

# Αυτοάνοσα νοσήματα

Κουμουνδούρου Δήμητρα



# Ρευματοειδής αρθρίτιδα

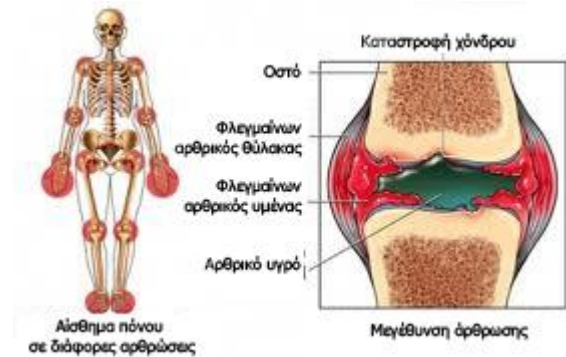
- Χρόνια φλεγμονώδης νόσος αυτοάνοσης αιτιολογίας
- Προσβολή αρθρώσεων: μη διαπυητική, υπερπλαστική και φλεγμονώδης ορογονιτιδα
- Εξελίσσεται καταστρέφοντας τον αρθρικό χόνδρο προκαλώντας αγκύλωση στην άρθρωση



Van Gogh's: *Portrait of the Postman Joseph Roulin*.

# Ρευματοειδής αρθρίτιδα

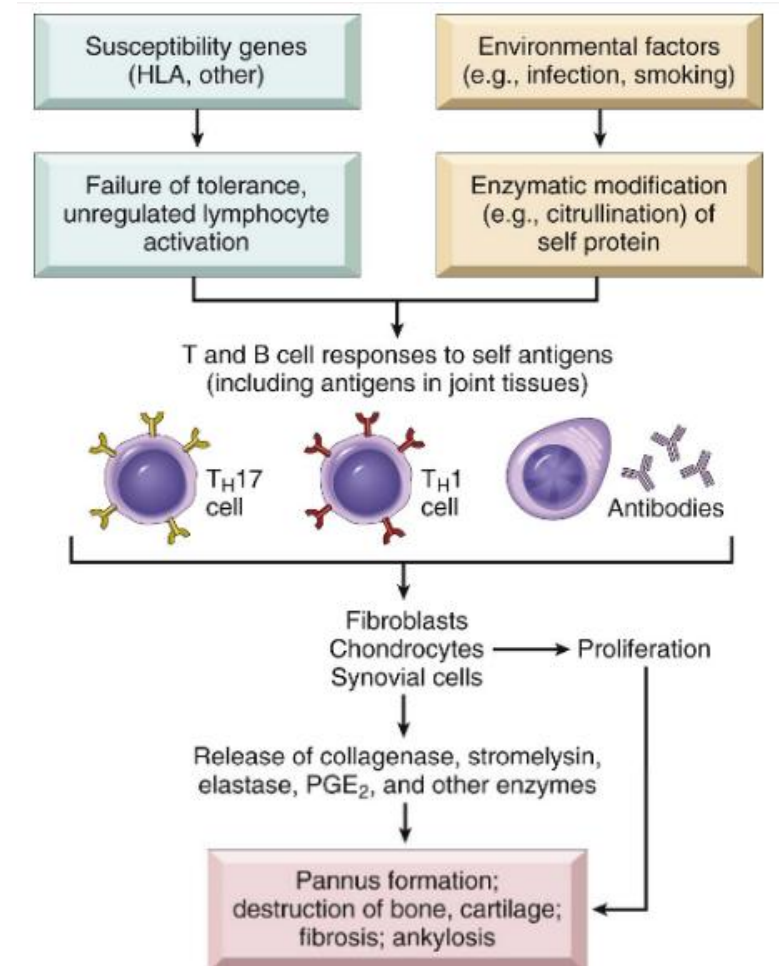
- Εξωαρθρικές εκδηλώσεις: δέρμα, αγγεία, καρδιά και πνεύμονες (μοιάζει με ΣΕΛ)
- Επιπολασμός ~1% (United States )
- 3- 5<sup>η</sup> δεκαετία, 3 φορές συχνότερη στις γυναίκες



Pierre Auguste Renoir

# Παθογένεια

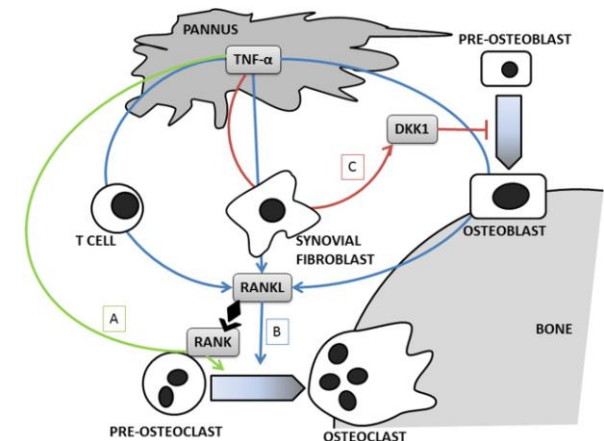
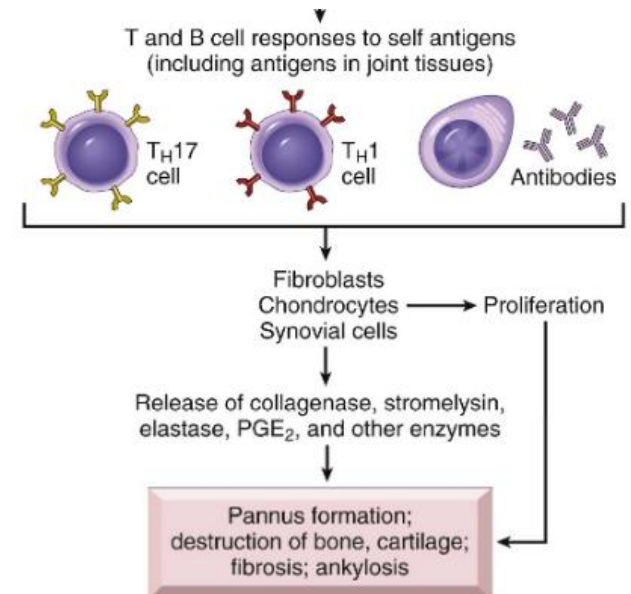
- **Γενετική προδιάθεση** και **περιβαλλοντικοί παράγοντες** (στην ανάπτυξη, εξέλιξη και χρονιότητα της νόσου)
- **Ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις από αντισώματα** εναντίον ιδίων αντιγόνων και φλεγμονή διαμεσολαβούμενη από κυτταροκίνες, παραγόμενες από τα CD4+ T-κύτταρα
- **CD4+ T επικουρικά (T<sub>H</sub>) κύτταρα** επάγουν την ανοσολογική απάντηση αντιδρώντας με έναν αρθριτογόνο παράγοντα κυρίως μικρόβιο ή χημικώς τροποποιημένο αυτοαντιγόνο





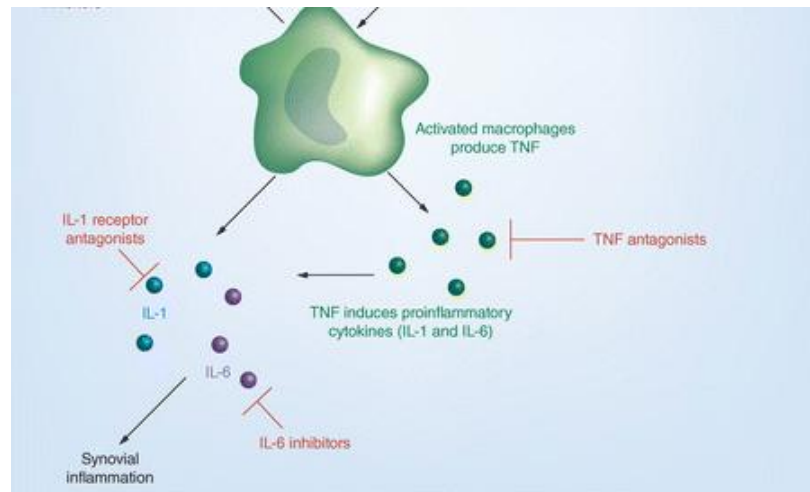
# Παθогένεια ΡΑ

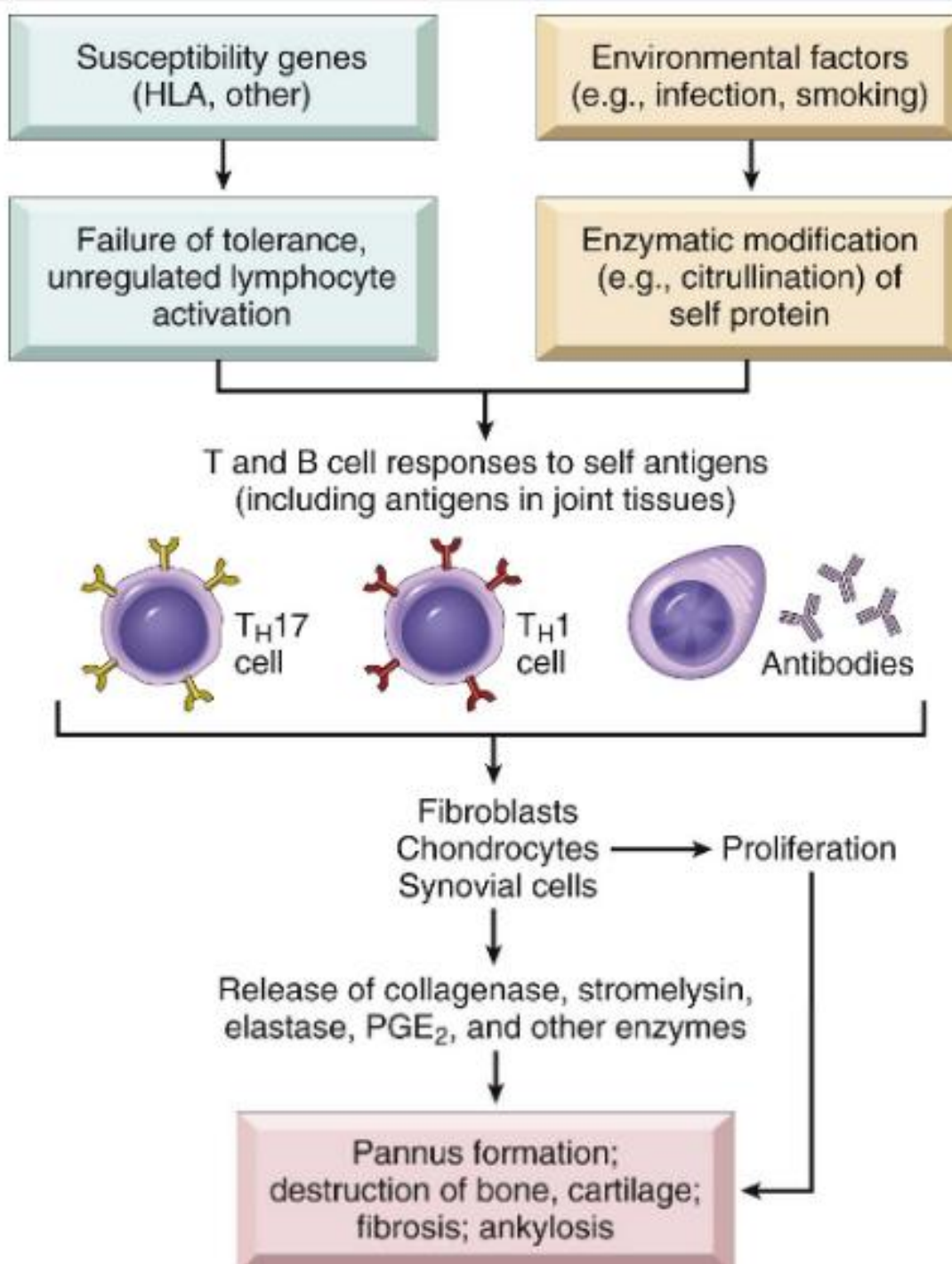
- Οι σημαντικότερες κυτταροκίνες των Τ κυττάρων που απομονώνονται από τις αρθρώσεις είναι:
- **IFN- $\gamma$**  από **T<sub>H</sub>1** κύτταρα η οποία ενεργοποιεί μακροφάγα και συνοβιακά κύτταρα
- **IL-17** από **T<sub>H</sub>17** κύτταρα η οποία επιστρατεύει ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα
- **RANK Ligand** εκφράζεται από τα Τ κύτταρα διεγείρει οστεοκλάστες και ενεργοποιεί το μηχανισμό της οστικής απορρόφησης
- **TNF** και **IL-1** από **μακροφάγα** διεγείρουν τα συνοβιακά κύτταρα να παράγουν πρωτεάσες οι οποίες καταστρέφουν τον υαλοειδή χόνδρο



# Παθогένεια

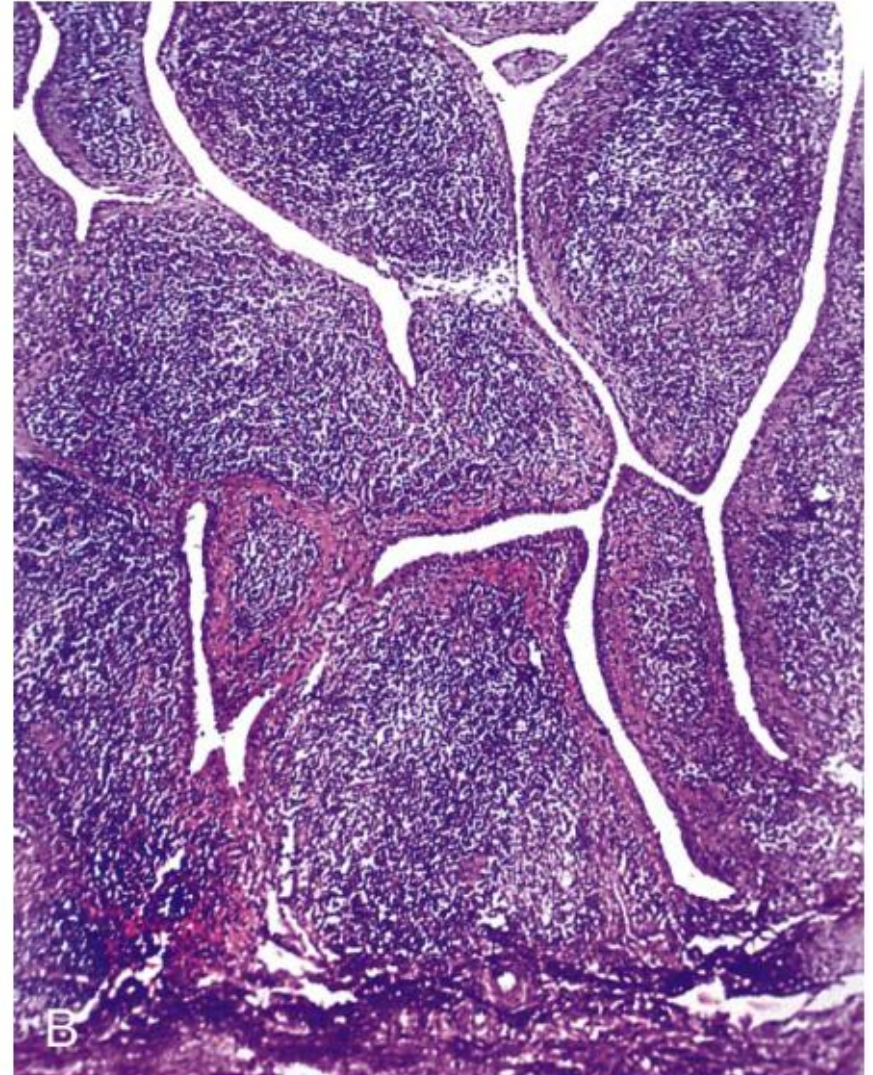
- Ο TNF είναι ο άμεσα εμπλεκόμενος με την παθогένεια της νόσου και οι ανταγωνιστές του συνιστούν αποτελεσματική θεραπεία (Humira)





# Ρευματοειδής αρθρίτιδα

- Ο αρθρικός υμένας (synovium) στη ΡΑ εμφανίζει δευτερογενή λεμφοζίδια και άφθονα πλασματοκύτταρα (παράγουν αντισώματα εναντίον ιδίων αντιγόνων)



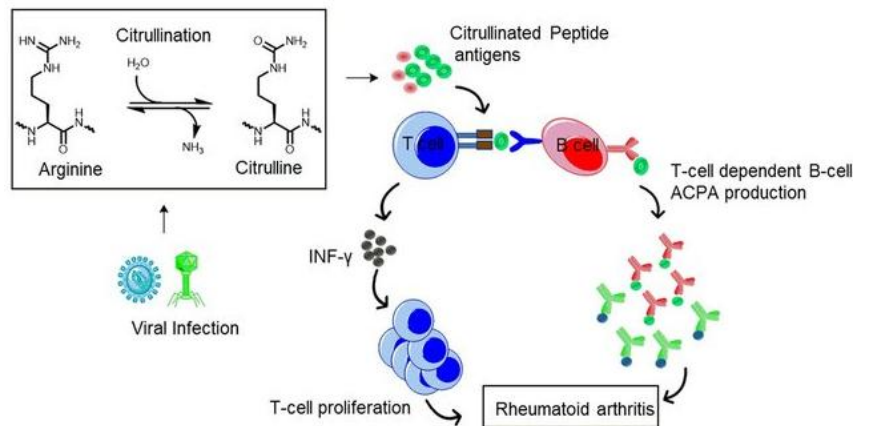
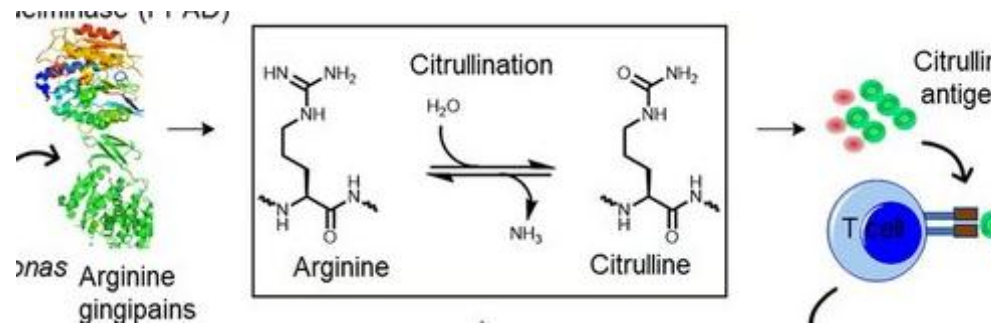


# Παθογένεια - Αυτοαντισώματα

- (1) Πολλά από τα αυτοαντισώματα του ορού είναι ειδικά για **πεπτίδια κιτρουλλίνης (κυκλικά κιτρουλλινωμένα πεπτίδια - CCPs)**

- Η κιτρουλλίνη σχηματίζεται από μετα-μεταγραφική τροποποίηση των καταλοίπων αργινίνης (προκαλούμενη από τα ένζυμα "απο-ιμινάσες πεπτιδυλ-αργινίνης.")

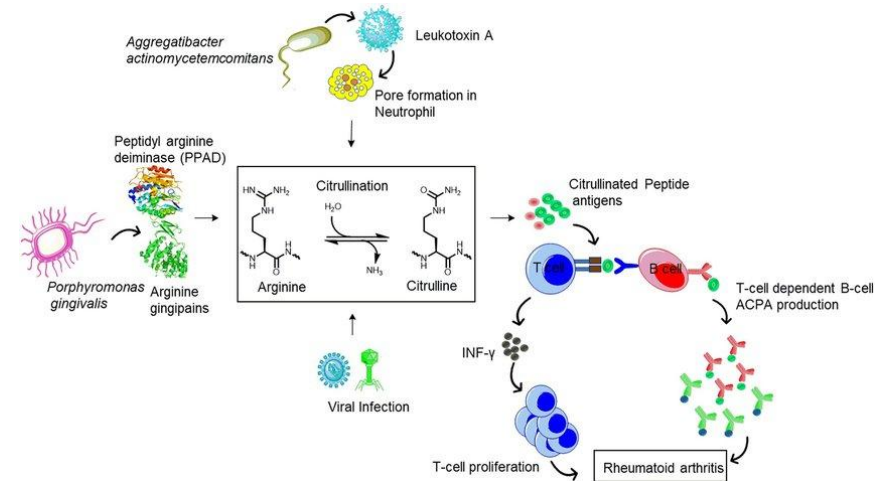
- Εναπόθεση στις αρθρώσεις ανοσοσυμπλεγμάτων με κιτρουλλινωμένο ινωδογόνο, κολλαγόνο τύπου II, α-ενολάση και βιμεντίνη



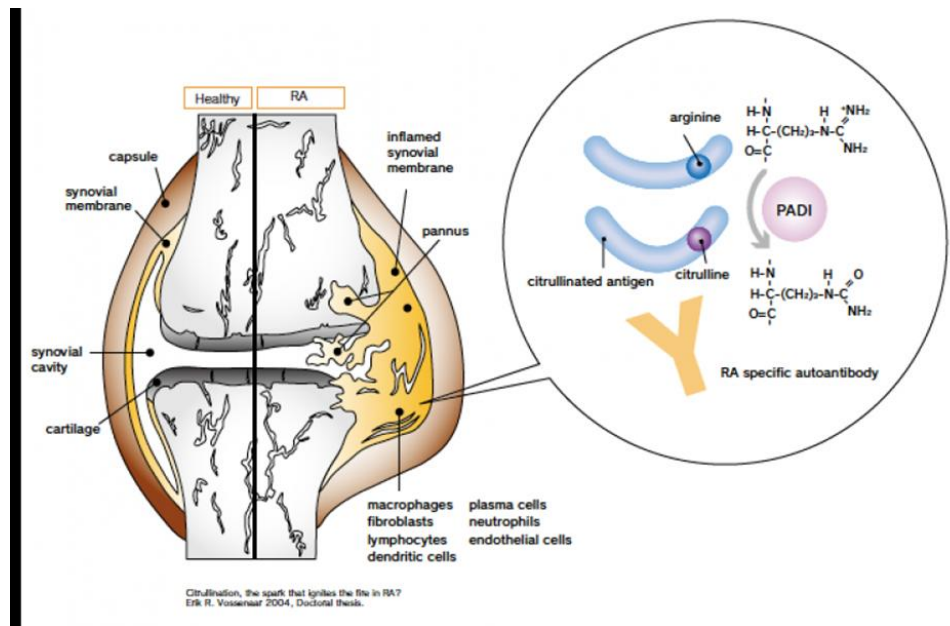
# Παθογένεια - Αυτοαντισώματα

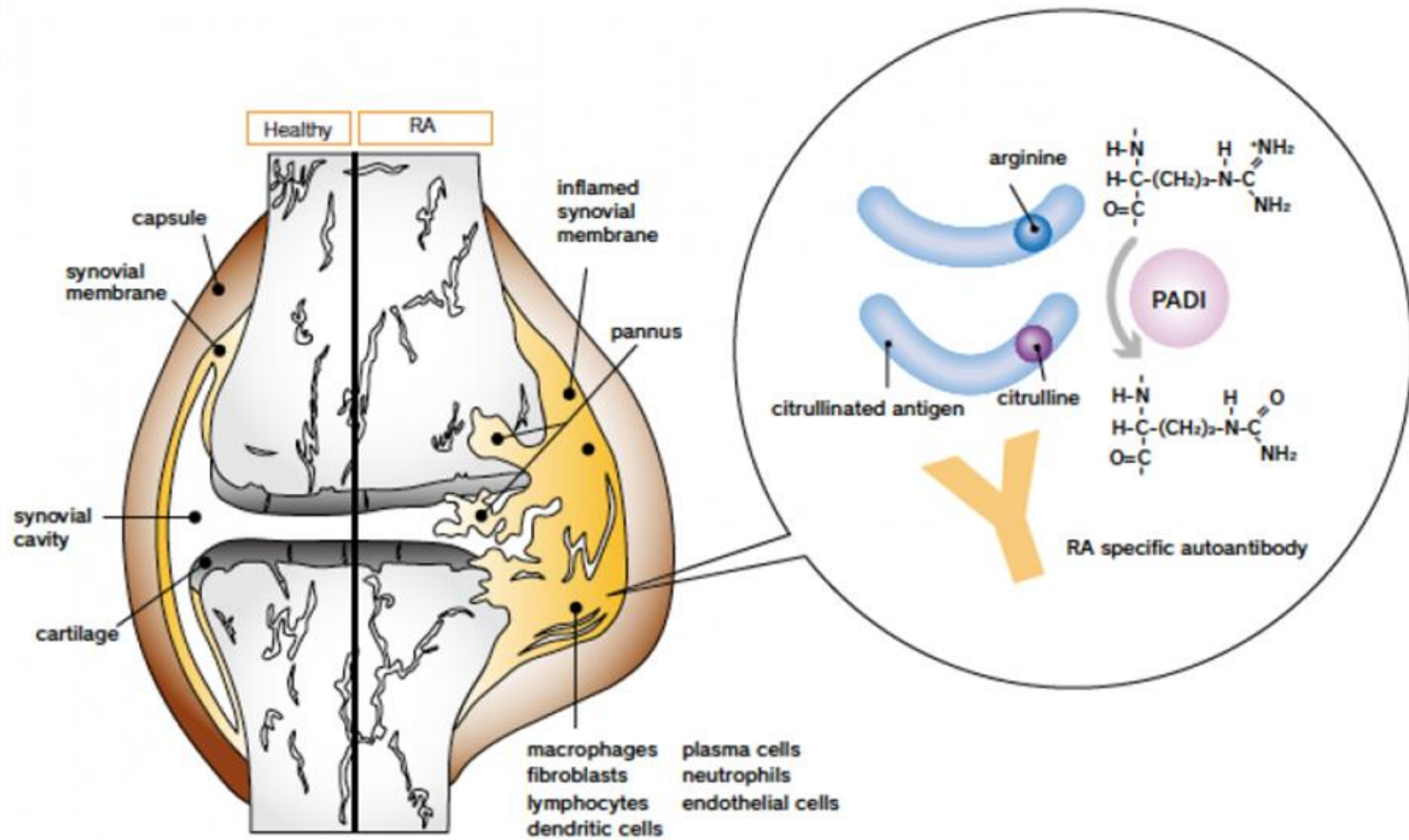
- Τα αντισώματα εναντίον της κιτρουλλινωμένη πρωτεΐνης (ACPA) σε συνδυασμό με την T κυτταρική απόκριση στην κιτρουλλινωμένη πρωτεΐνη συμβάλλουν στη χρονιότητα της νόσου

70% των ασθενών με RA έχουν στο αίμα τους αντισώματα εναντίον της κιτρουλλινωμένης πρωτεΐνης (ACPA)



- Τα **αντι-CCP1 2,3** και **αντι-CCP2** αντισώματα βρέθηκε ότι έχουν μεγάλη ειδικότητα για τη RA και σχετίζονται με τη βλάβη των αρθρώσεων .





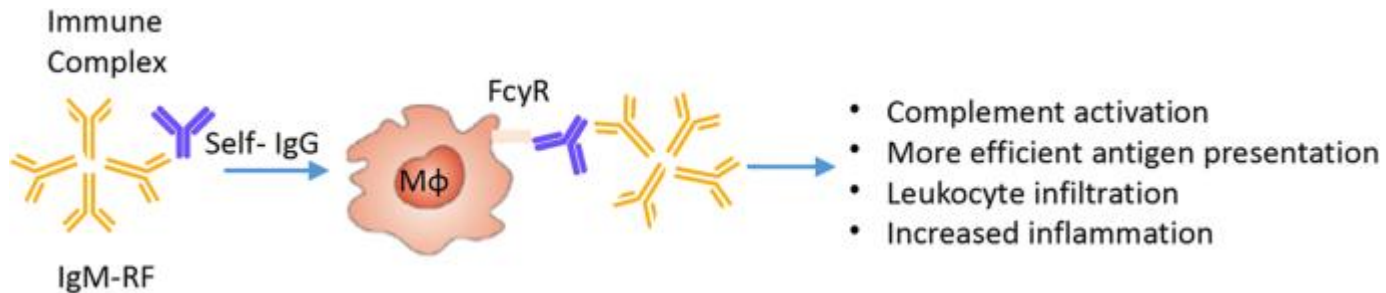
Citrullination, the spark that ignites the fire in RA? Erik R. Vossenaar 2004, Doctoral thesis.



# Αυτοαντισώματα- RF

- (2) 80% των ασθενών: αυτοαντισώματα στον ορό IgM ή IgA τα οποία συνδέονται με το F<sub>c</sub> κλάσμα της δικής τους IgG.

Αυτά τα αντισώματα ονομάζονται **ρευματοειδής παράγοντας** και εναποτίθενται στις αρθρώσεις σαν ανοσοσυμπλέγματα (όχι ειδικά)



- Σήμερα τα **αντισώματα έναντι**  
**κιτρουλλινιωμένων μορίων** ανιχνεύονται  
με ανοσο-ενζυματική μέθοδο (ELISA)

## ELISA

- Draw **blood**
- Separate the **plasma**
- Add synthetic peptides containing

**Citrulline**

antigen  
antibody  
complex

↓  
anti-CCP antibodies  
are detected

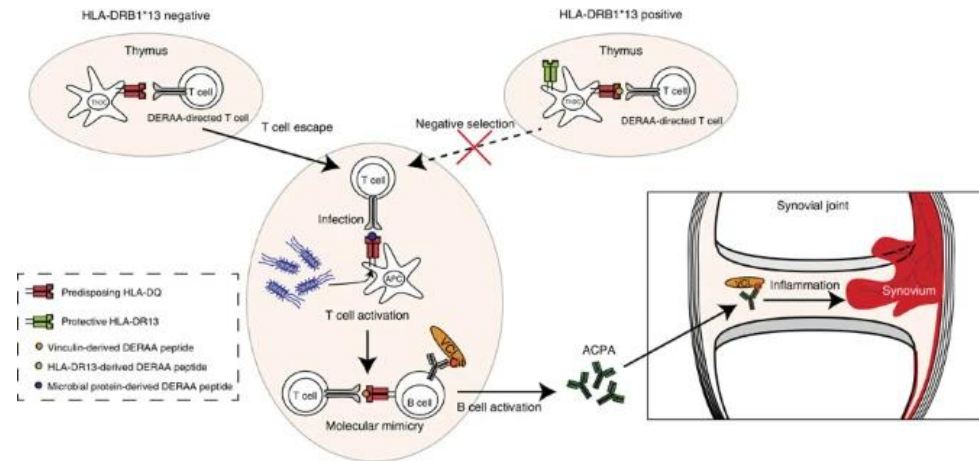
these antigenic peptides  
include a protein that  
contains **Citrulline** & has  
a **cyclical** structure

← That's why we call them

anti-Cyclic Citrullinated peptides  
(anti-CCP)

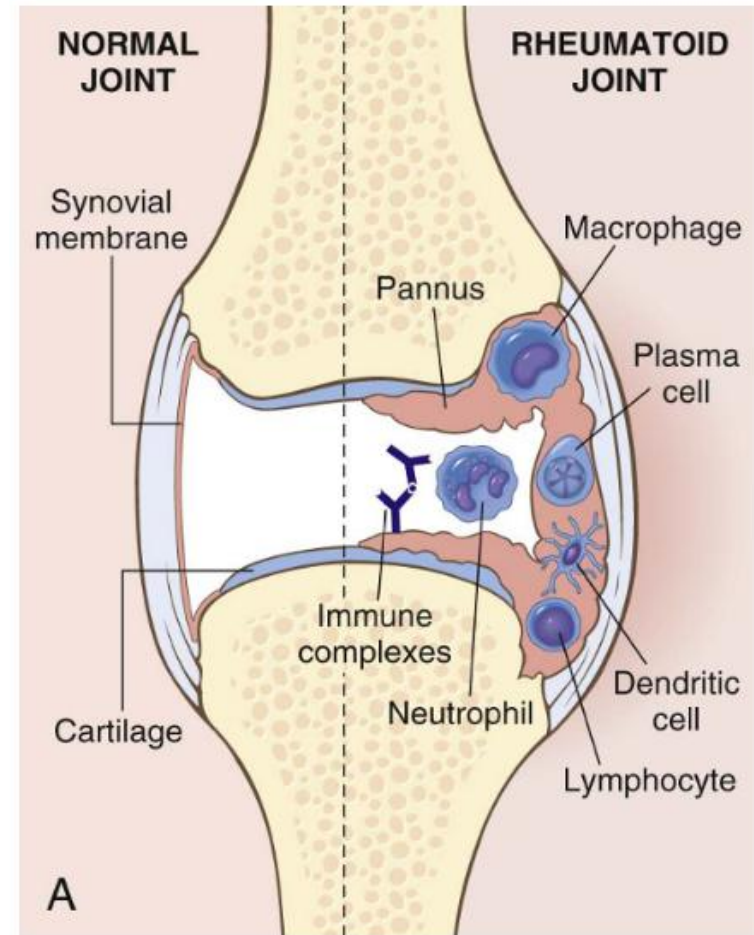
# Γενετικοί παράγοντες της νόσου

- 50% του κινδύνου: οικογενής προδιάθεση
- Ο γονιδιακός τύπος HLAII σχετίζεται με RA με αντισώματα εναντίον της **κιτρουλλινωμένης πρωτεΐνης**
- Ένας επίτοπος της **κιτρουλλινωμένης πρωτεΐνης** η βινκουλίνη μιμείται έναν μικροβιακό επίτοπο και αποτελεί στόχο CD4+ κυττάρων (όταν παρουσιάζεται από HLA-DQ αλληλόμορφα)
- **PTPN22** κωδικοποιεί μια τυροσινική φωσφατάση η οποία αναστέλλει την T-κυτταρική ενεργοποίηση



# Περιβαλλοντικοί παράγοντες

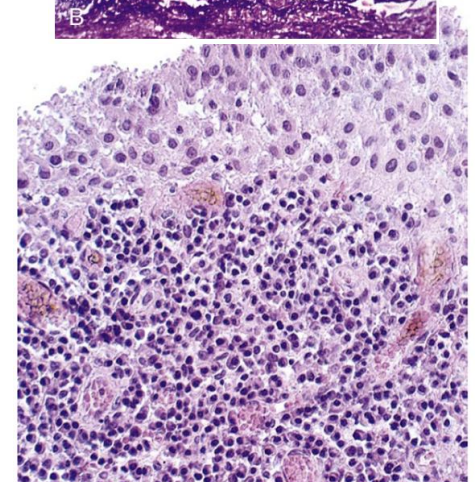
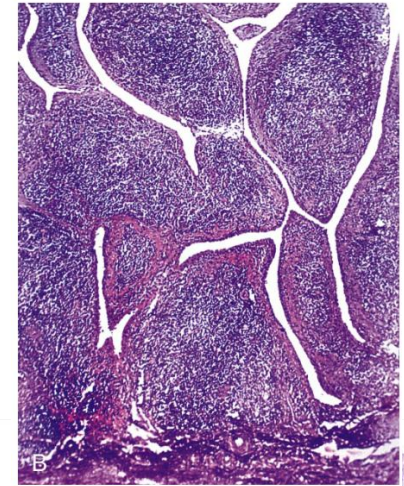
- CCPs (κιτρουλλινιωμένα πεπτίδια) παράγονται κατά τη φλεγμονή
- **Λοίμωξη, κάπνισμα** επάγουν την κιτρουλλινίωση ιδίων πρωτεϊνών και δημιουργούν νέους αντιγονικούς επίτοπους οι οποίοι πυροδοτούν αυτοάνοσες αντιδράσεις
- Η φλεγμονή εντοπίζεται στην άρθρωση επιστρατεύοντας μακροφάγα και πυροδοτεί ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό κυττάρων του αρθρικού υμένα, χονδροκυττάρων και ινοβλαστών
- Παραγωγή πρωτεολυτικών ενζύμων και κυτταροκινών, καταστροφή χόνδρου και οστού (οστεοκλάστες)





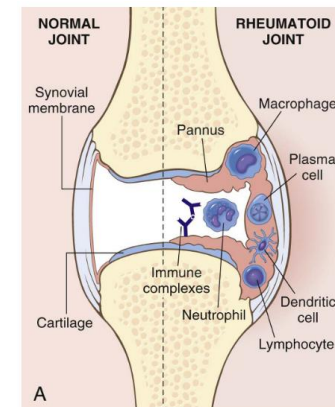
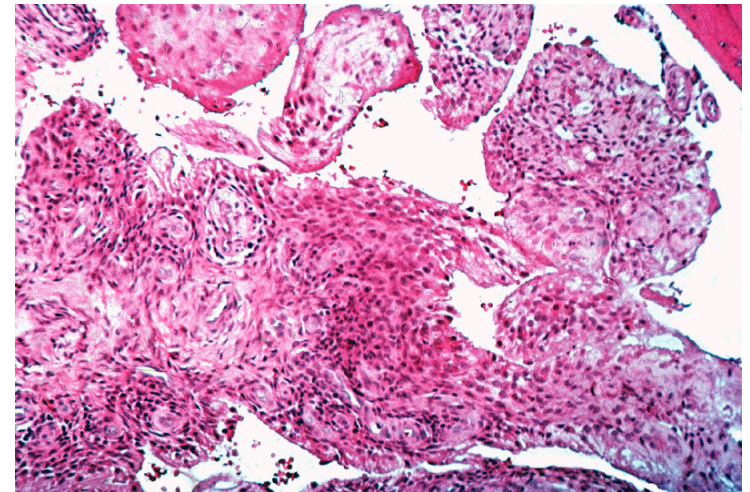
# Μορφολογία-Αρθρώσεις

- Συμμετρική αρθροπάθεια (μικρές αρθρώσεις χεριών και ποδιών)
- Ο αρθρικός υμένας: οίδηματώδης παχυσμένος και υπερπλαστικός με παρουσία θηλωδών προσεκβολών (λαχνών) κύρια ιστολογικά ευρήματα:
- (1) **υπερπλασία των συνοβιακών κυττάρων;**
- (2) **πυκνό φλεγμονώδες διήθημα** (λεμφοζίδια) από CD4+ βοηθητικά Τ κύτταρα, Β κύτταρα, πλασματοκύτταρα, δένδριτικά κύτταρα, και μακροφάγα



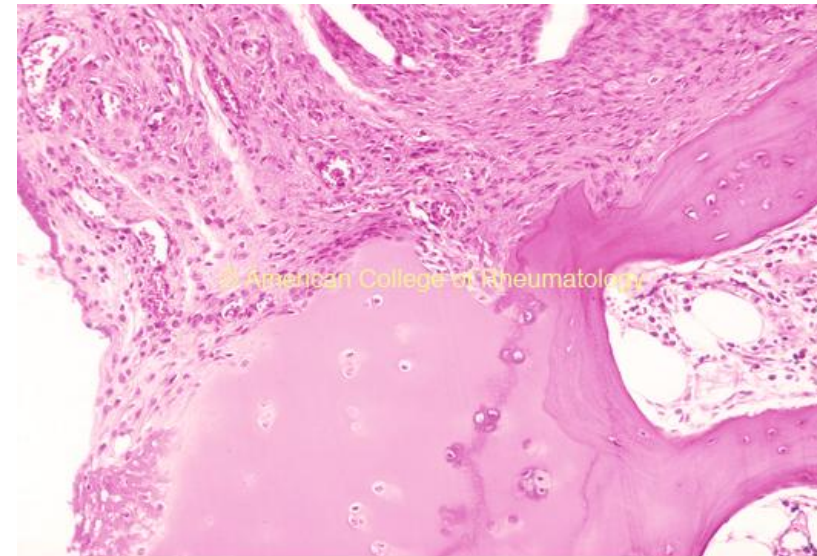
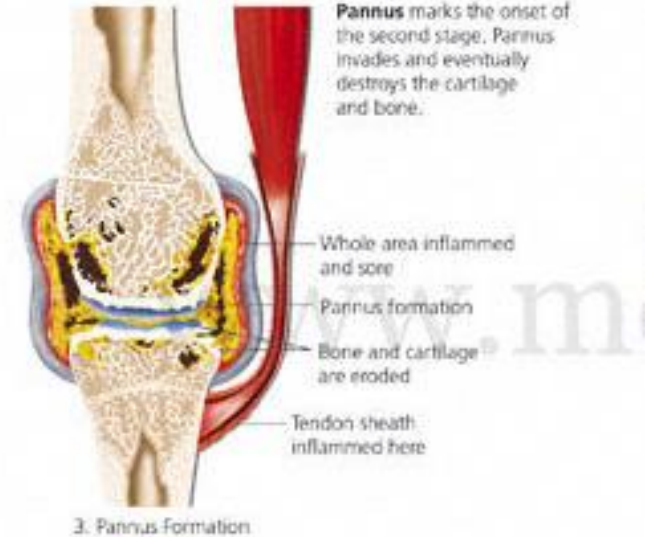
# Μορφολογία-Αρθρώσεις

- (3) αυξημένη αγγειοβρίθεια λόγω αγγειογένεσης
- (4) ουδετερόφιλα και ινώδες στον αρθρικό υμένα
- (5) αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα, καταστροφή του υποκείμενου οστού με διείσδυση αρθρικού υμένα σχηματισμό περιαρθρικών διαβρώσεων και υποχόνδρινων κύστεων



# Μορφολογία-Αρθρώσεις

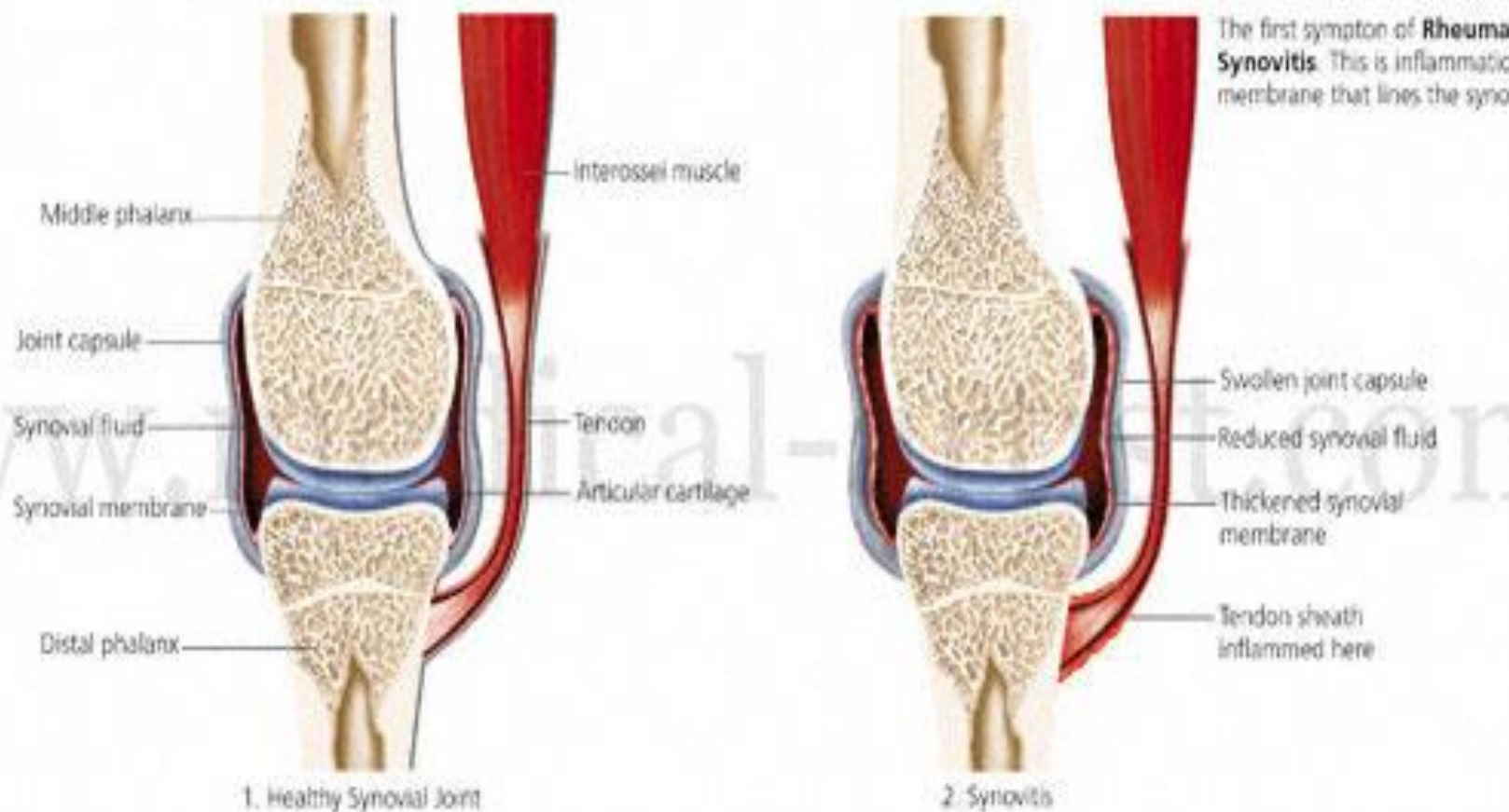
Όλα τα ανωτέρω οδηγούν στο σχηματισμό του **pannus**: **μάζα οίδηματώδους αρθρικού υμένα, φλεγμονωδών κυττάρων, κοκκιώδους ιστού και ινοβλαστών τα οποία αναπτύσσονται πάνω στον αρθρικό χόνδρο και προκαλούν τη διάβρωσή του.**





## Stages of Rheumatoid Arthritis

Cross Section Through The Metacarpophalangeal and Proximal Phalanx of the Index Finger





Μετά την πάροδο του χρόνου και αφού έχει καταστραφεί ο χόνδρος, χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση ο ραηνις γεφυρώνει τα γειτονικά οστά και σχηματίζει **ινώδη αγκύλωση**, η οποία οστεοποιείται και οδηγεί σε **οστική αγκύλωση**.

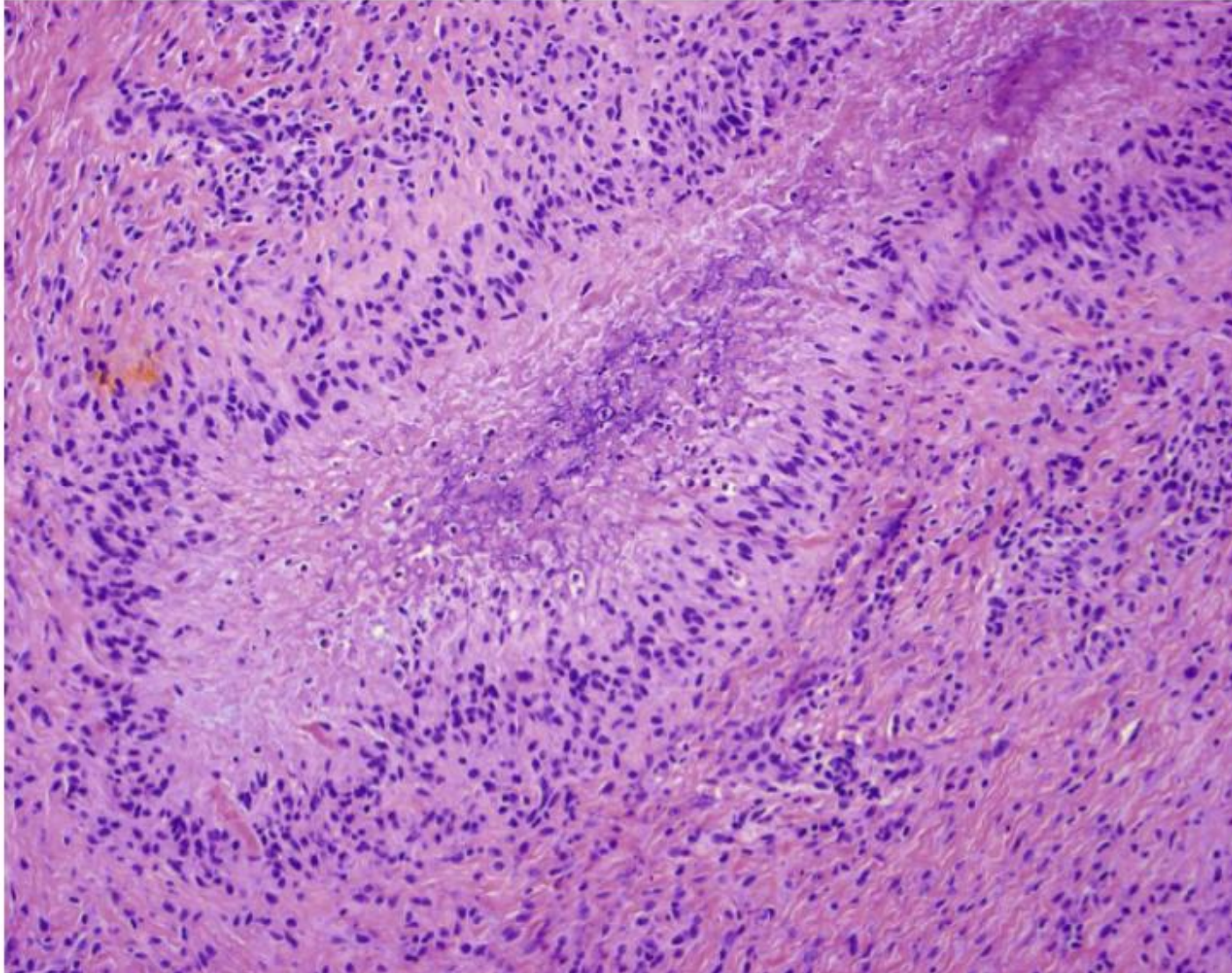


# Δέρμα

- Ρευματοειδικά υποδόρια οζίδια
- 25% των ασθενών (κυρίως με σοβαρή νόσο)
- Περιοχές που υφίστανται πίεση: ωλένια επιφάνεια του πήχνη, αγκώνες, ινιακή χώρα και ιεροκοκκυγική περιοχή
- Λιγότερο συχνά: πνεύμονες, καρδιά (περικάρδιο, μυοκάρδιο, καρδιακές βαλβίδες,) αορτή και άλλα σπλάγχνα (σπλήνας)
- Τα ρευματοειδικά οζίδια είναι συμπαγή, ανώδυνα, υποστρόγγυλα και εμφανίζονται στον υποδόριο ιστό



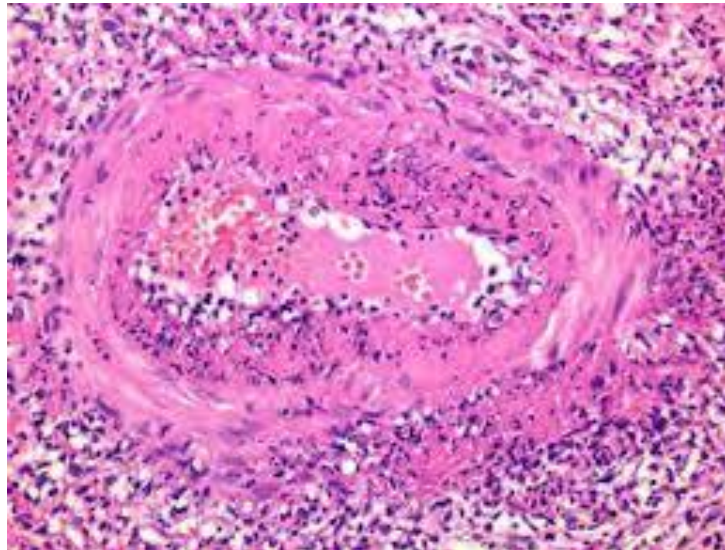
Μικροσκοπικά μοιάζουν με νεκρωτικά κοκκιώματα με κεντρική περιοχή ινωδοειδούς νέκρωσης η οποία περιβάλλεται από ζώνη ενεργοποιημένων μακροφάγων, λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων



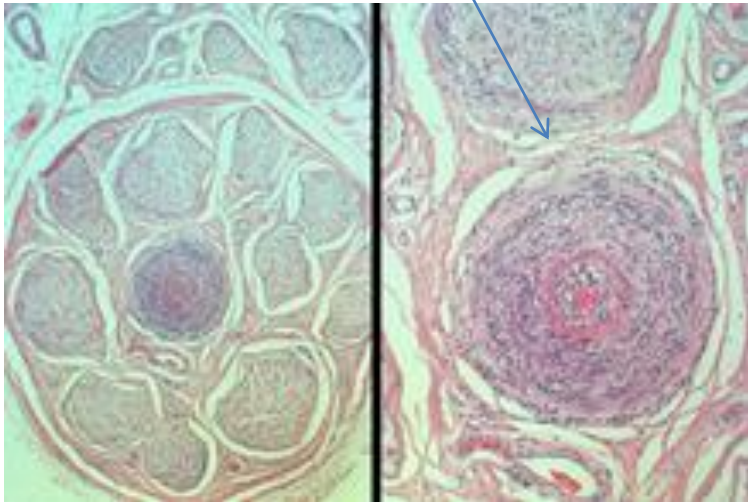


# Αγγεία

- Οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού διαβρωτική νόσο, ρευματοειδικά οζίδια και υψηλό τίτλο ρευματοειδούς παράγοντα εμφανίζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης **αγγειίτιδας**
- Η **οξεία νεκρωτική αγγειίτιδα** προσβάλλει μικρά και μεγάλα αγγεία (αρτηρίες). Μπορεί να προσβάλλει τον **υπεζωκότα**, το **περικάρδιο** ή τον **πνεύμονα** οδηγώντας σε χρόνια ινωτική διεργασία.



- Συχνά, προσβολή μικρών αρτηριών όπως τα vasa nervorum ή δακτυλικές αρτηρίες από αποφρακτική ενδοαρθριίτιδα οδηγεί σε περιφερική νευροπάθεια, έλκη ή γάγγραινα





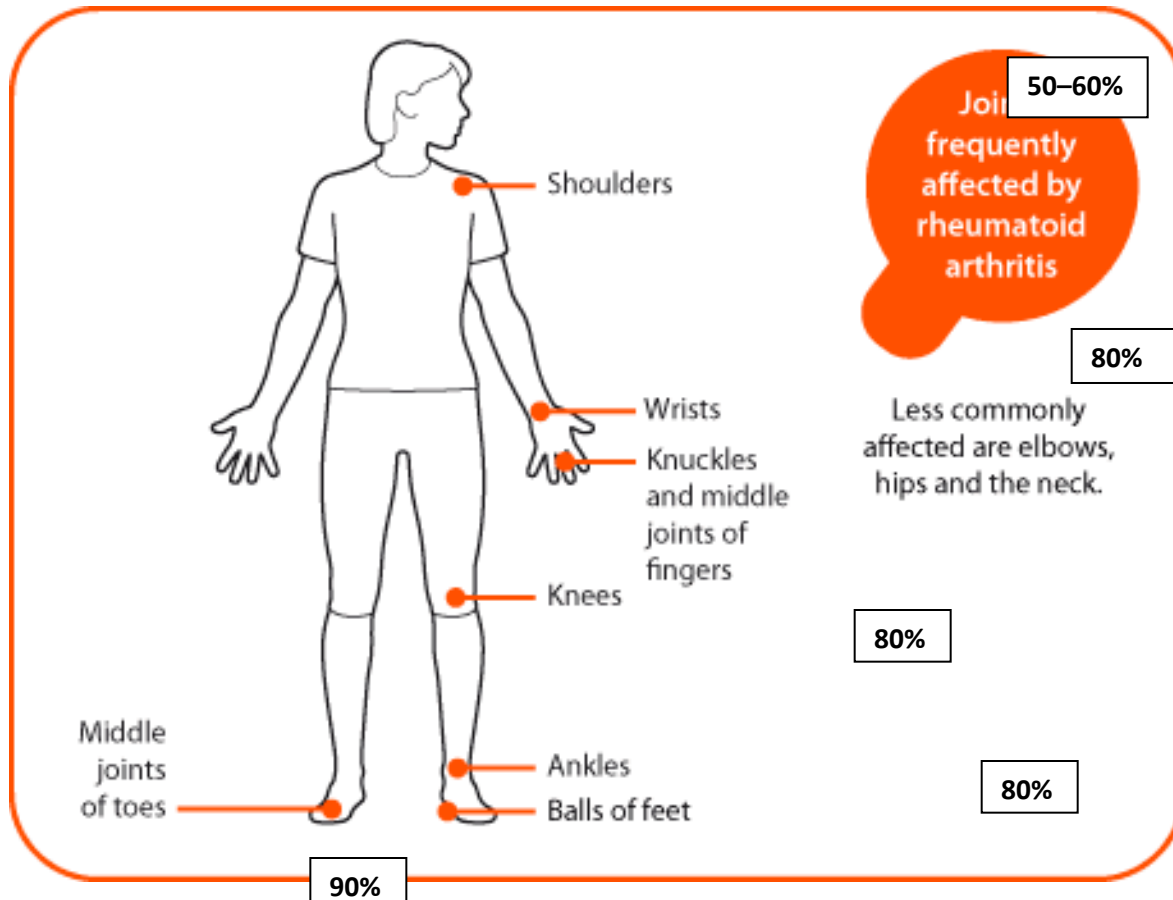
# Κλινική πορεία ρευματοειδούς

- Διάκριση από άλλες αρθρίτιδες από τα ACPA και τα χαρακτηριστικά ακτινολογικά ευρήματα
- 50% των ασθενών: αργή και ύπουλη πορεία με κακουχία, πυρετό, γενικευμένο μυοσκελετικό πόνο διαμεσολαβούμενο από IL-1 and TNF. Μετά από αρκετές εβδομάδες και μήνες προσβάλλονται οι αρθρώσεις

Συμμετρική προσβολή μικρών αρθρώσεων άνω και κάτω άκρων, (ιδιαίτερα μετακαρποφαλαγγικών και εγγύς μεσοφαλαγγικών) ακολουθούν οι καρποί, οι αστράγαλοι, οι αγκώνες και τα γόνατα.

Σπάνια η άνω σπονδυλική στήλη

Ιεροκοκκυγική περιοχή και ισχία δεν προσβάλλονται



# Κλινική εικόνα RA

- Οι αρθρώσεις είναι **διογκωμένες, θερμές, επώδυνες** και ιδιαίτερα δύσκαμπτες το πρωί ή μετά από ανάπαυση
- **Τυπικός ασθενής:** προοδευτική διογκωση των αρθρώσεων, μειωμένο εύρος κίνησης με υφέσεις και εξάρσεις και με τον καιρό αγκύλωση
- Σε απουσία RF και ACPA η νόσος μπορεί να σταθεροποιηθεί ή και να υποστρέψει
- Η μεγαλύτερη βλάβη προκαλείται τα πρώτα 4 με 5 χρόνια



- 10% των ασθενών εμφανίζουν οξεία έναρξη με σοβαρά συμπτώματα και πολυαρθρική προσβολή.
- 20% των ασθενών εμφανίζουν περιόδους μερικής ή πλήρους ύφεσης των συμπτωμάτων, τα οποία αναπόφευκτα επανέρχονται και προσβάλλουν υγιείς αρθρώσεις

Η φλεγμονή των τενόντων, των συνδέσμων και ενίοτε των παρακείμενων γραμμωτών μυών συνοδεύει την αρθρίτιδα και οδηγεί σε παραμορφώσεις : **απόκλιση του καρπού, ωλένια απόκλιση των δακτύλων, κάμψη και υπερέκταση των δακτύλων** (δίκην λαιμού κύκνου, swan-neck ή κουμπότρυπας, boutonniere deformity).

σε ασθενείς με μακροχρόνια εγκατεστημένη νόσο.



Boutonniere Deformity



Swan Neck Deformity







# Διάγνωση

- Επί πολυσυστηματικής νόσου δδ με άλλες νόσους χρόνιας αρθρίτιδας (lupus, scleroderma, Lyme disease).
- Η διάγνωση της ΡΑ τίθεται με
  - (1) χαρακτηριστική ακτινολογική εικόνα,
  - (2) στείρο, θολερό, αρθρικό υγρό με ελαττωμένο ιξώδες, βλέννη
  - (3) συνδυασμό ρευματοειδούς παράγοντα και αντι-CCP αντισωμάτων (80% των ασθενών).

# Θεραπεία

Ανακούφιση του πόνου και της φλεγμονής

- Επιβράδυνση ή αναστολή της οστικής καταστροφής.
- Κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικά μεθοτρεξάτη και συνθετικά ή βιολογικά τροποποιητικά της νόσου όπως TNF ανταγωνιστές, ανοσοτροποποιητικά

# Επιπλοκές

- Συστηματική αμυλοείδωση (5% με 10% των ασθενών)
- Ευκαιριακές λοιμώξεις (ασθενείς υπό θεραπεία με αντι-TNF ή άλλα ανοσοκατασταλτικά)



## Signs & symptoms of RA

- Bilaterally symmetrical pattern of joint involvement
- Small joints of hand and wrist are affected first
- As the disease progresses others joints like knee, hip, shoulder, ankle get affected
- Pain in joints is the main presenting complaint
- Stiffness of joints in the morning or after a period of rest which may last for several hours
- Fever
- Fatigue
- Weight loss
- Nodules under the skin of arms, elbows
- Symptoms may come and go, and vary in severity
- Periods of increased activity or "**Flare ups**" are interspersed with episodes of relative remission.
- Loss of function of joints and disability



# Ιδιοπαθής νεανική αρθρίτιδα

- Ετερογενής ομάδα διαταραχών αγνώστου αιτιολογίας που εκδηλώνονται με αρθρίτιδα πριν τα 16 έτη και διαρκούν τουλάχιστον 6 εβδομάδες
- Πιο συχνά ολιγοαρθρίτιδα
- Πιο συχνή η συστηματική νόσος
- Συχνότερη η προσβολή μεγάλων αρθρώσεων
- Απουσία ρευματοειδούς παράγοντα και ρευματικών οζιδίων
- Συχνά τα ANA



# Ιδιοπαθής νεανική αρθρίτιδα

- Παραλλαγές HLA και γονιδίου PTPN22
- Βλάβη από TH-1, TH-17 και κυτταροκίνες
- Ποικίλλη πρόγνωση
- 10% βαριά συστηματική νόσο

# Σύνδρομο Sjögren

- Χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από ξηρότητα των οφθαλμών (ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα) και ξηροστομία λόγω ανοσολογικής καταστροφής των δακρυικών και σιελογόνων αδένων
- Μεμονωμένη νόσος -πρωτοπαθής μορφή = σύνδρομο sicca
- Πιο συχνά σε σχέση με άλλη αυτοάνοση νόσο (δευτεροπαθής μορφή)
  - Ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ΣΕΛ, πολυμυοσίτιδα, σκληρόδερμα, αγγειίτιδα, μικτή νόσο του συνδετικού ιστού, θυρεοειδίτιδα.



# Σύνδρομο Sjögren

## Αυτοαντισώματα

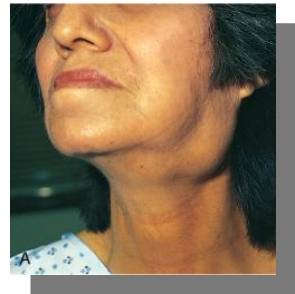
- 75% των ασθενών: ρευματοειδή παράγοντα (ΡΤΤ) ασχέτως αν συνυπάρχει ΡΑ
- **ANAs** : 50% to 80 των ασθενών
- Αντισώματα εναντίον δυο ριβονουκλεοπρωτεϊνών **SS-A (Ro)** and **SS-B (La)** οι οποίες ανιχνεύονται σε 90% των ασθενών με ευαίσθητες τεχνικές: ορολογικοί δείκτες της νόσου
- Όχι ειδικά για το Σύνδρομο Sjögren -και στο ΣΕΛ

# Αιτιολογία

- Ασαφής
- Ασθενής συσχέτιση με HLA αλληλόμορφα
- Παθολογοανατομικά- ορολογικά ευρήματα δεικνύουν ενεργοποίηση αυτοαντιδραστικών T και B κυττάρων

# Παθогένεια

- T- και B-κυτταρική ενεργοποίηση
- Ερέθισμα που πυροδοτεί: **ιογενής λοίμωξη των σιελογόνων αδένων** που προκαλεί εντοπισμένο κυτταρικό θάνατο και απελευθέρωση ιδίων ιστικών αντιγόνων
- Σε ασθενείς με γενετική προδιάθεση οι κλώνοι των CD4+ T cells και B cells (ειδικών γι αυτά τα αντιγόνα) διαφεύγουν την ανοχή και συμμετέχουν σε ανοσοαντιδράσεις που οδηγούν σε ιστική βλάβη και ίνωση
- Ο ρόλος των κυτταροκινών και T-κυτταρικών υποτύπων δεν έχει ξεκαθαρισθεί.
- HIV ή HCV λοιμώξεις: Sjögren syndrome-like





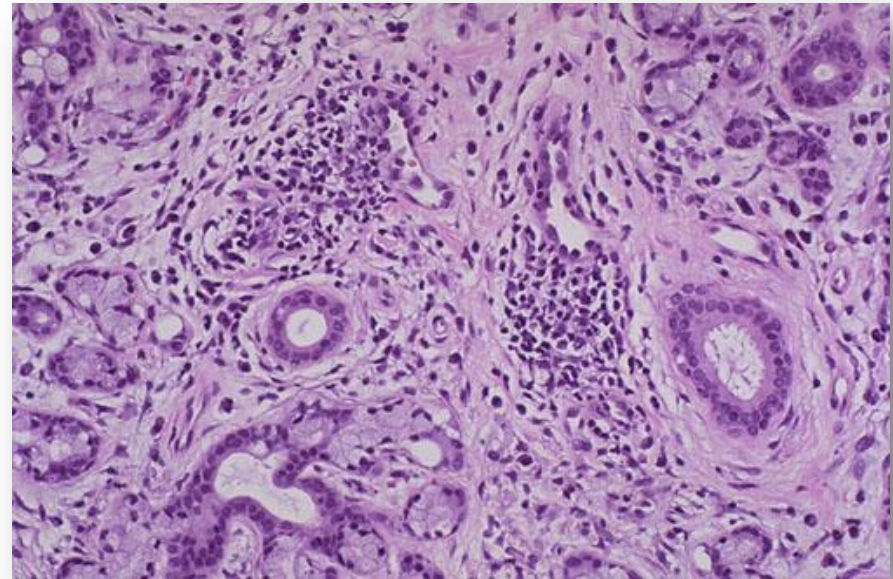
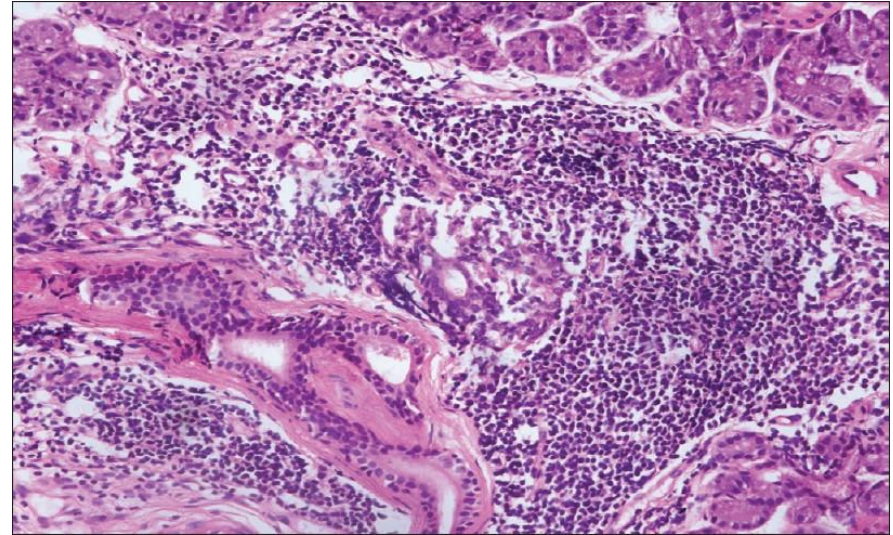
# Σύνδρομο Sjogren

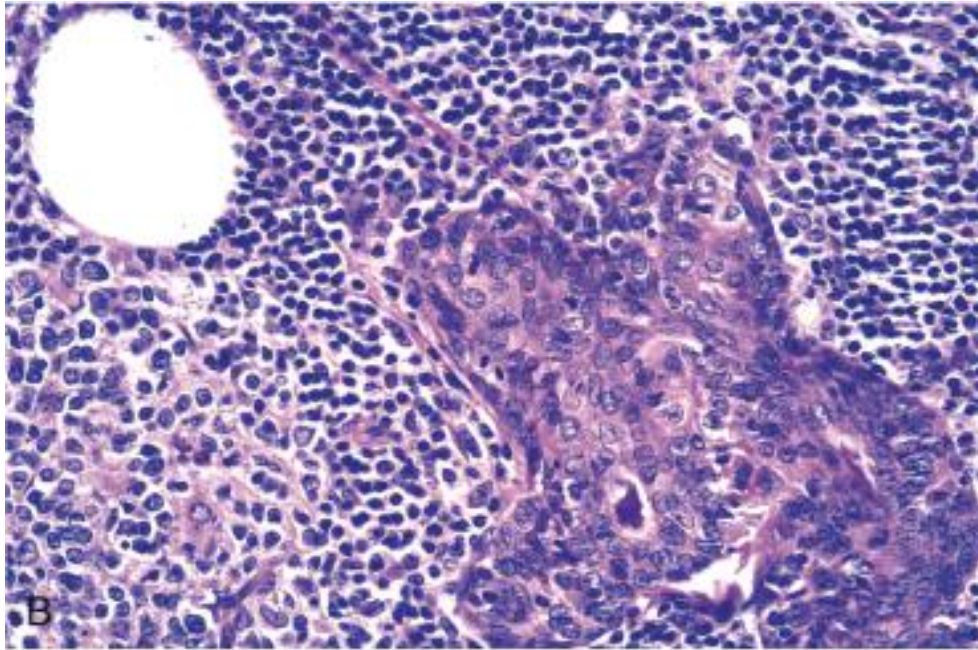
- Προσβολή δακρυικών και σιελογόνων αδένων
- Άλλοι εξωκρινείς αδένες, αναπνευστικού και γαστρεντερικού, καθώς και ο κόλπος
- Απουσία δακρύων, ξήρανση κερατοειδούς, ατροφία στοματικού και ρινικού βλεννογόνου: φλεγμονή, διάβρωση, εξέλκωση (και ενίοτε διάτρηση του ρινικού διαφράγματος)



# Σύνδρομο Sjogren

- Λεμφοκυτταρική διήθηση και ίνωση των δακρυικών και σιελογόνων αδένων
- Περιπορική και περιαγγειακή λεμφοκυτταρική διήθηση, η οποία επεκτείνεται και αποκτά τη μορφή λεμφοζιδίων με βλαστικά κέντρα
- Επιθήλιο των εκφορητικών πόρων: υπερπλασία, απόφραξη
- Αργότερα: ατροφία, ίνωση λιπώδης αλλαγή
- Αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης Β-λεμφωμάτων (5% των ασθενών)







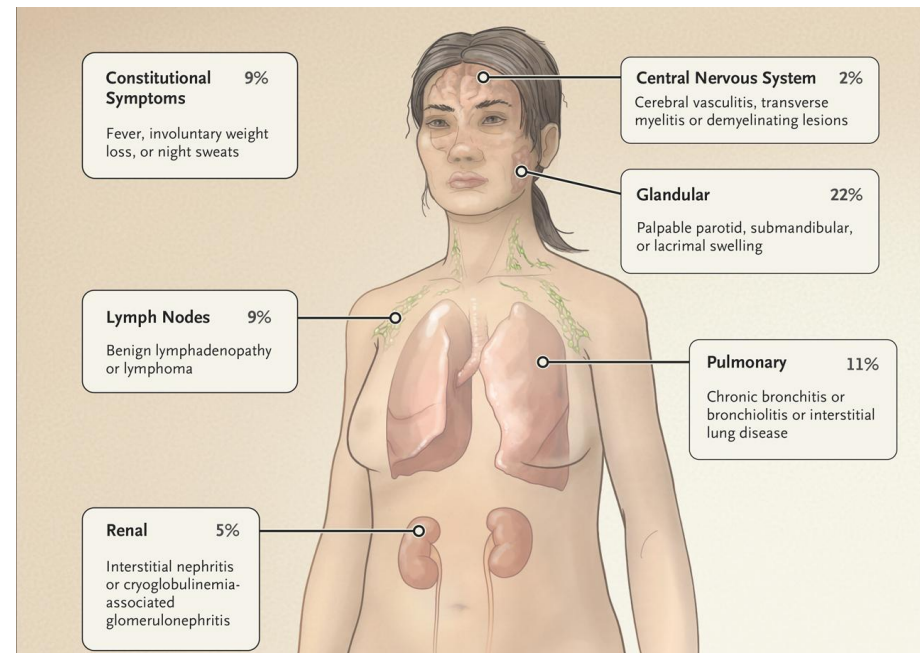
# Κλινικά συμπτώματα

- Γυναίκες 50-60 ετών με συμπτώματα από καταστροφή των εξωκρινών αδένων
- Κερατοεπιπεφυκίτιδα, διαταραχή της όρασης, καύσος και κνησμός των οφθαλμών, παχύρρευστες εκκρίσεις των δακρυικών αδένων
- Ξηροστομία: Δυσκολία στην κατάποση στερεών τροφών, μειωμένη γεύση, διαβρώσεις και ξηρότητα στο στοματικό βλεννογόνο
- Διόγκωση των παρωτίδων 50%
- Ξήρανση του ρινικού βλεννογόνου, επίσταξη, υποτροπιάζουσα βρογχίτιδα, πνευμονίτιδα

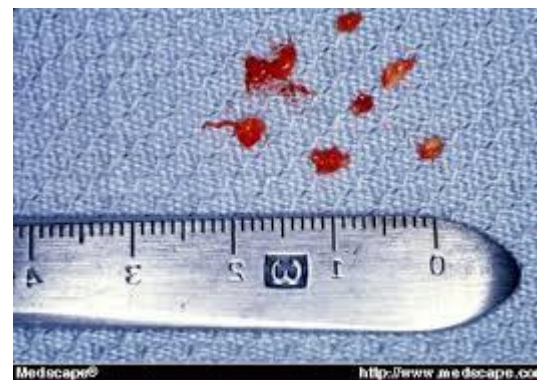


# Κλινικά συμπτώματα

- Εξωαδενική νόσος (1/3 ασθενών): αρθροθυλακίτιδα, διάχυτη πνευμονική ίνωση, περιφερική νευροπάθεια (πιο συχνά σε ασθενείς με υψηλά SS-A).
- Σπειραματονεφρίτιδα σπάνια (σε αντίθεση με τον ΣΕΛ) - συνήθως σωληναριοδιάμεση νεφρίτιδα
- 60% των ασθενών έχουν άλλο αυτοάνοσο: RA







Βιοψία χείλους (μικρών σιελογόνων αδένων)  
απαραίτητη για τη διάγνωση Sjogren

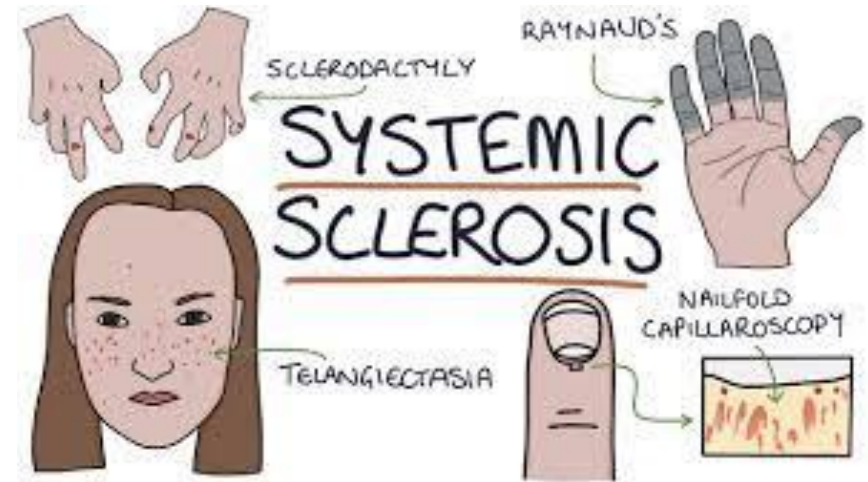
# Συστηματική σκλήρυνση (Σκληροδερμία)

- Χρόνια φλεγμονή αυτοάνοσης αιτιολογίας
- Υπερβολική ίνωση, αποφρακτική αγγειοπάθεια, πολλαπλά αυτοαντισώματα
- Ίνωση δέρματος (95%) και άλλων οργάνων (Γαστρεντερικό, νεφροί, καρδιά, μυες και πνεύμονες)
- Εντοπισμένη σκληροδερμία μικρότερη νοσηρότητα



# Δυο κατηγορίες της νόσου

- Διάχυτη συστηματική σκλήρυνση
- Γενικευμένη δερματική προσβολή με ταχεία εξέλιξη και σπλαγχνική προσβολή,
- **Εντοπισμένη σκληροδερμία με ήπια προσβολή δέρματος**
- Η δερματική προσβολή περιορίζεται στα δάκτυλα, βραχίονες και πρόσωπο. Η σπλαγχνική προσβολή είναι απύσασ ή εμφανίζεται πολύ αργά - καλοήθους πορεία
- Μερικοί ασθενείς με την **εντοπισμένη** νόσο εμφανίζουν την πεντάδα **Calcinosis, Raynaud phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly, και Telangiectasia: CREST σύνδρομο**



The limited symptoms of scleroderma are referred to as **CREST**

**C**alcinosis- calcium deposits in the skin



**R**aynaud's phenomenon- spasm of blood vessels in response to cold or stress



**E**sophageal dysfunction- acid reflux and decrease in motility of esophagus



**S**clerodactyly- thickening and tightening of the skin on the fingers and hands



**T**elangiectasias- dilation of capillaries causing red marks on surface of skin



# Systemic sclerosis

275 CASES PER A MILLION  
FIBROSIS AND VASCULOPATHY

Limited

Diffuse

**C**alcinosis  
**R**aynaud  
phenomenon  
**E**sophageal  
dysmotility  
**S**clerodactyly  
**T**elangiectasia



CLUES: LOOK FOR ABNORMAL NAILFOLD CAPILLARIES AND PITTING SCARS AS A CLUE OF SECONDARY RAYNAUD'S PHENOMENON



RAYNAUD'S IS ALMOST UNIVERSALLY PRESENT

Fingers/hands,  
face, and neck



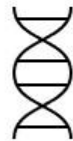
Pulmonary  
HTN



GERD,  
dysphagia



Anti-  
centromere



Diffuse skin  
involvement

ILD in 50%,  
associated with  
anti-Scl-70  
antibody

GERD,  
dysphagia,  
GAVE, SIBO

Anti-Scl-70  
Anti-RNA  
polymerase III

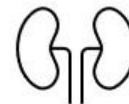
INVOLVES FIBROSIS OF THE INTERNAL ORGANS



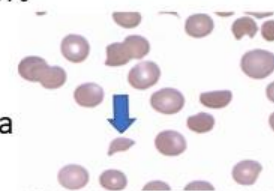
Joint  
involvement-  
12% - 65%  
Can involve DIP



Myositis 10%  
- 15%



Scleroderma  
renal crisis



SCHISTOCYTES ON PERIPHERAL SMEAR

## Treatment

RAYNAUD'S-CCBS, SILDENAFIL, TOPICAL NITRATES, ASA  
GERD- H2 BLOCKER/PPI  
ILD- MYCOPHENOLATE (1<sup>ST</sup> LINE), CYCLOPHOSPHAMIDE  
CUTANEOUS- METHOTREXATE, MYCOPHENOLATE,  
CYCLOPHOSPHAMIDE, OR RITUXIMAB  
SCLERODERMA RENAL CRISIS- ACE INHIBITOR





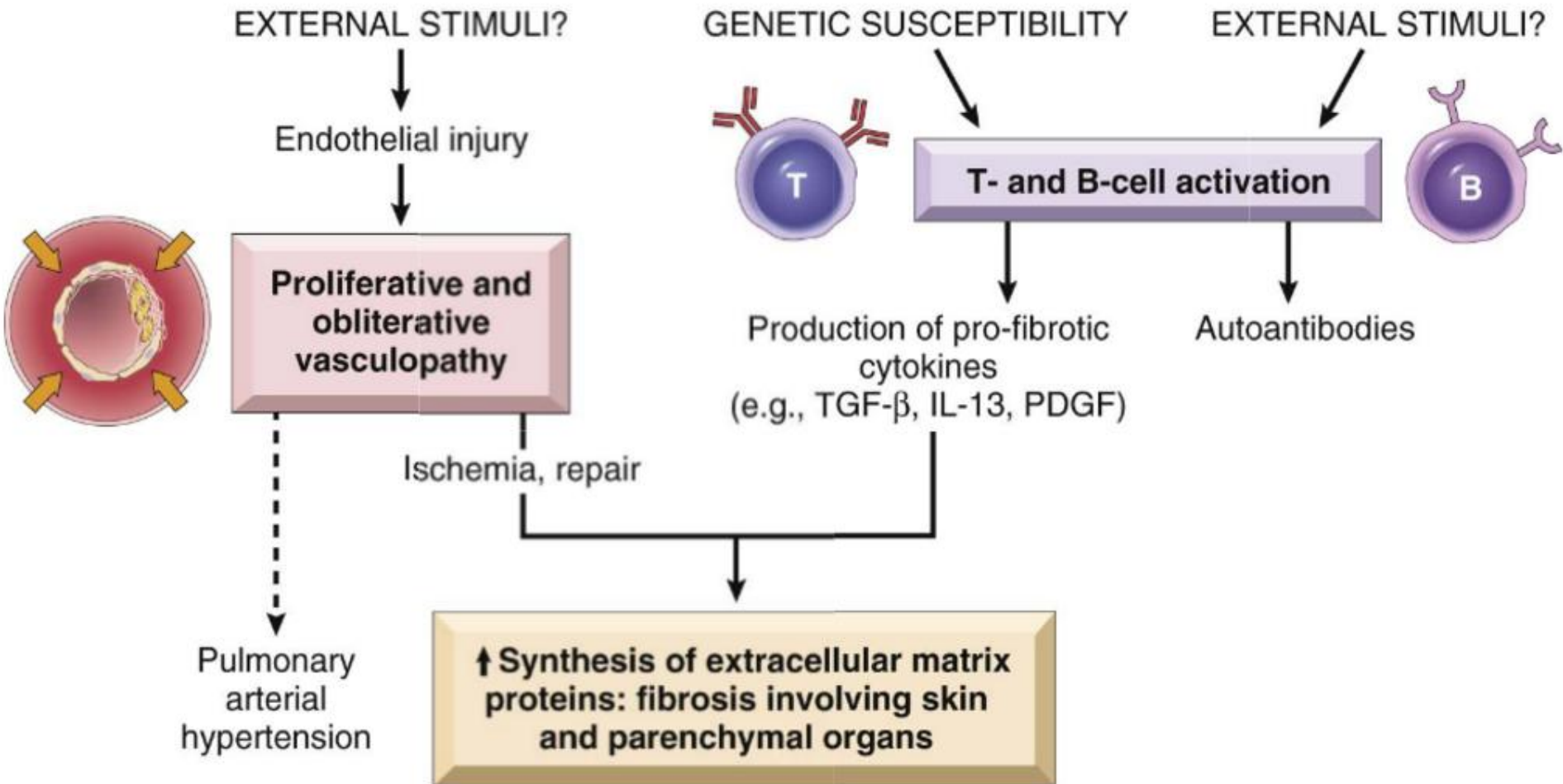
Εικόνα 12. Συστηματική σκλήρυνση. Α: 1η φάση του φαινομένου Raynaud (έντονη σφρόγιρα τμημάτων των δακτύλων) που εμφανίζεται κατά την έκθεση σε ψύχος ή σε κατάσταση έντονης ψυχοσωματικής καταπόνησης (stress) . Β: 2η φάση του φαινομένου Raynaud (μελανοσιμα τμημάτων των δακτύλων) που ακολουθεί μετά από λίγα λεπτά. Γ: Ακτινογραφία θώρακος που αποκαλύπτει διάμεση πνευμονική ίνωση (βόλε) λόγω προοβελής από τη νόσο.



# Παθογένεια

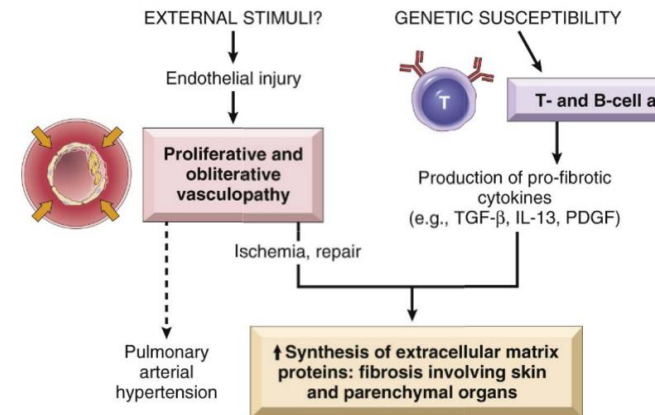
- Άγνωστο το αίτιο
- Τρεις αλληλοσυνδεόμενες διαδικασίες:
- 1) αυτοανοσία,
- 2 αγγειακή κάκωση,
- 3 εναπόθεση κολλαγόνου

# Παθогένεια



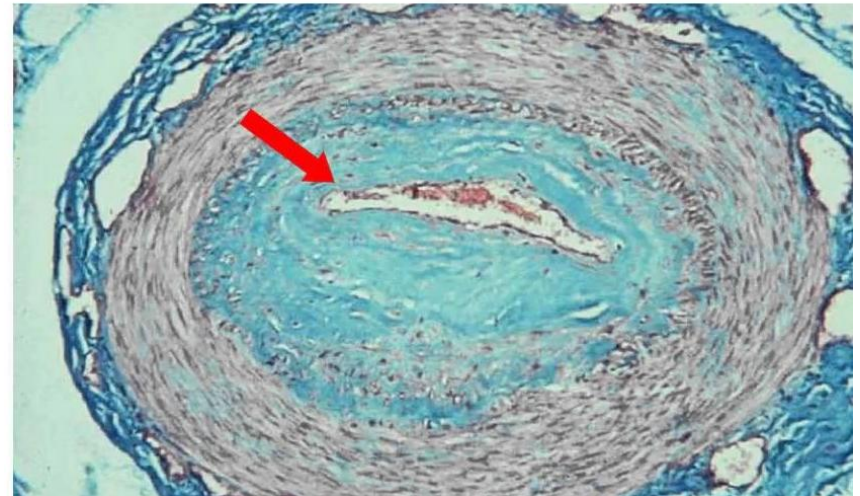
# Αυτοανοσία (1)

- **CD4+ T** κύτταρα, ως απάντηση σε άγνωστο αντιγόνο, αθροίζονται στο δέρμα και εκκρίνουν κυτταροκίνες οι οποίες ενεργοποιούν φλεγμονώδη κύτταρα και ινοβλάστες.
- Κυτταροκίνες : **TGF-β** (από μακροφάγα) και **IL-13** (T<sub>H</sub>2 κύτταρα) ενεργοποιούν μεταγραφικά γονίδια που κωδικοποιούν την παραγωγή κολλαγόνου και άλλων στοιχείων της ECM (e.g., fibronectin) από τους ινοβλάστες
- Ενεργοποίηση χυμικής ανοσίας, και παρουσία αυτοαντισωμάτων ANAs με διαγνωστική και προγνωστική αξία



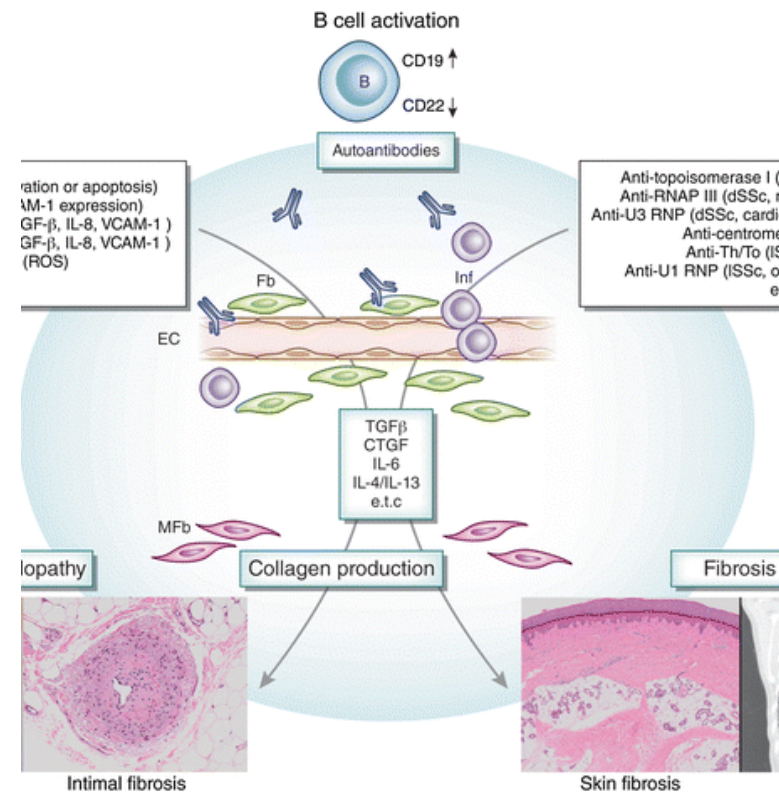
# Αγγειακή βλάβη παθογένεια

- Η **μικροαγγειακή νόσος** είναι σταθερά παρούσα μπορεί να αποτελεί την αρχική βλάβη (αίτιο ή αιτιατό)
- Ενδοθηλιακή ενεργοποίηση και βλάβη (αυξημένα επίπεδα von Willebrand factor) και ενεργοποίηση αιμοπεταλίων
- Υπερπλασία του έσω χιτώνα στις δακτυλικές αρτηρίες - διάταση των τριχοειδών (Nailfold capillary loops) - διαρροή και καταστροφή έως πλήρη εξαφάνιση αυτών



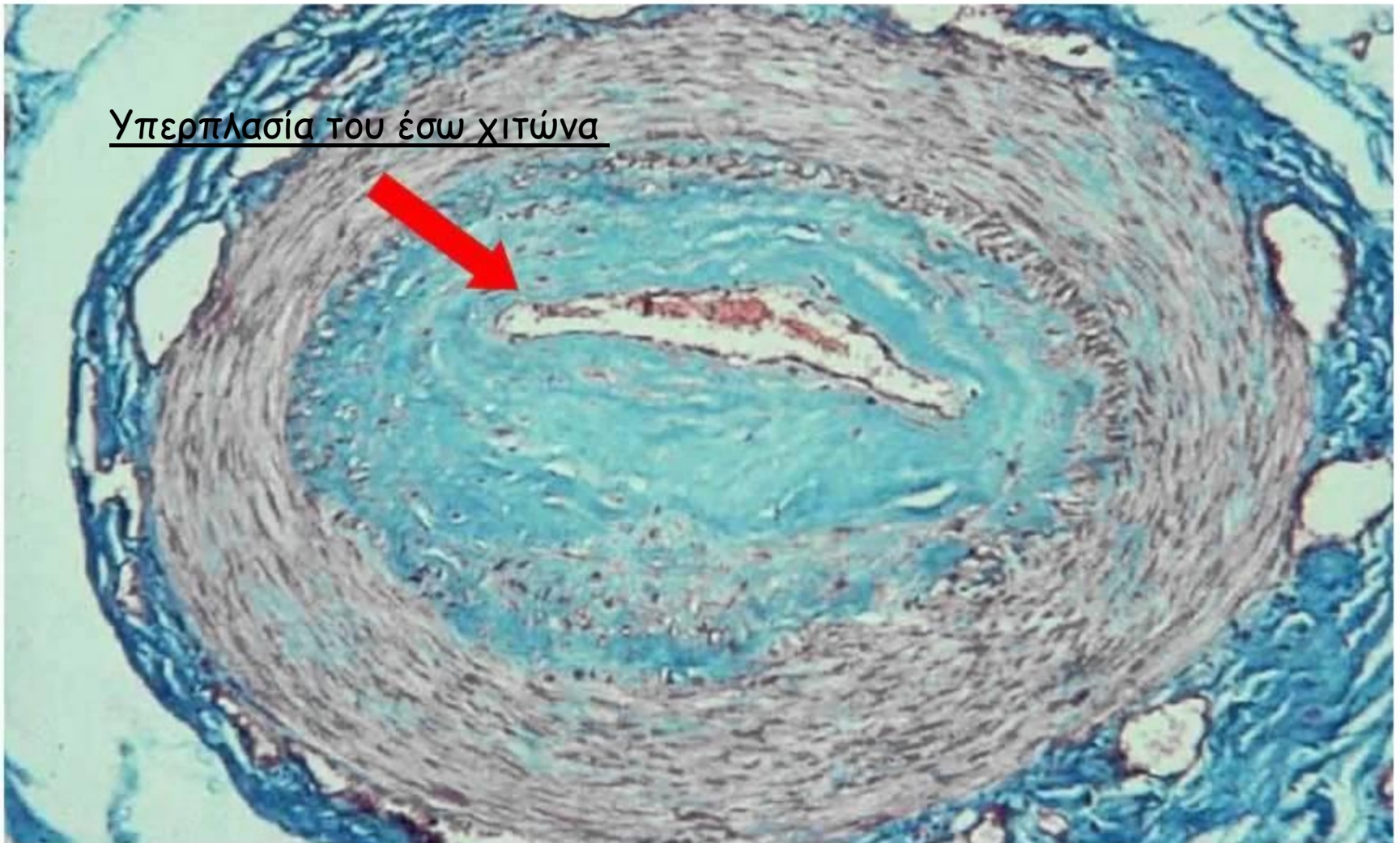
# Αγγειακή βλάβη παθογένεια

- Οι ενδοθηλιακοί παράγοντες που απελευθερώνονται από την καταστροφή των αγγείων μαζί με συσσώρευση αιμοπεταλίων (e.g., PDGF, TGF- $\beta$ ) πυροδοτούν την υπερπλασία του ενδοθηλίου την ίνωση του μέσου χιτώνα και την περιαγγειακή ίνωση.
- Τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα εμφανίζουν αυξημένη έκφραση αδρενεργικών υποδοχέων (Raynaud)
- Η στένωση του αγγειακού αυλού, με το χρόνο, οδηγεί σε ισχαιμική βλάβη και ουλοποίηση
- Προσβολή αγγειακού συστήματος πνεύμονα, πνευμονική υπέρταση





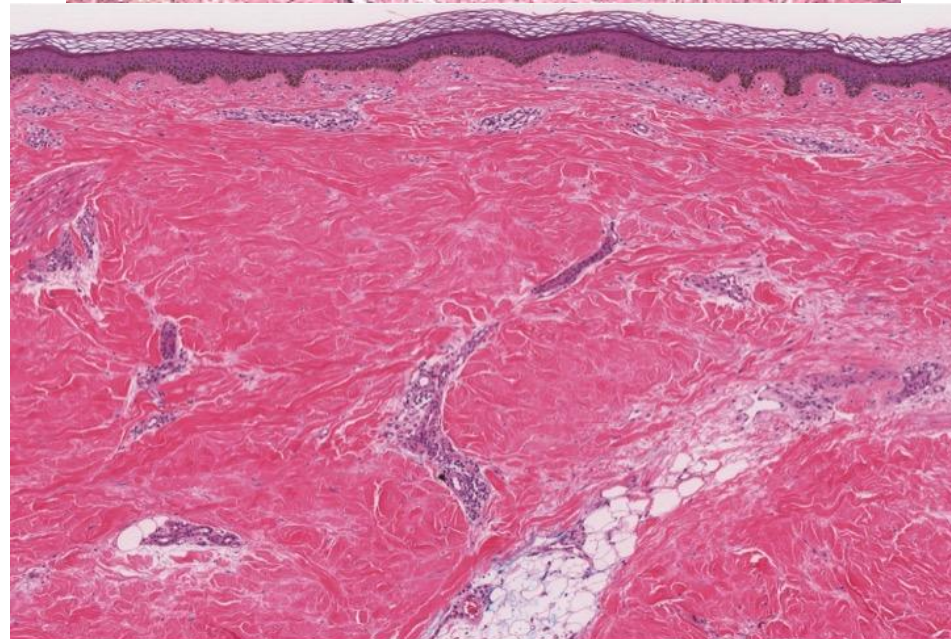
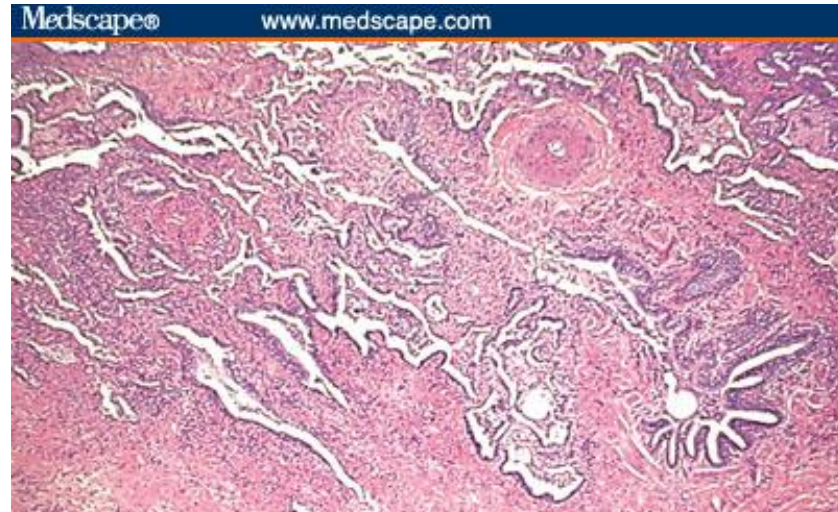
# Scleroderma Vascular Disease





# Ίνωση

Από πολλαπλές διαταραχές:  
Συσσώρευση ενεργοποιημένων  
μακροφάγων, ινοποιητικές  
κυτταροκίνες, αυξημένη  
απόκριση των ινοβλαστών στις  
κυτταροκίνες, ουλοποίηση  
Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι  
ινοβλάστες από τους ασθενείς  
με σκληρόδερμα έχουν κάποια  
ενδογενή ανωμαλία η οποία  
οδηγεί σε υπερβολική  
παραγωγή, δομικά  
φυσιολογικού, κολλαγόνου.



**Scleroderma** - This H&E stained abdominal skin demonstrates the features of a late-stage morphea lesion including marked thickening of the dermal collagen, loss of periadnexal fat and compression of adnexal structures. Image courtesy of Joel Pinczewski

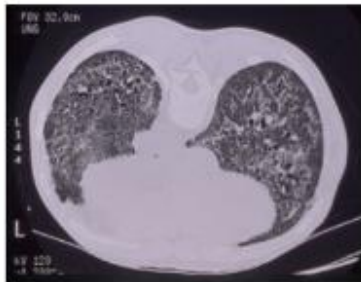
# Μορφολογία

- Προσβάλλονται σχεδόν όλα τα όργανα
- Δέρμα, γαστρεντερικό, μυοσκελετικό, νεφροί, αλλά και αγγεία, καρδιά, πνεύμονες και περιφερικά νεύρα.

## Complications of systemic sclerosis



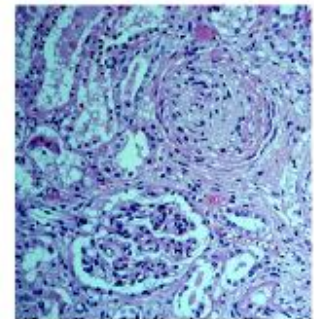
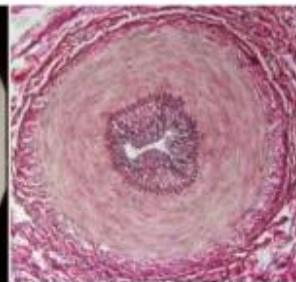
Oesophagus



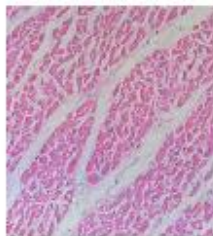
Lung fibrosis



Pulmonary hypertension



Renal crisis



Cardiac fibrosis



Bowel



Abdomen



Hand contracture



Calcinosis



Severe Raynaud's with gangrene

# Δέρμα

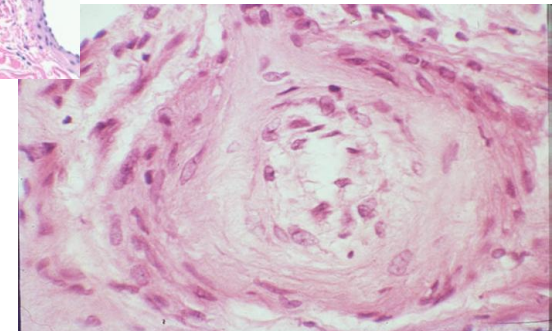
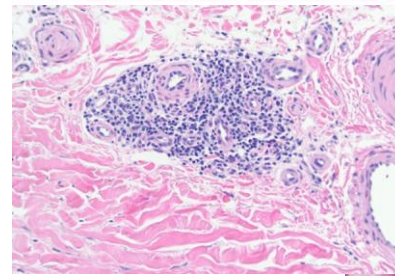
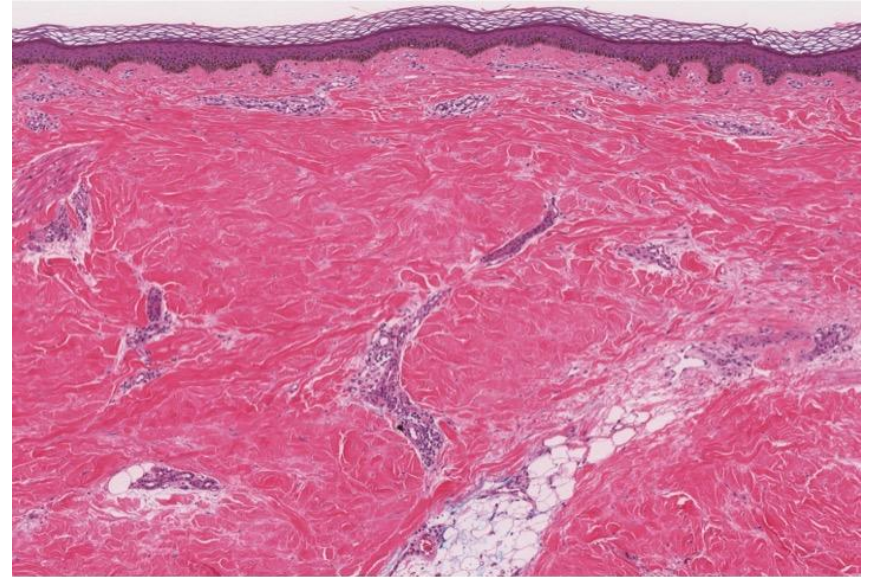
- Συντριπτική πλειοψηφία ασθενών: Διάχυτη σκληρυντική ατροφία του δέρματος που αρχίζει από τα δάκτυλα και τις άπω περιοχές των άνω άκρων, ενώ επεκτείνεται κεντρικότερα στους βραχίονες, την ωμική ζώνη, τον τράχηλο και το πρόσωπο.





# Δερματική βιοψία

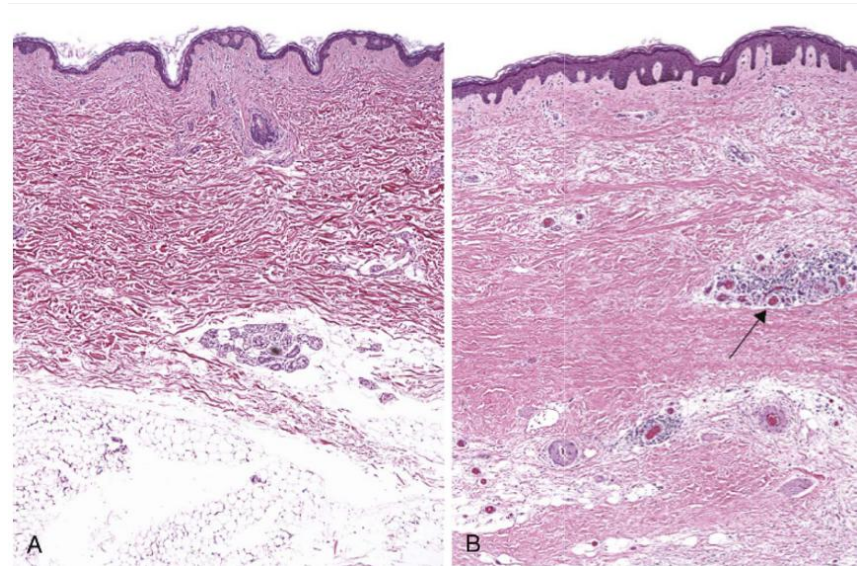
- Οίδημα και περιαγγειακή λεμφοκυτταρική διήθηση CD4+
- Διόγκωση και αποδόμηση κολλαγόνων ινών, με ηωσινόφιλη εκφύλιση
- Πάχυνση βασικής μεμβράνης τριχοειδών, κάκωση ενδοθηλίου, μερική απόφραξη
- Ινώση χορίου, λέπτυνση επιδερμίδας και ατροφία εξαρτημάτων
- Αποτιτανώσεις στο υποδόριο





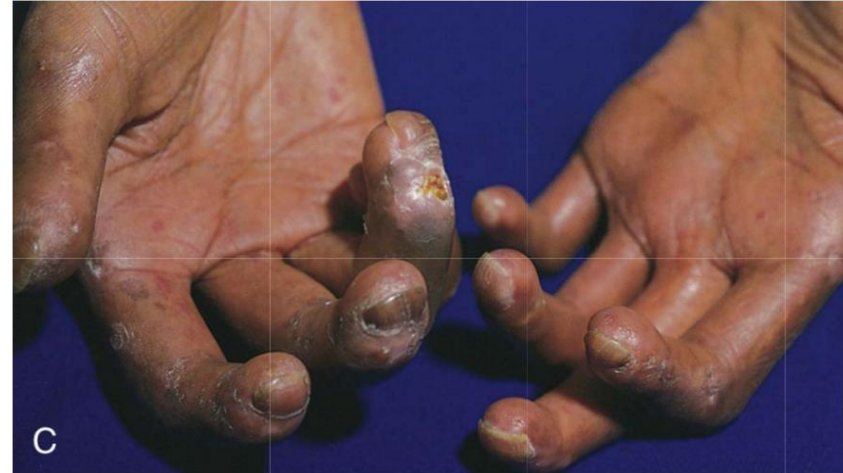
# Δερματική βιοψία

- Με την εξέλιξη της νόσου: αυξημένη ίνωση στο χόριο, επεκτεινόμενη στον υποδόριο ιστό, η οποία στραγγαλίζει τα εξαρτήματα και σταδιακά προκαλεί λέπτυνση της επιδερμίδας με απώλεια των καταδύσεων - υαλοειδοποίηση τροχειδών και αρτηριολίων



# Δέρμα

- Σε προχωρημένα στάδια ακαμψία και παραμόρφωση δάκτυλων, κωνικό γαμψό σχήμα (νύχια αρπακτικού)
- Τραβηγμένα χαρακτηριστικά: το πρόσωπο μετατρέπεται σε μια ανέκφραστη μάσκα.
- Απώλεια παροχής αίματος: περιορισμός των κινήσεων, ατροφία, εξελκώσεις, ακρωτηριασμός τελικών φαλάγγων
- **Υποδόριες ασβεστώσεις:** Εστιακές ή διάχυτες υποδόριες αποτιτανώσεις: ιδιαίτερα στους ασθενείς με σύνδρομο CREST.



The limited symptoms of scleroderma are referred to as **CREST**

**C**alcinosis- calcium deposits in the skin



**R**aynaud's phenomenon-  
spasm of blood vessels in  
response to cold or stress



**E**sophageal dysfunction- acid reflux and  
decrease in motility of esophagus



**S**clerodactyly- thickening and tightening  
of the skin on the fingers and hands



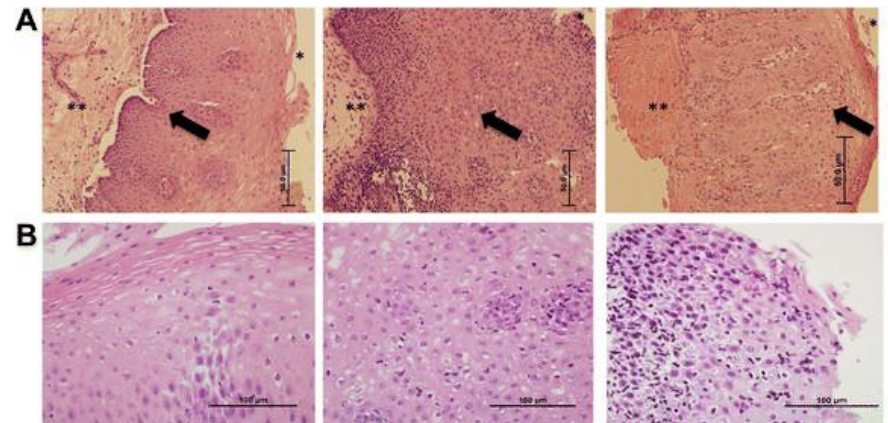
**T**elangiectasias- dilation of  
capillaries causing red marks  
on surface of skin





# Γαστρεντερικό

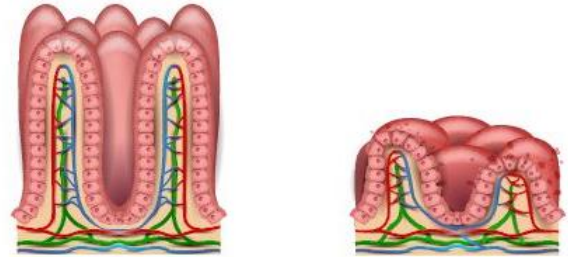
- Προσβολή σε 90% των ασθενών
- Ατροφία και ίνωση του μυϊκού χιτώνα- Λέπτυνση και εξέλκωση του βλεννογόνου, ίνωση του υποβλεννογονίου (οπουδήποτε αλλά συχνότερα στον οισοφάγο)
- Τα 2 κάτω τριτημόρια του οισοφάγου (80%) ακαμψία δίκην λαστιχένιου σωλήνα, δυσλειτουργία κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα: ΓΟΠ, Barrett μεταπλασία, στενώσεις





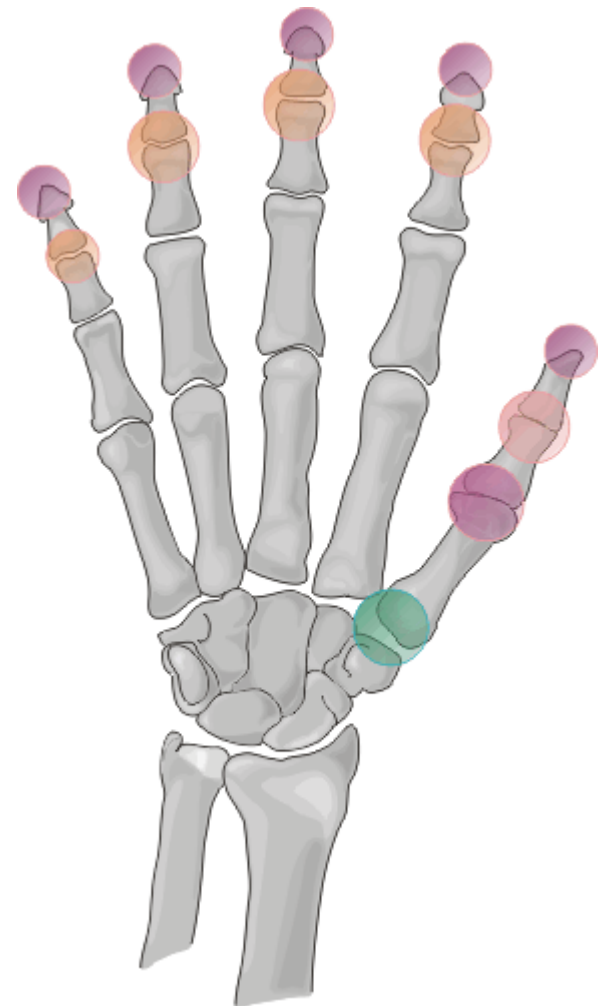
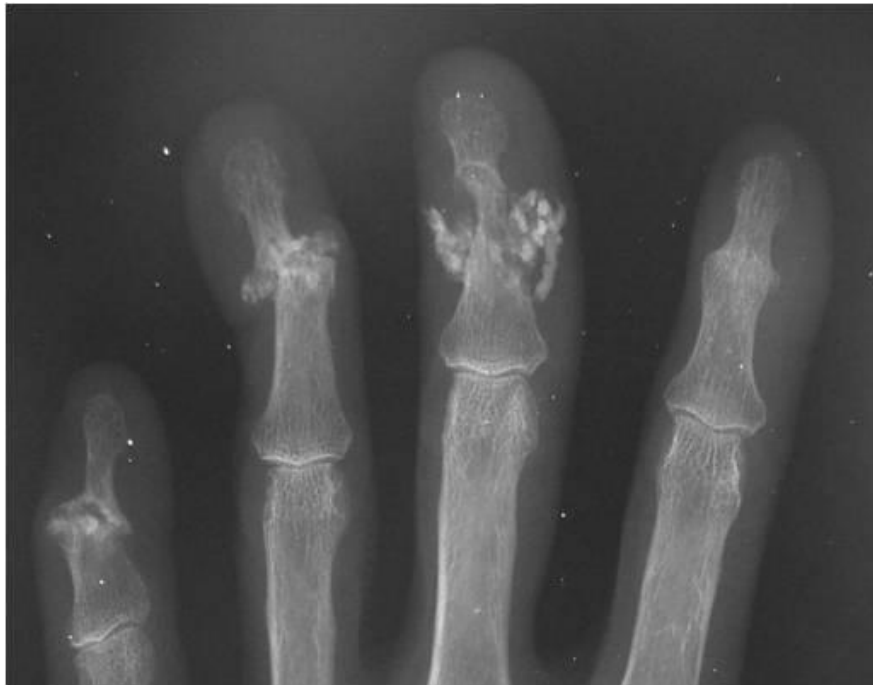
# Γαστρεντερικό

- Λεπτό: Απώλεια λαχνών (σύνδρομο δυσαπορρόφησης), ψευδοσπόφραξη
- Παχύ: εκκολπώματα, έλκη, στενώσεις, μεγάκολο



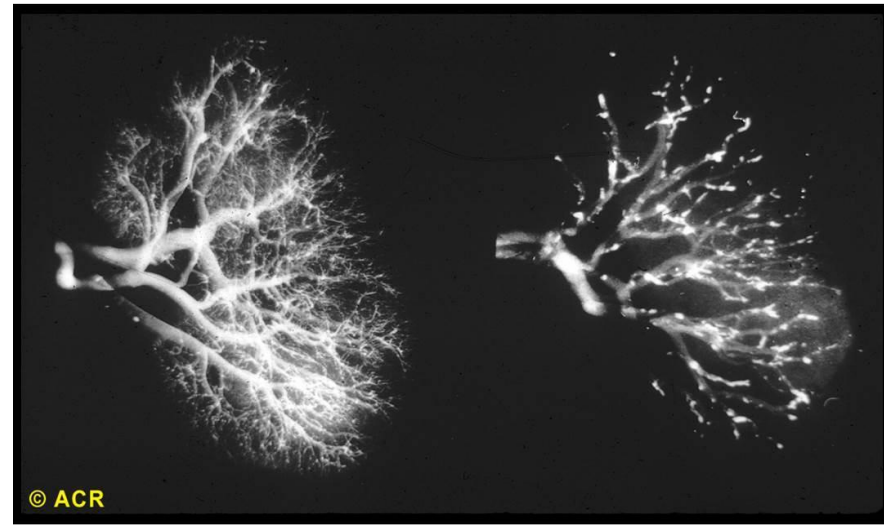
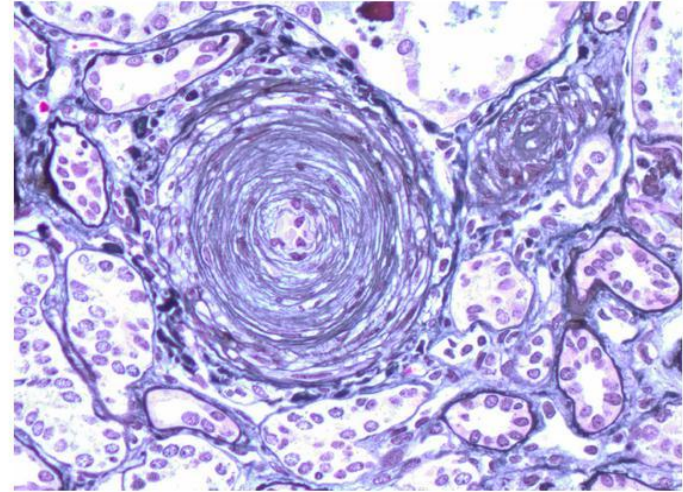
# Μυοσκελετικό

- Φλεγμονή του αρθρικού υμένα, υπερπλασία των συνοβιακών κυττάρων, **ίνωση** (όχι καταστροφή αρθρώσεων όπως στη ΡΑ)
- 10%: φλεγμονώδης μυοσίτιδα (ομοια με πολυμυοσίτιδα)



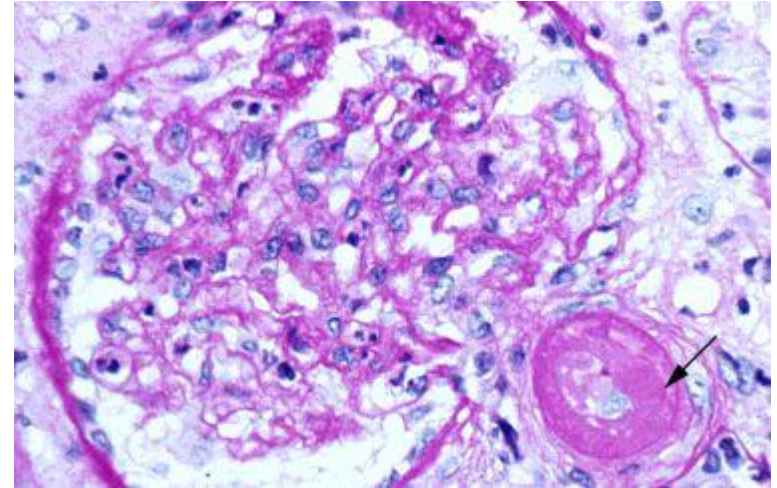
# Νεφροί

- 2/3 των ασθενών
- **Αγγειακές βλάβες** -  
μεσολόβιες αρτηρίες (πάχυνση  
έσω χιτώνα λόγω εναπόθεσης  
βλεννώδους υλικού,  
συγκεντρική υπερπλασία των  
κυττάρων του έσω χιτώνα)
- Όχι σπειραματική βλάβη



# Νεφροί

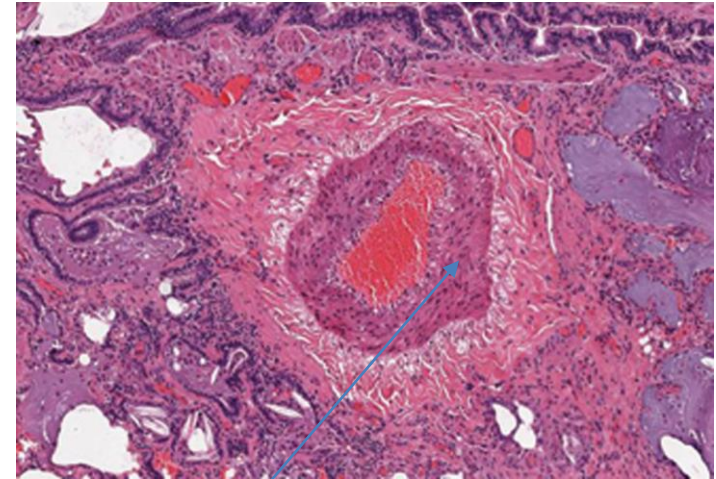
- Μιμείται κακοήθη υπέρταση (αλλά περιορίζεται σε αγγεία με μικρή διάμετρο και δε σχετίζεται πάντα με υπέρταση)
- Υπέρταση : 30% των ασθενών, εξ αυτών 20% ελέλιξη σε κακοήθη υπέρταση
- Υπερτασικοί ασθενείς: εντονότερες αλλοιώσεις ινιδοειδής νέκρωση αρτηριδίων, με επακόλουθες θρομβώσεις και έμφρακτα
- 50% των θανάτων οφείλονται σε νεφρική ανεπάρκεια (νεφρική κρίση).



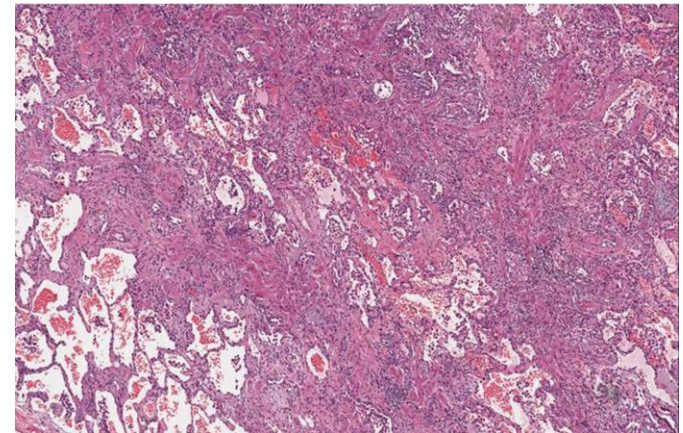


# Πνεύμονες

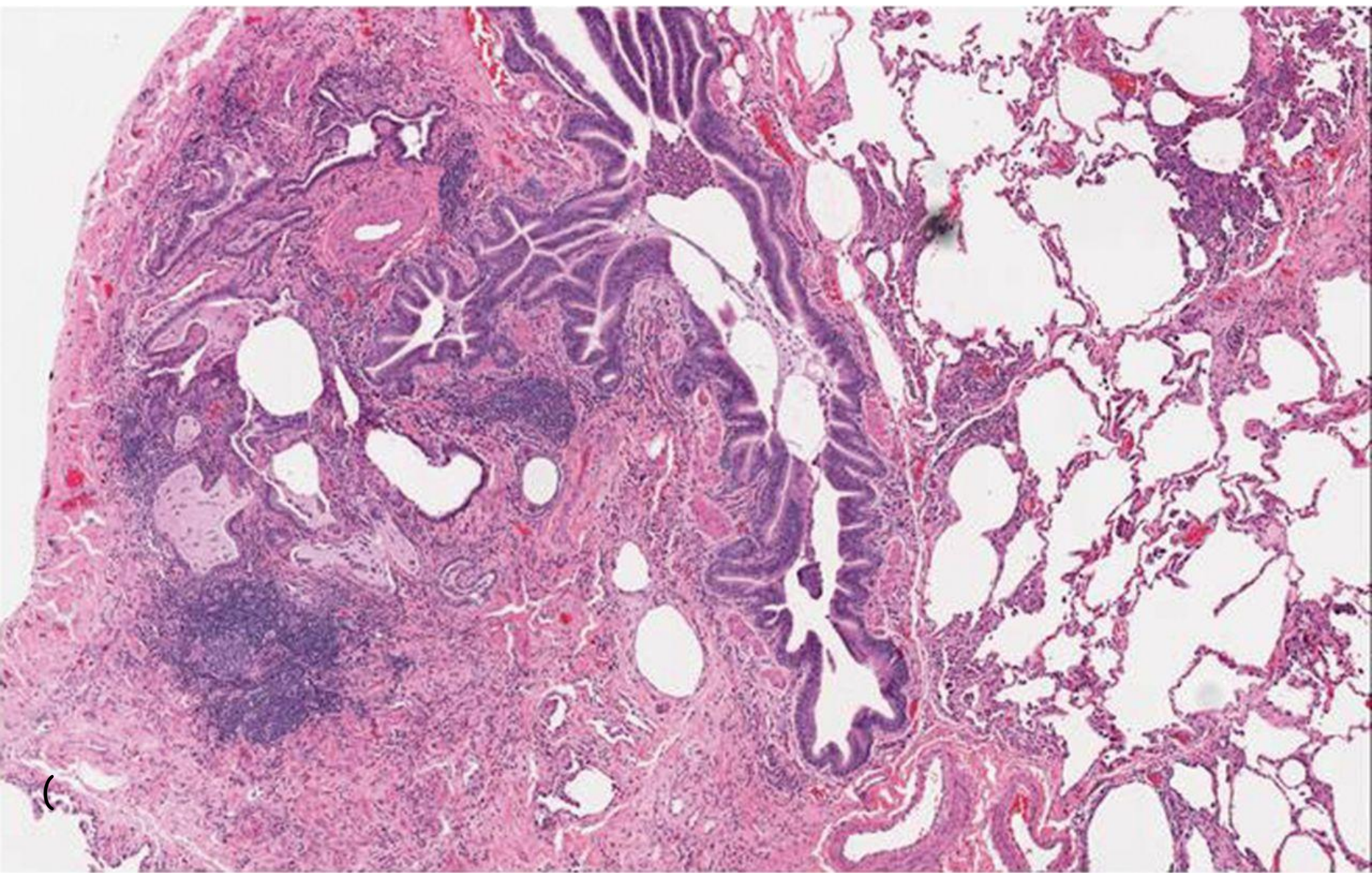
- 50% των ασθενών με ΣΣ.
- Πνευμονική υπέρταση (1) και διάμεση ίνωση (2)
- 1 Πνευμονική υπέρταση :  
Λόγω πνευμονικού αγγειόσπασμου, δευτεροπαθούς οφειλόμενου σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
- 2) Ίνωση: Του τύπου της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης



Πνευμονικό αρτηριόλιο με υπερτροφία του μέσου χιτώνα



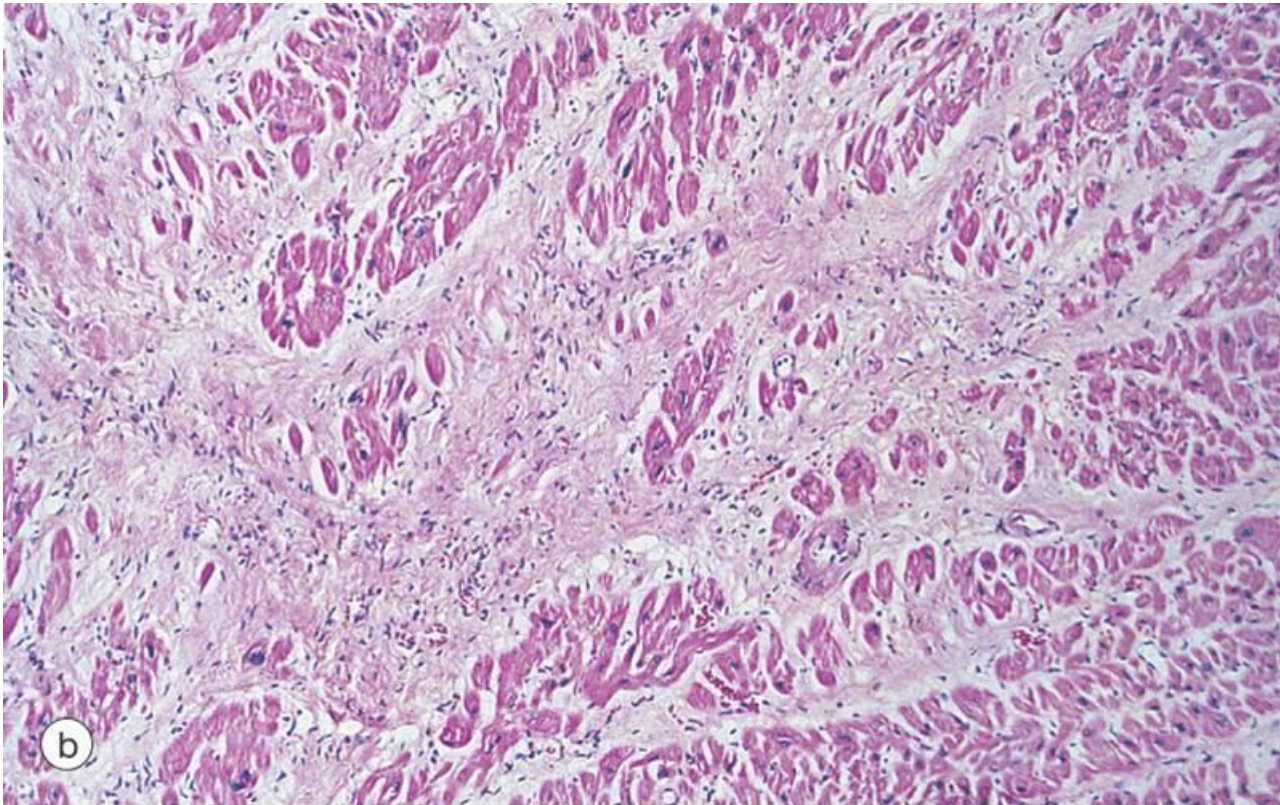






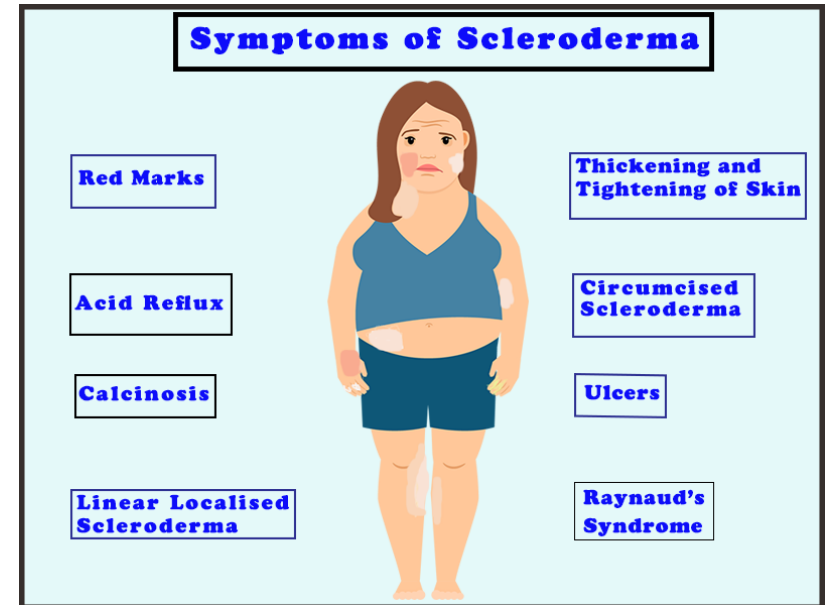
# Καρδιά

- Περικαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, ίνωση του μυοκαρδίου, πάχυνση των αρτηριολίων του μυοκαρδίου στο 1/3 των ασθενών
- Κλινικές εκδηλώσεις από την καρδιά λιγότερο συχνές



# Κλινικά χαρακτηριστικά

- Γυναίκες (3 φορές πιο συχνά), 50-60 ετών
- Σήμα κατατεθέν η πάχυνση του δέρματος
- Φαινόμενο *Raynaud* όλοι οι ασθενείς, πρώτη εκδήλωση της νόσου 70% των ασθενών επεισόδια αγγειόσπασμου σε αρτηρίες και αρτηριόλια
- Εναπόθεση κολλαγόνου στο δέρμα ακαμψία άκρων χειρών, ακινητοποίηση αρθρώσεων
- Δυσφαγία >50% των ασθενών - ίνωση, υποκινητικότητα, ατονία και διάταση του κάτω οισοφαγικού σφιγκτήρα
- προσβολή λ.ε: Κουλιακό άλγος, εντερική απόφραξη, σύνδρομο δυσαπορρόφησης





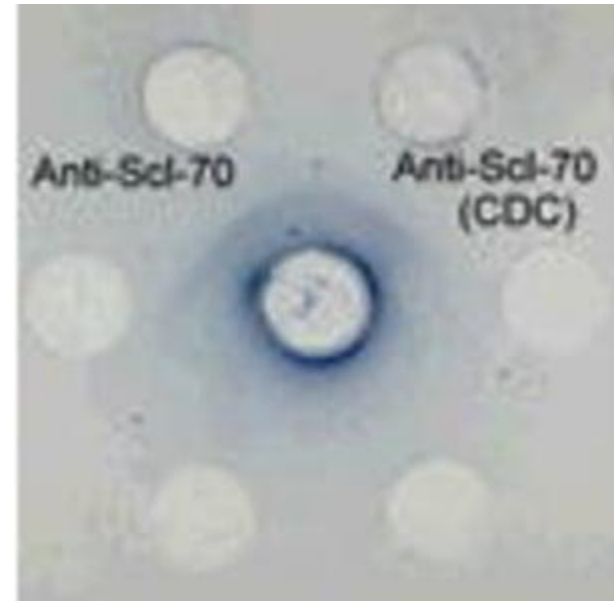
# Κλινικά χαρακτηριστικά

- Αναπνευστική δυσχέρεια λόγω πνευμονικής ίνωσης οδηγεί σε δεξιά καρδιακή κάμψη
- Ίνωση του μυοκαρδίου προκαλεί αρρυθμίες και καρδιακή ανεπάρκεια
- Ήπια πρωτεϊνουρία (30%)
- Δυσοίωνα εξέλιξη: Κακοήθης υπέρταση η οποία οδηγεί σε μοιραία νεφρική βλάβη (νεφρική κρίση)
- Συχνότερα: σταθερή αργή, φθίνουσα πορεία
- Πιο σοβαρή νόσος στους μαύρους
- Με τη θεραπεία των νεφρικών επιπλοκών κύρια αιτία θανάτου είναι οι επιπλοκές από την καρδιά και τους πνεύμονες



# Εργαστηριακά

- Όλοι οι ασθενείς έχουν ANAs
- Δυο ANAs στενά σχετιζόμενα με ΣΣ
- (1) Εναντίον της **DNA topoisomerase I** (anti-Scl 70): μεγάλη ειδικότητα, 10-20% των ασθενών με διάχυτη συστηματική σκλήρυνση, κυρίως με πνευμονική ίνωση και περιφερική αγγειακή νόσο
- (2) Έναντι του κεντρομεριδίου **anticentromere antibody**, 20% -30% των ασθενών, κυρίως με το σύνδρομο CREST (περιορισμένη δερματική νόσο (δάκτυλα, βραχίονες πρόσωπο και αποτιτανώσεις).





# Δερματομυοσίτιδα

- Η πιο συχνή φλεγμονώδης μυοπάθεια σε παιδιά
- Σε ενήλικες παρανεοπλασματικό σύνδρομο
- Συστηματική αυτοάνοση νόσος η οποία εμφανίζεται με μυϊκή αδυναμία των εγγύς μυών και δερματικό εξάνθημα (και διάμεση πνευμονική νόσο)
- Ανοσολογική νόσος κατά την οποία η βλάβη των μικρών αγγείων συντελεί στη μυϊκή βλάβη



# Αγγειακές αλλαγές

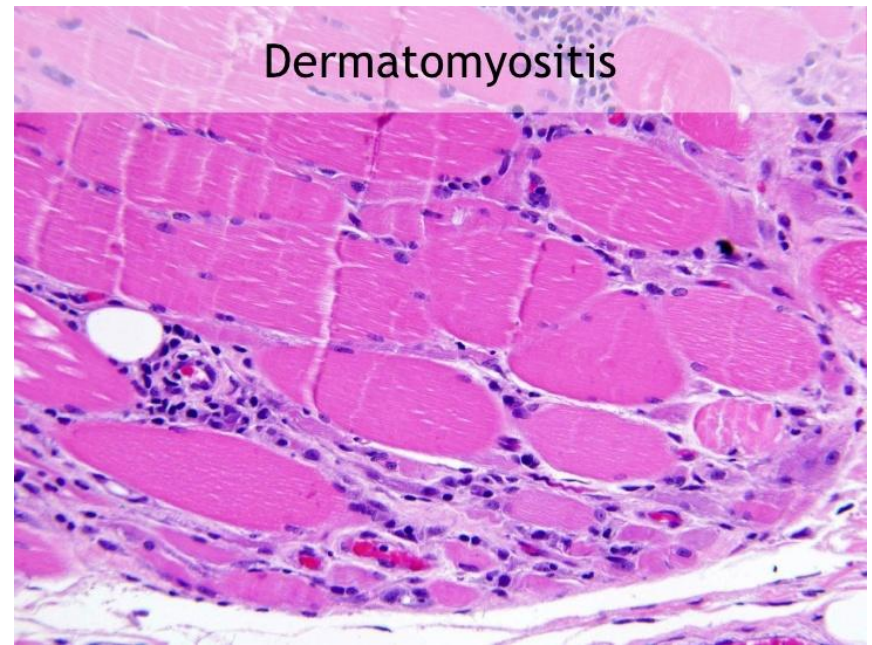
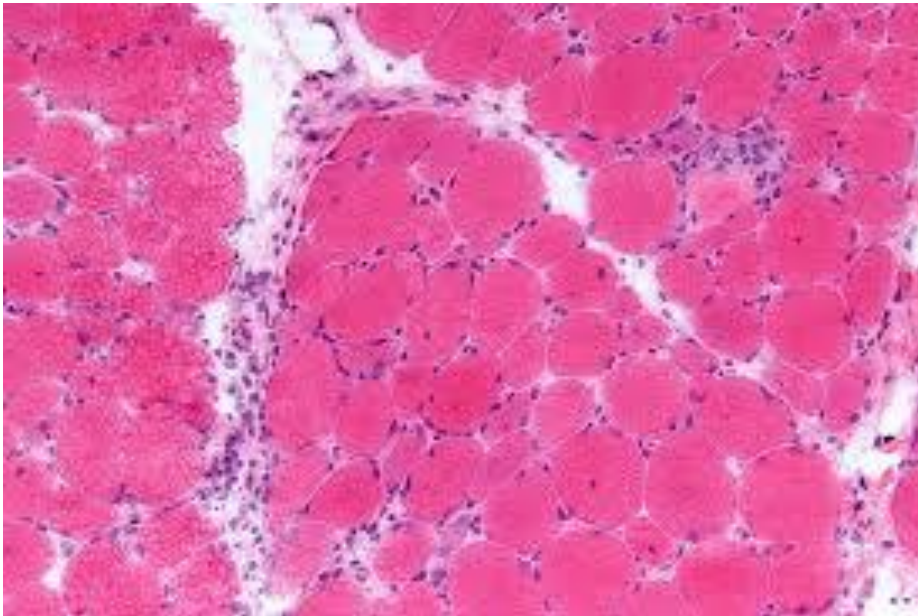
- τηλαγγειεκτασίες (διατεταμένα τριχοειδή) στις υπονύχιες πτυχές, βλέφαρα και ούλα, καθώς απώλεια των τριχοειδών αγγείων στο σκελετικό μυ.
- Βιοψίες μύος και δέρματος: εναπόθεση του συμπλόκου complement membrane attack complex (C5b-9) στα τριχοειδή.
- «Φλεγμονώδης υπογραφή» εμπλουτισμένη σε γονίδια τα οποία έχουν ενεργοποιηθεί από type I interferons έχει παρατηρηθεί στους μυες και στα λευκοκύτταρα - σχέση με τη δραστηριότητα της νόσου
- Αυτοαντισώματα, Β λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα αποτελούν μέρος του φλεγμονώδους διηθήματος στο μυ

# Αυτοαντισώματα σχετιζόμενα με ειδικά κλινικά χαρακτηριστικά

- ***Anti-Mi2 antibodies*** (εναντίον μιας ελικάσης η οποία εμπλέκεται στην αναδιοργάνωση του νουκλεοσώματος) ισχυρή σχέση με βλατίδες Gottron και ερύθημα δίκην ηλιοτροπίου
- ***Anti-P155/P140 antibodies*** (εναντίον πολλών μεταγραφικών ρυθμιστών) σχετίζονται με παρανεοπλασματικά σύνδρομα και νεανική δερματομυοσίτιδα

# Μορφολογία

- **Μυική βιοψία**
- Χρόνιο φλεγμονώδες διήθημα στο περιμύιο και γύρω από τα αγγεία με πλασματοκύτταρα. Παρουσία εγκλείστων και κάκωση των μυικών ινών στην περιφέρεια των μυικών δεσμίδων (περιδεσμιδική ατροφία)
- Τμηματική νέκρωση και αναγέννηση μυικών ινών.
- Ανοσοϊστοχημεία: CD4+ T-helper κύτταρα και εναπόθεση

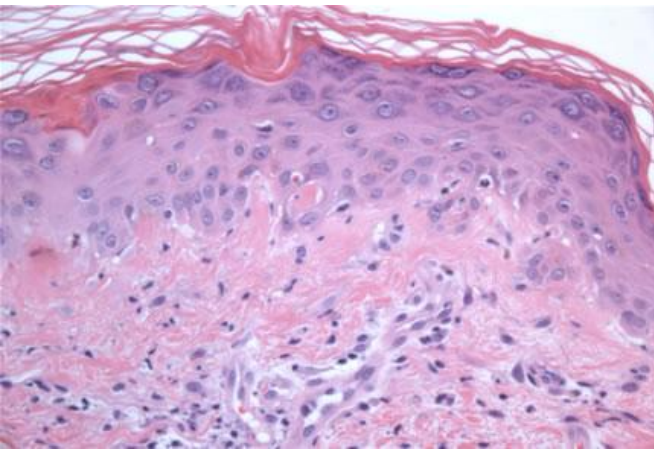


# Κλινικά χαρακτηριστικά

- **Μυική αδυναμία:** αργή έναρξη, συμμετρική, μυαλγίες - τυπικά προσβάλλει τους εγγύς μυς (δεν μπορεί να σηκωθεί από την καρέκλα, να ανεβεί σκάλες, να χτενίσει τα μαλλιά)
- **Μυοπαθητικές αλλαγές στο ηλεκτρομυογράφημα** και άνοδος της κρεατινικής κινάσης στον ορό
- **Δερματικό ερύθημα** δίκην ηλιοτροπίου με περικογχικό οίδημα και εξάνθημα με απολέπιση ή σκούρες ερυθρές κηλίδες στις αρθρώσεις των δακτύλων, τα γόνατα και τους αγκώνες (*Gotttron papules*).
- **Δυσφαγία** λόγω προσβολής στοματοφαρυγγικών και οισοφαγικών μυών σε 1/3 των ασθενών, καθώς και 10% των ασθενών εμφανίζουν διάμεση πνευμονική νόσο, η οποία μπορεί να εμφανίσει ταχεία εξέλιξη ή/και θάνατο.
- Η **συμμετοχή της καρδιάς** είναι συχνή αλλά σπάνια καταλήγει σε καρδιακή ανεπάρκεια
- Νεανική μορφή και ενηλίκων
- Πρόγνωση καλύτερη στα παιδιά
- **15%-24% των ενηλίκων εμφανίζουν κάποια κακοήθεια** (η δερματομυοσίτιδα είναι παρανεοπλασματική νόσος)



## Heliotrope rash in dermatomyositis



A reddish-purple eruption on the upper eyelid (the heliotrope rash), accompanied by swelling of the eyelid in a patient with dermatomyositis. This is the most specific rash in DM, although it is only present in a minority of patients.

Mechanic's hands in a patient with polymyositis, and the anti-synthetase syndrome



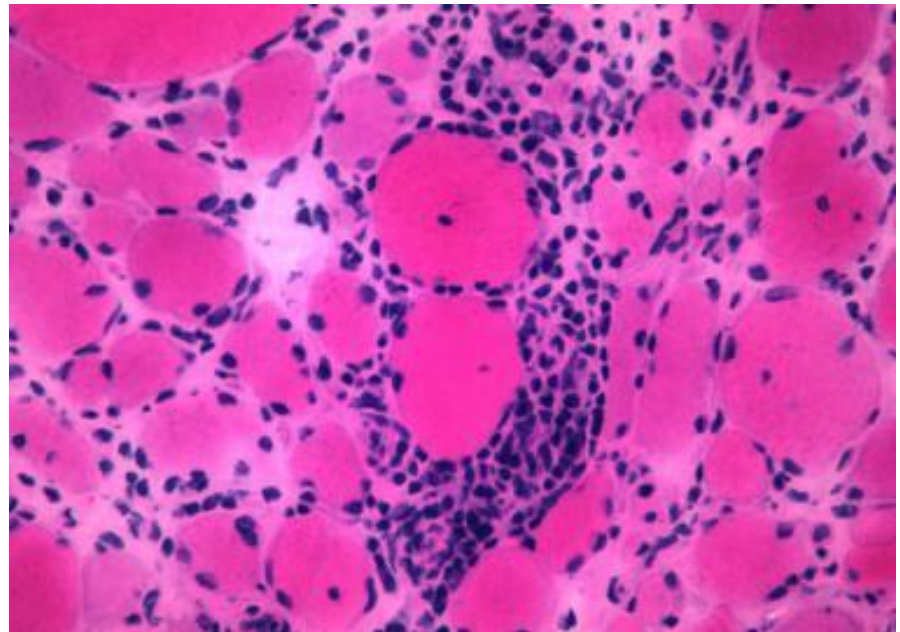
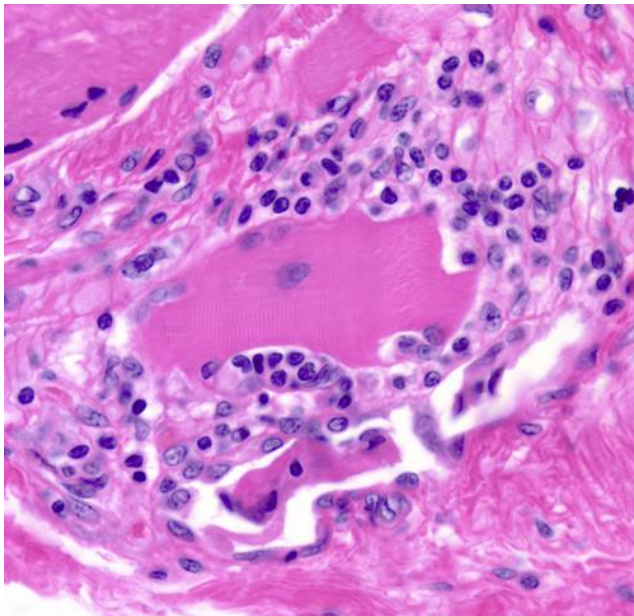
**Figure 1** – *Gottron papules are pink or violaceous papular lesions that may be found symmetrically on the dorsal aspects of the distal interphalangeal joints as well as on the elbows, patellae, and malleoli. One of the 2 pathognomonic skin findings of dermatomyositis, Gottron papules may precede or accompany muscle weakness.*

# Πολυμυοσίτιδα

- Φλεγμονώδης μυοπάθεια ενηλίκων η οποία χαρακτηρίζεται από μυαλγία και μυική αδυναμία χωρίς δερματικές αλλοιώσεις
- Αυξημένη έκφραση MHC I
- Συμμετρική προσβολή των εγγύς μυών και φλεγμονώδης προσβολή καρδιάς και πνευμόνων
- Ανοσολογική βάση
- CD8-positive cytotoxic T cells στο φλεγμονώδες διήθημα ενδομύιου
- Αγγειακή βλάβη δεν παίζει ρόλο

# Μορφολογία

- Χρόνιο φλεγμονώδες διήθημα στο ενδομύιο
- Μυικές ίνες προσβάλλονται άμεσα από τα φλεγμονώδη κύτταρα
- Εκφυλισμένες, νεκρωτικές, αναγεννώμενες και ατροφικές μυικές ίνες
- Όχι περιδεσμιδική ατροφία
- Κορτικοστεροειδή ανοσοκατασταλτικά



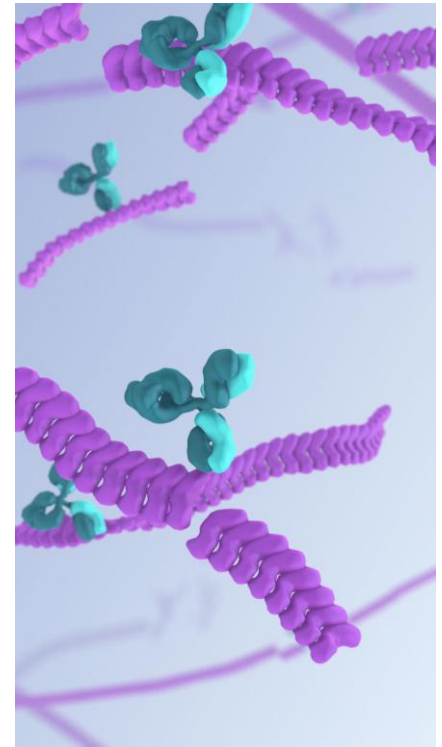
# Μικτή νόσος συνδετικού ιστού

- Κλινικά χαρακτηριστικά «μικτά» ΣΕΛ, σκληροδέρματος και πολυμυοσίτιδας
- Ορολογικά υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων εναντίον ribonucleoprotein particle-containing U1 ribonucleoprotein.
- Αρθροϋμενίτιδα των δακτύλων, φαινόμενο Raynaud και ήπια μυοσίτιδα
- Ήπια νεφρική προσβολή - καλή ανταπόκριση στα κορτικοειδή
- Όχι διακριτή ενότητα -
- Με το χρόνο οι περισσότερες (αλλά όχι όλες) περιπτώσεις εξελίσσονται σε κλασσικό ΣΕΛ ή σκληρόδερμα
- Επιπλοκές: πνευμονική υπέρταση, διάμεση πνευμονική νόσος, νεφρική νόσος



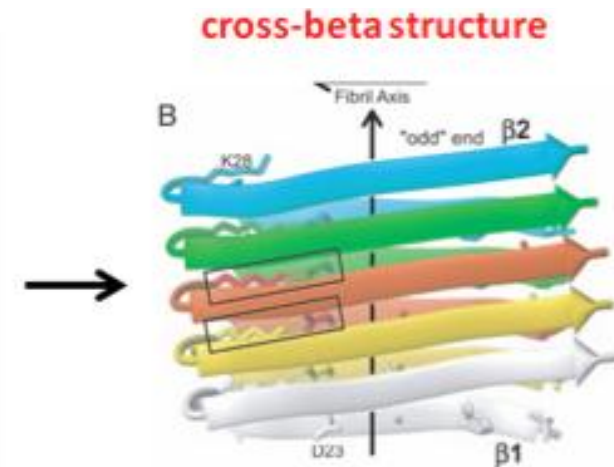
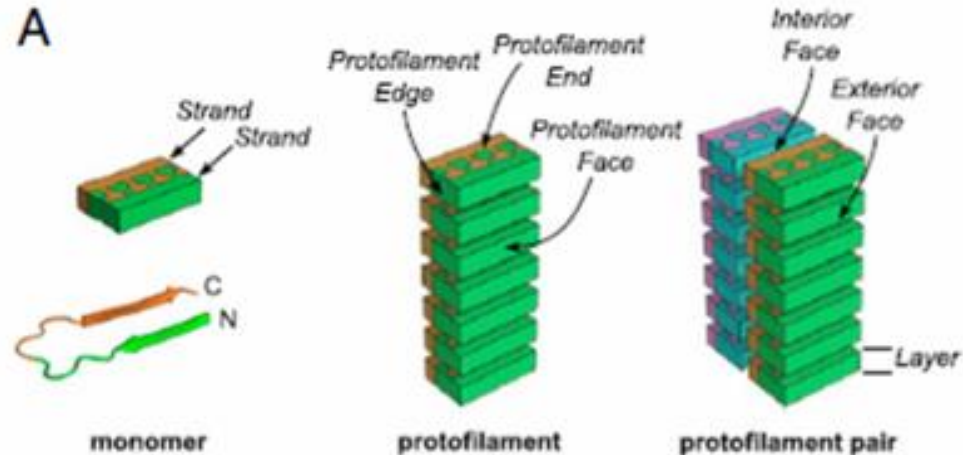
# Αμυλοείδωση

- Σύνολο διαταραχών από εξωκυττάριας εναποθέσεις ινιδοειδών πρωτεϊνών που προκαλούν κάκωση ιστών και έκπτωση της λειτουργίας τους
- Παραγωγή ινιδίων από συσσώρευση πρωτεϊνών με σφάλμα στην αναδίπλωση (που φυσιολογικά είναι διαλυτές)
- Σύνδεση των εναποθέσεων με ευρύ φάσμα πρωτεογλυκανών και GAGs (με θετικά φορτισμένα σάκχαρα): αυτό προσδίδει στις εναποθέσεις χαρακτηριστικές χρωστικές ιδιότητες που προσομοιάζουν με του αμύλου - εξ ου και ο όρος αμυλοειδές



# Αμυλοείδωση - Παθονένεια

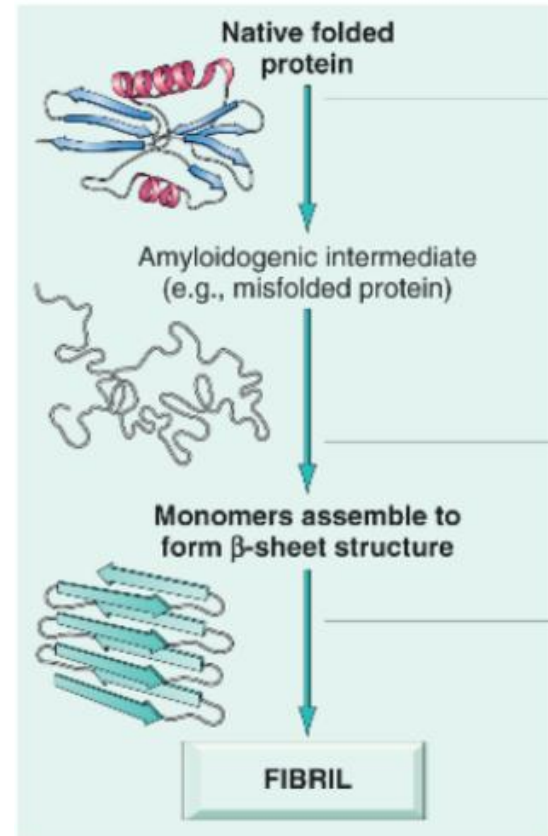
- Η αμυλοείδωση αποτελεί νόσο ανώμαλης πρωτεϊνικής πτύχωσης.
- Το αμυλοειδές αν και έχει την ίδια μορφολογική εμφάνιση, δεν είναι δομικά ομοιογενής πρωτεΐνη και έχει διαφορετική βιοχημική σύσταση
- 30 διαφορετικές πρωτεΐνες έχει βρεθεί μέχρι σήμερα ότι αθροίζονται και δημιουργούν ινίδια με τα χαρακτηριστικά του αμυλοειδούς



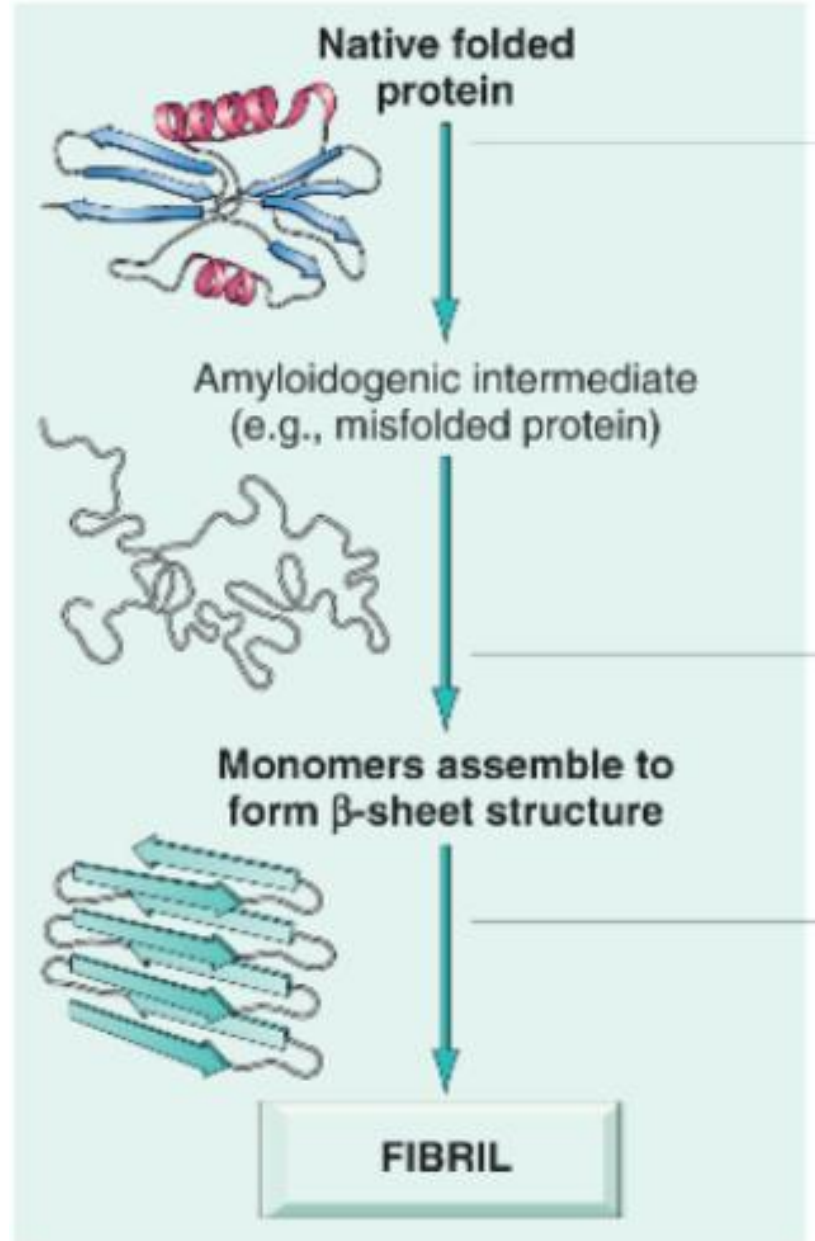
Parallel  $\beta$ -Sheets with  $\beta$ -strands perpendicular

# Αμυλοείδωση- Παθογένεια

- Όλες οι εναποθέσεις αποτελούνται από μη διακλαδιζόμενα ινίδια με διάμετρο 7.5 με 10 nm που σχηματίζονται από δεσμίδες πολυπεπτιδικών αλυσίδων με ανώμαλη β- πτυχωτή μορφή
- 95% του αμυλοειδούς συνίσταται από ινιδιακές πρωτεΐνες, 5% από γλυκοπρωτεΐνες

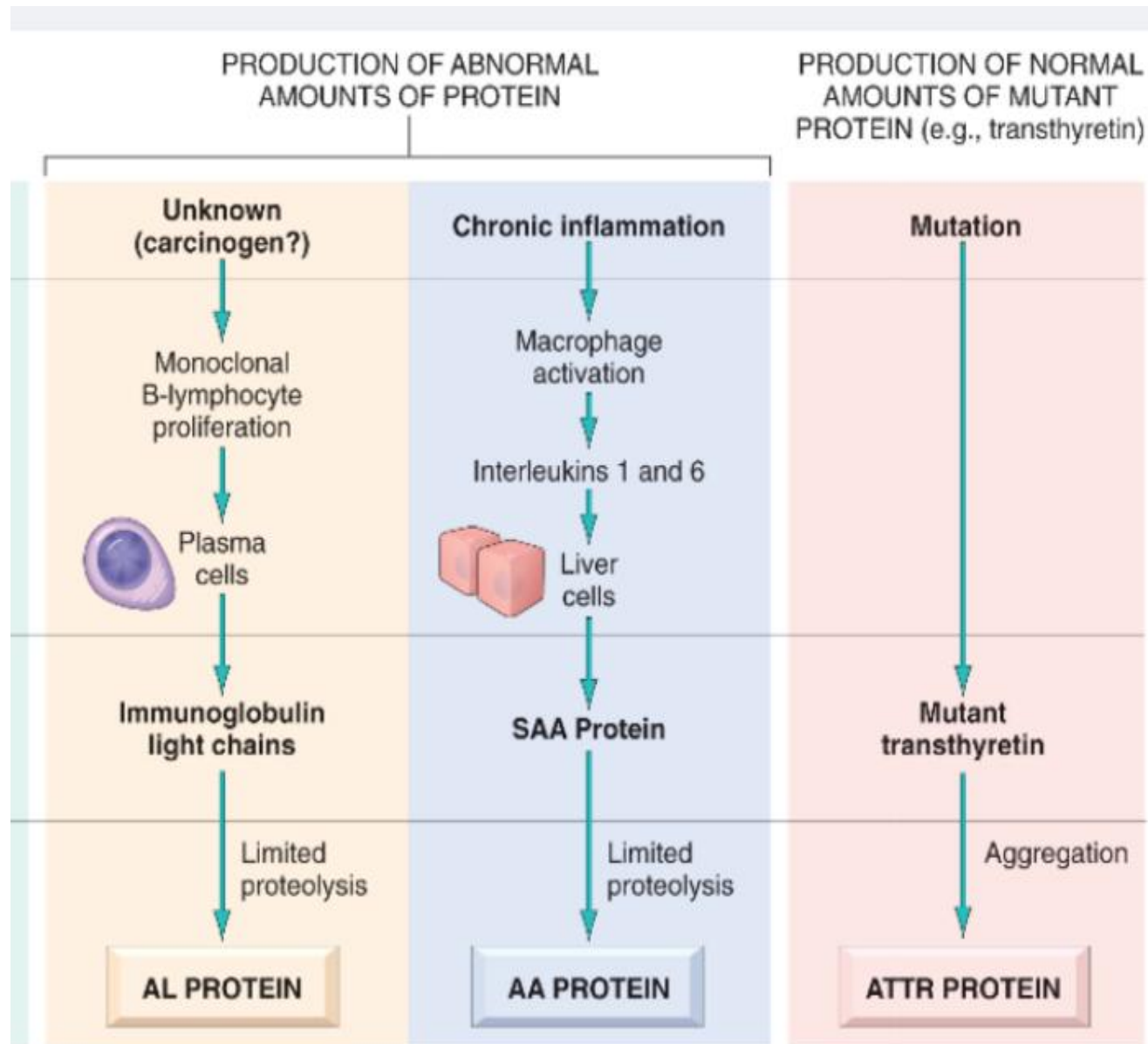


- Γενικός μηχανισμός σχηματισμού ινιδίων αμυλοειδούς



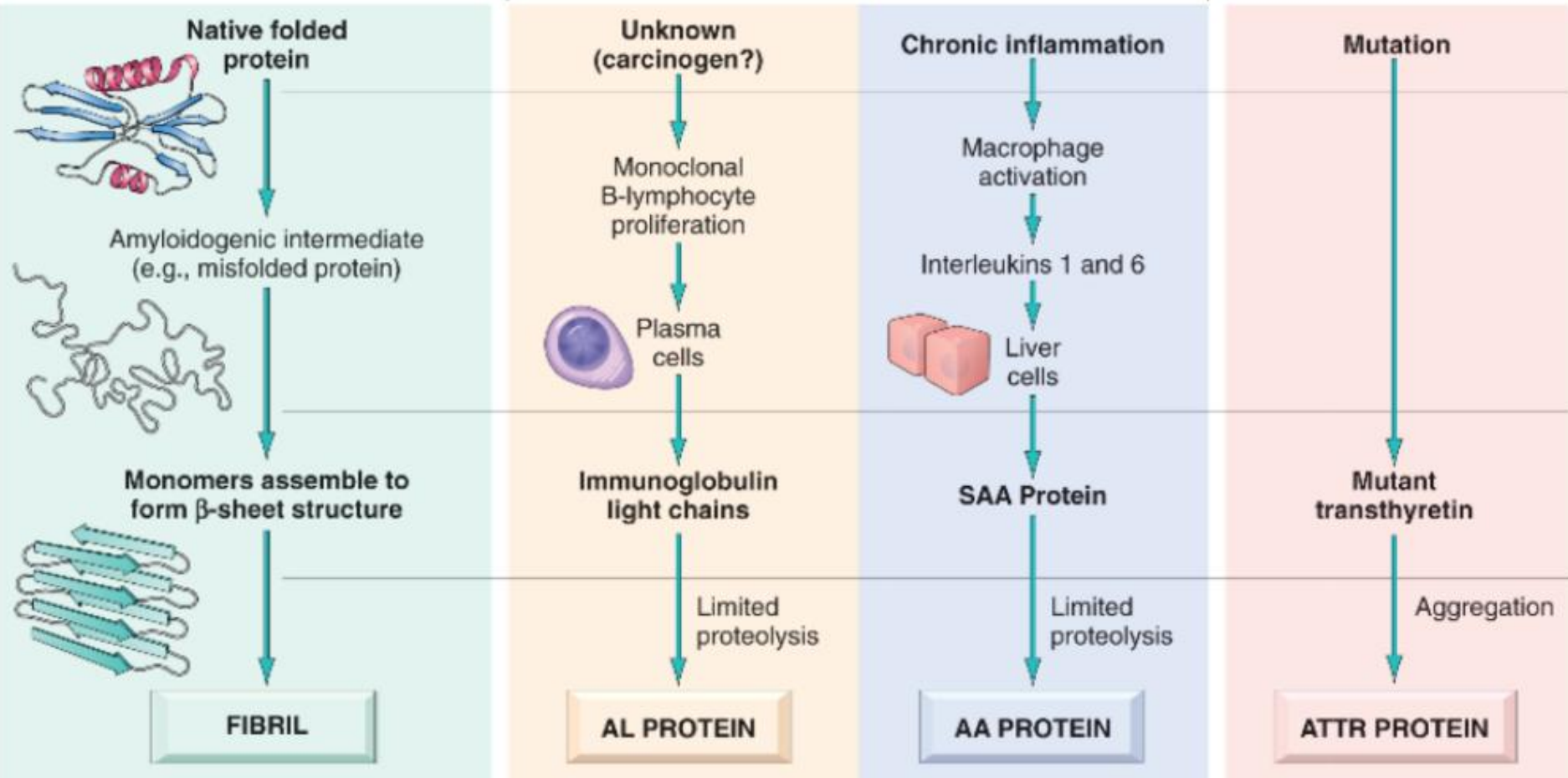


- Σχηματισμός αμυλοειδούς από υπερπαραγωγή πρωτεϊνών που είναι επιρρεπείς σε εσφαλμένη αναδίπλωση
- Σχηματισμός αμυλοειδούς από μεταλλαγμένη πρωτεΐνη



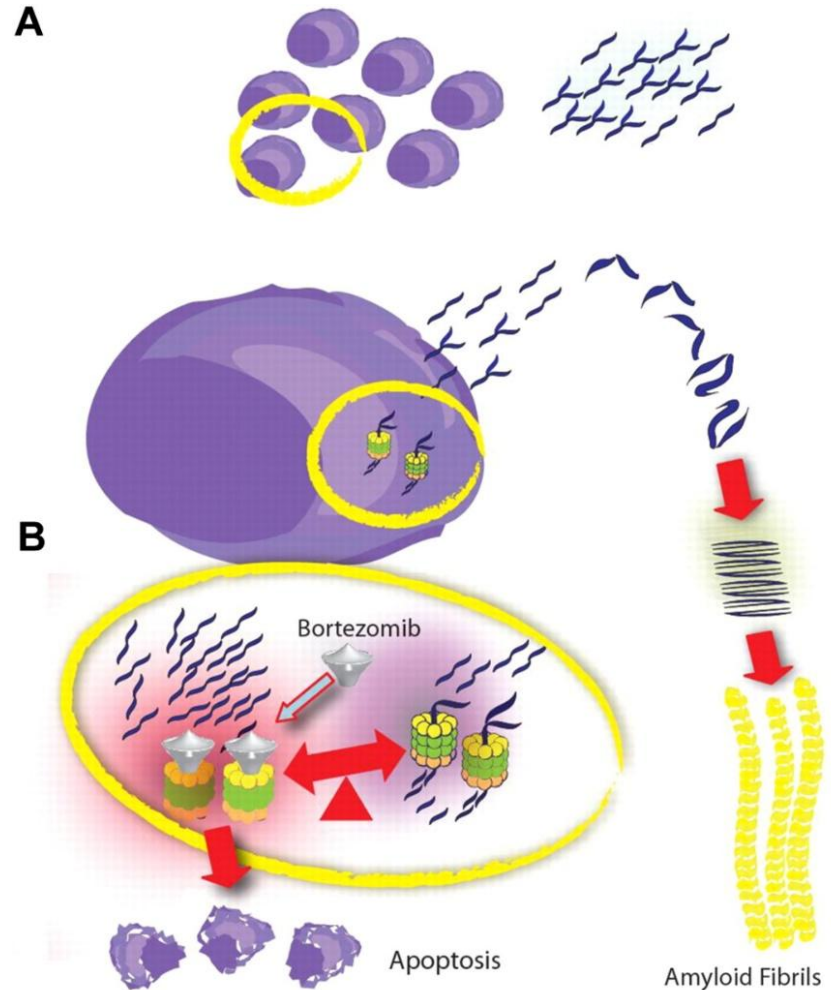
PRODUCTION OF ABNORMAL AMOUNTS OF PROTEIN

PRODUCTION OF NORMAL AMOUNTS OF MUTANT PROTEIN (e.g., transthyretin)



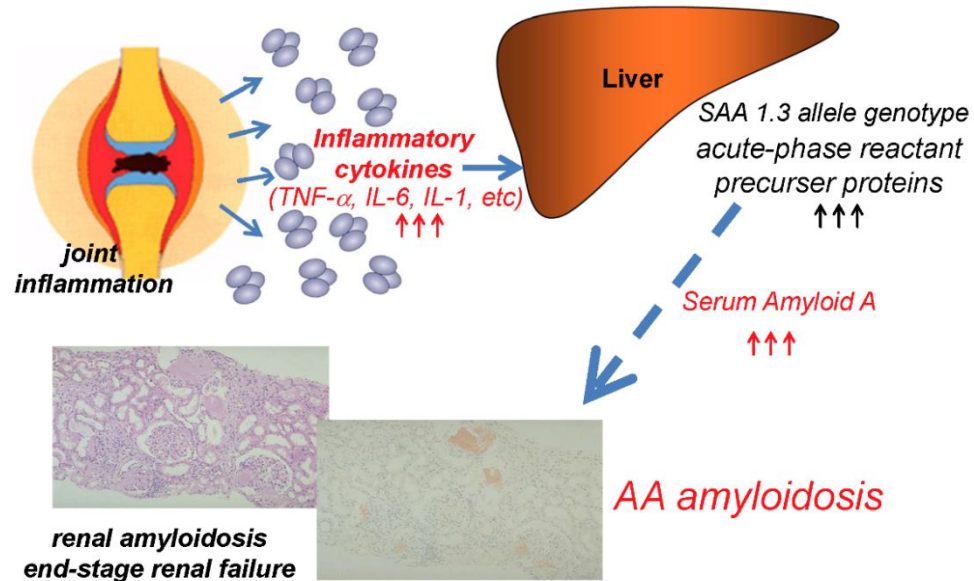
# Τύποι αμυλοειδούς

- Τρεις βιοχημικά διακριτές μορφές αμυλοειδικών πρωτεϊνών
- (1) AL (amyloid light chain) από πλήρεις ανοσοσφαιρινικές ελαφρές αλυσούς, το αμινοτελικό άκρο των ελαφρών αλύσων ή και τα δυο
- Μονοκλωνικές B-λεμφοϋπερπλαστικές νόσοι: ελαττωματική αποδόμηση αποτελεί τη βάση για τη δημιουργία ινιδίων



# Τύποι αμυλοειδούς

- (2) AA (amyloid-associated) ινίδιο
- Μοναδική μη ανοσοσφαιρινική αλυσίδα
- Προέρχεται από ένα μεγαλύτερο (12-kDa) πρόδρομο μόριο του ορού που ονομάζεται SAA (serum amyloid-associated) πρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ υπό την επίδραση IL-6 και IL-1 κατά τη φλεγμονή (π. χ. ρευματοειδή αρθρίτιδα)
- (η αύξηση SAA στον ορό είναι παρούσα στις περισσότερες φλεγμονώδεις καταστάσεις και δεν οδηγεί σε αμυλοείδωση)



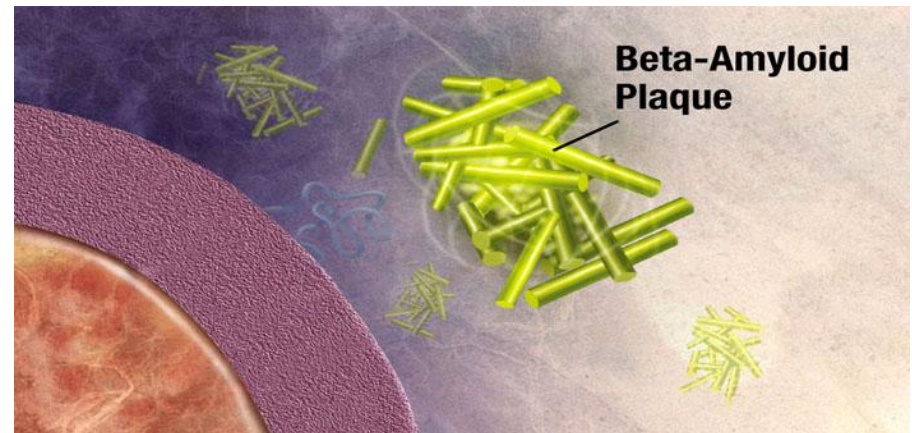


# Τύποι αμυλοειδούς

## (3) Αβ αμυλοειδές

Προέρχεται από μια μεγαλύτερη διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη η οποία ονομάζεται amyloid precursor protein (APP) στις εγκεφαλικές βλάβες της νόσου Alzheimer.

Αβ είναι ένα πεπτίδιο 4-kDa το οποίο αποτελεί τον πυρήνα των γεροντικών πλακών και τις περιαγγειακές αμυλοειδικές εναποθέσεις της νόσου



# Άλλες πρωτεΐνες στο αμυλοειδές (2)

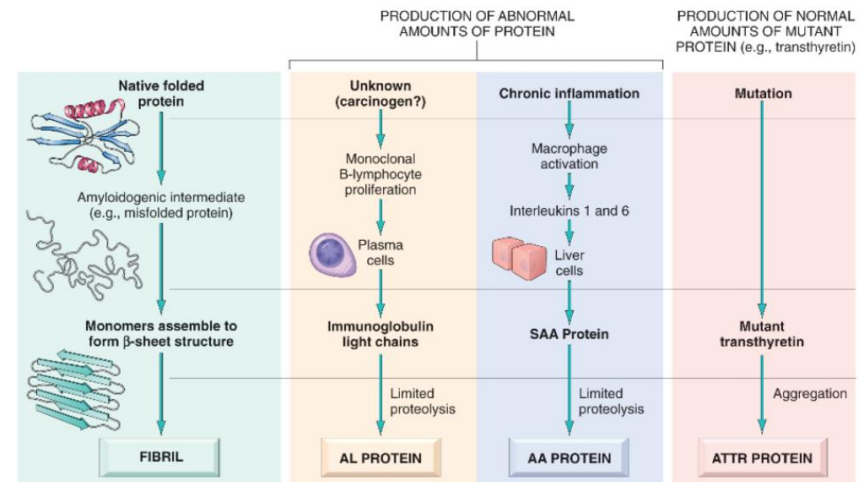
- $\beta_2$ -Μικροσφαιρίνη, συστατικό των MHC class I μορίων και φυσιολογική πρωτεΐνη ορού έχει ανευρεθεί ως αμυλοειδική ινιδιακή υπομονάδα (A $\beta$ 2m) στην αμυλοείδωση που επιπλέκει την πορεία των ασθενών σε μακροχρόνια αιμοδιάλυση.

# Αμυλοείδωση

- Ανώμαλη αναδίπλωση πρωτεϊνών που παίρνουν τη μορφή β-πτυχωτού ελάσματος, συσσωρεύονται και εναποτίθενται υπό τη μορφή ινιδίων
- Φυσιολογικά οι εσφαλμένα αναδιπλούμενες πρωτεΐνες αποδομούνται στα πρωτεοσώματα και στα μακροφάγα (εξωκυττάρια)
- Αποτυχία μηχανισμών, άθροιση πρωτεϊνών

# Αμυλοείδωση

- Οι πρωτεΐνες που σχηματίζουν αμυλοειδές διακρίνονται σε δυο γενικές κατηγορίες:
- 1) φυσιολογικές πρωτεΐνες που εμφανίζουν ενδογενώς την ικανότητα να πτυχώνονται εσφαλμένα και να αθροίζονται σε ινίδια – όταν παράγονται σε αυξημένα ποσά
- (2) μεταλλαγμένες πρωτεΐνες επιρρεπείς λόγω μετάλλαξης σε εσφαλμένη πτύχωση και συσσώρευση





# Ταξινόμηση με βάση κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά

- Εναπόθεση είτε συστηματική (γενικευμένη) είτε εντοπισμένη
- Συστηματική: Πρωτοπαθής (υπερπλασία κλώνου) ή δευτεροπαθής (επιπλοκή φλεγμονής ή ιστικής καταστροφής)
- Κληρονομική (ετερογενής ομάδα)

< Amyloidosis

Table 4-13 Classification of Amyloidosis

| Clinicopathologic Category                                   | Associated Disease(s)  | Major Fibril Protein    | Chemically Related Precursor Protein                |
|--|--|-------------------------|---|
| <b>Systemic (Generalized) Amyloidosis</b>                    |  |                         |   |
| Immunocyte dyscrasias with amyloidosis (primary amyloidosis) | Multiple myeloma and other monoclonal plasma cell proliferations | AL                      | Immunoglobulin light chains, chiefly $\lambda$ type |
| Reactive systemic amyloidosis (secondary amyloidosis)        | Chronic inflammatory conditions                                  | AA                      | SAA   |
| Hemodialysis-associated amyloidosis                          | Chronic renal failure  | A $\beta$ <sub>2m</sub> | $\beta$ <sub>2</sub> -Microglobulin                 |
| <b>Hereditary Amyloidosis</b>                                |  |                         |   |
| Familial Mediterranean fever                                 |  | AA                      | SAA   |
| Familial amyloidotic neuropathies (several types)            |  | ATTR                    | Transthyretin                                       |
| Systemic senile amyloidosis                                  |  | ATTR                    | Transthyretin                                       |
| <b>Localized Amyloidosis</b>                                 |  |                         |   |
| Senile cerebral  | Alzheimer disease  | A $\beta$               | APP   |
| <b>Endocrine</b>   |  |                         |   |
| Medullary carcinoma of thyroid<br>Islets of Langerhans       | Type 2 diabetes  | A Cal<br>AIAPP          | Calcitonin<br>Islet amyloid peptide                 |
| Isolated atrial amyloidosis                                  |  | AANF                    | Atrial natriuretic factor                           |

<https://studentconsult.elsevier.com/reader/clinical-pathology-human-abbas-acton-9th/reader-4/amyloidosis>

# Πρωτοπαθής αμυλοείδωση: Πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες με αμυλοείδωση

- AL αμυλοειδές
- Συστηματική, η συχνότερη μορφή
- Από υπερπλασία κλώνου πλασματοκυττάρων που παράγουν μη φυσιολογικά μόρια ανοσοσφαιρίνης Ig
- Σε 5-15% των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα
- Οι ελεύθερες κ ή λ (συχνότερα) ελαφρές αλυσίδες (Bence-Jones) συσσωρεύονται στους ιστούς ως αμυλοειδές
- Ωστόσο, η πλειοψηφία των ασθενών με αμυλοειδές AL δεν έχουν εμφανή πλασματοκυτταρική νεοπλασία

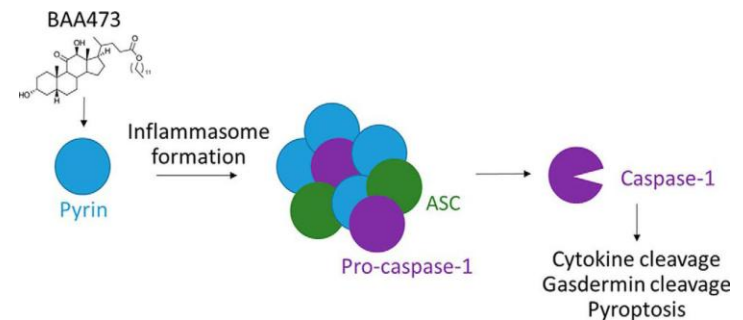
# Αντιδραστική Συστηματική αμυλοείδωση

- **AA protein**
- Δευτεροπαθής σε φλεγμονώδη κατάσταση
- Πιο συχνά αυτοάνοσα νοσήματα (πχ, RA, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου)
- 3% των περιπτώσεων RA (στις μισές κλινικά σημαντική)
- Στους χρήστες ηρωίνης λόγω χρόνιων δερματικών λοιμώξεων
- Όγκοι: καρκίνωμα νεφρού, λέμφωμα Hodgkin



# Οικογενής (Κληρονομική) Αμυλοείδωση

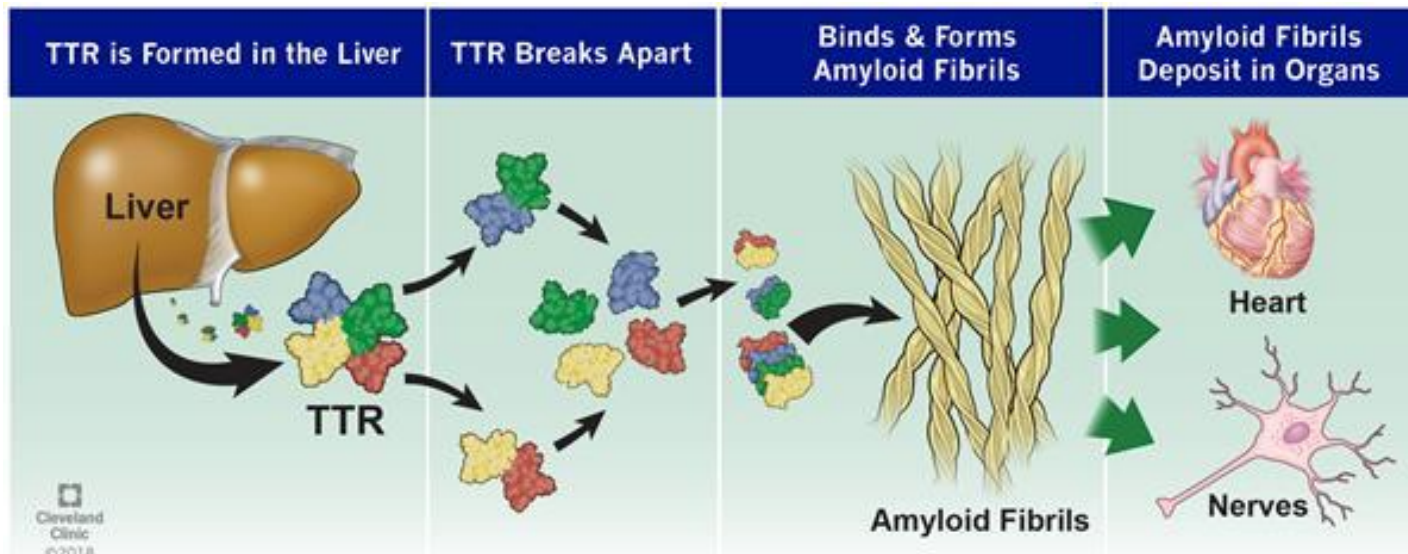
- Διάφοροι τύποι-Σπάνια νόσος
- Καλύτερα μελετημένος τύπος: Οικογενής Μεσογειακός πυρετός ( αυτοσωματικά υπολειπόμενο από υπερβολική παραγωγή IL-1)
- Πυρετός ακολουθούμενος από φλεγμονή ορογόνων υμένων (περιτόναιο, υπεζωκότας, αρθρικός υμένας)
- Διάχυτη προσβολή παρόμοια με εκείνη της αντιδραστικής συστηματικής αμυλοείδωσης - ΑΑ πρωτεΐνες
- Το γονίδιο της νόσου κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που ονομάζεται *pyrin* η οποία επιβραδύνει τη φλεγμονή





# Οικογενής (Κληρονομική) Αμυλοείδωση

- Μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την Τρανσθυρετίνη TTR αλλάζει τη δομή και καθιστά την πρωτεΐνη ικανή για λανθασμένη πτύχωση και συσσωμάτωση, καθώς και ανθεκτική στην πρωτεόλυση (εναπόθεση αμυλοειδούς)
- Τρανσθυρετίνη (TTR): φυσιολογική πρωτεΐνη ορού που ενώνεται και μεταφέρει θυροξίνη και ρετινόλη
- Εναποθέσεις σε νεύρα περιφερικού συστήματος (familial amyloid polyneuropathies) ή στην καρδιά (familial amyloid cardiomyopathy)



# Αμυλοείδωση που σχετίζεται με αιμοκάθαρση

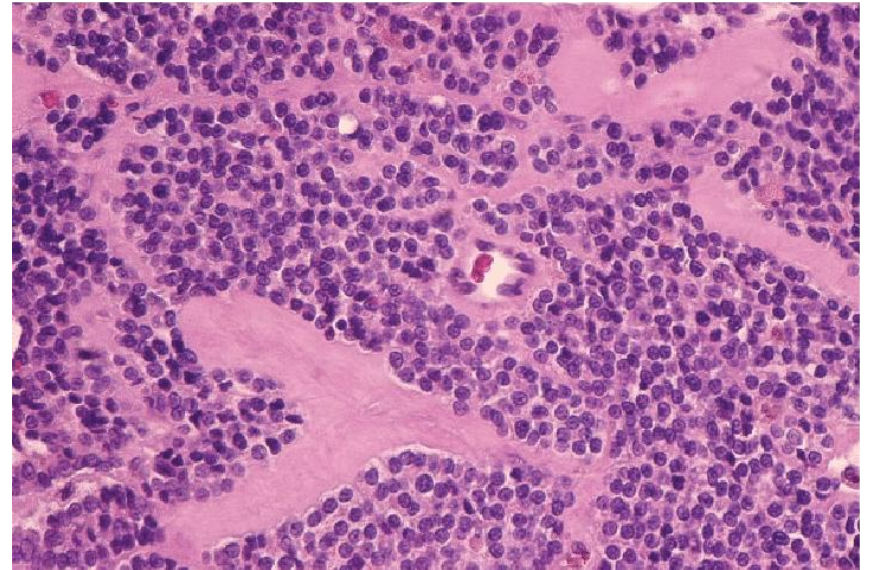
- Νεφρική ανεπάρκεια από χρόνια αιμοκάθαρση εναποθέσεις από β2 μικροσφαιρίνη
- παρούσα σε υψηλές συγκεντρώσεις στον ορό ασθενών με νεφρική νόσο και παρέμενε στην κυκλοφορία λόγω ανεπαρκούς διήθησής της από τις μεμβράνες της αιμοδιάλυσης
- 60% έως 80% των ασθενών αμυλοειδικές εναποθέσεις στον αρθρικό υμένα, αρθρώσεις και τένοντες
- Γληνοβραχιόνιος περιαρθρίτιδα, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, τενοντοελυτρίτιδα άκρας χείρας

# Εντοπισμένη αμυλοείδωση

- Εναποθέσεις αμυλοειδούς σε μονήρες όργανο ή ιστό χωρίς προσβολή άλλης περιοχής ή οργάνου
- Λάρυγγας, πνεύμονες, δέρμα, ουροδόχος κύστη, γλώσσα, περιοφθαλμικά
- Εναποθέσεις αμυλοειδούς με μακροσκοπικά εμφανείς οζώδεις μάζες και συνοδός διήθηση από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα
- Το αμυλοειδές συνίσταται σε AL πρωτεΐνη: εντοπισμένη μορφή πλασματοκυτταρικού αμυλοειδούς

# Ενδοκρινικό αμυλοειδές

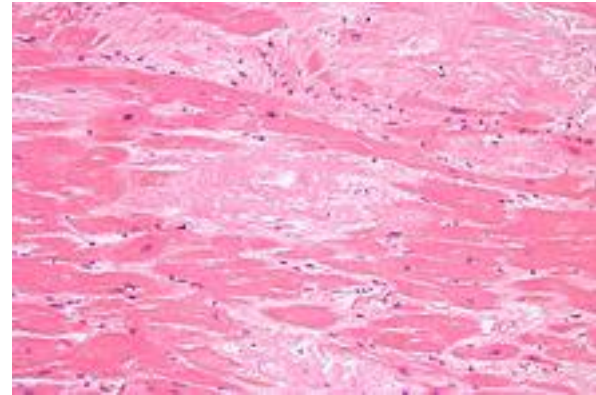
- Ενδοκρινείς όγκοι
- Μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς, νησιδιακοί όγκοι του παγκρέατος, φαιοχρωμοκύττωμα, και αδιαφοροποίητο καρκίνωμα στομάχου
- Νησίδια Langerhans σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2





# Αμυλοειδές της γήρανσης

- Συστηματική εναπόθεση αμυλοειδούς στα γηραιά άτομα (70s και 80s) - φυσιολογική TTR - μυοκαρδιοπάθεια και αρρυθμίες γεροντική καρδιακή αμυλοείδωση
- εναπόθεση φυσιολογικής TTR.



# ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

- **Πρωτοπαθής (AL) αμυλοείδωση:** καρδιά, αναπνευστικό, γαστρεντερικό, περιφερικά νεύρα, δέρμα και γλώσσα.
- **Αμυλοείδωση δευτεροπαθής σε χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους (AA):** νεφροί, ήπαρ, σπλήνας, λεμφαδένες, επινεφρίδια, θυρεοειδής, κλπ
- Στην οικογενή ποικίλλη εντόπιση
- Όταν αυξηθούν οι εναποθέσεις προκαλείται οργανομεγαλία και ο ιστός εμφανίζει φαιή χροιά και συμπαγή, ελαστική σύσταση
- Μπορεί όχι εμφανής μακροσκοπικά

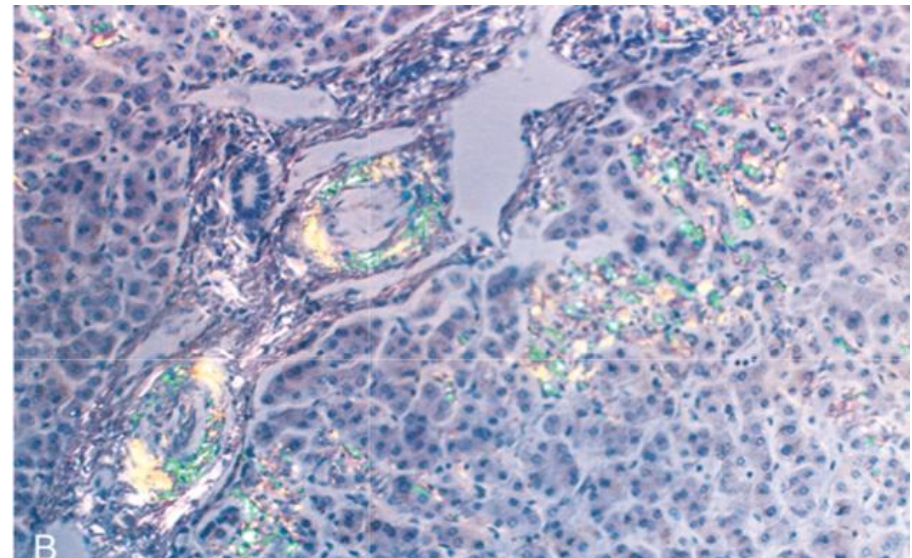
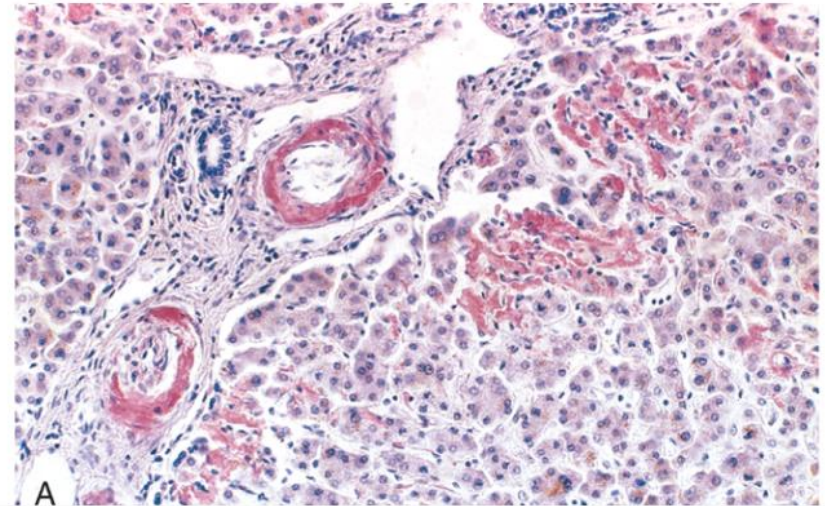
# ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

- Ιστολογικά εξωκυττάρια εναποθέσεις, κοντά σε ΒΜ, άμορφο ηωσινόφιλο υαλώδες υλικό
  - mahogany brown staining of the amyloid deposits with iodine and sulfuric acid

**Αμυλοειδές με τη χρώση Congo red:**

**Απλό φως (οπτικό μικροσκόπιο):**  
αμυλοειδές ροζ ή κοκκίνο

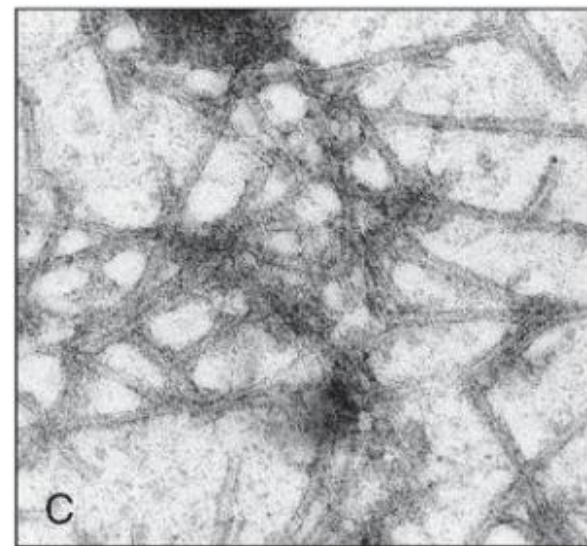
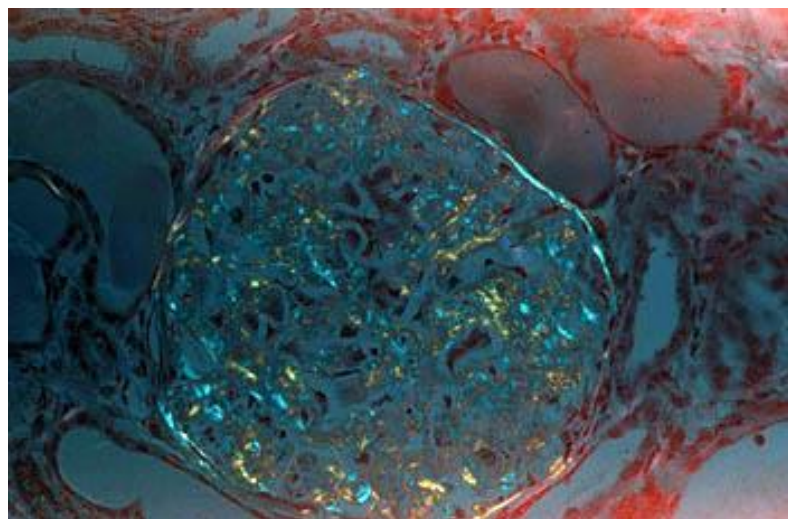
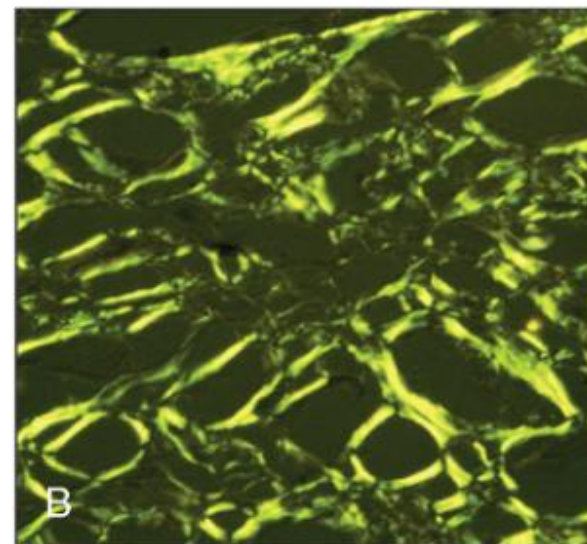
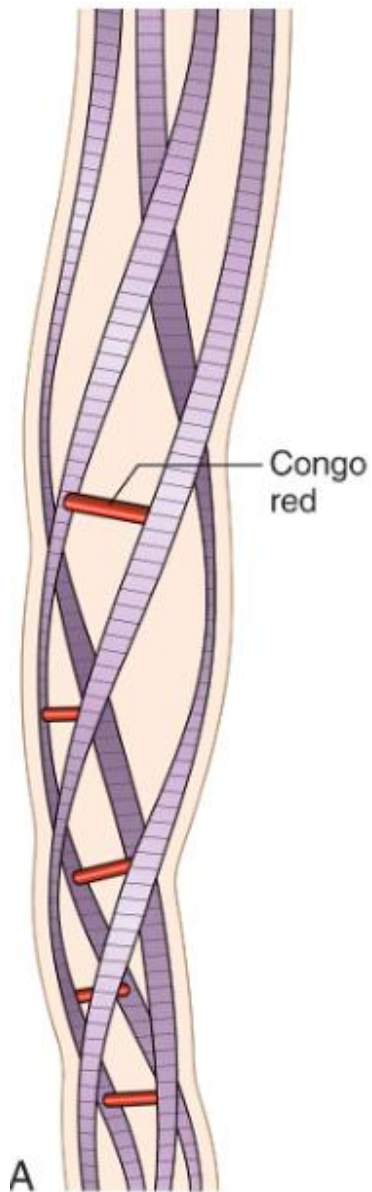
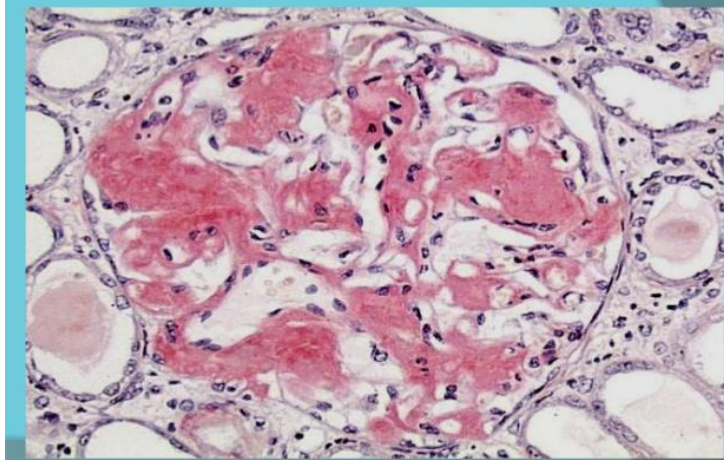
**Πολωμένο φως:** διπλοθλαστικότητα πράσινου μήλου (κοινή για όλες τις μορφές αμυλοειδούς)





Η χρώση **Congo red** ενώνεται με τα ινίδια και τους προσδίδει ροζ χρώση στο οπτικό μικροσκόπιο, ενώ στον φθορισμό οι βαμμένες με Congo red εναποθέσεις εμφανίζουν πράσινη διπλοθλαστικότητα

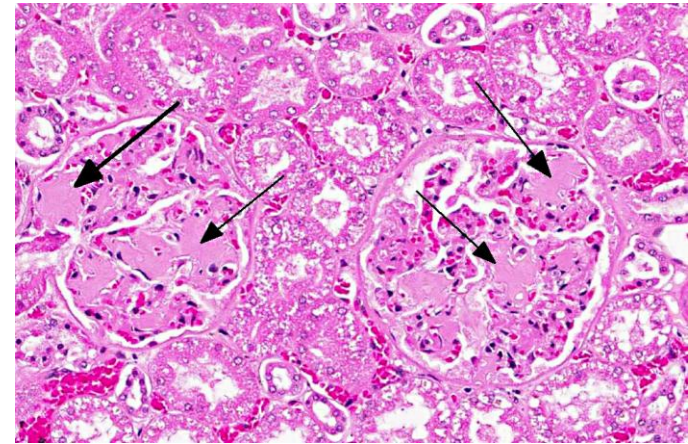
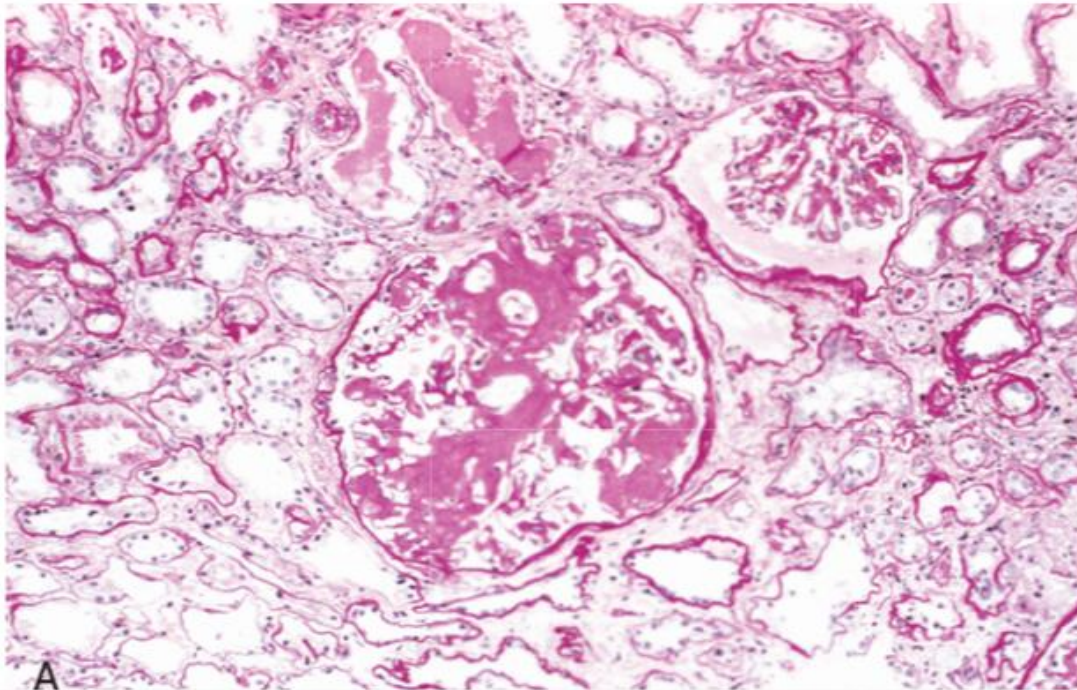
### AMYLOID BY CONGO RED





# Νεφροί

- Η πιο συχνή και πιο σοβαρή προσβολή
- Μπορεί φυσιολογικοί σε μέγεθος ή ρικνοί λόγω ισχαιμίας από στένωση αγγείων
- Εναπόθεση σε σπειράματα, διάμεσο ιστό και στα τοιχώματα αγγείων



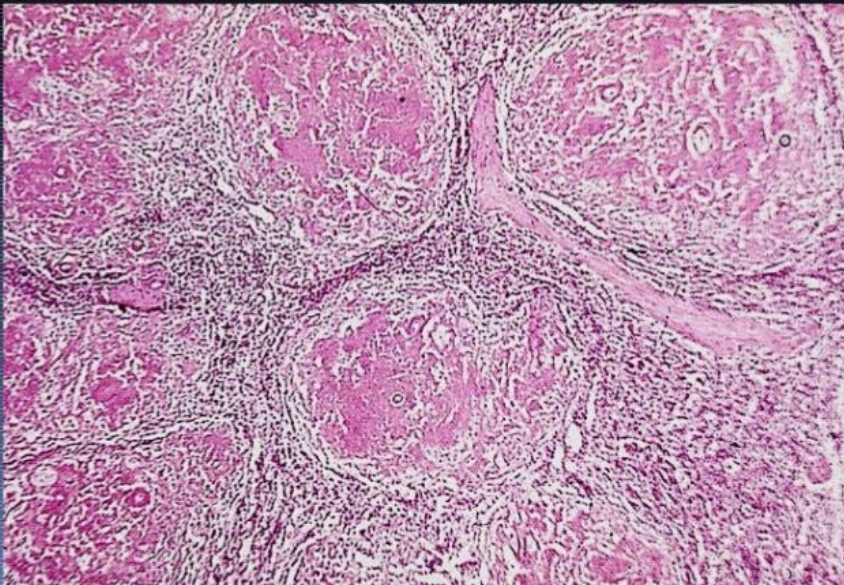


# Σπλήνας

- Μέτρια έως μεγάλη διόγκωση (200 - 800 g).
- Δυο τύποι εναποθέσεων
- Είτε στα λεμφοζίδια του λευκού πολφού, tapioca-like granules μακροσκοπικά ("sago spleen")
- Προσβολή τοιχώματος κολποειδών και τον συνδετικό ιστό του ερυθρού πολφού, δημιουργία μεγάλων εναποθέσεων ("lardaceous spleen").

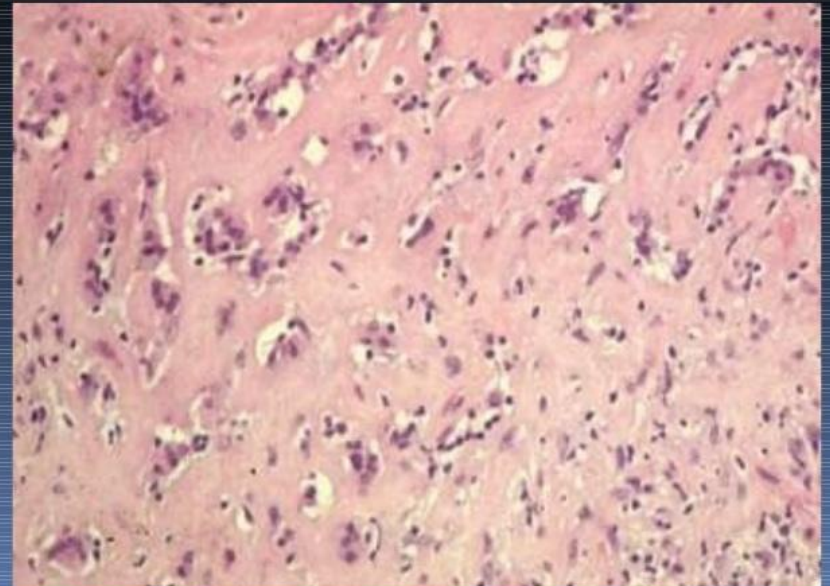
SAGO SPLEEN

SOURCE: Atlas of pathology



LARDACEOUS SPLEEN

SOURCE: Atlas of pathology

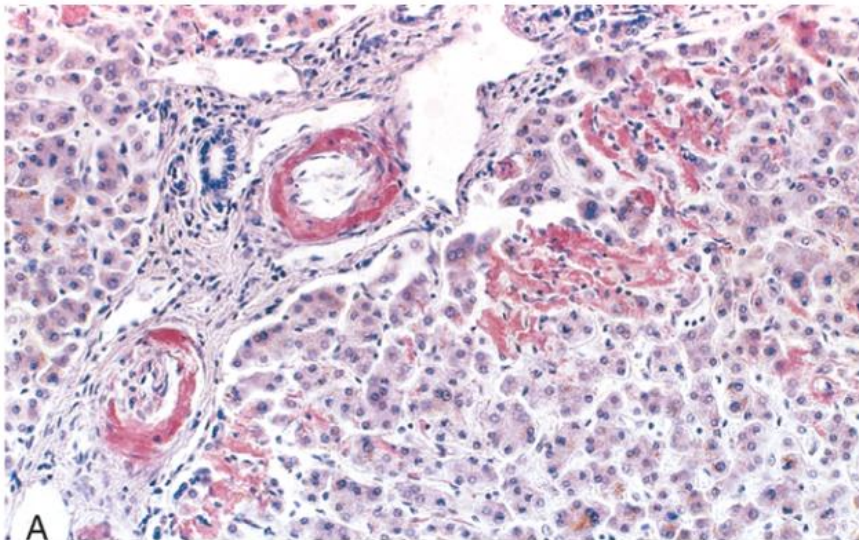
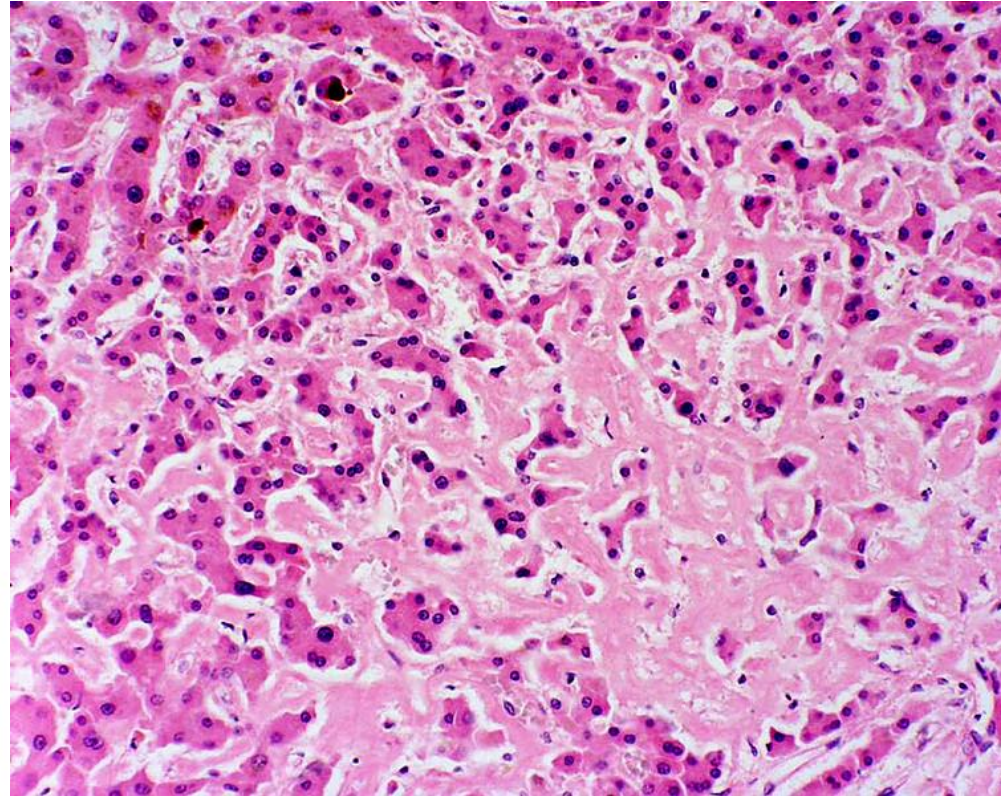






# Ήπαρ

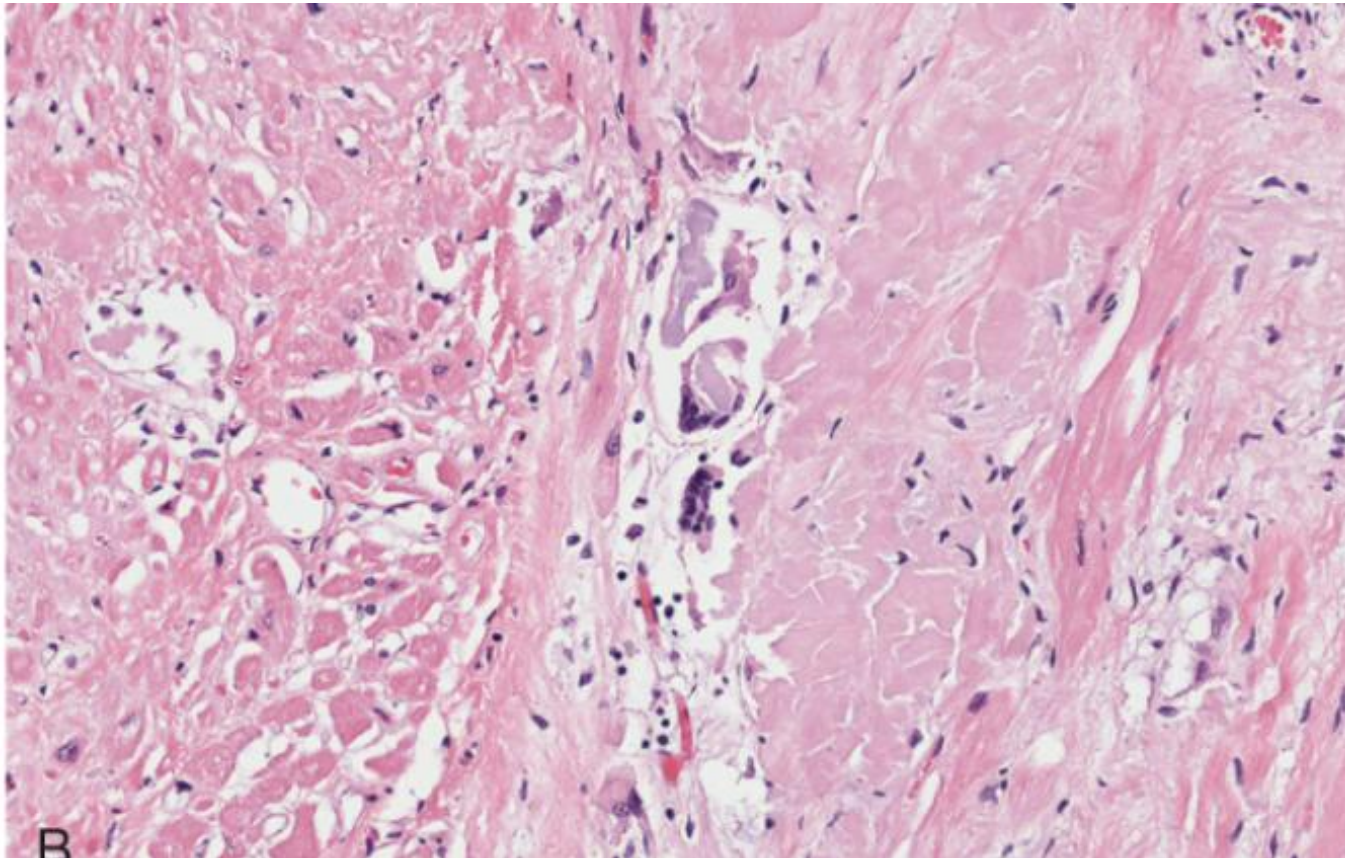
- Μέτρια έως έντονη διόγκωση (έως 9 Kgr).
- Οι εναποθέσεις εμφανίζονται αρχικά στο χώρο του **Disse** οι οποίες προοδευτικά αθροίζονται και διηθούν το παρακείμενο ηπατικό παρέγχυμα και τα κολποειδή, εναποθέσεις σε κύτταρα Kupffer εξαφάνιση ΗΚ





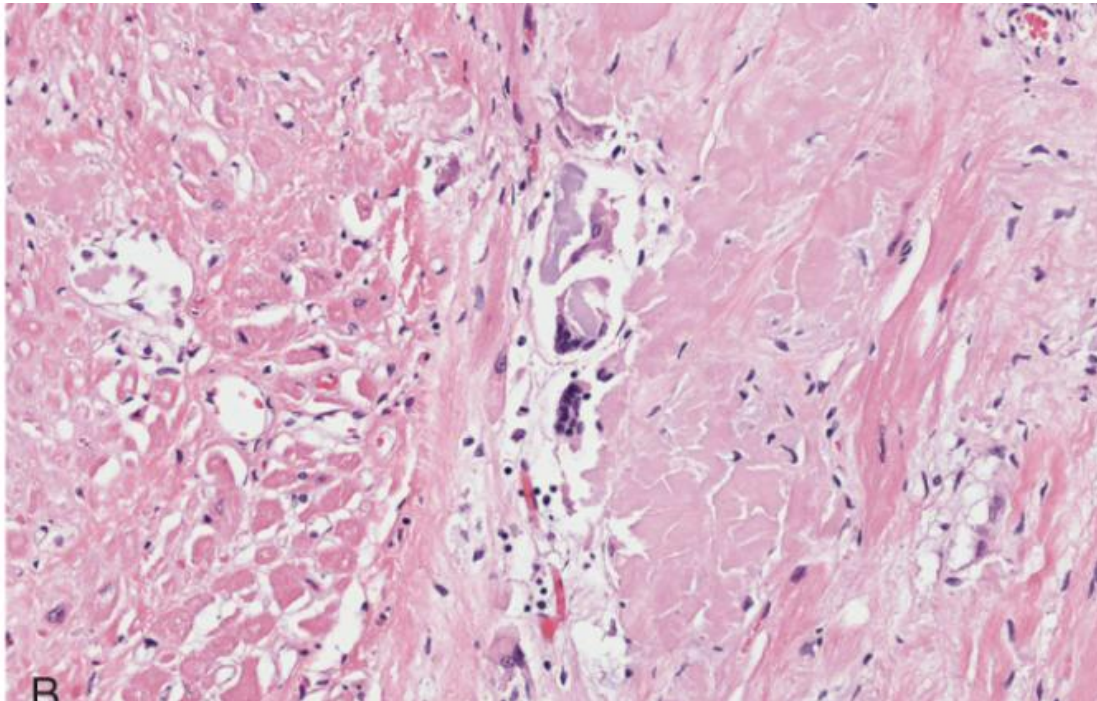
# Καρδιά

- Μονήρης (γηραιά άτομα) ή συστηματική (AL μορφή)
- Όχι εμφανής μακροσκοπικά ή ήπια διόγκωση του οργάνου
- Μακρο: φαιό-ροζ, υποενδοθηλιακές υπεγέρσεις σαν «δροσοσταλίδες», ιδιαίτερα στους κόλπους
- Μικρο: όλο το μυοκάρδιο, μεταξύ των ινών, ατροφία αυτών



# Καρδιά

- Μονήρης (γηραιά άτομα) ή συστηματική (AL μορφή)
- Όχι εμφανής μακροσκοπικά ή ήπια διόγκωση του οργάνου
- Μακρο: φαιό-ροζ, σαν «δροσοσταλίδες» υποενδοθηλιακές υπεγέρσεις, ιδιαίτερα στους κόλπους
- Μικρο: όλο το μυοκάρδιο, μεταξύ των ινών, ατροφία αυτών
- Υπενδοκάρδιες: βλάβες στο σύστημα αγωγιμότητας



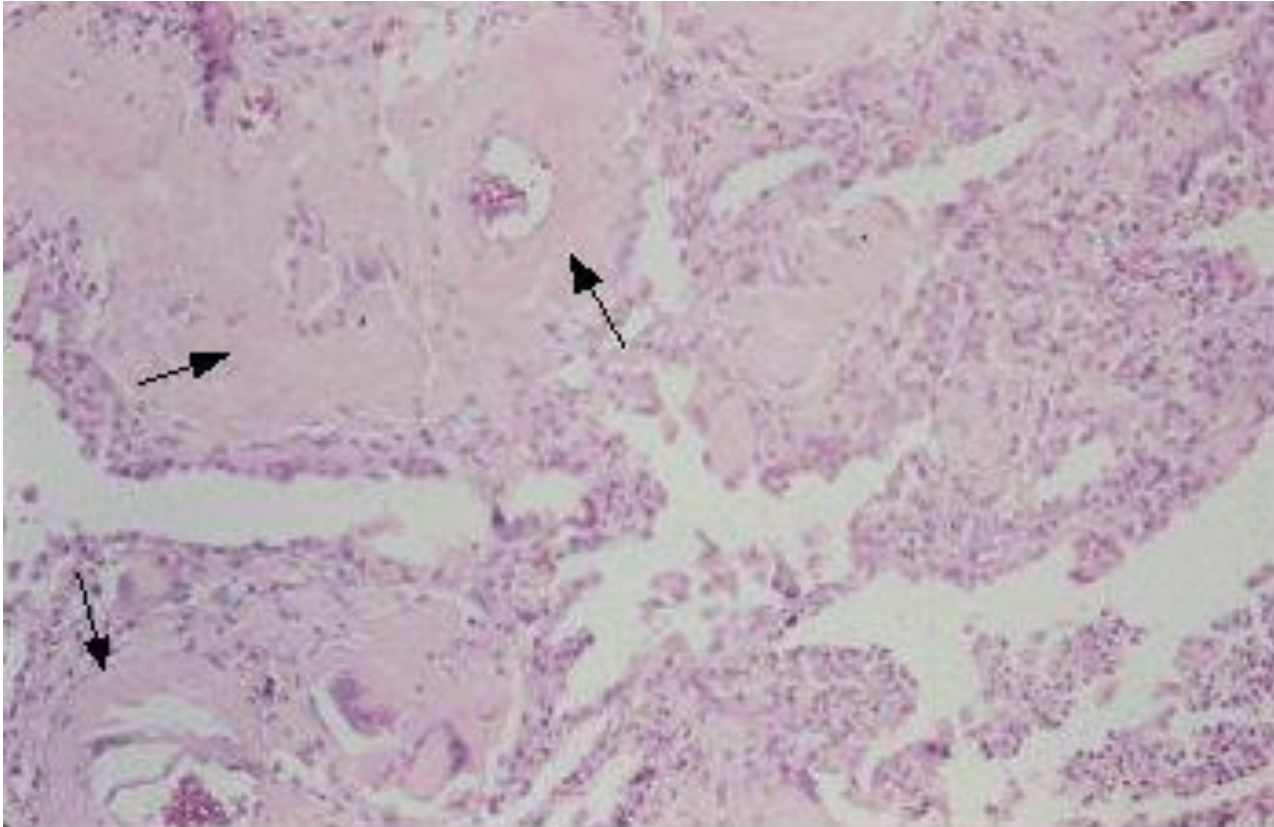
# Άλλα όργανα

- Συστηματική νόσος
- Επινεφρίδια, θυρεοειδής, υπόφυση: Όχι εμφανής διαταραχή της λειτουργίας
- Γαστρεντερικό: ενίοτε μάζες - τυφλή βιοψία
- **Μακρογλωσσία**
- Στον εγκέφαλο ασθενών με Alzheimer





# Πνεύμονες



**Amyloidosis in the lung.** Perivascular deposition of amyloid .



# Κλινικά συμπτώματα

- Τυχαίο εύρημα στην αυτοψία ή σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις και θάνατος
- **Αρχικά μη ειδικά συμπτώματα:** αδυναμία, κόπωση, απώλεια βάρους
- **Νεφρική νόσος, ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία**
  - Νεφρική προσβολή: σοβαρή πρωτεϊνουρία (νεφρωσικό σύνδρομο) νεφρική ανεπάρκεια
- **Καρδιά: Διαταραχές αγωγιμότητας συμφορητική ή περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια**
  - Καρδιακές αρρυθμίες: σημαντική αιτία θανάτου (40% με AL αμυλοειδές)
  - (δυσκολία στην κατάποση και ομιλία)
  - ΓΕΣ δυσαπορρόφηση, διάρροια, διαταραχές πέψης
  - Ευθραυστότητα αγγείων αιμορραγίες
  - Αμυλοειδές AL: Δεσμευση παράγοντα πήξης χ με αποτέλεσμα σοβαρή αιμορραγική διαταραχή

# Διάγνωση

- Υποψία από τα κλινικά σημεία και συμπτώματα
- Βιοψία και χρώση του ιστού με Congo red
- Γενικά η βιοψία λαμβάνεται από το όργανο που θεωρείται προσβεβλημένο σύμφωνα με την κλινική εικόνα (π.χ. Νεφρός)
- Σε τυφλή βιοψία ορθού ή ούλων διαπιστώνεται αμυλοειδές σε 75% των περιπτώσεων γενικευμένης αμυλοείδωσης.
- Εξέταση κοιλιακού λίπους και χρώση με Congo red αποτελεί απλή, χαμηλού-κινδύνου μέθοδο για την ανίχνευση αμυλοειδούς

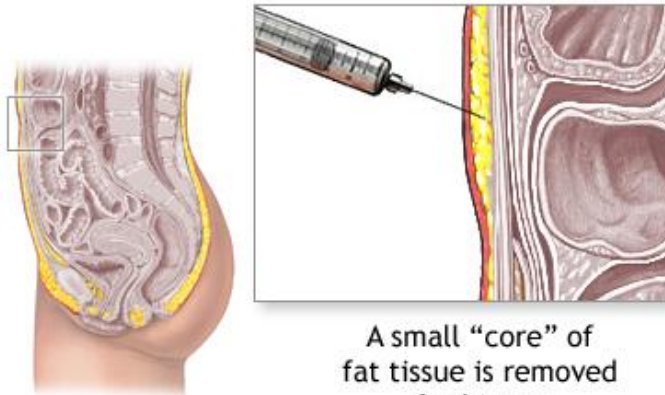
Amyloidosis



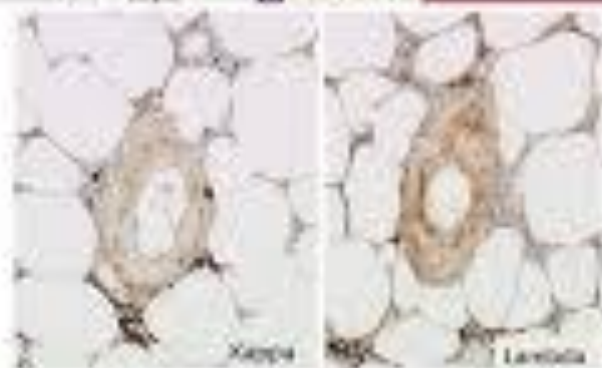
Source: TUSDM

21

(c) 2007, Michael A. Kahn, MD



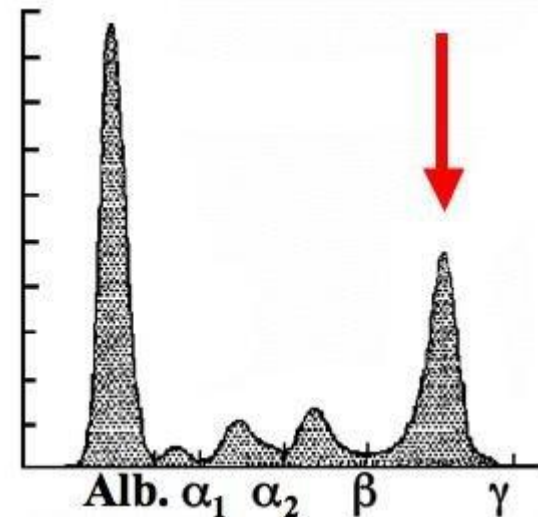
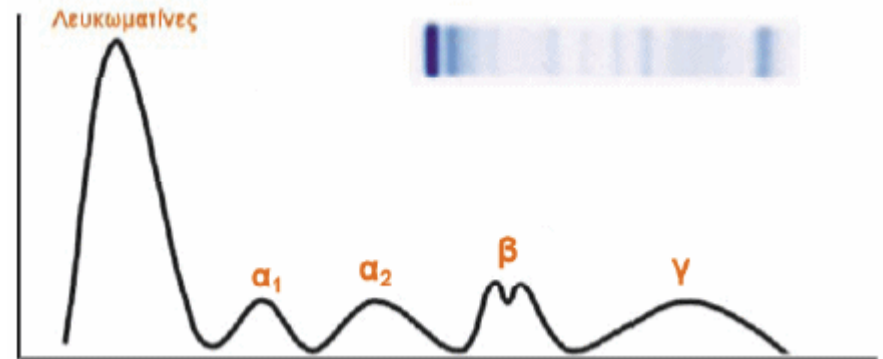
A small "core" of fat tissue is removed for biopsy



# Διάγνωση

- AL αμυλοείδωση:  
ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού και ούρων, καθώς και ανοσοηλεκτροφόρηση - οστεομυελική βιοψία
- Σπινθηρογράφημα με ραδιοσημασμένα συστατικά του αμυλοειδούς P του ορού διάγνωση και παρακολούθηση
- Φασματοσκοπία μάζας για ταυτοποίηση πρωτεϊνικών συστατικών του αμυλοειδούς

Σχήμα 1: Φυσιολογικό πρωτεϊνόγραμμα και κλάσματα ορού





# Εξέλιξη της νόσου

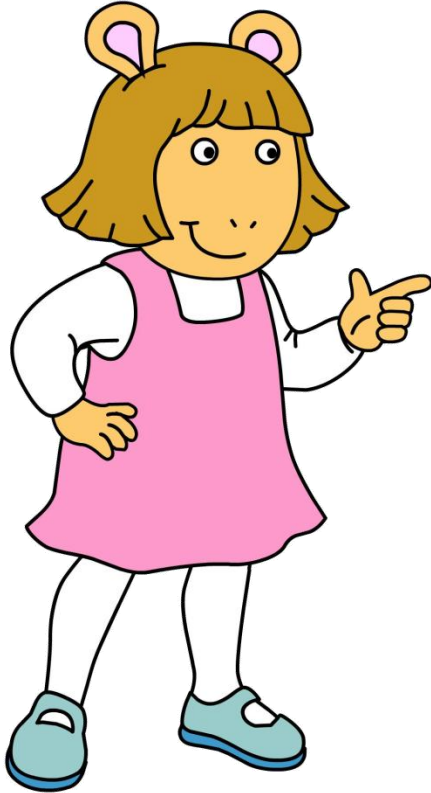
- Πτωχή πρόγνωση σε γενικευμένη αμυλοείδωση
- AL Μέση επιβίωση 1 έως 3 έτη
- Ασθενείς με αμυλοείδωση λόγω μυελώματος: πτωχότερη πρόγνωση - πιθανή ανταπόκριση στα κυτταροτοξικά που δίδονται για θεραπεία του μυελώματος
- AA αντιδραστική αμυλοείδωση: η πρόγνωση εξαρτάται από τον έλεγχο της υποκείμενης κατάστασης,
- Απορρόφηση του αμυλοειδούς μετά τη θεραπεία απαντά σπανίως
- Νέες θεραπείες για διόρθωση εσφαλμένης αναδίπλωσης και αναστολή παραγωγής ινιδίων

# Κλινική περίπτωση



- Η Μ. Π. είναι γυναίκα ασθενής 25 ετών μητέρα 3 παιδιών ηλικίας <5 ετών. Εδώ και 7 μήνες παραπονείται για διαλείπουσα κόπωση, αρθραλγίες, ήπια πυρετική κίνηση και απροσδόκητη απώλεια βάρους.
- Η ιατρός που την εξέτασε διαπίστωσε μικρές εστίες λεύκης στο δέρμα καθώς και ένα αποφολιδωτικό ερύθημα στη μύτη, τα μάγουλα, την πλάτη και το θώρακα

# Εργαστηριακές δοκιμασίες της ΜΠ:



- Θετικά **antinuclear antibody (ANA)** (αντιπυρηνικά αντισώματα)
- Θετικά αντι-**dsDNA** (έναντι διπλής έλικας DNA)
- Θετικά **anti-Smith**
- Υψηλή **erythrocyte sedimentation rate (ESR)** (ΤΚΕ - ταχύτητα καθίζησης ερυθρών)
- Ελαττωμένο **C3 and C4** συμπλήρωμα ορού

# Κλινική περίπτωση (συνέχεια)

- Η ακτινογραφία των αρθρώσεων έδειξε διόγκωση αυτών χωρίς διάβρωση των οστών
- Η ασθενής ΜΤΤ διαγνώσθηκε με **συστηματικό ερυθηματώδη λύκο**
- Αρχικά έλαβε θεραπεία με hydroxychloroquine (Plaquenil) 400mg και Prezolon (Prednisone) 20mg PO daily, και συστήθηκε ανάπαυση και παγωμένα επιθέματα στις αρθρώσεις
- Η ΜΤΤ ανταποκρίθηκε καλά στη θεραπεία, έγινε σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών και συστήθηκε παρακολούθηση κάθε 6 μήνες, εκτός αν επιδεινωθούν τα συμπτώματα



# Εξέλιξη της νόσου της ΜΠ

18 μήνες μετά τη διάγνωση η ΜΠ αναφέρει διογκωμένα χέρια και πόδια και αυξημένη κόπωση. Η ΜΠ το αποδίδει στο γεγονός ότι εργάζεται περισσότερο τον τελευταίο καιρό λόγω απουσίας συναδέλφων



# Εργαστηριακές δοκιμασίες 18 μήνες μετά τη διάγνωση:

|            |                               |               |
|------------|-------------------------------|---------------|
| Sodium     | <b>143mmol/L</b>              | Norm =135-145 |
| Potassium  | <b>4.2mmol/L</b>              | Norm=3.5-5.2  |
| Chloride   | <b>106mmol/L</b>              | Norm=96-106   |
| Total CO2  | <b>21mmol/L</b>               | Norm=20-29    |
| BUN        | <b>34mg/dL</b>                | Norm=8-20     |
| Creatinine | <b>2.6mg/dL</b>               | Norm=0.6-1.1  |
| Glucose    | <b>123mg/dL</b>               | <140          |
| Urinalysis | <b>2+ protein<br/>1+ RBCs</b> |               |



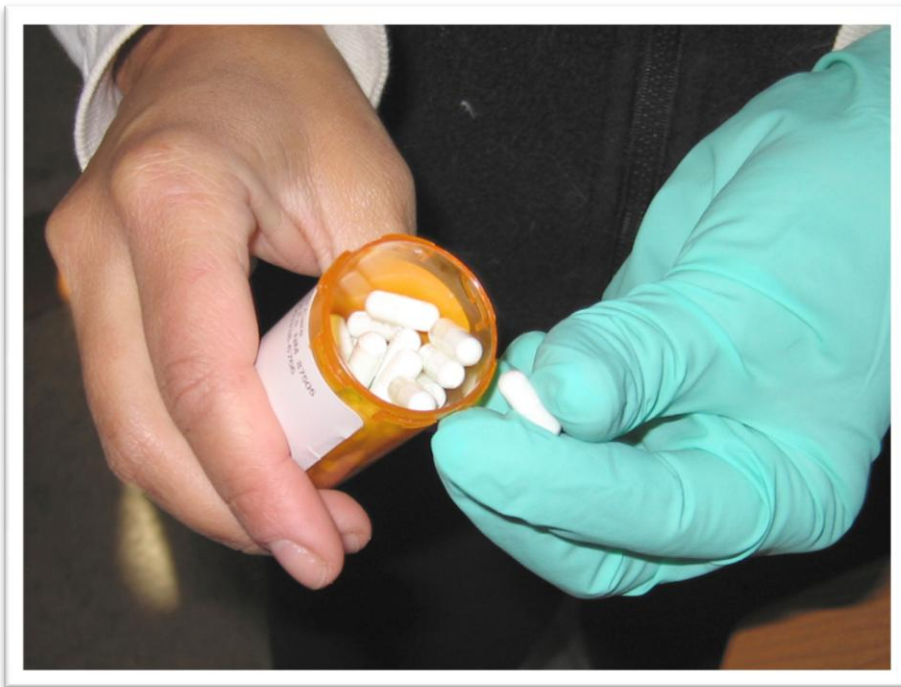
# Ποιός πρέπει να είναι τώρα ο σκοπός της Θεραπείας?



- Σταθεροποίηση των εργαστηριακών
- Μείωση της αρθρικής διόγκωσης και κόπωσης
- Βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας
- Μείωση του κινδύνου των λοιμώξεων

# Ποιά είναι η θεραπεία?

- Κυκλοσφαιμίδη (Endoxan) και ώση κορτιζόνης (1gr Solumedrol X3 d)
  - Αλκυλοποιητικός παράγοντας ο οποίος δίδεται ως ανοσοκατασταλτικό





# Εξέλιξη της νόσου

Η κατάσταση της μετά τη συνδυασμένη θεραπεία παρουσίασε βελτίωση

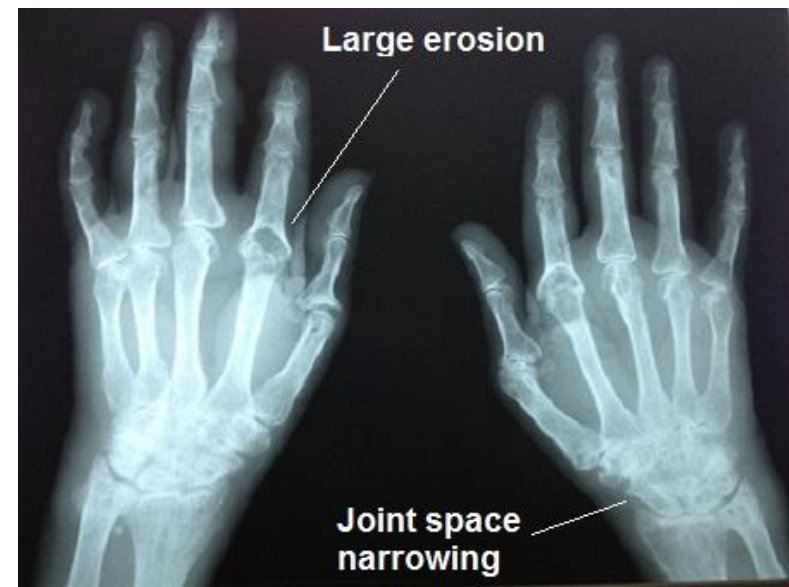
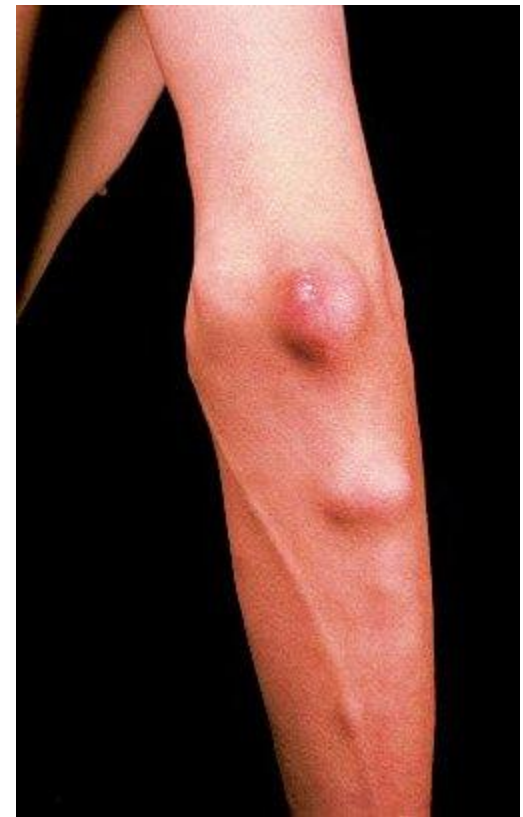
Η ΜΤΠ παρακολουθείται από το Ρευματολογικό Ιατρείο 2 φορές το μήνα για τους επόμενους 3 μήνες.

# Κλινική περίπτωση 2

- Γυναίκα 37 ετών εμφανίζει πόνο στους καρπούς εδώ και 3 μήνες. Συμβουλευτήκε το γιατρό της, όταν δυνάμωσε ο πόνος, ο οποίος συμπληρώθηκε με πρωινή δυσκαμψία των αρθρώσεων και δυσκολευόταν πλέον να κάνει τις δουλειές του σπιτιού και να φροντίσει τον κήπο της
- Στην εξέταση διαπιστώθηκε ότι οι αρθρώσεις των καρπών και των δακτύλων και των δυο χεριών ήταν διογκωμένες και επώδυνες αλλά όχι παραμορφωμένες
- **Εργαστηριακά:**
  - Αυξημένη c-αντιδρώσα πρωτεϊνη (CRP) ( $27 \text{ mg}^{-1}$ , normal  $<10$ ),
  - Αιματοκρίτης και λευκά: κ.φ.
  - Ρευματοειδής παράγοντας ΡΤΤ(-)
  - ANA (-)



- Κλινική διάγνωση: **αρχόμενη ρευματοειδής αρθρίτιδα**
  - Θεραπεία: Αντιφλεγμονώδες (ibuprofen)
- Παρά τη αρχική βελτίωση στον πόνο, η **δυσκαμψία και διόγκωση** των αρθρώσεων παρέμειναν, και 1 μήνα αργότερα προσβλήθηκαν και τα γόνατα
  - Η ασθενής συμβουλευτήκε Ρευματολόγο
- 6 μήνες μετά την αρχική εμφάνιση της νόσου, η ασθενής εμφάνισε δυο **υποδόρια οζίδια** στον αριστερό αγκώνα: μικρά, ανώδυνα, ακίνητα και σκληρά
  - Θετική δοκιμασία για ΡΤΤ (τιτλος 1/64).
- Η ακτινογραφία των χεριών έδειξε **οστικές διαβρώσεις** σε φάλαγγες και μετακάρπια
  - Αυξημένη CRP (43 mg l<sup>-1</sup>).
- Βιοψία: **σχηματισμός pannus** στις αρθρώσεις



Early RA



Advanced RA





- Ο Ρευματολόγος συνέστησε μεθοτρεξάτη εβδομαδιαίως σε χαμηλές δόσεις
- Η Θεραπευτική αγωγή οδήγησε σε ύφεση της νόσου για πολλά χρόνια

# Κλινική περίπτωση 3

- Γυναίκα 38 ετών προσέρχεται στα ΕΙ της ΩΡΛ παραπονούμενη για ξηροστομία
- Αυξημένη ΤΚΕ
- 6 μήνες αργότερα: επιπεφυκίτιδα και κάψιμο στα μάτια
- Εργαστηριακά: ΡΤΤ + (titre 1/64); Αύξηση IgG= 28g/l (NR 7.2-19.0), ήπια αυξημένη IgM= 2.8g/l (NR 0.5-2.0) και φυσιολογική IgA.
- Schirmer's test: παθολογικό (μόνο 3.5mm της ταινίας στο ΔΟ και 1.5mm στον ΑΟ βράχηκαν με δάκρυα).
- Οφθαλμικές σταγόνες methylcellulose για την αποφυγή εξέλκωσης του κερατοειδούς



- **Μετά από λίγα χρόνια:** ↑ΡΤΠ, ↑ ANA καθώς και ↑ αντι-Ro και αντι-La.
- **7 έτη αργότερα:** ξηροστομία, ξηροφθαλμία (*sicca complex*), ήπια, αμφοτερόπλευρη, μη διαβρωτική πολυαρθρίτιδα στα χέρια, καρπούς και γόνατα
- Τέθηκε η διάγνωση του [Sjögren's syndrome](#)
- Η νόσος είχε ήπια κλινική πορεία. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη βελτίωσαν τα συμπτώματα της αρθρίτιδος αλλά δεν είχαν επίδραση στο *sicca complex* (ξηροστομία - ξηροφθαλμία)

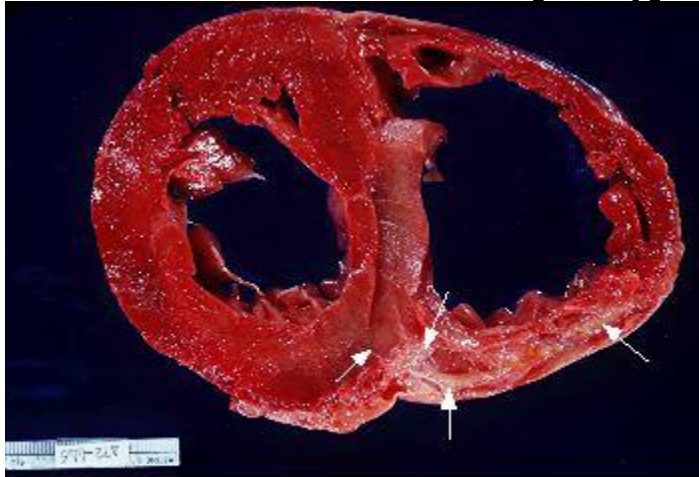


# Κλινική περίπτωση 5

- Άνδρας 59 ετών εμφανίζει αρρυθμίες και ο καρδιολόγος διαπιστώνει **περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια**. Κατά την κλινική εξέταση διαπιστώνεται ήπια ηπατομεγαλία.
- Εργαστηριακά εμφανίζει ήπια αναιμία, αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης καθώς και των τρανσαμινασών. Το ΗΚΓ δείχνει μειωμένα δυναμικά. Επίσης διαπιστώνεται αύξηση των λ ελαφρών αλυσίδων στα ούρα καθώς και αύξηση των πλασματοκυττάρων στο μυελό των οστών.
- Η βιοψία του περιομφαλικού λίπους είναι **θετική για αμυλοειδές**.
- Ο ασθενής καταλήγει μετά 6 μήνες από αιφνίδιο θάνατο.

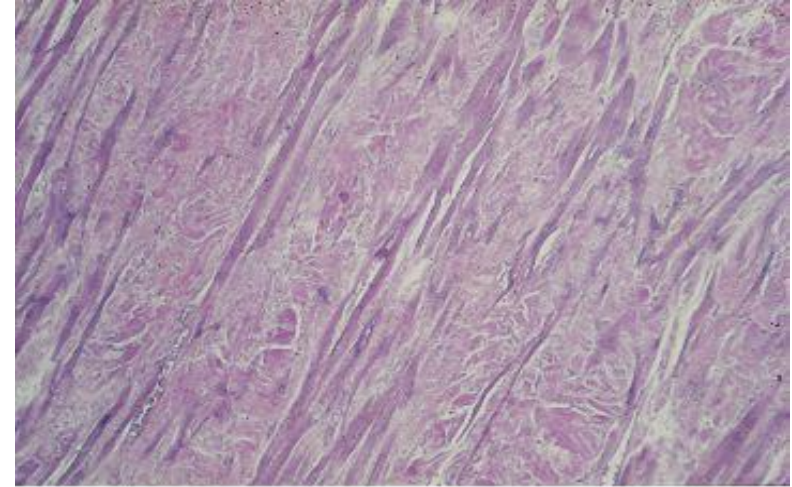


# Ευρήματα νεκροψίας

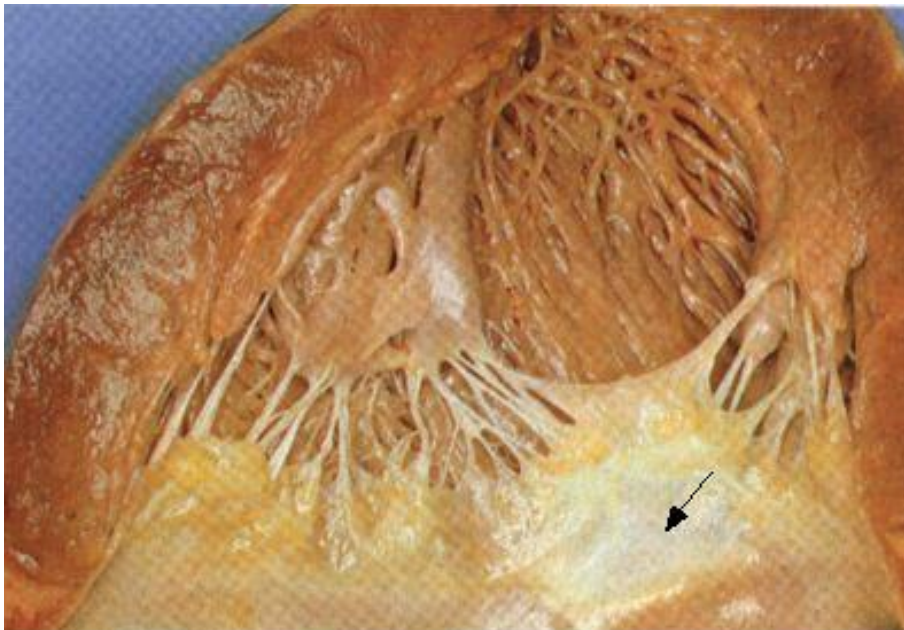


**Horizontal cross-section of the heart.** The heart is hypertrophic and the light-colored masses observed in the ventricular wall are amyloid deposits.

Καρδιά

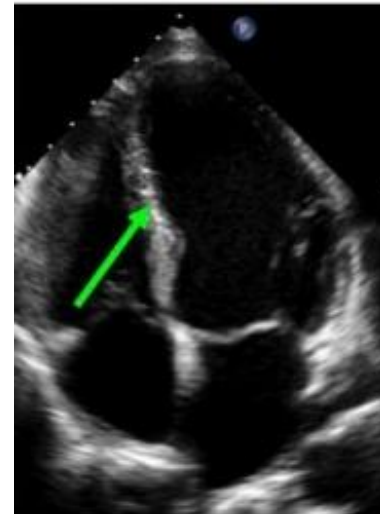


**Heart histology** (hematoxylin and eosin stain). The homogeneous pink material deposited between the atrophic cardiac muscle fibers is amyloid.

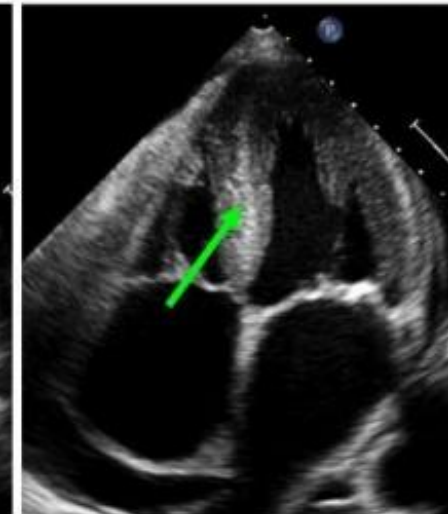


**Endocardium** (heart). The white patch indicates an area of amyloid deposition in the endocardium.

Ηωσινοφιλικές εναποθέσεις μεταξύ των γραμμωτών μυικών ινών



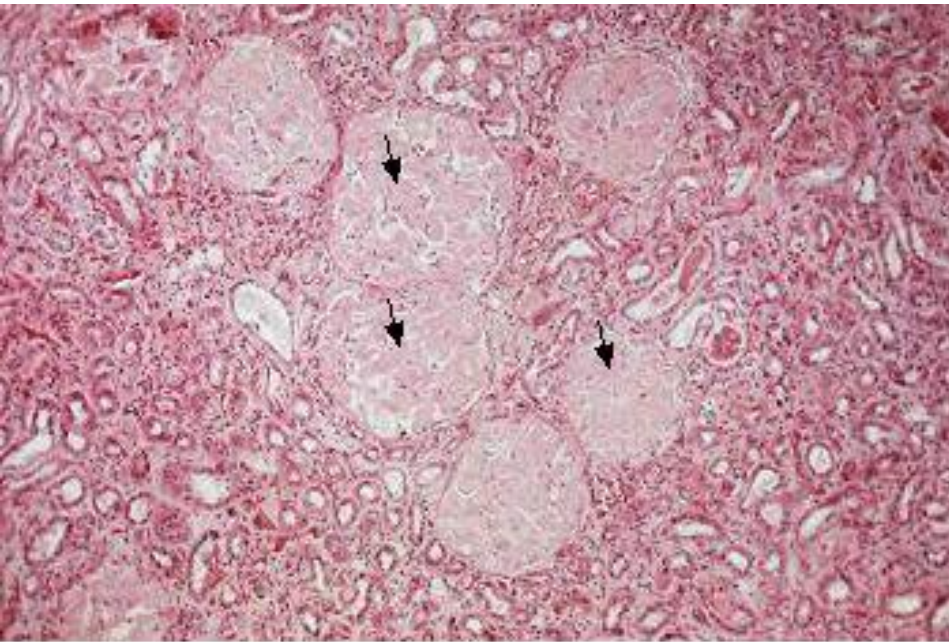
Normal Patient



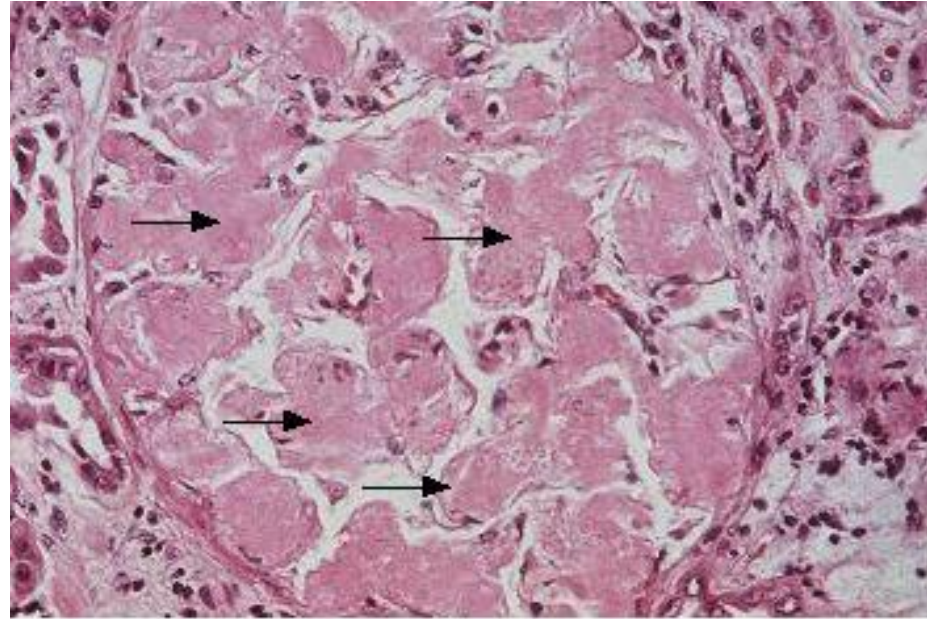
Patient with Amyloid Deposits in Heart



# Νεφροί

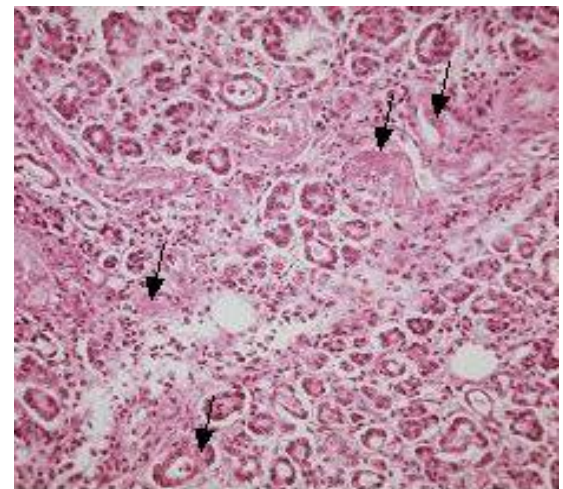


**Histology of the kidney in amyloidosis.** Deposits are present in the vessels of the renal glomeruli.



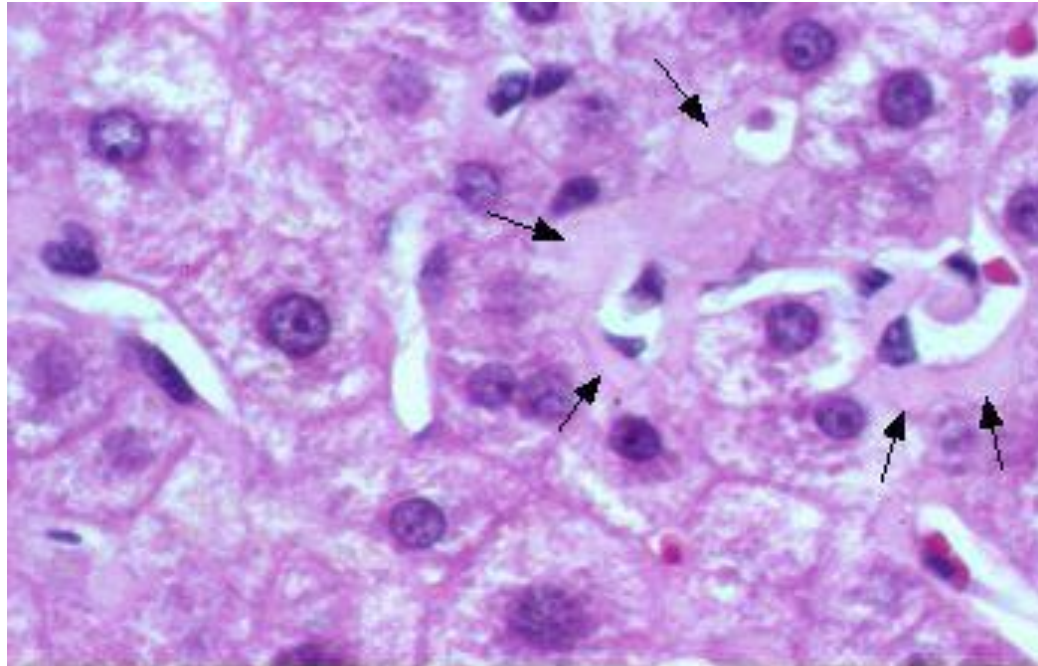
Deposits of amyloid in a renal glomerulus.

Εναποθέσεις ηωσινόφιλου υλικού στα σπειράματα, τα νεφρικά σωληνάρια και τα αγγεία



Deposits of amyloid in the basement membranes of renal tubules.

# Ήπαρ

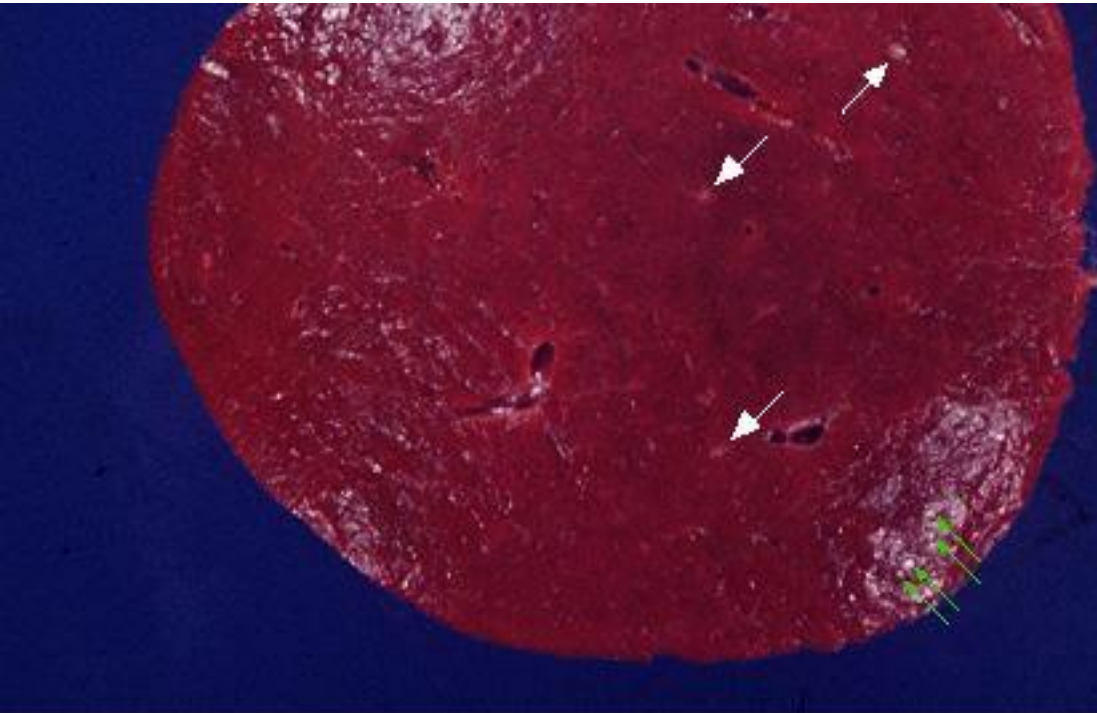


**Amyloidosis in the liver.** Deposits of amyloid in the spaces of Disse with atrophy of the hepatocytes.

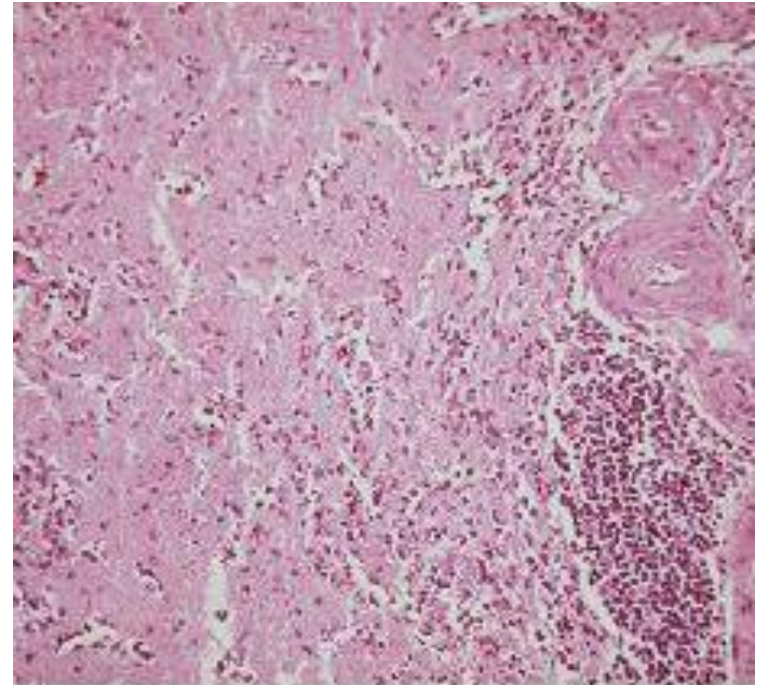
Εναπόθεση ηωσινόφιλου (ροζ) υλικού στο χώρο του Disse



# Σπλήνας



**Gross photograph of spleen** (cut surface). The distinct white spots are amyloid infiltrates in the white pulp. Larger deposits are seen as white dots in the area of reflection at the lower right (small green arrows).



Deposition of amyloid in the white pulp of the spleen. The large pink area on the left side of the image consists of amyloid.



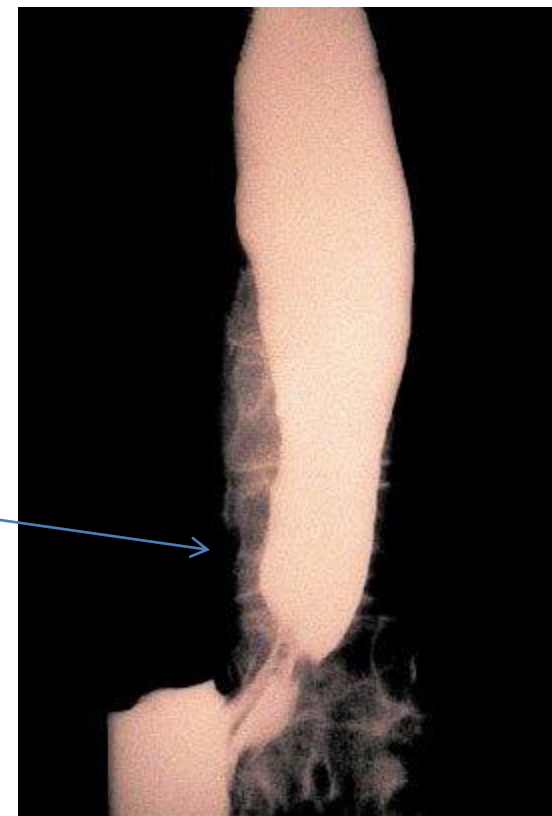
# Κλινική περίπτωση 4

- Γυναίκα ασθενής εμφανίζει από την ηλικία των 20 ετών [Raynaud's phenomenon](#) .
- Αρκετά χρόνια μετά παραπονείται για πάχυνση του δέρματος των δακτύλων και αργότερα του προσώπου κυρίως γύρω από το στόμα. Μια φορά παρατήρησε δερματικό έλκος στο δεξιό δείκτη από το οποίο, με την πίεση, έβγαινε λευκωπό υλικό σαν κιμωλία

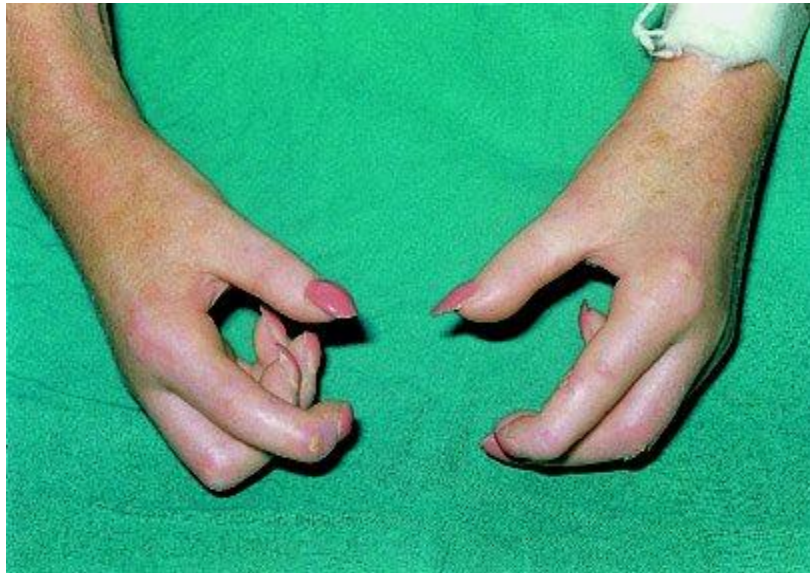


# Κλινική περίπτωση 4

- Στην ηλικία των 54 ετών, παρουσιάζει **δυσφαγία**: μπορούσε να καταπιεί τις στερεές τροφές μόνο με τη συνοδεία υγρού
- Στα 56 εμφανίζει **διάρροια**.
- Η εξέταση του ΓΕΣ με βάριο έδειξε διαφραγματοκήλη, **ατονικό οισοφάγο** και στομάχι, καθώς και ανώμαλα διατεταμένη νήστιδα



- **Ηλικία 59 ετών:**
- Διαπιστώνεται **σκληροδακτυλία** και τυπικές **δερματικές αλλοιώσεις της σκληροδερμίας**
- **Ασβεστοποιημένα οζίδια** στα δάκτυλα και τους βραχίονες, τηλαγγειεκτασία στα χέρια, πρόσωπο και χείλη



- *Δυο χρόνια αργότερα* εμφάνισε δύσπνοια, οίδημα στους αστραγάλους και επιδείνωση της διάρροιας. Οι δοκιμασίες του αναπνευστικού έδειξαν **περιοριστική πνευμονοπάθεια**. Ο καρδιακός καθετηριασμός έδειξε **πνευμονική υπέρταση** σχετιζόμενη με σκληροδερμία
- Πειραματικές δοκιμές νέων φαρμάκων δεν απέδωσαν και η πνευμονική υπέρταση σταθεροποιήθηκε με τη λήψη ενδοφλέβιας προστακυκλίνης

