ΚΑΡΔΙΑ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

Αντώνιος Ν. Δημητρακόπουλος
Ειδικός Παθολόγος
Ειδικός Σύμβουλος Αιγινήτειου Νοσοκομείου
Διευθυντής Γ΄ Παθολογικού Τμήματος ΕΝΗΣ

Αυτοάνοσα νοσήματα

Κλινικά σύνδρομα οφειλόμενα σε ενεργοποίηση των Τ ή/και Β λεμφοκυττάρων, απουσία λοίμωξης ή άλλης ευδιάκριτης νόσου

Αυτοάνοσα Ρευματικά Νοσήματα

Ορισμός

- Ανοσολογική απόκριση έναντι του εαυτού
  - Αυτοαντισώματα
  - Αυτοδραστικά Τ λεμφοκύτταρα
- Ιστική Βλάβη
- Μετάδοση Νόσου
  - Άνθρωπος → Άνθρωπος
  - Άνθρωπος → Πειραματόζωο

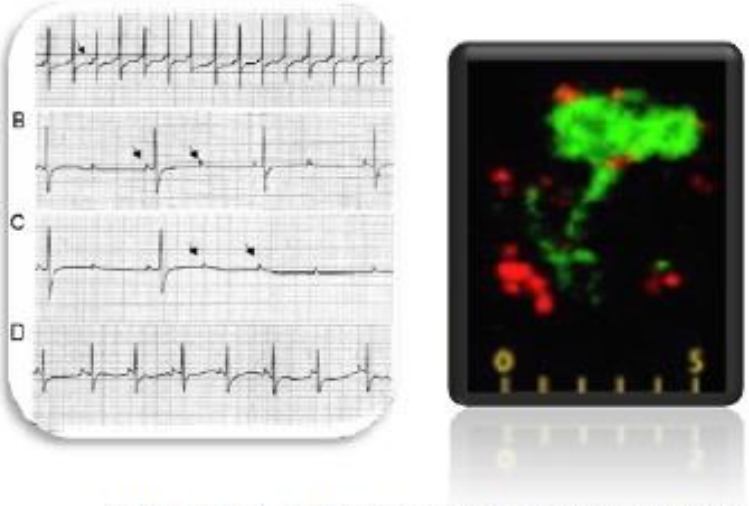
Αυτοάνοσα Νοσήματα

Παθογενετικά αντισώματα

αντί-Ro/La: Νεογνικός Λύκος

Δερματικές εκδηλώσεις

Μυοκαρδιοπάθεια



Hai B et al. Arthritis Rheum 2002;46:1572-9

Αυτοάνοσα Ρευματικά Νοσήματα

Ορισμοί

Οργανοειδικά

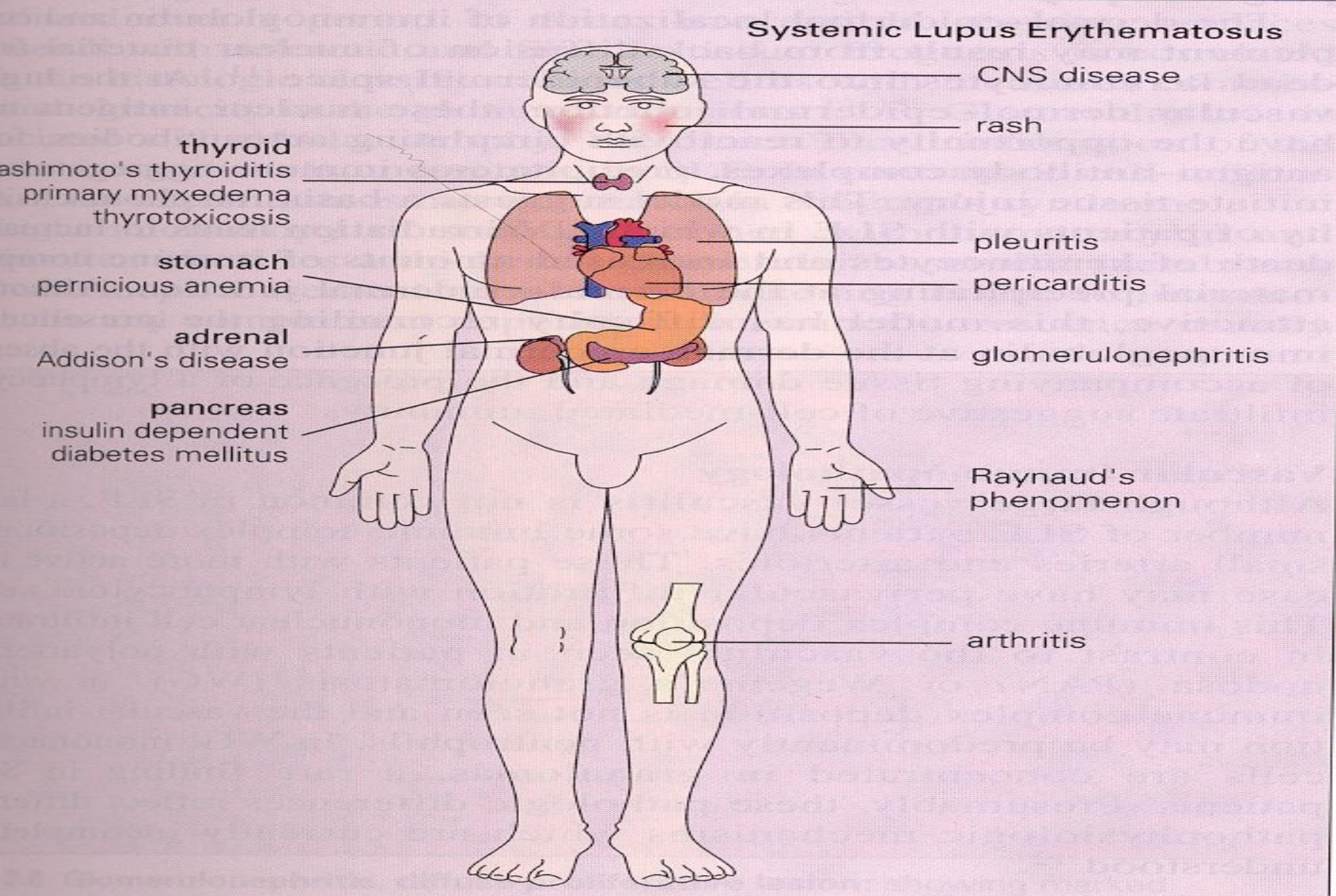
- Αυτοάνοσες ενδοκρινοπάθειες
- Πέμφιγα
- Λεύκη

Συστηματικά

- Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
- Αγγειίτιδες
- Σκληρόδερμα

TYPES OF AUTOIMMUNE DISEASE

Organ-specific diseases	Systemic diseases

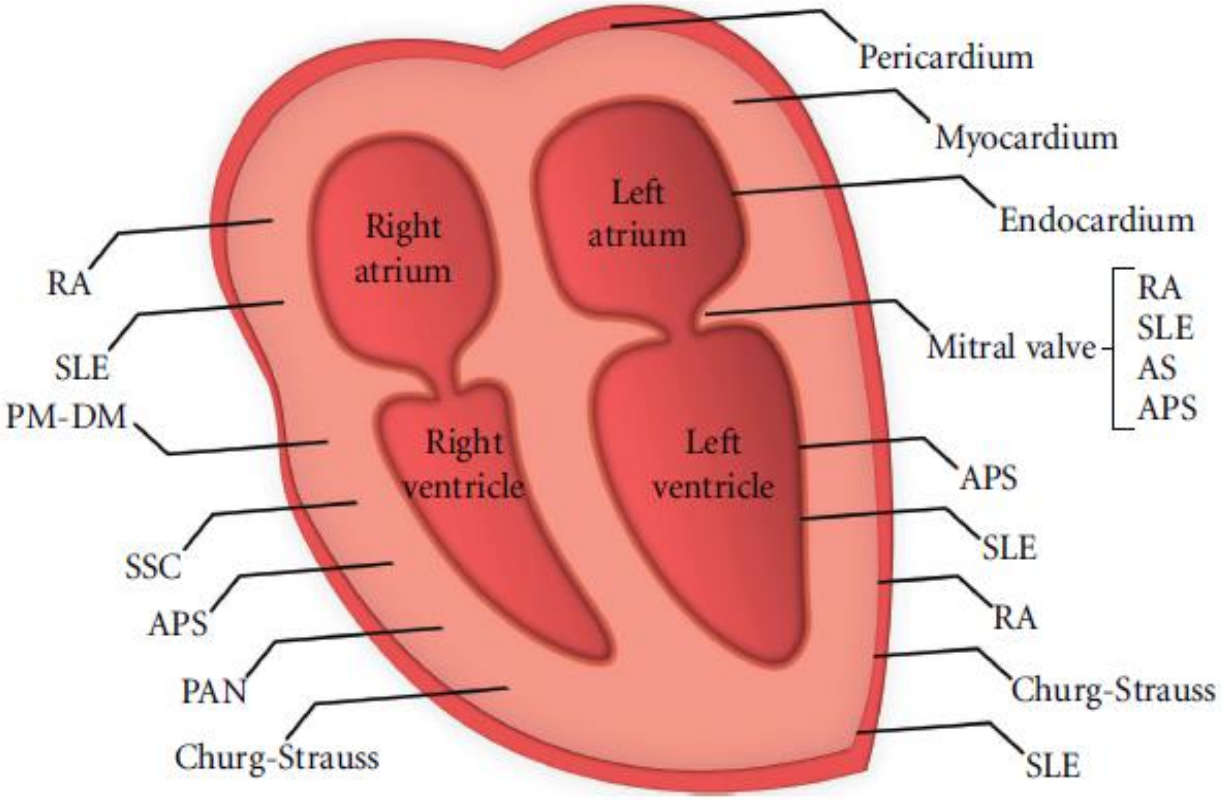


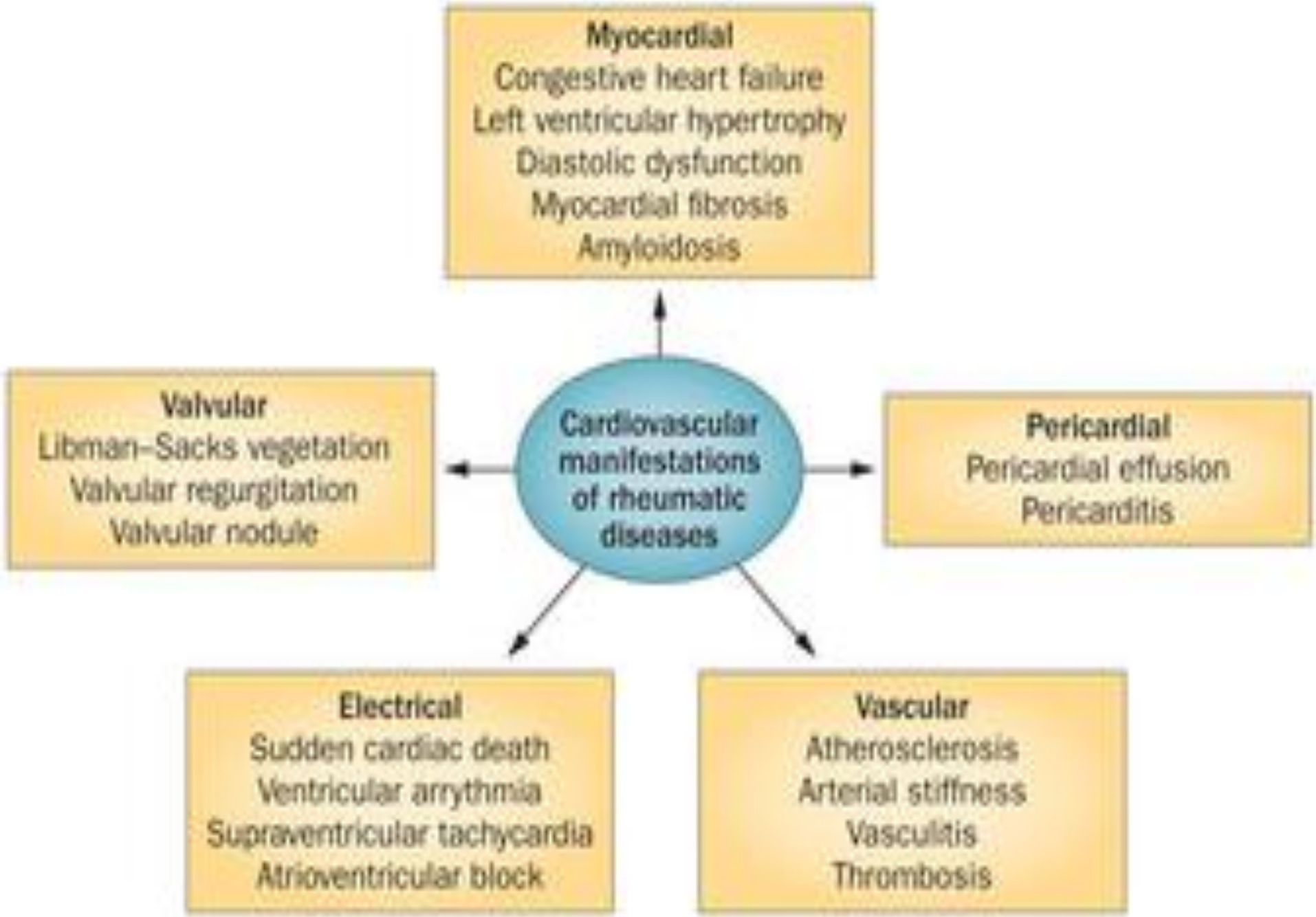
Αυτοάνοσα Νοσήματα
Ενδοκρινολογία
Ρευματολογία
Αιματολογία
Νευρολογία
Ψυχιατρική
Γαστρεντερολογία
Δερματολογία
Νεφρολογία
Πνευμονολογία
Γυναικολογία
Καρδιολογία
Ουρολογία
ΩΡΛ
Οφθαλμολογία

Αυτοάνοσα νοσήματα που προσβάλουν την καρδιά

- Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
- Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
- Οροαρνητικές Σπονδυλαρθροπάθειες
  - α. Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα
  - β. Αντιδραστική αρθρίτιδα
- Συστηματικό Σκληρόδερμα
- Πολυμυοσίτιδα-Δερματομυοσίτιδα
- Αγγειίτιδες

Καρδιά & Συστηματικά Αυτοάνοσα Νοσήματα




Myocardial
Congestive heart failure
Left ventricular hypertrophy
Diastolic dysfunction
Myocardial fibrosis
Amyloidosis
Valvular
Libman–Sacks vegetation
Valvular regurgitation
Valvular nodule
Cardiovascular manifestations of rheumatic diseases
Pericardial
Pericardial effusion
Pericarditis
Electrical
Sudden cardiac death
Ventricular arrythmia
Supraventricular tachycardia
Atrioventricular block
Vascular
Atherosclerosis
Arterial stiffness
Vasculitis
Thrombosis

Τμήμα Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Παθοφυσιολογία, Ιατρική Σχολή Αθηνών, 1994-2005

Αυτοάνοσο ρευματικό νόσημα	αριθμός ασθενών
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	1550
Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος	650
Πρωτοπαθές Σύνδρομο Sjögren	510
Συστηματικό Σκληρόδερμα	250
Μυοσίτιδα	50

Αγγειίτιδα	αριθμός ασθενών
Κροταφική	180
Takayasu	35
Οζώδης Πολυαρτηρίτιδα	10
Κοκκιωμάτωση Wegener	85
Σύνδρομο Churg-Strauss	10
Μικροσκοπική	45

ΣΕΛ

Χρόνια αυτοάνοση πολυσυστηματική νόσος

Προσβολή πολλών οργανικών συστημάτων

Φλεγμονώδης βλάβη οργάνων - στόχων από:

- **Παθογόνα αυτοαντισώματα**
- **Κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα**
- **Ενεργοποιημένα Τ – Λεμφοκύτταρα**
- **Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες**

Διαγνωστικά κριτήρια ΣΕΛ (ACR 1997)

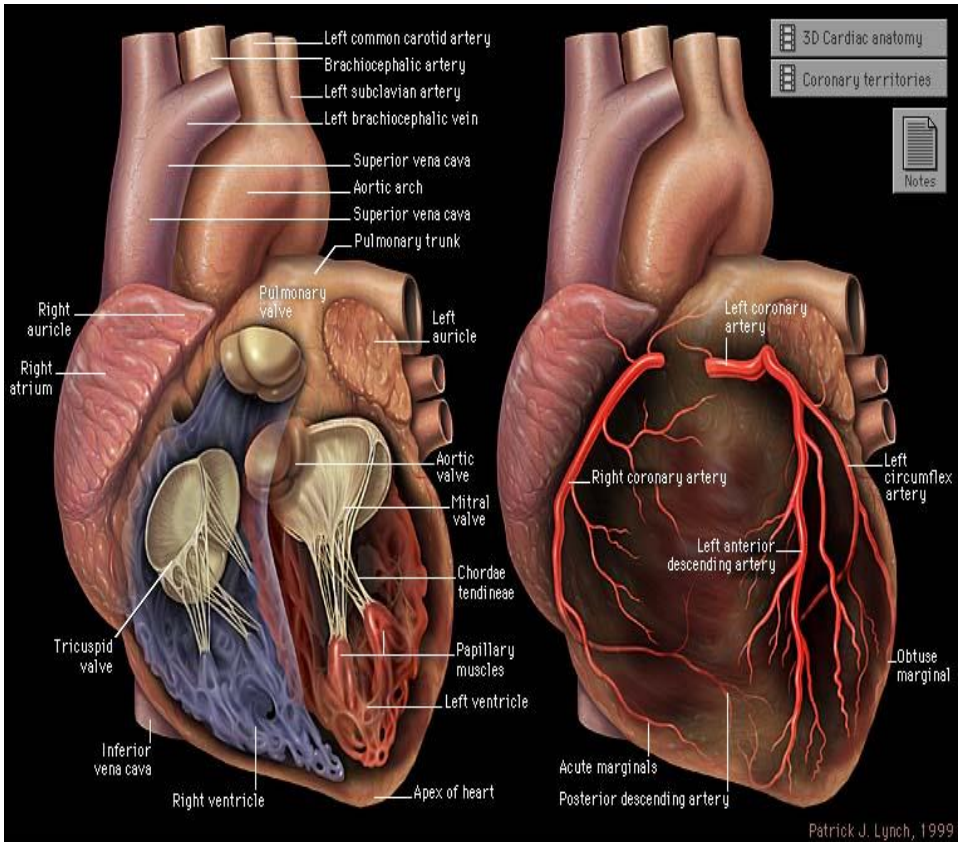
1. Εξάνθημα παρειών	
2. Δισκοειδές εξάνθημα	
3. Φωτοευαισθησία	
4. Έλκη στόματος	
5. Αρθρίτιδα:	>2 περιφερικές αρθρώσεις
6. Ορογονίτιδα:	Πλευρίτιδα ή περικαρδίτιδα
7. Νεφρική διαταραχή	Πρωτεινουρία (>0,5.γρ/24ωρο), κυλινδρουρία
8. Προσβολή ΚΝΣ:	Επιληπτικοί σπασμοί ή Ψύχωση
9. Αιματολογικές διαταραχές	Αιμολυτική αναιμία ή Λευκοπενία <4.000/mm^3 ή Λεμφοπενία <1500/mm^3 ή Θρομβοπενία <100.000/mm^3
10. Ανοσολογικές διαταραχές	anti-dsDNA ή anti- Sm ή θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα
11. Αντιπυρηνικά αντισώματα	

**Απαιτείται η παρουσία 4 κριτηρίων κατά τη διάρκεια της νόσου για τη διάγνωση*.

ΣΕΛ & ΚΑΡΔΙΑ

Όλα τα τμήματα της καρδιάς μπορεί να προσβληθούν:

1) Περικάρδιο
2) Μυοκάρδιο
3) Βαλβίδες
4) Ηλεκτρικό σύστημα αγωγής
5) Στεφανιαία αγγεία

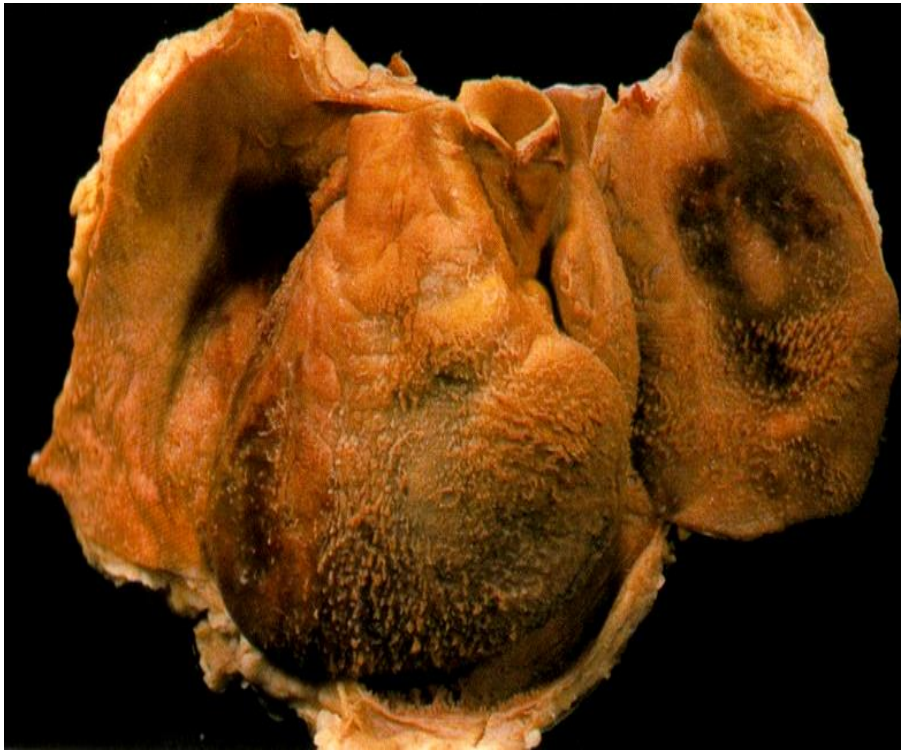


ΣΕΛ & ΚΑΡΔΙΑ

Κλινικές εκδηλώσεις	Συχνότητα
1. Περικαρδίτιδα	~30%
2. Ακροχορδονώδης ενδοκαρδίτιδα	~20%
3. Μυοκαρδίτιδα	~10%
4. Στεφανιαία νόσος	~50%
5. Πνευμονική υπέρταση	~15%

ΣΕΛ & Περικαδίτιδα

- Φλεγμονή του περικαρδίου σε 20-30% των ασθενών*
- Συχνότερα στην έναρξη και στις υποτροπές της νόσου
- Η περικαρδίτιδα είναι χαρακτηριστική εκδήλωση της νόσου και ένα από τα διαγνωστικά της κριτήρια
- Οξύ θωρακικό άλγος, πυρετός
- Θεραπεία: ΜΣΑΦ, Κορικοστεροειδή



Μεταανάλυση 22 αναδρομικών μελετών: κλινικά έκδηλη 29%, U/S: 37%, παθολογοανατομικά: 66%, επιπωματισμός 4%

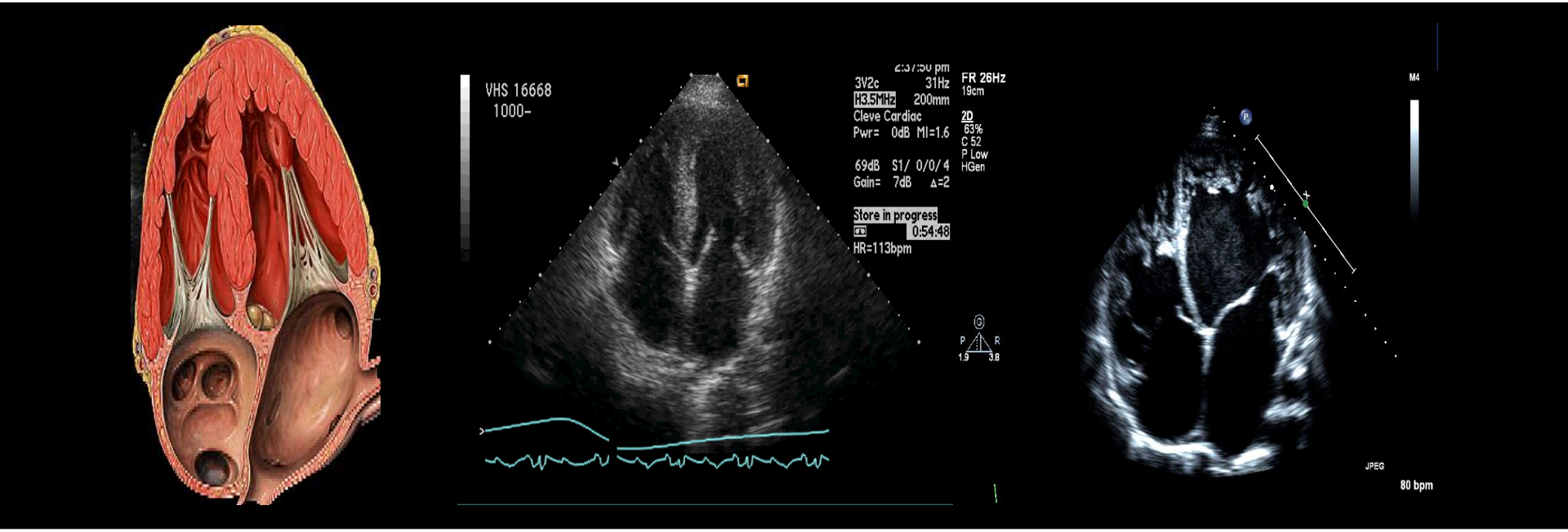
Μετρίως σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ

Όργανο/σύστημα	Κλινικές εκδηλώσεις
Γενικό/συστηματικό	• Πυρετός >38 °C, απώλεια σωματικού βάρους
Βλεννογονο-δερματικό	• Δερματικός λύκος με έκταση 9-18% επιφάνεια σώματος [ΕΣ], φυσαλιδώδες εξάνθημα ≤9% ΕΣ, • Μετρίως εκτεταμένη υποδερματίτιδα (<9% ΕΣ, χωρίς προσβολή προσώπου) • Αγγειϊτιδικό εξάνθημα ≤18% ΕΣ με ήπια εξέλκωση ή γάγγραινα • Εκτεταμένα έλκη στοματικού ή ρινικού βλεννογόνου • Μέτρια/εκτεταμένη τριχόπτωση
Μυοσκελετικό	• Φλεγμονώδης πολυαρθρίτιδα • Μυοσίτιδα
Καρδιο-αναπνευστικό	• Εξιδρωματική συλλογή (πλευριτική, περικαρδιακή, ασκιτική) • Φλεγμονώδης προσβολή του καρδιο-αναπνευστικού
Γαστρεντερικό	• Φλεγμονώδης προσβολή του γαστρεντερικού που δεν ταξινομείται ως σοβαρή
Νεφρικό	• Νεφρίτιδα τάξης I/II κατά ISN/RPS (μεσαγγειακή, μεσαγγειοϋπερπλαστική) με εμμένουσα πρωτεϊνουρία >1 g/24-hrπαρά τη λήψη αναστολέων ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης • Νεφρίτιδα τάξης V κατά ISN/RPS (αμιγώς μεμβρανώδης) με εμμένουσα μη-νεφρωτικού ορίου πρωτεϊνουρία >1 g/24-hr
Αιματολογικό	• Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία με αιμοσφαιρίνη >10 g/dL • Λευκοπενία ≥2500/μL, ουδετεροπενία >1000/μL, λεμφοπενία >1000/μL • Αυτοάνοση θρομβοπενία >50000/μL

Σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή κλινικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ

Όργανο/σύστημα	Κλινικές εκδηλώσεις
Βλεννογονο-δερματικό	• Δερματικός λύκος με έκταση >18% επιφάνειας σώματος [ΕΣ], φυσαλιδώδες εξάνθημα σε >9% ΕΣ ή/και προσβολή προσώπου ή/και που προκαλεί εξέλκωση, • Υποδερματίτιδα σε >9% ΕΣ ή/και προσβολή προσώπου ή/και που προκαλεί εξέλκωση • Αγγειΐτιδικό εξάνθημα σε >18% ΕΣ ή/και που προκαλεί εκτεταμένη γάγγραινα/εξέλκωση
Μυοσκελετικό	• Μυοσίτιδα με έκπτωση μυϊκής ισχύος <4/5 ή/και προσβολή αναπνευστικών μυών, ή μυών αυχένα-κεφαλής, φάρυγγα
Καρδιο-αναπνευστικό	• Σοβαρή εξιδρωματική συλλογή (πλευριτική συλλογή με υποξαιμία, περικαρδιακή συλλογή με αιμοδυναμική αστάθεια, μεγάλη ασκιτική συλλογή) • Κυψελιδική αιμορραγία, πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια, πνεύμονας λύκου, • Μυοκαρδίτιδα, μη-λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, αορτίτιδα, αγγειΐτιδα στεφανιαίων αγγείων
Γαστρεντερικό	• Σοβαρές γαστρεντερικές εκδηλώσεις (παγκρεατίτιδα, σύνδρομο δυσαπορρόφησης, εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών) • Μεσεντέρια αγγειΐτιδα
Νεφρικό	• Ενεργός νεφρίτιδα τάξης III/IV (±V) κατά ISN/RPS (υπερπλαστική, μεμβρανο-υπερπλαστική) • Νεφρίτιδα τάξης Vκατά ISN/RPS (αμιγώς μεμβρανώδης) με νεφρωσικού ορίου πρωτεϊνουρία
Αιματολογικό	• Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία με Hb <8 g/dL • Λευκοπενία <1000/μl, ουδετεροπενία <500/μl, λεμφοπενία <500/μl, • Θρομβοπενία <20.000/μl, • Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) ή 'TTP-like'
Οφθαλμολογικό	• Σοβαρή πρόσθια ή οπίσθια ρανοειδίτιδα

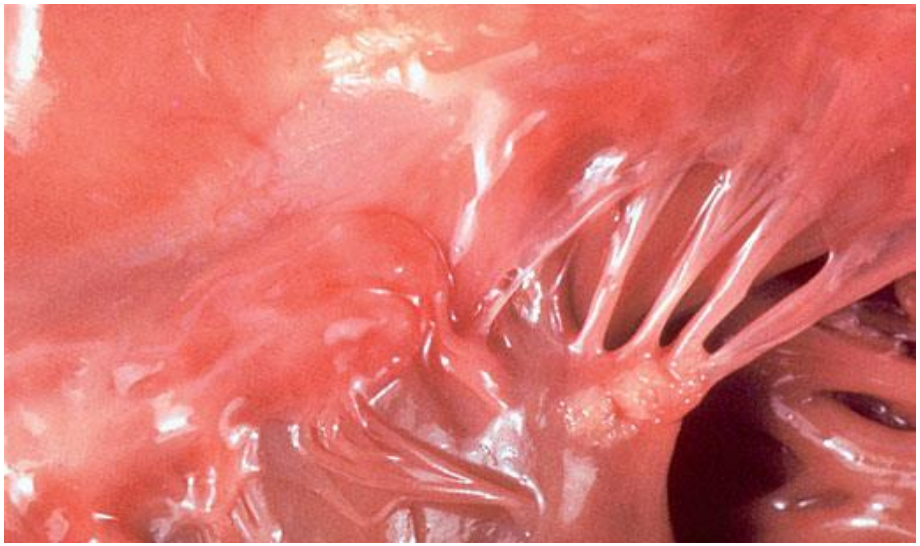
ΣΕΛ & Μυοκαρδίτιδα

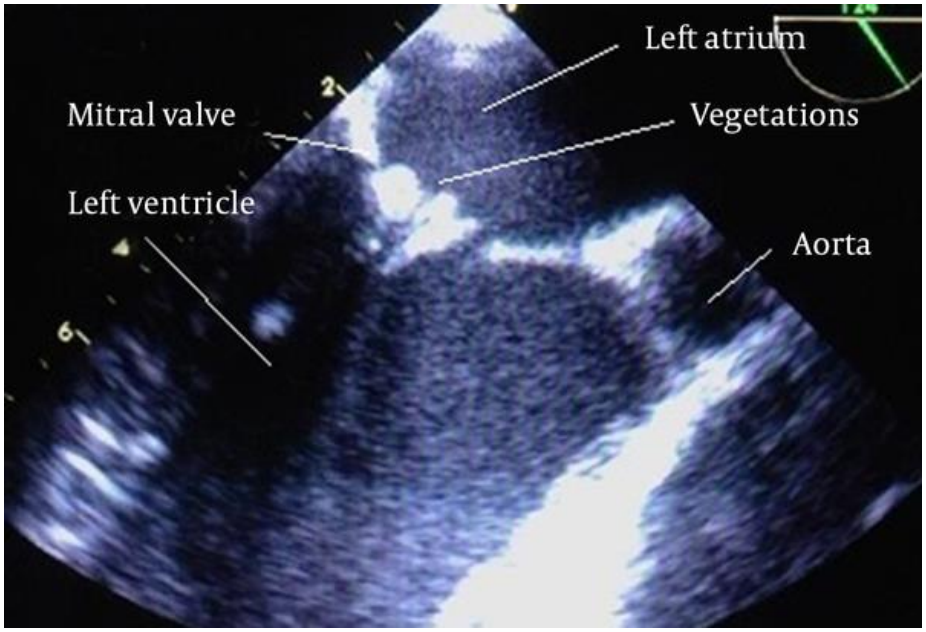


- <5% των ασθενών
- Υποψία σε: ανεξήγητη ταχυκαδία, μεγαλοκαρδία, καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακή αρρυθμία, διαταραχές αγωγιμότητας
- Συνύπαρξη με άλλες εκδηλώσεις ενεργού νόσου
- Αρνητική στεφανιογραφία, επιβεβαίωση με βιοψία μυοκαρδίου
- Θεραπεία: κορτικοστεροειδή

Μη Λοιμώδης Ακροχορδονώδης Ενδοκαρδίτιδα (Libman-Sacks)

- Η πιο χαρακτηριστική καρδιακή βλάβη του ΣΕΛ
- Φλεγμονώδης βλάβες σε όλες τις φάσεις ενεργότητας
- Κυρίως μιτροειδής βαλβίδα
- Σε νεκροτομικό υλικό 50%
- Αύξηση των περιστατικών τις τελευταίες δεκαετίες
- Συμβολή στην παθογένεια η αγωγή με κορτικ/δή
- Επιπλοκές: μικροβιακή μόλυνση, περιφερικά έμβολα





Πίνακας 1. Οι σημαντικότεροι σταθμοί στην ιστορία του ΣΕΛ		
400 π.Χ.	Ιπποκράτης	«Έρπης εσθιόμενος»
1230	Frugardi R	Περιγραφή εξανθήματος χρυσσαλίδας
1838	Biett LT, Alibert JL	Φυγόκεντρο ερύθημα
1850	Casenave PLA	Η πρώτη αναφορά του ερυθηματώδους λύκου
1863	Neumann I	Περιγραφή των ιστοπαθολογικών βλαβών του δέρματος
1872	Kaposi M	Περιγραφή της συστηματικής φύσης της νόσου
1895	Osler W	Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
1924	Libman E, Sacks B	Ακροχορδονώδης ενδοκαρδίτιδα
1948	Hargraves M	Περιγραφή του κυττάρου του λύκου (LE cell)
1952	Hench PS	Ανακάλυψη της κορτιζόνης
1952	Calne R	Ανακάλυψη της αζαθειοπρίνης
1958	Friou G	Περιγραφή των ANA
1961	FDA (USA)	Έγκριση των ανθελονοσιακών για τη θεραπεία της νόσου
1982	Tan EM et al	Διαγνωστικά κριτήρια του ΣΕΛ
1997	Hochberg M	Τροποποίηση των διαγνωστικών κριτηρίων
2011	FDA (USA)	Έγκριση του belimumab για τη θεραπεία της νόσου

TABLE 32.1 CARDIOVASCULAR DISEASES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Area of Involvement	Diagnostic Modality	Prevalence
Pericardium	Autopsy[8-11]	46–100% in pre-steroid era; ~53% in steroid era
	Clinical/ECHO[2-7]	16–54%
Conduction system	EKG[8,30-32]	10–75%
Myocardium	Autopsy[7]	57% in pre-steroid era; 7% in steroid era
	Clinical/ECHO[43-45]	5–20%
Endocardium (valves)	Autopsy[8,10,11,18,46]	13–74%
	Transthoracic ECHO[6-8,44,68-74]	12–60%
	Transesophageal ECHO[45]	61%
Coronary artery	Autopsy[8,89,93]	22–54%
	Clinical CHD[2,82-88]	6–11%
	Subclinical CHD (using imaging techniques)[94-100]	17–40%

CHD, coronary heart disease; ECHO, echocardiography; EKG, electrocardiogram.

European Journal of Echocardiography (2010) **11**, 184–185
doi:10.1093/ejechocard/jep172

CASE REPORTS

Real-time three-dimensional echocardiography in evaluating Libman–Sacks vegetations

Sotiris C. Plastiras[1]*, Constantinos A. Pamboucas[1], Maria Tektonidou[2], and Savvas T. Toumanidis[1]

[1]Department of Clinical Therapeutics, Echocardiography Unit, University of Athens Medical School, 'Alexandra' Hospital, 80 Vasilisis Sofias Ave. & Lourou St, Athens 11528, Greece; and [2]Department of Pathophysiology, University of Athens Medical School, Laiko Hospital, Athens, Greece

Received 2 June 2009; accepted after revision 15 October 2009; online publish-ahead-of-print 28 November 2009

Libman–Sacks endocarditis, characterized by sterile fibrofibrinous vegetations that have the potential to develop anywhere on the endocardial surface, was originally reported in 1924. The mitral valve is most commonly affected, followed by the aortic valve, whereas tricuspid and pulmonary valves are seldom involved. Libman–Sacks vegetations can be found in ~1 of 10 patients with systemic lupus erythematosus by transoesophageal echocardiography (TTE), and they are variably associated with lupus duration, disease activity, anticardiolipin antibodies, and antiphospholipid syndrome manifestations. The capability to perform real-time 3D (RT3D) imaging in the evaluation of Libman–Sacks vegetation size may strengthen the already established role of transthoracic echocardiogram and TTE. The exact estimation of vegetation size may influence therapeutic interventions. Therefore, we are trying to highlight the role of RT3D echocardiography in assessing vegetation size in a patient with Libman–Sacks endocarditis.

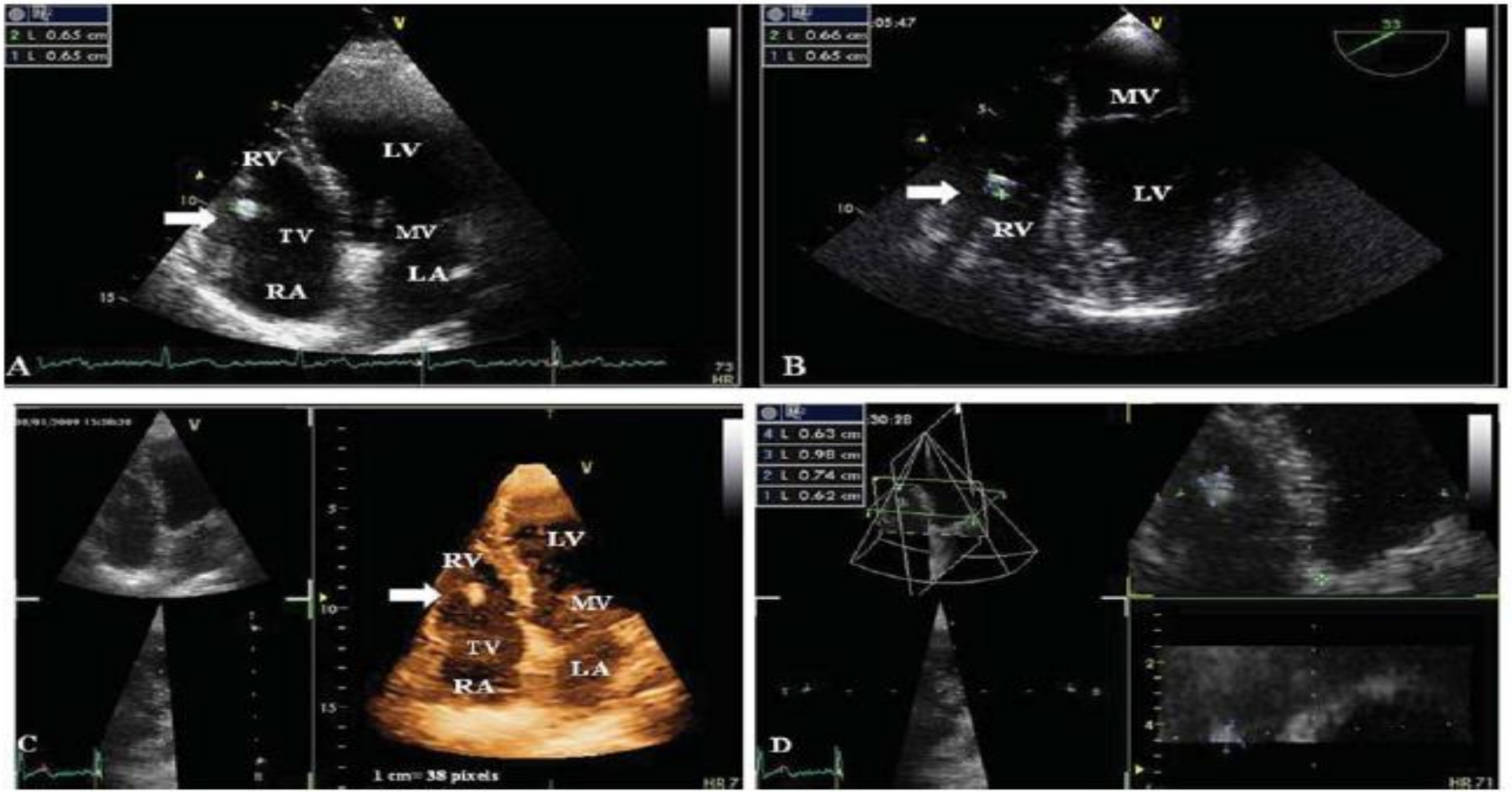


Figure 1 (*A*) and (*B*) Transthoracic two-dimensional echocardiogram and transoesophageal echocardiography images, respectively, showing a subtricuspid vegetation of ~0.65 × 0.65 cm. (*C*). Real-time three-dimensional image from the apical four-chamber view, showing the Libman–Sacks vegetation. With this mode of acquisition, predominantly used to visualize cardiac valve morphology, a three-dimensional pyramidal data set of ~50° × 30° is displayed in a volume-rendered manner in real-time without the need for respiratory gating. (*D*) Vegetation size was measured by three-dimensional echocardiography using a novel cropping tool, the 9-slice mode. A wide-angle 90° × 90° pyramidal data set obtained from a typical apical four-chamber view is sliced into nine equidistant, parallel short-axis cut planes from base to apex. The position of the nine slices can be adapted to the real anatomy in angle and distance. Thus, it is possible to pinpoint the cut plane across the vegetation so that its dimensions can be measured. A more accurate vegetation size measurement could identify a group of systemic lupus erythematosus patients at higher risk for embolic events.

ΣΕΛ & Στεφανιαία νόσος

- Η στεφανιαία νόσος είναι η πιο πρόσφατα αναγνωρισμένη καρδιαγγειακή εκδήλωση της νόσου
- **6 – 11 %** των ασθενών με ΣΕΛ
- Οι ασθενείς με ΣΕΛ έχουν 4-8 φορές αυξημένο κίνδυνο για ΣΝ
- ΕΜ σε νεαρές προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

- Αγγειίτιδα των στεφανιαίων είναι σπάνια

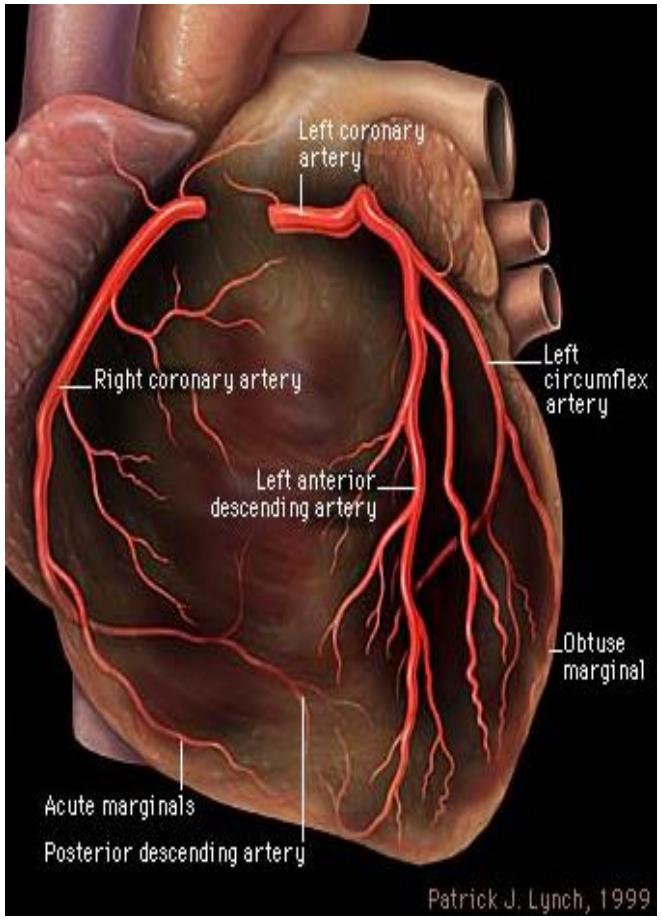


TABLE 32.1 CARDIOVASCULAR DISEASES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Area of Involvement	Diagnostic Modality	Prevalence
Pericardium	Autopsy[8-11]	46–100% in pre-steroid era; ~53% in steroid era
	Clinical/ECHO[2-7]	16–54%
Conduction system	EKG[8,30-32]	10–75%
Myocardium	Autopsy[7]	57% in pre-steroid era; 7% in steroid era
	Clinical/ECHO[43-45]	5–20%
Endocardium (valves)	Autopsy[8,10,11,18,46]	13–74%
	Transthoracic ECHO[6-8,44,68-74]	12–60%
	Transesophageal ECHO[45]	61%
Coronary artery	Autopsy[8,89,93]	22–54%
	Clinical CHD[2,82-88]	6–11%
	Subclinical CHD (using imaging techniques)[94-100]	17–40%

CHD, coronary heart disease; ECHO, echocardiography; EKG, electrocardiogram.

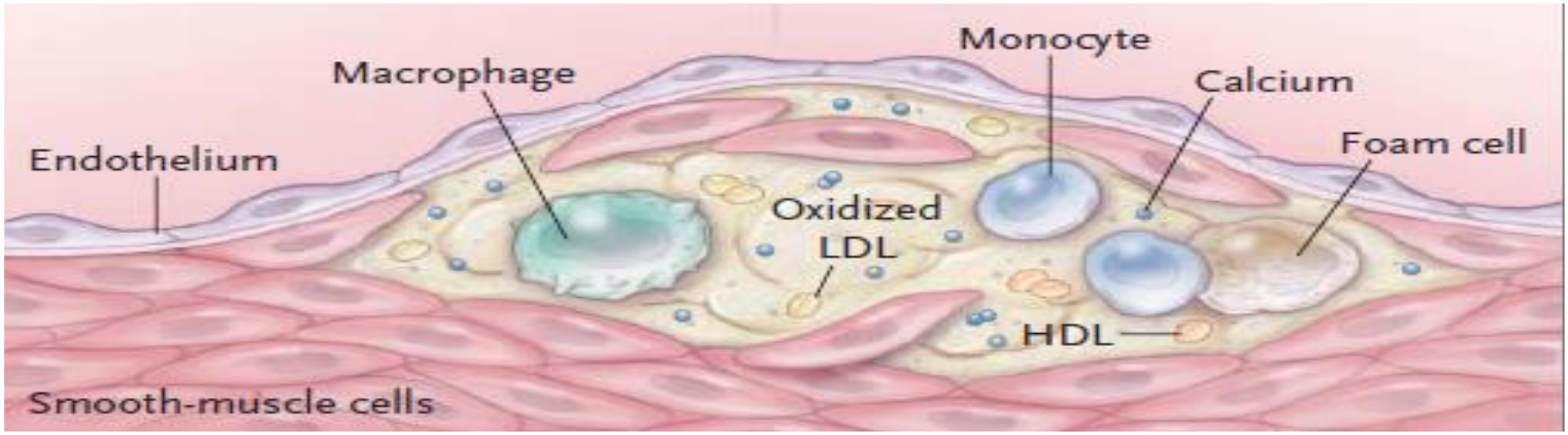
ΣΕΛ & Στεφανιαία Νόσος

Συνήθεις παράγοντες κινδύνου

- Ηλικία
- Αρτ. Υπέρταση
- Υπερλιπιδαιμία
- Σακχαρώδης Διαβήτης
- Κάπνισμα
- Κληρονομικότητα

ΣΕΛ-σχετιζόμενοι παράγοντες κινδύνου

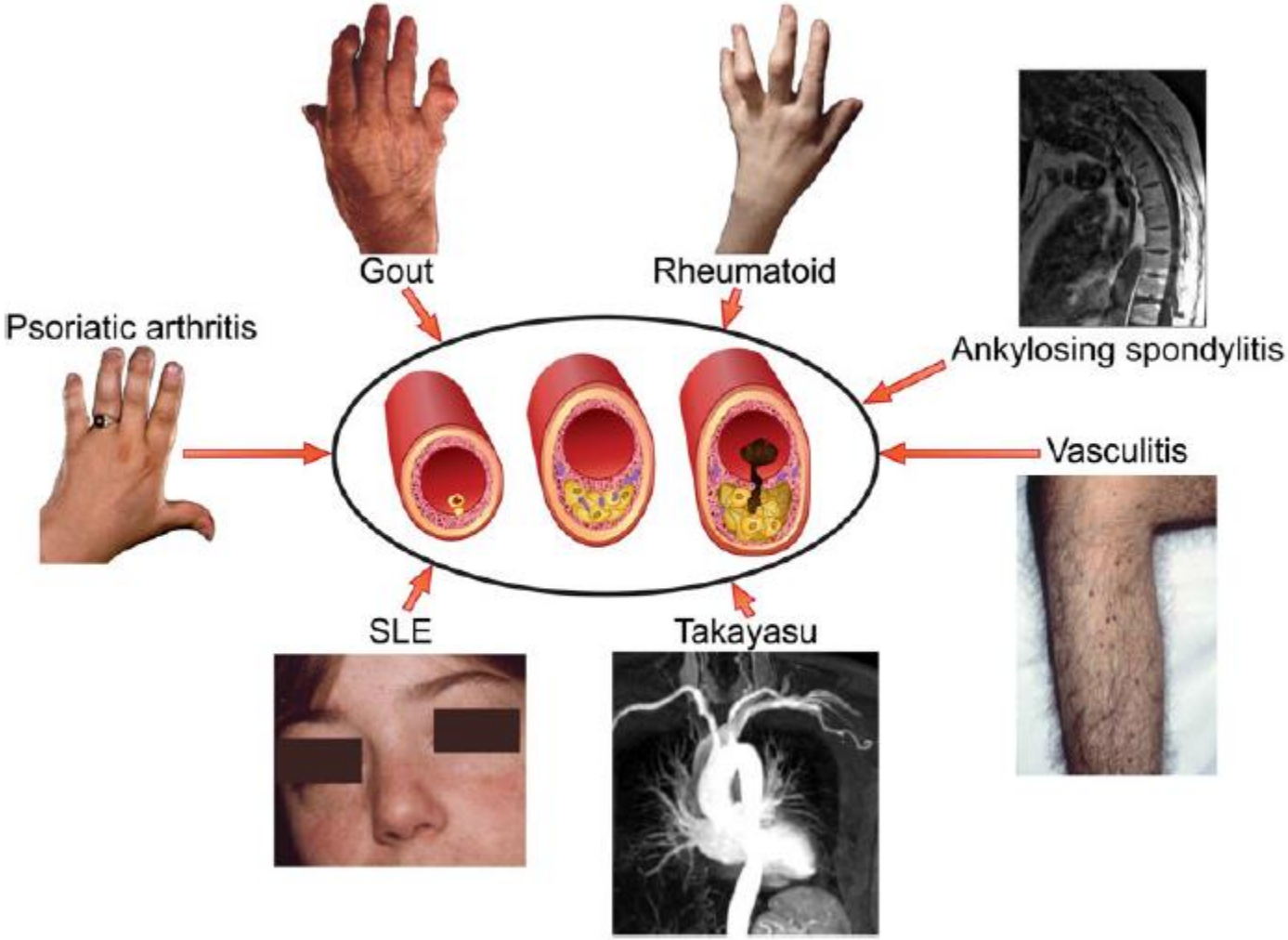
- Συστηματική φλεγμονή
- Αυτοαντισώματα έναντι ενδοθηλίου, HDL, φωσφολιπιδίων
- Κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα
- Ενεργοποίση συμπληρώματος
- Νεφρίτιδα



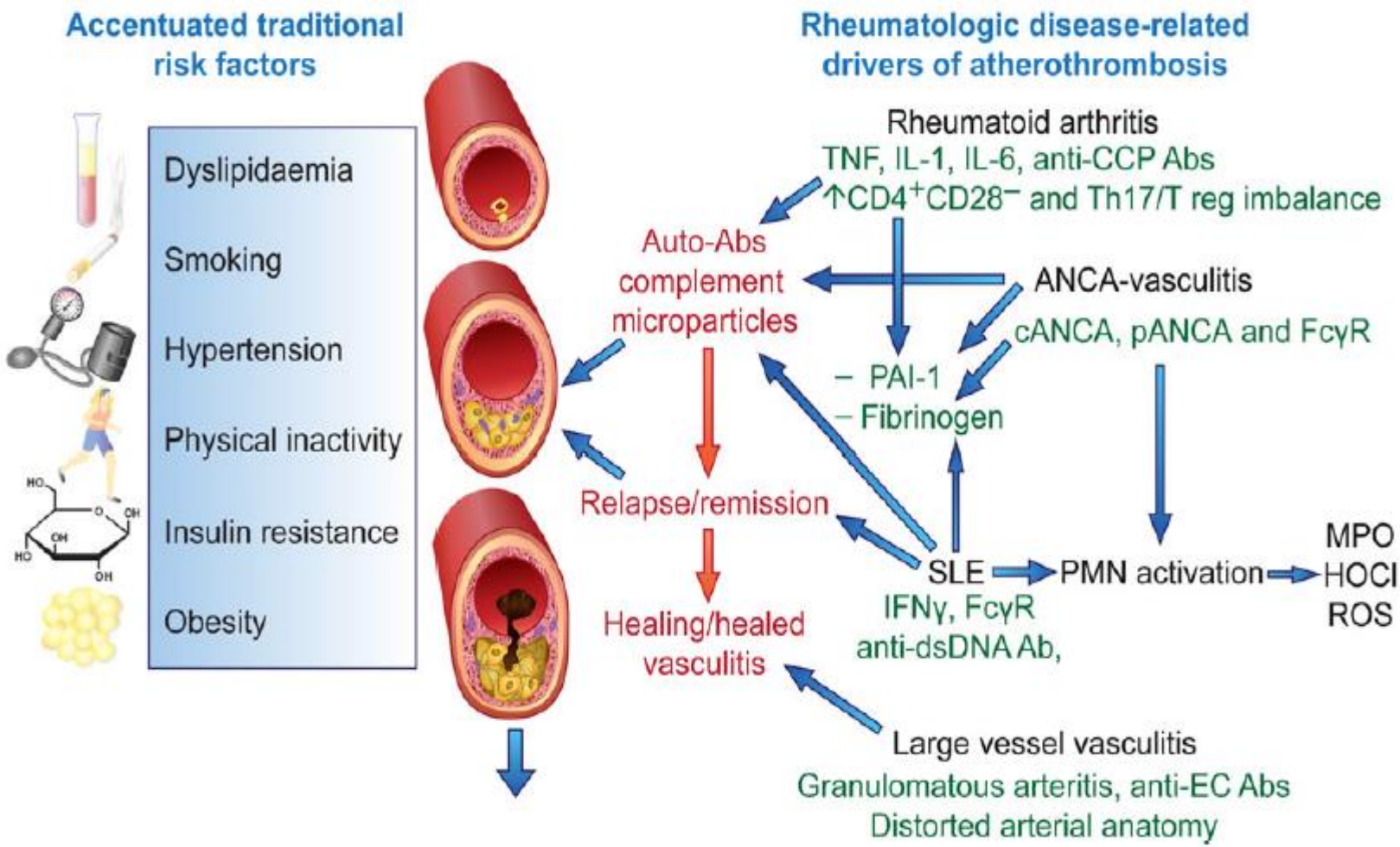
Hahn,B; NEJM; Dec 18, 2003

Πίνακας 4. Οι παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης στον ΣΕΛ	
Παραδοσιακοί	**Νεότεροι**
Δυσλιπιδαιμία	Δυσλιπιδαιμικό πρότυπο ΣΕΛ (lupus pattern of dyslipidemia)
Σακχαρώδης Διαβήτης	Υπερομοκυστεϊναιμία
Αρτηριακή Υπέρταση	↑CRP, ↑TNFα, ↓TGFβ1, ↑CD40L
Παχυσαρκία-Έλλειψη άσκησης	ICs, C, anti-HSP 60/65
Μεταβολικό Σύνδρομο	Οξειδωτικό stress
	Αυξημένη απόπτωση ενδοθηλιακών κυττάρων
	Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
	Δραστηριότητα νόσου (lupus factor)
	Χρόνια σωρευμένη βλάβη
	Φλεγμονή-αυξημένη ευθραυστότητα αθηροσκληρωτικής πλάκας
	Φαρμακευτικοί παράγοντες

Αθηρωμάτωση & Συστηματικά Αυτοάνοσα Νοσήματα



Αθηρωμάτωση & Συστηματικά Αυτοάνοσα Νοσήματα



ΣΕΛ & Στεφανιαία νόσος

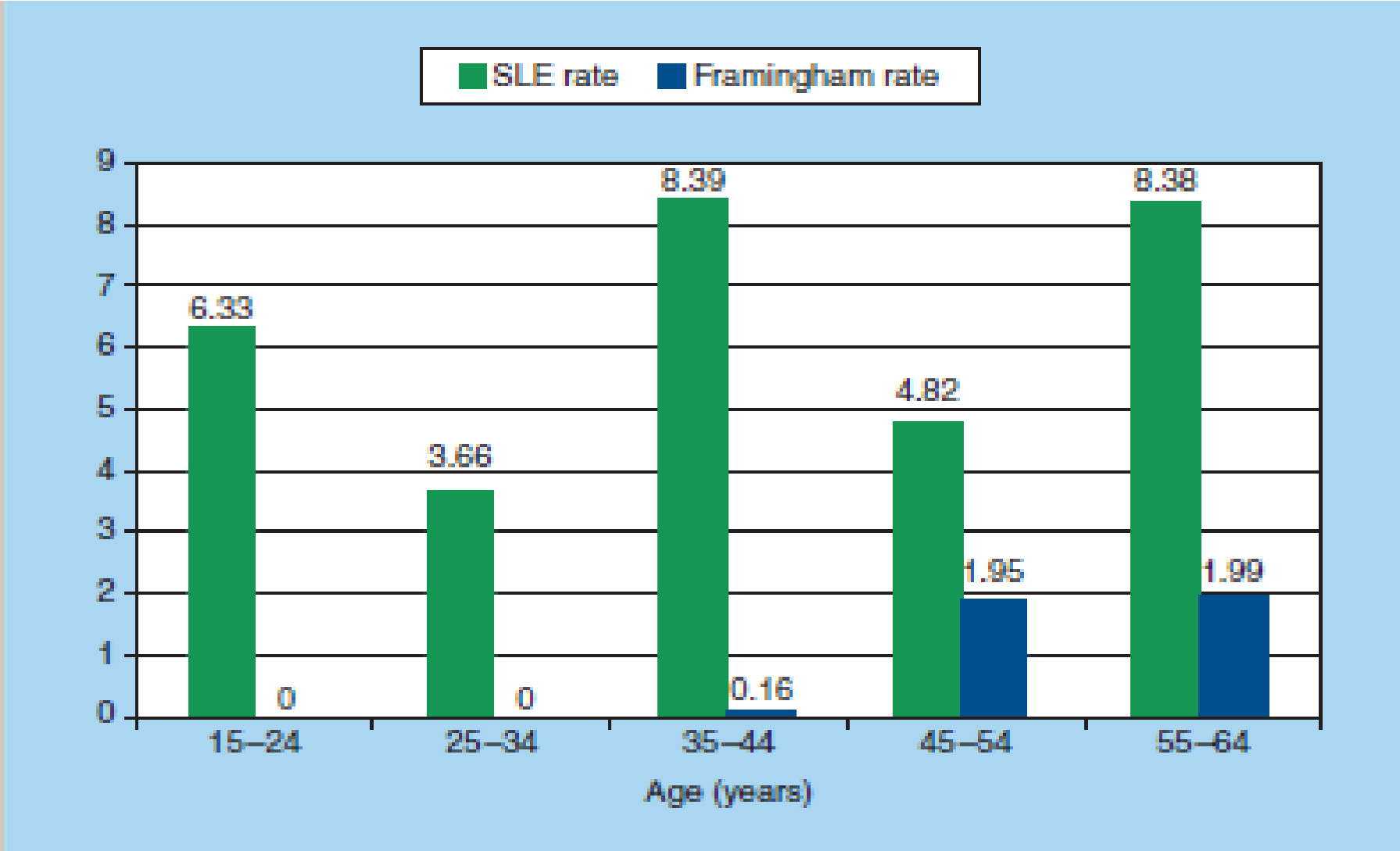
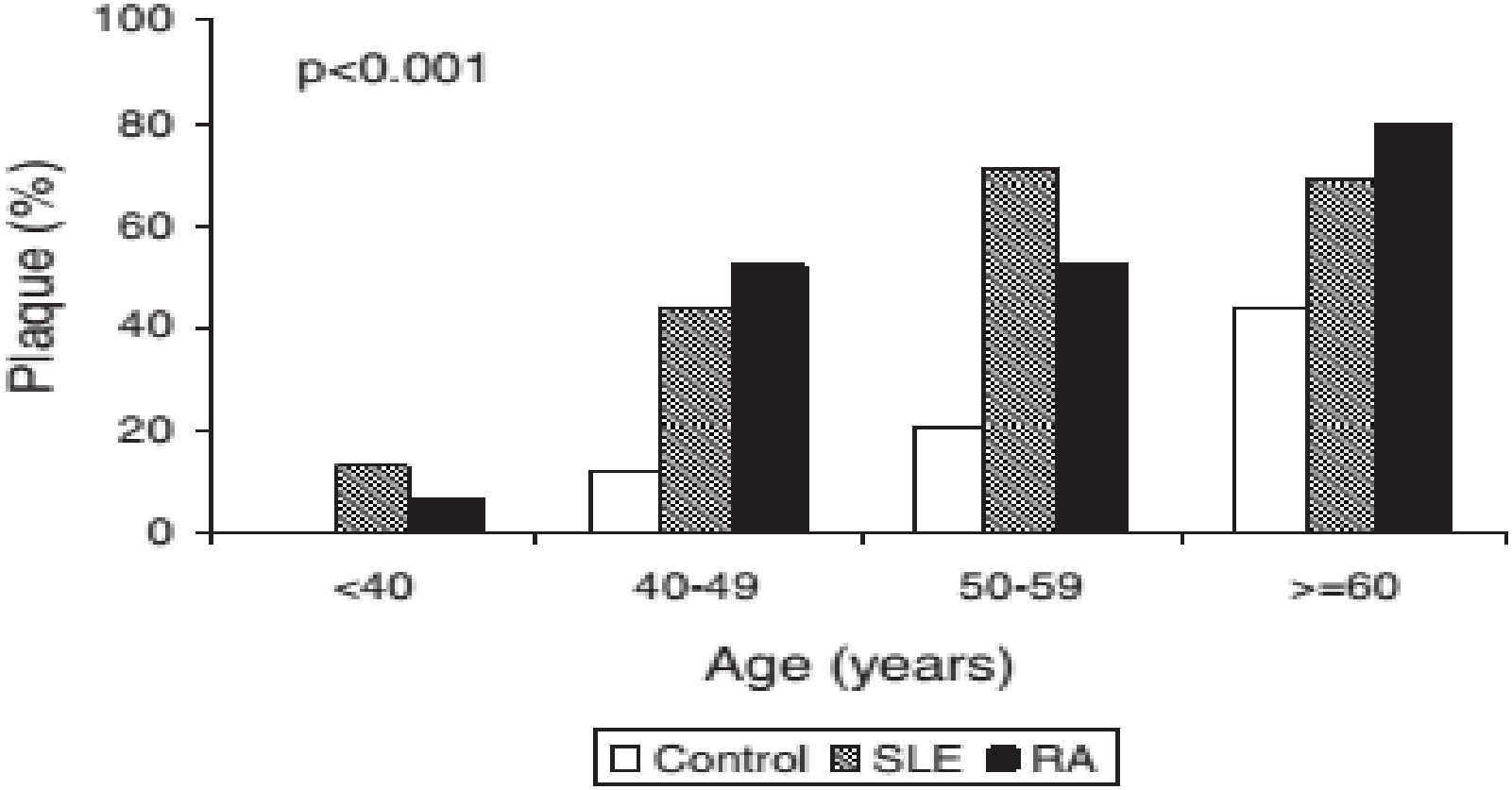


Figure 5.12 Incidence of myocardial infarction in 498 women with systemic lupus erythematosus. *Source*: Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145:408–415. Reprinted with permission, Oxford University Press, 1997.

CAD



Cardiovascular Manifestations of Rheumatologic Diseases
Mary J. Roman and Jane E. Salmon

Circulation. 2007;116:2346-2355

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus

Mary J. Roman, M.D., Beth-Ann Shanker, A.B., Adrienne Davis, A.B., Michael D. Lockshin, M.D., Lisa Sammaritano, M.D., Ronit Simantov, M.D., Mary K. Crow, M.D., Joseph E. Schwartz, Ph.D., Stephen A. Paget, M.D., Richard B. Devereux, M.D., and Jane E. Salmon, M.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Although systemic lupus erythematosus is associated with premature myocardial infarction, the prevalence of underlying atherosclerosis and its relation to traditional risk factors for cardiovascular disease and lupus-related factors have not been examined in a case–control study.

METHODS

In 197 patients with lupus and 197 matched controls, we performed carotid ultrasonography, echocardiography, and an assessment for risk factors for cardiovascular disease. The patients were also evaluated with respect to their clinical and serologic features, inflammatory mediators, and disease treatment.

RESULTS

The risk factors for cardiovascular disease were similar among patients and controls. Atherosclerosis (carotid plaque) was more prevalent among patients than the controls (37.1 percent vs. 15.2 percent, $P<0.001$). In multivariate analysis, only older age, the presence of systemic lupus erythematosus (odds ratio, 4.8; 95 percent confidence interval, 2.6 to 8.7), and a higher serum cholesterol level were independently related to the presence of plaque. As compared with patients without plaque, patients with plaque were older, had a longer duration of disease and more disease-related damage, and were less likely to have multiple autoantibodies or to have been treated with prednisone, cyclophosphamide, or hydroxychloroquine. In multivariate analyses including patients with lupus, independent predictors of plaque were a longer duration of disease, a higher damage-index score, a lower incidence of the use of cyclophosphamide, and the absence of anti-Smith antibodies.

CONCLUSIONS

Atherosclerosis occurs prematurely in patients with systemic lupus erythematosus and is independent of traditional risk factors for cardiovascular disease. The clinical profile of patients with lupus and atherosclerosis suggests a role for disease-related factors in atherogenesis and underscores the need for trials of more focused and effective anti-inflammatory therapy.

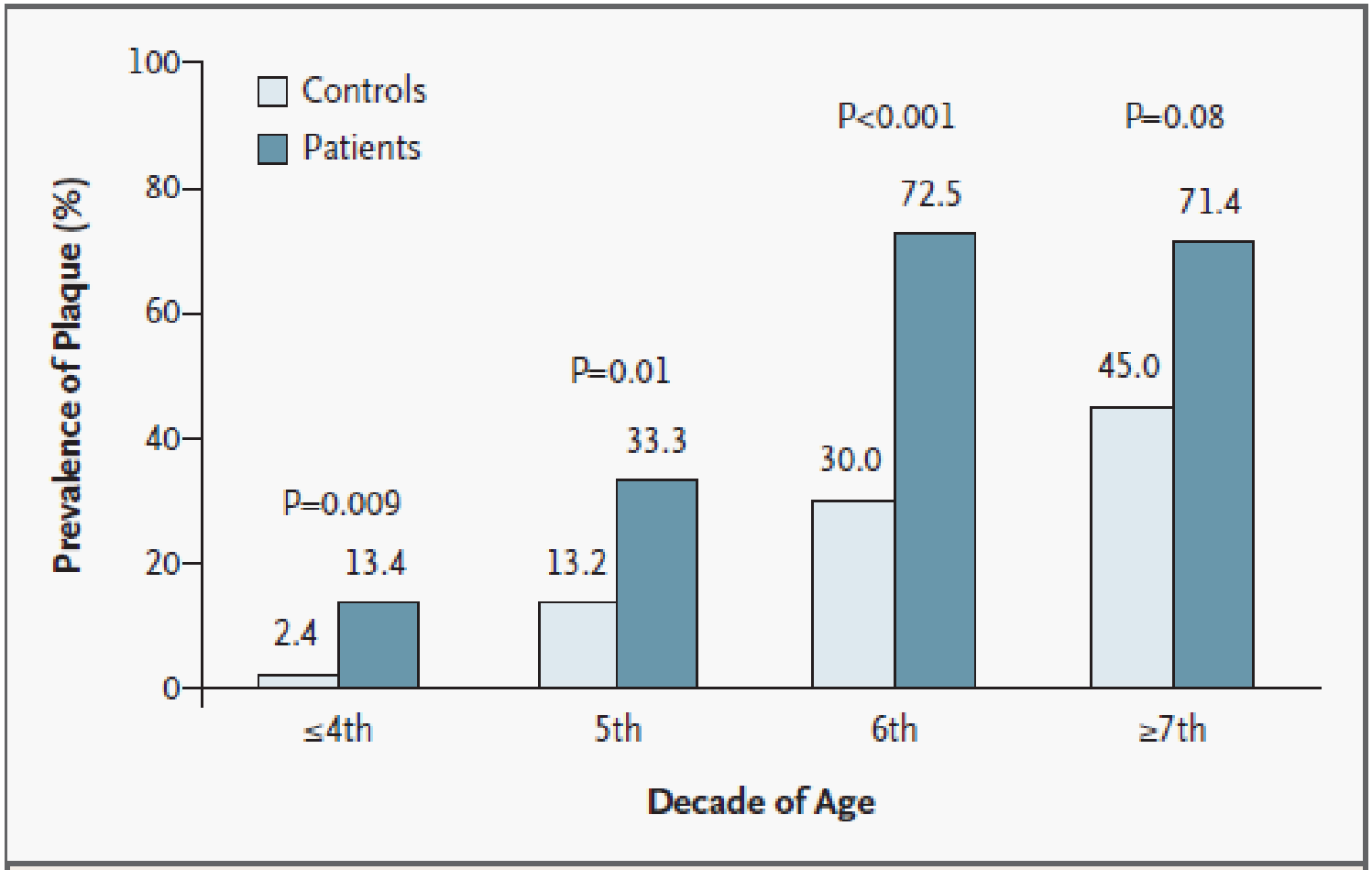


Figure 1. Prevalence of Atherosclerotic Plaque among Control Subjects and Patients with Systemic Lupus Erythematosus, According to Decade of Life.

Roman; NEJM; 2003

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Premature Coronary-Artery Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus

Yu Asanuma, M.D., Ph.D., Annette Oeser, B.S., Ayumi K. Shintani, Ph.D., M.P.H., Elizabeth Turner, M.D., Nancy Olsen, M.D., Sergio Fazio, M.D., Ph.D., MacRae F. Linton, M.D., Paolo Raggi, M.D., and C. Michael Stein, M.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Premature coronary artery disease is a major cause of illness and death in patients with systemic lupus erythematosus, but little is known about the prevalence, extent, and causes of coronary-artery atherosclerosis.

METHODS

We used electron-beam computed tomography to screen for the presence of coronary-artery calcification in 65 patients with systemic lupus erythematosus (mean [±SD] age, 40.3±11.6 years) and 69 control subjects (mean age, 42.7±12.6 years) with no history of coronary artery disease. When calcification was detected, the extent was measured by means of the Agatston score. The frequency of risk factors for coronary artery disease was compared in patients and controls, and the relation between the patients' clinical characteristics and the presence or absence of coronary-artery calcification was examined.

RESULTS

The two groups were similar with respect to age, race, and sex. Coronary-artery calcification was more frequent in patients with lupus (20 of 65 patients) than in control subjects (6 of 69 subjects) ($P=0.002$). The mean calcification score was 68.9±244.2 in the patients and 8.8±41.8 ($P<0.001$) in controls. Levels of total, high-density lipoprotein, and low-density lipoprotein cholesterol were not elevated in patients with lupus, but levels of triglycerides ($P=0.02$) and homocysteine ($P<0.001$) were. Among patients with lupus, measures of disease activity were similar in those with and those without coronary-artery calcification, but those with calcification were more likely to be older ($P<0.001$) and male ($P=0.008$).

CONCLUSIONS

In patients with systemic lupus erythematosus, the prevalence of coronary-artery atherosclerosis is elevated and the age at onset is reduced. Early detection of atherosclerosis may provide an opportunity for therapeutic intervention.

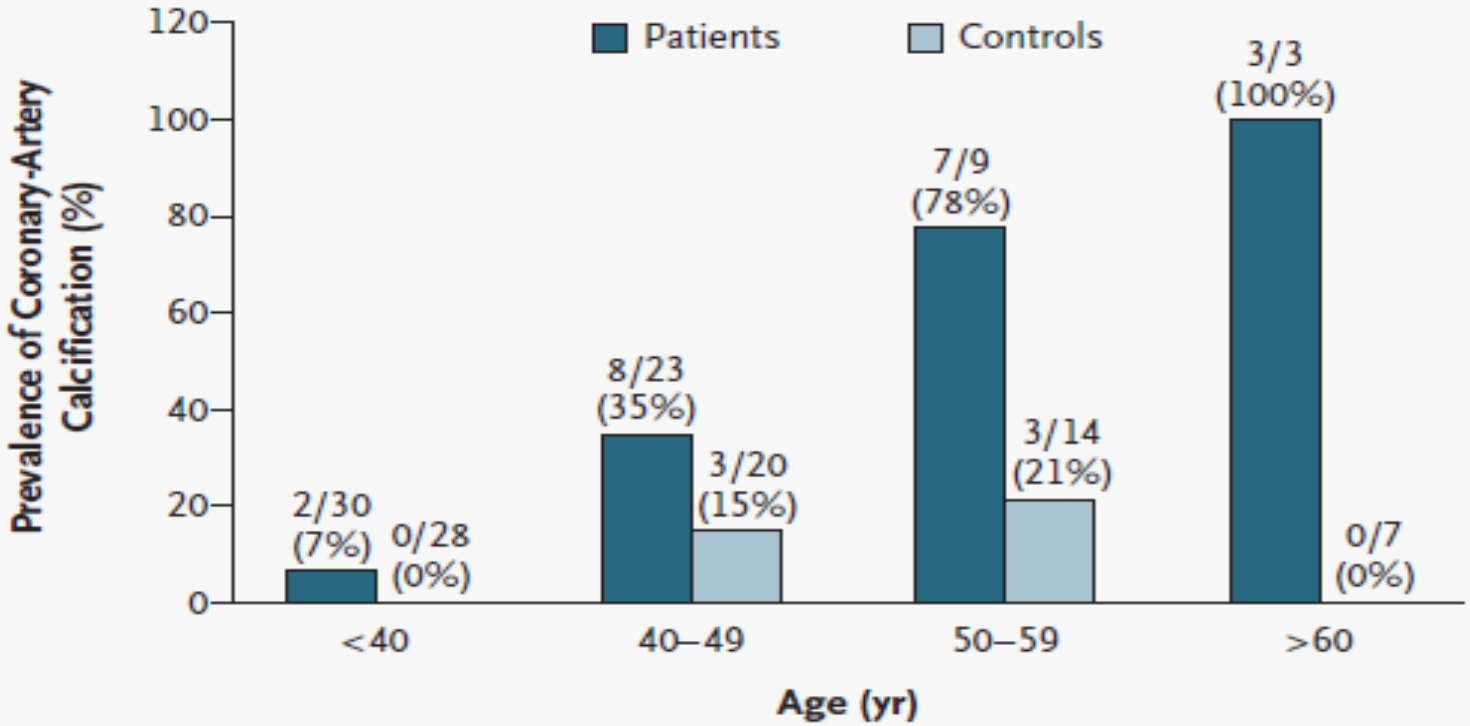
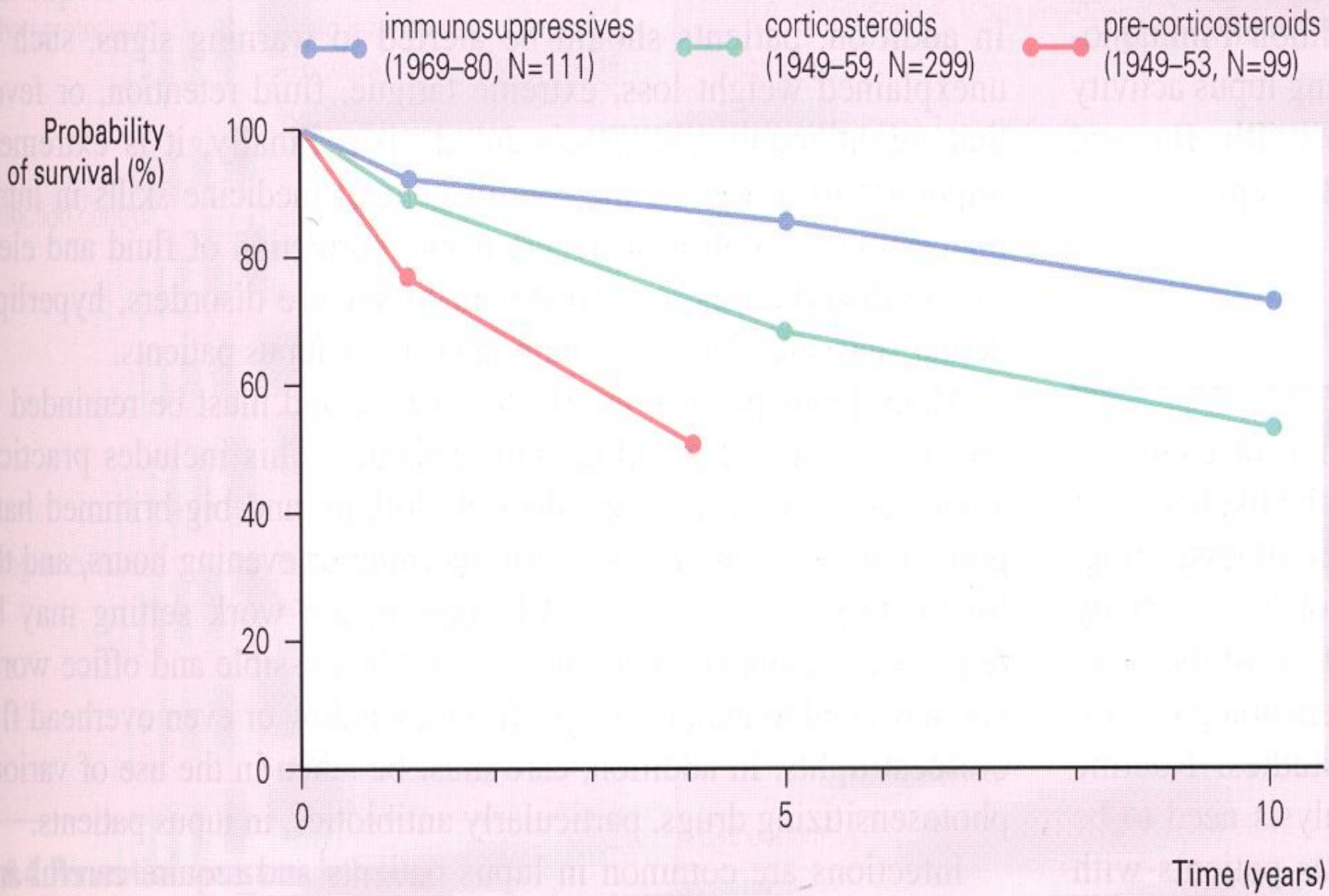


Figure 2. The Prevalence of Coronary-Artery Calcification among Patients with Lupus and Control Subjects, According to Age.

The rate of increase in the prevalence of calcium with age was significantly higher in patients than controls (P=0.02).

SURVIVAL IN SLE



Πρόγνωση ΣΕΛ

Study authors	Year	5 years	10 years
Merill and Shulman	1955	50%	
Estes and Christian	1971	77%	60%
Wallace and Dubois	1981	88%	79%
Reveille	1990	89%	83%
Urowitz and Gladman	1995	93%	85%
Recent studies	2000–2007	95%	90%

1. Normal life expectancy in >95% of patients
   - Drug-induced lupus
   - Chronic cutaneous lupus
   - Non-organ-threatening systemic lupus erythematosus (SLE) without antiphospholipid antibodies

ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY
Vol. 66, No. 9, September 2014, pp 2503–2511
DOI 10.1002/art.38731
© 2014, American College of Rheumatology

Mortality Associated With Systemic Lupus Erythematosus in France Assessed by Multiple-Cause-of-Death Analysis

Guillemette Thomas,[1] Julien Mancini,[2] Noémie Jourde-Chiche,[2] Gabrielle Sarlon,[2] Zahir Amoura,[3] Jean-Robert Harlé,[1] Eric Jougla,[4] and Laurent Chiche[1]

Objective. **To assess the mortality profile of systemic lupus erythematosus (SLE) patients in France using multiple-cause-of-death analysis.**

Methods. **Data were collected between 2000 and 2009 in the French Epidemiological Center for the Medical Causes of Death database, and death certificates issued upon the death of an adult for whom SLE was an underlying cause of death (UCD) or a non–underlying cause of death (NUCD) were evaluated using multiple-cause-of-death analysis. Sex, age, sex ratio, standardized mortality rates, as well as frequency of the various causes of death were assessed, at both a national and a regional level. For the main causes of death, the observed number of deaths in relation to the expected number of deaths (O:E ratio) (standardized for age and sex) was calculated.**

Results. **During the study period, 1,593 deaths related to SLE were identified. The mean ± SD age at death was 63.5 ± 18.4 years and the sex ratio (female: male) was 3.5. The mean standardized mortality rate was 3.2 per 1 million people (range 2.7–4.1). When SLE was the UCD (n = 637), the main NUCDs were cardiovascular diseases (49.5%), infectious diseases (24.5%), and renal failure (23.2%). When SLE was an NUCD (n = 956), the most common UCDs were cardiovascular diseases (35.7%), neoplasms (13.9%), and infectious diseases (10.3%). The overall O:E ratio was >1 for infectious and cardiovascular diseases and renal failure (especially among people <40 years of age for the latter 2 causes), but was <1 for neoplasms.**

Conclusion. **Cardiovascular disease is the leading cause of death associated with SLE in France.**

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a rare systemic autoimmune disease (1). The overall mortality rate among patients with SLE has improved dramatically over the past 50 years: the 5-year survival rate was ~50% in the 1950s, and it has increased worldwide to >90% since the 1990s. Nevertheless, the mortality rate is still higher among SLE patients than among the general population, with standardized mortality ratios of 2–5 in epidemiologic studies (2–13).

Causes of death among SLE patients include active SLE, infections, cancer, renal failure, cardiovascular events, and non–SLE-related conditions. A bimodal distribution of mortality in SLE has been reported, with a first peak within the first year after diagnosis, mostly attributable to active disease and infections, and a second peak occurring later and mainly due to cardiovascular events (14). Yet, this distribution is not universally observed (15), and the exact burden of each cause of mortality varies across studies (available online at http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/mortalup_supplements.pdf).

Αίτια θανάτου στο ΣΕΛ

Table 3. Underlying cause of death when systemic lupus erythematosus was listed as a non–underlying cause of death for the 2000–2009 period*

Underlying cause of death	Men (n = 222)	Women (n = 734)	Total (n = 956)
Infectious disease	21 (9.5)	77 (10.5)	98 (10.3)
Pneumonia	8 (3.6)	24 (3.3)	32 (3.3)
Other infections	13 (5.9)	53 (7.2)	66 (6.9)
Cardiovascular disease	73 (32.9)	268 (36.5)	341(35.7)
Ischemic heart disease	31 (14.0)	61 (8.3)	92 (9.6)
Cerebrovascular disease	8 (3.6)	64 (8.7)	72 (7.5)
Other	34 (15.3)	143 (19.5)	177 (18.5)
Neoplasm	43 (19.4)	90 (12.3)	133 (13.9)
Solid malignant neoplasm	35 (15.8)	69 (9.4)	104 (10.9)
Hematologic malignancy	8 (3.6)	21 (2.9)	29 (3.0)
Respiratory disease	10 (4.5)	24 (3.3)	34 (3.6)
Renal disease	6 (2.7)	23 (3.1)	29 (3.0)
Other	69 (31.1)	252 (34.3)	321 (33.6)

* Values are the number (%).

Αίτια θανάτου στο ΣΕΛ

Table 2. Distribution of cardiovascular diseases that were listed as non–underlying causes of death when systemic lupus erythematosus was listed as the underlying cause of death*

Heart failure	102 (20.2)
Cerebrovascular disease	74 (14.7)
Hypertensive disease	41 (8.1)
Arrhythmia/conduction disorders	37 (7.3)
Ischemic heart disease	35 (6.9)
Pulmonary embolism/venous thrombosis	32 (6.3)
Pericarditis/endocarditis	22 (4.4)
Atherosclerosis/arteritis	20 (4.0)
Valve diseases	17 (3.4)
Other	125 (24.8)
Total	505 (100.0)

* Values are the number (%).

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Νόσος 'από τα παλιά'

"Man Holding
a Medal"

Botticelli
Fifteenth Century

Επιδημιολογικά Δεδομένα

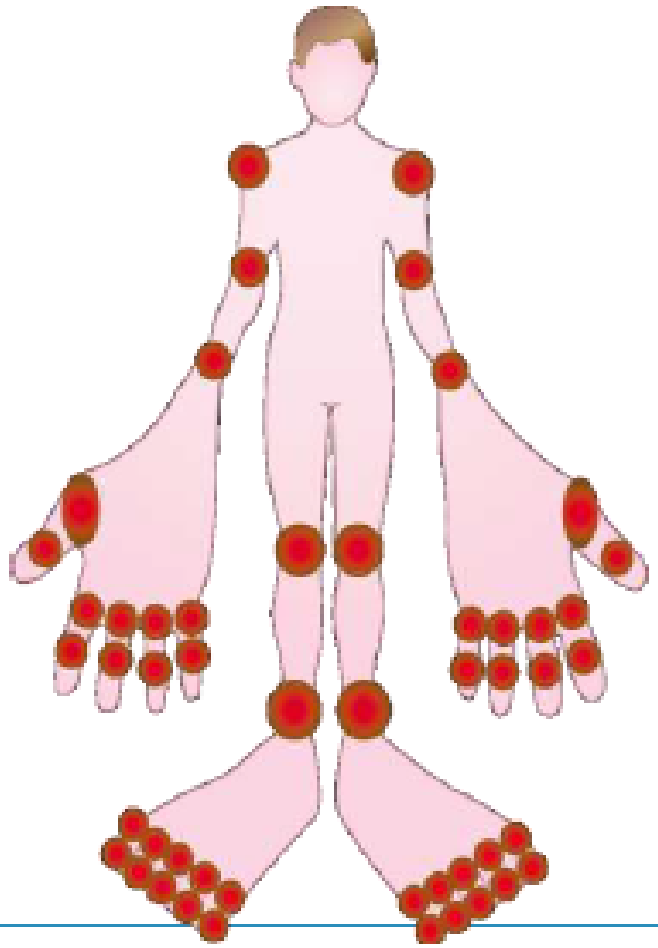
- Προσβάλλει ~ 1% των ενηλίκων παγκόσμια
- Ετήσια περιστατικά
  - Άνδρες: 0.1–0.2 / 1000
  - Γυναίκες: 0.2–0.4 / 1000
- 2 - 3 φορές πιο συχνή στις γυναίκες
- Παγκόσμια εξάπλωση
- Εύρος ηλικίας: 45 - 65 έτη

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Κλινικές εκδηλώσεις

- Συμμετρικός πόνος των αρθρώσεων
- Οίδημα στις μικρότερες περιφερικές αρθρώσεις
- Πρωϊνή δυσκαμψία ποικίλης διάρκειας
- Άλλοι διάχυτοι πόνοι

Κόπωση, αδιαθεσία, κατάθλιψη, μπορεί να προηγηθούν εβδομάδες ή και μήνες πριν την εμφάνιση της νόσου



Κλινικές εκδηλώσεις : Σημεία και συμπτώματα

Αρθρικές

- Πολυαρθρίτις,συχνά συμμετρική
- Οίδημα και ευαισθησία αρθρώσεων
- Περιορισμός κινητικότητος
- Παραμόρφωση αρθρώσεων
- Άλγος,συχνά και σε ανάπαυση

Συστηματικές

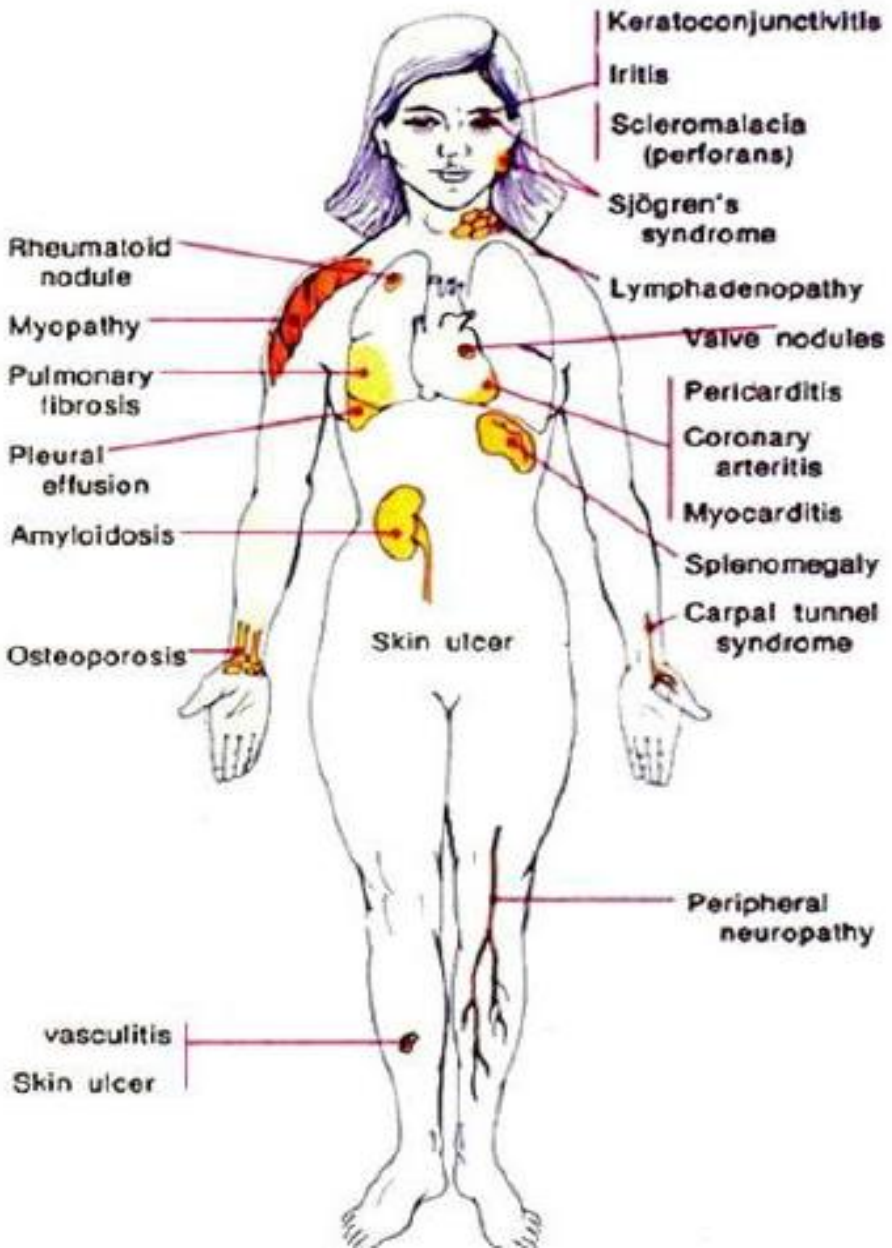
- Πυρετός,απώλεια βάρους, κόπωση,αναιμία
- Πρωϊνή δυσκαμψία

Εξωαρθρικές

- Ρευματοειδή οζίδια
- Αγγειίτις
- Πνευμονική νόσος
- Οφθαλμική νόσος (ξηρότητα, επισκληρίτις)
- Καρδιακή συμμετοχή-περικαρδίτιδα

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα: Εξωαρθρικές εκδηλώσεις

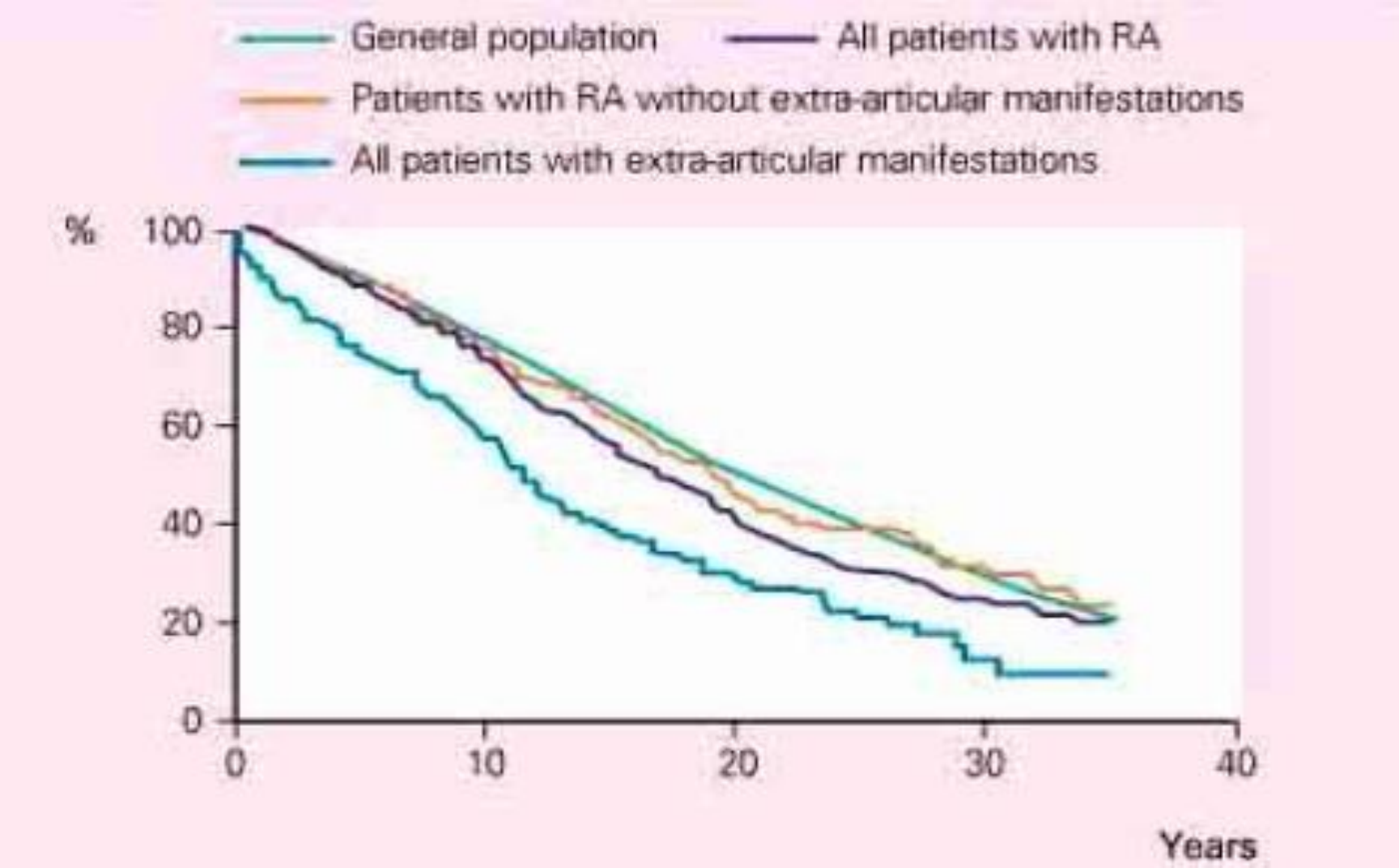
- Εμφανίζονται κυρίως σε οροθετικούς ασθενείςμε μακροχρόνια ατελώς θεραπευόμενη νόσο

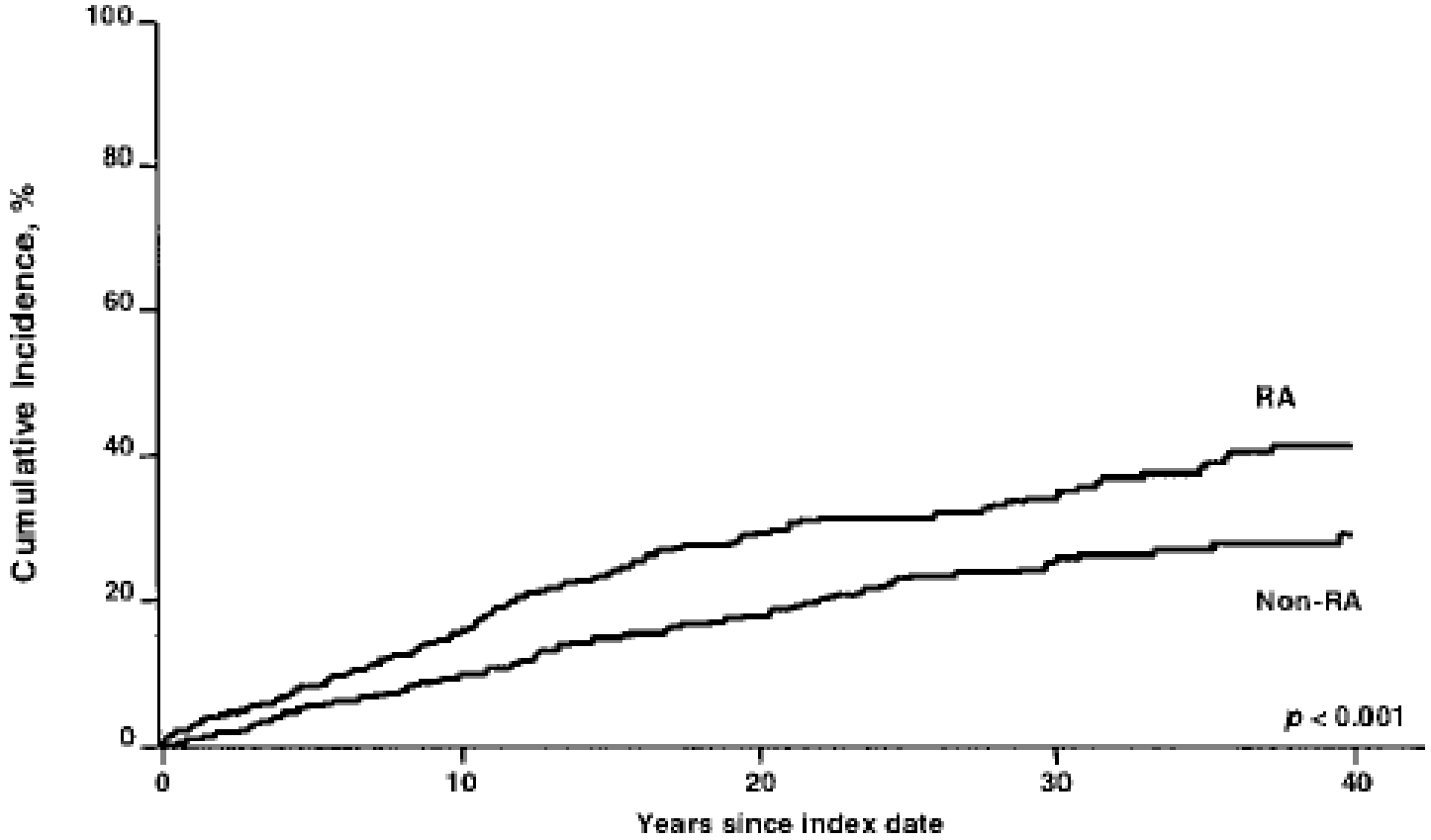


Επιδημιολογία της ΡΑ

- το 40% έως 60% με προχωρημένες βλάβες (λειτουργική τάξη IV) :
  - Μειωμένη 5ετής επιβίωση
  - Θάνατος 10-15 έτη νωρίτερα από προσδοκόμενο

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα-Μελέτες Επιβίωσης





Number at risk					
RA	575	336	133	51	7
Non-RA	583	386	189	75	15

Figure 2. Comparison of the cumulative incidence of congestive heart failure in the rheumatoid arthritis (RA) cohort and the non-RA cohort, according to the number of years since the index date, adjusting for the competing risk of death.

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 52, No. 2, February 2005, pp 412–420
DOI 10.1002/art.20855
© 2005, American College of Rheumatology

The Risk of Congestive Heart Failure in Rheumatoid Arthritis

A Population-Based Study Over 46 Years

Paulo J. Nicola, Hilal Maradit-Kremers, Véronique L. Roger, Steven J. Jacobsen, Cynthia S. Crowson, Karla V. Ballman, and Sherine E. Gabriel

Objective. **It is hypothesized that the systemic inflammation associated with rheumatoid arthritis (RA) promotes an increased risk of cardiovascular (CV) morbidity and mortality. We examined the risk and determinants of congestive heart failure (CHF) in patients with RA.**

Methods. **We assembled a population-based, retrospective incidence cohort from among all individuals living in Rochester, Minnesota, in whom RA (defined according to the American College of Rheumatology 1987 criteria) was first diagnosed between 1955 and 1995, and an age- and sex-matched non-RA cohort. After excluding patients in whom CHF occurred before the RA index date, all subjects were followed up until either death, incident CHF (defined according to the Framingham Heart Study criteria), migration from the county, or until January 1, 2001. Detailed information from the complete medical records (including all inpatient and outpatient care provided by all local providers) regarding RA, ischemic heart disease, and traditional CV risk factors was collected. Cox models were used to estimate the effect of RA on the development of CHF, adjusting for CV risk factors and/or ischemic heart disease.**

tients with RA and 583 subjects without RA. The CHF incidence rates were 1.99 and 1.16 cases per 100 person-years in patients with RA and in non-RA subjects, respectively (rate ratio 1.7, 95% confidence interval [95% CI] 1.3–2.1). After 30 years of followup, the cumulative incidence of CHF was 34.0% in patients with RA and 25.2% in non-RA subjects ($P<$ 0.001). RA conferred a significant excess risk of CHF (hazard ratio [HR] 1.87, 95% CI 1.47–2.39) after adjusting for demographics, ischemic heart disease, and CV risk factors. The risk was higher among patients with RA who were rheumatoid factor (RF) positive (HR 2.59, 95% CI 1.95–3.43) than among those who were RF negative (HR 1.28, 95% CI 0.93–1.78).

Conclusion. **Compared with persons without RA, patients with RA have twice the risk of developing CHF. This excess risk is not explained by traditional CV risk factors and/or clinical ischemic heart disease.**

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory and progressive disease characterized by persistent inflammatory synovitis, joint destruction, and increased mortality (1,2). Cardiovascular (CV) mortality

Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)
Vol. 59, No. 12, December 15, 2008, pp 1690–1697
DOI 10.1002/art.24092
© 2008, American College of Rheumatology

ORIGINAL ARTICLE

Risk of Cardiovascular Mortality in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies

J. ANTONIO AVIÑA-ZUBIETA,[1] HYON K. CHOI,[1] MOHSEN SADATSAFAVI,[2] MAHYAR ETMINAN,[2] JOHN M. ESDAILE,[1] AND DIANE LACAILLE[1]

Objective. To determine the magnitude of risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis (RA) compared with the general population through a meta-analysis of observational studies.

Methods. We searched Medline, EMBase, and Lilacs databases from their inception to July 2005. Observational studies that met the following criteria were assessed by 2 researchers: 1) prespecified RA definition, 2) clearly defined cardiovascular disease (CVD) outcome, including ischemic heart disease (IHD) and cerebrovascular accidents (CVAs), and 3) reported standardized mortality ratios (SMRs) and 95% confidence intervals (95% CIs). We calculated weighted–pooled summary estimates of SMRs (meta-SMRs) for CVD, IHD, and CVAs using the random-effects model, and tested for heterogeneity using the I^2 statistic.

Results. Twenty-four studies met the inclusion criteria, comprising 111,758 patients with 22,927 cardiovascular events. Overall, there was a 50% increased risk of CVD death in patients with RA (meta-SMR 1.50, 95% CI 1.39–1.61). Mortality risks for IHD and CVA were increased by 59% and 52%, respectively (meta-SMR 1.59, 95% CI 1.46–1.73 and meta-SMR 1.52, 95% CI 1.40–1.67, respectively). We identified asymmetry in the funnel plot (Egger's test $P = 0.002$), as well as significant heterogeneity in all main analyses ($P < 0.0001$). Subgroup analyses showed that inception cohort studies (n = 4, comprising 2,175 RA cases) were the only group that did not show a significantly increased risk for CVD (meta-SMR 1.19, 95% CI 0.86–1.68).

Conclusion. Published data indicate that CVD mortality is increased by ~50% in RA patients compared with the general population. However, we found that study characteristics may influence the estimate.

Rheumatology 2009;48:1309–1313
Advance Access publication 20 August 2009
doi:10.1093/rheumatology/kep252

Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies

Christophe Meune[1], Emmanuel Touzé[2], Ludovic Trinquart[3] and Yannick Allanore[4]

Objectives. RA is known to be associated with a high cardiovascular (CV) risk. Longitudinal data suggest that RA disease course may have become milder over the past decades. Thus, we set out to estimate the magnitude of the overall increase in CV mortality associated with RA and to determine whether it has decreased over the past 50 years.

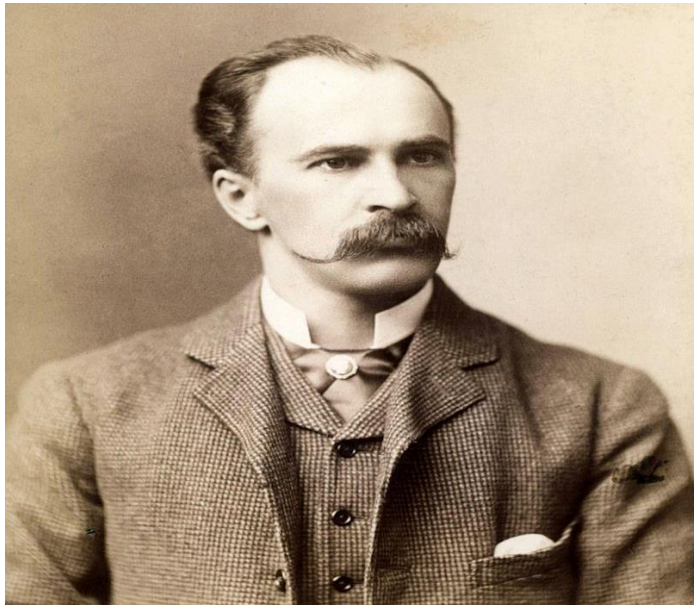
Methods. We performed a systematic review and a meta-analysis of literature in MEDLINE and EMBASE databases from January 1960 to November 2008. All cohort studies reporting CV mortality risk were included. We then calculated pooled standardized mortality ratios (SMRs) of CV mortality, and determined their evolution with time using meta-regression analysis.

Results. Seventeen studies were analysed, corresponding to a total of 91 916 patients. The overall pooled SMR was 1.6 (95% CI 1.5, 1.8; $I^2 = 93\%$; $P(\text{het}) < 0.0001$). Mid-cohort year ranged from 1945 to 1995 (<1980, seven studies; 1980–90, five studies; >1990, five studies). Meta-regression analyses revealed neither any trend in SMR over time ($P = 0.784$) nor any relation with disease duration at the time of inclusion ($P = 0.513$).

Conclusions. Our results show that RA is associated with a 60% increase in risk of CV death compared with general population. Despite changes in RA course over the past decades, SMR for CV death has not changed. This suggests that targeting a reduction in CV mortality should still be considered as a major issue in RA.

He who studies medicine without books sails an uncharted sea, but he who studies medicine without patients does not go to sea at all

William Osler



Καρδιά και σκληρόδερμα

Κλινικές εκδηλώσεις	Συχνότητα	Μορφές σκληροδέρματος
1. Μυοκαρδιοπάθεια	20-25%	διάχυτο>περιορισμένο
2. Αρρυθμίες	15%	διάχυτο και περιορισμένο
3. Περικαρδίτιδα	<10%	περιορισμένο>διάχυτο

Διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας στα αυτοάνοσα νοσήματα

Νόσος	Συχνότητα
1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα	+
2. Ρευματικός πυρετός	+++
3. Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος	+
4. Συστηματικό σκληρόδερμα	++
5. Αμυλοείδωση	++
6. Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	+
7. Σύνδρομο Reiter	+
8. Δερματομυοσίτιδα/Πολυμυοσίτιδα	++

Καρδιά και πολυμυοσίτιδα/δερματομυοσίτιδα

1. Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
2. Αρρυθμίες
3. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Κριτήριο	Ορισμός
1. Εξάνθημα παρειών	Σταθερό ερύθημα παρειών, επίπεδο ή επηρμένο, το οποίο συνήθως φείδεται της ρινοπαρειακής αύλακας
2. Δισκοειδές εξάνθημα	Ερυθηματώδεις πλάκες με υπερκεράτωση και θυλακίτιδα, ατροφικές ουλές σε παλαιότερες βλάβες
3. Φωτοευαισθησία	Δερματικό εξάνθημα ως αποτέλεσμα ασυνήθους αντίδρασης στο ηλιακό φως, από το ιστορικό του ασθενούς ή από παρατήρηση ιατρού
4. Στοματικά έλκη	Εξελκώσεις του στόματος ή του ρινοφάρυγγα, συνήθως ανώδυνες, διαπιστωμένες από φυσική εξέταση
5. Αρθρίτιδα	Μη διαβρωτική αρθρίτιδα, που εμπλέκει δύο ή περισσότερες περιφερικές αρθρώσεις και χαρακτηρίζεται από ευαισθησία, διόγκωση ή συλλογή υγρού
6. Ορογονίτιδα	Α) Πλευρίτιδα, από το ιστορικό πλευριτικού πόνου ή ήχου τριβής ή από στοιχεία πλευριτικής συλλογής Β) Περικαρδίτιδα, αποδεδειγμένη με ΗΚΓ, ήχο τριβής ή στοιχεία περικαρδιακής συλλογής
7. Νεφρικές διαταραχές	Α) Επίμονη λευκωματουρία >0,5g/ημέρα ή >3+ σε ημιποσοτικό προσδιορισμό Β) Κυτταρικοί κύλινδροι από ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, κοκκώδεις, σωληναριακοί ή μικτοί
8. Νευρολογικές διαταραχές	Α) Σπασμοί επί απουσίας φαρμάκων ή μεταβολικών διαταραχών (ουραιμία, κετοξέωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές) Β) Ψύχωση επί απουσίας φαρμάκων ή μεταβολικών διαταραχών (ουραιμία, κετοξέωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές)
9. Αιματολογικές διαταραχές	Α) Αιμολυτική αναιμία με δικτυοερυθροκυττάρωση Β) Λευκοπενία <4000/mm^3 σε δύο ή περισσότερες περιπτώσεις Γ) Λεμφοπενία <1500/mm^3 σε δύο ή περισσότερες περιπτώσεις Δ) Θρομβοκυτταροπενία <100000/mm^3 επί απουσίας σχετιζόμενων φαρμάκων
10. Ανοσολογικές διαταραχές	Α) Αντι-DNA: αντισώματα έναντι του DNA σε παθολογικούς τίτλους Β) Αντι-Sm: αντισώματα έναντι του πυρηνικού αντιγόνου Sm Γ) Θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (IgM ή/και IgG ACA, αντιπηκτικό του λύκου, IgM ή/και IgG αντι-β2GPI, ψευδώς θετικές δοκιμασίες για σύφιλη)
11. Αντιπυρηνικά αντισώματα	Παθολογικός τίτλος ANA με ανοσοφθορισμό ή ισοδύναμη δοκιμασία σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο και επί απουσίας φαρμάκων, που ενέχονται στο σύνδρομο του φαρμακευτικού ερυθηματώδους λύκου

Table 1 Coronary artery involvement and the rheumatic diseases[4,5,7,8]

Premature atherosclerosis	Coronary arteritis
Systemic lupus erythematosus	Systemic lupus erythematosus
Rheumatoid arthritis	Takayasu arteritis
Ankylosing spondylitis	Kawasaki disease
Psoriatic arthritis	Giant cell arteritis
Gout	Polyarteritis nodosa
ANCA-associated vasculitis	Granulomatous polyangiitis
Takayasu arteritis	Churg–Strauss syndrome
Giant cell arteritis	Rheumatoid arthritis
Inflammatory myopathies	

- **Prediction variables used in JBS3 (Joint British Societies) risk estimator (2014)**
- ●Age
- ●Gender
- ●Ethnicity
- ●Total cholesterol (mg/dL)
- ●HDL cholesterol (mg/dL)
- ●Systolic blood pressure (mmHg)
- ●Blood pressure treatment (yes or no)
- ●Diabetes mellitus (yes or no)
- ●Current smoking (yes or no)
- ●Family history of CVD in first degree relative aged <60 years (yes or no)
- ●Chronic kidney disease
- ●Atrial fibrillation
- ●Rheumatoid arthritis
- ●Region of United Kingdom (score based on levels of unemployment, overcrowding, car ownership, home ownership)
- ●Body mass index (kg/m2)

Αυτοάνοσα νοσήματα που προσβάλλουν τα στεφανιαία αγγεία

- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Συστηματικό σκληρόδερμα
- Αρτηρίτιδα Takayasu
- Κροταφική αρτηρίτιδα
- Οζώδης πολυαρτηρίτιδα
- Κοκκιωμάτωση Wegener
- Νόσος Kawasaki

Θεραπεία μετρίως σοβαρών κλινικών εκδηλώσεων του ΣΕΛ

- **Συστηματικά γλυκοκορτικοειδή**. Πρεδνιζολόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη (per os) σε δόση 0.3–0.6 mg/kg/ημέρα (έως 40 mg/ημέρα) (ισοδύναμο πρεδνιζόνης) με σταδιακή μείωση σε 20 mg/ημέρα εντός 4–6 εβδομάδων και κατόπιν περαιτέρω μείωση.
- Εναλλακτικά, ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη (ώσεις 500–1000 mg/ημέρα επί 1–3 συνεχόμενες ημέρες) και κατόπιν πρεδνιζολόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη (per os) σε δόση ως άνω αλλά με δυνατότητα ταχύτερης σταδιακής μείωσης της δόσης
- Σε συνδυασμό με έναν από τους κάτωθι ανοσοτροποποιητικούς/ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες:
- **Μεθοτρεξάτη** σε αρχική δόση 15 mg/εβδομάδα με δυνατότητα αύξησης έως 20–25 mg/εβδομάδα. Παράλληλη χορήγηση **φυλικού οξέος** (5 mg άπαξ εβδομαδιαίως per os).Προτιμάται κυρίως σε βλεννογονοδερματικές εκδηλώσεις, ορογονίτιδα, μυοσκελετικές εκδηλώσεις
- **Αζαθειοπρίνη** σε αρχική δόση 50 mg/ημέρα και εφόσον δεν υπάρχει μυελοτοξικότητα, σταδιακή αύξηση έως 2.0-2.5 mg/kg/ημέρα (μέγιστο 200 mg/ημέρα). Προτιμάται κυρίως σε ορογονίτιδα, βλεννογονοδερματικές, αιματολογικές, καρδιο-αναπνευστικές, γαστρεντερικές, οφθαλμολογικές, νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις
- **Κυκλοσπορίνη** σε αρχική δόση 50 mg/ημέρα και σταδιακή αύξηση έως 3–4 mg/kg/ημέρα (μέγιστο 250 mg/ημέρα
- **Tacrolimus**. Αρχική δόση 1 mg/ημέρα και σταδιακή αύξηση έως 0.1 mg/ημέρα (μέγιστο 4 mg/ημέρα

Θεραπεία των σοβαρών/απειλητικών για τη ζωή εκδηλώσεων του ΣΕΛ

- **Συστηματικά γλυκοκορτικοειδή**. Πρεδνιζολόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη (per os) σε δόση 1 mg/kg/ημέρα (έως 60 mg/ημέρα) (ισοδύναμο πρεδνιζόνης) με σταδιακή μείωση σε 30 mg/ημέρα εντός 4–6 εβδομάδων και κατόπιν περαιτέρω μείωση.
- Εναλλακτικά, ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη (ώσεις 500–1000 mg/ημέρα επί 1–3 συνεχόμενες ημέρες) και κατόπιν πρεδνιζολόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη (per os) σε δόση 0.5–0.7 mg/kg/ημέρα (έως 40–50 mg/ημέρα) και με δυνατότητα ταχύτερης σταδιακής μείωσης της δόσης
- Σε συνδυασμό με έναν από τους κάτωθι ανοσοτροποποιητικούς/ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες:
- **Αζαθειοπρίνη**
- **Κυκλοφωσφαμίδη.** Ενδοφλέβια ώση σε δόση 0.75–1 g/m^2 (τροποποίηση δόσης με βάση τη νεφρική λειτουργία και τη μυελοτοξικότητα) και επανάληψη ανά μήνα επί 6 μήνες.Προτιμάται κυρίως σε νεφρίτιδα, ορογονίτιδα, βλεννογονοδερματικές, αιματολογικές, καρδιο-αναπνευστικές, γαστρεντερικές, οφθαλμολογικές και νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις.
- Ακολουθεί **αγωγή συντήρησης** με αζαθειοπρίνη, ή μυκοφαινολικό, ή με διμηνιαίες ή τριμηνιαίες ώσεις κυκλοφωσφαμίδης (σχήμα υψηλής δόσης) σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοειδή.

Περικαρδιακή προσβολή στα αυτοάνοσα νοσήματα

Νόσος	Συχνότητα
1. Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος	++
2. Ρευματοειδής αρθρίτιδα	+
3. Οζώδης πολυαρτηρίτιδα	+
4. Κοκκιωμάτωση Wegener	+
5. Δερματομυοσίτιδα/Πολυμυοσίτιδα	+
6. Συστηματικό σκληρόδερμα	++
7. Νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα	+
8. Αγγειϊτιδα υπερευαισθησίας	+
9. Νόσος Kawasaki	+
10. Ρευματικός πυρετός	++
11. Σύνδρομο Reiter	+
12. Μικτή νόσος του συνδετικού ιστού	++
13. Σύνδρομο Churg-Strauss	+

Προσβολή του μυοκαρδίου στα αυτοάνοσα νοσήματα

Νόσος	Συχνότητα
1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα	+
2. Νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα	+
3. Ρευματικός πυρετός	++
4. Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος	+
5. Συστηματικό σκληρόδερμα	++
6. Δερματομυοσίτιδα-/Πολυμυοσίτιδα	++
7. Αρτηρίτιδα Takayasu	+
8. Σύνδρομο Reiter	+
9. Νόσος Kawasaki	++
10. Αμυλοείδωση	++

+++ κλινικά εμφανής προσβολή σε >50% των ασθενών
++ κλινικά εμφανής προσβολή σε 5-49% των ασθενών
+ κλινικά εμφανής προσβολή σε <5% των ασθενών

Table 1. Framingham Heart Study criteria for the diagnosis of congestive heart failure*

Major criteria
Paroxysmal nocturnal dyspnea or orthopnea
Neck vein distention
Rales
Cardiomegaly
Acute pulmonary edema
S3 gallop
Increased venous pressure ≥16 cm of water
Circulation time ≥25 seconds
Hepatojugular reflux
Minor criteria
Ankle edema
Night cough
Dyspnea upon exertion
Hepatomegaly
Pleural effusion
Vital capacity decreased by one-third from the maximum
Tachycardia rate ≥120 beats/minute
Major or minor criteria
Weight loss ≥4.5 kg in 5 days in response to treatment

* Congestive heart failure is present if 2 major criteria or 1 major and 2 minor criteria are met. Adapted with permission of the American College of Cardiology Foundation, © 1993 (ref. 24).