

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

Κλινικοεργαστηριακές εκδηλώσεις

Αντώνης Φανουριάκης

Ρευματολόγος

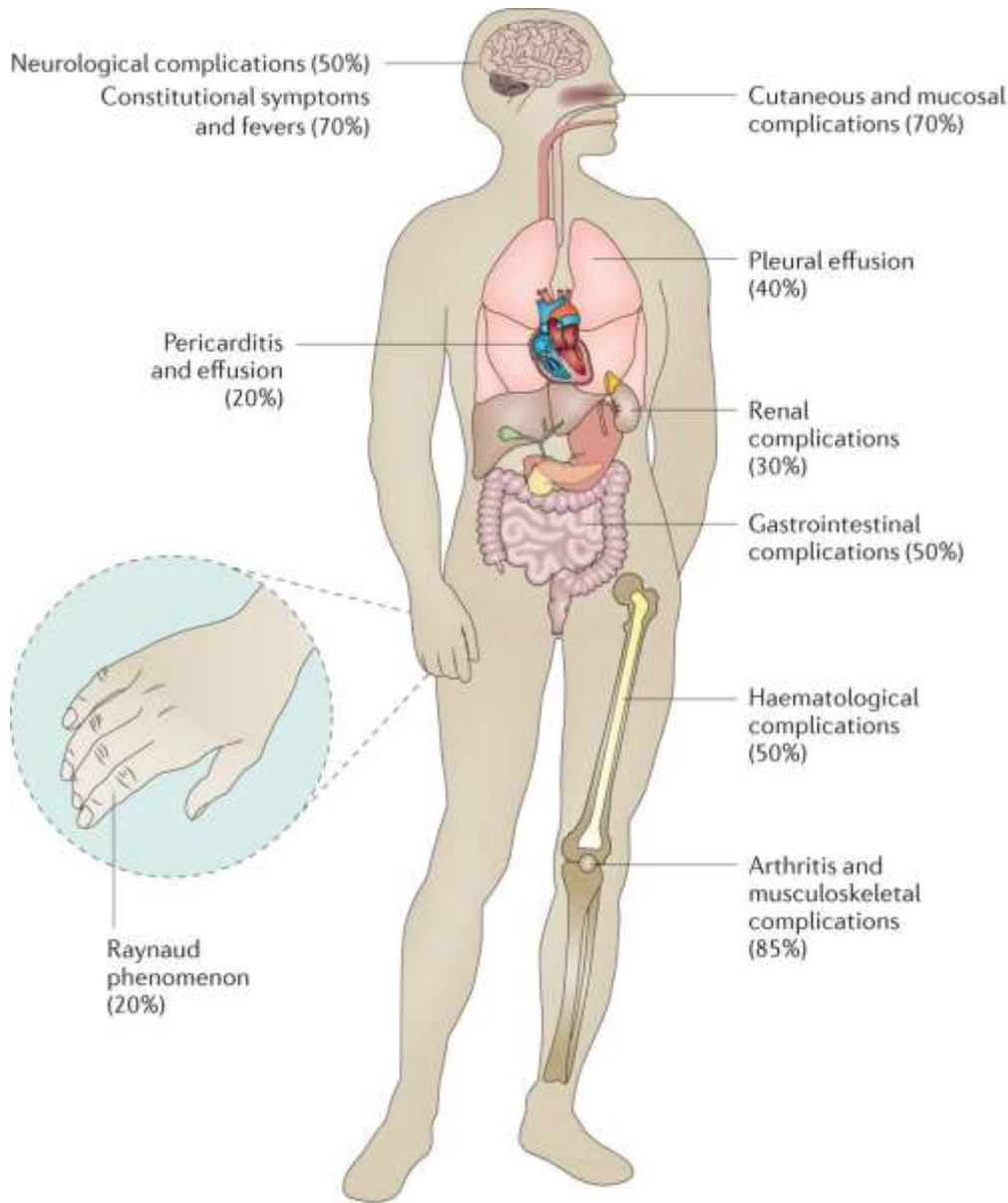
Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

Τι είναι ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος;

- **Αυτοάνοση, πολυ-οργανική νόσος**
- Ανήκει στην κατηγορία **νοσημάτων του συνδετικού ιστού**
- Δεν είναι συχνή, αλλά ούτε πολύ σπάνια (συχνότητα ~0.1%)
- Κυρίως – αλλά όχι αποκλειστικά – σε **γυναίκες**
- Εμφανίζεται σε **ηλικίες 15 έως 50 ετών** (υπάρχει και παιδιατρικός λύκος)



Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ)



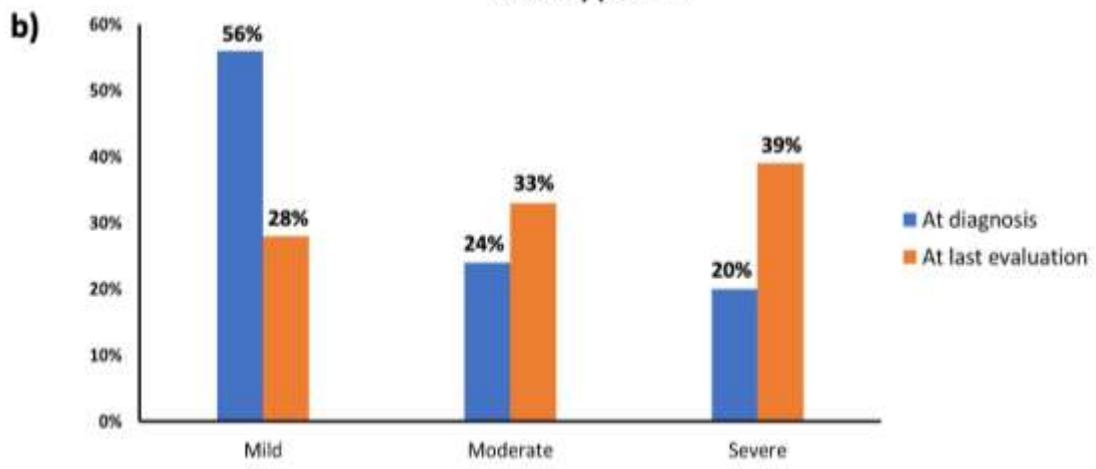
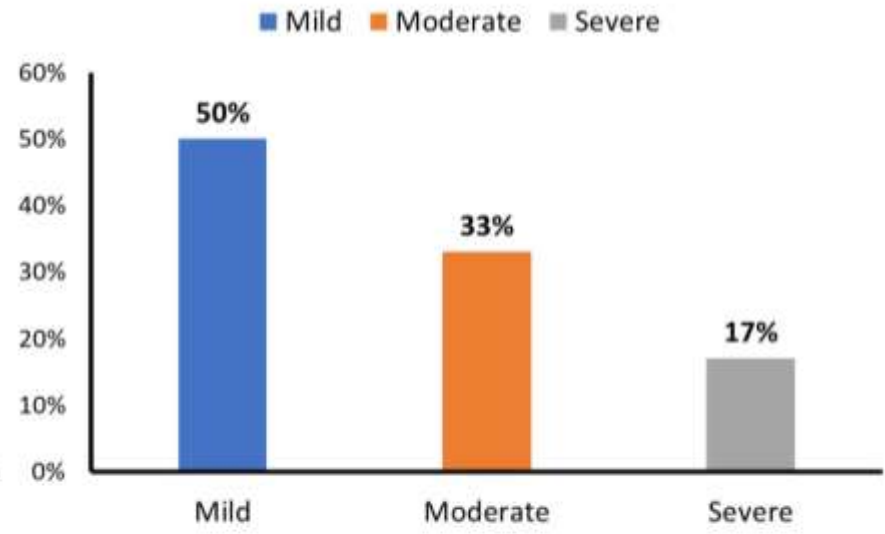
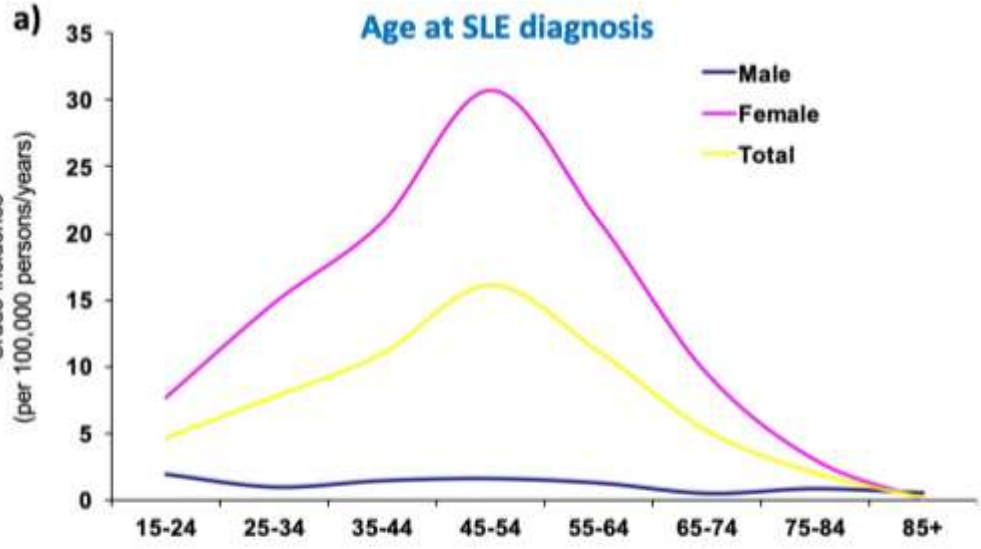
- Ετερογενής νόσος, με πλειάδα οργάνων που μπορεί να προσβληθούν
- Ποικίλου βαθμού σοβαρότητα κλινικών εκδηλώσεων (π.χ. ήπια υμενίτιδα ... απειλητική για τη ζωή θρομβοπενία)
- «Ενεργότητα» (αντιστρέψιμη) ≠ «χρονιότητα» (μη αντιστρέψιμη)
- Ορολογική ενεργότητα
- Μη ειδικές εκδηλώσεις (πόνος, κόπωση) είναι συχνές

Demographic characteristics

	N = 707
Female/Male ratio	~ 9:1
Urban/Rural inhabitation, %	~3:1
Age at SLE diagnosis (years), mean (SD)	37.9 (15.7)
Duration after SLE diagnosis, Median (IQR)	8(12)
Current smoking, %	32.9 %
Obesity (BMI>30), %	22.7 %



~1/4 pts were diagnosed with lupus at age > 50 y.o



Πως εμφανίζεται ο λύκος?

Clinical items	At diagnosis	Cumulatively
Arthritis, n(%)	521 (73.3)	505 (85.6)
Acute cutaneous lupus, n(%)	368 (52.8)	388 (55.1)
Malar Rash, n(%)	299 (42.4)	340 (48.2)
Photosensitivity, n(%)	463 (65.6)	520 (72.3)
Chronic cutaneous lupus, n(%)	69 (9.8)	78 (11.1)
Oral/Nasal ulcers, n(%)	132 (18.8)	194 (26.6)
Non-scarring alopecia, n(%)	172 (24.4)	242 (34.8)
Lupus Nephritis, n(%)	73 (10.3)	150 (21.3)
Primary NPSLE, n(%)	76 (10.7)	119 (16.8)
Serositis, n(%)	78 (11)	128 (18.1)
Leukopenia, n(%)	156 (22.1)	240 (34)
AIHA, n(%)	20 (2.8)	24 (3.4)
Thrombocytopenia, n(%)	84 (11.9)	116 (16.4)
Raynaud's, n(%)	233 (33.1)	267 (37.9)
Fever, n(%)	182 (26.1)	225 (32.1)

- ❑ **Raynaud's** and **πυρετός** είναι συχνές εκδηλώσεις κατά τη πρωτοδιάγνωση
- ❑ Η νεφρίτιδα τους ΣΕΛ δεν είναι τόσο συχνή όσο στη διεθνή βιβλιογραφία
- ❑ Αυξημένο ποσοτό νευροψυχιατρικών εκδηλώσεων

Κριτήρια ταξινόμησης ΣΕΛ

Κριτήρια ταξινόμησης ΣΕΛ

ACR 1997

THE 1982 REVISED CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

ENG M. TAN, ALAN S. COHEN, JAMES F. FRIES, ALFONSE T. MASI,
DENNIS J. MESHANE, NAOMI F. ROTHFIELD, JANE GREEN SCHALLER,
NORMAN TALAL, and ROBERT J. WINCHESTER

SLICC 2012

Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

Michelle Petri,¹ Ana-Maria Orbai,¹ Graciela S. Alarcón,² Caroline Gordon,³ Joan T. Merrill,⁴
Paul R. Fortin,⁵ Ian N. Bruce,⁶ David Isenberg,⁷ Daniel J. Wallace,⁸ Ola Nived,⁹
Gunnar Sturfelt,⁹ Rosalind Ramsey-Goldman,¹⁰ Sang-Cheol Bae,¹¹ John G. Hanly,¹²
Jorge Sánchez-Guerrero,¹³ Ann Clarke,¹⁴ Cynthia Aranow,¹⁵ Susan Manzi,¹⁶ Murray Urowitz,¹⁷
Dafna Gladman,¹⁷ Kenneth Kalunian,¹⁸ Melissa Costner,¹⁹ Victoria P. Werth,²⁰ Asad Zoma,²¹
Sasha Bernatsky,¹⁴ Guillermo Ruiz-Irastorza,²² Munther A. Khamashta,²³ Soren Jacobsen,²⁴
Jill P. Buyon,²⁵ Peter Maddison,²⁶ Mary Anne Dooley,²⁷ Ronald F. van Vollenhoven,²⁸
Ellen Ginzler,²⁹ Thomas Stoll,³⁰ Christine Peschken,³¹ Joseph L. Jorizzo,³²
Jeffrey P. Callen,³³ S. Sam Lim,³⁴ Barri J. Fessler,³ Murat Inanc,³⁵ Diane L. Kamen,³⁶
Anisur Rahman,⁷ Kristjan Steinsson,³⁷ Andrew G. Franks Jr.,²⁵ Lisa Sigler,¹
Suhail Hameed,¹ Hong Fang,¹ Ngoc Pham,¹ Robin Brey,³⁸ Michael H. Weisman,³⁹
Gerald McGwin Jr.,² and Laurence S. Magder⁴⁰

ACR/EULAR 2019

2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus

Martin Aringer,¹ Karen Costenbader,² David Daikh,³ Ralph Brinks,⁴ Marta Mosca,⁵
Rosalind Ramsey-Goldman,⁶ Josef S Smolen,⁷ David Wolfe,⁸ Dimitrios T Boumpas,^{9,10}
Diane L Kamen,¹¹ David Jayne,¹² Ricard Cervera,¹³ Nathalie Costedoat-Chalumeau,¹⁴
Betty Diamond,¹⁵ Dafna D Gladman,¹⁶ Bevra Hahn,¹⁷ Falk Hiepe,¹⁸
Soren Jacobsen,¹⁹ Dinesh Khanna,²⁰ Kirsten Lerstrøm,²¹ Elena Massarotti,^{22,23}
Joseph McCune,²⁰ Guillermo Ruiz-Irastorza,²⁴ Jorge Sanchez-Guerrero,^{25,26}
Matthias Schneider,²⁷ Murray Urowitz,²⁸ George Bertsias,²⁹ Birba F Hoyet,^{30,31}
Nicola Leuchten,¹ Chiara Tanzi,³¹ Sara K Tedeschi,^{32,33} Zahi Touma,³³
Gabriela Schmajuk,³ Branimir Anic,³⁴ Florence Assan,³⁵ Tak Mao Chan,³⁶
Ann Elaine Clarke,¹⁷ Mary K Crow,³⁸ László Czirják,³⁹ Andrea Doria,⁴⁰
Winfried Graninger,⁴¹ Bernadett Haldó-Kiss,³⁹ Sarfaraz Hasni,⁴² Peter M Izmirly,⁴³
Michelle Jung,³⁷ Gábor Kumánovics,³⁹ Xavier Mariette,^{44,45} Ivan Padjen,³⁴
José M Pego-Retigosa,⁴⁶ Juanita Romero-Díaz,⁴⁷ Iñigo Rúa-Figueroa Fernández,⁴⁸
Raphaële Seror,²⁵ Georg H Stummvoll,⁴⁹ Yoshiya Tanaka,^{50,51} Maria G Tektonidou,⁵¹
Carlos Vasconcelos,⁵² Edward M Vital,^{53,54} Daniel J Wallace,⁵⁵ Sule Yavuz,⁵⁶
Pier Luigi Meroni,⁵⁷ Marvin J Fritzel,⁵⁸ Ray Naden,⁵⁹ Thomas Dörner,⁶⁰
Sindhu R Johnson^{60,61}

Για τη διάγνωση του ΣΕΛ, συχνά χρησιμοποιούνται τα κριτήρια ταξινόμησης (ACR 1997 η SLICC 2012)

2. ACR criteria	
Malar rash	[]
Discoid rash	[]
Photosensitivity	[]
Mucosal ulcers	[]
Arthritis	[]
Serositis (pleurisy or pericarditis)	[]
Renal [Proteinuria > 0,5 gr/d or 3+, casts (RBC, Hb, granular)]	[]
CNS (seizures, psychosis)	[]
Haematological disorders (Hemolytic anemia, WBC<4000 (x2), LYMPH <1500 (x2), PLT <100.000 - no offending drugs)	[]
Immunological disorders [anti-DNA, anti-Sm, aPL, anti-CL IgG /IgM (+), LA (+), false(+) VDRL]	[]
Positive ANA – no offending drugs	[]

SLICC[†] Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

Requirements: ≥ 4 criteria (at least 1 clinical and 1 laboratory criteria)
OR biopsy-proven lupus nephritis with positive ANA or Anti-DNA

Clinical Criteria

1. Acute Cutaneous Lupus*
2. Chronic Cutaneous Lupus*
3. Oral or nasal ulcers *
4. Non-scarring alopecia
5. Arthritis *
6. Serositis *
7. Renal *
8. Neurologic *
9. Hemolytic anemia
10. Leukopenia *
11. Thrombocytopenia (<100,000/mm³)

Immunologic Criteria

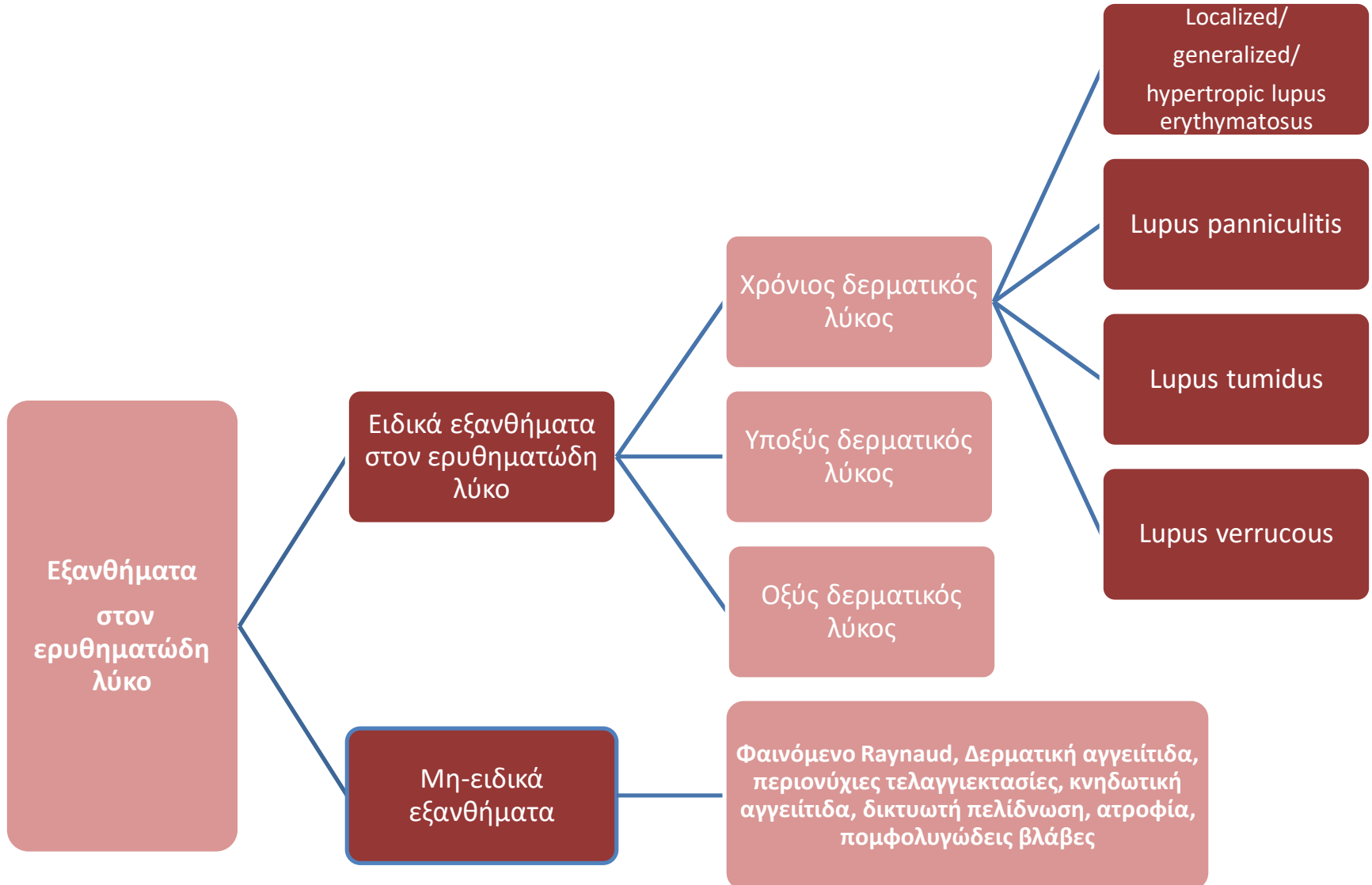
1. ANA
2. Anti-DNA
3. Anti-Sm
4. Antiphospholipid Ab *
5. Low complement (C3, C4, CH50)
6. Direct Coombs' test (do not count in the presence of hemolytic anemia)

[†]SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

* See notes for criteria details

Αλλά τα κριτήρια ταξινόμησης δεν είναι διαγνωστικά κριτήρια!

Δερματικές εκδηλώσεις στον ερυθηματώδη λύκο



Χρόνιος Δερματικός Λύκος (CCLE)

Lupus profundus
(Ιστολογικά-Λοβώδης
υποδερματίτιδα που
οδηγεί σε ατροφία
δέρματος και
υποδορίου και
έλκωση)



LE παλαμών/
πελμάτων



Σπάνια μορφή,
ανθεκτική στη
θεραπεία

Στοματικής
κοιλότητας/
χειλέων

Κλινικά και
ιστολογικά
παρόμοιες με ΔΕΛ.
Διαφέρουν από
ελκώσεις στόματος
που συμβαίνουν
στον ΣΕΛ



Υπερτροφικός
ερυθηματώδης
λύκος

Δισκοειδής λύκος
(ερύθημα,
τηλαγγειεκτασίες, λέπι,
θυλακικά βύσματα,
ακολουθεί ατροφία/ουλή)

Διάσπαρτος



Εντοπισμένος



Τα πολλαπλά εξανθήματα του ΣΕΛ

Οξύς ΔΕΛ



Οξύς – Υποξύς ΔΕΛ Πορεία



Έναρξη



Πλήρης έκθυση



Μετά θεραπεία

Τα πολλαπλά εξανθήματα του ΣΕΛ

Χρόνιος ΔΕΛ

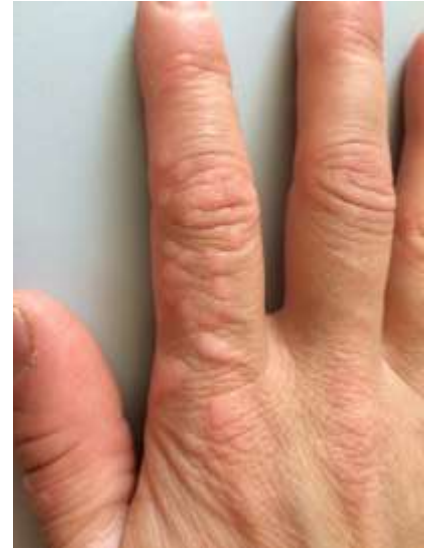
Ουλωτική αλωπεκία



Chillblain lupus (χείμετρα)



Lupus verrucosus (wart-like)



Lupus tumidus



ΣΕΛ – Κλινικές εκδηλώσεις

- **Αρθρίτιδα** (90%)
 - Τυπικά μη διαβρωτική, συμμετρική πολυαρθρίτιδα (αντίθετα με την RA)
 - Φλεγμονή τενόντων → **Αρθροπάθεια Jaccoud**
- **Αιματολογικός** (35-40%)
 - **Λευκοπενία**
 - Πρέπει να διαχωριστεί από φαρμακευτική λευκοπενία
 - **Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία** (5%)
 - **Θρομβοπενία** (10-25%): συνήθως ήπια ~100-150.000
 - Θεραπεία αν PLTs < 20.000

Requirements: ≥ 4 criteria (at least 1 clinical and 1 laboratory criteria)
OR biopsy-proven lupus nephritis with positive ANA or Anti-DNA

Clinical Criteria

1. Acute Cutaneous Lupus*
2. Chronic Cutaneous Lupus*
3. Oral or nasal ulcers *
4. Non-scarring alopecia
5. Arthritis *
6. Serositis *
7. Renal *
8. Neurologic *
9. Hemolytic anemia
10. Leukopenia *
11. Thrombocytopenia (<100,000/mm³)

[†]SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics
* See notes for criteria details

Immunologic Criteria

1. ANA
2. Anti-DNA
3. Anti-Sm
4. Antiphospholipid Ab *
5. Low complement (C3, C4, CH50)
6. Direct Coombs' test (do not count in the presence of hemolytic anemia)

Πλευρίτιδα - Περικαρδίτιδα

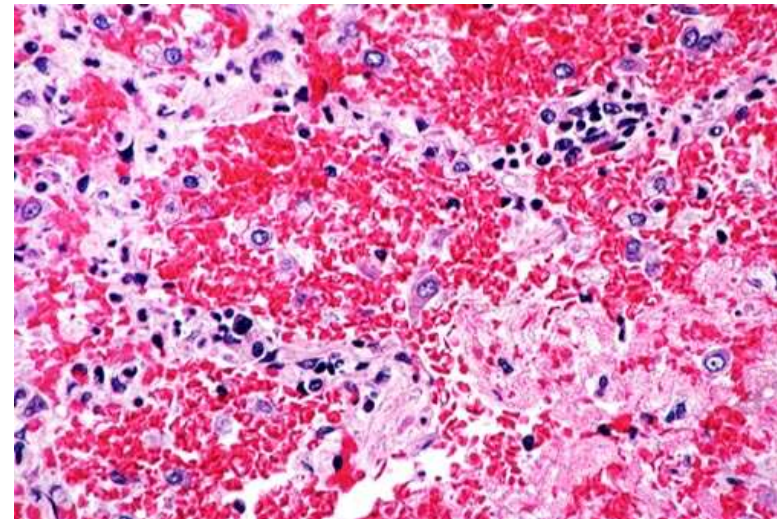
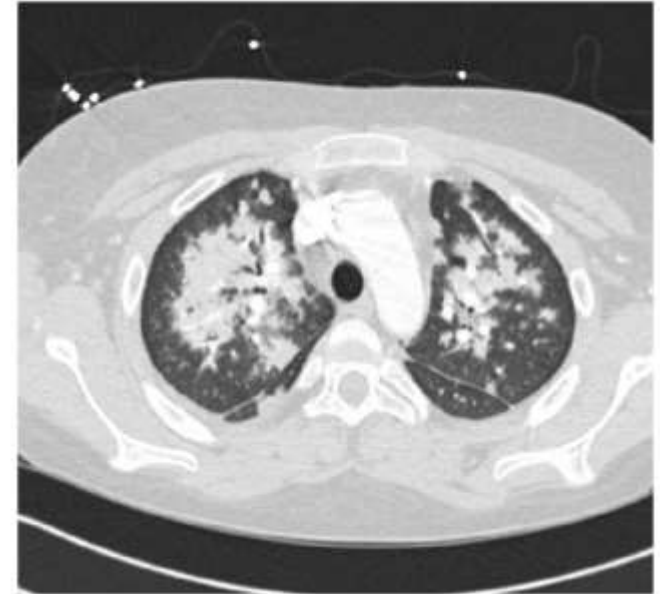
- **Κριτήριο ταξινόμησης ΣΕΛ**
 - ACR (1997) και SLICC (2012)
- Πλευριτική συλλογή συνήθως μικρή ή μέτρια – συχνά αμφοτερόπλευρη
 - Σπάνια μεγάλη ή ανθεκτική
- Ενίοτε ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα
- **Τχ**
 - **Textbooks:** ΜΣΑΦ
 - **Πρακτικά:** Χαμηλές δόσεις GCs (20-40 mg/d με tapering)



Πνευμονίτιδα λύκου και Κυψελιδική αιμορραγία

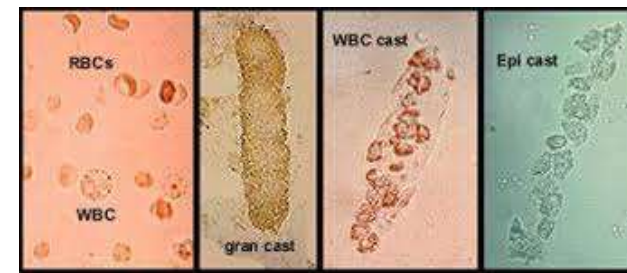
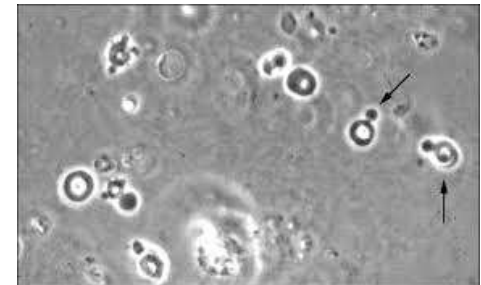
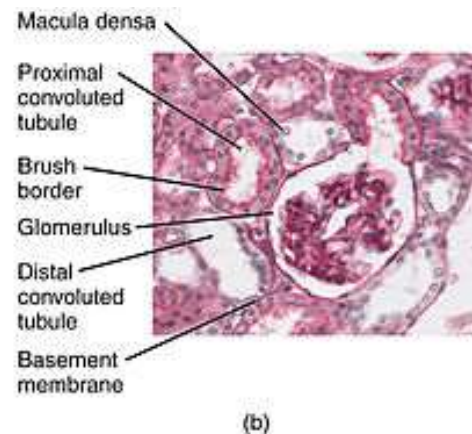
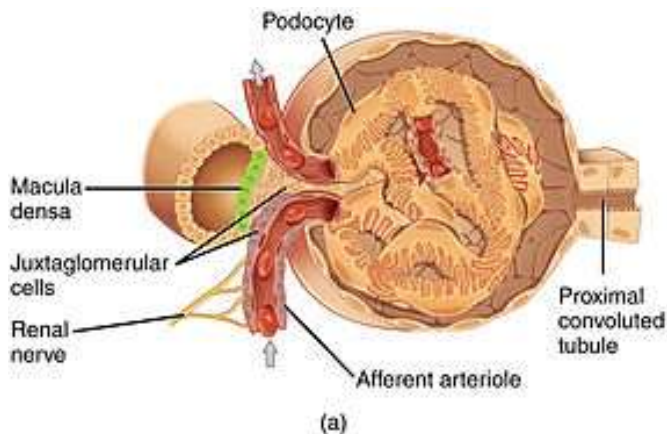
Τα πολύ σπάνια αλλά πολύ επείγοντα

- Επείγουσες καταστάσεις!
- Συχνά δραματική εικόνα
 - Δύσπνοια
 - Θωρακικό άλγος
 - Πνευμονίτιδα: Εμπύρετο
 - DAH: Αιμόπτυση σε ~ 50%
 - * Πρωταρχικό σύμπτωμα
- ΔΔ
 - Συχνά δύσκολη η ΔΔ μεταξύ τους (DLCO?)
 - Λοίμωξη!
- BAL, Cx
- Tx
 - Abx ευρέος φάσματος αρχικά
 - 3 ώσεις IV-MP (1 mg/Kg)
 - PLEX – Κυτταροστατικά (CYC, RTX)



Νεφρίτιδα ΣΕΛ

- Από τις πιο χαρακτηριστικές εκδηλώσεις
- Textbooks: Ως 60% των ασθενών με ΣΕΛ
- ΠΓΝ Αττικών: ~ 20%
- Τύπος βλάβης: **Σπειραματονεφρίτιδα**
 - Σπειραματική αιματουρία
 - Πρωτεϊνουρία
 - Κυτταρικοί κύλινδροι



Τύποι νεφρίτιδας

Table 4. Abbreviated International Society of Nephrology/Renal Pathology Society Classification of Lupus Nephritis (2003)*

Class I	Minimal mesangial lupus nephritis
Class II	Mesangial proliferative lupus nephritis
Class III	Focal lupus nephritis†
Class IV	Diffuse segmental (IV-S) or global (IV-G) lupus nephritis‡
Class V	Membranous lupus nephritis§
Class VI	Advanced sclerosing lupus nephritis

Ουσιαστική διαφοροποίηση

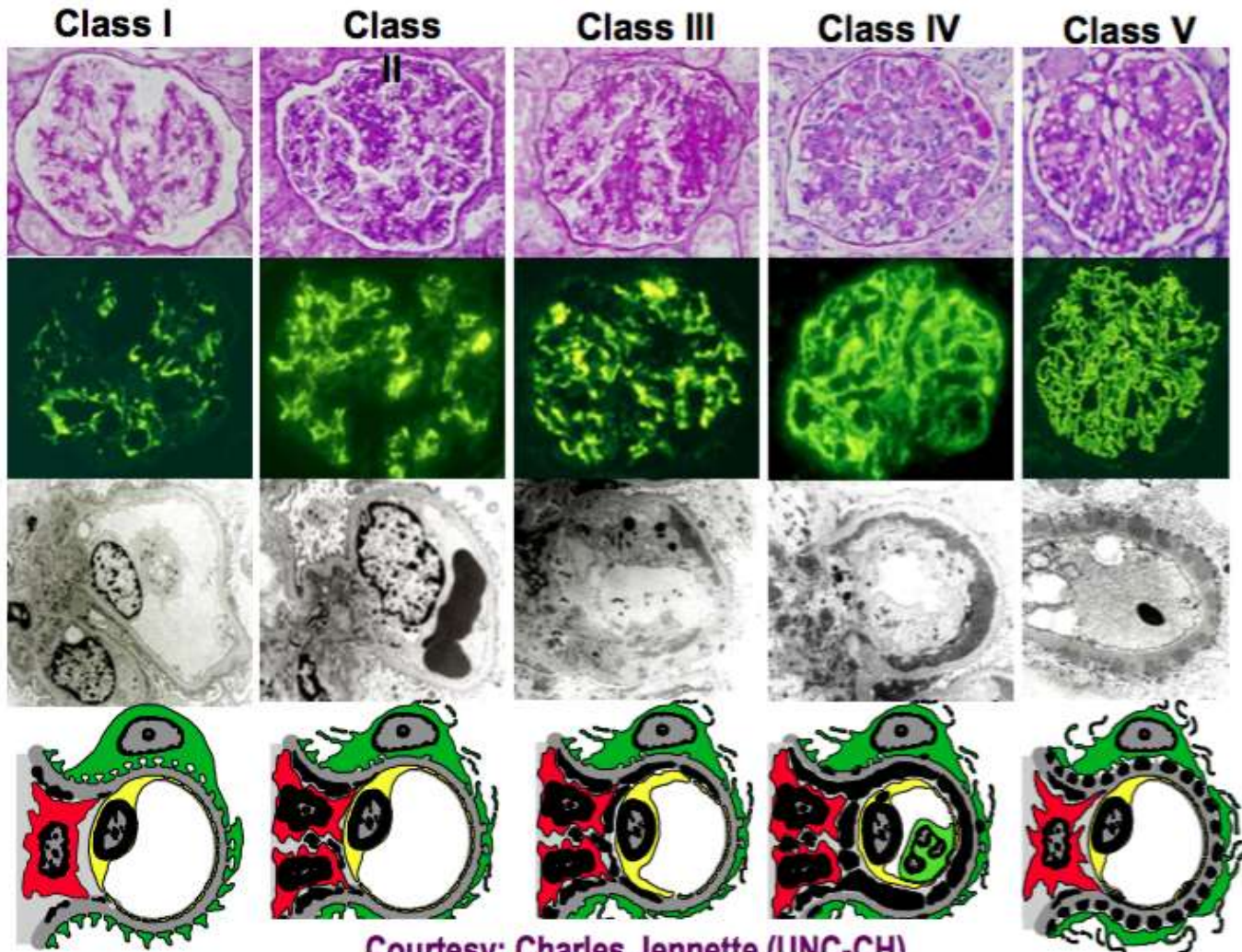
Υπερπλαστική

- ✓ Νεφριτιδικό σύνδρομο
- ✓ Ταχεία εξέλιξη σε ESRD πιθανή
- ✓ Υψηλές δόσεις στεροειδών

Μεμβρανώδης

- ✓ Τυπικά νεφρωσικό σύνδρομο
- ✓ Απουσία υπερκυτταρικότητας
- ✓ Ύπουλη - μπορεί να οδηγήσει σε ESRD

Ιστολογικοί υπότυποι νεφρίτιδας ΣΕΛ



Courtesy: Charles Jennette (UNC-CH)

Ανίχνευση παθολογικής γενικής ούρων ή αυξημένης Cr ορού



- **Αιματουρία ή λευκωματουρία**

- 1. Ποσοτικοποίηση πρωτεϊνουρίας**

- Pr/Cr ούρων ή
- Συλλογή ούρων 24ώρου για μέτρηση λευκώματος

- 2. Εξέταση ιζήματος ούρων**

- Σπειραματική ή μη σπειραματική αιματουρία;

Νευροψυχιατρικός ΣΕΛ (21-95% των ασθενών με ΣΕΛ)

ΚΝΣ

Εστιακά

Αγγειακό εγκεφαλικό
επεισόδιο

Κρίσεις «Ε»

Χορεία

Μυελοπάθεια

Διάχυτα

Άσηπτη μηνιγγίτιδα

Απομυελινωτικό σύνδρομο

Κεφαλαλγία

Οξεία συγχυτική κατάσταση

Ψύχωση

Διαταραχή διάθεσης

Αγχώδης συνδρομή

Γνωσιακή δυσλειτουργία

ΠΝΣ

Πολλαπλή μονονευρίτιδα

Πολυνευροπάθεια

Κρανιακή νευροπάθεια

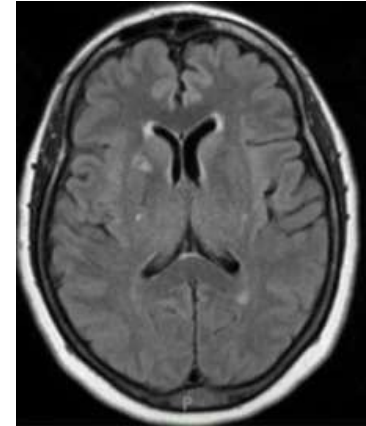
Αυτόνομη νευροπάθεια

Πλεξοπάθεια

Guillain-Barre

Μυασθένεια

**Από τις πιο απαιτητικές
και δύσκολες εκδηλώσεις**



“1οπαθής” ή “2οπαθής” ΝΨΣΕΛ ;

SPECIAL ARTICLE

THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY NOMENCLATURE
AND CASE DEFINITIONS FOR
NEUROPSYCHIATRIC LUPUS SYNDROMES

ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE

Arthritis Rheum, 1999;42

ΝΨΣΕΛ

1οπαθής

Απόδοση στην ίδια
τη νόσο

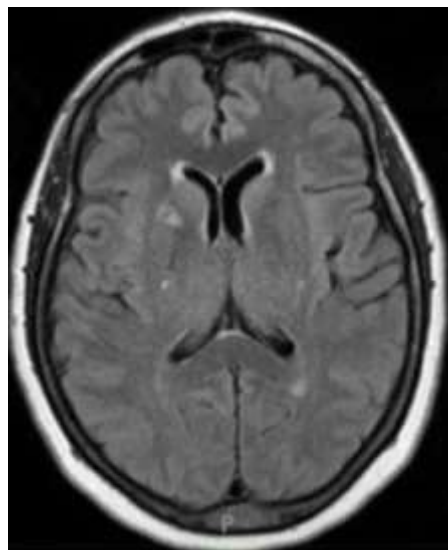
2οπαθής

Απόδοση σε άλλα αίτια (μεταβολικές
διαταραχές, λοιμώξεις, φαρμακευτικές
παρενέργειες κτλ)

< 40%

> 60%

**Πολλές φορές δύσκολος ή και αδύνατος ο
διαχωρισμός μεταξύ των δύο**



Neurological disease (18%)
Strokes (5%), Seizures (4%)
Cranial neuropathies (2%), Cognitive dysfunction (2%)

Serositis (19%)

Leucopenia (35%)

Thrombocytopenia (16%)

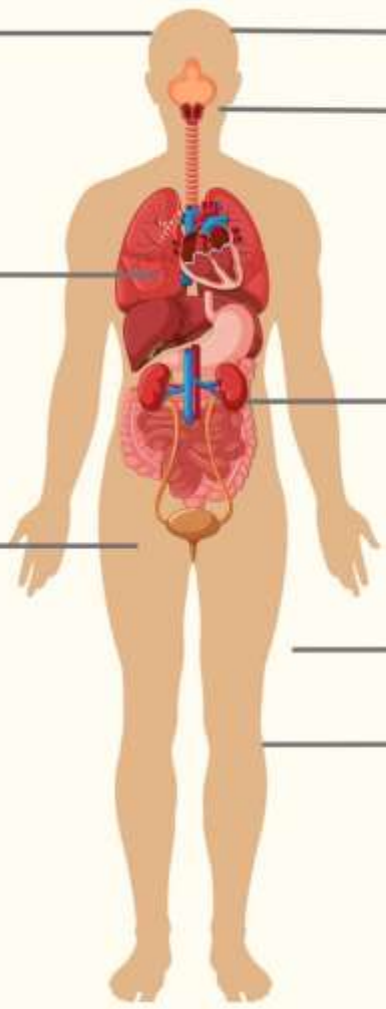
Antiphospholipid syndrome (10%)

Lymphadenopathy (9%)

Autoimmune haemolytic anaemia (3%)

Fever (31%)

Non-criteria major organ involvement (19%)



Non-scarring alopecia (31%)

Acute cutaneous lupus (71%)

Chronic cutaneous lupus (11%)

Malar rash (45%)

Oral ulcers (26%)

Renal disease (21%)

Raynaud (37%)

Livedo reticularis (10%)

Arthritis (85%)

Childhood SLE

Fever (46%)

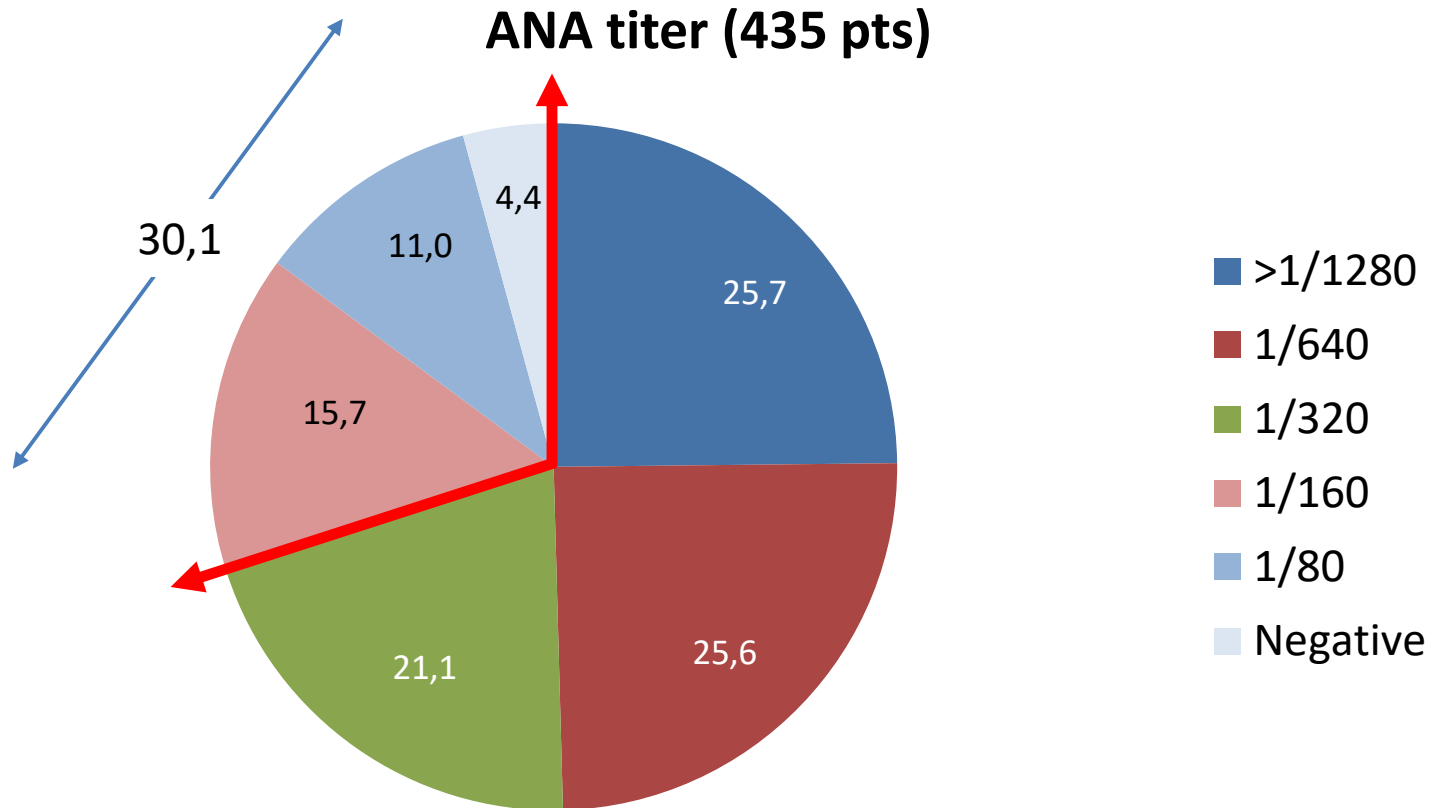
Neurological disease (17%)

Renal disease (42%)

Πώς γίνεται η διάγνωση του ΣΕΛ;

- Η διάγνωση **στηρίζεται στις κλινικές εκδηλώσεις και το ιστορικό**
 - Επειδή οι εκδηλώσεις του ΣΕΛ δεν είναι απόλυτα ειδικές για τη νόσο, **χρειάζεται πρώτα να αποκλειστούν άλλα παθολογικά προβλήματα** (π.χ. λοιμώξεις)
 - Υπάρχουν και ήπιες, ατελείς μορφές της νόσου (*«αδιαφοροποίητη νόσος του συνδετικού ιστού»*)
- Οι εργαστηριακές εξετάσεις και τα αυτοαντισώματα ορού βοηθούν
 - **αλλά δεν καθορίζουν – τη διάγνωση!**
 - ΔΕ βοηθά η συχνή επανάληψη των αυτοαντισωμάτων

Ανοσολογικές εξετάσεις



- ANA titer is not associated with disease activity
- ANAs should not be repeated in clinical practice
- ANA are not specific for SLE
- ANA \geq 1:80 is considered positive

Έλεγχος ανοσολογικών εξετάσεων

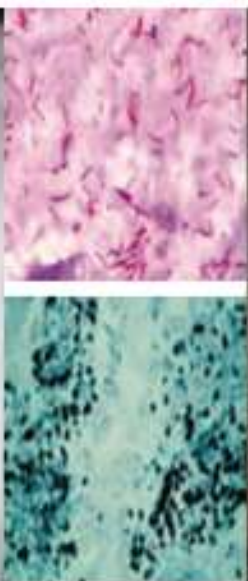
Baseline

- ANA
- anti-dsDNA
- anti-Ro/anti-La
- anti-RNP
- anti-Sm
- anti-phospholipid
- C3, C4

Επανεξέταση αν αρχικά (-)

- **aPL**
 - Κύηση
 - Χειρουργείο
 - Νέο νευρολογικό η αγγειακό συμβάν
 - Λήψη οιστρογόνων
- **anti-Ro/La**
 - Κύηση

Νοσηρότητα από τη νόσο και τη θεραπεία (κυρίως στεροειδή)



Αθηρωματωση

Βαλβιδοπάθειες

Οστεοπορωση- Ασηπτη νεκρωση



Σοβαρότητα ΣΕΛ στο ΠΓΝ Αττικόν

Εκτίμηση ιατρού

1. Τύπος κλινικών εκδηλώσεων

- Organ system involved
- Severity of organ involvement

2. Τύπος θεραπειών

- Cytotoxics (CYC), Biologics (RTX)
- DMARDs (AZA, MTX, CsA, HCQ)

Patterns of disease severity

Physician-based assessment

1. Type of clinical manifestations

- Organ system involved
- Severity of organ involvement

2. Type of therapies received

- Cytotoxics (CYC)
- Biologics (RTX, Belimumab)
- DMARDs (AZA, MTX, CsA, HCQ)

