

**Μελέτη Επίδρασης της Υδροξυχλωροκίνης
και της Ουμπικινόνης στο Ανοσολογικό
Προφίλ Ασθενών με Ερυθηματώδη λύκο**

Διπλωματική Εργασία

Χαλμούκου Γκλόρια

Φαρμακοποιός

Αθήνα 2017

Στους γονείς μου, Τάσο και Ελένη.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς και θερμές μου ευχαριστίες, σε όλους ανεξαιρέτως τους ανθρώπους, που συνέβαλαν στην δημιουργία, καθώς και την ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας. Αρχικά, στην κ. Σοφία Μαρκαντώνη-Κυρούδη, καθηγήτρια του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, του τμήματος Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ, όχι μόνο για την πολύτιμη συμβολή και καθοδήγησή της, κατά τη διεξαγωγή της παρούσας εργασίας, αλλά και για τη μοναδική ευκαιρία που μου προσέφερε να συμμετάσχω σε ένα μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών υψηλού επιπέδου, το οποίο έδωσε μια νέα πνοή στον τρόπο με τον οποίο αντιμετωπίζω τόσο την επιστήμη, όσο και τον άνθρωπο.

Επιλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Ξένο Κυριάκο, Βιοχημικό PhD στο Ανοσοδερματολογικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός», για την αρωγή του στην περάτωση της συγκεκριμένης μελέτης και ιδιαίτερα στην μύηση μου στις εργαστηριακές πρακτικές, τη συλλογή και την αξιολόγηση των δεδομένων. Χωρίς τη συνεχή επίβλεψη και την καθοδήγησή του, η εκπλήρωση της παρούσας εργασίας θα ήταν δυσχερής.

Θα αποτελούσε σοβαρή παράλειψη να μην ευχαριστήσω τον κ. Ευάγγελο Καραλή, Επίκουρο Καθηγητή του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, του τμήματος Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ. Η βοήθειά του ήταν πραγματικά πολύτιμη, τόσο στο κομμάτι της στατιστικής επεξεργασίας των δεδομένων, όσο και στην ηθική υποστήριξη και καθοδήγηση για τη δημιουργία ενός άρτιου αποτελέσματος.

Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Σταυρόπουλο Παναγιώτη, Αναπληρωτή Καθηγητή Δερματολογίας- Αφροδισιολογίας στην Α' Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, για το ενδιαφέρον και τις πολύτιμες γνώσεις που μου προσέφερε σχετικά με το αντικείμενο της εργασίας, καθώς και τη δυνατότητα που μου προσέφερε να παρακολουθήσω το ιατρείο αυτοανόσων νοσημάτων κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την αγάπη και την ευγνωμοσύνη μου στους γονείς μου, τόσο για την οικονομική, αλλά κυρίως για την ηθική στήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου. Η εμπιστοσύνη και η ενθάρρυνσή τους όλα αυτά τα χρόνια, με οδήγησαν να χαράξω την προσωπική μου πορεία και κάνω τα όνειρά μου πραγματικότητα.

Χαλμούκου Γκλόρια

Αθήνα, 2017

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Στην κλινική πράξη είναι γνωστό ότι η υδροξυχλωροκίνη βελτιώνει την κλινική κατάσταση ασθενών με Ερυθματώδη Λύκο (ΕΛ) με άγνωστο μέχρι σήμερα μηχανισμό. Παράλληλα, η ουμπικινόνη (Q10) πέραν του βοηθητικού της ρόλου σε άλλα νοσήματα όπως οι καρδιαγγειακές νόσοι, έχει φανεί να έχει ωφέλιμα αποτελέσματα και σε αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, καθώς και στην πολλαπλή σκλήρυνση, διαμέσου μείωσης κάποιων φλεγμονωδών παραγόντων.

Σκοπός της μελέτης: Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε το κατά πόσο η υδροξυχλωροκίνη βελτιώνει τους ανοσολογικούς δείκτες ασθενών με ΕΛ, σε μια παράλληλη προσπάθεια ανάδειξης ενός πιθανού μηχανισμού δράσης. Επίσης, διερευνήθηκε η πιθανότητα συμβολής της ουμπικινόνης σε ασθενείς με ΕΛ (ήδη θεραπευόμενους με υδροξυχλωροκίνη), με τρόπο παρόμοιο με αυτόν που οφείλει άλλα αυτοάνοσα νοσήματα.

Μέθοδοι: Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες Α' και Β'. Μελετήθηκαν έντεκα (11) ασθενείς στην ομάδα Α' και 10 ασθενείς στην ομάδα Β' και πιο συγκεκριμένα:

α) Στην ομάδα Α μετρήθηκαν οι δείκτες ANA, anti-dsDNA, anti-Ro, anti-LA, C3 και C4, κατά την έναρξη και μετά από πέντε (5) μήνες θεραπείας με υδροξυχλωροκίνη 200mg ημερησίως.

β) Στην ομάδα Β μετρήθηκαν οι δείκτες C3 και C4, κατά την έναρξη και μετά από 30 ημέρες θεραπείας με ουμπικινόνη 200mg διαλυμένων σε αγουρέλαιο ελιάς (σε περιεκτικότητα 3.5% w/v) ημερησίως, ενώ οι ασθενείς αυτοί βρίσκονταν ήδη υπό θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη 200mg την ημέρα, ώστε να εκτιμηθεί το ανοσολογικό προφίλ των ασθενών.

Αποτελέσματα: Στην ομάδα Α, σε σύγκριση με την έναρξη, υπήρξε βελτίωση των επιπέδων των δεικτών C3 ($p=0.012$) και C4 ($p=0.017$), δηλαδή εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων C3, καθώς και των επιπέδων C4 πριν και μετά τη θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη. Στην ομάδα Β' δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων των δεικτών C3 ($p=0.247$) πριν και μετά τη θεραπεία με ουμπικινόνη 200mg, ούτε μεταξύ των επιπέδων του δείκτη C4 ($p=0.213$) πριν και μετά τη θεραπεία με ουμπικινόνη 200mg.

Συμπεράσματα: Σε μια πρώτη προσπάθεια διερεύνησης της δράσης της υδροξυχλωροκίνης στα επίπεδα των ανοσολογικών δεικτών που εμπλέκονται με τη νόσο, διαφαίνεται το γεγονός ότι αυτή βελτιώνει τα επίπεδα των δεικτών C3 και C4. Συνεπώς, φαίνεται να οδηγεί σε βελτίωση του ανοσολογικού προφίλ των ασθενών και ίσως το γεγονός αυτό να υποδηλώνει έναν πιθανό μηχανισμό δράσης, ο οποίος δεν έχει μέχρι στιγμής ξαναπεριγραφεί. Όσον αφορά στην επίδραση της ουμπικινόνης, επί των ανοσολογικών δεικτών C3 και C4, ασθενών με ΕΛ, αυτή δεν φαίνεται να αποφέρει σημαντική επιπρόσθετη βελτίωση σε σχέση με τη μονοθεραπεία με υδροξυχλωροκίνη.

ABSTRACT

Introduction:

In clinical practice, hydroxychloroquine (HQ) has been known to improve the clinical status of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). The underlying mechanism of action has not been explained yet. At the same time, ubiquinone (Co-enzyme Q10), in addition to its ancillary role in other diseases, -such as cardiovascular diseases-, has been shown to have beneficial effects in autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis and multiple sclerosis, by reducing certain inflammatory factors.

Aim of the study:

The aim of the present study was:

- A) To investigate whether hydroxychloroquine would ameliorate the immunological markers of cutaneous lupus erythematosus patients, in a parallel effort to examine its possible mechanism of action.
- B) To investigate whether ubiquinone would have similar positive impact in patients with cutaneous lupus erythematosus (already treated with hydroxychloroquine) as in patients with other autoimmune diseases.

Methods:

Twenty one patients with cutaneous lupus erythematosus were studied. The patients were divided into two groups (group A and group B). Eleven patients were enrolled in group A and ten patients in group B. Group A patients were drug-free. Group B patients were under treatment with hydroxychloroquine 200mg daily.

- A) In group A, the ANA, anti-dsDNA, anti-Ro, anti-LA, C3 and C4 markers were measured at baseline and after five months of treatment with hydroxychloroquine, 200mg daily.
- B) In group B, the C3 and C4 markers were measured at baseline and after thirty days of treatment with ubiquinone 200mg, dissolved in olive oil (3.5% w/v) daily, in order to assess the immunological profile of these patients.

Results:

- A) Group A: Compared to baseline, there was a statistically significant improvement in C3 ($p=0.012$) and C4 ($p=0.017$) levels.
- B) Group B: There was no statistically significant difference neither between C3 levels ($p=0.247$), nor between C4 levels ($p=0.213$) before and after treatment with ubiquinone 200mg.

Conclusions:

- A) In a first attempt to investigate the likelihood of HQ influence on the levels of the immunological markers involved with the disease, it appears that it improves the levels of C3 and C4 markers. Consequently, it seems to lead to an improvement in the patients' immunological profile and perhaps this suggests a possible mechanism of action (which has not been described so far).
- B) Regarding the effect of ubiquinone on C3 and C4 immunological markers in LE patients, this did not appear to result in significant additional improvement compared to HQ monotherapy.

Πίνακας Περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
ABSTRACT.....	5
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	11
1.1 ΓΕΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ:.....	11
1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΚΑΙ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ	14
1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ.....	22
1.4 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ	24
Φυσική Ανοσία.....	24
Ανοσολογική Ανοχή.....	28
Αυτοαντισώματα	30
Ανοσοσυμπλέγματα.....	31
Διαταραχές των κλασμάτων του συμπληρώματος	31
Διαταραχές κυτταρικής απόπτωσης	33
Γενετική Προδιάθεση.....	33
Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου.....	35
1.5 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ	38
A. ΟΞΕΥΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ	38
B) ΥΠΟΞΕΥΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ (ΥΔΕΛ)	39
Γ) ΧΡΟΝΙΟΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ (ΧΔΕΛ).....	40
Δ) ΔΙΑΛΕΙΠΩΝ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ.....	44
Ε) ΠΟΜΦΟΥΛΥΓΩΔΗΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ.....	45
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ.....	47
ΦΑΡΜΑΚΑ ΥΠΕΥΘΥΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΣΦΕΛ.....	49
1.6 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ	51
Αντιπυρηνικά αντισώματα.....	51
Αντιριβοσωμακά αντισώματα	54

Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα.....	54
Αντισώματα έναντι ενδοθηλιακών κυττάρων	55
Αντισώματα έναντι κιτρουλλίνης.....	55
Αντισώματα έναντι των υποδοχέων NMDA.....	55
Αντισώματα κατά των έμμορφων συστατικών του αίματος.....	55
Ρευματοειδείς παράγοντες	55
Κρυσφαιρίνες.....	56
1.7 ΘΕΡΑΠΕΙΑ	60
1.7.1 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	60
1.7.2 ΑΝΘΕΛΟΝΟΣΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	64
ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ – ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΘΕΛΟΝΟΣΙΑΚΩΝ	64
Μηχανισμοί δράσης των ανθελονοσιακών στο Δερματικό Ερυθματώδη Λύκο (ΔΕΛ)	71
ΥΔΡΟΞΥΧΛΩΡΟΚΙΝΗ.....	74
Η ΥΔΡΟΞΥΧΛΩΡΟΚΙΝΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΕΛ	76
1.8 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ	78
Μηχανισμός δράσης των αντιοξειδωτικών	79
Ουμπικινόνη (Συνένζυμο Q10)	80
Περιγραφή.....	80
Ιστορία του συνενζύμου Q10 (Ουμπικινόνη).....	81
Πηγές Πρόσληψης	81
Δράση-χρήση.....	82
Διατροφικές Απαιτήσεις – Ασφάλεια.....	82
Ωφέλεια από την ευεργετική πρόσληψη συμπληρωμάτων με συνένζυμο Q10	82
Αλληλεπιδράσεις-Αντενδείξεις	84
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	86
2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	86
3. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	87
3.1 Ασθενείς.....	87
3.2 Υδροξυχλωροκίνη - Q10 (Ουμπικινόνη)	87
3.3 Πρωτόκολλο της μελέτης.....	87
3.4 Στατιστική Επεξεργασία.....	89
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	90
Γ1. Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία.....	90
Γ1.1 1° Σκέλος της Μελέτης	90
Γ1.2 2° Σκέλος της Μελέτης: Συγχορήγηση Ουμπικινόνης (Q10).....	95

Γ2. 1 ^ο Σκέλος της Μελέτης	99
Γ2.1 Τιμές C3	99
Έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων	100
Σύγκριση ανάμεσα στις δύο χρονικές περιόδους	102
Γ2.2 Τιμές C4	103
Έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων	104
Σύγκριση ανάμεσα στις δύο χρονικές περιόδους	106
Γ3. 2 ^ο Σκέλος της Μελέτης: Συγχορήγηση Ουμπικινόνης (Q10)	107
Γ3.1 Τιμές C3	107
Έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων	108
Σύγκριση ανάμεσα στις δύο χρονικές περιόδους	110
Γ3.2 Τιμές C4	111
Έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων	112
Σύγκριση ανάμεσα στις δύο χρονικές περιόδους	114
Κλινική Έκβαση Ασθενών	115
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	118
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	121
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	122

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ο ερυθματώδης λύκος (ΕΛ) αποτελεί μία χρόνια αυτοάνοση δερματική νόσο, με ποικίλα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά καθώς και εξέλιξη. Η προσβολή του δέρματος συνιστά τη συχνότερη εμφάνιση της νόσου, γεγονός διαχρονικά πρωτίστης και κεντρικής σημασίας σε ό,τι αφορά τη διαχείριση αυτής της σχετικά συχνής νοσολογικής οντότητας. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του ερυθματώδους λύκου έχουν μελετηθεί εκτεταμένα τις τελευταίες δεκαετίες, παράλληλα με την καταγραφή των δερματικών εκδηλώσεων της νόσου, έχοντας συγκεντρώσει το ιδιαίτερο ενδιαφέρον της δερματολογικής επιστημονικής κοινότητας. Η έως τώρα έρευνα γύρω από τον ΕΛ έχει καταδείξει σαφείς νοσολογικούς υποτύπους με συγκεκριμένα ανοσολογικά και ιστοπαθολογικά κριτήρια και γενικότερα εργαστηριακά ευρήματα.

Κατά αυτόν τον τρόπο, πέρα από τον παραδοσιακό διαχωρισμό του ΕΛ σε χρόνια δισκοειδή ΕΛ και συστηματικό ΕΛ, έχουν προστεθεί αρκετές ενδιαφέρουσες κλινικές υποομάδες.

1.1 ΓΕΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ:

Ο ερυθματώδης λύκος αποτελεί μια ετερογενή ομάδα αυτοάνοσων νοσημάτων του κολλαγόνου – αγγειακού ιστού με ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων, το ένα άκρο του οποίου είναι εκείνες από το δέρμα, με εκπρόσωπο το δερματικό ερυθματώδη λύκο (ΔΕΛ) και το άλλο τις πολλαπλές συστηματικές εκδηλώσεις του συστηματικού ερυθματώδους λύκου (ΣΕΛ). Τις διαφορετικές κλινικές εκφράσεις της νόσου φαίνεται να συνδέει κοινό αυτοάνοσο υπόστρωμα, με κύρια ανοσολογική δυσλειτουργία, όπως την παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι ενδογενών αντιγόνων και σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων. Οι ανοσολογικές απαντήσεις φαίνεται ότι πιθανώς πυροδοτούνται σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα από διάφορα περιβαλλοντικά ερεθίσματα, όπως η υπεριώδης ακτινοβολία (UV), λοιμώξεις και φάρμακα (φαρμακοεπαγόμενος λύκος).

Η δερματική συμμετοχή στους ασθενείς με ΕΛ είναι εξαιρετικά συνήθης και εμφανίζει σημαντική ετερογένεια, με αποτέλεσμα να καθίσταται δυσχερής η ταξινόμηση της νόσου από δερματολογικής άποψης. Τα μόνα ευρέως αποδεκτά κριτήρια για την ταξινόμηση του ΕΛ είναι εκείνα που καθιερώθηκαν το 1971 από την Αμερικανική Εταιρεία Ρευματολογίας (American Rheumatism Association), βασισμένα σε δεδομένα από 52 ρευματολογικές κλινικές των ΗΠΑ και του Καναδά. Η πρόοδος στον ανοσολογικό έλεγχο οδήγησε το 1982 και μετέπειτα το 1997 στην αναθεώρηση των διαγνωστικών κριτηρίων του 1971.

Το 1977 ο Gilliam πρότεινε ένα σύστημα ταξινόμησης για τις δερματικές εκδηλώσεις του ΕΛ, βασισμένο σε κλινικά και ιστολογικά κριτήρια. Σύμφωνα με αυτό οι δερματικές βλάβες διακρίνονται στις ειδικές για τον ερυθματώδη λύκο, με ειδικά για τη νόσο ιστοπαθολογικά ευρήματα και στις μη ειδικές, με μη ειδικά ιστοπαθολογικά ευρήματα.

Στην πρώτη ομάδα εντάσσονται ο οξύς δερματικός ερυθματώδης λύκος (ΟΔΕΛ), ο υποξύς δερματικός ερυθματώδης λύκος (ΥΔΕΛ) και ο χρόνιος δερματικός ερυθματώδης λύκος (ΧΔΕΛ), ενώ στη δεύτερη ταξινομούνται βλάβες, όπως η δικτυωτή πελιδνώση, τα ρευματοειδή οζίδια, και η δερματική ασβέστωση που σχετίζονται με τις υποκείμενες αυτοάνοσες διεργασίες του ΕΛ, αλλά ανευρίσκονται και στην πορεία άλλων νόσων. Από το 1977 ακολούθησαν προσπάθειες βελτίωσης και απλούστευσης της ταξινόμησης του ΔΕΛ, σύμφωνα με την κλινική εικόνα, τα εργαστηριακά, τα ιστοπαθολογικά, και ανοσοιστολογικά ευρήματα, το γενετικό υπόβαθρο και το βαθμό της φωτοευαισθησίας. Ακόμη πρέπει να λαμβάνουμε υπ' όψιν πως σε ορισμένους ασθενείς οι διάφορες μορφές του ΔΕΛ μπορεί να αλληλοεπικαλύπτονται ή οι δερματικές βλάβες να είναι απροσδιόριστες σε κλινικό επίπεδο, γεγονός που έχει παρατηρηθεί κυρίως σε άτομα της μαύρης φυλής. Μια από τις τελευταίες ταξινομήσεις του ΔΕΛ είναι η ταξινόμηση κατά Dusseldorf (2003), όπου ο επηρμένος ΕΛ κατατάχθηκε στην κατηγορία του διαλείποντος ΔΕΛ, ενώ παράλληλα προστέθηκαν και φυσαλιδοπομφολυγώδεις μορφές.

Το 1993 από τον Halmi και τους συνεργάτες του προτάθηκε η ενδιάμεση μορφή ΕΛ (intermediate lupus erythematosus), σε ασθενείς που εμφάνιζαν περισσότερα του ενός, αλλά λιγότερα των τεσσάρων κριτηρίων της Αμερικανικής Ρευματολογικής Εταιρείας (ARA) και δερματικές βλάβες με ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά ΕΛ. Πρόκειται για μια μορφή ενδιάμεσης βαρύτητας ανάμεσα στη δερματική και συστηματική μορφή. Ακολουθεί ο Πίνακας 1, οποίος αποτελεί μία συνοπτική απεικόνιση της ταξινόμησης του ΔΕΛ κατά Dusseldorf.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΤΑ DUSSELDORF (2003) ΤΟΥ ΔΕΛ

Πίνακας 1: Ταξινόμηση του ΔΕΛ κατά Dusseldorf (2003)

A. Οξύς δερματικός ερυθματώδης λύκος (Acute Cutaneous Lupus Erythematosus/ ACLE)
<ul style="list-style-type: none">• Εντοπισμένη μορφή
<ul style="list-style-type: none">• Γενικευμένη μορφή
B. Υποξύς δερματικός ερυθματώδης λύκος (Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus/ SCLE)
Γ. Χρόνιος δερματικός ερυθματώδης λύκος (Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus/ CCLE)
<ul style="list-style-type: none">• Δισκοειδής ερυθματώδης λύκος (Discoid Lupus Erythematosus/ DLE)
→Υπερτροφικός/ μυρμηκιδής ερυθματώδης λύκος (Hypertrophic/ verrucus variant)
→Ευρυαγγειακός ερυθματώδης λύκος (Teleangiectoid variant)
<ul style="list-style-type: none">• Εν τω βάθει /υποδερματικός ερυθματώδης λύκος (Lupus Erythematosus Profundus)
<ul style="list-style-type: none">• Χειμετλοειδής ερυθματώδης λύκος (Chiblain Lupus Erythematosus Erythematosus/ perniotic Lupus Erythematosus)
Δ. Διαλείπων δερματικός λύκος (Intermitent Lupus Erythematosus)
<ul style="list-style-type: none">• Επηρμένος ερυθματώδης λύκος (Lupus Erythematosus Tumidus)
E. Πομφολυγώδης ερυθματώδης λύκος (Bullous Lupus Erythematosus)
<ul style="list-style-type: none">• Ειδικές για τον ερυθματώδη λύκο πομφολυγώδεις δερματικές βλάβες.

<ul style="list-style-type: none"> • Μη ειδικές για τον ερυθρηματώδη λύκο πομφολυγώδεις δερματικές βλάβες
<ul style="list-style-type: none"> • Πρωτοπαθή πομφολυγώδη νοσήματα που συσχετίζονται με τον ερυθρηματώδη λύκο (πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, ερπητοειδής δερματίτιδα, κοινή πέμφιγα), χωρίς να έχει ξεκαθαρισθεί εάν οφείλονται στις υποκείμενες αυτοάνοσες διεργασίες ή αποτελούν τυχαίο γεγονός

1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΚΑΙ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Η πρώτη αναφορά του όρου “λύκος” στην ιατρική βιβλιογραφία ανευρίσκεται σε μια βιογραφία του 10ου αιώνα (963 μ.Χ) για τον Άγιο Μαρτίνο που πιθανώς να έπασχε από τη νόσο, αν και σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές ο Ιπποκράτης ήταν ο πρώτος που περιέγραψε το λύκο σαν “δερματικά διαβρωτικά έλκη” (herpes esthiomenos).

Η πρώτη περίπτωση ΣΕΛ πιθανολογείται ότι ανήκει σε μούμια νεαρής γυναίκας από το Περού του 8ου αιώνα, καθώς αποκαλύφθηκε πως έπασχε από αλωπεκία, αιματοουρία, πλευρίτιδα και περικαρδίτιδα. Ο Rogerius Frugardi (1140-1195), επίσης γνωστός ως Rogerius Salernitanus, ένας Ιταλός χειρουργός, εισήγαγε του όρους “non me tangere” (μη με αγγίζεις) και “λύκος” για το διαβρωτικό έλκος προσώπου. Συχνά οι εξελκώσεις θεωρούσε ότι εμφανίζονται στα κάτω άκρα. Χρησιμοποίησε τον όρο “λύκος”, επειδή οι δερματικές αλλοιώσεις θύμιζαν δάγκωμα από λύκο. Είναι πιθανό εκείνη την εποχή ο όρος “λύκος” να αναφερόταν σε κάθε διαβρωτικό έλκος και όχι σε μια συγκεκριμένη νόσο.

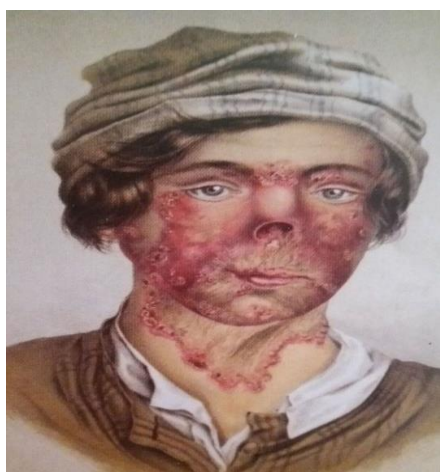
Ένας μαθητής του, ο Ronaldo Capelluti, προσπάθησε να κάνει τη διάκριση ανάμεσα στο λύκο και τον καρκίνο, τον οποίο στα αρχικά στάδια χαρακτήριζε ως σκλήρυνση (sclerosis) ή νέκρωση (necrosis) και στα τελικά στάδια γάγγραινα (gangrena) και καρκίνωμα (carcinoma). Τις αλλοιώσεις του λύκου, ανάλογα με τη θέση εμφάνισής τους, τις ονόμαζε “non me tangere”, όταν αφορούσαν το πρόσωπο, “cingulum”, δηλαδή ζωστήρα όταν ανευρίσκονταν στον κορμό και “lupula”, όταν εντοπιζόνταν στα κάτω άκρα. Ο Giovanni Manardi (1462-1536) χρησιμοποίησε τον όρο “λύκος”, για να περιγράψει διαβρωτικά έλκη των κάτω άκρων. Στην αρχή του 16ου αιώνα ο Παράκελσος (1491-1541) υποστήριξε πως ο λύκος αποτελούσε διακριτή νοσολογική οντότητα από τους κακοήθεις όγκους, θεωρία που αρχικά δεν έγινε δεκτή. Μέχρι τον 16ο αιώνα ο λύκος συσχετιζόταν μόνο με εξελκώσεις των κάτω άκρων, ενώ αργότερα μόνο με έλκη προσώπου. Ο χειρουργός Hans von Gersdorf, επίσης γνωστός ως Schyl-Hans (περίπου 1455-1529), ήταν από τους πρώτους ιατρούς που συμπεριέλαβε στον ορισμό του λύκου τις δερματικές αλλοιώσεις του προσώπου “Leprosy is more clearly recognised in the nose, where it shows well-defined symptoms. Sometimes it is also called wolf because it can contaminate all of a man's limbs as does cancerous lupus”. Μέχρι τις αρχές του 19ου αιώνα ο ΣΕΛ θεωρούνταν εκδήλωση φυματίωσης. Ο Robert Willan (1757-1812), ο θεμελιωτής της δερματολογίας ως ξεχωριστής ειδικότητας, συμπεριέλαβε για πρώτη φορά στον ορισμό του λύκου τον κοινό φυματιώδη λύκο (lupus vulgaris), από τον οποίο πήρε

και το όνομα του “lupus williani”. Ο Thomas Bateman (1778-1821), μαθητής του Robert Willan, συνέχισε το έργο του, περιγράφοντας τις δερματικές εκδηλώσεις του λύκου. Επιγραμματικά, στα νεότερα χρόνια οι κατακτήσεις στο πεδίο του ερυθηματώδους λύκου αφορούν στα εξής:

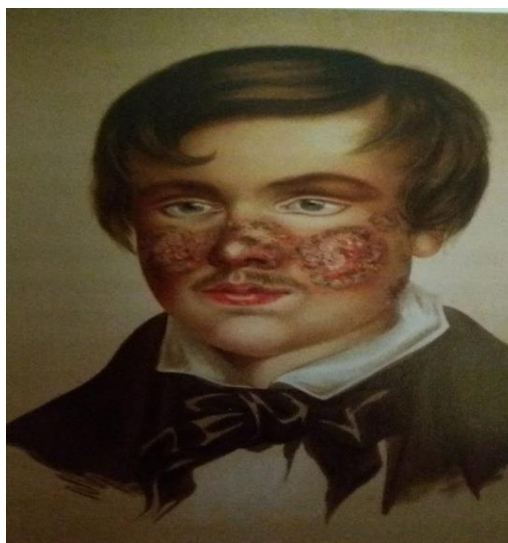
1833: Πρώτη ξεκάθαρη περιγραφή των βλαβών που σήμερα είναι γνωστές ως δισκοειδής ερυθηματώδης λύκος με τον όρο “erythema centrifugum” από τον Laurent Theodore Bielt(1761-1840) της σχολής Δερματολογίας του Παρισιού και του μαθητή του PierreLouis Alphee Cazenave (1795-1877). Πιο συγκεκριμένα ανέφεραν την παρουσία στο πρόσωπο κατά τόπους ερυθηματωδών, στρογγυλών και ελαφρώς επηρμένων αλλοιώσεων, με εισέχον κέντρο που προοδευτικά επεκτεινόταν, καλύπτοντας μεγάλο μέρος του προσώπου και επουλωνόταν, καταλείποντας ουλή.

1845: Ο Ferdinand von Hebra (1816-1880) περιγράφει το χαρακτηριστικό εξάνθημα δίκην πεταλούδας και ταξινομεί το λύκο ως δερματική νόσο με την ονομασία “seborrhea congestive” (συμφορητική σμηγματόρροια). Ο ίδιος εξέδωσε το 1856 και τις πρώτες εικόνες των δερματικών αλλοιώσεων του λύκου στον Άτλαντα των Δερματικών Νόσων, οι οποίες εκτίθενται μάλιστα στο Μουσείο Προπλασμάτων του Νοσοκομείου “Ανδρέας Συγγρός”.

1851: Ο Cazenave εισάγει τον όρο “ερυθηματώδης λύκος” (lupus erythemateaux) στο βιβλίο του “Abregé pratique des maladies de la peau”, αναφέροντας πως πρόκειται για μια σπάνια νόσο που αφορά κυρίως γυναίκες νεαρής ηλικίας. Αν και ο Cazenave παρουσίαζε τη νόσο ως δερματική πάθηση, ανέφερε πως ενίοτε μπορεί να συνυπάρχουν πυρετός, αλωπεκία και άλγη. Στα Σχήματα 1 και 2 παρουσιάζονται εικόνες που παρουσιάζουν το ΔΕΛ όπως αυτός περιγραφόταν τον 19^ο αιώνα σε παραστάσεις της εποχής.



Σχήμα 1: Εικόνα ασθενούς με ερυθηματώδη λύκο (Συλλογή σχεδίων κλινικών εικόνων της νόσου, F. von Herba, Βιέννη 1856). Μουσείο προπλασμάτων, Νοσοκομείο “Ανδρέας Συγγρός”, Αθήνα



Σχήμα 2: Τυπικές δερματικές βλάβες προσώπου σε ασθενή με ερυθματώδη λύκο (Συλλογή σχεδίων κλινικών εικόνων της νόσου, F. von Herba, Βιέννη 1856). Μουσείο προπλασμάτων, Νοσοκομείο “Ανδρέας Συγγρός”, Αθήνα

1869: Ο Moriz Kaposi (1837-1902) διαχωρίζει το λύκο από τη φυματίωση και εισαγάγει τον όρο “δισκοειδής ερυθματώδης λύκος” για να περιγράψει αλλοιώσεις που επεκτείνονται από ένα σημείο και “διάχυτος λύκος” (disseminated lupus) για τις περιπτώσεις με διάσπαρτες δερματικές αλλοιώσεις, παρά με σπλαχνική συμμετοχή. Το 1872 περιγράφει τον ΣΕΛ ως μια παθολογική κατάσταση με οξεία εισβολή πυρετού, χαρακτηριστικό εξάνθημα προσώπου που ονόμασε “erysipelas perstans faciei” και συστηματικές εκδηλώσεις, όπως υποδόρια οζίδια, απώλεια βάρους σώματος, λεμφαδενοπάθεια, αρθρίτιδα, αρθραλγίες, ορογονίτιδα, αναιμία, προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος, πνευμονική συμμετοχή και κόμα. Ακόμα επιβεβαιώνει την αυξημένη επίπτωση της νόσου στις γυναίκες, παρατήρηση που έκανε ήδη από το 1830 ο Erasmus Wilson. Στους Cazenave και Kaposi αποδίδεται ο διαχωρισμός του ΔΕΛ από το φυματιώδη λύκο (lupus vulgaris), αν και την περίοδο εκείνη υπήρχε αρκετή σύγχυση ως προς τη συνύπαρξη των δύο νόσων.

1888: Ο Jonathan Hutchinson περιγράφει τη φωτοευαίσθητη φύση του εξανθήματος προσώπου και αναφέρει τις κύριες διαφορές ανάμεσα στον ΣΕΛ και το φυματιώδη λύκο. Ο Hutchinson μετά την ανακάλυψη του βάκιλλου της φυματίωσης παραδέχθηκε πως δεν τον είχαν απομονώσει σε περιπτώσεις ερυθματώδους λύκου, αλλά συνέχιζε να αποτελεί υποστηρικτή της θεωρίας της άμεσης συσχέτισης της φυματίωσης με το λύκο. Μάλιστα, εξαιτίας των αρνητικών καλλιιεργειών για το βάκιλλο από τις βλάβες του λύκου, θεωρούσε

πως η νόσος είναι μια χρόνια φλεγμονώδης εξεργασία, ως απόκριση σε τοξικές ουσίες που παράγει ο βάκιλλος.

1895: Ο Sir William Osler (1849-1919) περιγράφει τον ερυθματώδη λύκο, τον οποίο αρχικά ονόμαζε “erythema exudativum multiforme”, ως ασθένεια αγνώστου αιτιολογίας με ποικίλες δερματικές αλλοιώσεις, όπως υπεραιμία, οιδήματα κι αιμορραγίες, ενίοτε αρθρίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα, οξεία νεφρίτιδα, αιμορραγίες από τους βλεννογόνους και γαστρεντερικές διαταραχές. Θεωρούσε πως δεν είναι αναγκαίο να συνυπάρχουν οι δερματικές και οι σπλαχνικές εκδηλώσεις. Επίσης υποστήριξε τον υποτροπιάζοντα χαρακτήρα της νόσου, με τις κρίσεις να εκδηλώνονται κάθε μήνα ή σε διάστημα ετών. Για τις παρατηρήσεις του χρειάστηκε να μελετήσει 29 ασθενείς για το διάστημα 1894-1903. Ωστόσο, τελικά μόνο δύο από αυτούς πρόβαλλαν ξεκάθαρα με ΣΕΛ. Η πρώτη περίπτωση ήταν ένα κορίτσι 15 ετών με φωτοευαίσθητο εξάνθημα ζυγωματικών, πυρετό, αρθραλγίες, πλευρίτιδα και νεφρίτιδα. Η άλλη αφορούσε σε μια γυναίκα 24 ετών με εξάνθημα ζυγωματικών, πυρετό με ρίγος, λεμφαδενοπάθεια και πνευμονική συμμετοχή.

1894: Ο Payne υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα της κινίνης στη θεραπεία του λύκου.

1898: Υποστηρίζεται η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού των σαλικυλικών με την κινίνη στη θεραπεία του λύκου.

1902: Οι Sequira και Balean περιγράφουν το φαινόμενο Raynaud και τη νεφρίτιδα του λύκου.

1908: Οι Alfred Kraus και Carl Bohac περιγράφουν την πνευμονική συμμετοχή (lupic pneumonia) και ο MacLeod το φαινόμενο Raynaud στη διαδρομή της νόσου.

1909: Ο Hoffmann περιγράφει μια σπάνια φωτοευαίσθητη μορφή ΧΔΕΛ, τον επηρμένο ερυθματώδη λύκο (Lupus erythematosus tumidus).

1921: Ο Louis-Anne-Jean Brocq (1856-1928), ένας Γάλλος δερματολόγος έκανε αναφορά σε τρεις διαφορετικές μορφές του ερυθματώδους λύκου: το δισκοειδή ερυθματώδη λύκο, το διάχυτο δισκοειδή ερυθματώδη λύκο και τον ΣΕΛ.

1923: Οι Emmanuel Libman και Benjamin Sacks συσχετίζουν τον ερυθρηματώδη λύκο με μη λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα και σπληνομεγαλία.

1929: Ο Philip S. Hench (1896-1965) αναφέρει πως ορισμένοι ασθενείς με αρθρίτιδα εμφάνιζαν παροδική ύφεση συμπτωματολογίας στη διάρκεια της κύησης, γεγονός που το απέδωσε στην παρουσία μιας αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης. Όταν απομονώθηκε η κορτιζόνη από τον Edward C. Kendall (1886-1972) και τον Thaddeus Reichtein το 1949, ο Hench απέδειξε τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Αργότερα η ACTH και η κορτιζόνη δοκιμάστηκαν σε ασθενείς με ΣΕΛ με επιτυχία. Η σημασία αυτής της ανακάλυψης φαίνεται από το γεγονός πως το 1950 οι Reichtein, Kendall και Hench βραβεύτηκαν με το βραβείο Nobel.

1933: Ο δερματολόγος Harry Keil ελέγχοντας τις νεκροτομικές αναφορές θανόντων με ιστορικό ΣΕΛ βρήκε πως μόνο το 20% εμφάνιζε ενδείξεις φυματίωσης. Έτσι υποστήριξε πως η σύγχρονη παρουσία των δύο νόσων πρέπει να είναι τυχαία. Το 1937 ο ίδιος δερματολόγος εισήγαγε τη θεωρία πως ο δισκοειδής ερυθρηματώδης λύκος και ο ΣΕΛ αποτελούν μορφές της ίδιας νόσου, ενώ παράλληλα επεσήμανε τις ιδιαίτερες δερματικές εκδηλώσεις για τη διαφοροδιάγνωση του λύκου από τη δερματομυοσίτιδα.

1934: Ο O' Leary υποστηρίζει πως ο διάχυτος δισκοειδής ερυθρηματώδης λύκος αποτελεί τη μετάβαση από εντοπισμένη δερματική προσβολή σε πολυσυστηματική νόσο, τον ΣΕΛ.

1935: Οι Paul Klemperer, George Baehr και A.D. Pollack αναφέρουν την εμφάνιση σπειραματονεφρίτιδας στην πορεία του ΣΕΛ.

1936: Οι George Belote και H.S Ratner υποστηρίζουν ότι ο ερυθρηματώδης λύκος μπορεί να προσβάλλει μόνο με ενδοκαρδίτιδα Libman-Sacks, χωρίς δερματική συμμετοχή.

1940: Ο Maumenee εισαγάγει τον όρο “βαμβακοφόρα εξιδρώματα” για τις αμφιβληστροειδικές αλλοιώσεις, ως συνώνυμο του όρου “κυτσειδή σωματία”. Την ίδια χρονιά ο Irgang περιγράφει τον εν τω βάθει ερυθρηματώδη λύκο (lupus erythematosus profundus), ως οζώδεις αλλοιώσεις στις εν τω βάθει στιβάδες του δέρματος με μικρή επιδερμική συμμετοχή. Ήδη ο Kaposi το 1869 είχε κάνει ανάλογη περιγραφή, ώστε στη βιβλιογραφία να αναφέρεται ως σύνδρομο Kaposi- Irgang.

1941: Ο Klempereger κάνει για πρώτη φορά αναφορά στον όρο “κολλαγονική νόσος”, στην οποία συμπεριέλαβε τον ΣΕΛ και τη σκληροδερμία. Ταυτοποίηση της καρδιολιπίνης ως το αντιγόνο των εκχυλισμάτων από καρδία βοός, με την οποία αντιδρούσε το αντίσωμα στον ορό ασθενών με σύφιλη στην ορολογική δοκιμασία VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) που ανέπτυξε το 1906 ο Wasserman. Παρατηρήθηκε πως πολλοί ασθενείς με ΣΕΛ είχαν θετική VDRL, απουσία άλλων κλινικών ή ορολογικών ενδείξεων σύφιλης.

1948: Ο αιματολόγος της Mayo Clinic Malcolm Hargraves περιγράφει τα “κύτταρα λύκου”, δηλαδή κύτταρα που περιέχουν φαγοκυτταρωμένο πυρηνικό υλικό ενός δεύτερου κυττάρου και ανευρίσκονται στο μυελό των οστών ασθενών με ΣΕΛ. Μια άλλη θεωρία σχηματισμού των κυττάρων λύκου που ανέπτυξε ήταν η αυτόλυση ενός ή περισσότερων πυρηνικών λοβών του πολυμορφοπύρηνου λευκοκυττάρου. Ο Hargraves εξέθεσε εκχυλίσματα μυελού των οστών φυσιολογικών ατόμων σε ορό ασθενών με ΣΕΛ, γεγονός που οδήγησε στο σχηματισμό συσσωμάτων από πολυμορφοπύρηννα λευκοκύτταρα γύρω από άμορφες μάζες πυρηνικού υλικού.

1951: Η κινακρίνη δοκιμάζεται ως πρώτο ανθελονοσιακό για τη θεραπεία του δισκοειδούς ερυθματώδους λύκου, ενώ αργότερα η χλωροκίνη και η υδροξυχλωροκίνη βρέθηκαν να είναι χρήσιμες για τη συστηματική και τη δερματική μορφή του ερυθματώδους λύκου.

1952: Εισαγωγή των ανοσοκατασταλτικών στη θεραπεία αυτοανόσων νόσων με τη χρήση αζωτούχου μουστάρδας (nitrogen mustard).

Οι Sulzberger και Witten συνθέτουν ένα στεροειδές, την ουσία F, που αργότερα μετονομάστηκε σε υδροκορτιζόνη και ήταν δραστική σε τοπική εφαρμογή σε δερματικές αλλοιώσεις του λύκου.

Οι Moore και Lutz βρήκαν πως στο 7% των ασθενών με ψευδώς θετικές δοκιμασίες για σύφιλη αναπτύχθηκε ΣΕΛ, ενώ το 30% είχαν συμπτώματα συμβατά με κολλαγονική νόσο.

1954: Αποκαλύπτεται η διαπλακουντιακή μεταφορά του παράγοντα του λύκου (LE factor), δηλαδή των αντι-DNA αυτοαντισωμάτων. Την ίδια χρονιά ανακοινώνεται μια περίπτωση παροδικού δισκοειδούς λύκου σε νεογνό, του οποίου η μητέρα ανέπτυξε αργότερα ΣΕΛ.

Σημειώνεται η οικογενής επίπτωση του ΣΕΛ από τον Leonhardt και αργότερα από τους Arnett και Shulman στο Νοσοκομείο John Hopkins.

Περιγράφεται για πρώτη φορά το σύνδρομο φαρμακευτικού ερυθματώδους λύκου στην

κλινική του Cleveland (Ohio, USA), μετά τη λήψη του αντιυπερτασικού υδραλαζίνη.

1955: Συντίθεται ένα παράγωγο της κορτιζόνης, η προδνιζόνη η οποία επικράτησε στη θεραπεία του ερυθρηματώδους λύκου. Μόνο ορισμένες περιπτώσεις νεφρικής και δερματικής νόσου ανθίσταντο σε αυτή την αγωγή.

1956: Ο Ian R. Mackay εισαγάγει τον όρο “ηπατίτιδα του λύκου”. Για να περιγράψει τη σύγχρονη παρουσία χρόνιας ηπατίτιδας με κύτταρα λύκου.

1957: Γίνεται γνωστή περίπτωση γυναίκας με ΣΕΛ που γέννησε νεογνό με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Το νεογνό κατέληξε τη 2η μέρα της ζωής του. Μέχρι το 1977 υπήρχαν αρκετές περιπτώσεις νεογνικού πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού, ώστε να αναγνωρίζεται πλέον ως το χαρακτηριστικότερο σημείο του νεογνικού ερυθρηματώδους λύκου.

Συσχέτιση υδαντοίνης με φαρμακογενή λύκο.

1958: Ο George Friou ανακαλύπτει την παρουσία γ-σφαιρίνης στο πλάσμα ασθενών, η οποία στρέφεται εναντίον πυρηνικού DNA και ιστονών και την ονόμασε “αντιπυρηνικό παράγοντα”. Παράλληλα, περιγράφει και την τεχνική έμμεσου ανοσοφθορισμού για την ανίχνευση των αντιπυρηνικών αντισωμάτων. Ωστόσο, σύντομα ανευρέθη πως υπάρχει υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, γεγονός που προορίζει τη διαγνωστική τους ακρίβεια.

1959: Οι Mackay et al προτείνουν την εμπλοκή αυτοάνοσων μηχανισμών στην καταστροφή του ηπατικού ιστού.

Δημιουργείται το πρώτο ζωικό μοντέλο λύκου στην Ιατρική Σχολή Otago της Νέας Ζηλανδίας που χαρακτηρίζεται από Coombs-θετική αναιμία, σπειραματονεφρίτιδα και άλλες εκδηλώσεις λύκου.

Το μοντέλο παρέχει πληροφορίες για το ρόλο των ορμονών του φύλου και των ανοσολογικών μηχανισμών με την εμφάνιση και την εξέλιξη του λύκου, όπως την παραγωγή αυτοαντισωμάτων και ανοσοσυμπλεγμάτων και οι διαταραχές ανοσολογικής ανοχής. Επίσης, συμβάλλει στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των ανοσοκατασταλτικών και των σύγχρονων βιολογικών θεραπειών, όπως τα αντι-CD4+ αντισώματα.

1962: Συσχέτιση της προκαιναμίδης με φαρμακογενή λύκο.

1964: Περιγράφεται το μεγάλο εύρος των δερματικών και συστηματικών εκδηλώσεων του ερυθματώδους λύκου από τους Edmund Dubois και Denny Tuffanelli, μετά τη μελέτη 520 ασθενών με ΣΕΛ, από τους οποίους το 29% εμφάνιζε δερματικές αλλοιώσεις συμβατές με δισκοειδή ερυθματώδη λύκο.

1966: Ο Tan και συνεργάτες ανιχνεύουν τα αντι-DNA σε ορό ασθενών με λύκο. Οι Tan Kasi Kunkel ανιχνεύουν αντισώματα έναντι ενός κυτταροπλασματικού αντιγόνου στον ορό ασθενών που ονόμασαν Sm, αντισώματα με υψηλή ειδικότητα για το λύκο.

1969: Ο Koffler και συνεργάτες υποστηρίζουν πως τα ενδογενή αντι-dsDNA είναι περισσότερο ειδικά για το λύκο, αν και λιγότερο ειδικά από τα αντι-ssDNA.

1971: Ο Sontheimer περιγράφει τον ΥΔΕΛ, ως νόσο με κλινική εικόνα ενδιάμεση του δισκοειδούς ερυθματώδους λύκου και του ΣΕΛ.

1981: Ανευρέθηκε από τους William Weston και Thomas Provost πως τα αντι-Ro/SSA αντισώματα αποτελούν σταθερό ορολογικό εύρημα στο νεογνικό ερυθματώδη λύκο και τον ΣΕΛ.

1982: Τροποποίηση των διαγνωστικών κριτηρίων από το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, εξαιτίας της προόδου στον ορολογικό έλεγχο με την ανακάλυψη των ANA και των αντι-dsDNA.

1984: Ο David Norris και συνεργάτες παρατηρούν πως η UV ακτινοβολία τροποποιεί την έκφραση των Ro/SSA αντιγόνων στα επιδερμικά κύτταρα, ιδίως στις φωτοευαίσθητες μορφές λύκου, όπως στην υποξεία δερματική μορφή και το νεογνικό ερυθματώδη λύκο.

1985: Περιγράφεται περίπτωση φαρμακοεπαγόμενου ΥΔΕΛ μετά τη χρήση υδροχλωροθειαζίδης.

1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ

Ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης ΣΕΛ γενικότερα είναι σαφώς το φύλο, γεγονός που φανερώνει τη συμμετοχή ορμονικών παραγόντων στην παθογένεια της νόσου.. Έτσι, η νόσος προσβάλλει κατά κύριο λόγο γυναίκες, αναπαραγωγικής ηλικίας, με την επίπτωση να είναι 6-10πλάσια, σε σχέση με τους άνδρες. Ωστόσο οι γυναίκες προεφηβικής και μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας διατρέχουν κίνδυνο ανάλογο με τους άνδρες κάθε ηλικίας. Σε διάφορες μελέτες οι άρρενες ασθενείς βρέθηκε να νοσούν πρώιμα και να εμφανίζουν βαρύτερη κλινική εικόνα, με αυξημένη συχνότητα αιμολυτικής αναιμίας, θρομβώσεων και σπασμών.

Παράλληλα, εμφανίζουν συχνότερα χαμηλούς τίτλους συμπληρώματος και υψηλά επίπεδα αντιπηκτικού του λύκου. Η έναρξη του ΣΕΛ τοποθετείται στο 20% των ασθενών σε ηλικία μικρότερη των 16 ετών, αλλά μεγαλύτερη των 8 ετών, στο 15% μετά την ηλικία των 55 και στο 65% σε ηλικία 15-65 ετών. Η επίπτωσή του στις γυναίκες είναι μεγαλύτερη σε ηλικίες 14-64 ετών, με το μέγιστο των εξάρσεων να παρατηρείται στην αναπαραγωγική ηλικία. Στους άρρενες δεν παρατηρείται έξαρση της επίπτωσης του ΣΕΛ, σχετιζόμενη με την ηλικία των ασθενών (Πίνακας 2)

Πίνακας 2: Επίπτωση του ΣΕΛ με βάση το φύλο, όπως αυτή έχει περιγραφεί από διάφορους ερευνητές σε διάφορες χρονικές περιόδους.

Αναφορά	Γυναίκες	Άνδρες	Λόγος γυναικών/ανδρών
Hochberg (1985)	11,42	2,5	4,6
Gudmunsson and Steisson (1990)	5,9	0,8	6,3
Johnsson et al (1990)	5,4	1	5,4
Nossent (1992)	7,9	1,1	7,2
Hopkinson et al (1994)	6,5	1,5	4,3
Johnsson et al (1995)	6,8	0,5	13,6
McCarty et al (1995)	3,5	0,4	8,8
Uramoto et al (1999)	9,4	1,54	6,1
Nossent (2001)	4,6	0,6	7,7

Ο ΣΕΛ όψιμης έναρξης, δηλαδή νόσος μετά την ηλικία των 50 ετών, εισβάλλει ύπουλα με εκδηλώσεις που μοιάζουν με πολυμυαλγία ή ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενώ διαφορογιγνώσκεται δύσκολα από την αυτοάνοση θυροειδίτιδα ή το πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren. Σε αυτή την ομάδα ο λόγος γυναικών:ανδρών είναι χαμηλός (3,9:1 σε ηλικίες 50-59 και 2,2:1 σε ηλικίες μεγαλύτερες των 60 ετών). Συνήθως έχει καλοήγη πορεία κι ελέγχεται εύκολα με την κλασική φαρμακευτική αγωγή. Εκδηλώνεται κυρίως με αρθραλγίες/αρθρίτιδα, ορογονίτιδα, διάμεση πνευμονίτιδα και σύνδρομο Sjogren. Αντίθετα το εξάνθημα δίκην πεταλούδας, η δικτυωτή πελίδνωση, η αλωπεκία, η φωτοευαισθησία, τα έλκη στοματικού και ρινικού βλεννογόνου, η λεμφαδενοπάθεια και η σπειραματονεφρίτιδα αποτελούν σπάνιες εκδηλώσεις του όψιμου ΣΕΛ, σε σχέση με τον ΣΕΛ πρώιμης έναρξης.

Στην παιδική ηλικία, ο λόγος γυναικών:ανδρών είναι επίσης χαμηλός (1,4:1 σε ηλικίες 0-4 ετών, 2,3:1 σε ηλικίες 5-9 ετών, 5,8:1 σε ηλικίες 10-14 ετών και 5,4:1 σε ηλικίες 15-19 ετών). Στα παιδιά ο ΣΕΛ φαίνεται να διαδράμει βαρύτερα, σε σχέση με τους ενήλικες, συνοδευόμενος συχνά από νεφρική συμμετοχή και νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις, αλλά και έντονες δερματικές βλάβες (αλωπεκία, εξάνθημα δίκην πεταλούδας, βλάβες ΔΕΛ, αγγειίτιδα, φωτοευαισθησία, στοματικά έλκη). Η νεφρίτιδα αποτελεί συνήθως την πρώτη εκδήλωση στους παιδιατρικούς πληθυσμούς και καθορίζει την πορεία και την πρόγνωση της νόσου.

Η επίπτωση του ΣΕΛ διαφέρει από χώρα σε χώρα, πχ στη Σουηδία είναι 39 περιπτώσεις/100000 πληθυσμού, στις ΗΠΑ 40-50 περιπτώσεις/100000 πληθυσμού, Στη Νέα Ζηλανδία 254 περιπτώσεις/100000 πληθυσμού, ενώ στη Μεγάλη Βρετανία είναι 12 περιπτώσεις/100000 πληθυσμού. Όσον αφορά στη φυλετική κατανομή της νόσου, φαίνεται να είναι συχνότερη σε Ασιάτες, Αφροαμερικανούς, και Ισπανόφωνους Αμερικάνους, σε σχέση με Καυκάσιους. Μάλιστα στις προηγούμενες φυλές η νόσος προσβάλλει συχνότερα το γυναικείο φύλο, έχει την τάση να εμφανίζεται πρώιμα και με βαρύτερη συμπτωματολογία (νεφρική προσβολή, νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις, ορογονίτιδα, αιματολογικές διαταραχές) και να συνοδεύεται από μεγαλύτερη θνητότητα. Οι διαφορές που παρατηρούνται σε φυλετικές ομάδες πρώιμα στην πορεία της νόσου αντανακλούν τις διαφορές στο γενετικό τους υπόβαθρο, ενώ οι διαφοροποιήσεις στην πορεία του ΣΕΛ πιθανώς να συσχετίζονται με περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η κοινωνικοοικονομική κατάσταση των ασθενών και η πρόσβασή τους σε ιατρική βοήθεια. Στις Αφροαμερικανίδες ασθενείς ανιχνεύονται συνηθέστερα αντι-dsDNA, αντι-RNP, αντι-Sm και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, ενώ εμφανίζουν συχνότερα νεφρική και καρδιακή νόσο, ΔΕΛ, μυοσίτιδα, αναιμία, λευκοπενία και άσηπτη νέκρωση οστών. Σε αυτή τη φυλετική ομάδα το σύνδρομο Sjogren αποτελεί σπάνια εκδήλωση. Η χαμηλή επίπτωση της νόσου στη Δυτική και Κεντρική Αφρική αντίθετα με την αυξημένη συχνότητα στις Αφροαμερικανίδες, ενισχύει τη θεωρία της σημασίας των περιβαλλοντικών παραγόντων. Την τελευταία άποψη πιθανώς να ενισχύει το γεγονός της αυξημένης συχνότητας του ΕΛ σε αστικές περιοχές, σε σχέση με αγροτικές. Πιθανώς να υπάρχει και συσχέτιση της πρόγνωσης της νόσου με τη φυλή, καθώς στις ΗΠΑ οι Ισπανόφωνοι, οι Ασιάτες, οι Ινδοί και οι Αφροαμερικανοί ασθενείς έχουν πτωχότερη πρόγνωση σε σχέση με αντίστοιχους της λευκής φυλής.

Ο ΟΔΕΛ είναι συνηθέστερος σε γυναίκες ηλικίας 20-40 ετών. Δεν υπάρχουν ακριβή δεδομένα, σχετικά με την επίπτωσή του στις διάφορες φυλετικές ομάδες. Ωστόσο, καθώς η φωτοευαισθησία αφορά συνήθως στα άτομα της λευκής φυλής και η νόσος εμφανίζει έντονη συσχέτιση με τη φωτοευαισθησία, δεν είναι τυχαίο πως ο ΟΔΕΛ επικρατεί στους λευκούς. Ο

ΥΔΕΛ είναι περισσότερο συνήθης στις γυναίκες, με το λόγο γυναικών:ανδρών να μην υπερβαίνει το 4:1 και προσβάλλει κυρίως άτομα της λευκής φυλής, ηλικίας 15-70 ετών (μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης της νόσου είναι τα 43 έτη). Ο ΧΔΕΛ είναι συνηθέστερος στο γυναικείο φύλο (2-7πλάσια επίπτωση), με την αιχμή της νόσου να παρατηρείται στην 4η 10ετία της ζωής. Ο ΔΕΛ εμπλέκεται στο 50-85% των περιπτώσεων ΧΔΕΛ. Εμφανίζεται συνήθως σε ηλικίες 20-40 ετών (μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης της νόσου είναι τα 38 έτη), ενίοτε σε βρέφη και ηλικιωμένους. Είναι συχνότερος σε Αφροαμερικανούς και Βορειοευρωπαίους με το λόγο των θήλεων:άρρενα να είναι 2:1. ΔΕΛ στην παιδική ηλικία μπορεί να εμφανισθεί με μεμονωμένες δερματικές βλάβες ή σε έδαφος συστηματικής νόσου. Σημαντικές διαφορές σε σχέση με το ΔΕΛ των ενηλίκων αποτελεί η απουσία υπεροχής των θηλέων, η χαμηλή επίπτωση φωτοευαισθησίας, και ο αυξημένος κίνδυνος εξέλιξης σε ΣΕΛ. Ο επηρμένος ΕΛ προσβάλλει συνήθως άρρενες, ηλικίας 30-40 ετών ενώ ο εν τω βάθει ΕΛ αφορά κατά κύριο λόγο γυναίκες (λόγος ανδρών:γυναικών 1:2), ηλικίας 20-60 ετών. Εν τούτοις σε μία έρευνα βρέθηκε πως σε Ασιάτες, ο εν τω βάθει ΕΛ εμφανίζεται σε νεαρότερες ηλικίες σε σχέση με τους Καυκάσιους. Ο χεμετλοειδής ΕΛ επίσης εμφανίζεται συχνότερα στο γυναικείο φύλο. Ο πομφολυγώδης ΕΛ αποτελεί σπάνια νοσολογική οντότητα, με την επίπτωση να κυμαίνεται στις 0,5 περιπτώσεις ανά 1000000 ατόμων ετησίως. Εμφανίζεται κυρίως σε Αφροαμερικανίδες γυναίκες, ηλικίας 20-40 ετών αν και υπάρχουν αναφορές προσβολής παιδιών ή ηλικιωμένων.

1.4 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ

Ο ΕΛ είναι μια αυτοάνοση νοσολογική οντότητα, στην οποία ενέχεται πολυσυστηματική μικροαγγειακή φλεγμονώδης εξεργασία, με την παραγωγή αυτοαντισωμάτων που στρέφονται κατά διακριτών κυτταρικών αντιγόνων, δημιουργούν ανοσοσυμπλέγματα ή ενεργοποιούν το συμπλήρωμα. Βασικός ανοσολογικός μηχανισμός είναι η διαταραχή της ανοσορρύθμισης, όπου κυριαρχούν η παρουσία αυτοδραστικών Τ-λεμφοκυττάρων, η κλωνική έκπτυξη αυτοδραστικών Β-λεμφοκυττάρων, η αύξηση των ανοσοσφαιρινών του ορού και η ελάττωση του πληθυσμού των TR-CD4+CD25+Foxp3+ Τ-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων (Treg).

Φυσική Ανοσία

Η φυσική ανοσία μπορεί να παίζει ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη του ΕΛ σε γενετικώς προδιατεθειμένα άτομα μέσω των Toll-Like Receptors (TLRs). Οι TLRs αποτελούν μια ομάδα διαμεμβρανικών υποδοχέων, μονήρους αλυσίδας που με τους αντίστοιχους της ιντερλευκίνης-1 σχηματίζουν μια υπεροικογένεια υποδοχέων, οι οποίοι έχουν κοινή μια περιοχή, την TIR (Toll-IL-1 receptor). Ανευρίσκονται σε σπονδυλωτά και ασπόνδυλα, συνιστώντας ένα από τα αρχαιότερα συστατικά του ανοσιακού συτήματος. Το όνομά τους προέρχεται από την ομοιότητά τους με την πρωτεΐνη Toll που αναγνωρίστηκε στη *Drosophila melanogaster* το 1985 και η οποία εμπλέκεται στον καθορισμό της ραχαιοκοιλιακής πολικότητας στο αναπτυσσόμενο έμβρυο, αλλά και στην αντίσταση της ενήλικης *Drosophila* σε μυκητιασικές λοιμώξεις. Οι TLRs αποτελούν υποδοχείς τύπου PRR

(pattern recognition receptors), αναγνωρίζοντας μόρια που είναι κοινά σε πολλά παθογόνα (PAMPs), εφόσον τα τελευταία έχουν διαπεράσει τους φυσιολογικούς φραγμούς του οργανισμού, ενώ διακρίνονται από μόρια του ξενιστή. Μόρια που φαίνεται να διεγείρουν τους TLRs είναι βακτηριακές κυτταροεπιφανειακές λιποπολυσακχαρίδες (LPS), λιποπρωτεΐνες, λιποπεπτίδια, lipoarabinomannan, flagellin, RNA ιών διπλής έλικας ή μη μεθυλιωμένες νησιδιακές περιοχές CpG. Έχουν ταυτοποιηθεί και ενδογενείς διεγέρτες των TLRs που φαίνεται να εμπλέκονται σε αυτοάνοσες νόσους, όπως το ινωδογόνο, οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ, το DNA του ξενιστή, η πρωτεΐνη Tamm-Horsfall και τα συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Πολυμορφισμοί στους TLRs μπορεί να εμπλέκονται στην παθογένεια του ΕΛ, με πυροδότηση έντονης και εμμένουσας ανοσολογικής απόκρισης σε εξωγενή και ενδογενή αντιγόνα. Πιο συγκεκριμένα, οι TLRs είναι:

- Ο TLR-1 που εντοπίζεται στην κυτταρική επιφάνεια. Ανευρίσκεται σε μονοκύτταρα/μακροφάγα, σε μια υποομάδα δενδριτικών κυττάρων και στα Β-λεμφοκύτταρα
- Ο TLR-2 που εντοπίζεται στην κυτταρική επιφάνεια. Ανευρίσκεται σε μονοκύτταρα/μακροφάγα, μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα και μαστοκύτταρα
- Ο TLR-3 που εντοπίζεται στον ενδοκυττάριο χώρο και προσδένει διπλής έλικας RNA (ds-RNA) και poly I:C ιών. Ανευρίσκεται σε δενδριτικά κύτταρα και στα Β-λεμφοκύτταρα. Ο TLR-3 είναι σημαντικός για την επαγωγή των αντιικών ανοσολογικών αποκρίσεων
- Ο TLR-4 που εντοπίζεται στην κυτταρική επιφάνεια και προσδένει LPS gram-αρνητικών βακτηρίων. Ανευρίσκεται σε μονοκύτταρα/μακροφάγα, μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα, μαστοκύτταρα και στο εντερικό επιθήλιο
- Ο TLR-5 εντοπίζει στην κυτταρική επιφάνεια και προσδένει τη φραγκαλίνη των βακτηρίων. Ανευρίσκεται σε μονοκύτταρα/μακροφάγα, μια υποομάδα δενδριτικών κυττάρων και στο εντερικό επιθήλιο
- Ο TLR-6 εντοπίζεται στην κυτταρική επιφάνεια και ανευρίσκεται σε μονοκύτταρα/μακροφάγα, μαστοκύτταρα και Β-λεμφοκύτταρα
- Ο TLR-7 εντοπίζεται στον ενδοκυττάριο χώρο, όπου προσδένει μικρά συνθετικά μόρια της οικογένειας των ιμιδαζοκινολινών και RNA μονήρους έλικας. Ανευρίσκεται σε μονοκύτταρα/μακροφάγα, πλασμακυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα και Β-λεμφοκύτταρα, ενώ σε μοντέλα επίμυων έχει συσχετισθεί με ΕΛ
- Ο TLR-8 εντοπίζεται στον ενδοκυττάριο χώρο όπου προσδένει μικρά συνθετικά μόρια της οικογένειας των ιμιδαζοκινολινών και RNA μονήρους έλικας. Ανευρίσκεται σε μονοκύτταρα/μακροφάγα, μαστοκύτταρα και μία υποομάδα δενδριτικών κυττάρων. Οι TLR-7 και TLR-8 όταν διεγερθούν

επάγουν την έκκριση κυτταροκινών, κυρίως IFN τύπου I μέσω επαγωγής των μεταγραφικών παραγόντων IRF3 και IRF7 (Interferon Regulatory Factor 3 και 7) για την αντιμετώπιση ιογενών λοιμώξεων

- Ο TLR-9 εντοπίζεται στον ενδοκυττάριο χώρο και ανευρίσκεται σε μονοκύτταρα/μακροφάγα, pDCs και B-λεμφοκύτταρα. Τα ευρήματα υποδηλώνουν πως ο ΕΛ μπορεί να πυροδοτηθεί σε γενετικά ευάλωτα άτομα, μετά από λοίμωξη, όταν η απελευθέρωση DNA από τα προσβεβλημένα αποπτωτικά κύτταρα επάγει την παραγωγή αυτοαντισωμάτων και ανοσοσυμπλεγμάτων που ενεργοποιούν με τη σειρά τους τα δενδριτικά κύτταρα για την παραγωγή IFN-α και την ενίσχυση της ανοσολογικής απόκρισης. Μάλιστα ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με IFN-α, (πχ. Για τη χρόνια ηπατίτιδα Β ή C) μπορεί να εμφανίσουν θετικά αντι-DNA αντισώματα και κλινική συμπτωματολογία ανάλογη του ΣΕΛ. Αντίσωμα αντι-BDCA-2 που αναστέλλει την παραγωγή IFN-α από τα PDCs, μπορεί να αποτελέσει μελλοντική θεραπευτική αγωγή για το ΣΕΛ
- Ο TLR-10 εντοπίζεται στην κυτταρική επιφάνεια, αλλά οι συνδέτες του είναι άγνωστοι. Ανευρίσκεται σε μονοκύτταρα/μακροφάγα και B-λεμφοκύτταρα

Στην παθογένεια του ΕΛ φαίνεται να έχει ιδιαίτερη σημασία η διέγερση των ανώριμων δενδριτικών κυττάρων, τα οποία επιτηρούν τους περιφερικούς ιστούς για την ανίχνευση παθογόνων παραγόντων και την πυροδότηση ανοσολογικής απόκρισης. Τα δενδριτικά κύτταρα μπορεί να προέρχονται από τη μυελική σειρά (mDC-1 και mDC-2) που εκφράζουν τους TLRs 2 και 4 και τη λεμφική σειρά του μυελού των οστών (pDCs) που εκφράζουν τους TLRs 7 και 9. Τα τελευταία ανευρίσκονται σε αυξημένα επίπεδα στο δέρμα ασθενών με δερματικό λύκο και παράγουν αυξημένες ποσότητες IFN-α και -β. Τα μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα παράγουν κυρίως IL-12.

Στο δέρμα φυσιολογικά ανευρίσκονται δύο κατηγορίες δενδριτικών κυττάρων, τα κύτταρα Langerhans της επιδερμίδας και τα δενδριτικά κύτταρα του χορίου, ενώ σε περιοχές φλεγμονής ανευρίσκονται επιπλέον τα pDCs και τα φλεγμονώδη δενδριτικά κύτταρα της επιδερμίδας (IDECS). Σε δερματικές βλάβες ΕΛ τα κύτταρα Langerhans μειώνονται, σε σχέση με τις δερματικές περιοχές γύρω από τις βλάβες ή το υγιές δέρμα. Τα δενδριτικά κύτταρα του χορίου που εντοπίζονται κυρίως στο θηλώδες χόριο, ανευρίσκονται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στις δερματικές αλλοιώσεις του ΕΛ, αν και ο ρόλος τους στη νόσο δεν είναι σαφής. Τα IDECS αποτελούν χαρακτηριστικό εύρημα στο ατοπικό δέρμα, στην ψωρίαση και τη δερμτίτιδα εξ επαφής. Ωστόσο είναι απόντα στις βλάβες ΔΕΛ πιθανώς εξαιτίας δράσης κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων. Τα pDCs ανιχνεύονται στις δερματικές αλλοιώσεις του ΕΛ, κυρίως στην περιοχή της επιδερμιοχοριακής συμβολής, γύρω από τους τριχικούς θυλάκους και τα αγγεία.

Αντίθετα, στο αίμα τα επίπεδα τους είναι ελαττωμένα υποδηλώνοντας την ικανότητά τους να μεταναστεύουν στο δέρμα. Επίσης ανευρίσκονται σε βλάβες

δερματίτιδας εξ επαφής και ψωρίασης, ενώ απουσιάζουν στις αντίστοιχες βλάβες της ατοπικής δερματίτιδας. Τα ανώριμα δενδριτικά κύτταρα εμπλέκονται στη διατήρηση της ανοσολογικής ανοχής, ενώ τα ώριμα ευθύνονται στην επαγωγή αυτοάνοσων αποκρίσεων. Η IFN- γ επάγει την ενεργοποίηση και την ωρίμανση στους περιοχικούς λεμφοκύτταρα των δενδριτικών κυττάρων σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, οπότε τα αυξημένα επίπεδά της πιθανώς ευθύνονται για τη διάσπαση της ανοσολογικής ανοχής. Πριν την πρόσληψη των αντιγόνων εκφράζουν πολλαπλούς TLRs, ιδιότητα που μεταβάλλεται προοδευτικά, καθώς ωριμάζουν. Έτσι, η έκφραση των TLR-1,2,4 και 5 μειώνεται, ενώ του TLR-3 αυξάνεται.

Στον ΕΛ υποστηρίζεται ότι τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα παρουσιάζουν σε δυναμικά αυτοδραστικά T-λεμφοκύτταρα αυτόλογα πεπτιδία ή εξωγενή αντιγόνα, που μοιράζονται κοινούς επιτόπους με ενδογενή αντιγόνα (μοριακή μίμηση). Την ενεργοποίηση και τη μετανάστευση στις εστίες φλεγμονής των αυτοδραστικών T-λεμφοκυττάρων μπορεί να αναστείλλουν τα Treg, ενώ τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα συνήθως υφίστανται προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Στην παθογένεια του ΕΛ μπορεί να εμπλέκονται η εμμένουσα διέγερση T-λεμφοκυττάρων και η δυσλειτουργία των Treg.

Η απόπτωση των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων, αλλά και των λεμφοβλαστών, των πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων και των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι αυξημένη στον ΕΛ και φαίνεται να συσχετίζεται με τη δραστηριότητα της νόσου. Η κάθαρση των αποπτωτικών κυττάρων, τα οποία και αποτελούν πηγή αυτοαντιγόνων, είναι ανεπαρκής στην πορεία του ΕΛ, εξαιτίας δυσλειτουργίας ή θανάτου των φαγοκυττάρων. Η μειωμένη φαγοκυτταρική δραστηριότητα των μονοπύρηνων στην πορεία του ΕΛ, πιθανώς να αυξάνεται για τον αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων.

Τα αποπτωτικά κύτταρα που δεν καθαίρονται καθίστανται νεκρωτικά, προσλαμβάνονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και πυροδοτούν την ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας.

Ακόμα, όσον αφορά στις κυτταροκίνες στον ΕΛ παρατηρείται:

- Αύξηση των επιπέδων της IL-1, τα οποία φαίνεται να συσχετίζονται με την αύξηση της CRP.
- Αύξηση των επιπέδων της IL-6 στο πλάσμα και στα ούρα ασθενών με νεφρίτιδα του λύκου και στο ENY ασθενών με προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος.

- Αύξηση των επιπέδων της IL-10, η οποία έχει βρεθεί να συσχετίζεται με αυξημένους τίτλους αντι-dsDNA αντισωμάτων. Σε πειραματόζωα η αγωγή με μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-10, έδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα, με μείωση των τίτλων των αντι-dsDNA.
- Αύξηση των χυμοκινών IL-8, MIG, MCP-1, IP-10 και CX3CL1 (Chemokine C-X3-C motif ligand1/fractalkine), ιδίως σε έδαφος νεφρίτιδας του λύκου.
- Αύξηση των επιπέδων των ιντερφερονών, τύπου I (IFN- α , IFN- β , IFN- ω) που εμπλέκονται στην ωρίμανση δενδριτικών κυττάρων, την αλλαγή ισοτύπων και την παραγωγή IL-10 CSIF (Cytokine Synthesis Inhibitory Factor) και BlyS (B-lymphocyte Stimulator protein) από τα μονοκύτταρα και IFN- γ από τα NK και Th1 λεμφοκύτταρα.
- Αυξημένη έκφραση IFN- γ στα λεμφοκύτταρα κατάσταση που πιθανώς ευνοεί την αυτοανοσία με αύξηση της έκφρασης των αυτοαντιγόνων.
- Μείωση των επιπέδων του TGF- β (Transforming Growth Factor- β) στο πλάσμα, αν και μερικές φορές παρατηρείται τοπική αύξηση σε θέσεις φλεγμονής, όπως στους νεφρούς όπου και πιθανώς εμπλέκεται στο σχηματισμό ουλών.

Ανοσολογική Ανοχή

Η ανοσολογική ανοχή αποτελεί έναν παροδικό ή μόνιμο μηχανισμό απουσίας ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού σε συγκεκριμένα αντιγόνα, κατάσταση που διαφοροποιείται από την γενικευμένη ανοσοκαταστολή, όπου η ανοσολογική απόκριση απουσιάζει έναντι πολλαπλών και διαφορετικών αντιγόνων. Η ανοσολογική προστατεύει από την παρουσία αυτοδραστικών λεμφοκυττάρων, οπότε μετά τη διάσπασή της και την παρουσία αυτοδραστικών κυττάρων μνήμης παρατηρείται εμμονή στην αυτοανοσιακή κατάσταση. Σε πειραματόζωα έχει βρεθεί πως σε καταστάσεις λεμφοπενίας όπως είναι ο ΣΕΛ και το σύνδρομο Sjogren μπορεί να συσχετίζονται με τη διάσπαση της ανοσολογικής ανοχής. Αυτό οφείλεται στην κλωνική έκπτυξη των λεμφοκυττάρων, ως αποτέλεσμα φυσιολογικής διαδικασίας για την αποκατάσταση της ομοιοστασίας του οργανισμού. Ωστόσο αυτή η κατάσταση, εφόσον είναι χρόνια και υποτροπιάζουσα, μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση των αυτοδραστικών κλώνων λεμφοκυττάρων. Δύο είναι οι βασικοί μηχανισμοί ανοσολογικής ανοχής:

α) Η κλωνική απάλειψη με την εξάλειψη των αυτοδραστικών λεμφοκυττάρων σε κάποιο στάδιο της ζωής τους.

β) Η ανεργία με αδρανοποίηση του του ενδογενούς μηχανισμού ανοσολογικής απόκρισης.

Στην ανοσολογική ανοχή συμμετέχουν και τα κατασταλτικά T-λεμφοκύτταρα, όπως και τα συνδιεγερτικά σήματα. Τα ανώριμα B-λεμφοκύτταρα του μυελού των οστών τα οποία εκφράζουν μόνο IgM ανοσοσφαιρίνη επιφανείας αδρανοποιούνται ή υφίστανται απόπτωση, όταν η IgM συνδεθεί με πολυσθενή αντιγόνα του μικροπεριβάλλοντός τους, εξαλείφοντας τα δυνητικά αυτοδραστικά B-λεμφοκύτταρα που εκφράζουν IgM και IgD ανοσοσφαιρίνη επιφανείας.

Στην παθογένεια του ΕΛ εμπλέκεται και η αντίσταση στην απόπτωση ή την ανεργία των T-λεμφοκυτταρικών κλώνων. Στον ΕΛ οι T-λεμφοκυτταρικοί κλώνοι ανθίστανται στην απόπτωση, εξαιτίας υπερέκφρασης της κυκλοοξυγενάσης 2 (COX-2) και του αντιαποπτωτικού μορίου c-FLIP (cellular homolog of viral FLICE inhibitory protein).

Στους ασθενείς με ΕΛ χαρακτηριστικό εύρημα είναι η μειωμένη απόκριση των T-λεμφοκυττάρων στην IL-2. Ο ρόλος της IL-2 είναι ιδιαίτερα σημαντικός στις ανοσολογικές αποκρίσεις, καθώς επάγει την είσοδο των T-λεμφοκυττάρων στον κυτταρικό κύκλο και τη διαφοροποίησή τους σε δραστικά κύτταρα, ενώ τερματίζει τις ανοσολογικές αποκρίσεις, με πυροδότηση του κυτταρικού θανάτου των αυτοδραστικών T-λεμφοκυττάρων. Τα λεμφοκύτταρα μπορούν να καταστούν ανεργικά στην περιφέρεια, απουσία των κατάλληλων συνδιεγερτικών σημάτων από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (μακροφάγα, δένδριτικά κύτταρα, B-λεμφοκύτταρα), τα οποία και τα δεσμεύουν.

Στην ανοσολογική ανοχή μετέχουν και τα Treg, ο μηχανισμός όμως με τον οποίο αυτά επάγουν ανοσολογική ανοχή δεν είναι ξεκάθαρος, αλλά φαίνεται να εμπλέκονται οι ανοσοκατασταλτικές κυτταροκίνες TGF- β και IL-10.

Επίσης, η τροποποίηση των αυτόλογων πεπτιδίων πιθανώς να αποτελεί έναν από τους μηχανισμούς που πυροδοτούν αυτοάνοσες αποκρίσεις με διάσπαση της ανοσολογικής ανοχής. Έτσι, οι μεταλλάξεις στα γονίδια αυτοαντιγόνων που ευθύνονται για το σχηματισμό νεοεπιτόπων ή το εναλλακτικό «μάτισμα» του mRNA μπορεί να μεταβάλλουν τη στερεοδομή των πρωτεϊνών, καθιστώντας τις ανοσογόνες.

Επιπροσθέτως, έχει βρεθεί πως τα γονίδια των αυτόλογων πρωτεϊνών περιέχουν σημαντικό αριθμό μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών στις κωδικοποιητικές αλληλουχίες τους, σε σχέση με άλλα γονίδια κατάσταση που μεταβάλλει σημαντικά τη δομή, τη λειτουργία ή την ανοσογονικότητα των πρωτεϊνών. Αντιγόνα λοιμωδών παραγόντων μπορούν να επάγουν την παραγωγή αυτοαντισωμάτων, εξαιτίας του φαινομένου της μοριακής μίμησης, δηλαδή της διασταυρούμενης αντίδρασης ανάμεσα σε αντιγόνα του ιού και ενδογενή αντιγόνα των ασθενών, τα οποία και ενεργοποιούν τα κατάλληλα B-λεμφοκύτταρα.

Αυτοαντισώματα

Τα αυτοαντισώματα αποτελούν αναγκαία παράμετρο για την έναρξη και την εξέλιξη της παθογενετικής πορείας του ΕΛ, χωρίς όμως η μεμονωμένη παρουσία τους είναι αρκετή. Έτσι την εναπόθεσή τους πρέπει να ακολουθήσει η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και/ή άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών η χημειοταξία λεμφοκυττάρων και φαγοκυττάρων, τα οποία απελευθερώνουν κυτταροκίνες, χυμοκίνες και πρωτεολυτικά ένζυμα, προκαλώντας οξειδωτικές βλάβες, με αποτέλεσμα την ιστική φλεγμονή και βλάβη. Τα αυτοαντισώματα παράγονται σε γενετικά προδιαθετειμένα άτομα και η εμφάνισή τους συχνά προηγείται των κλινικών εκδηλώσεων από μήνες έως χρόνια. Ένα ποσοστό ατόμων με αυτοαντισώματα αναπτύσσουν μια πρόδρομη κλινική συμπτωματολογία η οποία δεν είναι συμβατή με τα κριτήρια ταξινόμησης του ΕΛ, ενώ ένα ακόμη μικρότερο ποσοστό εμφανίζει τελικά συμπτώματα και εργαστηριακές διαταραχές συμβατές με ΕΛ.

Τα αυτοαντισώματα αντιδρούν με συστατικά του κυτταρικού πυρήνα, αντιπυρηνικά αντισώματα/ ANAs, διπλής έλικας DNA/dsDNA, ιστόνες, το Fc τμήμα της IgG ανοσοσφαιρίνης (ρευματοειδής παράγοντας), τα ριβοσώματα, τα αιμοπετάλια, τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα λευκά αιμοσφαίρια, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα αντιγόνα των ορολογικών αντιδράσεων της σύφιλης, του συμπλέγματος φωσφολιπιδίων της β2-γλυκοπρωτεΐνης I και τους παράγοντες πήξης.

Πολλά από τα αυτοαντιγόνα που επάγουν την παραγωγή αυτοαντισωμάτων, όπως τα snRNP, Ro-SSA, La-SSB, και συμπλέγματα DNA/ιστονών προέρχονται από τα αποπτωτικά αυτόλογα κύτταρα, ιδίως τα T- και B-λεμφοκύτταρα, αλλά και τα επιδερμικά κύτταρα. Φαίνεται να υπάρχει χρονική ακολουθία στην εμφάνισή τους, με τα ANAs να εμφανίζονται πρώτα, ακολουθούμενα από αντι-DNA και τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και τελικά τα αντι-Sm και αντι-RNP.

Από τα παραπάνω αυτοαντισώματα για ορισμένα είναι ξεκάθαρη η παθογονικότητά τους, όπως των αντι-dsDNA, των αντι-Ro/SSA και των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Ακόμα, τα αντι-DNA ενισχύουν την παραγωγή άλλων αντισωμάτων. Έτσι αν και τα T- και B-λεμφοκύτταρα είναι αρχικά ειδικά για ένα συγκεκριμένο αυτοαντιγόνο, αργότερα μπορούν να διεγείρουν και άλλα T- και B-λεμφοκύτταρα διευρύνοντας το εύρος των παραγόμενων αυτοαντισωμάτων. Αυτό οφείλεται στην εκφύλιση των υποδοχέων των T- και B-λεμφοκυττάρων (TCR και BCR), με αποτέλεσμα την πρόσδεση και άλλων αντιγόνων ή τη διαμοριακή επέκταση επιτόπων, με παραγωγή αντισωμάτων έναντι άλλων αντιγόνων.

Στον ΕΛ οι κυτταροκίνες IL-6 και IL-10, οι οποίες διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των B-λεμφοκυττάρων, ανευρίσκονται σε αυξημένες συγκεντρώσεις. Τα κυκλοφορούντα B-λεμφοκύτταρα εκφράζουν σταθερά υποδοχείς για την IL-6, κάτι που δεν ισχύει για στα B-λεμφοκύτταρα υγιών ατόμων και έχουν αυξημένο ρυθμό πολλαπλασιασμού, ενώ μπορεί αυτόματα να εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες ανοσοσφαιρινών, μεταξύ των οποίων και

αυτοαντισωμάτων.

Επίσης, στους ασθενείς με ΕΛ έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα πλάσματος της διαλυτής μορφής της γλυκοπρωτεΐνης BAFF/BLys/TNFSF13B. Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα BLys είχαν επίσης σημαντικά επίπεδα αντισωμάτων αντι-dsDNA, τάξης IgG, IgM και IgA, σε σχέση με ασθενείς με μειωμένες τιμές BLys. Έχει προταθεί, πως η στοχευμένη θεραπεία έναντι του BLys πιθανώς να αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για τον ΕΛ και άλλες αυτοάνοσες νόσους.

Ανοσοσυμπλέγματα

Ο ΕΛ είναι χαρακτηριστικό παράδειγμα «νόσου ανοσοσυμπλεγμάτων», τα οποία παράγονται όταν υπάρχει ανοσολογική απόκριση σε διαλυτά αντιγόνα και μπορεί να εναποτίθενται στους ιστούς, εξαιτίας ανεπαρκούς κάθαρσης, πυροδοτώντας φλεγμονώδεις αποκρίσεις και ιστική καταστροφή. Στον ενεργό ΕΛ η κάθαρση των ανοσοσυμπλεγμάτων είναι ανεπαρκής εξαιτίας των αυξημένων τίτλων τους, του μειωμένου αριθμού, των μεταλλάξεων ή του κορεσμού των FcγRs ή CR1 υποδοχέων και των διαταραχών φαγοκυττάρωσης.

Ανοσοσυμπλέγματα μικρού μεγέθους που περιέχουν ένα μόνο αντίσωμα σχηματίζονται όταν η συγκέντρωση του αντιγόνου υπερβαίνει κατά πολύ τα κυκλοφορούντα αντισώματα. Αυτά τα ανοσοσυμπλέγματα δεν προσδένουν το συμπλήρωμα κι επομένως δεν μπορούν να πυροδοτήσουν φλεγμονώδεις διεργασίες. Τα ανοσοσυμπλέγματα αυτά, καθαίρονται με τη διαμεσολάβηση διαφόρων παραγόντων από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα.

Το μεγαλύτερο πρόβλημα με τα ανοσοσυμπλέγματα δημιουργείται όταν υπάρχει ελαφρά περίσσεια των αντιγόνων τα οποία είναι αρκετά μεγάλα, προσδένοντας το συμπλήρωμα αλλά όχι τόσο ώστε να καθαίρονται από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Κατ' αυτόν τον τρόπο, συσσωρεύονται στα μικρά αγγεία της μικροκυκλοφορίας, όπως το νεφρικό σπείραμα, τα τριχοεοδή του δέρματος ή άλλων οργάνων και των οργάνων υμένων.

Διαταραχές των κλασμάτων του συμπληρώματος

Άτομα με ομόζυγη ανεπάρκεια των κλασμάτων της κλασικής οδού του συμπληρώματος (C1, C2, C4) είναι σε ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΕΛ.

Ανεπάρκεια του C1 ευθύνεται για διαταραχές κάθαρσης των ανοσοσυμπλεγμάτων και των αποπτωτικών κυττάρων και συσχετίζεται με ΕΛ, σπειραματονεφρίτιδα και αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων, ιδίως από βακτήρια με κάψα, όπως η *Neisseria Meningitidis*. Ομόζυγος ανεπάρκεια των C1q, C1r, C1s συσχετίζεται με εγκατάσταση ΕΛ σε νεαρή ηλικία, ακόμη και πριν τα 20 έτη, με σοβαρή νόσο και επικράτηση της δερματικής προσβολής, χωρίς την

κλασική υπεροχή των γυναικών.

Στο γενικό πληθυσμό η συχνότερα αναφερόμενη ανεπάρκεια κλασμάτων του συμπληρώματος είναι εκείνη του C2 με τον επιπολασμό να κυμαίνεται στο 0,01%.

Σε ασθενείς με ΕΛ ο επιπολασμός της ανεπάρκειας είναι υψηλότερος, φθάνοντας στο 0,4-2%, οπότε ευθύνεται για διαταραχές κάθαρσης των ανοσοσυμπλεγμάτων και συσχετίζεται κυρίως με δερματική νόσο, φωτοευαισθησία, αρθραλγίες και αυξημένη επίπτωση βακτηριακών λοιμώξεων, αλλά ήπια ορογονίτιδα, νευρολογική και νεφρική συμμετοχή.

Ανεπάρκεια του C4 ευθύνεται για διαταραχές κάθαρσης των ανοσοσυμπλεγμάτων και συσχετίζεται με ΕΛ, σπειραματονεφρίτιδα, σκληροδερμία, σύνδρομο Sjogren και αυξημένη επίπτωση βακτηριακών λοιμώξεων. Ασθενείς με ομόζυγο ανεπάρκεια και των δύο ισοτύπων του C4, C4a, C4b αποτελούν εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις και συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εγκατάστασης της νόσου σε νεαρή ηλικία, με νεφρική συμμετοχή, έντονες δερματικές εκδηλώσεις, αυξημένους τίτλους αντι-Ro/SSA και απουσία των αντι-DNA. Συχνότερα εμπλέκονται η ομόζυγος ανεπάρκεια μόνο του C4a και η ετερόζυγος ανεπάρκεια C4a ή/και C4b. Η ανεπάρκεια του C4a και λιγότερο του C4b συσχετίζονται με ΕΛ. Το αλληλίο C4a βρίσκεται σε ισχυρή ανισορροπία σύνδεσης με το HLA-DR3 της νόσου.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΕΛ όταν ανεπαρκούν τα κλάσματα της κλασικής οδού του συμπληρώματος είναι πολύ υψηλός, με τον κίνδυνο για το C1 να είναι 90%, για το C4 80% και του C2 30%. Αντίθετα, η ανεπάρκεια των κλασμάτων της εναλλακτικής οδού συσχετίζεται σπάνια με τη νόσο. Παράδειγμα αποτελεί η ανεπάρκεια του C3 που ευθύνεται για διαταραχές κάθαρσης των αποπτωτικών κυττάρων και οψωνινοποίησης.

Με ΕΛ έχει συχετισθεί και η ανεπάρκεια της MBL (Mannan Binding Lectin), ενός μορίου ανάλογου του C1q, το οποίο ενεργοποιεί μόρια τα οποία οδηγούν στη διάσπαση των C2 και C4. Η ανεπάρκεια της MBL αυξάνει επίσης την ευπάθεια των ασθενών σε βακτηριακές και ιικές λοιμώξεις.

Στους ασθενείς με ΕΛ έχουν αναφερθεί αυτοαντισώματα, έναντι των κλασμάτων του συμπληρώματος, όπως το αντίσωμα έναντι του C1q, που έχει συχετισθεί με τη νεφρίτιδα του λύκου και ο C3 νεφριτιδικός παράγοντας, ο οποίος φέρει σαν έμμεσο αποτέλεσμα την έντονη κατανάλωση κλασμάτων του συμπληρώματος.

Η εμφάνιση του ΕΛ σε έδαφος ανεπάρκειας των προηγούμενων κλασμάτων του συμπληρώματος πιθανώς να συσχετίζεται με έλλειψη σχηματισμού μικρών και διαλυτών μορφών ανοσοσυμπλεγμάτων και διαταραχές κάθαρσής τους από την αιματική κυκλοφορία, με αποτέλεσμα το σχηματισμό αδιάλυτων συσσωματωμάτων και αυξημένη εναπόθεσή τους στους ιστούς. Επίσης ο C1q φαίνεται να έχει ρόλο στην απομάκρυνση αποπτωτικών κυττάρων, με ενεργοποίηση της κλασικής ακολουθίας του καταρράκτη του συμπληρώματος και σχηματισμό C3 κονβερτάσης (C4BC2b). Η τελευταία διασπά το C3 στα C3a και C3b, με το C3b να έχει δράση οψωνίνης και να πυροδοτεί την ενίσχυση της κλασικής οδού, με ενεργοποίηση της κλασικής ακολουθίας.

Διαταραχές κυτταρικής απόπτωσης

Στην παθογένεια του ΕΛ πιθανώς να εμπλέκονται και διαταραχές της απόπτωσης διαφόρων κυττάρων, όπως επιδερμικών και μυοκαρδιακών. Η εμπλοκή της απόπτωσης φαίνεται κι από τα αυξημένα επίπεδα των νουκλεοσωματικών μονάδων στην κυκλοφορία των ασθενών με ενεργή νόσο, που προέρχονται από τη διάσπαση του DNA και φαίνεται να επάγουν αυτοάνοσες αποκρίσεις. Οι ασθενείς με ΕΛ επομένως πιθανώς να εμφανίζουν διαταραχές κάθαρσης των αποπτωτικών σωματίων, που φυσιολογικά απομακρύνονται από τα ιστικά μακροφάγα με φαγοκυττάρωση. Ακόμα, τα μειωμένα επίπεδα πλάσματος της CRP στους ασθενείς με ΕΛ φαίνεται να συνδυάζονται επίσης με διαταραχές κάθαρσης των αποπτωτικών σωματίων, καθώς λειτουργεί ως εκκαθαριστής των αποπτωτικών κυττάρων και των υπολειμμάτων τους. Η λεμφοπενία που απαντάται συχνά στη νόσο, πιθανώς να συσχετίζεται με τον εκσεσημασμένο κυτταρικό θάνατο, ενώ *in vitro* έχει παρατηρηθεί αύξηση της απόπτωσης των μονοπύρηνων κυττάρων του περιφερικού αίματος πασχόντων.

Γενετική Προδιάθεση

Παρά το γεγονός ότι η αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη και ενδεχομένως πολυπαραγοντική, η γενετική προδιάθεση είναι δεδομένη, όπως φαίνεται από την εμφάνιση του ΕΛ σε άτομα με συγγενή έλλειψη παραγόντων του συμπληρώματος (κυρίως των C4, C1 και C2), τη συσχέτιση του με συγκεκριμένα HLA αντιγόνα και την αυξημένη επίπτωσή του σε Αφροαμερικανούς και άτομα που κατάγονται από την Καραϊβική και την Ανατολική Ασία, σε συγγενείς ασθενών και μονοζυγωτικούς διδύμους (η συχνότητα προσβολής είναι 2-5% για τους διζυγωτικούς και 24-58% για τους μονοζυγωτικούς), σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Η οικογενής κατανομή των αυτοάνοσων διαταραχών, όπως είναι και ο ΣΕΛ, αποτελεί σύνηθες φαινόμενο, συσχετιζόμενο με την παρουσία γονιδίων που καθιστούν τα άτομα ευάλωτα σε αυτοάνοσες νόσους. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΕΛ αυξάνεται παράλληλα με τον αριθμό συγγενών α' βαθμού που έχουν ένα άλλο αυτοάνοσο νόσημα, ενώ παράλληλα ο κίνδυνος ύπαρξης ενός άλλου παρόμοιου αυτοάνοσου νοσήματος στους συγγενείς α' βαθμού ασθενών με ΣΕΛ είναι αυξημένος.

Ακόμα, με εξαίρεση την ομόζυγο ανεπάρκεια του C1q, κατάσταση εξαιρετικά σπάνια, όπου ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των ασθενών αναπτύσσουν ΣΕΛ, δεν υπάρχει ένας μόνο πολυμορφισμός ή γενετική διαταραχή που να εμπλέκεται με βεβαιότητα με τη νόσο ή ορισμένους φαινοτύπους της, ενώ στην ανάπτυξή της συντελούν και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Παράλληλα τα προδιαθεσικά γονίδια μπορεί να εμφανίζουν γενετική ετερογένεια στις διάφορες πληθυσμιακές ομάδες.

Τα επίπεδα πλάσματος του C4 συνιστούν το προϊόν δύο γενετικών τόπων, των C4a και C4b.

Έτσι, η πλήρης έλλειψη του C4, ως αποτέλεσμα διπλής ομόζυγης έλλειψης των αλληλίων είναι σπάνια, αλλά συμβαίνει στην εκδήλωση ΣΕΛ. Η ανεπάρκεια C4a, που αφορά σε απουσία των αλληλίων για το C4a σε Καυκάσιους πληθυσμούς, φαίνεται επίσης να αυξάνει την επίπτωση του ΣΕΛ. Ανεπάρκεια του C4b έχει συσχετισθεί με ΣΕΛ σε Ισπανούς, Μεξικανούς και Αυστραλούς Αβοριγίνες.

Επιπρόσθετα, συγκεκριμένοι γενετικοί τόποι έχουν συσχετισθεί με καθορισμένους κλινικούς φαινοτύπους και εργαστηριακά ευρήματα.

Ο ΟΔΕΛ εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με τον ΣΕΛ και επομένως με τον HLA-DR2 και -DR3 απλότυπο. Ο ΥΔΕΛ έχει συσχετισθεί σε πολλές μελέτες με το HLA-DR3 και σπανιότερα με το HLA-DR2. Επίσης, ορισμένοι ασθενείς φαίνεται να έχουν μερική ή ολική ανεπάρκεια των παραγόντων του συμπληρώματος C2 και C4, τα γονίδια των οποίων εντοπίζονται στην HLA περιοχή στο χρωμόσωμα 6. Ασθενείς με δισκοειδή ΕΛ και μερική ή ολική ανεπάρκεια των παραγόντων του συμπληρώματος προκύπτει ότι έχουν καλύτερη πρόγνωση, με ηπιότερη νευρολογική και νεφρική συμμετοχή και ορογονίτιδα, αλλά βαρύτερη δερματική νόσο, φωτοευαισθησία και αρθρική προσβολή.

Πιο συγκεκριμένα οι γενετικοί τόποι που έχουν βρεθεί να ευθύνονται για τον ΕΛ αφορούν στους εξής:

- 1p13
- 1p36
- 1q21-q23
- 1q22-24
- 1q23
- 1q25
- 1q25.2-q25.3
- 1q32
- 1q31-32
- 1q41-q42
- 2q32
- 2q33

- 2q37
- 3p21
- 4q22-q24
- 5q34
- 6p21
- 6p21.3
- 6q23
- 7p21
- 7q32
- 10q11.2-q21
- 16p11.2
- 16p13.3

Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου

Η αιτιολογία του ΕΛ είναι προφανώς ετερογενής και πολυπαραγοντική. Αν και οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεση των αυτοάνοσων νόσων στο σύνολό τους δεν έχουν πλήρως αποσαφηνισθεί, πιστεύεται πως οι διαταραχές πυροδοτούνται σε γενετικά ευάλωτα άτομα μετά την έκθεση σε συγκεκριμένα περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Το γεγονός πως η μεγαλύτερη συχνότητα προσβολής σε μονοζυγωτικούς διδύμους δεν υπερβαίνει το 58% υποδηλώνει ότι και περιβαλλοντικοί παράγοντες εμπλέκονται στην παθογένεια του ΕΛ ή η διεισδυτικότητα των γενετικών παραγόντων τροποποιείται από αυτούς. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου που πιθανώς ενέχονται στην παθογένεια του ΕΛ μπορεί να είναι:

- Η επαγγελματική έκθεση και εισπνοή ελεύθερων σωματιδίων πυριτίου, που συσχετίζεται με πυριτίαση των πνευμόνων και διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα.
- Οι βαφές μαλλιών, καθώς ορισμένες από τις ουσίες που περιέχουν, όπως οι αρυλαμίνες έχουν χημική συγγένεια με τα φάρμακα που προκαλούν ΕΛ (πχ προκαϊναμίδη και υδραλαζίνη)
- Το κάπνισμα
- Τα εντομοκτόνα
- Οι διαλύτες (πχ αλκοόλες, αρωματικοί υδρογονάνθρακες, γλυκόλες, τετραχλωράνθρακας κλπ)
- Η κατανάλωση του αμινοξέος L-canavanine, που περιέχεται σε διάφορα λαχανικά
- Η κατανάλωση εχινάκιας, λόγω των ανοσοδιεγερτικών της ιδιοτήτων (αύξηση NK, μονοκυττάρων και πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων)
- Η εκσεσημασμένη πρόσληψη σιδήρου
- Η έκθεση σε βαρέα μέταλλα (όπως κάδμιο, υδράργυρο, βηρύλλιο και χρυσό)
- Το μη ειδικό τραύμα (πχ εμβόλια, τα δήγματα εντόμων, αμυχές, εγκαύματα, απολέπιση, αποτρίχωση, ουλές, τατουάζ, τριβή, δερματίτιδα εξ' επαφής)
- Τα αλλεργιογόνα
- Οι αγχογόνες καταστάσεις
- Η υπεριώδης ακτινοβολία (UVR), τόσο η Α (UVA), όσο και η Β (UVB), φαίνεται να προδιαθέτει ή να επιδεινώνει σημαντικά την κλινική εικόνα του ΕΛ ή να πυροδοτεί εξάρσεις της νόσου, εντός ημερών ή εβδομάδων από την έκθεση. Μάλιστα, υπάρχουν έρευνες που υποστηρίζουν πως ορμονικοί παράγοντες μπορεί να προδιαθέτουν στην εγκατάσταση φωτοευαισθησίας.

Η φωτοευαισθησία και η επαγωγή αυτοανοσίας πιθανώς να συνδέονται με την κυτταρική απόπτωση. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες τα δενδριτικά κύτταρα και τα τοπικά μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν το υλικό από την αποδόμηση των αποπτωτικών κυττάρων, αναστέλλοντας την ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων, σε μια διαδικασία ανοσολογικής ανοχής. Η ανατροπή της ισορροπίας με αύξηση του ρυθμού κυτταρικής απόπτωσης ή μείωση της κάθαρσης της αποπτωτικής «σκόνης» μπορεί να οδηγήσει στη διέγερση αυτοδραστικών Τ-λεμφοκυττάρων, καθώς προηγουμένως κρυπτικά ενδοκυτταροπλασματικά αντιγόνα

παρουσιάζονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα.

- Οι φαρμακευτικοί παράγοντες, οι οποίοι σχετίζονται με την εμφάνιση φαρμακογενούς ΕΛ ή ΥΔΕΛ. Συχνά ευθύνονται και για την εμφάνιση φωτοευαίσθητου εξανθήματος, ακόμα και σε άτομα που δεν έχουν αυτοάνοσες αποκρίσεις συμβατές με ΕΛ.
- Ο εμβολιασμός
- Διάφοροι λοιμογόνοι παράγοντες, οι οποίοι ορισμένες φορές επάγουν ανοσολογικές αποκρίσεις, αλλά συχνά μπορεί να έχουν προστατευτική δράση στην εμφάνιση αυτοάνοσων διαταραχών. Τα παθογόνα που μπορεί να συσχετίζονται με την εμφάνιση ΕΛ είναι:
 - i) Ο ιός Epstein-Barr (EBV)
 - ii) Ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV)
 - iii) Ο ιός φουσαλιδώδους στοματίτιδας (VZV)
 - iv) Ο ιός της ανεμοευλογιάς- έρπητα ζωστήρα (HZV)
 - v) Ρετροϊοί
 - vi) Ο ιός της πολιομυελίτιδας

1.5 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ

Στην πλειονότητα των ασθενών συνήθως επικρατεί μια κλινική μορφή δερματικού ερυθματώδους λύκου (ΔΕΛ). Συχνά όμως στην πορεία της νόσου, μπορεί να υπάρχει αλληλεπικάλυψη μεταξύ ΟΔΕΛ, ΥΔΕΛ και ΧΔΕΛ ή εξέλιξη της κατάστασης σε ΣΕΛ.

Α. ΟΞΥΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Ο ΟΔΕΛ φαίνεται να εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με τον ΣΕΛ, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν με τον ΥΔΕΛ και τον ΧΔΕΛ. Ο ΟΔΕΛ είναι εντοπισμένος ή γενικευμένος, με τον εντοπισμένο να αποτελεί τη συχνότερη μορφή.

Εντοπισμένος οξύς ερυθματώδης λύκος

Ο εντοπισμένος ΟΔΕΛ εκδηλώνεται τυπικά στο πρόσωπο με το εξάνθημα δίκην πεταλούδας, το οποίο χαρακτηρίζεται από επίπεδες ή επηρμένες, σαφώς αφοριζόμενες από το υγιές δέρμα, κυανοιώδεις ή ερυθματώδεις και λεπιδώδεις κηλίδες και βλατίδες, ή/και σαν οίδημα του προσώπου. Συνοπτικά, οι κλινικές εκδηλώσεις του εντοπισμένου οξέος ερυθματώδους λύκου είναι οι παρακάτω:

- Εξάνθημα τύπου ηλιακού εξανθήματος στη μέση γραμμή του προσώπου, χωρίς ρινοχειλική προσβολή
- Οι βλάβες έχουν παροδικό χαρακτήρα και υποχωρούν, χωρίς να καταλείπουν ουλές και δυσχρωμίες
- Συχνά συνοδεύονται από εξελκώσεις του στοματικού βλεννογόνου και μη ειδικές εκδηλώσεις
- Το ερύθημα είναι φωτοευαίσθητο

Γενικευμένος οξύς ερυθματώδης λύκος

Ο γενικευμένος οξύς ερυθματώδης λύκος εκδηλώνεται συνήθως με διάχυτο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα που χαρακτηρίζεται από φωτοευαισθησία, σπάνια με βλάβες τύπου πολύμορφου ερυθήματος ή τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα εμφανίζεται κυρίως στις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές. Συνοπτικά, οι κλινικές εκδηλώσεις του γενικευμένου οξέος ερυθματώδους λύκου είναι οι παρακάτω:

- Ερυθματοβλατιδώδεις βλάβες, με λεπτά λέπια, κυρίως στη ραχιαία επιφάνεια των χεριών
- Σπάνια ερύθημα τύπου πολύμορφου ερυθήματος ή επιδερμικής νεκρόλυσης

- Διάχυτη λέπτυνση των τριχών (Lupus hair, wooly hair)
- Συνοδεύεται από αντι-dsDNA και Sm αντισώματα στο 50-90% και 1-30% αντίστοιχα
- Συνύπαρξη με ΣΕΛ στο 20-60% των περιπτώσεων

Β) ΥΠΟΞΥΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ (ΥΔΕΛ)

Ο ΥΔΕΛ περιγράφηκε ως ξεχωριστή νοσολογική οντότητα το 1977 από τον Gilliam, αντικαθιστώντας διάφορες προηγούμενες ορολογίες, όπως ψωριασόμορφος ΕΛ, συμμετρικό φυγόκεντρο ερύθημα, διάχυτος ΔΕΛ, επιφανειακός διάχυτος ΕΛ και φωτοευαίσθητος κηλιδοβλατιδώδης ΕΛ. Πρόκειται για διακριτές δερματικές βλάβες, κυρίως σε ηλιοεκτεθειμένες περιοχές του σώματος, οι οποίες χαρακτηρίζονται από έντονη φωτοευαισθησία. Συχνά, υπάρχει αλληλοεπικάλυψη με άλλες αυτοάνοσες διαταραχές. Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες εμπλέκονται στην εμφάνιση ΥΔΕΛ, με κυριότερη την ακτινοβολία UVA και UVB, που προκαλούν βλάβες σε γενετικά ευάλωτα άτομα εντός μιας εβδομάδας. Ακόμα, μερικά φάρμακα έχουν συσχετισθεί με τον ΥΔΕΛ, με τις βλάβες να μην υποχωρούν μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Ο φαρμακογενής ΥΔΕΛ πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από τον κλασικό φαρμακογενή λύκο. Παρακάτω παρατείθενται συνοπτικά, τα βασικά χαρακτηριστικά και οι κλινικές εκδηλώσεις του ΥΔΕΛ:

- Ομοιογενής υποομάδα ερυθματώδους λύκου, σημαντικά φωτοευαίσθητη με χαρακτηριστικά ανοσολογικά ευρήματα
- Σχετικά καλοήθης νόσος ενδιάμεσης σοβαρότητας μεταξύ ΟΔΕΛ και ΧΔΕΛ
- Χαρακτηριστική εντόπιση δερματικών εκδηλώσεων στα ηλιοεκτεθειμένα μέρη του σώματος (άνω μέρος θώρακος, ράχη, δελτοειδείς μύες, τριχωτό κεφαλής, εκτατική επιφάνεια άνω άκρων)
- Δακτυλοειδείς ή πολυκυκλικές και βλατιδολεπιδώδεις ψωριασιόμορφες ή εκζεματικού τύπου βλάβες. Σε ορισμένους ασθενείς συνυπάρχουν οι δύο μορφές
- Οι βλάβες δεν καταλείπουν ουλές ή δυσχρωμία τύπου λεύκης
- Συνοδεύεται με θετικό αντι-Ro/SSA (70-90%) και αντι-La/SSB (30-50%)
- Το 15% των ασθενών με ΥΔΕΛ θα αναπτύξουν ΣΕΛ

Γ) ΧΡΟΝΙΟΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ (ΧΔΕΛ)

Αυξημένη συσχέτιση του ΔΕΛ έχει συσχετιστεί με τους συνδυασμούς HLA-Cw7, DR3, DQW1 και HLA-B7,Cw7 αλλά και με τη μερική ανεπάρκεια των παραγόντων του συμπληρώματος C2 και C4. Στο ΧΔΕΛ οι δερματικές αλλοιώσεις πυροδοτούνται ή επιδεινώνονται από την UVB, ενώ πιθανώς υπάρχει συσχέτιση και με το κάπνισμα

Κλασικός Δισκοειδής Ερυθηματώδης Λύκος

Ο ΔΕΛ αποτελεί τη συνηθέστερη μορφή του ΧΔΕΛ που μπορεί να είναι εντοπισμένος ή γενικευμένος, με ή χωρίς συστηματική προσβολή. Οι δερματικές αλλοιώσεις εκλύονται συνήθως από την ηλιακή ακτινοβολία, ενώ η διάρκειά τους ποικίλει από μήνες έως έτη. Μη ειδικό τραύμα στο δέρμα, χημικό ή θερμικό έγκαυμα, έρπης ζωστήρας, εμβολιασμός, έκθεση σε ψύχος ή ακτινοβολία μπορεί επίσης να αποτελέσουν εκλυτικό παράγοντα για ΔΕΛ (φαινόμενο Koebner).

- Επίπεδες ή ελαφρώς διηθημένες ερυθηματώδεις πλάκες, σαφώς αφοριζόμενες από το υγιές δέρμα, με δισκοειδές ή νομισματοειδές σχήμα, υπερκερατωσικά λέπια και οιδηματώδη περιφέρεια
- Μονήρεις ή συμμετρικές βλάβες
- Προσβάλλει τα εξαρτήματα και προκαλεί θυλακικά βύσματα
- Συχνά συμμετέχει το τριχωτό της κεφαλής (μόνιμη ουλωτική αλωπεκία)
- Προσβολή των βλεννογόνων με στοματικές εκδηλώσεις «τύπου μέλι κερύθρας» και χειλίτιδα, κυρίως στο περίγραμμα των χειλιών
- Εξελίσσεται σε ατροφία και δύσμορφη ουλή τύπου λεύκης

α) Υπερτροφικός Δισκοειδής Ερυθρηματώδης Λύκος

Ο υπερτροφικός/μυρμηκιώδης ΔΕΛ αποτελεί σπάνια μορφή του ΧΔΕΛ που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1940 από τον Bechet. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του είναι η ιδιαίτερα έντονη υπερκεράτωση, ενώ συγχρόνως υπάρχουν και αλλοιώσεις κλασσικού ΔΕΛ. Οι βλάβες αφορούν σε μεμονωμένες ή πολλαπλές, ερυθρές και διηθημένες βλατιδοοζώδεις αλλοιώσεις, που καλύπτονται από λέπια, σε υπερκερατωσικές πλάκες με προσκολλημένο λευκωπό λέπι ή σε κάποιες περιπτώσεις που η υπερκεράτωση παρουσιάζει διάχυτη κατανομή δίνοντας την εικόνα «αλευρώδους σκόνης», διάσπαρτης στο δέρμα. Παρακάτω παρατείθενται τα βασικά χαρακτηριστικά του υπερτροφικού δισκοειδούς ΕΛ:

- Σχετικά σπάνια μορφή
- Εντοπίζεται σε εκτατικές επιφάνειες των βραχιόνων και των μηρών, το πρόσωπο και το άνω μέρος της ράχης
- Χαρακτηρίζεται από εκσεσημασμένη υπερκεράτωση
- Σπάνια εξελίσσεται σε συστηματική νόσο
- Ανθίσταται στη θεραπεία

β) Ευρυαγγειακή μορφή ερυθρηματώδους λύκου:

Η τελαγγειεκτασική μορφή αποτελεί εξαιρετικά σπάνια παραλλαγή του ΔΕΛ. Εκδηλώνεται κλινικά με πλάκες συνήθως ιώδους χρώματος ή με δικτυωτές τελαγγειεκτασίες προσώπου, ώτων, λαιμού, στήθους, ραχιαίας επιφάνειας άκρας χειρός, πρόσθιας επιφάνειας γονάτων, πτερνών και πλάγιας επιφάνειας άκρου ποδός, οι οποίες εμφανίζονται συγχρόνως με άλλες κλινικές μορφές ΧΔΕΛ ή μπορεί να αντικαθιστούν την ενεργό φλεγμονή στο ΔΕΛ. Οι βλάβες υποχωρώντας καταλείπουν ατροφικές ουλές. Συνοπτικά:

- Εκδηλώνεται συνήθως με δικτυωτή ευρυαγγεία
- Εντοπίζεται σε πρόσωπο, λαιμό, πτερύγια ώτων, ραχιαία επιφάνεια άκρας χειρός, θώρακα, γόνατα και αχίλλειο τένοντα
- Σπάνια συνυπάρχει με συστηματική νόσο

Εν τω βάθει ερυθματώδης λύκος

Ο εν τω βάθει ΕΛ ή η χρόνια υποδερματίτιδα του λύκου περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1883 από τον Karosi και αργότερα το 1940 από τον Irgang και παλαιότερα αναφερόταν σαν νόσος Karosi-Irgang. Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση στο κατώτερο χόριο και τους υποδερματικούς ιστούς σαφώς αφοριζόμενων, φλεγμονωδών, σκληρών, ανώδυνων ή ευαίσθητων υποδόριων οζιδίων ή πλακών, διαμέτρου 1-3εκ, με ή χωρίς μακροσκοπικά ορατές επιδερμικές αλλοιώσεις ή δυσχρωμίες. Συνοπτικά:

- Σπάνια εκδήλωση ΧΔΕΛ
- Χρόνια υποτροπιάζουσα νόσος
- Εκδηλώνεται με υποδόριες δερματικές πλάκες, οζίδια διαφόρου μεγέθους και ατροφικές βαθειές ουλές
- Καταλείπει λιποατροφία με υπέρχρωση και δυστροφικές ασβεστώσεις
- Εντοπίζεται σε σημεία με έντονη λιπώδη διήθηση όπως γλουτοί, άνω και κάτω άκρα και ράχη
- Στο 2-10% των περιπτώσεων συνυπάρχει με ΣΕΛ
- Στο 70% των περιπτώσεων ήδη διαπιστώνονται ή θα εμφανιστούν βλάβες ΔΕΛ

Χειμελτοειδής ερυθματώδης λύκος

Ο χειμελτοειδής ΕΛ περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1888 από τον Hutchinson. Τα βασικά του χαρακτηριστικά είναι τα παρακάτω:

- Σπάνια ποικιλία ΧΔΕΛ
- Η εκδήλωσή του επηρεάζεται σημαντικά από περιβαλλοντικούς παράγοντες (κρύο, υγρασία)

- Συχνότερος στις γυναίκες
- Υποτροπιάζει συνήθως μια φορά το χρόνο
- Χαρακτηρίζεται από βαθιές, κόκκινες, ελαφρώς υπερκερατωσικές βλάβες, σαφώς αφοριζόμενες κυρίως στα άκρα των δακτύλων των άκρων, το ακρορρίνιο, τους αγκώνες και τα γόνατα
- Προκαλούνται συχνά ρωγμές και εξελκώσεις

Τα κριτήρια για τη διάγνωση του χειμετλεοειδούς ΕΛ αφορούν στα εξής:

ΜΕΙΖΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

1. Παρουσία αλλοιώσεων που πυροδοτούνται ή επιδεινώνονται από το κρύο και την υγρασία και εντοπίζονται στα άκρα, τα ότα και τη ρίνα
2. Ευρύματα στην ιστοπαθολογία ή τον άμεσο ανοσοφθορισμό, συμβατά με ΕΛ

ΕΛΑΣΣΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

1. Σύγχρονη παρουσία βλαβών ΣΕΛ ή άλλων εκδηλώσεων ΧΔΕΛ
2. Απάντηση στη θεραπευτικά αγωγή για δερματικό ΕΛ
3. Απουσία κρυσφαιρινών, ψυχροσυγκολλητινών ή αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων

Για τη διάγνωση απαιτείται η παρουσία δύο μειζόνων κριτηρίων και ενός τουλάχιστον ελάσσονος. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώνονται υπεργαμμασφαιριναιμία, θετικός ρευματοειδής παράγοντας και συχνά αυξημένοι τίτλοι αντι-dsDNA και αντι-Ro/SSA

Δ) ΔΙΑΛΕΙΠΩΝ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Επηρμένος Ερυθηματώδης Λύκος

Ο επηρμένος ΕΛ περιγράφηκε για πρώτη φορά από το Hoffmann το 1909 και λίγο αργότερα, το 1930, οι Gougerot και Bournier διέγνωσαν τη νόσο σε πέντε ασθενείς με ερυθηματώδεις, διηθημένες και μη ουλωτικές βλάβες προσώπου. Τα βασικά χαρακτηριστικά της νόσου παρατείνονται παρακάτω:

- Χαρακτηρίζεται από κνιδωτικού τύπου πολυκυκλικού ή πολυγωνικού σχήματος πλάκες, χωρίς επιδερμικές αλλοιώσεις- (μη ουλωτικές βλάβες)
- Εντοπίζεται κυρίως στο πρόσωπο
- Παρουσιάζει έντονη φωτοευαισθησία με θετική δοκιμασία φωτοπρόκλησης
- Μορφολογικά μοιάζει με τις βλάβες της νόσου Jessner (λεμφοκυτταρική διήθηση του δέρματος)
- Συνοδεύεται με θετικά ANA στο 10-30%, αντι-Ro/SSA και αντι-La/SSB στο 5-10%
- Έχει καλή πρόγνωση

Διαγνωστικά κριτήρια του επηρμένου ΕΛ

1. **Κλινικά:** Ερυθηματώδεις, οίδηματώδεις, μη ουλωτικές πλάκες με λεία επιφάνεια που κατανέμονται σε εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του δέρματος.
2. **Ιστολογικά:** Περιαγγειακές και περιεξαρτηματικές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις και εναποθέσεις βλεννίνης στο διάμεσο ιστό, απουσία συμμετοχής της επιδερμίδας ή μεταβολών της επιδερμοχνοριακής συμβολής.
3. **Δοκιμασία φωτοπρόκλησης:** Αναπαραγωγή των δερματικών βλαβών, μετά από έκθεση σε UVA ή/και UVB ακτινοβολία.
4. **Θεραπεία:** Αποτελεσματική και ταχεία υποχώρηση, μετά από συστηματική αγωγή με ανθελονοσιακά.

Ε) ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΗΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Ο Πομφολυγώδης ΕΛ αποτελεί σπάνια μορφή του ΧΔΕΛ που απαντά χαρακτηριστικά στη χορήγηση δαψόνης. Παρακάτω ακολουθούν τα βασικά χαρακτηριστικά του πομφολυγώδους ΕΛ:

- Η συχνότητά του είναι μικρότερη του 5% σε ασθενείς με ΣΕΛ
- Ταξινόμηση κατά Sontheimer 1997

α) Πομφολυγώδης ερυθηματώδης λύκος, με ειδικές πομφολυγώδεις βλάβες

β) Πομφολυγώδης ερυθηματώδης λύκος, με μη ειδικές βλάβες

- Χαρακτηριστικά κριτήρια:

α) Απάντηση στη χορήγηση δαψόνης

β) Ιστοπαθολογικά ευρήματα ερπητοειδούς δερματίτιδας και άμεσος ανοσοφθορισμός ΕΛ

Μη ειδικές δερματικές βλάβες του ερυθηματώδους λύκου

- Φωτοευασθησία
- Εξελκώσεις του στοματικού βλεννογόνου
- Αλωπεκία
- Τραχιές, ξηρές, λεπτές, ακατάστατες και εύθραυστες τρίχες
- Αγγειίτιδα [(i)αγγειίτιδα των μικρών αγγείων/ii)θρομβοεμβολική αγγειοπάθεια]
- Περιονύχιες τελαγγειεκτασίες

- Παλαμιαίο ερύθημα
- Ερυθρομυαλγία ή Νόσος Weir-Mitchell
- Οζώδες ερύθημα
- Υποδόρια οζίδια
- Οζίδια Osler
- Βλατιδο-οζώδης δερματική βλεννίωση
- Επίκτητες φουσαλιδοπομφολυγώδεις δερματοπάθειες
- Σκληροδερματικές αλλοιώσεις της άκρας χειρός
- Μεταστατικές υποδόριες ασβεστώσεις
- Διάμεση κοκκιωματώδης δερματίτιδα
- Σπάνιες δερματικές νόσοι (Ομαλός λειχήνας ή μελανίζουσα ακάνθωση)
- Φαρμακοεπαγόμενες δερματικές αντιδράσεις

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Σύνδρομο Φαρμακευτικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΦΕΛ)

Ο φαρμακευτικός ΕΛ (ΦΕΛ) ή σύνδρομο φαρμακευτικού ΕΛ (ΣΦΕΛ) ή σύνδρομο ερυθηματώδους λύκου προκαλούμενο από φάρμακα, έχει συζητηθεί και μελετηθεί περισσότερο από κάθε άλλη ανοσοεξαρτώμενη- αυτοάνοση πάθηση που μπορεί να προκληθεί από φάρμακα, όπως η πέμφιγα, το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, η ψωρίαση και ο ομαλός λειχήνας. Πρόκειται για μια αυτοάνοση διαταραχή, αναστρέψιμη παραλλαγή του ΣΕΛ, η οποία εμφανίζεται εντός μηνών ή ετών, μετά τη συνεχιζόμενη λήψη συγκεκριμένου φαρμάκου από ασθενή και υφίεται μετά τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου. Αποδίδεται σε ιδιοσυγκρασική αντίδραση σε ποικίλα φάρμακα ή μεταβολίτες τους και φαίνεται να συσχετίζεται με την αθροιστική δόση του φαρμάκου. Οι πρώτες δημοσιεύσεις που συνδέουν τον ΕΛ με φαρμακευτικούς παράγοντες έγιναν από τον Hoffman το 1945, μελετώντας τη σουλφαδιαζίνη και τον Morrow το 1953, μελετώντας την υδραλαζίνη. Πλέον ο κατάλογος με τους πιθανούς υπεύθυνους φαρμακευτικούς παράγοντες και τους μεταβολίτες τους ολοένα και μεγαλώνει, υπερβαίνοντας τους 80. Υπολογίζεται πως το 10% των περιπτώσεων ΣΕΛ μπορούν να αποδοθούν σε κάποιο φάρμακο.

Η συστηματική μορφή του ΣΦΕΛ προσβάλλει εξίσου γυναίκες και άνδρες, αντίθετα με το ΣΕΛ που προσβάλλει κατά κύριο λόγο γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Συνήθως εμφανίζεται σε άτομα ηλικίας 50-70 ετών, αντανακλώντας την ευπάθεια των ηλικιωμένων, η οποία επιβαρύνεται κι από την αυξημένη πρόσληψη φαρμάκων. Όσον αφορά στη φυλετική κατανομή, φαίνεται να είναι συχνότερος στη λευκή φυλή, αντίθετα με τον ΣΕΛ, όπου η επίπτωσή του είναι υψηλότερη σε Αφροαμερικανίδες. Το ΣΦΕΛ, που προσβάλλει με εικόνα ανάλογη του ΥΔΕΛ, είναι συχνότερος στο γυναικείο φύλο, όπως συμβαίνει και με την κλασική μορφή της νόσου.

Η κλινική εικόνα μπορεί να είναι οξεία ή υποξεία, συνήθως μετά από 1-2 μήνες από τη χορήγηση του ένοχου φαρμάκου, ενώ δεν υπάρχουν συμπτώματα ή σημεία παθογνωμονικά του ΣΦΕΛ. Μπορεί σαν ΣΕΛ, ή ΧΔΕΛ, ή ΥΔΕΛ.

Ομοιότητες ΣΦΕΛ με Ιδιοπαθή Ερυθηματώδη Λύκο

- Η διάγνωση του ΣΦΕΛ στηρίζεται στα ίδια δεδομένα με τον ιδιοπαθή ερυθηματώδη λύκο
- Τα σημεία και τα συμπτώματα του ΣΦΕΛ επικαλύπτονται με αυτά του ιδιοπαθούς ερυθηματώδους λύκου

- Αρθραλγίες εκδηλώνονται στο 90% των ασθενών και συχνά αποτελούν το μοναδικό σύμπτωμα
- Μυαλγίες παρουσιάζονται στο 50% των ασθενών με ΣΦΕΛ
- Το ΣΦΕΛ ταξινομείται με παρόμοιο τρόπο όπως ο ιδιοπαθής ερυθματώδης λύκος σε ΣΕΛ- υποξυ ερυθματώδη λύκο και χρόνια δερματικό ερυθματώδη λύκο

Διαφορές μεταξύ ΣΦΕΛ και Ιδιοπαθούς Ερυθματώδους Λύκου

- Τα συμπτώματα του ΣΦΕΛ εκδηλώνονται μετά τη χορήγηση κάποιου φαρμάκου και εξαφανίζονται μετά τη διακοπή του
- Δεν υπάρχουν διαφορές στο φύλο και συνήθως η μέση ηλικία προσβολής είναι περίπου διπλάσια της αντίστοιχης του ιδιοπαθούς ερυθματώδους λύκου
- Τα συμπτώματα του ΣΦΕΛ είναι ηπιότερα και οι πλέον σοβαρές εκδηλώσεις του ερυθματώδους λύκου (ΚΝΣ, νεφρική προσβολή) δεν υφίστανται

Συχνότερες Εκδηλώσεις ΣΦΕΛ

- Αρθραλγίες με συμμετρική προσβολή των μικρών ή και μεμονωμένη προσβολή των αρθρώσεων
- Μυαλγίες, πνευμονική, περικαρδίτιδα, πνευμονικές διηθήσεις, εξάνθημα και πυρετός
- Δερματικές εκδηλώσεις, όπως εξάνθημα τύπου πολύμορφου ερυθήματος, οζώδες ερύθημα, ερυθματολεπιδώδεις βλατίδες, πολυγωνικό βλατιδολεπιδώδες εξάνθημα τύπου υποξέος ερυθματώδους λύκου και πορφύρα.

Ασυνήθεις κλινικές εκδηλώσεις ΣΦΕΛ

- Ερύθημα προσώπου
- Αλωπεκία
- Δισκοειδείς βλαβες

- Έλκη στοματικής κοιλότητας
- Φαινόμενο Raynaud

Υποξύς Ερυθματώδης Λύκος προκαλούμενος από φάρμακα

- Ο υποξύς ΦΕΛ εκδηλώνεται με παρόμοια χαρακτηριστικά με τον ιδιοπαθή υπόξυ ερυθματώδη λύκο και σε σχέση με το τυπικό ΣΦΕΛ και ΣΕΛ
- Ανευρίσκονται θετικά τα ANA, τα Ro/La και εκείνα κατά ιστονών

Διαγνωστικά κριτήρια ΣΦΕΛ

- Παρουσία τουλάχιστον ενός κλινικού σημείου ερυθματώδους λύκου και η ανεύρεση θετικών αντιπυρηνικών αντισωμάτων ή άλλων ορολογικών σημείων στον ορό των ασθενών
- Χορήγηση του ύποπτου φαρμάκου, περίπου σε μια περίοδο 3 εβδομάδων έως και 3 χρόνων πριν εκδηλωθεί οποιοδήποτε σημείο ή σύμπτωμα ΣΦΕΛ
- Βελτίωση κλινικών σημείων μετά τη διακοπή του εμπλεκόμενου φαρμάκου και υποτροπή μετά την επαναχορήγσή του (εάν αυτό είναι ηθικά αποδεκτό)

ΦΑΡΜΑΚΑ ΥΠΕΥΘΥΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΣΦΕΛ

1^η Ομάδα: Περιλαμβάνει φάρμακα, για τα οποία υπάρχουν πλήρως τεκμηριωμένες μελέτες που αποδεικνύουν την υπευθυνότητά τους. Πρόκειται για τα παρακάτω:

1. **Υδραλαζίνη:** Έχει βρεθεί ότι επάγει αυτοάνοσες αποκρίσεις σχηματίζοντας σύμπλεγμα με ενδογενείς πρωτεΐνες, δρώντας σαν απτίνη.
2. **Προκαϊναμίδη:** Αποτελεί το συχνότερο αίτιο ΦΕΛ (πρώτη αναφορά το 1962). Η προκαϊναμίδη μεταβολίζεται σε δραστικούς μεταβολίτες στο ήπαρ, οι οποίοι έχουν κυτταροτοξική δράση στα λεμφοκύτταρα και προσδέονται στις ιστόνες.

3. **Κινιδίνη:** (Πρώτη αναφορά στις αρχές της δεκαετίας του 1970)
4. **Ισονιαζίδη:** (Πρώτη περίπτωση το 1961)
5. **Μεθυλντόπα/λεβοντόπα**
6. **Χλωροπρομαζίνη:** Το φάρμακο έχει συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα παραγωγής ANAs
7. **Μινοκυκλίνη:** Οι τετρακυκλίνες προκαλούν φωτοευαισθησία και έξαρση υποκείμενου ΣΕΛ, ακόμα και μετά από μικρό χρονικό διάστημα χορήγησής τους. Η ινοκυκίνη ήταν η πρώτη τετρακυκλίνη που συσχετίστηκε με την επαγωγή ΕΛ το 1984.

2^η Ομάδα: Περιλαμβάνει φάρμακα που πιθανώς να προκαλούν ΣΦΕΛ. Πχ Σουλφασαλαζίνη, αντιεπιληπτικά, αντιθυρεοειδικά (συχνότερα εμπλεκόμενη η προπυλθουρακίλη), στατίνες, πενικιλλαμίνη, β-αναστολείς, υδροχλωροθειαζίδη, ιντερφερόνη και φθοροουρακίλη

3^η Ομάδα: Περιλαμβάνει φάρμακα που θεωρούνται υπεύθυνα για ΣΦΕΛ, χωρίς όμως να συνοδεύονται από πλήρως τεκμηριωμένες μελέτες πχ. Άλατα χρυσού, πενικιλίνες, οιστρογόνα, αντισυλληπτικά, λίθιο και καπτοπρίλη

4^η Ομάδα: Περιλαμβάνει φάρμακα που πρόσφατα έχουν συσχετισθεί με ΣΦΕΛ πχ. Ιντερλευκίνη-2, κλοζαπίνη, βιολογικοί παράγοντες (anti-TNF, infliximab, etanercept)

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΥΠΟΞΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ ΜΕ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

- Ταμοξιφαίνη
- Λανσοπραζόλη
- Τερπιναφίνη
- Κλοζαπίνη
- Αμιωδαρόνη
- Φλουορακίλη
- Βουπροπιόνη

1.6 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Προκειμένου να τεθεί η διάγνωση των διαφόρων μορφών του ΕΛ είναι σημαντικός ο έλεγχος του ασθενούς στον οποίο θα πρέπει να ελέγχεται η παρουσία διαφόρων αυτοαντισωμάτων, που εμφανίζουν σχετική ευαισθησία ή/και ειδικότητα για τη νόσο, ή γενικότερα για τις συνοδές αυτοάνοσες διαταραχές.

Αντιπυρηνικά αντισώματα

Τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANAs) είναι ετερογενή αυτοαντισώματα IgG ή IgM που στρέφονται κατά δομικών συστατικών του πυρήνα, όπως το DNA, οι ιστόνες, το κετρομερίδιο και οι ριβονουκλεοπρωτεΐνες. Ανιχνεύονται στον ορό με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού σε υποστρώμα Hep-2. Έχουν υψηλή ευαισθησία για τον ΣΕΛ (95%), ιδίως σε τίτλους >1/160 και τον ΧΔΕΛ, αλλά δεν είναι διαγνωστικά απουσία των κατάλληλων κλινικών συμπτωμάτων και σημείων ή όταν ανιχνεύονται σε χαμηλούς τίτλους. Αυτό συμβαίνει διότι μπορεί να ανευρίσκονται και σε άλλα νοσήματα, όπως για παράδειγμα η σκληροδερμία, η χρόνια αυτοάνοση ηπατίτιδα, το ΣΦΕΛ κ.α. Μπορεί ακόμα να ανευρίσκονται σε υγιείς γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά ή σε ηλικιωμένους, αλλά και σε ασυμπτωματικούς πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με ΕΛ.

Οι τύποι των ANAs στον έμμεσο ανοσοφθορισμό μπορεί να είναι ειδικοί για συγκεκριμένα αντισώματα, χωρίς όμως να είναι διαγνωστικοί.

α) Ο **ομοιογενής** ή **διάχυτος** εμφανίζει ομοιόμορφο φθορισμό του πυρηνοπλάσματος, χωρίς να σημαίνεται ο πυρηνίσκος. Δεν είναι ειδικός, καθώς αφορά στα αντισώματα έναντι ιστονών που ανιχνεύονται και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα.

β) Ο **περιφερικός** (δακτυλιοειδής) ανοσοφθορισμός του πυρήνα, εμφανίζει υψηλή ειδικότητα για τον ΣΕΛ, ειδικά για τη νεφρική προσβολή.

γ) Ο **λεπτός στικτός** φθορισμός των κοκκίων του πυρήνα συσχετίζεται με την παρουσία αντι-Ro/SSA, αντι-La/SSB και αντισώματα κατά των RNA πολυμερασών II και III. Ανευρίσκεται σε ΣΕΛ, ΥΔΕΛ, σύνδρομο Sjogren, συγγενή καρδιακό αποκλεισμό και σκληροδερμία.

δ) Ο **αδρός στικτός** φθορισμός των κοκκίων του πυρήνα αφορά στην παρουσία των αντι-Sm ή U1-RNP και συσχετίζεται με ΣΕΛ και μικτή αυτοάνοση νόσο του κολλαγόνου-αγγειακού ιστού. Μερικές φορές ο λεπτός φθορισμός μπορεί να μη γίνει ορατός.

ε) **Πολλαπλές πυρηνικές κηλίδες** περίπου 10/κύτταρο, ποικίλου μεγέθους που κατανέμονται σε όλο τον πυρήνα. Ανευρίσκονται σε περιπτώσεις πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης, συχνά με σύνδρομο Sjogren, και σε ΣΕΛ.

στ) Ο **στικτός κεντρομεριδιακός** εμφανίζεται σε αντισώματα έναντι των κεντρομεριδίων A,B και C, πρωτεϊνών του κινητοχώρου. Συσχετίζεται με ΣΕΛ, πρωτοπαθές Raynaud και σύνδρομο CREST, μια ήπια μορφή σκληροδερμίας.

ζ) Ο **στικτός φθορισμός του πυρηνίσκου**. Έχει υψηλή ειδικότητα για τη σκληροδερμία.

η) Ο **ομοιογενής φθορισμός του πυρηνίσκου**

θ) Ο **συμπαγής φθορισμός του πυρηνίσκου**

ι) Ο **πολυμορφικός** τύπος φθορισμού

ια) Ο **φθορισμός των πόλων της πυρηνικής ατράκτου** σε μεταφασικούς και αναφασικούς πυρήνες

ιβ) Ο **ομοιογενής ή κοκκώδης φθορισμός του κυτταροπλάσματος**

ιγ) **Ακανόνιστος στικτός φθορισμός του κυτταροπλάσματος** που συσχετίζεται με αντισώματα κατά αντιγόνων των λυσοσωμάτων. Αποτελεί ασυνήθη τύπο φθορισμού στον ΣΕΛ, χωρίς ιδιαίτερη κλινική σημασία

ιδ) **Λεπτός στικτός φθορισμός του κυτταροπλάσματος** που συσχετίζεται με αντισώματα κατά αντιγόνων των υπεροξειδισωμάτων.

ιε) **Στικτός πολικός φθορισμός**, παρακείμενα στον έναν πόλο του πυρήνα.

ιστ) **Φθορισμός με εικόνα πολλαπλών λεπτών ινών στο κυτταρόπλασμα** που συνδέονται με τον πυρήνα και την κυτταροπλασματική μεμβράνη σχηματίζοντας πολύπλοκα δίκτυα.

Τα διάφορα ANAs ταξινομούνται ανάλογα με το αντιγόνο, έναντι στο οποίο στρέφονται και αφορούν στα:

- **Αντι-dsDNA (anti-double stranded DNA)**, τα οποία στρέφονται κατά διπλής έλικας DNA και σε υψηλούς τίτλους έχουν ειδικότητα >90%, για τον ΣΕΛ. Ωστόσο, η ευαισθησία τους είναι χαμηλή, κυμαινόμενη στο 70%, ανάλογα με τη δραστηριότητα της νόσου. Οι αυξημένοι τίτλοι τους σχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου, ιδίως με τη νεφρίτιδα του λύκου. Ορισμένες φορές οι εξάρσεις της νεφρικής νόσου ακολουθούνται από ελάττωση των αντι-dsDNA, πιθανώς εξαιτίας της απομάκρυνσής τους μέσω των ούρων. Επίσης οι αυξημένοι τίτλοι συσχετίζονται ισχυρά και με αγγειίτιδα. Η απότομη αύξηση των τίτλων

τους, προμηνύει έξαρση της νόσου. Συμβάλλουν στην πρόγνωση και στην παθογένεια του ΣΕΛ, ειδικά στην ιστική καταστροφή και στα ανοσοσυμπλέγματα. Ενίοτε, χαμηλοί τίτλοι αυτών μπορεί να ανιχνεύονται και σε υγιή άτομα μετά τη χορήγηση ορισμένων βιολογικών παραγόντων, όπως αναστολέων TNF- α . Η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, μυκοφαινολικής μαφετίλης και κυτταροτοξικών, οδηγεί στην ελάττωση των αντι-dsDNA, κατάστασης που προηγείται ή συνοδεύει την κλινική βελτίωση του ασθενούς.

- **Αντι-ssDNA (anti-single-stranded DNA)**, τα οποία στρέφονται κατά μονήρους έλικας DNA. Συχνά υγιή άτομα παράγουν μη παθογόνα αντισώματα έναντι του αντι-ssDNA, συνήθως τάξης IgM που έχουν χαμηλή συγγένεια για το DNA. IgM ή IgG anti-ssDNA μπορεί να αποτελούν μέρος της φυσικής διαδικασίας γήρανσης ή να παράγονται στη διαδρομή χρόνιων φλεγμονωδών καταστάσεων ή λοιμώξεων. Τα μη παθογόνα αυτοαντισώματα είναι συνήθως πολυαντιδραστικά. Έτσι τα IgM και IgG αυτοαντισώματα κατά των ssDNA ή dsDNA μπορεί να αλληλεπιδρούν και με άλλα αντιγόνα. Τα μη παθογόνα αυτοαντισώματα πιθανώς να αποτελούν έτοιμη πηγή αντισωμάτων για τον οργανισμό, ώστε όταν αυτός εκτεθεί σε ένα ξένο αντιγόνο να απαιτούνται ελάχιστες σωματικές υπερμεταλλάξεις στα B-λεμφοκύτταρα για την παραγωγή των κατάλληλων για το δεδομένο αντιγόνο αντισωμάτων. Η παραγωγή των παθογόνων αυτοαντισωμάτων πιθανώς να πυροδοτείται από σωματικές μεταλλάξεις στα γονίδια των αντίστοιχων μη παθογόνων, την έκθεση σε DNA ιών ή βακτηρίων (παραγωγή αντισωμάτων που αναγνωρίζουν επιτόπους κοινούς σε αντιγόνα των παθογόνων και ενδογενή αντιγόνα), ή την τροποποίηση του ενδογενούς DNA όπως μετά την έκθεση σε μεταλλαξιογόνα, UV ακτινοβολία, ή στη διαδικασία της απόπτωσης.
- **Αντι-Ro/SSA**, κυρίως IgG1, τα οποία στρέφονται έναντι της ριβονουκλεοπρωτεΐνης Ro/SSA.
- **Αντι-SSB/La**, κυρίως IgG1, τα οποία είναι παρόντα στο 15% των ασθενών με ΣΕΛ, πάντοτε σε συνδυασμό με τα αντι-Ro/SSA και στο 40% των ασθενών με σύνδρομο Sjogren. Στον ΣΕΛ συσχετίζονται με απουσίανεφρίτιδας. Η παρουσία τους σε έγκυες γυναίκες, με ή χωρίς αυτοάνοσο νόσημα, αυξάνει τον κίνδυνο νόσησης του νεογνού με νεογνικό ΕΛ.
- **Αντισώματα έναντι ιστονών ή υπομονάδων τους**, τα οποία είναι θετικά στο 95% των ασθενών με ΣΦΕΛ και στο 70% των ατόμων με ΣΕΛ. Στην ασυμπτωματική φαρμακοεπαγόμενη νόσο, τα αντιστονικά αντισώματα είναι κυρίως της τάξης IgM και αντιδρούν με όλες τις ιστόνες, ενώ η πρόσδεσή τους αναστέλλεται από το DNA. Αντίθετα στη συμπτωματική μορφή της, τα αντιστονικά αντισώματα είναι συνήθως της τάξης IgG. Αντιστονικά αντισώματα ανευρίσκονται και σε άλλες νόσους.
- **Αντισώματα έναντι των νουκλεοσωμάτων**, τα οποία φαίνεται να είναι εξαιρετικά ευαίσθητα στη χορήγηση κορτικοστεροειδών και έχουν συσχετισθεί έντονα με σπειραματονεφρίτιδα.

- **Αντισώματα έναντι του πυρηνικού συμπλέγματος**
- **Αντισώματα έναντι του αντιγόνου Ki**
- **Αντισώματα έναντι του αντιγόνου PCNA**
- **Αντισώματα έναντι του RA-33**

Αντιριβοσωμικά αντισώματα

Τα αντιριβοσωμικά αντισώματα δίνουν κυτταροπλασματικού τύπου φθορισμό. Φαίνεται να συσχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου και την εμφάνιση νευροψυχιατρικών εκδηλώσεων, όπως σοβαρής κατάθλιψης και σοβαρής αναιμίας.

Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα

Στα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα συμπεριλαμβάνονται τα εξής:

- **Αντισώματα που έχουν δραστηριότητα αντιπηκτικού του λύκου (lupus anticoagulant/LA)**
- **Αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης (aCL)**
- **Αντισώματα έναντι β2-γλυκοπρωτεΐνης (β2-GPI)**
- **Αντισώματα που προκαλούν ψευδώς θετική δοκιμασία για σύφιλη (Venereal Disease Research Laboratory/VDRL)**
- **Αντισώματα έναντι γλυκοπρωτεΐνης C**
- **Αντισώματα έναντι προθρομβίνης**
- **Αντισώματα έναντι φωσφατιδυλοσερίνης**
- **Αντισώματα έναντι φωσφατίδylαιθανολαμίνης**
- **Αντισώματα έναντι θρομβοπλαστίνης**
- **Αντισώματα έναντι του συμπλέγματος φωσφατιδυλοσερίνης-προθρομβίνης**

(aPS/PT)

- Αντισώματα έναντι του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA)
- Αντισώματα έναντι της αννεξίνης V (A5)

Αντισώματα έναντι ενδοθηλιακών κυττάρων

Τα αντισώματα έναντι ενδοθηλιακών κυττάρων είναι συχνά δηλωτικά της δραστηριότητας της νόσου, ιδίως της νεφρίτιδας του λύκου. Έχουν αναφερθεί αυξημένοι τίτλοι σε ασθενείς με νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις ΣΕΛ, όπως ψύχωση και κατάθλιψη, με φαινόμενο Raynaud, αγγειίτιδα ή πνευμονική υπερτάση. Ανευρίσκονται επίσης σε έδαφος συστηματικής αγγειίτιδας, άλλων αυτοάνοσων νόσων του κολλαγόνου-αγγειακού ιστού και φλεγμονωδών καταστάσεων. Τα AECAs φαίνεται να προκαλούν αγγειακή βλάβη, ενεργοποιώντας τα ενδοθηλιακά κύτταρα για την έκκριση κυτταροκινών και χυμοκινών.

Αντισώματα έναντι κιτρουλλίνης

Τα αντισώματα έναντι κιτρουλλίνης αποτελούν διαγνωστικούς δείκτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, ιδίως σε έδαφος αρνητικού ρευματοειδούς παράγοντα.

Αντισώματα έναντι των υποδοχέων NMDA

Αντισώματα κατά των έμμορφων συστατικών του αίματος

1. Αντισώματα κατά ερυθρών αιμοσφαιρίων
2. Αντισώματα έναντι των αιμοπεταλίων
3. Αντισώματα κατά των πολυμορφοπύρηνων ουδετεροφίλων

Ρευματοειδείς παράγοντες

Οι ρευματοειδείς παράγοντες (RFs) είναι αυτοαντισώματα IgM, σπανίως IgA, IgG, IgD και IgE που στρέφονται έναντι του Fc τμήματος της IgG και ανιχνεύονται συνήθως σε όψιμης έναρξης ΣΕΛ άνω των 50 ετών.

Κρυοσφαιρίνες

Οι κρυοσφαιρίνες είναι κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα που καθιζάνουν αναστρέψιμα σε συνθήκες ψύχους και επαναδιαλύονται σε αντίστοιχες αυξήσεις θερμοότητας.

Άλλα ευρήματα από τον αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο και την εξέταση των ούρων σε ασθενείς με ερυθματώδη λύκο

- **Αύξηση της ΤΚΕ**
- **Αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP)**
- **Μείωση των επιπέδων του ολικού συμπληρώματος ή των κλασμάτων του C3 και C4 στις εξάρσεις της νόσου, ιδίως σε έδαφος νεφρίτιδας του λύκου ή αιματολογικών διαταραχών (αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία). Η μείωση μπορεί να οφείλεται στην κατανάλωσή τους από την επαγόμενη από τα ανοσοσυμπλέγματα φλεγμονή, ή σε συγγενή ανεπάρκεια του συμπληρώματος.**
- **Ανίχνευση κυττάρων λύκου**
- **Αύξηση του διαλυτού υποδοχέα της IL-2**
- **Αύξηση των επιπέδων των α1 και α2-σφαιρινών**
- **Αύξηση των επιπέδων της β2-μικροσφαιρίνης**
- **Πολυκλωνική αύξηση των γ-σφαιρινών**
- **Ανεπάρκεια IgA**
- **Μονοκλωνικές γαμμαπάθειες**
- **Υπολευκωματιναιμία**
- **Αύξηση των επιπέδων νεοπτερίνης**

Ευρήματα άμεσου ανοσοφθορισμού στο δερματικό ερυθηματώδη λύκο

Ο άμεσος ανοσοφθορισμός (AA) των δερματικών βλαβών και του υγιούς δέρματος των ασθενών δεν αντικαθιστά, αλλά συμπληρώνει την ιστοπαθολογία στη διάγνωση του ΔΕΛ. Μάλιστα, μπορεί να είναι λιγότερο αναγκαίος, όταν τα κλινικά και ιστοπαθολογικά ευρήματα είναι σαφή. Ωστόσο, αποτελεί σημαντική διαγνωστική μέθοδο, όταν τα ευρήματα από τις προηγούμενες μεθόδους είναι ασαφή.

Οξύς δερματικός ερυθηματώδης λύκος

Στον ΟΔΕΛ ο AA σε βιοψίες δερματικών βλαβών παρουσιάζει τυπική εικόνα, με εναποθέσεις IgG ή/και IgM, συχνά IgA και C3 στην επιδερμοχοριακή συμβολή.

Υποξύς δερματικός ερυθηματώδης λύκος

Οι εναποθέσεις που ανιχνεύονται στις δερματικές αλλοιώσεις του ΥΔΕΛ με AA αφορούν σε IgM, IgG ή/και IgA και συστατικά του συμπληρώματος, οργανωμένων σε κοκκώδεις δέσμες, κυρίως στην επιδερμίδα και λιγότερο στην επιδερμοχοριακή συμβολή. Οι εναποθέσεις αποδίδονται στα αντι-Ro/SSAαντισώματα τα οποία καθιλώνονται απευθείας. Ωστόσο, η απουσία εναποθέσεων δεν αποκλείει τη νόσο, ενώ ανάλογα στοιχεία ανευρίσκονται σε υγιές ή σε έντονα εκτεθειμένο στην ηλιακή ακτινοβολία δέρμα.

Χρόνιος δερματικός ερυθηματώδης λύκος

- Στο **δικοειδή** ΕΛ, ο AA αποκαλύπτει πυκνές, κοκκώδεις, νηματοειδείς ή πλεξοειδείς συνεχείς εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών και συστατικών του συμπληρώματος (C3, C4, C1q κ.α), στην επιδερμοχοριακή συμβολή σε ενεργές βλάβες, ηλικίας τουλάχιστον 6 εβδομάδων και εφόσον ο ασθενής δεν έχει λάβει πρόσφατα κορτικοστεροειδή.
- Στον **υπερτροφικό** ΔΕΛ, τα ιστοπαθολογικά ευρήματα είναι ανάλογα του κλασικού ΕΛ.
- Στον **επιρμένο** ΕΛ, ο AA δεν αποκαλύπτει εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών ή συμπληρώματος, αν και σε χρόνιες βλάβες μπορεί να αποκαλύπτονται εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών.
- Ο **εν τω βάθει** ΕΛ χαρακτηρίζεται από εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος στα αγγειακά τοιχώματα του εν τω βάθει χορίου και του υποδορίου

ιστού.

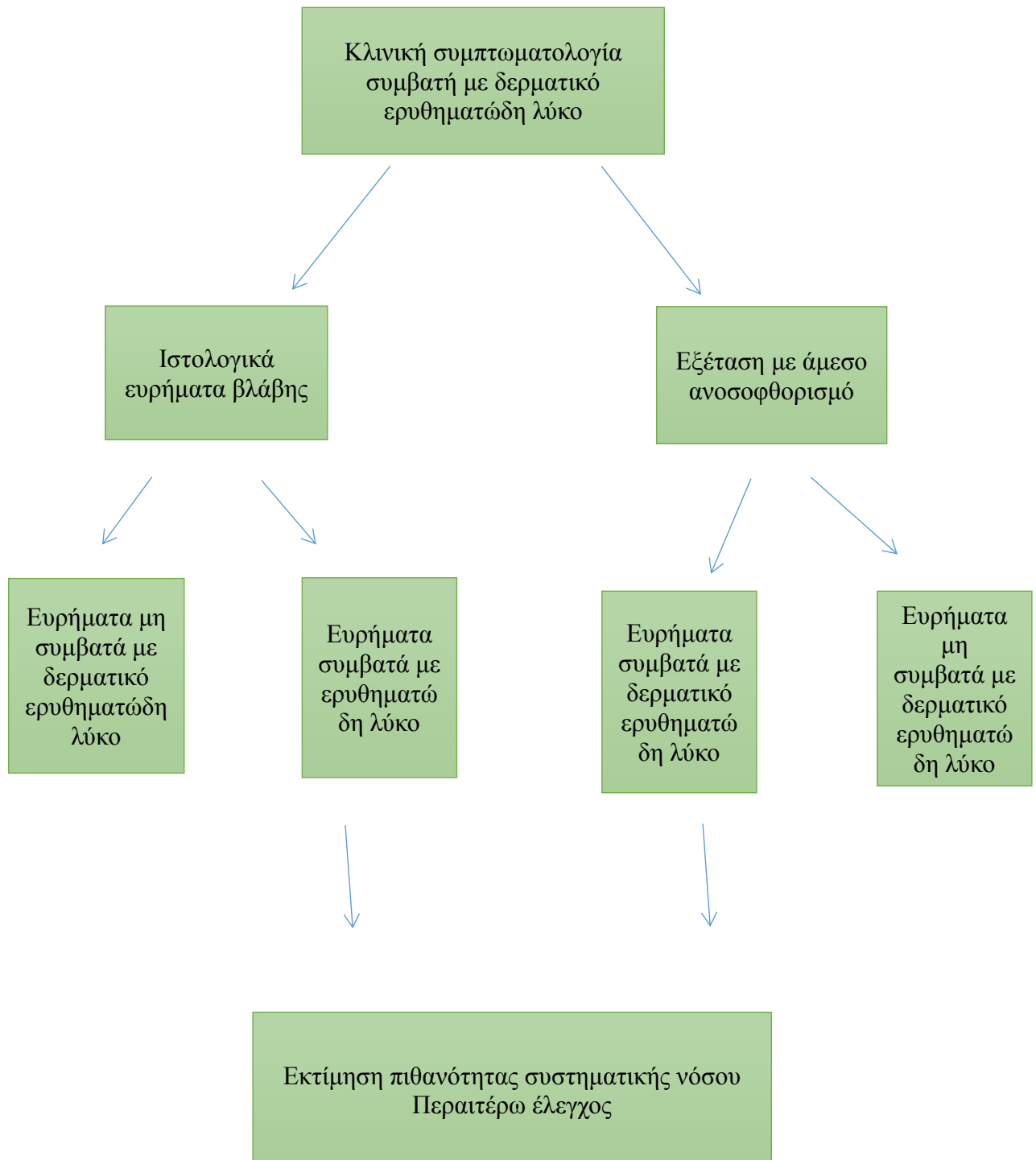
- Στον ΑΑ των βλαβών του **πομφολυγώδους** ΕΛ ανευρίσκονται γραμμοειδείς ή κοκκώδεις εναποθέσεις IgG, IgA ή/και IgM κι συμπληρώματος κατά μήκος της ζώνης της βασικής μεμβράνης της επιδερμίδας.

Δοκιμασία ζώνης λύκου (Lupus Band Test)

Η δοκιμασία ζώνης λύκου αφορά στον προσδιορισμό με ΑΑ της παρουσίας και της έκτασης εναποθέσεων ανοσοσφαιρινών (IgG, IgM, IgA) και συμπληρώματος (C3, C4, C1q, προπερδίνη, C5b-C9) στην επιδερμοχοριακή συμβολή σε βιοψίες από μη πάσχον ηλιοεκτεθειμένο δέρμα.

Υπάρχουν ερευνητές που υποστηρίζουν ότι αποτελεί εξαιρετικά ειδική εξέταση για τον ΣΕΛ, βοηθητική στην εκτίμηση της πρόγνωσης και της δραστηριότητας της νόσου. Η φύση και η πυκνότητα των ανοσοστοιχείων που εναποτίθενται φαίνεται να καθορίζουν την ειδικότητα και την προγνωστική αξία της δοκιμασίας ζώνης λύκου.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ



1.7 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

1.7.1 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Σημαντικό στοιχείο στη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου, αποτελεί η προσεκτική, αποτελεσματική και πλήρης ενημέρωση των ασθενών, καθώς και η καθοδήγησή τους σχετικά με τη φύση και τις επιπτώσεις της πάθησής τους.

Στις γενικές οδηγίες περιλαμβάνονται, η σύσταση για αποφυγή της έκθεσης σε υπαίθριους χώρους μεταξύ 10.00-16.00, ακόμη και κατά τις μέρες χωρίς ηλιοφάνεια, καθ'ότι το 80% της ακτινοβολίας διαπερνά τα σύννεφα, η χρήση σκουρόχρωμου ρουχισμού και η εφαρμογή στο δέρμα υψηλής προστασίας αντηλιακού, προστατευτικού τόσο για τη UVA, όσο και για τη UVB ακτινοβολία 15-30', πριν από την έκθεση στον ήλιο και χωρίς να παραλείπονται περοχές, όπως τα ότα, ο αυχένας και το τριχωτό της κεφαλής.

Συνοπτικά, οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που χρησιμοποιούνται για το ΔΕΛ συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 3: Θεραπευτικές παρεμβάσεις που χρησιμοποιούνται για το ΔΕΛ

ΤΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	<ul style="list-style-type: none">• Αντηλιακά ευρέος φάσματος SPF\geq30 UVA-UVB• Τοπικά κορτικοστεροειδή• Τοπικά ρετινοειδή (ταζαροτένη)• Τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης (tacrolimus, pimecrolimus)• Κρυοθεραπεία• Laser (Argon, CO₂, Erbium:YAG)
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΑΝΘΕΛΟΝΟΣΙΑΚΑ	<ul style="list-style-type: none">• Θεϊκή υδροξυχλωροκίνη (200mg/ημέρα po ή 6,5mg/kg/ημέρα)• Χλωροκίνη (125-250mg/ημέρα po ή 3,5-4mg/kg/ημέρα)• Κινακρίνη (100mg/ημέρα po)

ΒΡΑΧΕΙΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ (2-16 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ)	<ul style="list-style-type: none"> • Πρεδνιζόνη (5-60mg/ημέρα) po • Θαλιδομίδη (50-100mg/ημέρα) po και μετά 50mg/ανά 2 μέρες σαν αγωγή συντήρησης
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚ Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ (1η επιλογή)	<ul style="list-style-type: none"> • Αζαθειοπρίνη (1,5mg/ημέρα) • Παράγωγα μυκοφαινολικού οξέος (Mmf 2g/ημέρα, Ms 1441g/ημέρα) • Μεθοτρεξάτη (7,5-25mg/εβδομάδα) • Δαψόνη (50-200mg/ημέρα) • Ρετινοειδή (ασιτρεινίνη 25mg/ημέρα, ισοτρετινοΐνη 40-50mg/ημέρα) • Άλατα χρυσού (έως 50mg/εβδομάδα)
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚ Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ (2η επιλογή)	<ul style="list-style-type: none"> • Κυκλοφωσφαμίδη (1,5-2mg/kg/ημέρα) • Κλοφαζιμίνη (έως 100mg/ημέρα)
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ	<ul style="list-style-type: none"> • Αντι-Blys • αντι-TNF-a • αντι-IL-6 • αντι-IL-10 • CTLA4-Ig • αντι-IFN-a

Τοπική Θεραπεία

Αν και οι τοπικές θεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν εκτιμηθεί σε μικρότερο βαθμό, σε σχέση με τη συστηματική αγωγή, μπορεί να είναι επαρκείς σε νόσο περιορισμένη στο δέρμα. Η τοπική χορήγηση κορτικοστεροειδών (επάλειψη κρέμας, αλοιφής, διαλύματος ή ενδοβλαβική έγχυση) μεμονωμένη ή σε συνδυασμό με συστηματική αγωγή, βελτιώνει σημαντικά τις δερματικές βλάβες στον ΔΕΛ ιδίως την ερυθρότητα και την απολέπιση.

Ο βαθμός της απορρόφησης και κατά συνέπεια της αποτελεσματικότητας και των ανεπιθύμητων ενεργειών τους, καθορίζεται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι η συγκέντρωση του του φαρμάκου, η φαρμακοτεχνική μορφή, και η ανατομική περιοχή της επάλειψης (για παράδειγμα σε περιοχές που εμφανίζουν πάχυνση της κεράτινης στιβάδας έχουμε μείωση της απορρόφησης, ενώ σε περιοχές λύσης της συνέχειας του δέρματος αύξηση της απορρόφησης).

α) Κορτικοστεροειδή

Οι ενεργές δισκοειδούς τύπου δερματικές αλλοιώσεις και ο επηρμένος ΕΛ αντιμετωπίζονται καλώς με την ενδοδερμική έγχυση τριαμσινολόνης σε δόση 2,5-5mg/ml στο πρόσωπο και 10mg/ml σε άλλες περιοχές του σώματος, όπως το τριχωτό της κεφαλής και τα άκρα. Η δράση των ενιόμενων κορτικοστεροειδών είναι παρατεταμένη και συστηματική, οπότε και η επανάληψη των εγχύσεων δεν επαναλαμβάνεται σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 4-6 εβδομάδων. Οι εγχύσεις κορτικοστεροειδών καλό είναι να αποφεύγονται στην περιοφθαλμική περιοχή, προς αποφυγή θρόμβωσης της κεντρικής αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή των μικρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς. Τέλος, οι ενέσεις είναι προτιμότερο να γίνονται στο χόριο και όχι στο υποδόριο λίπος, προς αποφυγή πρόκλησης δερματικής ατροφίας.

Όσον αφορά στις αλοιφές και στις κρέμες κορτικοστεροειδών, είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές σε υπερτροφικές δερματικές βλάβες, περιορίζοντας την υπερκεράτωση και ενυδατώνοντας καλά το δέρμα, ενώ τα διαλύματα κορτικοστεροειδών συνηθέστερα επιλέγονται για βλάβες του τριχωτού της κεφαλής.

Προσοχή παρά αυτά, πρέπει να δίδεται όταν τα σκευάσματα αυτά εφαρμόζονται σε μεγάλες επιφάνειες και ιδίως σε παιδιά και ασθενείς με νεφρική νόσο, εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου συστηματικής απορρόφησης ή όταν χρησιμοποιούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα (κίνδυνος ταχυφυλαξίας). Η χρήση στο πρόσωπο ενδείκνυται να είναι επίσης φειδωλή εξαιτίας των γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών που αυτά ενδέχεται να προκαλέσουν (ατροφία, υπερτρίχωση, ακμή, τελαγγειεκτασίες, περιστοματική δερματίτιδα)

β) Τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης (TAK)

Στον ΔΕΛ έχει επίσης δοκιμασθεί η εφαρμογή τοπικών αναστολέων καλσινευρίνης (tacrolimus, pimecrolimus), τα οποία είναι καλά ανεκτά, χωρίς ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες και αποτελεσματικά ιδίως σε βλάβες προσώπου χρονικής διάρκειας <6μηνών. Τα πλεονεκτήματα των TAK είναι η ελάχιστη συστηματική απορρόφηση, ακόμη και μετά από εκτεταμένη επάλειψη, η εφαρμογή τους σε οποιοδήποτε σημείο, ακόμη και στο πρόσωπο, καθώς και η απουσία πρόκλησης ατροφίας του δέρματος. Κάθε πάσχουσα περιοχή υποβάλλεται σε θεραπεία με TAK μέχρι την υποχώρηση της βλάβης. Στις χρόνιες βλάβες του ΔΕΛ παρατηρήθηκε βελτίωση μετά την 3η εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Στη διάρκεια χρήσης των σκευασμάτων αυτών πρέπει να ελαχιστοποιείται η έκθεση στην ακτινοβολία UV.

γ) UVA φωτοθεραπεία

Η UVA (320-400nm) φωτοθεραπεία μπορεί να αμβλύνει τις αυτοάνοσες αποκρίσεις, όπως έχει δείχθει σε πειραματικά μοντέλα ΣΕΛ επιμύων. Μάλιστα, έρευνες σε ασθενείς με ΥΔΕΛ αποκαλύπτουν ότι πολύ χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας UVA, φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ωφέλιμες. Ωστόσο, η αξία αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης πρέπει να αποδειχθεί σε μεγαλύτερες ομάδες ασθενών.

Οι ουλωτικές βλάβες του ΧΔΕΛ και οι τελαγγειεκτασίες αντιμετωπίζονται καλά με δερμοαπόξεση, CO₂ ή argon laser, Erbium:YAG. Παρά ταύτα, απαιτείται επιφυλακτική στάση ως προς τη χρήση των laser, καθώς αυτά μπορεί να πυροδοτήσουν νέες βλάβες, εξαιτίας του φαινομένου Koebner. Τέλος, η κρυοθεραπεία φαίνεται να είναι βοηθητική για τον υπερτροφικό ΔΕΛ και τις τελαγγειεκτασίες.

1.7.2 ΑΝΘΕΛΟΝΟΣΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα ανθελονοσιακά φάρμακα χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά σαν αντιπυρετικά το 1630, ενώ για τη θεραπεία του ΔΕΛ δοκιμάστηκε από τον Payne το 1894 η κινίνη. Η αποτελεσματικότητα της κιναικρίνης στο ΔΕΛ αποδείχθηκε το 1941 από τον Prokoptochouk. Ανάλογα θετικά αποτελέσματα παρατήρησε το 1951 ο Page σε ασθενείς με ΣΕΛ και ρευματοειδή αρθρίτιδα, αποτελέσματα, αποτελέσματα που επιβεβαιώθηκαν από τους O' Leary και τους συνεργάτες του στη Mayo Clinic. Αργότερα, αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητα λιγότερο τοξικών ανθελονοσιακών, όπως της χλωροκίνης και της υδροξυχλωροκίνης, η οποία συντέθηκε το 1946 από τους Surrey και Hammer.

Τα ανθελονοσιακά χορηγούνται για την πρόληψη, και την αγωγή των δερματικών εκδηλώσεων του ΣΕΛ, της μη ειδικής συμπτωματολογίας, της αρθρίτιδας και των αρθραλγιών. Επιπρόσθετα, συμβάλλουν στην πρόληψη των εξάρσεων της νόσου και στη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας. Η υδροξυχλωροκίνη έχει λίγο μικρότερη αποτελεσματικότητα, σε σχέση με τη χλωροκίνη, εμφανίζει όμως κατά 50% μειωμένη τοξικότητα. Τα ανθελονοσιακά παρά ταύτα, αντενδύνονται σε υπρευαισθησία στα παράγωγα της 4-αμινοκινολόνης, παθήσεις του αμφιβληστροειδούς, οπτική νευρίτιδα, μυασθένεια Gravis, ψωρίαση, κύηση, γαλουχία, πορφυρίες, αιματολογικές δυσκρασίες (αναιμία, θρομβοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία), αιμοσφαιρινουρία, και σε έλλειψη ενζύμου G6PD. Σε διαταραχές νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας. (Η χλωροκίνη μειώνει την κάθαρση της κρεατινίνης κατά 10-55% πιθανώς εξαιτίας αύξησης των επιπέδων αλδοστερόνης).

ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ – ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΘΕΛΟΝΟΣΙΑΚΩΝ

1. ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΙΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

- Παρέμβαση στην ενδοκυτταρική λειτουργία, την εξαρτώμενη από το οξειδωτικό μικροπεριβάλλον
- Αναστολή της δραστηριότητας ενζύμων, περιλαμβανομένης της φωσφολιπάσης A₂

2. ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

- Σταθεροποίηση της μεμβράνης των λυσοσωμάτων
- Αναστολή της χημειοταξίας των πολυμορφοπυρήνων λευκών αιμοσφαιρίων και της φαγοκυττάρωσης
- Ελάττωση της παραγωγής υπεροξειδίου
- Αναστολή της ενθυλάκωσης του συνδετικού ιστού
- Ελάττωση της παραγωγής φιμπρονεκτίνης
- Ελάττωση της παραγωγής ισταμίνης
- Ελάττωση της ενδαγγειακής συσσώρευσης των ερυθροκυττάρων
- Ελάττωση της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων
- Φωτοπροστατευτική δράση
- Αναστολή της επαγόμενης από την IL-1 αποδόμησης του χόνδρου

3. ΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

- Αναστολή της παραγωγής κυτταροκινών
- Αναστολή του σχηματισμού των υποδοχέων της μεμβράνης των λεμφοκυττάρων
- Ελάττωση της παραγωγής αυτοαντισωμάτων (πιθανώς)
- Αναστολή της παραγωγικής απάντησης των διεγερμένων λεμφοκυττάρων
- Αναστολή της δραστηριότητας των κυττάρων-φονέων
- Αναστολή του σχηματισμού ανοσοσυμπλεγμάτων

4. ΔΡΑΣΕΙΣ ΣΕ ΛΟΙΜΩΔΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- Αναστολή της διαίρεσης των βακτηριδίων
- Προφύλαξη των ιστικών καλλιεργείων από ιογενείς λοιμώξεις
- Παρεμπόδιση αναπαραγωγής των ιών

- Έκφραση του πρώιμου αντιγόνου του ιού Epstein-Barr

5. ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

- Σχηματισμός συμπλεγμάτων με το DNA
- Παρέμβαση στις αντιδράσεις εναλλαγής του σουλφυδρυλ-δισουλφιδίου (πιθανώς)

Η κυριότερη δράση των ανθελονοσιακών φαίνεται ότι είναι η παρέμβασή τους στην κυτταρική λειτουργία σε περιοχές όπου υπάρχει όξινο περιβάλλον, όπως τα λυσοσώματα, τα ενδοσώματα και το σύμπλεγμα του Golgi. Η βασική αυτή δράση μπορεί να παρεμβαίνει σε οδούς της φλεγμονής, στο ανοσοποιητικό σύστημα και στην ενζυμική δραστηριότητα (λυσοσωμοτροπική δράση). Η λυσοσωμοτροπική δράση οφείλεται στο γεγονός ότι τα ανθελονοσιακά είναι ασθενείς βάσεις οι οποίες εισδύουν στα λυσοσώματα, πρωτονιώνονται, αυξάνουν το pH (Poole B and Ohkuma S, 1984) και παρεμβαίνουν στην ενζυμική δραστηριότητα την εξαρτώμενη από όξινο περιβάλλον.

Η αύξηση του ενδοκυττάριου pH μπορεί να έχει διάφορες άλλες επιπτώσεις. Μερικοί υποδοχείς των κυτταρικών επιφανειών και δεσμοί μεταφέρονται από τα ενδοσώματα στα λυσοσώματα, όπου οι υποδοχείς διαχωρίζονται από τους δεσμούς και επιστρέφουν στην επιφάνεια των κυττάρων. Τα ανθελονοσιακά παρεμβαίνουν στην ανακύκλωση των υποδοχέων (Gonzalez-Noriega A et al, 1980) και προσβάλλουν το σύμπλεγμα του Golgi.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Η υδροξυχλωροκίνη είναι δομικά και φαρμακολογικά πολύ παρόμοια με την χλωροκίνη. Διαφέρει απ' αυτήν στο ότι έχει μία υδροξυαιθυλική ομάδα στη θέση μιας αιθυλικής ομάδας στο -4-N άτομο. Η ανθελονοσιακή δράση της είναι πιθανώς παρόμοια με της χλωροκίνης, δεδομένου ότι και τα δύο φάρμακα έχουν μία χλωρο-ομάδα στη θέση 7, από την οποία και πιστεύεται ότι εξαρτώνται οι ανθελονοσιακές δράσεις των 4-αμινοκινολινών.

Τα ανθελονοσιακά δρουν στη PA και τον ΣΕΛ με άγνωστο τρόπο, πιθανώς όμως επηρεάζουν την πορεία των νοσημάτων αυτών τροποποιώντας την έκτοπη ανοσοαπάντηση. Η μαζική άθροιση της χλωροκίνης και της υδροξυχλωροκίνης στο σύστημα του κυστιδίου, ιδίως στα λυσοσώματα των λεμφοκυττάρων, των πολυμορφοπυρήνων και των μακροφάγων, μπορεί να ευθύνεται για την αντιρρευματική και ανοσοκατασταλτική δράση των ανθελονοσιακών.

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Η υδροξυχλωροκίνη έχει παρόμοιες φαρμακοκινητικές, χημειοθεραπευτικές και φυσιολογικές ιδιότητες και μεταβολισμό πολύ παρόμοιο με της χλωροκίνης.

Η χλωροκίνη και η υδροξυχλωροκίνη, χορηγούμενες per os προ φαγητού, απορροφώνται ατελώς και με βραδύ, σχετικά, ρυθμό. Η χλωροκίνη απορροφάται σε ποσοστό $86 \pm 16\%$. Σε υγιείς εθελοντές, ένα δισκίο υδροξυχλωροκίνης χορηγούμενο προ φαγητού απορροφάται κατά $74 \pm 13\%$ και έχει $t(1/2)$ απορρόφησης 3.6 ± 2.1 ώρες (Tett SE et al, 1989).

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις αυξάνονται σημαντικά εάν η χλωροκίνη χορηγηθεί μετά το φαγητό. Η έκταση της απορρόφησης και τα επίπεδα της χλωροκίνης αυξάνονται σε μικρό μόνο βαθμό από τροφές πλούσιες σε λίπος και πρωτεΐνες (Lagrange M et al, 1985).

Η χλωροκίνη και η υδροξυχλωροκίνη έχουν μεγάλο όγκο κατανομής, γι' αυτό και έχουν μακρό $t(1/2)$ (3.5-12 ημέρες) και η αιμοδιύλιση, σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, δεν έχει μεγάλη αξία (Tett SE et al, 1989). Τα επίπεδα της χλωροκίνης και της υδροξυχλωροκίνης στο πλάσμα κορυφώνονται μετά από 2-5 εβδομάδες.

Η χλωροκίνη, χορηγούμενη επί 2 μήνες σε δόση 250 mg/24ωρο, εμφανίζει 5πλάσιες διακυμάνσεις των επιπέδων της στο πλάσμα. Στη δόση αυτή, τα επίπεδά της στο πλάσμα κυμαίνονται μεταξύ 200-400 μg/l και οι μέγιστες συγκεντρώσεις της νεφρικής της αποβολής, σε 75 mg/24ωρο. Σε δόση 400 mg/24ωρο, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της υδροξυχλωροκίνης στο πλάσμα φθάνουν τα 500-700 μg/l και η νεφρική αποβολή, στα 55 mg/24ωρο, αντίστοιχα.

Τα ανθελονοσιακά, μετά την έναρξη της δόσης συντήρησης, αποκτούν σταθερά επίπεδα στο πλάσμα μετά από 3-4 μήνες. Μετά την διακοπή τους, τα επίπεδά τους στο πλάσμα υποχωρούν πάλι σε διάστημα 3-4 μηνών. Οι μεταβολίτες τους έχουν ακόμα μεγαλύτερο $t(1/2)$, γι' αυτό και καθυστερούν να φθάσουν σε σταθερά επίπεδα ή να αποβληθούν μετά την διακοπή τους.

Σε άτομα της μαύρης φυλής, ο $t(1/2)$ της χλωροκίνης δεν είναι μεγαλύτερος απ' ό, τι σε λευκούς. Σε δόσεις 250 mg, 500 mg και 1.000 mg, ο τελικός $t(1/2)$ της χλωροκίνης αυξάνεται από 3.1-4.3, σε 312 ώρες. Κατ' άλλους, η κινητική της χλωροκίνης δεν εξαρτάται από την δόση της (Gustafsson LL et al, 1983).

Η υδροξυχλωροκίνη, χορηγούμενη επί 14-180 ημέρες σε δόση 155 και 310 mg/24ωρο, φθάνει σε συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης 444-948 και 888-1895 ng/ml, αντίστοιχα.

Οι συγκεντρώσεις της υδροξυχλωροκίνης στο αίμα που επιτυγχάνονται με την χορήγησή της επί 4 μήνες σε δόση 155 mg/24ωρο μπορούν να επιτευχθούν με την χορήγησή της επί 2 εβδομάδες σε δόση 310 mg/24ωρο, γι' αυτό και για τις 2 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας η υδροξυχλωροκίνη μπορεί να χορηγηθεί σε μεγαλύτερες δόσεις, ώστε να φθάσει ταχύτερα σε συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης (Tett SE et al, 1990).

Η ολική κάθαρση των ανθελονοσιακών στο πλάσμα είναι μεγάλη (40% της καρδιακής εξόδου του πλάσματος για την χλωροκίνη και 30%, για την υδροξυχλωροκίνη). Στο αίμα

είναι πολύ μικρότερη απ' ό, τι στο πλάσμα και αποτελεί σχετικά μικρό ποσοστό της αιματικής ροής στα όργανα αποβολής, πιθανώς λόγω της μεγάλης άθροισης των ανθελονοσιακών στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Στη PA, το προτεινόμενο θεραπευτικό εύρος της χλωροκίνης στο αίμα ανέρχεται σε 700-2.100 ng/ml. Πάντως, οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης φθάνουν στα επίπεδα αυτά μόνο στο 1/3 των ασθενών που παίρνει υδροξυχλωροκίνη (Tett SE et al, 1990).

Μετά από επανειλημμένη χορήγηση, τα επίπεδα των ανθελονοσιακών αυξάνονται βαθμιαία και σταθεροποιούνται μετά από αρκετές εβδομάδες. Μετά την εφάπαξ χορήγηση 200 mg κινακρίνης, τα επίπεδά της στο πλάσμα αυξάνονται ταχέως σε διάστημα 2 ωρών και κορυφώνονται μετά από 8 ώρες.

Τα περισσότερα ανθελονοσιακά (κινίνη, χλωροκίνη, πριμακίνη, κινακρίνη) δεσμεύονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και αναστέλλουν την μετουσίωσή τους. Η κινακρίνη συνδέεται με τις λευκοματίνες κατά 80-90%. Η υδροξυχλωροκίνη μπορεί να παρεκτοπίσει την διγοξίνη από τις πρωτεΐνες του ορού (Leden I, 1982).

Η χλωροκίνη και η υδροξυχλωροκίνη συγκεντρώνονται στα όργανα και τους ιστούς ανθρώπων και πειραματοζώων σε επίπεδα πολύ υψηλότερα απ' ό, τι στο πλάσμα. Οι συγκεντρώσεις αυτές είναι μεγαλύτερες της κινίνης, αλλά μικρότερες της κινακρίνης. Ο όγκος κατανομής της υδροξυχλωροκίνης είναι επίσης πολύ μεγάλος, αλλά μικρότερος της χλωροκίνης, πιθανώς λόγω μικρότερης κατακράτησής της από τους ιστούς.

Από την συνολική ποσότητα και των δύο φαρμάκων στον οργανισμό, το 99.9% είναι συγκεντρωμένο στους ιστούς. Η χλωροκίνη, σε πειραματόζωα και στον άνθρωπο, συγκεντρώνεται σε πολύ μεγάλες ποσότητες στο ήπαρ, τους πνεύμονες, τον σπλήνα, τους νεφρούς, την καρδιά, το δέρμα και το χρωστικό επιθήλιο του οφθαλμού και, σε μικρότερο βαθμό, στους μυς, το λίπος, τον εγκεφαλικό ιστό και τα οστά.

Σε πειραματόζωα, η άθροιση της χλωροκίνης στον λιπώδη ιστό δεν ευθύνεται για τον μεγάλο όγκο κατανομής της, δεδομένου ότι τα επίπεδα της στο λίπος είναι πολύ χαμηλότερα απ' ό, τι σε άλλους ιστούς. Στα κύτταρα των ιστών αυτών, τα ανθελονοσιακά αθροίζονται στο σύστημα του κυστιδίου (κυστίδια μεταφοράς, ενδοσώματα, λυσοσώματα, σύμπλεγμα Golgi, φαγολυσοσώματα) (Krogstad DJ and Schlesinger MD, 1987).

Η χλωροκίνη συνδέεται με πυρηνικά οξέα, *in vitro*, αλλά μόνο 10% των επιπέδων της στους ιστούς αθροίζεται στον πυρήνα των ηπατικών ή νεφρικών κυττάρων. Στα ηπατοκύτταρα των ποντικών, η χλωροκίνη αθροίζεται σε μεγάλα ποσά, λόγω δέσμευσης ιόντων στα λυσοσώματα (Bernstein H et al, 1963).

Η χλωροκίνη συνδέεται ισχυρότατα με ιστούς που περιέχουν μελανίνη (δέρμα, τρίχες, οφθαλμοί). Πάντως, η σύνδεσή της με την μελανίνη του δέρματος ενδέχεται να μην είναι τόσο έντονη, δεδομένου ότι αποβάλλεται στον ίδιο βαθμό σε άτομα τόσο της λευκής, όσο και της μαύρης, φυλής (McChesney EW et al, 1967). Μεγάλες συγκεντρώσεις χλωροκίνης έχουν ανευρεθεί σε μελανωτικές δερματικές πλάκες ακτινοβοληθέντων ποντικών (Sams WM Jr and Epstein JH, 1965).

Στους οφθαλμούς, η χλωροκίνη αθροίζεται σε επίπεδα πολύ υψηλότερα από άλλα όργανα. Σε λευκούς ποντικούς, οι συγκεντρώσεις της στους οφθαλμούς είναι παρόμοιες με τους μυς και την καρδιά, αλλά σε έγχρωμους, είναι 10-20 φορές μεγαλύτερες απ' ό, τι σε άλλους ιστούς (Mc Chesney EW et al, 1967).

Σε κουνέλια, χορηγούμενη ενδοφλέβια σε δόση 5 mg/kg (ισοδύναμη με 250-500 mg στον άνθρωπο), συγκεντρώνεται σε μεγάλο βαθμό στην ίριδα, τον χοριοειδή χιτώνα και το χρωστικό επιθήλιο του οφθαλμού. Τα επίπεδά της στους οφθαλμούς, αμέσως μετά από την χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης, είναι 4 φορές και μετά από 6 μήνες συνεχούς χορήγησης, 80 φορές υψηλότερα απ' ό, τι στο ήπαρ. Χορηγούμενη σε δόση 2.5 mg/kg /24ωρο συγκεντρώνεται στους οφθαλμούς 10 φορές, ενώ σε δόση 5-7.5 mg/kg/24ωρο, 20-40 φορές περισσότερο απ' ό, τι σε άλλους ιστούς.

Η συγγένεια αυτή προς την μελανίνη μπορεί να ευθύνεται για την εναπόθεση των ανθελονοσιακών στην ίριδα και τα χοριοειδή πλέγματα του οφθαλμού και την συνεπακόλουθη τοξικότητά τους. Η αποβολή των ανθελονοσιακών από τις περιοχές των οφθαλμών που περιέχουν μελανίνη γίνεται πολύ βραδύτερα απ' ό, τι σε άλλους ιστούς.

Τα ανθελονοσιακά αθροίζονται σε μεγάλο βαθμό στα ερυθρά και, κυρίως, τα λευκά αιμοσφαίρια του περιφερικού αίματος, πιθανώς λόγω της υψηλής περιεκτικότητας των τελευταίων σε λυσοσώματα. Τα επίπεδα των ανθελονοσιακών στα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι 2-5 φορές, και στα λευκά αιμοσφαίρια, 200 φορές μεγαλύτερα απ' ό, τι στο πλάσμα. Πάνω από 85% της συνολικής ποσότητας της χλωροκίνης του αίματος συγκεντρώνεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα πολυμορφοπύρρηνα λευκά αιμοσφαίρια και 35%, στα αιμοπετάλια.

Στα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα ανθελονοσιακά συνδέονται με ενδοκυττάρια υλικά, πιθανώς αιμοσφαιρίνη, και παγιδεύονται από ιόντα λόγω του ελαφρώς όξινου περιβάλλοντος των ερυθρών αιμοσφαιρίων συγκριτικά με το πλάσμα. Οι ασθενείς με PA έχουν επίπεδα υδροξυχλωροκίνης στα μονοπύρρηνα υψηλότερα απ' ό, τι στα ουδετερόφιλα, και στα μονοκύτταρα, απ' ό,τι στα λεμφοκύτταρα, *in vitro* (French JK et al, 1987).

Τα ανθελονοσιακά αθροίζονται στα οστά, δεδομένου ότι οι περιοχές της οστεοκλαστικής οστικής απορρόφησης έχουν λυσοσωμικά χαρακτηριστικά. Ιστολογικά έχει παρατηρηθεί αυξημένη οστική απορρόφηση στα μετατάρσια ασθενών με PA που έπαιρναν ανθελονοσιακά.

Τα ανθελονοσιακά αποβάλλονται από τα ούρα βραδέως. Ο βαθμός της νεφρικής αποβολής αυξάνεται με την οξινοποίηση των ούρων. Η υδροξυχλωροκίνη αποβάλλεται από τα κόπρανα 3 φορές περισσότερο από την χλωροκίνη και η χλωροκίνη, 3 φορές περισσότερο από την υδροξυχλωροκίνη από τα ούρα.

Περίπου 70% της χλωροκίνης αποβάλλεται αναλλοίωτο από τα ούρα, 25%, σαν δεσαιθυλοχλωροκίνη και το υπόλοιπο, με την μορφή άλλων μεταβολικών παραγώγων.

Σε ασθενείς θεραπευόμενους μακροχρόνια με ανθελονοσιακά, τα επίπεδα των φαρμάκων στο πλάσμα και τα ούρα μειώνονται κατά 50%/εβδομάδα, μικρά όμως ποσά μπορεί να ανιχνευθούν μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα. 77 ημέρες μετά την διακοπή της χλωροκίνης, η ημερήσια αποβολή της προσεγγίζει το 1 mg. Στο διάστημα αυτό, περίπου 55% της συνολικά ληφθείσας δόσης έχει αποβληθεί από τους νεφρούς.

Σε ασθενείς που διέκοψαν την αγωγή λόγω αμφιβληστροειδοπάθειας μετά από χρόνια χορήγηση χλωροκίνης, έχουν ανευρεθεί ίχνη του φαρμάκου στο πλάσμα, στα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα ούρα 5 χρόνια μετά την τελευταία δόση (Rubin M et al, 1963).

Το 20-25% μιας δόσης υδροξυχλωροκίνης αποβάλλεται αναλλοίωτο από τα ούρα και το 1/3 μεταβολίζεται σε άλλα παράγωγα. Περίπου το 8% του φαρμάκου αποβάλλεται με τα κόπρανα. Η αποβολή της υδροξυχλωροκίνης γίνεται σε 2 στάδια: Το 1^ο στάδιο έχει $t(1/2)$ περίπου 3 ημέρες, ενώ το 2^ο, περίπου 18 ημέρες.

Ο $t(1/2)$ της υδροξυχλωροκίνης στο πλάσμα ανέρχεται σε 50 ώρες. Η υδροξυχλωροκίνη ανιχνεύεται σε ελάχιστα ποσά στο μητρικό γάλα.

Σε σκύλους, μετά από μίαν απλή ενδοφλέβια έγχυση κινακρίνης 10 mg/kg, μόνο το 1% αποβάλλεται από τα ούρα εντός του πρώτου 24ώρου. Εφ' όσον, μετά από επανειλημμένες δόσεις, το φάρμακο φθάσει σε σταθερά επίπεδα, ο βαθμός της νεφρικής του αποβολής ποικίλλει ανάλογα με το σκεύασμα, αλλά γενικά δεν υπερβαίνει το 25% της συνολικής ημερήσιας δόσης.

Η υδροξυχλωροκίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ, όπου συνδέεται με γλυκουρονίδια και απεκκρίνεται σε ποσοστό 50% μέσω της χολής. Από τα παράγωγα της 4-αμινοκινολίνης, το 50-60% απεκκρίνεται από τα ούρα και 15-24% με τα κόπρανα, συγκριτικά με 8-10% για την χλωροκίνη.

Η χλωροκίνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω της οδού της N-αποαλκυλίωσης σε N-απομεθυλοχλωροκίνη και στη συνέχεια σε δισαπομεθυλοχλωροκίνη. Και οι δύο αυτοί μεταβολίτες αποβάλλονται από τα ούρα. Μέσω της οδού της N-απομεθυλίωσης της υδροξυχλωροκίνης παράγονται δύο μονο-αποαλκυλωμένα παράγωγα, η N-δισαιθυλοχλωροκίνη και η N-δισαιθυλο-υδροξυχλωροκίνη. Η N-δισαιθυλο-υδροξυχλωροκίνη αποβάλλεται από τα ούρα και απαλκυλιώνεται περαιτέρω σε δισαπομεθυλοχλωροκίνη. Άλλοι, μικρότερης σημασίας, μεταβολίτες αποβάλλονται από τα ούρα.

Η N-απομεθυλοχλωροκίνη, ενιέμενη σε πιθήκους, αποβάλλεται ταχέως (McChesney EW et al, 1967) και, εκτός από μικρές ποσότητες ενός μεταβολίτη του καρβοξυλικού οξέος, δεν έχουν ανευρεθεί περαιτέρω προϊόντα αποδόμησης. Η N-απομεθυλοχλωροκίνη και η N-δισαπομεθυλοχλωροκίνη πιθανώς είναι ενεργοί παράγοντες (Aderonymou AF, 1984).

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΜΕ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ - ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Η μέτρηση των επιπέδων των ανθελονοσιακών στον ορό έχει αμφίβολη κλινική σημασία. Ακόμα και στις συνήθεις δόσεις, τα επίπεδά τους στον ορό εξατομικεύονται σημαντικά. Σε ασθενείς με RA, δεν διαφέρουν σε ανταποκρινόμενους, συγκριτικά με μη ανταποκρινόμενους, σε 250 mg χλωροκίνης ημερησίως (Wollheim FA et al, 1978).

Τα επίπεδα στο πλάσμα δεν παραλληλίζονται με την ανταπόκριση στην υδροξυχλωροκίνη, αλλά μπορεί να σχετίζονται με την τοξικότητά της. Υψηλά επίπεδα στον ορό συνδέονται με αυξημένη τοξικότητα, αλλά το χαμηλότερο αποτελεσματικό και ασφαλές επίπεδο των ανθελονοσιακών δεν είναι γνωστό.

Οι γαστρεντερικές επιπλοκές συνδέονται με αυξημένες συγκεντρώσεις υδροξυχλωροκίνης στο αίμα, ενώ οι συγκεντρώσεις της δισαιθυλο-υδροξυχλωροκίνης στο αίμα σχετίζονται ασθενώς με την αποτελεσματικότητα της υδροξυχλωροκίνης (Munster T et al, 2002).

Στα ρευματικά νοσήματα, οι επιθυμητές συγκεντρώσεις της υδροξυχλωροκίνης στον ορό υπολογίζονται σε $380 \mu\text{g/l}^{-1}$ ($1.2 \times 10^{-6}\text{M}$) (MacKenzie AH and Scherbel AL, 1980).

Ο μηχανισμός δράσης των ανθελονοσιακών στη θεραπεία του ΕΛ είναι άγνωστος. Ωστόσο, φαίνεται να έχουν ανοσοτροποποιητική δράση, χωρίς να προκαλούν γενικευμένη ανοσοκαταστολή.

Μηχανισμοί δράσης των ανθελονοσιακών στο Δερματικό Ερυθματώδη Λύκο (ΔΕΛ)

Σταθεροποιούν τις λυσοσωματικές μεμβράνες

- Αναστέλλουν τη σύνθεση προσταγανδινών
- Αναστέλλουν τη σύνθεση προφλεγμονωδών κυτταροκινών
- Ασκούν ανοσοκατασταλτική δράση
- Αναστέλλουν την αντιγονική παρουσίαση και την κυτταροεπαγόμενη κυτταροτοξικότητα
- Μειώνουν τα επίπεδα κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων
- Αναστέλλουν την υπεροξειδωση των λιπιδίων
- Ασκούν αντιοξειδωτική δράση
- Επάγουν την κυτταρική απόπτωση

- Αναστέλλουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων
- Διαθέτουν φωτοπροστατευτικές ιδιότητες

Τα ανθελονοσιακά στο ουδέτερο pH του πλάσματος βρίσκονται σε μη πρωτονιωμένη λιποδιαλυτή μορφή, με αποτέλεσμα να διέρχονται τις κυτταρικές μεμβράνες. Όταν εισέρχονται στο όξινο περιβάλλον κυτταροπλασματικών κυστιδίων, όπως στα λυσοσώματα, παράγουν θετικά φορτισμένα μόρια με την πρόσληψη δευτέρου πρωτονίου, τα οποία δεν μπορούν να εξέλθουν από τα κυστίδια και αυξάνουν το ενδοκυστικό pH, από 4.0 σε περίπου 6.0. Η αύξηση του ενδοκυστικού pH οδηγεί με τη σειρά της σε σταθεροποίηση των λυσοσωμάτων σε “τραυματισμένα” κύτταρα και σε αναστολή της απελευθέρωσης βλαπτικών πρωτεασών από τα λυσοσώματα. Στα μακροφάγα η αύξηση του ενδοκυστικού pH οδηγεί σε ελάττωση της επεξεργασίας των αντιγόνων και της αντιγονοπαρουσίασης, αναστολή της δραστηριότητας των φωσφολιπασών, διαταραχές ανακύκλωσης των κυτταρικών μεμβρανών, των μεμβρανικών υποδοχέων και των μορίων MHC, τάξης II και σχηματισμό κυτταρικών εγκλείστων, καταστάσεις που στο σύνολό τους διαταράσσουν τη δραστηριότητα των μακροφάγων (χημειοταξία, φαγοκυττάρωση, επεξεργασία αντιγόνων, σχηματισμό φαγολυσοσωμάτων, απελευθέρωση κυτταροκινών (IL-1, IL-2 και TNF-α). Ανάλογα φαίνεται να επηρεάζονται και άλλα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, όπως τα κύτταρα Langerhans, τα δενδριτικά κύτταρα της επιδερμίδας και τα επιδερμικά κύτταρα. Οι διαταραχές της αντιγονοπαρουσίασης με τη σειρά τους, αναστέλλουν την ενεργοποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την απελευθέρωση κυτταροκινών από αυτά (IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6) την παραγωγή αυτοαντισωμάτων και τη δραστηριότητα των NK κυττάρων.

Η UVB έχει δειχθεί πως αυξάνει τη δραστηριότητα της φωσφολιπάσης A2 στο δέρμα. Τα ανθελονοσιακά φάρμακα φαίνεται να έχουν και αντιφλεγμονώδη δράση, αναστέλλοντας τις φωσφολιπάσες A2 και C, ένζυμα που καταλύουν την αντίδραση απελευθέρωσης του αραχιδονικού οξέος από τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης.

Το αραχιδονικό οξύ είναι ένα πολυακόρεστο λιπαρό οξύ αποτελούμενο από 20 άτομα άνθρακα, το οποίο μπορεί να ακολουθήσει δύο εξελικτικές οδούς: στη μία μετατρέπεται σε προσταγλανδίνες, προστακυκλίνες και θρομβοξάνια με τη δράση της κυκλοοξυγενάσης και στην άλλη σε υδροϋπροξ-, υδροξυ-λιπαρά οξέα και λευκοτριένια με τη δράση της λιποοξυγενάσης. Η φωσφολιπάση A2 επίσης εμπλέκεται και στην υπεροξειδωση των λιπιδίων.

Η χλωροκίνη:

1. αναστέλλει την επαγόμενη από την UV ακτινοβολία υπεροξειδωση των λιπιδίων, ενώ παράλληλα προστατεύει από τις οξειδωτικές βλάβες, που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες.
2. αναστέλλει την απελευθέρωση ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα, ενώ από την άλλη πλευρά πιθανώς να αδρανοποιεί τη δραστηριότητα του ενζύμου, που ευθύνεται για τον καταβολισμό της ισταμίνης (histamine-N-methyl transferase), αυξάνοντας κατά τον τρόπο αυτό τα επίπεδά της.
3. έχει βρεθεί πως μπορεί να αποδιατάσσει συγκεκριμένα ανοσοσυμπλέγματα
4. αναστέλλει την αντιγραφή του DNA και τη μεταγραφή του RNA, γεγονός που καθιστά πιθανή τη χορήγησή της ως αντικαρκινική φαρμακευτική ουσία.
5. είναι τοξική για το κακόηθες μελάνωμα, αναστέλλει την αύξηση των κακοήθων όγκων του μαστού και του παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος
6. ενισχύει την αποτελεσματικότητα της υπερθερμίας και της ακτινοθεραπείας
7. πιθανώς ελαττώνει την παραγωγή οιστρογόνων, τα οποία και συσχετίζονται με τις εξάρσεις της νόσου
8. φαίνεται να αυξάνει τον ουδό για τα αλγεινά ερεθίσματα, γεγονός που αιτιολογεί την βελτίωση των αρθραλγιών.

Η **κινακρίνη** ενεργοποιεί τη φυσική ανοσία, αναστρέφει την αντίσταση σε διάφορα χημειοθεραπευτικά και ενισχύει την αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας, προστατεύοντας συγχρόνως το DNA από τις θραύσεις της διπλής έλικας στη διάρκεια της εφαρμογής της.

Τα συστηματικώς χορηγούμενα ανθελονοσιακά συσσωρεύονται στο δέρμα κι έχουν φωτοπροστατευτική δράση, απορροφώντας σημαντικά ποσοστά UV ακτινοβολίας, ανάλογα της συγκέντρωσής τους και περιορίζοντας τις φλεγμονώδεις διεργασίες που πυροδοτούνται από τη UV ακτινοβολία. Ωστόσο, τα ανθελονοσιακά μπορούν να επάγουν και αντίδραση φωτοευαισθησίας.

Η χλωροκίνη και η υδροξυχλωροκίνη έχουν αντιθρομβωτική δράση, καθώς αναστέλλουν τη συσσώρευση και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων ή την επαγόμενη από τα IgG αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ενεργοποίησή τους.

ΥΔΡΟΞΥΧΛΩΡΟΚΙΝΗ

- Χημικό όνομα: 2-[[4-[7-Chloro-4-quinolinyl)amino]-pentyl]ethylamino]ethanol
- Μοριακός τύπος : $C_{18}H_{26}ClN_3OH$



Δράσεις υδροξυχλωροκίνης

- Μειώνει τα επίπεδα των IL-6, sCD8 και sIL-2R, σε ασθενείς με ΣΕΛ (Wallace DJ et al, 1993).
- Δεν παρεμβαίνει στην αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων σε πειραματόζωα εμβολιασθέντα για τυφοειδή πυρετό (Thompson GR and Bartholomew L, 1964). Ινδόχοιροι θεραπευόμενοι με χλωροκίνη δεν αναπτύσσουν άμεσες ή επιβραδυνόμενου τύπου αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην φυματίνη (Pomeranz JR et al, 1963).
- Η υδροξυχλωροκίνη περιορίζει την αποβολή της πορφυρίνης από τα ούρα και βελτιώνει την όψιμη δερματική πορφυρία (Malkinson FO and Levitt L, 1980).
- Η χλωροκίνη έχει υπογλυκαιμική δράση, γι' αυτό και μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Παρόμοια, η υδροξυχλωροκίνη βελτιώνει τον έλεγχο του σακχάρου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ανθεκτικό στις σουλφονουλουρίες (Gerstein HC et al, 2002).

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΥΔΡΟΞΥΧΛΩΡΟΚΙΝΗΣ

- Δισκοειδής ερυθηματώδης λύκος
- Ελονοσία
- Πρόληψη και θεραπεία ελονοσίας από *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium Vivax*
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Δερματικός ερυθηματώδης λύκος

ΆΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΘΕΙ ΣΤΗΝ ΥΔΡΟΞΥΧΛΩΡΟΚΙΝΗ :

- Νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Ψωριασική αρθρίτιδα
- Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
- Δισκοειδής - ύποξυς δερματικός λύκος
- Νεανική δερματομυοσίτιδα
- Παλίνδρομος ρευματισμός
- Ηωσινοφιλική περιτονίτιδα
- Διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα
- Πυροφωσφορική αρθροπάθεια
- Νόσος Lyme
- Σύνδρομο Sjogren (πρωτοπαθές-δευτεροπαθές)
- Δερματική αγγειίτιδα
- Πολύμορφο εξάνθημα εκ φωτός
- Οψιμη δερματική πορφυρία
- Υπερασβεστιαμία συνδεόμενη με σαρκοείδωση

Η ΥΔΡΟΞΥΧΛΩΡΟΚΙΝΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΕΛ

Η υδροξυχλωροκίνη στη θεραπεία του ερυθματώδους λύκου, χρησιμοποιείται κατά κόρον τα τελευταία χρόνια κι έχει συμβάλει τα μέγιστα στην αντιμετώπισή της. Η δόση της υδροξυχλωροκίνης προσαρμόζεται στα 200mg/ημέρα για 3-6 μήνες και στη συνέχεια μειώνονται οι ημέρες χορήγησής της.

Η έναρξη της θεραπείας με υδροξυχλωροκίνη σε άτομα πάσχοντα από ΔΕΛ συστήνεται σε περιπτώσεις με εκτεταμένες δερματικές βλάβες, σε αντοχή στην τοπική θεραπεία και σε υποτροπές. Επιπλέον έχει ένδειξη ως μονοθεραπεία σε πρώιμο ΣΕΛ, με ήπιας βαρύτητας συστηματικές εκδηλώσεις (μυαλγίες, αρθραλγίες, κόπωση, βλάβες από τους βλεννογόνους) ή σε συνδυασμό με στεροειδή για την ελάττωση της δοσολογίας των τελευταίων.

Η υδροξυχλωροκίνη αποτελεί το καλύτερα ανεκτό από τα ανθελονοσιακά και όταν υπάρξει απόκριση, η δοσολογία μειώνεται σε δόση συντήρησης στα 200mg/ημέρα. Σημαντικό είναι να λαμβάνουμε υπ' όψιν, ότι το κάπνισμα πιθανότατα να ευθύνεται για την αναποτελεσματικότητα της θεραπείας με υδροξυχλωροκίνη σε ασθενείς με ΔΕΛ, εξαιτίας επαγωγής των ηπατικών μικροσωματικών ενζύμων και επακόλουθης τροποποίησης του μεταβολισμού των φαρμάκων ή άμεσης εμπλοκής των ουσιών του καπνού στην πυροδότηση των ειδικών για τον ΕΛ δερματικών φλεγμονωδών αλλοιώσεων.

Η χλωροκίνη και η υδροξυχλωροκίνη χορηγούνται σαν προφυλακτική αγωγή σε ασθενείς με ΣΕΛ και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, καθώς μειώνουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Ωστόσο, εφόσον εγκατασταθούν θρομβοεμβολικά επεισόδια συστήνεται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της χλωροκίνης και της υδροξυχλωροκίνης, όταν χορηγούνται σε θεραπευτικές δόσεις αφορούν σε:

1. Δερματικές εκδηλώσεις
2. Γαστρεντερικές διαταραχές
3. Διαταραχές στο μυοσκελετικό και κεντρικό νευρικό σύστημα
4. Καρδιακή-πνευμονική συμμετοχή

Κυρίως όμως οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά με οφθαλμολογική εξέταση για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου τοξικής αμφιβληστροειδοπάθειας, από τη χρόνια λήψη ανθελονοσιακών, κατάστασης που σχετίζεται με την αθροιστική δόση του φαρμάκου που έλαβε ο ασθενής. Τα φάρμακα απεκκρίνονται πολύ αργά από τον οργανισμό, ενώ εμφανίζουν τάση συσσώρευσης στους ιστούς που περιέχουν μελανίνη, όπως ο χοριοειδής χιτώνας και το μελάγχρουν επιθήλιο.

Η υδροξυχλωροκίνη είναι πολύ ασφαλέστερη, με τον κίνδυνο να αυξάνει σε δόσεις μεγαλύτερες των 6,5mg/kg/ημέρα. Παρά ταύτα, η πιθανότητα τοξικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε έδαφος χορήγησης υδροξυχλωροκίνης μπορεί να αυξηθεί, όταν η θεραπεία συνεχίζεται για περισσότερα από 5 χρόνια. Έχουν ταυτοποιηθεί κι άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως η υποκείμενη αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφρική ή ηπατική νόσος, η παχυσαρκία και η μεγάλη ηλικία (άνω των 60 ετών).

Η φορεία ενός πολυμορφισμού στο γονίδιο ABCA4, που ευθύνεται για τη νόσο Stargardt (νεανική δυστροφία της ωχράς), μια μορφή κληρονομικής δυστροφίας, φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης τοξικής ωχροπάθειας, ακόμη και σε χαμηλές δόσεις ανθελονοσιακών. Ασθενείς υψηλού κινδύνου καθίσταται αναγκαίο να ελέγχονται πριν την έναρξη της αγωγής και ακολούθως να παρακολουθούνται σε ετήσια βάση με βυθοσκόπηση και έλεγχο οπτικών πεδίων.

Άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών ή/και με επηρεασμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται ανά εξάμηνο. Αντίθετα, σε άτομα που ανήκουν σε ομάδες χαμηλού κινδύνου και λαμβάνουν ανθελονοσιακά συστήνεται παρακολούθηση κάθε 2-4 χρόνια. Μια νέα τεχνική που χρησιμοποιείται για την πρόωμη διάγνωση της τοξικής ωχροπάθειας από ανθελονοσιακά είναι το πολυεστιακό ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα (Multifocal ERG). Πρόκειται για μια ηλεκτροφυσιολογική δοκιμασία που εκτιμά τη διεγερσιμότητα ποικίλων περιοχών του αμφιβληστροειδούς, καταγράφοντας την αμφιβληστροειδική δραστηριότητα σαν απάντηση σε φωτεινό ερέθισμα. Τα πρώτα αποτελέσματα της μεθόδου συνηγορούν για την ύπαρξη ικανοποιητικής συσχέτισης μεταξύ των ευρημάτων της εξέτασης και του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών.


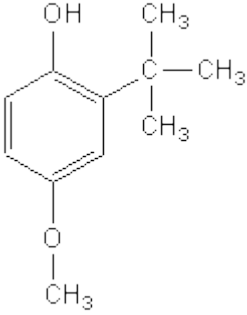
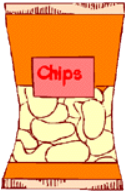
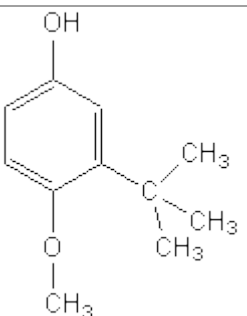
1.8 ANΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

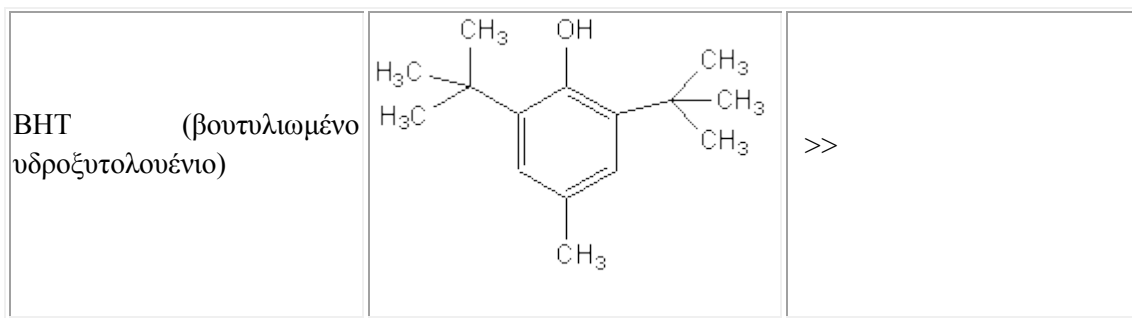
Τα αντιοξειδωτικά είναι ουσίες που επιβραδύνουν την αυτοοξείδωση των λιπαρών ουσιών και τις προστατεύουν από την επιβλαβή επίδραση του αέρα, ώστε να παραμένουν τα λιπαρά τρόφιμα εύληπτα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, με άλλα λόγια δηλαδή σταματούν το *τάγγισμα*.

Στις λιπαρές ύλες υπάρχουν φυσικά αντιοξειδωτικά όπως οι **τοκοφερόλες**. Οι τοκοφερόλες δρουν ως βιολογικά αντιοξειδωτικά στα φυτά και τους ζωικούς ιστούς. Τα περισσότερα αντιοξειδωτικά είναι αρωματικές ενώσεις που διαθέτουν μια τουλάχιστον υδροξυλική ή αμινική ομάδα.

Αντιπροσωπευτικές ουσίες χρησιμοποιούμενες ως αντιοξειδωτικά.

Πίνακας 4: Αντιπροσωπευτικές ουσίες χρησιμοποιούμενες ως αντιοξειδωτικά.

Ουσία	Χημικός τύπος	Εφαρμογές
Ασκορβικό οξύ	$C_6H_8O_6$	Σε χοιρινά λουκάνικα 
BHA (βουτυλιωμένη υδροξυανισόλη)		Παρεμποδίζουν την οξειδωτική αλλοίωση των ακορέστων λιπών και ελαίων σε πατατάκια και τυρομποκίτσες 
		

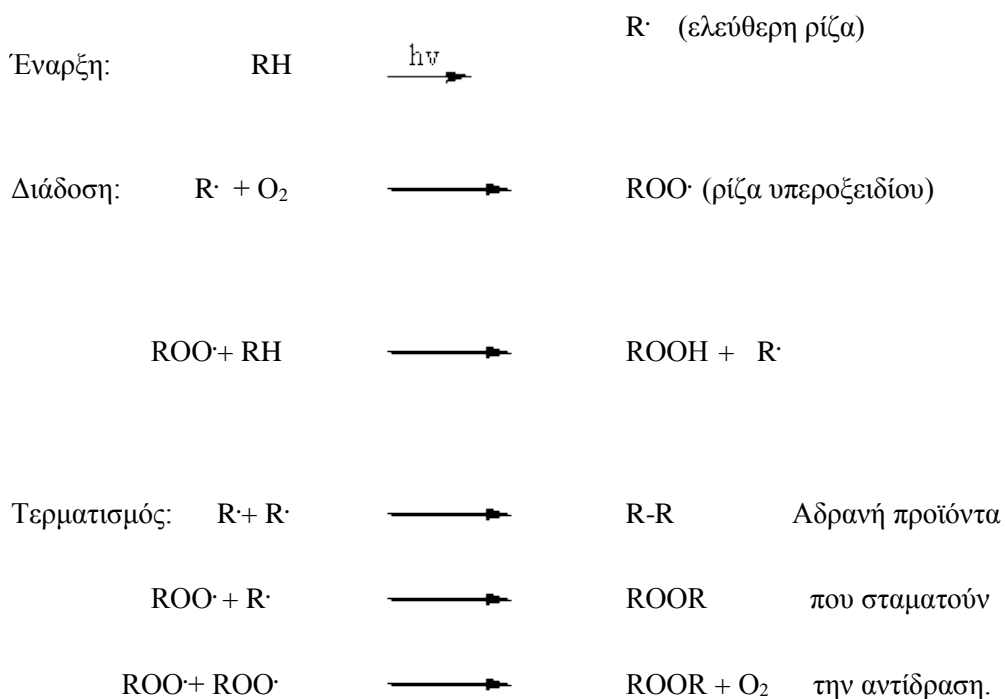


Μηχανισμός δράσης των αντιοξειδωτικών

Στην κατηγορία των αντιοξειδωτικών ανήκουν ενώσεις με διαφορετικό τρόπο δράσης:

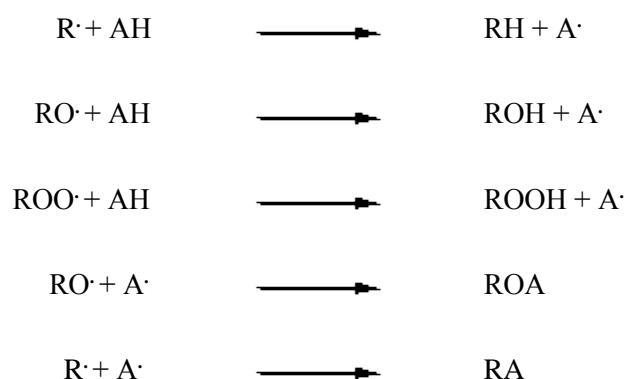
- Η δράση των φαινολικών αντιοξειδωτικών οφείλεται στην εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών του τύπου $R\cdot$ και $ROO\cdot$ που δημιουργούνται από την αυτοοξείδωση των λιπαρών ουσιών :

Αυτοοξείδωση λιπών



* **RH**: Μόριο που αυτοοξειδώνεται, π.χ. υδρογονάνθρακας, κορεσμένα λιπαρά οξέα, εστέρας, αλδεύδες.

Δράση αντιοξειδωτικών



*Τα αντιοξειδωτικά AH (φαινολικά) δίνουν άτομα υδρογόνου στις ελεύθερες ρίζες (τις ανάγουν) και τις μετατρέπουν σε αδρανείς ενώσεις. Τα αντιοξειδωτικά μιμούνται την δράση του φυσικού αντιοξειδωτικού βιταμίνη E ή τοκοφερόλη.

Ουμπικινόνη (Συνένζυμο Q10)

Περιγραφή

Το συνένζυμο Q10 ή αλλιώς ουβικινόνη είναι ένα μεγάλο μόριο, το οποίο μεταφέρει υδρογόνα (ηλεκτρόνια και πρωτόνια), κυκλοφορώντας με δύο κυρίως μορφές και το οποίο έχει σχετικά μεγάλη κινητικότητα. Είναι μια ουσία, που βρίσκεται σε μικρές ποσότητες σε κάποιες τροφές, αλλά συντίθεται και σε διάφορους ιστούς. Η βιοσύνθεση του από το αμινοξύ τυροσίνη, είναι μια σύνθετη διαδικασία που απαιτεί τη συμβολή τουλάχιστον 8 γνωστών βιταμινών (κυρίως του συμπλέγματος B) και αρκετών ιχνοστοιχείων. Είναι από τα βασικότερα συστατικά της αναπνευστικής αλυσίδας των κυττάρων (μία από τις κυριότερες μεταβολικές διεργασίες που συντελούνται στο σώμα), ενώ διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη μετατροπή της χημικής ενέργειας, με την οποία βρίσκεται "κρυμμένη" η ενέργεια στις τροφές, σε βιολογική, υπό μορφή ATP, το οποίο είναι το ενεργειακό νόμισμα του οργανισμού.

Προκειμένου λοιπόν να καταφέρουμε να προσλάβουμε μέσα από τις τροφές και τα βασικά θρεπτικά συστατικά τους (πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, λιπίδια), και εν συνεχεία, μέσα από το μεταβολισμό των παραγώγων τους (γλυκόζη, αμινοξέα και λιπαρά οξέα) να προσλάβουμε την ωφέλιμη ενέργεια με τη μορφή του ATP, καθίσταται εμφανές, το ότι αυτή είναι μια πολύ σημαντική βιολογική δραστηριότητα. Για το λόγο αυτό, η παρουσία του συνενζύμου είναι απαραίτητη στα μιτοχόνδρια, όπου συντελείται αυτή η μετατροπή, ενώ ιστοί, των οποίων η λειτουργία σχετίζεται με την απόδοση εξαιρετικά υψηλού έργου όπως το μυοκάρδιο, οι σκελετικοί μύες και ο εγκέφαλος απαιτούν αυξημένα επίπεδα Q10.

Το ανθρώπινο σώμα είναι σε θέση να συνθέσει ένα περιορισμένο ποσό του συνενζύμου Q10 στο ήπαρ, ωστόσο το υπόλοιπο πρέπει να λαμβάνεται από τη διατροφή. Τα επίπεδα του

συνενζύμου Q10 μειώνονται με την ηλικία ενώ εξαντλούνται από την έντονη σωματική άσκηση ή τυχόν ασθένεια.

Ιστορία του συνενζύμου Q10 (Ουμπικινόνη)

Το συνένζυμο ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά το 1957 στις ΗΠΑ, με απομόνωση του από μιτοχόνδρια ζωικού ιστού, ενώ την ίδια χρονιά επιστήμονες στην Αγγλία εντόπισαν στο συκώτι ποντικών σε αφθονία κάποια ουσία που έμοιαζε με το συνένζυμο. Μία χρονιά μετά, το 1958 προσδιορίστηκε η χημική δομή του, ενώ στη δεκαετία του '70 Ιάπωνες επιστήμονες προσπάθησαν να παράγουν μαζικά "καθαρό" Q10, το οποίο να χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες. Το 1978 ο Peter Mitchell πήρε το βραβείο Νόμπελ για τη συμμετοχή του στην κατανόηση της βιολογικής μεταφοράς ενέργειας και το ρόλο του συνενζύμου σε αυτό. Τη δεκαετία του 1980 υπήρξε μια αύξηση στον αριθμό αλλά και το μέγεθος των κλινικών μελετών, ενώ βρέθηκε και η αντιοξειδωτική δράση του. Από το 1957 μέχρι το 1988 τουλάχιστον 2300 μελέτες έγιναν σχετικά με το Q10, κάτι που δείχνει το μεγάλο ενδιαφέρον για την ουσία αυτή.

Πηγές Πρόσληψης

Το συνένζυμο Q είναι ευρέως διαδεδομένο στη φύση, και μπορούμε να το βρούμε σε πολλές φυτικές και ζωικές πηγές, ενώ σε κάποια μορφή του συντίθεται και στα κύτταρα (για το λόγο αυτό δεν ανήκει στις βιταμίνες κατά τον κλασσικό τους ορισμό, αν και συχνά το κατατάσσουν σε αυτές). Έτσι τα επίπεδα του συνενζύμου στον οργανισμό εξαρτώνται από την ποσότητα που θα προσληφθεί εξωγενώς, μέσα από τη διατροφή και τα συμπληρώματα που το περιέχουν, όσο και από το ρυθμό της εξωγενούς βιοσύνθεσής του.

Το συνένζυμο ανεβρίσκεται σε διάφορα τρόφιμα όπως είναι η σόγια, λιπαρά ψάρια όπως οι σαρδέλες, σκουμπρί, μοσχάρι, χοιρινό και κοτόπουλο, ξηροί καρπούς (όλοι είναι πλούσιες πηγές όπως τα αμύγδαλα, τα φιστίκια και τα καρύδια), το σουσάμι, έλαια όπως το βαμβακέλαιο, το σογιέλαιο και το ελαιόλαδο, λαχανικά όπως το μπρόκολο, το σπανάκι, το κουνουπίδι και το λάχανο, και φρούτα. Παρακάτω δίνεται ενδεικτικός πίνακας με κάποιες από τις πλουσιότερες πηγές (Πίνακας 5):

Πίνακας 5: Πηγές πρόσληψης της ουμπικινόνης από τη διατροφή.

	mg / 100 gr
ΣΟΓΙΑ	9.2
ΣΑΡΔΕΛΕΣ	6.4
ΣΚΟΥΜΠΡΙ	4.3
ΜΟΣΧΑΡΙ	3.1
ΠΥΤΙΡΟΥΧΑ ΔΗΜ/ΚΑ	2.8
ΚΟΤΟΠΟΥΛΟ	2.1
ΞΗΡΟΙ ΚΑΡΠΟΙ	1.7
ΣΠΑΝΑΚΙ	1.0

Δράση-χρήση

Το συνένζυμο Q10 είναι ένα ουσιαστικός συν-παράγοντας των ενζύμων που εμπλέκονται στη διαδικασία παραγωγής ενέργειας. Επομένως, έχει ζωτικό ρόλο στον ενεργειακό εφοδιασμό του οργανισμού, καθώς συμβάλλει στην παραγωγή ενέργειας σε ποσοστό 95%. Ο βιοχημικός μηχανισμός δράσης επιτελείται σε συνδυασμό με ένζυμα (εξού και το όνομά του ως συνένζυμο Q10) για να μετατρέψει τα σάκχαρα και το λίπος σε ενέργεια.

Επιπροσθέτως, το συνένζυμο Q10 είναι σημαντικό ως λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό εντός του σώματος, προστατεύοντας τις κυτταρικές μεμβράνες από τις βλαβερές συνέπειες των ελεύθερων ριζών, που έχουν ενοχοποιηθεί σχετικά με την παθογένεση πολλών ασθενειών και δρα κατά τρόπο συμπληρωματικό προς τη βιταμίνη E.

Διατροφικές Απαιτήσεις – Ασφάλεια

Γενικά η ημερήσια συνιστώμενη πρόσληψη για το συνένζυμο Q10 είναι 30mg, κατά προτίμηση σε τμηματικές δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ) μαζί με τα γεύματα, για καλύτερη αφομοίωση.

Ωφέλεια από την ευεργετική πρόσληψη συμπληρωμάτων με συνένζυμο Q10

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει το συνένζυμο Q10 έχει τα ακόλουθα οφέλη:

Καρδιαγγειακού συστήμα:

Βοηθά στη διατήρηση ενός υγιούς καρδιαγγειακού συστήματος, ωφελώντας τους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια

Ανοσοποιητικό σύστημα:

Το συνένζυμο Q10 προάγει την κανονική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, ενισχύοντας την παραγωγή λευκοκυττάρων & αντισωμάτων καθώς και τη δράση των κυττάρων με υψηλή ενεργειακή εξάρτηση, που εμπλέκονται στην ανοσολογική απόκριση λόγω της αντιοξειδωτικής του ιδιότητας.

Περιοδοντική νόσος:

Το συνένζυμο Q10 παίζει ζωτικό ρόλο στη διατήρηση υγιών ούλων. Μελέτες αναφέρουν στοιχεία για ανεπάρκεια του συνενζύμου Q10 σε ασθενείς με περιοδοντική νόσο. Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με εικονικό φάρμακο αναφέρουν ότι η πρόσληψη ή η τοπική εφαρμογή στα ούλα συνενζύμου Q10, πρόσφερε αξιοσημείωτη βελτίωση της κλινικής κατάστασης (π.χ. βάθος θύλακα, ρωγμές των ούλων ροή ρευστού, βαθμολογίες πλάκας), σε ασθενείς με περιοδοντική νόσο.

Ενίσχυση των αποθεμάτων ενέργειας:

Η συμβολή του Συνενζύμου Q10 στη παραγωγή ενέργειας είναι γνωστή, λόγω του ότι συμμετέχει στον μεταβολισμό που επιτελείται στα μιτοχόνδρια των κυττάρων. Η από του στόματος πρόσληψη συνενζύμου Q10 βελτιώνει την αίσθηση κοπώσεως και εξάντλησης.

Θεραπεία με στατίνες:

Σύμφωνα με μελέτες, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης πιθανόν να έχουν αρνητική επίπτωση στα επίπεδα συνενζύμου Q10. Επομένως η επαρκής συμπληρωματική χορήγηση συνενζύμου Q10 με στατίνες (σιμβαστατίνη, λοβοστατίνη, πραβαστατίνη) έχει συνεργιστική δράση και αντισταθμίζει τόσο την εξάντλησή του, η οποία επάγεται από τη χρήση στατινών, όσο και πολλές από τις δυσμενείς επιπτώσεις που προκύπτουν από τη χρήση στατινών.

Μελάνωμα:

Μειωμένα επίπεδα συνενζύμου Q10 αναφέρονται ως παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση μελανώματος.

Υπέρταση

Αρκετές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η καθημερινή πρόσληψη Co Q10 προκαλεί μικρή μείωση στην αρτηριακή πίεση (στη συστολική και πιθανόν στη διαστολική) ή ακόμη και περιορισμό ή διακοπή των αντιυπερτασικών φαρμάκων. Έχουν παρατηρηθεί μειωμένα επίπεδα του συνενζύμου Q10 σε υπερτασικά άτομα, αν και δεν είναι ξεκάθαρο εάν η έλλειψη του συστατικού αυτού προκαλεί την μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Παχυσαρκία

Σε άτομα που είναι υπέρβαρα και φαίνεται να εμφανίζουν έλλειψη CoQ10, η χρήση συμπληρωμάτων με Q10 μπορεί να επιταχύνει την απώλεια βάρους. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχει κανένα αποτέλεσμα σε όσους δεν παρουσιάζουν έλλειψη του συνενζύμου Q10.

Κόπωση και αντοχή στην άσκηση

Το Co Q10 επειδή αφενός είναι ένα αντιοξειδωτικό και αφετέρου επειδή βοηθά να μετατραπεί η τροφή σε ενέργεια, είναι ένας μαχητής της κόπωσης. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για αθλητές όπως μαραθωνοδρόμους που κάνουν παρατεταμένη αεροβική δραστηριότητα. Αυτή η δραστηριότητα γεννά ελεύθερες ρίζες ικανές να βλάψουν τα μιτοχόνδρια μέσα στα κύτταρα. Είναι εκεί που το Co Q10 ασκεί πολύ από την προστατευτική του δράση. Το Co Q10 είναι πολύ χρήσιμο για το σύνδρομο της χρόνιας κόπωσης.

Υποξία των Ιστών

Έχει αποδειχθεί ότι το CoQ10 είναι αποτελεσματικό ενάντια σε ασθένειες που σχετίζονται με μειωμένη οξυγόνωση, συμπεριλαμβανομένων και των ελκών του στομάχου.

Άλλες ωφέλειες:

Νόσος Parkinson: Κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η συμπλήρωση με το συνένζυμο Q10 επιβραδύνει την εξέλιξη και τα οφέλη των συμπτωμάτων των ασθενών με νόσο του Parkinson

Αλληλεπιδράσεις-Αντενδείξεις

Το συνένζυμο Q10 δεν έχει γνωστές αλληλεπιδράσεις ή ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο δεν συνιστάται για τις έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, καθώς τα αποτελέσματα του συνενζύμου Q10 δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Εφαλτήριο για την έναρξη της συγκεκριμένης έρευνας αποτέλεσαν δύο διαφορετικοί παράγοντες. Όσον αφορά στη μελέτη επίδρασης της υδροξυχλωροκίνης, παρατηρήθηκε ότι ενώ η συγκεκριμένη ουσία χρησιμοποιείται στην ιατρική πράξη εδώ και πολλά χρόνια, ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο αυτή συνεισφέρει στη νόσο, δεν έχει μέχρι σήμερα αποσαφηνιστεί. Το δεύτερο ερώτημα της μελέτης, επιχείρησε να διαλευκάνει, κατά πόσο η αντιοξειδωτική δράση της ουμπικινόνης (Q10) θα μπορούσε να ωφελήσει στη βελτίωση ασθενών με ερυθματώδη λύκο. Το ερώτημα αυτό γεννήθηκε με ένασμμα τα αποτελέσματα άλλων μελετών που είχαν προηγηθεί και ανέδειξαν το γεγονός ότι η ουμπικινόνη εμφανίζει ωφέλιμα αποτελέσματα σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, αλλά και η πολλαπλή σκλήρυνση. Αυτό επιτυγχάνεται διαμέσου της μείωσης στο αίμα των ασθενών μια σειρά προφλεγμονωδών και φλεγμονωδών παραγόντων, οι οποίοι πυροδοτούν την εμφάνιση, καθώς και την εξέλιξη των νόσων αυτών. Συγκεκριμένα, η μελέτη των Sanoobar et al. το 2015 έδειξε ότι η χορήγηση ουμπικινόνης προκαλεί μείωση των δεικτών φλεγμονής [TNF-a, IL-6 και MMP-9 (Matrix Metalloproteinase)] σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και συνεπώς καταστέλλει τα μονοπάτια της φλεγμονώδους απάντησης. Επιπλέον, η μελέτη των Abdollahzad H1 et al. το 2015 έδειξε ότι η MDA του ορού των ασθενών που έλαβαν Q10 μειώθηκε σημαντικά και συνεπώς ότι το Q10 έχει ωφέλιμα αποτελέσματα ως προς τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και το οξειδωτικό stress σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση δύο διαφορετικών ουσιών, της υδροξυχλωροκίνης και του συνενζύμου Q10 στο ανοσολογικό προφίλ ασθενών με διάγνωση ερυθματώδους λύκου και συγκεκριμένα, στους δείκτες ANA, anti-dsDNA, anti-Ro, anti-LA και συμπληρώματος C3 και C4, οι οποίοι αποτελούν δείκτες διάγνωσης, καθώς και παρακολούθησης της πορείας της νόσου.

- Στο πρώτο σκέλος της μελέτης διερευνήθηκε η επίδραση της υδροξυχλωροκίνης σε ασθενείς με διάγνωση ερυθματώδους λύκου, μετά από 5 μήνες χορήγησης της, όσον αφορά στη μεταβολή των δεικτών ANA, anti-dsDNA, anti-Ro, anti-LA, C3 και C4. Στόχος αυτού του εγχειρήματος ήταν να διαλευκανθεί η συμβολή ή μη της συγκεκριμένης ουσίας στην κλινική κατάσταση των ασθενών, καθώς και στην εργαστηριακή τους εικόνα, και παράλληλα πιθανώς να εντοπιστεί ο μηχανισμός με τον οποίο η υδροξυχλωροκίνη ενδεχομένως να επιτυγχάνει τη βελτίωση των ασθενών αυτών, καθώς μέχρι σήμερα αυτός παραμένει άγνωστος. Οι δείκτες ANA, anti-dsDNA, anti-Ro, anti-LA, C3 και C4 μετρήθηκαν και συγκρίθηκαν, πριν την έναρξη της θεραπείας με υδροξυχλωροκίνη, καθώς και μετά από 5 μήνες θεραπείας με αυτή σε ομάδα ασθενών με ερυθματώδη λύκο.
- Το δεύτερο σκέλος της μελέτης πραγματοποιήθηκε σε διαφορετική ομάδα ασθενών - ήδη θεραπευόμενων με υδροξυχλωροκίνη - και σκοπός ήταν η διερεύνηση της

επίδρασης-συνεισφοράς του συνενζύμου Q10 στο ανοσολογικό προφίλ ασθενών με ερυθματώδη λύκο και συγκεκριμένα στους δείκτες C3 και C4. Ειδικότερα, επιχειρήθηκε να διαλευκανθεί, κατά πόσο η επιπρόσθετη χορήγηση του συνενζύμου Q10 για 30 ημέρες, θα μπορούσε να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων των δεικτών C3 και C4.

3. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

3.1 Ασθενείς

Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες:

- ο την ομάδα Α, στην οποία εξετάσθηκε η επίδραση της υδροξυχλωροκίνης (Plaquenil® 200mg της Sanofi-Aventis A.E.B.E) και
- ο την ομάδα Β, στην οποία εξετάσθηκε η επίδραση της ουμπικινόνης (Αγουρέλαιο Q).

Στη μελέτη της ομάδας Α, συμμετείχαν συνολικά 10 ασθενείς, εκ των οποίων 7 γυναίκες και 3 άνδρες, ηλικίας 35-68 ετών. Οι ασθενείς αυτοί δεν έπασχαν από άλλη γνωστή πάθηση, τουλάχιστον στην παρούσα στιγμή της μελέτης, ούτε ελάμβαναν άλλη φαρμακευτική αγωγή. Στη μελέτη της ομάδας Β, συμμετείχαν συνολικά 11 ασθενείς, εκ των οποίων 8 γυναίκες και 3 άνδρες, ηλικίας 37-65 ετών. Οι ασθενείς αυτοί ήταν ελεύθεροι άλλης γνωστής πάθησης, τουλάχιστον στην παρούσα στιγμή της μελέτης και δεν ελάμβαναν άλλη φαρμακευτική αγωγή πέραν αυτής του Plaquenil® 200mg.

3.2 Υδροξυχλωροκίνη - Q10 (Ουμπικινόνη)

Υδροξυχλωροκίνη: Στην ομάδα Α χορηγήθηκαν δισκία θεϊκής υδροξυχλωροκίνης (Plaquenil® 200mg της Sanofi-Aventis A.E.B.E) σε δοσολογία 200mg ημερησίως.

Q10 (Ουμπικινόνη): Στην ομάδα Β χορηγήθηκε Q10 διαλυμένο σε αγουρέλαιο ελιάς σε περιεκτικότητα 3.5% w/v. Ημερησίως χορηγήθηκαν 200mg Q10, τα οποία αντιστοιχούσαν σε 7.5 ml διαλύματος.

3.3 Πρωτόκολλο της μελέτης

Το κλινικό τμήμα της εργασίας εκπονήθηκε στο Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Αθηνών «Ανδρέας Συγγρός». Η επιλογή των ασθενών έγινε με γνώμονα την ικανότητα συμμόρφωσης των ασθενών στη συνιστώμενη θεραπεία, τη διατήρηση των καθημερινών τους συνθηκών, καθώς και την απουσία λήψης άλλης φαρμακευτικής αγωγής,

η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την παρούσα μελέτη. Όπως, αναφέρθηκε ανωτέρω, οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες, την ομάδα Α, στην οποία εξετάστηκε η επίδραση της υδροξυχλωροκίνης και την ομάδα Β, στην οποία εξετάστηκε η επίδραση της ουμπικινόνης.

Και στις δύο ομάδες ασθενών ακολουθήθηκε η παρακάτω διαδικασία: Κατά την έναρξη (baseline) οι εθελοντές ασθενείς προσέρχονταν στο ιατρείο αυτοανόσων νοσημάτων του νοσοκομείου, όπου μετά την απαραίτητη ιατρική εξέταση και λήψη ιστορικού, ελάμβανε χώρα αιμοληψία (ποσότητα αίματος 6 ml) με σκοπό των προσδιορισμό των επιπέδων ANA, anti-dsDNA, anti-Ro, anti-LA, C3 και C4 (για την Α ομάδα) και C3, C4 (για τη Β ομάδα), έπειτα από νηστεία τουλάχιστον 12-14 ωρών. Η μέτρηση των παραμέτρων έλαβε χώρα στο ανοσοδερματολογικό εργαστήριο του Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός», μετά από φυγοκέντρηση για το διαχωρισμό του ορού την ημέρα της αιμοληψίας.

Η Α ομάδα ξεκίνησε θεραπεία με 200mg υδροξυχλωροκίνης ημερησίως για 5 μήνες, απουσία λήψης άλλης φαρμακευτικής αγωγής. Μετά το πέρας των 5 μηνών, οι ασθενείς επαναπροσέρχονταν στο εργαστήριο, μετά από νηστεία 12-14 ωρών, προκειμένου να γίνει επανάληψη της αιμοληψίας και επαναπροσδιορισμός των προαναφερθέντων δεικτών, με τη μέθοδο της νεφελομετρίας για τα C3 και C4 και με τη μέθοδο του ανοσοφθορισμού για τα ANA και με τη μέθοδο ELISA για τα anti-dsDNA, anti-Ro και anti-LA. Ο προσδιορισμός των C3 και C4 με νεφελομετρία έγινε με το νεφελόμετρο DELTA DIACHEL.

Η Β ομάδα ξεκίνησε θεραπεία με 200mg Q10 διαλυμένα σε αγουρέλαιο ελιάς (Αγουρέλαιο Q) περιεκτικότητας 3.5% w/v, για 30 ημέρες, παράλληλα με τη θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη (Plaquenil 200mg), στην οποία ήδη βρίσκονταν. Μετά το πέρας των 30 ημερών, οι ασθενείς επαναπροσέρχονταν στο εργαστήριο (μετά από νηστεία 12-14 ωρών), προκειμένου να γίνει επανάληψη της αιμοληψίας και επαναπροσδιορισμός των δεικτών C3 και C4. Ο προσδιορισμός διενεργήθηκε με νεφελομετρία, με το νεφελόμετρο DELTA DIACHEL.

3.4 Στατιστική Επεξεργασία

Στατιστική ανάλυση

A. Γενικά

Στην παρούσα εργασία έγινε παρουσίαση των περιγραφικών μεγεθών των δεδομένων και χρησιμοποιήθηκαν μία σειρά από παραμετρικές και μη παραμετρικές μέθοδοι ανάλυσης. Το όριο για τη σημαντικότητα σε όλες τις δοκιμές ήταν $p=0.05$. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPSS για Windows (έκδοση 23.0; SPSS, Inc, IBM Company, Chicago, IL).

B. Στατιστικά διαγράμματα

Δημιουργήθηκαν μία σειρά από στατιστικά διαγράμματα, για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων, που είτε αφορούσαν δεδομένα σε ονομαστική (πχ. ραβδογράμματα, στατιστικές πίτες), είτε σε συνεχή (πχ. ιστογράμματα) κλίμακα.

Γ. Έλεγχος κανονικότητας

Για τον έλεγχο της στατιστικής κατανομής των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε τόσο η μέθοδος *Kolmogorov-Smirnov*, όσο και η μέθοδος *Shapiro-Wilk*, που αποτελεί τη μέθοδο εκλογής σε δείγματα με μικρό μέγεθος. Και οι δύο μέθοδοι ελέγχουν αν η κατανομή του πληθυσμού, από τον οποίο προήλθε το τυχαίο δείγμα, ακολουθεί μία συγκεκριμένη κατανομή πιθανότητας (πχ. κανονική). Επιπρόσθετα, κατασκευάστηκαν διαγράμματα Q-Q για την οπτική παρατήρηση της συμπεριφοράς των δεδομένων ως προς την κανονική κατανομή.

Δ. Σύγκριση επιπέδων C3 και C4

Για τη σύγκριση των επιπέδων C3 και C4 εφαρμόστηκαν “ζευγαρωτές” μέθοδοι ανάλυσης. Στην περίπτωση δεδομένων που ακολουθούν κανονική κατανομή εφαρμόστηκε το *paired t-test*, ενώ όταν οι μεταβλητές (C3, C4) δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή εφαρμόστηκε η δοκιμασία *Wilcoxon*.

Δ1. Δοκιμασία *paired t-test*

Ο έλεγχος *paired t-test* αποτελεί μία παραμετρική μέθοδο ανάλυσης, η οποία ελέγχει αν δύο ανεξάρτητα δείγματα προέρχονται από πληθυσμούς που έχουν την ίδια μέση τιμή. Ο στατιστικός έλεγχος βασίζεται στη σύγκριση των ζευγών των παρατηρήσεων που

προέρχονται από τα δύο δείγματα. Βασική προϋπόθεση αποτελεί το γεγονός οι πληθυσμοί να ακολουθούν κανονική κατανομή, ωστόσο είναι ανθεκτικός και σε αποκλίσεις της κατανομής.

Τα αποτελέσματα των paired t-test αξιολογήθηκαν τόσο παρατηρώντας την τιμή της σημαντικότητας, όσο και με τη βοήθεια των 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Δ2. Δοκιμασία Wilcoxon

Ο έλεγχος *Wilcoxon* αποτελεί μία μη-παραμετρική μέθοδο ανάλυσης, η οποία ελέγχει αν τα ζεύγη παρατηρήσεων προέρχονται από πληθυσμούς που έχουν την ίδια τιμή διαμέσου. Είναι το αντίστοιχο του ελέγχου t-test για τη μέση τιμή σε ζεύγη παρατηρήσεων. Προϋποθέτει, ότι οι δύο πληθυσμοί ακολουθούν την ίδια κατανομή. Ο έλεγχος *Wilcoxon* βασίζεται στην διάταξη των απολύτων τιμών των διαφορών στις τιμές στα ζεύγη παρατηρήσεων.

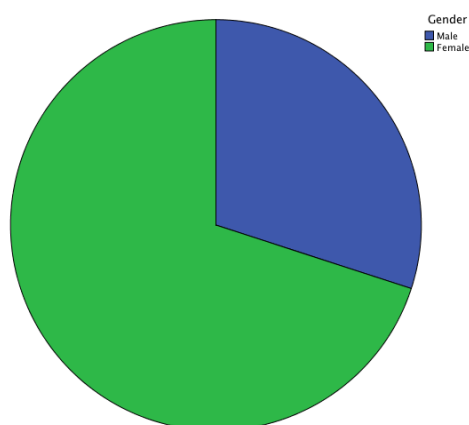
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Γ1. Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία

Γ1.1 1^ο Σκέλος της Μελέτης

Αρχικά, απεικονίστηκε γραφικά, υπό τη μορφή στατιστικής πίτας η κατανομή των εθελοντών αναφορικά με το φύλο (Σχήμα 3).

Φύλο ασθενών



Σχήμα 3: Στατιστική πίτα για την κατανομή των εθελοντών αναφορικά με το φύλο.

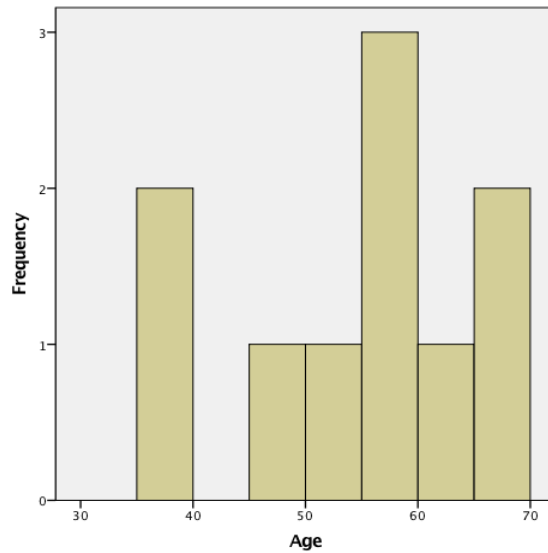
Ακολούθως, υπολογίστηκαν τα περιγραφικά στατιστικά μεγέθη αναφορικά με την ηλικία των ασθενών, που συμμετείχαν στο 1^ο Σκέλος της Μελέτης (Πίνακας 6).

Ηλικία ασθενών

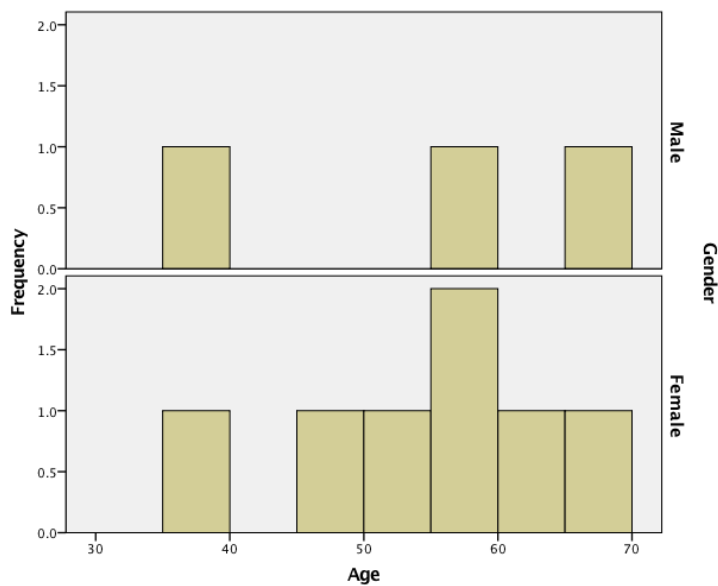
Πίνακας 6: Περιγραφικά στατιστικά μεγέθη για την ηλικία των ασθενών.

Mean		53.80
Median		57.00
Mode		59
Std. Deviation		11.223
Variance		125.956
Range		33
Minimum		35
Maximum		68
Percentiles	25	43.25
	50	57.00
	75	62.75

Βάσει αυτών των στατιστικών μεγεθών, έγινε η γραφική απεικόνιση των συγκεκριμένων δεδομένων. Κατασκευάστηκε τόσο ιστόγραμμα συχνοτήτων σχετικά με την ηλικία των ασθενών της μελέτης, όσο και ιστόγραμμα συχνοτήτων για την ηλικία των ασθενών, όταν αυτοί διακρίνονται με βάση το φύλο (Σχήμα 4 και Σχήμα 5 αντιστοίχως).



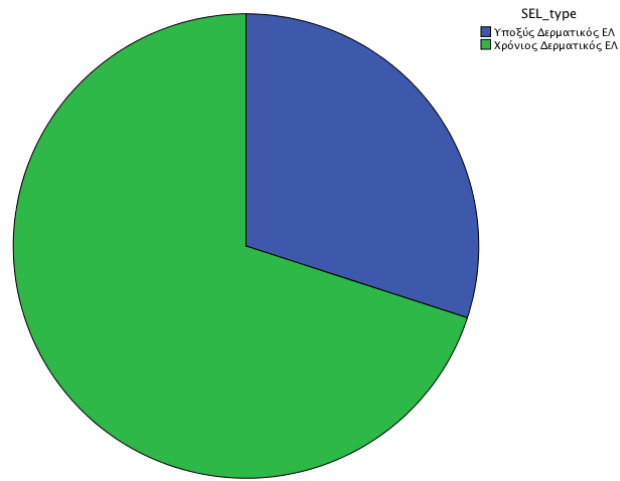
Σχήμα 4: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για την ηλικία των ασθενών της μελέτης.



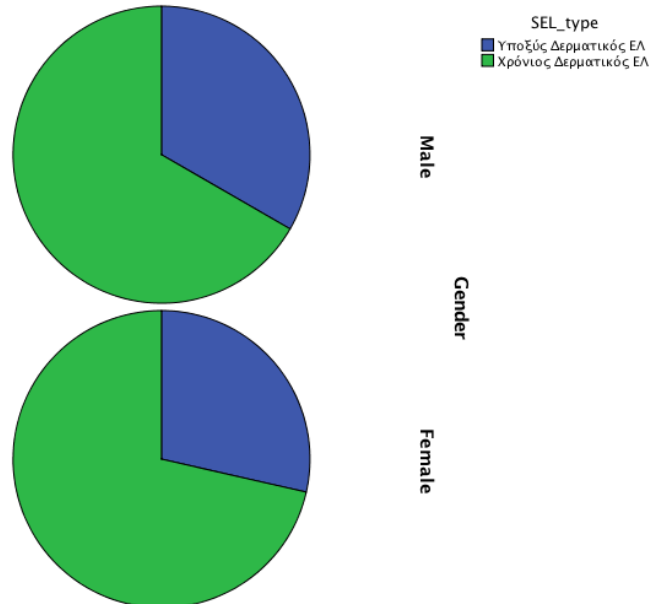
Σχήμα 5: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για την ηλικία των ασθενών, όταν διακρίνονται με βάση το φύλο.

Στη συνέχεια, κατασκευάστηκε στατιστική πίτα, η οποία υποδείκνυε την κατανομή των ασθενών που συμμετείχαν στο 1^ο Σκέλος της Μελέτης με βάση το είδος ερυθματώδους λύκου από το οποίο έπασχαν (Σχήμα 6), καθώς και το είδος του ΕΛ από το οποίο έπασχαν, με βάση το φύλο (Σχήμα 7).

Είδος Ερυθηματώδη λύκου



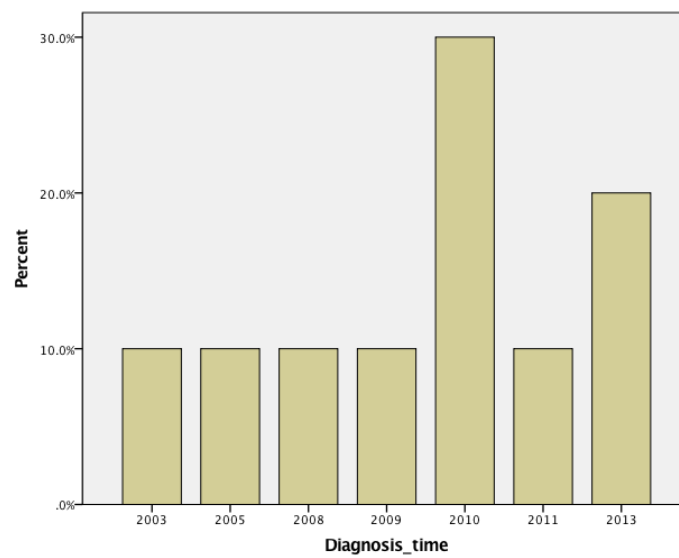
Σχήμα 6: Στατιστική πίτα για το είδος του ΕΛ



Σχήμα 7: Στατιστικές πίτες για το είδος του ΕΛ με βάση το φύλο

Επιπλέον, έγινε ραβδόγραμμα % σχετικών συχνοτήτων σχετικά με το έτος διάγνωσης της νόσου (Σχήμα 8).

Έτος διάγνωσης

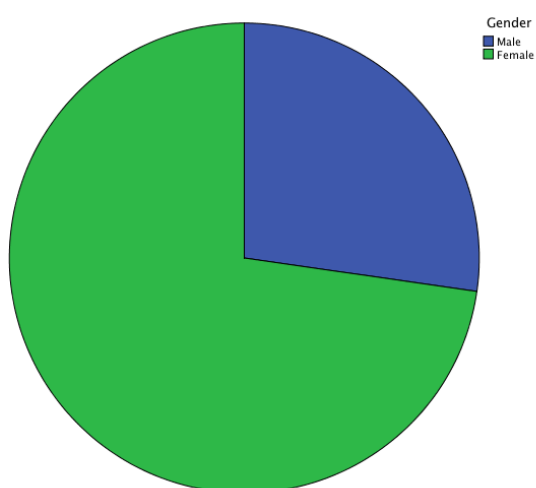


Σχήμα 8: Ραβδόγραμμα % σχετικών συχνοτήτων για το έτος διάγνωσης της νόσου.

Γ1.2 2^ο Σκέλος της Μελέτης: Συγχορήγηση Ουμπικινόνης (Q10)

Αρχικά, απεικονίστηκε γραφικά, υπό τη μορφή στατιστικής πίτας η κατανομή των εθελοντών αναφορικά με το φύλο (Σχήμα 9).

Φύλο ασθενών



Σχήμα 9: Στατιστική πίτα για την κατανομή των ασθενών αναφορικά με το φύλο.

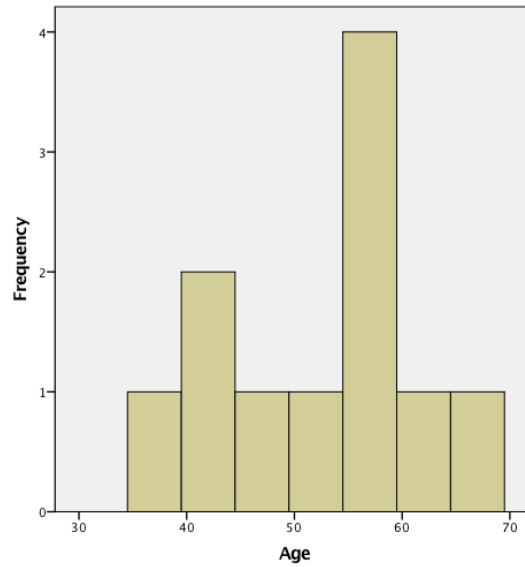
Ακολούθως, υπολογίστηκαν τα περιγραφικά στατιστικά μεγέθη αναφορικά με την ηλικία των ασθενών, που συμμετείχαν στο 2^ο Σκέλος της Μελέτης (Πίνακας 7).

Ηλικία ασθενών

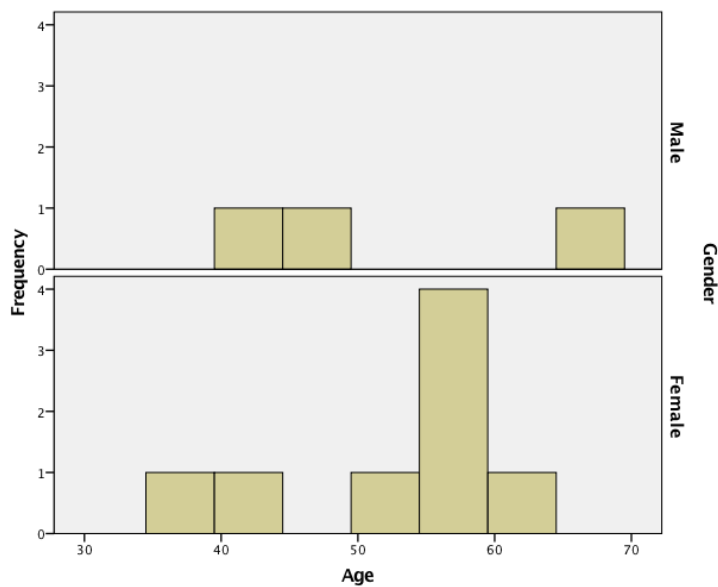
Πίνακας 7: Περιγραφικά στατιστικά μεγέθη για την ηλικία των ασθενών

Mean		52.00
Median		56.00
Mode		41
Std. Deviation		9.220
Variance		85.000
Range		28
Minimum		37
Maximum		65
Percentiles	25	41.00
	50	56.00
	75	58.00

Εν συνεχεία, κατασκευάστηκε τόσο ιστόγραμμα συχνοτήτων σχετικά με την ηλικία των ασθενών της μελέτης, όσο και ιστόγραμμα συχνοτήτων για την ηλικία των ασθενών, όταν αυτοί διακρίνονται με βάση το φύλο (Σχήμα 10 και Σχήμα 11 αντιστοίχως).



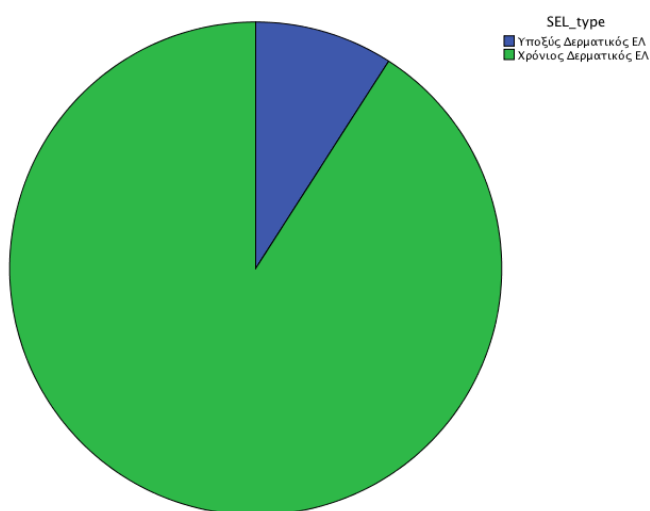
Σχήμα 10: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για την ηλικία των ασθενών της μελέτης.



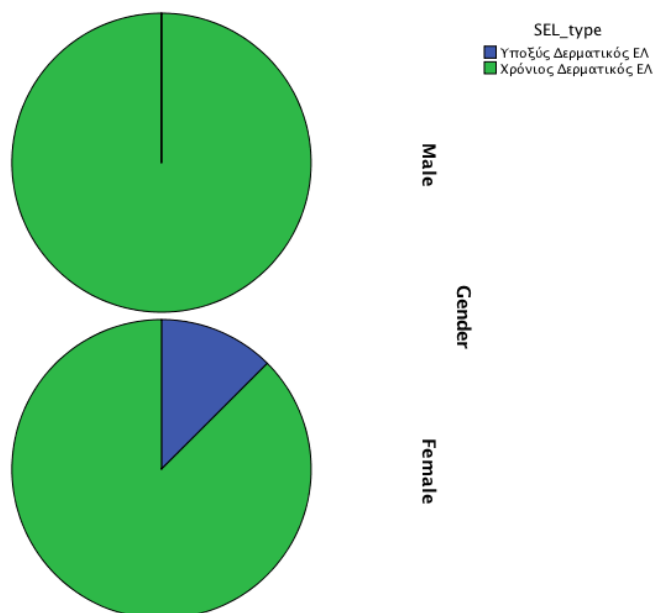
Σχήμα 11: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για την ηλικία των ασθενών, όταν διακρίνονται με βάση το φύλο.

Ακολούθως, κατασκευάστηκε στατιστική πίτα, η οποία υποδεικνύει την κατανομή των ασθενών που συμμετείχαν στο 2^ο Σκέλος της Μελέτης με βάση το είδος ερυθηματώδους λύκου από το οποίο έπασχαν (Σχήμα 12), καθώς και το είδος του ΕΛ από το οποίο έπασχαν, με βάση το φύλο (Σχήμα 13).

Είδος Ερυθηματώδη λύκου



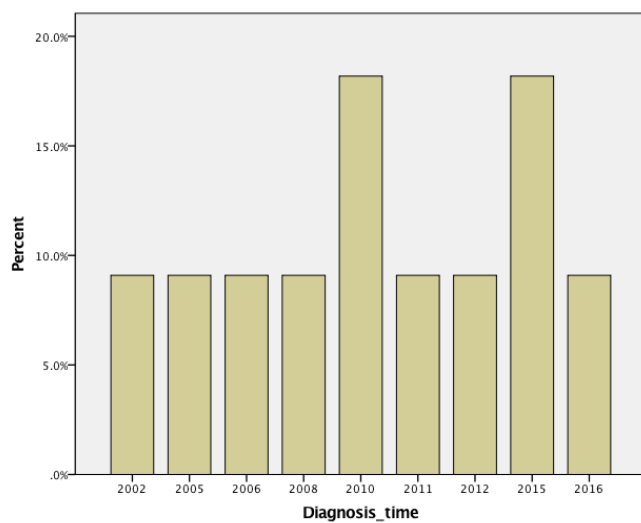
Σχήμα 12: Στατιστική πίτα για το είδος του ΕΛ



Σχήμα 13: Στατιστικές πίτες για το είδος του ΕΛ με βάση το φύλο.

Επιπλέον, έγινε ραβδόγραμμα % σχετικών συχνοτήτων σχετικά με το έτος διάγνωσης της νόσου (Σχήμα 14).

Έτος διάγνωσης



Σχήμα 14: Ραβδόγραμμα % σχετικών συχνοτήτων για το έτος διάγνωσης της νόσου

Γ2. 1^ο Σκέλος της Μελέτης

Γ2.1 Τιμές C3

Αρχικά, υπολογίστηκαν τα περιγραφικά στατιστικά μεγέθη αναφορικά με τα επίπεδα C3 πριν και μετά τη θεραπεία με υδροξυγλωροκίνη (Πίνακας 8).

Πίνακας 8: Στατιστικά μεγέθη των επιπέδων C3 πριν και μετά τη θεραπεία με υδροξυγλωροκίνη.

			Statistic	Std. Error
C3_after	Mean		109.300	7.1735
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	93.072	
		Upper Bound	125.528	
	5% Trimmed Mean		109.667	
	Median		112.050	
	Variance		514.598	
	Std. Deviation		22.6847	
	Minimum		73.0	
	Maximum		139.0	
	Range		66.0	
	Interquartile Range		42.2	
	Skewness		-.151	.687
	Kurtosis		-1.021	1.334
C3_before	Mean		89.860	11.2598
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	64.389	
		Upper Bound	115.331	
	5% Trimmed Mean		89.861	
	Median		98.100	
	Variance		1267.834	
	Std. Deviation		35.6067	
	Minimum		44.7	
	Maximum		135.0	
	Range		90.3	
	Interquartile Range		71.7	
	Skewness		-.125	.687
	Kurtosis		-1.908	1.334

Εν συνεχεία, έγινε έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων, προκειμένου να φανεί αν αυτά ακολουθούν ή όχι κανονική κατανομή, με σκοπό να αντιληφθούμε αν μπορούν να χρησιμοποιηθούν παραμετρικές μέθοδοι ανάλυσης των δεδομένων ή πρέπει να καταφύγουμε σε μη παραμετρικές μεθόδους ανάλυσης.

Έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων

Με απώτερο σκοπό επομένως τον έλεγχο της κανονικότητας των δεδομένων, έγιναν δοκιμασίες Kolmogorov/ Smirnov και Shapiro/Wilk, τα αποτελέσματα των οποίων παρατίθενται στον Πίνακα 9.

Δοκιμασίες Kolmogorov/Smirnov & Shapiro/Wilk

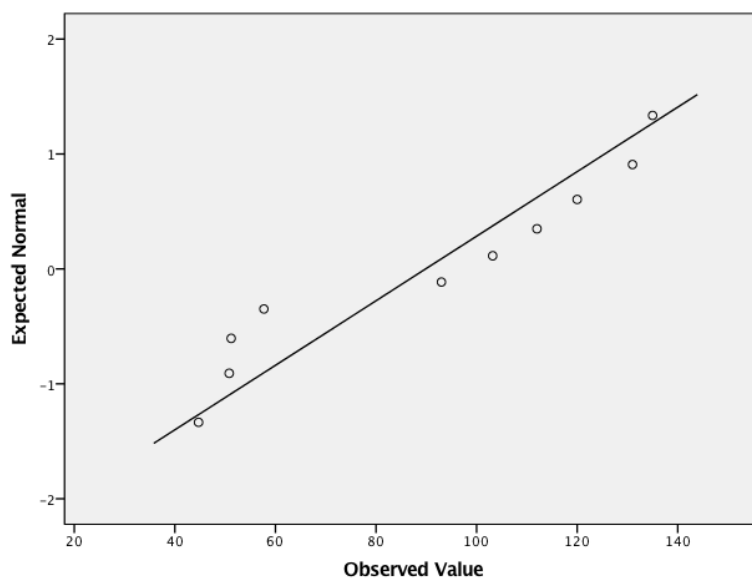
Πίνακας 9: Τιμές κριτηρίων Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk για τον έλεγχο κανονικής κατανομής των τιμών C3.

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
C3_after	.147	10	.200*	.945	10	.609
C3_before	.217	10	.200*	.877	10	.119

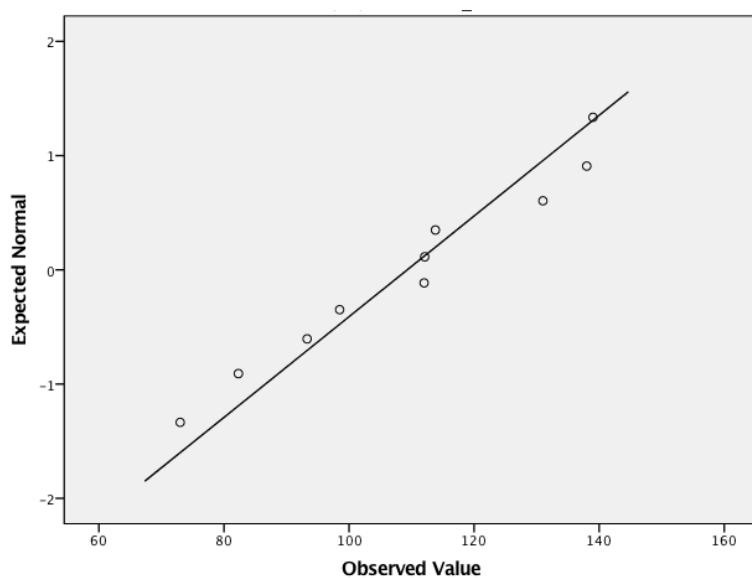
Σε όλες τις περιπτώσεις του Πίνακα 9, οι τιμές της σημαντικότητας βρέθηκαν μεγαλύτερες του 5%. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει, ότι η μεταβλητή C3 ακολουθεί κανονική κατανομή. Συνεπώς, μπορούν να εφαρμοσθούν παραμετρικές μέθοδοι ανάλυσης και πιο συγκεκριμένα θα εφαρμοστεί ο ζευγαρωτός έλεγχος t-test.

Επιπρόσθετα, κατασκευάστηκε το διάγραμμα Q-Q plot, που βασίζεται στην οπτική παρατήρηση των τιμών C3, αποσκοπώντας στη διαπίστωση ή όχι της κανονικότητας των δεδομένων. Η συγκεκριμένη διερεύνηση πραγματοποιήθηκε ξεχωριστά για τις τιμές C3 πριν και μετά τη θεραπεία (Σχήματα 15 και 16).

QQ plot



Σχήμα 15: Διάγραμμα QQ plot για τις τιμές C3 πριν τη θεραπεία.



Σχήμα 16: Διάγραμμα QQ plot για τις τιμές C3 μετά τη θεραπεία

Οπτική παρατήρηση των Σχημάτων 15 και 16 οδηγεί στην αντίληψη μίας μέτριας συμπεριφοράς κανονικής κατανομής.

Σύγκριση ανάμεσα στις δύο χρονικές περιόδους

Ακολούθως, έγινε στατιστική σύγκριση των επιπέδων C3, ανάμεσα στις δύο χρονικές περιόδους, δηλαδή πριν και μετά τη θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη (Πίνακας 10)

Πίνακας 10: Περιγραφικά στατιστικά μεγέθη των επιπέδων C3 πριν και μετά τη θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
	C3_after	109.300	10	22.6847	7.1735
	C3_before	89.860	10	35.6067	11.2598

Επιπλέον, κατασκευάστηκαν τα διαστήματα εμπιστοσύνης, με επίπεδο σημαντικότητας 95% και υπολογίστηκαν τα στατιστικά μεγέθη για τη σύγκριση των επιπέδων C3 πριν και μετά τη θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη (Πίνακας 11).

Πίνακας 11: Διάστημα εμπιστοσύνης και στατιστικά μεγέθη για τη σύγκριση των επιπέδων C3 πριν και μετά τη θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη.

		Paired Differences				Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		
					Lower		Upper
	C3_after - C3_before	19.4400	19.6675	6.2194	5.3707	33.5093	.012

Σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα, φάνηκε ότι υπάρχει στατιστικά **σημαντική διαφορά** ($p=0.012$) στις τιμές C3 ανάμεσα στις δύο χρονικές περιόδους: Τα επίπεδα C3 πριν τη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής είναι μεγαλύτερα μετά το χρονικό διάστημα όπου λαμβάνεται η θεραπεία.

Γ2.2 Τιμές C4

Αρχικά, υπολογίστηκαν τα περιγραφικά στατιστικά μεγέθη αναφορικά με τα επίπεδα C4 πριν και μετά τη θεραπεία με υδροξυγλωροκίνη (Πίνακας 12).

Πίνακας 12: Στατιστικά μεγέθη των επιπέδων C4 πριν και μετά τη θεραπεία με υδροξυγλωροκίνη

		Statistic	Std. Error	
C4_after	Mean	25.438	2.0261	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	20.855	
		Upper Bound	30.021	
	5% Trimmed Mean	25.237		
	Median	24.600		
	Variance	41.051		
	Std. Deviation	6.4071		
	Minimum	18.2		
	Maximum	36.3		
	Range	18.1		
	Interquartile Range	10.2		
	Skewness	.781	.687	
	Kurtosis	-.340	1.334	
C4_before	Mean	19.658	2.1089	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	14.887	
		Upper Bound	24.429	
	5% Trimmed Mean	19.664		
	Median	19.740		
	Variance	44.474		
	Std. Deviation	6.6689		
	Minimum	8.4		
	Maximum	30.8		
	Range	22.4		
	Interquartile Range	9.0		
	Skewness	-.123	.687	
	Kurtosis	-.252	1.334	

Έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων

Εν συνεχεία, έγινε έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων προκειμένου να φανεί αν αυτά ακολουθούν ή όχι κανονική κατανομή, με σκοπό να αντιληφθούμε αν μπορούν να χρησιμοποιηθούν παραμετρικές μέθοδοι ανάλυσης των δεδομένων ή πρέπει να καταφύγουμε σε μη παραμετρικές μεθόδους ανάλυσης.

Με απώτερο σκοπό επομένως τον έλεγχο της κανονικότητας των δεδομένων, έγιναν δοκιμασίες Kolmogorov/ Smirnov και Shapiro/Wilk, τα αποτελέσματα των οποίων παρατίθενται στον Πίνακα 13.

Δοκιμασίες Kolmogorov/Smirnov & Shapiro/Wilk

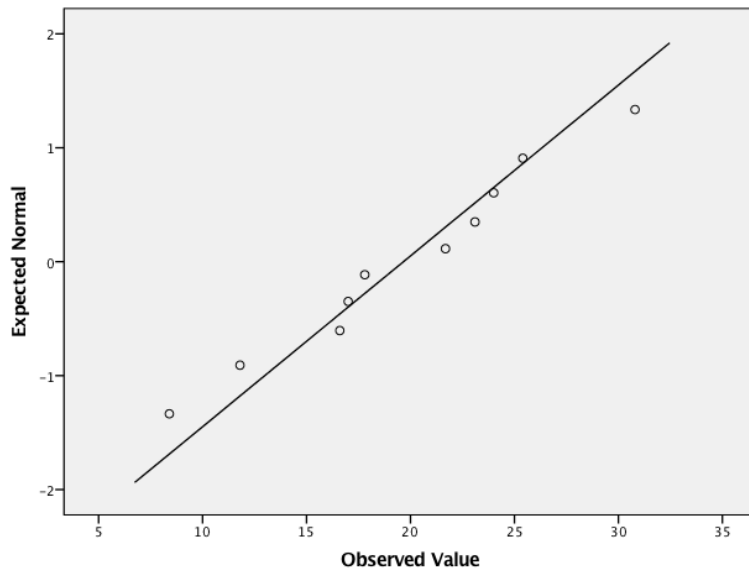
Πίνακας 13: Τιμές κριτηρίων Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk για τον έλεγχο κανονικής κατανομής των τιμών C4.

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
C4_after	.175	10	.200*	.887	10	.157
C4_before	.123	10	.200*	.981	10	.970

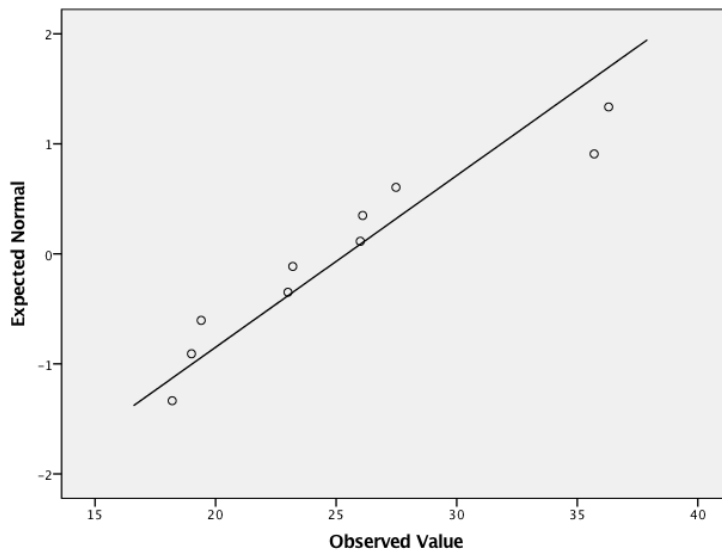
Σε όλες τις περιπτώσεις του Πίνακα 13, οι τιμές της σημαντικότητας βρέθηκαν μεγαλύτερες του 5%. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει, ότι η μεταβλητή C4 ακολουθεί κανονική κατανομή. Συνεπώς, μπορούν να εφαρμοσθούν παραμετρικές μέθοδοι ανάλυσης και πιο συγκεκριμένα θα εφαρμοσθεί ο «ζευγαρωτός» έλεγχος t-test.

Επιπρόσθετα, κατασκευάστηκε το διάγραμμα QQ plot που βασίζεται στην οπτική παρατήρηση των τιμών C4, αποσκοπώντας στη διαπίστωση ή όχι της κανονικότητας των δεδομένων. Η συγκεκριμένη διερεύνηση πραγματοποιήθηκε ξεχωριστά για τις τιμές C3 πριν και μετά τη θεραπεία (Σχήματα 17 και 18).

QQ plot



Σχήμα 17: Διάγραμμα QQ plot για τις τιμές C4 πριν τη θεραπεία.



Σχήμα 18: Διάγραμμα QQ plot για τις τιμές C4 μετά τη θεραπεία.

Οπτική παρατήρηση των Σχημάτων 17 και 18 οδηγεί στην αντίληψη μιας μέτριας συμπεριφοράς κανονικής κατανομής.

Σύγκριση ανάμεσα στις δύο χρονικές περιόδους

Ακολούθως, έγινε στατιστική σύγκριση των επιπέδων C4, ανάμεσα στις δύο χρονικές περιόδους, δηλαδή πριν και μετά τη θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη (Πίνακας 14).

Πίνακας 14: Περιγραφικά στατιστικά μεγέθη των επιπέδων C4 πριν και μετά τη θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη.

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
C4_after	25.438	10	6.4071	2.0261
C4_before	19.658	10	6.6689	2.1089

Επιπλέον, κατασκευάστηκαν τα διαστήματα εμπιστοσύνης, με επίπεδο σημαντικότητας 95% και υπολογίστηκαν τα στατιστικά μεγέθη για τη σύγκριση των επιπέδων C4 πριν και μετά τη θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη (Πίνακας 15).

Πίνακας 15: Διάστημα εμπιστοσύνης και στατιστικά μεγέθη για τη σύγκριση των επιπέδων C4 πριν και μετά τη θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη.

	Paired Differences					Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		
				Lower	Upper	
C4_after - C4_before	5.7800	6.2193	1.9667	1.3310	10.2290	.017

Βάσει των ανωτέρω δεδομένων, φάνηκε ότι υπάρχει στατιστικά **σημαντική διαφορά** ($p=0.017$) στις τιμές C4 ανάμεσα στις δύο χρονικές περιόδους: Τα επίπεδα C3 πριν τη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής είναι μεγαλύτερα μετά το χρονικό διάστημα όπου λαμβάνεται η θεραπεία.

Γ3. 2° Σκέλος της Μελέτης: Συγχορήγηση Ουμπικινόνης (Q10)

Γ3.1 Τιμές C3

Αρχικά, υπολογίστηκαν τα περιγραφικά στατιστικά μεγέθη αναφορικά με τα επίπεδα C3 πριν και μετά τη θεραπεία με ουμπικινόνη (Πίνακας 16).

Πίνακας 16: Στατιστικά μεγέθη των επιπέδων C3 πριν και μετά τη θεραπεία με ουμπικινόνη.

		Statistic	Std. Error	
C3_after	Mean	81.575	6.9623	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	66.062	
		Upper Bound	97.088	
	5% Trimmed Mean	83.087		
	Median	91.600		
	Variance	533.210		
	Std. Deviation	23.0913		
	Minimum	27.5		
	Maximum	108.4		
	Range	80.9		
	Interquartile Range	23.8		
	Skewness	-1.389	.661	
	Kurtosis	2.087	1.279	
C3_before	Mean	90.436	5.0127	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	79.267	
		Upper Bound	101.605	
	5% Trimmed Mean	89.102		
	Median	82.900		
	Variance	276.397		
	Std. Deviation	16.6252		
	Minimum	74.4		
	Maximum	130.5		
	Range	56.1		
	Interquartile Range	25.1		
	Skewness	1.570	.661	
	Kurtosis	2.481	1.279	

Έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων

Εν συνεχεία, έγινε έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων, προκειμένου να φανεί αν αυτά ακολουθούν ή όχι κανονική κατανομή, με σκοπό να αντιληφθούμε αν μπορούν να χρησιμοποιηθούν παραμετρικές μέθοδοι ανάλυσης των δεδομένων ή πρέπει να καταφύγουμε σε μη παραμετρικές μεθόδους ανάλυσης.

Με απώτερο σκοπό επομένως τον έλεγχο της κανονικότητας των δεδομένων, έγιναν δοκιμασίες Kolmogorov/Smirnov και Shapiro/Wilk, τα αποτελέσματα των οποίων παρατίθενται στον Πίνακα 16.

Δοκιμασίες Kolmogorov/Smirnov & Shapiro/Wilk

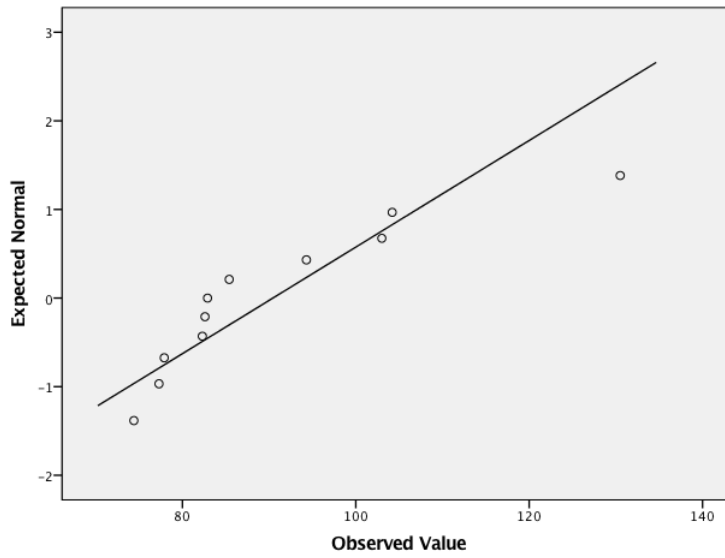
Πίνακας 17: Τιμές κριτηρίων Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk για τον έλεγχο της κανονικής κατανομής των τιμών C3.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
C3_after	.213	11	.173	.883	11	.112
C3_before	.255	11	.043	.831	11	.024

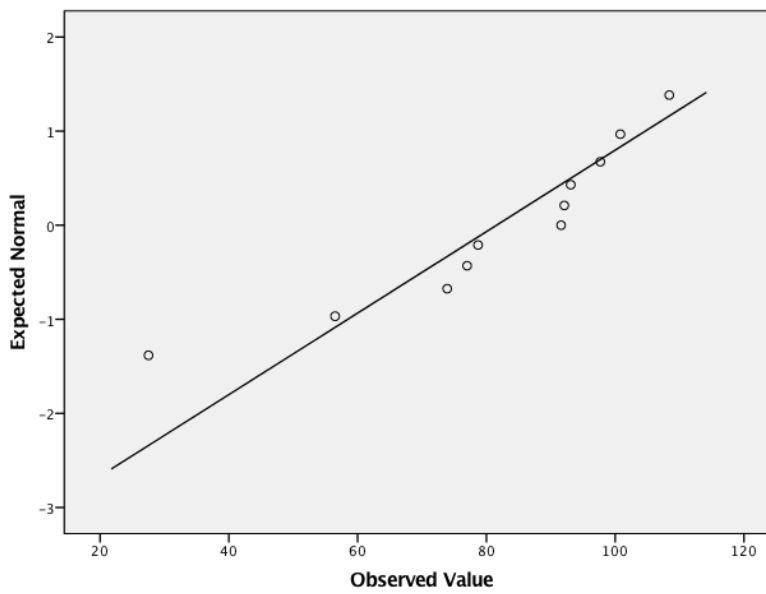
Στις τιμές του πίνακα 17, οι τιμές σημαντικότητας βρέθηκαν μικρότερες του 5%. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι η μεταβλητή C3 δεν ακολουθεί κανονική κατανομή. Συνεπώς θα πρέπει να εφαρμοσθούν μη παραμετρικές μέθοδοι ανάλυσης και ειδικότερα η δοκιμασία Wilcoxon.

Επιπρόσθετα, κατασκευάστηκε το διάγραμμα QQ plot που βασίζεται στην οπτική παρατήρηση των τιμών C3, αποσκοπώντας στη διαπίστωση ή όχι της κανονικότητας των δεδομένων. Η συγκεκριμένη διερεύνηση πραγματοποιήθηκε ξεχωριστά για τις τιμές C3 πριν και μετά τη θεραπεία (Σχήματα 19 και 20).

QQ plot



Σχήμα 19: Διάγραμμα QQ plot για τις τιμές C3 πριν τη θεραπεία.



Σχήμα 20: Διάγραμμα QQ plot για τις τιμές C3 μετά τη θεραπεία.

Σύγκριση ανάμεσα στις δύο χρονικές περιόδους

Ακολούθως, έγινε στατιστική σύγκριση των επιπέδων C3, ανάμεσα στις δύο χρονικές περιόδους, δηλαδή πριν και μετά τη θεραπεία με ουμπικινόνη (Πίνακας 18).

Εφόσον η μεταβλητή C3 δεν ακολουθεί κανονική κατανομή εφαρμόστηκε μη παραμετρική μέθοδος ανάλυσης και ειδικότερα η δοκιμασία Wilcoxon.

Wilcoxon test

Αρχικά, υπολογίστηκαν τα περιγραφικά στατιστικά μεγέθη αναφορικά με τα επίπεδα C3 πριν και μετά τη θεραπεία με ουμπικινόνη (Πίνακας 19) και στη συνέχεια κατασκευάστηκε ο πίνακας κατάταξης των τιμών C3 (Πίνακας 20).

Πίνακας 19: Περιγραφικά στατιστικά μεγέθη των επιπέδων C3 πριν και μετά τη θεραπεία με ουμπικινόνη.

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
C3_after	11	81.575	23.0913	27.5	108.4
C3_before	11	90.436	16.6252	74.4	130.5

Πίνακας 20: Πίνακας κατάταξης των τιμών C3.

	N	Mean Rank	Sum of Ranks
C3_before - C3_after <i>Negative Ranks</i>	4 ^a	5.00	20.00
<i>Positive Ranks</i>	7 ^b	6.57	46.00
<i>Ties</i>	0 ^c		
Total	11		

a. C3_before < C3_after

b. C3_before > C3_after

c. C3_before = C3_after

Asymp. Sig. (2-tailed) .247

Σύμφωνα με τα ανωτέρω δεδομένα, φάνηκε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.247 > 0.05$) στις τιμές C3 ανάμεσα στις δύο χρονικές περιόδους, δηλαδή πριν και μετά τη θεραπεία με ουμπικινόνη.

Γ3.2 Τιμές C4

Αρχικά, υπολογίστηκαν τα περιγραφικά στατιστικά μεγέθη αναφορικά με τα επίπεδα C4 πριν και μετά τη θεραπεία με ουμπικινόνη (Πίνακας 21).

Πίνακας 21: Στατιστικά μεγέθη των επιπέδων C4 πριν και μετά τη θεραπεία με Q10.

		Statistic	Std. Error	
C4_after	Mean	25.816	1.7234	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	21.976	
		Upper Bound	29.656	
	5% Trimmed Mean	25.599		
	Median	24.160		
	Variance	32.672		
	Std. Deviation	5.7160		
	Minimum	19.0		
	Maximum	36.6		
	Range	17.5		
	Interquartile Range	9.5		
	Skewness	.841	.661	
	Kurtosis	-.358	1.279	
C4_before	Mean	31.364	3.8892	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	22.698	
		Upper Bound	40.029	
	5% Trimmed Mean	29.871		
	Median	30.230		
	Variance	166.384		
	Std. Deviation	12.8990		
	Minimum	21.8		
	Maximum	67.8		
	Range	46.0		
	Interquartile Range	8.8		
	Skewness	2.609	.661	
	Kurtosis	7.655	1.279	

Έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων

Εν συνεχεία, έγινε έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων προκειμένου να φανεί αν αυτά ακολουθούν ή όχι κανονική κατανομή, με σκοπό να αντιληφθούμε αν μπορούν να χρησιμοποιηθούν παραμετρικές μέθοδοι ανάλυσης των δεδομένων ή πρέπει να καταφύγουμε σε μη παραμετρικές μεθόδους ανάλυσης

Με απώτερο σκοπό επομένως τον έλεγχο της κανονικότητας των δεδομένων, έγιναν δοκιμασίες Kolmogorov/ Smirnov και Shapiro/Wilk, τα αποτελέσματα των οποίων παρατίθενται στον Πίνακα 22.

Δοκιμασίες Kolmogorov/Smirnov & Shapiro/Wilk

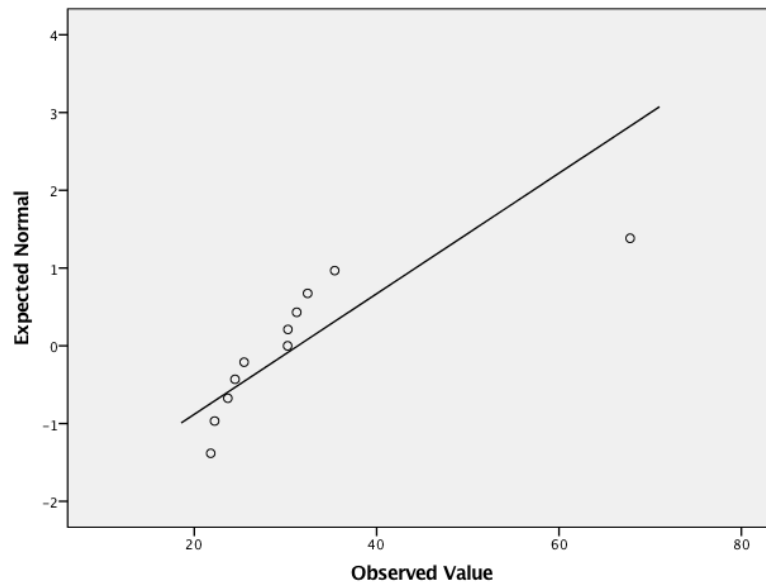
Πίνακας 22: Τιμές κριτηρίων Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk για τον έλεγχο κανονικής κατανομής των τιμών C4.

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
C4_after	.263	11	.032	.874	11	.087
C4_before	.286	11	.012	.671	11	.000

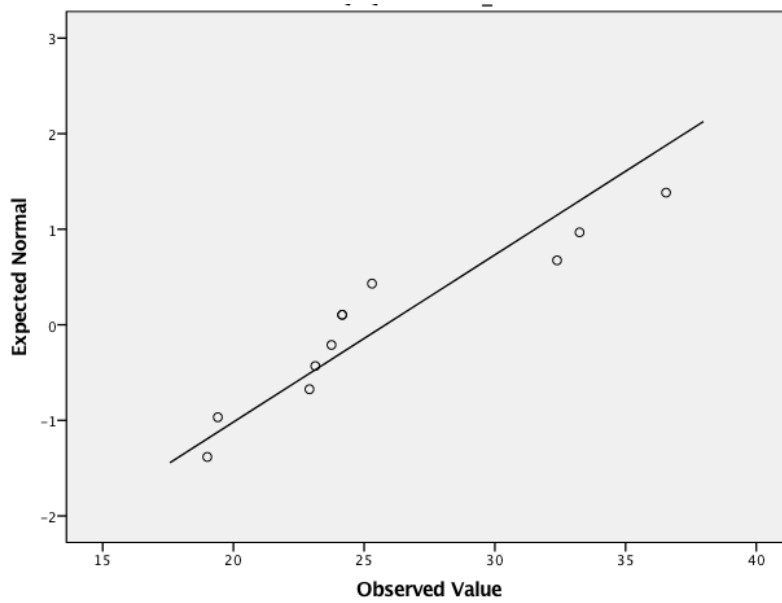
Στις τιμές του πίνακα 22, οι τιμές σημαντικότητας βρέθηκαν μικρότερες του 5%. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι η μεταβλητή C4 δεν ακολουθεί κανονική κατανομή. Συνεπώς θα πρέπει να εφαρμοσθούν μη παραμετρικές μέθοδοι ανάλυσης και ειδικότερα η δοκιμασία Wilcoxon

Επιπρόσθετα, κατασκευάστηκε το διάγραμμα QQ plot που βασίζεται στην οπτική παρατήρηση των τιμών C4, αποσκοπώντας στη διαπίστωση ή όχι της κανονικότητας των δεδομένων (Σχήμα 21 και Σχήμα 22).

QQ plot



Σχήμα 21: Διάγραμμα QQ plot για τις τιμές C4 πριν τη θεραπεία.



Σχήμα 22: Διάγραμμα QQ plot για τις τιμές C4 μετά τη θεραπεία.

Σύγκριση ανάμεσα στις δύο χρονικές περιόδους

Ακολούθως, έγινε στατιστική σύγκριση των επιπέδων C4, ανάμεσα στις δύο χρονικές περιόδους, δηλαδή πριν και μετά τη θεραπεία με ουμπικινόνη (Πίνακας 23).

Εφόσον η μεταβλητή C4 δεν ακολουθεί κανονική κατανομή, εφαρμόστηκε μη παραμετρική μέθοδος ανάλυσης και ειδικότερα η δοκιμασία Wilcoxon.

Ακολουθούν τα περιγραφικά στατιστικά μεγέθη των επιπέδων C4 πριν και μετά τη θεραπεία με ουμπικινόνη (Πίνακας 23).

Πίνακας 23: Περιγραφικά στατιστικά μεγέθη των επιπέδων C4 πριν και μετά τη θεραπεία με Q10.

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
C4_after	11	25.816	5.7160	19.0	36.6
C4_before	11	31.364	12.8990	21.8	67.8

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε η στατιστική σύγκριση των επιπέδων C4 πριν και μετά τη θεραπεία (Πίνακας 24).

Πίνακας 24: Πίνακας κατάταξης των τιμών C4.

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
C4_before - C4_after	Negative Ranks	4 ^a	4.75	19.00
	Positive Ranks	7 ^b	6.71	47.00
	Ties	0 ^c		
	Total	11		
a. C4_before < C4_after				
b. C4_before > C4_after				
c. C4_before = C4_after				

Asymp. Sig. (2-tailed) .213

Σύμφωνα με τα ανωτέρω δεδομένα, φάνηκε ότι δεν υπάρχει στατιστικά **σημαντική διαφορά** ($p=0.213 > 0.05$) στις τιμές C4 ανάμεσα στις δύο χρονικές περιόδους, δηλαδή πριν και μετά τη θεραπεία με ουμπικινόνη.

Κλινική Έκβαση Ασθενών

Πέραν της βελτίωσης των ανοσολογικών δεικτών C3 και C4, που φάνηκε να λαμβάνει χώρα μετά από τη θεραπεία πέντε μηνών με υδροξυχλωροκίνη 200mg ημερησίως, καταγράφηκαν και στοιχεία σχετικά με την κλινική κατάσταση του εκάστοτε ασθενούς, μετά το πέρας της θεραπείας αυτής. Τα δεδομένα αυτά παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. (Πίνακας 25)

Πίνακας 25: Κλινική έκβαση ασθενών μετά τη θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη.

Ομάδα Ασθενών που έλαβαν Υδροξυχλωροκίνη 200mg ημερησίως				
Ασθενής	Φύλο	Ηλικία	1η Διάγνωση	Σχόλια /Έκβαση
Ασθενής 1	Θ	55	2003	Χωρίς νέες βλάβες από το δέρμα. Βελτιωμένος κλινικά.
Ασθενής 2	Θ	62	2005	Σταθερή κλινική εικόνα σε τριχωτο και ραχη, βελτίωση κλινικής εικόνας ώτων.
Ασθενής 3	Θ	38	2010	Χωρίς αρθραλγίες, μείωση ερυθματώδους πλάκας στο πρόσωπο.
Ασθενής 4	Θ	52	2011	Βελτιωμένη κλινικά, χωρίς νέες βλάβες.
Ασθενής 5	A	35	2013	Καλή κλινική εικόνα, αύξηση MCV.
Ασθενής 6	A	59	2009	Πλήρης ύφεση βλαβών.
Ασθενής 7	A	65	2008	Σε πολύ καλή κατάσταση κλινικά, χωρίς ερυθματώδεις βλάβες παρά την έκθεση στον ήλιο.
Ασθενής 8	Θ	45	2013	Ύφεση νόσου, βελτίωση κλινικοεργαστηριακής εικόνας.
Ασθενής 9	Θ	59	2010	Χωρίς βλάβες.
Ασθενής 10	Θ	68	2010	Κλινικά χωρίς βλάβες στο δέρμα.

Αντίστοιχη καταγραφή έγινε και για τους ασθενείς που έλαβαν ουμπικινόνη 200mg ημερησίως για 30 ημέρες, με τον ακόλουθο πίνακα να συνοψίζει τα καίρια σημεία σχετικά με την κλινική τους έκβαση μετά τα πέρας της θεραπείας (Πίνακας 26).

Πίνακας 26: Κλινική έκβαση ασθενών μετά τη θεραπεία με ουμπικινόνη.

Ομάδα Ασθενών που έλαβαν Ουμπικινόνη (Συνένζυμο Q10) 200mg ημερησίως				
Ασθενής	Φύλο	Ηλικία	Τύπος Λύκου	Σχόλια /Εκβαση
Ασθενής 1	A	41	ΔΕΛ	Κλινική βελτίωση ερυθρηματωδών βλαβών
Ασθενής 2	Θ	58	ΔΕΛ Δισκοειδής Λύκος- Εντοπισμένη μορφή	Κλινικά σταθερή, χωρίς βλάβες
Ασθενής 3	Θ	37	ΔΕΛ	<ul style="list-style-type: none"> • Σε έξαρση της νόσου εργαστηριακά, πιθανότατα λόγω της αυξημένης ηλιακής ακτινοβολίας. • Σταθερός κλινικά, χωρίς σοβαρές δερματικές βλάβες. Καμία νέα βλάβη.
Ασθενής 4	A	65	ΔΕΛ (Χρόνιος Δερματικός Λύκος- Εντοπισμένη μορφή)	Κλινικά σταθερός, χωρίς βλάβες. Αναφέρει βελτίωση στην εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών της υδροξυχλωροκίνης στο γαστρεντερικό, συγκεκριμένα στο στομάχι, μετά την έναρξη της συγχορήγησης ουμπικινόνης.
Ασθενής 5	Θ	56	Χρόνιος ΔΕΛ, Lupus Erythematosus Tumidus	<ul style="list-style-type: none"> • Βελτίωση βλατίδων. • Η ασθενής είχε παρουσιάσει νέες βλατίδες στο πρόσωπο πριν την έναρξη της αγωγής, οι οποίες υφέθηκαν στην επανεξέτασή της 30 ημέρες μετά την έναρξη της ουμπικινόνης.

Ασθενής 6	Θ	56	ΔΕΛ (Δισκοειδής)	<ul style="list-style-type: none"> • Πολλές ουλωτικές βλάβες σε πρόσωπο και ώτα προ της αγωγής. • Κλινικά βελτιωμένη, ελαφρά υποχώρηση των βλαβών • Η ασθενής αναφέρει αλλαγή στην κινητικότητα του γαστρεντερικού, μείωση της προϋπάρχουσας δυσκοιλιότητας μετά τη θεραπεία και διευκόλυνση της αφόδευσης
Ασθενής 7	Α	46	ΔΕΛ, Lupus Erythematosus Tumidus	Ο ασθενής αναφέρει πως η θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη του προκάλεσε φούσκωμα, το οποίο υποχώρησε μετά την έναρξη της θεραπείας με ουμπικινόνη.
Ασθενής 8	Θ	41	Υποξύς ΔΕΛ	Σταθερή κλινικά
Ασθενής 9	Θ	57	ΔΕΛ (Χρόνιος Δερματικός Λύκος-Εντοπισμένη μορφή)	Χωρίς νέες βλάβες
Ασθενής 10	Θ	54	ΔΕΛ (Χρόνιος Δερματικός Λύκος-Εντοπισμένη μορφή)	Κλινικά σταθερή
Ασθενής 11	Θ	61	ΔΕΛ (Χρόνιος Δερματικός Λύκος-Εντοπισμένη μορφή)	<ul style="list-style-type: none"> • Κλινικά και εργαστηριακά σε άριστη κατάσταση, μετά τη θεραπεία με ουμπικινόνη • Βελτίωση εργαστηριακών (ελάττωση C3, C4)

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στο πρώτο σκέλος της παρούσας μελέτης, ανεδείχθη η θετική επίδραση της χορήγησης υδροξυχλωροκίνης 200mg στους ανοσολογικούς δείκτες C3 και C4, ασθενών με ερυθματώδη λύκο, έπειτα από πέντε μήνες θεραπείας (Ομάδα Α', αριθμός ασθενών: 10, ηλικία 35-68 ετών, 7 γυναίκες και 3 άνδρες). Εκτός των δεικτών C3 και C4, μετρήθηκαν και οι δείκτες ANA, anti-dsDNA, anti-Ro, anti-LA, οι οποίοι όμως, είτε δεν ήταν εξαρχής διαγνωστικοί, είτε ήταν αρνητικοί, οπότε δε διαφοροποιήθηκαν. Επομένως, οι παρατηρήσεις έγιναν ως προς τα επίπεδα του συμπληρώματος C3 και C4. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα συμπληρώματος C3 και C4 πριν και μετά από πέντε μήνες θεραπείας με υδροξυχλωροκίνη και ειδικότερα αύξηση των επιπέδων αυτών, γεγονός που συνεπάγεται βελτίωση της κλινικοεραστηριακής εικόνας των ασθενών, οι οποίοι συμμετείχαν στη μελέτη.

Από τις πρώτες μελέτες σχετικά με την επίδραση της υδροξυχλωροκίνης στον ανοσολογικό μηχανισμό ήταν αυτή των Pomeranz JR et al, το 1963, η οποία έδειξε ότι ινδόχοιροι θεραπευόμενοι με υδροξυχλωροκίνη δεν αναπτύσσουν άμεσες ή επιβραδυνόμενου τύπου αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην φυματίνη. Ακολούθησε το 1964 η μελέτη των Thompson GR and Bartholomew L η οποία έδειξε ότι η υδροξυχλωροκίνη δεν παρεμβαίνει στην αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων σε πειραματόζωα εμβολιασθέντα για τυφοειδή πυρετό. Αρκετά χρόνια αργότερα, η μελέτη των Wallace DJ et al, το 1993, έδειξε ότι η υδροξυχλωροκίνη μειώνει τα επίπεδα των IL-6, sCD8 και sIL-2R, σε ασθενείς με ΣΕΛ. Είναι εμφανές επομένως, το γεγονός ότι ενώ η υδροξυχλωροκίνη αποτελεί ένα πολύ βασικό φάρμακο στην αντιμετώπιση ασθενών με ερυθματώδη λύκο εδώ και πολλά χρόνια, λίγα είναι γνωστά για το πώς αυτό καθίσταται δυνατό και με ποιο μηχανισμό. Στην παρούσα μελέτη έγινε μια πρώτη προσπάθεια διερεύνησης της επίδρασης της συγκεκριμένης ουσίας, σε ανοσολογικούς δείκτες που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της νόσου, με ιδιαίτερη έμφαση στα επίπεδα συμπληρώματος C3 και C4, η οποία και απεφάνθη ότι η υδροξυχλωροκίνη αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα C3 και C4, σε ασθενείς με ΕΛ. Δίδεται μια σαφής κατεύθυνση στην παρατήρηση, ότι η επιρροή αυτή της υδροξυχλωροκίνης στο συμπλήρωμα πιθανότατα να αναδεικνύει έναν μηχανισμό δράσης αυτής στην αντιμετώπιση της νόσου, ο οποίος όμως χρήζει περαιτέρω διερεύνησης σε μοριακό επίπεδο, προκειμένου να διευκρινιστεί με σαφήνεια και να αποδειχθεί ή να καταρριφθεί. Παρά ταύτα, αποτελεί ένα εύρημα που χαράσσει ένα καινοτόμο μονοπάτι για εκ νέου επιστημονική έρευνα στο πεδίο αυτό.

Στο δεύτερο σκέλος της μελέτης διερευνήθηκε η επίδραση της συγχορήγησης συμπικνίνης 200mg διαλυμένης σε αγουρέλαιο ελιάς, σε ασθενείς ήδη θεραπευόμενους με υδροξυχλωροκίνη 200mg ημερησίως, έπειτα από 30 ημέρες θεραπείας, με σκοπό να διαλευκανθεί πιθανή επιπρόσθετη βελτίωση των ανοσολογικών δεικτών C3 και C4 στους ασθενείς αυτούς (Ομάδα Β', αριθμός ασθενών: 11, ηλικία 37-65 ετών, 8 γυναίκες και 3 άνδρες). Τα αποτελέσματα οδήγησαν στο συμπέρασμα, ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τιμών των επιπέδων C3 και C4, πριν και μετά τις 30 ημέρες

θεραπείας με ουμπικινόνη και συνεπώς αυτή δεν οδηγεί σε επιπλέον βελτίωση του ανοσολογικού προφίλ των συγκεκριμένων ασθενών.

Παρά ταύτα, αξιόλογο εύρημα αποτελεί το γεγονός ότι ορισμένοι ασθενείς (3 τον αριθμό συνολικά από τους 11 που συμμετείχαν στη μελέτη), ανέφεραν ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουμπικινόνη παρατήρησαν μείωση των γαστρεντερικών ενοχλημάτων, τα οποία παρουσίαζαν πιθανότατα ως ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με υδροξυχλωροκίνη, καθώς αυτή είναι ιδιαίτερα συχνή στους ασθενείς αυτούς. Η παρατήρηση αυτή, δημιουργεί ένα νέο ερώτημα, στο κατά πόσο η ουμπικινόνη θα μπορούσε μελλοντικά να συνεισφέρει όχι άμεσα στην ίδια τη νόσο, αλλά στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών μειώνοντας μια βασική ανεπιθύμητη ενέργεια της βασικής τους θεραπείας. Η παρατήρηση αυτή χρήζει περαιτέρω έρευνας σε μεγαλύτερη ομάδα ασθενών, προκειμένου να διαλευκανθεί αν πράγματι δύναται να μειώνει τα ενοχλήματα στο γαστρεντερικό.

Οι μελέτες σχετικά με την επίδρασή της ουμπικινόνης σε νόσους στις οποίες εμπλέκονται φλεγμονώδεις παράγοντες βρίσκονται σε εξέλιξη εδώ και αρκετά χρόνια, εξαιτίας της γνωστής αντιοξειδωτικής της δράσης. Αναφορικά με τα πιο πρόσφατα και σχετιζόμενα δεδομένα, η έρευνα των Soleimani M1 et al το 2014, που μελέτησε την αποτελεσματικότητα της ουμπικινόνης στην αναλογία Th1/Th2 σε πειραματικό μοντέλο αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας σε πολλαπλή σκλήρυνση στο C57BL/6, έδειξε ότι αυτή είναι ικανή να καταστέλλει τα μονοπάτια της φλεγμονώδους απάντησης στην πολλαπλή σκλήρυνση.

Την άποψη ότι το συμπλήρωμα ουμπικινόνης οδηγεί σε βελτίωση των φλεγμονωδών δεικτών σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, υποστηρίζει μία ακόμη μελέτη (Sanoobar M et al, το 2015), η οποία αποφαινεται ότι η χορήγηση ουμπικινόνης σε δόση 500mg προκαλεί μείωση των φλεγμονωδών δεικτών [TNF- α , IL-6, και MMP-9 (Matrix Metalloproteinase)] σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Επιπρόσθετα, οι Abdollahzad H1 et al το 2015, έκαναν μία ακόμα μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 44 ασθενείς εκ των οποίων οι 22 έλαβαν υποκατάσταση ουμπικινόνης, σε δοσολογία 100mg την ημέρα και οι υπόλοιποι 22 έλαβαν placebo για 2 μήνες. Στο αίμα των ασθενών πριν και μετά τη χορήγηση της ουμπικινόνης (Q10) και του placebo μετρήθηκαν τα MDA (μηλονική αλδεύδη), IL-6 και TNF- α . Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η MDA του ορού των ασθενών που έλαβαν Q10 μειώθηκε σημαντικά και συνεπώς, ότι το συμπλήρωμα Q10 έχει ωφέλιμα αποτελέσματα ως προς τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες και το οξειδωτικό stress σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τέλος, το 2016 οι Sanoobar M1 et al, μελέτησαν το συνένζυμο Q10 ως θεραπεία στην κόπωση και την κατάθλιψη σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. (Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή). Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων θεραπείας με Q10 σε δοσολογία 500mg/ ημέρα, παρατηρήθηκε μείωση του FSS (fatigue severity scale) στην ομάδα που έλαβε το Q10 και αύξηση του FSS στην ομάδα που έλαβε το placebo. Συνεπώς, θεωρείται ότι η χορήγηση Q10 σε αυτή τη δόση μπορεί να βελτιώσει την κόπωση και την κατάθλιψη σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση.

Μη σημαντικές μεταβολές στη φυσική δραστηριότητα και στις καθημερινές διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων κατά τη διάρκεια της μελέτης υποδεικνύουν, ότι οποιεσδήποτε μεταβολές στις υπό παρατήρηση παραμέτρους πιθανότατα οφείλονται στις υπό έρευνα ουσίες (υδροξυγλωροκίνη και συμπικινόνη αντίστοιχα).

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

A) Σε μια πρώτη προσπάθεια διερεύνησης της πιθανότητας επιρροής της υδροξυγλωροκίνης στα επίπεδα των ανοσολογικών δεικτών που εμπλέκονται με τη νόσο, διαφαίνεται το γεγονός ότι αυτή βελτιώνει τα επίπεδα των δεικτών C3 και C4. Συνεπώς, φαίνεται να οδηγεί σε βελτίωση του ανοσολογικού προφίλ των ασθενών και ενδεχομένως το γεγονός αυτό να υποδηλώνει έναν πιθανό μηχανισμό δράσης, (ο οποίος δεν έχει μέχρι στιγμής ξαναπεριγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία).

B) Όσον αφορά στην επίδραση της ουμπικινόνης επί των ανοσολογικών δεικτών C3 και C4, ασθενών με ΕΛ, αυτή δεν φαίνεται να αποφέρει σημαντική επιπρόσθετη βελτίωση σε σχέση με τη μονοθεραπεία με υδροξυγλωροκίνη.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Benedek, T.G (1997). "William Osler and development of the concept of systemic lupus erythematosus". *Semin arthritis Rheum* 27(1): 48-56.
- Cohen, M. (2004). "Systemic lupus erythematosus: diagnosis and classification". *Intern Med J* 34(12): 701-2; author reply 702-3.
- Fatovic-Ferencic, S. and K. Holubar (2004). "Early history and iconography of lupus erythematosus". *Clin Dermatol* 22(2): 100-4
- Ginzler, E.M. and O. Dvorkina (2005). "Newer therapeutic approaches for systemic lupus erythematosus". *Rheum Dis Clin North Am* 31(2): 315-28
- Holubar, K. and S. Fatovic-Ferencic (2001). "Cazenave, Kaposi and lupus erythematosus. A centennial and a sesquicentennial". *Dermatology* 203(2): 118-20
- Kuhn, A., M. Sonntag, et al. (2001). "Phototesting in lupus erythematosus tumidus-review of 60 patients". *Photochem Photobiol* 73(5): 532-6
- Kuhn, A., D. Bein, et al. (2009). "The 100th anniversary of lupus erythematosus tumidus". *Autoimmun Rev* 8(6): 441-8
- Kuhn, A., D. Richter-Hintz, et al. (2000). "Lupus erythematosus tumidus-a neglected subset of cutaneous lupus erythematosus: report of 40 cases". *Arch Dermatol* 136(8): 1033-41
- Kuhn, A., M. Sticherling, et al. (2007). "Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus". *J. Dtsch Dermatol Ges* 5(12): 1124-37
- Nelson, C.W.(1991). "Mayo and the LE cell". *Mayo Clin Proc* 66(12): 1190
- Abelson, A. K., A. M. Delgado-Vega, et al. (2009). "STAT4 associates with systemic lupus erythematosus through two independent effects that correlate with gene expression and act additively with IRF5 to increase risk". *Ann Rheum Dis* 68(11): 1746-53
- Alexiades-Armenakas, M. R., M. Baldassano, et al. (2003). "Tumid lupus erythematosus: criteria for classification with immunohistochemical analysis". *Arthritis Rheum* 49(4): 494-500.
- Andersen-Nissen, E., K.D. Smith, et al. (2007). "A conserved surface on Toll-Like receptor 5 recognizes bacterial fragellin". *J Exp Med* 204(2): 393-403.
- Andrade, F., L. Casciola-Rosen, et al. (2000). "Apoptosis in systemic lupus erythematosus . Clinical implications". *Rheum Dis Clin North Am* 26(2): 215-27.
- Angotti, C. (2004). "Immunology of cutaneous lupus erythematosus". *Clin Dermatol* 22(2): 105-12.
- Bach, J. F., A. Bendelac, et al. (2004). "The role of innate immunity in autoimmunity". *J Exp Med* 200(12): 1527-31.
- Callen, J. P., S. J. Hodge, et al. (1987). "Subacute cutaneous lupus erythematosus in multiple members of a family with C2 deficiency". *Arch Dermatol* 123(1): 66-70
- Cooper, G. S., K. M. Gillbert, et al. (2008). "Recent advances and opportunities in research on lupus: environmental influences and mechanisms of disease". *Environ Health Perspect* 116(6): 695-702

- Costner, M. I. and R. H. Grau (2006). "Update on connective tissue diseases in dermatology". *Semin Cutan Med Surg* 25(4):207-10.
- Davidson, A. and B. Diamond (2001). "Autoimmune diseases". *N Engl J Med* 345(5): 340-50.
- Renner, R. and M. Sticherling (2009). "The different faces of cutaneous lupus erythematosus". *G Ital Dermatol Venereol* 144(2): 135-47.
- Albrecht, J., L. Taylor, et al. (2005). "The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus". *J Invest Dermatol* 29(1): 45-9.
- Alexiades-Armenakas, M. (2001). "Tumid lupus erythematosus". *Dermatol online J* 7(2): 14.
- D' Cruz, D. P., M. A. Khamasta, et al. (2007). "Systemic lupus erythematosus". *Lancet* 369(9561): 587-96.
- Farley-Loftus, R., M. Mahlberg, et al. (2009). "Generalized discoid lupus erythematosus". *Dermatol Online J* 15(8): 18.
- Stratigos, A. J., Antoniou C., Stamathioudaki S., Augerinou G., Tsenga A., Katsambas A. et al. (2004). "Discoid lupus erythematosus-like eruption induced by infliximab". *Clin Exp Dermatol* 29(2): 150-3.
- Adams, L. E. and E. V. Hess (1991). "Drug -related lupus. Incidence, mechanisms and clinical implications". *Drug Saf* 6(6): 431-49.
- Ahmed, F., P. R. Kelsey, et al. (2008). "Lupus syndrome with neutropenia following minocycline therapy- a case report". *Int J Lab Hematol* 30(6): 543-5.
- Antonov, D., J. Kazandjeva, et al. (2004). "Drug-induced lupus erythematosus" *Clin Dermatol* 22(2): 157-66.
- Carroll, D. G. and L.E Cavanagh (2007). "Drug-induced lupus associated with synthetic estrogens". *Ann Pharmacother* 41(4): 702-6.
- Clauser, S., A. M. Fisher, et al. (2007). "Quinidine-induced lupus anticoagulant, hypoprothrombinemia, and antiprothrombin antibodies". *Am J Hematol* 82(4): 330.
- Arbuckle, M. R. , M. T. Mc Clain, et al. (2003). "Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. " *N Engl J Med* 349(16): 1526-33.
- Buyon, J. P. and R. M. Clancy (2003). "Maternal autoantibodies and congenital heart block: mediators, markers and therapeutic approach". *Semin Arthritis Rheum* 33(3): 140-54.
- Mortensen, E.S., K.A. Fenton, et al. (2008). "Lupus nephritis: the central role of nucleosomes revealed". *Am J Pathol* 172(2): 275-83.
- Callen, J. P. (1985). "Systemic lupus erythematosus in patients with chronic cutaneous (discoid) lupus erythematosus. Clinical and laboratory findings in seventeen patients". *J Am Acad Dermatol* 12(2): 278-80.
- Callen, J. P. and J. Klein (1988). "Subacute cutaneous lupus erythematosus. Clinical, serologic, immunogenetic, and therapeutic considerations in seventy-two patients". *Arthritis Rheum* 31(8): 1007-13.

- Bacanli, A., S. Uzun, et al. (2005). "A case of lupus erythematosus profundus with unusual manifestations". *Lupus* 14(5): 403-5.
- Black, D.R., C.A. Hornung, et al. (2002). "Frequency and severity of systemic disease in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus". *Arch Dermatol* 138(9): 1175-8.
- Jolly, M., A. E. Laumann, et al. (2004). "Lupus erythematosus tumidus in systemic lupus erythematosus: a novel association and possible role of early treatment in prevention of discoid lupus erythematosus". *Lupus* 13(1): 64-9.
- Pisoni, C. N., G. Obermoser, et al. (2005). "Skin manifestations of systemic lupus erythematosus refractory to multiple treatment modalities: poor results with mycophenolate mofetil". *Clin Exp Rheumatol* 23(3): 393-6.
- Alacron, G. S., G. McGwin, et al. (2007). "Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L)". *Ann Rheum Dis* 66(9): 1168-72.
- Araiza-Casillas, R., F. Cardenas, et al. (2004). "Factors associated with chloroquine-induced retinopathy in rheumatic diseases". *Lupus* 13(2): 119-24.
- Asch, P. H., P. Caussade, et al. (1997). "Chloroquine –induced achromotrichia. An ultrastructural study". *Ann Dermatol Veneorol* 124(8): 552-6.
- Baguet, J. P., F. Tremel, et al. (1999). "Chloroquine cardiomyopathy with conduction disorders". *Heart* 81(2): 221-3.
- Bauer, F. (1981). "Quinacrine hydrochloride drug eruption (tropical lichenoid dermatitis). Its early and late sequelae and its malignant potential: a review". *J Am Acad Dermatol* 4(2): 239-45.
- Chieragato, G., A. Peroni, et al. (1990). "Effects of hydroxychloroquine on 'band test' in discoid lupus erythematosus". *Dermatologica* 180(3): 130-2.
- D' Cruz, D. (2001). "Antimalarial therapy: a panacea for mild lupus?" *Lupus* 10(3): 148-51.
- Fernandez D., (2010). "Mtor Signaling: A central pathway to pathogenesis in lupus erythematosus". *Discovery Medicine* 9(46): 173-178.
- Αυγερινού Γ., Σταυρόπουλος Π., Κατσάμπας Α. «Δερματικός Ερυθηματώδης Λύκος». Αθήνα. 2011.
- Εθνικό Συνταγολόγιο ΕΟΦ, 2007.
- Mycek, M. J., Harvey R. A. & Champe, P. C. *Pharmacology Philadelphia: Lippincot* 2000.
- Fulgrafg, G. & Palm, D. *Φαρμακοθεραπεία. Κλινική Φαρμακολογία. Παρισιάνου. Αθήνα* 2005.
- Mortensen SA (1993). "Perspectives on therapy of cardiovascular disease with coenzyme Q10". *Clin Invest*; 71: 116-123.
- Mortensen Sa (2003). "Overview on coenzyme Q10 as adjunctive therapy in chronic heart failure". *Biofactors*; 18(1): 79-89.
- Langsjoen P, Willis R, Folkers K (1994). "Treatment of essential hypertension with coenzyme Q10". *Mol Aspects Med*; 15: 265-272.

Nakamura R, Littarru GP, Folkers K et al. (1974). "Study of CoQ10 enzymes in gingival from patients with periodontal disease and evidence for a deficiency of coenzyme Q10". *Proc Natl Acad Sci*; 71(4):1456-1460.

Hansen IL, Iwamoto Y, Kishi T et al (1976). "Gingival and leucocytic deficiencies of coenzyme Q10 in patients with periodontal disease". *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*; 14(4): 729-738.

Hanioka T, Tanaka M, Ojima M et al. (1994). "Effect of topical application of coenzyme Q10 on adult periodontitis". *Mol Aspects Med*;15(S1):241-248,

Wilkinson EG, Arnold RM, Folkers K. (1976). "Adjunctive treatment of periodontal disease with coenzyme Q10. *res ommun Chem pathol Pharmacol*; 14(4): 715-719

Shults Cw, Oakes D, Kierburtz K et al (2002). "Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline". *Arch Neurol*; 59(10): 1541-1550.

Muller T, Buttner T, Gholipour AF et al. (2003). "Coenzyme Q10 supplementation provides mild symptomatic benefit in patients with Parkinson's disease". *Neurosci Lett*; 341(3): 201-204.

Langsjoen PH, Langsjoen AM (2003). "The clinical use of HMG CoA reductase inhibitors and the associated depletion of coenzyme Q10. A review of animal and human publications. *Biofactors*"; 18(1): 101-111.

Mabuchi H, Nohara A et al (2007). "Effects of CoQ10 supplementation on plasma lipoprotein lipid, CoQ10 and liver and muscle enzyme levels in hypercholesterolemic patients treated with atorvastatin: A randomized double-blind study. *Atherosclerosis*".

Silver A, Langsjoen PH, Szabo S et al (2004). "Effect of Atorvastatin on left ventricular diastolic fuction and ability of coenzyme Q10 to reverse that dysfunction". *Am J Cardiol*; 94(10): 1306-1310.

Rusciani L, Proietti I, Rusciani a et al. (2006). "Low plasma coenzyme Q10 levels as an independent prognostic factor for melanoma progression". *J Am Acad Dermatol*; 54(2): 234-241.

Wilburn AJ, King DS, Glisson J et al. (2004). "The natural treatment of hypewrtension". *J clin Hypertens*; 6(5): 219-221.

Soja AM, Mortensen SA (1997). "Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q10 illuminated by meta-analyses of clinical trials". *Mol Aspects Med*; 18(S1): 159-168.

Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Bastagli L, Facchini A, Mariani E, Savarino L, Sassi S, Cucinotta D, Lenaz G. (2008). "Q10 and Other Micronutrients Needed for Elderly Immunity". *Am J Clin Nutr*.

Mizuno K, et al. (2008). "Antifatigue effects of coenzyme Q10 during physical fatigue". *Nutrition. Apr*;24(4):293-9.

