



Διαχείριση του ΣΕΛ στο εξωνοσοκομειακό ρευματολογικό ιατρείο



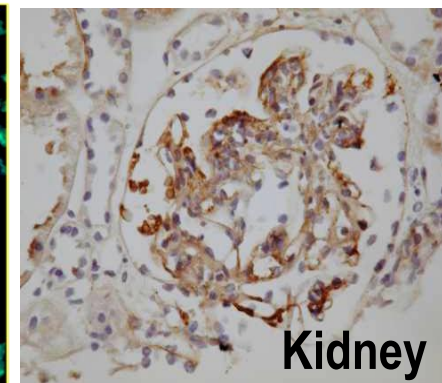
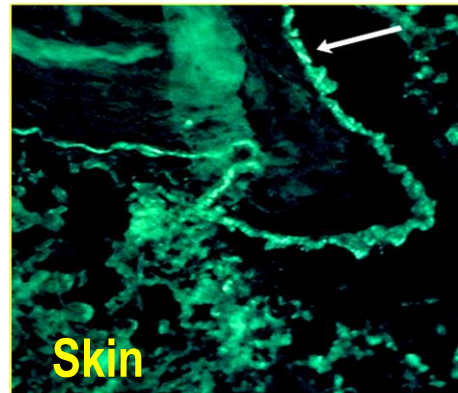
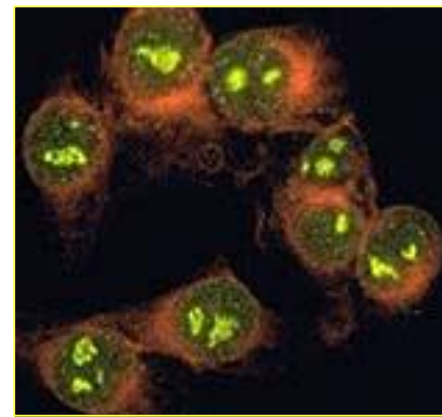
Τσαλαπάκη Χριστίνα
Ρευματολόγος, Επιμελήτρια Β'
Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ,
Ιπποκράτειο ΓΝΑ

27/04/2018



Προκλήσεις στην εκτίμηση και παρακολούθηση ασθενών με ΣΕΛ

- Ετερογένεια εκδηλώσεων, **προσβολή πολλαπλών οργάνων**, άρα πολλαπλές εστίες ενεργότητας
- **Ποκίλος βαθμός σοβαρότητας** (πχ. ήπια αρθρίτιδα, σοβαρές κυτταροπενίες)
- Κλινική και ορολογική ενεργότητα
- Πολύ συχνά μη ειδικά συμπτώματα (πόνος, κόπωση)



Παρακολούθηση ασθενών με ΣΕΛ

- ❖ Η πολυπλοκότητα της νόσου απαιτεί οργανωμένη παρακολούθηση των ασθενών.
- ❖ Η χρήση ειδικών δεικτών διευκολύνει στην σωστή καταγραφή και παρακολούθηση των εκδηλώσεων της νόσου, ώστε να μην διαφύγουν συμβάματα από την προσοχή των θεραπόντων, και στη λήψη των κατάλληλων θεραπευτικών μέτρων.

Recommendation	Level of evidence and grade of recommendation	Agreement	Cost/risk
1. Patient assessment. In addition to the standard care of patients without lupus of the same age and sex, the assessment of patients with SLE must include the evaluation of: disease activity by a validated index at each visit organ damage annually general quality of life by patient history and/or by a 0–10 VAS (patient global score) at each visit comorbidities drug toxicity	5, D	97.6	L/VL

Κύριοι δείκτες ενεργότητας νόσου στο ΣΕΛ

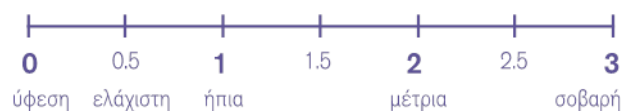
- **SLEDAI:** SLE Disease Activity Index (έκδοση SELENA-SLEDAI ή SLEDAI-2K)
- **BILAG:** British Isles Lupus Assessment Group (έκδοση BILAG 2004)
- **SLAM:** Systemic Lupus Activity Measure (έκδοση SLAM-R)
- **ECLAM:** European Consensus Lupus Activity Measurement

	BILAG-2004	SLAM-R	SELENA-SLEDAI	ECLAM
Number of items	102	30	24	15
Number of organ systems	9	9	9	10
Total score range	0–81	0–81	0–105	0–10
Review period	1 month	1 month	10 days	1 month
Objective/subjective	Both	Subjective	Objective	Both
Weighted variables	No	Yes	Yes	Yes
Organ severity assessment	Yes	Yes	No	Yes
Immunologic variables	No	No	Yes	Yes
Definition of flares	Yes	No	Yes	No
Previous versions	BILAG (1988)	SLAM (1989)	SLEDAI (1992) and SLEDAI-2k (2000)	–
Advantages	- Organ specific severity score	- Easy to imply	- Easy to imply in general practice	- Easy to imply
Disadvantages	- Time consuming training advised	- Subjective no immunologic parameters	- Only SELENA has definitions of flares - Only global severity score	- No flares defined

Αντικειμενική και υποκειμενική αξιολόγηση της ενεργότητας/σοβαρότητας του ΣΕΛ

Σφαιρική εκτίμηση ιατρού:

ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ (ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΙΑΤΡΟΥ)



ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ SLEDAI-2K: ☐ ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ

- 8 ☐ Οπτική νευρίτιδα
- 8 ☐ Ψυχωτική διαταραχή
- 8 ☐ Οξεία σύγχυση/διαταραχή επ. συνείδησης
- 8 ☐ Επιληπτικοί σπασμοί
- 8 ☐ Κρανιακή νευροπάθεια (αισθητική/κινητική)
- 8 ☐ Εμμένουσα κεφαλαλγία λύκου
- 8 ☐ Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (μη αθηροσκληρυντικής αιτιολογίας)
- 8 ☐ Αγγειίτιδα (δέρματος ή σπλαχνική)
- 4 ☐ Αρθρίτιδα σε > 2 αρθρώσεις
- 4 ☐ Μυοσίτιδα
- 4 ☐ Κύλινδροι ούρων (κοκκώδεις ή ερυθρών)
- 4 ☐ Αιματουρία (σπειραματική >5 ερυθρά κ.ο.π.)

- 4 ☐ Πρωτεϊνουρία >0,5g/24hr
- 4 ☐ Πιουρία (>5 κ.ο.π.)
- 2 ☐ Δερματικό εξάνθημα λύκου
- 2 ☐ Τριχόπτωση
- 2 ☐ Έλκη στοματικού ή ρινικού βλεννογόνου
- 2 ☐ Πλευριτική συλλογή
- 2 ☐ Περικαρδίτιδα
- 2 ☐ ↓ τίτλοι C3/C4
- 2 ☐ ↑ τίτλοι anti-dsDNA
- 1 ☐ Πυρετός >38°C
- 1 ☐ Θρομβοπενία <100.000/μL
- 1 ☐ Λευκοπενία <3.000/μL

SLEDAI-2K

0 = ύφεση
1-5 = ήπια ενεργός
6-10 = μέτρια
11-19 = υψηλή
≥20 = πολύ υψηλή

❖ Προσοχή!!!

Οι κλινικές εκδηλώσεις βαθμολογούνται **ΜΟΝΟ** όταν αποδίδονται στο ΣΕΛ (πχ.λευκοπενία: ΣΕΛ ή μυελοτοξικότητα) και **είναι** δυνητικά αναστρέψιμες

Δείκτες ποιοτικής φροντίδας (quality indicators)

ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΟΙΟΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

Οι δείκτες ποιοτικής φροντίδας (quality indicators) ελέγχονται σε κάθε εκτίμηση ως «checklist» για την αποφυγή παράλειψης βασικών παραμέτρων της παρακολούθησης ασθενών με ΣΕΛ.

Όλοι οι ασθενείς			
☐ Λήψη υδροξυχλωροκίνης		Εμβολιασμοί	
☐ Αν ναι, οφθαλμολογική εξέταση 5 χρόνια μετά την έναρξη και ετησίως έκτοτε;		☐ Γρίπης το τελευταίο έτος	
☐ Πρόσφατη γενική αίματος/ούρων - βιοχημικός έλεγχος (≤ 6 μήνες)		☐ Pneumo 23 την τελευταία δετία	
☐ Ηλιοπροστασία (χρήση αντιηλιακού υψηλού δείκτη)		☐ Pneumo 13 εφάπαξ	
Γυναίκες			
☐ Μαστογραφία το τελευταίο έτος, αν ≥ 40 ετών		Εγκυμοσύνη	
☐ Pap test το τελευταίο έτος		☐ Έλεγχος για anti-Ro/anti-La	
☐ Εμβολιασμός HPV, αν < 25 ετών		☐ Φάρμακα συμβατά με κύηση	
		☐ Έλεγχος για aPLs	
Λήψη πρεδνιζόνης			
Ανεξαρτήτως δόσης		$\geq 7,5$ mg/ημέρα για ≥ 3 μήνες	
☐ Υποκατάσταση με Ca/Vitamin D		☐ Αντιοστεοπορωτική αγωγή	
☐ Έλεγχος οστικής πυκνότητας το τελευταίο έτος		☐ Προσπάθεια για μείωση δόσης	
Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου			
☐ Κάπνισμα	☐ LDL > 130 mg/dl	☐ ΑΠ $> 140/90$ mmHg	☐ ΣΔ (HbA1c $> 7\%$ ή αντίστοιχο)
☐ Διακοπή καπνίσματος	☐ Υπολιπιδαιμική αγωγή	☐ Αντιυπερτασική αγωγή	☐ Αντιδιαβητική αγωγή

Διάγνωση ΣΕΛ - Εργαστηριακός έλεγχος

Baseline	Επανεξέταση αν αρχικά ήταν (-)
ANA	aPL σε:
Anti-dsDNA	κύηση
Anti-Ro/La	νέο αγγειακό ή νευρολογικό συμβάν
Anti-RNP	χειρουργείο
Anti-Sm	λήψη οιστρογόνων
aPL	Anti-Ro/La σε:
C3,C4	κύηση

Εργαστηριακός έλεγχος **κάθε 6 μήνες**

- Γενική αίματος
 - ΤΚΕ
 - CRP
 - Αλβουμίνη ορού
 - Κρεατινίνη ορού (ή GFR)
 - Γενική ούρων και πρωτεΐνη/κρεατινίνη ούρων (*spot*)ή λεύκωμα ούρων 24ώρου
 - C3, C4
- ❖ Σε περίπτωση λήψης ηπατοτοξικών φαρμάκων : AST, ALT

Παρακολούθηση ΣΕΛ-Καρδιαγγειακός κίνδυνος

❖ Αυξημένος επιπολασμός ΑΥ (33-53%) και Δυσλιπιδαιμίας (11-75%)

❖ ↑ x 5 φορές ο κίνδυνος για ΣΝ

Έλεγχος τουλάχιστον 1 φορά ανά έτος

- Σάκχαρο
- Λιπιδαιμικό προφίλ
- Μέτρηση αρτηριακής πίεσης
- Παρακολούθηση σωματικού βάρους
- Λήψη στεροειδών : ανάγκη πιο συχνής παρακολούθησης

M Mosca et al, Ann Rheum Dis 2010

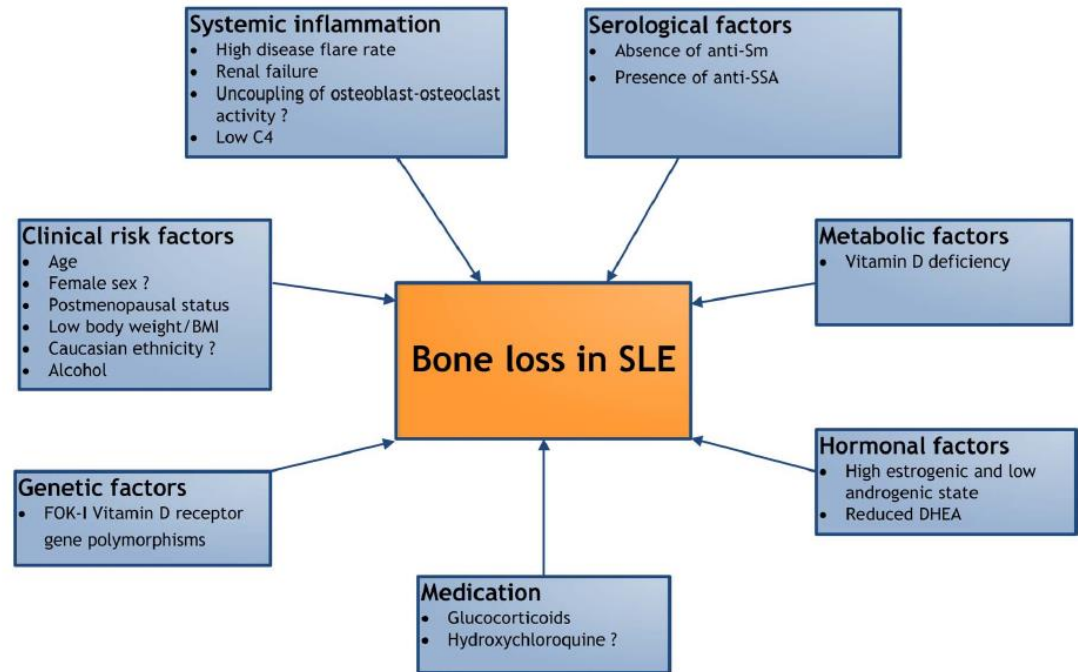
Asanuma Y, N Engl JMed 2003

Bruce IN, Rheum Dis Clin North Am. May 2000

Bruce IN, Arthritis & Rheumatism, November 2003

Παρακολούθηση ΣΕΛ- Οστεοπόρωση

- ❖ Οστεοπόρωση: 4-23%
- ❖ Οστεοπενία: 25-46%
- ❖ x 2-5 φορές ↑ κίνδυνος για #



➤ Απαραίτητα για όλους τους ασθενείς με ΣΕΛ :

Επαρκής λήψη ασβεστίου-βιτ. D

Φυσική άσκηση

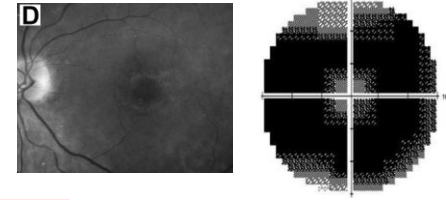
Διακοπή καπνίσματος

Έλεγχος και παρακολούθηση για εμφάνιση οστεοπόρωσης και αντιμετώπιση (μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες, λήψη στεροειδών)

Οφθαλμολογική παρακολούθηση

Ανθελonoσιακά

- Επίπτωση αμφιβληστροειδοπάθειας: 5ετία <1% , 10ετία <2%



Screening Frequency

Πάραγοντες κινδύνου

Ηλικία >60 ετών

Εκφύλιση ωχράς-retinal dystrophy

Ηπατική/νεφρική ανεπάρκεια

Διάρκεια θεραπείας >5 έτη

Δοσολογία HCQ >6,5mg/kg/d

Baseline Screening

Fundus examination within first year of use

Add visual fields and SD OCT if maculopathy is present

Annual Screening

Begin after 5 yrs of use

Sooner in the presence of major risk factors

SD OCT = spectral-domain optical coherence tomography.

Κορτικοστεροειδή

↑ κίνδυνος για γλαύκωμα-καταρράκτη

Έλεγχος σε baseline και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Νευροψυχιατρικός ΣΕΛ

50-60% των συμβαμάτων συμβαίνουν κατά τη διάγνωση ή κατά το 1^ο έτος

Box 1

Neuropsychiatric syndromes observed in systemic lupus erythematosus

Central nervous system

Aseptic meningitis
Cerebrovascular disease
Demyelinating syndrome
Headache (including migraine and benign intracranial hypertension)
Movement disorder (chorea)
Myelopathy
Seizure disorders
Acute confusional state
Anxiety disorder
Cognitive dysfunction
Mood disorder
Psychosis

Peripheral nervous system

Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barre syndrome)
Autonomic disorder
Mononeuropathy, single or multiplex
Myasthenia gravis
Neuropathy, cranial
Plexopathy
Polyneuropathy

From The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum 1999;42(4):599-608.

- ❖ Νευροψυχιατρικό σύμβαμα → υψηλή ενεργότητα της νόσου
- ❖ Παρουσία **aPL abs** : παράγοντας κινδύνου νευροψυχιατρικής εκδήλωσης (εγκάρσια μυελίτιδα, ισχαιμικά επεισόδια, επιληπτικές κρίσεις)

Κεφαλαλγία σε ασθενή με ΣΕΛ

Συχνό σύμπτωμα σε ασθενείς με ΣΕΛ (20-40%), ωστόσο εμφανίζεται το ίδιο συχνά με το γενικό πληθυσμό.

RED FLAGS κεφαλαλγίας

1. Ασυνήθιστη ένταση κεφαλαλγίας χωρίς προηγούμενο ιστορικό που δεν υποχωρεί με αναλγητικά
2. Εμπύρετο ή συνυπάρχουσα λοίμωξη
3. Διαταραχή επιπέδου συνείδησης
4. Νευρολογικά συμπτώματα

Καταστάσεις που πρέπει να αποκλειστούν:

- Άσηπτη μηνιγγίτιδα
- Λοιμώδης μηνιγγίτιδα
- Εγκεφαλική ή υπαραχνοειδής αιμορραγία
- Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome
- Dural sinus thrombosis
- Pseudotumor cerebri (αυξημένη ενδοκράνια πίεση)

Νεφρική προσβολή

↑ Κρεατινίνης ορού ή παθολογικά ευρήματα στη Γενική εξέταση ούρων



- Έλεγχος λευκωματουρίας:
Συλλογή ούρων 24ώρου για μέτρηση λευκώματος
- Έλεγχος αιματουρίας:
Εξέταση ίζήματος ούρων (Σπειραματική ή μη σπειραματική αιματουρία)
- Υπερηχοτομογράφημα νεφρών

❖ **Επί ενδείξεων → βιοψία νεφρού**

Επί εγκατεστημένης νεφρικής βλάβης:

εργαστηριακός έλεγχος (λεύκωμα ούρων 24ωρου, C3,C4, anti-dsDNA, ίζημα ούρων)
και μέτρηση ΑΠ κάθε 3 μήνες τα πρώτα 2-3 έτη

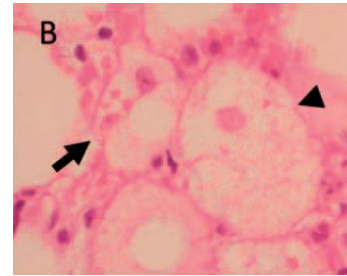
Ενδείξεις για βιοψία νεφρού

Table 2. Indications for renal biopsy in patients with systemic lupus erythematosus*	
	Level of evidence
Increasing serum creatinine without compelling alternative causes (such as sepsis, hypovolemia, or medication)	C
Confirmed proteinuria of ≥ 1.0 gm per 24 hours (either 24-hour urine specimens or spot protein/creatinine ratios are acceptable)	C
Combinations of the following, assuming the findings are confirmed in at least 2 tests done within a short period of time and in the absence of alternative causes: a. Proteinuria ≥ 0.5 gm per 24 hours plus hematuria, defined as ≥ 5 RBCs per hpf b. Proteinuria ≥ 0.5 gm per 24 hours plus cellular casts	C
* RBCs = red blood cells; hpf = high-power field.	

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο σε ΣΕΛ

Εμπύρετο
Λεμφαδενοπάθεια
Κυτταροπενία
Τρανσαμινασαιμία
Ηπατοσπληνομεγαλία

Κλινικές εκδηλώσεις ΣΕΛ αλλά..... και
Αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου



- ❖ Σπάνια αλλά δυνητικά θανατηφόρος επιπλοκή
- ❖ 5% των περιπτώσεων MAS εμφανίζονται σε ασθενείς με ΣΕΛ
- ❖ Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση MAS σε ασθενή με ΣΕΛ
 1. Λοίμωξη
 2. Έξαρση ΣΕΛ
 3. Εγκυμοσύνη

Συμπεράσματα

- Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος είναι νόσημα με κλινική ετερογένεια και ποικιλία ως προς τη βαρύτητα της προσβολής των οργάνων
- Ως εκ τούτου υπάρχει ανάγκη τακτικής εκτίμησης της ενεργότητας της νόσου με αντικειμενικούς δείκτες ώστε να επιτυγχάνεται το μέγιστο όφελος για τον ασθενή αλλά και το treat-to-target της θεραπείας.
- Είναι απαραίτητη η καταγραφή και η παρακολούθηση συννοσηροτήτων όπως οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και η οστεοπόρωση
- Χρήσιμη είναι η οφθαλμολογική παρακολούθηση, σύμφωνα με τις υπάρχουσες οδηγίες, για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών από τη θεραπεία (υδροξυχλωροκίνη, κορτικοστεροειδή).
- Συχνά συμπτώματα του ΣΕΛ μπορεί να σχετίζονται με σοβαρές ή και απειλητικές καταστάσεις για τις οποίες πρέπει πάντα να υπάρχει η υποψία.
- Τακτικός έλεγχος νεφρικής λειτουργίας και βιοψία νεφρού υπό ενδείξεις