

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Μ. ΚΟΥΤΣΙΛΙΕΡΗΣ



Ο ρόλος των αυτοαντισωμάτων στο συστηματικό σκληρόδερμα (SSc)

Νεότερες εξελίξεις και προοπτικές

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΠΑΡΑΣΚΕΥΟΥΛΑ ΤΗΓΑΝΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΜΑΥΡΑΓΑΝΗ ΚΛΕΙΩ

Ρευματολόγος – Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πειραματικής και Εφαρμοσμένης Φυσιολογίας, Εργαστήριο
Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2020

**NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
SCHOOL OF MEDICINE
DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY
DIRECTOR: PROFESSOR M. KOUTSILIERIS**



The role of autoantibodies in systemic sclerosis (SSc)

Latest developments and future prospects

DIPLOMA THESIS

PARASKEVOULA TIGANA

POSTGRADUATE DIPLOMA OF SPECIALIZATION

MOLECULAR AND APPLIED PHYSIOLOGY

SUPERVISOR: ASSOCIATE PROFESSOR MAVRAGANI CLIO

Rheumatologist – Associate Professor of Experimental and Applied Physiology, Department of Physiology,
School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens

ATHENS

JANUARY 2020

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ Κλειώ Μαυραγάνη** – Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
2. **Δρ Μιχάλης Κουτσιλιέρης** – Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
3. **Δρ Γεώργιος Βαϊόπουλος** – Ομότιμος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ / ABSTRACT	i
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	2-15
1.1 Εισαγωγή	2-3
1.2 Αιτίες.....	3-4
1.3 Συμπτώματα.....	4
1.3.1 Το φαινόμενο Raynaud.....	4-5
1.3.2 Αγγειακή νόσος στα άκρα	5
1.3.3 Αναπνευστικές επιπλοκές	6
1.3.4 Καρδιαγγειακές επιπλοκές	6
1.3.5 Γαστρεντερικές επιπλοκές	7
1.3.6 Νεφρικές επιπλοκές	7-8
1.3.7 Μυοσκελετικές επιπλοκές	8
1.3.8 Ψυχολογική συνοσηρότητα	8-9
1.4 Διάγνωση.....	9-10
1.5 Κλινικός φαινότυπος	11-12
1.6 Ορίζοντας το κλινικό στάδιο της ασθένειας	12-14
1.7 Πρόγνωση.....	14-15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	16-30
2.1 Εισαγωγή	16-18
2.2 Πυρηνικά αυτοαντισώματα (ANAs) που σχετίζονται με το SSc.....	18-26
2.3 Σταθερότητα των αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με το SSc κατά τη διάρκεια της νόσου	26-27
2.4 Σημαντικοί κλινικοί περιορισμοί της δοκιμής αυτοαντισωμάτων	

σε ασθενείς με SSc	28-30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	31-42
3.1 Εισαγωγή	31
3.2 Πρώιμο SSc	31-35
3.3 Τα αυτοαντισώματα που συμβάλλουν στην έγκαιρη πρόγνωση του SSc.....	36-37
3.4 Αυτοαντισώματα που εμπλέκονται στην παθογένεση του πρώιμου SSc	37-39
3.5 Κλινική διαχείριση και φροντίδα με τη χρήση έγκαιρων διαγνωστικών συστημάτων	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	43-56
4.1 Εισαγωγή	43
4.2 Μη φαρμακολογικές νοσηλευτικές επεμβάσεις.....	44
4.2.1 Χρήση παραφίνης	45
4.2.2 Στοματοπροσωπικές ασκήσεις	45-47
4.2.3 Φυσικοθεραπεία.....	47-49
4.2.4 Προγράμματα αυτοδιαχείρισης.....	49
4.3 Ο ρόλος του νοσηλευτή	50-56
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	57
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	58-62
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	63-65

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το συστηματικό σκληρόδερμα (SSc) είναι μια πολυσυστηματική, αυτοάνοση ασθένεια που χαρακτηρίζεται από μικροαγγειακές αλλοιώσεις, ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και αυτοανοσία και ίνωση του δέρματος και των εσωτερικών οργάνων. Τα τελευταία χρόνια, η παρουσία αντιπυρηνικών αντισωμάτων που ανιχνεύονται σε συντριπτικό ποσοστό (90-95%) των ασθενών με SSc μέσω διαφόρων εργαστηριακών μεθόδων είναι ένα διαγνωστικά σημαντικό χαρακτηριστικό των ανοσολογικών ανωμαλιών που χαρακτηρίζουν το SSc. Έχουν εντοπιστεί έως και 10 αντιπυρηνικά αντισώματα που συνδέονται με το SSc με ξεχωριστά κλινικά χαρακτηριστικά. Ως εκ τούτου, η ανίχνευση αντισωμάτων ειδικού τύπου είναι πολύ σημαντική για την πρόβλεψη πιθανής εμπλοκής των οργάνων και τη βελτίωση της πρόγνωσης, της παρακολούθησης και της θεραπείας της νόσου μακροπρόθεσμα.

Λέξεις – κλειδιά: αντιπυρηνικά αντισώματα – πρόγνωση – σκληροδερμία – συστηματικό σκληρόδερμα

ABSTRACT

Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease with symptoms such as fibrosis of the skin and the internal organs, vasculopathy, and dysregulation of the immune system. In recent years, the presence of antinuclear antibodies which are detected in up to 90-95% of patients with SSc through various laboratory methods, is a diagnostically important feature of immunological abnormalities in SSc. There are up to 10 antinuclear antibodies specific to SSc and all of them are linked to distinct clinical features. Therefore, detecting a specific antibody type is really important in predicting a possible organ involvement and improving prognosis, monitoring and treatment of the disease.

Keywords: antinuclear antibodies –prognosis – scleroderma – systemic sclerosis

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία με τίτλο «Ο ρόλος των αυτοαντισωμάτων στο συστηματικό σκληρόδερμα (SSc) – Νεότερες εξελίξεις και προοπτικές» εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη Μοριακή και Εφαρμοσμένη Φυσιολογία της Ιατρικής Σχολής Αθηνών κατά τη χρονική περίοδο 2018-2019.

Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια μου, Δρ Κλειώ Μαυραγάνη, για την αμέριστη συμπαράσταση και βοήθειά της κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΟΥΛΑ ΤΗΓΑΝΑ

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2020

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Συμπτώματα, διάγνωση και πρόγνωση του σκληροδέρματος

1.1. Εισαγωγή

Η συστηματική σκλήρυνση (εφεξής SSc) είναι ένα συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από μικροαγγειακές αλλοιώσεις και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, ίνωση (υπερπαραγωγή κολλαγόνου) του δέρματος και άλλων εσωτερικών οργάνων, συμπεριλαμβανομένων του γαστρεντερικού σωλήνα, του ήπατος, της καρδιάς και των πνευμόνων. Το SSc είναι μια σπάνια ασθένεια με διαφορετικούς ρυθμούς επιπολασμού ανά τον κόσμο [1, 2]. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας επηρεάζονται συχνότερα από αυτή την ασθένεια σε σχέση με τους άνδρες (η αναλογία είναι 4:1), ενώ η νόσος συνήθως εμφανίζεται μεταξύ των 20 και 50 ετών [3]. Τα συμπτώματα του SSc μπορεί να διαφέρουν από άτομο σε άτομο και για το λόγο αυτό η διάγνωση της νόσου μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη.

Σύμφωνα με τα πρόσφατα ευρήματα της πανελλήνιας επιδημιολογικής έρευνας για τις ρευματικές παθήσεις που πραγματοποιήθηκε από το Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογίας στο γενικό πληθυσμό της χώρας μας, η συχνότητα της νόσου στην Ελλάδα ανέρχεται στο 0,2% του συνολικού πληθυσμού των ενηλίκων [4]. Συνολικά υπολογίζεται ότι υπάρχουν περίπου 1.500 ασθενείς σε όλη τη χώρα, ενώ προστίθενται περίπου 100 νέοι ασθενείς με συστηματικό σκληρόδερμα ανά έτος, αν και οι αριθμοί αυτοί μπορεί να μην αντικατοπτρίζουν την πραγματικότητα, δεδομένου ότι υπάρχει αδιευκρίνιστος αριθμός ασθενών στους οποίους η διάγνωση δεν έχει ακόμη γίνει, ιδίως στα αρχικά στάδια της πάθησης.

Το SSc προκαλεί σωματικά προβλήματα, παραμόρφωση και ενδεχομένως μείωση του προσδόκιμου ζωής. Η δεκαετής επιβίωση έχει βελτιωθεί από τις δεκαετίες του 1970 (54-60%) έως τη δεκαετία του 1990 (66-78%) [5]. Η βελτίωση αυτή μάλλον οφείλεται στην αποτελεσματικότερη ανίχνευση της νόσου και την καλύτερη αντιμετώπιση συγκεκριμένων οργάνων (ιδιαίτερα η επιτυχής θεραπεία της νεφρικής κρίσης με αναστολείς α-MEA).¹ Παράγοντες κινδύνου για αυξημένη θνησιμότητα περιλαμβάνουν συγκεκριμένα φυλετικά χαρακτηριστικά (για παράδειγμα, οι Αφροαμερικάνοι παρουσιάζουν μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης της νόσου), την προχωρημένη ηλικία κατά τη διάγνωση, την παρουσία διάμεσης πνευμονικής νόσου ή πνευμονικής υπέρτασης και την ταχύτερη εξέλιξη διάφορων δερματικών νόσων [4, 5].

1.2. Αιτίες

Παρόλο που έχουν γίνει σημαντικά βήματα ως προς την κατανόηση της αιτιοπαθογένειας του SSc, οι υποκείμενες αιτίες και οι μηχανισμοί της νόσου (συμπεριλαμβανομένης της έναρξης της) παραμένουν ανεπαρκώς κατανοητές. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι πιθανόν να εμπλέκονται σε άτομα με γενετική προδιάθεση, [6] ενώ οι επιγενετικές τροποποιήσεις μπορεί να αποτελέσουν το κλειδί για την κατανόηση της σχέσης μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

Παράλληλα, η αγγειακή νόσος πιστεύεται πως αποτελεί ένα κεντρικό γεγονός στην παθογένεση του SSc. Έχει παρατηρηθεί πως η προοδευτική αγγειοπάθεια προάγει την τοπική υποξία και την ίνωση. Παράλληλα, η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος

¹ Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης.

είναι εμφανής μέσω της παραγωγής χαρακτηριστικών αυτοαντισωμάτων, το ρόλο των οποίων θα συζητήσουμε εκτενέστερα σε επόμενα κεφάλαια, αλλά και της φλεγμονώδους κυτταρικής διήθησης που παρατηρείται στο δέρμα ασθενών με πρώιμα συμπτώματα της νόσου.

1.3. Συμπτώματα

Το SSc είναι μια σύνθετη και ετερογενής ασθένεια και ως εκ τούτου σχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα πιθανών συμπτωμάτων **(εικ. 1)**. Ενώ το απλό σκληρόδερμα αναφέρεται σε απομονωμένη πάχυνση του δέρματος, στο SSc υπάρχει επίσης εμπλοκή των εσωτερικών οργάνων, συχνά παράλληλα με την παρουσία χαρακτηριστικών SSc-συσχετισμένων αντισωμάτων. Παράλληλα, το SSc παρουσιάζει δύο υποκατηγορίες – την περιορισμένη σκληροδερμία ή σύνδρομο CREST **(εικ. 2)** και τη διάχυτη δερματική σκληροδερμία **(εικ. 3)**. Το SSc μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε συνδυασμό ή επικάλυψη με άλλες ασθένειες του συνδετικού ιστού (όπως για παράδειγμα ο λύκος ή η μυοσίτιδα). Η ασθένεια μπορεί επίσης να συμβεί και χωρίς την παρουσία ίνωσης του δέρματος με μόνο σύμπτωμα τις επιπλοκές στα όργανα.

1.3.1. Το φαινόμενο Raynaud

Το φαινόμενο Raynaud **(εικ. 4)** χαρακτηρίζεται από μια παροδική σύσπαση των πολύ μικρών αρτηριών των άκρων (δάκτυλα χεριών, ποδιών, μύτη, αυτιά). Η συχνότητά εμφάνισής του υπολογίζεται στο 4% του πληθυσμού και προσβάλλει περισσότερο τις

γυναίκες. Το φαινόμενο Raynaud διαχωρίζεται σε νόσο Raynaud όταν δεν συσχετίζεται με κάποια άλλη πάθηση και σε σύνδρομο Raynaud, το οποίο συνδέεται με άλλες παθήσεις.

Σχεδόν όλοι (πάνω από 95%) οι ασθενείς με SSc παρουσιάζουν το φαινόμενο Raynaud, και αυτό είναι συχνά το πιο πρώιμο σύμπτωμα της νόσου. Οι ασθενείς αναφέρουν μια κλασική εναλλαγή τριφασικής αλλαγής χρώματος στα άκρα – από λευκό (αποξυγόνωση) σε κυανό (κύάνωση) και εντέλει σε κόκκινο (αντιδραστική υπεραιμία). Εκτός από τα άκρα, μπορεί να εμπλέκονται και άλλα τριχοειδικά δίκτυα όπως της ρινός, των χειλιών και των αυτιών. Τα επεισόδια του φαινομένου Raynaud μπορεί να συνοδεύονται από σημαντικό πόνο και δυσφορία, ειδικά όταν αποκαθίσταται η κυκλοφορία. Ένα βασικό χαρακτηριστικό είναι ότι τα επεισόδια αυτά είναι παροδικά και συνήθως προκαλούνται από την έκθεση στο κρύο ή σε ακραίους ψυχολογικούς παράγοντες πίεσης.

1.3.2. Αγγειακή νόσος στα άκρα

Στο SSc παρατηρούμε ένα φάσμα αγγειακών παθήσεων. Για παράδειγμα, τα έλκη στα άκρα είναι συνηθισμένα σε ασθενείς με SSc και συνοδεύονται από σημαντικό πόνο και αναπηρία [7]. Για την ακρίβεια, περίπου οι μισοί ασθενείς αναφέρουν έλκη στα άκρα κατά το πρώτο στάδιο της νόσου, τα οποία ενδέχεται να προκαλούν έντονους πόνους χωρίς την κατάλληλη αγωγή με έμφαση στην φροντίδα των πληγών. Τα έλκη είναι συχνά μολυσμένα, από *Staphylococcus aureus* και συνεπώς οι ιατροί θα πρέπει να έχουν χαμηλό ουδό για θεραπεία με αντιβιοτικά [7]. Τέλος, η κρίσιμη ισχαιμία των άκρων αποτελεί μια επείγουσα ιατρική κατάσταση που χρειάζεται άμεση αντιμετώπιση, καθώς μπορεί να προχωρήσει γρήγορα σε μη αναστρέψιμη γάγγραινα με πιθανή απώλεια του άκρου [8].

1.3.3. Αναπνευστικές επιπλοκές

Η ίνωση του πνεύμονα (διάμεση πνευμονοπάθεια) και η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) είναι πλέον οι δύο κύριες αιτίες θνησιμότητας στο SSc. Ως και το 80% των ασθενών με SSc μπορεί να εμφανίσουν ίνωση του πνεύμονα και αυτό είναι κλινικά σημαντικό για περίπου το 1/3 των ασθενών [9]. Από την άλλη πλευρά, ένα 10% των ασθενών με SSc μπορεί να αναπτύξει ΠΑΥ, [10] που ως επιπλοκή παρουσιάζει σημαντικό αντίκτυπο στην επιβίωση. Η τριετής επιβίωση σε ασθενείς με ΠΑΥ με SSc έχει αναφερθεί ότι είναι 56% σε σύγκριση με 94% σε ασθενείς χωρίς ΠΑΥ [11].

Οι ασθενείς με SSc υποβάλλονται σε συστηματική εξέταση η οποία περιλαμβάνει δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας με ή χωρίς διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα. Σε μια μελέτη από τη Γαλλία, η επιβίωση ήταν πολύ υψηλότερη σε εκείνους τους ασθενείς που συμμετείχαν σε ένα συστηματικό πρόγραμμα ανίχνευσης ΠΑΥ σε σύγκριση με τις συνηθισμένες πρακτικές ρουτίνας (οκταετής επιβίωση 64% έναντι 17% αντίστοιχα) [12].

1.3.4. Καρδιαγγειακές επιπλοκές

Η πρωταρχική εμπλοκή του καρδιακού συστήματος (αγωγιμότητα, μυοκαρδίτιδα ή/και περικαρδίτιδα) αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο σε περιπτώσεις SSc και είναι συχνά υποκλινική [13]. Η καρδιακή εμπλοκή μπορεί να συμβεί στα πλαίσια της νόσου SSc ή λόγω άλλων αιτίων. Τέλος, η αγγειοπάθεια είναι άλλη μια επιπλοκή που παρατηρείται σε ασθενείς με SSc [14].

1.3.5. Γαστρεντερικές επιπλοκές

Η πλειοψηφία (έως και 90%) των ασθενών εμφανίζει συμπτωματολογία σχετιζόμενη με την προσβολή της γαστρεντερικής οδού από το στόμα έως τον πρωκτό. Οι ασθενείς συχνά εμφανίζουν γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχές κινητικότητας του οισοφάγου και γαστροπάρεση. Τέλος, η αγγειακή εκτασία των γαστρικών αντρών, που συχνά παρομοιάζεται με εικόνα 'καρπουζιού στο στόμαχο', είναι μια σημαντική και δυνητικά ιάσιμη αιτία απώλειας αίματος [15].

Παράλληλα, οι ασθενείς ενδέχεται να αναπτύξουν υποσιτισμό και αυτό συχνά οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της δευτερογενούς προβληματικής λήψης τροφής από το στόμα (π.χ. λόγω περιορισμένου ανοίγματος της στοματικής κοιλότητας). Τα προβλήματα κινητικότητας του λεπτού και του παχέος εντέρου μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδό-απόφραξη και να προωθήσουν την ανάπτυξη της βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου. Τέλος, ορισμένοι ασθενείς (πάνω από 40%) μπορεί να εμφανίσουν επιπλοκές στο ορθό, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε δυνητικά σοβαρή ακράτεια κοπράνων [15].

1.3.6. Νεφρικές επιπλοκές

Η νεφρική κρίση εμφανίζεται σε 5% και 10% ασθενών με SSc και πριν λίγα χρόνια αποτελούσε την κύρια αιτία θνησιμότητας από τη νόσο [16]. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως εμφανίζουν οξεία υπερτασική κρίση με χαρακτηριστικά οξείας νεφρικής βλάβης, υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας, υψηλής θερμοκρασίας, πνευμονικού οιδήματος και εγκεφαλοπάθειας [16]. Η έγκαιρη διάγνωση και η έναρξη θεραπευτικής αγωγής με

αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου είναι ζωτικής σημασίας για τη μεγιστοποίηση της πιθανότητας καλής έκβασης. Η θεραπεία υποκατάστασης των νεφρών απαιτείται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με νεφρικές επιπλοκές εξαιτίας του SSc. Αν και η νεφρική ανάκτηση ενδέχεται να ολοκληρωθεί ακόμα και αρκετά χρόνια μετά την έναρξη μιας νεφρικής κρίσης, περίπου οι μισοί ασθενείς χρειάζονται μεταμόσχευση νεφρού [16].

1.3.7. Μυοσκελετικές επιπλοκές

Διάχυτα μυοσκελετικά άλγη (π.χ. αρθραλγίες) είναι συχνά σε ασθενείς με SSc, σε συνδυασμό με την εκτεταμένη ίνωση του δέρματος και την δυσκαμψία των αρθρώσεων. Υπό αυτές τις συνθήκες, δύναται να αναπτυχθούν σημαντικές συσπάσεις των άκρων, ειδικά σε ασθενείς με πρόωμη διάχυση της νόσου. Ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται επίσης να εμφανίσουν φλεγμονώδη αρθρίτιδα (παρόμοια με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα) και μυοσίτιδα.

1.3.8. Ψυχολογική Συνοσηρότητα

Το SSc είναι μια ασθένεια που μπορεί να επιφέρει μεγάλη κόπωση, τόσο σωματική όσο και ψυχολογική. Για αυτό το λόγο, η κατάθλιψη δεν είναι ασυνήθιστη σε ασθενείς με SSc και είναι πιθανώς πολυπαραγοντική ως προς την προέλευση της, αφού περιλαμβάνει και συμπτώματα όπως ο χρόνιος πόνος και η δυσαρέσκεια του ασθενή για την εικόνα που παρουσιάζει το σώμα του. Σε μια συστηματική ανασκόπηση, η οποία περιλάμβανε δύο μελέτες που χρησιμοποίησαν τη δοκιμασία κατάθλιψης Beck, ο επιπολασμός των κλινικά

σημαντικών καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με SSc κυμαινόταν μεταξύ 51% και 65% [17]. Παράλληλα, η ίδια μελέτη καταλήγει πως οι ασθενείς μπορεί επίσης να αναπτύξουν σεξουαλική δυσλειτουργία και συχνά παρουσιάζουν υψηλό επίπεδο δυσαρέσκειας ως προς την εικόνα που έχουν για το σώμα τους, ειδικά όσον αφορά τα διεσταλμένα αιμοφόρα αγγεία [17].

1.4. Διάγνωση

Η έγκαιρη ανίχνευση του SSc παρέχει την ευκαιρία επιτυχούς διαχείρισης της νόσου πριν από τη δημιουργία μόνιμων βλαβών και τη δημιουργία ίνωσης η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πολυοργανική ανεπάρκεια. Από τα συμπτώματα που ήδη αναφέραμε, το πιο συνηθισμένο είναι το φαινόμενο Raynaud. Το φαινόμενο Raynaud συμβαίνει για διάφορους λόγους σε περίπου 3-5% του γενικού πληθυσμού και αναπτύσσεται συνήθως σε άτομα μικρής ηλικίας (20 ως 30 ετών) σε αντίθεση με το σύνδρομο Raynaud που είναι απόρροια του SSc. Μετά την εμφάνιση του συνδρόμου Raynaud σε ασθενείς με SSc, οι ασθενείς μπορεί να παραμείνουν ασυμπτωματικοί για χρόνια ή μπορεί να αναπτύξουν γρήγορα άλλα πρόωρα συμπτώματα της νόσου όπως κόπωση, απώλεια βάρους, μυοσκελετικό πόνο, γαστρεντερική παλινδρόμηση, οίδημα στα άκρα ή προφανή πάχυνση του δέρματος.

Η πάχυνση του δέρματος είναι το πιο προφανές κλινικό εύρημα που οδηγεί στην διάγνωση SSc, αλλά τα επιμέρους κλινικά χαρακτηριστικά και ο βαθμός της εμπλοκής του δέρματος στην ασθένεια ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ασθενών. Το 1980, μια πολυκεντρική μελέτη καθόρισε τη διάγνωση σκληροδερμίας με βάση ένα σημαντικό κριτήριο της πάχυνσης του δέρματος στα σημεία κοντά στις μετακαρπικές και φαλαγγικές

αρθρώσεις ή με βάση ως δύο από συνολικά τρία οποιαδήποτε δευτερεύοντα κριτήρια. Αυτά ήταν κυρίως οι ουλές στα άκρα και η ίνωση σε ακτινογραφία θώρακος [19]. Παραδοσιακά, ως διαγνωστικό κριτήριο χρησιμοποιείται και η παρουσία τουλάχιστον τριών από τα πέντε χαρακτηριστικά γνωρίσματα του συνδρόμου CREST (ασβέστωση, φαινόμενο Raynaud, οισοφαγική δυσκινησία, σκληροδακτυλία, τηλαγγειεκτασίες). Σε κάθε περίπτωση και με βάση τα νεότερα δεδομένα, αυτά τα κριτήρια αποτυγχάνουν να εντοπίσουν ασθενείς με πρώιμη έξαρση της νόσου, ειδικά ασθενείς με περιορισμένα ευρήματα στο δέρμα ή ασθενείς χωρίς δερματικές επιπλοκές. Αντίθετα, υποστηρίζεται ότι άτομα με σαφές φαινόμενο Raynaud, τυπικές τριχοειδικές μεταβολές των αγγείων και παρουσία ειδικών αντισωμάτων του SSc έχουν πολύ υψηλή πιθανότητα (80%) ανάπτυξης SSc [20].

Τα νέα κριτήρια ταξινόμησης ACR/EULAR για το SSc θα βοηθήσουν σημαντικά προς αυτή την κατεύθυνση. Κατά αυτό τον τρόπο, ένας ιατρός που έρχεται αντιμέτωπος με έναν ασθενή με φαινόμενο Raynaud (ειδικά αν πρόκειται για ηλικιωμένο άτομο), θα πρέπει να θεωρήσει το SSc ως αιτία, να κάνει μια προσεκτική ανασκόπηση των κλινικών ευρημάτων και να προχωρήσει σε μια προσεκτική εξέταση η οποία θα συμπεριλαμβάνει την εξέταση των τριχοειδών αγγείων σε μεγέθυνση καθώς και εξέταση για πιθανή ανεύρεση τηλαγγειεκτασιών. Σημαντικές θεωρούνται και οι δερματικές μεταβολές και πρέπει να ελέγχονται συχνά. Τέλος και με βάση τα νεότερα δεδομένα, εξίσου σημαντικός είναι και ο ρόλος των αυτοαντισωμάτων στη διάγνωση και την πρόγνωση του SSc όπως θα δούμε αναλυτικά και στα επόμενα κεφάλαια. Σε κάθε περίπτωση, η έγκαιρη ανίχνευση της νόσου οδηγεί σε περαιτέρω διερεύνηση των αιτιών και καθορίζει τη θεραπευτική αγωγή.

1.5. Κλινικός φαινότυπος

Με το πέρας της διάγνωσης του SSc από τον ιατρό, ο συγκεκριμένος φαινότυπος ή υποτύπος της ασθένειας θα πρέπει να οριστεί με προσεκτική κλινική εξέταση και με κατάλληλες εργαστηριακές εξετάσεις. Κάθε κλινικός υποτύπος έχει μοναδικά χαρακτηριστικά και διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου ανάλογα με τις επιπλοκές που μπορεί να προξενήσει στα όργανα. Το 1988, μια διεθνής ομάδα εμπειρογνομόνων ταξινόμησε τους ασθενείς με SSc σε δύο ομάδες με βάση την έκταση της σκλήρυνσης του δέρματος κατά τη φυσική (αντικειμενική) εξέταση: από τη μία πλευρά, το περιορισμένο SSc προσβάλλει τα άνω άκρα, τους βραχίονες, τα πόδια, και το πρόσωπο, ενώ από την άλλη πλευρά το διάχυτο SSc προσβάλλει όλη την έκταση του δέρματος [21]. Τις τελευταίες δεκαετίες διάφοροι μελετητές έχουν διατυπώσει τις διαφωνίες τους ως αυτή την κατηγοριοποίηση καθώς αισθάνονται ότι μια πιο εξειδικευμένη κλινική και ορολογική ταξινόμηση μπορεί να προσφέρει σημαντικές κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία και τους προγνωστικούς παράγοντες έκφρασης της νόσου. Για παράδειγμα, το σύνδρομο CREST, τα συμπτώματα του οποίου είδαμε στην προηγούμενη υποενότητα, εμπίπτει στον παραδοσιακό υπότυπο του περιορισμένου SSc. Παραταύτα, τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η επιβίωση είναι καλύτερη σε ασθενείς με το σύνδρομο CREST σε σχέση με μια ενδιάμεση ομάδα ασθενών που πάσχουν από περιορισμένο SSc με μεταβολές του δέρματος που επεκτείνονται στους πέλχες [22]. Παράλληλα, η ενδιάμεση αυτή ομάδα έχει καλύτερα κλινικά χαρακτηριστικά σε σύγκριση με εκείνες που παρουσιάζουν διάχυτη δερματική νόσο [23]. Παρόλο που τα δερματικά συμπτώματα είναι το κύριο κλινικό χαρακτηριστικό του SSc εξίσου σημαντικά είναι και τα συμπτώματα στα όργανα-στόχους που ήδη αναφέραμε.

Ως εκ τούτου, οι περισσότεροι μελετητές χρησιμοποιούν μεν την παραδοσιακή ταξινόμηση στις επιστημονικές δημοσιεύσεις τους, αλλά σε πρακτικό και καθημερινό επίπεδο διαχείρισης χρησιμοποιούν ένα σύστημα που αξιολογεί την κατάσταση του δέρματος, την κατάσταση της ασθένειας και τα κυρίαρχα εργαστηριακά χαρακτηριστικά. Είναι αξιοσημείωτο ότι όταν παρατηρείται γρήγορος ρυθμός σκλήρυνσης του δέρματος και εκτεταμένες αλλαγές της δερματικής στοιβάδας, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πιο σοβαρών παθήσεων των εσωτερικών οργάνων και χειρότερης συνολικής πρόγνωσης [24]. Συμπερασματικά, ο ιατρός θα πρέπει να καθορίσει προσεκτικά όχι μόνο τα δερματικά συμπτώματα αλλά και το ρυθμό με τον οποίο συντελούνται οι δερματικές αλλαγές.

1.6. Ορίζοντας το κλινικό στάδιο της ασθένειας

Η βιολογία του SSc είναι σύνθετη και δυναμική με χαρακτηριστικά φλεγμονής, αυτοανοσίας, τραυματισμού του ιστού και ίνωσης. Η παραδοσιακή τροποποιημένη κλίμακα βαθμολογίας δέρματος Rodnan παρέχει πληροφορίες για την έκταση και τη σοβαρότητα της ασθένειας, αλλά δεν μετρά την ποιότητα ή τη δραστηριότητα της διαδικασίας αλλαγής του δέρματος. Για αυτό το λόγο, είναι σημαντική η αξιολόγηση του βιολογικού σταδίου της νόσου και ο διαχωρισμός σε διάφορα στάδια (για παράδειγμα, από απλά δερματική δραστηριότητα ως σοβαρές ή μη αναστρέψιμες βλάβες).

Στον υποτύπο των ασθενών με διάχυτη δερματική νόσο υπάρχει μια φυσική πορεία μεταβολών του δέρματος που μετακινείται από μια οξεία φλεγμονώδη φάση σε μια μη φλεγμονώδη ινωτική φάση. Και στις δύο φάσεις η επιδερμίδα έχει παχιά υφή κατά την εξέταση, αλλά η υφή και η ποιότητα του δέρματος διαφέρει σε κάθε φάση. Στην ενεργό

φάση, ο ασθενής παρουσιάζει διάχυτη δυσφορία και κνησμό στους μαλακούς ιστούς, ενώ το δέρμα εμφανίζεται ερυθματώδες με οίδημα χωρίς όμως στίγματα. Κατά τη διάρκεια της ενεργούς φάσης, οι εμπλεκόμενες περιοχές εμφανίζουν απώλεια τριχών και υποδόριου λίπους, μεταβολές της χρωστικής του δέρματος αλλά και μικρές κηλίδες σε περιοχές με τραύμα. Παράλληλα, η βαθύτερη ίνωση μπορεί να οδηγήσει σε τριβή των τενόντων προκαλώντας δυσκαμψία και περιορισμένο εύρος κίνησης. Στην πλειονότητα των ασθενών με πρώιμη διάχυτη δερματική νόσο, το δέρμα συνεχίζει να επιδεινώνεται και στη συνέχεια μέσα σε ένα διάστημα από 12 ως 18 μήνες αρχίζει να μαλακώνει πάλι, αφήνοντας πίσω του υπολειμματικές μη φυσιολογικά χρωματισμένες ινωτικές ή ατροφικές περιοχές.

Παράλληλα, κατά τη διάρκεια της ενεργούς δερματικής φάσης υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών στα εσωτερικά όργανα. Αυτό υποδηλώνει ότι η ενεργός συστηματική ασθένεια και ο τραυματισμός οργάνων μπορεί μεν να είναι ασυμπτωματικοί κλινικά, αλλά βιολογικά σε εξέλιξη κατά το πρώιμο στάδιο. Σε διάχυτο SSc, οι επιπλοκές των οργάνων εντοπίζονται εντός των πρώτων τριών ετών εμφάνισης της νόσου [25].

Είναι σαφές ότι υπάρχουν πολλές εξατομικευμένες εξαιρέσεις και διαφοροποιήσεις από ασθενή σε ασθενή, ωστόσο η σημαντικότερη αρχή διαχείρισης που προκύπτει είναι ότι οι επιπλοκές στα όργανα εμφανίζονται από νωρίς και η έγκαιρη ανίχνευση των προβλημάτων προσφέρει την ευκαιρία να αποφευχθεί μια δυσάρεστη εξέλιξη και να ελαχιστοποιηθεί η βλάβη. Άλλωστε, η ανοσοκαταστολή ή η αντιφλεγμονώδης φαρμακευτική παρέμβαση είναι λιγότερο αποτελεσματική, όταν η ασθένεια μετακινηθεί στην ινωτική φάση. Παρομοίως, η αποτυχία αναστροφής ή τροποποίησης του SSc μπορεί να εξηγηθεί από την έλλειψη πρώιμης παρέμβασης ή την έλλειψη διαθέσιμων αποτελεσματικών αντι-ινωτικών παραγόντων. Η χρήση μόνο ανοσοκαταστολής σε

περιπτώσεις που έχουν προχωρήσει σε προχωρημένη ινωτική φάση είναι γενικά απογοητευτική. Επίσης, δεν είναι σκόπιμο να θεραπευθεί ανενεργή ασθένεια τελικού σταδίου ή προηγμένη ίνωση με ισχυρούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Εντούτοις, η υποστηρικτική φροντίδα (όπως ο έλεγχος του πόνου και η φυσικοθεραπεία) και η αντιμετώπιση των προβλημάτων σε εξιδεικευμένα όργανα βελτιώνει κατά πολύ την ποιότητα ζωής των ασθενών στα μεταγενέστερα στάδια της νόσου.

1.7. Πρόγνωση

Η θνησιμότητα εξακολουθεί να είναι ιδιαίτερα υψηλή στο SSc και σε μεγάλο βαθμό εξαρτάται από τον τύπο της ασθένειας. Στο περιορισμένο SSc, η κατάσταση ενός ασθενούς μπορεί να είναι σταθερή για χρόνια. Στο διάχυτο SSc, από την άλλη πλευρά, η ασθένεια μπορεί να οδηγήσει γρήγορα σε θάνατο, εάν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα. Η πνευμονική υπέρταση μπορεί να αποτελέσει σημαντική αιτία θνησιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς. Η επιβίωση που περιπλέκεται από την πνευμονική υπέρταση παραμένει φτωχή παρά τις διαθέσιμες επιλογές θεραπείας. Παράλληλα, η πνευμονική υπέρταση τεκμηριώνεται στο 25% των ηλικιωμένων ασθενών, αλλά μόνο στο 12% των νεότερων σε μια μεγάλη μελέτη που τόνισε τις διαφορές στην πρόωμη έναντι καθυστερημένης συστηματικής σκλήρυνσης. Τέλος, το κάπνισμα έχει βρεθεί ότι μειώνει τη συνολική επιβίωση. Σε μια πολυκεντρική μελέτη, προγνωστικά χαρακτηριστικά όπως ηλικία μεγαλύτερης των 60 ετών στη διάγνωση, διάχυτο SSc, νεφρική κρίση, εμφάνιση δύσπνοιας σε απόσταση 6 λεπτών με τα πόδια, πνευμονική χωρητικότητα μικρότερη από 70%, μειωμένη διάχυση των πνευμόνων για μονοξείδιο του άνθρακα, πνευμονική υπέρταση, τηλαγγειεκτασίες, βαλβιδική ασθένεια,

αναιμία και αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσα πρωτεΐνης σε επίπεδα μεγαλύτερα από 8mg /
L συνδέθηκαν με χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Αυτοαντισώματα που σχετίζονται με το σκληρόδερμα

2.1. Εισαγωγή

Εδώ και πολλές δεκαετίες, διάφοροι ερευνητές έχουν αναγνωρίσει ότι το SSc είναι μια εξαιρετικά ετερογενής ασθένεια ως προς την κλινική της παρουσίαση, την εμπλοκή του συστήματος οργάνων που αφορά, το φυσικό ιστορικό της και την πρόγνωση. Η σημαντική μελέτη του 1988 που ήδη αναφέραμε [21], όχι μόνο περιέγραψε τα κυριότερα χαρακτηριστικά των δύο ειδών SSc, αλλά παράλληλα ανέδειξε τη συσχέτιση του αντισώματος της αντι-τοποϊσομεράσης I ορού (Scl-70) με το διάχυτο SSc και τη συσχέτιση των αντικεντρομεριδιακών αντισωμάτων με το περιορισμένο SSc.

Έκτοτε, έχουν υπάρξει πρόσθετες βελτιώσεις. Όπως ήδη παρατηρήσαμε, έχουν προταθεί ακριβέστεροι ορισμοί για το διάχυτο και περιορισμένο SSc. Ασθενείς με διάχυτο SSc παρουσιάζουν πάχυνση του δέρματος κοντά στους αγκώνες και τα γόνατα (πιο συγκεκριμένα στους άνω βραχίονες, τους μηρούς, το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα και την κοιλιακή χώρα) σε διάφορες φάσεις της νόσου, ενώ οι ασθενείς με περιορισμένο SSc, παρουσιάζουν περιορισμένη πάχυνση του δέρματος σε περιοχές μακριά από τους αγκώνες και τα γόνατα (συνήθως στα άνω και κάτω άκρα). Δεύτερον, έχει διαπιστωθεί πως οι ασθενείς με SSc χωρίς πάχυνση του δέρματος (SSc *sine scleroderma* ή ssSSc) ανήκουν στο φάσμα του περιορισμένου SSc και αντιπροσωπεύουν περί το 4% του συνολικού πληθυσμού SSc [26]. Τέλος, τόσο το διάχυτο όσο και το περιορισμένο SSc ενδέχεται να συνυπάρχουν με μια άλλη ασθένεια του συνδετικού ιστού (CTD) ως σύνδρομο αλληλεπικάλυψης – πιο

συγκεκριμένα, με φλεγμονώδεις μυοπάθειες, αλλά και με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (SLE) ή φλεγμονώδη αρθρίτιδα.

Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια έχουν περιγραφεί νέα αυτοαντισώματα ορού που σχετίζονται με το SSc, καθώς και οι κλινικές συσχετίσεις τους. Σήμερα, πάνω από το 95% των ασθενών με SSc υπόκεινται σε τεστ θετικού αντιπυρηνικού αντισώματος (ANA) και πάνω από το 85% έχουν ένα ή περισσότερα αυτοαντισώματα που είτε περιορίζονται μόνο στο SSc ή σχετίζονται (αλλά όχι αποκλειστικά) με το SSc. Όλα αυτά τα αντισώματα κατευθύνονται εναντίον των πυρηνικών αντιγόνων και είναι συνεπώς αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), ενώ η ανίχνευσή τους ενισχύει τόσο τη διάγνωση όσο και την πρόγνωση [27, 28]. Η σημασία των συσχετισμένων με το SSc αυτοαντισωμάτων έχει πρόσφατα αναγνωριστεί και στα νεότερα κλινικά κριτήρια ταξινόμησης για το SSc [29] τα οποία ενσωματώνουν την παρουσία τριών αυτοαντισωμάτων (αντι-Scl-70, αντι-RNA πολυμεράση III και αντι-κεντρομεριδιακά).

Ο συνδυασμός της κλινικής ταξινόμησης ως προς την έκταση της πάχυνσης του δέρματος με την ορολογική κατάταξη με βάση τον τύπο του αυτοαντισώματος, έχει οδηγήσει σε ακριβέστερη κλινικοορολογική ταξινόμηση του SSc, η οποία αποδείχθηκε πολύ χρήσιμη για τη διαχείριση της ασθένειας σε όλα τα στάδια. Σε αυτό το κεφάλαιο, θα χρησιμοποιήσουμε αυτό το συνδυασμένο κλινικο-ορολογικό σύστημα ταξινόμησης για να επικεντρωθούμε στο ρόλο των αναγνωρισμένων αυτοαντισωμάτων ορού που σχετίζονται με το SSc. Παράλληλα, τα τελευταία χρόνια, έχει μελετηθεί και μια άλλη κατηγορία αυτοαντισωμάτων που αντιδρούν με λειτουργικές πρωτεΐνες και εντοπίζονται σε ασθενείς με SSc, όπως οι υποδοχείς κυτταρικής επιφάνειας και οι πρωτεΐνες του εξωκυττάριου χώρου (extracellular matrix). Αυτά τα αυτοαντισώματα, ενδέχεται να συνεισφέρουν στην

παθογένεση της νόσου ενεργοποιώντας οδούς που εμπλέκονται στην καταστροφή των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων ή στην προώθηση της ίνωσης.

2.2. Πυρηνικά αυτοαντισώματα (ANAs) που σχετίζονται με το SSc

Μέχρι και σήμερα, έχουν αναφερθεί και χαρακτηριστεί τουλάχιστον δέκα αυτοαντισώματα που σχετίζονται με το SSc. Οι αρχικές μέθοδοι ανίχνευσης των αντισωμάτων περιλάμβαναν τον έμμεσο ανοσοφθορισμό (IIF), τη διπλή ανοσοδιάχυση (DID) και την ανοσοκαθίζηση (IP). Σήμερα, χρησιμοποιούνται κατά βάση οι δοκιμές ELISA και σφαιριδίων, αλλά έχουν ειδικούς και σημαντικούς περιορισμούς στους ασθενείς με SSc όπως θα δούμε αναλυτικότερα παρακάτω.

Τα αντισώματα που σχετίζονται με το SSc σπάνια βρίσκονται σε ασθενείς με άλλες ασθένειες συνδετικού ιστού και έτσι είναι σημαντικοί διαγνωστικοί δείκτες. Τα αντισώματα είναι σχεδόν πάντα παρόντα στον αρχικό έλεγχο και έχει αποδειχτεί ότι η παρουσία τους προηγείται των κλινικών ευρημάτων κατά μήνες ή ακόμα και χρόνια [30]. Τα αντισώματα που συνδέονται με το SSc τυπικά παραμένουν ανιχνεύσιμα σε όλη τη διάρκεια της νόσου, ανεξάρτητα από τη θεραπεία που προτείνεται. Οι ασθενείς με SSc σπάνια παρουσιάζουν περισσότερα από ένα από αυτά τα SSc-σχετιζόμενα αντισώματα (σε ποσοστό 2-3%), υποδηλώνοντας κατά αυτό τον τρόπο ότι προκύπτουν με έναν αμοιβαία αποκλειστικό τρόπο. Παραταύτα, η παραπάνω διαπίστωση δεν αφορά τα αντισώματα SSA ή Ro, τα οποία μπορεί να εμφανιστούν σε ορισμένους ασθενείς με SSc και αποδυνκνείουν τη δυνατότητα συνυπάρχοντος συνδρόμου Sjogren.

Τα αντισώματα της τοποϊσομεράσης I (ATA) ονομάστηκαν αρχικά αντι-Scl-70 επειδή αντιδρούσαν με μία πρωτεΐνη 70kDa με τη μέθοδο της ανοσοαποτύπωσης. Ανακαλύφθηκε αργότερα ότι το Scl-70 ήταν μια εσφαλμένη ονομασία, διότι πρόσθετες μελέτες έδειξαν εντέλει ότι ήταν ένα προϊόν διάσπασης μιας 100 kDa πρωτεΐνης. Ως και σήμερα, ATA έχουν αναφερθεί σε 15 ως 42% των ασθενών με SSc [28]. Τα ATA συνδέονται με διάχυτο SSc και δυσμενή πρόγνωση. Παρόλα αυτά, ATA έχουν αναφερθεί και σε ασθενείς με περιορισμένο SSc και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARD). Οι ασθενείς με SSc με ATA έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρή πνευμονική ίνωση και καρδιακή προσβολή. Τα ATA έχουν επίσης συσχετιστεί με άλγος στις αρθρώσεις, τριβές στους τένοντες και την παρουσία ελκών [28]. Παράλληλα, έχει αναφερθεί και συσχέτιση με νεφρική κρίση, αν και δεν είναι ένα σύμπτωμα που έχει βρεθεί με συνέπεια σε όλες τις ομάδες SSc. Επιπλέον, η παρουσία των ATA σε ασθενείς με φαινόμενο Raynaud είναι προγνωστική – δηλαδή σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης SSc [31].

Τα αντικεντρομεριδιακά αυτοαντισώματα (CENP) περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1980, όταν κύτταρα ιστικής καλλιέργειας, όπως τα κύτταρα HEp-2, αντικαθιστούσαν τα τμήματα ιστών με κρυοσυντήρηση ως το υπόστρωμα επιλογής για τη δοκιμή του ανοσοσφαιρισμού (IFF). Μέχρι σήμερα, έχουν περιγραφεί αρκετές πρωτεΐνες CENP (CENP-A, CENP-B, CENP-C μεταξύ άλλων), αλλά θεωρείται ότι το CENP-B είναι ο πρωταρχικός στόχος της απόκρισης αντι-CENP των κυττάρων B σε ασθενείς με SSc [28]. Εκτός από την ανίχνευση με ανοσοσφαιρισμό (IFF) σε κύτταρα HEp-2, έχουν υιοθετηθεί και άλλες διαγνωστικές πλατφόρμες όπως η ELISA και διαγνωστικές πλατφόρμες ανοσοπροσδιορισμού σφαιριδίων λείζερ (ALBIA) για την ανίχνευση των αυτοαντισωμάτων αντι-CENP [28]. Παράλληλα, στη βιβλιογραφία υπάρχει μια γενική συναίνεση ότι το αντι-

CENP είναι το πιο συνηθισμένο αυτοαντίσωμα που ανιχνεύεται σε ασθενείς SSc με συχνότητες που κυμαίνονται από 20 έως 38% κατά μέσο όρο (βλέπε και **πίνακας 1** παρακάτω) [28, 31]. Αν και τα αντι-CENP αντισώματα παρουσιάζονται σχεδόν κατά αποκλειστικότητα στους ασθενείς με SSc, έχουν επίσης αναφερθεί και σε περιπτώσεις συστηματικού ερυθματώδους λύκου (SLE), πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης, συνδρόμου Sjögren και φαινομένου Raynaud (αν και σπανιότερα). Όπως και με τα ATA, τα αντι-CENP είναι ιδιαίτερα δηλωτικά του SSc σε ασθενείς με φαινόμενο Raynaud [28]. Πιο συγκεκριμένα, το αντι-CENP συνδέεται κλασικά με το περιορισμένο SSc με καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με άλλα αντισώματα που σχετίζονται με το SSc. Παρόλα αυτά, σε αυτό το συγκεκριμένο κλινικό υποσύνολο ασθενών με τα παραπάνω συμπτώματα, το αντι-CENP επίσης συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας [31].

Τα αντισώματα αντι-RNA πολυμεράσης I, II και III (αντι-RNA) περιγράφηκαν για πρώτη φορά στις αρχές της δεκαετίας του 1990. Τα αντι-RNAP I και III αντισώματα σχεδόν πάντα συνυπάρχουν και θεωρούνται εξειδικευμένα του SSc [28]. Αντισώματα αντι-RNA πολυμεράσης II βρίσκονται και στο σύνδρομο συστηματικού ερυθματώδους λύκου και δεν αφορούν αποκλειστικά το SSc. Η συχνότητα των αντι-RNAP III κυμαίνεται κατά μέσο όρο από 5% έως 20% στους ασθενείς με SSc. Τα αυτο-αντισώματα RNAP συνδέονται με το διάχυτο SSc και σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής κρίσης. Ασθενείς που παρουσιάζουν αυτά τα αυτοαντισώματα έχουν και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης τριβών στους τένοντες, αρθρίτιδας, μυοσίτιδας, και συμπτωμάτων κακοήθειας. Παρά τα νεφρικά προβλήματα που προκαλεί, το ποσοστό επιβίωσης σε ασθενείς με αντι-RNAP είναι αισθητά καλύτερο σε σχέση με τους ασθενείς με ATA ή αντι-U3RNP [31].

Τα αντισώματα κατά της φιμπριλλαρίνης (ή αντι-U3RNP) αναγνωρίζουν μια εξαιρετικά διατηρημένη βασική πρωτεΐνη των 34 kDa των μακρομοριακών συμπλεγμάτων μικρής πυκνότητας πυρηνησικών ριβονουκλεοπρωτεϊνών U3 (U3RNP) που ονομάζεται φιμπριλλαρίνη. Αρχικά συσχετίστηκαν με ένα μοτίβο πυρηνικής χρώσης σε κύτταρα HEp-2 στον ανοσοσφαιρισμό (IIF), αλλά η παρουσία τους μπορεί να επιβεβαιωθεί μόνο με τη χρήση συμπληρωματικών δοκιμασιών όπως η ανοσοκατακρήμνιση ραδιοσημασμένων πρωτεϊνών, με Western Blot ή με τη μέθοδο της ανοσοαποτύπωσης (LIA) [28]. Αντι-U3RNP αντισώματα ανιχνεύονται στο 4% έως και 10% των ασθενών με SSc και θεωρούνται σχετικά εξιδεικευμένα για το SSc, ενώ αλληλοαποκλείονται από τα CENP, ATA και αντί-RNAP [28]. Συχνά, αυτά τα αντισώματα απαντώνται σε ασθενείς από την Αφρική και την Αμερική αλλά και την Ασία σε σύγκριση με άλλες γεωγραφικές περιοχές. Τα αντι-U3RNP σχετίζονται με το διάχυτο SSc, και τα συμπτώματα του επεκτείνονται σε σπλαχνικές επιπλοκές ιδιαίτερα στα νεφρά και στην καρδιά. Μελέτες έχουν δείξει, ότι σε ασθενείς από την Αφρική και την Αμερική, τα αντισώματα κατά της φιμπριλλαρίνης συνδέονται με σοβαρή πνευμονική νόσο, πνευμονική υπέρταση, σοβαρές επιπλοκές στο λεπτό έντερο και εν γένει κακή πρόγνωση [31].

Τα αντισώματα αντι-Th τυπικά παράγουν ένα πρότυπο χρώσης ομοιογενούς πυρηνικού IIF σε υποστρώματα HEp-2. Τα αντισώματα αυτά επικολλώνται σε δύο πρωτεΐνες της επεξεργασίας μιτοχονδριακού RNA (MRP) και τα σύμπλοκα ριβονουκλεάσης P. Παρουσιάζονται στο 1% έως 13% των ασθενών με SSc, θεωρούνται σχετικά εξιδεικευμένα για SSc, συνδέονται κυρίως με το περιορισμένο SSc, και έχουν υψηλή συχνότητα πνευμονικής ίνωσης και νεφρικής κρίσης σκληροδερμίας και, ως εκ τούτου, κακής πρόγνωσης [31].

Τα αντισώματα αντι-U11/U12 RNP είναι σχετικά σπάνια καθώς αφορούν το 1% έως 3% των ασθενών με SSc (τόσο στο διάχυτο όσο και στο περιορισμένο SSc). Ένα ξεχωριστό κλινικό χαρακτηριστικό αυτών των αντισωμάτων είναι μια πολύ υψηλή συχνότητα ILD (80%) η οποία είναι συχνά σοβαρή και ταχέως εξελισσόμενη. Παράλληλα, αυτά τα αυτοαντισώματα σε ασθενείς με SSc χαρακτηρίζονται από το φαινόμενο του Raynaud, γαστρεντερικές επιπλοκές, σοβαρή πνευμονική ίνωση και υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας [32].

Τα αντισώματα PM/Scl στοχεύουν το σύμπλεγμα ανθρώπινου εξωσώματος. Οι κύριοι στόχοι B-κυττάρων των αυτοαντισωμάτων PM/Scl έχουν ταυτοποιηθεί ως αντιγόνα PM100 (ή PM1-άλφα) και PM75. Οι ασθενείς με SSc μπορούν να έχουν αντισώματα στο ένα ή και στα δύο αυτά αντιγόνα. Στατιστικά, το 2% έως 4% των ασθενών με SSc έχει αντι-PM /Scl [33]. Επίσης συχνά παρουσιάζουν χαρακτηριστικά περιορισμένου SSc και πολυμυοσίτιδας. Η μυοσίτιδα είναι συνήθως ήπια και ανταποκρίνεται στα κορτικοστεροειδή. Παρότι υπάρχει σχετικά υψηλό ποσοστό ασθενών με επιπλοκές στους πνεύμονες (40-50%), η σοβαρή εμπλοκή των εσωτερικών οργάνων είναι σπάνια και οι ασθενείς έχουν εξαιρετική πρόγνωση [33]. Ένα πρόσφατο άρθρο που συνδυάζει δείγματα και δεδομένα από τον Καναδά, την Αυστραλία και τη Βόρεια Αμερική που εξετάζει τις κλινικές συσχετίσεις με αντισώματα στο καθένα ή και στα δύο συμπλέγματα PM/Scl, κατέδειξε πως η παρουσία αυτοαντισωμάτων και στα δύο συμπλέγματα σχετίζεται με αυξημένο ρυθμό φλεγμονώδους μυοσίτιδας [34].

Το αντιγόνο Ku είναι ένα ετεροδιμερές που αποτελείται από 70 kDa (p70) και 80 kDa (p80) υπομονάδες. Στην ουσία, το Ku είναι μια πολυλειτουργική πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην επισκευή του DNA, στον ανασυνδυασμό του γονιδίου της ανοσοσφαιρίνης και στη

ρύθμιση της διαδικασίας της μεταγραφής [35]. Οι ασθενείς με αντιγόνα αντί-Ku αντιπροσωπεύουν λιγότερο από 2% των ασθενών με SSc και το αντί-Ku έχει ανιχνευθεί πιο συχνά σε ασθενείς με περιορισμένο SSc και στα επικαλυπτόμενα σύνδρομα (π.χ. μυοσίτιδα ή λύκος) [36]. Η ίδια μελέτη συνδέει αυτά τα αυτοαντισώματα με ένα σχετικά υψηλότερο ποσοστό διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD) και αρθρίτιδας [36]. Παρόλο που υπάρχουν αρκετές περιπτώσεις ασθενών με SSc που παρουσιάζουν το συγκεκριμένο αντιγόνο, οι συνολικοί αριθμοί που αναφέρονται στην βιβλιογραφία ως και σήμερα παραμένουν περιορισμένοι και, συνεπώς, δεν μπορεί να γίνει εκτίμηση σχετικά με την πρόγνωση.

Αυτό το αντίσωμα αναγνωρίστηκε αρχικά από τους Sharp et al στη δεκαετία του '70 ως σχετιζόμενο με τα χαρακτηριστικά των SSc και του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου και έτσι θεωρήθηκε ότι περιγράφει την «μικτή ασθένεια συνδετικού ιστού» ή την MCTD [37]. Παραταύτα, σήμερα όταν συναντούμε θετικούς σε αντιγόνα U1RNP ασθενείς με χαρακτηριστικά σκλήρυνσης, τα χαρακτηρίζουμε ως SSc και όχι με τον όρο MCTD. Η έναρξη της νόσου εντοπίζεται σε σχετικά νεαρή ηλικία και παρουσιάζει συμπτώματα περιορισμένου SSc στις περισσότερες περιπτώσεις. Η παρουσία αρθρίτιδας και μυοσίτιδας περιλαμβάνεται σε όλα τα προτεινόμενα κριτήρια για το MCTD. Το 5% έως 10% των ασθενών με SSc έχει αντι-U1RNP, και τα αντισώματα αυτά είναι ιδιαίτερα συχνά σε ασθενείς από την Αφρική και την Ασία [38].

Τέλος, το πρόσφατα ταυτοποιημένο αντίσωμα αντι-RuvBL1/2 κατευθύνεται εναντίον ενός διπλού εξαμερούς που περιέχει τις πρωτεΐνες ποντίνη και ρεπτίνη, που βρίσκονται στο νουκλεόπλασμα. Η ανίχνευση του γίνεται με ανοσοκατακρήμνιση, ενώ λιγότερο από το 1% των ασθενών με SSc έχουν αυτό το αντίσωμα, το οποίο είναι πιο συνηθισμένο στους άνδρες με διάχυτη κεράτωση και συνυπάρχουσα μυοσίτιδα. Οι

πληροφορίες για τους κινδύνους που εγκυμονεί για τα εσωτερικά όργανα και η πρόγνωση είναι περιορισμένες αυτή τη στιγμή [39].

Συνολικά, το ποσοστό των ασθενών με τεκμηριωμένο SSc χωρίς την παρουσία αυτοαντισωμάτων είναι λιγότερο από το 5%. Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι γεωγραφικές διαφοροποιήσεις των αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με το SSc όπως προκύπτει από τον **πίνακα 1**. Οι διαφορές αυτές ενδεχομένως καθορίζουν τις φαινοτυπικές διαφορές και τους αναφερόμενους προγνωστικούς δείκτες πρόγνωσης και θνησιμότητας που προκύπτουν από διάφορες μελέτες:

	ΕΥΡΩΠΗ	ΒΟΡΕΙΑ ΑΜΕΡΙΚΗ	ΑΣΙΑ	ΑΥΣΤΡΑΛΙΑ
Αντι-τοποϊσομεράση	37 % EUSTAR (*) 24 % Βέλγιο 30 % Γερμανία 20 % Ηνωμένο Βασίλειο	18 % Πίτσμπουργκ (**) 16 % Καναδάς 28 % Μεξικό	10 % Μαλαισία	18 %
Αντι-RNA πολυμεράση III	2 % EUSTAR 6-9 % Γαλλία 6 % Βέλγιο 4-7 % Γερμανία	22 % Πίτσμπουργκ 14 % Καναδάς 1 % Μεξικό	6-10 % Ιαπωνία	13 - 15 %

	17 % Ηνωμένο Βασίλειο			
Αντι-U3RNP	3 % Ηνωμένο Βασίλειο	3 % Πίτσμπουργκ 1 % Καναδάς	10 % Μαλαισία	
Αντικεντρομεριδικά	32 % EUSTAR 41 % Βέλγιο	19 % Πίτσμπουργκ 30 % Μεξικό 36 % Γερμανία 32 % Ηνωμένο Βασίλειο	10 % Μαλαισία	41 %
Αντι-Th/To		8 % Πίτσμπουργκ		
Αντι-U1RNP	5 % Γερμανία 5 % Βέλγιο	5 % Πίτσμπουργκ		
Αντι-PM/Scl	5 % Γερμανία 5 % Ηνωμένο Βασίλειο	4 % Πίτσμπουργκ 3 % Καναδάς 9 % Μεξικό		
Αντι-Ku	1 % Γερμανία	1 % Πίτσμπουργκ 1 % Καναδάς		

		10 % Μεξικό		
Αντι-U11/U12 RNP	--	2 % Πίτσμπουργκ	2 % Ιαπωνία	--
Αντι-RuvBL1/2	--	1 % Πίτσμπουργκ	2 % Ιαπωνία	--

Πίνακας 1 - Παγκόσμια συχνότητα των αυτό-αντισωμάτων που σχετίζονται με το SSc

(*) EUSTAR = The European Scleroderma Trials and Research group (Ευρωπαϊκή ομάδα δοκιμών και έρευνας για το σκληρόδερμα)

(**) Οι συχνότητες του Πίτσμπουργκ είναι αδημοσίευτα δεδομένα από μια συνεχιζόμενη μελέτη πάνω στο SSc από το πανεπιστήμιο του Πίτσμπουργκ (τα δεδομένα του παραπάνω πίνακα αφορούν ως και το 2014). Οι канаδικές συχνότητες είναι μη δημοσιευμένα δεδομένα που παρέχονται από την Canadian Scleroderma Research Group στα πλαίσια της μελέτης που έχει συγκεντρώσει τα στοιχεία του παραπάνω πίνακα.

2.3. Σταθερότητα των αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με το SSc κατά τη διάρκεια της νόσου

Οι συγκεντρώσεις των περισσότερων αυτό-αντισωμάτων που σχετίζονται με το SSc θεωρείται ότι παραμένουν σχετικά σταθερές κατά τη διάρκεια της νόσου. Παρόλα αυτά, πρόσφατες ανοσοαναλύσεις είναι ικανές να ποσοτικοποιήσουν αξιόπιστα τις διαφορές στα επίπεδα των αυτο-αντισωμάτων που σχετίζονται με το SSc. Ως εκ τούτου, οι μελέτες που αξιολογούν τη δυναμική των συγκεντρώσεων των αυτοαντισωμάτων ή των κλινικών τους εικόνων κατά την παρατεταμένη κλινική πορεία του SSc ή οι επιπτώσεις των θεραπειών δεν έχουν ακόμη επικυρωθεί.

Χρησιμοποιώντας ημιποσοτικές ανοσοδοκιμασίες, οι πρώιμες μελέτες αναφέρουν ότι τα επίπεδα αντι-CENP ήταν σχετικά σταθερά κατά την μακροχρόνια κλινική παρατήρηση [40]. Αν και αμφιλεγόμενες, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι αυξημένα επίπεδα αυτοαντισωμάτων τοποϊσομεράσης I συσχετίστηκαν με την ανάπτυξη σοβαρής προσβολής οργάνων ή δερματικής πάχυνσης [40, 41]. Είναι ενδιαφέρον ότι μία μελέτη παρατήρησε ότι τα αυτοαντισώματα τοποϊσομεράσης I δεν κατέστη δυνατό να ανιχνευθούν σε ένα ποσοστό 20% ασθενών στους οποίους είχαν ανιχνευθεί αρχικά αυτά τα αντισώματα όσο η νόσος εξελισσόταν [42]. Αυτοί οι ασθενείς εμφάνισαν περιορισμένες επιπλοκές στο δέρμα και τους πνεύμονες και υψηλότερους ρυθμούς επιβίωσης από τους ασθενείς με αυξημένα αντισώματα τοποϊσομεράσης I [42].

Παράλληλα, τα επίπεδα των αντισωμάτων αντι-RNAP III αναλύθηκαν σε δύο διαχρονικές μελέτες, αλλά η κλινική χρησιμότητα της ποσοτικής μέτρησης παραμένει ασαφής [43,44]. Πρώτον, τα επίπεδα αντι-RNAP III μετρήθηκαν με ELISA σε περισσότερους από 500 ασθενείς SSc, αν και η αξιολόγηση έγινε μόνο σε έξι ασθενείς με θετικό SSc αντι-RNAP III [44]. Σε τέσσερις ασθενείς, το επίπεδο αντισώματος αντι-RNAP III αυξήθηκε σχετικά νωρίς στην πορεία της νόσου και στη συνέχεια μειώθηκε. Παράλληλα, δύο ασθενείς ανέπτυξαν νεφρική κρίση μετά από ταχείες αυξήσεις των επιπέδων αντι-RNAP III [44]. Σε κάθε περίπτωση, λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων, απαιτούνται μεγαλύτερες, πολυκεντρικές και διαχρονικές μελέτες για την αξιολόγηση της συνάφειας των μετρήσεων των αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς με SSc στα διάφορα στάδια της ασθένειας.

2.4. Σημαντικοί κλινικοί περιορισμοί της δοκιμής αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς με SSc

Όπως είναι αναμενόμενο, υπάρχουν αρκετά προβλήματα με τις νεότερες ανοσοδοκιμασίες που είναι διαθέσιμες στο εμπόριο. Η πλειονότητα αυτών των αναλύσεων απαιτεί τη διαθεσιμότητα αυτοαντιγόνων υψηλής καθαρότητας, τα οποία περιέχουν τα κύρια σημεία που αναγνωρίζονται από όλα σχεδόν τα αυτοαντισώματα που σχετίζονται με το SSc. Ωστόσο, δεδομένου ότι τα περισσότερα αυτοαντιγόνα που αναγνωρίζονται από σχετικά με το SSc αυτό-αντισώματα είναι σύμπλοκα πολυπρωτεϊνών, ο καθορισμός της αντιγονικής υπομονάδας που αναγνωρίζεται περισσότερο από τα αυτοαντισώματα αποτελεί μείζονα πρόκληση.

Η δοκιμή πολλαπλών αναλύσεων βασισμένη σε σφαιρίδια, η οποία συνδυάζει πολλαπλές σειρές συστοιχιών και κυτταρομετρία ροής, είναι ικανή να ανιχνεύει ταυτόχρονα πολλαπλά πυρηνικά αντισώματα που σχετίζονται με το SSc. Δυστυχώς, στις δοκιμασίες πολλαπλών αυτοαντισωμάτων που διατίθενται στο εμπόριο, πολλά αντισώματα που συσχετίζονται με το SSc δεν υπάρχουν. Παρόλο που τα αντισώματα κατά κεντρομεριδιακών Scl-70 και U1RNP αντιγόνων είναι διαθέσιμα, τα υπόλοιπα αντιγόνα που σχετίζονται με το SSc δεν είναι διαθέσιμα. Κατά αυτό τον τρόπο, όταν αυτές οι αναλύσεις χρησιμοποιήθηκαν για την ανίχνευση αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς στις ΗΠΑ, μέχρι και το 50% των ασθενών με SSc παρουσίασε αρνητικό αποτέλεσμα παρά το γεγονός ότι σε δοκιμασίες με ανοσοσφαιρισμό επέδειξε θετικό αποτέλεσμα σε εντυπωσιακό ποσοστό (90%) [45]. Ως εκ τούτου, η χρήση δοκιμασιών για αυτοαντισώματα με τη μέθοδο των σφαιριδίων δεν είναι ασφαλής για τους ασθενείς που πάσχουν από SSC, ιδίως σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης.

Πιο πρόσφατα, έγιναν διαθέσιμες οι δοκιμές EUROLINE, οι οποίες μπορούν να ανιχνεύσουν πολλαπλά αντισώματα που σχετίζονται με το SSc με μεγάλη ακρίβεια. Η δοκιμή αυτή που βασίζεται στον προσδιορισμό ανοσοστυπώματος παράγει ημιποσοτικά αποτελέσματα. Παρόλο που δεν ήταν ο πρωταρχικός στόχος της δημοσίευσης, σε πρόσφατο άρθρο από μια μελέτη με δεδομένα από την Αυστραλία που χρησιμοποίησε τη δοκιμή EUROLINE (Australian Scleroderma Cohort Study) διαπιστώθηκε ότι ο ρυθμός πολλαπλής θετικότητας αντισώματος ήταν πολύ υψηλότερος σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα από ότι σε ομάδες που χρησιμοποιούν δοκιμές όπως η ανοσοδιάχυση και αυτό δείχνει μάλλον ένα αυξημένο ποσοστό ψευδών θετικών αποτελεσμάτων. Για αυτό το λόγο, συνίσταται προσοχή στην ερμηνεία αποτελεσμάτων που χρησιμοποιούν αυτή την ανάλυση.

Στην πρόσφατη βιβλιογραφία για το SSc, παρατηρούμε ότι οι συγγραφείς συσχετίζουν και αναλύουν ασθενείς που παρουσιάζουν ένα πυρηνικό πρότυπο στη δοκιμή για αυτοαντισώματα με ανοσοσφαιρισμό. Το πυρηνικό πρότυπο σε γενικά πλαίσια αντιστοιχεί σε ένα από τα τρία αντισώματα που σχετίζονται με το SSc: anti-PM/Scl, αντι-U3RNP ή αντι-Th/To. Δεδομένου ότι οι κλινικοί και εργαστηριακοί συσχετισμοί, η εμπλοκή των εσωτερικών οργάνων και το φυσικό ιστορικό της νόσου διαφέρουν σημαντικά σε αυτά τα τρία υποσύνολα αντισωμάτων, είναι σημαντικό να εντοπίσουμε το καθένα ξεχωριστά εάν είναι δυνατόν, τόσο για την καλύτερη φροντίδα των ασθενών όσο και για την εξέλιξη της έρευνας. Μέχρι πρόσφατα, τα δύο τελευταία από τα παραπάνω αντισώματα δεν μπορούσαν να αναπαραχθούν εμπορικά και έτσι δεν έχουν ταυτοποιηθεί σε μεγάλο βαθμό σε μελέτες και σε κλινικές δοκιμές. Αυτός είναι ένας τομέας στον οποίο η επιστημονική κοινότητα (ιατροί και εργαστηριακοί ερευνητές) που ασχολείται με το SSc πρέπει να

συνεργαστεί στο μέλλον για να εντοπίσει και να υποστηρίξει εργαστήρια τα οποία είναι ικανά να διεξάγουν αυτές τις δοκιμές με αξιόπιστο και επιστημονικά έγκυρο τρόπο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Η σημασία των αυτοαντισωμάτων στη διάγνωση, την πρόγνωση και την κλινική διαχείριση του SSc στο πρώιμο στάδιο της νόσου

3.1. Εισαγωγή

Κατά τη στιγμή της διάγνωσης, η συστηματική σκλήρυνση (SSc) συνήθως συνοδεύεται από μη αναστρέψιμη βλάβη ιστών και οργάνων. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι κατά το «πρώιμο SSc» εντοπίζονται αυτοαντισώματα που σχετίζονται με το SSc, ενώ υπό εξέταση θα πρέπει να μπου και τα αυτοαντισώματα που πιστεύεται ότι εμπλέκονται στην παθογένεση του SSc. Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές εξελίξεις ως προς αυτή την κατεύθυνση αφού πλέον η διαγνωστική χρησιμότητα και ο παθογόνος ρόλος των αυτοαντισωμάτων στο πρώιμο SSc γίνεται όλο και πιο ξεκάθαρος και έτσι υπάρχουν αρκετές κλινικοί οδοί φροντίδας που απεικονίζουν τους τρόπους με τους οποίους μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα αυτοαντισώματα μαζί με τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου έτσι ώστε να πραγματοποιείται μια έγκαιρη διάγνωση SSc.

3.2. Πρώιμο SSc

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει αντιληπτό ότι μια πρώιμη διάγνωση SSc μπορεί να επιτρέψει παρεμβάσεις που θα μπορούσαν να αναστείλουν ή να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου [46]. Ένας από τους περιορισμούς των κριτηρίων των πρώιμων διαγνωστικών

εργαλείων και ιδιαίτερα των κριτηρίων του American College of Rheumatology (ACR) [1980] ήταν το γεγονός ότι επικεντρωνόταν στα χαρακτηριστικά που είναι τα συμπτώματα της νόσου (βλέπε κεφάλαιο 1), περιορίζοντας έτσι την ικανότητα ανίχνευσης της νόσου σε πρώιμο στάδιο [19]. Ως απάντηση σε αυτό το πρόβλημα, η ACR-European League Against Rheumatism (EULAR) ανέπτυξε αναθεωρημένα κριτήρια ταξινόμησης με μεγαλύτερη ευαισθησία και εξειδίκευση (0,91 και 0,92 αντίστοιχα) σε σύγκριση με τα κριτήρια ACR (του 1980 (0,75 και 0,72 αντίστοιχα) [29]. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς, όπως αυτοί με φαινόμενο Raynaud, αυτόαντισώματα SSc και τριχοειδοσκόπηση (capillaroscopy) εξακολουθούσαν να μην ταξινομούνται ως ασθενείς με SSc. Για να διευκολυνθεί η ταυτοποίηση των ασθενών με SSc σε πρώιμο στάδιο έχουν προταθεί αρκετοί ορισμοί και μια προσέγγιση για την έγκαιρη διάγνωση του SSc [47-49].

Οι LeRoy και Medsger [47] ήταν οι πρώτοι που ταύτισαν το πρώιμο στάδιο SSc σε ασθενείς με φαινόμενο Raynaud, αυτο-αντισώματα SSc και τριχοειδοσκόπηση. Αυτά τα κριτήρια επικυρώθηκαν και από μια μελέτη (που διήρκησε πάνω από 20 χρόνια) σε ασθενείς με πρώιμο SSc [50]. Ωστόσο, μια ακόμα πιο πρόσφατη μελέτη [51] αποκάλυψε ότι μόνο το 35% των ασθενών με πρώιμο SSc πληρούσε τα κριτήρια ταξινόμησης ACR / EULAR του 2013. Και καθώς δεν προχωρούν όλοι οι ασθενείς σε προφανές SSc, αυτός ο ορισμός μπορεί να μην περιλαμβάνει με ακρίβεια τους ασθενείς με πρώιμο SSc.

Το 2004, οι Nadashkevich και συν.[52] πρότειναν ένα εναλλακτικό κριτήριο ταξινόμησης που ονομάζεται ABCDCREST ο οποίος βασίζεται στα αρχικά κριτήρια CREST και αποσκοπεί στην αύξηση της ευαισθησίας εντοπισμού της νόσου σε πρώιμο επίπεδο κάτι που όπως είδαμε δεν εγγυόνταν τα κριτήρια του 1980 [19]. Τα αρχικά του κριτηρίου ταξινόμησης ABCDCREST είναι τα εξής:

- A** – αυτο-αντισώματα προς κεντρομεριδιακές πρωτεΐνες 4
- B** – αμφοτερόπλευρη πνευμονική ίνωση
- C** –σύγκαμψη αρθρώσεων
- D** – δερματική πάχυνση κοντά στους καρπούς
- C** – ασβεστώσεις δέρματος
- R** – φαινόμενο του Raynaud
- E** –υποκινητικότητα του κατώτερου οισοφάγου ή οισοφαγίτιδα με παλινδρόμηση
- S** – σκληροδακτυλία
- T** – τηλαγγειεκτασίες

Παράλληλα, ένα πρωτόκολλο ταξινόμησης με το ιδιαίτερο όνομα «Πολύ Πρώιμη Διάγνωση της Συστηματικής Σκλήρυνσης» (Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis – ή VEDOSS για συντομία) περιλαμβάνει κριτήρια που προτάθηκαν και επικυρώθηκαν από την ομάδα Δοκιμής και Έρευνας για το Σκληρόδερμα EULAR [48]. Τα κριτήρια του VEDOSS λαμβάνουν υπόψη χαρακτηριστικά που μπορούν να παραπέμψουν σε έγκαιρη πρόγνωση. Πρόσφατες μελέτες αποκαλύπτουν ότι οι ασθενείς με VEDOSS, ειδικά εάν παρουσιάζουν δακτυλικά έλκη [48], μπορούν να έχουν εμφανίσει ήδη σημαντική προσβολή εσωτερικών οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονοπάθειας και των οισοφαγικών διαταραχών. Ως εκ τούτου, η ανάγκη διάγνωσης του SSc όσο το δυνατόν νωρίτερα και η αξιολόγηση της εμπλοκής των οργάνων ακόμη και στα αρχικά στάδια της νόσου είναι επιτακτικές.

Κάποιοι ιατροί ταξινομούν το πρώιμο SSc ως UCTD (μη διαφοροποιημένη νόσος του συνδετικού ιστού). Το UCTD είναι ένας όρος που αναφέρεται σε ασθενείς που έχουν μη ταξινομημένες συστηματικές αυτοάνοσες ασθένειες που έχουν παρόμοιες κλινικές και ορολογικές εκδηλώσεις και σαφή συμπτώματα του αναπνευστικού [50]. Οι ασθενείς με

UCTD μπορούν είτε να παραμείνουν ως «σταθεροί UCTD» είτε να αντιπροσωπεύουν μια «πρώιμη φάση» της CTD (δερματική νόσος του συνδετικού ιστού). Σε μια πενταετή παρακολούθηση των ασθενών με UCTD, το 35% προχώρησε σε ένα συγκεκριμένο CTD αλλά μόνο το 2,1% προχώρησε σε SSc. Παρόλο που το 65% παρέμεινε ως UCTD και το 12% πέτυχε πλήρη ύφεση, σχεδόν το 80% είχε αναπτύξει σημαντικές επιπλοκές στα όργανα [53]. Η υψηλότερη πιθανότητα εξέλιξης σε καθορισμένο CTD ήταν μέσα σε 2 χρόνια μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και η παρουσία αυτοαντισωμάτων ήταν ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας ταχύτερης εξέλιξης σε SSc σε ασθενείς με UCTD, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προκλινική εμπλοκή των εσωτερικών οργάνων κατά την έναρξη της νόσου [53]. Ο μεγαλύτερος περιορισμός αυτής της μελέτης είναι ότι το φυσικό ιστορικό της UCTD είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστο και θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι οι ασθενείς που δεν εμφανίζουν επιπλοκές στο αναπνευστικό είναι αυτοί που έχουν λάβει αποτελεσματικές ή προστατευτικές θεραπείες.

Σε συνάρτηση με το UCTD, έχει αναφερθεί ότι η πλειοψηφία των ασθενών με MCTD (μικτή νόσος του συνδετικού ιστού) τελικά εξελίσσονται σε άλλα αυτοάνοσα όπως το SSc [54]. Σε αυτή τη μελέτη, προτάθηκε ότι όταν οι μελέτες για το MCTD τηρούν τα κριτήρια ταξινόμησης, η εξέλιξη του MCTD σε αυτοάνοσο είναι ασυνήθιστη. Ωστόσο, όπως συμβαίνει και με το UCTD, υπάρχουν πολλά αλληλοσυνδεόμενα ζητήματα που πρέπει να εξεταστούν: για παράδειγμα, υπάρχουν τουλάχιστον τέσσερα διαφορετικά κριτήρια για την ταξινόμηση του MCTD, η αντιμετώπιση του MCTD μπορεί να διαφέρει από ιατρική μονάδα σε ιατρική μονάδα και επίσης ο πιθανόν προστατευτικός ρόλος των αυτοαντισωμάτων δεν είναι σαφής [54].

Μια άλλη όψη του SSc είναι τα μοναδικά κλινικά και ορολογικά χαρακτηριστικά των συνδρόμων SSc-επικάλυψης (SSc-OS) σε ασθενείς που παρουσιάζουν SSc και τουλάχιστον ένα άλλο CTD ταυτόχρονα. Σε μια προοπτική μελέτη 3.240 ασθενών που ήταν εγγεγραμμένοι στο Γερμανικό Δίκτυο για τη Συστηματική Σκληροδερμία και βρίσκονταν υπό παρακολούθηση για 10 χρόνια, το 10% διαγνώστηκε ως SSc-OS (συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με MCTD) [55]. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με SSc-OS συχνά είχαν μη μη-ειδικά αντισώματα (68,0%, $P < 0,0001$). Οι ασθενείς με SSc-OS ανέπτυξαν μυοσκελετικές επιπλοκές νωρίτερα σε συχνότερο βαθμό, ενώ η εμφάνιση πνευμονικής ίνωσης και καρδιακής προσβολής επήλθε σημαντικά νωρίτερα από ότι σε ασθενείς με περιορισμένο δερματικό SSc, αλλά εμφανίστηκε αργότερα σε σχέση με τους ασθενείς με διάχυτο δερματικό SSc. Η προσβολή του οισοφάγου, των νεφρών και της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης ήταν παρόμοια με εκείνη των ασθενών με περιορισμένο SSc, ενώ ασθενείς με διάχυτο SSc είχαν έναρξη των συμπτωμάτων αρκετά νωρίτερα. Δυστυχώς, αυτή η μελέτη δεν μπόρεσε να διακρίνει τα αυτοαντισώματα Ro60 SSA και Ro52/TRIM21 επειδή αυτά πρόσφατα συσχετίστηκαν με τη διάμεση πνευμονική νόσο στο SSc [55]. Σαφώς, τα προφίλ των αυτοαντισωμάτων, ιδιαίτερα εκείνα που δεν είναι εξιδεικευμένα για το SSc, είναι βασικά και διακριτικά χαρακτηριστικά των SSc-OS τα οποία θα πρέπει πιθανώς να θεωρηθούν ως ξεχωριστό υποσύνολο του SSc.

Στις ενότητες που ακολουθούν σε αυτό το κεφάλαιο θα περιγράψουμε τις πρόσφατες εξελίξεις σε ορισμένα αυτοαντισώματα που είναι εξιδεικευμένα στο SSc και έχουν διακριτούς ρόλους στη διάγνωση του πρώιμου SSc και της παθογένεση του μιας και μπορούν να μας δώσουν σημαντικές πληροφορίες για την πρόγνωση και την κλινική διαχείριση του SSc σε πρώιμο στάδιο.

3.3. Τα αυτοαντισώματα που συμβάλλουν στην έγκαιρη πρόγνωση του SSc

Πώς προκύπτουν τα αυτο-αντισώματα στο SSc; Σύμφωνα με τη νεότερη βιβλιογραφία, πιστεύεται ότι προκλήθηκαν από προγενέστερη αγγειοπάθεια ή νεοπλασία, στο πλαίσιο μιας γενετικής προδιάθεσης που ενισχύθηκε από διάφορες περιβαλλοντικές εκθέσεις [56]. Στην περίπτωση της προγενέστερης αγγειοπάθειας διάφορα αυτοαντιγόνα που σχετίζονται με το SSc κατακερματίζονται από ρίζες στα πλαίσια ισχαιμίας με αποτέλεσμα την παραγωγή ανοσογόνων πεπτιδίων που είναι ικανά να σπάσουν την αυτο-ανοχή. Επομένως, παρά την εμφάνισή τους πολύ νωρίς στην ασθένεια και όντας ένα από τα κυρίαρχα χαρακτηριστικά της έναρξης του SSc, τα αυτο-αντισώματα μπορεί να είναι και επακόλουθο της αγγειοπάθειας που οδηγεί στο SSc.

Όπως ήδη είδαμε, τα αυτο-αντισώματα του SSc, ιδιαίτερα τα αυτο-αντισώματα κατά κεντρομεριδιακών πρωτεινών (ACENP) και η αντι-τοποοϊσομεράση I (anti-Scl-70), αποτελούν μέρος όλων των διαγνωστικών κριτηρίων για τον εντοπισμό του SSc σε πρώιμο στάδιο που έχουν δημοσιευθεί μέχρι τώρα. Διάφορες μελέτες [20,57] έδειξαν ότι είναι ισχυροί παράγοντες πρόβλεψης της εξέλιξης της νόσου από το απομονωμένο φαινόμενο του Raynaud ως και το SSc. Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι στα κριτήρια ταξινόμησης ACR-EULAR του 2013 για το SSc, η πιθανότητα παρουσίας ATA για το SSc ήταν 25, η πιθανότητα παρουσίας ACENP ήταν 14 και η πιθανότητα παρουσίας αντι-RNA πολυμεράσης III 75 φορές μεγαλύτερη, σε σχέση με την παρουσία τους σε άλλες ασθένειες [29]. Και φυσικά δε θα πρέπει να ξεχνάμε και τα άλλα αυτοαντισώματα(αν και σε μικρότερες συχνότητες) που έχουν ήδη περιγραφεί και αναλυθεί στο προηγούμενο κεφάλαιο.

Στη σημαντική μελέτη των Koenig και συν. [20], 586 ασθενείς με φαινόμενο Raynaud και κανένα σαφές CTD παραπέμφθηκαν για τριχοειδοσκόπηση στα μικρά αγγεία στη βάση

του νυχιού και ακολούθησε μια συστηματική παρακολούθησή τους για 20 χρόνια. Μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα, το 12,6% των ασθενών ανέπτυξε σαφές SSc με βάση τα κριτήρια του 1980, η πλειονότητα των οποίων ενέπιπτε σε πρώιμο SSc σύμφωνα με τα κριτήρια LeRoy και Medsger [47]. Η παρουσία ενός τουλάχιστον αυτοαντισώματος που σχετίζεται με το SSc (ACENP, ATA, αντι-Th/To ή αντι-RNA πολυμεράση III) αύξησε την πιθανότητα ανάπτυξης σαφούς SSc κατά 60 φορές, ενώ η απουσία τους σε αυτό το αρχικό στάδιο ουσιαστικά απέκλεισε αυτό το αποτέλεσμα (αρνητική πρόβλεψη: 98%). Παράλληλα, η παρουσία αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με το SSc έδωσε έναν οκταπλάσιο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Σε άλλες μελέτες, ασθενείς στα πρώιμα στάδια της νόσου με θετικά αυτοαντισώματα SSc, ιδιαίτερα αυτοί με προκλινική εμπλοκή των εσωτερικών οργάνων κατά την έναρξη, είχαν ταχύτερη εξέλιξη της νόσου σε σχέση με τους αρνητικούς σε αυτοαντισώματα ασθενείς [51] και παρουσίασαν επίσης υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ίνωσης [58]. Σε κάθε περίπτωση χρειάζεται περισσότερη έρευνα για την προγνωστική αξία των αντισωμάτων που σχετίζονται με το SSc.

3.4. Αυτοαντισώματα που εμπλέκονται στην παθογένεση του πρώιμου SSc

Η επίτευξη μιας πληρέστερης κατανόησης της παθογένεσης του πρώιμου SSc μπορεί να βοηθήσει στην ταυτοποίηση έγκαιρων αποτελεσματικών θεραπευτικών επιλογών για να σταματήσει ή να επιβραδυνθεί η πρόοδος του SSc, καθώς και οι σχετικές επιπλοκές που προκαλεί στα όργανα. Ένα από τα εμπόδια στην κατανόηση του τρόπου με τον οποίο τα αυτο-αντισώματα θα μπορούσαν να είναι παθογόνα σε ενδοκυτταρικούς στόχους ήταν η εννοιολογική πρόκληση του πώς τα SSc αυτοαντισώματα, θα μπορούσαν να διεισδύσουν σε

ζωντανά κύτταρα, να δεσμευτούν στον συγγενή τους στόχο και στη συνέχεια να συμμετάσχουν στην παθογένεση της νόσου. Πολλές από αυτές τις εννοιολογικές ανησυχίες έχουν ανασταλεί με την κατανόηση ότι διάφορες μορφές κυτταρικού θανάτου (π.χ. απόπτωση, νέκρωση, πυρόλυση) μπορεί να παρέχουν στα αυτό-αντισώματα την ευκαιρία να δεσμεύονται στους ενδοκυτταρικούς τους στόχους και να επηρεάζουν τις φλεγμονώδεις και άλλες παθογόνες οδούς [59].

Παρόλο που έχουν καταβληθεί πολλές προσπάθειες και πόροι για να διερευνηθεί ο τρόπος με τον οποίο τα αυτοαντισώματα θα μπορούσαν να ασκήσουν παθογόνα αποτελέσματα στο SSc, έχει σταθεί πολύ δύσκολο να εντοπιστούν ευρέως αποδεκτά παραδείγματα, ειδικά σε περιπτώσεις όπου εφαρμόζονταν σταθερά πειραματικά κριτήρια [61]. Επιπλέον, μεγάλο μέρος της αρχικής εστίασης στον παθογόνο ρόλο των αυτοαντισωμάτων στις σχετιζόμενες με ANA ρευματικές ασθένειες επικεντρώθηκε σε εν κινήσει ή *in situ*-σχηματισθέντα ανοσοσύμπλοκα που οδήγησαν στην ενεργοποίηση φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως η οδός συμπληρώματος και οι κυτοκίνες.

Τα τελευταία χρόνια έχει προταθεί ότι ένα αυξανόμενο φάσμα αυτο-αντισωμάτων έχει πιθανό παθογόνο ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη της αγγειοπάθειας και της ίνωσης που σχετίζεται με το SSc [60]. Αυτά τα αντισώματα, θεωρούνται «λειτουργικά αυτο-αντισώματα», ανιχνεύθηκαν στο 26-100% των ασθενών με SSc και περιλαμβάνουν αντισώματα αντιενδοθηλιακών κυττάρων, υποδοχέα αυξητικού παράγοντα που προέρχεται από αιμοπετάλια, αντι-AT1 υποδοχέα, υποδοχέα τύπου E ενδοθηλίνης-1 και διεγερόμενη από ιντερφερόνη πρωτεΐνη 16 [60]. Τα λειτουργικά αυτο-αντισώματα κατευθύνονται τυπικά σε μη πυρηνικούς στόχους και στόχους κυτταρικής επιφάνειας (δηλαδή υποδοχείς), οι οποίοι είναι ευκολότερα προσβάσιμοι στα αυτοαντισώματα που ήδη

κυκλοφορούν και μπορεί να προκαλέσουν βλάβες στους ιστούς με αποτέλεσμα ορισμένα από τα χαρακτηριστικά της νόσου [60]. Στην ίδια μελέτη, τονίζεται με emphaticό τρόπο ότι ένας από τους κύριους περιορισμούς των μελετών των λειτουργικών αυτοαντισωμάτων υπήρξε η περιορισμένη απόδειξη της γένεσής τους και της παρουσίας τους στα αρχικά στάδια του SSc. Για αυτόν ακριβώς το λόγο, οι μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να επικεντρωθούν στα πρώιμα στάδια του SSc παρά στη διαγνωσμένη ασθένεια καθαυτή, γιατί μόνο έτσι θα γίνει κατανοητή η σημασία αυτών των αυτο-αντισωμάτων και η πιθανή σύνδεση τους με αποτελεσματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Κάτι που οφείλουμε να λάβουμε υπόψη μιας και έχει αναγνωριστεί κλινικά και βιβλιογραφικά τα τελευταία χρόνια, είναι το γεγονός ότι το SSc δεν είναι μάλλον μόνο μία ασθένεια αλλά ένα φάσμα φαινοτύπων με αλληλεπικαλυπτόμενα κλινικά και ορολογικά χαρακτηριστικά [28]. Αν και το SSc θεωρείται ότι συσχετίζεται τυπικά με ένα αυτοαντίσωμα, αυτό το παράδειγμα εφαρμόζεται κυρίως όταν εξετάζεται το κλασικό SSc που σχετίζεται με τα ANAs, και όχι ένα ευρύ φάσμα αυτοαντισωμάτων που κατευθύνονται σε μια σειρά από άλλους ενδοκυτταρικούς και εξωκυτταρικούς στόχους [28].

Μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις της εκτεταμένης επικύρωσης και υιοθέτησης των λειτουργικών αυτοαντισωμάτων σε κλινικές μελέτες είναι τα πρωτόκολλα και οι τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται για την ταυτοποίησή τους. Μέχρι σήμερα, η απλή ανίχνευση της δέσμευσης του αυτοαντισώματος στον συγκεκριμένο στόχο δεν μπορεί να αναπαραχθεί. Ίσως οι τεχνολογίες υψηλής απόδοσης σταθούν ικανές να μετρήσουν τα λειτουργικά αυτοαντισώματα στο μέλλον και να βοηθήσουν να γεφυρωθεί αυτό το κενό σηματοδοτώντας μια νέα εποχή για τη διάγνωση του SSc.

3.5. Κλινική διαχείριση και φροντίδα με τη χρήση έγκαιρων διαγνωστικών συστημάτων

Σήμερα υπάρχουν κάποιες ελπιδοφόρες εφαρμογές για την ανίχνευση των αυτο-αντισωμάτων στη φροντίδα των ασθενών με SSC που έχουν προταθεί με βάση την σημαντικότητα των αυτο-αντισωμάτων που σχετίζονται με το SSC ως προγνωστικά ανάπτυξης της νόσου, και ως εργαλεία για τη διάγνωση και τον ορισμό των υπότυπων της νόσου, την πρόγνωση και τους δείκτες των πιθανών θεραπευτικών στόχων. Η μετάβαση από τη θεωρία στην πράξη πάραυτα απαιτεί μια ολοκληρωμένη κλινική περίθαλψη που στην ουσία είναι μια τυποποιημένη στρατηγική φροντίδας (συνήθως διεπιστημονικής φύσης) για έναν ορισμένο πληθυσμό, που ενσωματώνει στην πράξη πρακτικές βασισμένες σε αποδεικτικά στοιχεία χρησιμοποιώντας έναν αλγόριθμο ή ένα πρωτόκολλο για την καθοδήγηση της περίθαλψης. Μια προτεινόμενη περίληψη ενός σχεδίου κλινικής περίθαλψης για την αξιολόγηση και τη διαχείριση του SSC με ιδιαίτερη έμφαση στην έγκαιρη διάγνωση του SSC και στην εφαρμογή του ελέγχου αυτο-αντισωμάτων με βάση τα νεότερα δεδομένα, συνοψίζεται στο **Σχέδιο 1**:



Σχέδιο 1 – Σχηματοειδής οδηγός κλινικής φροντίδας που χρησιμοποιεί μια έγκαιρη διάγνωση SSc και δοκιμή αυτοαντισωμάτων.

Με πληροφορίες από ACR-EULAR, Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας-Ευρωπαϊκός Σύνδεσμος κατά των Ρευματισμών [από Choi & Fritzler 2016, εικ. 1] [60]

Για τη θεραπεία του SSc, είναι σημαντικό να αρχίσουμε να παρεμβαίνουμε στις πρώιμες φάσεις της νόσου. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, υπάρχουν αρκετοί ορισμοί για τα πρώιμα στάδια του SSc αλλά τόσο τα κριτήρια του πρώιμου SSc όσο και το VEDOSS περιλαμβάνουν την ανίχνευση αυτοαντισωμάτων που είναι εξιδεικευμένα για το SSc. Η παρουσία αυτοαντισωμάτων στα αρχικά στάδια της νόσου μπορεί να εντοπίσει ασθενείς που απαιτούν στενότερη παρακολούθηση, αποτρέποντας έτσι μια καθυστέρηση στη διάγνωση και οδηγώντας σε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα.

Οι ασθενείς με πρώιμο SSc θα πρέπει να αξιολογούνται για το βαθμό συμμετοχής των οργάνων στην εξάπλωση της νόσου. Η ανίχνευση αντισωμάτων που σχετίζονται με εκδηλώσεις οργάνων που σχετίζονται με το SSc από την αρχή της πορείας της νόσου μπορεί να καθοδηγήσει τις έρευνες με αποτελεσματικό και αποδοτικό τρόπο. Η πρώιμη φάση του SSc είναι επίσης ένα παράθυρο θεραπευτικής ευκαιρίας για τη μεταβολή της εξέλιξης της νόσου και την έναρξη της θεραπείας πριν από τη μη αναστρέψιμη βλάβη. Στο μέλλον, είναι άλλωστε πιθανό να υπάρξουν παρεμβάσεις κατά των λειτουργικών αυτοαντισωμάτων και η θεραπεία μπορεί συνεπώς να εξατομικευθεί στο επίπεδο του προφίλ του καθενός εξ' αυτών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Μη φαρμακευτική θεραπεία και SSc: μια νοσηλευτική παρέμβαση

4.1. Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια, έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στις μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις σε σπάνιες ρευματικές ασθένειες όπως το SSc. Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει η ανάγκη να διασφαλιστεί η ιατρική ευαισθητοποίηση σχετικά με τη σημασία της φυσικοθεραπείας μεταξύ των ασθενών, των νοσηλευτών και άλλων ειδικών για την εφαρμογή αυτών των μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων στην καθημερινή φροντίδα των ασθενών με SSc. Στην παρούσα φάση, η φυσικοθεραπεία θεωρείται μια διαδικασία με την οποία οι ασθενείς προσπαθούν να αποκαταστήσουν και να διατηρήσουν τη βέλτιστη σωματική, πνευματική, κοινωνική, επαγγελματική και συναισθηματική τους κατάσταση. Είναι επομένως μια ολοκληρωμένη προσέγγιση, η οποία περιλαμβάνει τη σωματική δραστηριότητα, καθώς και τις αρχές της δευτερογενούς πρόληψης και του υγιεινού τρόπου ζωής, οι οποίες βασίζονται στη συνεργασία, τη δραστηριότητα και τη συμμόρφωση του ασθενούς με τις συμβουλές του ιατρού και του νοσηλευτή. Είναι αναμφισβήτητο ότι η σωματική αδράνεια είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου τόσο για τα καρδιαγγειακά όσο και για τα αναπνευστικά συστήματα, αλλά και γιατί μπορεί να οδηγήσει σε λειτουργικούς περιορισμούς και χειρότερη ποιότητα ζωής μακροπρόθεσμα.

4.2. Μη φαρμακολογικές νοσηλευτικές επεμβάσεις

Όπως ήδη είδαμε στο κεφάλαιο 1, η ίνωση είναι το κυρίαρχο χαρακτηριστικό του SSc και επηρεάζει τόσο το δέρμα όσο και τα εσωτερικά όργανα, ιδιαίτερα τους πνεύμονες, την καρδιά και το γαστρεντερικό σωλήνα. Και παρόλο που η σπλαχνική εμπλοκή είναι υπεύθυνη για την αυξημένη θνησιμότητα σε αυτή την ασθένεια, η μυοσκελετική (π.χ. αρθραλγία/αρθρίτιδα, συμπτώματα φλεβοκομβίας και μυϊκή αδυναμία) και δερματική προσβολή προσθέτουν περαιτέρω προβλήματα στους ασθενείς όσον αφορά τη μείωση της λειτουργικότητας, την ποιότητα ζωής και την ικανότητα να εργάζονται ή να εκτελούν καθημερινές δραστηριότητες.

Τα τρέχοντα θεραπευτικά πρωτόκολλα για τη θεραπεία του SSc περιλαμβάνουν συμπτωματική θεραπεία όταν εκδηλώνεται σε ορισμένα όργανα. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν έχουμε αποτελεσματική θεραπεία της ιστικής ίνωσης. Η μη φαρμακολογική αντιμετώπιση των ασθενών με SSc με κύριο άξονα το μυοσκελετικό σύστημα και το προσβεβλημένο δέρμα χρησιμεύει τόσο γιατί βοηθάει στη μείωση του ποσοστού της αναπηρίας και της βελτίωσης της ποιότητας ζωής του ασθενούς αλλά και γιατί συμβάλλει στη μείωση της επιβάρυνσης του οργανισμού από τη νόσο και τα συμπτώματά της. Σημαντικοί περιορισμοί προς αυτή την κατεύθυνση όπως διαφαίνεται και από τις υπάρχουσες δημοσιεύσεις είναι οι μικρές ομάδες ασθενών, η απουσία ομάδας ελέγχου, η τυχαιοποίηση και η μη παρακολούθηση της ασθένειας σε βάθος χρόνου [1-5].

4.2.1. Χρήση παραφίνης

Μία από τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται συχνά στη φυσιοθεραπεία των ρευματικών νόσων είναι η θεραπεία παραφίνης. Η παραφίνη ρευστοποιείται σε θερμοκρασία 52-62 ° C. Για να χρησιμοποιηθεί αυτή η θερμότητα, η παραφίνη πρέπει να εφαρμοστεί στο σώμα σε υγρή κατάσταση και να αφεθεί να στερεοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εφαρμογής. Σε μια μελέτη του 2004, όπου 17 ασθενείς υπέστησαν θεραπεία με παραφίνη σε συνδυασμό με άσκηση στο ένα χέρι (το οποίο επιλέχθηκε τυχαία και στο άλλο χέρι εφαρμόστηκε απλή άσκηση), υπήρξε σημαντική βελτίωση στην κάμψη και την επέκταση των δακτύλων, την κίνηση των αντίχειρων, την κάμψη, την αντιληπτή δυσκαμψία και την ελαστικότητα του δέρματος στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παρέμβαση παραφίνης σε συνδυασμό με άσκηση σε σύγκριση με τους άλλους ασθενείς [62].

4.2.2. Στοματοπροσωπικές ασκήσεις

Η στοματοπροσωπική περιοχή είναι πολύ σημαντική καθώς εξυπηρετεί διάφορες λειτουργίες που είναι απαραίτητες για την επιβίωση στο ανθρώπινο σώμα. Οι πιο σημαντικές από αυτές είναι η πρόσληψη τροφής και η συμβολή της στην αναπνοή. Η συντονισμένη αλληλεπίδραση της δραστηριότητας των μυών του προσώπου επιτρέπει την έκφραση της λεκτικής και αρθρικής ομιλίας. Ταυτόχρονα, στη στοματοπροσωπική περιοχή βρίσκουμε περισσότερους από 50 μυς του προσώπου που δίνουν τη δυνατότητα στους ανθρώπους να επικοινωνούν χωρίς λόγια και να εκφράζουν τα συναισθήματά τους με συσπάσεις. Κανένα άλλο μέρος του ανθρώπινου σώματος δεν επιτελεί αυτή την κοινωνική λειτουργία. Σε ασθενείς με SSc, η σύσφιξη του δέρματος και η μυϊκή ατροφία στην

οροφατική περιοχή οδηγούν σε απώλεια των εκφράσεων του προσώπου και στο φαινόμενο του «προσωπείου» - ο ασθενής φαίνεται ότι φοράει μια μάσκα. Παράλληλα, οι παχύνσεις του δέρματος στο στόμα και την περιοχή γύρω από αυτό συμβάλλουν στην ανικανότητα του μηχανικού ανοίγματος του στόματος, στη δημιουργία μικροστομίας, που σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα, όπως η ξηροστομία, μπορεί να οδηγήσουν σε προβλήματα οδοντικής και στοματικής υγιεινής ή ακόμα και να παρεμποδίσουν την πρόσληψη τροφής.

Σε μια ενδιαφέρουσα έρευνα από τους Yuen Hon και συν. [63], μελετήθηκε η επίδραση μιας σειράς στοματοπροσωπικών ασκήσεων που πραγματοποιούνταν στην οικεία των ασθενών με στόχο το ομαλό άνοιγμα της στοματικής κοιλότητας σε ενήλικες ασθενείς με SSc. Η μελέτη επικεντρώθηκε σε 48 ασθενείς με SSc οι οποίοι χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες (παρέμβασης και ελέγχου) και των οποίων το στοματικό άνοιγμα εξετάστηκε κατά την έναρξη της θεραπείας, έπειτα από 3 μήνες και έπειτα από 6 μήνες. Η ομάδα παρέμβασης υπέστη μια πολύπλευρη παρέμβαση στοματικής υγείας που περιλάμβανε προσαρμοστικές συσκευές στοματικής υγιεινής, οδηγίες και επίδειξη σχετικά με τη χρήση των συσκευών, βούρτσισμα των δοντιών για 2 λεπτά και οδοντικό νήμα δύο φορές την ημέρα για 6 μήνες. Η ομάδα ελέγχου έλαβε συνηθισμένη οδοντιατρική περίθαλψη. Οι συμμετέχοντες με διάμετρο στοματικής κοιλότητας <40 mm στην ομάδα παρέμβασης υποβλήθηκαν σε πρόγραμμα εντατικής άσκησης, το οποίο περιελάμβανε ασκήσεις για το στόμα με τη βοήθεια ξύλινου ραβδιού, δύο φορές την ημέρα, για 6 λεπτά σύνολο σε διάστημα 6 μηνών. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική αύξηση της κοιλότητας σε ασθενείς της ομάδας παρέμβασης μέσα στους πρώτους 3 μήνες, αλλά όχι ιδιαίτερη πρόοδο μετά από 6 μήνες. Ωστόσο, η συμμόρφωση με τους ακριβείς κανόνες του προγράμματος ήταν χαμηλή

(48,9%), γεγονός που ενδεχομένως έχει διαστρεβλώσει τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης [64].

Σε μια μελέτη από τους Pizzo et al., εξετάστηκαν οι επιπτώσεις ενός μη χειρουργικού προγράμματος άσκησης που έγινε σε συνεργασία με νοσηλευτές και φυσικοθεραπευτές σε 10 ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα μικροστομίας η οποία συνδεόταν με το SSc (μέγιστο άνοιγμα στοματικής κοιλότητας ≤ 30 mm). Οι ασθενείς κλήθηκαν να εκτελέσουν ένα πρόγραμμα άσκησης, το οποίο περιελάμβανε ασκήσεις τεντώματος στο στόμα για τουλάχιστον 15 λεπτά, δύο φορές την ημέρα, και άσκηση στο στόμα με τη βοήθεια ενός μαλακού ξύλου καθημερινά για 18 εβδομάδες. Με το πέρας των 18 εβδομάδων, αξιολογήθηκε η επίδραση της άσκησης με μέτρηση του μέγιστου ανοίγματος στο στόμα. Το πρόγραμμα άσκησης βελτίωσε το άνοιγμα στο στόμα όλων των ασθενών, ενώ στο τέλος της περιόδου των 18 εβδομάδων, όλοι οι ασθενείς παρατήρησαν ότι η κατανάλωση τροφής, η ομιλία και η στοματική υγιεινή βελτιώθηκαν αισθητά [64].

4.2.3. Φυσιοθεραπεία

Η φυσιοθεραπεία αποτελεί σημαντική πτυχή των μη φαρμακολογικών προσεγγίσεων στις ιατρικές επιστήμες, καθώς ασχολείται με την πρόληψη και τη θεραπεία των διαταραχών του μυοσκελετικού συστήματος. Η φυσιοθεραπεία δίνει ιδιαίτερη προσοχή στον ασθενή και στις ανάγκες του που μπορεί να είναι πολύ διαφορετικές ακόμα και ανάμεσα σε δύο άτομα που πάσχουν εξίσου από SSc. Στόχος της ολοκληρωμένης φυσιοθεραπείας είναι να βρεθεί ο καλύτερος τρόπος να μετριαστούν ή να εξαλειφθούν τα προβλήματα υγείας και η διατήρηση της ευεξίας μακροπρόθεσμα.

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη από τους Antonioli και συν., οι συγγραφείς αξιολόγησαν την επίδραση ενός εξειδικευμένου προγράμματος ατομικής αποκατάστασης που περιλάμβανε ασκήσεις προθέρμανσης και ψύξης, εκπαίδευση των κινητικών λειτουργιών και του αναπνευστικού διαφράγματος, ελεγχόμενες ασκήσεις βήχα, ασκήσεις σε διάδρομο, τέντωμα των δακτύλων και εργοθεραπεία για 2 εβδομάδες με καθημερινές συνεδρίες διάρκειας 30 λεπτών (συνολικά 10 συνεδρίες). Οι ασθενείς επανεξετάστηκαν έπειτα από 2 και 4 μήνες αντίστοιχα. Η ομάδα ελέγχου αποτελούταν από 17 ασθενείς οι οποίοι δεν έλαβαν καμία μορφή αποκατάστασης. Οι συγγραφείς αξιολόγησαν την αερόβια ικανότητα, τη λειτουργία των χεριών, τους περιορισμούς στις καθημερινές δραστηριότητες, την ποιότητα ζωής και τα προβλήματα που σχετίζονταν με το δέρμα σε όλους τους ασθενείς. Στο τέλος της τετράμηνης περιόδου, παρατηρήθηκε βελτίωση στην αντίληψη της ποιότητας ζωής, καλύτερη αντοχή στην άσκηση και καλύτερη κινητικότητα των χεριών σε σημαντικό αριθμό ασθενών με SSc [65].

Δεδομένου ότι οι ασθενείς με SSc ανέφεραν μεγάλη ανάγκη να λάβουν υποστήριξη και εκπαίδευση σχετικά με τη νόσο τους, οι Kwakkenbos και συν. ανέπτυξαν ένα σύντομο ψυχοπαιδαγωγικό πρόγραμμα βασισμένο σε ομάδες, το οποίο αξιολογήθηκε σε μια μελέτη παρατήρησης πριν και μετά την εξέταση. Οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο αξιολογώντας τη σωματική και ψυχική τους κατάσταση. Στη συνέχεια, ζητήθηκε από τους ασθενείς να αξιολογήσουν το περιεχόμενο του προγράμματος χρησιμοποιώντας ένα ερωτηματολόγιο. Στην έρευνα συμμετείχαν 41 ασθενείς. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν μεγάλη ικανοποίηση των ασθενών με το πρόγραμμα, μικρότερη αδυναμία μετά από τις παρεμβάσεις και μεγαλύτερη αποδοχή των περιορισμών που επιφέρει η ασθένεια. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη ροπή προς την κατάθλιψη

ή στη σωματική λειτουργία. Κατά αυτό τον τρόπο, αυτό το πρόγραμμα ψυχολογικής εκπαίδευσης και υποστήριξης συνέβαλε περισσότερο στην ικανοποίηση των άμεσων αναγκών των ασθενών με SSc και στη βελτίωση της φροντίδας τους καθώς αποτέλεσε πολύτιμο οδηγό για το νοσηλευτικό προσωπικό [66].

4.2.4. Προγράμματα αυτοδιαχείρισης

Το 2013 και το 2014 οι Poole και συν., αξιολόγησαν δύο προγράμματα αυτοδιαχείρισης για ασθενείς με SSc που δημιούργησαν, και τον αντίκτυπό τους στην αυτοδιαχείριση των ασθενών με SSc. Το πρώτο πρόγραμμα (2013) περιλάμβανε ένα βιβλίο εργασίας και ένα DVD (που στάλθηκε ταχυδρομικά στους ασθενείς), το οποίο παρείχε πληροφορίες για τις ιατρικές πτυχές της νόσου, τη δυσφαγία, τη διαχείριση της κόπωσης, τις καθημερινές δραστηριότητες, τη στοματική υγιεινή, την περιποίηση του δέρματος και των τραυμάτων, διάφορες ασκήσεις και άλλα ειδικά χαρακτηριστικά της νόσου. Σαράντα εννέα συμμετέχοντες αξιολόγησαν τη συνολική επίδραση του προγράμματος παρέχοντας ανατροφοδότηση μέσω μιας σειράς ερωτήσεων, συμπληρώνοντας το πρωτόκολλο για την κατάσταση της υγείας τους και συμμετέχοντας σε μια συνέντευξη αξιολόγησης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μείωση στην κατάθλιψη, την κόπωση και τον πόνο και βελτίωση στη λειτουργία των χεριών. Ωστόσο, η μόνη στατιστικά σημαντική αλλαγή ήταν ο καλύτερος έλεγχος του πόνου. Επιπλέον, η μελέτη έδειξε ότι το πρόγραμμα ήταν εύκολο στη χρήση, οικονομικό και προσβάσιμο [67].

4.3. Ο ρόλος του νοσηλευτή

Ο ρόλος του νοσηλευτή στην παροχή βοήθειας στους ασθενείς με SSc είναι πολύ σημαντικός καθώς τους βοηθά να αντιμετωπίσουν την ασθένειά τους σε όλα τα στάδια. Τα συμπτώματα μπορεί ακόμα και καθηλώσουν τον ασθενή και κυμαίνονται από έλκη και κινητικά προβλήματα έως εντερικά προβλήματα. Στο πρώτο μέρος αυτής της παρέμβασης είδαμε συνοπτικά κάποιους από τους τρόπους με τους οποίους η ποιότητα ζωής των ασθενών μπορεί να βελτιωθεί χωρίς συνεχείς φαρμακολογικές επεμβάσεις και με τη βοήθεια των νοσηλευτών. Παρόλα αυτά, η έρευνα για τη μεταβολή προς ένα πλαίσιο όπου η φαρμακευτική αγωγή δε θα παίζει καθοριστικό ρόλο στην διαχείριση της νόσου είναι ακόμα σε εμβρυακό στάδιο.

Σε κάθε περίπτωση, ο ρόλος του νοσηλευτή εκτός από πρακτικός είναι και εκπαιδευτικός αλλά και υποστηρικτικός καθώς καλύπτει διάφορες πτυχές της ασθένειας, όπως η διαδικασία της νόσου, η κατανόηση και η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, η διαχείριση των φαρμάκων και η παρακολούθηση του αίματος, η διαχείριση των πληγών και εν γένει η καθημερινή αντιμετώπιση μιας χρόνιας ασθένειας. Στον παρακάτω πίνακα (**πίνακας 2**) έχουν συγκεντρωθεί μερικές από τις βασικότερες νοσηλευτικές οδηγίες/παρεμβάσεις σε διάφορα συμπτώματα του SSc πολλά από τα οποία έχουν ήδη συζητηθεί στο πρώτο κεφάλαιο:

Σύμπτωμα	Νοσηλευτικές οδηγίες / παρεμβάσεις
Διαταραχές στον πνεύμονα	• Διακοπή καπνίσματος • Βελτίωση της παλινδρόμησης • Συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή • Συμμόρφωση με τις διαγνωστικές μελέτες • Οξυγονοθεραπεία στο σπίτι αν κριθεί απαραίτητο
Προβλήματα στην καρδιά	• Αποφυγή έντονης δραστηριότητας και οδήγησης • Άμεση ενημέρωση του ιατρού σε περίπτωση που οι ενοχλήσεις αποτελούν νέο σύμπτωμα (σύμβαμα) • Σε περίπτωση που ο ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα που παραπέμπουν σε καρδιακή αρρυθμία ή άλλη καρδιακή βλάβη ο νοσηλευτής οφείλει να τα αναφέρει λεπτομερώς στον θεράποντα ιατρό
Επιπλοκές στο νεφρό	Σε ασθενείς με νεφρικές επιπλοκές και για την αποφυγή νεφρικής βλάβης ο νοσηλευτής οφείλει να: • Εντοπίσει και να θεραπεύσει την υψηλή αρτηριακή πίεση γρήγορα • Ειδοποιήσει αμέσως το γιατρό σας εάν η αρτηριακή πίεση είναι υψηλή (εάν ο ανώτερος αριθμός υπερβαίνει το 150 ή ο κατώτερος αριθμός υπερβαίνει τα 90)

Παράλληλα, ο νοσηλευτής οφείλει να ενημερώσει τον ασθενή:

- Να παίρνει συχνά την αρτηριακή του πίεση και ιδανικά την ίδια ώρα κάθε μέρα
- Ότι η δόση της φαρμακευτικής αγωγής ενδέχεται να αλλάξει
- Ότι πρέπει να γίνουν ειδικές εργαστηριακές μελέτες για να διαπιστωθεί ότι οι νεφροί λειτουργούν κανονικά
- Εάν κριθεί απαραίτητο, να γίνει νοσηλεία για να επιτευχθεί γρήγορος έλεγχος και επαναφορά της αρτηριακής πίεσης

Επιπλοκές στον γαστρεντερικό σωλήνα

Ο νοσηλευτής οφείλει να παραχωρήσει ειδικές διατροφικές συμβουλές στον ασθενή έτσι ώστε να περιοριστούν τα συμπτώματα του καύσου. Σε αυτές περιλαμβάνονται η αποφυγή των παρακάτω τροφών:

- Αλκοόλ και σοκολάτα
- Όξινες τροφές (π.χ. πορτοκάλια, σάλτσα ντομάτας)
- Τηγανητά γεύματα
- Γεύματα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά
- Fast food
- Γαλακτοκομικά
- Ωμά λαχανικά
- Πικάντικα φαγητά

Επιπρόσθετες οδηγίες:

- Να μη γίνεται κατανάλωση τροφής 2 ώρες πριν από την ώρα του ύπνου
- Αργή κατανάλωση της τροφής σε μικρές μερίδες
- Μικρές γουλιές νερού μεταξύ της κατανάλωσης τροφής
- Πολλά και μικρά γεύματα μέσα στη μέρα

Σε περίπτωση που το αίσθημα του καύσου δεν υποχωρεί, ο νοσηλευτής προτείνει:

- Ανύψωση του κεφαλιού στο κρεβάτι σε μικρή κλίση έτσι ώστε ο οισοφάγος να βρεθεί πιο πάνω από το στομάχι
- Μείωση της πίεσης στο στομάχι (π.χ. μείωση της έντονης άσκησης και αποφυγή πολύ εφαρμοστών ρούχων)
- Διατήρηση του σωματικού βάρους σε υγιή επίπεδα

Δερματικές επιπλοκές

Για την αποφυγή της ξηροδερμίας:

- Αποφυγή υψηλής θέρμανσης
- Χρήση σαπουνιού ήπιας σύνθεσης και περιορισμός του σε συγκεκριμένες περιοχές στο σώμα (π.χ. κάτω από τα χέρια και στη βουβωνική περιοχή)
- Καλό ξέπλυμα με άφθονο νερό μετά τη χρήση σαπουνιού
- Χρήση χλιαρού και όχι ζεστού νερού στο δέρμα

- Χρήση baby oil
- Χρήση ειδικού, υποαλλεργικού σαμπουάν χωρίς άρωμα
- Συχνή ενυδάτωση
- Χρήση γαντιών και άλλων προστατευτικών όταν γίνεται χρήση απορρυπαντικών καθαρισμού ή άλλων χημικών
- Αποφυγή αντισταμινικών φαρμάκων καθώς ενισχύουν την ξηροδερμία
- Χρήση ειδικής, υποαλλεργικής σκόνης για το πλύσιμο των ρούχων
- Χρήση αντηλιακού με υψηλό δείκτη προστασίας για την έκθεση στον ήλιο

Μυοσκελετικές επιπλοκές

Μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις:

- Ασκήσεις χειρός και δάχτυλων
- Ασκήσεις εύρους κίνησης
- Λουτρά παραφίνης
- Μασάζ και φυσικοθεραπεία
- Αεροβική γυμναστική στο νερό

Ψυχολογικές επιπλοκές

Ο ρόλος του νοσηλευτή είναι να παρέχει και ψυχολογική στήριξη σε ασθενείς με SSc καθώς η διαδικασία της θεραπείας είναι ιδιαίτερη επίπονη και κάτι τέτοιο μπορεί να επηρεάσει την ψυχολογία του ασθενούς σε διάφορα επίπεδα. Παρόλα αυτά ο νοσηλευτής δε μπορεί να αντικαταστήσει τον ειδικό ψυχικής υγείας (ψυχολόγο ή

ψυχίατρο) όπου πρέπει να απευθύνονται οι ασθενείς με συμπτώματα κατάθλιψης και σύγχυσης.

Επιπλοκές στη σεξουαλική ζωή

Τα συμπτώματα του SSc ενδέχεται να επηρεάσουν και τη σεξουαλική ζωή του ασθενούς με συμπτώματα όπως στυτική δυσλειτουργία για τους άνδρες και ξήρανση του κόλπου για τις γυναίκες. Ο νοσηλευτής μπορεί να παρέμβει για τα φυσικά συμπτώματα αλλά σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να αντικαταστήσει τον ειδικό σεξουαλικής υγείας όπου πρέπει να απευθύνονται οι ασθενείς με τα παραπάνω συμπτώματα.

Πίνακας 2 – Νοσηλευτικές οδηγίες και παρεμβάσεις στις κυριότερες επιπλοκές του SSc

Η ιατρική και νοσηλευτική φροντίδα των ασθενών με SSCc διαφέρει από χώρα σε χώρα, ανάλογα με την επικράτηση της νόσου και τη χρηματοοικονομική και οργανωτική δομή του εκάστοτε συστήματος υγειονομικής περίθαλψης. Η κλινική πραγματικότητα όπως έχει διαμορφωθεί τα τελευταία χρόνια στο δυτικό κόσμο, δείχνει ότι δεν είναι χρήσιμοι μόνο οι ρευματολόγοι και οι δερματολόγοι για τον περιορισμό της ασθένειας και τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Σημαντικός είναι καταρχήν ο ρόλος των νοσηλευτών καθώς και άλλων ιατρικών και παραϊατρικών ειδικοτήτων (π.χ. φυσικοθεραπευτές, ψυχολόγοι) καθώς η ανάγκη μιας ολιστικής θεραπείας είναι αδιαμφισβήτητη.

Με βάση τα δεδομένα που εξετάσαμε σε αυτή την εργασία και την κομβική σημασία των αυτοαντισωμάτων στην πρόγνωση, τη διάγνωση και τη διαχείριση του SSc, καθίσταται

σαφές πως η νεότερη έρευνα για το SSc έχει πάρει την κατεύθυνση της καλύτερης κατανόησης των διαγνωστικών και προγνωστικών κριτηρίων που χαρακτηρίζουν τη νόσο, έτσι ώστε να υπάρξει η βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση στο πρώιμο στάδιο της νόσου. Ως αποτέλεσμα όλων αυτών των ερευνών κατά την τελευταία δεκαετία, τα άτομα με SSc μπορούν να προσβλέπουν σε βελτιωμένες κλινικές εκβάσεις στο μέλλον με έμφαση στην αισθητή καλυτέρευση της καθημερινότητάς τους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοπτικά, τα αυτοαντισώματα θεωρούνται σημαντικοί δείκτες για την έγκαιρη και ακριβή διάγνωση του SSc, καθώς σχετίζονται με διακριτά κλινικά υποσύνολα και διαφορετικά προγνωστικά χαρακτηριστικά που μεταβάλλονται όσο εξελίσσεται η νόσος.

Πλέον, χρησιμοποιούνται πιο ευαίσθητες ανοσοδοκιμασίες για τον εντοπισμό τους και έχει αναφερθεί συχνότερη συνύπαρξη αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς με SSc από ότι πιστευόταν προηγουμένως.

Τέλος, τα πυρηνικά αυτοαντισώματα που κατευθύνονται κατά ορισμένων κυτταρικών αντιγόνων προκαλούν ποικίλα συμπτώματα που ενεργοποιούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα, συμμετέχοντας κατά αυτό τον τρόπο στην παθογένεση του SSc. Η ενδελεχής μελέτη του παθογόνου ρόλου των αυτοαντισωμάτων θα οδηγήσει σε καλύτερη πρόγνωση και πιο αποτελεσματικούς θεραπευτικούς στόχους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- 1.** Robinson D, Jr, Eisenberg D, Nietert PJ, et al. Systemic sclerosis prevalence and comorbidities in the US, 2001–2002. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24 (4): 1157–1166.
- 2.** Allcock RJ, et al. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(5): 596–602.
- 3.** Mayes MD, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (8): 2246–55.
- 4.** Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(7): 940–944.
- 5.** Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: A study from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(10): 1809–1815.
- 6.** Allanore Y, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Prim* 2015; 23; 1: 15002.
- 7.** Hughes M, Herrick AL. Digital ulcers in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(1): 14–25.
- 8.** Hughes M, et al. Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: digital vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2015; 54(11): 2015–24.
- 9.** Denton CP, et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(10): 1906–10.
- 10.** Chaisson NF, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2013; 144(4):1346–56.
- 11.** Hachulla E, et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinerAIR-Sclerodermie study. *Rheumatology* 2008; 48(3): 304–8.
- 12.** Humbert M, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011; 63(11):3522–30.
- 13.** Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol* 2014; 6(9): 993–1005.
- 14.** Hasegawa M, et al. Arteriographic evaluation of vascular changes of the extremities in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 2006; 155(6): 1159–64.

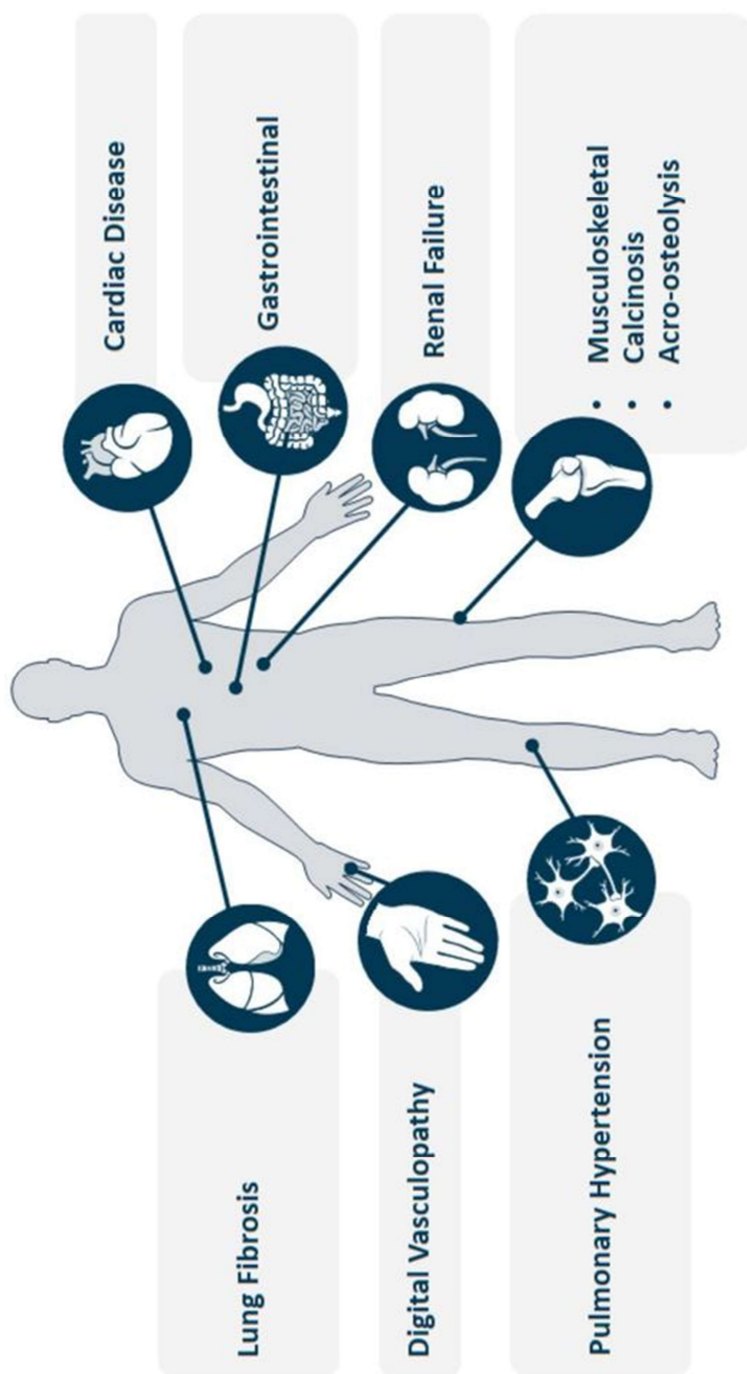
- 15.** Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 (Suppl. 3): iii, 36–9.
- 16.** Denton CP, et al. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(Suppl. 3): iii, 32–5.
- 17.** Thombs BD, et al. Depression in patients with systemic sclerosis: a systematic review of the evidence. *Arthritis Rheum* 2007; 57(6): 1089–97.
- 18.** Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med.* 2002; 347(13): 1001–1008.
- 19.** Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980; 23(5): 581–590.
- 20.** Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to Systemic Sclerosis: A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(12): 3902–3912.
- 21.** LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988; 15(2): 202–205.
- 22.** Cottrell TR, Wigley FM, Wise R, Boin F. The degree of skin involvement predicts distinct interstitial lung disease outcomes in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(10): S249–S250.
- 23.** Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: Demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81(2): 139–153.
- 24.** Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: High-dose versus low-dose penicillamine trial. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(11): 2445–2454.
- 25.** Steen VD, Medsger TA., Jr Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(11): 2437–2444.
- 26.** Poormoghim H, Lucas M, Fertign, Medsger Jr TA. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 444–51.
- 27.** Nihtyanova SID. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 5: 112–6.

- 28.** Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2013; 12 (3): 340–54.
- 29.** van den Hoogen F et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (11): 2737–47.
- 30.** Burbelo PD, Gordon SM, Waldman M, Edison JD, Little DJ, Stitt RS, et al. Autoantibodies are present before the clinical diagnosis of systemic sclerosis. *PLoS ONE*, 2019; 14 (3): e0214202.
- 31.** Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* (2005) 35: 35–42.
- 32.** Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Kuwana M, Lucas M, Medsger TA, et al. Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: a new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(7): 958–65.
- 33.** Koschik RW, Fertig N, Lucas MR, Domsic RT, Medsger Jr TA. Anti-PM-Scl antibody in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012; 30(2 Suppl 71): S12–16.
- 34.** Wodkowski M, Hudson M, Proudman S, Walker J, Stevens W, Nikpour M, et al. Clinical correlates of monospecific anti-PM75 and anti-PM100 antibodies in a tri-nation cohort of 1574 systemic sclerosis subjects. *Autoimmunity.* 2015; 3:1–10.
- 35.** Koike M. Dimerization translocation and localization of Ku70 and Ku80 proteins. *J Radiat Res.* 2002; 43(3): 223–36.
- 36.** Cavazzana I, Fredi M, Taraborelli M, Quinzanini M, Tincani A, Franceschini F. A subset of systemic sclerosis but not of systemic lupus erythematosus is defined by isolated anti-Ku autoantibodies. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31(2 Suppl 76): 118–21.
- 37.** Sharp GC. Current concepts in the classification of connective tissue diseases, overlap syndromes and mixed connective tissue disease (MCTD). *J Am Acad Dermatol.* 1980; 4: 269–79.
- 38.** Steen V, Domsic RT, Lucas M, Fertig N, Medsger Jr TA. A clinical and serologic comparison of African American and Caucasian patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(9): 2986–94.
- 39.** Kaji K, Fertig N, Medsger Jr TA, Satoh T, Hoshino K, Hamaguchi Y, et al. Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: a novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014; 66(4): 575–84.
- 40.** Ho K, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther* (2003) 5: 80–93.

41. Perera A, Fertig N, Lucas M, Rodriguez-Reyna TS, Hu P, Steen VD, et al. Clinical subsets, skin thickness progression rate, and serum antibody levels in systemic sclerosis patients with anti-topoisomerase I antibody. *Arthritis Rheum* (2007) 56: 2740–6.
42. Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, Kawakami Y, Tojo T. Longitudinal analysis of autoantibody response to topoisomerase I in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* (2000) 43: 1074–84.
43. Kuwana M, Okano Y, Pandey JP, Silver RM, Fertig N, Medsger TA Jr. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of anti-RNA polymerase III antibody: analytical accuracy and clinical associations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* (2005) 52: 2425–32.
44. Nihtyanova SI, Parker JC, Black CM, Bunn CC, Denton CP. A longitudinal study of anti-RNA polymerase III antibody levels in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* (2009) 48: 1218–21.
45. Shanmugam VK, Swistowski DR, Saddic N, Wang H, Steen VD. Comparison of indirect immunofluorescence and multiplex antinuclear antibody screening in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2011; 30(10): 1363–8.
46. Young A, Khanna D. Systemic sclerosis: commonly asked questions by rheumatologists. *J Clin Rheumatol* 2015; 21: 149–155.
47. LeRoy EC, Medsger TA., Jr Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573–1576.
48. Avouac J, Fransen J, Walker UA, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 476–481.
49. Guiducci S, Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. A new way of thinking about systemic sclerosis: the opportunity for a very early diagnosis. *Isr Med Assoc J* 2016; 18: 141–143.
50. Valentini G. Undifferentiated connective tissue disease at risk for systemic sclerosis (SSc) (so far referred to as very early/early SSc or pre-SSc). *Autoimmun Rev* 2015; 14: 210–213.
51. Valentini G, Marcoccia A, Cuomo G, et al. Early systemic sclerosis: analysis of the disease course in patients with marker autoantibody or capillaroscopic positivity or both. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66: 1520–1527.
52. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler MJ. Revising the classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 992–993.
53. Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 313–320.

- 54.** Nimelstein SH, Brody S, McShane D, Holman HR. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original twenty-five patients. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 239–248.
- 55.** Hudson M, Pope J, Mahler M, et al. Clinical significance of antibodies to Ro52/TRIM21 in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R50.
- 56.** Stern EP, Denton CP. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41: 367–382.
- 57.** Weiner ES, Hildebrandt S, Senécal J-L, et al. Prognostic significance of anticentromere antibodies and antitopoisomerase I antibodies in Raynaud's disease: a prospective study. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 68–77.
- 58.** Valentini G, Marcoccia A, Cuomo G, et al. Early systemic sclerosis: marker autoantibodies and videocapillaroscopy patterns are each associated with distinct clinical, functional and cellular activation markers. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R63.
- 59.** Mahajan A, Herrmann M, Munoz LE. Clearance deficiency and cell death pathways: a model for the pathogenesis of SLE. *Front Immunol* 2016; 7: 35.
- 60.** Fritzler MJ, Choi MY. Are autoantibodies involved in the pathogenesis of systemic sclerosis? *Arthritis Rheumatol* 2016; 4: 223-55.
- 61.** Gunther J, Rademacher J, van Laar JM, Siegert E, Riemekasten G. Functional autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 529–42.
- 62.** Sandqvist G, Akesson A, Eklund M. Evaluation of paraffin bath treatment in patients with systemic sclerosis. *Disability and Rehabilitation*. 2004; 26(16): 981–987.
- 63.** Yuen HK, Marlow NM, Reed SG, Mahoney S, Summerlin LM, Leite R, et al. Effect of orofacial exercises on oral aperture in adults with systemic sclerosis. *Disability and Rehabilitation*. 2012; 34(1): 84–89.
- 64.** Pizzo G, Scardina GA, Messina P. Effects of a nonsurgical exercise program on the decreased mouth opening in patients with systemic scleroderma. *Clinical Oral Investigations*. 2003; 7(3): 175–178.
- 65.** Antonioli CM, Bua G, Frige A, Prandini K, Radici S, Scarsi M, et al. An individualized rehabilitation program in patients with systemic sclerosis may improve quality of life and hand mobility. *Clinical Rheumatology*. 2009; 28(2): 159–165.
- 66.** Kwakkenbos L, Bluysen SJM, Vonk MC, van Helmond AF, van den Ende CHM, van den Hoogen FHJ, et al.: Addressing patient health care demands in systemic sclerosis: pre-post assessment of a psycho-educational group programme. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2011; 29(2): S60–S65
- 67.** Poole JL, Skipper B, Mendelson C. Evaluation of a mail-delivered, print-format, self-management program for persons with systemic sclerosis. *Clinical Rheumatology*. 2013; 32(9): 1393–1398.

Overview of Major SSc Complications



Denton CP, Khanna D. *Lancet*. 2017;390:1685-1699.

Εικόνα 1: Σχηματική αναπαράσταση των κυριότερων συμπτωμάτων του SSc (αναπαράγωγή από Denton και συν. 2017)



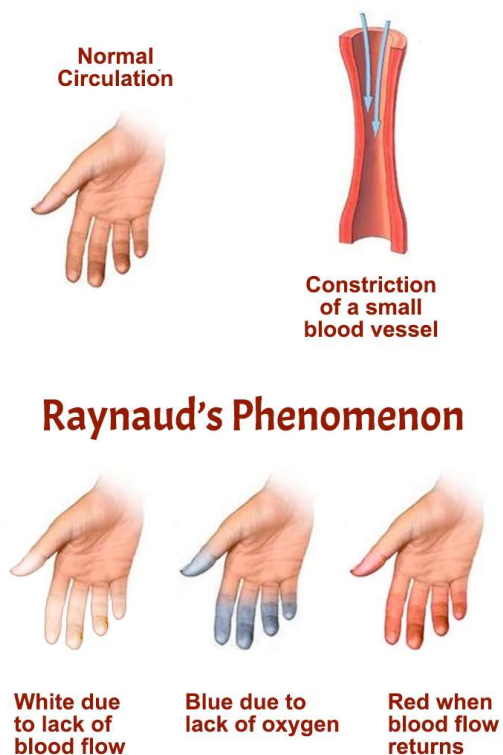
Εικόνα 2: Ακτινογραφία ακτίνων Χ άνω άκρου, όπου διαφαίνονται ήπιες ασβεστώσεις που χαρακτηρίζουν το σύνδρομο CREST.

Πηγή: <https://en.wikipedia.org/wiki/File:CRESTsyndrome.png> (τελευταία επίσκεψη στην ιστοσελίδα, 15/09/2019).



Εικόνα 3: Ασθενής με συμπτώματα διάχυτης δερματικής σκληροδερμίας.

Πηγή: <https://www.pulmonologyadvisor.com/home/topics/restrictive-lung-disease/progressive-skin-fibrosis-in-ssc-associated-with-lung-function-decline/> (τελευταία επίσκεψη στην ιστοσελίδα, 15/09/2019).



Εικόνα 4: Σχηματική επεξήγηση των συμπτωμάτων του φαινομένου Raynaud.

Πηγή: <http://apsfa.org/raynauds-phenomenon/> (τελευταία επίσκεψη στην ιστοσελίδα, 15/09/2019).