



www.ere.gr

Ελληνική ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Τόμος 24 Οκτώβριος-Νοέμβριος-Δεκέμβριος 2013 Τεύχος 4



ΚΩΔ. ΕΝΤΥΠΟΥ 013697 - ISSN 1105-6452

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

ΑΓ. ΚΩΝ/ΝΟΥ 40, 151 24 ΜΑΡΟΥΣΙ ΑΤΤΙΚΗΣ



ΠΑΡΗΡΗΜΕΝΟ
ΤΕΛΟΣ
Του Γραφείου
Κ.Ε.Μ.Π.
ΚΕΡΧΟΝΕΡΟΥ
Αριθμός Δέσφας
4654

ΠΩΣ ΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΣΕΤΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΣΥ-ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ • Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ ΤΩΝ ΤΣΓΒ/ΑΚΤΙΒΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΔΙΑΜΕΣΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ • ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ ΣΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ • Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΡΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΒΤΛΑ (B AND T LYMPHOCYTE ATTENUATOR) ΣΤΗΝ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΠΟΚΡΙΣΕΩΝ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ • ΓΙΓΑΝΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ. ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ Η ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ; • Η ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΤΗΣ ΤΟΣΙΛΙΖΟΥΜΑΜΠΗΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ • ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΔΝΑ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ • ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΑΣ; • ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΑΡΘΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ - LITERATURE HIGHLIGHTS

Hellenic rheumatology

GREEK RHEUMATOLOGICAL SOCIETY AND PROFESSIONAL ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS





PRIX GALIEN GREECE 2013
ΚΑΛΥΤΕΡΟ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ
www.prixgalien.gr

RoACTEMRA®
tocilizumab

THE LANCET
Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for
treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomized,
double-blind, controlled phase 4 trial

C. Gabay et al., on behalf of the ADACTA study investigators
www.thelancet.com Published online March 18, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60250-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60250-0)

Summary
Background
Methods

**Tocilizumab monotherapy
was superior to adalimumab
monotherapy for reduction
of signs and symptoms
of rheumatoid arthritis
in patients for whom
methotrexate was
deemed inappropriate.**

Gabay C, et al. Lancet 2013.



Roche (Hellas) A.E.
Αλαμάνος 4 & Δελφών,
151 25 Μαρούσι, Αττική
hellas.medinfo@roche.com
800 111 93 00 Ελλάδα (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)
800 92 668 Κύπρος (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)
210 61 66 100
Η εταιρία Roche Hellas AE είναι πιστοποιημένη με ISO 9001:2008.

Το προφίλ ασφάλειας του RoACTEMRA® στη μελέτη, είναι συνεπές με το ήδη γνωστό προφίλ ασφάλειας από το εκτεταμένο πρόγραμμα των κλινικών μελετών του φαρμάκου.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

www.roactemra.gr



Για την Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος ανατρέξτε στις σελίδες 166-167



Διεθνή Επιστημονικά Άρθρα

Ρευματολογίας

Μπείτε στο **www.iatrikostypos.com**
στην ενότητα **εξειδικευμένα άρθρα** και αποκτήστε πρόσβαση
στην αποδελτίωση (**abstracts**) όλων των δημοσιεύσεων από τα
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

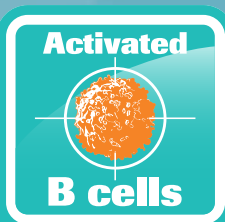
Edilys: T: 210 6195994, F: 210 6195726, E: info@edilys.gr

ΟΡΟΘΕΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Με 2 κύκλους
το χρόνο¹



MabRA -15-1/2013

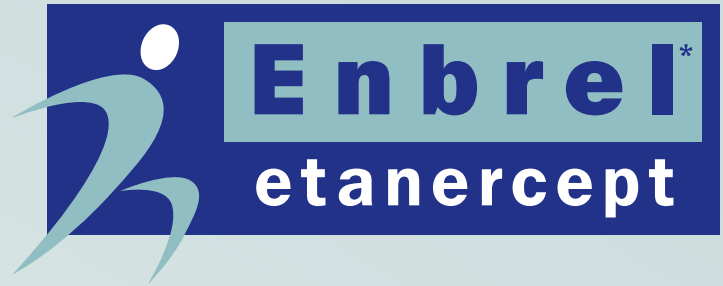


www.mabthera-ra.com

MABTHERA[®]
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. SEROPOSITIVE RESULTS.

1. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, ανατρέξτε στις σελίδες 170-172.



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



Ελληνική ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Τόμος 24

Τεύχος 4

Οκτώβριος-Νοέμβριος-Δεκέμβριος 2013

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΣΠΥΡΟΣ ΑΣΛΑΝΙΔΗΣ

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΤΡΟΝΤΖΑΣ

ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΜΠΕΡΜΠΕΡΙΔΗΣ

ΕΙΔ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΚΑΤΑΞΑΚΗ

ΤΑΜΙΑΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΔΕΡΜΙΤΖΑΚΗΣ

ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ ΠΕΤΡΟΣ ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ

ΛΑΖΑΡΟΣ ΣΑΚΚΑΣ

ΒΟΗΘΟΣ Δ/ΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΝΤΩΝΙΑ ΕΛΕΖΟΓΛΟΥ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Α. ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΣ Α. ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ

Σ. ΑΣΛΑΝΙΔΗΣ Χ. ΚΑΤΣΙΑΡΗ

Δ. ΓΟΥΛΕΣ Μ. ΤΕΚΤΟΝΙΔΟΥ

Ε. ΔΕΡΜΙΤΖΑΚΗΣ Κ. ΤΕΜΠΟΣ

Α. ΔΡΟΣΟΣ Κ. ΦΡΑΓΚΙΑΔΑΚΗ

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

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

ΕΡΓΑΣΙΕΣ, ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ
ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΜΕΛΩΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Ετήσιες Συνδρομές (συμπεριλαμβάνεται ΦΠΑ)
Ιατροί 15 € Οργανισμοί 30 €
Φοιτητές 6 € Βιβλιοθήκες 30 €
Εταιρείες 30 € Εξωτερικοί \$100

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ
EDILYS A.E.E.



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

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ - Contents

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ - guidelines

176

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ - editorial

Πώς να θεραπεύσετε ασθενή με ουρική αρθρίτιδα και συ-νοσηρότητες

180

Λάζαρος Ι. Σακκάς, Γεώργιος Βαϊόπουλος

How to treat a patient with gout and co-morbidities

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

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - review

Ο ρόλος της οικογένειας των TGFβ/ακτιβινών στην ανάπτυξη διάμεσης πνευμονοπάθειας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

183

Σοφία Π. Καραμπέλα, Ράνια Κολτσίδα, Δημήτριος Τ. Μπούμπας

Προσβολή του οισοφάγου στη συστηματική σκληροδερμία

188

Στυλιανός Πανόπουλος, Πέτρος Π. Σφηκάκης

Ο ρόλος του ανοσορρυθμιστικού υποδοχέα BTLA (B and T lymphocyte attenuator) στην ρύθμιση των ανοσολογικών αποκρίσεων και την παθογένεια του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου

192

Αμαλία Ζαμπουλάκη, Γεώργιος Μπερτσιάς

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα σε ασθενή με κακοήθες περιτοναϊκό μεσοθηλιώμα. Παρανεοπλασματικό σύνδρομο ή συνύπαρξη;

197

Γιαβρή Ειρήνη, Ελεζόγλου Αντωνία

Giant Cell Arteritis in a patient with malignant peritoneal mesothelioma. Paraneoplastic syndrome or coexistence?

Giavri I., Elezoglou A.

Η καινοτομία της τοσιλιζουμάμπης στην κλινική πράξη

204

Ε.Βρίτζαλη, Α.Θεοδωρίδου

The innovation of tocilizumab in clinical practice

Vritzali E, Theodoridou A

Μειωμένη επιδιορθωτική ικανότητα του DNA στην παθογένεια της αυτοανοσίας

208

Βασίλης Α. Σουλιάτης, Πέτρος Π. Σφηκάκης

ΜΕΛΕΤΕΣ - studies

Ποια είναι η διάγνωσή σας;

212

Γρηγόριος Θ. Σακελλαρίου, Μιχαήλ Ιωσηφίδης, Χαράλαμπος Μπερμπερίδης

What is your diagnosis?

Grigorios T. Sakellariou, Michael Iosifidis, Charalampos Berberidis

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΑΡΘΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ - literature highlights

214

Sandimmun



Neoral®

Ciclosporin.

Сиклоспорин

161091

281111111

 **NOVARTIS**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

120 χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών Λαμίας,

144 51 Μεταμόρφωση,

Τηλ.: 210 28 11 712

www.novartis.gr

Γραφείο Θεσσαλονίκης

120 χλμ. Θεσσαλονίκης - Ν. Μουδανιών

570 01 Θέρμη

τηλ.: 2310 424 039

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ: 210 2828812

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

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

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

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

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

Λάζαρος Ι. Σακκάς, MD, PhD

Διευθυντής Σύνταξης

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Ρευματολογική Κλινική

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Λάρισα 41 100

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

Έκταση άρθρων:

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

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

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

Σύνταξη εργασίας:

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

1. Σελίδα με τον τίτλο:

Σε αυτή αναγράφονται:

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

2. Περίληψη και Όροι Ευρετηρίου:

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

3. Κείμενο:

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

Sporilen[®] caps 60 x 50 mg, caps 60 x 100 mg
CICLOSPORIN

Lefluonia[®] διχοτομούμενα
tabs 30 x 20 mg
LEFLUNOMIDE



**Θεραπείες Εκλογής στην Αντιμετώπιση
της Ρευματοειδούς
& Ψωριασικής Αρθρίτιδας**

 **Pharmathen**

ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.Β.Ε.

Λ. Μαραθώνος 144, 153 51 Παλλήνη Αττικής
Γραφεία Επιστημονικής Ενημέρωσης: Λ. Κηφισίας 44, 151 25 Μαρούσι Αττικής
Τηλ.: 210 66 64 805-6, Fax: 210 66 64 804
e-mail: info@pharmathen.com - www.pharmathen.com

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 σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, ως εκθέτες πριν την τελεία ή κόμμα. Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στις Ανασκοπήσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 100, ενώ στα Άρθρα Σύνταξης τις 6 και χρησιμοποιείται ο τύπος αναγραφής τους που ακολουθείται στο Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (N Engl J Med 1997;336:306). Αναφέρεται το επώνυμο και τα αρχικά του ονόματος όλων των συγγραφέων, όταν αυτοί είναι έως 6. Όταν οι συγγραφείς είναι περισσότεροι από 6, αναγράφονται οι πρώτοι 6 και προστίθεται et al ή και συν. Ακολουθεί ο τίτλος της εργασίας, το όνομα του περιοδικού σε συντομία (όπως προτείνεται στο Index Medicus), το έτος έκδοσης του τεύχους, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα του, π.χ. Altman R, Alarcon G, Appellrouth 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 παράθεση της μετά τον τίτλο της εργασίας θα πρέπει να αναγράφεται [abstract]. Εάν το όνομα του συγγραφέα δεν αναφέρεται, αναγράφεται ο τίτλος του άρθρου χωρίς τη λέξη anonymous.

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

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

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

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

7. Πίνακες:

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

8. Εικόνες (σχήματα φωτογραφίες):

Τα σχήματα θα πρέπει να είναι καλοφτιαγμένα με 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.

Adenuric[®]

(febuxostat)



dfimon ADEN ADV 2/2013



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 Limited, Τόκιο, Ιαπωνία

Πώς να θεραπεύσετε ασθενή με ουρική αρθρίτιδα και συ-νοσηρότητες

Η ουρική αρθρίτιδα είναι από τις λίγες αρθρίτιδες που θεραπεύονται. Όμως η μέχρι σήμερα εμπειρία έχει δείξει ότι πολλοί ασθενείς δεν παίρνουν κατάλληλη θεραπεία. Πρόσφατα έχουν δημοσιευθεί κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου ρευματολογίας (ACR) για την ουρική αρθρίτιδα.¹ Η θεραπεία αυτή περιλαμβάνει θεραπεία της αρθρίτιδας, προφυλακτική θεραπεία της αρθρίτιδας, και αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας. Η θεραπεία της αρθρίτιδας περιλαμβάνει μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), colchicine, και κορτικοειδή, ή συνθετική ACTH. Η πρόληψη της αρθρίτιδας περιλαμβάνει ΜΣΑΦ, colchicine ή, σπανιότερα, χαμηλή δόση prednisolone. Η αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας περιλαμβάνει ελάττωση του βάρους σε όσους είναι υπέρβαροι, αποφυγή φαρμάκων και κατάχρησης ουσιών που αυξάνουν το ουρικό οξύ αίματος, όπως τα διουρητικά και το αλκοόλ, και υπερβολική κατανάλωση κρέατος. Όταν οι κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας είναι >2, η αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας περιλαμβάνει φάρμακο. Ο στόχος είναι το ουρικό οξύ αίματος να σταθεροποιηθεί < 6 mg/dL

Όμως σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα έχουν συνοδά νοσήματα / καταστάσεις που δεν επιτρέπουν ή επιβάλλουν προσοχή στη χορήγηση καθενός από τα παραπάνω φάρμακα. Η ιατρική βάση δεδομένων των βετεράνων της Αμερικής (Veterans Affairs) έδειξε ότι οι ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα έχουν υπέρταση (89%), υπερλιπιδαιμία (63%), χρόνια νεφρική νόσο (47%), στεφανιαία νόσο (37%), και σακχαρώδη διαβήτη (29%), και μόνο το 2% των ασθενών δεν είχε συνοσηρότητα.² Αυτό υποδηλώνει ότι ο θεράπων ιατρός πρέπει να προσέχει ιδιαίτερα για τυχόν αυξημένο κίνδυνο παρενεργειών των φαρμάκων λόγω της συνοσηρότητας αφεαυτής ή λόγω των συγχορηγούμενων φαρμάκων.

Τα ΜΣΑΦ έχουν αυξημένο κίνδυνο παρενεργειών από τους νεφρούς σε προϋπάρχουσα νεφρική νόσο (αυξημένη κρεατινίνη ορού), σε ελάττωση του δραστικού όγκου αίματος (λήψη διουρητικών, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), και σε υπολευκωματιναιμία (ηπατική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο). Αυξημένος κίνδυνος των ΜΣΑΦ παρενεργειών από το γαστρεντερικό σωλήνα υπάρχει σε ιστορικό γαστρορραγίας ή έλκους, λήψη αντιπηκτικών, και ηλικία > 65 ετών.

Η colchicine μεταβολίζεται με το ένζυμο του κυτοχρώματος CYP3A4 και απεκκρίνεται με μια κυτταρική αντλία, την P-glycoprotein (ABCB1) στα χοληφόρα του ήπατος και στα ουροφόρα σωληνάρια των νεφρών. Έτσι η colchicine έχει αυξημένο κίνδυνο παρενεργειών σε ηπατική βλάβη και σε νεφρική βλάβη. Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN), ανάλογα με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR), ταξινομείται σε 5 στάδια: (Πίνακας 1)

Για τη θεραπεία της κρίσης ουρικής αρθρίτιδας, σε στάδιο XNN σταδίου 1-2 η colchicine μπορεί να χορηγηθεί σε δόση 1 mg και μετά μία ώρα 0.5 mg. Δεν χορηγείται θεραπεία με colchicine σε στάδια XNN 3-5.³

Για την προφύλαξη κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας, η δόση

πίνακας 1.

ΣΤΑΔΙΟ	ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	GFR(ML/min/1.73m ²)
1	Όχι	≥90
2	ήπια	60-89
3	μέτρια	30-59
4	βαριά	15-29
5	τελικού σταδίου	<15 (ή αιμοκάθαρση)

της colchicine μειώνεται ως εξής (η δόση μειώνεται επιπλέον κατά 50% σε άτομα >70 ετών)⁴:

- 0.5 mg x 2/ημέρα όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι >50
- 0.5 mg/ημέρα όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι 35-49
- 0.5 mg κάθε 3η ημέρα όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι 10-34

Σημειωτέον ότι η κολχικίνη δεν αποβάλλεται με την αιμοκάθαρση.

Επίσης αυξημένο κίνδυνο παρενεργειών από την colchicine σε λήψη αναστολέων του κυτοχρώματος CYP3A4 και της P-glycoprotein. Η P-glycoprotein (ABCB1) είναι κυτταρική αντλία αποβολής από το κύτταρο πολλών φαρμάκων.⁴ Έτσι φάρμακα που χρησιμοποιούν ή αναστέλλουν την αντλία αυτή επηρεάζουν την αποβολή άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούν την ίδια αντλία (Πίνακας 2). Η colchicine μπορεί να επιδεινώσει ή να προκαλέσει υπέρταση, και δεν πρέπει να συγχρησιμοποιείται με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ACE inhibitors) και διουρητικά.⁴

Τα γλυκοκορτικοστεροειδή (ΓΚΣ) έχουν αρκετές παρενέργειες. Για τη θεραπεία της κρίσης ουρικής αρθρίτιδας, τα ΓΚΣ για πολύ λίγες ημέρες δεν αναμένεται να δημιουργήσουν μείζον πρόβλημα. Για την προφύλαξη κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας, τα ΓΚΣ μπορεί να χορηγηθούν εάν υπάρχει αντένδειξη/παρενέργειες σε ΜΣΑΦ ή κολχικίνη, οπότε μπορεί να προκύψουν προβλήματα παρενεργειών. Η δόση αναμένεται να είναι ≤10 mg/ημ. για τουλάχιστον 6 μήνες. Σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη απορρυθμίζουν τη ρύθμιση του σακχάρου αίματος που μερικές φορές η διαχείριση του είναι δύσκολη. Σε άτομα με οστεοπόρωση η χορήγηση ΓΣΚ επίσης είναι προβληματική. Στις περιπτώσεις αυτές, η εναλλακτική προσέγγιση αντί να χορηγηθούν τα ΓΚΣ ως προληπτική θεραπεία της αρθρίτιδας να χρησιμοποιούνται μόνο ως θεραπεία για λίγο κάθε προσβολής αρθρίτιδας, όταν εμφανιστεί. Η τελευταία τακτική δεν είναι πρόσφορη στην τοξώδη ουρική αρθρίτιδα με

πίνακας 2. Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα που αυξάνουν την τοξικότητα της colchicine

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ CYP3A4
ΑντιHIV1 φάρμακα (αναστολείς πρωτεάσης)
macrolide antibiotics (clarithromycin, erythromycin, telithromycin, azithromycin),
anti-fungal agents(itraconazole, ketoconazole),
Cyclosporin, tacrolimus
χυμός grapefruit
diltiazem, verapamil
ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ P-GLYCOPROTEIN(ABCB1)
statins (cyclosporin, tacrolimus)
Macrolide antibiotics
Protease inhibitors(anti-HIV1)
ketoconazole
digoxin

συνεχείς αρθραλγίες και αυξημένους δείκτες φλεγμονής. Για τους ασθενείς αυτούς όπως και για ασθενείς με συχνές κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας ανθεκτικούς στα προηγούμενα φάρμακα, αναστολέας της IL-1 μπορεί να είναι μια ασφαλής λύση (το canakinumab [150 mg] έχει πάρει έγκριση γιε αυτή την ένδειξη).

Τα φάρμακα για τη μείωση του ουρικού οξέος περιλαμβάνουν αναστολείς της οξειδάσης ξανθίνης (allopurinol, febuxostate) και ουρικήαση. Η allopurinol (Zyloric, zylapour) χρησιμοποιείται σε δόση 100-300 mg/ημ., αλλά μπορεί να φθάσει ως 800 mg/ημ. σε άτομα με καλή νεφρική και ηπατική λειτουργία. Η allopurinol χρησιμοποιείται σαν φάρμακο πρώτης επιλογής. Σε ΧΝΝ σταδίου 1-2, η allopurinol χορηγείται σε δόση 200-400 mg/ημέρα. Σε ΧΝΝ σταδίου 3-5 χορηγείται σε δόση 100 mg/ημέρα ή 300 mg δυο φορές την εβδομάδα.³ Ο κίνδυνος παρενεργειών αυξάνει σε

συν-χορήγηση με ampicillin, θειαζιδικά αντιδιουρητικά, και αναστολείς ACE. Η allopurinol μπορεί να ενισχύσει τη δράση της warfarin.⁵

Η febuxostate χρησιμοποιείται όταν υπάρχουν παρενέργειες ή, σπανιότερα, αναποτελεσματικότητα στην allopurinol σε δόση 40-120 mg/ημέρα. Σε ΧΝΝ σταδίου 1-2, η δόση είναι 40-80 mg/ημέρα. Σε ΧΝΝ σταδίου 3, η δόση είναι 40 mg/ημέρα. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ΧΝΝ σταδίου 4 και 5.

Ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού αποτελούν ιδιαίτερο πρόβλημα. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν ουρική αρθρίτιδα συχνά. Τα φάρμακα που λαμβάνουν μπορεί να περιλαμβάνουν azathioprine. Η azathioprine μετατρέπεται σε 6-mercaptopurine (6-MP) που μεταβολίζεται με τρία ένζυμα, ένα από τα οποία είναι η xanthine oxidase. Αναστέλλοντας την xanthine oxidase η allopurinol προκαλεί μυελοτοξικότητα από azathioprine και γι' αυτό η δόση της azathioprine πρέπει να μειωθεί δραστικά. Πιο κατάλληλη επιλογή είναι η αντικατάσταση της azathioprine με mycophenolate mofetil. Η cyclosporine μειώνει το GFR και αυξάνει την επαναρρόφηση ουρικού από τα ουροφόρα σωληνάκια. Η συν-χορήγηση της colchicine με cyclosporine επίσης αυξάνει πολύ τον κίνδυνο παρενεργειών από την colchicine. Τα ΜΣΑΦ επίσης αυξάνουν τα επίπεδα -και άρα την τοξικότητα- της cyclosporine. Στα άτομα αυτά, τα ΓΚΣ αποτελούν επιλογή για την θεραπεία της κρίσης ουρικής αρθρίτιδας.

abstract

How to treat a patient with gout and co-morbidities

LAZAROS I. SAKKAS, MD,DM, PHD(UK) /
GEORGE VAIPOULOS, MD, PHD

Βιβλιογραφία

1. Khanna D, Khanna PP, FitzGerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American college of rheumatology guidelines for the management of gout. Part 2: therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:1447-61
2. Keenen RT, O'Brien WR, Lee KH, Crittenden DB, Fisher MC, Goldfarb DS, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med* 2011;124:155-63
3. Curiel RV, Guzman NJ. Challenges associated with the management of gouty arthritis in patients with kidney disease: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;42:166-78
4. Terkeltaub RA. Colchicine update. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:411-19
5. Neogi T. gout. *New Engl J Med* 2011;364:443-52.

Ο ρόλος της οικογένειας των TGFβ/ακτιβινών στην ανάπτυξη διάμεσης πνευμονοπάθειας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Περίληψη

Οι διάμεσες πνευμονοπάθειες αποτελούν μια ετερογενή ομάδα φλεγμονωδών και ινωτικών παθήσεων του πνευμονικού παρεγχύματος, η διάγνωση των οποίων βασίζεται σε κλινικά, ακτινολογικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά. Πρόκειται για νόσο άγνωστης αιτιολογίας και πτωχής πρόγνωσης, με μέση θνησιμότητα 3-5 έτη από τη στιγμή της διάγνωσης. Διάφοροι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί στην παθογένεια της νόσου όπως γενετικοί παράγοντες (πρωτεΐνη C, IL-1, TNFα, IL-6, TGFβ), περιβαλλοντικοί παράγοντες (έκθεση σε διαλύτες, σκόνη, κάπνισμα), ιογενείς λοιμώξεις και άλληλοι φλεγμονώδεις μηχανισμοί. Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα στον πνεύμονα χαρακτηρίζονται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής του πνευμονικού παρεγχύματος, υπερπλησία των πνευμονοκυττάρων τύπου II και διήθησης των κυψελίδων από ηεμοφοκύτταρα, πηλασματοκύτταρα και ιστιοκύτταρα. Προοδευτικά παρατηρείται καταστροφή των κυψελίδων και εναπόθεση κολλαγόνου στο διάμεσο ιστό οδηγώντας σε αλληιώσεις τύπου μελικηρύθρας. Προσβολή του διάμεσου ιστού του πνεύμονος (διάμεση πνευμονοπάθεια [ΔΠΝ]) μπορεί να παρατηρείται και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ). Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΔΠΝ στη ΡΑ ανέρχεται σε 8.96 με υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης να παρουσιάζουν οι ηλικιωμένοι, οι άνδρες και οι ασθενείς με σοβαρότερη/εξωαρθρική νόσο. Η θνησιμότητα σε ασθενείς με ΡΑ και ΔΠΝ είναι 3 φορές υψηλότερη σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφανίζουν ΔΠΝ και η μέση επιβίωση δεν ξεπερνά τα 2-6 έτη. Η κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της ΔΠΝ και η ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπευτικών στόχων θα μπορούσε να συμβάλει στη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας από τη νόσο. Προϋπόθεση αποτελεί η κατανόηση των ανοσολογικών μηχανισμών ιστικής καταστροφής αλληλά και των μηχανισμών επιδιόρθωσης/αποκατάστασης του πνευμονικού ιστού που ενεργοποιούνται προκειμένου να αποκατασταθεί η βλάβη..

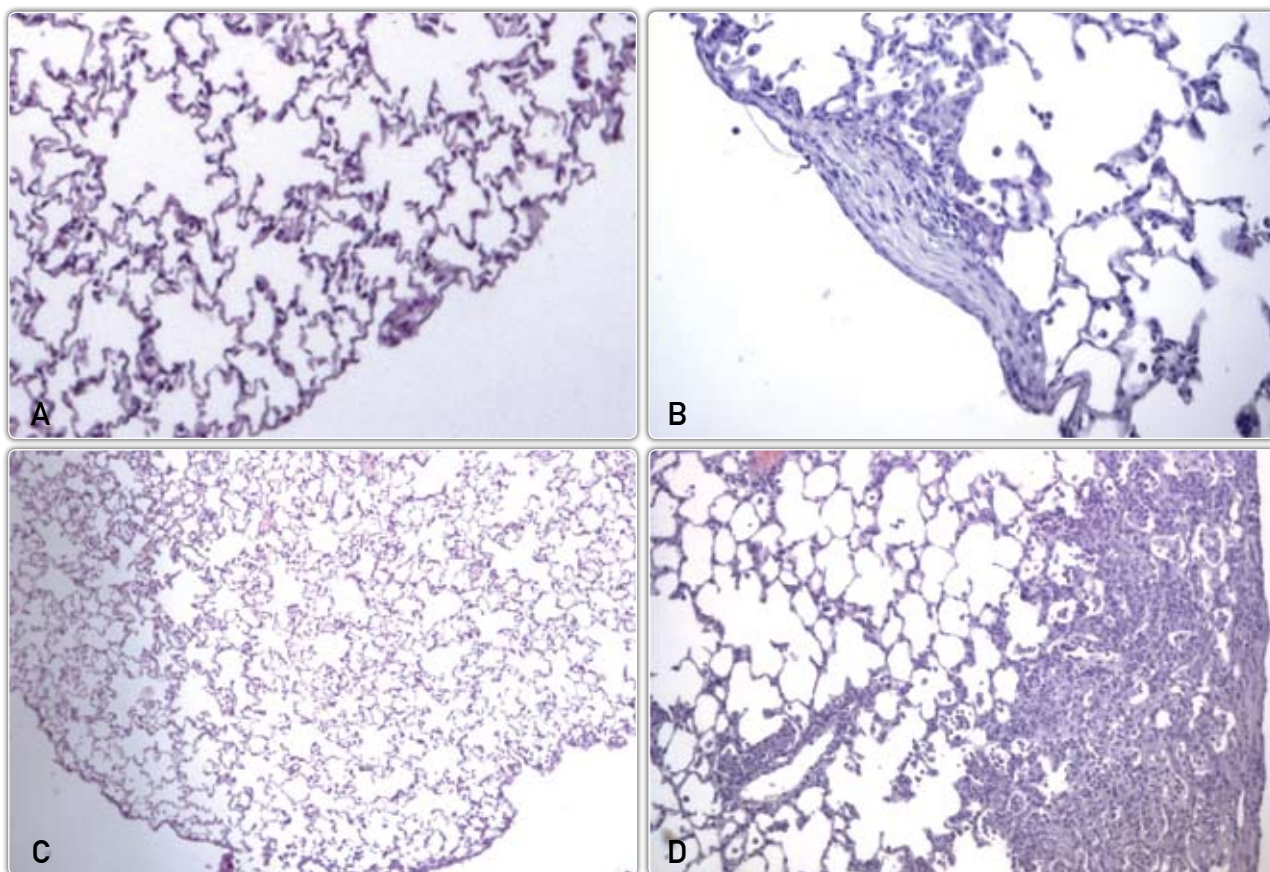
Λέξεις ευρητηρίου

Ακτιβίνη-Α, TGFβ, ρευματοειδής αρθρίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από καταστροφή των αρθρώσεων. Πρόκειται για μια σύνθετη ανοσολογική απόκριση που προκαλείται με τη συμμετοχή διαφόρων τύπων κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των Τ λεμφοκυττάρων που παράγουν ιντερλευκίνη 17⁽¹⁾. Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως TNFα, IL-1, IL-6 παίζουν κρίσιμο ρόλο στην παθογένεια της ΡΑ. Η εξέλιξη της νόσου οδηγεί προοδευτικά σε μη αναστρέψιμη βλάβη, αυξημένη συν-νοσηρότητα και πρόωρη θνησιμότητα.

Η προσβολή του διάμεσου ιστού πνεύμονος χαρακτηρίζεται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής του πνευμονικού παρεγχύματος, αρχικά στον υπουπεζωκοτικό ιστό, όπου παρατηρείται υπερπλασία των πνευμονοκυττάρων τύπου II, υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων και διήθηση των κυψελίδων από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και ιστιοκύτταρα (**Εικόνα 1**). Προοδευτικά καταστρέφονται οι κυψελίδες και αρχίζει η εναπόθεση κολλαγόνου στο διάμεσο ιστό οδηγώντας σε κυστικές βλάβες με παχιά τοιχώματα και αδρές αλλοιώσεις τύπου μελικηρύθρας (honeycomb pattern). Η βλάβη επεκτείνεται στους αεραγωγούς με εμφυσηματικές αλλοιώσεις (**Εικόνα 1**) και στη συνέχεια ακολουθεί η δια-



εικόνα 1. Επαγωγή πνευμονικής παθολογίας που προσομοιάζει την NSIP μετά από τη χορήγηση ζυμοζάνης σε ποντικούς SKG.

Η εικόνα Α (40x) απεικονίζει ένα φυσιολογικό πνεύμονα ενός μάρτυρα SKG ποντικού που έχει λάβει ενδοπεριτοναϊκή έγχυση (ip) με φυσιολογικό ορό. Στην εικόνα Β (40x) παρουσιάζεται πνευμονική ίνωση μετά από χορήγηση ζυμοζάνης σε ποντικό SKG με την ίδια μέθοδο ip. Η εικόνα C (10x) δείχνει μια άλλη περιοχή φυσιολογικού πνεύμονα και συγκρίνεται με την εικόνα D (10x) ενός SKG ποντικού που έχει χορηγηθεί ζυμοζάνη

δικασία αναμόρφωσης του παθολογικού πνευμονικού ιστού (remodeling) οδηγώντας στη πνευμονική ίνωση. Η ΡΑ είναι ένα από τα σημαντικότερα αυτοάνοσα νοσήματα που εκδηλώνουν προσβολή υπεζωκότα και προσβολή του διάμεσου πνευμονικού ιστού (ΔΠΝ).

Η διάμεση πνευμονοπάθεια (ΔΠΝ) είναι μια σημαντική συνοσηρότητα της ΡΑ⁽²⁾. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΔΠΝ στη ΡΑ ανέρχεται σε 8.96 με υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης να παρουσιάζουν οι ηλικιωμένοι, οι άνδρες και οι ασθενείς με σοβαρότερη/εξωαρθρική νόσο. Η θνησιμότητα σε ασθενείς με ΡΑ και ΔΠΝ είναι 3 φορές υψηλότερη σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφανίζουν ΔΠΝ και η μέση επιβίωση δεν ξεπερνά τα 2-6 έτη. Η κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της ΔΠΝ και η ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπευτικών στόχων θα μπορούσε να συμβάλει στη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας από τη νόσο.

ΤΟ SKG ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ ΤΗΣ ΔΙΑΜΕΣΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ ΣΤΗ ΡΑ

Μελέτες σε μοντέλα μυών με επαγόμενη αυτοάνοση αρθρίτιδα (όπως το μοντέλο υποδόριας χορήγησης κολλαγόνου) - έχουν συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου και την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών μέσων. Ωστόσο, η χρήση τους παρουσιάζει περιορισμούς στην περαιτέρω διερεύνηση της παθογένειας δεδομένου ότι η εμφάνιση αρθρίτιδας σε αυτά τα ζώα είναι αυτοπεριορισμένη.

Οι SKG ποντικοί έχουν υπομορφικά ZAP-70 αλληλία που επηρεάζουν τη θετική και αρνητική επιλογή των κυττάρων στο θύμο δίνοντας τη δυνατότητα σε αυτοδραστικά Τ κύτταρα να διαφύγουν στην περιφέρεια. Επιπροσθέτως, τα ρυθμιστικά μονοπάτια Τ (Treg) παίζουν σημαντικό ρόλο στον ομοιοστατικό έλεγχο της φλεγμονώδους απόκρισης^(3, 4). Έχουμε δείξει ότι κύτταρα του ανοσοποιητικού όπως, τα Foxp3 που εκφράζουν ρυθμιστικά κύτταρα Τ (Treg), πλασματοειδή δενδριτικά κύτταρα (pDCs) και CD11b++ Gr1 κατασταλτικά κύτταρα προερχόμενα από τον μυελό των οστών (MDSCs), είναι σημαντικά για τη πρόληψη ασθενειών στον άνθρωπο και το ποντίκι^(5, 6). Επαγωγή των ρυθμιστικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των Tregs, pDCs και των MDSCs, μπορεί να βελτιώσει τη νόσο στις αρθρώσεις και το πνεύμονα.

Σε στείρο περιβάλλον τα ζώα είναι ασυμπτωματικά, αντίθετα η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ενός παραγώγου μυκήτων, της ζυμοζάνης (παραγώγο μυκήτων που

προσδένεται στη Dectin-1 μια λεκτίνη τύπου C) οδηγεί στην εμφάνιση αρθρίτιδας. Τα θυληκά ζώα εμφανίζουν συχνότερη και εκτενέστερη προσβολή των αρθρώσεων σε σχέση με τους αρσενικούς μύες. Ταυτόχρονα παρουσιάζουν αύξηση του ρευματοειδούς παράγοντα αλλά και εξωαρθρικές βλάβες, όπως διάμεση πνευμονίτιδα, υποδερματίτιδα και νεκρωτικά οζίδια παρόμοια με τα ρευματοειδή οζίδια στην ΡΑ και σε αγγειίτιδα^(7, 8). Το σημαντικότερο χαρακτηριστικό αυτού του συγκεκριμένου ζωικού προτύπου, αποτελεί το γεγονός ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ζώων που αναπτύσσουν αρθρίτιδα, αναπτύσσουν συγχρόνως και ΔΠΝ (**Εικόνα 1**). Συνεπώς, οι ποντικοί SKG θεωρούνται το πιο αξιόπιστο ζωικό πρότυπο μη ειδικής διάμεσης πνευμονίας (NSIP) στο πειραματικό μοντέλο της ΡΑ.

Ενδεικτικά, οι μύες που αναπτύσσουν εικόνα ΔΠΝ, παρουσιάζουν αθροίσεις φλεγμονωδών κυττάρων (κυρίως CD4+ Τ λεμφοκυττάρων, μακροφάγων και ουδετερόφιλων) στον πνευμονικό παρέγχυμα, αυξημένα επίπεδα εναπόθεσης κολλαγόνου και ινικής στο διάμεσο ιστό και τελικά καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος με αποτέλεσμα μείωση της ενδοτοκότητας του πνεύμονα. Το πρότυπο αυτό προσομοιάζει κύρια χαρακτηριστικά της NSIP σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι τόσο η NSIP, όσο και η UIP (Usual Interstitial Pneumonitis) στη πραγματικότητα αποτελούν δυο όψεις της ίδιας οντότητας, όπου η NSIP αποτελεί την απαρχή ενώ η UIP το τέλος της ΔΠΝ της ΡΑ.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΚΤΙΒΙΝΗΣ Α ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΜΕΣΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ

Τουλάχιστον 40 διαφορετικοί τύποι κυττάρων συμμετέχουν στην οργανογένεση των πνευμόνων. Η διατήρηση της αρχιτεκτονικής και η λειτουργία του πνεύμονα συντηρείται χάρη στην ικανότητα εξειδικευμένων προγονικών κυττάρων να αναγεννούν τον πνευμονικό ιστό που καταστρέφεται ως αποτέλεσμα της καθημερινής φθοράς (wear and tear) ή της βλάβης από τοξίνες, μηχανικούς παράγοντες, λοιμώξεις ή δυσανάλογη ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος και της φλεγμονώδους αντίδρασης. Παρόλο που ο πνεύμονας έχει εξαιρετική ικανότητα να αποκαθιστά γρήγορα την ιστική βλάβη, υπάρχουν καταστάσεις όπου οι αναγεννητικοί μηχανισμοί του ανεπαρκούν ή οδηγούνται προς παθολογική κατεύθυνση. Αποτέλεσμα αυτής της παθολογικής αναδόμησης του πνευμονικού ιστού είναι η χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση που μπορεί να καταλήξει σε προοδευτική ίνωση του πνεύμονα. Σημα-

ντικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία διαδραματίζει το σηματοδοτικό σύστημα της υπεροικογένειας του TGF- β (transforming growth factor)⁽¹⁾.

Η Ακτιβίνη Α (activin A) είναι μέλος της υπεροικογένειας του TGF- β και συμμετέχει σε διάφορα στάδια της ανοσίας και της αποκατάστασης της ιστικής βλάβης στον πνεύμονα⁽¹⁾. Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι υπερέκφραση της ακτιβίνης Α με τη χρήση ανασυνδυασμένων αδενοϊών προκαλεί σοβαρή φλεγμονώδη αντίδραση, μείωση της ενδοτικότητας του πνεύμονα και πνευμονική ίνωση. Η ιστολογική εικόνα είναι παρόμοια με αυτή της μη-ειδικής διάμεσης πνευμονίτιδας NSIP (Non-specific interstitial pneumonia). Αδρανοποίηση της Ακτιβίνης Α με ανασυνδυασμένη χιμαϊρική πρωτεΐνη ACTRIIB-FeHis6 μειώνει την ίνωση και τη φλεγμονή και αποκαθιστά τις μηχανικές ιδιότητες και τη λειτουργία του πνεύμονα⁽¹⁾.

Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις, ότι η υπερέκφραση της ακτιβίνης Α στον πνεύμονα (μέσω της χρήσης αδενοϊών), επάγει την εμφάνιση φλεγμονής, εναπόθεση κολλαγόνου, προοδευτική καταστροφή των κυψελίδων και εγκατάσταση ίνωσης, θα εξετάσουμε το μηχανισμό δράσης της στη ΡΑ. Συγκεκριμένα, θα εξετάσουμε το ρόλο της Ακτιβίνης Α στην ανοσιακή/φλεγμονώδη εξεργασία και στην παθολογική αποκατάσταση της ιστικής βλάβης με ινώδη ιστό.

Δεδομένα υποστηρίζουν ότι η αναστολή της φλεγμονής σε ασθενείς μας με ΡΑ υπό αντι-TNF έχει ως αποτέλεσμα την σταθεροποίηση της πνευμονικής νόσου, όπως αυτή εκτιμήθηκε με πνευμονικές δοκιμασίες και HRCT με μείωση θολής υάλου και αναστολής της εξέλιξης της ινώσεως⁽⁹⁾. Η κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της ΔΠΝ και η ανάπτυξη περισσότερο αποτελεσματικών στρατηγικών για την θεραπεία θα μπορούσε δυνητικά να συμβάλει στην μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας από τη νόσο.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Οι συγγραφείς επιθυμούν να ευχαριστήσουν τον κ. Π. Σιδερά και το Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, για την υποστήριξή τους στην πραγματοποίηση αυτής της ερευνητικής μελέτης.

abstract

Interstitial lung diseases (ILD) are a well known heterogeneous group of inflammatory and fibrotic disorders of the lung parenchyma. The disease diagnosis is based on clinical, radiological and pathological features. ILD's have unknown etiology and poor prognosis, with an average of mortality 3.5 years from the time of diagnosis. Several factors have been implicated in the ILD pathogenesis such as genetic factors (protein C, IL-1, TNF α , IL-6, TGF β), environmental factors (exposure to solvents, dust, smoke), viral infections and other inflammatory mechanisms. Histopathologic manifestations found in the lung sections are mostly characterized by disruption of the lung parenchyma architecture, type II pneumocyte hyperplasia and lymphocytic alveolar infiltration, with plasma cells and histiocytes. Histological observations of the lung parenchyma showed progressive destruction of alveolar tissue and derangement of collagen deposition in the interstitium leading to honeycomb alterations (fibrosis). Interstitial lung disease (ILD) is one of the major pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis (RA). The risk of developing ILD is higher in RA patients who ARE older at the time of disease onset, in male patients, and in individuals with more severe RA. The risk of death for RA patients with ILD is 3 times higher than in RA patients without ILD, with a median survival after ILD diagnosis to 2.6 years. A clearer understanding of ILD pathogenesis and the development of better strategies for the treatment of ILD will contribute to reducing morbidity and mortality among the individuals with RA.

Index terms

activin-A, TGF β , rheumatoid arthritis, interstitial lung disease

Βιβλιογραφία

1. Apostolou E, Stavropoulos A, Sountoulidis A, Xirakia C, Giaglis S, Protopapadakis E, et al. Activin-A overexpression in the murine lung causes pathology that simulates acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185: 382-91
2. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010;62: 1583-91
3. Duarte J, Agua-Doce A, Oliveira VG, Fonseca JE, Graca L. Modulation of IL-17 and Foxp3 expression in the prevention of autoimmune arthritis in mice. *PLoS One* 2010;5: e10558
4. Tanaka S, Maeda S, Hashimoto M, Fujimori C, Ito Y, Teradaira S, et al. Graded attenuation of TCR signaling elicits distinct autoimmune diseases by altering thymic T cell selection and regulatory T cell function. *J Immunol* 2010;185: 2295-305
5. Verginis P, McLaughlin KA, Wucherpfennig KW, von Boehmer H, Apostolou I. Induction of antigen-specific regulatory T cells in wild-type mice: visualization and targets of suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105: 3479-84
6. Kavousanaki M, Makrigiannakis A, Boumpas D, Verginis P. Novel role of plasmacytoid dendritic cells in humans: induction of interleukin-10-producing Treg cells by plasmacytoid dendritic cells in patients with rheumatoid arthritis responding to therapy. *Arthritis Rheum* 2010;62: 53-63
7. Keith RC, Powers JL, Redente EF, Sergew A, Martin RJ, Gizinski A, et al. A novel model of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease in SKG mice. *Exp Lung Res* 2012;38: 55-66
8. Sakaguchi N, Takahashi T, Hata H, Nomura T, Tagami T, Yamazaki S, et al. Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice. *Nature* 2003;426: 454-60
9. Antoniou KM, Mamoulaki M, Malagari K, Kritikos HD, Bouros D, Siafakas NM, Boumpas DT. Infliximab therapy in pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disease. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25: 23-8

Προσβολή του οισοφάγου στη συστηματική σκληροδερμία

Εισαγωγή

Η Συστηματική Σκληροδερμία (ΣΣ) είναι αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από λειτουργικές και δομικές διαταραχές των μικρών αγγείων και παθολογική παραγωγή και εναπόθεση κολλαγόνου στο δέρμα και στα εσωτερικά όργανα μεταξύ των οποίων και στον οισοφάγο. Ο οισοφάγος είναι το δεύτερο πιο συχνά προσβεβλημένο όργανο μετά το δέρμα και η οισοφαγική προσβολή παρατηρείται σε ποσοστό 70-90%⁽¹⁾ των ασθενών, η δε επίπτωση της δεν σχετίζεται με το φύλο, τον τύπο της νόσου (διάχυτο ή περιορισμένο) ή την ηλικία εμφάνισης της νόσου^(2,3).

Παθοφυσιολογικά, η προσβολή του οισοφάγου αποτελεί τη συσταμένη των διαταραχών: α) της μικροκυκλοφορίας, β) της ανοσολογικής απόκρισης, γ) του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Περιήληπτικά, η αγγειοπάθεια αποτελεί το πρώιμο γεγονός που επηρεάζει την αιμάτωση των τροφοφόρων αγγείων των νευρικών ινών του οισοφάγου, ενώ εν συνέχεια η υποξία, η συμπίεση των νευρικών ινών από τον ινώδη ιστό και η παρουσία αντινευρωνικών αντιμυοσκελετικών αντισωμάτων συμβάλλουν στην ανάπτυξη της αυτόνομης νευροπάθειας⁽⁴⁾. Παράλληλα η ατροφία των λείων μυικών ινών και η ακόλουθη αντικατάστασή τους από ινώδη ιστό, λόγω της παθολογικής ινωτικής διεργασίας, συμβάλλει στην ανάπτυξη ίνωσης στον κατώτερο οισοφάγο και στον κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα (ΚΟΣ). Στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών το ανώτερο τριτημόριο του οισοφάγου (γραμμωτός μύς) και ο ανώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας δεν επηρεάζονται. Οι βλάβες αφορούν κυρίως τα κατώτερα δυο τριτημόρια που περιέχουν λείες μυικές ίνες καθώς επίσης τον κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα με συνέπεια την μειωμένη περισταλτικότητα του λείου οισοφάγου και την ατελή σύγκλειση του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα λόγω μειωμένης πίεσης ηρεμίας⁽⁵⁾.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Τα συμπτώματα στους ασθενείς με συστηματική σκληροδερμία και οισοφαγική προσβολή οφείλονται αφενός μεν στην μειωμένη περισταλτικότητα αφετέρου δε στην μειωμένη πίεση ηρεμίας του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα. Είναι ενδιαφέρον να τονιστεί ότι η ένταση των συμπτωμάτων δεν είναι ανάλογη με τα αντικειμενικά ευρήματα των λειτουργικών δοκιμασιών και παρότι 75-90% των ασθενών αποδεικνύεται ότι έχουν μειωμένη περισταλτικότητα ή πίεση ηρεμίας στον ΚΟΣ, αρκετοί από αυτούς δεν αναφέρουν συμπτώματα⁽⁶⁾. Στην πρώτη περίπτωση οι ασθενείς σε ποσοστό μέχρι και 80% παραπονιούνται για δυσκαταποσία και αναφέρουν συχνά την ανάγκη λήψης υγρών για την προώθηση του βλωμού. Στην δεύτερη περίπτωση η μειωμένη πίεση του ΚΟΣ και η ατελής σύγκλειση αυτού έχουν ως αποτέλεσμα την παλινδρόμηση γαστρικού περιεχομένου (ΓΟΠ) στις περιπτώσεις όπου η ενδοκοιλιακή πίεση είναι μεγαλύτερη της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ (π.χ έντονος βήχας, κατάκλιση κ.α). Η παλινδρόμηση γαστρικών οξέων ερεθίζει το γαστρικό βλεννογόνο με αποτέλεσμα πάνω από 70% των ασθενών να αναφέρουν οπισθοστερνικό καύσο και αίσθημα αναγωγών. Η παρατεταμένη δε έκθεση του οισοφαγικού βλεννογόνου στα γαστρικά οξέα έχει σοβαρές επιπλοκές όπως διαβρωτική οισοφαγίτιδα, στενώσεις και λιγότερο συχνά αιμορραγίες, διάτρηση, οισοφάγο Barrett και αδενοκαρκίνωμα. Μια άλλη επιπλοκή που μπορεί να παρατηρηθεί είναι η οισοφαγική καντιντίαση ή η οισοφαγίτιδα

από έρπη ή μεγαλοκυτταριοί. Επίσης συχνά υπάρχουν και εκδηλώσεις από γειτονικά όργανα όπως κυνάγχη, λαρυγγίτιδα, βράγχος φωνής, πολύποδες ακόμη και κοκκιώματα των φωνητικών χορδών.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφερθεί ότι στους ασθενείς με ΓΟΠ είναι συχνή η εισρόφηση των γαστρικών οξέων με αποτέλεσμα την πρόκληση ή την επιδείνωση προϋπάρχουσας διάμεσης πνευμονοπάθειας⁽⁷⁾, την παρουσία χρόνιου βήχα και τις κρίσεις βρογχικού άσθματος. Τέλος πολλές φορές οι ασθενείς από φόβο για την εμφάνιση των συμπτωμάτων περιορίζουν ή αποφεύγουν τη λήψη τροφής, υποσιτίζονται και παρουσιάζουν σημαντική απώλεια βάρους και καχεξία.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται συνήθως για τον λειτουργικό ή ανατομικό έλεγχο του οισοφάγου σε ασθενείς με ΣΣ είναι η μανομετρία, το οισοφαγογράφημα με βάριο, η οισοφαγοσκόπηση και η 24ωρη ΡΗμετρία⁽⁸⁾.

Η μανομετρία και η μανομετρία υψηλής ευκρίνειας που χρησιμοποιείται περισσότερο τα τελευταία χρόνια είναι μέθοδοι με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα και αποτελούν την εξέταση εκλογής για την ανίχνευση λειτουργικών διαταραχών του οισοφάγου. Οι μελέτες κινητικότητας με την μανομετρία σε ασθενείς με συστηματική σκληροδερμία αναδεικνύουν μειωμένη ταχύτητα και μειωμένο ύψος περισταλτικών κινήσεων ή ακόμα και πλήρη απουσία περισταλισμού στον λείο οισοφάγο. Πολλές φορές δε, συνυπάρχει χαμηλή πίεση ηρεμίας του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα (ΚΟΣ) ενώ συχνό εύρημα επίσης είναι η έλλειψη συγχρονισμού ανάμεσα στις συσπάσεις του οισοφάγου και την διάνοιξη του ΚΟΣ⁽⁹⁾. Η μανομετρία υψηλής ευκρίνειας παρέχει την δυνατότητα ανεύρεσης διαταραχών στην κινητικότητα του οισοφάγου σε πολύ πρώιμα στάδια της νόσου ή ακόμα και σε μικρές μόνο περιοχές του οισοφάγου. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι με την κλασική μανομετρία γίνεται καταγραφή της κινητικότητας σε συγκεκριμένα (οκτώ) σημεία του οισοφάγου ενώ η μανομετρία υψηλής ευκρίνειας διαθέτει 36 σημεία καταγραφής κατά μήκος του οισοφάγου και επιτρέπει έτσι πλήρη απεικόνιση της λειτουργίας της κατάποσης⁽¹⁰⁾. Ο μεγάλος αριθμός των σημείων καταγραφής επιτρέπει τον έλεγχο της λειτουργίας του ανώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα, την κίνηση του βλωμού σε κάθε τμήμα του οισοφάγου και την λειτουργική ανατομία του ΚΟΣ.

Το οισοφαγογράφημα με βάριο (βαριούχο γεύμα) είναι

μια απλή και εύκολη μέθοδος που βοηθά στην εντόπιση διατάσεων, στενώσεων και ελκών κατά μήκος του οισοφάγου ωστόσο παρέχει πολύ λίγες πληροφορίες σχετικά με τη παρουσία και την έκταση της ΓΟΠ⁽¹¹⁾. Η ενδοσκόπηση είναι η καλύτερη μέθοδος για την ανάδειξη ανατομικών βλαβών του βλεννογόνου όπως είναι η οισοφαγίτιδα, ο οισοφάγος Barrett και το αδενοκαρκίνωμα⁽¹²⁾. Η 24ώρη ΡΗμετρία είναι μια εναλλακτική μέθοδος για τη διάγνωση της ΓΟΠ κατά την οποία αξιολογούνται η διάρκεια του χρόνου που το ΡΗ στον οισοφάγο είναι χαμηλότερο από 4 και η συχνότητα των παλινδρομήσεων. Πτώση του ΡΗ στον αυλό του οισοφάγου κάτω του 4, η οποία διαρκεί περισσότερο από 10-18 δευτερόλεπτα υποδηλώνει γαστροοισοφαγική παλινδρομηση. Η μέθοδος αυτή ωστόσο είναι μια διαδικασία δαπανηρή, δυσάρεστη για τον ασθενή και για το λόγω αυτό η χρήση της περιορίζεται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις (διαφορική διάγνωση από σπινθηρογράφημα, έλεγχος αποτελεσματικότητας της θεραπείας σε ανθεκτικές μορφές νόσου κ.α). Τέλος άλλες δοκιμασίες που μπορεί να χρησιμοποιηθούν κατά περίπτωση είναι το σπινθηρογράφημα και το ενδοαυλικό υπερηχογράφημα.

Τελευταία μια νέα μέθοδος έχει αρχίσει να χρησιμοποιείται στην αξιολόγηση της λειτουργικότητας του οισοφάγου, η οισοφαγική πληθυσμογραφία με την οποία ελέγχεται με μεγάλη ακρίβεια η κίνηση του βλωμού σε όλο το μήκος του οισοφάγου καθώς επίσης μπορεί να διακρίνει αν λαμβάνει χώρα παλινδρομηση υγρών ή παλινδρομηση αέρα. Η μέθοδος αυτή σε συνδυασμό με την μανομετρία υψηλής ευκρίνειας έχει πολλά πλεονεκτήματα και παρέχει πολύ μεγάλο όγκο πληροφοριών για τη λειτουργία του οισοφάγου και ίσως αποτελέσει στο μέλλον τη μέθοδο εκλογής για την διαγνωστική προσπέλαση της ΓΟΠ και της οισοφαγικής προσβολής στη ΣΣ.⁽¹³⁾

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της οισοφαγικής προσβολής στην ΣΣ περιλαμβάνει τις αλλαγές ορισμένων συνθηκών ζωής, την φαρμακευτική αγωγή και σπανιότερα τις χειρουργικές η ενδοσκοπικές παρεμβάσεις. Όσον αφορά στο πρώτο κομμάτι οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την αποφυγή διαφόρων τροφών που προκαλούν χάλαση του ΚΟΣ και επιτείνουν έτσι τη ΓΟΠ όπως είναι ο καφές, τα λιπαρά γεύματα και η σοκολάτα, την διακοπή του καπνίσματος, την αποφυγή λήψης τροφής τουλάχιστον 2-3 ώρες πριν τη κατάκλιση, την λήψη μικρών και συχνών γευ-

μάτων κ.α.⁽¹⁴⁾

Η θεραπευτική αγωγή περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιεκκριτικών παραγόντων όπως είναι οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ομεπραζόλη, παντοπραζόλη κ.α) ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ισταμίνης H₂ (π.χ ρανιτιδίνη) και δευτερευόντως προκινητικών παραγόντων^(15,16). Οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ) αποτελούν τη θεμέλιο λίθο της θεραπευτικής αγωγής για την ΓΟΠ από το 1989 όταν εμφανίσθηκε ο πρώτος από αυτούς, η ομεπραζόλη. Διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα τους στην μείωση της γαστρικής οξύτητας, στην ύφεση των συμπτωμάτων, στην επούλωση των βλαβών του βλεννογόνου και στην πρόληψη των επιπλοκών της ΓΟΠ και έχουν περιγράψει την υπεροχή τους έναντι των ανταγωνιστών των υποδοχέων ισταμίνης H₂^(17,18). Οι ανταγωνιστές υποδοχέων ισταμίνης αποτελούν δεύτερη επιλογή και χορηγούνται όταν υπάρχει αντένδειξη χορήγησης ΑΑΠ, όπως συμβαίνει σε ταυτόχρονη λήψη κλοπιδογρέλης, σε βαρεία οστεοπόρωση, σοβαρή έλλειψη βιταμίνης Β₁₂ κ.α. Όσον αφορά τα προκινητικά φάρμακα, γενικά αυξάνουν την κινητικότητα του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα επιταχύνουν τη γαστρική κένωση και πιθανώς αυξάνουν την πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ αλλά η χορήγηση τους είναι αποτελεσματική στην ύφεση των συμπτωμάτων κυρίως στα αρχικά στάδια της νόσου όταν ο μυϊκός ιστός του οισοφάγου είναι σχετικά ακέραιος και δεν έχει αντικατασταθεί από ινώδη ιστό^(19,20,21). Τα προκινητικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι κατά πρώτο λόγω η δομπεριδόνη ένας περιφερικός ντοπαμινεργικός ανταγωνιστής και λιγότερο συχνά η μετοκλοπραμίδη, ένας ντοπαμινεργικός ανταγωνιστής και χολινεργικός αγωνιστής, λόγω των παρενεργειών που παρουσιάζει στο ΚΝΣ (λήθαργος, εξωπυραμιδική συνδρομή κ.α). Διάφοροι άλλοι προκινητικοί παράγοντες έχουν δοκιμαστεί στην αντιμετώπιση της ΓΟΠ όπως η οισαπρίδη, η τιγασερόδη κ.α αλλά λόγω των αρκετών παρενεργειών που προκαλούν δεν χρησιμοποιούνται στην καθημερινή πράξη.

Σε δυο πρόσφατες μελέτες διερευνήθηκε η επίδραση της βουσπιρόνης, ενός αγωνιστή του σεροτονεργικού υποδοχέα 5-HT_{1A}, στην κινητικότητα του οισοφάγου σε υγιείς εθελοντές και παρατηρήθηκε αύξηση τόσο του περισταλτισμού του λείου οισοφάγου όσο και της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ^(22,23). Η συγκεκριμένη ουσία έχει αρκετά πλεονεκτήματα (εύκολος τρόπος χορήγησης, απουσία σοβαρών παρενεργειών, χαμηλό κόστος) και θα μπορούσε να αποτελέσει μια επιπλέον θεραπευτική επιλογή, εφόσον μελλοντικές κατάλληλα σχεδιασμέ-

νες μελέτες επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα της βουσπιρόνης στην αύξηση της κινητικότητας του οισοφάγου και στην άμβλυση των συμπτωμάτων των ασθενών με ΣΣ και οισοφαγική προσβολή.

Τέλος σε ορισμένες κατάλληλα επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών με ΣΣ και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση που δεν ανταποκρίνονται σε καμιά άλλη θεραπευτική παρέμβαση μπορούν να εφαρμοστούν ενδοσκοπικές (π.χ ενδοσκοπική λύση στενώσεων) ή χειρουργικές τεχνικές (θολοπλαστική κατά Touret) με μέτρια ωστόσο αποτελέσματα.⁽¹⁴⁾

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο οισοφάγος είναι το πιο συχνά προσβεβλημένο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα στους ασθενείς με ΣΣ και δεύτερο μεταξύ όλων των οργάνων, μετά το δέρμα. Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση είναι μια πολύ συχνή κλινική εκδήλωση και σχετίζεται με ποικίλες επιπλοκές αλλά και εξωοισοφαγικές εκδηλώσεις ενώ η ενδελεχής εξέταση των ασθενών αποκαλύπτει διαταραχές του οισοφάγου ακόμα και σε αρκετούς ασθενείς που δεν αναφέρουν συμπτώματα. Οι αλλαγές στις συνήθειες ζωής και η φαρμακευτική αγωγή είναι πρωταρχικής σημασίας τόσο για την αντιμετώπιση της ΓΟΠ όσο και για την πρόληψη των επιπλοκών και τη μείωση της θνητότητας ενώ οι διάφορες επεμβατικές τεχνικές έχουν περιορισμένη αξία σε ορισμένους μόνο ασθενείς.

Βιβλιογραφία

1. Walker UA, Tyndall A, Chirzak L et al.: Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma trials and research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:754-63.
2. Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24: 29-39.
3. Panopoulos ST, Bournia VK, Sfikakis PP. Is vasculopathy associated with systemic sclerosis more severe in men? *J Rheumatol*. 2013 Jan;40(1):46-51. doi: 10.3899/jrheum.120667. Epub 2012 Nov 1.
4. Bertinotti L, Bracci S, Nacci F et al.:The autonomic nervous system in systemic sclerosis. A review. *Clin Rheumatol* 2003;23: 1-5.
5. Ebert EC. Esophageal disease in scleroderma. *J Clin Gastroenterol* 2006 Oct; 40(9):769-75.
6. Kaye SA, Siraj QH, Agnew J, Hilson A, Black CM. Detection of early asymptomatic esophageal dysfunction in systemic sclerosis using a new scintigraphic grading method. *J Rheumatol* 1996; 23:297-301.
7. Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, Silver RM. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic

- sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40(3):241-9.
8. Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, et al: Assessment of gastrointestinal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 21 (Suppl. 29.): S15-S18.
 9. Savarino E, Mei F, Parodi A, et al. Gastrointestinal motility disorder assessment in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jun;52(6):1095-100. doi: 10.1093/rheumatology/kes429. Epub 2013 Feb 4.
 10. Carlson DA, Pandolfino JE. High-resolution manometry and esophageal pressure topography: filling the gaps of convention manometry. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(1):1-15.
 11. Radiographic evaluation of esophageal function. Summerton SL. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2005;15(2):231-42.
 12. Esophagoscopy and endoscopic esophageal ultrasound in the assessment of esophageal function. Zuccaro G Jr. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;13(3):226-33.
 13. Evaluation of esophageal motor function in clinical practice. Gyawali CP, Bredenoord AJ, Conklin JL, Fox M, Pandolfino JE, Peters JH, Roman S, Staiano A, Vaezi MF. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(2):99-133.
 14. Sallam H, McNearney TA, Chen JD. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(6):691-712.
 15. Hart AM. Evidence-based recommendations for GERD treatment. *Nurse Pract.* 2013;38(8):2634.
 16. Pharmacological management of GERD: where does it stand now? Hershcovici T, Fass R. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32(4):258-64.
 17. van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P et al, Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;(11):CD002095. doi: 10.1002/14651858.CD002095.pub4.
 18. Chiba, N. et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112, 1798-1810
 19. Prokinetic therapy in gastroesophageal reflux disease. Champion MC. *Can J Gastroenterol.* 1997;11 Suppl B:55B-65B.
 20. Johnson DA, Drane WE, Curran J, et al. Metoclopramide response in patients with progressive systemic sclerosis. Effect on esophageal and gastric motility abnormalities. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1597-601.
 21. Masci, E. et al. (1985) Comparison of ranitidine, domperidone maleate and ranitidine + domperidone maleate in the short-term treatment of reflux oesophagitis. *Drugs Exp. Clin. Res* 1985;11:687-92
 22. Di Stefano M, Papatathanasopoulos A, Blondeau K et al. Effect of buspirone, a 5-HT1A receptor agonist, on esophageal motility in healthy volunteers. *Dis Esophagus.* 2012;25(5):470-6.
 23. Blonski W, Vela MF, Freeman J et al. The effect of oral buspirone, pyridostigmine, and bethanechol on esophageal function evaluated with combined multichannel esophageal impedance-manometry in healthy volunteers. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(3):253-60.

ΑΜΑΛΙΑ ΖΑΜΠΟΥΛΑΚΗ, Ιατρός, M.Sc. «Μοριακή Βάση Νοσημάτων του Ανθρώπου»¹ /
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΠΕΡΤΣΙΑΣ, Ιατρός, Λέκτορας Ρευματολογίας-Κλινικής Ανοσολογίας^{1,2}¹ Εργαστήριο Αυτοανοσίας και Φλεγμονής, Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας, Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας, Ηράκλειο,
² Κλινική Ρευματολογίας, Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ο ρόλος του ανοσορρυθμιστικού υποδοχέα BTLA (B and T lymphocyte attenuator) στην ρύθμιση των ανοσολογικών αποκρίσεων και την παθογένεια του συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου

Περίληψη

Η βέλτιστη ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων προϋποθέτει συγκλίνοντα σήματα από τον υποδοχέα των Β λεμφοκυττάρων, υποδοχείς τύπου Toll (Toll-like receptors) καθώς και συνδεδεμένους υποδοχείς που μπορούν να μεταβιβάσουν θετικά ή αρνητικά σήματα ενεργοποίησης. Ο υποδοχέας BTLA (B and T Lymphocyte Attenuator) είναι ένας πρόσφατα χαρακτηρισμένος μεμβρανικός υποδοχέας, ο οποίος είναι μέλος της οικογένειας των ανοσοσφαιρινών και παρουσιάζει υψηλού βαθμού έκφραση στα Β λεμφοκύτταρα. Μελέτες σε κυτταρικό επίπεδο και σε πειραματικά ζωικά πρότυπα έχουν καταδείξει τη δράση του BTLA ως αναστολέα της ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων και το ρόλο του στη διατήρηση της ανοσολογικής ανοχής. Ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι το πρωτότυπο συστηματικής αυτοάνοσης νόσου με κύριο χαρακτηριστικό την παρουσία ενεργοποιημένων Β λεμφοκυττάρων και μακρόβιων πλάσμακυττάρων που παράγουν υψηλούς τίτλους αυτοαντισωμάτων. Στην παρούσα ανασκόπηση συζητούμε τον πιθανό ρόλο του υποδοχέα BTLA στην παθογένεια της αυτοανοσίας και ειδικότερα του ΣΕΛ, και πώς η αποσαφήνιση της ρύθμισης της έκφρασης και λειτουργίας του υποδοχέα ενδέχεται να καταστήσει δυνατή τη χρήση του ως θεραπευτικού στόχου στα νοσήματα αυτά.

Όροι Ευρητηρίου

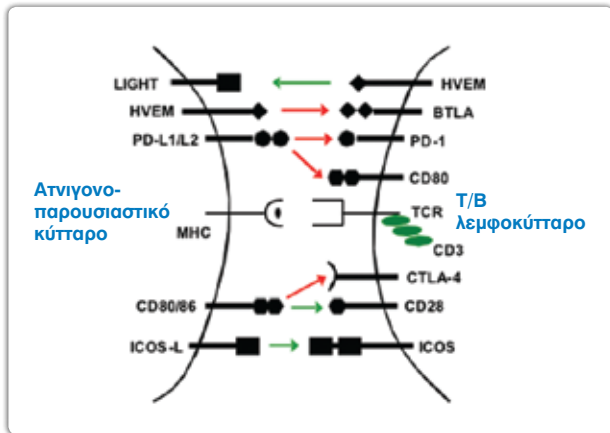
λεμφοκύτταρα, συνδεδεμένοι υποδοχείς, ανοσολογική ανοχή

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΩΝ Β ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΑΠΟΚΡΙΣΕΩΝ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΣΥΝΔΕΙΓΕΡΤΙΚΟΥΣ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

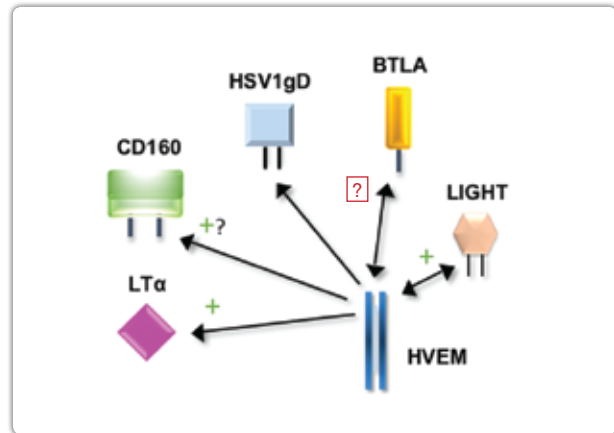
Για τη βέλτιστη ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων και τη διαφοροποίησή τους προς πλάσμακυτταρα που παράγουν ανοσοσφαιρίνες, απαραίτητες προϋποθέσεις αποτελούν η ενεργοποίηση του υποδοχέα των Β κυττάρων (B cell Receptor [BcR]), η ενεργοποίηση υποδοχέων τύπου Toll (Toll-like receptors [TLRs]), η σύνδεση υποδοχέων των Β λεμφοκυττάρων (CD80/CD86, CD40) με ειδικούς συνδέτες (ligands) των Τ λεμφοκυττάρων (CD28, CD40-ligand) και επίσης, η δράση διαλυτών κυτταροκινών και τροφικών παραγόντων (BAFF/BLyS [B Lymphocyte Stimulator], IL-6)^{1,2}.

Εκτός από τους διεγερτικούς υποδοχείς, τα Τ- και Β- λεμφοκύτταρα εκφράζουν και ανασταλτικούς υποδοχείς ως το απαραίτητο «αντίβαρο» ώστε να διατηρούν την ομοιόσταση τους και να αποφεύγεται η υπέρμετρη ενεργοποίησή τους (**Εικόνα 1**)¹. Αυτοί οι υποδοχείς είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, η πλειοψηφία των οποίων ανήκουν στην οικογένεια των ανοσοσφαιρινών. Η κυτταροπλασματική τους μοίρα αποτελείται από τυροσίνες που ανήκουν στα λεγόμενα ανασταλτικά πρωτεϊνικά μοτίβα ανοσοϋποδοχέων βασισμένα σε τυροσίνη (Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motifs [ITIMs]). Τα μοτίβα αυτά, αφού φωσφορυλιωθούν, αποκτούν δυνατότητα πρόσδεσης με ενδοκυτταρικές ανασταλτικές φωσφατάσες, οι οποίες εν συνεχεία αναστέλλουν ενδοκυτταρικά σήματα, καταστέλλοντας με αυτόν τον τρόπο την ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων³⁻⁶.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΡΡΥΘΙΜΙΣΤΙΚΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΒΤΛΑ (B AND T LYMPHOCYTE ATTENUATOR) ΣΤΗΝ ΡΥΘΙΜΙΣΗ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΠΟΚΡΙΣΕΩΝ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ



εικόνα 1. Κύριοι συνδιεγερτικοί και ανασταλτικοί μεμβρανικοί υποδοχείς που ρυθμίζουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις των λεμφοκυττάρων (πράσινο βέλος= συνδιέγερση, κόκκινο βέλος= αναστολή)



εικόνα 2. Δίκτυο του HVEM με τους συνδέτες του LIGHT, BTLA, HSV1gD, CD160 και LTα. Το θετικό πρόσημο υποδεικνύει συνδιεγερτική σηματοδότηση ενώ το αρνητικό ανασταλτική σηματοδότηση.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΡΡΥΘΙΜΙΣΤΙΚΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΒΤΛΑ ΣΤΗ ΡΥΘΙΜΙΣΗ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΠΟΚΡΙΣΕΩΝ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ

Ο υποδοχέας BTLA (B and T Lymphocyte Attenuator) έχει πρόσφατα χαρακτηριστεί ως αναστολέας της ενεργοποίησης των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Ανήκει στην υπερικογένεια των ανοσοσφαιρινών και παρουσιάζει δομική ομοιότητα με τους υπόλοιπους ανασταλτικούς υποδοχείς των B λεμφοκυττάρων⁷⁻⁹. Η έκφραση του BTLA αφορά αποκλειστικά σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και συγκεκριμένα στα B λεμφοκύτταρα, T λεμφοκύτταρα, κύτταρα φυσικούς-φονείς, δενδριτικά κύτταρα και σπληνικά μακροφάγα, ενώ έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση του BTLA σε ανεργικά T λεμφοκύτταρα, T φλοιικά βοηθητικά κύτταρα και σε άωρα περιφερικά B λεμφοκύτταρα⁹⁻¹³. Ωστόσο, η έκφραση του BTLA είναι σημαντικά υψηλότερη στα B λεμφοκύτταρα σε σχέση με άλλους πληθυσμούς λεμφο-αιμοποιητικών κυττάρων. Μολονότι οι υπόλοιποι ανασταλτικοί υποδοχείς των B λεμφοκυττάρων αλληλοεπιδρούν με μέλη της οικογένειας των ανοσοσφαιρινών, ο υποδοχέας BTLA εμφανίζει ιδιαιτερότητα, καθώς ο συνδέτης του, HVEM (Herpes Virus Entry Mediator), ανήκει στην υπερ-οικογένεια των υποδοχέων του TNF (TNF-Receptors (TNFR))¹⁴. Αλληλοεπιδρώντας με μία ποικιλία τόσο διεγερτικών όσο και ανασταλτικών συνδετών (LIGHT, CD160, gD, BTLA), ο υποδοχέας HVEM δρα ως σημαντικός κόμβος που ρυθμίζει την ενεργοποίηση ή

αναστολή των λεμφοκυττάρων, ανάλογα με το συνδέτη που προσδένεται σε αυτόν και με το κυτταροπλασματικό τμήμα του που ενεργοποιείται^{7,14}. Ερευνητικά δεδομένα καταδεικνύουν πως η ενδοκυττάρια σηματοδότηση καθοδικά του BTLA είναι κατασταλτική της ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων. Η πρόσδεση του HVEM στον υποδοχέα BTLA οδηγεί στη φωσφορυλίωση των ITIMs και στην επακόλουθη πρόσδεση Shp-1/2 φωσφατασών οδηγώντας σε αναστολή των μονοπατιών ενεργοποίησης^{12,15,16}. Σε ό,τι αφορά την αλληλεπίδραση του BTLA με το HVEM *per se*, η αποσαφήνιση της τρισδιάστατης δομής του συμπλέγματος BTLA-HVEM οδήγησε στο συμπέρασμα πως τα δύο μόρια συνδέονται με στοιχειομετρία 1:1¹⁷. Επιπρόσθετα, καταδείχθηκε πως τα μόρια BTLA-HVEM-LIGHT συνδέονται μεταξύ τους σχηματίζοντας ένα τεταρτοταγές σύμπλεγμα, στο οποίο η πρόσδεση του BTLA επιταχύνεται με την πρόσδεση διαλυτού LIGHT στο HVEM, ενώ η παρουσία της μεμβρανικής μορφής του LIGHT δυσχεραίνει την πρόσδεση του BTLA. Κατά συνέπεια, η δυνατότητα μετατροπής του μεμβρανικού LIGHT σε διαλυτό και αντίστροφα λειτουργεί ως ένας ρυθμιστικός μηχανισμός, μέσω του οποίου η σηματοδότηση μέσω BTLA αναστέλλεται από το μεμβρανικό LIGHT αλλά επανέρχεται όταν το LIGHT μετατρέπεται στη διαλυτή μορφή του¹⁸. *In vitro* μελέτες που αποσκοπούν στη διασαφήνιση της λειτουργίας του BTLA δείχνουν προς την κατεύθυνση ενός ανασταλτικού υποδοχέα. Η πρόσδεση του BTLA με το HVEM οδήγησε σε σημαντική ελάττωση στην παραγωγή κυτταρο-

κινών (IL-2, IL-10, IFN γ) από τα Τ λεμφοκύτταρα και μείωσε τον πολλαπλασιασμό τους^{12,19,20}. Ειδικότερα στα Β λεμφοκύτταρα, η ενεργοποίηση του BTLA από το HVEM μείωσε τη δραστηριότητα της τυροσινικής κινάσης Syk, με αποτέλεσμα την καταστολή της φωσφορυλίωσης των καθοδικών μορίων BLNK και φωσφολιπάση Cy2 και την ελαττωμένη μετακίνηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ στον πυρήνα²¹.

Τα παραπάνω δεδομένα αποτελούν ισχυρές ενδείξεις για το ρόλο του BTLA ως αναστολέα της ενεργοποίησης των Β λεμφοκυττάρων. Ο ρόλος αυτός ενισχύεται και από αποτελέσματα σε *in vivo* μελέτες. Συγκεκριμένα, ποντικοί με γενετική απαλοιφή του BTLA (*btlA*^{-/-}) ήταν περισσότερο ευπαθείς στη παραγωγή αυτοαντισωμάτων και στην ανάπτυξη αυτοάνοσης ηπατίτιδας με την πάροδο του χρόνου^{22,23}. Σε άλλες μελέτες, οι *btlA*^{-/-} ποντικοί ήταν περισσότερο ευπαθείς στην ανάπτυξη πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδος (πειραματικό πρότυπο για την σκλήρυνση κατά πλάκας) και σε αυξημένη φλεγμονή των αεραγωγών^{1,24}. Τέλος, μία γενετική μελέτη σε Ιάπωνες έδειξε τη συσχέτιση ενός μονονουκλεοτιδικού πολυμορφισμού (single nucleotide polymorphism [SNP]) του γονιδίου του BTLA με χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης της πρωτεΐνης και την ανάπτυξη ρευματοειδούς αρθρίτιδας²⁵.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ Β ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ

Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι το πρωτότυπο συστηματικής αυτοάνοσης νόσου που χαρακτηρίζεται από ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων από διάφορα συστήματα (καλυπτήριο, μυοσκελετικό, αιμοποιητικό, αναπνευστικό, καρδιαγγειακό, ουροποιητικό) και την παρουσία υψηλού τίτλου αυτοαντισωμάτων παραγόμενα από τελικών διαφοροποιημένα Β λεμφοκύτταρα (μακρόβια πλασματοκύτταρα)²⁶. Σχετικά με την αιτιοπαθογένεση του, θεωρείται πως η γενετική προδιάθεση σε συνδυασμό με ερεθίσματα από το περιβάλλον αποτελούν τη βάση της έναρξης και της εξέλιξης της νόσου. Κατόπιν, η ενεργοποίηση των συστημάτων της φυσικής και ειδικής ανοσίας λόγω ανεπαρκούς απομάκρυνσης αυτό-αντιγόνων με την επακόλουθη παραγωγή αυτοδραστικών κλώνων Β και Τ λεμφοκυττάρων οδηγούν στη συστηματική φλεγμονή και στη βλάβη των οργάνων-στόχων που χαρακτηρίζει το ΣΕΛ²⁷.

Πολυάριθμες μελέτες με στόχο τη διασαφήνιση των μοριακών μηχανισμών που οδηγούν στο ΣΕΛ καταλήγουν στο συμπέρασμα πως διαταραχές στους αριθμούς, στην ενεργοποίηση και στη διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρων αποτελούν τη βάση της αιτιολογίας του²⁸⁻³⁰. Συγκεκριμένα, σε γενετικές μελέτες, έχει αναδειχθεί πως στους ασθενείς

με ΣΕΛ υπερεκφράζονται γονίδια που προδιαθέτουν σε χαμηλότερο ουδό ενεργοποίησης των Β λεμφοκυττάρων (PI3K/AKT/mTOR, MEK1/Erk1/2, p38, NF-κΒ, γονίδια της οικογένειας Bcl-2, γονίδια σχετιζόμενα με τον κυτταρικό κύκλο)³¹.

Στο περιφερικό αίμα ασθενών με ενεργό ΣΕΛ παρατηρείται αυξημένος αριθμός CD27⁺ και CD27⁺IgD⁻CD95⁺ Β κυττάρων μνήμης και CD27⁺⁺ πλασματοκυττάρων, ενώ είναι αντίστοιχα μειωμένος ο αριθμός των άωρων (immature) Β κυττάρων^{28,29}. Τα Β λεμφοκύτταρα μνήμης στο ΣΕΛ είναι ανθεκτικά έναντι των κλασσικών ανοσοκατασταλτικών θεραπειών και παρουσιάζουν αυξημένες αποκρίσεις στη δράση συνδιεγερτικών μορίων, κυτταροκινών και υποδοχέων της μη-ειδικής ανοσίας (TLRs), συνεισφέροντας έτσι στην παθογένεση και διαίωνιση της αυτοάνοσης^{32,33}. Εκφράζουν επίσης αυξημένα επίπεδα ERK1/2 και Syk κινασών και μειωμένα επίπεδα της κινάσης Lyn, ευρήματα που σχετίζονται με ενισχυμένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, παραγωγή anti-dsDNA και anti-Sm αυτοαντισωμάτων και αυξημένη έκκριση IL-10^{34,35}. Αρκετά από τα αποτελέσματα αυτά έχουν επιβεβαιωθεί σε πειραματικά ζωικά πρότυπα λύκου από τη δική μας και άλλες ερευνητικές ομάδες^{31,36}. Τέλος, η ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων και η περίσσεια ιντερλευκινών (IL-6, IL-21) και χημειοκινών που υπάρχει σε ασθενείς με ΣΕΛ δημιουργούν το κατάλληλο υπόστρωμα για ένα υπέρ-ενεργό βλαστικό κέντρο, μέσα στο οποίο υπέρμετρος πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρων προς πλασματοκύτταρα λαμβάνει χώρα με τελικό απότοκο τη δημιουργία παθογενετικών αυτό-αντισωμάτων^{28,29}. Σημαντικός είναι επίσης ο ρόλος τροφικών παραγόντων όπως ο BAFF/BLyS (B-cell activating factor / B-lymphocyte stimulator) που παράγεται από ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και άλλα μονοπύρνα κύτταρα ασθενών με ΣΕΛ και προάγει την επιβίωση αυτοδραστικών κλώνων Β-κυττάρων και τη διαφοροποίησή τους σε πλασματοκύτταρα.

Εκτός από την παραγωγή αυτοαντισωμάτων, τα Β λεμφοκύτταρα στο ΣΕΛ έχουν δράση ως αντιγονο-παρουσιαστικά κύτταρα ενισχύοντας τη δραστηριότητα των Τ λεμφοκυττάρων μέσω διακυτταρικών αλληλεπιδράσεων. Συμμετέχουν επίσης στο σχηματισμό έκτοπων (εξω-λεμφικών) βλαστικών κέντρων (germinal centers) συνεισφέροντας στη μακροχρόνια επιβίωση των πλασματοκυττάρων που εκκρίνουν αυτοαντισώματα.

Ο ρόλος των Β λεμφοκυττάρων στην παθογένεια του ΣΕΛ αναδεικνύεται άλλωστε από την επιτυχημένη εφαρμογή στην κλινική θεραπειών που στοχεύουν ή απενεργοποιούν τη δράση τους όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα anti-CD20 (rituximab), anti-CD22 (epratuzumab) και anti-BLyS (belimumab)³⁷⁻³⁹.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΗVEM/ΒΤΛΑ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΕΛ ΚΑΙ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Το σύστημα συνδιεγερτικών υποδοχέων ΗVEM/ΒΤΛΑ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων και τη διατήρηση της ανοσολογικής ανοχής. Προκαταρκτικά δεδομένα από την ερευνητική μας ομάδα υποστηρίζουν σημαντικό ρόλο των ΗVEM/ΒΤΛΑ στην παθόγνεση υπερδραστικών Β λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων στο ΣΕΛ. Ειδικότερα, διαπιστώνεται αυξημένη έκφραση του συνδέτη ΗVEM στα CD4⁺ Τ λεμφοκύτταρα ασθενών με ενεργό ΣΕΛ που οδηγεί σε έκκριση αυξημένων συγκεντρώσεων IL-6 από τα Β κύτταρα και διαφοροποίησή τους προς πλασματοκύτταρα⁴⁰. Σε *in vitro* μελέτες, η εκλεκτική ενεργοποίηση του ΒΤΛΑ μέσω αγωνιστικού αντισώματος (anti-BTLA) οδηγεί στην αναστολή της έκφρασης των δεικτών αντιγονοπαρουσίασης CD80/CD86, της διαφοροποίησης σε πλασματοκύτταρα και του πολλαπλασιασμού των Β λεμφοκυττάρων ασθενών με ΣΕΛ⁴⁰. Τα παραπάνω αποτελέσματα χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης δεδομένης της πολυπλοκότητας του συστήματος ΗVEM/ΒΤΛΑ, παρά όλα αυτά αναδεικνύουν την πιθανότητα για φαρμακευτική τροποποίηση του μονοπατιού στο ΣΕΛ. Παρόμοιες προσεγγίσεις έχουν επιτυχώς χρησιμοποιηθεί σε πειραματικά πρότυπα μεταμόσχευσης στα οποία η *in vivo* χορήγηση αγωνιστικού anti-BTLA μονοκλωνικού αντισώματος (BYK-1) έχει οδηγήσει σε μείωση των αντιδράσεων απόρριψης και επιμήκυνση της επιβίωσης του μοσχεύματος⁴¹.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Οι συγγραφείς επιθυμούν να ευχαριστήσουν το Ιατρικό και Νοσηλευτικό προσωπικό της Κλινικής Ρευματολογίας, Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργιολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου για την υποστήριξή τους στην πραγματοποίηση της ερευνητικής μελέτης για την έκφραση και λειτουργία του συστήματος ΗVEM/ΒΤΛΑ σε ασθενείς με ΣΕΛ.

abstract

Optimal B lymphocyte activation requires convergent signals from the B-cell receptor, toll-like receptors (TLRs), as well as costimulatory receptors which can mediate both positive and negative cellular effects. BTLA (B and T Lymphocyte Attenuator) has recently been characterized as membrane receptor that belongs to the immunoglobulin superfamily and demonstrates high-level expression

on B lymphocytes. Studies in cell cultures and also in experimental animal disease models have highlighted the function of BTLA as inhibitor of lymphocyte activation and its role in the maintenance of immunological tolerance. Systemic lupus erythematosus (SLE) is the prototype of systemic autoimmune disease and its hallmark is the presence of activated B lymphocytes and long-lived plasma cells which produce high titres of autoantibodies. In the present review, we discuss the putative role of BTLA in pathogenesis of SLE and how the delineation of the regulation of its expression and function could be used towards the therapeutic use of this pathway in the disease.

Index terms:

lymphocytes, costimulatory receptors, immunological tolerance

Βιβλιογραφία

1. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Ann Rev Immunol* 2005;23:515-48.
2. Lanzavecchia A, Sallusto F. Toll-like receptors and innate immunity in B-cell activation and antibody responses. *Curr Opin Immunol* 2007;19:268-74.
3. Pritchard NR, Smith KG. B cell inhibitory receptors and autoimmunity. *Immunology* 2003;108:263-73.
4. Smith KG, Tarlinton DM, Doody GM, Hibbs ML, Fearon DT. Inhibition of the B cell by CD22: a requirement for Lyn. *J Exp Med* 1998;187:807-11.
5. Tamir I, Dal Porto JM, Cambier JC. Cytoplasmic protein tyrosine phosphatases SHP-1 and SHP-2: regulators of B cell signal transduction. *Curr Opin Immunol* 2000;12:307-15.
6. Zouali M, Sarmay G. B lymphocyte signaling pathways in systemic autoimmunity: implications for pathogenesis and treatment. *Arthritis Rheum* 2004;50:2730-41.
7. Cai G, Freeman GJ. The CD160, BTLA, LIGHT/HVEM pathway: a bidirectional switch regulating T-cell activation. *Immunol Reviews* 2009;229:244-58.
8. McGrath MM, Najafian N. The role of coinhibitory signaling pathways in transplantation and tolerance. *Front Immunol* 2012;3:47.
9. Murphy TL, Murphy KM. Slow down and survive: Enigmatic immunoregulation by BTLA and HVEM. *Ann Rev Immunol* 2010;28:389-411.
10. Han P, Goularte OD, Rufner K, Wilkinson B, Kaye J. An inhibitory Ig superfamily protein expressed by lymphocytes and APCs is also an early marker of thymocyte positive selection. *J Immunol* 2004;172:5931-9.
11. Hurchla MA, Sedy JR, Gavrieli M, Drake CG, Murphy TL, Murphy KM. B and T lymphocyte attenuator exhibits structural and ex-

- pression polymorphisms and is highly induced in anergic CD4+ T cells. *J Immunol* 2005;174:3377-85.
12. Sedy JR, Gavrieli M, Potter KG, et al. B and T lymphocyte attenuator regulates T cell activation through interaction with herpesvirus entry mediator. *Nat Immunol* 2005;6:90-8.
 13. Watanabe N, Gavrieli M, Sedy JR, et al. BTLA is a lymphocyte inhibitory receptor with similarities to CTLA-4 and PD-1. *Nat Immunol* 2003;4:670-9.
 14. Gonzalez LC, Loyet KM, Calemine-Fenaux J, et al. A coreceptor interaction between the CD28 and TNF receptor family members B and T lymphocyte attenuator and herpesvirus entry mediator. *Proc Natl Acad Sci(USA)* 2005;102:1116-21.
 15. Chemnitz JM, Lanfranco AR, Braunstein I, Riley JL. B and T lymphocyte attenuator-mediated signal transduction provides a potent inhibitory signal to primary human CD4 T cells that can be initiated by multiple phosphotyrosine motifs. *J Immunol* 2006;176:6603-14.
 16. Gavrieli M, Watanabe N, Loftin SK, Murphy TL, Murphy KM. Characterization of phosphotyrosine binding motifs in the cytoplasmic domain of B and T lymphocyte attenuator required for association with protein tyrosine phosphatases SHP-1 and SHP-2. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;312:1236-43.
 17. Compaan DM, Gonzalez LC, Tom I, Loyet KM, Eaton D, Hymowitz SG. Attenuating lymphocyte activity: the crystal structure of the BTLA-HVEM complex. *J Biol Chem* 2005;280:39553-61.
 18. Ware CF. Targeting lymphocyte activation through the lymphotoxin and LIGHT pathways. *Immunol Reviews* 2008;223:186-201.
 19. Krieg C, Han P, Stone R, Goularte OD, Kaye J. Functional analysis of B and T lymphocyte attenuator engagement on CD4+ and CD8+ T cells. *J Immunol* 2005;175:6420-7.
 20. Otsuki N, Kamimura Y, Hashiguchi M, Azuma M. Expression and function of the B and T lymphocyte attenuator (BTLA/CD272) on human T cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;344:1121-7.
 21. Vendel AC, Calemine-Fenaux J, Izrael-Tomasevic A, Chauhan V, Arnott D, Eaton DL. B and T lymphocyte attenuator regulates B cell receptor signaling by targeting Syk and BLNK. *J Immunol* 2009;182:1509-17.
 22. Oya Y, Watanabe N, Kobayashi Y, et al. Lack of B and T lymphocyte attenuator exacerbates autoimmune disorders and induces Fas-independent liver injury in MRL-lpr/lpr mice. *Int Immunol* 2011;23:335-44.
 23. Oya Y, Watanabe N, Owada T, et al. Development of autoimmune hepatitis-like disease and production of autoantibodies to nuclear antigens in mice lacking B and T lymphocyte attenuator. *Arthritis Rheum* 2008;58:2498-510.
 24. Deppong C, Juehne TI, Hurchla M, et al. Cutting edge: B and T lymphocyte attenuator and programmed death receptor-1 inhibitory receptors are required for termination of acute allergic airway inflammation. *J Immunol* 2006;176:3909-13.
 25. Oki M, Watanabe N, Owada T, et al. A functional polymorphism in B and T lymphocyte attenuator is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol* 2011;2011:305656.
 26. Liu Z, Davidson A. Taming lupus—a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat Med* 2012;18:871-82.
 27. Bertias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1603-11.
 28. Dorner T, Giesecke C, Lipsky PE. Mechanisms of B cell autoimmunity in SLE. *Arthritis Res Ther* 2011;13:243.
 29. Dorner T, Jacobi AM, Lee J, Lipsky PE. Abnormalities of B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol Methods* 2011;363:187-97.
 30. Grammer AC, Lipsky PE. B cell abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2003;5 Suppl 4:S22-7.
 31. Wu T, Qin X, Kurepa Z, et al. Shared signaling networks active in B cells isolated from genetically distinct mouse models of lupus. *J Clin Invest* 2007;117:2186-96.
 32. Liossis SN, Kovacs B, Dennis G, Kammer GM, Tsokos GC. B cells from patients with systemic lupus erythematosus display abnormal antigen receptor-mediated early signal transduction events. *J Clin Invest* 1996;98:2549-57.
 33. Papadimitrakaki ED, Choulaki C, Koutala E, et al. Expansion of toll-like receptor 9-expressing B cells in active systemic lupus erythematosus: implications for the induction and maintenance of the autoimmune process. *Arthritis Rheum* 2006;54:3601-11.
 34. Flores-Borja F, Kabouridis PS, Jury EC, Isenberg DA, Mageed RA. Decreased Lyn expression and translocation to lipid raft signaling domains in B lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:3955-65.
 35. Flores-Borja F, Kabouridis PS, Jury EC, Isenberg DA, Mageed RA. Altered lipid raft-associated proximal signaling and translocation of CD45 tyrosine phosphatase in B lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:291-302.
 36. Nakou M, Bertias G, Stagakis I, et al. Gene network analysis of bone marrow mononuclear cells reveals activation of multiple kinase pathways in human systemic lupus erythematosus. *PLoS one* 2010;5:e13351.
 37. Hahn BH. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med* 2013;368:1528-35.
 38. Jacobi AM, Goldenberg DM, Hiepe F, Radbruch A, Burmester GR, Dorner T. Differential effects of epratuzumab on peripheral blood B cells of patients with systemic lupus erythematosus versus normal controls. *Ann Rheum Dis* 2008;67:450-7.
 39. Sfrikakis PP, Boletis JN, Tsokos GC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:550-7.
 40. Zampoylaki A, Choulaki C, Gergianaki I, et al. Regulation of Expression and Function of Negative Immunomodulatory Receptors in B-Cells: Implications for the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013;72:A40.
 41. Sakoda Y, Park JJ, Zhao Y, et al. Dichotomous regulation of GVHD through bidirectional functions of the BTLA-HVEM pathway. *Blood* 2011;117:2506-14.

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα σε ασθενή με κακώθες περιτοναϊκό μεσοθηλίωμα. Παρανεοπλασματικό σύνδρομο ή συνύπαρξη;

Περίληψη

Παρουσιάζεται η περίπτωση γυναίκας ασθενούς 61 ετών, στην οποία διαγνώστηκαν σε διάστημα δύο μηνών γιγαντοκυτταρική (κροταφική) αρτηρίτιδα και κακώθες περιτοναϊκό μεσοθηλίωμα. Με σκοπό τη διερεύνηση πιθανής συσχέτισης στην εμφάνιση κροταφικής αρτηρίτιδας και νεοπλασίας αναζητήθηκαν οι δημοσιευμένες στη διεθνή βιβλιογραφία αναφορές. Το ποσοστό των νεοπλασιών που καταγράφονται κυμαίνεται μεταξύ 2% και 24,6% , ενώ η εμφάνιση νεοπλασίας είναι σύγχρονη της αρτηρίτιδας σε ποσοστό 2,2% έως 7,4% των ασθενών. Στην παρούσα εργασία αναλύονται επτά δημοσιευμένες μελέτες-ανασκοπήσεις, από τις οποίες διαφαίνεται ότι στο ερώτημα αν η κροταφική αρτηρίτιδα είναι δυνατόν να αποτελεί παρανεοπλασματική εκδήλωση δεν μπορεί δοθεί τεκμηριωμένη απάντηση.

Όροι ευρητηρίου:

κροταφική αρτηρίτιδα, παρανεοπλασματική εκδήλωση, κακώθες περιτοναϊκό μεσοθηλίωμα, IL-6

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Γυναίκα ασθενής 61 ετών προσέρχεται με έντονη κροταφική κεφαλαλγία, μυϊκό άλγος ωμικής και πυελικής ζώνης, πυρετό έως 38°C χωρίς ρίγος, ανορεξία και απώλεια σωματικού βάρους τριών κιλών, αρχόμενα από μηνός. Κατά την κλινική εξέταση παρουσιάζει ευαισθησία στη ψηλάφηση των κροταφικών αρτηριών με διατήρηση των σφύξεων τους, και στις κεντρομελικές μυϊκές ομάδες των άνω άκρων. Από τα υπόλοιπα συστήματα δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία (Hb=9.3gr/dl, Ht=30.4%) φυσιολογικός αριθμός και τύπος λευκών αιμοσφαιρίων, ελαφρώς αυξημένα αιμοπετάλια (PLT:422.000K/μl) αυξημένη ΤΚΕ και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (ΤΚΕ=140mm, CRP=203mg/l). Η νεφρική και η ηπατική βιοχημείας ήταν εντός φυσιολογικών ορίων, ενώ δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα στον ακτινολογικό έλεγχο του θώρακα. Οι καλλιέργειες αίματος και ούρων ήταν στείρες μικροβίων.

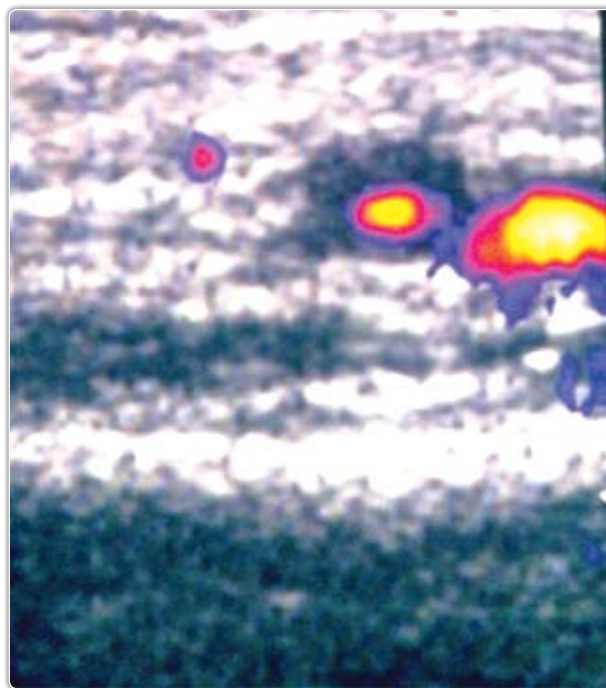
Από το ατομικό αναμνηστικό, η ασθενής το 1997 σε ηλικία των 50 ετών, παρουσίασε αιφνίδια τύφλωση του αριστερού οφθαλμού λόγω οπίσθιας ραγοειδίτιδας, ενώ από 20ετίας εμφάνιζε συχνά επώδυνες άφθες στόματος, ρινός και φάρυγγα, και έλκη γεννητικών οργάνων. Το pathergy test ήταν θετικό και η ασθενής διαγνώστηκε με νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet, τέθηκε σε κυκλοσπορίνη 200mg/ημερησίως και έμεινε ελεύθερη συμπτωμάτων τα επόμενα τρία έτη. Το 2000 παρουσίασε έξαρση της νόσου με οπίσθια αμφοτερόπλευρη ραγοειδίτιδα, άφθες στόματος, έλκη γεννητικών οργάνων και αρθρίτιδα δεξιάς ποδοκνημικής και έλαβε infliximab 5mg/kg ΒΣ και μεθυλ-πρεδνιζολόνη 32mg/ημερησίως με άμεση βελτίωση της οπτικής οξύτητας. Στα επόμενα τρία έτη (2001-2003), έλαβε συνολικά πέντε σχήματα infliximab για τρεις υποτροπές οφθαλμικής αγγειίτιδας του αριστερού οφθαλμού σε συνδυασμό με μεθυλ-πρεδνιζολόνη και κυκλοσπορίνη 350mg/ημερησίως. Η ασθενής συνέχιζε να λαμβάνει κυκλοσπορίνη (200mg/ημερησίως) έως τον Ιούνιο του 2008 και περιστασιακά

χαμηλές δόσεις πρεδνιζολόνης για υποτροπιάζουσα αρθρίτιδα. Την περίοδο κατά την οποία εκδηλώθηκε η παρούσα συμπτωματολογία λάμβανε μόνο χαμηλή δόση πρεδνιζολόνης.

Από την παρούσα κατάσταση της ασθενούς και τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα τέθηκε η υπόνοια της κροταφικής αρτηρίτιδας και διενεργήθηκε υπερηχογραφικός έλεγχος των κροταφικών αρτηριών. Ο έλεγχος ανέδειξε την παρουσία οιδήματος στο τοίχωμα της δεξιάς κροταφικής αρτηρίας διαμέτρου 9 χιλιοστών (halo sign), εύρημα ενδεικτικό κροταφικής αρτηρίτιδας, (**Εικόνα 1**) και προτάθηκε στην ασθενή να υποβληθεί σε βιοψία του αγγείου την οποία όμως αρνήθηκε. Τέθηκε σε αγωγή με πρεδνιζολόνη 0,5mg/kg ΒΣ και εμφάνισε άμεση ανταπόκριση και εξάλειψη των συμπτωμάτων του πυρετού, της κεφαλαλγίας και της ρευματικής πολυμυαλγίας.

Έξι εβδομάδες μετά τη διάγνωση της κροταφικής αρτηρίτιδας και ενώ η ασθενής ήταν σε ύφεση, παρουσίασε επώδυνη διόγκωση του αριστερού κάτω άκρου με ευαισθησία και θερμότητα στη ψηλάφηση της ελάσσονος σαφηνούς φλέβας. Η υπόλοιπη κλινική εξέταση δεν ανέδειξε άλλα παθολογικά ευρήματα. Ο νέος εργαστηριακός έλεγχος επιδείνωση της αναιμίας (Hb=8.1gr/dl, Ht=27%, MCV:72), αυξημένα λευκά (WBC=10900) και αιμοπετάλια (PLT=468.000), αυξημένοι δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ=112mm, CRP=250mg/l), αυξημένη ALP=397U/L και γGT=70U/L και υποαλβουμιναιμία (2,0gr/dl). Από τη γενική ούρων διαπιστώθηκε λευκωματουρία (100mg/dl) χωρίς πсуουρία ή αιματοουρία και στη συλλογή ούρων 1700 mg/24h λευκώματος. Ο ακτινολογικός έλεγχος του θώρακα ήταν αρνητικός για παθολογικά ευρήματα. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος ανέδειξε θρόμβωση της ελάσσονος σαφηνούς φλέβας. Τέθηκε η διάγνωση της επιπολής θρομβοφλεβίτιδας και η ασθενής υπεβλήθη σε θρομβεκτομή.

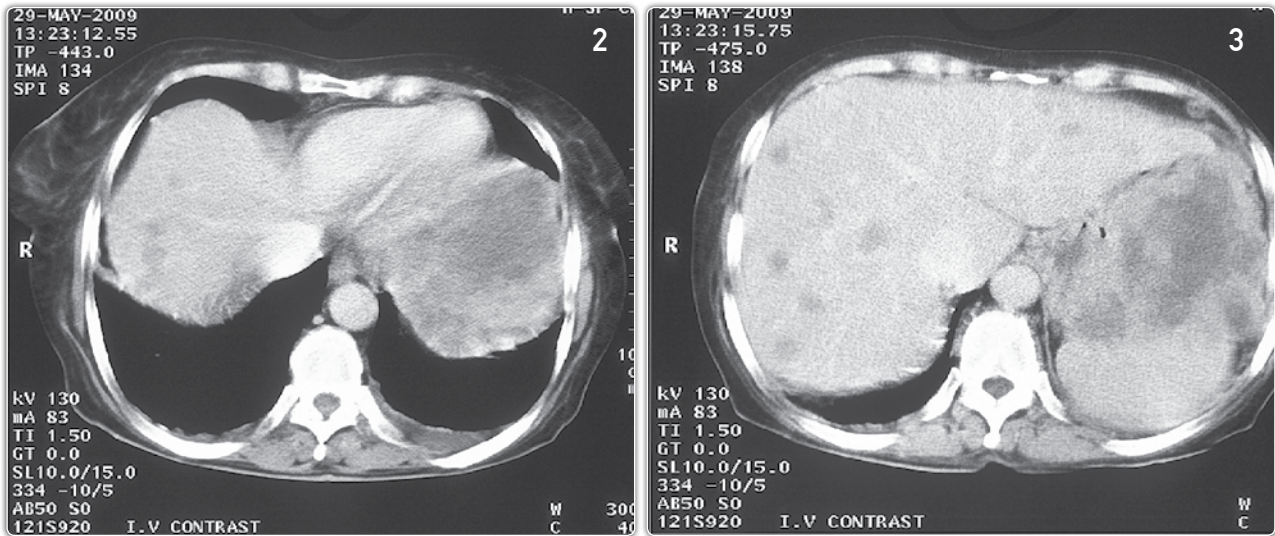
Η κλινική εκδήλωση της επιπολής θρομβοφλεβίτιδος, η εμμένουσα αναιμία, η οποία αποδείχτηκε ανθεκτική στη χορήγηση κορτιζόνης καθώς επίσης και τα αυξημένα χολοστατικά ένζυμα, έθεσαν την υπόνοια ύπαρξης νεοπλασίας. Η ασθενής υπεβλήθη σε αξονική τομογραφία θώρακα και μαγνητικής τομογραφίας άνω και κάτω κοιλίας όπου και διαπιστώθηκε η ύπαρξη ευμεγέθους χωροκατακτητικής εξεργασίας, διαμέτρου 10 εκατοστών στον αριστερό υποδιαφραγματικό χώρο που διηθούσε το τοίχωμα του στομάχου, το σπλήνα και την ουρά του παγκρέατος, καθώς και συνοδές πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις. Ελέγχτηκε το ανώτερο πεπτικό σύστημα ενδοσκοπικά για την πιθανότητα ενδοαυλικής νεοπλασίας, η οποία και αποκλείστηκε. Ως εκ τούτου κρίθηκε απαραίτητη η ανοικτή χειρουργική διάγνωση με σκοπό την αφαίρεση της νεοπλασματικής μάζας, της



εικόνα 1. Halo sign: υποηχογενής περιοχή γύρω από τον αυλό του αγγείου οφειλόμενη στο οίδημα του τοιχώματος και την φλεγμονώδη κυτταρική διήθηση

χειρουργικής σταδιοποίησης και της διενέργειας βιοψίας. Η χειρουργική αφαίρεση του όγκου δεν κατέστη δυνατή λόγω της εκτεταμένης διήθησης των ζωτικών οργάνων. Η ιστολογική εξέταση επιβεβαίωσε την ύπαρξη νεοπλασματικού ιστού αποτελούμενου από ατρακτόμορφα και επιθηλιόμορφα κύτταρα με έντονη ατυπία και προέχον πυρήνιο. Ο ανοσοιστοχημικός έλεγχος έδειξε έκφραση κερατινών 7, 18, 19, του EMA και της καλρετινίνης, ενώ οι χρώσεις για Her-Par 1, AFP, CEA, νευροενδοκρινικούς δείκτες, desmin, και CD34 ήταν αρνητικές. Τα ατρακτόμορφα κύτταρα ήταν εστιακά θετικά στη SMA.

Τα παραπάνω ευρήματα ήταν συμβατά με διφασικό μεσοθηλίωμα, φτωχά διαφοροποιημένο και τέθηκε η διάγνωση του κακόηθους περιτοναϊκού μεσοθηλιώματος. Χορηγήθηκε χημειοθεραπεία (πλατίνα 75mg/m² και πεμετρεξάτη 500mg/m²) ενώ συνεχίστηκε και η χορήγηση πρεδνιζολόνη 0,5mg/kg ΒΣ. Η ασθενής έλαβε συνολικά δύο σχήματα χημειοθεραπείας με μεσοδιάστημα 30 ημερών και μετά το δεύτερο σχήμα παρουσίασε πυρετό έως 38°C και πανκυτταροπενία. Διαπιστώθηκε διαπίπηση του χειρουργικού τραύματος από



εικόνα 2,3. Χωροκατακτητική εξεργασία διαμέτρου 10 εκ., η οποία διηθεί το τοίχωμα του στομάχου και το σπλήνα, ενώ παρατηρούνται και πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις.

staphylococcus aureus και χορηγήθηκε βανκομυκίνη 1gr δύο φορές ημερησίως και πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμ 4,25 mg τέσσερις φορές ημερησίως χωρίς όμως κλινική ανταπόκριση.

Η ασθενής κατέληξε από σπητικό shock 10 εβδομάδες μετά τη διάγνωση του νεοπλάσματος και 18 εβδομάδες μετά τη διάγνωση της κροταφικής αρτηρίτιδας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ) είναι μία συστηματική αγγειίτιδα που προσβάλλει τις μεγάλες και μεσαίου μεγέθους αρτηρίες και συχνότερα την αορτή και τους εξω-κρανιακούς κλάδους της. Χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη κυτταρική διήθηση του αγγειακού τοιχώματος από ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, που μπορεί να σχηματίσουν κοκκίωμα. Χαρακτηριστική της νόσου, αλλά όχι συχνή, είναι η ανεύρωση πολυπύρνων γιγαντοκυττάρων. Προσβάλλει συνήθως άτομα μεγαλύτερα των 50 ετών, η επίπτωση της κυμαίνεται μεταξύ 15-25 νέες περιπτώσεις/100.000 άτομα ηλικίας > 50 ετών και αυξάνει σημαντικά με την ηλικία. Η κλινική εικόνα της ρευματικής πολυμυαλγίας μπορεί να προηγείται, να συνοδεύει ή να έπεται της ΓΚΑ.

Περιστατικά ασθενών με ΓΚΑ που εμφάνισαν συγχρόνως νεοπλασία αναφέρονται στη βιβλιογραφία και έχουν δημοσιευτεί σε αναδρομικές μελέτες¹⁻⁶. Η νεοπλασία θεωρείται σύγχρονη της αγγειίτιδας εφόσον η διάγνωση των δύο νοσημάτων συμβαίνει σε χρονικό διάστημα ενός έτους μεταξύ τους, είτε προηγείται, είτε έπεται.

Οι Liozon και συν.¹ σε μία ανασκόπηση 271 ασθενών με ΓΚΑ, κατεγράψαν συνολικά 51 νεοπλασίες σε 48 ασθενείς (ποσοστό 17,7%). Το ποσοστό των σύγχρονων νεοπλασιών ήταν 7,4% και αντιπροσώπευε το 41% όλων των νεοπλασιών που διαγνώστηκαν. Σε 10 ασθενείς η νεοπλασία εκδηλώθηκε ταυτόχρονα με την αγγειίτιδα, ενώ παρατηρήθηκε και αυξημένη ετήσια επίπτωση νεοπλασίας κατά το πρώτο έτος παρακολούθησης των ασθενών με ΓΚΑ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (8,9% έναντι 1,1-2,2%). Συχνότερα διαγνώστηκαν νεοπλάσματα του γαστρεντερικού σωλήνα και αιματολογικές κακοήθειες. Υπήρξε σημαντικά αυξημένη συχνότητα συμπτωμάτων ρευματικής πολυμυαλγίας στους ασθενείς με νεοπλασία (60%) έναντι των υπολοίπων (30%). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη απαιτούμενη δόση ή διάρκεια της θεραπείας με κορτιζόνη, ούτε στο ποσοστό υποτροπών μεταξύ των δύο ομάδων. Σε οκτώ ασθενείς που υπεβλήθησαν και σε επιπλέον της κορτιζόνης αντινεοπλασματική θεραπεία, διαπιστώθηκε θεραπεία της αγγειίτιδας. Σύμφωνα με τις παραπάνω αναφορές, δημιουργείται εύλογα το ερώτημα αν υπάρχει ή όχι αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης νεοπλασίας σε ασθενείς με ΓΚΑ, και αν αυτή μπορεί να αποτελεί παρανεοπλασματική εκδήλωση και ως εκ τούτου να δικαιολογείται η διενέργεια ενδελεχούς ελέγχου για ύπαρξη νεοπλασίας στους ασθενείς αυτούς.

Σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη των Kermani και συν.² έγινε σύγκριση μεταξύ 204 ασθενών με ΓΚΑ και 407 ατόμων του πληθυσμού ελέγχου. Νεοπλασία διαπιστώθηκε σε 46 ασθενείς με ΓΚΑ (22,54% έναντι 18, 67% του πληθυσμού

ελέγχου). Αν και καταγράφηκε μία τάση αύξησης των περιπτώσεων με καρκίνο του παχέος εντέρου, ωστόσο δεν τεκμηριώθηκε αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης νεοπλασίας από συμπαγή όγκο ή αιματολογική κακοήθεια στους ασθενείς με ΓΚΑ έναντι του πληθυσμού ελέγχου (HR:1.26). Σε εννέα ασθενείς με ΓΚΑ (4,4% των ασθενών με ΓΚΑ και νεοπλασία και 19,56% των συνολικών νεοπλασιών) διαγνώστηκε σύγχρονη νεοπλασία στο πρώτο έτος (μέσος όρος 4 μήνες) της παρακολούθησης (HR:2.35, $p=0.09$).

Σε μια άλλη πρόσφατη αναδρομική μελέτη των Hill και συν.³ συγκρίθηκαν 226 ασθενείς με ΓΚΑ με τον γενικό πληθυσμό και δεν καταγράφηκε αυξημένος σχετικός κίνδυνος εμφάνισης σύγχρονης νεοπλασίας στους ΓΚΑ ασθενείς (2,2% των ασθενών και στο 8,9% των συνολικών νεοπλασιών, HR:1.2). Στη συνέχεια προσμετρήθηκαν και οι ασθενείς στους οποίους η διάγνωση της νεοπλασίας έγινε μετά τη διάγνωση της ΓΚΑ σε χρονικό διάστημα με μέσο όρο 39,5 μηνών και καταγράφηκαν συνολικά 56 νεοπλασίες (ποσοστό 24,6% των ασθενών). Παρατηρήθηκε οριακά αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του προστάτη (HR:2.4, $p=0.04$). Παρόμοιο clustering καταγράφηκε και σε προγενέστερη μελέτη των Myklebust και συν.⁵

Οι Gonzalez-Gay και συν.⁴ μελέτησαν την πιθανή συσχέτιση ΓΚΑ και νεοπλασμάτων σε 255 ασθενείς με κροταφική αρτηρίτιδα όπου νεοπλασία διαπιστώθηκε σε 39 ασθενείς (ποσοστό 15,3%). Καταγράφηκε όμως μικρότερο ποσοστό σύγχρονων νεοπλασιών στο 18% των ασθενών με νεοπλασία και στο 2,8% όλων των ασθενών με ΓΚΑ. Το χρονικό διάστημα της διάγνωσης μεταξύ των δύο νοσημάτων ήταν κατά μέσο όρο 4,2 έτη. Τα νεοπλάσματα ήταν συμπαγείς όγκοι (15,3%), με αυξημένη συχνότητα εντόπισης στο γαστρεντερικό σωλήνα και αιματολογικές κακοήθειες (2,4%). Διαπιστώθηκε μια ελαφρά αύξηση της συχνότητας των νεοπλασμάτων τους πρώτους 12 μήνες από τη διάγνωση της ΓΚΑ, χωρίς όμως να υπάρχουν στοιχεία ότι πρόκειται για παρανεοπλασματική εκδήλωση.

Στις μελέτες επίσης των Myklebust και συν.⁵ και Haga και συν.⁶ δεν τεκμηριώνεται αυξημένη συχνότητα νεοπλασιών στους ασθενείς με κροταφική αρτηρίτιδα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (9,3% έναντι 10,8%⁵ και 14,6% έναντι 14,2%⁶). Το χρονικό διάστημα εκδήλωσης αγγειίτιδας και νεοπλασίας ήταν 3,8 έτη⁵ και 4,6 έτη⁶ μετά τη διάγνωση της. Στη μελέτη των Myklebust και συν.⁵ διαπιστώθηκε clustering του καρκίνου του προστάτη, ο οποίος διαγνώστηκε συγχρόνως σε ποσοστό 31% στους ΓΚΑ ασθενείς έναντι 8% του πληθυσμού ελέγχου. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης νεοπλασίας στους ασθενείς έναντι του πληθυσμού ελέγχου ήταν 0,86, ενώ στους ασθενείς με ΓΚΑ και θετική βιοψία αυξάνεται σε 1,48.5 Οι ασθενείς με θετική βιοψία κροταφικής αρτηρίας

είχαν κατά 2,35 φορές αυξημένο σχετικό κίνδυνο σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου και 4,4 φορές αυξημένο σχετικό κίνδυνο συγκριτικά με τους υπόλοιπους ασθενείς.⁶

Τέλος σε μια παλαιότερη αναδρομική μελέτη των Boesen και συν.⁷ δεν διαπιστώθηκε κανένα περιστατικό ανάπτυξης νεοπλασίας στα 3 χρόνια παρακολούθησης 46 περιπτώσεων κροταφικής αρτηρίτιδας.

Από τις παραπάνω μελέτες δεν είναι εύκολο να εξακριβωθεί αν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης νεοπλασίας στους ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Καταγράφεται ένα ποσοστό εμφάνισης νεοπλασίας το οποίο κυμαίνεται από 9,2%⁶ έως 24,6%³, ενώ είναι πολύ χαμηλότερο στη μελέτη των Myklebust και συν.⁵ (2%), το οποίο δεν διαφέρει από το γενικό πληθυσμό. Τα κακοήθη νεοπλάσματα εκδηλώνονται κυρίως σε άτομα μεγάλης ηλικίας, με μέσο όρο διάγνωσης τα 68 έτη για τους άνδρες και τα 65 έτη για τις γυναίκες. Υπολογίζεται ότι 1 στους 2 άνδρες και 1 στις 3 γυναίκες θα διαγνωσθούν με κάποια μορφή νεοπλασίας κατά τη διάρκεια της ζωής τους.¹⁵ Η ΓΚΑ προσβάλλει επίσης άτομα άνω των 50 ετών και η ηλικία αναφέρεται ως ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης της νόσου⁸, συνεισφέρει και τα δύο νοσήματα εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στους πληθυσμούς αυτούς. Στις μελέτες που αναφέρθηκαν εμφανίζονται συχνότερα νεοπλάσματα του γαστρεντερικού συστήματος και αιματολογικές κακοήθειες, η συχνότητα των οποίων στον γενικό πληθυσμό αυξάνεται επίσης με την ηλικία. Το μεσοδιάστημα μεταξύ διάγνωσης της κροταφικής αρτηρίτιδας και εμφάνισης της νεοπλασίας είναι στις περισσότερες μελέτες τα 4 έτη, στοιχείο το οποίο απομακρύνει το ενδεχόμενο πιθανής συσχέτισης των δύο νοσημάτων³⁻⁶. Θα πρέπει, ωστόσο, να αναφερθεί ότι οι παραπάνω μελέτες χαρακτηρίζονται από αρκετή ανομοιογένεια ως προς το σχεδιασμό, τη χρονική διάρκεια και τους πληθυσμούς που έχουν μελετηθεί, ώστε να τίθεται το ερώτημα κατά πόσο μπορούν να συγκριθούν μεταξύ τους και να εξαχθούν συμπεράσματα. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχουν ομάδες ελέγχου σε όλες τις μελέτες. Οι Myklebust⁵ και Haga⁶ έχουν συμπεριλάβει και ασθενείς με ρευματική πολυμυαλγία, καθώς και ο πρώτος δεν έχει συμπεριλάβει ασθενείς στους οποίους η νεοπλασία διαγνώστηκε πριν την ΓΚΑ⁵, ενώ ο δεύτερος δεν έλαβε υπόψη στην εκτίμηση του σχετικού κινδύνου τη ίδια κατηγορία ασθενών⁶. Το ποσοστό σύγχρονων νεοπλασιών ποικίλλει σημαντικά στις τέσσερις μελέτες που αναφέραμε. Ο Liozon και συν.¹ περιγράφουν σύγχρονες νεοπλασίες στο 7,4% των ασθενών (41% των συνολικών νεοπλασιών), ο Gonzalez-Gay και συν.⁴ στο 2,8% των ασθενών με ΓΚΑ (18% των νεοπλασιών) και ο Kermani και συν.² στο 4,4% (19,56% των νεοπλασιών). Φαίνεται λοιπόν ότι αν και δεν τεκμηριώνεται αυξημένος

κίνδυνος εμφάνισης νεοπλασίας σε ασθενείς με ΓΚΑ, υπάρχει ένα υπαρκτό ποσοστό ασθενών με ταυτόχρονη εκδήλωση των δύο νοσημάτων που θέτει το ερώτημα αν η σχεδόν ταυτόχρονη εμφάνιση γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας και νεοπλασίας στους παραπάνω ασθενείς είναι αποτέλεσμα αυξημένης επαγρύπνησης ή έχει χαρακτήρα παρανεοπλασματικής εκδήλωσης. Περιστατικά σύγχρονης ή και ταυτόχρονης προσβολής συστηματικής αγγειίτιδας εκτός της ΓΚΑ, και νεοπλασίας έχουν επίσης αναφερθεί στη βιβλιογραφία⁹⁻¹². Σε κάποιους ασθενείς έχει διαπιστωθεί ύφεση της αγγειίτιδος μετά τη θεραπεία του νεοπλάσματος, όπως και έξαρση της αγγειίτιδας που συνοδεύεται από υποτροπή του νεοπλάσματος, μεταξύ των οποίων και σε δύο ασθενείς με ΓΚΑ⁹⁻¹¹. Ενδείξεις που θέτουν υπόνοια ότι μια συστηματική αγγειίτιδα μπορεί να αποτελεί παρανεοπλασματική εκδήλωση είναι: **1)** η στενή χρονική συσχέτιση αγγειίτιδας και νεοπλάσματος, **2)** η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αγγειίτιδας σε ορισμένα νεοπλάσματα συγκριτικά με την αναμενόμενη συχνότητα στο γενικό πληθυσμό κατά ηλικία και φύλο, **3)** η θεραπεία του νεοπλάσματος να οδηγεί σε ύφεση της αγγειίτιδας, **4)** η μη ανταπόκριση της αγγειίτιδας στην κορτιζόνη και **5)** η έξαρση της αγγειίτιδας να συνοδεύεται από υποτροπή του νεοπλάσματος^{9,11}.

Η ταυτόχρονη εμφάνιση ΓΚΑ και νεοπλασίας και η επιτυχής θεραπεία της αγγειίτιδας με τη χορήγηση αντινεοπλασματικής θεραπείας σε κάποιους ασθενείς, όπως φαίνεται στις μελέτες που αναφέραμε¹⁻⁶, εγείρουν την υπόνοια ότι σε ορισμένους ασθενείς η αγγειίτιδα ενδέχεται να σχετίζεται με την εμφάνιση νεοπλασίας. Δεδομένου όμως ότι πρόκειται για πληθυσμό ατόμων μεγάλης ηλικίας, η συσχέτιση αυτή μπορεί να συζητηθεί κάτω από τις παραπάνω προϋποθέσεις.

Η ασθενή μας, η οποία δεν είχε γνωστό ιστορικό έκθεσης σε άσβεστο, διαγνώστηκε με κροταφική αρτηρίτιδα 8 εβδομάδες πριν τη διάγνωση του κακόθους περιτοναϊκού μεσοθηλιώματος. Σχεδόν ταυτόχρονα εμφάνισε επιπολής θρομβοφλεβίτιδα η οποία έχει συσχετισθεί με νεοπλάσματα και κάποιες φορές αποτελεί παρανεοπλασματική εκδήλωση¹³. Αν και έπασχε από νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet από νεαρή ηλικία με σοβαρές εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς, εξαιτίας των οποίων είχε λάβει ανοσοκατασταλτική αγωγή, κατά τη χρονική περίοδο εμφάνισης της θρομβοφλεβίτιδας το βασικό της νόσημά ήταν σε ύφεση και δεν θα μπορούσαμε να την αποδώσουμε σε αυτό.

Το κακόθους περιτοναϊκό μεσοθηλίωμα αποτελεί ένα πολύ επιθετικό νεόπλασμα το οποίο προέρχεται από τα μεσοθηλιακά κύτταρα του περιτοναίου. Υπολογίζεται ότι 3.300 νέα περιστατικά κακόθων μεσοθηλιωμάτων διαγιγνώσκονται στις ΗΠΑ κάθε χρόνο^{14,15}. Τα περιτοναϊκά μεσοθηλιώματα

αποτελούν το 11% όλων των μεσοθηλιωμάτων. Η ετήσια επίπτωση τους είναι 1,1/1.000.000 στους άνδρες και 0,8 στις γυναίκες, αυξάνει όμως σε άτομα άνω των 60 ετών σε 5,4 και 2,9 αντίστοιχα¹⁴. Ωστόσο έχουν καταγραφεί αναλογικά περισσότερες περιπτώσεις περιτοναϊκού μεσοθηλιώματος στις γυναίκες (22%) σε σχέση με τους άνδρες (8%)¹⁴. Η έκθεση στον άσβεστο έχει ενοχοποιηθεί ως ο κύριος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη κακόθους μεσοθηλιώματος και η συσχέτιση είναι ισχυρότερη για τα υπεζωκοτικά μεσοθηλιώματα σε σχέση με τα περιτοναϊκά, ενώ αντίθετα είναι ασθενέστερη στις γυναίκες¹⁶⁻¹⁸. Τα συμπτώματα που προκαλεί είναι μη ειδικά και συνήθως η διάγνωση καθυστερεί. Η μέση επιβίωση των ασθενών είναι περίπου 10 μήνες. Διακρίνονται τρεις ιστολογικοί τύποι, ο επιθηλιακός (61,5%), ο σαρκοματωειδής (16,4%) και ο διφασικός (22%). Η θεραπεία είναι χειρουργική αφαίρεση συνοδευόμενη από χημειοθεραπεία με πεμετρεξάτη και σισπλάτιν/καρβοπλάτιν²⁹.

Στη βιβλιογραφία έχει αναφερθεί περίπτωση μεσοθηλιώματος συσχετιζόμενο με συστηματική αγγειίτιδα¹⁰, καθώς και ασθενείς στους οποίους το κακόθους περιτοναϊκό μεσοθηλίωμα συνοδεύεται από παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις όπως αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία¹⁹, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο με απόφραξη της άνω κοίλης φλέβας³⁰, ενώ συχνή φαίνεται η εκδήλωση θρομβοκυτταραιμίας (27-73%) και θρομβοεμβολικών επεισοδίων (20%)²⁰⁻²¹. Ένας από τους παράγοντες που ευθύνεται για την αυξημένη παραγωγή αιμοπεταλίων είναι η παραγόμενη IL-6 από τα κακόθους μεσοθηλιακά κύτταρα, όπως αυτό έχει τεκμηριωθεί σε δύο περιστατικά ασθενών με θρομβοκυτταραιμία²²⁻²³.

Η IL-6 είναι μία πλειοτροπική κυτταροκίνη η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική απάντηση και στη φλεγμονή. Τελευταία αρκετές μελέτες εμπλέκουν την IL-6 στην παθογένεια των νεοπλασιών, καθώς αυξημένα επίπεδά της έχουν παρατηρηθεί σε αρκετές νεοπλασίες, συσχετίζονται με τη μεταστατική νόσο, τον πυρετό, την καχεξία, τις παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις και θεωρούνται κακός προγνωστικός παράγοντας²⁴. Αρκετές μελέτες εμπλέκουν την IL-6 στην παθογένεια της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας, καθώς αυξημένα επίπεδα IL-6 μετρήθηκαν στον ορό ασθενών με ΓΚΑ και συσχετίστηκαν με τη δραστηριότητα της νόσου^{25,26}. Επίσης αυξημένη σύνθεση mRNA της IL-6 διαπιστώθηκε σε βιοψίες κροταφικών αρτηριών ασθενών με ΓΚΑ, καθώς και αυξημένη παραγωγή IL-6 από τα CD68 μακροφάγα του τοιχώματος των αγγείων στην περιοχή της φλεγμονής^{26,28,31}. Υπάρχει επομένως η υπόνοια ότι η κροταφική αρτηρίτιδα που εκδηλώθηκε στην ασθενή μας σύγχρονα με το κακόθους περιτοναϊκό μεσοθηλίωμα μπορεί να αποτελεί παρανεοπλασματική του εκδήλωση και δημιουργείται το ερώτημα αν ο συνδυαστικός κρίκος ανάμεσα στα δύο νοσήματα

είναι η αυξημένη παραγωγή IL-6.

Η ασθενής μας είχε λάβει συνολικά 5 δόσεις του αντι-TNFα παράγοντα infliximab (5mg/kg ΒΣ) για οπίσθια ραγοειδίτιδα και οφθαλμική αγγειίτιδα ανθεκτική στη χορήγηση κυκλοσπορίνης, η τελευταία δόση 5,5 έτη πριν την διάγνωση του κακοήθους μεσοθηλιώματος. Περιστατικά εμφάνισης συμπαγών όγκων καθώς και αιματολογικών κακοηθειών έχουν καταγραφεί από τα συστήματα επιδημιολογικής επιτήρησης των διαφόρων χωρών στους ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει αντι-TNFα παράγοντες και υπάρχει ανησυχία κατά πόσο ευθύνονται για τις νεοπλασίες αυτές. Δύο μετα-αναλύσεις, των Bongarz και συν.³² και Leonbruno και συν.³³ κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η πρώτη κατέγραψε αυξημένο σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασίας και δοσοεξαρτώμενο, ενώ η δεύτερη δεν έδειξε αύξηση των νεοπλασιών από συμπαγείς όγκους, λεμφώματα ή καρκίνο του δέρματος. Αναδρομικές μελέτες δεν κατέγραψαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασίας με τη χορήγηση αντι-TNFα παραγόντων, ενώ υπάρχει υπόνοια για αύξηση του μη μελανωτικού καρκίνου του δέρματος καθώς και του μελανώματος³⁴⁻³⁷. Αναφορικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος, κάποιες έρευνες καταγράφουν πενταπλάσιο κίνδυνο στους ασθενείς που λαμβάνουν αντι-TNFα παράγοντα, ενώ μια αναδρομική μελέτη διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έναντι του γενικού πληθυσμού, ανεξάρτητα από τη χρήση αντι-TNFα παραγόντων³⁸⁻⁴⁰. Κρίνοντας από τις παραπάνω μελέτες το ενδεχόμενο συσχέτισης του κακοήθους μεσοθηλιώματος που εμφάνισε η ασθενής μας με την προηγηθείσα χορήγηση αντι-TNFα θεραπείας δεν τεκμηριώνεται.

Η συνύπαρξη νεοπλασίας και κροταφικής αρτηρίτιδος παρατηρείται περιστασιακά, ενώ από τις μελέτες δεν έχει διαπιστωθεί αυξημένο ποσοστό νεοπλασιών στους ασθενείς αυτούς. Έχοντας ως δεδομένα ότι η επίπτωση και των δύο νοσημάτων αυξάνεται με την ηλικία, τα χαρακτηριστικά των ασθενών είναι παρόμοια με των υπόλοιπων ασθενών με αγγειίτιδα και υπάρχει έλλειψη ειδικών διαγνωστικών μεθόδων, είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί αν πρόκειται περί τυχαίας συνύπαρξης ή υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των δύο νοσημάτων, τουλάχιστον σε κάποιο υποσύνολο ασθενών.

Μελλοντικά η έρευνα στην παραγωγή και δράση των αυξητικών παραγόντων, των κυτταροκινών, στην έκφραση και λειτουργία των κυτταρικών υποδοχέων, των σηματοδοτικών οδών, στη ρύθμιση γονιδίων, στους μηχανισμούς της απόπτωσης, ίσως μας παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για τους μηχανισμούς εκείνους, μέσω των οποίων τα νεοπλασματικά κύτταρα που έχουν διαφύγει της ανοσολογικής επιτήρησης εμπλέκονται άμεσα ή έμμεσα σε αυτοάνοσα φαινόμενα.

abstract

Giant Cell Arteritis in a patient with malignant peritoneal mesothelioma. Paraneoplastic syndrome or coexistence?

GIAVRI I¹ / ELEZOGLOU A²

¹ First Department of Propedeutic and Internal Medicine, Laikon Hospital, Athens University Medical School

² Rheumatology Department, "Asclepeion Voulas" General Hospital, Voula, Athens

We present the case of a 61-ys old female patient who was diagnosed with temporal arteritis and malignant peritoneal mesothelioma in two months period. We review seven retrospective studies published in the literature in order to investigate any correlation between temporal arteritis and neoplasia. Considering the published data there is not yet enough evidence to conclude whether temporal arteritis could present as a paraneoplastic manifestation.

Key words

giant-cell arteritis, temporal arteritis, paraneoplastic syndrome, malignant peritoneal mesothelioma, IL-6.

Βιβλιογραφία

1. Liozon E, Loustaud V, Fauchais A.L, et al: Concurrent Temporal (Giant Cell) Arteritis and Malignancy: Report of 20 Patients with Review of the Literature. *J Rheumatol* 2006;33:1606-14
2. Kermani T.A, Schafer V.S, Crowson C.S, et al: *Arthritis Care & Research* 2010;62(2):149-154.
3. Hill C.L, Cole A, Rischmueller M, et al: Risk of cancer in patients with biopsy-proven giant cell arteritis: *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(4):756-9
4. Gonzalez-Gay M.A, Lopez-Diaz M.J, Martinez-Lado L, et al: Cancer in Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis. A Population-Based Study. *Semin Arthritis Rheum* 2010;37:156-63
5. Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen B.K, Gran J.T. No Increased Frequency of Malignant Neoplasms in Polymyalgia Rheumatica and Temporal Arteritis. A Prospective Longitudinal Study of 398 Cases and Matched Population Controls. *J Rheumatol* 2002;29:2143-7

6. Haga H.J., Eide G.E., Brun J., Johansen A., Langmark F. Cancer in Association with Polymyalgia Rheumatica and Temporal Arteritis. *J Rheumatol* 1993;20:1335-9
7. Boesen P, Sorensen S.F. Giant Cell Arteritis, Temporal Arteritis, and Polymyalgia Rheumatica in a Danish County. *Arthritis Rheum* 1987;30(3):123-8
8. Hunder G.G. Epidemiology of giant-cell arteritis. *Clev Clin J of Med* 2002;69(2):S1179- S1182
9. Solans-Laquer R, Bosch-Gil J.A, Perez-Bocanegra C., Selva-O' Callaghan A, Simeon-Aznar C.P, Vilardell-Tarres M. Paraneoplastic Vasculitis in Patients with Solid Tumors: Report of 15 Cases. *J Rheumatol* 2008;35:294-304
10. Fain O., Hamidou M., Cacoub P, Godeau B., Wechsler B., Paries J., et al.: Vasculitides Associated With Malignancies: Analysis of Sixty Patients. *Arthritis Care & Research* 2007;57(8):1473-80
11. Hutson T.E., Hoffman G.S. Temporal Concurrence of Vasculitis and Cancer: A Report of 12 Cases. *Arthritis Care Res* 2000;13:417-2
12. Mertens J.C.C., Willemsen G., Van Saase J.L.C.M., Bolk J.H., Dijkmans B.A.C.: Polymyalgia Rheumatica and Temporal Arteritis: A Retrospective Study of 111 Patients. *Clin Rheumatol* 1995;14(6):432-7
13. Naschitz J.E, Kovaleva J, Shaviv N, Rennert G, Yeshurun D. Vascular disorders preceding diagnosis of cancer: distinguishing the causal relationship based on Bradford-Hill guidelines. *Angiology* 2003;54(1):11-7
14. Teta M.J., Mink P.J., Lau E., Scurman B.K., Foster E.D. US mesothelioma patterns 1973-2002: indicators of change and insights into background rates. *Eur Journal of Cancer Prevention* 2008;17:525-534
15. Lynn A., Ries G., Reichman M.E., Lewis D.R., Hankey B.F., Edwards B.K. Cancer Survival and Incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *The Oncologist* 2003;8(6):541-52
16. Spirtas R., Heineman EF, Bernstein L., et al. Malignant mesothelioma: attributable risk of asbestos exposure. *Occup Environ Med* 1994;51(12):804-11
17. Cocco P., Dosemeci M.: Peritoneal cancer and occupational exposure to asbestos: results from the application of a job-exposure matrix. *Am J Ind Med* 1999;35(1):9-14
18. Boffetta P. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Oncol* 2007;18(6):985-90
19. Selleslag DL, Gerghty RJ, Ganesan TS, Slevin ML, Wrigley PF, Brown R. Autoimmune haemolytic anaemia associated with malignant peritoneal mesothelioma. *Acta Clin Belg.* 1989;44(3):199-201
20. V. de Pangher Manzini, Recchia L., Cafferata M., et al. Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases. *Ann Oncol* 2009
21. Eltabbakh G.H., Piver M.S., Hempling RE., Recio F.O., Intengen M.E.: Clinical Picture, Response to Therapy, and Survival of Women With Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma. *J. Surg. Oncol.* 1999;70:6-12
22. Higashihara M., Sunaga S., Tange T., Oohashi H., Kurokawa K. Increased Secretion of Interleukin-6 in Malignant Mesothelioma Cells from a Patient with Marked Thrombocytosis. *Cancer* 1992;70:2105-8
23. Kimura N., Ogasawara T., Asonuma S., Hama H., Sawai T., Toyota T.: Granulocyte-colony stimulating factor-and interleukin 6-producing diffuse deciduoid peritoneal mesothelioma. *Modern Pathology* 2005;18:446-50
24. Hong D.S., Angelo L.S., Kurzrock R. Interleukin-6 and its Receptor in Cancer. *Cancer* 2007;110:1911-28
25. Roche N.E., Fulbright J.W., Wagner A.D., Hunder G.G., Goronzy J.J., Weyand C.M.: Correlation of IL-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1993;36(9):1286-94.
26. Weyand C.M., Fulbright JW., Hunder GG., Evans JM., Goronzy JJ. Treatment of Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(5):1041-8
27. Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. Tissue Cytokine Patterns in Patients with Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis. *Ann Intern Med* 1994;12:484-91
28. Hernandez-Rodriguez J, Segarra M, Vilardell C, et al. Tissue production of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements in giant-cell arteritis. *Rheumatology* 2004;43:294-301
29. Suzuki Y. Pathology of Human Malignant Mesothelioma- Preliminary Analysis of 1517 Mesothelioma Cases. *Industrial Health* 2001;39: 183-5
30. Ozkan M., Eser B., Er O., Altuntas F., Coskun R., Topsakal R., Mavili E., Kala M., Altinbas M. Antiphospholipid syndrome associated with malignant mesothelioma presenting with superior vena cava thrombosis: a case report. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10(4):393-6
31. Martinez-Taboada VM, Alvarez L, Ruizsoto M, Marin-Vidal MJ, Lopez-Hoyos M. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Role of cytokines in the pathogenesis and implications for treatment. *Cytokine* 2008;44:207-20.
32. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies: Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomised Controlled Trials. *JAMA* 2006;295(19):2275-85
33. Leombruno J.P., Einarson T.R., Keystone E.C.: The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1136-1145
34. Asklung J., van Vollenhoven R.F., Granath F, et al. Cancer Risk in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapies. *Arthritis Rheum* 2009;60(11):3180-9
35. Setoguchi S., Solomon D.H., Weinblatt M.E., Katz J.N., Avorn J., Glynn R.J., Cook E.F., Carney G., Schneeweiss S.: Tumor Necrosis Factor α Antagonist Use and Cancer in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2757-64
36. Wolfe F., Michaud K.: Biologic Treatment of Rheumatoid Arthritis and the Risk of Malignancy. *Arthritis Rheum* 2007;56(9):2886-95
37. Asklung J., Fore D.C.M., Brandt L., Baecklund E., Bertilsson L., Feltelius N., Coster L., Geborek P et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumor necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421-1426
38. Pallavicini FB, Caporali R., Sarzi-Puttini P, Atzeni F., Bazzani C., Gorla R., Marchesoni A., Favalli EG, Montecucco C. Tumor necrosis factor antagonist therapy and cancer development: Analysis of the LORHEN registry. *Autoimmun Rev.* 2009; 30
39. Geborek P., Bladstrom A., Turesson C., Gulfe A., Petersson IF, Saxne T., Olsson H., Jacobsson LTH.: Tumor necrosis factor blockers do not increase overall tumor risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphoma. *Ann Rheum Dis* 2005;64:669-703
40. Asklung J., Baecklund E., Granath F, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):648-53

Η καινοτομία της τοσιλιζουμάμπης στην κλινική πράξη

Περίληψη

Ένα αρκετό σημαντικό ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν βιολογικές θεραπείες, τις λαμβάνουν μόνες τους χωρίς συνοδό MTX ή άλλο DMARD. Το ποσοστό αυτό όπως καταγράφεται από διεθνή Αρχεία ανέρχεται περίπου στο 30% του συνόλου των βιολογικών θεραπειών. Οι ασθενείς που έχουν την ανάγκη να λάβουν τον βιολογικό παράγοντα ως Μονοθεραπεία είναι ασθενείς με ενεργό ΡΑ, που δεν μπορούν να λάβουν ή να συνεχίσουν να λαμβάνουν MTX λόγω εμφάνισης απόηλυτων ή σχετικών αντενδείξεων, δυσανεξίας, ή ακόμη και λόγω φτωχής συμμόρφωσης στη MTX. Οι βιολογικοί παράγοντες την τελευταία 10 ετία εισαγωγής τους στην θεραπευτική αντιμετώπιση της ΡΑ πέτυχαν τον σύγχρονο θεραπευτικό στόχο, την αναστολή δηλαδή της ακτινολογικής εξέλιξης και μακροπρόθεσμα της λειτουργικής ανικανότητας σε συνδυασμό όμως με την MTX. Το Tocilizumab, ο βιολογικός παράγοντας που δεσμεύει τον διαμεμβρανικό και διαλυτό Υποδοχέα της IL6, πέραν του καινοτόμου μηχανισμού δράσης έχει αποδείξει κλινικά ως Βιολογική Μονοθεραπεία.

- 1) Υπεροχή έναντι της Μονοθεραπείας με MTX στην πρώιμη / σχετικά πρώιμη ΡΑ, τόσο κλινική όσο και στην αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης
- 2) Συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα, κλινική όσο και στην αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης με τον συνδυασμό του με MTX
- 3) υπεροχή έναντι ενός άλλου βιολογικού παράγοντα, χορηγούμενου ως Μονοθεραπεία.

Η καινοτομία, εν γένει συνυφασμένη με την εξυπηρέτηση ενός σκοπού, μιας ακάλυπτης ανάγκης •είναι τόσο μεγάλη όσο και το μέγεθος της ανάγκης. Πόσο στα αλήθεια καινοτόμος θα μπορούσε να θεωρηθεί ένας βιολογικός παράγοντας (ΒΠ) που θα αποδείκνυε ως μονοθεραπεία υπεροχή έναντι της MTX αλλά κυρίως θα αποδείκνυε ως μονοθεραπεία, συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα, κλινική και ακτινολογική, με αυτή του συνδυασμού του με MTX;

Η καινοτομία που έφεραν οι βιολογικοί παράγοντες την τελευταία 10ετία εισαγωγής τους στην θεραπευτική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) έγκειται κυρίως στην επίτευξη του σύγχρονου θεραπευτικού στόχου, την αναστολή δηλαδή της ακτινολογικής εξέλιξης και μακροπρόθεσμα της λειτουργικής ανικανότητας, συγκριτικά με την ακτινολογική αποτελεσματικότητα της MTX ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τα άλλα συνθετικά DMARDs. Ωστόσο, φαίνεται ότι αυτός ο στόχος είναι εφικτός όταν τα βιολογικά DMARDs συνδυάζονται με την MTX 3, τεκμηριωμένος μέσα από μια πληθώρα κλινικών μελετών φάσης III (phIII) και μακροχρόνιας παρακολούθησης αυτών. Οι βιολογικοί παράγοντες δεν κατόρθωσαν όμως να αποδείξουν, ως βιολογική μονοθεραπεία, υπεροχή στην αποτελεσματικότητα, κλινική ή ακτινολογική, έναντι της μονοθεραπείας με MTX στην πρώιμη ή στην εγκατεστημένη ΡΑ.

Τι γίνεται όμως στην περίπτωση που οι ανάγκες κάποιων ασθενών υποδεικνύουν την θεραπευτική επιλογή της βιολογικής μονοθεραπείας;

Δεδομένα από Παγκόσμια Αρχεία Βιολογικών Παραγόντων στη ΡΑ δείχνουν ένα 30% να λαμβάνει τον βιολογικό ως μονοθεραπεία. Εδώ ανήκουν ασθενείς με ενεργό ΡΑ που ξεκινούν αγωγή με ΒΠ, δεν μπορούν όμως να τον λάβουν σε συνδυασμό με MTX. Η κύρια αιτία είναι η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ή ακόμη

και η φτωχή συμμόρφωση ή άρνηση λήψης της MTX από τον ασθενή –συνηθέτερα απότοκος των ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) που έχει βιώσει ο ασθενής. Πράγματι, παρά το καλό μακροχρόνιο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της MTX και τον μεγαλύτερο, συγκριτικά, χρόνο επιβίωσης μεταξύ των «νεότερων» της ίδιας κατηγορίας φαρμάκων, δεδομένα από μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων μελετών αλλά και μελετών παρατήρησης, υποδεικνύουν 7 στους 10 ασθενείς να εμφανίζουν δυσανεξία στη MTX. Δυσανεξία εμφανίζεται σε μικρές δόσεις (<10 mg/εβδομαδα) ή σε μεγαλύτερες δόσεις, πρώιμα ή όψιμα. Οι ΑΕ που απαντώνται κατά σειρά συχνότητας είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές (30%), τρανσαμινασαιμία (20%), διαταραχές δέρματος και βλεννογόνων (9%), με τα ποσοστά διακοπής να κυμαίνονται στα 3 έτη στο 10% και να αγγίζουν το 35% στην 5ετία⁶.

Μια άλλη ομάδα ασθενών που λαμβάνουν βιολογική μονοθεραπεία, όπως καταγράφετε από ένα μεγάλο αρχείο βιολογικών παραγόντων (RABBIT), φαίνεται να είναι ασθενείς που ξεκινούν αγωγή με ΒΠ σε συνδυασμό με MTX ή άλλο συνθετικό DMARD-συνηθέτερα λεφλουνομίδη (ΛΕΦ) και διακόπτουν τη συγχρησιμοποιούμενη MTX/ ΛΕΦ λόγω δυσανεξίας

Ένα 10% των ασθενών που λαμβάνει MTX και περίπου 26% των ασθενών που λαμβάνει ΛΕΦ σε συνδυασμό με anti-TNF βιολογικό παράγοντα φαίνεται να διακόπτει την MTX ή την ΛΕΦ στο 1 έτος, με τα ποσοστά αυτά να ανέρχονται στο 17% και 37%, αντίστοιχα, στα 3 έτη. Στους ασθενείς αυτούς η αύξομείωση της δόσης της MTX ή και ακόμη η προσωρινή διακοπή με την επαναφορά της σε μικρότερη δοσολογία είναι κάποιες από τις τακτικές αντιμετώπισης των ΑΕ της MTX. Βέβαια το ερώτημα που τίθεται εδώ είναι πόσο αποτελεσματική είναι η μειωμένη δόση της MTX όταν έχει προηγηθεί η αύξηση της για την αντιμετώπιση μιας έξαρσης - μια προσφιλή τακτική πριν την αλλαγή του βιολογικού παράγοντα. Η συντριπτική πλειοψηφία (~80%) αυτών των ασθενών φαίνεται να συνεχίζει να λαμβάνει τον βιολογικό παράγοντα ως μονοθεραπεία⁷. Μια άλλη προσφιλή τακτική μέχρι τώρα, για τους ασθενείς που εμφανίζουν δυσανεξία ή αντένδειξη στη MTX είτε ξεκινούν είτε βρίσκονται ήδη υπό βιολογική αγωγή είναι η εναλλακτική χορήγηση της ΛΕΦ. Εδώ αξίζει να σημειωθεί ότι δεδομένα αναστολής ακτινολογικής εξέλιξης του συνδυασμού ΒΠ με ΛΕΦ δεν υπάρχουν. Δεδομένα που αφορούν την κλινική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ΒΠ και ΛΕΦ από την καθημερινή κλινική πρακτική όπως αυτή αποτυπώνεται στα μεγάλα Αρχεία ΒΠ, υποδεικνύουν τον συνδυασμό της ΛΕΦ με τους TNF αναστολείς να υπολείπεται σε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια⁷ του συνδυασμού τους με MTX γεγονός που μεταφράζεται σε μικρότερο χρόνο επιβίωσης του συνδυασμού των TNF αναστολέων με ΛΕΦ συγκριτικά με τον συνδυασμό τους με MTX⁸.

Η επίτευξη Υφεσης/χαμηλής δραστηριότητας νόσου (ΧΔΝ) στην

ΡΑ για αυτή την ομάδα των ασθενών με τους TNF αναστολείς που έχουν ένδειξη και χρησιμοποιούνται ευρέως ως βιολογική μονοθεραπεία δεν είναι επαρκώς μελετημένη. Δεν υπάρχουν δεδομένα συγκρίσιμης αποτελεσματικότητας μεταξύ της βιολογικής μονοθεραπείας και του συνδυασμού τους με MTX τόσο στην κλινική βελτίωση όσο και στην αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης.

Ένας ΒΠ που θα αποδείκνυε ως μονοθεραπεία υπεροχή έναντι της μονοθεραπείας με MTX αλλά και συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα, κλινική και ακτινολογική, με αυτή του συνδυασμού του με MTX θα ήταν καινοτόμος. Η Τοσιλιζουμάμπη (Tocilizumab, TCZ), ο νεότερος από τους βιολογικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην θεραπευτική αντιμετώπιση της ΡΑ τα τελευταία 3 έτη, επιδεικνύει ποιοτικά χαρακτηριστικά ως προς την αποτελεσματικότητα της ως βιολογική μονοθεραπεία που στερούνται οι λοιποί βιολογικοί παράγοντες που έχουν ένδειξη και ως μονοθεραπεία Αυτό φάνηκε από ένα εκτενές πρόγραμμα κλινικών μελετών, διπλών τυφλών τυχαιοποιημένων μελετών και μακροχρόνιας επέκτασης αυτών, όσο και από μεγάλες μελέτες παρατήρησης (real life) σε όλους τους πληθυσμούς της ΡΑ, από την πρώιμη έως την ανθεκτική ΡΑ- με ανεπαρκή ανταπόκριση σε συνθετικά/βιολογικά DMARDs.

Το TCZ ως βιολογική μονοθεραπεία στην πρώιμη /σχετικά πρώιμη ΡΑ επιδεικνύει υπεροχή έναντι της μονοθεραπείας με MTX, που διατηρείται μέσα στον χρόνο. Στη μελέτη AMBITION9, μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της μονοθεραπείας με TCZ έναντι της μονοθεραπείας με MTX σε ασθενείς με σχετικά πρώιμη ΡΑ, το ένα τρίτο περίπου των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με TCZ πέτυχε Υφεση (DAS28 <2.6) ή ACR70 απάντηση την week 24 έναντι του μόλις 12% και 15% αντίστοιχα αυτών που έλαβαν MTX. Η πιθανότητα επίτευξης Υφεσης DAS28 για τους ασθενείς που έλαβαν TCZ ήταν εξαπλάσια έναντι αυτών που έλαβαν MTX (odds ratio vs MTX: 5.83; 95% CI 3.27 to 10.40). Από την μακροχρόνια παρακολούθηση αυτής της μελέτης - αγγίζει την 5ετία (240 εβδομάδες)¹⁰- προκύπτει ότι 60% των ασθενών παραμένει σε μονοθεραπεία με TCZ εμφανίζοντας προοδευτική αύξηση και διατήρηση των ποσοστών Υφεσης /ΧΔΝ. Το ποσοστό ασθενών που πέτυχε DAS28≤2.6 την εβδομάδα 24 από 40% αυξήθηκε στο 68% την εβδομάδα 192 και παρέμεινε σταθερό έως την εβδομάδα 240, ενώ αντίστοιχα το ποσοστό ασθενών που πέτυχε ΧΔΝ (DAS28≤3.2) την εβδομάδα 24 από 54% αυξήθηκε στο 65% την εβδομάδα 192 και έφτασε στο 78% την εβδομάδα 240.

Το TCZ ως βιολογική μονοθεραπεία, επιδεικνύει υπεροχή στην αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης, έναντι της μονοθεραπείας με MTX ή ακόμη και έναντι του συνδυασμού MTX με άλλα συνθετικά DMARDs, σε ασθενείς με ενεργό εγκατεστημένη ΡΑ. Στις μελέτες SATOR¹¹ & SAMURAI,¹² διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες 2 παράλληλων ομάδων, σύγκριναν τη μονοθερα-

πεία με TCZ έναντι της μονοθεραπείας με MTX ή του συνδυασμού MTX με sDMARDs σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στην MTX ή στον συνδυασμό της με άλλα DMARDs. Ένα 60% των ασθενών που έλαβε μονοθεραπεία με TCZ πέτυχε ύφεση την εβδομάδα 52 και ένα 56% επέδειξε πλήρη αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης (δηλαδή μεταβολή από την έναρξη του TSS ≤ 0.5), έναντι ενός 39% των ασθενών που έλαβαν MTX/ συνδυασμό MTX με DMARDs ($p < 0.01$). Επιπλέον ένας μεγαλύτερος αριθμός ασθενών που έλαβε μονοθεραπεία TCZ πέτυχαν αρνητικά TSS scores συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν DMARDs (24 και 18 ασθενείς, αντίστοιχα την εβδομάδα 52).

Το TCZ ως βιολογική μονοθεραπεία επιδεικνύει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα - κλινική και στην αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης- με τον συνδυασμό του με MTX/sDMARD, σε ασθενείς με ενεργό PA και ανεπαρκή ανταπόκριση στην MTX / συνδυασμό sDMARDs ή σε TNF αναστολείς. Η μελέτη ACT-RAY¹³, μια συγκριτική μελέτη μονοθεραπείας με TCZ vs TCZ+MTX για την ανάδειξη υπεροχής μεταξύ των δύο σχημάτων -αξιζει να αναφερθεί τόσο για τον σχεδιασμό της όσο και για τα αποτελέσματα της. Μέσα από μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, 556 ασθενείς με βαριά PA (μέσο DAS28 > 6.2 και ακτινολογική βλάβη σε μία τουλάχιστον άρθρωση) που δεν ανταποκρίθηκαν στην MTX (~15 mg/εβδομάδα), τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 1:1:

- 1) Συνδυασμό TCZ +MTX (n=277), δηλαδή προσθήκη (add-on) στην MTX* που ήδη ελάμβαναν (μ.ο MTX=15 mg/εβδ) ή
- 2) Μονοθεραπεία με TCZ (n=276) δηλαδή διακοπή της MTX και αλλαγή (switch) σε μονοθεραπεία με TCZ

Η μελέτη δεν μπόρεσε να αναδείξει Υπεροχή του συνδυασμού TCZ +MTX έναντι της Μονοθεραπείας με TCZ, ανέδειξε όμως συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα τόσο κλινική όσο και στην αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο που αφορούσε στα ποσοστά επίτευξης Υφέσης DAS28 <2.6 για την μονοθεραπεία έφτασε το 35% ενώ για τον συνδυασμό το 40% , μια διαφορά στατιστικά μη σημαντική. Η μέση τιμή DAS28 την εβδομάδα 52 ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Δεδομένου ότι αυτές ήταν πολύ κοντά στο cut-off ορισμό της Υφέσης (DAS28 <2.6), αυτή η πολύ μικρή διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων είχε μια δυσανάλογη επίπτωση στα ποσοστά των ασθενών που έχουν ταξινομηθεί ως προς την επίτευξη Υφέσης στις δύο αρχικές ομάδες. Επομένως αυτή η τάση που φαίνεται να ευνοεί την στρατηγική της προσθήκης/ συνδυασμού μπορεί να θεωρηθεί ως κλινικά μη σημαντική. Υποανάλυση με MRI στην ίδια μελέτη ανέδειξε ταχεία έναρξη δράσης στην αναστολή της δομικής καταστροφής της άρθρωσης και συγκεκριμένα από τη 2η εβδομάδα υποστροφή του οστικού οιδήματος και για τα δύο σχήματα, στον ίδιο βαθμό. Νέες μελέτες έρχονται να επιβεβαιώσουν την προηγούμενη μελέτη και από την καθημερινή κλινική πρακτική. Από την μεγάλη μελέτη

παρατήρησης ACT-SURE¹⁴ με 1.681 ασθενείς με υψηλή ενεργότητα νόσου (μέσο DAS28 >6.0) και ανεπαρκή ανταπόκριση στα DMARDs (DMARD-IR) ή και σε αντι-TNF παράγοντες (anti-TNF-IR) έλαβαν TCZ μονοθεραπεία ή TCZ σε συνδυασμό με MTX ή άλλα DMARDs. Την εβδομάδα 24, τα ποσοστά ασθενών που πέτυχαν EULAR (μέτρια+καλή) ανταπόκριση και Υφεση ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων που έλαβαν Μονοθεραπεία με TCZ ή συνδυασμό TCZ με DMARD(s), χωρίς να διαφέρουν στατιστικά μεταξύ τους - δεδομένα που φαίνεται να διατηρούνται και στον δύσκολο πληθυσμό με ανεπαρκή ανταπόκριση σε TNF-αναστολείς.

Ένα ερώτημα που τίθεται αδήριτα την τελευταία δεκαετία με την πληθώρα των ΒΠ που ευτυχώς διαθέτουμε στην θεραπευτική μας φαρέτρα, είναι πόσο συγκρίσιμες είναι οι βιολογικές θεραπείες στη PA. Το ερώτημα αυτό παίρνει απάντηση από άμεση (Head to Head) σύγκριση των βιολογικών παραγόντων. Η Adalimumab ACTemrA μελέτη ADOCTA¹⁷ αποτελεί την πρώτη συγκριτική, διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη παράλληλων ομάδων μελέτη, με υπόθεση σύγκρισης την ανάδειξη Υπεροχής μεταξύ δύο ΠΒ TCZ και Adalimumab (ADA), χορηγούμενους ως μονοθεραπεία. Οι ασθενείς της μελέτης είχαν ενεργό νόσο της με παρουσία ή στο παρελθόν δυσανεξία στη MTX και ελάμβαναν ΛΕΦ ή άλλο DMARD πριν την ένταξη τους στη μελέτη. Η MTX ή όποιο άλλο συνθετικό DMARD διακόπηκε δύο εβδομάδες πριν την ένταξη στην μελέτη (εκτός της ΛΕΦ που η διακοπή έγινε 12 εβδομάδες πριν ή έγινε έκπλυση (washout) του φαρμάκου με χολεστυραμίνη. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ανέδειξαν την σημαντική υπεροχή του TCZ έναντι του ADA στον έλεγχο των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου. Την εβδομάδα 24, το DAS28 στην ομάδα του TCZ μειώθηκε στο -3.3 και στην ομάδα του ADA στο -1.8 ($p < 0.001$). Επιπρόσθετα, 40% των ασθενών που έλαβαν TCZ έναντι 10% των ασθενών που έλαβαν ADA πέτυχαν Υφεση στους 6 μήνες. Η πιθανότητα επίτευξης Υφέσης, ΧΔΝ ήταν 5 φορές μεγαλύτερη με το TCZ έναντι του ADA.

Συμπερασματικά, ο όγκος των δεδομένων που τεκμηριώνουν το TCZ ως αποτελεσματική βιολογική μονοθεραπεία είναι μεγάλος. Περιλαμβάνει συγκριτικές μελέτες, της μονοθεραπείας με TCZ με το standard of care όπως η MTX ή ο συνδυασμός συνθετικών DMARDs, συγκριτικές μελέτες της μονοθεραπείας TCZ με τον συνδυασμό TCZ και MTX ή της μονοθεραπείας TCZ με την μονοθεραπεία με έναν άλλο anti-TNF βιολογικό παράγοντα. Στις μελέτες αυτές ο πληθυσμός ήταν ποικίλος -ασθενείς με πρώιμη ή εγκατεστημένη νόσο, ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στην MTX / συνδυασμό DMARD ή σε anti-TNF βιολογικούς παράγοντες και τέλος ασθενείς με δυσανεξία, αντένδειξη ή φτωχή συμμόρφωση στη λήψη της MTX. Μέσα από όλο αυτό τον όγκο των δεδομένων φαίνεται να τεκμηριώνεται ότι το TCZ μπορεί μόνο του να ικανοποιήσει τις σύγχρονες θεραπευτικές ανάγκες δηλαδή την επίτευξη ύφεσης ή έστω χαμηλής δραστη-

ριότητας νόσου σε εκείνους τους ασθενείς με RA που έχουν ανάγκη βιολογικής μονοθεραπείας.

abstract

The innovation of tocilizumab in clinical practice

VRITZALI E / THEODORIDOU A

A significant proportion of rheumatoid arthritis(RA) patients receive biological treatment alone without concomitant MTX or other DMARD. This percentage as recorded in international registries is around 30%. Patients who require biological monotherapy are those with active RA but cannot receive or continue receiving MTX due to contraindications, intolerance, or poor compliance. Biological agents, during the 10-year period since their introduction in the treatment algorithm of RA, achieved the modern therapeutic target, ie inhibition of radiographic progression and long-term functional disability in conjunction however with MTX. Tocilizumab, the biological agent that binds the transmembrane and soluble receptors of interleukin-6 (IL-6), beyond the innovative mechanism of action has proven clinically as biologic monotherapy.

- 1) Superiority over MTX monotherapy in early / or relatively early RA, both in terms of clinical response and inhibition of radiographic progression.
- 2) Comparative effectiveness as of clinical and radiographic progression inhibition with the combination of itself with MTX.
- 3) Superiority over another biological monotherapy.

Βιβλιογραφία

1. Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM, Han KH, Roday HK, Kerstens PJ, et al The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1039-46.
2. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JDJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69: 631-37.
3. Nixon R, Bansback N, Brennan A. The efficacy of inhibiting tumour

necrosis factor a and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. *Rheumatology* 2007;46:1140-47

4. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1086-93.
5. Badcock AJ, Malaviya AP, Ostor AJ. "Indispensable or intolerable?" a retrospective review of methotrexate discontinuation in rheumatoid arthritis. THU0135, ACR 2012[abstract].
6. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1100-4.
7. Strangfeld A, Hiese F, Kekow J, von Hinuber U, Tony H-P, Dockhorn R, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor a inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1856-62.
8. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, Lunt M, Symmons DPM, Hyrich KL. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:583-89.
9. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein BM, Calco A, Gomez-Reino JJ. Comparison of Tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88-96.
10. Jones G, Sebba A, Lepley D, Devenport J, Bernasconi D, Smart D. Long-term efficacy of tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis previously methotrexate naive or methotrexate free for 6 months. ACR/ARHP 2012;454 [abstract].
11. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009;19:12-19.
12. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162-67.
13. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomized controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY) *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):43-50.
14. Bykerk VP, Østør AJ, Alvaro-Gracia J, Pavelka K, Ivorra JA, Graninger W, et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2012;71(12):1950-54.
15. Sibilia J, Graninger W, Østør A, Andres J, Ivorra R, Wollenhaupt J, et al. Comparison of Tocilizumab as Monotherapy or with Add-on DMARDs in Patients with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Previous Treatments: ACT-SURE Results. EULAR 2011[abstract].
16. Östor A, Rom JA, Ivorra A, Wollenhaupt J, Mpofu C, Bernasconi C, Sibilia JV. Comparison of Tocilizumab as monotherapy or in Combination with non-biological disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to anti-TNF agents. EULAR12[abstract].
17. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381:1541-50.

Μειωμένη επιδιορθωτική ικανότητα του DNA στην παθογένεια της αυτοανοσίας

Η απόκριση των κυττάρων σε βλάβες του DNA ως θεμελιώδης βιολογικός μηχανισμός

Σε κάθε ανθρώπινο κύτταρο δημιουργούνται καθημερινά τουλάχιστον 10.000 DNA βλάβες, πολλές από τις οποίες είναι δυνητικά νοσογόνες^[1]. Ωστόσο, το DNA προστατεύεται από τις γονοτοξικές επιθέσεις με ένα δίκτυο μηχανισμών που αποτελούν τη συνολική απόκριση του κυττάρου στη βλάβη (DNA damage response, DDR). Το πρώτο βήμα της επαγωγής DDR αποτελεί η ανίχνευση της βλάβης του DNA από το κύτταρο, η οποία ενεργοποιεί ένα μεγάλο αριθμό μοριακών μονοπατιών μεταφοράς του σήματος και καταλήγει στην ενεργοποίηση διαφόρων προστατευτικών διαδικασιών. Μεταξύ αυτών οι κυριώτερες είναι η ρύθμιση της μεταγραφής σημαντικών γονιδίων, η ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, η αλληλαγή της δομής της χρωματίνης, η επιδιόρθωση του DNA ή η απόπτωση του κυττάρου^[2]. Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι μια ακόμη πολύ σημαντική διαδικασία, η κυτταρική διαφοροποίηση, είναι υπό τον έλεγχο της DDR^[3]. Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι, όταν η DDR λειτουργεί ικανοποιητικά αποτελεί φραγμό στην εξέλιξη νεοπλασματικών και ενδεχομένως αυτοανόσων ασθενειών. Αντίθετα, όταν η DDR δεν λειτουργεί σωστά, επάγεται γενωμική αστάθεια, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε ασθένεια. Δεδομένου ότι η DDR είναι ένα μονοπάτι μεταγωγής σήματος που αποφασίζει για τη ζωή ή το θάνατο του κυττάρου, δηλαδή για την επιδιόρθωση των βλαβών του DNA ή την επαγωγή της απόπτωσης όταν υπάρχει πολύ μεγάλη ζημιά στο DNA, προφανώς αποτελεί μηχανισμό με θεμελιώδη βιολογική σημασία.

Η ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ DNA ΒΛΑΒΕΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Ολοένα και μεγαλύτερος αριθμός ερευνών συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι στην παθογένεια των συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων εμπλέκεται η αναποτελεσματική λειτουργία ενός τουλάχιστον μηχανισμού επιδιόρθωσης του DNA^[4]. Συγκριτική μελέτη της επιδιορθωτικής ικανότητας του DNA σε λεμφοκύτταρα ασθενών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ) και ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) έδειξε αναποτελεσματική επιδιόρθωση των βλαβών του DNA που προκλήθηκαν από τη χορήγηση 4-NQO (γονοτοξική ουσία η οποία προκαλεί βλάβες που επιδιορθώνονται μέσω του μηχανισμού επιδιόρθωσης με εκτομή νουκλειοτιδίου-NER) στο 35% των ασθενών με ΣΕΛ και στο 17% αυτών με ΡΑ^[5]. Ανάλογα ευρήματα έχουν προκύψει και από τη μελέτη και άλλων μηχανισμών επιδιόρθωσης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η αδυναμία επιδιόρθωσης των βλαβών του DNA τύπου O6-MeGua που προκαλούνται από τη χορήγηση της γονοτοξικής ουσίας μεθυλονιτροδω-ουρία σε περιφερικά λεμφοκύτταρα ασθενών με ΣΕΛ. Το εύρημα αυτό σχετίστηκε επίσης με την παρουσία στους ίδιους ασθενείς κλινικών εκδηλώσεων όπως αρθρίτιδα και μυοσίτιδα^[6].

Εξ' άλλου, είναι γνωστό ότι δύο από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για έξαρση ΣΕΛ αποτελούν η έκθεση σε UV ακτινοβολία και το οξειδωτικό στρές. Οι βλάβες του DNA που προκαλούνται από αυτούς τους παράγοντες επιδιορθώνονται κυρίως μέσω

των μηχανισμών επιδιόρθωσης με εκτομή βάσης (BER), NER, ομόλογου ανασυνδυασμού (HR) και μη-ομόλογης ένωσης άκρων (NHEJ). Μελέτες που έγιναν μετά την έκθεση λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος ασθενών με ΣΕΛ σε UV^[7,8] και ουδετερόφιλων σε οξειδωτικό παράγοντα (FPG)^[9], έδειξαν μειωμένη ικανότητα επιδιόρθωσης των προκληθεισών βλαβών λόγω ανεπαρκών επιπέδων ενδονουκλεάσης απαραίτητης για την επιδιόρθωση UV βλάβης, ενώ στην περίπτωση των ουδετεροφίλων η μειωμένη επιδιόρθωση συνδυαζόμενη με την πολύ υψηλή απόπτωση των κυττάρων αυτών, ίσως συνιστούν παράγοντα αυτοαντιγονικότητας και ανοσιακής ενεργοποίησης.

Ενα βασικό γνώρισμα των συστηματικών αυτοάνοσων παθήσεων αποτελεί η παραγωγή αντιπυρηνικών αντισωμάτων, δηλαδή αυτοαντισωμάτων κατά πρωτεϊνών του πυρήνα^[10,11,12]. Αυτοαντισώματα έναντι της Ku (Ku70/Ku80), πυρηνικής πρωτεΐνης με θεμελιώδη ρόλο στην επιδιόρθωση του DNA μέσω του μηχανισμού NHEJ^[13,14], αλλά και πρωτεϊνών που σχηματίζουν σύμπλεγμα με αυτήν στα πλαίσια του NHEJ, όπως οι DNA-PKcs, Mre11, PARP-1 και WRN, ανευρίσκονται 5-20 φορές συχνότερα στον ορό ασθενών με ΣΕΛ [15]. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η βλάβη του DNA ίσως αποτελεί παράγοντα ανάπτυξης ή εξέλιξης της νόσου. Μένει να διευκρινιστεί εάν η αρχική βλάβη του DNA αποτελεί την αιτία της παθολογίας ή αν τα αυτοαντισώματα έναντι των πρωτεϊνών επιδιόρθωσης προκαλούν μια τροποποιημένη απάντηση στη βλάβη του DNA.

Ουσιαστικό ρόλο στην επιδιόρθωση του DNA παίζουν και ορισμένα μόρια που συμμετέχουν στην επιδιόρθωση, όπως τα ένζυμα της οικογένειας PARP, αλλά και τη σηματοδότηση της, όπως η κινάση ATM. Πειράματα που έγιναν μετά χορήγηση UV ακτινοβολίας σε λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος ασθενών με ΣΕΛ έδειξαν μειωμένη λειτουργικότητα της PARP-1^[16,17] η οποία μαζί με την XRCC1^[18] και την Polβ^[19, 20] αποτελούν πρωτεΐνες-κλειδιά στο μονοπάτι επιδιόρθωσης BER. Παράλληλα η κινάση ATM η οποία μαζί με τις ATR και DNA-PK αναγνωρίζουν τα δίκλινα θραύσματα του DNA έχει βρεθεί σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς με PA ενώ φαίνεται ότι εμφανίζεται διαταραγμένη μόνο στο 1% των ασθενών με ΣΕΛ^[21].

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι στην παθογένεια της συστηματικής αυτοανοσίας εμπλέκεται εκτός των άλλων και η ελαττωματική ρύθμιση της απόπτωσης των κυττάρων^[22]. Η αποπτωτική διαδικασία βασίζεται στην επαρκή λειτουργικότητα ενός αριθμού μορίων, συμπεριλαμβανομένων ογκογονιδίων και ποικίλων κυτοκι-

νών. Η έκφραση της πρωτεΐνης p53 η οποία συμμετέχει σε αυτή τη διαδικασία, έχει βρεθεί αυξημένη σε λεμφοκύτταρα ασθενών με ΣΕΛ^[23] ενώ και η μείωση της λειτουργικότητας της PARP που αναφέρθηκε προηγουμένως φαίνεται πως συμβάλλει προς αυτή τη κατεύθυνση. Επίσης, σε μελέτες γονιδιακής έκφρασης σε μεγάλο αριθμό ασθενών με ΣΕΛ βρέθηκαν σημαντικές διαφορές συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες όσον αφορά την έκφραση ορισμένων γονιδίων που έχουν κεντρικό ρόλο στην απόπτωση^[24], αλλά και γονιδίων με κεντρικό ρόλο στην επιδιορθωτική ικανότητα του DNA^[25].

ΜΕΩΜΕΝΗ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ DNA ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΛΥΚΟΥ;

Ο ΣΕΛ είναι το πρότυπο των συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων. Η συχνότητα της νόσου κυμαίνεται από 100-200 ανά 100.000 άτομα του γενικού πληθυσμού. Οι γυναίκες υπερτερούν σαφώς των ανδρών με αναλογία 1:9 και η συνηθέστερη ηλικία εμφάνισης είναι μεταξύ 20-30 ετών. Ο ΣΕΛ προσβάλλει διάφορα όργανα του σώματος, κυρίως το δέρμα, τις αρθρώσεις, το αίμα και τα νεφρά. Χαρακτηριστικά θεωρείται ότι ασθενείς με υπερπλαστική νεφρίτιδα λύκου πάσχουν από τις πιο σοβαρές απο πλευράς νοσηρότητας μορφές συστηματικής αυτοανοσίας, με τους άνδρες να εμφανίζουν χειρότερη πρόγνωση σε ότι αφορά στην εξέλιξη της^[26].

Οι ασθενείς με ΣΕΛ έχουν, γενικά ελαττωμένη ικανότητα απομάκρυνσης των κυττάρων που αποπίπτουν από τον οργανισμό^[27, 28, 29], ενώ επιπλέον ενεργοποιούν αυτοδραστικά Β κύτταρα, που φυσιολογικά είναι ανενεργά, και τα οποία παράγουν αυτοαντισώματα έναντι συστατικών των αποπιπτόντων κυττάρων. Με τη σύνδεση αυτοαντιγόνων και αυτοαντισωμάτων δημιουργούνται ανοσοσυμπλέγματα που λειτουργούν παθογονικά^[26]. Τα συνηθέστερα αυτοαντισώματα σε ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου είναι εκείνα που στρέφονται εναντίον της διπλής έλικας του DNA (anti-dsDNA). Στο νεφρό δρουν δύο ειδών ανοσοσυμπλέγματα, εκείνα που προϋπάρχουν στη κυκλοφορία και επικάθονται στη συνέχεια σε διάφορα σημεία του νεφρού, και εκείνα που τα αντισώματα συνδέονται απευθείας με κάποιο από τα συστατικά του νεφρού. Αποτέλεσμα της εναπόθεσης των ανοσοσυμπλεγμάτων είναι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και η κινητοποίηση μηχανισμών φλεγμονής που μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στο νεφρό^[26].

Ήδη σε προκαταρκτικά αποτελέσματα που έχουμε στο εργαστήριο μας φαίνεται ότι στους ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου εμφανίζεται διαταραχή στα μονοπάτια της

απόκρισης του κυττάρου στη βλάβη του DNA, πιθανά λόγω διαταραχής των μηχανισμών επιδιόρθωσης των βλαβών αυτών^[30]. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, συσσωρευση νεκρών κυττάρων εξ αιτίας διαταραχών στην ρύθμιση της αποπτωτικής διαδικασίας μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική παρουσίαση αυτοαντιγόνων από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα προς τα Β-λεμφοκύτταρα και συνεπώς σε παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Από την άλλη μεριά, η ελαττωματική επιδιόρθωση μεταλλαγμένου DNA μπορεί να συμβάλλει σε αυξημένη απόπτωση και συσσωρευση νεκρών κυττάρων, κάτι που επίσης συμβαίνει στην νεφρίτιδα του λύκου. Εξετάσαμε λοιπόν αυτή την υπόθεση ποσοτικοποιώντας την ενδογενή βλάβη του DNA αλλά και την επάρκεια της επιδιορθωτικής ικανότητας σε 5 ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου συγκριτικά με 10 υγιείς μάρτυρες, αλλά και συγκριτικά με 3 αδελφούς/ες 3 από τους ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου που έπασχαν από ηπιότερα αυτοάνοσα νοσήματα (θυροειδίτιδα Hashimoto, αυτοάνοση θρομβοπενία και ρευματοειδή αρθρίτιδα, αντίστοιχα). Ετσι, σε λεμφομονοκύρνηνα κύτταρα περιφερικού αίματος των ασθενών με νεφρίτιδα λύκου που επώασθησαν με γονοτοξικούς παράγοντες βρέθηκαν τριπλάσια επίπεδα απόπτωσης συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. Παράλληλα, σε φρέσκα λεμφομονοκύρνηνα κύτταρα από τους ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου βρέθηκαν πολύ αυξημένα επίπεδα ενδογενούς DNA βλάβης. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιώντας συνεστιακή μικροσκοπία βρέθηκαν τριπλάσια επίπεδα εστιών γH2Ax (δείκτης ύπαρξης δίκλωνων θραυσμάτων DNA), ενώ χρησιμοποιώντας την μέθοδο της ηλεκτροφόρησης μοναδιαίων κυττάρων (single cell electrophoresis-comet assay) βρέθηκαν πενταπλάσια επίπεδα DNA βλάβης σε σχέση με υγιείς. Τέλος, όταν τα λεμφομονοκύρνηνα κύτταρα ασθενών με νεφρίτιδα λύκου επώασθησαν με γονοτοξικούς παράγοντες, οι βλάβες που δημιουργήθηκαν στο DNA επιδιορθώθηκαν 6 φορές πιο αργά σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Είναι πολύ ενδιαφέρον ότι όλες οι αντίστοιχες τιμές των μετρήσεων στους αδελφούς/ες των ασθενών με τη νεφρίτιδα λύκου που έπασχαν από ηπιότερα αυτοάνοσα νοσήματα ήταν πάντα μεταξύ των ασθενών με τη νεφρίτιδα και των υγιών μαρτύρων. Συνολικά, η στατιστική ανάλυση στα 18 άτομα που εξετάσαμε έδειξε ότι η επιδιορθωτική ικανότητα του DNA σε κάθε άτομο συσχετίζεται ισχυρά αρνητικά με τα επίπεδα της απόπτωσης ($P < 0.0001$). Αν και χρειάζονται περισσότερες μελέτες, τα ευρήματα αυτά^[30] προτείνουν την ύπαρξη ενός νέου μηχανισμού με τον οποίον η ελαττωματική επιδιορθωτική ικανότητα του DNA σε συνδυασμό με

την αύξηση ή/και την επιρρέπεια σε μεταλλάξεις και βλάβες^[31, 32, 33] συμβάλλει στη παθογένεια της συστηματικής αυτοανοσίας.

Βιβλιογραφία

1. Ohnishi T, Mori E, Takahashi A. DNA double-strand breaks: Their production, recognition, and repair in eukaryotes, *Mutat. Res.* 2009;669:8-12.
2. Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy. *Nature.* 2012;481:287-94.
3. Sherman MH, Bassing CH, Teitell MA. Regulation of cell differentiation by the DNA damage response. *Trends Cell Biol.* 2011;21:312-9.
5. Davies RC, Pettijohn K, Fike F, Wang J, Nahas SA, Tunuguntla R, Hu H, Gatti RA, McCurdy D. Defective DNA Double-Strand Break Repair in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus, *Arthritis Rheum.* 2012;64:568-78.
6. Vasileva IM, Lisitsina TA, Durney AD, Ivanova MM, Zasukhina GD. Comparative study of DNA-repair ability of lymphocytes from systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Genetika.* 1997;33:1719-21.
7. Lawley PD, Topper R, Denman AM, Hylton W, Hill ID, Harris G. Increased sensitivity of lymphocytes from patients with systemic autoimmune diseases to DNA alkylation by methylating carcinogen N-methyl-N-nitrosourea. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:445-51.
8. Harris G, Asbery L, Lawley PD, Denman AM, Hylton W. Defective repair of O(6)-methylguanine in autoimmune disease. *Lancet.* 1982;2:952-6.
9. Beighlie DJ, Teplitz RL. Repair of UV damaged DNA in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1975;2:149-60.
10. Bassi C, Xavier Dj, Palomino G, Nicolucci P, Soars C, Sakamoto-Hojo E, Donadi E. Efficiency of the DNA repair and polymorphisms of the XRCC1, XRCC3 and XRCC4 DNA repair genes in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2008;17:988-95.
11. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Avd Immunol.* 1989;44:93-151.
12. Lyons R, Narian S, Nichols C, Satoh M, Reeves WH. Effective use of autoantibody tests in the diagnosis of systemic autoimmune disease. *Ann NY Acad Sci.* 2005;1050:217-28.
13. D'Cruz D. Testing for autoimmunity in humans. *Toxicol Lett.* 2002;127:93-100.
14. Takeda Y, Dynan WS. Autoantibodies against DNA double-strand break repair proteins. *Front Biosci.* 2001;6D:1412-22.
15. Schild-Poulter C, Hache RJG, Soubeyrand S. Ku antigen: a versatile DNA binding protein with multiple cellular functions. In: Parisi V, De Fonzo V, Aluffi-Pentini F, eds. *Dynamical Genetics, Research Signpost*, 2004:257-84.
16. Schild-Poulter C, Su A, Shih A, Kelly OP, Fritzler MJ, Goldstein R, Hache RJ. Association of autoantibodies with Ku and DNA repair proteins in connective tissue diseases. *Rheumatology.* 2008;47:165-171.
17. Cerboni B, Morozzi G, Galeazzi M, Bellisai F, Micheli V, Pompucci G, Sestini S. Poly(ADP-ribose) polymerase activity in

- systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Hum Immunol.* 2009;70:487-91.
18. Decker P, Muller S. Modulating poly(ADP-ribose) polymerase activity: potential for the prevention and therapy of pathogenic situations involving DNA damage and oxidative stress. *Curr Pharm Biotechnol.* 2002;3:275-83.
 19. Caldecott KW, Aoufouchi S, Johnson P, Shall S. XRCC1 polypeptide interacts with DNA polymerase beta and possibly poly(ADP-ribose)polymerase, and DNA ligase III is a novel molecular 'nick-sensor' in vitro. *Nucleic Acids Res.* 1996;24:4387-94.
 20. Dantzer F, de la Rubia G, Menissier-De Murcia J, Hostomsky Z, de Murcia G, Schreiber V. Base excision repair is impaired in mammalian cells lacking poly(ADP-ribose)polymerase-1. *Biochemistry.* 2000;39:7559-69.
 21. Shao L, Fujii H, Colmegna I, Oishi H, Goronzy JJ, Weyand CM. Deficiency of the DNA repair enzyme ATM in rheumatoid arthritis. *J Exp Med.* 2009;206:1435-49.
 22. Denny MF, Chandaroy P, Killen PD, Caricchio R, Lewis EE, Richardson BC, Lee KD, Gavalchin J, Kaplan MJ. Accelerated macrophage apoptosis induces autoantibody formation and organ damage in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2006;176:2095-104.
 23. Miret C, Molina R, Filella X, Garcia-Carrasco M, Claver G, Ingelmo M, Ballesta A, Font J. Relationship of p53 with Oncogenes, Cytokines and Systemic Lupus Erythematosus Activity. *Tumour Biol.* 2003;24:185-8.
 24. Nakou M, Knowlton N, Frank MB, Bertsias G, Osban J, Sandel CE et al. Gene expression in human lupus: bone marrow differentiates active from inactive patients and displays apoptosis and granulopoiesis signatures. *Arthritis Rheum* 2008;58:3541-9.
 25. Lee HM, Sugino H, Aoki C, Nishimoto N. Underexpression of mitochondrial-DNA encoded ATP synthesis-related genes and DNA repair genes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R63.
 26. Tsokos GC Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.*
 27. Ren Y, Tang J, Mok MY, Chan AW, Wu A, Lau CS. Increased apoptotic neutrophils and macrophages and impaired macrophage phagocytic clearance of apoptotic neutrophils in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2888-97.
 28. Mufbz LE, Lauber K, Schiller M, Manfredi AA, Herrmann M. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:280-9.
 29. Katsiari CG, Liossis SN, Sfikakis PP. The pathophysiologic role of monocytes and macrophages in systemic lupus erythematosus: a reappraisal. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39:491-503.
 30. Souliotis VL, Sfikakis PP. Deficient DNA repair as the cause of increased apoptosis in autoimmunity: Hypothesis-generating insights from studies in patients with lupus nephritis. Submitted, 2014
 31. Gmelig-Meyling F, Dawisha S, Steinberg AD. Assessment of in vivo frequency of mutated T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Exp Med.* 1992;175:297-300.
 32. Theocharis S, Sfikakis PP, Lipnick RN, Klipple GL, Steinberg AD, Tsokos GC. Characterization of in vivo mutated T cell clones from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol.* 1995;74:135-42.
 33. Sfikakis PP, Karali V, Lilakos K, Georgiou G, Panayiotidis P. Clonal expansion of B-cells in human systemic lupus erythematosus: evidence from studies before and after therapeutic B-cell depletion. *Clin Immunol.* 2009;132:19-31.

Ποια είναι η διάγνωσή σας; Άνδρας 51 ετών με άλγος κάτω άκρων

Περιστατικό

Άνδρας 51 ετών προσήλθε στο ρευματολογικό ιατρείο λόγω άλγος κνημών και μηρών άμφω από 3μήνου. Επίσης ανέφερε γενικευμένες αρθραλγίες, χωρίς πρωινή δυσκαμψία, και ότι η α/α μηρών και κνημών άμφω προ ενός μηνός σε επείγοντα άλθου νοσοκομείου ήταν φυσιολογική. Σε ηλικία 28 ετών διεγνώσθη νόσος Buerger αντιμετωπισθείσα με συμπαθηκτομή, χωρίς ακόλουθη διακοπή του καπνίσματος. Στην κλινική εξέταση υπήρχε μόνο ήπια ευαισθησία των κνημών στην πίεση, με ψηλαφητές σφύξεις στα κάτω άκρα. Ο αδρός εργαστηριακός έλεγχος κατέδειξε μόνο ήπια αύξηση των δεικτών φλεγμονής. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος των αρτηριών κάτω άκρων ήταν φυσιολογικός. Στον ασθενή ζητήθηκε, εκτός επιπρόσθετων εξετάσεων αίματος, και ολισωματικό σπινθηρογράφημα οστών τριών φάσεων με τεχνήτιο (Εικόνα 1).

Ερωτήσεις:

1. Τι δείχνει το σπινθηρογράφημα οστών;
2. Ποια είναι η πιθανή διάγνωση;

ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ

1. Στο σπινθηρογράφημα οστών κατά τη στατική απεικόνιση υπάρχει αυξημένη καθήλωση τεχνητίου στις κατ'έωμο και κατά γόνου αρθρώσεις άμφω, καθώς και στον αριστερό ταρσό. Επίσης, παρατηρείται υποπερισστική πρόσληψη του τεχνητίου στις διαφύσεις και μεταφύσεις των μακρών οστών των κάτω άκρων (μηριαία, κνήμες και περόνες) (Εικόνα 2), εύρημα συμβατό με περιοσίτιδα.
2. Εικόνα περιοσίτιδας στο σπινθηρογράφημα οστών σε άνδρα μέσης ηλικίας και καπνιστή κάνει πιθανή την διάγνωση υπερτροφικής οστεοαρθροπάθειας (hypertrophic osteoarthropathy, HOA) ως παρανεοπλασματικό σύνδρομο λόγω Ca πνεύμονα. Η αξονική τομογραφία πνευμόνων κατάδειξε μάζα μαλακών μοριών στο κορυφαίο τμήμα του δεξιού κάτω πνευμονικού λοβού (Εικόνα 3). Η ιστοπαθολογική εξέταση έδειξε ότι πρόκειται για αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα. Σε αναζήτηση και έλεγχο της α/α μηρών και κνημών άμφω, που είχε γίνει πριν 1 μήνα, υπήρχε εικόνα περιοσίτιδας στο κάτω τριτημόριο της διάφυσης και στην μετάφυση των οστών κνήμης και περόνης άμφω (Εικόνα 4).

Περιοσίτιδα στα μακρά οστά των κάτω άκρων συμβαίνει κυρίως σε HOA, και σπανιότερα σε άλλες καταστάσεις, όπως η φλεβική στάση, η θυρεοειδική νόσος, η υπερβιταμίνωση Α, η μακροχρόνια λήψη του αντιμυκητιασικού «βορικοναζόλη» και η διάχυτη ιδιοπαθής σκελετική υπερόστωση.

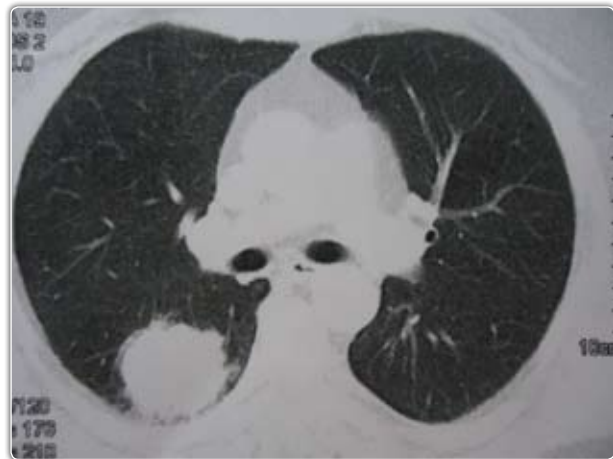
Η HOA, είτε πρωτοπαθής είτε δευτεροπαθής λόγω κακοήθειας στην πλειοψηφία των ενηλίκων, είναι ένα σύνδρομο αποτελούμενο από την τριάδα περιοσίτιδας των μακρών οστών, πηκτροδακτυλίας, και αρθρίτιδας/αρθραλγίας, κυρίως γονάτων, ποδοκνημικών και πηχεοκαρπικών αρθρώσεων. Η εμφάνιση του συνδρόμου μπορεί να μην είναι πλήρης, όπως και στον ασθενή μας όπου απουσίαζε η πηκτροδακτυλία, ενώ ευρήματα περιοσίτιδας μπορεί να εμφανιστούν νωρίτερα στο σπινθηρογράφημα οστών από ότι σε α/α. Σε δευτεροπαθή HOA λόγω κακοήθειας, η ανταπόκριση του πόνου στα αναλγητικά και ΜΣΑΦ ίσως είναι μέτρια, ενώ η χειρουργική αφαίρεση και/ή χημειοθεραπεία οδηγούν σε υποχώρηση τόσο των συμπτωμάτων όσο και της περιοσίτιδας, πρώτα στο σπινθηρογράφημα οστών και αργότερα στην α/α. Η αιτιολογία της HOA είναι άγνωστη. Οι θεωρίες επικεντρώνονται στις αγγειακές αλλαγές και στην υπερτροφία που ίσως προκαλούν αυξητικοί παράγοντες. Ο VEGF, που υπερεκφράζεται σε κακοήθειες και καταστάσεις υποξίας και βρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα τόσο σε πρωτοπαθή όσο και δευτεροπαθή HOA, είναι ο επικρατέστερος αυξητικός παράγοντας που εμπλέκεται, προκαλώντας αγγειογένεση και οστεοβλαστική δραστηριότητα.



εικόνα 1. Ολοσωματικό σπινθηρογράφημα οστών με τεχνήτιο



εικόνα 2. Μεγέθυνση του σπινθηρογραφήματος οστών στα κάτω άκρα



εικόνα 3. Αξονική τομογραφία πνευμόνων



εικόνα 4. Α/α κνημών άμφω

abstract

What is your diagnosis?

A 51-year-old man with pain of the legs

GRIGORIOS T. SAKELLARIOU¹ / MICHAEL IOSIFIDIS² /
CHARALAMPOS BERBERIDIS¹

¹Department of Rheumatology, 424 General Military Hospital, Thessaloniki, ²Department of Internal Medicine, 424 General Military Hospital, Thessaloniki

Βιβλιογραφία

1. Ito T, Goto K, Yoh K, Niho S, Ohmatsu H, Kubota K, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy as a paraneoplastic manifestation of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:976-80.
2. Moraliadis E, Gerasimou G, Theodoridou A, Hilidis I, Mylonaki E, Gotzamani-Psarrakou A. Hypertrophic osteoarthropathy manifested with isolated calcaneal periostitis in bone scintigraphy. *Ann Nucl Med* 2010;24:313-7.
3. Endostosis, hyperostosis, and periostitis. In: Resnick D, Kransdorf MJ, editors. *Bone and Joint Imaging*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1424-46.

Brief Report: Magnetic Resonance Imaging Assessment of Axial Psoriatic Arthritis: Extent of Disease Relates to HLA-B27

CASTILLO-GALLEGO, AYDIN SZ, EMERY P, ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2013;65:2274-78

OBJECTIVE

To determine the prevalence, on magnetic resonance imaging (MRI), of bone marrow edema lesions in symptomatic axial psoriatic arthritis (PsA), and to compare this prevalence with that in nonradiographic axial spondyloarthritis (SpA) and ankylosing spondylitis (AS) and its relationship to HLA-B27 status.

METHODS

We performed a cross-sectional audit of MRI scans of lumbar spine (L-spine) and sacroiliac (SI) joints. Using the semiquantitative Leeds Scoring System in which bone marrow edema is graded from 0 to 3 according to severity of the lesions, MRI scans were scored independently by 2 expert readers who were blinded to the clinical characteristics of the patients. Concordant data from the 2 readers were used to report on definite lesions.

RESULTS

MRIs from 76 patients with comparable age ranges were categorized into 3 groups: those from PsA patients, those from patients with nonradiographic axial SpA, and those

from AS patients. HLA-B27 positivity was similar in PsA patients (10 of 33) and patients with nonradiographic axial SpA (10 of 24) and higher in AS patients (18 of 19). Total MRI scores (L-spine plus SI joints) were higher in AS patients than in PsA patients ($P = 0.025$) or in patients with nonradiographic axial SpA ($P = 0.007$). A relationship was seen between the severity and extent of disease and HLA-B27 positivity in PsA patients, which was comparable to that in AS patients. HLA-B27-negative PsA patients had lower MRI scores than HLA-B27-positive PsA patients ($P = 0.03$) and AS patients ($P = 0.006$), whereas scores were similar in HLA-B27-positive PsA patients and AS patients. Similarly, MRI scores of HLA-B27-negative patients with nonradiographic axial SpA were lower than those of AS patients ($P = 0.01$).

CONCLUSION

HLA-B27 positivity defines a group of patients with more severe axial bone marrow edema that is likely related to the classic AS phenotype. Clinically, HLA-B27-negative PsA is more likely to be reported as a "negative" MRI examination result.

Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Active Proliferative Lupus Nephritis: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase III Study

MYSLEER EF, SPINDLER AJ, GUZMAN R ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2013;65:2368-79

OBJECTIVE

To investigate the efficacy and safety of ocrelizumab in patients with class III/IV lupus nephritis (LN).

METHODS

Patients were randomized 1:1:1 to receive placebo, 400 mg ocrelizumab, or 1,000 mg ocrelizumab given as an intravenous infusion on days 1 and 15, followed by a single infusion at week 16 and every 16 weeks thereafter, accompanied by background glucocorticoids plus either mycophenolate mofetil (MMF) or the Euro-Lupus Nephritis Trial (ELNT) regimen (cyclophosphamide followed by azathioprine). The study was terminated early due to an imbalance in serious infections in ocrelizumab-treated patients versus placebo-treated patients. We report week 48 efficacy data for patients receiving ≥ 32 weeks of treatment ($n = 223$) and safety results for all treated patients ($n = 378$).

RESULTS

The overall renal response rate was 54.7%, 66.7%, 67.1%, and 66.9% in the placebo-treated, 400 mg ocrelizumab-treated, 1,000 mg ocrelizumab-treated, and combined ocrelizumab-treated groups, respectively. The associated treatment difference versus placebo for the combined ocrelizumab-treated groups was 12.7% (95% confidence interval [95% CI] -0.8, 26.1) (P

= 0.065), with similar differences observed for both ocrelizumab-treated groups. Ocrelizumab versus placebo treatment differences were apparent in patients receiving the background ELNT regimen, but not in those receiving background MMF. A numerically greater proportion of ocrelizumab-treated patients had a $\geq 50\%$ reduction in the urinary protein:urinary creatinine ratio at 48 weeks compared with placebo-treated patients (placebo-treated patients, 58.7%; 400 mg ocrelizumab-treated patients, 70.7%; 1,000 mg ocrelizumab-treated patients, 68.5%). Serious adverse events occurred in 27.2% of placebo-treated patients, 35.7% of 400 mg ocrelizumab-treated patients, and 22.0% of 1,000 mg ocrelizumab-treated patients. Corresponding serious infection rates (events/100 patient-years) were 18.7 (95% CI 12.2, 28.7), 28.8 (95% CI 20.6, 40.3), and 25.1 (95% CI 17.4, 36.1), respectively. The imbalance in serious infections with ocrelizumab occurred with background MMF but not with the background ELNT regimen.

CONCLUSION

In patients with active LN, overall renal response rates with ocrelizumab were numerically but not statistically significantly superior to those with placebo. Ocrelizumab treatment was associated with a higher rate of serious infections in the subgroup receiving background MMF.

Survival and Prognostic Factors in Systemic Sclerosis–Associated Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis

LEFEVRE G, DAUCHET L, HACHULLA E ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2013;65:2412-23

OBJECTIVE

Pulmonary hypertension (PH) is a frequent and life-limiting complication of systemic sclerosis (SSc). However, data on survival rates and their evolution over time, as well as prognostic factors in SSc complicated by PH, are still conflicting. The aim of this study was to conduct a systematic review and meta-analysis of cohort studies to assess pooled survival and prognostic factors for survival in patients with SSc-associated PH.

METHODS

For this systematic review and meta-analysis, we searched the Medline and EMBase databases (January 1960 to January 2012). All cohort studies in which survival and/or prognostic factors for SSc-associated PH were reported were included in the analysis. We calculated the pooled survival rates and analyzed their evolution over time and identified prognostic factors for survival.

RESULTS

Twenty-two studies were included, representing a total of 2,244 patients with SSc-associated PH. The pooled 1-, 2-, and 3-year survival rates were 81% (95% confidence interval [95% CI] 79-84%), 64% (95%

CI 59-69%), and 52% (95% CI 47-58%), respectively. Meta-regression did not reveal a significant change in survival over time, while baseline hemodynamic measures of PH severity were significantly correlated with survival. In patients with SSc complicated by pulmonary arterial hypertension (PAH), age, male sex, diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), pericardial effusion, and the parameters classically associated with the severity of idiopathic PAH, including the 6-minute walk distance, mean pulmonary artery pressure, cardiac index, and right atrial pressure, were significant prognostic factors. DLCO and pericardial effusion were the only prognostic factors in patients with interstitial lung disease-related PH.

CONCLUSION

Our meta-analysis revealed a poor pooled 3-year survival rate of 52% in patients with SSc-associated PH. Baseline hemodynamic measures of PAH severity, but not the period of time during which patients were included in the studies, correlated significantly with survival in patients with SSc-associated PAH. All of the prognostic factors typically observed in idiopathic PAH, including the 6-minute walk distance and right atrial pressure, were also prognostic factors in SSc-associated PAH.

Clinical Outcomes of Remission Induction Therapy for Severe Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

MILOSLAVSKY EM, SPECKS U, MERKEL PA ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2013;65:2441-49

OBJECTIVE

To evaluate the reasons that complete remission is not achieved or maintained with original treatment in some patients with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) treated with rituximab (RTX) or with cyclophosphamide/azathioprine (CYC/AZA).

METHODS

The Rituximab in AAV trial was a randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the rate of remission induction among patients treated with RTX ($n = 99$) and patients treated with CYC followed by AZA ($n = 98$). Glucocorticoids were tapered over a period of 5 months. The primary outcome measure was lack of disease activity without glucocorticoid treatment at 6 months. To determine the most important reason for failure to achieve the primary outcome, 7 hierarchical categories of reasons were defined retrospectively (uncontrolled disease, adverse event leading to therapy discontinuation, severe flare, limited flare, Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis >0 , prednisone treatment at any dosage, and other).

RESULTS

Although remission (lack of disease activity) was achieved in 170 of the 197 patients (86%) in the first

6 months, the primary outcome measure was not achieved in 42%. There were 3 deaths. Twenty-four percent of the patients failed to achieve the primary end point due to active disease: 10 (5%) experienced uncontrolled disease in the first month and 37 (19%) experienced flares after initial improvement. In the majority of such patients, treatment with blinded crossover or according to best medical judgment led to disease control. Ninety-one percent of patients who had uncontrolled disease or experienced a severe flare had proteinase 3 (PR3)-ANCA. When patients with uncontrolled disease were excluded from analysis, those who were PR3-ANCA positive were found to experience fewer flares when treated with RTX compared to CYC/AZA (8 of 59 [14%] versus 20 of 62 [32%]; $P = 0.02$). Neither ANCA titers nor B cell counts predicted disease flare.

CONCLUSION

Current treatment regimens are largely successful in controlling AAV, but in approximately one-fourth of patients, active disease persists or recurs in the first 6 months despite treatment. PR3-ANCA positivity is a risk factor for recurrence or persistence of severe disease. ANCA titers and B cell detectability are poor predictors of both disease relapse and disease quiescence in the first 6 months.

Behçet's Disease and Pregnancy

NOEL N, WECHSLER B, NIZARD J ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2013;65:2450-56

OBJECTIVE

To describe the interplay between Behçet's disease (BD) and pregnancy.

METHODS

This retrospective study included 76 pregnancies in 46 patients fulfilling the international criteria for BD. The median age of the patients at the time of entry into the study was 28.4 years (interquartile range 22.8-30.9 years). Patients were used as their own historical controls to assess the incidence of BD flares during pregnancy and before or after pregnancy. Factors associated with the occurrence of complications during pregnancy were assessed.

RESULTS

Among the 76 pregnancies with BD analyzed, 27 (35.5%) were associated with worsening of the symptoms of BD flare; oral and genital ulcerations (78.4% and 67.6%, respectively) as well as ocular complications (32.4%) were the most frequent. The mean \pm SD annual rates of BD flares were 0.49 ± 0.72 during pregnancy and 1.46 ± 2.42 during the nonobstetric

period ($P = 0.018$). The proportion of BD flares tended to be lower in patients treated with colchicine (27.9% versus 45.4% of patients not treated with colchicine; $P = 0.11$). The overall rate of complications during pregnancy was 15.8%. The complications included miscarriage (5 patients), cesarean delivery (3 patients), medical termination of pregnancy (2 patients), hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome (1 patient), and immune thrombocytopenia (1 patient). There was a statistically significant association between a history of deep vein thrombosis in BD and the risk of obstetric complications (odds ratio 7.25, 95% confidence interval 1.21-43.46, $P = 0.029$). Neither gestational age at delivery nor neonatal outcome was influenced by BD.

CONCLUSION

The disease course in BD seems to improve during pregnancy, mostly in patients who are treated with colchicine. Pregnancy in patients with BD appears not to be associated with an increased rate of pregnancy-related complications.

Brief Report: Interleukin-6 as an Inflammatory Mediator and Target of Therapy in Chronic Periaortitis

VAGLIO A, CATANOSO MG, SPAGGIARI L ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2013;65:2469-75

OBJECTIVE

Chronic periaortitis (CP) usually responds to glucocorticoids, but some patients have glucocorticoid-refractory disease or contraindications to glucocorticoid therapy. This study was undertaken to evaluate treatment with the anti-interleukin-6 receptor (anti-IL-6R) antibody tocilizumab in 2 patients with CP, one with refractory disease and the other with contraindications to glucocorticoids, and to assess IL-6 levels in an additional cohort of patients with CP.

METHODS

Both patients were given intravenous tocilizumab (8 mg/kg) once every 4 weeks for 6 months. Serum IL-6 was measured in 22 patients with active CP and 16 healthy controls. Tissue IL-6 expression was assessed by confocal microscopy in biopsy specimens obtained from 6 patients with CP.

RESULTS

In the first patient, whose disease was refractory to various immunosuppressive treatments, tocilizumab added to ongoing therapy with prednisone and meth-

otrexate allowed prednisone withdrawal and induced resolution of symptoms, acute-phase reactant normalization, and reduction in ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) uptake on positron emission tomography. The patient experienced a relapse 7 months later and was successfully retreated with tocilizumab. In the second patient, who was unable to tolerate glucocorticoids because of psychiatric side effects, tocilizumab monotherapy induced sustained clinical and laboratory remission, ^{18}F -FDG uptake disappearance, and CP shrinkage. Serum IL-6 levels were significantly higher in patients with active CP than in controls ($P < 0.0001$), and IL-6 was abundantly expressed in biopsy specimens from CP patients, particularly by T cells, B cells, histiocytes, fibroblasts, and vascular smooth muscle cells.

CONCLUSION

Tocilizumab may be a therapeutic option for CP. The systemic and tissue up-regulation of IL-6 in CP, together with the clinical benefit of IL-6R blockade observed in our 2 patients, suggest that IL-6 may contribute to CP pathogenesis.



Διαρκής κίνηση χωρίς εμπόδια



1 δόση Stelara® κάθε 12 εβδομάδες, μετά από 2 δόσεις εφόδου, μπορεί να ελέγξει αξιόπιστα τα σημεία και τα συμπτώματα της ψωριασικής αρθρίτιδας.¹

Παραπομπή:

1. Stelara®: Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος βρίσκεται στις εσωτερικές σελίδες.

JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.Β.Ε.

Λεωφόρος Ειρήνης 56, 151 21, Πεύκη, Αθήνα, Τηλ.: 210 8090000
www.janssen.com.gr

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»





Μηνιαία 
Simponi[®]
golimumab

MSD ΑΦΒΕΕ

ΑΘΗΝΑ: Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος, Τηλ.: 210 989 7300,
ΒΟΡΕΙΑ ΕΛΛΑΔΑ: 9ο χλμ. Θεσ/νίκης-Θέρμης, 570 01 Πυλαία, Τηλ.: 2310 863 634, Fax: 2310 863 687, www.msd.gr, www.msdhealthnews.gr

