

**ΣΥΜΒΟΛΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΣΤΗ
ΔΙΑΓΝΩΣΗ & ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΡΕΥΜΑΤΙΚΩΝ
ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**

Ιστορικό ασθενούς

Ανδρας ηλικίας 45 ετών προσέρχεται αιτιώμενος για:
πυρετό, εξάνθημα και αρθραλγίες

Πρέπει να εισαχθεί στο Νοσοκομείο ?

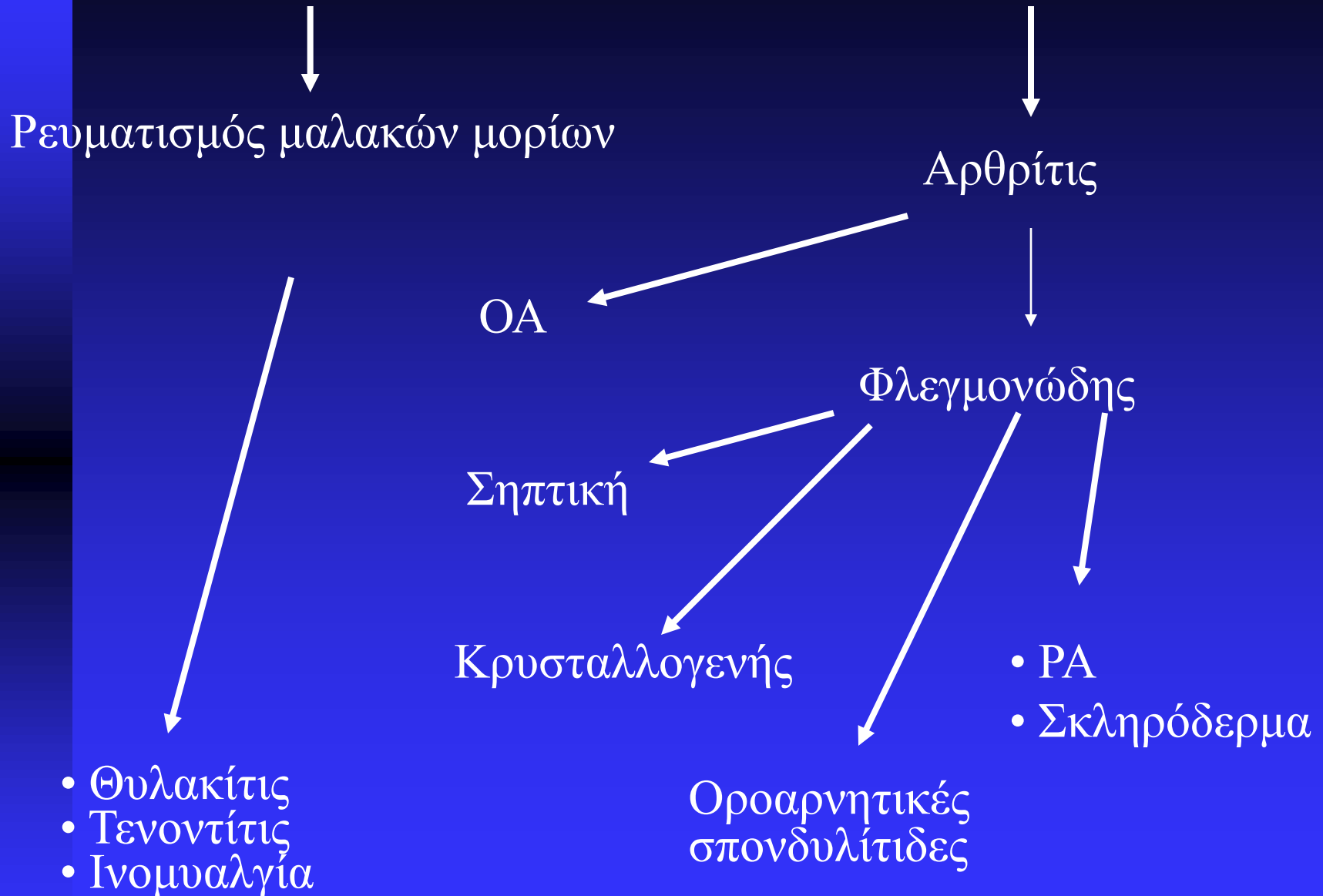
Τι νόσημα μπορεί να έχει ?

- ◆ Λοιμώδεις (ιογενείς: Hep B, C, EBV, HIV)
- ◆ Υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα
- ◆ Αιματολογικό – Λέμφωμα
- ◆ Αυτοάνοσο του συνδετικού ιστού (SLE, DM)
- ◆ Κρυσφαιριναιμία
- ◆ Αγγειίτιδα (ANCA +)
- ◆ Σαρκοείδωση
- ◆ Αυτοφλεγμονώδεις (v. Still ενηλίκων, IBD, FMF, gout)
- ◆ Νεόπλασμα – Παρανεοπλασματικό σύνδρομο
- ◆ Φαρμακογενές
- ◆ Τεχνητό

Μυοσκελετικές εκδηλώσεις

- Ερμηνεύουν το 7% των ασθενών που επισκέπτεται τα εξωτερικά ιατρεία
- Μπορεί να είναι εκδηλώσεις
 - * Ρευματικών νοσημάτων
 - * Συστηματικών νοσημάτων
 - ενδοκαρδίτιδα
 - λοιμώξεις
 - νοσήματα μεταβολισμού και ενδοκρινοπάθειες
 - αυτοφλεγμονώδες
 - αγγειίτιδα
 - σαρκοείδωση
 - νεοπλάσματα
- Εμφανίζουν εξάρσεις και υφέσεις
- Απαιτείται κατευθυνόμενος εργαστηριακός έλεγχος

Διαφορική διάγνωση αρθρικού άλγους



Εργαστηριακές εξετάσεις

- Γενική αίματος
- ΤΚΕ
- Πρωτείνες οξείας φάσεως
- Στρεπτοκοκκικά αντισώματα
- Αυτοαντισώματα
- Ρευματοειδείς παράγοντες (IgM)
- Αντι-CCP
- ANA (IgG ή IgM)
- ENA
- Αντι-DNA
- ANCA (c, p)
- Αντιφωσφολιπιδικά (APLA)
- Κρυσφαιρίνες
- Συμπλήρωμα
- Ανοσοσυμπλέγματα
- HLA
- Ουρικό οξύ
- Μυϊκά ένζυμα
- Βιοχημικοί δείκτες οστικής εναλλαγής
- Απεικονιστικές μέθοδοι
- Αρθρικό υγρό
- Αρθροσκόπηση
- Βιοψία αρθρικού υμένα

Μορφές αρθρικής προσβολής

Χαρακτήρες	Μορφή	Νοσήματα
Φλεγμονή	+	ΡΑ, ΣΕΛ, Κρυσταλλογενείς αρθρίτιδες
	-	Οστεοαρθρίτιδα
Αρθρική προσβολή	Μονοαρθρική	Ουρική αρθρίτιδα, τραύμα, λοιμώδης αρθρίτιδα
	Ολιγοαρθρική	Οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες
	Πολυαρθρική	ΡΑ, ΣΕΛ
Θέση αρθρικής προσβολής	Άπω μεσοφαλαγγικές	Οστεοαρθρίτιδα, Ψωριασική αρθρίτιδα
	ΜΚΦ, ΠΧΚ	ΡΑ, ΣΕΛ
	Πρώτη ΜΤΦ	Ουρική αρθρίτιδα, Οστεοαρθρίτιδα

Γενική εξέταση αίματος

■ Ερυθρά σειρά

- ◆ Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (ΣΕΛ)
- ◆ Αναιμία χρόνιας νόσου (ΡΑ)
- ◆ Σιδηροπενική αναιμία (ΜΣΑΦ)

■ Λευκά

- ◆ Λευκοκυττάρωση (φλεγμονή, αγγειίτιδες)
- ◆ Αυτοάνοση λευκοπενία (ΣΕΛ)
- ◆ Ηωσινοφιλία (ΡΑ, αγγειίτιδες)

■ Αιμοπετάλια

- ◆ Θρομβοκυττάρωση (φλεγμονή, αγγειίτιδες)
- ◆ Θρομβοπενία (ΣΕΛ)

Βιοχημικός έλεγχος

- Δείκτες νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας
- Ασβέστιο ορού
- Αλκαλική φωσφατάση
- Ουρικό οξύ
- Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων
- CPK / Αλδολάση
- T_3 , T_4 , TSH, Αντιθυρεοειδικά αντισώματα

ΤΚΕ

Η ΤΚΕ εξαρτάται από:

1. Παράγοντες του πλάσματος

- ♦ Πρωτεΐνες οξείας φάσης (CRP, C₃, ινωδογόνο, αμυλοειδές Α, φερριτίνη κ.ά.)
- ♦ Μεταβολές των σφαιρινών
 - ↑ γ-σφαιρίνες ⇒ ↑ ΤΚΕ
 - ↑ Λευκωματίνη ⇒ ↓ ΤΚΕ

$$H\Phi = \Lambda/\Sigma + I$$

2. Παράγοντες των ερυθρών αιμοσφαιρίων

- ♦ Αναιμία ⇒ ↑ ΤΚΕ
- ♦ Μικροκυττάρωση, πολυκυτταραιμία, ερυθρά με ανώμαλο σχήμα (δρεπανοκύτταρα, σφαιροκύτταρα) ⇒ ↓ ΤΚΕ
- ♦ Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια: ↓ ΤΚΕ
- ♦ Κύηση, μακροκυττάρωση, υπερχοληστεριναιμία: ↑ ΤΚΕ

3. Ηλικία

Χρησιμότητα της ΤΚΕ

■ Φυσιολογικές τιμές

* 0-10 mm/h και 0-15 mm/h για άρρενες και θήλεις αντίστοιχα

* Όμως, τα όρια αυξάνουν με την ηλικία και την παχυσαρκία

■ Τιμές ΤΚΕ > 100 mm/h

* βακτηριακή λοίμωξη, νεόπλασμα, συστηματικό ρευματικό νόσημα

■ Διάγνωση ορισμένων ρευματικών νοσημάτων

- ◆ Ρευματική πολυμυαλγία, κροταφική αρτηρίτιδα κ.ά.

■ Παρακολούθηση πορείας νόσου και θεραπευτικού αποτελέσματος

- ◆ Ρευματική πολυμυαλγία, κροταφική αρτηρίτιδα, ρευματικός πυρετός, ΡΑ, οροαρνητικές σπονδυλίτιδες, λοιμώξεις σπονδυλικής στήλης και αρθρώσεων κ.ά.

↑ ΤΚΕ

Μικρή	Μέτρια	Μεγάλη
<ul style="list-style-type: none">■ Ηλικιωμένοι■ Αναιμία■ Κύηση	<ul style="list-style-type: none">■ Χρόνιες λοιμώξεις■ Νοσήματα συνδετικού ιστού<ul style="list-style-type: none">◆ ΣΕΛ◆ ΡΑ◆ Δερματομυοσίτιδα◆ Αντιδραστικές αρθρίτιδες◆ Αγγειίτιδες■ Κρυσταλλογενείς αρθρίτιδες■ Κακοήθη νεοπλασμάτα	<ul style="list-style-type: none">■ Μεγάλη υπεργαμμασφαιριναιμία<ul style="list-style-type: none">◆ Πολλαπλούν μυέλωμα◆ Μακροσφαιριναιμία Waldenström◆ Πολυκλωνικές υπεργαμμασφαιριναιμίες■ Ρευματική πολυμυαλγία■ Κροταφική αρτηρίτιδα■ Νόσος Still■ Ρευματικός πυρετός

Πρωτεΐνες οξείας φάσης

Αναστολείς πρωτεάσης	α1 αντιθρυψίνη, α1 αντιθρυψινογόνο
Παράγοντες πήξεως	Ινωδογόνο, Προθρομβίνη, f VIII, Πλασμινογόνο
Παράγοντες συμπληρώματος	Όλα σχεδόν τα κλάσματα
Πρωτεΐνες μεταφοράς (αντιοξειδωτικές)	Απποσφαιρίνη, Φερριτίνη, Σερουλοπλασμίνη
Διάφορες	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, Αμυλοειδές Α του ορού

CRP

- Παράγεται από τα ηπατικά κύτταρα
- Αυξάνει σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή, λοίμωξη και καταστροφή ιστών
- Συμμετέχει στην κάθαρση των νεκρωτικών και αποπτωτικών κυττάρων
- Η παραγωγή της διεγείρεται από
 - ◆ IL-1
 - ◆ IL-6
 - ◆ TNF
- Η αύξηση της CRP αρχίζει 6-12 ώρες μετά την επίδραση του ερεθίσματος και το μέγιστο επίπεδο αυτής παρατηρείται εντός 2-3 ημερών
- Φυσιολογικές τιμές: 0.8 mg/L – 3mg/L
- Κατά τη διάρκεια της απάντησης οξείας φάσης μπορεί οι τιμές να αυξηθούν και 1000 φορές

Χρησιμότητα της CRP

- Διάγνωση ορισμένων ρευματικών νοσημάτων
- Παρακολούθηση πορείας νόσου και θεραπευτικού αποτελέσματος
- Πιο αξιόπιστη από την ΤΚΕ διότι δεν επηρεάζεται από τον αιματοκρίτη, τις ανοσοσφαιρίνες, την ηλικία ή τη λήψη φαρμάκων
- Οι τιμές της μεταβάλλονται ταχύτερα σε σύγκριση με την ΤΚΕ σε περιπτώσεις ύφεσης ή επιδείνωσης της νόσου
- Τιμές μεγαλύτερες από 10 mg/L δείχνουν κλινικά σημαντική φλεγμονή

↑ CRP

Μικρή ή κ.φ

- ΣΕΛ
- Δερματομυοσίτιδα
- ΣΣ
- Σύνδρομο Sjögren
- Ελκώδης κολίτιδα
- Λευχαιμία
- Ιογενείς λοιμώξεις

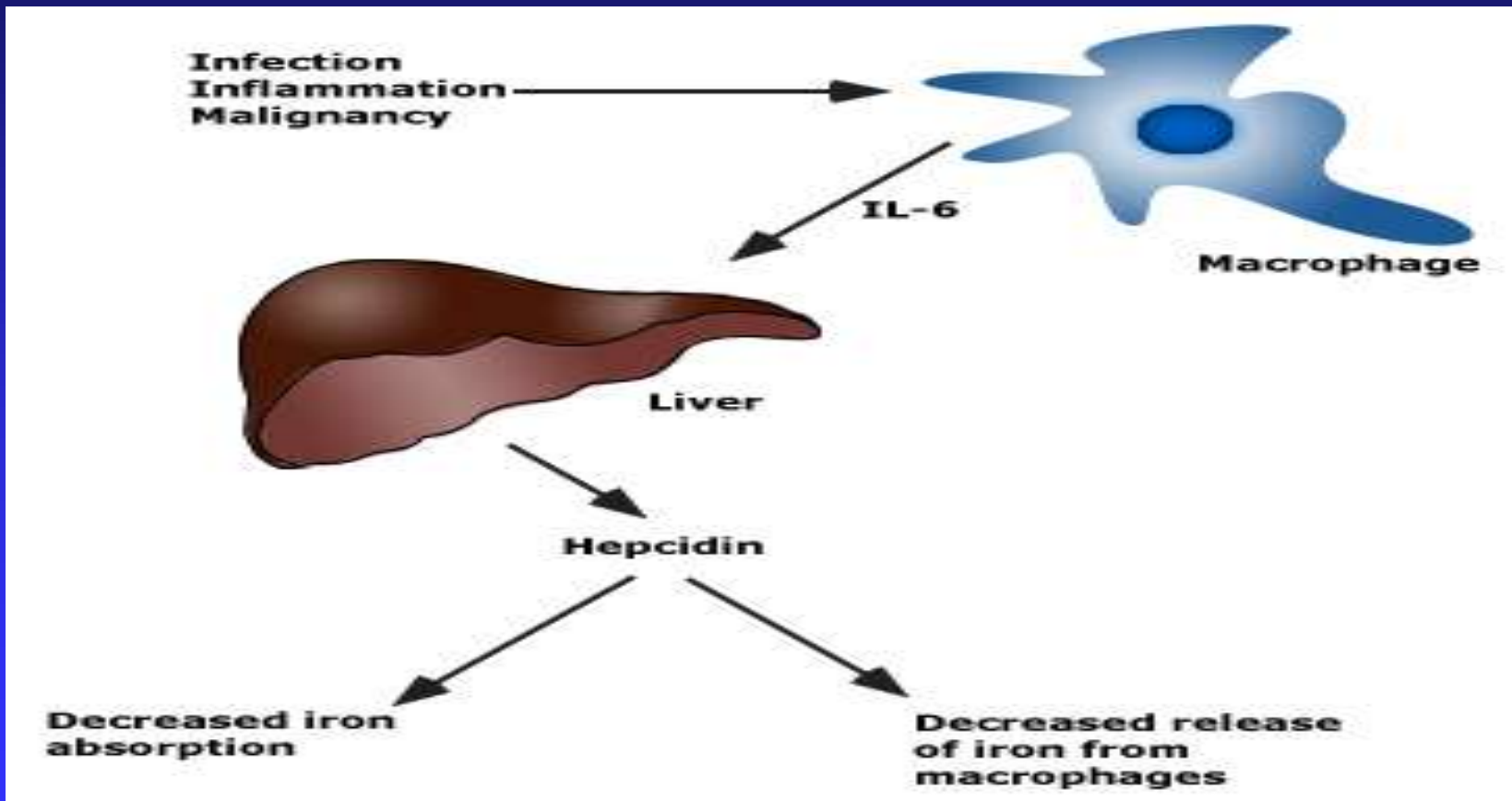
Αύξηση στο ΣΕΛ:

- λοίμωξη,
- ορογονίτιδα ή
- υμενίτιδα

Μέτρια / Μεγάλη

- Βακτηριακές λοιμώξεις
- Ρευματικός πυρετός
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Νόσος του Still
- Αγγειίτιδες
 - ◆ Κοκκιωμάτωση Wegener
 - ◆ Οζώδης πολυαρθρίτιδα
 - ◆ Κροταφική αρτηρίτιδα
- Ρευματική πολυμυαλγία
- Αντιδραστικές αρθρίτιδες
- Νόσος Crohn
- Κακοήθη νεοπλάσματα

Παραγωγή εψιδίνης από το ήπαρ



Συμπλήρωμα

- Άθροισμα πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην καταπολέμηση των λοιμώξεων
- Τα κλάσματά του παράγονται στο ήπαρ
- Αυξάνει σε φλεγμονώδη νοσήματα
- Ελαττωμένα επίπεδα κλασμάτων (C_3 , C_4 , CH_{50}) σε νοσήματα που περιλαμβάνουν τη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων (ΣΕΛ, αγγειίτιδες)
- Διαδοχικές μετρήσεις συχνά απεικονίζουν τη δραστηριότητα της νόσου

Αύξηση Συμπληρώματος

1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα
2. Οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες
3. Κροταφική αρτηρίτιδα και ρευματική πολυμυαλγία
4. Δερματομυοσίτιδα/πολυμυοσίτιδα
5. Συστηματικό σκληρόδερμα
6. Σαρκοείδωση
7. Αμυλοείδωση
8. Έμφραγμα μυοκαρδίου
9. Κακοήθη νεοπλάσματα
10. Θυρεοειδίτιδα

Ελάττωση του συμπληρώματος

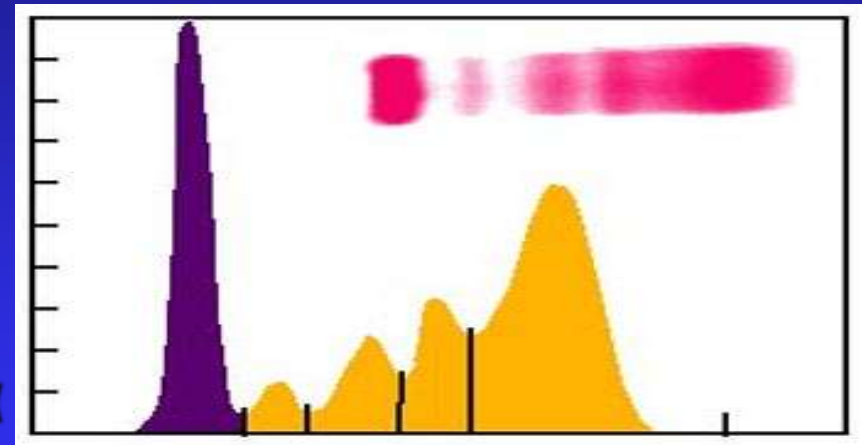
- Μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη σύνθεση ή σε υπερκαταβολισμό και παρατηρείται στις ακόλουθες παθολογικές καταστάσεις:
 1. **Νοσήματα που χαρακτηρίζονται από παραγωγή ανοσοσυμπλεγμάτων, π.χ.** ΣΕΛ, ΜΝΣΙ, αγγειίτιδα (κρυοσφαιριναιμική, υποσυμπληρωματιναιμική κνίδωση) ορονοσία, μεταστρεπτοκοκκική και μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, οξεία ηπατίτιδα Β, υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, πνευμονιοκοκκική πνευμονία κ.ά.
 2. Σηπτικό shock, ιδιαίτερα από αρνητικά κατά gram μικρόβια
 3. Ηπατική ανεπάρκεια
 4. Υποσιτισμός
 5. Παγκρεατίτιδα
 6. Βαριά εγκαύματα
 7. Αθηρωματώδης εμβολή
 8. Ελονοσία με αιμόλυση
 9. Πορφυρία
 10. Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο
 11. Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
 12. Παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία

Συμπλήρωμα ορού

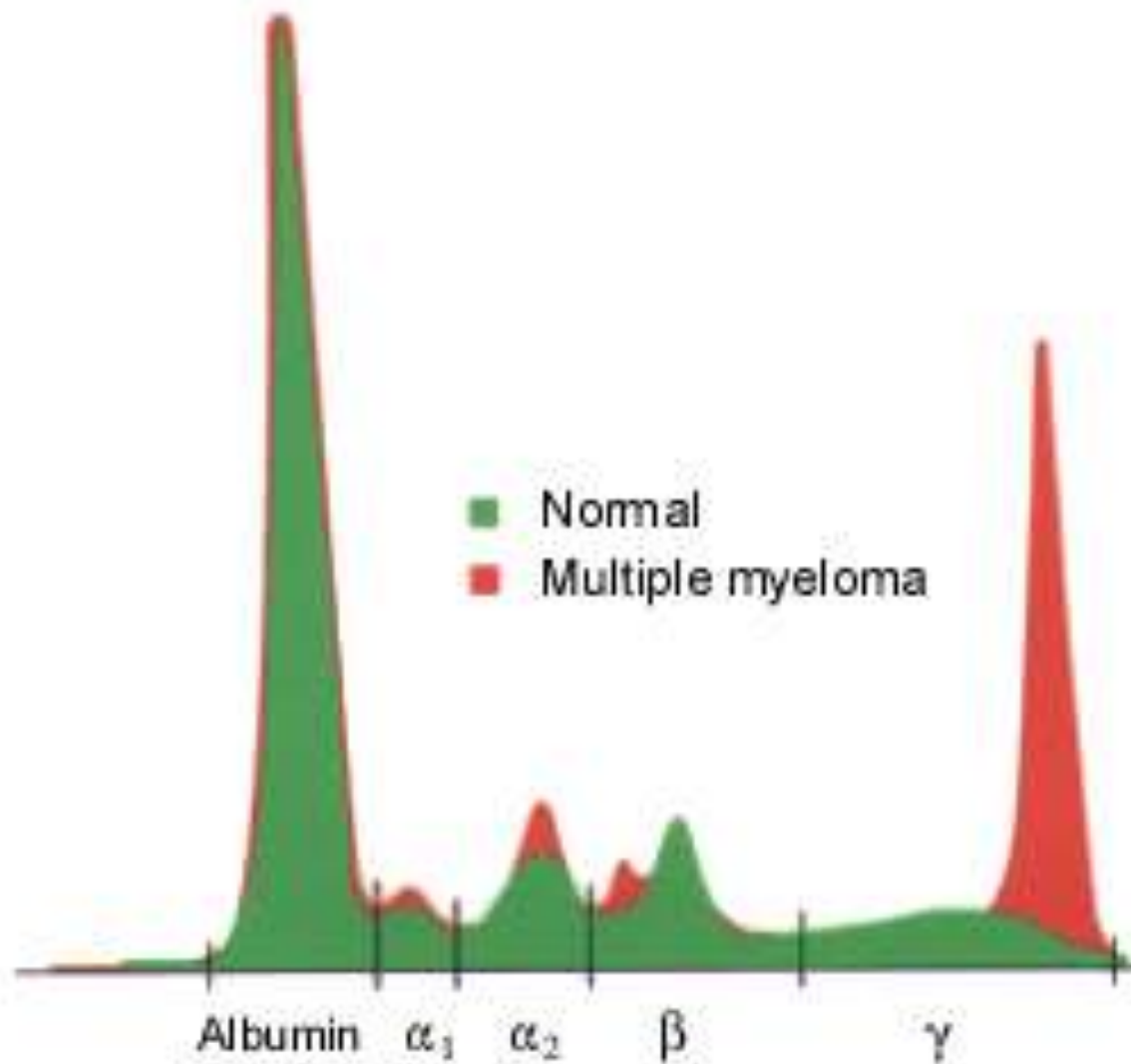
- Χαμηλό επί παρουσίας ανοσοσυμπλεγμάτων:
- Στο ΣΕΛ πιο αξιόπιστα τα C3, CH50
- Χαμηλό C4 :
 - * ΣΕΛ
 - * Συγγενώς
 - * Κρυσφαιριναιμία

Διάχυτη Υπεργαμμασφαιριναιμία

- ΣΕΛ
- Σύνδρομο Sjögren
- Αμυλοείδωση
- Λεϊσμανίαση
- Λοίμωξη HIV
- Κίρρωση / Ηπατίτιδα
- Σαρκοείδωση



Serum Protein Electrophoresis



Differential diagnosis for immunoglobulin levels

Immunoglobulin	Increased	Decreased
IgG	Infection, inflammation, hyperimmunization, IgG multiple myeloma, liver disease, rheumatic fever, systemic rheumatic disease	Agammaglobulinemia, amyloidosis, leukemia, myeloma, preeclampsia
IgM	Early HIV infection, infectious mononucleosis, lymphoma, macroglobulinemia, myeloma, RA	Rarely agammaglobulinemia, amyloidosis, leukemia, myeloma
IgA	Chronic infections (especially of gastrointestinal tract), inflammatory bowel disease, myeloma, rheumatic fever	Agammaglobulinemia, hereditary IgA deficiency, myeloma or protein-losing enteropathy

ΑΝΤΙΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

■ Διακρίνονται σε:

1. Αντισώματα έναντι εξωκυτταρικών προϊόντων

- ◆ Αντιστρεπτολυσίνη O (ASTO) – (μονάδες Todd>250)
- ◆ Αντιδεοξυριβονουκλεοτιδάση B (anti-DNAse B)
- ◆ Αντιϋαλουρονιδάση (AH)
- ◆ Αντιστρεπτοκινάση

2. Αντισώματα έναντι κυτταρικών συστατικών

- ◆ Αντι-A υδατανθρακάση
- ◆ Αντι-M πρωτεΐνη

■ Διαδοχικοί προσδιορισμοί των τίτλων ASTO και anti-DNAse B χρησιμεύουν για τη διάγνωση πρόσφατης στρεπτοκοκκικής λοίμωξης / ρευματικού πυρετού

Μυϊκά ένζυμα

- Τα μυϊκά ένζυμα είναι:
 - * γλουταμινική οξαλοξική τρανσαμινάση (SGOT ή AST)
 - * γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH)
 - * κρεατινο-φωσφο-κινάση (CPK)
 - * αλδολάση
- Η μέτρηση των μυϊκών ενζύμων είναι απαραίτητη για την εκτίμηση των ασθενών με **μυϊκή αδυναμία**
- Στους ασθενείς με **δερματομυοσίτιδα και πολυμυοσίτιδα**,
 - ◆ όπου η μελέτη του ΗΜΓραφήματος, της TAN (ταχύτης αγωγιμότητας νεύρων) και η βιοψία του μυός είναι απαραίτητες για τη διάγνωση,
 - ◆ τα μυϊκά ένζυμα είναι αυξημένα ανάλογα με το βαθμό της φλεγμονής των μυών

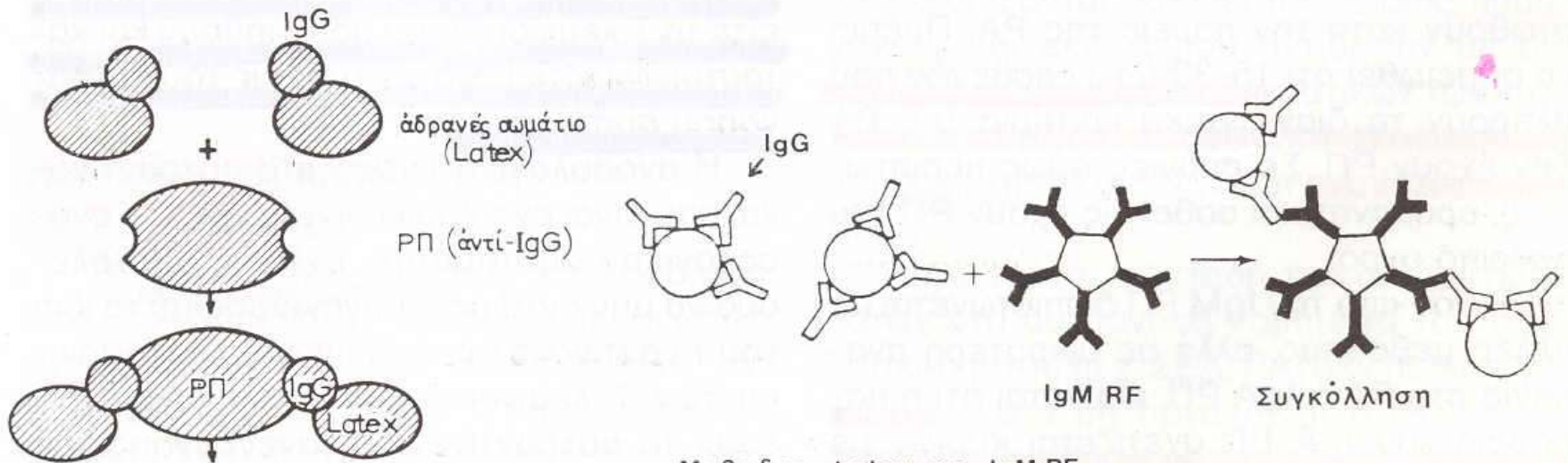
Η CRK που μπορεί να είναι αυξημένη και σε ασθενείς με:

- * Μυοτονική δυστροφία
- * Ενδοκρινολογικές μυοπάθειες
(π.χ. υποθυρεοειδισμός)
- * Τριχινίαση
- * HIV
- * Μετά από έντονη μυική άσκηση
- * Ραβδομυόλυση (π. χ. χρήση ηρωίνης)
- * Χειρουργικές επεμβάσεις ή
- * Ενδομυικές ενέσεις
- * Φάρμακα (π.χ. στατίνες)

Ρευματοειδείς παράγοντες (RF)

- Αυτοαντισώματα (συνήθως IgM ή IgG) έναντι του Fc τμήματος των **IgG** ανοσοσφαιρινών
- Αντιπροσωπεύουν ανοσολογική απάντηση του οργανισμού σε ποικίλα χρόνια αντιγονικά ερεθίσματα
- Συμμετέχουν στη διαδικασία της φλεγμονής και της ιστικής βλάβης
- Αναζητούνται στον ορό, το αρθρικό και το πλευριτικό υγρό

Αναζήτηση RF με τη μέθοδο Latex



Μεθοδος Latex για IgM RF

Νοσήματα που χαρακτηρίζονται από παρουσία RF

Ρευματικά νοσήματα

- RA (75%)
- ΣΕΛ (36%)
- Μικτή νόσος συνδετικού ιστού (30%)
- Πολυμυοσίτιδα / Δερματομυοσίτιδα (7%)
- Συστηματική σκλήρυνση (36%)
- Σύνδρομο Sjögren (90%)
- Μικτή κρυοσφαιριναιμία

Μη ρευματικά νοσήματα

- Λοιμώξεις
 - ◆ Ενδοκαρδίτιδα (40%)
 - ◆ Ηπατίτιδα (B, C) (24%)
 - ◆ Φυματίωση / Σύφιλη (13%)
 - ◆ Ιογενείς λοιμώξεις (15%)
- Πνευμονικά νοσήματα
 - ◆ Σαρκοείδωση (17%)
 - ◆ Διάμεσες πνευμονοπάθειες (32%)
 - ◆ Επαγγελματικά νοσήματα
- Άλλα
 - ◆ Πρωτοπαθής χολική κίρρωση (55%)
 - ◆ Νεοπλάσματα (5-25%)
- Υγιή άτομα-ηλικιωμένοι (2-15%)

RF και PA

- Στη **PA** η ανεύρεση RF βοηθά στη διάγνωση της νόσου και είναι ένα από τα διαγνωστικά της κριτήρια
- Οι **τίτλοι RF** παρουσιάζουν συσχέτιση με τη βαρύτητα της νόσου, καθώς και με διάφορες συστηματικές εκδηλώσεις (αγγειίτιδα, ρευματοειδή οζίδια, οστικές διαβρώσεις κ.ά.)
- **Μείωση των τίτλων RF** κατά την πορεία της νόσου αποτελεί ένδειξη αυτόματης ύφεσης ή καλής ανταπόκρισης στη θεραπεία

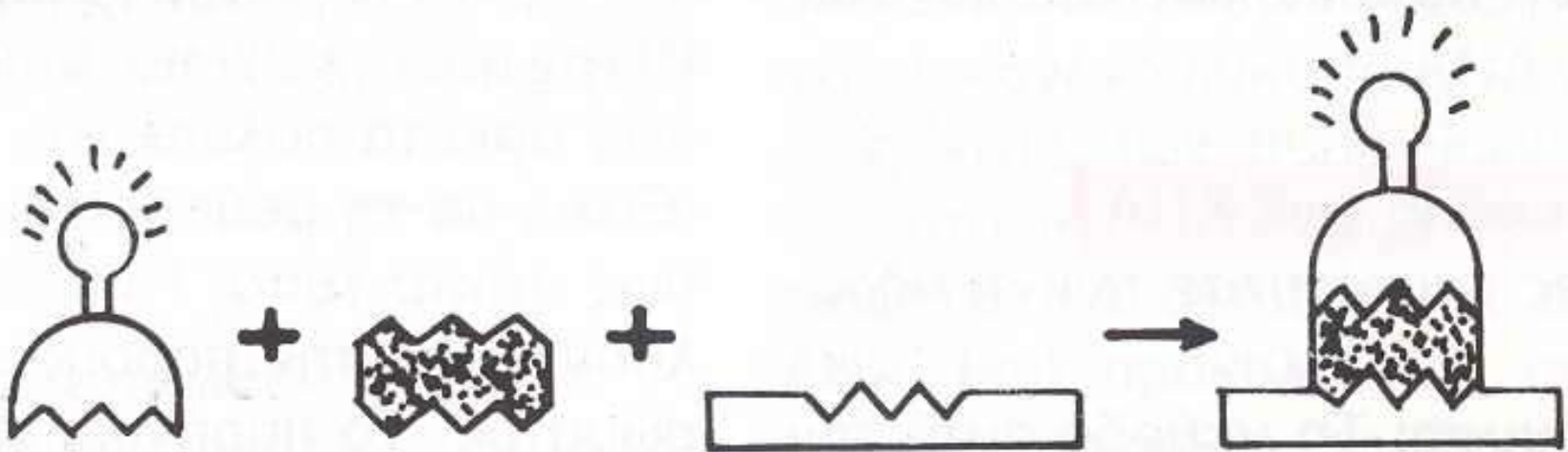
Αντι – CCP αντισώματα

- Στρέφονται έναντι κιτρουλλινωμένων πεπτιδίων (Ags που περιέχουν το ασύνηθες αμινοξύ κιτρουλλίνη)
- Ορολογικός δείκτης για τη πρώιμη διάγνωση και πρόγνωση της ΡΑ
- Μπορεί να είναι θετικά και σε ασθενείς με ΡΑ όπου ο RF είναι αρνητικός
- Όμως, μπορεί να ανιχνευθούν, σε μικρό όμως ποσοστό (μικρότερο απ' ότι ο RF), σε:
 - ◆ λοιμώξεις (ιογενείς, βακτηριακές, παρασιτικές) καθώς και σε
 - ◆ άλλα ρευματικά νοσήματα

Αντιπυρηνικά αντισώματα

- Η ύπαρξη αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) ελέγχεται αρχικά με τεχνικές έμμεσου ανοσοφθορισμού (IF)- *screening test*
- Ο προσδιορισμός των διαφόρων τύπων ειδικών αντιπυρηνικών αντισωμάτων επιτυγχάνεται στη συνέχεια με τη βοήθεια ανοσοενζυμικών τεχνικών (ELISA)
- Οι τίτλοι των ANA δεν συσχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου

Ανίχνευση ANA με ανοσοφθορισμό



Anti-IgG ή
αντι-IgM
συνδεδεμένη με
φλουοροσκεΐνη

υπόστρωμα
(πυρηνικό Ag)

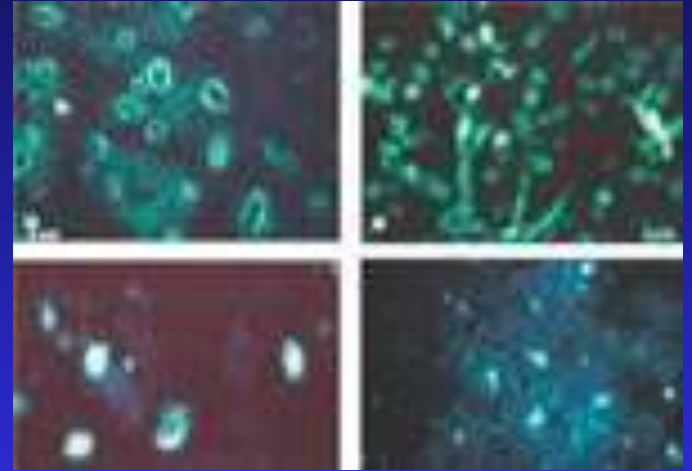
Τύποι ANA στον ανοσοφθορισμό

- **Ομοιογενής / Διάχυτος**
Αντισώματα κατά του συμπλέγματος DNA-ιστονών
- **Περιφερικός**
anti-DNA αντισώματα
- **ΣΤΙΚΤΟΣ**
anti-Sm, RNP, Ro/SSA, La/SSB, Scl70, RNA πολυμεράσης II και III
- **Πυρηνισκικός**
Αντισώματα κατά του RNA του πυρηνίσκου
- **Αντικεντρομεριδιακός**
Αντισώματα κατά του κεντρομεριδίου
- **Κυτταροπλασματικός**

Αυτοαντισώματα (IF)

■ Μη διαγνωστικά

- * διάχυτος (homo)
- * στικτός (speckled)



■ Διαγνωστικά

- * περιφερικός : ΣΕΛ
- * πυρηνισκικός : Σκληρόδερμα
- * Scl-70 : Σκληρόδερμα
- * AMA : Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
- * ACA : Σύνδρομο CREST

Νοσήματα που χαρακτηρίζονται από παρουσία ANA

Ρευματικά νοσήματα

- ΣΕΛ
- ΣΣ
- ΜΝΣΙ (MCTD)
- Πολυμυοσίτιδα / Δερματομυοσίτιδα
- ΡΑ
- Σύνδρομο Sjögren
- Φαρμακογενής λύκος
- Δισκοειδής λύκος

Μη ρευματικά νοσήματα

- Θυρεοειδίτιδα Hashimoto
- Νόσος Graves
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα
- Ιδιοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Ιδιοπαθής πνευμονική υπέρταση
- Φυσιολογικά άτομα

Ειδικοί τύποι ANA

Αντισώματα έναντι νουκλεϊνικών οξέων	ds-DNA	ΣΕΛ
	ss-DNA	ΣΕΛ, Ρευματικά και μη νοσήματα
	RNA πυρηνιδίου	ΣΣ
Αντισώματα έναντι πυρηνικών πρωτεϊνών (Εκχυλίσιμα πυρηνικά αντιγόνα – ENA)	DNP	LEC αντίσωμα, Φαρμακογενής λύκος
	U1-RNP	ΜΝΣΙ, ΣΕΛ
	Sm	ΣΕΛ
	Ro/SSA	Σύνδρομο Sjögren, ΥΔΕΛ, ΣΣ, ΣΕΛ
	La/SSB	Σύνδρομο Sjögren, ΣΕΛ
	Ιστόνες	ΣΕΛ, Φαρμακογενής λύκος, ΡΑ
	Scl-70	ΣΣ
	Κεντρομερίδιο	Σύνδρομο CREST, ΣΣ
	Jo-1 / PM-1	Πολυμυοσίτιδα / Δερματομυοσίτιδα
Αντισώματα έναντι κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών	Ριβοσώματα	ΣΕΛ
	c-ANCA	Νόσος Wegener
	p-ANCA	Οζώδης πολυαρτηρίτιδα

Φάρμακα που επάγουν θετικά ANA

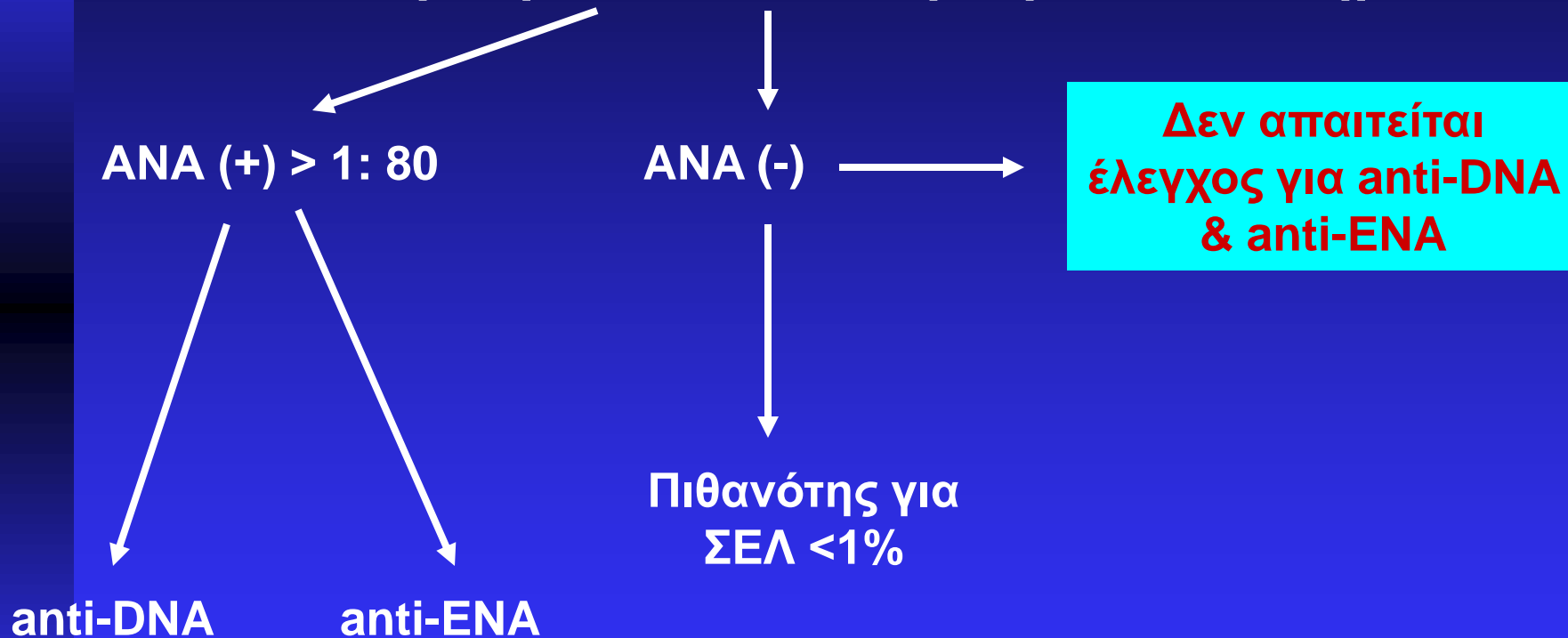
- Προκαΐναμίδη
- Υδραλαζίνη
- Φαινοθειαζίνες
- Διφαινυλυδαντοΐνη
- Ισονιαζίδη
- Κινιδίνη
- Βιολογικοί παράγοντες
- Άλλα (περίπου 60)

Anti-dsDNA

- **Αναγνωρίζουν**: the ribose-phosphate backbone of DNA
- **Methods**: Elisa, Farr radioimmunoassay, IF (protozoan *Crithidia lucilae*)
- **SLE**, very specific (97%)
- Μόνο 20-30 % sensitive
- Σχετίζονται με τη νεφρίτιδα του λύκου
- Μπορεί να σχετίζονται με τη δραστηριότητα/έξαρση της νόσου
- Μπορεί να ανιχνευθούν σε χρόνια ενεργό ηπατίτιδα
- Φάρμακα:
 - penicillamine
 - minocycline
 - anti-TNF agents

Αλγόριθμος για τη χρήση των ANA

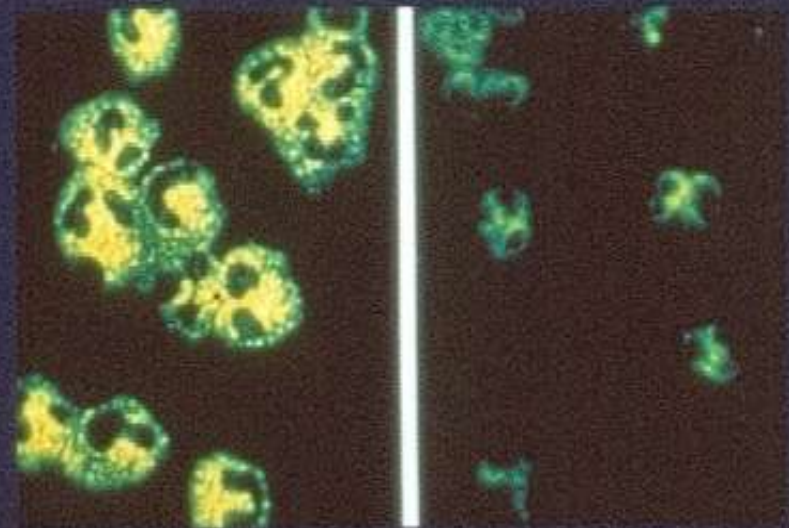
Υποψία για αυτοάνοσο ρευματικό νόσημα



Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies

ANCA by
immunofluorescence
methods

- ◆ c-ANCA = Wegener's disease (60% to 90%)
- ◆ p-ANCA = microscopic polyangiitis (MPA) (50% to 80%), UC (40% to 80%), Crohn's (10% to 40%)



HLA αντιγόνα σε ρευματικά νοσήματα

Υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ ορισμένων ρευματικών νοσημάτων και της παρουσίας συγκεκριμένων HLA αντιγόνων

- ΣΕΛ: DR2, DR3
- ΡΑ: DR1, DR4
- Οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες: B27
- Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet: B5, B51

Άλλες εργαστηριακές εξετάσεις

- **Ανοσοσφαιρίνες**
 - ◆ Ποσοτικός προσδιορισμός
 - ◆ Ανοσοκαθήλωση
- **Κρυοσφαιρίνες**
 - ◆ Μονοκλωνικές / Πολυκλωνικές
- **Ανοσοσυμπλέγματα**
- **Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα**
 - ◆ anti-CL
 - ◆ Αντιπηκτικό λύκου

Κρυοσφαιρίνες

- Ανοσοσφαιρίνες
- Καθιζάνουν σε θερμοκρασία 4⁰ C
- Επαναδιαλύονται σε θερμοκρασία 37⁰ C
- Κρυοσφαιρίνες τύπου: I, II & III
- Ιδιότητες ανοσοσυμπλέγματος
- Μονοκλωνικές – πολυκλωνικές
- Παραπρωτεϊναιμίες, λεμφο-ϋπερπλαστικά νοσήματα, αυτοάνοσα νοσήματα του συνδετικού ιστού, λοιμώξεις, νεοπλάσματα
- Ηπατίτιδα C
- Μπορεί να προκαλέσουν:
 - ◆ Φαινόμενο Raynaud
 - ◆ Livedo reticularis (δικτυωτή πελίδνωση)
 - ◆ Ψηλαφητή πορφύρα
 - ◆ Ισχαιμικές δερματικές εξελκώσεις

Κρυοσφαιρίνες

■ Τύπου I (μονοκλωνικές)

* πολλαπλούν μυέλωμα, μακροσφαιριναιμία Waldenstrom

■ Τύπου II (μικτές)

* λεμφο-υπερπλαστικά νοσήματα (νεό-B κυττάρου), διάχυτο λέμφωμα, ΧΛΛ, σ. Sjögren, ιδιοπαθής μικτή κρυοσφαιριναιμία

■ Τύπου III (πολυκλωνικές)

* ανιχνεύονται στο 40% των κρυοσφαιρινών

* αυτοάνοσα νοσήματα του συνδετικού ιστού

* λοιμώδη νοσήματα (EBV, CMV, ηπατίτιδα B, C, SBE, HIV, malaria, lepra, syphilis)

* σχετίζονται με την ιδιοπαθή κρυοσφαιριναιμία

Πότε θα πρέπει να αναζητούνται οι κρουσφαιρίνες

■ Σε ασθενείς με:

- * αγγειίτιδα
- * αυτοάνοσα νοσήματα του συνδετικού ιστού
- * κακοήθη νεοπλασμάτα / λεμφώματα
- * ενδείξεις δερματικής ή νεφρικής προσβολής
- * φαινόμενο Raynaud, livedo reticularis
- * περιφερική νευροπάθεια
- * λοίμωξη από ηπατίτιδα C

Ανοσοσυμπλεγματικά νοσήματα που σχετίζονται με υποσυμπληρωματιναιμία

- ΣΕΛ
- Αγγειίτις
 - υποσυμπληρωματιναιμική κνιδωτική (utricarial) αγγειίτις
 - οζώδης πολυαρθρίτις (κυρίως σχετιζόμενη με ηπατίτιδα Β)
- Σπειραματονεφρίτις
 - μεταστρεπτοκοκκική
 - μεμβρανοϋπερπλαστική
- Κρυσφαιριναιμία (τύπου II και III)
- Υποξεία βακτηριδιακή ενδοκαρδίτις
- Ορονοσία

Αντισώματα κατά φωσφολιπιδίων (APLA)

◆ Υπάγονται τα αντισώματα:

1. Με δραστηριότητα αντιπηκτικού του λύκου (Lupus anticoagulant-LA)
2. IgG ή IgM Abs κατά καρδιολιπίνης (aCL)
3. IgG ή IgM Abs κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης και
4. Που προκαλούν ψευδώς θετικές δοκιμασίες για σύφιλη (VDRL)

◆ Έλεγχος:

Υποτροπιαζουσών αποβολών, θρομβωτικών επεισοδίων, θρομβοπενίας, αμέσου Coombs (+), δικτυωτής πελίδνωσης

◆ Καλλίτερη συσχέτιση με θρομβώσεις

- Υψηλός τίτλος IgG αντισωμάτων
- Αντι-β2-GPI
- Αντιπηκτικό λύκου

◆ Μπορεί να ανευρεθούν σε:

ΣΕΛ, ΑΦΣ, ιογενείς λοιμώξεις, κακοήθη νεοπλασμάτα, λεμφο-ϋπερπλαστικά νοσήματα, αλλά και σε χαμηλές αραιώσεις σε φυσιολογικά άτομα

Antigen binding & disease associations of commonly measured autoantibodies

RA (correlation with severity)	IgG-Fc (rheumatoid factors)
SLE (correlates with activity)	DNA (double- and single-stranded) Extractable nuclear antigen (RNP)
SLE (highly specific)	SmRNP
Overlap syndromes	U1snRNP
Sjögren's syndrome, SLE	SS-A/Ro and SS-B/La
Systemic sclerosis	Scl-70 (topoisomerase 1) Centromere
Myositis	Jo1 (tRNA synthetase)
SLE associated with thrombotic events, thrombocytopenia and recurrent fetal loss	Phospholipids (i.e. anticardiolipin, lupus anticoagulant)
Vasculitis	Neutrophil cytoplasmic antigen (A(anti)NCA); classified as c (cytoplasmic) and p (peripheral)
Wegener's granulomatosis	cANCA
PAN and other vasculitis syndromes	pANCA

Εργαστηριακός έλεγχος αρθρικού υγρού

- *Μακροσκοπική εξέταση*
 - ◆ Διαύγεια
 - ◆ Χρώμα
 - ◆ Ιξώδες κ.ά.
- *Μικροσκοπική εξέταση*
 - ◆ Κύτταρα / τύπος λευκών
 - ◆ Εξέταση με πολωμένο φως για αναζήτηση κρυστάλλων ουρικού μονοατρίου ή πυροφωσφορικού ασβεστίου
- *Βιοχημικός έλεγχος*
 - ◆ Σάκχαρο
- *Καλλιέργεια*
- *Άλλες ειδικές εξετάσεις κατά περίπτωση*

Εξέταση αρθρικού υγρού

	Φυσιολογικό	Μη φλεγμονώδες	Φλεγμονώδες	Πυώδες
Όγκος (ml) (γόνατο)	<3,5	Συχνά >3,5	Συχνά >3,5	Συχνά >3,5
Διαύγεια	Διαυγές	Διαυγές	Διαυγές ή θολερό	Θολερό
Χρώμα	Άχρωμο	Κιτρινωπό	Κιτρινωπό	Κιτρινοπράσινο
WBC (/μl)	<200	200-300	3000-50000	>50000
ΠΜΠ	<25%	<25%	>50%	>75%
Καλλιέργεια	Αρνητική	Αρνητική	Αρνητική	Συνήθως θετική
Σάκχαρο (mg/dl)	Στα επίπεδα του ορού	Στα επίπεδα του ορού	>25 < του ορού	>25 << του ορού

Διαφορική διάγνωση με βάση τα ευρήματα του αρθρικού υγρού

Μη φλεγμονώδες	Φλεγμονώδες	Πυώδες	Αιμορραγικό
<ul style="list-style-type: none">■ Εκφυλιστική αρθρίτιδα■ Τραύμα■ Οστεοχονδρίτιδα■ Νευροπαθητική αρθροπάθεια■ Πρώϊμα στάδια φλεγμονής■ Υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια■ Λαχνοοζώδης υμενίτιδα	<ul style="list-style-type: none">■ Ρευματοειδής αρθρίτιδα■ Κρυσταλλογενείς αρθροπάθειες■ Σύνδρομο Reiter■ Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα■ Εντεροπαθητικές αρθροπάθειες■ ΣΕΛ■ Φυματίωση■ Μυκητικές λοιμώξεις	<ul style="list-style-type: none">■ Πυογόνες βακτηριακές λοιμώξεις	<ul style="list-style-type: none">■ Αιμορροφιλία ή άλλες αιμορραγικές καταστάσεις■ Τραύμα■ Λαχνοοζώδης υμενίτιδα■ Αιμαγγείωμα■ Νεοπλάσματα αρθρικού υμένα■ Άλλα καλοήθη νεοπλάσματα

Ουρικό οξύ

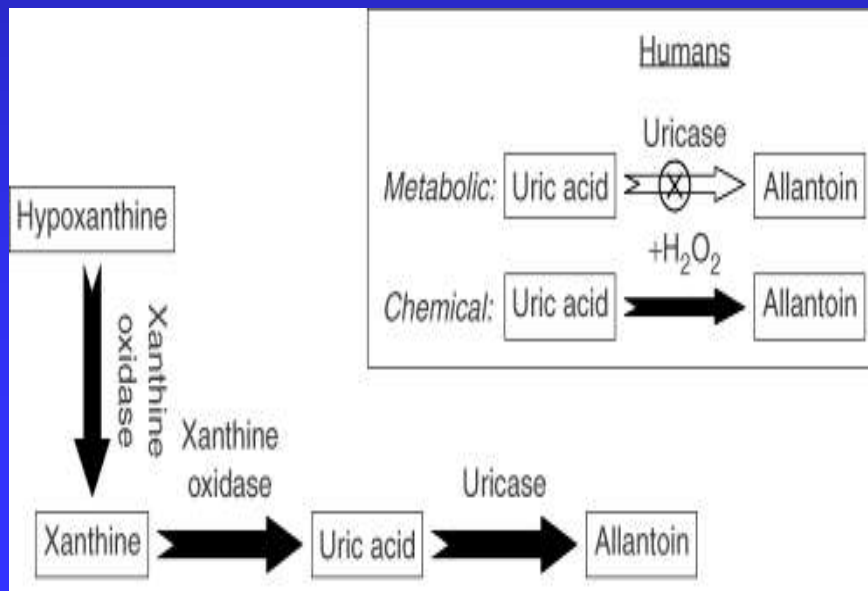
- Τελικό προϊόν μεταβολισμού νουκλεοσιδίων πουρίνης (αδενοσίνη, γουανοσίνη)
- Ασθενές οξύ (2,6,8 τριοξυπουρίνη)
- Έλλειψη ουρικήσσης στον άνθρωπο

Αυξημένη παραγωγή

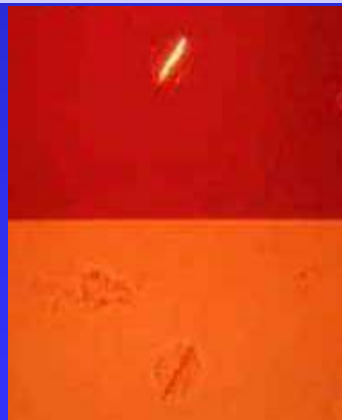
- ◆ Πρωτοπαθής ουρική αρθρίτιδα
- ◆ Δίαιτα πλούσια σε πουρίνες
- ◆ Καταβολισμός ιστών
- ◆ Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα
- ◆ Χημειοθεραπεία
- ◆ Αιμολυτικές αναιμίας

Μειωμένη απέκκριση

- ◆ Νεφρική ανεπάρκεια
- ◆ Αιθανόλη
- ◆ Φάρμακα (διουρητικά)



Κρύσταλλοι ουρικού μονοατρίου

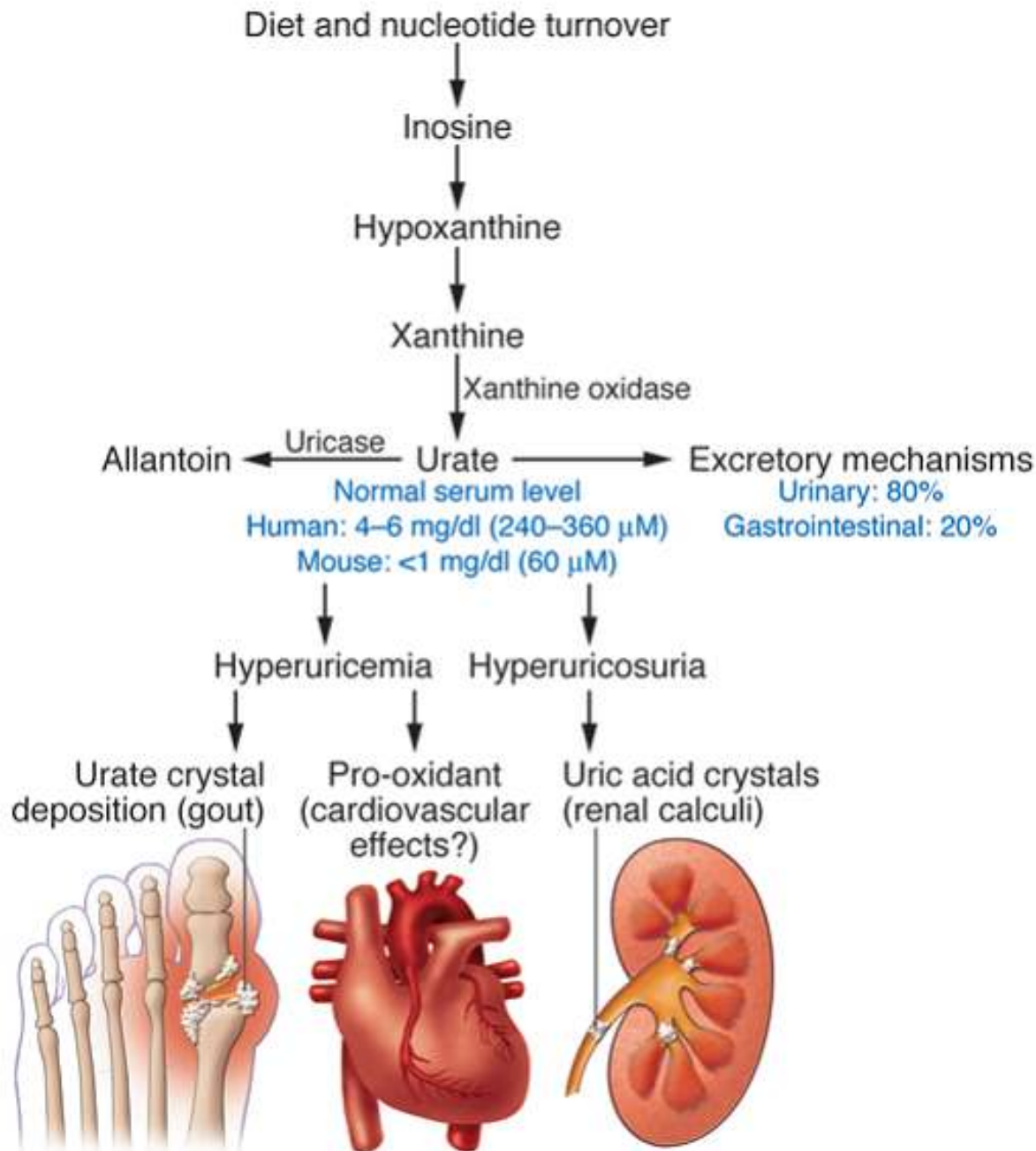


- Βελονοειδείς
- Πολωμένο φως (έντονη αρνητική διπλοθλαστικότητα)
- Εξωκυττάριοι (χρόνια ουρική αρθρίτις)
- Ενδοκυττάριοι (οξεία ουρική αρθρίτις)

Εναπόθεση
κρυστάλλων U^+



Νόσος



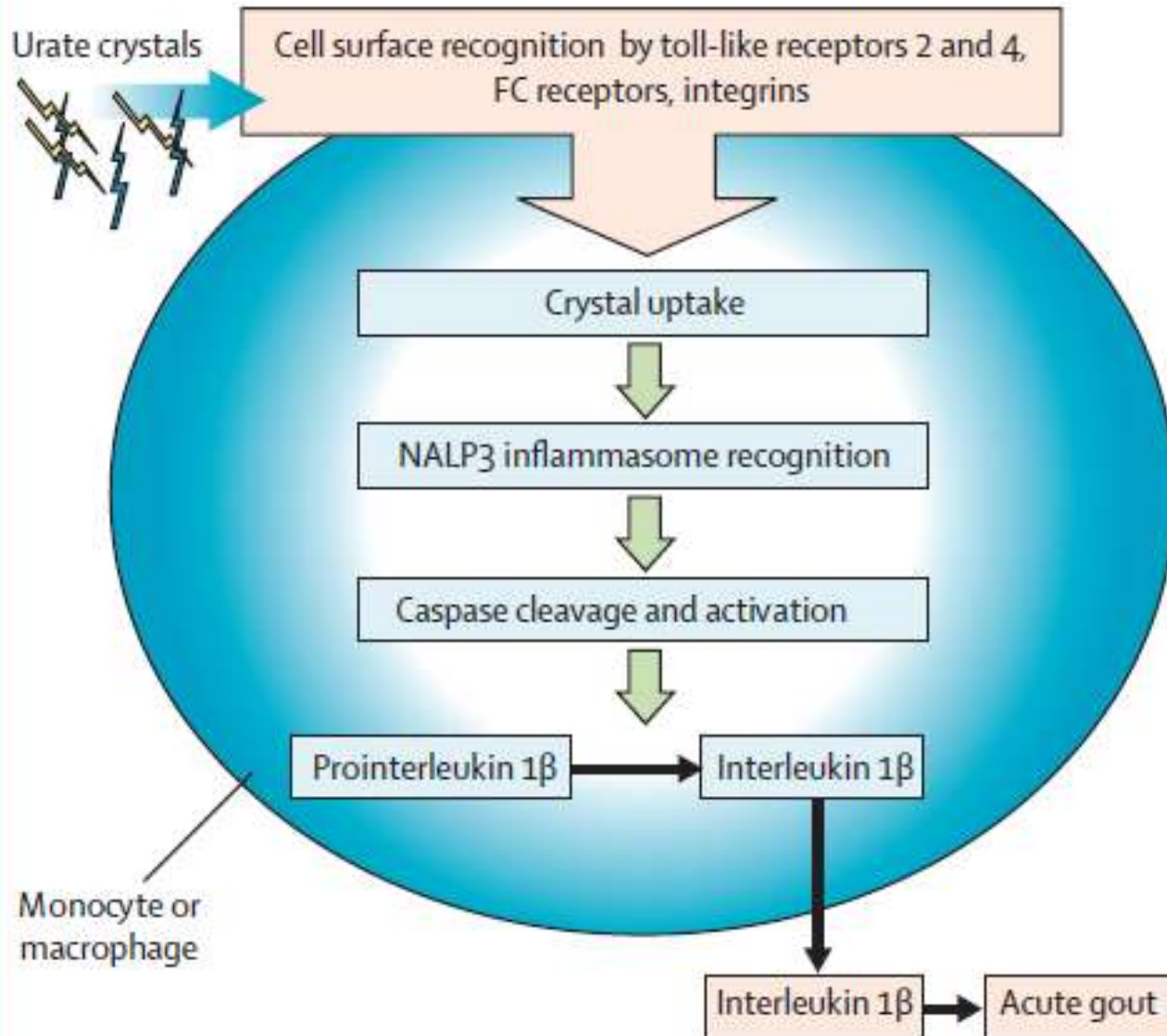
MSU and CPPD

Engage the caspase-1-activating **NALP3** (also called cryopyrin) **inflammasome**, resulting in:

the production of:

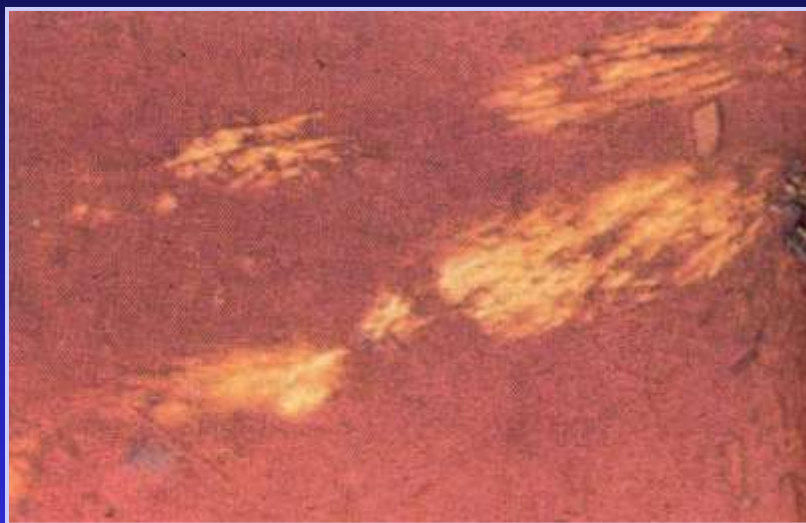
- active interleukin (IL)-1b and
- IL-18

.



Central role of the innate immune system and the NALP3 inflammasome in acute gout

Κρύσταλλοι πυροφωσφορικού ασβεστίου



- Φακελλοειδείς - ρομβοειδείς
- Υπεύθυνοι για την ψευδο-ουρική αρθρίτιδα (CPPD (calcium pyrophosphate dihydrate disease))



- Η χονδρασβέστωση είναι η χαρακτηριστική ακτινολογική εικόνα

Παθογνωμονικά ευρήματα στο αρθρικό υγρό

- Λοιμώδης αρθρίτιδα
- Κρυσταλλογενείς αρθρίτιδες
- Νεοπλάσματα

Ειδικός έλεγχος

Απεικονιστικός έλεγχος

- CT
- MRI
- Αγγειογραφία

Ειδικές δοκιμασίες

- Schirmer
- ΗΜΓ/ ΤΑΝ

Βιοψία κατάλληλου ιστού

Ακτινογραφικός έλεγχος

- Οξεία σηπτική αρθρίτις: οίδημα μαλακών μορίων
- Οξεία ουρική αρθρίτις: οίδημα μαλακών μορίων
- Ψευδοουρική αρθρίτις: χονδρασβέστωση
- Ρευματοειδής αρθρίτις: περιαρθρικές οστικές διαβρώσεις
- Οστεοαρθρίτις: οστεόφυτα, σκλήρυνση αρθρικών επιφανειών, στένωση μεσαρθρίου διαστήματος
- Ψωριασική αρθρίτις: διεύρυνση αρθρικού διαστήματος και οστική υπερτροφία (pencil in cup) – οστικές διαβρώσεις
- Οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες: ιερολαγονίτις, συνδεσμοφύτα

Παθολογικές Ακτινογραφίες



CCPD



Sacroiliitis



Οστεοαρθρίτις

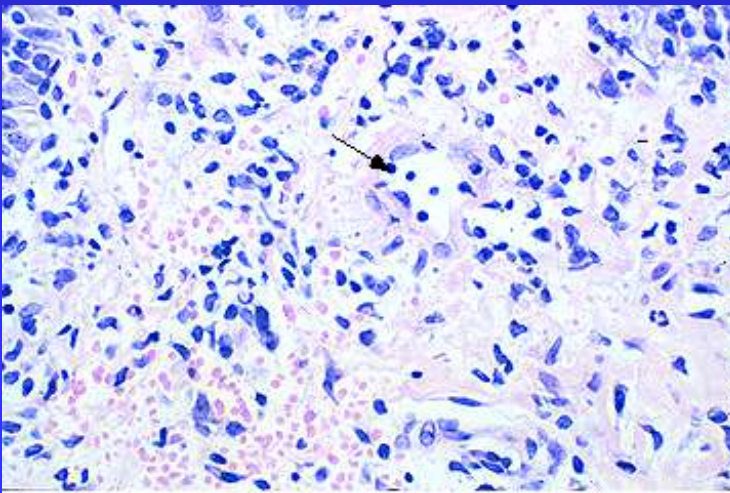


Βιοψία αρθρικού υμένα

Ενδείξεις για διάγνωση

- Σαρκοείδωση
- Αμυλοείδωση
- Ωχρονοσία
- Αιμοχρωμάτωση
- Φυματίωση
- Μελαγχρωστική λαχνοοζώδης υμενίτις
- Νεοπλάσματα
- Νόσος Wilson
- Νόσος Whipple

Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτις



- Αγγειίτιδες
- Ρευματικά νοσήματα
- Κρυσφαιριναιμία
- Παραπρωτεΐναιμίες
- Φλεγμονώδη νοσήματα εντέρου
- Λοιμώξεις (ηπατίτις, HIV, ενδοκαρδίτις, στρεπτόκοκκος)
- Νεοπλασίες



Κύριες κατηγορίες εργαστηριακών εξετάσεων

- ΤΚΕ – Πρωτεΐνες οξείας φάσης
- Αυτοαντισώματα
- Εξέταση αρθρικού υγρού

ΑΡΘΡΟΣΚΟΠΗΣΗ

- Χρήσιμη για τη διάγνωση της αρθρικής προσβολής
- Ερευνάται άμεσα το εσωτερικό μιας μεγάλης άρθρωσης, ιδιαίτερα του γόνατος, όπου μπορεί να φανούν:
 - ◆ τυχόν όγκοι,
 - ◆ ξένα σώματα ή
 - ◆ τραυματικές βλάβες των ανατομικών στοιχείων της άρθρωσης, π.χ. ρήξεις χόνδρων, μηνίσκων ή χιαστών συνδέσμων, ενώ
 - ◆ καθίσταται δυνατή η **εκλεκτική βιοψία** του πάσχοντος αρθρικού ιστού.
- Ενίοτε μπορεί να έχει και θεραπευτικές ενδείξεις
 - ◆ όπως π.χ. έκπλυση της άρθρωσης, διόρθωση μηνισκικών ή συνδεσμικών βλαβών, υμενεκτομή π. χ. σε ρευματοειδή αρθρίτιδα ή σε άλλες μορφές φλεγμονώδους υπερπλαστικού υμένος, απομάκρυνση οστεοχόνδρινων συντριμμάτων κ.α.

Βιοδείκτες

- Δεν έχουν αναγνωρισθεί μέχρι σήμερα αρκετοί αξιόπιστοι βιοδείκτες για την καλύτερη διάγνωση, πρόγνωση και αντιμετώπιση των ρευματικών νόσων
 - ◆ Ο ρευματοειδής παράγοντας (RF) &
 - ◆ Τα αντισώματα έναντι του κυκλικού κιτρολλινιωμένου πεπτιδίου (anti-CCP αντισώματα) για τη διάγνωση και πρόγνωση της RA
- Ανάγκη αναγνώρισης νέων βιοδεικτών ή κατάλληλου συνδυασμού διαφορετικών βιοδεικτών
 - ◆ κυτταρικών, ορολογικών και mRNA αντιγράφων
 - ◆ για τη διάγνωση, εκτίμηση της πορείας της νόσου και αντιμετώπιση των ρευματικών νοσημάτων.

Βιοδείκτες

- **1. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**
 - ◆ Ανταγωνιστικά αντισώματα κατά του PDGFR στο συστηματικό σκληρόδερμα
 - ◆ Platelet-derived growth factor (PDGF) is one of the numerous growth factors, or proteins that regulate cell growth and division
 - ◆ Προκαλσιτονίνη (**PCT**) ορού και λοιμώξεις

- **2. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ**
 - ◆ Το σηματοδοτικό μονοπάτι της ιντερφερόνης τύπου 1 στον ΣΕΛ
 - ◆ Χυμοκίνες ρυθμιζόμενες από την ιντερφερόνη (interferon-regulated chemokines)

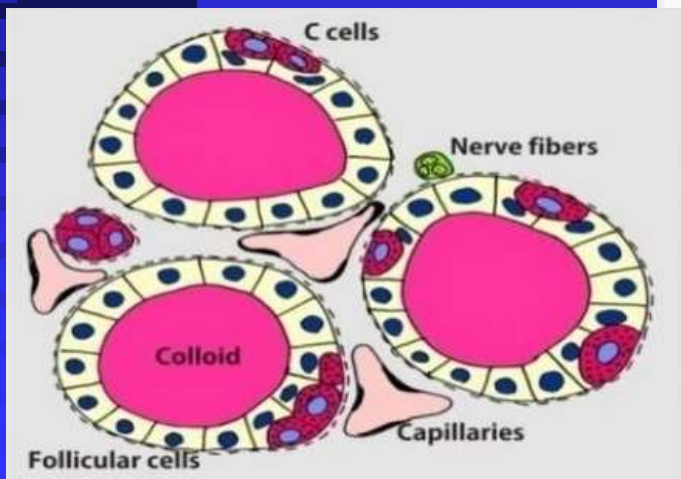
- **3. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ**
 - ◆ Τα C-τελοπεπτίδια κολλαγόνου τύπου 1 και 2

Procalcitonin (PCT)

- Είναι πρόδρομο πεπτίδιο της καλσιτονίνης - ορμόνης

Η καλσιτονίνη σχετίζεται με την ομοιόσταση του ασβεστίου

- ◆ παράγεται από:
- ◆ τα παραθυλακιώδη κύτταρα (C κύτταρα) του θυρεοειδούς και από τα νευροενδοκρινή κύτταρα του πνεύμονα και του έντερο



Calcitonin

- peptide hormone **secreted by the thyroid gland**, tends to **decrease plasma calcium** concentration and, in general, has effects opposite to those of PTH.
- Synthesis and secretion of calcitonin occur in the **parafollicular cells, or C cells**, lying in the interstitial fluid between the follicles of the thyroid gland.

▶ **Actions Of Calcitonin**

- ▶ Plays an important role in controlling the blood calcium level.
- ▶ It decreases the blood calcium level and thereby counteracts parathormone.
- ▶ Calcitonin reduces the blood calcium level by acting on:
 - ▶ **Bones**
 - ▶ **Kidneys**
 - ▶ **Intestine**

Προκαλσιτονίνη ορού και λοιμώξεις

- Διακρίνει τη λοίμωξη από μία φλεγμονή μη λοιμώδους αιτιολογίας

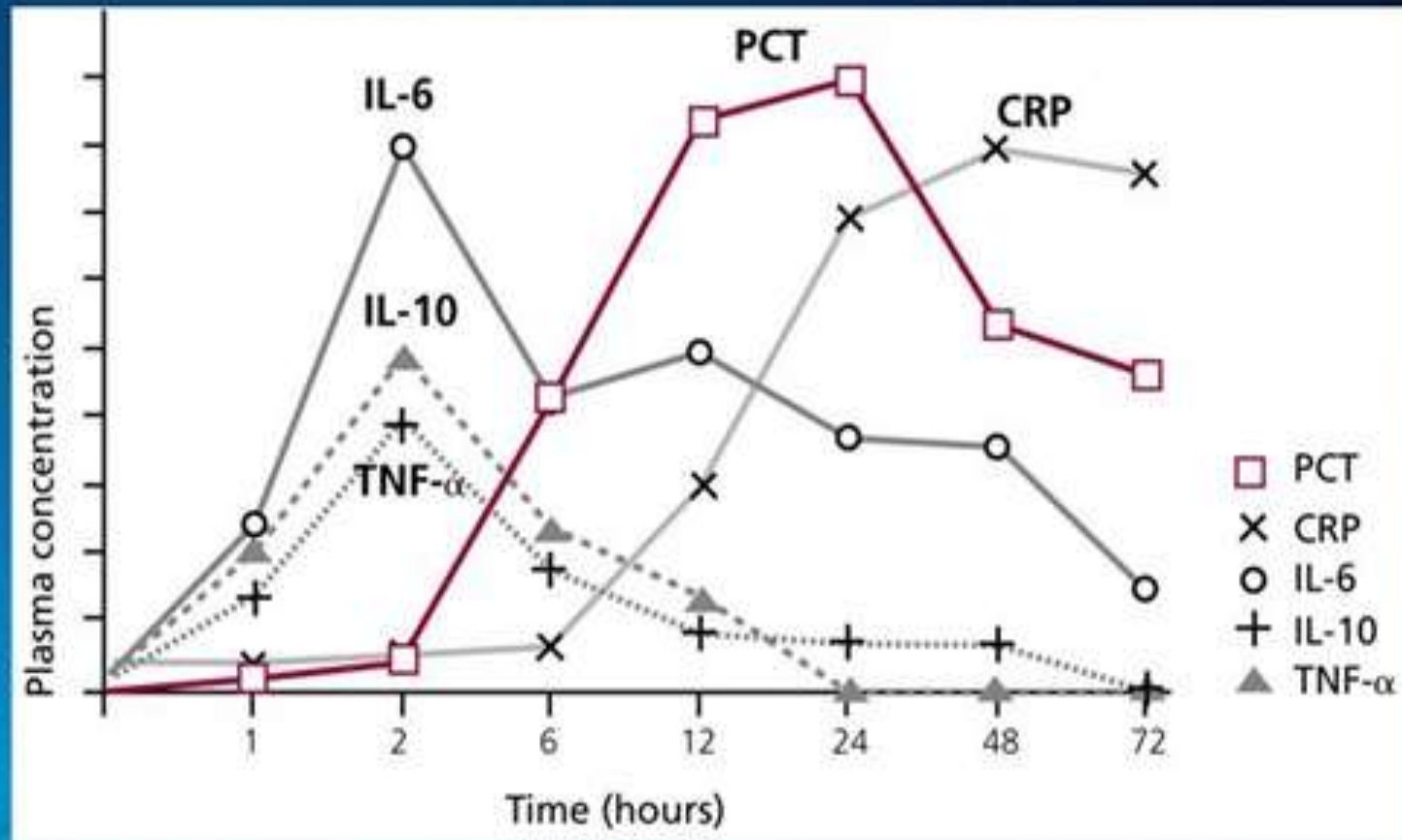
- ◆ αυξάνεται κατά χιλιάδες φορές
- ◆ σε παρουσία κάποιων νευροενδοκρινών όγκων καθώς και
- ◆ σε τραυματισμούς, χειρουργικές επεμβάσεις και **βακτηριακές λοιμώξεις**

Η διαγνωστική της ακρίβεια:

- ◆ είναι υψηλότερη από εκείνη της CRP μεταξύ των νοσοκομιακών ασθενών για υποψία βακτηριακών λοιμώξεων

- Is not impaired by neutropenia or other immunocuppressive states

Clinical course of PCT and cytokines



Υδροξυπρολίνη ούρων: (OH-Pro)

- Είναι αμινοξύ που βρίσκεται στους διάφορους τύπους του κολλαγόνου
- Αποτελεί το 10-15% αυτού και συμβάλλει στη σταθερότητα της τριπλής έλικας του κολλαγονικού μορίου
- Μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ και απεκκρίνεται από τα νεφρά
- Το **50%** του κολλαγόνου βρίσκεται **στα οστά** και ο ρυθμός εναλλαγής του είναι ταχύτερος απ' ότι στα μαλακά μόρια

Collagen C- terminal cross linked telopeptides (CTX)

■ CTX- 1:

- ◆ καρβοξυλικό τελικό τμήμα
- ◆ απελευθερώνεται κατά την οστική αποδόμηση
- ◆ βρίσκεται στον ορό και στα ούρα

■ CTX -2:

- ◆ βιοδείκτης καταστροφής αρθρικού χόνδρου

Βασικό μόριο επίσης για τη ρύθμιση της οστικής εναλλαγής

- Είναι και η **οστεοπροτεγερίνη (OPG)**
- Είναι διαλυτό μόριο της οικογένειας των υποδοχέων του TNF, το οποίο παράγεται από τους **οστεοβλάστες** και επάγει την αναστολή της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών μέσω αναστολής των συνδεδετικών RANK-Ligands μορίων
- Ο RANK-L (*receptor activator factor of NF-Kappa B Ligand*) μπορεί να αλληλοεπιδράσει με τον RANK, οποίος βρίσκεται στην επιφάνεια των οστεοκλαστών, επάγοντας τον σχηματισμό τους

Συμπεράσματα

■ Η διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με πιθανό συστηματικό νόσημα του κολλαγόνου απαιτεί :

- Σωστή λήψη ιστορικού
 - Λεπτομερή κλινική εξέταση
 - Επιλεγμένη χρήση διαγνωστικών εξετάσεων
- } **αναντικατάστατα**

■ **Αποκλεισμός της λοίμωξης**

■ Ενδεχόμενο **ψευδώς θετικών ή αρνητικών** ευρημάτων

■ Υπάρχει σημαντικού βαθμού **αλληλοεπικάλυψη** εργαστηριακών ευρημάτων

■ **Τα παθογνωμονικά tests είναι λίγα:**

* *anti-ds DNA*

* *anti-Sm*

* *c-ANCA*

Θεραπεύουμε εκδηλώσεις και όχι ++++.... των Lab tests