομάδες μαρτύρων οι ασθενείς αυτοί εκδηλώνουν τα εξής χαρακτηριστικά: μεγαλύτερη συστολή, υπέρμετρη αγαθότητα και ευγένεια, παρουσιάζονται πιο απόμακροι με μικρότερη τάση για αναζήτηση βοήθειας και με δυσπροσαρμοστικούς μηχανισμούς αντιμετώπισης (14,29-31).

Στις χρόνιες ασθένειες οι υποστηρικτικές παρεμβάσεις είναι πολύ χρήσιμες. Η βελτίωση της ποιότητας ζωής καθώς και οι τομείς εστίασης της παρέμβασης είναι

σημαντικό να διερευνηθούν. Εξετάζοντας τα ειδικά χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών, με την απαιτούμενη προσοχή λόγω της μεγάλης διασποράς των ψυχολογικών χαρακτηριστικών στον πληθυσμό, μπορεί να σχεδιαστεί ένα πρόγραμμα συμπληρωματικής βοήθειας, που θα στοχεύει στην ενημέρωση, στην καλύτερη προσαρμογή τους, και στη βελτίωση των συναισθηματικών δυσκολιών. Τέτοιου είδους προγράμματα, θα μπορούσαν να είναι ψυχο-εκπαιδευτικά, προγράμματα ψυχοθεραπείας και εκμάθησης δεξιοτήτων και αντιμετώπισης του στρες.

Βιβλιογραφία

- 1 Klippel J, Crofford LJ, Stone JH & Weyland CM (ed. 12): Primer on the rheumatic diseases. Atlanta, Georgia, Arthritis foundation, 2001.
- 2 Joachim, G. & Acorn, S. Life with a rare chronic disease: the scleroderma experience. *J Adv Nurs*, 2003; 42 (6): 598-606.
- 3 Eysenck, H. J. Dimensions of personality. London: Routledge & Kegan Paul 1947.
- 4 Carver CS, Scheier MF. Scaling back goals and recalibration of the affect system are processes in normal adaptive self-regulation: understanding 'response shift' phenomena. *Soc Sci Med*. 2000;50 (12):1715-22.
- 5 Jiang W, Krishnan RR & O' Connor CM: Depression and heart disease: evidence of a link and its therapeutic implications. *CNS Drugs* 2002; 16:111-127
- 6 Sharpe L, Sensky T & Allard S: The course of depression in recent onset rheumatoid arthritis: The predictive role of disability, illness perceptions, pain and coping. *Journal of Psychosomatic Research* 2001; 51:713-719.
- 7 Thombs BD, Hudson M, Taillefer SS, Baron M & the Canadian Scleroderma Research Group: Prevalence and clinical correlates of symptoms of depression in patients with systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 59(4): 504-509
- 8 Thombs BD, Taillefer SS, Hudson M & Baron M: Depression in patients with systemic sclerosis: a systematic review of the evidence. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 57 (6) 1089-1097.
- 9 Angelopoulos, N.V., Drosos, A.A. & Moutsopoulos, H. M.. Psychiatric symptoms associated with scleroderma. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2001; 70: 145-150.
- 10 Roca RP, Wigley FM & White B: Depressive symptoms associated with scleroderma. *Arthritis Rheumatology* 1996; 39(6): 1035-1040
- 11 Benrud-Larsen, L.M., Haythornthwaite, J.A., Heinberg, L.J., Boling, C., Reed, J., White, B. & Wigley, FM. The impact of pain and symptoms of depression in scleroderma. *Pain*, 2002; 95: 267-275.
- 12 Richards HL, Herrick AL, Griffin K, Gwilliam PD & Fortune DG: Psychological adjustment to systemic sclerosis-exploring the association of disease factors, functional ability, body related attitudes and fear of negative evaluation. *Psychology, Health and Medicine* 2004; 9(1): 29-39.
- 13 Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Curran MY, Tilley BC, Silver RM. Correlates of depression, including overall and gastrointestinal functional status, among patients with systemic sclerosis. *Journal of Rheumatology* 2005; 32:51-7.
- 14 Hyphantis TN, Tsifetaki N, Pappa C, Voulgari PV, Sifaka V, Bai M, Alamanos Y, Drosos AA & Mavreas V. Clinical features and personality traits associated with psychological distress in systemic sclerosis patients. *Journal of Psychosomatic Research* 2007; 62: 47-56.
- 15 van Lankveld W, Vonk MC, Teunissen H & van den Hoogen F: Appearance self-esteem in systemic sclerosis-subjective experience of skin deformity and its relationship with physician-assessed involvement, disease status and psychological variables. *Rheumatology* 2007; 46(5): 872-876.
- 16 Matsuura E, Ohta A, Kanegae F, Haruda Y, Ushiyama O, Koarada S, Togashi R, Suzuki N & Nagasawa K: Frequency and analysis of factors closely associated with the development of depressive symptoms in patients with scleroderma. *Journal of Rheumatology* 2003; 30(8): 1782-1787
- 17 Moser, D.K., Clements, P.J., Brecht, M.L. & Weiner, S.R. Predictors of psychological adjustment in systemic sclerosis. The influence of formal education level, functional ability, hardiness, uncertainty, and social support. *Arthritis Rheumatology*, 1993; 36 (10): 1398-405.
- 18 Malcarne, V.L. & Greenbergs, H.L. Psychological Adjustment to systemic sclerosis. *Arthritis Care Research*, 1996; 9 (1): 51-9.
- 19 Malcarne, V. L., Handsdottir, I., Grennbergs, H. L., Clements, P. J. & Weisman, M. H. Appearance self esteem in systemic sclerosis. *Cognitive Therapy and Research*, 1999; 23: 197 - 208.
- 20 Folkman S, Lazarus RS. The relationship between coping and emotion: implications for theory and research. *Soc Sci Med*. 1988;26(3):309-17.
- 21 Merz EL, Malcarne VL, Hansdottir I, Furst DE, Clements PJ, Weisman MH. A longitudinal analysis of humor coping and quality of life in systemic sclerosis. *Psychology, health & medicine*. 2009;14(5):553-66.
- 22 Folkman S, Lazarus RS. An analysis of coping in a middle-aged community sample. *Journal of health and social behavior*. 1980;21(3):219-39.
- 23 Carver CS, Connor-Smith J. Personality and coping. *Annu Rev Psychol*. 2010;61:679-704.
- 24 Denollet J, Sys SU, Stroobant N, Rombouts H, Gillebert TC, Brutsaert DL. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet*. 1996;347(8999):417-21.
- 25 Howard S F. The multiple linkages of personality and disease. *Brain Behav Immun*. 2008;22(5):668-75.
- 26 Eysenck HJ, Himmelweit HT. Dimensions of personality. London: Routledge & Kegan Paul; 1947.
- 27 Lazarus RS. Coping theory and research: past, present, and future. *Psychosom Med*. 1993;55(3):234-47.
- 28 Segerstrom SC. Individual differences, immunity, and cancer: lessons from personality psychology. *Brain Behav Immun*. 2003;17(Suppl 1):S92-7.
- 29 Dupond JL, Humbert P, Taillard C, de Wazieres B & Vuitton D: Relation entre maladies dysimmunitaires et traits de personnalité chez la femme. *Presse Medicine*, 1990; 19: 2019-22.
- 30 Bayle O, Consoli SM, Baudin M, Vayssairat M, Fiessinger JN & Housset E: Idiopathic and secondary Raynaud's phenomenon. A comparative psychosomatic approach. *Presse Medicine*; 1990; 19(16): 741-5.
- 31 Karaiskos D, Mavragani CP, Makaroni S, Zinzaras E, Voulgarelis M, Rabavilas A, et al. Stress, coping strategies and social support in patients with primary Sjogren's syndrome prior to disease onset: a retrospective case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):40-6.
- 36 Samuelson, U.K. & Ahlmen, E.M. Development and evaluation of a patient education program for persons with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Care Research*, 2000; 13,(3): 141-8.
- 37 Weingarten, S.R, Henning, J.M., Badamgarav, E., Knight, K., Hasselblad, V., Gano, Jr.A, Ofman, J.J. Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness-which ones work? Meta-analysis of published reports. *BMJ* 2002; 325, 925.

Ο ρόλος του VEGFR2 στο Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ)

ΤΟ ΑΥΤΟΑΝΟΣΟ ΝΟΣΗΜΑ ΣΕΛ

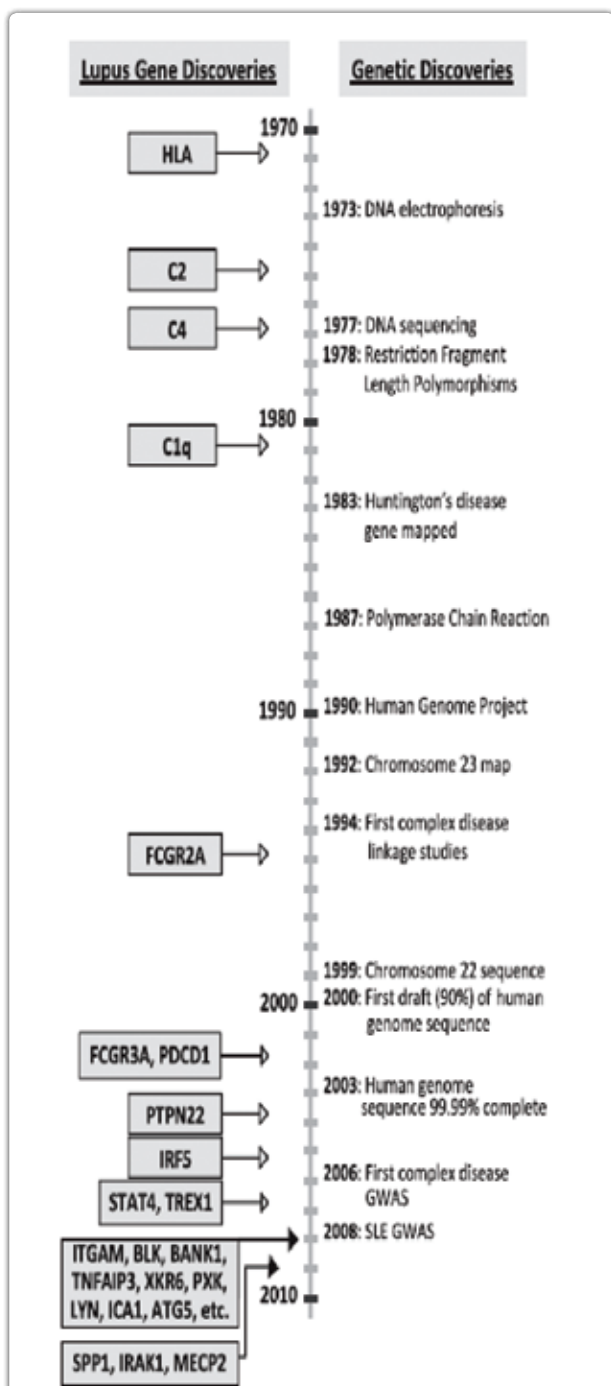
Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) αποτελεί ένα συστηματικό νόσημα, αυτοάνοσης αιτιολογίας, που περιλαμβάνει πολλαπλές γενετικές και περιβαλλοντικές παραμέτρους. Προσβάλλει το 0.05% του Δυτικού πληθυσμού, κυρίως νέες γυναίκες, και χαρακτηρίζεται από την παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι του πυρήνα. Η ανοσολογική απάντηση στον ΣΕΛ χαρακτηρίζεται από αυξημένη ενεργοποίηση Β-λεμφοκυττάρων τα οποία διεγείρονται από αυτοαντιγόνα μέσω Τ-λεμφοκύτταρο-εξαρτώμενων και μη μηχανισμών. Τελευταία, ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στη συμμετοχή της μη ειδικής ανοσίας στην παθογένεια της νόσου, με την έννοια της διάδρασης μεταξύ αυτής και της μη ειδικής ανοσίας. Έτσι, η μη ειδική ανοσία μπορεί να διεγείρει την ειδική, η οποία χρησιμοποιεί τους μηχανισμούς της πρώτης προκειμένου να εξουδετερώσει αλλότρια ή αυτοαντιγόνα. Η νεφρίτιδα αποτελεί την πλέον σημαντική και συχνή αιτία θνητότητας στους ασθενείς με ΣΕΛ και χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό και την εναπόθεση στο νεφρό ανοσοσυμπλεγμάτων που πυροδοτούν μηχανισμούς φλεγμονής μέσω της προσέλευσης λευκοκυττάρων και της διέγερσης/διήθησης των νεφρικών κυττάρων. Ο ΣΕΛ προσβάλλει σχεδόν όλα τα συστήματα του ανθρωπίνου σώματος, συμπεριλαμβανομένου τα νεφρά, το ΚΝΣ, το καρδιαγγειακό και το μυοσκελετικό σύστημα. Οι ασθενείς ποικίλουν όσον αφορά τα κλινικά συμπτώματα, την πρόγνωση και την ανταπόκριση στην θεραπεία. Ο φαινότυπος της νόσου είναι αποτέλεσμα ενός ευρέως φάσματος αλλαγών στην έκφραση γονιδίων που συμβαίνουν όχι μόνο στους προσβεβλημένους ιστούς αλλά και στα δραστικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (immune effector cells).

Η αιτιολογία του ΣΕΛ δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως και πιστεύεται ότι το νόσημα εμφανίζεται ως επακό-

λουθο περίπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ πολλαπλών γενετικών, ορμονικών και περιβαλλοντικών παραγόντων¹. Κληρονομείται ως πολυγονιδιακό νόσημα και προς το παρόν υπάρχει περιορισμένη πληροφορία σχετικά με τους γενετικούς τόπους που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και εξέλιξη του ΣΕΛ. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ο ΣΕΛ χαρακτηρίζεται από τη σημαντική συμβολή του γενετικού παράγοντα. Λόγω της γενετικής ετερογένειας του νοσήματος, ποια γονίδια, πόσο πολλά γονίδια, και η σημασία που παίζει καθένα από αυτά εξαρτάται κάθε φορά από τον πληθυσμό που μελετάται².

Η ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΣΕΛ

Πολλοί γενετικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη του ΣΕΛ, γεγονός που επιβεβαιώνεται από αρκετές μελέτες που έγιναν μέχρι σήμερα (**Εικόνα 1**). Η πιο σημαντική συσχέτιση εντοπίζεται στο γενετικό τόπο του ανθρωπίνου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA). Συγκεκριμένα, το HLA-DR2 αλληλόμορφο και ο Β8-DR3 απλότυπος έχουν συσχετιστεί με τη νόσο, καθώς επίσης και τα συστατικά του συμπληρώματος C2 και C4A (χρωμόσωμα 6) C1g και C1s (χρωμόσωμα 12). Άλλα γονίδια που έχουν αναφερθεί κατά καιρούς είναι αυτό της πρωτεΐνης πρόσδεσης της μαννόζης (MBL2), καθώς και τα IL-1, IL-6, IL-10, Bcl-2, APT1LG1 και ADPRT1. Το γονίδιο RPTN22 βρέθηκε να συσχετίζεται τόσο με ΣΕΛ όσο και με ποικίλα άλλα αυτοάνοσα νοσήματα³. Άλλα γονίδια που έχουν συσχετιστεί με προδιάθεση για ΣΕΛ είναι τα STAT4, TRAF1/C5⁴⁻⁶ καθώς και το PDCD1. Οι ανοσοκατασταλτικοί υποδοχείς FcγammarIIIB, CD22 και CTLA-4 χρησιμοποιήθηκαν σε πολλές γενετικές αναλύσεις ως υποψήφια γονίδια προκειμένου να ελεγχθεί η πιθανή σύνδεση αυτών με το ΣΕΛ. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών έδειξαν ότι τα FcγammarIIIB⁷ και CD22⁸ σχετίζονται με προδιάθεση



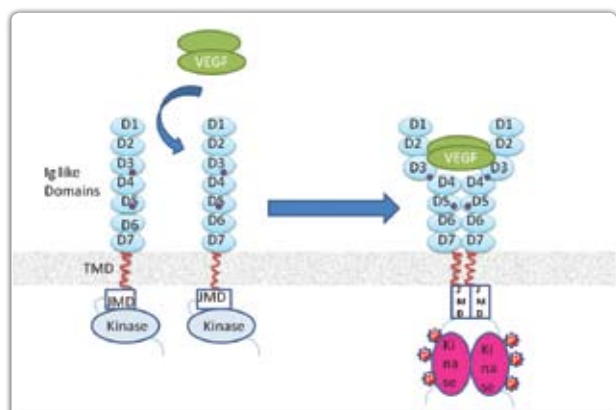
εικόνα 1. Χρονοδιάγραμμα ανακαλύψεων στη Γενετική του Ανθρώπου (δεξιά) και γονίδια που εμπλέκονται στο ΣΕΛ (αριστερά) (Moser KL, Genes Immun. 2009; 10: 373-

εμφάνισης του ΣΕΛ, ενώ δεν σχετίζεται το CTLA-4⁹. Ο υποδοχέας CD40 που εκφράζεται σε Β-κύτταρα, μονοκύτταρα και δενδριτικά κύτταρα που βρίσκονται σε ανενεργή κατάσταση¹⁰ βρέθηκε να συσχετίζεται με αυξημένη προδιάθεση εμφάνισης ΣΕΛ¹¹ και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων¹²⁻¹⁴.

Τα αυτοάνοσα νοσήματα μοιράζονται κάποια κοινά χαρακτηριστικά, υποδηλώνοντας κοινή αιτιολογία, και αποτελούν χρόνιες παθήσεις οι οποίες χαρακτηρίζονται από ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις. Υπάρχει ένα έντονο ενδιαφέρον να προσδιοριστεί αν κάποια γονιδιακά αλληλόμορφα, εκτός από τα λίγα κοινά γονίδια όπως το ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο (HLA) τάξη II αλλά και άλλα γονίδια όπως το αντιγόνο 4 που σχετίζεται με τα κυτταροτοξικά Τ κύτταρα (CTLA-4), η μη-σχετιζόμενη με υποδοχείς πρωτεϊνική τυροσινική φωσφατάση 22 (PTPN22), ο μεταβιβαστής του σήματος και ενεργοποιητής της μεταγραφής 4 (STAT4), ο υποδοχέας Α της ιντερλευκίνης-2 (IL2RA), ο υποδοχέας της ιντερλευκίνης-23 (IL23R)²⁵, μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΕΛ ή και πολλαπλών αυτοάνοσων νοσημάτων σε πληθυσμούς διαφορετικής εθνικής ή φυλετικής προέλευσης. Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS) έχουν ανιχνεύσει δεκάδες γενετικούς τόπους σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα, με μερικούς από τους γενετικούς αυτούς τόπους να εμφανίζουν πλειοτροπική δράση, δηλαδή συσχέτιση με περισσότερα από ένα νοσήματα.

ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ VEGFR2 ΚΑΙ ΤΟ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΙΚΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ VEGF/VEGFR2

Αρκετές μελέτες έχουν γίνει σε μια προσπάθεια να απαντηθούν ερωτήματα που αφορούν το ρόλο του ενδοθηλίου και γονιδίων σχετιζόμενων με αυτό στην εμφάνιση ΣΕΛ. Οι αυξητικοί παράγοντες του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGFs) αποτελούν σημαντικούς ρυθμιστές της αγγειακής ανάπτυξης κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης αλλά και για το σχηματισμό αγγείων στην ενήλικη ζωή. Στα θηλαστικά, η οικογένεια των VEGF συνδετών (ligands) αποτελείται από 5 μέλη VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD και τον αυξητικό παράγοντα του πλακούιντα (PLGF)^{15,16}. Εκφράζονται ως απόκριση στην υποξία και κάθε φορά που το κύτταρο αντιμετωπίζει συγκεκριμένους αυξητικές ανάγκες ή ανάγκες διαφοροποίησης. Παράγονται από πλειάδα κυττάρων αλλά ειδικά από τα αιμοποιητικά, τα στρωματικά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα¹⁷. Οι συνδέτες αυτοί προσδένονται σε ένα αλληλοεπικαλυπτόμενο μοτίβο τριών υποδοχέων με ιδιότητες κίνησης τυροσίνης (RTKs) που είναι γνωστοί ως VEGFR1, VEGFR2 και



Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού ενεργοποίησης του VEGFR2 (προσαρμοσμένο από άρθρο των Stuttfeld and Ballmer-Hofer 2009, IUBMB Life 2009; 61: 915–22

VEGFR3¹⁸. Πρόκειται για διαμεμβρανικές πρωτεΐνες με το εξωκυττάριο τμήμα να αποτελεί τη θέση πρόσδεσης του συνδέτη ενώ το ενδοκυττάριο περιλαμβάνει την τυροσινική κινάση και πολλαπλά κατάλοιπα τυροσίνης, τα οποία φωσφορυλιώνονται και προσδένουν ακολούθως σηματοδοτικά μόρια. Η πρόσδεση του συνδέτη στον υποδοχέα ακολουθείται από το διμερισμό του¹⁹ και την ενεργοποίηση της τυροσινικής κινάσης που αυτοφωσφορυλιώνει τον υποδοχέα επάγοντας κυτταρικές διαδικασίες όπως την επιβίωση των κυττάρων, την κυτταρική μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό καθώς και το σχηματισμό των τρισδιάστατων αγγειακών δομών και την αγγειακή διαπερατότητα. Οι υποδοχείς ρυθμίζονται θετικά αλλά και αρνητικά μέσω αποφωσφορυλίωσης τους από φωσφατάσες^{20,21} αλλά και από ενδοκύτταρωση και αποδόμηση τους στα λυσοσώματα.

Από τους τρεις υποδοχείς των VEGFs το σημαντικότερο ρόλο στη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων κατά την ενήλικη ζωή φαίνεται να διαδραματίζει ο VEGFR2 σε αλληλεπίδραση με το συνδέτη VEGFA. Ο VEGFR2 αποτελεί τον επικρατούντα υποδοχέα στην αγγειακή σηματοδότηση. Διαθέτει πολλαπλά κατάλοιπα τυροσίνης τα οποία φωσφορυλιώνονται ως αποτέλεσμα ενεργοποίησης του υποδοχέα και προσελκύοντας συνδετικές πρωτεΐνες μεταβιβάζουν τα ενδοκυττάρια σήματα²². Ο VEGFR2 ενεργοποιεί πολλαπλά σηματοδοτικά μονοπάτια. Η φωσφολιπάση Cγ (PLCγ) προσδένεται στον ενεργοποιημένο υποδοχέα και μεσολαβεί την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) (**Εικόνα 2**). Η

ενεργοποίηση αυτή μεταβιβάζει περαιτέρω σήματα για πολλαπλασιασμό μέσω του σηματοδοτικού μονοπατιού MAPK-ERK1/2 καθώς και την ενεργοποίηση της eNOs²³. Σημαντικές δράσεις ασκεί ο VEGFR2 και στη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων επάγοντας δράσεις μέσω των σηματοδοτικών μονοπατιών μέσω της p38MAPK αναστέλλοντας την αγγειογένεση²⁴. Αυξημένα επίπεδα CECs έχουν βρεθεί από την ομάδα μας, σε προκαταρκτικά πειράματα, σε ασθενείς που φέρουν τη μεταλλαγή Q472H (rs1870377), η οποία σε ένα προκαταρκτικό τρισδιάστατο μοντέλο του μορίου VEGFR2 βρέθηκε να επηρεάζει θετικά τη σηματοδότηση μέσω του υποδοχέα. Το εύρημα αυτό αποτελεί δείκτη αγγειοπάθειας αλλά ο ακριβής μηχανισμός της αγγειακής βλάβης στα ενδοθηλιακά κύτταρα και η πιθανή συμμετοχή των κυττάρων αυτών στην αγγειοπάθεια της νόσου παραμένουν αδιευκρίνιστα.

Στο πλαίσιο της παρούσας πρότασης, θα διερευνηθεί αρχικά για πρώτη φορά η πιθανότητα συσχέτισης δυο γενετικών πολυμορφισμών του γονιδίου VEGFR2 με την ανάπτυξη του ΣΕΛ σε ασθενείς από την Κρήτη. Αν και για πολύ καιρό οι ερευνητές στην Ανοσολογία ήταν δογματικοί όσον αφορά τη χρησιμότητα των γονιδιακών πολυμορφισμών στην αποσαφήνιση της παθογένεσης των αυτοάνοσων νοσημάτων, τα αρχικά προκαταρκτικά ευρήματα οδήγησαν σε μια πιο συστηματική προσέγγιση της λειτουργικής σημασίας των διαφόρων μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών. Στο πλαίσιο αυτό, θα προσεγγιστεί τη λειτουργική σημασία των πολυμορφισμών του γονιδίου VEGFR2 σε μια προσπάθεια να αποκτηθεί περαιτέρω γνώση για το αντίστοιχο γενετικό μονοπάτι αλλά και για το ρόλο του στην αγγειογένεση. Παρά το γεγονός ότι η εκσεσημασμένη αθηροσκλήρωση σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι γνωστή, τα υποψήφια μοριακά σηματοδοτικά μονοπάτια σε κυτταρικό επίπεδο παραμένουν εν πολλοίς άγνωστα. Πολλοί μηχανισμοί αγγειοπάθειας έχουν προταθεί αλλά ελάχιστοι έχουν επιβεβαιωθεί και παρά την έκρηξη των τελευταίων ετών με τις μικροσυστοιχίες RNA, η ενδοθηλιακή βιολογία στα αυτοάνοσα νοσήματα δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Ιστορικά, το ενδιαφέρον στην έρευνα της φλεγμονής έχει εστιαστεί στις ιδιότητες και λειτουργίες των λευκοκυττάρων, ωστόσο τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα διαδράμουν σημαντικό ρόλο σε αυτές τις διαδικασίες τροποποιώντας το φαινότυπο τους για να συμμετάσχουν σε διάφορες φάσεις της φλεγμονώδους διεργασίας. Αυτός ο τρόπος έρευνας πιστεύεται πως ίσως οδηγήσει σε μεγαλύτερη μηχανιστική κατανόηση των διαδικασιών που ελέγχουν την παθογένεια των αυτοάνοσων νοσημάτων και τελικά σε καλύτερες επιλο-

γές θεραπείας, χάρη στη μετάφραση των εντυπωσιακών γενετικών ανακαλύψεων σε βελτιωμένη φροντίδα των ασθενών και στην ανεύρεση καινούριων φαρμακευτικών στόχων. Η σημασία της παρούσας μελέτης συνίσταται στην ανίχνευση πιθανών μηχανισμών που μπορεί να εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της αγγειοπάθειας του ΣΕΛ και του πώς αυτή η χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση επηρεάζει τους μηχανισμούς αυτούς. Κεντρικό δε ρόλο στη ρύθμιση της αγγειογένεσης κατέχει το σύστημα VEGF/VEGFR2 και η γονιδιακή του ρύθμιση και, συνεπώς, η προσέγγιση της ρύθμισής του στο ΣΕΛ μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες προς την κατεύθυνση αυτή.

Βιβλιογραφία

1. Rao, S., Olson, J.M., Moser, K.L. et al (2001). *Arthritis Rheum* 44:2807-2818.
2. Prokunina, L., Gunnarsson, I. et al (2004). *Arthritis Rheum* 50:327-333.
3. Begovich AB, Carlton VE et al (2004). *Am J Hum Genet.* 75:330-337
4. Rao, S., Olson, J.M. et al (2001). *Arthritis Rheum* 44:2807-2818
5. Remmers EF, Plenge RM et al (2007). *Engl J Med* 357:977
6. Plenge RM, et al. (2007). *N Engl J Med.* 357(12):1199-209
7. Bolland, S. and Ravetch, J.V (2000). *Immunity* 13:277-285.
8. O'Keefe, T.L., Williams, G.T. et al (1996). *Science* 274:798-801.
9. Lee, Y.H., Kim, Y.R., Ji, J.D. et al (2001). *Lupus* 10:601-605.
10. Finger, L.R., Pu, J., Wasserman, R. et al (1997). *Gene* 197:177-187.
11. MacDonald, K.P.A., Nishioka, Y. et al (1997). *J Clin Invest* 100:2404-2414.
12. Huang FY, Chang TY et al (2008). *J Clin Immunol.*28(5):405-410.
13. Jagiello P, Gross WL, Epplen JT (2005). *Autoimmun Rev* 2005; 4:42
14. Moser KL, Kelly JA et al (2009). *Genes Immun* 10(5): 373-379.
15. Tammela, T., et al. (2005). *Cardiovasc Res* 65:550-563.
16. Maglione, D., et al. (1991). *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:9267-9271.
17. Namiki, A., et al. (1995). *J Biol Chem* 270:31189-31195.
18. Terman, B.I., et al. (1991). *Oncogene* 6:1677-1683.
19. Dixelius, J., et al. (2003). *J Biol Chem* 278:40973-40979.
20. Gallicchio, M., et al. (2005). *Blood* 105:1970-1976.
21. Guo, D.Q., et al. (2000). *J Biol Chem* 275:11216-11221.
22. Matsumoto, T., et al. (2005). *EMBO J* 24:2342-2353.
23. Takahashi, T., et al. (2001). *EMBO J* 20:2768-2778.
24. McMullen, M.E., et al. (2005). *J Biol Chem* 280:20995-21003.
25. Gregersen PK, Olsson LM. (2009). *Annu Rev Immunol*;27:363-391.

Το σύνδρομο επώδυνης κύστης / διάμεση κυστίτιδα (ΣΕΚ/ΔΚ) σε ασθενείς με σύνδρομο Sjögren (ΣΣ)

Περίληψη

Το Σύνδρομο Επώδυνης Κύστης/Διάμεση Κυστίτιδα (ΣΕΚ/ΔΚ) ανήκει στα χρόνια επώδυνα πυελικά σύνδρομα. Ο ορισμός, η ταξινόμηση και τα διαγνωστικά κριτήρια του ΣΕΚ/ΔΚ ήταν για πολλά χρόνια ασαφή και δημιουργούσαν προβλήματα στον καθορισμό της επίπτωσης αυτού του συνδρόμου και στη συσχέτισή του με άλλες καταστάσεις και νοσήματα. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια επιχειρείται μια έντονη προσπάθεια από τη διεθνή επιστημονική κοινότητα προκειμένου να χαρακτηριστεί με σαφή και αυστηρά κριτήρια. Αν και η αιτιολογία του είναι άγνωστη, διάφοροι αυτοάνοσοι μηχανισμοί έχουν προταθεί να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια του νοσήματος. Το ΣΕΚ/ΔΚ έχει μάλιστα συσχετισθεί με διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα μεταξύ των οποίων και το Σύνδρομο Sjögren (ΣΣ). Στην παρούσα ανασκόπηση επιχειρούμε μέσα από μια ιστορική αναδρομή να περιγράψουμε το σημερινό ορισμό του ΣΕΚ/ΔΚ ενώ επικεντρώνουμε το ενδιαφέρον μας στη συσχέτισή του με το ΣΣ και την ύπαρξη αυτοαντισωμάτων έναντι του μουσκαρινικού υποδοχέα τύπου 3.

1. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΠΩΔΥΝΗΣ ΚΥΣΤΗΣ/ ΔΙΑΜΕΣΗ ΚΥΣΤΙΤΙΔΑ (ΣΕΚ/ΔΚ): ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ, ΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Το 1887, ο Skene [1] ήταν ο πρώτος που εισήγαγε τον όρο Διάμεση Κυστίτιδα (ΔΚ) για να περιγράψει ασθενείς με έπειξη προς ούρηση, συχνουρία και πυελικό άλγος καθώς και ιστολογική βλάβη στην ουροδόχο κύστη εκτεινόμενη από τον βλεννογόνο έως τις μυϊκές στιβάδες. Το 1915, ο Hunner [2], σε ασθενείς με παρόμοια συμπτώματα, περιέγραψε μια χαρακτηριστική κυστεοσκοπική εικόνα αποτελούμενη από Ίερυθρές αιμορραγικές περιοχές στο τοίχωμα της κύστης, που έκτοτε έμεινε γνωστή ως έλκος του Hunner. Χρειάστηκε να περάσουν 50 περίπου χρόνια για να καταστεί σαφές από τους Hanash και Pool [3], πως αυτές οι εξέρυθρες περιοχές στο τοίχωμα της κύστης δεν συνιστούν πραγματικό έλκος αλλά αντιστοιχούν σε μικρά αγγεία που φαίνεται να συρρέουν προς ένα κεντρικό σημείο, εικόνα που αναδεικνύεται μετά από διάταση της ουροδόχου κύστης στην κυστεοσκόπηση. Το έλκος του Hunner μετονομάζεται πλέον σε βλάβη του Hunner. Το 1978, οι Messing και Stamey [4] διακρίνουν ένα σχετικά μεγάλο αριθμό ασθενών με κλινική εικόνα συμβατή με διάγνωση ΔΚ χωρίς όμως να εμφανίζουν τα χαρακτηριστικά κυστεοσκοπικά ευρήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Η πρώτη συστηματική προσπάθεια ορισμού της ΔΚ και καθορισμού κριτηρίων για τη διάγνωσή της πραγματοποιήθηκε το 1988 στα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας των Η.Π.Α. [5] (Πίνακας 1) προκειμένου οι ερευνητές να αποκτήσουν έναν κοινό κώδικα επικοινωνίας. Μεταξύ των δύο βασικών κριτηρίων για τη διάγνωση της νόσου τίθεται η χαρακτηριστική κυστεοσκοπική εικόνα ενώ παράλληλα τίθεται ένα μεγάλος αριθμός κριτηρίων αποκλεισμού. Είναι σαφές πως αυτή η προσπάθεια αποσκοπούσε στη θέσπιση κοινών κριτηρίων για την εισαγωγή ασθενών σε κλινικές μελέτες ενώ διαπιστώθηκε πως το 60% των ασθενών με κλινική διάγνωση ΔΚ

Πίνακας 1. Τα κριτήρια του NIDDK (1988) για τον ορισμό της Διάμεσης Κυστίτιδας [5].

ΟΡΙΣΜΟΣ ΔΚ (NIDDK, 1988)

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ

1. Κυστεοσκόπηση: πετεχειώδεις αιμορραγίες ή κλασική βλάβη Hunner
2. Συμπτώματα: άλγος σχετιζόμενο με την κύστη ή έπειξη προς ούρηση

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

1. Χωρητικότητα κύστης >350ml σε κυστομετρία
2. Απουσία έπειξης προς ούρηση σε πλήρωση της κύστης έως 100ml σε κυστομετρία με ροή πλήρωσης 30-100mL/min
3. Εμφάνιση ακούσιων φασικών συσπάσεων της κύστης σε κυστομετρία (όπως στο 2)
4. Διάρκεια συμπτωμάτων <9 μήνες
5. Απουσία νυχτουρίας

6. Συμπτώματα που ανακουφίζονται με τη λήψη αντι-μικροβιακών, αντιχολινεργικών ή αντισπασμωδικών φαρμάκων
7. Συχνότητα ούρησης <8 φορές/ημέρα
8. Διάγνωση βακτηριακής κυστίτιδας ή προστατίτιδας εντός 3μήνου
9. Κυστικές ή ουρηθρικές ασβεστώσεις
10. Ενεργός έρπης γεννητικών οργάνων
11. Κακοήθεια μήτρας, τραχήλου, κόλπου ή ουρήθρας
12. Εκκόλπωμα ουρήθρας
13. Κυστίτιδα λόγω κυκλοφωσφαμίδης
14. Φυματιώδης Κυστίτιδα
15. Κυστίτιδα από ακτινοβολήση
16. Καλοήθεις ή κακοήθεις όγκοι της κύστης
17. Κολπίτιδα
18. Ηλικία <18 έτη

δεν πληρούσαν αυτά τα κριτήρια. Επομένως, τα κριτήρια αυτά είχαν χαμηλή ευαισθησία και αποδείχθηκαν δύσχρηστα [6].

Το 2002 το ενδιαφέρον γύρω από τον ορισμό της ΔΚ αρχίζει πλέον να μετατοπίζεται από την κυστεοσκοπική εικόνα στη χαρακτηριστική κλινική εικόνα και έτσι εισάγεται ο όρος Σύνδρομο Επώδυνης Κύστης (ΣΕΚ) [7]. Το ΣΕΚ χαρακτηρίζεται από υπερηβικό άλγος που σχετίζεται με την πλήρωση της κύστης και συνοδεύεται από άλλα συμπτώματα όπως συχνουρία και νυχτουρία επί απουσίας άλλης παθολογικής κατάστασης. Ο όρος ΔΚ διατηρείται για να περιγράψει το ΣΕΚ με χαρακτηριστικά κυστεοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα.

Τα τελευταία χρόνια επιχειρείται μια έντονη προσπάθεια από την διεθνή επιστημονική κοινότητα να οριστεί με σαφή και αυστηρά κριτήρια το ΣΕΚ/ΔΚ. Πρόσφατα, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία για τη μελέτη της Διάμεσης Κυστίτιδας (ESSCI, European Society for the study of IC) πρότεινε ένα διαφορετικό σύστημα ταξινόμησης και αξιολόγησης (**Πίνακας 2**) σύμφωνα με το οποίο το κύριο χαρακτηριστικό του ΣΕΚ/ΔΚ είναι η παρουσία πόνου, δυσφορίας ή αισθήματος πίεσης στην περιοχή της ουροδόχου κύστης που μπορεί να συνοδεύεται από έπειξη προς ούρηση με σκοπό την ανακούφιση των συμπτωμάτων, από συχνουρία ή νυκτουρία [8]. Κάποιοι από τους ασθενείς εμφανίζονται επίσης με το σύμπτωμα της δυσπαρέυνιας. Το επόμενο βήμα για να τεθεί η διάγνωση είναι ο αποκλεισμός άλλων νόσων

ή καταστάσεων με συμπτώματα που πολλές φορές συγχέονται με αυτά του ΣΕΚ/ΔΚ όπως οι μικροβιακές κυστίτιδες, η λιθίαση, η υπερλειτουργική κύστη και οι κακοήθειες. Εν συνεχεία ο ουρολόγος οφείλει να κατατάξει τους ασθενείς με βάση το αποτέλεσμα της κυστεοσκόπησης μετά από διάταση και της βιοψίας, εφόσον η τελευταία ενδείκνυται. Η κυστεοσκόπηση είναι συνήθως φυσιολογική ενώ μερικές φορές μπορεί να παρατηρηθούν έλκη του Hunner. Πρόκειται για φλεγμονώδεις και εξέρυθρες περιοχές του κυστικού βλεννογόνου που καθίστανται διακριτές μόνο μετά από διάταση της ουροδόχου κύστης με τη χρήση ύδατος κατά την κυστεοσκόπηση. Τα πιο συχνά ιστολογικά ευρήματα στη βιοψία κύστης είναι φλεγμονώδεις διηθήσεις, κοκκιωματώδης ιστός, μαστοκυτάρωση και ίνωση του εξωστήρα μυός της κύστης. Αξίζει ακόμη να σημειωθεί ότι το ΣΕΚ/ΔΚ φαίνεται να συνυπάρχει σε αυξημένο ποσοστό με άλλες επώδυνες καταστάσεις όπως η ινομυαλγία, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και άλλα ποικίλα χρόνια επώδυνα πυελικά σύνδρομα [9].

2. Η ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΕΚ/ΔΚ

Το ΣΕΚ/ΔΚ ανήκει στα χρόνια επώδυνα πυελικά σύνδρομα ενώ η αιτιολογία του παραμένει άγνωστη. Ανάμεσα στους διάφορους μηχανισμούς που πιθανόν να πυροδοτούν την κυστική βλάβη (όπως το τραύμα, η

πίνακας 2. Προσέγγιση του ασθενούς με πιθανό ΣΕΚ/ΔΚ σύμφωνα με τις συστάσεις της ESSCI, 2008 [8].

ΒΗΜΑ 1

ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΟΥ

Ασθενής με χρόνια πυελικό άλγος, αίσθημα δυσφορίας ή βάρους που το συσχετίζει με την ουροδόχο κύστη και τουλάχιστον ένα από τα συμπτώματα: έπειξη προς ούρηση, συχνουρία ή νυκτουρία.

ΒΗΜΑ 2

ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΑΛΛΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ Ή ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Λήψη ιστορικού, αντικειμενική εξέταση, γενική ούρων, καλλιέργεια ούρων, ουροδυναμική μελέτη, μέτρηση PSA σε άνδρες >40 ετών, μέτρηση υπολείμματος ούρων μετά την ούρηση, κυστεοσκόπηση και βιοψία.

ΒΗΜΑ 3

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΣΕΚ/ΔΚ

Ευρήματα Κυστεοσκόπησης

X: δεν πραγματοποιήθηκε

1: Φυσιολογική

2: Πεtexειώδεις αιμορραγίες βαθμού II ή III

3. Βλάβη Hunner

Ευρήματα Βιοψίας

X: δεν πραγματοποιήθηκε

A: Φυσιολογική

B: Ασαφής

C: Φλεγμονώδεις διηθήσεις, μαστοκυττάρωση εξωστήρα μύος, κοκκιώδης ιστός, ίνωση

νευρογενής φλεγμονή, η καταστροφή του επιπέδου των γλυκοζαμινογλυκανών) έχει προταθεί και η αυτοάνοση διαταραχή [6]. Μάλιστα, παλαιότερα δεδομένα υποστηρίζουν τη συμμετοχή αυτοάνοσων μηχανισμών στην παθογένεια του ΣΕΚ/ΔΚ. Το 1994, οι Ochs και συν. διαπίστωσαν την ύπαρξη αντι-πυρηνικών αντισωμάτων σε 35 από τους 96 (36%) ασθενείς με ΣΕΚ/ΔΚ που μελετήθηκαν [10]. Αξίζει να σημειωθεί πως το πρότυπο του ανοσοφθορισμού στους περισσότερους από αυτούς τους ασθενείς (24 από τους 35) ήταν στικτό πυρηνικό. Μάλιστα, από παλαιότερα, είχε ήδη περιγραφεί η εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στο τοίχωμα των αγγείων της ουροδόχου κύστης ασθενών με ΣΕΚ/ΔΚ και είχε προταθεί η πιθανή εμπλοκή αυτού του μηχανισμού στην επαγωγή της ιστικής βλάβης και στη διαίωνιση της φλεγμονώδους διεργασίας [11]. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς με ΣΕΚ/ΔΚ φαίνεται να υπερεκφράζουν στα περισσότερα κύτταρα της κύστης μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξεως I και II που σε συνδυασμό με τον αυξημένο αριθμό CD4 και CD8 κυττάρων εγείρουν υποψίες υποκείμενων αυτοάνοσων μηχανισμών [12, 13].

3. ΣΕΚ/ΔΚ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJÖGREN (ΣΣ)

Το ΣΕΚ/ΔΚ έχει συσχετιστεί με διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ), η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ) και η θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Ωστόσο, περισσότερο φαίνεται να συσχετίζεται με το Σύνδρομο Sjogren (ΣΣ) [14]. Άλλωστε και τα δύο σύνδρομα εμφανίζονται 10 φορές συχνότερα στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες.

Το 1993, οι Van de Merve και συν. [15] εκτίμησαν 10 ασθενείς με ΔΚ από τους οποίους οι μισοί είχαν εστιακή λεμφοκυτταρική σιελαδενίτιδα και κερατοεπιπεφυκίτιδα, υποστηρίζοντας για πρώτη φορά κάποια συσχέτιση μεταξύ του ΣΕΚ/ΔΚ και του ΣΣ. Δύο πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες ενθαρρύνουν την πιθανότητα αυτής της συσχέτισης. Σε μια μελέτη από την Φινλανδία [16] συμπεριλήφθηκαν 36 ασθενείς με ΣΣ οι οποίοι μέσω συμπλήρωσης ενός σχετικού ερωτηματολογίου βρέθηκαν να εμφανίζουν συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό σε σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Αξίζει να σημειωθεί πως στα πλαίσια αυτής της μελέτης δεν ήταν δυνατό να τεθεί η διάγνωση ΣΕΚ/ΔΚ από εξειδικευμένο ουρολόγο σε εκείνους τους ασθενείς με ΣΣ που βρέθηκαν να εμφανίζουν ύποπτα ουρολογικά συμπτώματα. Οι Leppilahti και συν. [17] συμπεριέλαβαν 870 ασθενείς με ΣΣ και 1304 υγιείς μάρτυρες και προσπάθησαν να εκτιμήσουν με τη χρήση συγκεκριμένου ερωτηματολογίου (ερωτηματολόγιο O'Leary-Sant) τον επιπολασμό της ΔΚ που φάνηκε να αγγίζει περίπου το 5%.

Η τελευταία και πιο πρόσφατη μελέτη προέρχεται από την Ταιβάν [18]. Σε αυτή, οι ερευνητές παρακολούθησαν με ενδελεχή ουρολογική εκτίμηση 23 ασθενείς με ΣΣ και κυστικά ενοχλήματα. Διαπιστώθηκε πως οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς παρουσίαζαν συμπτώματα και ουροδυναμική μελέτη περισσότερο συμβατά με υπερλειειτουργική κύστη παρά με ΣΕΚ/ΔΚ (9 από τους 23 διαγνώστηκαν με υπερλειειτουργική κύστη συγκριτικά με 2 στους 3 που διαγνώστηκαν με ΣΕΚ/ΔΚ).

4. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙ-M3R ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ SJÖGREN (ΣΣ)

Αν και τα επιδημιολογικά δεδομένα συνηγορούν σαφώς υπέρ της συσχέτισης ΣΣ και ΣΕΚ/ΔΚ, οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν έχουν ακόμα μελετηθεί. Τα αυτοαντισώματα έναντι του μουσκαρινικού υποδοχέα τύπου 3 (αντι-M3R) έχουν προταθεί ως ένας πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός στην ανάπτυξη του ΣΣ και από κάποιους μελετητές έχει υπονοηθεί η πιθανή εμπλοκή τους στην ανάπτυξη κυστικών διαταραχών στα πλαίσια του ΣΣ.

Τα αυτοαντισώματα αυτά φαίνεται να ανταγωνίζονται τη χολινεργική νευρομεταβίβαση στο μετασυναπτικό επίπεδο και να μεσολαβούν στη δυσλειτουργία των σιελογόνων και δακρυϊκών αδένων, της ουροδόχου κύστης και του ΓΕΣ σε ασθενείς με ΣΣ [19].

Ο 2ος εξωκυττάριος βρόγχος του M3R και συγκεκριμένα τα πεπτίδια M3R (213-228) [20, 21] και M3R (228-237) [22, 23] έχουν προταθεί ως πιθανοί επίτοποι για τη δράση σε αυτούς της IgG από ασθενείς με ΣΣ. Οι Κοο και συν. πρότειναν ως έναν ακόμη πιθανό επίτοπο το πεπτίδιο (514-527) που αντιστοιχεί σε τμήμα του 3ου εξωκυττάριου βρόγχου του M3R [23]. Σε πρόσφατη μελέτη, οι Tsuboi και συν. μελέτησαν και βρήκαν την ύπαρξη anti-M3R αντισωμάτων ειδικών έναντι 4 επιτόπων του M3R (έναντι του αμινοτελικού άκρου, του 1ου, 2ου και 3ου εξωκυττάριου βρόγχου) σε ασθενείς με πρωτοπαθές και δευτεροπαθές ΣΣ [24].

Οι Dawson και συν. [25] έδειξαν ότι τόσο ολική IgG από ασθενείς με πρωτοπαθές ΣΣ (πΣΣ) όσο και συγκεκριμένο αντίσωμα έναντι του μουσκαρινικού υποδοχέα τύπου 3 ανταγωνίζονται αντιστρεπτά την επαγόμενη από καρβαχόλη σιελική έκκριση σε κύτταρα ανθρώπινου υπογνάθιου αδένα, προτείνοντας την πιθανή εμπλοκή αυτού του υποδοχέα στην παθογένεια της ξηροστομίας σε ασθενείς με πΣΣ. Οι Cavill και συν. [22], συνέκριναν την επίδραση ολικής IgG ορού ασθενών με ΣΣ και αντι-ορού από κουνέλια ανοσοποιημένα με συγκεκριμένο πεπτίδιο (M3R 228-237) που αντιστοιχεί στον δεύτερο εξωκυττάριο βρόγχο του M3R στην επαγόμενη από καρβαχόλη σύσπαση των λείων μυικών ινών παχέος εντέρου. Ομοίως, ολική IgG ορού ασθενών τόσο με πΣΣ όσο και με δΣΣ βρέθηκε να ανταγωνίζεται *in vitro* την επαγόμενη από την καρβαχόλη σύσπαση των λείων μυικών ινών της ουροδόχου κύστης κατά περίπου 50%, επιβεβαιώνοντας πως το κλάσμα IgG έχει αντιμουσκαρινική δράση [26].

Μάλιστα, από τους 11 ασθενείς που ο ορός τους βρέθηκε να περιλαμβάνει αντιμουσκαρινικά αυτοαντισώματα, οι 8 εμφάνιζαν συμπτώματα από την ουροδόχο κύστη εκ των οποίων οι δύο έπασχαν από Διάμεση Κυστίτιδα. Έτσι, διατυπώθηκε η υπόθεση ότι τα αντιμουσκαρινικά αυτοαντισώματα πιθανόν να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στη δυσλειτουργία της αυτόνομης νεύρωσης της ουροδόχου κύστης. Γι αυτό, οι Wang και συν. [27] μελέτησαν την *in vivo* δράση αυτών των αυτοαντισωμάτων στην παρασυμπαθητική νευρομεταβίβαση της ουροδόχου κύστης. Η παθητική μεταφορά ολικής IgG από ασθενείς με ΣΣ και αποδεδειγμένη αντιμουσκαρινική δράση σύμφωνα με τη μέθοδο των Waterman και συν. [26] σε ποντίκια δεν βρέθηκε να προκαλεί την αναμενόμενη, σύμφωνα με τα *in vitro* πειράματα, ανταγωνιστική δράση στην επαγόμενη από ακετυλοχολίνη συσπαστικότητα του εξωστήρα μυός. Αντίθετα, φάνηκε να προκαλεί τα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της υπερλειτουργικής κύστης, γεγονός που αποδόθηκε στην πιθανότητα ρυθμιστικής αύξησης των μετασυναπτικών M3R. Τα παραπάνω αποτελέσματα οδήγησαν στη διατύπωση της υπόθεσης ότι τα συμπτώματα υπερλειτουργικής κύστης που έχουν συσχετιστεί με το ΣΣ πιθανόν να οφείλονται σε χολινεργική υπεραντιδραστικότητα επαγόμενη από αντισώματα έναντι μουσκαρινικών υποδοχέων.

5. ΚΑΤΑΚΛΕΙΔΑ

Την τελευταία εικοσαετία, το ΣΕΚ/ΔΚ φαίνεται να έχει συσχετισθεί με το ΣΣ. Ωστόσο, η απουσία ακριβούς ορισμού και κοινώς αποδεκτών διαγνωστικών κριτηρίων για το ΣΕΚ/ΔΚ δυσχέρανε την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Τα τελευταία χρόνια, όμως, παρατηρείται μια έντονη προσπάθεια ορισμού του ΣΕΚ/ΔΚ. Τα διαγνωστικά κριτήρια που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία για τη μελέτη της Διάμεσης Κυστίτιδας δίνουν τη δυνατότητα να μελετηθεί εκ νέου η επίπτωση του ΣΕΚ/ΔΚ σε ασθενείς με ΣΣ. Εφόσον τελικά επιβεβαιωθεί μια τέτοια συσχέτιση θα είναι δυνατόν να διερευνηθεί και η παθογενετική επίδραση των αυτοαντισωμάτων έναντι των μουσκαρινικών υποδοχέων τύπου 3 στους ασθενείς με ΣΣ και ΣΕΚ/ΔΚ.

Βιβλιογραφία

- [1] Skene A. Diseases of the bladder and urethra in women. New York: Wm Wood 1887.
- [2] Hunner G. A rare type of bladder ulcer in women, report of cases. Boston Med Surg. 1915;172:660-4.

- [3] Hanash KA, Pool TL. Interstitial cystitis in men. *J Urol.* 1969 Oct;102(4):427-8.
- [4] Messing EM, Stamey TA. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. *Urology.* 1978 Oct;12(4):381-92.
- [5] Gillenwater JY, AJ. W. Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987. *J Urol.* 1988;140(1):203-6.
- [6] Hanno P, Nordling J, Fall M. Bladder pain syndrome. *Med Clin North Am.* 2011 Jan;95(1):55-73.
- [7] Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167-78.
- [8] van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol.* 2008 Jan;53(1):60-7.
- [9] Nickel JC, Tripp DA, Pontari M, Moldwin R, Mayer R, Carr LK, et al. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Urol.* 2010 Oct;184(4):1358-63.
- [10] Ochs RL, Stein TV, Jr., Peebles CL, Gittes RF, Tan EM. Autoantibodies in interstitial cystitis. *J Urol.* 1994 Mar;151(3):587-92.
- [11] Helin H, Mattila J, Rantala I, Vaalasti T. In vivo binding of immunoglobulin and complement to elastic structures in urinary bladder vascular walls in interstitial cystitis: demonstration by immunoelectron microscopy. *Clin Immunol Immunopathol.* 1987 Apr;43(1):88-96.
- [12] Christmas TJ, Bottazzo GF. Abnormal urothelial HLA-DR expression in interstitial cystitis. *Clin Exp Immunol.* 1992 Mar;87(3):450-4.
- [13] Christmas TJ. Lymphocyte sub-populations in the bladder wall in normal bladder, bacterial cystitis and interstitial cystitis. *Br J Urol.* 1994 May;73(5):508-15.
- [14] van de Merwe JP. Interstitial cystitis and systemic autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Urol.* 2007 Sep;4(9):484-91.
- [15] Van de Merwe J, Kamerling R, Arendsen E, Mulder D, Hooijkaas H. Sjogren's syndrome in patients with interstitial cystitis. *J Rheumatol.* 1993 Jun;20(6):962-6.
- [16] Haarala M, Alanen A, Hietarinta M, Kiilholma P. Lower urinary tract symptoms in patients with Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2000;11(2):84-6.
- [17] Leppilahti M, Tammela TL, Huhtala H, Kiilholma P, Leppilahti K, Auvinen A. Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjogren's syndrome: a population-based study in Finland. *Am J Med.* 2003 Jul;115(1):62-5.
- [18] Lee KL, Dong CS, Chen MY, Ho CH, Tai HC, Hung SF, et al. Multifactorial causes of irritating bladder symptoms in patients with Sjogren's syndrome. *Neurourol Urodyn.* 2011 Jan;30(1):97-101.
- [19] Eglén RM. Muscarinic receptor subtypes in neuronal and non-neuronal cholinergic function. *Auton Autacoid Pharmacol.* 2006 Jul;26(3):219-33.
- [20] Kovacs L, Marczinovits I, Gyorgy A, Toth GK, Dorgai L, Pal J, et al. Clinical associations of autoantibodies to human muscarinic acetylcholine receptor 3(213-228) in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Aug;44(8):1021-5.
- [21] Marczinovits I, Kovacs L, Gyorgy A, Toth GK, Dorgai L, Molnar J, et al. A peptide of human muscarinic acetylcholine receptor 3 is antigenic in primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 2005 Feb;24(1):47-54.
- [22] Cavill D, Waterman SA, Gordon TP. Antibodies raised against the second extracellular loop of the human muscarinic M3 receptor mimic functional autoantibodies in Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol.* 2004 Mar;59(3):261-6.
- [23] Koo NY, Li J, Hwang SM, Choi SY, Lee SJ, Oh SB, et al. Functional epitope of muscarinic type 3 receptor which interacts with autoantibodies from Sjogren's syndrome patients. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jun;47(6):828-33.
- [24] Tsuboi H, Matsumoto I, Wakamatsu E, Nakamura Y, Iizuka M, Hayashi T, et al. New epitopes and function of anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor antibodies in patients with Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2010 Oct;162(1):53-61.
- [25] Dawson LJ, Stanbury J, Venn N, Hasdimir B, Rogers SN, Smith PM. Antimuscarinic antibodies in primary Sjogren's syndrome reversibly inhibit the mechanism of fluid secretion by human submandibular salivary acinar cells. *Arthritis Rheum.* 2006 Apr;54(4):1165-73.
- [26] Waterman SA, Gordon TP, Rischmueller M. Inhibitory effects of muscarinic receptor autoantibodies on parasympathetic neurotransmission in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000 Jul;43(7):1647-54.
- [27] Wang F, Jackson MW, Maughan V, Cavill D, Smith AJ, Waterman SA, et al. Passive transfer of Sjogren's syndrome IgG produces the pathophysiology of overactive bladder. *Arthritis Rheum.* 2004 Nov;50(11):3637-45.

Ο ρόλος των miRNAs στο σύνδρομο Sjögren και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα

Περίληψη

Τα μικρο-RNA (microRNAs-miRNAs) είναι μικρά μόρια RNA, τα οποία δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνη και καταστέλλουν την έκφραση των γονιδίων σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο. Θεωρούνται ρυθμιστές ποικίλων βιολογικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένων της ανάπτυξης και της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Όλο και περισσότερα δεδομένα εμπλέκουν την διαταραγμένη έκφραση ορισμένων miRNAs ή δικτύων miRNA στην παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Το σύνδρομο Sjögren είναι ένα χρόνια αυτοάνοσο νόσημα, το οποίο χαρακτηρίζεται από την καταστροφή και δυσλειτουργία των εξωκρινών αδένων (κυρίως των σιελογόνων και των δακρυϊκών). Οι κύριες χυμικές ανοσολογικές αποκρίσεις στο σύνδρομο Sjögren στοχεύουν κατά κύριο λόγο τις ριβονουκλεοπρωτεΐνες Ro/SSA και La/SSB, ενώ έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση αυτών των αυτοαντιγόνων στους σιελογόνους αδένες και στα επιθηλιακά κύτταρα των σιελογόνων αδένων (ΕΚΣΑ) ασθενών με σύνδρομο Sjögren. Η συγκριτική ανάλυση της έκφρασης σειράς miRNAs στους ιστούς σιελογόνων αδένων ασθενών με σύνδρομο Sjögren και άτομων ομάδας ελέγχου αποκάλυψαν ένα διακριτικό πρότυπο έκφρασης των miRNAs στους ασθενείς με σύνδρομο Sjögren, το οποίο σχετίζεται με τη φλεγμονή και τη δυσλειτουργία των αδένων. Επιπλέον, η ανάλυση της έκφρασης των miRNAs που προβλέπεται να στοχεύουν τα mRNAs των Ro/SSA και La/SSB αυτοαντιγόνων αποκάλυψε διαφορετική έκφραση ορισμένων miRNAs στους ιστούς σιελογόνων αδένων, στα ΕΚΣΑ και στα μονοπύρνα κύτταρα περιφερικού αίματος των ασθενών με σύνδρομο Sjögren και των μαρτύρων. Παρά το γεγονός ότι τα στοιχεία αυτά πιθανώς εμπλέκουν τα miRNAs στην παθογένεια του συνδρόμου Sjögren, απαιτούνται λειτουργικές μελέτες για να οριοθετηθεί ο ρόλος τους στη νόσο.

Όροι ευρετηρίου

miRNAs, αυτοάνοσα νοσήματα, σύνδρομο Sjögren, Ro/SSA, La/SSB

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Sjögren είναι μια συχνή χρόνια αυτοάνοση νόσος με ένα ευρύ κλινικό φάσμα. Αυτό εκτείνεται από ξηροστομία και ξηροφθαλμία εντοπισμένη στους εξωκρινείς αδένες, κυρίως στους σιελογόνους και τους δακρυϊκούς, μέχρι ποικίλες εξωαδενικές εκδηλώσεις στη συστηματική νόσο, καθώς και ανάπτυξη λεμφώματος μη-Hodgkin σε περίπου 5% των ασθενών¹. Η καταστροφή των αδένων στο σύνδρομο Sjögren συνδέεται με ποικίλου βαθμού λεμφοκυτταρικές διηθήσεις, οι οποίες αναπτύσσονται κυρίως περιπορικά. Αν και η αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου δεν είναι γνωστή, πληθώρα μελετών υποδεικνύει ότι τα επιθηλιακά κύτταρα των πασχόντων αδένων, τα οποία αποτελούν τους στόχους των αυτοάνοσων αποκρίσεων στο σύνδρομο Sjögren, συμμετέχουν ενεργά στην έναρξη και διατήρηση των φλεγμονωδών αντιδράσεων του συνδρόμου. Πράγματι, η μελέτη των επιθηλιακών κυττάρων, τόσο in-situ σε ιστούς σιελογόνων αδένων, όσο και in-vitro με τη χρήση μακροχρόνια καλλιεργημένων σειρών επιθηλιακών κυττάρων των σιελογόνων αδένων (ΕΚΣΑ), οι οποίες προέρχονται από ασθενείς με σύνδρομο Sjögren και ασθενείς-μάρτυρες, έχει δείξει ότι τα επιθηλιακά κύτταρα εκφράζουν λειτουργικά μόρια που εμπλέκονται στη φυσική και επίκτητη ανοσία και

υποδηλώνουν την ικανότητά τους να διαμεσολαβούν την ενεργοποίηση και ρύθμιση των τοπικών αυτοάνοσων αποκρίσεων. Τα μόρια αυτά περιλαμβάνουν τα μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας, συνδιεγερτικά μόρια (B7, CD40), μόρια προσκόλλησης (ICAM.1), καθώς και τους υποδοχείς της φυσικής ανοσίας CD91 και υποδοχείς που προσομοιάζουν στους υποδοχείς Toll (Toll-like receptors, TLRs)²⁻⁵. Επιπλέον, τα ΕΚΣΑ εκφράζουν κυτταροκίνες, όπως οι ιντερλευκίνες 1, 6 και 18 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNFα) και χημειοκίνες, όπως οι CCL3, CCL4, CCL5, CCL20, STCP-1, CXCL-9, CXCL-10 κ.α., οι οποίες εμπλέκονται στη συστράτευση, διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων, καθώς και στην ανάπτυξη και οργάνωση των λεμφοκυτταρικών διηθήσεων²⁻⁶. Η έκφραση των μορίων αυτών είναι σημαντικά αυξημένη σε μακρόχρονα καλλιεργημένα ΕΚΣΑ ασθενών με σύνδρομο Sjögren, συγκριτικά με την αντίστοιχη έκφραση σε ΕΚΣΑ μαρτύρων, ακόμη και μετά από αρκετούς μήνες καλλιέργειας. Ο φαινότυπος αυτός των επιθηλιακών κυττάρων των ασθενών με σύνδρομο Sjögren είναι ενδεικτικός της ύπαρξης ενδογενών μηχανισμών ενεργοποίησης που λειτουργούν στους ασθενείς². Οι παράγοντες που μεσολαβούν την ενδογενή ενεργοποίηση των επιθηλιακών κυττάρων στο σύνδρομο Sjögren είναι άγνωστοι. Ωστόσο, υπάρχει από καιρό η υποψία ότι ιογενείς λοιμώξεις μπορεί να συμμετέχουν^{2,7}.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό γνώρισμα του συνδρόμου είναι η αυξημένη δραστηριότητα των Β-κυττάρων, όπως αποδεικνύεται από τη ύπαρξη υπεργαμμασφαιριναιμίας, πολλαπλών αυτοαντισωμάτων και κρουσφαιριναιμίας¹. Οι κύριες χυμικές ανοσολογικές αποκρίσεις στο σύνδρομο Sjögren στρέφονται κατά των ενδοκυττάρων ριβονουκλεοπρωτεϊνών Ro/SSA και La/SSB⁸. Οι ριβονουκλεοπρωτεΐνες Ro/SSA, που αποτελούνται από τις πρωτεΐνες Ro52/TRIM21 και Ro60/TROVE2 και La/SSB συναντώνται συνήθως ως ένα ετερογενές σύμπλεγμα αντιγόνων, που αποτελείται από τρεις διαφορετικές πρωτεΐνες και τέσσερα μικρά hY RNA τμήματα και εντοπίζονται κυρίως στο πυρήνα. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι αυτοάνοσες αντιδράσεις του συνδρόμου Sjögren έναντι των Ro/SSA και La/SSB πρωτεϊνών είναι ειδικές και αντιγονο-καθοδηγούμενες. Αυτό φαίνεται από το γεγονός ότι τα αντισώματα κατά των Ro/SSA και La/SSB ριβονουκλεοπρωτεϊνών είναι τάξης IgG και στρέφονται έναντι πολλαπλών επιτόπων Β κυττάρων, ενώ μετά από πειραματική ανοσοποίηση τα ζώα αναπτύσσουν

ενδο- και δια-μοριακή εξάπλωση της αναγνώρισης των επιτόπων⁸. Μάλιστα οι αντιδράσεις αυτές φαίνεται να λαμβάνουν χώρα στους παθολογικούς σιελογόνους αδένες. Πράγματι, υψηλά επίπεδα αυτοαντισωμάτων έχουν δειχθεί στο σάλιο των ασθενών με σύνδρομο Sjögren⁹, ενώ τα Β κύτταρα που διηθούν τους σιελογόνους αδένες περιέχουν ενδοκυτταροπλασματικές ανοσοσφαιρίνες με δράση αυτοαντισώματος έναντι των αυτοαντιγόνων Ro/SSA και La/SSB¹⁰. Επιπλέον, στα επιθήλια των σιελογόνων αδένων ασθενών με σύνδρομο Sjögren έχει αναφερθεί η υπερέκφραση των Ro/SSA και La/SSB μορίων mRNA (σε επίπεδο πρωτεΐνης) και η ανακατανομή της πρωτεΐνης La/SSB στο κυτταρόπλασμα και την κυτταρική μεμβράνη^{2,8,11}. Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα ενδοκυττάρια αντιγόνα αποκαλύπτονται στο ανοσολογικό σύστημα και εγείρουν αυτοάνοσες αντιδράσεις δεν είναι γνωστοί. Ο αποπτωτικός κυτταρικός θάνατος ή οι ιογενείς λοιμώξεις μπορεί να εμπλέκονται. Και οι δύο αυτές διαδικασίες έχουν δειχθεί ότι οδηγούν σε κατάτμηση της La/SSB και στην ανακατανομή της στο κυτταρόπλασμα, ενώ η απόπτωση οδηγεί στην απελευθέρωση των Ro/SSA και La/SSB αντιγόνων στην επιφάνεια των κυττάρων και των αποπτωτικών σωματίων¹². Ακόμη, έχει δειχθεί ότι τα Ro/SSA και La/SSB αυτοαντιγόνα περιέχονται στα εξωσωμάτια, τα οποία απελευθερώνονται από τα ΕΚΣΑ. Αυτή η οδός μεταφοράς μπορεί να αποτελεί ένα επιπλέον μηχανισμό παρουσίασης ενδοκυττάρων αντιγόνων στα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος¹³. Οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν στην αυξημένη παραγωγή των αυτοαντιγόνων στα επιθήλια των σιελογόνων αδένων δεν είναι καθορισμένοι. Αυτή θα μπορούσε να οφείλεται αποκλειστικά στην αυξημένη μεταγραφή του mRNA, που έχει παρατηρηθεί. Παρόλα αυτά, είναι πιο πιθανό να ρυθμίζεται και σε άλλα επίπεδα, όπως η μετα-μεταγραφική ρύθμιση της έκφρασης του mRNA.

Κατά την τελευταία δεκαετία περιγράφηκε ένας νέος ρυθμιστικός μηχανισμός της έκφρασης των γονιδίων, που δρα σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο. Αυτός αποτελείται από μικρά μονόκλιωνα μόρια RNA, μήκους περίπου 22 νουκλεοτιδίων, τα οποία δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνη, δρουν ως καταστολείς της μετάφρασης του mRNA και ονομάζονται μικρο-RNAs (microRNAs-miRNAs)^{14, 15}. Τα miRNAs εμπλέκονται στον έλεγχο πολλών βιολογικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένων της ανάπτυξης και της λειτουργίας του ανοσολογικού συστήματος^{16, 17}. Νέα δεδομένα εμπλέκουν τα miRNAs στην παθογένεια των αυτοάνοσων νοσημά-

των, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Sjögren, καθώς και στις χυμικές αντιδράσεις κατά των αυτοαντισωμάτων¹⁶⁻²⁰. Στη συνέχεια, θα ανασκοπηθούν οι μελέτες που εμπλέκουν τα miRNAs στα αυτοάνοσα νοσήματα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Sjögren, και θα παρουσιαστούν επιστημονικά ευρήματα της ομάδας μας, που τα συσχετίζουν με την έκφραση των αυτοαντιγόνων Ro/SSA και La/SSB στα ΕΚΣΑ, αλλά και στους ιστούς και τα περιφερικά μονοκύτταρα των ασθενών με σύνδρομο Sjögren. Τα στοιχεία αυτά υποδεικνύουν ότι τα miRNAs θα μπορούσαν να συμμετέχουν στην ρύθμιση της έκφρασης των αυτοαντιγόνων Ro/La στο σύνδρομο Sjögren.

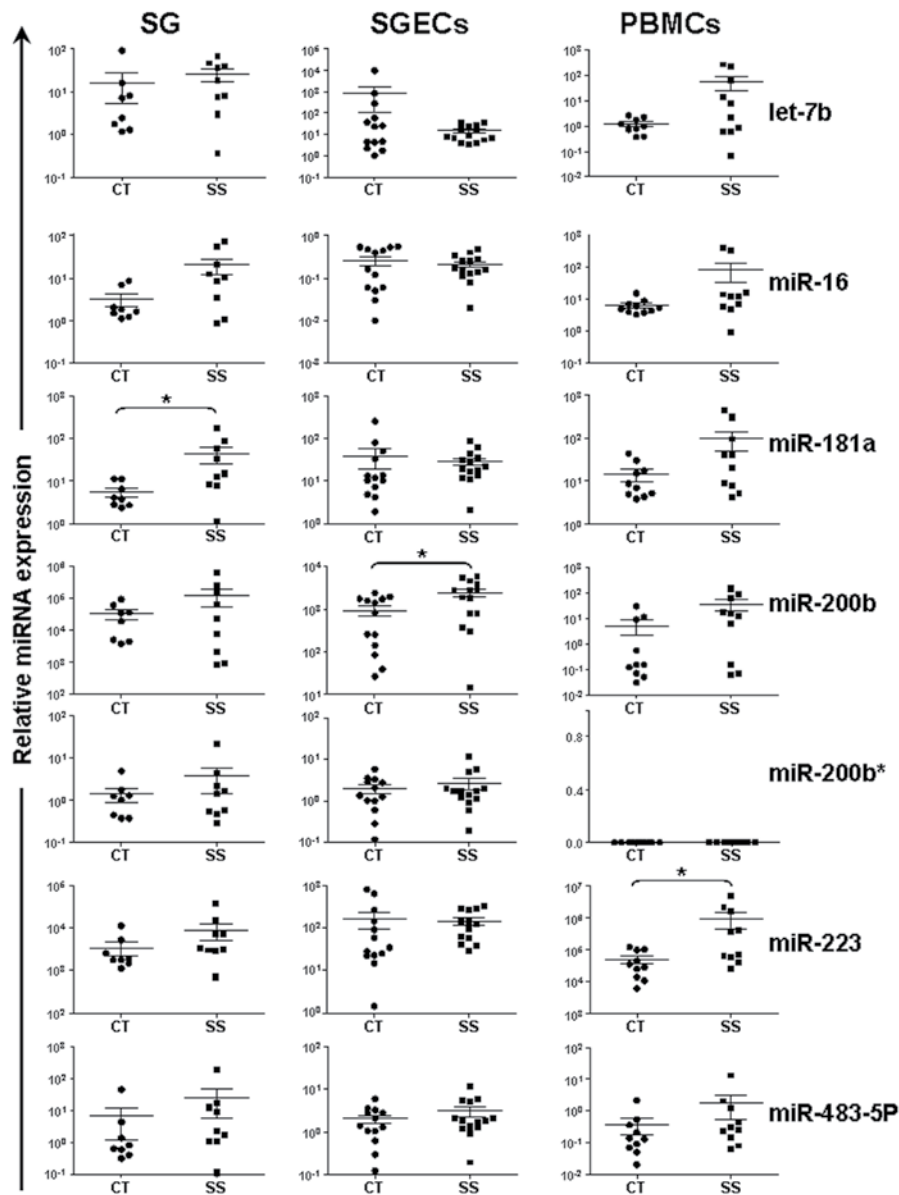
MICRO-RNAS (MIRNAS): ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Τα γονίδια που κωδικοποιούν miRNAs αποτελούν το 1-5% του συνόλου των γονιδίων, καθιστώντας τα miRNAs τους πιο άφθονους ρυθμιστές, οι οποίοι μπορούν να ελέγχουν την έκφραση 30% των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες. Τα miRNAs μεταγράφονται ως μακριά μόρια RNA (pri-miRNAs), τα οποία έχουν σχήμα φουρκέτας. Τα pri-miRNAs κωδικοποιούνται από διακριτά γονίδια που βρίσκονται στις μη κωδικοποιούσες περιοχές του DNA, στα ιντρόνια του ανώριμου mRNA, τις 3' αμετάφραστες περιοχές (3'-UTRs) των mRNA, σε μεταθετά στοιχεία ή σε επαναλήψεις αλληλουχιών στο γονιδίωμα. Τα pri-miRNAs επεξεργάζονται και ωριμάζουν στα pre-miRNAs και τελικά στα ώριμα miRNAs μέσω μιας πολύπλοκης και αυστηρά ελεγχόμενης διεργασίας βιογένεσης^{14, 15, 21}. Τα miRNAs ασκούν την κατασταλτική τους δράση μέσω της δέσμευσής τους στις ακολουθίες των 3'-UTR των mRNAs με εν μέρει συμπληρωματικότητα, έχοντας ως αποτέλεσμα είτε τη μεταγραφική καταστολή και την επακόλουθη αποσταθεροποίηση του mRNA στόχου και την κατάτμηση του στόχου mRNA. Ο μηχανισμός αυτός της μεταφραστικής σίγασης των miRNA είναι ιδιαίτερα πολύπλοκος, δεδομένου ότι κάθε miRNA θεωρείται ότι στοχεύει την καταστολή εκατοντάδων mRNAs, ενώ ένα μόνο mRNA μπορεί να ρυθμίζεται από πολλά διαφορετικά miRNAs που δρουν συνεργατικά^{14, 15, 21}. Τα miRNAs θεωρούνται βασικοί ρυθμιστές των διαφόρων βιολογικών διεργασιών, όπως η ανάπτυξη, η κυτταρική διαφοροποίηση και ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η απόπτωση, η οντογένεση, ο μεταβολισμός, η αγγειογένεση και η φλεγμονή^{14, 15, 21}. Ο θεμελιώδης ρόλος τους ενισχύεται περαιτέρω από το γεγονός ότι η απαλοιφή του ενζύμου Dicer, το οποίο

είναι απαραίτητο για την επεξεργασία της πρόδρομης μορφή στην ώριμη των miRNA, είναι θανατηφόρος σε ποντικούς²². Μεταβολές των προτύπων έκφρασης των miRNA έχουν συνδεθεί με διάφορες ανθρώπινες διαταραχές, όπως ο καρκίνος²³, οι αναπτυξιακές ανωμαλίες²⁴, οι καρδιαγγειακές παθήσεις²⁵ και η σχιζοφρένεια²⁶. Διάρκως αυξανόμενα δεδομένα υποστηρίζουν το σημαντικό ρόλο των miRNAs στην ανάπτυξη και στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος^{16, 17}, ενώ η απορρύθμιση της έκφρασης των miRNAs έχει εμπλακεί στην παθογένεια των χρόνιων φλεγμονωδών παθήσεων και αυτοάνοσων νοσημάτων^{16, 17, 20, 27, 28}. Επιπλέον, η φλεγμονή έχει αναφερθεί ότι ρυθμίζει τη βιογένεση των miRNAs. Συνεπώς, έχει δειχθεί ότι οι συνδέτες των TLR, τα αντιγόνα και οι κυτταροκίνες διαφοροποιούν τα επίπεδα έκφρασης των miRNAs, είτε μέσω της ρύθμισης συγκεκριμένων μεταγραφικών παραγόντων ή μέσω της έκφρασης του ενζύμου Dicer, το οποίο απαιτείται για την επεξεργασία των pre-miRNA, καταλήγοντας έτσι, στην εξάλειψη των miRNAs^{20, 29}.

MIRNAS ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Ο σημαντικός ρόλος των miRNAs στην αυτοάνοσα υποστηρίζεται από τον θεμελιώδη ρόλο αυτών στην ανάπτυξη των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς και στη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης. Μελέτες που έγιναν σε καλλιέργειες κυττάρων καθώς και σε ζώα έδειξαν ότι η αποτελεσματική ρύθμιση της έκφρασης των miRNA είναι κρίσιμη για την πρόληψη της αυτοάνοσας και τη φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Έτσι, η κατάργηση της έκφρασης του ενζύμου Dicer στα T-κύτταρα έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε σημαντική μείωση του αριθμού των T-κυττάρων, ιδιαίτερα του υποσυνόλου των ρυθμιστικών T (Treg) κυττάρων, και σε αυτοάνοσα παθολογία του παχέως έντερου, του πνεύμονα και του ήπατος³⁰. Επιπλέον, έκτοπη έκφραση του συμπλέγματος miR-17-92 (το οποίο κωδικοποιεί τα miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-20a, 19β-miR-1 και miR-92-1) στα λεμφοκύτταρα έχει αναφερθεί ότι οδηγεί σε απώλεια της Bim και της PTEN, η οποία με τη σειρά της καταλήγει σε λεμφοϋπερπλαστική νόσο και αυτοάνοσα, συμπεριλαμβάνοντας τη διήθηση των ιστών από λεμφοκύτταρα και την παραγωγή και εναπόθεση αυτοαντισωμάτων³¹. Από την άλλη πλευρά, στον άνθρωπο φαίνεται ότι ο μηχανισμός των miRNAs αποτελεί στόχο των αυτοάνοσων αντιδράσεων. Έτσι, αντισώματα έναντι των σωματίων GW (GWB), στα οποία εντοπίζονται όλες οι πρωτεΐνες που απαιτούνται για την



Επεξήγηση Εικόνας.

Στο σχήμα εμφανίζεται η σχετική έκφραση των miRNAs που προβλέπεται να ρυθμίζουν την έκφραση του R α /SSA και La/SSB mRNAs σε ιστούς ΣΑ, μακροχρόνια καλλιέργημένα μη-νεοπλασματικά ΕΚΣΑ και μονοπύρνα κύτταρα περιφερικού αίματος που προέρχονται από 14 ασθενείς με σύνδρομο Sjögren και 13 μάρτυρες. Εμφανίζονται μόνο τα miRNAs, στα οποία παρατηρήθηκε έκφραση κατά την εξέταση των δειγμάτων. Η μη-παραμετρική ανάλυση Mann-Whitney αποκάλυψε σημαντικές διαφορές στην έκφραση miRNA μεταξύ ασθενών με sS και μαρτύρων. Εδώ σημειώνονται μόνο οι σημαντικές συσχετίσεις (οι τιμές των p ορίζονται από αστερίσκους (*): p < 0,05), ενώ οριζόντιες γραμμές αντιπροσωπεύουν τη μέση τιμή της ομάδας). (Αναδημοσίευση από το J Autoimmun. τεύχος 37(2):129-35):

επεξεργασία των miRNAs (όπως οι πρωτεΐνες Ago2, GW182 και Rck/p54), έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με νευρολογικά συμπτώματα (33%), με σύνδρομο Sjögren (31%), με συστηματικό ερυθματώδη λύκο (12%), με ρευματοειδή αρθρίτιδα (7%), και με πρωτοπαθή χολική κίρρωση (10%)¹⁸. Επιπλέον, τα αντι-Su αυτοαντισώματα, τα οποία ανιχνεύονται στον ορό μέχρι και 20% των ασθενών με συστηματικό ερυθματώδη λύκο, σκληρόδερμα, και επικαλυπτόμενα σύνδρομα³², αναγνωρίζουν πρωτεΐνες του συμπλόκου καταλυτικού ενζύμου των RNAi/miRNA μονοπατιών, συμπεριλαμβανομένων των Ago2, Ago1, 3, 4 και Dicer, καθώς και τα σωματίδια GWBs³³. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν τη συμμετοχή της οδού των miRNAs στην επαγωγή και παραγωγή των αυτοαντισωμάτων, αν και ο ρόλος της απορρύθμισης miRNA στην παθογένεια των αυτοάνοσων ασθενειών στον άνθρωπο δεν έχει αποσαφηνιστεί.

Πρόσφατες μελέτες που αναλύουν είτε το προφίλ έκφρασης των miRNAs είτε την έκφραση συγκεκριμένων miRNAs σε ασθενείς με διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα αποκάλυψε διαταραγμένο πρότυπο έκφρασης των miRNAs στα αυτοάνοσα νοσήματα. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα εμφανίζουν αυξημένη έκφραση των miR-146, miR-203 και miR-155 στον αρθρικό ιστό καθώς και του miR-223 στα περιφερικά ανώριμα T λεμφοκύτταρα σε σχέση με τους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα. Κατά τη σύγκριση μονοκυττάρων περιφερικού αίματος ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και υγιών μαρτύρων παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα έκφρασης των miR-16, miR-132, miR-146 και miR-155, εκ των οποίων τα miR-16 και miR-146 σχετίστηκαν με την ενεργότητα της νόσου³⁴. Το miR-146a, το οποίο είναι αναστολέας της φυσικής ανοσίας και ρυθμίζει το μονοπάτι των ιντερφερονών τύπου-I, έχει βρεθεί μειωμένο σε μονοκύτταρα περιφερικού αίματος ασθενών με συστηματικό ερυθματώδη λύκο³⁵. Στα περιφερικά ανώριμα T κύτταρα στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση των miR-126³⁶, miR-21 και miR-148a³⁷, ενώ το miR-125 βρέθηκε μειωμένο στα T κύτταρα³⁸. Επιπλέον, για το miR-21 παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση στα περιφερικά μονοκύτταρα και συσχετίστηκε με την ενεργότητα του συστηματικού ερυθματώδη λύκου³⁹. Σε μελέτες έκφρασης του προτύπου του συνόλου των miRNAs (arrays) στα μονοκύτταρα περιφερικού αίματος βρέθηκε αυξημένη έκφραση των miR-198, miR-21 και μειωμένη του miR-184⁴⁰, καθώς και αυξημένη έκφραση των miR-371-5p, miR-423-5p και μειωμένη

του miR-1224-3p, τα οποία συσχετίστηκαν με τη νεφρίτιδα του ΣΕΛ⁴¹. Σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα των miR-145, miR-18b, miR-599 και miR-96 και μειωμένα των miR-17 και miR-20 στο ολικό αίμα, σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό. Τα miR-17-5p και miR-326 βρέθηκαν αυξημένα σε περιφερικά ανώριμα T κύτταρα, ενώ τα miR-34a, miR-155 και miR-326 σε ιστό εγκεφάλου²⁷. Στην ψωρίαση έχει αναφερθεί η απορρύθμιση των miR-146 και miR-203 στα κερατινοκύτταρα⁴². Εκτός από τις παραπάνω αυτοάνοσες ασθένειες διαταραγμένη έκφραση των miRNAs, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες έχει παρατηρηθεί και στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, στην ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα καθώς και στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση^{19, 40, 43}.

Είναι ενδιαφέρον, ότι ορισμένα από τα διαφορικά εκφρασμένα miRNAs μπορεί να έχουν διαγνωστική και προγνωστική αξία για τον τύπο και τη σοβαρότητα της νόσου^{19, 34}, γεγονός που εμπλέκει τα miRNAs στην παθογένεια των αυτοάνοσων νοσημάτων. Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους προωθούν ή εμποδίζουν την αυτοάνοση δεν έχουν διευκρινιστεί. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η απορρύθμιση της έκφρασης των miRNAs σε αυτοάνοσες διαταραχές περιλαμβάνουν διαταραχές που συνδέονται με τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης των κυτταροκινών, των Treg κυττάρων, των Th17 κυττάρων και της διαφοροποίηση και της λειτουργίας των B κυττάρων^{16, 17, 19, 31, 34}. Παρ' όλα αυτά, η συντριπτική πλειοψηφία των δεδομένων βασίζεται σε μελέτες συσχέτισης, οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί in-vitro, ενώ ο ρόλος των συγκεκριμένων miRNAs in-vivo δεν έχει ερευνηθεί. Επιπλέον, δεν είναι σαφείς οι παράγοντες που οδηγούν στην απορρύθμιση της έκφρασης των miRNAs και στην τροποποίηση της ρυθμιστικής τους δράσης. Η αύξηση, η μείωση ή η απώλεια της έκφρασης των miRNAs μπορεί να οφείλεται σε μετάλλαξη, ενεργοποίηση επιγενετικών αλλαγών, ανώμαλη επεξεργασία ή κατασταλτική ρύθμιση της μεταγραφής. Επιπλέον, μεταλλάξεις στην 3'-UTR του mRNA στόχου ή του γονιδίου που κωδικοποιεί θα μπορούσαν να συμμετάσχουν στη διαφορετική λειτουργία των miRNAs⁴⁴.

MIRNAS ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJÖGREN (SS)

Μέχρι σήμερα, οι μελέτες για την έκφραση ή το ρόλο των miRs στο σύνδρομο Sjögren είναι περιορισμένες. Πρόσφατα διερευνήθηκε το αποτύπωμα των miRNAs σε σιελογόνους αδένες ασθενών με σύνδρομο Sjögren και υγιών μαρτύρων⁴⁵. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη,

βρέθηκαν 94 miRNAs που παρουσιάζουν διαφορετική έκφραση ανάμεσα στους ασθενείς με SS και τους μάρτυρες. Το πιο σημαντικό είναι ότι το προφίλ έκφρασης των miRNAs όχι μόνο διαφοροποιεί τα άτομα ελέγχου από τους ασθενείς με SS, αλλά και διακρίνει ομάδες ασθενών με σύνδρομο Sjögren με διαφορετική βαρύτητα της βλάβης και δυσλειτουργία των σιελογόνων αδένων⁴⁵. Αξιοσημείωτο είναι ότι μεταξύ των miRNAs που εκφράζονται διαφορετικά ανάμεσα σε ασθενείς με σύνδρομο Sjögren με χαμηλό και υψηλό βαθμό διήθησης, εντοπίστηκε ένα ιογενές miRNA, το miR-BART19, ειδικό για τον EBV⁴⁵. Η αναζήτηση βιολογικών οδών που ενδέχεται να επηρεάζονται από miRNAs σε ασθενείς με σύνδρομο Sjögren αποκάλυψε ότι τα miRNAs που σχετίζονται με τη φλεγμονή ή την δυσλειτουργία των σιελογόνων αδένων αναγνωρίζουν διακριτές ή επικαλυπτόμενες βιολογικές οδούς και διαδικασίες. Είναι ενδιαφέρον ότι και τα δύο αυτά μονοπάτια (φλεγμονή ή δυσλειτουργία) βρέθηκαν να στοχεύουν διάφορες νευρολογικές λειτουργίες, οι οποίες επηρεάζουν την παραγωγή σιέλου, υποδηλώνοντας ότι η νευρολογική ρύθμιση των σιελογόνων αδένων μπορεί να είναι κρίσιμη για την παθογένεια του συνδρόμου Sjögren⁴⁵. Παράλληλα, μια προκαταρκτική μελέτη υποδεικνύει ότι το πρότυπο έκφρασης των miRs τα εξωσωμάτια, τα οποία απομονώθηκαν από το σίελο ασθενούς με σύνδρομο Sjögren και υγιούς μάρτυρα, παρουσιάζουν διαφορετικό πρότυπο έκφρασης των miRNAs⁴⁶. Πρόσφατα έγινε προσπάθεια ανίχνευσης νέων miRNAs με αλληλούχηση νέας γενιάς (NGS) σε σιελογόνους αδένες ασθενών με SS και υγιών μαρτύρων. Με τη μέθοδο αυτή ανακαλύφθηκαν έξι νέα μόρια miRNAs, από τα οποία ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το miR-5100. Αυτό το miRNA παρουσιάζει διαφορετική έκφραση ανάμεσα σε ασθενείς και υγιείς μάρτυρες και πιο συγκεκριμένα η έκφραση του miR-5100 αυξάνεται όσο μειώνεται η ροή σιέλου⁴⁷. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι τα διαφορετικά πρότυπα έκφρασης των miRNAs θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια νέα ομάδα δυνητικών βιολογικών δεικτών με διαγνωστική αξία, παρόλο που εκτεταμένες μελέτες απαιτούνται για να αξιολογήσουν αυτές τις διαφορές στο σύνδρομο Sjögren.

Στο εργαστήριο μας θελήσαμε να μελετήσουμε τη συμμετοχή των miRNAs στη ρύθμιση των κύριων πρωτεϊνών-στόχων των ανοσολογικών απαντήσεων στο σύνδρομο Sjögren (SS), τις ριβονουκλεοπρωτεΐνες Ro/SSA και La/SSB. Για το σκοπό αυτό εξετάστηκε η έκφραση των miRNAs που πιθανώς στοχεύουν

και ρυθμίζουν την έκφραση αυτών των αυτοαντιγόνων σε ιστούς επικουρικών σιελογόνων αδένων, σε μακροχρόνια καλλιεργημένα μη-νεοπλασματικά ΕΚΣΑ⁴⁸ και σε μονοκύτταρα περιφερικού αίματος ασθενών με σύνδρομο Sjögren και υγιών μαρτύρων. Όπως έχει αναφερθεί και νωρίτερα, οι Ro/SSA πρωτεΐνες αποτελούνται από την 52kDa-Ro (Ro52) και την 60kDa-Ro (Ro60), οι οποίες κωδικοποιούνται από τα mRNAs των γονιδίων TRIM21 και TROVE2 αντίστοιχα, ενώ η La/SSB πρωτεΐνη κωδικοποιείται από το mRNA του SSB γονιδίου (NCBI, Entrez Gene). Κατά τη διαδικασία αναζήτησης αυτών των miRNAs εντοπίστηκαν έντεκα ανθρώπινα miRNAs, τα οποία πιθανώς στοχεύουν τα mRNAs των Ro/SSA (Ro52/TRIM21 και Ro60/TROVE2) και La/SSB αυτοαντιγόνων και περιλαμβάνουν τα let-7b, miR-16, miR-129-5p, miR-153, miR-181a, miR-200b, miR-200b*, miR-223, miR-483-5p, miR-573 και miR-583. Από αυτά τα miRNAs το let-7b έχει εμπλακεί στην παραγωγή της ιντερφερόνης β (INF-β)⁴⁹, τα miR-16, miR-181a και miR-223 έχουν εμπλακεί στη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων^{16, 34, 50}, ενώ τα υπόλοιπα στη ρύθμιση μεταγραφικών παραγόντων.

Από τα έντεκα miRNAs που εξετάστηκαν τέσσερα (miR-129-5p, miR-153, miR-573 και miR-583) δεν βρέθηκαν να εκφράζονται σε κανένα από τα δείγματα ασθενών και μαρτύρων που μελετήθηκαν (τα δεδομένα δεν εμφανίζονται). Τα υπόλοιπα miRNAs (let-7b, miR-16, miR-181a, miR-200b, miR-200b*, miR-223 και miR-483-5p) βρέθηκαν στους ιστούς των σιελογόνων αδένων, στα ΕΚΣΑ και στα μονοκύτταρα περιφερικού αίματος (Σχήμα 1). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το πρότυπο έκφρασης των miRNAs στους ιστούς των σιελογόνων αδένων των ασθενών και των μαρτύρων ήταν αντιπροσωπευτικό της κυτταρικής σύνθεσης αυτών (π.χ. παρουσία λεμφοκυτταρικής διήθησης) (Σχήμα 1). Στους ασθενείς με σύνδρομο Sjögren βρέθηκε σημαντικά αυξημένη έκφραση του miR-181 στους ιστούς των σιελογόνων αδένων ($p = 0,02$), του miR-200b στα ΕΚΣΑ ($p = 0,03$), καθώς και του miR-223 στα μονοκύτταρα περιφερικού αίματος ($p = 0,02$) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Σχήμα 1). Επιπλέον, στα μονοκύτταρα περιφερικού αίματος των ασθενών με σύνδρομο Sjögren παρατηρήθηκε οριακά σημαντική αύξηση της έκφρασης του miR-16 ($p = 0,06$) (Σχήμα 1). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η αυξημένη έκφραση του miR-181 και του miR-16 στους ιστούς σιελογόνων αδένων ασθενών με SS συνδέεται με μειωμένη λειτουργία των σιελογόνων

αδένων³⁶. Η αυξημένη έκφραση των miRNAs miR-181a, miR-200b και miR-223 στο σύνδρομο Sjogren μπορεί αντιπροσωπεύει μια αρνητική ανάδραση του ελέγχου της αυξημένης έκφρασης των Ro/SSA και La/SSB πρωτεϊνών ή την αναποτελεσματικότητά τους να ρυθμίζουν την έκφραση του στόχου τους. Ωστόσο, παραμένουν άγνωστοι οι μηχανισμοί που ρυθμίζουν αυτήν την αυξημένη έκφραση των miRNAs, καθώς και η κατανόηση του ρόλου της στην παθογένεια του SS. Στους μηχανισμούς αυτούς θα μπορούσαν να συμμετάσχουν άλλα miRNAs, επιγενετικοί παράγοντες, καθώς και ιογενή στοιχεία (συμπεριλαμβανομένων των ιικών miRNAs), τα οποία ενδεχομένως να βρίσκονται στις περιοχές της ιστικής βλάβης. Η πολυπλοκότητα των μονοπατιών του δικτύου των miRNA, καθώς και οι πολλαπλοί στόχοι που μπορεί να έχει κάθε miRNA, εμποδίζουν την οριοθέτηση του ρόλου τους στα φαινόμενα της νόσου. Παρ' όλα αυτά, in-vitro και in-vivo μελέτες, συμπεριλαμβανομένων της επίδρασης της αποσιώπησης ή της υπερ-έκφρασης των miRNAs που παρουσιάζουν διαταραγμένη έκφραση, καθώς και η μελέτη των επιγενετικών παραγόντων που θα μπορούσαν να ρυθμίζουν την έκφραση τους, θα μπορούσαν να φωτίσουν το ρόλο των διαφορετικά εκφρασμένων miRNAs στην παθογένεια του συνδρόμου Sjogren.

Βιβλιογραφία

1. Tzioufas AG, Voulgarelis M: Update on Sjogren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007, 21:989-1010
2. Manoussakis MN, Kapsogeorgou EK: The role of intrinsic epithelial activation in the pathogenesis of Sjogren's syndrome, *J Autoimmun* 35:219-224
3. Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN: Functional expression of a costimulatory B7.2 (CD86) protein on human salivary gland epithelial cells that interacts with the CD28 receptor, but has reduced binding to CTLA4, *J Immunol* 2001, 166:3107-3113
4. Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN: A novel B7-2 (CD86) splice variant with a putative negative regulatory role, *J Immunol* 2008, 180:3815-3823
5. Spachidou MP, Bourazopoulou E, Maratheftis CI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, Manoussakis MN: Expression of functional Toll-like receptors by salivary gland epithelial cells: increased mRNA expression in cells derived from patients with primary Sjogren's syndrome, *Clin Exp Immunol* 2007, 147:497-503
6. Mitsias DI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM: Sjogren's syndrome: why autoimmune epithelitis?, *Oral Dis* 2006, 12:523-532
7. Triantafyllopoulou A, Tapinos N, Moutsopoulos HM: Evidence for coxsackievirus infection in primary Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum* 2004, 50:2897-2902
8. Routsias JG, Tzioufas AG: Sjogren's syndrome--study of autoantigens and autoantibodies, *Clin Rev Allergy Immunol* 2007, 32:238-251
9. Horsfall AC, Rose LM, Maini RN: Autoantibody synthesis in salivary glands of Sjogren's syndrome patients, *J Autoimmun* 1989, 2:559-568
10. Salomonsson S, Wahren-Herlenius M: Local production of Ro/SSA and La/SSB autoantibodies in the target organ coincides with high levels of circulating antibodies in sera of patients with Sjogren's syndrome, *Scand J Rheumatol* 2003, 32:79-82
11. Yannopoulos DI, Roncin S, Lamour A, Pennec YL, Moutsopoulos HM, Youinou P: Conjunctival epithelial cells from patients with Sjogren's syndrome inappropriately express major histocompatibility complex molecules, La(SSB) antigen, and heat-shock proteins, *J Clin Immunol* 1992, 12:259-265
12. Rosen A, Casciola-Rosen L, Ahearn J: Novel packages of viral and self-antigens are generated during apoptosis, *J Exp Med* 1995, 181:1557-1561
13. Kapsogeorgou EK, Abu-Helu RF, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN: Salivary gland epithelial cell exosomes: A source of autoantigenic ribonucleoproteins, *Arthritis Rheum* 2005, 52:1517-1521
14. Bartel DP: MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function, *Cell* 2004, 116:281-297
15. Bartel DP: MicroRNAs: target recognition and regulatory functions, *Cell* 2009, 136:215-233
16. Baltimore D, Boldin MP, O'Connell RM, Rao DS, Taganov KD: MicroRNAs: new regulators of immune cell development and function, *Nat Immunol* 2008, 9:839-845
17. Hoefig KP, Heissmeyer V: MicroRNAs grow up in the immune system, *Curr Opin Immunol* 2008, 20:281-287
18. Bhanji RA, Eystathioy T, Chan EK, Bloch DB, Fritzler MJ: Clinical and serological features of patients with autoantibodies to GW/P bodies, *Clin Immunol* 2007, 125:247-256
19. Iborra M, Bernuzzi F, Invernizzi P, Danese S: MicroRNAs in autoimmunity and inflammatory bowel disease: crucial regulators in immune response, *Autoimmun Rev* 11:305-314
20. O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, Baltimore D: Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system, *Nat Rev Immunol* 10:111-122
21. Obernosterer G, Leuschner PJ, Alenius M, Martinez J: Post-transcriptional regulation of microRNA expression, *Rna* 2006, 12:1161-1167
22. Bernstein E, Kim SY, Carmell MA, Murchison EP, Alcorn H, Li MZ, Mills AA, Elledge SJ, Anderson KV, Hannon GJ: Dicer is essential for mouse development, *Nat Genet* 2003, 35:215-217
23. Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR: MicroRNA expression profiles classify human cancers, *Nature* 2005, 435:834-838
24. Kloosterman WP, Lagendijk AK, Ketting RF, Moulton JD, Plasterk RH: Targeted inhibition of miRNA maturation with morpholinos reveals a role for miR-375 in pancreatic islet development, *PLoS Biol* 2007, 5:e203
25. Cheng Y, Ji R, Yue J, Yang J, Liu X, Chen H, Dean DB, Zhang C: MicroRNAs are aberrantly expressed in hypertrophic

- heart: do they play a role in cardiac hypertrophy?, *Am J Pathol* 2007, 170:1831-1840
26. Hansen T, Olsen L, Lindow M, Jakobsen KD, Ullum H, Jonsson E, Andreassen OA, Djurovic S, Melle I, Agartz I, Hall H, Timm S, Wang AG, Werge T: Brain expressed microRNAs implicated in schizophrenia etiology, *PLoS One* 2007, 2:e873
 27. Tufekci KU, Oner MG, Genc S, Genc K: MicroRNAs and Multiple Sclerosis, *Autoimmune Dis* 2011:807426
 28. Alevizos I, Illei GG: MicroRNAs in Sjogren's syndrome as a prototypic autoimmune disease, *Autoimmun Rev* 9:618-621
 29. Wiesen JL, Tomasi TB: Dicer is regulated by cellular stresses and interferons, *Mol Immunol* 2009, 46:1222-1228
 30. Cobb BS, Hertweck A, Smith J, O'Connor E, Graf D, Cook T, Smale ST, Sakaguchi S, Livesey FJ, Fisher AG, Merkenschlager M: A role for Dicer in immune regulation, *J Exp Med* 2006, 203:2519-2527
 31. Carissimi C, Fulci V, Macino G: MicroRNAs: novel regulators of immunity, *Autoimmun Rev* 2009, 8:520-524
 32. Satoh M, Langdon JJ, Chou CH, McCauliffe DP, Treadwell EL, Ogasawara T, Hirakata M, Suwa A, Cohen PL, Eisenberg RA, et al.: Characterization of the Su antigen, a macromolecular complex of 100/102 and 200-kDa proteins recognized by autoantibodies in systemic rheumatic diseases, *Clin Immunol Immunopathol* 1994, 73:132-141
 33. Jakymiw A, Ikeda K, Fritzler MJ, Reeves WH, Satoh M, Chan EK: Autoimmune targeting of key components of RNA interference, *Arthritis Res Ther* 2006, 8:R87
 34. Furer V, Greenberg JD, Attur M, Abramson SB, Pillinger MH: The role of microRNA in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases, *Clin Immunol* 136:1-15
 35. Tang Y, Luo X, Cui H, Ni X, Yuan M, Guo Y, Huang X, Zhou H, de Vries N, Tak PP, Chen S, Shen N: MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins, *Arthritis Rheum* 2009, 60:1065-1075
 36. Zhao S, Wang Y, Liang Y, Zhao M, Long H, Ding S, Yin H, Lu Q: MicroRNA-126 regulates DNA methylation in CD4(+) T cells and contributes to systemic lupus erythematosus by targeting DNA methyltransferase 1, *Arthritis Rheum*
 37. Pan W, Zhu S, Yuan M, Cui H, Wang L, Luo X, Li J, Zhou H, Tang Y, Shen N: MicroRNA-21 and microRNA-148a contribute to DNA hypomethylation in lupus CD4+ T cells by directly and indirectly targeting DNA methyltransferase 1, *J Immunol* 184:6773-6781
 38. Zhao X, Tang Y, Qu B, Cui H, Wang S, Wang L, Luo X, Huang X, Li J, Chen S, Shen N: MicroRNA-125a contributes to elevated inflammatory chemokine RANTES levels via targeting KLF13 in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 62:3425-3435
 39. Stagakis E, Bertsias G, Verginis P, Nakou M, Hatzia Apostolou M, Kritikos H, Iliopoulos D, Boumpas DT: Identification of novel microRNA signatures linked to human lupus disease activity and pathogenesis: miR-21 regulates aberrant T cell responses through regulation of PDCD4 expression, *Ann Rheum Dis* 70:1496-1506
 40. Dai Y, Huang YS, Tang M, Lv TY, Hu CX, Tan YH, Xu ZM, Yin YB: Microarray analysis of microRNA expression in peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients, *Lupus* 2007, 16:939-946
 41. Te JL, Dozmorov IM, Guthridge JM, Nguyen KL, Cavett JW, Kelly JA, Bruner GR, Harley JB, Ojwang JO: Identification of unique microRNA signature associated with lupus nephritis, *PLoS One* 5:e10344
 42. Sonkoly E, Wei T, Janson PC, Saaf A, Lundeberg L, Tengvall-Linder M, Norstedt G, Alenius H, Homey B, Scheynius A, Stahle M, Pivarcsi A: MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis?, *PLoS One* 2007, 2:e610
 43. Padgett KA, Lan RY, Leung PC, Lleo A, Dawson K, Pfeiff J, Mao TK, Coppel RL, Ansari AA, Gershwin ME: Primary biliary cirrhosis is associated with altered hepatic microRNA expression, *J Autoimmun* 2009, 32:246-253
 44. Pauley KM, Cha S, Chan EK: MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases, *J Autoimmun* 2009, 32:189-194
 45. Alevizos I, Alexander S, Turner RJ, Illei GG: MicroRNA expression profiles as biomarkers of minor salivary gland inflammation and dysfunction in Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum* 63:535-544
 46. Michael A, Bajracharya SD, Yuen PS, Zhou H, Star RA, Illei GG, Alevizos I: Exosomes from human saliva as a source of microRNA biomarkers, *Oral Dis* 16:34-38
 47. Michael D, Soi S, Cabera-Perez J, Weller M, Alexander S, Alevizos I, Illei G, Chiorini J: Microarray analysis of sexually dimorphic gene expression in human minor salivary glands, *Oral Dis* 17:653-661
 48. Dimitriou ID, Kapsogeorgou EK, Abu-Helu RF, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN: Establishment of a convenient system for the long-term culture and study of non-neoplastic human salivary gland epithelial cells, *Eur J Oral Sci* 2002, 110:21-30
 49. Witwer KW, Sisk JM, Gama L, Clements JE: MicroRNA regulation of IFN-beta protein expression: rapid and sensitive modulation of the innate immune response, *J Immunol* 184:2369-2376
 50. Pedersen I, David M: MicroRNAs in the immune response, *Cytokine* 2008, 43:391-394

Υποκλινική αθηρωμάτωση σε ασθενείς με διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα άκρων χειρών και σύγκριση με μη διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα των άκρων χειρών

Η οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) είναι μία ετερογενής και πολυ- παραγοντική νόσος με κύριο γνώρισμα την καταστροφή του αρθρικού χόνδρου [1]. Στις βιομηχανοποιημένες κοινωνίες η ΟΑ αποτελεί την πρώτη αιτία σωματικής αναπηρίας, ενώ ευθύνεται και για σημαντική αύξηση στο κόστος παροχής υπηρεσιών υγείας. Δεδομένης της γήρανσης του πληθυσμού καθώς και της αυξημένης επίπτωσης παχυσαρκίας, που αποτελούν μείζονες παράγοντες κινδύνου για τη νόσο, εκτιμάται ότι σύμφωνα με τα Ηνωμένα Έθνη το 25% του πληθυσμού στη Δύση ηλικίας άνω των 65 ετών θα πάσχει από ΟΑ το 2010 και ότι η επίπτωση της νόσου θα διπλασιαστεί μέχρι το 2020 [2, 3]. Η κατανόηση της αιτιολογίας, και της παθογένειας της ΟΑ παραμένει ελλιπής, ενώ μερικοί την θεωρούν ως το αποτέλεσμα φυσιολογικής φθοράς [1].

Η διαβρωτική ΟΑ των άκρων χειρών (ΕΗΟΑ) πιθανώς αποτελεί μια υποκατηγορία της ΟΑ άκρων χειρών (ΗΟΑ). Χαρακτηρίζεται από άλγος και διόγκωση στις εγγύς (PIP) και τις άπω (DIP) μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις, καθώς και φλεγμονώδεις εξάρσεις. Συνήθως ορίζεται από την παρουσία τουλάχιστον μιας κεντρικής διάβρωσης σε μεσοφαλαγγική (IP) άρθρωση στην απλή ακτινογραφία άκρων χειρών, σε άτομα με ΗΟΑ. Η ΗΟΑ μπορεί να είναι συμπτωματική ή όχι. Η συμπτωματική ΗΟΑ γενικά ορίζεται σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας του 1990 [4]. Η ασυμπτωματική ΗΟΑ ορίζεται με ακτινολογικά κριτήρια. Η συχνότητα της ακτινολογικά οριζόμενης ΗΟΑ είναι υψηλότερη από της συμπτωματικής ΗΟΑ. Στη μελέτη Framingham, ο επιπολασμός της ακτινολογικής ΗΟΑ ήταν 28% στις γυναίκες και 25% στους άνδρες [5], ενώ στη μελέτη Rotterdam 67% στις γυναίκες και 55% στους άνδρες άνω των 55 ετών [6]. Στη μελέτη Framingham ο επιπολασμός της ΕΗΟΑ ήταν 9.9% για τις γυναίκες και 3.4% στους άνδρες ηλικίας 40-84 ετών

[7], ενώ σε άλλη μελέτη το ποσοστό της ΕΗΟΑ στο γενικό πληθυσμό άνω των 55 ετών αναφέρεται 2.8% και αντιπροσωπεύει το 10% της συμπτωματικής ΗΟΑ. Οι διαβρώσεις μπορούν να εμφανιστούν ταχέως, σε λιγότερο από ένα έτος, σε ορισμένα άτομα με ΗΟΑ [8]. Η ΕΗΟΑ προκαλεί σημαντική κλινική και λειτουργική επιβάρυνση. Η μείωση της λειτουργικότητας και η επιβάρυνση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία στην ΕΗΟΑ [9] παρομοιάζεται με αυτή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με μικρή δραστηριότητα νόσου [10].

Η μελέτη Framingham ανέδειξε μια σειρά μείζονων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ΟΑ όπως η ηλικία, το φύλο, η παχυσαρκία, γεωγραφικοί παράγοντες, γενετικοί παράγοντες καθώς και μηχανικοί παράγοντες, τραύματα, χονδρασβέτωση και ύπαρξη κρυστάλλων στο αρθρικό υγρό [11]. Η ηλικία αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΟΑ. Η επίπτωση της νόσου αυξάνει με την ηλικία [11], και η συχνότητα ξεπερνά το 80% σε άτομα άνω των 75 ετών [1]. Οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΟΑ γόνατος σε σύγκριση με τους άνδρες [12], και έχουν μεγαλύτερη συχνότητα συμπτωματικής ΟΑ και συχνότητα ΗΟΑ [13]. Στη μελέτη Tecumseh οι γυναίκες παρουσίαζαν 2.6 φορές υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΟΑ [14], ενώ στη Θεσσαλία, η αναλογία γυναίκες:άνδρες ήταν 5:1 [15]. Ισχυρή συσχέτιση έχει αναφερθεί μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI) και της ΟΑ [16]. Ένας αριθμός προοπτικών μελετών έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας (BMI > 30), και της ακτινολογικής ΟΑ γόνατος, όπως η μελέτη Framingham [17], η μελέτη Chingford [18], η Baltimore Longitudinal Study of Aging [19], η John Hopkins Precursors Study [20] και άλλες μελέτες στην Αγγλία [21] και την Ολλανδία [22]. Γιαυτό η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας δέχεται ότι η

ΟΑ είναι συνέπεια της παχυσαρκίας [23]. Είχε υποθεθεί ότι οι συνέπειες της παχυσαρκίας στην άρθρωση οφείλονται στο αυξημένο μηχανικό φορτίο και ανακατανομή του βάρους στην άρθρωση [24,25]. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και ΗΟΑ, σε αρθρώσεις που δεν υποβαθάζουν το βάρος του σώματος, προάγει την ιδέα ενός μεταβολικού μεσολαβητή [26]. Μια πρόσφατη 10ετής μελέτη από τη Νορβηγία έδειξε ότι η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΗΟΑ [27].

Μελέτες υποστηρίζουν την άποψη ότι άτομα με ΟΑ διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας από ότι ο γενικός πληθυσμός. Πέρα από τις άμεσες συνέπειες της ολικής αρθροπλαστικής και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), η ΟΑ συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας, και παθήσεων, όπως καρδιαγγειακά νοσήματα [28]. Μάλιστα σε μια μελέτη η αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα ήταν ευθέως ανάλογη του αριθμού των ΟΑ αρθρώσεων στις γυναίκες [29]. Παρόμοια, μια Φιλανδική μελέτη έδειξε ότι η παρουσία προχωρημένης ΟΑ στην πρώτη καρπο-μετακάρπια άρθρωση σε άνδρες συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο ολικής θνητότητας κατά 32% [30]. Ανάλογες μελέτες έδειξαν ότι οι ενήλικες με ΟΑ είχαν μεγαλύτερη επίπτωση κλασικών παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών συμβαμάτων από ότι ο γενικός πληθυσμός [31-34].

Επιδημιολογικές παρατηρήσεις έχουν συνδέσει την ΟΑ με την αθηρωμάτωση. Στη μελέτη AGES-Reykjavik, με 5764 συμμετέχοντες, διαπιστώθηκε στην ομάδα των γυναικών θετική συσχέτιση μεταξύ της ΗΟΑ και της αθηρωμάτωσης στα στεφανιαία αγγεία και στις καρωτίδες και τα αποτελέσματα αυτά παρέμειναν σημαντικά και μετά την προσαρμογή για μεταβλητές όπως η ηλικία, ενώ διαπιστώθηκε ότι η συσχέτιση αυτή ήταν γραμμική, με αυξημένη αγγειακή παθολογία ανάλογα με τη βαρύτητα της ΗΟΑ [35]. Ο παραλληλισμός των δύο παθήσεων δεν βασίζεται μόνο στο ότι πρόκειται για νοσήματα των οποίων ο επιπολασμός αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας καθώς και στο ότι θεωρούνται μια κατάσταση χρόνιας, και ήπιας φλεγμονής. [36]. Η παχυσαρκία και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα μπορεί να ευθύνονται μερικώς για τις ανωτέρω συσχετίσεις. Το κοινό γενετικό υπόβαθρο, η διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων καθώς και η μικροαγγειακή αθηρωμάτωση έχουν επίσης προταθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες που ενέχονται στην ανάπτυξη ΟΑ [37]. Οι ασθενείς με ΟΑ εμφανίζουν σε μεγαλύτερο

ποσοστό παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, όπως η ηλικία, η παχυσαρκία, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα και η δυσλιπιδαιμία [38]. Η παρουσία παχυσαρκίας, με διαβήτη και υπέρταση συνοδεύονταν με αυξημένη επίπτωση ΗΟΑ στη μελέτη Rotterdam [39]. Μία πρόσφατη ανάλυση δεδομένων από την National Health and Nutrition Examination Survey III η ΟΑ συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου (κοιλιακή παχυσαρκία, υπερτριγλυκεριδαιμία, μειωμένη HDL, υπέρταση και υπεργλυκαιμία), υποστηρίζοντας ότι η διάγνωση της ΟΑ θα πρέπει να λειτουργεί ως σήμα κινδύνου για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και την πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση [40].

Η συσχέτιση της υπερχοληστερολαιμίας με την ΗΟΑ έχει αναφερθεί εδώ και αρκετές δεκαετίες σε πληθυσμιακές μελέτες [41]. Στη μελέτη Chingford, η υπερχοληστερολαιμία συσχετίστηκε με την ΟΑ γόνατος σε γυναίκες ιδιαίτερα με την αμφοτερόπλευρη ΟΑ γόνατος [16]. Στη μελέτη από την Ulm, όπου οι συμμετέχοντες ήταν ασθενείς με ολική αρθροπλαστική γόνατος λόγω πρωτοπαθούς ΟΑ, διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης ορού και ακτινολογικής ΗΟΑ [42]. Πρόσφατα προτάθηκε ο χαρακτηρισμός της ΟΑ ως μέρος του μεταβολικού συνδρόμου [43].

Στην ΕΗΟΑ φαίνεται ότι υπάρχει συστηματική φλεγμονή, όπως έδειξε η αυξημένη CRP ορού που βρέθηκε σε μια μελέτη να είναι υψηλότερη στην ΕΗΟΑ σε σχέση με την μη διαβρωτική ΗΟΑ (ΝΕΗΟΑ) [44]. Η δικής μας ομάδα, με τη χρήση US και MRI, διαπίστωσε φλεγμονή πολύ συχνά σε αρθρικό υμένα, τα έλυτρα τενόντων και τις ενθέσεις στην ΕΗΟΑ. Επιπρόσθετα, η ομάδα μας βρήκε σε προκαταρκτική μελέτη υποκλινική αθηρωμάτωση σε ασθενείς με ΕΗΟΑ. Η υποκλινική αθηρωμάτωση ήταν ανεξάρτητη από κλασικούς παράγοντες κινδύνου, όπως υπολογίστηκε με τον δείκτη Framingham [45]. Φαίνεται ότι η συστηματική φλεγμονή στην ΕΗΟΑ μπορεί να έχει συνέπειες πριν λίγο ανυποψίαστες. Σε πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη η ΟΑ συσχετίστηκε με Alzheimer [46], και σε πειραματικό μοντέλο η πρόκληση οστεοαρθρίτιδας επιτάχυνε και αύξησε τις παθολογικές βλάβες Alzheimer στον εγκέφαλο [47].

Σε μια προκαταρκτική μελέτη με 24 ασθενείς με ΕΗΟΑ και 24 ταιριασμένα σε φύλο και ηλικία άτομα χωρίς κλινική εικόνα ΟΑ, οι ασθενείς με ΕΗΟΑ είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη αρτηριακή πίεση, τόσο συστολική όσο και διαστολική ($p < 0.001$). Το πάχος

των αθηρωματικών πλακών τόσο στην κοινή καρωτίδα όσο και στη βραχιόνια ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς με ΕΗΟΑ ($p=0.012$ and $p<0.01$, αντίστοιχα). Ο γενικός κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου, όπως υπολογίστηκε με το Framingham Risk Score, που βασίζεται σε κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ήταν παρόμοιος στις δύο ομάδες.

Είναι σαφές ότι η ΕΗΟΑ δεν είναι καλά μελετημένη. Δεν έχει απαντηθεί αν αποτελεί μια ξεχωριστή κλινική οντότητα ή μια βαριά μορφή ΗΟΑ, ενώ η συσχέτιση της με άλλα εκφυλιστικά νοσήματα που επίσης σχετίζονται με ήπια φλεγμονή, όπως η αθηρωμάτωση, και η τυχόν διαφοροποίησή της από την ΝΕΗΟΑ παραμένουν υπό διερεύνηση.

abstract

Subclinical atheromatosis in patients with erosive hand osteoarthritis and comparison with non erosive hand osteoarthritis

THEODORA SIMOPOULOU, ATHANASIOS GIANNOUKAS¹,
IOANNIS ALEXIOU, ATHANASIOS KOUTROUMPAS, CHRISTINA
KATSIARI, LAZAROS I. SAKKAS

Rheumatology Clinic and ¹Vascular Surgery Clinic, University
General Hospital of Larissa, Larissa, Greece

Βιβλιογραφία

- Di Cesare PE, Abramson SB. Pathogenesis of Osteoarthritis, in Kelley's Textbook of Rheumatology, ed. ED Harris, JR et al. Elsevier Science, USA, 2005
- Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1343-1355
- Baker JF, Walsh P, Mulhall KJ. Statins: A potential role in the management of osteoarthritis? *Joint Bone Spine* 2011; 78: 31-34.
- Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990; 33(11): 1601-1610
- Zhang Y, Niu J, Kelly-Hayes M, Chaisson CE, Aliabadi P et al. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 2002; 156(11): 1021-1027
- Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Ginai AZ, Pols HA, Hazes JM et al. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Ann Rheum Dis* 2005; 64(5): 682-687
- Haugen IK, Englund M, Aliabadi P, Niu J, Clancy M et al. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(9): 1581-1586
- Verbruggen G, Veys EM (1996) Numerical scoring systems for the anatomic evolution of osteoarthritis of the finger joints. *Arthritis Rheum* 1996; 39(2): 308-320
- Kwok WY, Kloppenburg M, Rosendaal FR, van Meurs JB, Hofman A et al. (2011) Erosive hand osteoarthritis: its prevalence and clinical impact in the general population and symptomatic hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(7): 1238-1242
- Wittoek R, Cruyssen BV, Verbruggen G Predictors of functional impairment and pain in erosive osteoarthritis of the interphalangeal joints: comparison with controlled inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64(5): 1430-1436
- Felson DT, Naimark AD, Anderson J et al. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 914-918.
- Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL et al. Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. *The Journal of Rheumatology* 1989; 16: 427-441.
- Verbrugge LM. Women, men & Osteoarthritis. *Arthritis Care and Research* 1995; 8: 212-220.
- Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, et al. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 119-129
- Fytily P, Giannatou E, Papanikolaou V, et al. Association of repeat polymorphisms in the estrogen receptors alpha, beta and adrogen receptor genes with knee osteoarthritis. *Clin Genet* 2005; 68: 268-277
- Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women: the Chingford Study. *Arthritis Rheum* 1999; 42(1): 17-24
- Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 728-733
- Hart DJ, Spector TD. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population: the Chingford Study. *J Rheumatol* 1993; 20: 331-335
- Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Scott WW Jr et al. The association of body weight, body fatness, and body fat distribution with osteoarthritis of the knee: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Rheumatol* 1995; 22: 488-493
- Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, et al. Body mass index in young men and the risk of subsequent knee and hip osteoarthritis. *Am J Med* 1999; 107: 542-548
- Cooper C, Snow S, McAlindon TE, et al. Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 995-1000
- Reijman M, Pols HA, Bergink AP, et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 158-162
- Woolf AD, Breedveld F, Kvien TK. Controlling the obesity

- epidemic is important for maintaining musculoskeletal health. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 1401-1402
24. Griffin TM, Guilak F. The role of mechanical loading in the onset and progression of osteoarthritis. *Exerc Sport Sci Rev.* 2005; 33: 195-200.
 25. Lohmander LS, Gerhardtsson de Verdier M, Rollof J, et al. Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 490-496.
 26. Cicuttini, FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol.* 1996; 23: 1221-1226.
 27. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, et al. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 132
 28. Chan KW, Ngai HY, Ip KK, et al. Co-morbidities of patients with knee osteoarthritis. *Hong Kong Med J* 2009;15:168-72
 29. Cerhan JR, Wallace RB, el-Khoury GY, et al. Decreased survival with increasing prevalence of full-body, radiographically defined osteoarthritis in women. *Am J Epidemiol* 1995;141(3): 225e34
 30. Haara MM, Heliovaara M, Kroger H, et al. Osteoarthritis in the carpometacarpal joint of the thumb. Prevalence and associations with disability and mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A(7):1452e7
 31. Singh G, Miller JD, Lee FH, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adults with self-reported osteoarthritis: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Manag Care* 2002; 8: S383-S391
 32. Kadam UT, Jordan K, Croft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 408-414
 33. Philbin EF, Ries MD, Groff GD, et al. Osteoarthritis as a determinant of an adverse coronary heart disease risk profile. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 529-533
 34. Erb N, Pace AV, Douglas KMJ, et al. Risk assessment for coronary heart disease in rheumatoid arthritis and osteoarthritis
 35. Jonsson H, Helgadottir GP, Aspelund T, et al. Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis: the AGES Reykjavik Study. *Ann Rheum Dis* 1999; 68: 1696-1700
 36. Gkretsi V, Simopoulou T, Tsezou A. Lipid metabolism and osteoarthritis: lessons from atherosclerosis. *ProgLipidRes.* 2011 Apr;50(2):133-40
 37. Conaghan PG, Vanharanta H, Dieppe PA. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1539-1541
 38. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121: 293-298
 39. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SMA, Koes BW, et al. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand OA? (Rotterdam study). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 916-920
 40. Puenpatom RA, Victor TW. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. *Postgrad Med* 2009; 121(6): 9-20
 41. Kellgren JH. Osteoarthritis in patients and populations. *BMJ* 1961;1:1-6
 42. Stürmer T, Sun Y, Sauerland S, et al. Serum cholesterol and osteoarthritis. The baseline examination of the Ulm Osteoarthritis Study. *J Rheumatol* 1998; 25(9): 1827-1832
 43. Katz, JD, Agrawal S, Velasquez M. Getting to the heart of the matter: osteoarthritis takes its place as part of the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol*, 2010; 22: 512-519
 44. Punzi L, Ramonda R, Oliviero F, Sfriso P, Mussap M et al. Value of C reactive protein in the assessment of erosive osteoarthritis of the hand. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(6): 955-957.
 45. Koutroumpas A, Giannoucas A, Exarxou E, Baliakos A, Makaritsis K, Sakkas LI. Erosive osteoarthritis is associated with subclinical atherosclerosis. *Arthritis Rheum* 2011;63(Suppl) : 1071
 46. Nuesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ* 2011;342:d1165
 47. Kyrkanides S, Tallents RH, Miller JN, Olschowka ME, Johnson R et al. Osteoarthritis accelerates and exacerbates Alzheimer's disease pathology in mice. *J Neuroinflammation* 2011; 8: 112

Ποιά είναι η διάγνωση σας; Γυναίκα 67 ετών με πορφύρα κάτω άκρων

Γυναίκα ετών 67 ετών προσέρχεται στο ιατρείο για πορφύρα κάτω άκρων που εμφανιζόταν από 5μήνου. Από το ιστορικό προέκυψε υπέρχρωση κνημών από 4ετίας. Στην εξέταση, υπήρχε πορφυρικό εξάνθημα στις κνήμες και άκρους πόδες, αλλήλα και στικτή υπέρχρωση των κνημών (**Εικόνα 1**). Η κλινική εξέταση δεν ανάδειξε κάτι άλλο παθολογικό.

Ποιά είναι η διάγνωση σας;

Η διαφορική διάγνωση πορφύρας κάτω άκρων περιλαμβάνει:

- (α) διαταραχές πηκτικότητας,
- (β) διαταραχές αιμοπεταλίων (θρομβοπενία),
- (γ) διαταραχές του αγγειακού τοιχώματος μικρών αγγείων με αυξημένη διαπερατότητα (αγγειίτιδα), Μικρά αγγεία υπάρχουν στην άνω δερμίδα, ενώ προσβολή αγγείων που υπάρχουν στην κάτω δερμίδα ή σε μυς (μεσαίου μεγέθους αγγεία) προκαλούν άλλες μακροσκοπικές βλάβες, όπως έλκη, γάγγραινα, κλπ.
- (δ) διαταραχές της υποστήριξης των μικρών αγγείων από τον περιβαλλοντα συνδετικό ιστό

Η ασθενής προσκόμισε γεν. αίματος που έδειξε Hct=33.4%, WBC=9.9x10³/μL, PLT=160.000/μL, και γεν. ουρων: ειδικό βάρος=1020, pH=6.0, λεύκωμα:1+, αιμοσφαιρίνη:3+, λευκά: 1-2/κοπ, ερυθρά: 6-8/κοπ.

Η παρουσία πορφύρας στα κάτω άκρα συνηγορεί υπέρ πάθησης με ανοσοσυμπλέγματα. Αυτό συνηγορεί και η στικτή υπέρχρωση των κάτω άκρων. Επειδή τα ανοσοσυμπλέγματα ενεργοποιούν την κλασική οδό του συμπληρώματος, σε νόσο ανοσοσυμπλεγμάτων αναμένουμε ότι το συμπλήρωμα C4 θα είναι χαμηλό. Η γεν. ούρων με αιματουρία και πιθανή λευκωματουρία συνηγορεί υπέρ σπειραματονεφρίτιδας. Επίσης υπάρχει αναιμία. Στο σημείο αυτό θέλουμε να ξέρομε εάν υπάρχει προσβολή άλλων εσωτερικών οργάνων, και γιαυτό κάνουμε βασικό βιοχημικό έλεγχο και απεικόνιση πνευμόνων.

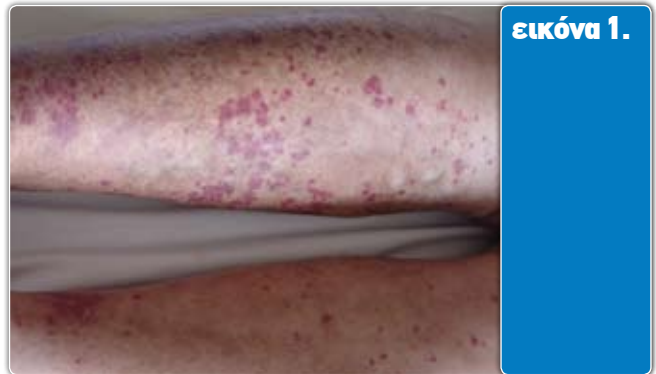
Έγινε εισαγωγή της ασθενούς στην κλινική μας. Ο βασικός βιοχημικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός. Το λεύκωμα ούρων 24ωρου ήταν 480 mg. Υπήρχαν παραμορφωμένα ερυθρά στα ούρα, ενδεικτικό σπειραματικής προέλευσης των ερυθρών των ούρων. PT, APTT, anti-cardiolipin (IgG,IgM), Anti-β2GPI (IgG,IgM), και αντιπηκτικό λύκου ήταν αρνητικά. C3=87 mg/dL (φτ, 90-180) C4= < 1.4 mg/dL (φτ,10-40), ANCA c/p ήταν αρνητικά, και ANA ήταν αρνητικά.

Όταν υπάρχει χαμηλό C4 και C3 πρέπει να αποκλεισθεί η κρουσφαιριναιμία. Στάλθηκε ορός για κρουσφαιρίνες. Η αναζήτηση κρουσφαιρίνης έχει ιδιαιτερότητες. Η αιμοληψία γίνεται σε σύριγγα που έχομε θερμάνει με το χέρι μας. Και το αίμα μπαίνει σε υδατόλουτρο 37°C δίπλα στον ασθενή. Μετά, για τη λήψη του ορού, η φυγοκέντηση γίνεται σε φυγόκεντρο στους 37°C και ο ορός φυλάσσεται

σεται στο ψυγείο για 7 ημέρες. Η απάντηση ήταν θετική για κρουσφαιρίνες.

Στην κρουσφαιριναιμία πρέπει να ξέρομε τον τύπο της, και το υποκείμενο νόσημα. Η ανοσοκαθίλωση έδειξε μονοκλωνικό κλάσμα IgMκ. HBsAg, anti-HCV αντισώματα ήταν αρνητικά. Αποτελέσματα βιοψίας χείλους για σύνδρομο Sjogren, και οστεομυελικής βιοψίας για πολλαπλό μυέλωμα ή μακροσφαιριναιμία Waldstrom αναμένονται. Ο ρευματοειδής παράγοντας ήταν 1.140 (φτ. <15), πράγμα που υποδεικνύει ότι πρόκειται για τύπου II κρουσφαιριναιμία. Η κρουσφαιριναιμία τύπου II οφείλεται συνήθως σε HCV. Το αντίσωμα έναντι του HCV ήταν αρνητικό, αλλά μπορεί να εγκλωβιστεί με τις κρουσφαιρίνες και να είναι ψευδώς αρνητικό. Αναμένεται αποτέλεσμα το RNA του HCV. Αξονική θωρακος και κοιλίας ανάδειξε ένα ευμεγέθη και μερικούς οριακούς παρα-αορτικούς λεμφαδένες στην κοιλιά.

Συμπερασματικά πρόκειται για κρουσφαιριναιμική αγγειίτιδα με προσβολή δέρματος και νεφρών. Το υποκείμενο νόσημα δεν είναι ακόμα γνωστό (λέμφωμα, Sjögren).



εικόνα 1.

abstract

What is your diagnosis? A 67 year-old woman with lower limb purpura

T.SIMOPOULOU, A.VARNA, E.GEORGIU, L.I.SAKKAS
Rheumatology Clinic, Medical School, Thessaly University and
University General Hospital of Larissa, Larissa.

Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis

SIEPER J, ET AL. ANN RHEUM DIS 2012;71:700-6

ABSTRACT OBJECTIVES

To describe the efficacy and safety through 5 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis (AS), and to identify predictors of remission.

METHODS

Patients with active AS were followed up to 5 years during a 24-week randomised, controlled period, followed by an open-label extension. Disease activity and clinical improvement were evaluated by Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) responses. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS). Kaplan-Meier was used to identify patients with sustained ASAS partial remission (PR) or ASDAS inactive disease (ID) for three or more consecutive visits spanning ≥ 6 months. Logistic regression was used to identify factors associated with remission. Explanatory variables included baseline demographic and disease characteristics and week 12 responses.

RESULTS

Of the 311 patients who received at least one dose of adalimumab, 202 (65%) completed the 5-year study. Among 125 patients who received 5 years of adalimumab, 70%, 77%, 51% and 61% achieved ASAS40, BASDAI 50, ASAS PR and ASDAS ID, respectively. Of 311 adalimumab-treated patients, 45% and 55% achieved sustained ASAS PR and ASDAS ID at any time during study participation. The strongest predictor of remission at years 1 and 5 and of sustained remission was achieving remission at 12 weeks of treatment; baseline characteristics showed weaker associations. Adverse events were comparable with previous reports on adalimumab safety.

CONCLUSIONS

In patients with active AS, the efficacy and safety of adalimumab were maintained through 5 years with about half of the patients experiencing sustained remission at any time during the study. Early achievement of remission was the best predictor of long-term and sustained remission.

Smoking and risk of incident psoriatic arthritis in US women

LI W, ET AL. ANN RHEUM DIS 2012;71;804-8

ABSTRACT OBJECTIVES

Psoriatic arthritis (PsA) is an inflammatory arthritis that is associated with psoriasis. Previous studies have found an association between smoking and psoriasis, but the association with PsA is unclear. The authors aimed to evaluate the association between smoking and the risk of incident PsA in a large cohort of women.

METHODS

94 874 participants were included from the Nurses' Health Study II over a 14-year period (1991-2005). Information on smoking was collected biennially during follow-up. The incidence of clinician-diagnosed PsA was ascertained and confirmed by self-reported questionnaires.

RESULTS

During 1 303 970 person-years of follow-up, the authors identified 157 incident PsA cases. Among total participants, smoking was associated with an elevated risk of incident PsA. Compared with never smokers, the RR was 1.54 for past smokers (95% CI 1.06 to 2.24) and 3.13 for current smokers (95% CI 2.08 to 4.71). With increasing smoking duration or pack-years, the risk of PsA increased monotonically (p for trend <0.0001). The increase in risk was particularly significant for PsA cases with more severe phenotypes. Secondary analysis among participants developing psoriasis during the follow-up replicated the association, demonstrating an increased risk of PsA among psoriasis cases. The risk was significant for those with higher cumulative measures of smoking or PsA cases with more severe phenotypes.

CONCLUSION

In this study smoking was found to be associated with a risk of PsA and cumulative measures of smoking were also associated with a higher risk of PsA among women.

Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort

CHUNG HY, ET AL. ANN RHEUM DIS 2012;71;809-16

ABSTRACT OBJECTIVES

To investigate the association of smoking with various clinical, functional and imaging outcomes in patients with early axial spondyloarthritis (SpA).

METHODS

647 patients with early inflammatory back pain (IBP) fulfilling at least one of the internationally accepted SpA criteria and with available smoking data were included in the analyses. Clinical, demographic and imaging parameters were compared between smokers and non-smokers at a cross-sectional level. Variables with significant differences in univariate analyses were used as dependent variables in multivariate linear and logistic regression models adjusted for potential confounding/contributing factors.

RESULTS

Multivariate analysis showed that smoking was associated with an earlier onset of IBP (regression coefficient (B)=-1.46, $p=0.04$), higher disease activity (ankylosing spondylitis disease activity score $B=0.20$, $p=0.03$; Bath ankylosing spondylitis disease activity index $B=0.50$, $p=0.003$), worse functional status (Bath ankylosing spondylitis functional index $B=0.38$, $p=0.02$), more frequent MRI inflammation of the sacroiliac joints (OR 1.57, $p=0.02$) and the spine (OR 2.33, $p<0.001$), more frequent MRI structural lesions of the sacroiliac joints (OR 1.54, $p=0.03$) and the spine (OR 2.02, $p=0.01$), and higher modified Stoke ankylosing spondylitis spine score ($B=0.54$, $p=0.03$) reflecting radiographic structural damage of the spine. Smoking was also associated with poorer quality of life (Euro-quality of life questionnaire $B=1.38$, $p<0.001$, short form 36 physical $B=(-4.89)$, $p<0.001$, and mental component score $B=(-5.90)$, $p<0.001$).

CONCLUSION

In early axial SpA patients, smoking was independently associated with earlier onset of IBP, higher disease activity, increased axial inflammation on MRI, increased axial structural damage on MRI and radiographs, poorer functional status and poorer quality of life.

Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIIb ATTUNE study

KEYSTONE EC, ET AL. ANN RHEUM DIS 2012;71:857-61

ABSTRACT OBJECTIVES

To assess safety, immunogenicity and efficacy in rheumatoid arthritis (RA) patients switched from long-term intravenous to subcutaneous (SC) abatacept.

METHODS

In this phase IIIb, open-label, single-arm trial, patients who completed ≥ 4 years of intravenous abatacept (in long-term extensions of two phase III studies) were enrolled to receive SC abatacept (125 mg/week). The primary objective was safety during the first 3 months after switching from intravenous therapy.

RESULTS

123 patients entered the study (mean Disease Activity Score 28 (based on C reactive protein) and HAQ-DI of 3.4 and 0.94, respectively). At month 3, 120 (97.6%) patients were continuing to receive SC abatacept; no patients discontinued due to lack of efficacy. Adverse events (AEs) were reported in 49 (39.8%) patients through month 3. One patient (0.8%) discontinued due to an AE and one patient (0.8%) experienced a serious AE. Two (1.6%) patients had SC injection site reactions (erythema, pain), both with mild intensity. Clinical efficacy was maintained throughout. Limited impact on immunogenicity was observed when switching routes of administration.

CONCLUSION

These data demonstrate that patients can switch from long-term monthly intravenous abatacept to a weekly fixed dose of 125 mg SC abatacept with no increased safety concerns. This study further supports SC abatacept as an alternative treatment option for patients with RA.

Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up

HARPER L, ET AL. ANN RHEUM DIS 2012;71;955-60

ABSTRACT OBJECTIVES

The previously reported randomised controlled trial of a consensus regimen of pulse cyclophosphamide suggested that it was as effective as a daily oral (DO) cyclophosphamide for remission induction of antineutrophil cytoplasm autoantibodies-associated systemic vasculitis when both were combined with the same glucocorticoid protocol (CYCLOPS study (Randomised trial of daily oral versus pulse Cyclophosphamide as therapy for ANCA-associated Systemic Vasculitis published de groot K, harper L et al Ann Int Med 2009)). The study had limited power to detect a difference in relapse. This study describes the long-term outcomes of patients in the CYCLOPS study.

METHODS

Long-term outcomes were ascertained retrospectively from 148 patients previously recruited to the CYCLOPS Trial. Data on survival, relapse, immunosuppressive treatment, cancer incidence, bone fractures, thromboembolic disease and cardiovascular morbidity were collected from physician records retrospectively. All patients were analysed according to the group to which they were randomised.

RESULTS

Median duration of follow-up was 4.3 years (IQR, 2.95–5.44 years). There was no difference in survival between the two limbs ($p=0.92$). Fifteen (20.8%) DO and 30 (39.5%) pulse patients had at least one relapse. The risk of relapse was significantly lower in the DO limb than the pulse limb (HR=0.50, 95% CI 0.26 to 0.93; $p=0.029$). Despite the increased risk of relapse in pulse-treated patients, there was no difference in renal function at study end ($p=0.82$). There were no differences in adverse events between the treatment limbs.

DISCUSSION

Pulse cyclophosphamide is associated with a higher relapse risk than DO cyclophosphamide. However, this is not associated with increased mortality or long-term morbidity. Although the study was retrospective, data was returned in 90% of patients from the original trial.

Effects of anti-tumor necrosis factor & agents on bone

VIVIAN K. KAWAI, C. MICHAEL STEIN, DANIEL S. PERRIEN, AND MARIE R. GRIFFIN

PURPOSE OF REVIEW

Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors are effective for achieving disease control in several inflammatory diseases. Although anti-TNF agents can inhibit bone loss in vitro, their role in the prevention of clinically relevant outcomes such as osteoporosis and fractures has not been clearly established.

RECENT FINDINGS

There are many studies of the effects of TNF inhibitors on markers of bone turnover; however, few have measured bone mineral density (BMD) or fractures. Most of these studies have small sample sizes and a minority had a placebo control group. Overall these studies suggest that the antiresorptive effects of anti-TNF therapy are related to control of disease activity.

SUMMARY

The antiresorptive effects of TNF inhibitors are likely related to their anti-inflammatory properties. Studies to date have not demonstrated any advantages of TNF inhibitors over traditional nonbiologic therapies in the prevention of bone loss and fractures.

KEYWORDS

anti-TNF, bone loss, rheumatoid arthritis, spondyloarthropaties

HIV and its effects on bone: a primer for rheumatologists

LYDIA GEDMINTAS AND DANIEL H. SOLOMON

PURPOSE OF REVIEW

As patients with HIV are living longer because of effective treatments, rates of comorbid chronic diseases such as bone complications are increasing. There is a growing body of literature showing increased rates of osteopenia and osteoporosis in the HIV population. Less is known about the risk of fracture, as well as other bone complications, such as avascular necrosis (AVN).

RECENT FINDINGS

Increased rates of osteopenia and osteoporosis are seen in the HIV population, likely secondary to an interaction of traditional osteoporotic and HIV-specific risk factors, and possibly the effect of antiretroviral therapy (ART). There are conflicting recent data as to whether the decrease in bone mineral density seen in the HIV population, specifically with particular ART regimens, translates into an increased risk of fracture. Conflicting evidence emerges from recent studies exploring whether supplementation of vitamin D and calcium can prevent the bone loss seen with specific ART regimens.

SUMMARY

Bone disease is common in the HIV population, and will likely be a medical problem increasingly seen by rheumatologists. The role of ART regimens on bone complications such as fracture and AVN is unclear, and further research in this area as well as possible prevention strategies are needed.

KEYWORDS

avascular necrosis, bone disease, fracture, HIV, osteoporosis

Monoclonal gammopathies presenting as inflammatory arthritis: uncommon but important – a case series

INTERNATIONAL JOURNAL OF RHEUMATIC DISEASES 2012; 15: 336-339

OBJECTIVE

To review the clinical profile of patients with plasma cell dyscrasias presenting with inflammatory arthritis.

MATERIAL AND METHODS

Retrospective analysis was performed on clinical, laboratory and imaging data of patients who presented with inflammatory arthritis between May 2009 and April 2010 and were subsequently diagnosed as having plasma cell dyscrasias. Six out of 630 patients presenting with inflammatory arthritis were identified. The demographic, clinical and laboratory characteristics of these patients were analyzed. The diagnosis of monoclonal gammopathy was based on protein electrophoresis, immunoelectrophoresis and bone marrow biopsy. The outcomes of the treatments were analyzed.

RESULTS

Four patients had monoclonal gammopathy of unknown significance and two patients had multiple myeloma. Mean age of the patients was 65 years (range 59-74). Three patients presented with oligoarticular arthritis, two with symmetrical polyarticular joint pains and one with fleeting periarticular pains. Wrist and shoulder were the most commonly involved joints. Three patients had carpal tunnel syndrome. Five patients were seronegative for both rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. Mean erythrocyte sedimentation rate (ESR) was high in all patients (range: 82-120 mm/h with a mean of 99.6 mm/h). Arthritis improved with chemotherapy in patients with multiple myeloma.

CONCLUSION

Occurrence of inflammatory arthritis with plasma dyscrasias is more than a chance association. Plasma cell dyscrasias should be ruled out in any elderly patient presenting with atypical arthritis with disproportionately high ESR, high creatinine and hyperglobulinemia.

Autoimmune thyroid disease

CURR OPIN RHEUMATOL 2012, 24:70-75

PURPOSE OF REVIEW

Autoimmune thyroid disorders (AITDs) are the most common organ-specific autoimmune disorders. The genetics as well as clinical and laboratory manifestations of AITDs are reviewed.

RECENT FINDINGS

We discuss the association between specific rheumatologic disorders and AITDs and manifestations of AITDs that mimic rheumatologic disorders. The recently discovered common molecular pathways involved in these processes are discussed.

SUMMARY

AITDs and rheumatologic disorders have significant commonalities both clinically and etiologically. This information is important for rheumatologists and primary care physicians who care for patients with these disorders.

KEYWORDS

autoimmune, rheumatologic disorders, thyroid disorders

A tool to identify recent or present rheumatoid arthritis flare from both patient and physician perspectives: The 'FLARE' instrument.

BERTHELOTL J-M, DE BANDT M, MOREL J, BENATIG F, CONSTANTIN A, GAUDIN P ET AL.
ANN RHEUM DIS 2012 ; 71 :1110-16

INTRODUCTION

There is a lack of consensus about the definition of flare of rheumatoid arthritis (RA) and a measurement tool. Objectives To develop a self-administered tool integrating the perspectives of the patient and the rheumatologist, enabling the detection of present or recent-past RA flare.

METHODS

The patient perspective was explored by semistructured individual interviews of patients with RA. Two health psychologists conducted a content analysis to extract items best describing flare from the interviews. The physician's perspective was explored through a Delphi exercise conducted among a panel of 13 rheumatologists. A comprehensive list of items produced in the first round was reduced in a four-round Delphi process to select items cited by at least 75% of the respondents. The identified elements were assembled in domains—each converted into a statement—to constitute the final self-administered Flare Assessment in Rheumatoid Arthritis (FLARE) questionnaire.

RESULTS

The content of 99 patient interviews was analysed, and 10 domains were identified: joint swelling or pain, night pain, fatigue and different emotional consequences, as well as analgesic intake. The Delphi process for physicians identified eight domains related to objective RA symptoms and drug intake, of which only four were common to domains for patients. Finally, 13 domains were retained in the FLARE questionnaire, formulated as 13 statements with a Likert-scale response modality of six answers ranging from "absolutely true" to "completely untrue".

CONCLUSION

Two different methods, for patient and physician perspectives, were used to develop the FLARE self-administered questionnaire, which can identify past or present RA flare.

A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry.

GREENBERG JD, REED G, DECKTOR D, HARROLD L, FURST D, GIBOFSKY A ET AL.
ANN RHEUM DIS 2012;71:1134-42

ABSTRACT PURPOSE

To compare the effectiveness of anti-tumour necrosis factor (TNF) agents in biologically naive and "switched" rheumatoid arthritis (RA) patients.

METHODS

RA patients enrolled in the CORRONA registry newly prescribed adalimumab (n=874), etanercept (n=640), or infliximab (n=728) were stratified based on previous anti-TNF use. Clinical effectiveness at 6, 12 and 24 months was examined using the modified American College of Rheumatology response criteria (mACR20/50/70) and achievement of remission (28-joint disease activity score (DAS28) and clinical disease activity index (CDAI)) in unadjusted and adjusted analyses. The persistence of anti-TNF treatment was examined using Cox proportional hazard models.

RESULTS

Among 2242 patients (1475 biologically naive, 767 switchers), mACR20, 50 and 70 responses were

similar ($p>0.05$) for adalimumab, etanercept and infliximab at all time points, as were rates of CDAI and DAS28 remission ($p>0.05$). Response and remission outcomes were consistently inferior for switched versus biologically naive patients. The adjusted OR for achieving an mACR20 response was 0.54 (95% CI 0.38 to 0.76) in first-time switchers and 0.42 (95% CI 0.23 to 0.78) in second-time switchers versus biologically naive patients at 6 months. The adjusted OR for achieving DAS28 remission were 0.29 (95% CI 0.15 to 0.58) for first-time switchers and 0.26 (95% CI 0.08 to 0.84) for second-time switchers. Persistence was higher in biologically naive patients, for whom persistence was highest with infliximab.

CONCLUSIONS

No differences in rates of drug response or remission were observed among the three anti-TNF. Infliximab was associated with greater persistence in biologically naive patients. Response, remission and persistence outcomes were diminished for patients who switched anti-TNF.

Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified and the clinical disease activity index.

ALETAHA D, MARTINEZ-AVILAL J, KVIEN TK, SMOLEN JS. ANN RHEUM DIS 2012;71:1190-96

ABSTRACT BACKGROUND

The simplified disease activity index (SDAI) and the clinical disease activity index (CDAI) are established instruments to measure disease activity in rheumatoid arthritis (RA). To date, no validated response definitions for the SDAI and CDAI are available.

OBJECTIVE

The authors aimed to define minor, moderate and major response criteria for the SDAI.

METHODS

The authors used data from two clinical trials on infliximab versus methotrexate in early (ASPIRE) or established (ATTRACT) RA, and identified the three SDAI cutpoints based on the best agreement (by κ statistics) with the American College of Rheumatology (ACR)20/50/70 responses. Cutpoints were then tested for different aspects of validity in the trial datasets and in a Norwegian disease modifying antirheumatic drug prescription dataset (NOR-DMARD).

RESULTS

Based on agreement with the ACR response, the minor, moderate and major responses were identified as SDAI 50%, 70% and 85% improvement. These cutpoints had good face validity concerning the disease activity states achieved by the different response definitions. Construct validity was shown by a clear association of increasing SDAI response categories with increasing levels of functional improvement, achievement of better functional states and lower annual radiographic progression. Across SDAI 50/70/85, the sensitivities regarding a patient-perceived improvement decreased (73%/39%/22%) and the specificities increased (61%/89%/96%) in a meaningful way. Further, the cutpoints discriminated the different treatment arms in ASPIRE and ATTRACT. The same cutpoints were used for the CDAI, with similar results in the validation analyses.

CONCLUSION

These new response criteria expand the usefulness of the SDAI and CDAI for their use as endpoints in clinical trials beyond the definition of disease activity categories.

MabThera 100 mg (10 mg/ml) πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
MabThera 500 mg (10 mg/ml) πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Διαλύεις, άφραγμα υγρό. **Ποιότητα και ποσότητα σύνθεσης:** **MabThera 100 mg:** Κάθε διάλυμα περιέχει 10 mg/ml rituxιμάβη. Κάθε φιαλίδιο 100 mg χρίστος περιέχει 100 mg rituxιμάβη. **MabThera 500 mg:** Κάθε διάλυμα περιέχει 10 mg/ml rituxιμάβη. Κάθε φιαλίδιο 500 mg χρίστος περιέχει 500 mg rituxιμάβη. Το rituxιμάβη είναι ένα χημικό μονοκλωνικό αντίσωμα προς ανθρώπινο παράγωγο με την τεχνολογία της γενετικής μηχανικής και αντιπροσωπεύει μία γλυκοζυλιωμένη αναστολέα με σταθερές περιοχές ανθρώπινου IgG1 και αλληλοχικές μεταβιβάσιμες περιοχές ελαφρών και βαρέων αλυσίδων υψηλής προέλευσης. Το αντίσωμα παράγεται από ενδοζώρια καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικού (Chinese hamster ovary) και καθαρίζεται με χρωματογραφία συγγένειας και ανταλλαγής ιόντων, συμπεριλαμβανομένων διαδικασιών αδρανισμού και απομάκρυνσης των ελεύθων ιών. **Αντενδείξεις:** **Αντενδείξεις χρήσης σε μη - Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία:** Υπεραισιθσία στη βροστική οσεία ή σε κάποιο από τα άκρα ή σε πρωτεύσιμους μύες. Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παρ. Ειδικές προειδοποιήσεις). Αδυναμία σε σοβαρή κατάσταση ανοσοαποσταθμίας. **Αντενδείξεις χρήσης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα:** Υπεραισιθσία στη βροστική οσεία ή σε κάποιο από τα άκρα αυτού του προϊόντος ή σε πρωτεύσιμους μύες. Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παρ. Ειδικές προειδοποιήσεις). Αδυναμία σε σοβαρή κατάσταση ανοσοαποσταθμίας. Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (σταθίου IV κατά New York Heart Association), ή σοβαρή μη ελεγχόμενη καρδιακή νόσος (βλ. παρ. Ειδικές προειδοποιήσεις) ανεπάρκεια με άλλες καρδιαγγειακές νόσους). **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:**

Προϊόντα πολυεστιακή λευκοκυτταροπάθεια: Σε όλους τους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία για ρευματοειδή αρθρίτιδα με MabThera θα πρέπει να τους παρέχεται η κάρτα προειδοποίηση ασθενών με κάθε έγχυση (βλέπε στο τέλος του παρτίτσου IIIA-Εισαγωγή). Η κάρτα προειδοποίησης περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες ασφαλείας για τους ασθενείς ανεξαρτήτως αν τον πιθανό αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης και της προϊούσας πολυεστιακής λευκοκυτταροπάθειας (PML). Η χορήγηση του MabThera πιθανόν να αδειάζει τον αυξημένο κίνδυνο PML. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά διαστήματα για κάθε νέα ή επιδεινωμένη νευρολογική συμπτωματολογία ή σημεία που μπορεί να υποδηλώνουν PML. Εάν υπάρχει υποψία PML, θα πρέπει να διακοπεί άμεσα η περαιτέρω χορήγηση μέχρι να αποκλειστεί η PML. Ο γιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει τον ασθενή ώστε να καθορίσει εάν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής διαταραχής και εάν αυτό ισχύει, εάν αυτά είναι πιθανά να υποδηλώνουν PML. Η συμβουλή Νευρολόγικα θα πρέπει να θεωρηθεί ως κλινική ενδεικτική. Εάν υπάρχουν αμφιβολίες, θα πρέπει να γίνουν περαιτέρω εξετάσεις, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η μαγνητική τομογραφία κατά πρότυπο με αντίθεση, η εξέταση εγκυκλοπαιδικού υγρού για DNA του γένους JC καθώς και διαδοχικές νευρολογικές εκτιμήσεις. Ο γιατρός θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση για συμπτωματολογία που υποδηλώνει PML, τα οποία ο ασθενής πιθανόν να μην παρατηρήσει (π.χ. γλαύκωμα, νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται να ενημερώνουν τους συντρόφους ή συγγενείς τους σχετικά με τη θεραπεία τους, αφού μπορεί να παρατηρήσουν συμπτωματολογία τα οποία ο ασθενής δεν γνωρίζει. Εάν ο ασθενής εμφανίσει PML, το MabThera πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Κατόπιν αναφοράς του ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοαποσταθμίζουσους ασθενείς με PML, έχει παρατηρηθεί σταθεροποίηση ή βελτίωση έκβαση. Παραμένει άγνωστο εάν η πρόληψη ανίχνευσης της PML και η διακοπή της θεραπείας με το MabThera είναι πιθανό να οδηγήσει σε σταθεροποίηση ή σε βελτίωση έκβαση. **μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία: Αντενδείξεις κατά τη χρήση:** Οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου ή μεγάλο όγκο (≥ 25 x 10⁹ /l κυκλοφορούντων καρκίνωδων κυττάρων όπως οι ασθενείς με CLL, οι οποίοι μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ιδιαίτερα σοβαρού συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, πρέπει να αντιμετωγίζονται μόνο με εξαιρετικά μεγάλη προσοχή. Οι ασθενείς αυτοί, πρέπει να παρακολουθούνται πολύ στενά κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εφαρμογής μειωμένου ρυθμού έγχυσης κατά την πρώτη έγχυση ή διαμετρηθεί δόση σε δύο μέρη κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου και αποσυμπίπτει 80% επανόρθωση κίνησης εάν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι ακόμη > 25 x 10⁹ /l. **Το σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών** χαρακτηρίζεται από σοβαρή δύσπνοια, συχνά συνοδευόμενη από βροχοστασία και οξεία σε συνδυασμό με πυρετό, φρίκη, ρίγη, κνίδωση και αγγειοόδημα. Αυτό το σύνδρομο μπορεί να αδειάζει με μερική χαρακτηριστική **του συνδρόμου λύσεως όγκου** όπως υπεροξαιμία, υπεραισιθσία, υπερασπασμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένη τριμή γλαυκωματική αρθροπάθεια (LDH), καθώς και με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο. Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια μπορεί να συνοδεύεται από συμπίδηση, όπως δύσπνοια πνευμονικής διάφραξης ή βήχας, εμφανή στην ακτινογραφία θώρακα. Το σύνδρομο συχνά εκδηλώνεται μέσα σε μία ή δύο ώρες από την έναρξη της πρώτης έγχυσης. Οι ασθενείς με ιστορικό πνευμονικής ανεπάρκειας ή με βίδηση του πνεύμου από όγκο πιθανόν να αντιμετωγίζονται αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας απελευθέρωσης και πρέπει να αντιμετωγίζονται με αυξημένη προσοχή. Η έγχυση πρέπει να διακοπεί άμεσα σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών και πρέπει να χορηγείται επιθετική συμπτωματολογική θεραπεία. Επειδή η αρχική βίδηση των κλινικών συμπτωμάτων μπορεί να ακολουθήσει από επιδείνωση, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά, μέχρι το σύνδρομο λύσεως όγκου και η πνευμονική βίδηση να έχουν απορροφή ή αποκλειστεί. Μετά την πλήρη ύφεση των σημείων και συμπτωμάτων, η περαιτέρω θεραπεία των ασθενών οπότε έχει σαν αποτέλεσμα την επανεμφάνιση σοβαρού συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών. Έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις όγκου των ετών ακετιζόμενες με την έγχυση σε ποσοστό 77% των ασθενών που έλαβαν MabThera (συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, με συνδυό υπόταση και βροχοστασία σε ποσοστό 10 % των ασθενών) βίδηση παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες. Το συμπτωματολόγιο αυτό είναι συνήθως αναστρέψιμο με τη διακοπή της έγχυσης MabThera και τη χορήγηση ενός αναπνευστικού, ενός αντισπασμωδικού και ενίοτε, οξυγόνου, ενδοφλέβιου φυσιολογικού ορού ή βροχοδιασταλτικών και γλυκοκορτικοειδών, εφόσον απαιτείται.

Παραπομπή διαβάστε ανεπίσημα για το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών για σοβαρές αντιδράσεις. Μετά από επανειληθείσα χορήγηση προϊόντων σε ασθενείς έχουν αναφερθεί ανοσοποιητικές και άλλες αντιδράσεις υπεραισθησίας. Σε αντίθεση με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών οι αλλεργικές αντιδράσεις υπεραισθησίας εμφανίζονται χαρακτηριστικά μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της έγχυσης. Φαρμακωτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση των αντιδράσεων υπεραισθησίας, όπως επινεφρίνη (αδρεναλίνη), αντισπασμωδικά και γλυκοκορτικοειδή, πρέπει να είναι διαθέσιμα για άμεση χρήση σε περίπτωση εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης κατά τη χορήγηση του MabThera. Οι κλινικές εκδηλώσεις της αναφυλαξίας μπορεί να είναι παρόμοιες με τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (παραγράφος πιο πάνω). Οι αντιδράσεις που αποδίδονται σε υπεραισθησία έχουν αναφερθεί λιγότερο συχνά σε σχέση με τις αντιδράσεις που αποδίδονται στο σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών. Επληθύν αντιδράσεις που αναφέρονται σε ορισμένα περιστατικά ήταν έμφραγμα ή μυοκαρδίτις, κοιλιακή μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα και οξεία αναστρέψιμη βρομοβίδηση. Επειδή είναι δύσκολο να παρατηρηθεί υπόταση κατά τη διάρκεια της έγχυσης του MabThera, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αποφυγής χορήγησης αντισπασμωδικών φαρμάκων 12 ώρες πριν από την έγχυση του MabThera. **Καρδιακές διαταραχές:** Σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με MabThera έχουν παραοιστεί σπασμωγική ή καρδιακή αρρυθμία, όπως κοιλιακές πτερυγισμούς και μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια και/ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επομένως, οι ασθενείς με ιστορικό καρδιοαγγειακής και/ή καρδιοεπείγουσας χημειοθεραπείας πρέπει να παρακολουθούνται στενά. **Αιματολογικές τοξικές:** Παρόμοιο με το MabThera ως μονοθεραπεία δεν είναι μυελοτοξική, πρέπει να δοθεί προσοχή όταν αντιμετωγίζονται περιπτώσεις ασθενών με ουδετερόφιλα < 1.5 x 10⁹ /l και/ή με αριθμό αιμοπεταλίων < 75 x 10⁹ /l καθώς η κλινική εμπειρία σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένη. Το MabThera χρησιμοποιείται, οποιαδήποτε πρόληψη μυελοτοξικότητας, σε 21 ασθενείς που επιβλήθηκαν σε αντίθετη μεταμόσχευση μυελού των οστών, καθώς και σε άλλες ομάδες κινδύνου με ενδεχόμενες περιπτώσεις λειτουργία του μυελού των οστών. Θα πρέπει να διερευνούνται τακτικές γενικές αιματολογικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων του αριθμού των ουδετεροφίλων και των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera. **Λοιμώξεις:** Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων, μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Το MabThera δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό, σοβαρή λοίμωξη (π.χ. φυματίωση, σπληνία και εκκρινόμενες λοιμώξεις, βλ. παρ. Αντενδείξεις). Οι γιατροί θα πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χρήση του MabThera σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσών ή χρόνιων λοιμώξεων ή προληπτικών καταστάσεων οι οποίες μπορεί να προβλεθθούν περαιτέρω τους ασθενείς σε βάρια λοίμωξη (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανεμφάνισης ηπατίτιδας Β, σε άτομα που λάβαν MabThera συμπεριλαμβανομένων αναφορών κορονοϊού ηπατίτιδας, με αποτέλεσμα θάνατο. Η ηλιονόσητα αυτών των ατόμων εκτέθηκαν επίσης σε μεταροζική βηλασία. Περιορισμένες πληροφορίες από μία μελέτη ασθενών σε υποτροπιάζουσες/ανθεκτικές με CLL υποδεικνύουν ότι η βηλασία με MabThera πιθανόν να επιδεινώσει το αποτέλεσμα των κριτών λοιμώξεων από ηπατίτιδα Β. Ο έλεγχος για τον ιό της Ηπατίτιδας Β (HBV) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου πριν την έναρξη της αγωγής με MabThera. Οι φορείς της ηπατίτιδας Β και οι ασθενείς με ιστορικό ηπατίτιδας Β θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για κλινικά και εργαστηριακά σημεία ενεργής λοίμωξης HBV κατά τη διάρκεια και για αρκετούς μήνες (μέχρι και επτά) κατόπιν της θεραπείας με MabThera. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις προϊούσας πολυεστιακής λευκοκυτταροπάθειας (PML) κατά τη διάρκεια χορήγησης MabThera σε NHL και CLL μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Η ηλιονόσητα των ασθενών έλαβαν rituxιμάβη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή ως μέρος μιας μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η ασφαλεία της ανοσοποιητικής εμβόλιας ζώντων ιών, μετά από βηλασία με MabThera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με NHL και CLL και ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δεν συστάται. Οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με MabThera μπορούν να λάβουν εμβόλια μη ζώντων ιών. Εντούτοις, με εμβόλια μη ζώντων ιών τα ποσοστά ανταπόκρισης μπορεί να μειωθούν. Σε μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη, οι ασθενείς σε υποτροπιάζουσες ηπατίτιδας NHL που έλαβαν μονοθεραπεία με MabThera, όταν αλληλοχίζονται με υγείας στο οξύς ελέγχου που δεν έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή είχαν μικρότερο ποσοστό ανταπόκρισης σε εμβολιασμό με αναμνηστικό εμβολιασμό με αντίστοιχο τεταμένο (16 % έναντι 81 %), και Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) το νεοαγγίονο (4 % έναντι 69 % όταν εκτιμάται για >2 φορές αύξηση του τίτλου του αντισώματος). Σε ασθενείς με CLL πιθανολογούνται παρόμοια αποτελέσματα, λαμβάνοντας υπόψη τις ομοιότητες μεταξύ των δύο νόσων, όμως κατά τέτοιο δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικές δοκιμές. Ο μέσος όρος προβλεπόμενων τίτλων αντισώματος έναντι μιας ομάδας αντιγόνων (πνεύμονα από στρεπτοκόκκο, γρίπη Α, ιός παρωτίτιδας, ιός ερυθρός, ανεμοβλογιά) διατηρήθηκαν για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την αγωγή με MabThera. **Ρευματοειδή αρθρίτιδα: Πληθυσμοί που δεν έχουν λάβει Μεθοτρεψίνη (MTX):** Η χρήση του MabThera δεν συστάται σε πληθυσμούς που δεν έχουν λάβει μεθοτρεψίνη, δεδομένου ότι δεν έχει τεκμηριωθεί μια ευνοϊκή σχέση κινδύνου-οφέλους. **Αντιδράσεις που αδειάζονται με την έγχυση:** Το MabThera υποδεικνύεται από αντιδράσεις που αδειάζονται με την έγχυση (IRR), οι οποίες μπορεί να οφείλονται στην απελευθέρωση των κυττάρων και/ή άλλων χημικών διαμεσοκυτταρικών. Την άμεση έγχυση MabThera θα πρέπει πάντα να χορηγείται προληπτική φαρμακευτική αγωγή με ένα αντιεμετικό / αντιεμετικό φάρμακο και ένα αντισπασμωδικό φάρμακο. Γλυκοκορτικοειδή πρέπει επίσης να χορηγούνται πριν από κάθε έγχυση MabThera, προκειμένου να μειωθεί η συχνότητα και η σοβαρότητα των ακετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων. (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Έχουν αναφερθεί σοβαρές ακετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις με πορεία έκβαση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Οι περισσότερες ακετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις που αναφέρονται σε κλινικές δοκιμές ήταν ήπιες έως μέτριες σοβαρότητας. Τα πιο συχνά συμπτώματα ήταν αλλεργικές αντιδράσεις όπως κεφαλαλγία, κνίδωση, ερυθρότητα του λαιμού, έμετος, εξάνθημα, κνίδωση, υπέρταση και πυρετός. Σε γενικές γραμμές, το ποσοστό των ασθενών που εκδήλωσαν οποιαδήποτε αντίδραση έγχυσης ήταν υψηλότερο μετά την πρώτη έγχυση από ό,τι μετά τη δεύτερη έγχυση οποιαδήποτε κλινικού βηλασίας. Η συχνότητα των IRR με ωδήνη με τους επανόρθωτους κλινικούς (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι αντιδράσεις που αναφέρονταν ήταν συνήθως αναστρέψιμες με τη μείωση του ρυθμού, ή διακοπή της έγχυσης του MabThera και χορήγησης ενός αντιεμετικού, ενός αντισπασμωδικού και περιστασιακά

οξυγόνο, ενδοφλέβιου ορού ή βροχοδιασταλτικών και γλυκοκορτικοειδών, εφόσον απαιτείται. Οι ασθενείς με προϊούσες καρδιακές συνθήκες και εκείνοι που εμφανίζουν προηγούμενες καρδιοαναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της ακετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης και των ανατομικών παραβόσεων, πρέπει να διακοπεί προσωρινά ή μόνιμα το MabThera. Στις περισσότερες περιπτώσεις η έγχυση μπορεί να ξαναρχιστεί σε κατά 50 % μειωμένο ρυθμό (π.χ. από 100 mg/ώρα σε 50 mg/ώρα) όταν τα συμπτώματα έχουν ολοκληρωτικά υποχωρήσει. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα φάρμακα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπεραισθησίας, όπως επινεφρίνη (αδρεναλίνη), αντισπασμωδικά και γλυκοκορτικοειδή, για άμεση χρήση στην περίπτωση μιας αλλεργικής αντίδρασης κατά τη χορήγηση του MabThera. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ασφαλεία του MabThera σε ασθενείς με μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια (σταθίου III κατά NYHA) ή σοβαρή, μη ελεγχόμενη καρδιαγγειακή νόσο. Σε ασθενείς που έλαβαν βηλασία με MabThera, έχει παρατηρηθεί η μετατροπή προληπτικών ισχυρικών καρδιακών καταστάσεων σε συμπτωματικές, όπως η σπασμωγική και το έμφραγμα μυοκαρδίου, καθώς επίσης και κοιλιακή μαρμαρυγή και πτερυγισμούς. Έτσι, οι ασθενείς με γνωστό καρδιολογικό ιστορικό, και σε εκείνους που εμφανίζουν προηγούμενες καρδιοαναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επιπλοκών που ενέχουν οι αντιδράσεις έγχυσης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν τη βηλασία με MabThera και οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της χορήγησης. Καθώς μπορεί να εμφανιστεί υπόταση κατά τη διάρκεια της έγχυσης MabThera, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αποφυγή της χορήγησης αντισπασμωδικών φαρμάκων 12 ώρες πριν από την έγχυση MabThera. **Λοιμώξεις:** Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων, μπορούν να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Το MabThera δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό, σοβαρή λοίμωξη (π.χ. φυματίωση, σπληνία και εκκρινόμενες λοιμώξεις, βλ. παρ. Αντενδείξεις) ή βάρια ανοσοαποσταθμίζουσους ασθενείς (π.χ. όταν τα επίπεδα των CD4 ή CD8 είναι πολύ χαμηλά). Οι γιατροί θα πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χρήση του MabThera σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσών ή χρόνιων λοιμώξεων ή προληπτικών καταστάσεων οι οποίες μπορεί να προβλεθθούν περαιτέρω τους ασθενείς σε βάρια λοίμωξη π.χ. υποαμμοβαρίωση (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Συνιστάται να καθορίζεται το επίπεδο της ανοσοαποσταθμίας πριν την έναρξη της βηλασίας με MabThera. Αδυναμία οι οποίοι αναφέρουν σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων μετά τη βηλασία με MabThera θα πρέπει να αξιολογούνται εγρήγορτα να λαμβάνουν την κατάλληλη αγωγή. Πριν δοθεί ένας επανόρθωτος κλινικός βηλασίας με MabThera, οι ασθενείς θα πρέπει να εναποβιολογούνται για κάθε πιθανό κλινικό βηλασίας. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις θανατηφόρας προϊούσας πολυεστιακής λευκοκυτταροπάθειας (PML) κατόπιν χρήσης του MabThera για τη βηλασία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και αυτόνομων νόσων, συμπεριλαμβανομένων του Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου (ΣΕΛ) και της Αγγειίτιδας. Σε ασθενείς με μη - Hodgkin λέμφωμα οι οποίοι λαμβάνουν rituxιμάβη σε συνδυασμό με κυταροστατική χημειοθεραπεία, έχουν αναφερθεί περισσότερα επανεμφάνισης θανατηφόρας ηπατίτιδας Β (βλ. μη Hodgkin λέμφωμα). Η επανεμφάνιση της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β έχει επίσης αναφερθεί πολύ σπάνια σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λαμβάνουν βηλασία με MabThera. **Ανοσοποίηση:** Οι γιατροί θα πρέπει να εναποβιολογούνται την κατάσταση εμβολιασμού του ασθενούς και να ακολουθούν τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποιήσεων πριν τη βηλασία με MabThera. Ο εμβολιασμός θα πρέπει να έχει ολοκληρωθεί τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την πρώτη χορήγηση του MabThera. Η ασφαλεία της ανοσοποίησης με εμβόλια ζώντων ιών κατόπιν βηλασίας με MabThera δεν έχει μελετηθεί. Επομένως, ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δεν συστάται κατά τη διάρκεια βηλασίας με το MabThera ή όταν υπάρχει εξέλιξη των περιφερικών Β κυττάρων. Οι ασθενείς που λαμβάνουν βηλασία με MabThera μπορούν να λάβουν εμβολιασμούς μη ζώντων μικροοργανισμών. Εντούτοις, τα ποσοστά ανταπόκρισης εμβολιασμού μη ζώντων μικροοργανισμών μπορεί να μειωθούν. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη, οι ασθενείς με PA που έλαβαν βηλασία με MabThera και μεθοτρεψίνη είχαν υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης της αναμνηστικής δόσης με το αντιγόνο (εμβόλιο) του τεταμένου (39 % έναντι 42 %), μειωμένο ποσοστό ανταπόκρισης σε εμβόλια πολυακχαρική πνευμονοκώκο (43 % έναντι 82 % σε τουλάχιστον 2 ορισμένους πνευμονοκώκο), και νεοαγγίονο KLH (47 % έναντι 93 %), όταν χορηγήθηκαν 6 μήνες μετά το MabThera συγκριτικά με τους ασθενείς που λάβαν μόνο μεθοτρεψίνη. Επομένως οι εμβολιασμοί μη ζώντων μικροοργανισμών απαιτούνται κατά τη διάρκεια βηλασίας με το MabThera, θα πρέπει να ολοκληρωθούν τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την έναρξη του σημείου κλινικού βηλασίας με MabThera. Από τη συνολική εμπειρία με επανόρθωτους αγωγή MabThera περισσότεροι του ενός έτους, τα ποσοστά ασθενών με βηλασίες τύπου αντισώματος έναντι του στρεπτοκόκκου της πνευμονίας, των ιών της γρίπης, παρωτίτιδας, ερυθρός, ανεμοβλογιάς και της τοξίνης του τεταμένου ήταν γενικώς παρόμοια με το ποσοστό κατά την έναρξη. **Συνυπαρξία / επανόρθωση χημεία άλλων τροποποιήσεων της νόσου αντιεμετικών φαρμάκων (DMARDs):** Η ταυτόχρονη χρήση του MabThera με αντιεμετικές βηλασίες, διαοριστικές από αυτές που καθορίζονται από την ένδειξη και τη δόσοποίηση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας δεν συστάται. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές ώστε να εκτιμηθεί η βηλασία της επανόρθωσης χρήσης άλλων DMARDs (συμπεριλαμβανομένων των ανοσοαποσταθμίζουσων TNF και άλλων βιολογικών) μετά τη βηλασία με MabThera. Το διαθέσιμο δεδομένο υποδεικνύουν ότι το ποσοστό των κλινικά ακετιζόμενων λοιμώξεων DMARDs χρησιμοποιούνται μετά τη βηλασία με MabThera. **Κανονίωση:** Τα ανοσορρυθμιστικά φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο κνίδωσης. Με βάση την περιορισμένη εμπειρία με το MabThera σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες) τα παρόντα δεδομένα δεν φαίνεται να υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο κνίδωσης. Εντούτοις, ένας πιθανός κίνδυνος για την ανάπτυξη συμπτωμάτων όγκου δεν μπορεί να αποκλειστεί αυτή τη στιγμή. **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 βηλασία συντήρησης κατόπιν αγωγής εφόδου) είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν ανώτερες (ADRs) σε ασθενείς που ελάμβαναν MabThera ήταν ανώτερες ακετιζόμενες με την έγχυση που εκδήλωθηκαν στην ηλιονόσητα των ασθενών κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Η επίπτωση των ακετιζόμενων με την έγχυση μειώνεται σημαντικά με τις επόμενες έγχυσης και είναι μικρότερη του 1 % κατόπιν οκτώ δόσεων MabThera. Περιστατικά λοιμώξεων (κυρίως βακτηριακά και ιογενή) εκδήλωθηκαν 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 αναφέρονται ή παρατηρήθηκαν ανώτερες ήταν: Αντιδράσεις ακετιζόμενες με την έγχυση (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, συνδρόμου λύσεως του όγκου), βλ. παρ. Ειδικές προειδοποιήσεις - Λοιμώξεις, βλ. παρ. Ειδικές προειδοποιήσεις - Καρδιοαγγειακά συμπτώματα, βλ. παρ. Ειδικές προειδοποιήσεις. Άλλες σοβαρές ADRs που αναφέρονταν συμπεριλαμβανομένων επανεμφάνισης ηπατίτιδας Β και PML (βλ. παρ. Ειδικές προειδοποιήσεις). Οι συνυπαρξίες των (ADRs) που αναφέρονταν είτε με μονοθεραπεία MabThera είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συμμοιούνται στους παρακάτω πίνακες. Ενώς κάθε κατηγορίας συνυπαρξίας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συνυπαρξίες ορίζονται ως πολύ συχνές (>1/10), συχνές (<1/10 έως <1/10) και όχι συχνές (>1/1000 έως <1/100) και σπάνιες (<1/10,000 έως <1/100,000). Οι ADRs που παρατηρήθηκαν μόνο κατά τη διάρκεια εμπειρίας μετά την κυκλοφορία και για εκείνες που η συχνότητα δεν μπόρεσε να προσδιοριστεί, παρατίθενται στην κατηγορία «Άγνωστες».

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/αντήρηση ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Άγνωστες
Λοιμώξεις και παραοισώσεις	βακτηριακές λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις, βρογχίτιδα	σπληνίτιδα, πνευμονία, εμπύρετη λοίμωξη, έρπης ζωστήρα, λοιμώξεις αναπνευστικού συστήματος, μυκητιάσεις, λοιμώξεις άγνωστος αιτιολογία, οξεία βρογχίτιδα, παρρονοϊοκίτιδα, ηπατίτιδα Β ¹		σοβαρή ιογενής λοίμωξη ²
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφοκιν συστήματος	ουδετεροπενία, λευκοπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία, θρομβοπενία	αναιμία, πανκυτταροπενία, κοκκιοκυτταροπενία	διαταραχές πηκτικότητας, αιμοστατική αναιμία, λεμφοδενόπαθεια	απόπειρα ουδετεροπενία ³ , παροδική αύξηση των επιπέδων IgM του ορού ³
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	αντιδράσεις ακετιζόμενες με την έγχυση, αγγειοοίδημα	υπεραισθησία		σύνδρομο λύσεως του όγκου ⁴ , σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, ορονοσία, αναφυλαξία, οξεία αναστρέψιμη βηλασία ακετιζόμενης με την έγχυση ⁴
Διαταραχές του μεταβολισμού και της βηλασίας		υπεργλυκαιμία, μείωση σωματικού βάρους, περιφερικό οίδημα, οίδημα προσώπου, αυξημένη LDH, υποσθασμία		
Ψυχιατρικές διαταραχές			κατάθλιψη, νευρικότητα	

Οργανικό Σύστημα	Ποθύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Άγνωστες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Παραισθησία, υπαισθησία, διέγερση, αϋντία, αγχοδυσιστάση, ζάλη, άγχος	Δυσγευσία	κρνιακή νευροπάθεια, περιφερική νευροπάθεια, παράλυση προσώπικου νεύρου ¹ , απώλεια όσμων αισθήσεων ²
Οφθαλμικές Διαταραχές		διαταραχή διακέρυρριος, επιπεφυκίτιδα		σοβαρή απώλεια όρασης ³
Διαταραχές του ωτίου και του ιαβυρίνθου		εμβόες, ιατρίγλια		απώλεια ακοής ³
Καρδιακές Διαταραχές		έμφραγμα μυοκαρδίου ^{4,5,6} , αρρυθμία, "κοιλική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, "καρδιακή διαταραχή	"ανεπάρκεια αριστεράς κοιλίας, "υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, "κοιλιακή ταχυκαρδία, "στηθάγχη, "ισχαιμία μυοκαρδίου, βροβκαρδία,	καρδιακή ανεπάρκεια ^{4,5,6} , σοβαρά καρδιακά συμβλήματα ^{4,5,6}
Αγγειακές Διαταραχές		υπέρταση, ορθοστατική υπόταση, υπόταση		αγγεία (κατά ήμιο λόγο δερματική) λευκοκυτταροχλωστική αγγεία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βρογχόσπασμος, ⁷ αναπνευστική νόσος, βρογχικό άσθμα, βρογχίτιδα, αυξημένος βήχας, ρινίτιδα	όσθια, αποφρακτική βρογχίτιδα, ⁸ διαταραχή πνεύμονα, υποξία	αναπνευστική ανεπάρκεια ⁹ , πνευμονικές διηθήσεις, δίχωση πνευμονοθώραξ ⁹
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	ναυτία	έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσφαγία, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, ανορέξια, ερεθισμός του λαιμού	διόγκωση κοιλίας	διάρρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ⁹
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός, εξάνθημα, "αίχμηπια	κνίδωση, επιδερμική, κυτταρικές επιδερμίδες, "διαταραχή δέρματος		σοβαρές πομφολυγώδεις δερματικές αντιδράσεις, τοξική επιδερμική νεκρόλυση ¹⁰
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		υπέρταση, μυαλγία, αρθραλγία, οσφυαλγία, αυσαναλγία, άγχος		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				νεφρική ανεπάρκεια ¹¹
Γενικές Διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρετός, κρυοδές, εξασθένιση, κεφαλαλγία	πόνος από άγχος, εξάψεις, αιθιμία νακοίχια, σύνδρομο ψυχούς, "κόπωση, "φρίνια, "πολυοργανική ανεπάρκεια ¹²	πόνος στο σημείο έγχυσης	
Παραληντικές εφέσεις	μειωμένο επίπεδο 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 (≥ Βαθμού 3 Κοινών Κριτηρίων Τοξικότητας του National Cancer Institute). Αναφέρεται μόνο η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις μελέτες. ¹ συμπεριλαμβανόμενες επανεργασίες και προηγούμενες λοιμώξεις. Η συχνότητα βασίζεται σε σήμα R-FC σε ασθενείς σε υποτροπή/ανθεκτικούς σε CLL. ² Βλέπε επίσης παράγραφο λαιμού παρακάτω. ³ Βλέπε επίσης παράγραφο αμφοτερόπλευρες ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρακάτω. ⁴ Βλέπε επίσης παράγραφο αντιδράσεων σχετιζόμενων με έγχυση. ⁵ Άλγος αναφέρθηκε περιστασιακά με μορφή κατάληξη. ⁶ Σημεία και συμπτώματα κρνιακής νευροπάθειας. Εκδηλώθηκαν σε διάφορες στιγμές σε διάστημα αρκετών μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με MabThera. ⁷ παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς με προηγούμενη καρδιακή νόσηση ή/και καρδιοτική χημειοθεραπεία και συσχετίστηκε κυρίως με αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. ⁸ συμπεριλαμβανόμενες περιστασιακά με μορφή κατάληξη.

Οι παραπάνω όροι έχουν αναφερθεί ως ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, εντούτοις, αναφέρονται σε ποσοφία ή μικρότερη επίπτωση στα σκέλη με MabThera συγκριτικά με τα σκέλη ελέγχου: αμμοιοσκόπηση, ουδετεροπενική λοιμωξία, ουρολοιμωξία, διαταραχή αισθητικότητας, πυρετός. **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση:** Σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αντίδραση σχετιζόμενη με έγχυση αναφέρονται σε περισσότερο 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 περιλαμβάνουν κυρίως πυρετό, φρίνια και ρίγη. Άλλα συμπτώματα συμπεριλαμβανόμενα εξάψη, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, έμετος, ναυτία, κνίδωση/εξάνθημα, κόπωση, κεφαλαλγία, ερεθισμός του λαιμού, ρινίτιδα, κνησμός, άγχος, ταχυκαρδία, υπέρταση, υπόταση, δύσπνοια, δυσπεψία, εξασθένιση και χαρακτηριστικά συνδρόμου λύσεως του άγχους. Σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (όπως βρογχόσπασμος, υπόταση) εκδηλώθηκαν σε μέχρι 12 % των περιστατικών. Αναφέρονται επιπλέον αντιδράσεις σε ορισμένες περιπτώσεις οι οποίες ήταν έμφραγμα μυοκαρδίου, κοιλιακή μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα και οξεία αναστρέψιμη βρονοπνεύμονη. Σε μικρότερες ή άγνωστες συχνότητες, οι ασθενείς εμφάνισαν επίδειξη προληπτικού καρδιακών παθήσεων όπως στηθάγχη ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρά καρδιακή συμβλήματα (καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, κοιλιακή μαρμαρυγή), πνευμονικό οίδημα, πολυοργανική ανεπάρκεια, σύνδρομο λύσεως του άγχους, σύνδρομο απειεθεωρησίας κυτταρικών, νεφρική ανεπάρκεια και αναπνευστική ανεπάρκεια. Η επίπτωση των συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την έγχυση μειώθηκε σημαντικά σε επανάληψιμες έγχυσεις και είναι < 1 % των ασθενών έως τον όδοο κήλη της θεραπείας με MabThera. **Λοιμώξεις:** Το MabThera προκαλεί μείωση των Β κυττάρων στο 70 % έως 80 % των ασθενών, συσχετιστικά όμως με ελάττωση των ανοσοσφαιρίνων αφού μόνο σε μειοψηφία των ασθενών. Υψηλότερη επίπτωση αναφέρθηκε για τοπικές λοιμώξεις Candida και Έρπητα Ζωστήρα σε τυχοιστοποιημένες μελέτες που περιείχαν σκέλος MabThera. Αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις σε περίπου 4 % των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με MabThera. Συνοδηκό παρατηρήθηκαν υψηλότερες συχνότητες λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων βαθμού 3 ή 4 κατά τη διάρκεια θεραπείας συντήρησης έως 2 έτη στην συγκριτική με παρατήρηση. Δεν αναφέρθηκε αβροστική τοξικότητα αναφορικά με λοιμώξεις σε περίοδο 3 ετών. Επιπλέον, στην συγκιμή με MabThera αναφέρθηκαν άλλες σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις νέες, επανεμφανιόμενες, ή επανεργασιόμενες, ορισμένες από τις οποίες ήταν Βανθάρφες. Η ηλιοπροστασία των ασθενών έλαβε MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή ως μέρος μεταδόσεως οργάνων ανοσοποιητικού κτύπου. Παραδείγματα αυτών των σοβαρών ιογενών λοιμώξεων είναι οι λοιμώξεις που προκαλούνται από τους έρπητα (Επιδερμική/επιδημιολογική, ή έρπητα ζωστήρα και ή από η έρπητα), ή JC (προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια PML) και οι ηπατίτιδες Β. Περιστασιακά θανατηφόρα PML μετά την εξέλιξη της νόσου και την επαναληπτική θεραπεία έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες. Περιστασιακά επανεργασιόμενες ηπατίτιδες Β, έχουν αναφερθεί η ηλιοπροστασία των οποίων ήταν σε άτομα που έλαβαν MabThera σε συνδυασμό με κυταροσφαιβή θεραπεία. Σε ασθενείς σε υποτροπή/ανθεκτικούς σε CLL, η επίπτωση της λοιμώξης από ηπατίτιδα Β βαθμού 3/4 (επανεργασιόμενες και πρωτογενείς λοιμώξεις) ήταν 2% σε R-FC έναντι 0% σε FC. Η εξέλιξη του σκελούς Kaposi παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ενδείχθηκαν στο rituximab με προϊούσαν οδμήρια Kaposi. Αυτά τα περιστασιακά ενδημικά σε μη ενεργημένες ενδείξεις και οι ηλιοπροστασία των ασθενών ήταν βελτιωμένη σε HIV. **Αμμοιοσκόπησης ανεπιθύμητες αντιδράσεις:** Αμμοιοσκόπησης διαταραχές εκδηλώθηκαν σε κλινικές μελέτες με μονοθεραπεία 4 εβδομάδων MabThera σε μειοψηφία των ασθενών και ήταν συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες. Σοβαρά 3/4 και 4ου βαθμού ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 4,2 % των ασθενών, αναμμία αναπνευστική στο 1,1 % των ασθενών και βρομοπνεύμονη αναφέρθηκε στο 1,7 % των ασθενών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με MabThera έως 2 έτη, αναφέρθηκαν ηλιοπροστασία (5 % έναντι 2 %, βαθμού 3/4) και ουδετεροπενία (10 % έναντι 4 %, βαθμού 3/4) σε υψηλότερη επίπτωση συγκριτικά με την παρατήρηση. Η επίπτωση της βρομοπνεύμονη ήταν μικρή (< 1 %, βαθμού 3/4) και δεν ήταν διαφορετική μεταξύ των θεραπευτικών σκελών. Σε μελέτες με MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, αναφέρθηκαν συνήθως βαθμού 3/4 ηλιοπροστασία (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 προβραμειμένους ασθενείς με CLL.) πανοικταροπενία (R-FC 3 % έναντι FC 1 % σε μη προβραμειμένους 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 παραοιστώσεων συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία μόνο και η ουδετεροπενία δεν επιμυνώθηκε στην ομάδα του MabThera μαζί με χημειοθεραπεία. Δεν αναφέρθηκαν διαφορές στην επίπτωση της αναμμίας. Αναφέρθηκαν μερικές περιπτώσεις οπότες 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 περισσότερο ανεπιθύμητες ενέργειες στο σκέλος R-FC συγκριτικά με το σκέλος FC (R-FC 83 % έναντι FC 71 %). Στη μελέτη της CLL ασθενών

σε υποτροπή/ανθεκτικών, αναφέρθηκε βρομοπνεύμονη 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 μακροπρόσμοια του Waldenström, παρατηρήθηκαν παροδικές αλλοίσεις στα επίπεδα αφού IgM μετά την έναρξη της θεραπείας, το οποίο μπορεί να συσχετίζεται με ηλιοπροστασία και σχετικά συμπτώματα. Η παροδική αύξηση IgM συνήθως επώτερη 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 το συντότερο αναφερθέντα συμβλήματα που ήταν υπόταση και υπέρταση. Αναφέρθηκαν περιστασιακά αρρυθμίες 3ου ή 4ου βαθμού (συμπεριλαμβανομένων κοιλιακών και υπερκοιλιακών ταχυκαρδίας) και στηθάγχης κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, η επίπτωση βαθμού 3 έως 4 καρδιακών διαταραχών ήταν συγκρισιμη μεταξύ των ασθενών που έλαβαν συγκιμή με MabThera και της παρατήρησης. Καρδιακά συμβλήματα 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 αριστεράς κοιλίας, ισχαιμία μυοκαρδίου. Στις μελέτες όπου αξιολογήθηκε ο συνδυασμός του MabThera με χημειοθεραπεία, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών 3ου και 4ου βαθμού, κατά κύριο λόγο υπερκοιλιακών αρρυθμιών όπως ταχυκαρδία και κοιλιακή περυσιασμός/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 συνδύων με προδιαθεσιώες παραγόντες όπως πυρετός, λαιμωξία, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή προύραχουσα αναπνευστική και καρδιαγγειακή νόσο. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά, μεταξύ των ομάδων R-CHOP και CHOP, στη συχνότητα εμφάνισης άλλων καρδιακών συμβλημάτων, 3ου και 4ου βαθμού, συμπεριλαμβανομένων της καρδιακής ανεπάρκειας, της μυοκαρδιακής νόσου και των εκδηλώσεων στεφανιαίας νόσου. Στη CLL, η συχνότητα επίπτωσης 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 περιστασιακά δίχωση πνευμονοθώραξ, ορισμένα με αποτέλεσμα θάνατο. **Νευρολογικά συμβλήματα:** Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τέσσερις ασθενείς (2 %) στην ομάδα R-CHOP, παρουσιάζοντας στο σύνολό τους καρδιαγγειακές παραγόντες κινδύνου, εμφάνισαν βρομοβελονικό αγειακό ενεργητικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνηου θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης άλλων βρομοβελονικών συμβλημάτων μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Αντίθετα, τρεις ασθενείς (1,5 %) εμφάνισαν αγειακό ενεργητικό επεισόδιο στην ομάδα CHOP, το οποίο συνδέθηκε όλα κατά την περίοδο παρακολούθησης. Στη CLL, η συχνότητα επίπτωσης 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 περιστασιακά συνδρόμο πρόοδος αναστρέψιμες αγγειοεγκεφαλοπάθειες (PRES)/ συνδρόμο πρόοδος αναστρέψιμες οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειες (RPLS). Τα σημεία και συμπτώματα συμπεριλαμβανόμενα οπτική διαταραχή, κεφαλαλγία, σπασμοί και αλλοίγηση της νοητικής κατάστασης, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση των PRES/RPLS απαιτεί επιβεβαίωση με την απεικόνιση του ενεργητικού. Το περιστασιακό αναφέρθηκε είναι αναγνωρισμένους παραγόντες κινδύνου για τα PRES/RPLS, συμπεριλαμβανομένων της υποκείμενης νόσου του ασθενούς, της υπέρτασης, της ανοσοκατασταθμικής θεραπείας και/ή της χημειοθεραπείας. **Γαστρεντερικές διαταραχές:** Γαστρεντερική διάρρηση που σε ορισμένες περιπτώσεις οδήγησε σε θάνατο έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν MabThera για τη θεραπεία του βρομοπνεύμονη μη-Hodgkin. Στη ηλιοπροστασία αυτών των περιπτώσεων, το MabThera χορηγήθηκε με χημειοθεραπεία. **Επίπεδο IgG:** Στην κλινική μελέτη που αξιολογήθηκε η βραχεία αποχώρηση με MabThera σε ανθεκτική υποτροπή οξείας λέμφωμα, το διάγραμμα επίπεδα IgG βρισκόταν κάτω του κατώτερου όρου του φυσιολογικού (LLN) (< 7 g/L) μετά τη θεραπεία εφόσον σε αμφοτέρους τις ομάδες, παρατήρησης και MabThera. Ανοητώδεις, το διάγραμμα επίπεδο IgG οξεία μόνο από το LLN στην ομάδα παρατήρησης, παρέμεινε όμως σταθερό στην ομάδα του MabThera. Η αναλογία των ασθενών με επίπεδο IgG κάτω του LLN ήταν περίπου 80 % στην ομάδα του MabThera κατόπιο του διάστημα 3 ετών, ενώ μειώθηκε στην ομάδα παρατήρησης (36 % μετά από 2 έτη). **Υψηλήθωμοι ασθενών -μονοθεραπεία με MabThera:** Η ήπιωμένη ασθενείς (≥65 ετών) Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων όλων των βαθμών και των ανεπιθύμητων αντιδράσεων 3^{ου}/4^{ου} βαθμού ήταν παρόμοια σε ηλιοκινούμενους ασθενείς συγκριτικά με νεώτερους ασθενείς (<65 ετών). **Ογκώδης 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 οποιοδήποτε βαθμού ήταν παρόμοια στις δύο αυτές ομάδες. **Επανάληπτική χορήγηση:** Κατά την επανάληπτική χορήγηση με περαιτέρω κήληους MabThera, το ποσοστό σοβαρών ή/και πολύ σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων ήταν παρόμοια με το ποσοστό ασθενών για τους οποίους αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά την αρχική τους έχωση (οποιοδήποτε βαθμού και βαθμού 3/4 ανεπιθύμητων αντιδράσεων). **Υψηλήθωμοι ασθενών -θεραπεία συνδυασμού με MabThera: Η ήπιωμένη ασθενείς (≥65 ετών):** Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων βαθμού 3/4 του αμμοιοσκόπησης και του λεμφικού συστήματος ήταν υψηλότερη σε ηλιοκινούμενους ασθενείς συγκριτικά με νεώτερους ασθενείς (<65 ετών), μη προβραμειμένων ή σε υποτροπή/ανθεκτικών με CLL. **Επιπλέον στη ρευματοειδή αρθρίτιδα:** Το συνοδηκό 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 (PA) συνοψίζεται στις παρακάτω παραγράφους. Στις κλινικές δοκιμές περισσότερο από 3100 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον έναν μήνηο αγωγής και παρακολούθηθηκαν για περιόδους που κυμαίνονταν από 6 μήνες μέχρι και για περισσότερο από 5 χρόνια. Περίπου 2400 ασθενείς έλαβαν δύο ή περισσότερους μήνηους θεραπείας με περισσότερο από 1000 να έχουν λάβει πάνω από 5 κήληους. Οι πληροφορίες ασφαλείας που συλλέχθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του, ανακομίζονται στο προφίλ των αναμενόμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων μέσα από τις κλινικές δοκιμές του MabThera (βλ. Ειδικές προσηυφίδες). Ασθενείς έλαβαν 2x1000 mg MabThera σε μεσοδόστημα δύο εβδομάδων, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (10-25 mg/εβδομάδα). Οι έγχυσεις του MabThera χορηγήθηκαν μετά την ενδορρηθία έχουν 100 mg μεθιληπρενιζολόνης, ενώ οι ασθενείς επίσης έλαβαν από στόματος αγωγή πρεδνιζολόνης για 15 ημέρες. Τα συμβλήματα παρατήρησης παρακάτω. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ σπάνιες (≤1/10), σπάνιες (≥1/100 έως <1/10), και συχνές (>1/100 έως ≤1/100), και πολύ σπάνιες (≤1/10.000). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι ήπιες συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συσχετίστηκαν με τη ήληη MabThera ήταν αντιδράσεις που σχετιζόταν με την έγχυση. Η συνοδηκή επίπτωση των IRRs σε κλινικές δοκιμές ήταν 23 % με τη πρώτη έγχυση και μειώθηκε με τις επανάληψιμες έγχυσεις. Οι σοβαρές IRRs ήταν πιο συχνές (0,5 %) και παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνηου. Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές και rituximab στην PA, έχουν αναφερθεί περιστασιακά πολυσυστασιακά λευκοεγκεφαλοπάθεια PML (βλ. παρ. Ειδικές προσηυφίδες) και αντιδράσεις τύπου ορροιστικής κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φορμάκιου. **Σύνοψη ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρονται σε κλινικές δοκιμές ή κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του με εφαρμοστέα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν MabThera:** Λοιμώξεις και παραοιστώες: Πολύ Συχνές: λοιμωξία αναπνευστικού σωλήνα, ουρολοιμωξία. Συχνές: βρογχίτιδα, κοιλιακή, γαστρεντερική, τριχοφυτία του ποδιών, Πυλίο σπένιες: PML, επανεργασιόμενες ηπατίτιδες Β. Διαταραχές του αμμοιοσκόπησης και του λεμφικού συστήματος: Πολύ σπάνιες: Αντίδραση ομοιοζύμου με ορροιστία. Διαταραχές του Ανοσοποιητικού / Γενικές Διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: Πολύ Συχνές: * Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (υπέρταση, ναυτία, εξάνθημα, πυρετός, κνησμός, κνίδωση, ερεθισμός του λαιμού, ζάλη, υπόταση, ρινίτιδα, ρίγη, ταχυκαρδία, κόπωση, πόνος στοματοφάρυγγα, περιφερικό οίδημα, ερυθρότητα). Μη Συχνές: Αντίδρασεις σχετιζόμενες με την έγχυση (γεννημιαίο οίδημα, βροχοσπασμος, σπυρίγος, οίδημα του άδραγγο, αγγειονευρωτικό οίδημα, γεννημιαίο κνησμός, αναρροιστία, αναρροιστιοειδή αντίδραση). Διαταραχές του μεταβολισμού και της θέρμης: Συχνές: Υπερκοιλιακή αρρυθμία. Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Πολύ Συχνές: Κεφαλαλγία. Συχνές: παραισθησία, κνησμός, ζάλη, ισχαιμία. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Συχνές: αλλοίπια. Ψυχιατρικές Διαταραχές: Συχνές: κατάληξη, άγχος. Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: Συχνές: Δυσπεψία, διάρροια, γαστροοισοφαγική παλινδρομηση, εξέλιξη του στόματος, άγχος από κοιλίας. Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος: Συχνές: αρθραλγία / μυοσκελετικό άγχος, οστεοαρθρίτιδα, βροχίτιδα. * Αντιδράσεις που εκδηλώθηκαν μέσα σε 24 ώρες από την έγχυση. Βλέπε επίσης αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση παρακάτω. Οι αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση πιθανόν να εκδηλώθηκαν ως αποτέλεσμα υπεραισθησίας και/ή του μηχανισμού δράσης. **Πολιθηπικό κήληος αγωγής:** Οι ηλιοπροστασία κήληος θεραπείας σχετιζόταν με μία παρόμοια επώδυνη ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρήθηκε μετά την πρώτη έχωση. Το ποσοστό του συνόλου των ADRs μετά την πρώτη έχωση στο MabThera ήταν υψηλότερο κατά τους πρώτους 6 μήνες και μειώθηκε στη συνέχεια. Αυτό αποδόθηκε κυρίως στις αντιδράσεις έγχυσης (πιο συχνές στον πρώτο μήνηο θεραπείας), επιδεινώθηκαν της PA 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 σχετιζόταν με την έγχυση (IRRs). Μεταξύ των 3189 ασθενών που έλαβαν MabThera, 1135 (36 %) εκδηλώθηκαν τουλάχιστον μια IRR με 733/3189 (23%) των ασθενών να εκδηλώθηκαν τουλάχιστον μια IRR μετά την πρώτη έχωση της αρχικής έχωσης στο MabThera. Η επίπτωση των IRRs μειώνεται σε όλες τις επόμενες έγχυσεις. 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 των βαθμού 3 κατά CTC συμβλημάτων, καθώς και των IRRs που οδήγησαν σε δικηοτή της έγχυσης μειώθηκαν με τους μήνηους και ήταν σπάνιες μετά από τον 3^ο μήνηο. Η χορήγηση προληπτικής αγωγής με ενδορρηθία γλυκοκορτικοειδή μείωσε σημαντικά η συχνότητα και τη σοβαρότητα των IRRs (βλ. παρ. Ειδικές προσηυφίδες). Έχουν αναφερθεί σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις με μορφή έκδοσης μετά την κυκλοφορία του φορμάκιου. **Λοιμώξεις:** Ο συνοδηκός 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 οφουρούσαν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και ουροποιητικού. Η επίπτωση των λοιμώξεων, οι οποίες ήταν σοβαρές ή απαιτούσαν ενδορρηθία χορήγηση αντιβιοτικού ήταν περίπου 4 ανά 100 ασθενείς-έτη. Το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων δεν παρουσιάζει σημαντική αλλοίπια μετά από ηλιοπροστασία κήληους MabThera. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού (συμπεριλαμβανομένων της πνευμονίας) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, με παρόμοια συχνότητα εμφάνισης στις ομάδες του MabThera συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου. Έχουν αναφερθεί περιστασιακά θανατηφόρα προϊούσα πολυσυστασιακά λευκοεγκεφαλοπάθειες (PML) κατόπιν χρήσης του MabThera για τη θεραπεία αυτοδόσων νόσων. Αυτά συμπεριλαμβανόμενα τα Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και άλλες εκτός ενδείξεων αυτοδόσων νόσους, συμπεριλαμβανομένου του Συστηματικού Ερυθρωματώδους Λήυου (ΣΕΛ) και της Αγγειΐτιδας. Σε ασθενείς μη-Hodgkin λέμφωμα που λαμβάνουν rituximab σε συνδυασμό με κυταροσφαιβή χημειοθεραπεία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανεργασιόμενες ηπατίτιδες Β (βλέπε λέμφωμα μη-Hodgkin). Η επανεργασιόμενες της λοιμώξεων από ηπατίτιδα Β έχει επίσης πολύ σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς με PA που λαμβάνουν MabThera (βλ. παρ. Ειδικές προσηυφίδες). **Καρδιαγγειακή:** Σοβαρά καρδιακή συμβλήματα 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 ενδοκνήνη φάρμακο. Το ποσοστό των ασθενών με καρδιακά συμβλήματα (βλ. η σοβαρό) δεν αυξήθηκαν με τους ηλιοπροστασία κήληους θεραπείας. **Ημερομηνία αναδόσεων του κείμενου:** 25/05/2012. Για το ηλιπές κείμενο της Περιήγησης Χαρακτηριστικών του Προϊούτος, παρακαλούμε απευθύνεστε στη: Roche (Hellas) A.E., Αθήνες 4 & Δελφών, 15125 Μαρούσι Αττική, Τηλ: 210 6166100

Adenuric[®]

(febuxostat)

Άλμα προόδου στην ουρική αρθρίτιδα

Στόχος
το ουρικό οξύ
υπό έλεγχο!



MENARINI HELLAS A.E.

ΑΝ. ΔΑΜΒΕΡΓΗ 7, 10445 Αθήνα, ΤΗΛ.: 210-83.16.111-13, FAX: 210-83.17.343, E-MAIL: menarini@otenet.gr

Το Adenuric[®] αποτελεί σήμα κατατεθέν της Teijin Pharma Limited, Τόκιο, Ιαπωνία

