

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ
ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ-
ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΗ



ΑΝΘΗ ΚΕΚΑΤΟΥ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ



- Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) είναι ένα πρότυπο **αυτοάνοσο** νόσημα με ποικίλο φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, που χαρακτηρίζεται από παραγωγή **αντισωμάτων** **έναντι συστατικών του κυτταρικού πυρήνα**.
- Η νόσος προσβάλλει κυρίως γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας F:A 10:1
- Η επίπτωση της νόσου είναι 15-50/100000/yr



Το εξαιρετικά μεταβαλλόμενο εύρος των συμπτωμάτων μπορεί να προκαλέσει διαφορετικές κλινικές εικόνες που διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή και κυμαίνονται από οξεία εισβολή που οδηγεί στον θάνατο έως αθόρυβη ή χρόνια νόσο με μακροχρόνιες εξάρσεις και υφέσεις

Οποιοδήποτε σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού μπορεί να προσβληθεί στον ΣΕΛ



- Η σημαντικότερη αιτία νοσηρότητας και καθοριστικός παράγων για την έκβαση της νόσου είναι η **νεφρίτιδα**
- Η Θνητότητα κατά 70% στα 10 χρόνια οφείλεται σε **νεφρική ανεπάρκεια και λοιμώξεις.**
- Με επιθετικά θεραπευτικά σχήματα τα ποσοστά επιβίωσης αυξάνονται σταθερά τα τελευταία χρόνια.

Συμπτώματα και σημεία ΣΕΛ



- **Συστηματικά συμπτώματα:** κόπωση, κακουχία, πυρετός, απώλεια βάρους.
- **Αιμοποιητικό/λεμφικό σύστημα:** αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία, υπερπηκτικότητα, λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία.
- **Δέρμα:** φωτοευαισθησία, εξάνθημα πεταλούδας.
- **Μυοσκελετικό:** αρθρίτιδα, μυοσίτιδα
- **Νεφροί:** Μικροσκοπική αιματουρία και πρωτεινουρία ,νεφριτιδικό σύνδρομο, νεφρωσικό σύνδρομο.
- **Νευρικό σύστημα:** επιληπτικές κρίσεις, ψύχωση, περιφερική νευροπάθεια.
- **Αναπνευστικό:** πλευρίτιδα, πνευμονίτιδα.
- **Καρδιαγγειακό σύστημα:** περικαρδίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, φαινόμενο Raynaud, αγγειίτιδα.
- **Γαστρεντερικό:** χρόνια ηπατίτιδα.

Παθογένεση



- Ο ΣΕΛ χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία του ανοσολογικού συστήματος και απώλεια της αυτοανοχής.
- Το ανοσολογικό σύστημα αντιδρά σε μια πληθώρα αυτοαντιγόνων και αναπτύσσει αυτοαντισώματα που προκαλούν βλάβη σε πολλά όργανα άμεσα ή μέσω καθήλωσης ανοσοσυμπλεγμάτων.
- Το αποτέλεσμα είναι γενικευμένη αυτοανοσία που εκδηλώνεται με πολυσυστηματική χρόνια φλεγμονώδη νόσο.



- Ο σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων υπερτερεί έναντι του ρυθμού απομάκρυνσης και ευνοεί την εναπόθεση τους στους ιστούς όπως τα τοιχώματα των αγγείων , νεφρικά σπειράματα και αρθρικούς υμένες όπου με σύνδεση και ενεργοποίηση του συμπληρώματος μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή

Ιστολογικά ευρύματα



Με ανοσοφθορισμό :

κοκκιώδεις εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών και παραγόντων συμπληρώματος

- βασική μεμβράνη σπειραμάτων
- δερμο-επιδερμικό όριο
- τοίχωμα πολλών αγγείων
- χοριοειδές πλέγμα εγκεφάλου

ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ



- **Abs έναντι πυρηνικών και κυταροπλασματικών Ag είναι :**
 - Abs εναντίον διπλής έλικας DNA (dsDNA)
 - Abs εναντίον ιστονών
 - Abs εναντίον πυρηνικών πρωτεϊνών συνδεδεμένων με RNA
 - Abs εναντίον Ag του πυρηνίσκου
- **Abs εναντίον μεμβρανικών Ag κυττάρων αίματος** (αντισώματα έναντι λεμφοκυττάρων, ερυθρών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων)
- **Abs εναντίον φωσφολιπιδίων του ορού** (καρδιολιπίνης, β2 γλυκοπρωτεΐνης, αντιπηκτικό του λύκου).

Αντιπυρηνικά αντισώματα- ANA



- Τα Αντιπυρηνικά Αντισώματα (ANA) είναι μια ετερογενής ομάδα αντισωμάτων που στρέφονται εναντίον του κυτταρικού πυρήνα.
- Θεωρούνται τα χαρακτηριστικότερα αυτοαντισώματα στα αυτοάνοσα νοσήματα.
- Στο ΣΕΛ ανιχνεύονται σε ποσοστό >95%.
- Στην κλινική πράξη χρησιμεύουν ως δοκιμασία διαλογής (screening test).

Παθογνωμονικά Abs ΣΕΛ



- Τα αντισώματα έναντι του DNA διπλής έλικας (**anti-ds DNA**) ανιχνεύονται στο 70% των ασθενών και υψηλοί τίτλοι, σχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου
- Τα **anti-Sm** (αντισώματα έναντι μικρής πυρηνικής ριβονουκλεοπρωτεΐνης (snRNP) ανιχνεύονται στο 30% και συνδέονται με τη νεφρίτιδα του ΣΕΛ



- Τα αντι-dsDNA παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του ΣΕΛ ειδικά στην ιστική καταστροφή μέσω ανοσοσυμπλεγμάτων
- Αυτό επιβεβαιώνεται από την παρουσία ανοσοσυμπλέγματος (DNA-anti-dsDNA) στη βασική μεμβράνη του νεφρικού σπειράματος, τα υψηλά επίπεδα anti-dsDNA στον ορό και τα χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος σε έξαρση της νόσου.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕΛ



Στόχος

Έλεγχος συμπτωμάτων

Πρόληψη και αντιμετώπιση των εξάρσεων

Διατήρηση της ύφεσης



Τρέχουσες θεραπείες :

Ανοσοκατασταλτικά

κορτικοστεροειδή (θεραπεία 1^{ης} γραμμής για τις περισσότερες εκδηλώσεις)

κυκλοφωσφαμίδη (IV ανά μήνα σε ασθενείς με νεφρίτιδα και προσβολή ΚΝΣ)

αζαθειοπρίνη

μυκοφαινολική μοφετίλη (mycophenolate mofetil)

γ-σφαιρίνη

anti CD₂₀ (Rituximab)

αναστολέας διέγερσης Β λεμφοκυττάρων (Belimumab)

Αντιμετώπιση ανθεκτικών μορφών ΣΕΛ



κορτικοστεροειδή
εναλλαγή ανοσοκατασταλτικών και
εναλλακτικών θεραπειών:

πλασμαφαίρεση

ανοσοπροσρόφηση(ΙΑ)

Θεραπείες σε στάδια κλινικών μελετών

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΑΛΛΑΓΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ (ΤΡΕ)



Η πλασμαφαίρεση είναι μία θεραπευτική διαδικασία στην οποία το αίμα του ασθενούς περνά από ειδικό μηχάνημα που διαχωρίζει το πλάσμα από τα λοιπά συστατικά του αίματος.

Το πλάσμα απομακρύνεται και αναπληρώνεται από ένα διάλυμα αντικατάστασης, κολλοειδές διάλυμα (π.χ. λευκωματίνη και /ή πλάσμα) ή συνδυασμό κρυσταλλοειδούς / κολλοειδούς διαλύματος:

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ ΤΡΕ



ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ I Αποδεκτή ως θεραπεία πρώτης γραμμής-
απόλυτη ένδειξη

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ II Αποδεκτή ως υποστηρικτική ή
συμπληρωματική στην θεραπεία- σχετική ένδειξη

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ III Ανεπαρκή δεδομένα για την
αποτελεσματικότητα

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ IV Έλλειψη αποτελεσματικότητας σε
ελεγχόμενες δοκιμές

American Society for Apheresis (ASFA)

ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ ΣΤΟ ΣΕΛ



Στόχος ΤΡΕ

Αφαίρεση :

κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων
αυτοαντισωμάτων

διαλυτών μεσολαβητών της φλεγμονής

Έλεγχος δραστηριότητας της νόσου



Ο πληθυσμός των ασθενών με ΣΕΛ που εφαρμόστηκε η ΤΡΕ ως συμπληρωματική θεραπεία της ανοσοκαταστολής από την πρώτη της εφαρμογή το **1976** μέχρι σήμερα ανέρχεται σε 286 ασθενείς. Σε τουλάχιστον 210 ασθενείς (73%) παρατηρήθηκε προσωρινή μερική ή πλήρης ύφεση και σε μερικές περιπτώσεις μέχρι και πολλούς μήνες, επιτρέποντας σημαντική μείωση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.

Ιστορική αναδρομή



Οξεία μορφή ΣΕΛ: για πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκε η πλασμαφαίρεση το έτος **1976** από τους Jones et al. και είχε σαν αποτέλεσμα τη βελτίωση σε ποσοστό $> 50\%$ των ασθενών.

Ήπια μορφή ΣΕΛ: η πρώτη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη έγινε το **1983** από τους Wei et al. έδειξε μείωση του αυτοαντισώματος και του ανοσοσυμπλέγματος χωρίς βελτίωση της κλινικής εικόνας (6 TPE, 4 L ανταλλαγή πλάσματος σε 2 εβδομάδες).



Σοβαρή μορφή ΣΕΛ:

Σοβαρή νεφρίτιδα (διάχυτη υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα)

Προσβολή Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ)

Ελεγχόμενη πολυκεντρική μελέτη (**1992-** Lewis et al.), 86 ασθενών με σοβαρή Νεφρίτιδα έδειξε ότι η πλασμαφαίρεση είναι αναποτελεσματική.

Μικρότερες δοκιμές που ακολούθησαν συμφωνούν με αυτά τα ευρήματα .



Σε ανασκόπηση (Neuwelt et al., **2003**) 26 ασθενών με ΣΕΛ και προσβολή ΚΝΣ που έλαβαν ΤΡΕ ή ΤΡΕ και κυκλοφωσφαμίδη έδειξε ότι 74% βελτιώθηκε, 13% σταθεροποιήθηκε και 13% επιδεινώθηκε.

Το αποτέλεσμα αυτό υπογραμμίζει το δυνητικό όφελος για τους ασθενείς που πάσχουν από βαριά νόσο.

Ενδείξεις πλασμαφαίρεσης



- 1) Ανθεκτική νόσος ή υποτροπή νόσου παρά την ανοσοκατασταλτική θεραπεία
- 2) Σοβαρή, νόσος με αυξημένο κίνδυνο θανάτου
 - διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία
 - νεφρίτιδα λύκου
 - νευροψυχιατρικός λύκος
 - θρομβωτική θρομβοκυτταροπενική πορφύρα (TTP)
 - καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (CAPS)
 - κρυοσφαιριναιμία
 - σύνδρομο υπεργλοιότητας
 - μυοκαρδίτιδα ΣΕΛ



Άλλες επιπλοκές του ΣΕΛ μπορεί να επωφεληθούν περιστασιακά από τη πλασμαφαίρεση

- Διάχυτη δερματική αγγειίτιδα
- Σύνδρομο anti-Ro (SSA) πριν από την ανάπτυξη συγγενούς πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού

Αποτελεσματικότητα ΤΡΕ



Η ΤΡΕ μπορεί να προσφέρει μια πρόσθετη γρήγορη αλλά προσωρινή βελτίωση. Δεν είναι σαφές εάν μακροχρόνιες υφέσεις μπορούν να αποδοθούν στη θεραπεία ή τις υφέσεις που εμφανίζει η νόσος.

Η ΤΡΕ μπορεί να βελτιώσει την ικανότητα του ΔΕΣ στην απομάκρυνση των ανοσοσυμπλεγμάτων .

Αποτελεσματικότητα ΤΡΕ



Η ταχεία μείωση των αντισωμάτων οδηγεί σε αυξημένη αντισταθμιστική παραγωγή

Αυτό συμβαδίζει πιθανόν με αυξημένη δραστηριότητα των λεμφοκυτταρικών κλώνων.

Η ανοσοκατασταλτική αγωγή σε συνδυασμό με ΤΡΕ αποσκοπεί στην καταστολή αυτού του φαινομένου (ΤΡΕ + κυκλοφωσφαμίδη → αναστολή εξέλιξης και μακροχρόνια ύφεση της νόσου χωρίς ανοσοκαταστολή).

Κατευθυντήριες γραμμές χρήσης ΤΡΕ



Επίπτωση :15-50/100000/έτος	Ενδειξη	Διαδικασία	Σύσταση	Κατηγορία
	Σοβαρή μορφή	ΤΡΕ	Βαθμός 2C	II
	Νεφρίτιδα	ΤΡΕ	Βαθμός 1B	IV

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue 20 June 2016.

ΤΡΕ



Τα σχήματα της ΤΡΕ ποικίλουν σημαντικά.

Η διάρκεια της κυμαίνεται ανάλογα με τη μείωση του
επίπεδου των αντισωμάτων.

Η αναπλήρωση του αφαιρούμενου πλάσματος γίνεται με
αλβουμίνη ή πλάσμα.

TPE



Συχνότητα συνεδριών:

- σοβαρή μορφή και νεφρίτιδα 1-3 φορές την εβδομάδα
- εγκεφαλίτιδα και διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία (DAH) καθημερινά ή κάθε δεύτερη μέρα.

Θεραπευτική χορήγηση 3-6 TPE είναι επαρκής για να έχουμε ανταπόκριση σε ασθενείς με εγκεφαλίτιδα του ΣΕΛ ή DAH.

Έχουν αναφερθεί παρατεταμένες θεραπείες με αμφίβολη αποτελεσματικότητα.

ΤΡΕ



Ο βαθμός που η τακτική ΤΡΕ μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση σε ασθενείς με χρόνια ΣΕΛ δεν είναι ακόμη σαφής.

Θεωρείται ότι ΤΡΕ με 4L το μήνα πιθανόν ρυθμίζει την ανοσολογική απόκριση και παρεμβαίνει ευεργετικά στην πορεία της νόσου (Clark et al. - Bambauer et al.)

Επιπλοκές ΤΡΕ



Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις

Συμπτώματα υπασβεστιαμίας (παραισθησίες, ναυτία και κράμπες)

Σοβαρές βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις

Οι πιθανόν απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες (<0,15%)

Συμπεράσματα 1



- Η πρόγνωση της νόσου έχει βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια
- Οι ανοσοκατασταλτικές θεραπείες κ/η βιολογικοί παράγοντες φαίνονται επαρκείς σε ήπιες μορφές ΣΕΛ
- Η **ΤΡΕ** ενδείκνυται μόνο σε σοβαρή νόσο και στις επιπλοκές της, όπου συνδυάζεται με ανοσοκατασταλτική θεραπεία κ/ή βιολογικό παράγοντα

Συμπεράσματα 2



- Η χρήση της ΤΡΕ στην κλινική πρακτική είναι περιορισμένη
- Ο τρόπος με τον οποίο λειτουργεί η ΤΡΕ στους ασθενείς με ΣΕΛ και η αποτελεσματικότητά της παραμένει θέμα συζήτησης



**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ**

