

Oplæg omkring bindevævssygdomme

Indlæg på Fagligt Selskab for Reumatologiske Sygeplejersker's
Landskonference d. 18. - 20. september 2023

på Comwell i Odense

Led. ovl. Jens J. Lykkegaard, MPA

Rigshospitalet

3

Systemisk inflammatorisk bindevævsimmunsygd

Bindevævssygdomme

Kollagenose

Kronisk autoimmun

U/differentieret systemisk inflammatorisk sygdom

Systemisk bindevævssygdom

Systemisk inflammatorisk bindevævssygdom

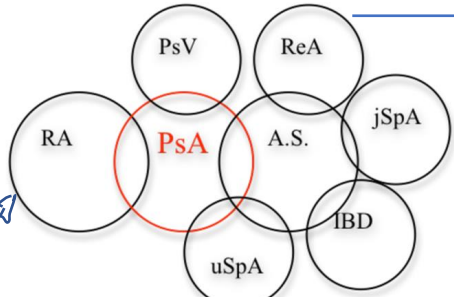
Systemisk autoimmun bevægeapparatssygdom

systemisk systemisk sygdom

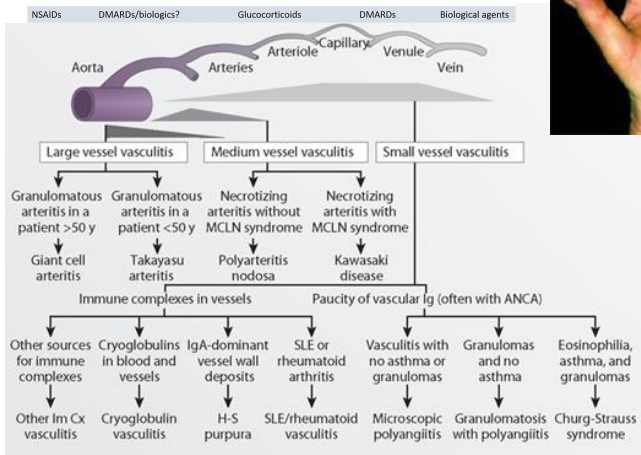
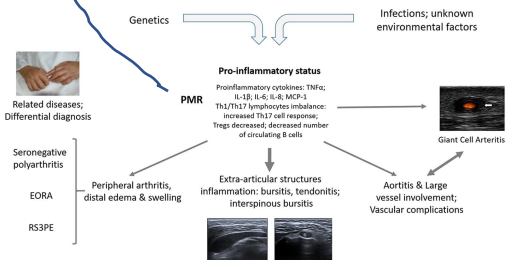
Systemisk autoimmun bindevævssygdom



Autoimmun



- PsA: psoriatic arthritis
- RA: rheumatoid arthritis
- ReA: reactive arthritis
- IBD: inflammatory bowel disease
- AS: ankylosing spondylitis
- PsV: psoriasis vulgaris
- jSpA: juvenile spondyloarthritis
- uSpA: undifferentiated spondyloarthritis



Source: Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH: Current Diagnosis & Treatment: Rheumatology, 3rd Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

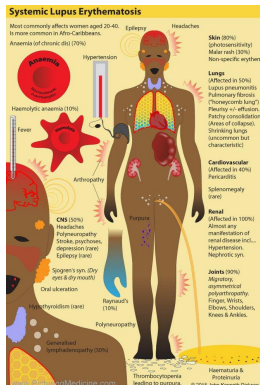
Infektion

Postinfektios ReA

- B27-associeret (Chlamydia urogenitalt, Yersinia, Salmonella etc. samt tarminfektion)
- Virusassocieret (parvo-B19, hepatitis B og C, alfavirus m.fl.)

Septisk

- Septisk arthritis
- Osteomyelitis
- Discitis
- Spondylitis
- Viræmi

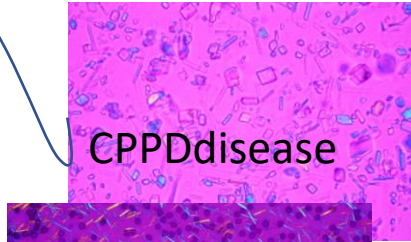


Degenerativ

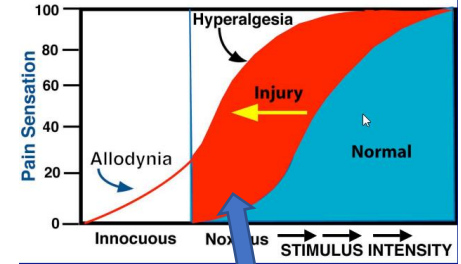
Metabolisk

CPPDdisease

Art. urica



Graph showing normal pain sensation (blue); hyperalgesia (red) & allodynia

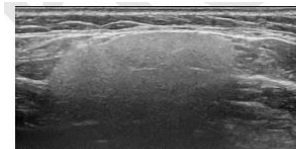


Belastning

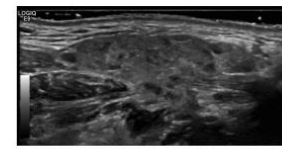
- Akut
- Overbelastning

Inflammation

Symptomer efter hvilket væv der rammes



Ul af normal gl. submandibularis.



Ul af gl. submandibularis med specifikke SS forandringer gr 2.

Overlap

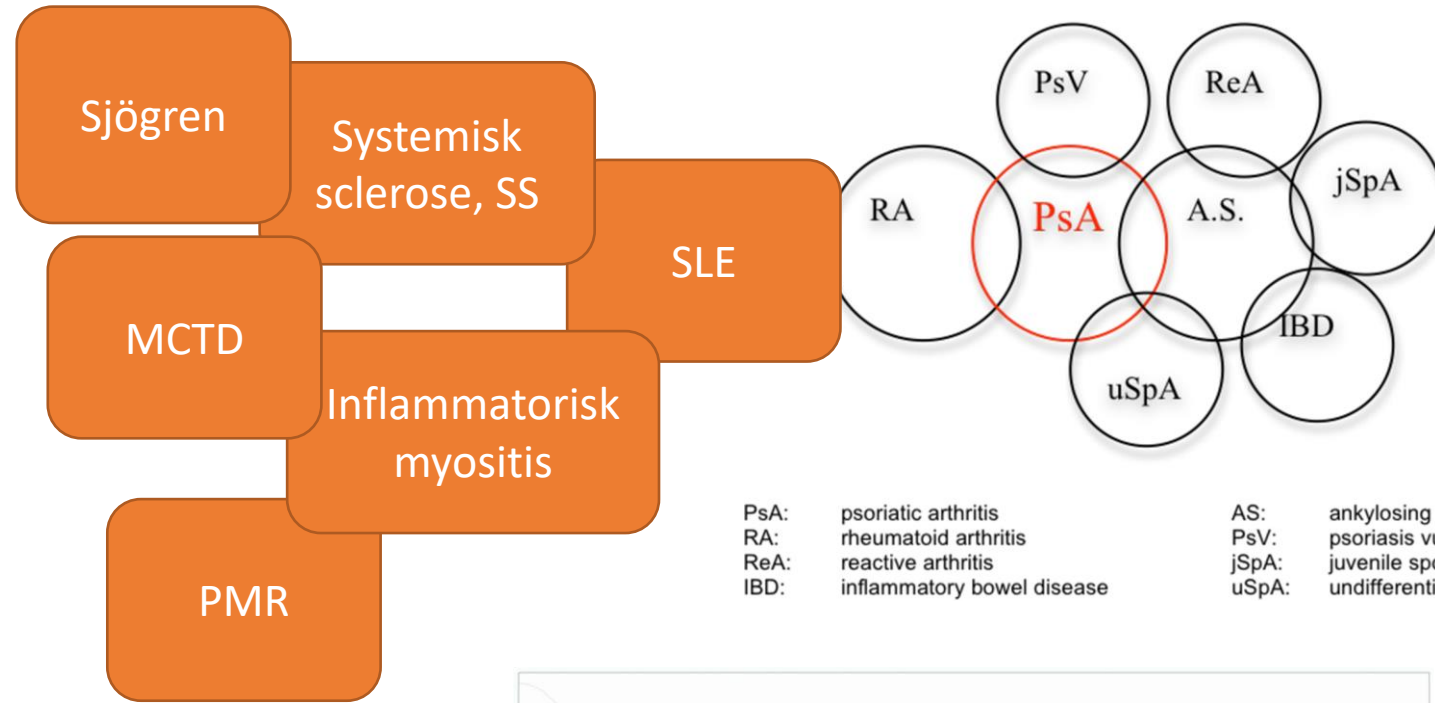
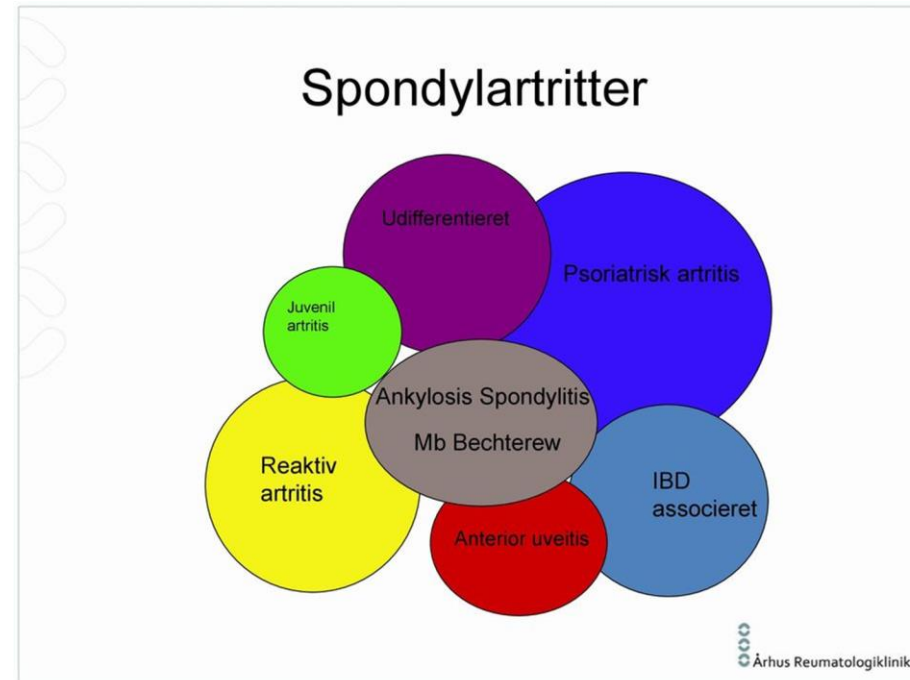
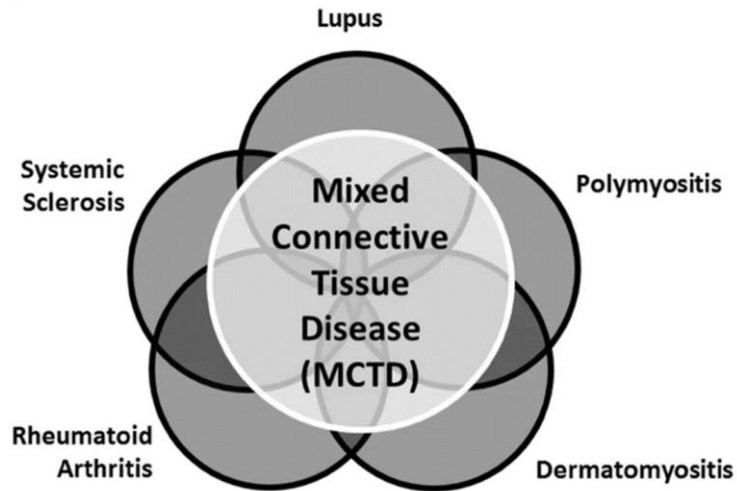


Fig. 1



Bindevævssygdom • Hereditær bindevævssygdom

- Mere end 200, - relevant for reumatologien:
 - Marfan;
 - Osteogenesis Imperfecta;
 - Ehlers Danlos syndrome
- **Systemisk, inflammatorisk bindevævs(immun)sygdom**
 - RA
 - JIA
 - **SLE**
 - **Sjögren**
 - **Systemisk sklerose inkl CREST**
 - **Idiopatisk inflammatorisk myopati**
 - **MCTD**
 - Polymyalgia rheumatica?
 - Dissemineret sklerose?

Og hvad med DM, DS og andre lignende



TABEL 1

Oversigt over de forskellige monogene febersyndromer.
Forkortelser: se boks.

Sygdom	Opdagelse af mutation	Gen/kromosom	Protein	Arvelighed	Sygdomsdebut	Feberdage	Specifik organinvolvering
FMF	1997	<i>MEFV</i> 16p13	Pyrin	Autosomal recessiv	80% før 20 år	1-3 dage	Peritoneum, pleura, led, hud
HIDS	1999	<i>MVK</i> 12q24	Mevalonatkinase	Autosomal recessiv	Medianalder 6 mdr.	3-7 dage	Led, hud, øjne, lymfeknuder
FCAS	2001	<i>NLRP3 (CIAS1)</i> 1q44	Cryopyrin (NLRP3)	Autosomal dominant	< 6 mdr.	< 1 dag	Hud, øjne, led
MWS	2001	<i>NLRP3 (CIAS1)</i> 1q44	Cryopyrin (NLRP3)	Autosomal dominant	< 15 år	1-2 dage	Hud, øjne, led, indre øre
CINCA/ NOMID	2002	<i>NLRP3 (CIAS1)</i> 1q44	Cryopyrin (NLRP3)	Autosomal dominant/ de novo	Neonatalt – tidlig spædbarnsalder	Kontinuerlig med opblussen	Hud, øjne, led, indre øre, meninges, epifyseal knoglehyperplasi
TRAPS	1999	<i>TNFRSF1A</i> 12p13	INFRI	Autosomal dominant	Medianalder 3 år	1-4 uger	Hud, øjne, led, peritoneum, pleura
PAPA	2002	<i>CD2BP1</i> 15q24-25	PSTPIP1	Autosomal dominant	Tidlig barnealder	Hyppig feber	Hud, led

- Manifestationer, der tyder på
Systemisk, inflammatorisk bindevævs(immun)sygdom

Den klassiske "bindevævspatient" præsenterer ofte et karakteristisk billede med

- Specifikke manifestationer som fx Raynaud
- Uspecifikke symptomer som træthed eller muskelømhed
- Autoimmun inflammation, som påvises ved en række blodprøver
 - CRP, anæmi, trombocytose, hypoalbuminæmi, hypergammaglobinæmi
 - Autoantistoffer

Diagnoserne er det vi kalder klassifikationsdiagnoser



Begrebet klassifikationsdiagnose

- Et klassifikationssystem kan bygge på **polytetiske principper**.
- Disse principper betyder, at patienten får en diagnose, hvis et nærmere angivet antal kriterier (kliniske eller parakliniske) er opfyldt. Et supplement hertil kan være et tidsligt aspekt (varighedskriterier), der angiver en minimum sammenhængende periode, hvori personen skal have oplevet symptomerne eller det modsatte, hvor samtidige manifestationer ikke er nødvendige.

- Manifestationer, der tyder på
Systemisk, inflammatorisk bindevævs(immun)sygdom

- Hud og Negle
- Hår
- Kar
- Slimhinde
- Sicca
- Nervesystem
- Psykose
- Øjne
- Øre, Næse, Hals
- Hjerte-Lunger
- Mave-Tarm
- Nyre
- Ryg
- Muskler
- Gynækologisk
- Knoglemarv

Symptommanifestationer 1

Manifestation	Systemisk arthritis	Systemisk bindevævssygdom	Systemisk vasculittis	Andre
HUD				
Alopeci		SLE		
Erythema nodosum				Sarcoidose
Fotosensitivitet		SLE		
Gottrons tegn <i>rødt, skællende, papuløst udslæt over metakarpofalangeal- og proksimal interfalangealledene</i>		Dermatomyositis		
Heliotropt udslæt <i>rødviolet misfarvning omkring øjnene</i>		Dermatomyositis		
Livido reticularis		SLE, SS, MCTD, Sjögren		Antifosfolipid-asS
Onychauxis <i>Kraftig vækst af negle</i>		PsA		
Palpabel purpura			Vaskulittis	
Raynaud fænomen	RA	SLE, SS, MCTD, Sjögren		
Sclerodermi		SLE, SS, MCTD, Sjögren		Antifosfolipid-asS
Sicca syndrom	RA	Sjögren		
Sommerfugleeksantem		SLE		
Skællende udslæt i hånd og fod				
Telangiectasier		SLE, SS, MCTD, Sjögren		Antifosfolipid-asS

Symptommanifestationer 2

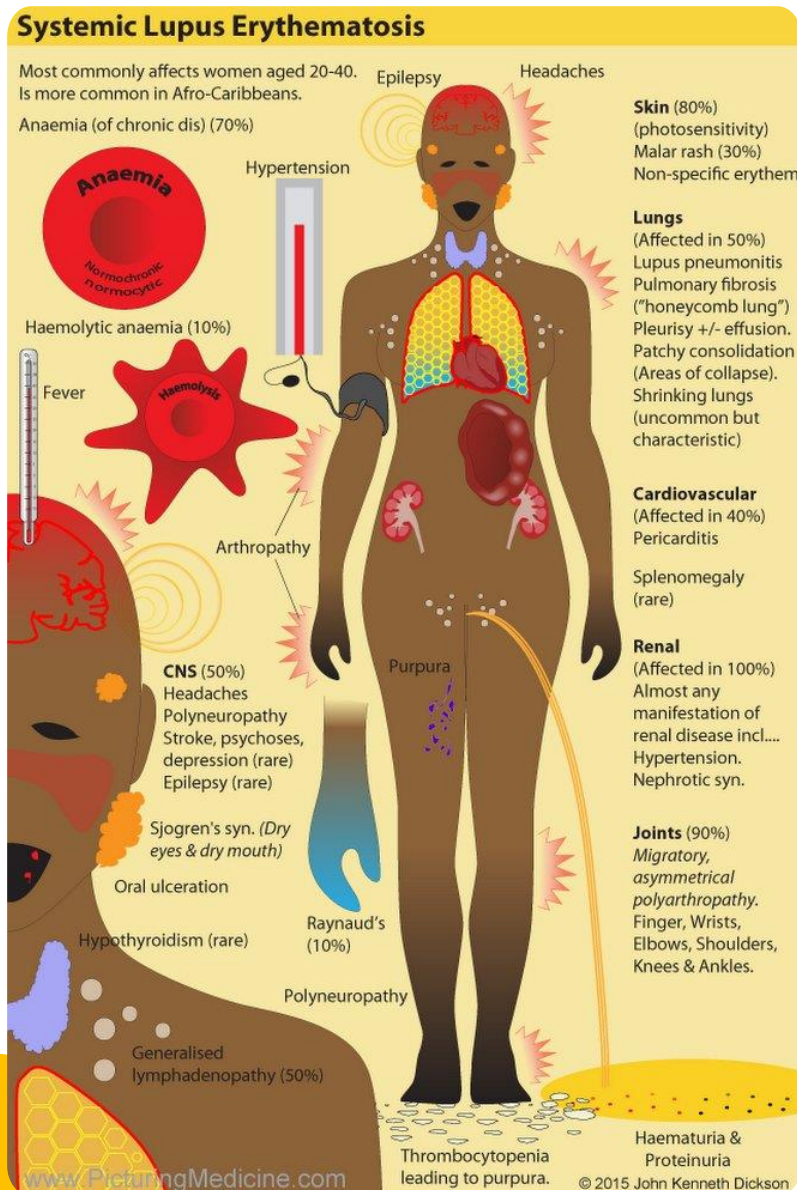
Manifestation	Systemisk arthritis	Systemisk bindevævssygdom	Systemisk vasculittis	Andre
SLIMHINDER				
Otitis recidivans			Vaskulittis	
Sinuitis recidivans			Vaskulittis	
Ulceræ, genitale		Mb Behcet		
Ulceræ, oranasale		SLE, Mb Behcet		
NERVESYSTEMET				
Apopleksia cerebri			Vaskulittis	Antifosfolipid-asS
Kramper, epilepsi		SLE		
Mononeuritis multiplex <i>symptomer i form af strømpe- og eventuelt handskeformet sensibilitetstab, afsvækkede senerefleksor og nedsat kraft som er mere udtalt i distal end i proksimal muskulatur</i>			Vaskulittis	
Psykosor		SLE		
ØJNE				
Det røde Øje: episklerit, sklerit, uveit	RA, ReaA, SpA		Vaskulittis	
Amarosis fugax <i>ensidigt forbigående smertefrit synstab eller blindhed</i>			Vaskulittis	Antifosfolipid-asS

Symptommanifestationer 3

Manifestation	Systemisk arthritis	Systemisk bindevævssygdom	Systemisk vasculittis	Andre
HJERTE-LUNGE				
Dyspnø		SLE, SS, MCTD, Sjögren, OLS, Inflammatorisk myositis		Antifosfolipi-asS
Pulmonal arteriel hypertension		SS		
Serositis (respirationssynkrone brystmerter)		SLE, SS, MCTD, Sjögren, OLS		
KAR				
Arteriel thrombose		SLE, SS	Vaskulittis	Antifosfolipid-asS
Hypertension	RA	SLE, SS	Vaskulittis	
Vaskulittis			Vaskulittis	Antifosfolipid-asS
Venøs thrombose				Antifosfolipid-asS
MAVE-TARM				
Dysfagi		SS, (Sjögren)		

Symptommanifestationer 4

Manifestation	Systemisk arthritis	Systemisk bindevævssygdom	Systemisk vasculittis	Andre
NYRER				
Nefrotisk syndrom, Ødemer		SLE, SS, (Sjögren)	Vaskulittis	
GYNÆKOLOGISK				
Abortus spontaneus recidivans				Antifosfolipid-asS
Knoglemarv				
Lymfom		Sjögren		
BEVÆGEAPPARATET				
Atralgi	alle	SLE, Sjögren		Sarcoidose
Arthritis	alle	SLE, Sjögren		
Daktylitis	PsA	MCTD		
Entesiitis	PsA, SpA			
Knoglenekroser		SLE		
Muskelsvækkelse		SLE, Sjögren	Inflammatorisk myositis	
Muskelsmerter, proximale				Polymyalgia rheumatica



SLE definition

- Systemisk inflammatorisk bindevævs(immun)sygdom
- Inflammationen rammer:
- Hud, led, serøse hinder, nyrer, CNS og blodets elementer
- Præget af multiple autoantistoffer i serum.

Hyppighed:

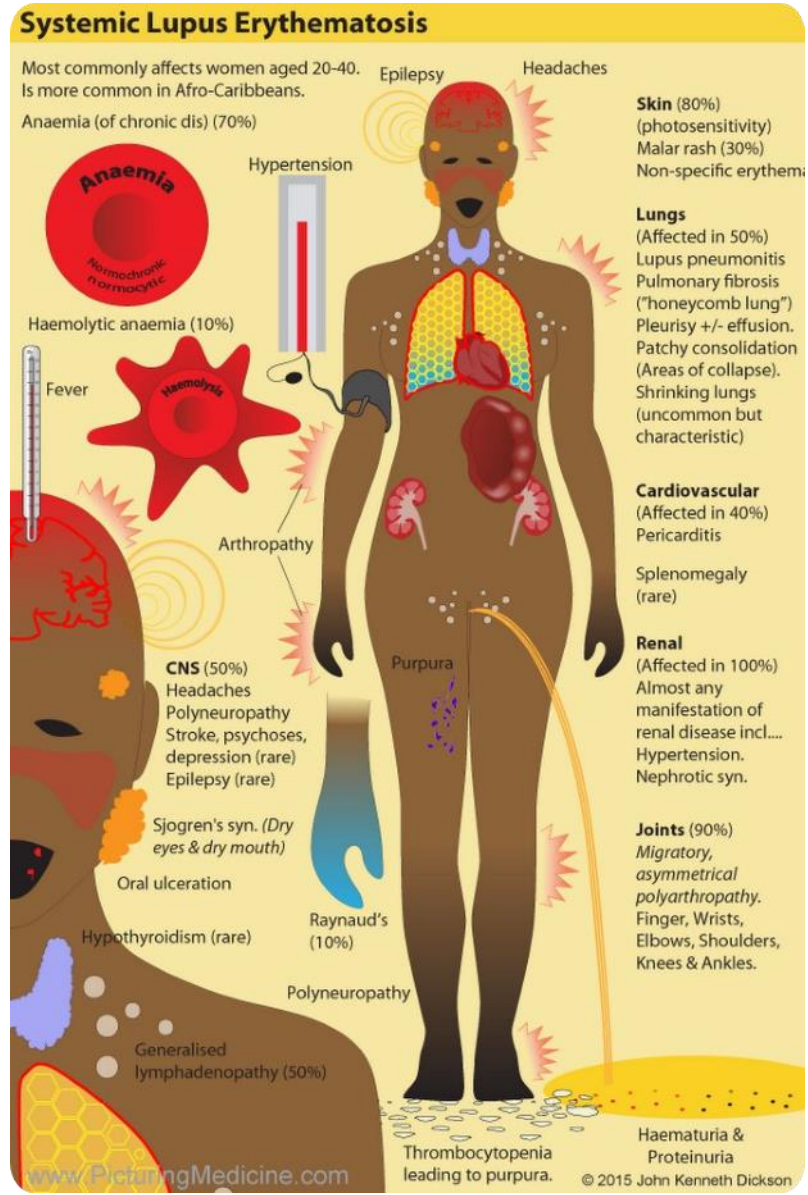
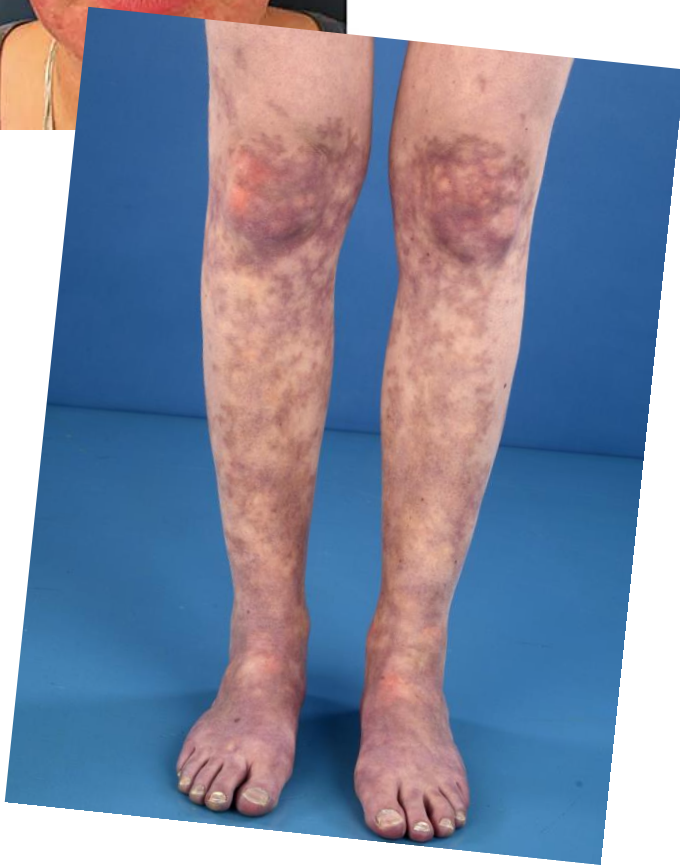
- Kvinde:mand = 10:1
- Debut typisk 20-40 år
- Incidens i DK: op til 4 / 100.000
- Prævalens i DK: ca. 40 / 100.000
- Hyppigere i Asien, Sydamerika og prævalensen i USA blandt afroamerikanere er 175 / 100.000

Årsag:

- *Genetisk disposition* – korkondancen er op til 50 % hos enæggede men kun 5 % hos tveæggede tvillinger
- *Epigenetik* – nedsat methylering af interferonstrede gener
- *Exogene* – infektioner og sollys samt rygning og medicin: hydralazin, isoniasid, anti-TNFalfa



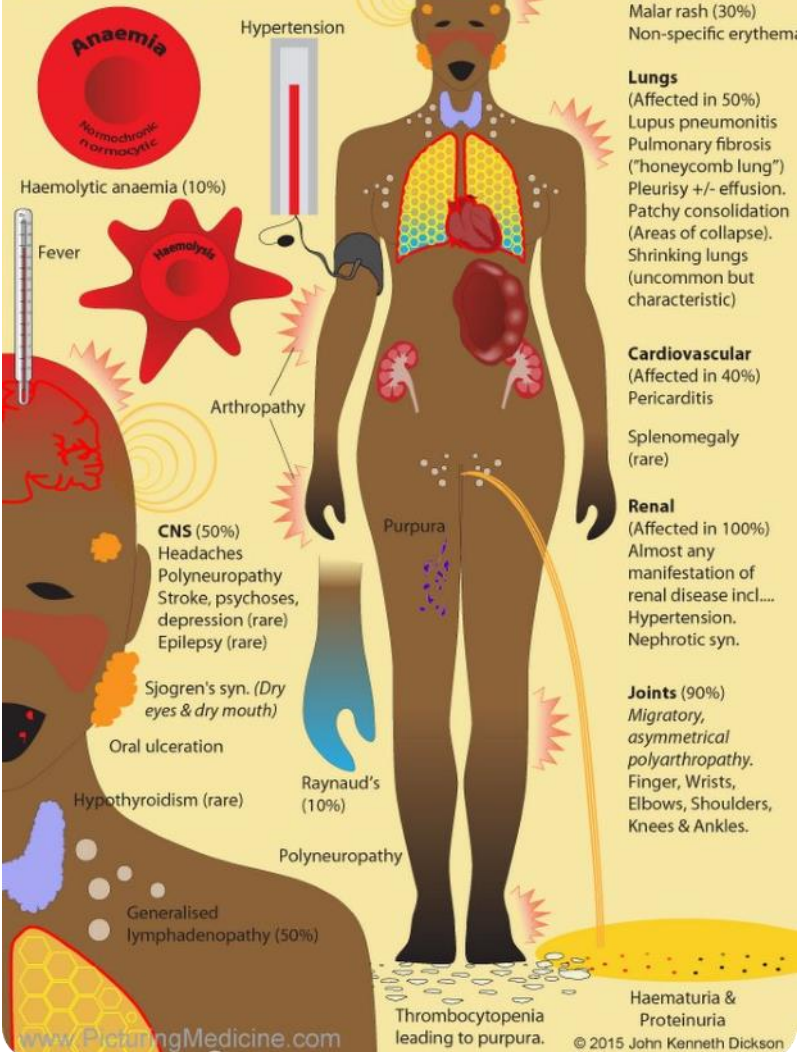
Klinisk billede. Lokaliseret (A) og dissemineret (B) diskoid lupus erythematosus. Papuloskvammøs, psoriasiform (C) og annulær polycyklisk (D) subakut kutan lupus erythematosus. E. »Sommerfugleeksan-tem« ses ved akut kutan lupus erythematosus.



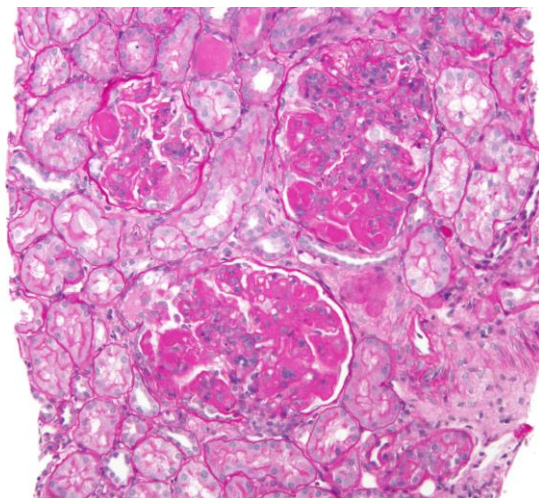
Systemic Lupus Erythematosis

Most commonly affects women aged 20-40.
Is more common in Afro-Caribbeans.

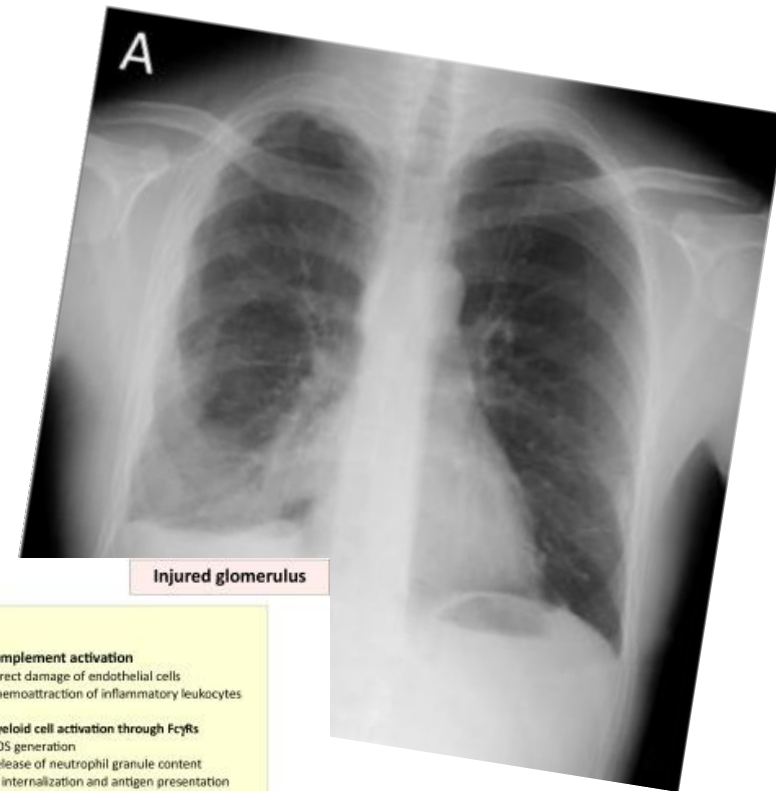
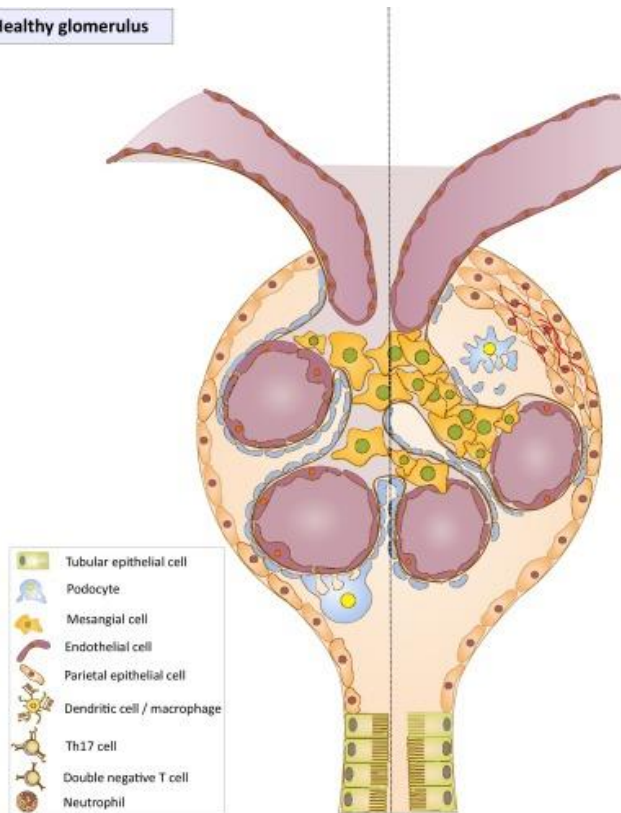
Anaemia (of chronic dis) (70%)



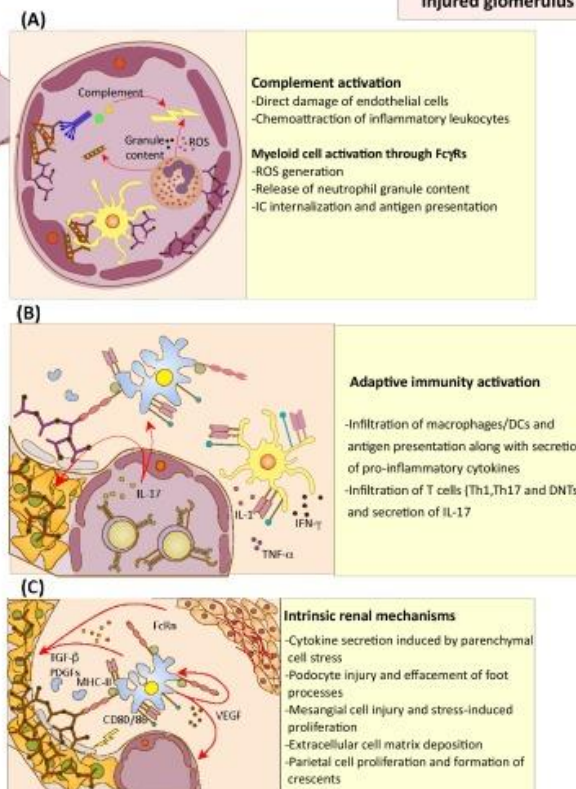
© 2015 John Kenneth Dickson



Healthy glomerulus



Injured glomerulus



Kliniske biokemi etc.

Thrombocytopeni pga thrombolyse – ITP (immunbetinget trombocytopenisk purpura)

Kerneantistoffer = ANA, særligt anti-dsDNA-antistoffer (50 %)
Ingen diagnostisk værdi i klinikken – HUSK DET

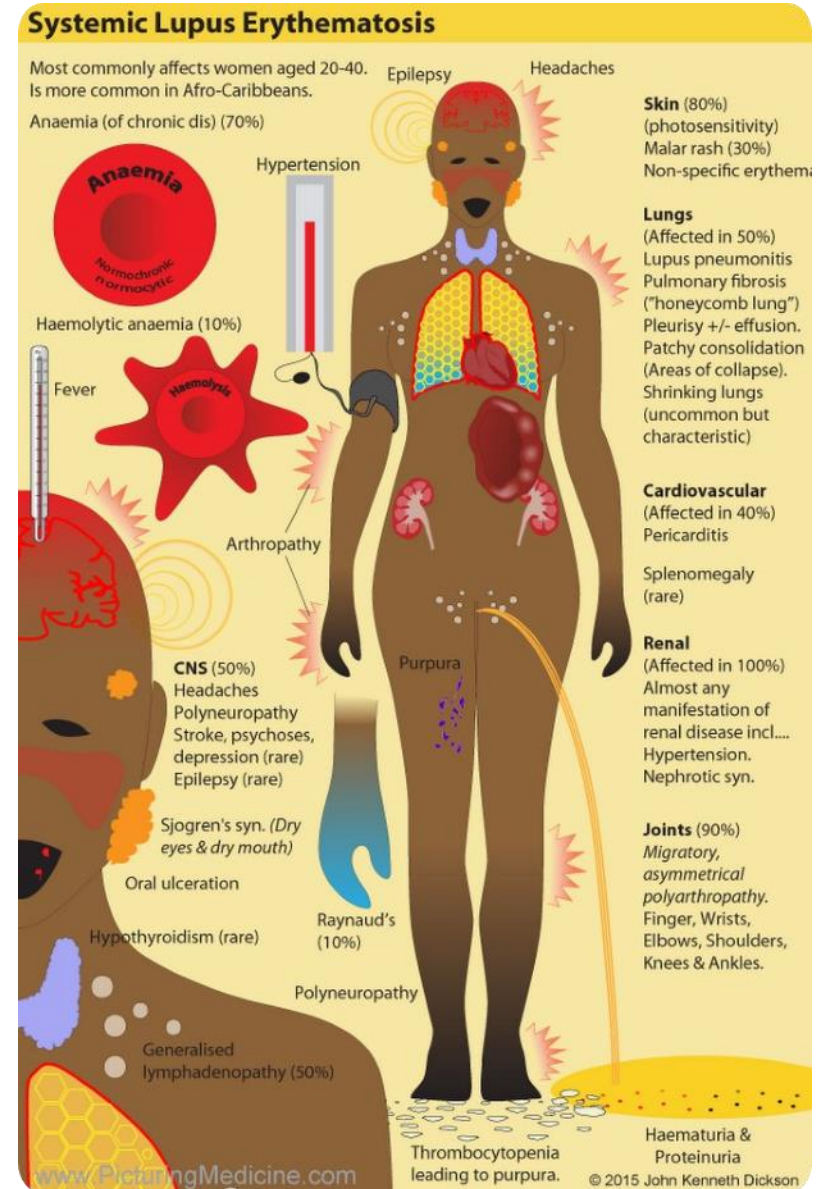
Anti-SSA/SSB og anti-U1-RNP

Koagulationsinterferens med anti-fosfolipid-antistoffer etc

IgM-RF

Immunglobuliner – hyper. Men ingen CRP forhøjelse.

Komplement



Klassifikationskriterier Systemisk lupus erythematosus. 1997 opdateret af 1982 ACR kriterier:

- Sommerfugleksantem
- Diskoid lupus erythematosus
- Lysoverfølsomhed
- Slimhindsår i mund, næse eller svælg
- Polyarthritis, ikke-erosiv, artralgi/arthritis
- Serosit - pleuritis, perikarditis, endokarditis
- Nefropati - proteinuri $> 0,5$ g/døgn og/eller kornede cylindre
- CNS-affektion - epilepsi og/eller psykose
- Affektion af perifert blod - hæmolyse og/eller trombocytopeni og/eller leukopeni eller lymfopeni
- Serologi - DNA-antistof og/eller LE-celler og/eller non-luetisk WR
- ANA-positiv

Patienter med fire eller flere af kriterier over tid defineres at have SLE.

Kriterierne er vist at have en sensitivitet på 78-96 % og en specificitet på 89-100 %.

SLICC 2012 kriterierne

Kliniske kriterier

- Akut kutan lupus
- Kronisk kutan lupus
- Sår i mundhule eller næse
- Diffus alopeci
- Synovitis
- Serositis
- Nefropati
- Neurologisk
- Hæmolytisk anæmi
- Leukopeni
- Trombopeni

Immunologiske kriterier

- Antinukleære antistoffer
- Anti-dsDNA antistof
- Anti-Sm antistof
- Antifosfolipid antistof

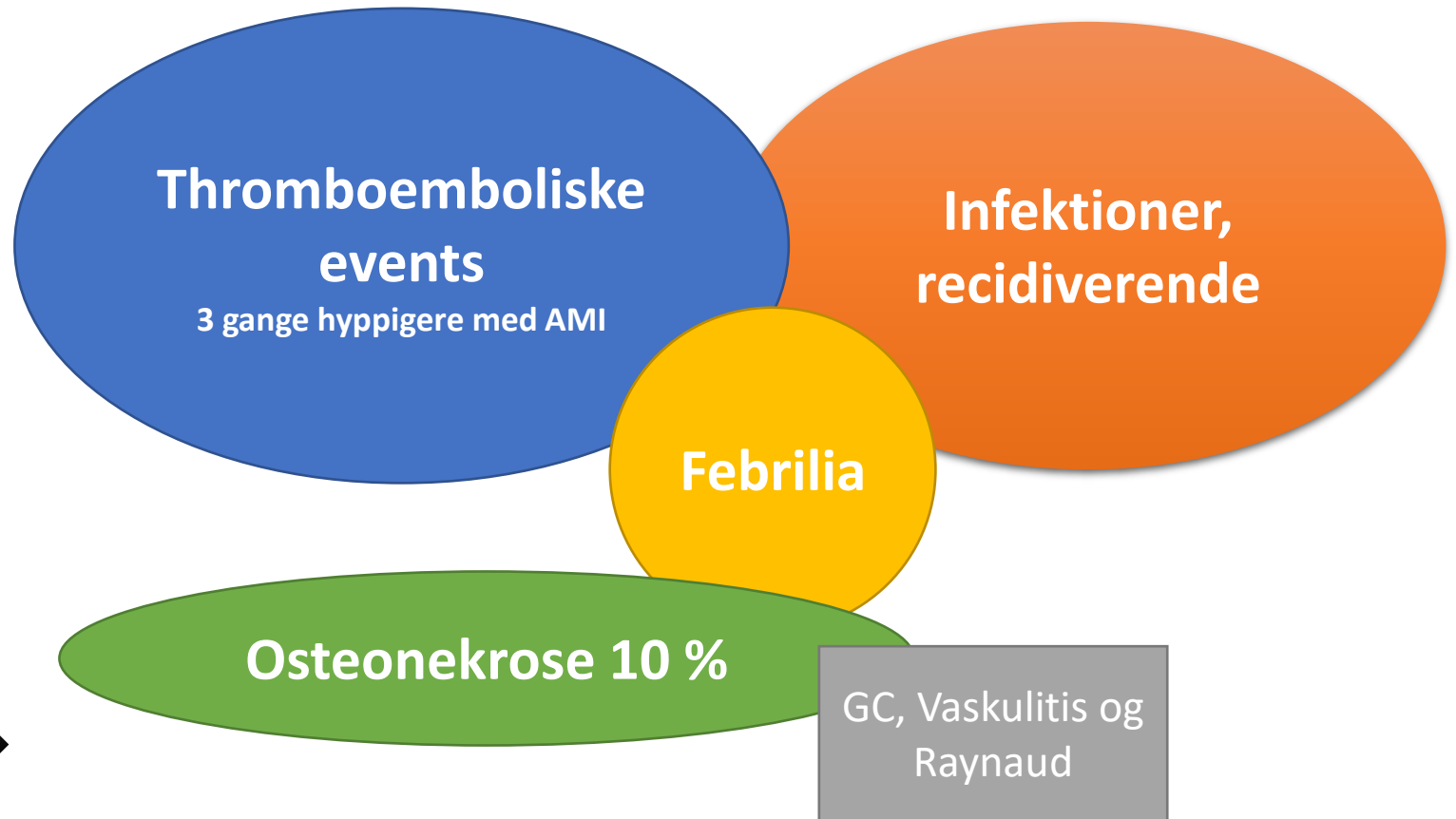
Mindst fire delkriterier skal være opfyldt over tid, mindst et klinisk og mindst et immunologisk
Eller

Histologisk påvisning af lupusnefritis og forekomst af ANA eller anti-dsDNA antistof

TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS						
Mild						
1 st line	HCQ	GC PO/IM				
Refractory	HCQ	GC PO/IM	MTX/AZA			
Moderate						
1 st line	HCQ	GC PO/IV	MTX/AZA	CNI	MMF	
Refractory	HCQ	GC PO/IV	BEL	CNI	MMF	
Severe						
1 st line	HCQ	GC PO/IV	MMF	CYC		
Refractory	HCQ	GC PO/IV	CYC	RTX		
TARGET:	Remission: SLEDAI = 0; HCQ; No GC		Low Disease Activity SLEDAI <=4; HCQ - Prednisone <= 7.5 mg/d Immunosuppressives (in stable doses – well tolerated)			
Adjunct: Sun protection Vaccinations Exercise No smoking Body weight Blood pressure Lipids Glucose Antiplatelets Anticoagulants (in aPL-positive patients)						

Figure 5 EULAR recommendations for the management of SLE drugs, treatment strategy, targets of therapy and adjunct therapy. Determination of severity in SLE is based on (a) the involvement of major organs or organ-threatening disease; (b) concomitant activity from multiple non-major organs; and (c) the need for the use of high doses of glucocorticoids and/or immunosuppressive therapy. aPL, antiphospholipid antibody; AZA, azathioprine; BEL, belimumab; CNI, calcineurin inhibitors; CYC, pulse cyclophosphamide; EULAR, European League Against Rheumatism; GC, glucocorticoids; HCQ, hydroxychloroquine; MMF, mycophenolate mofetil; RTX, rituximab; SLEDAI, SLE Disease Activity Index.

Forløb



Ro i mere end 5 år

Vedbarende sygdomsaktivitet <5%


Ro med flares 40% årligt

1 års overlevelse	5 års overlevelse	10 års overlevelse
99 %	94 %	87 %

Jo mere jeg ved, jo mere ved
jeg, at jeg intet ved.



Sokrates

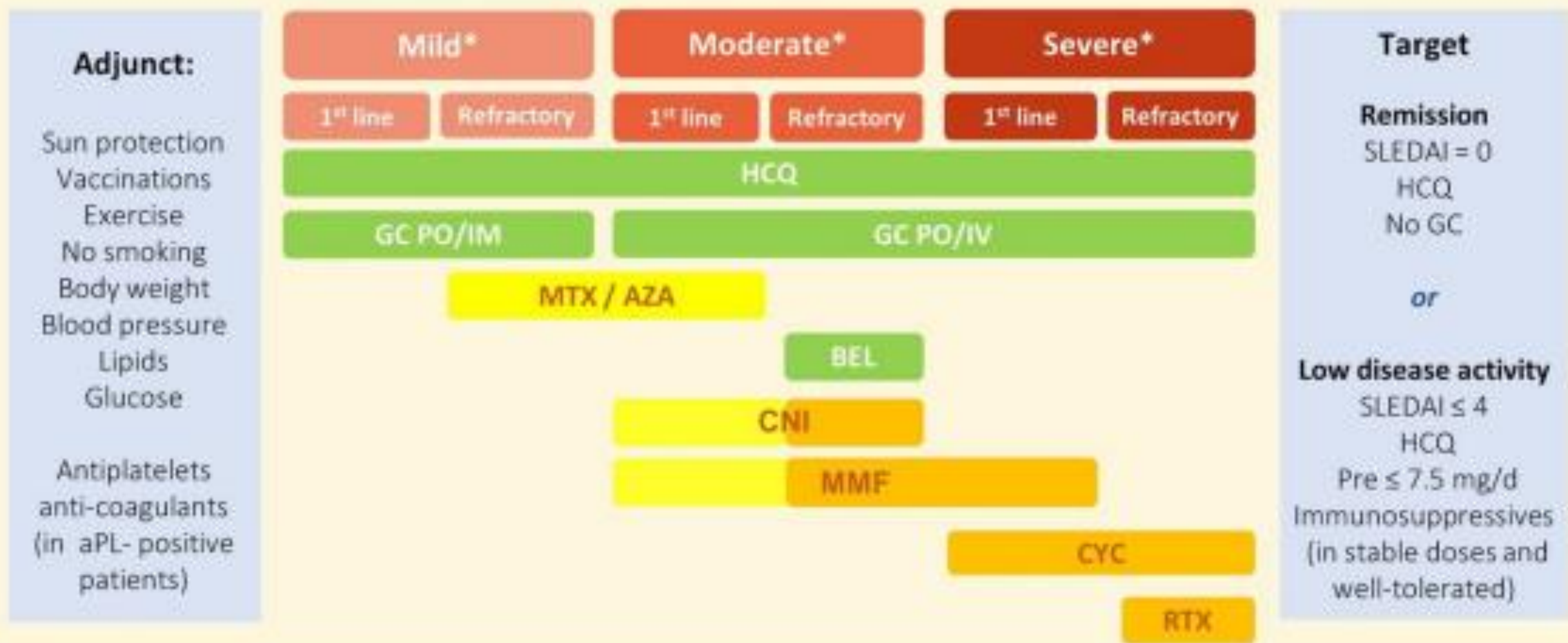


Tak for jeres opmærksomhed

Sclerodermi



Treatment of non-renal Systemic Lupus Erythematosus

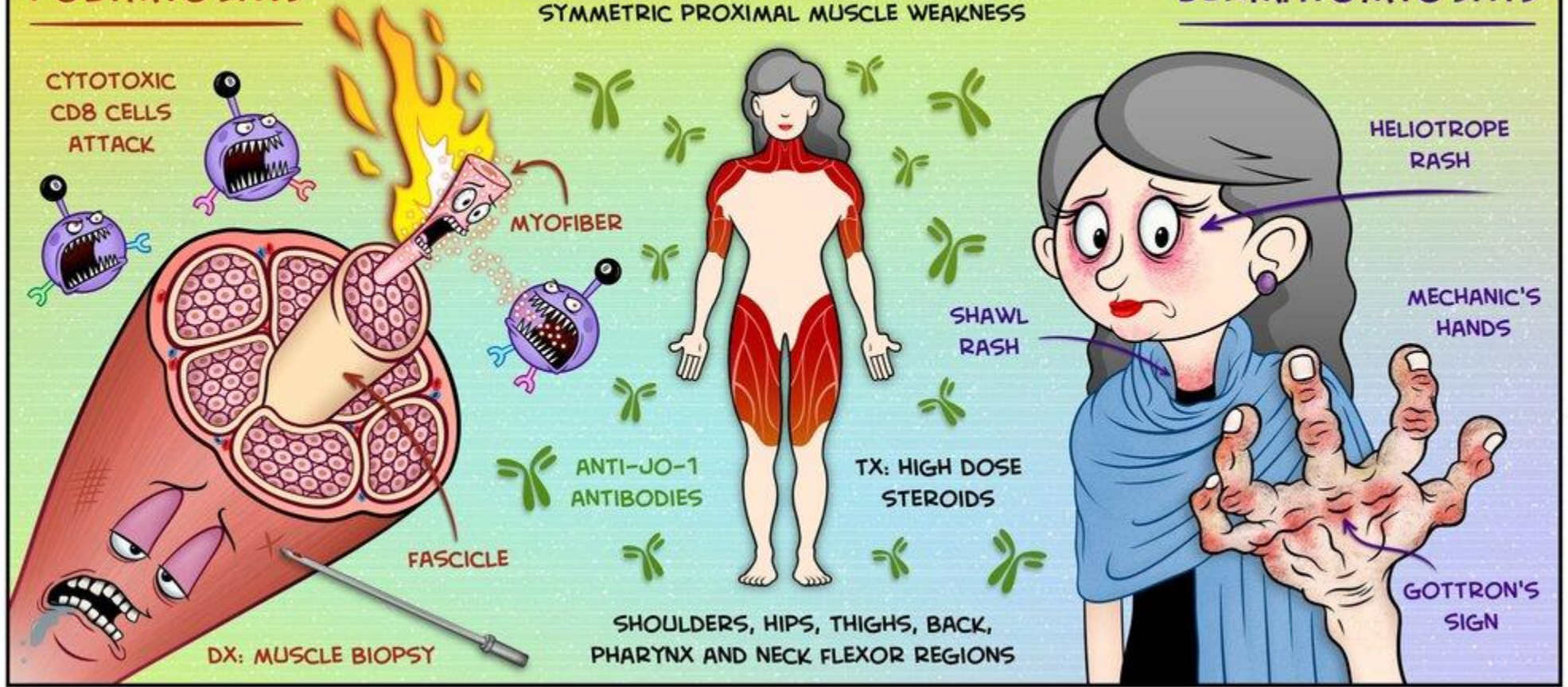


Figur 1.1 2019 EULAR-retningslinjer for behandling af SLE uden alvorlig nyrepåvirkning (lupus nefritis) [7]. Anifrolumab vil indgå på samme sted i behandlingsalgoritmen som belimumab.

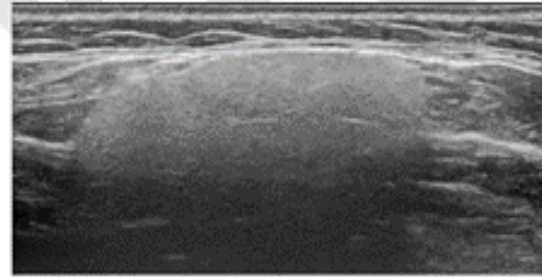
POLYMYOSITIS

INFLAMMATORY MYOPATHIES WITH PROGRESSIVE SYMMETRIC PROXIMAL MUSCLE WEAKNESS

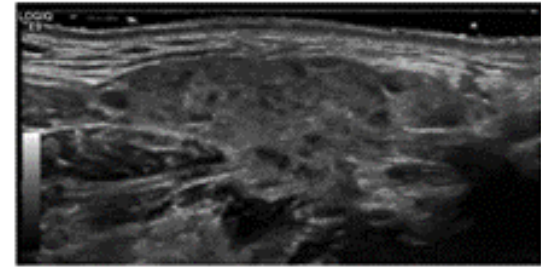
DERMATOMYOSITIS



Sjögren



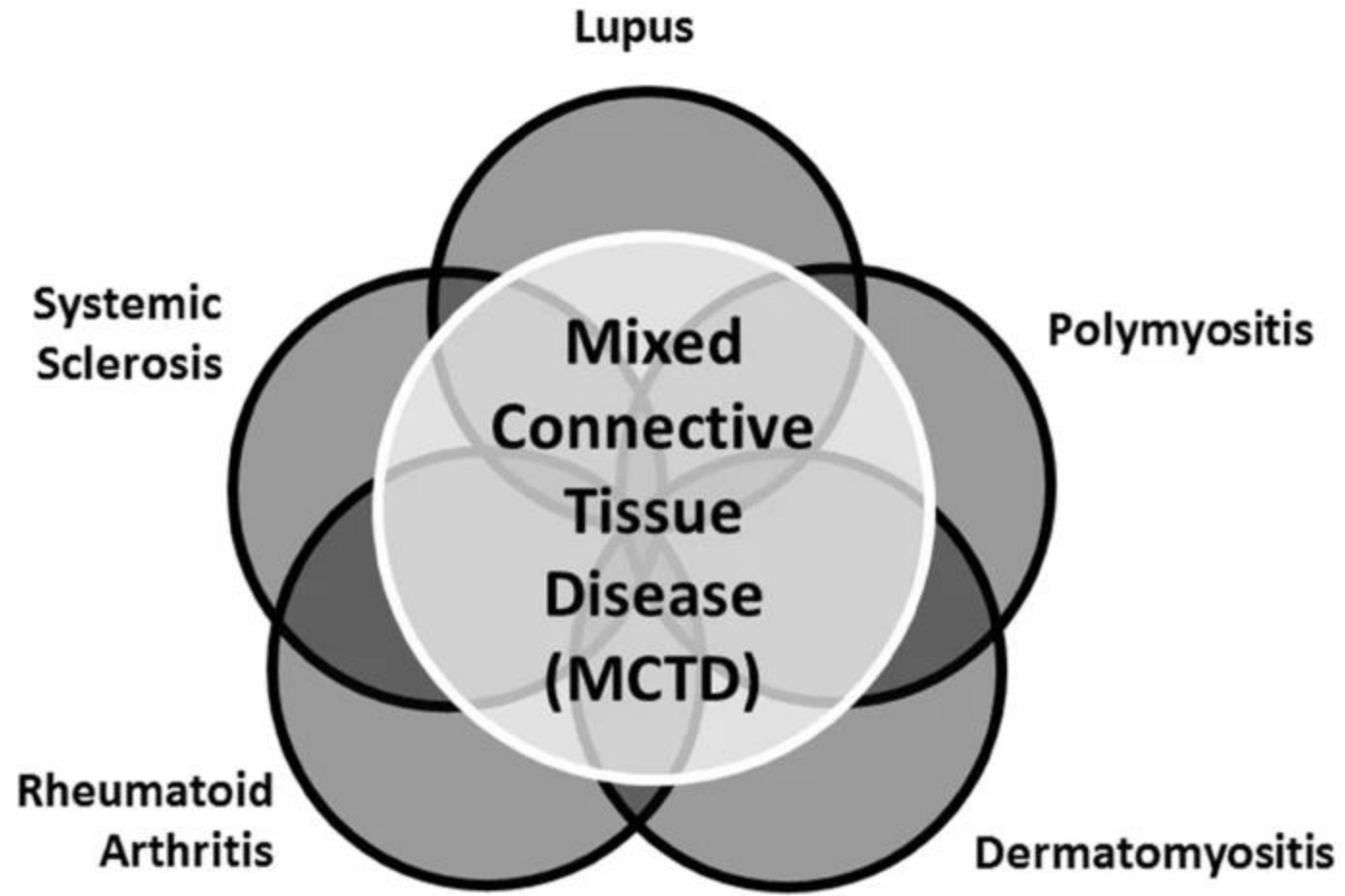
UL af normal gl. submandibularis.



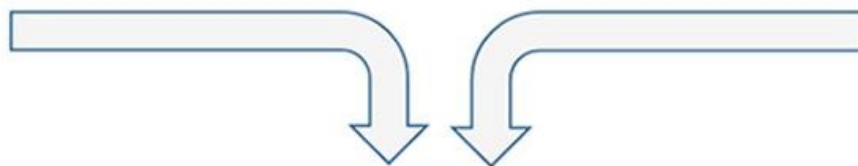
UL af gl. submandibularis med specifikke SS forandringer gr.2.



Fig. 1



Genetics



Infections; unknown environmental factors



Related diseases;
Differential diagnosis

Seronegative
polyarthritis

EORA

RS3PE

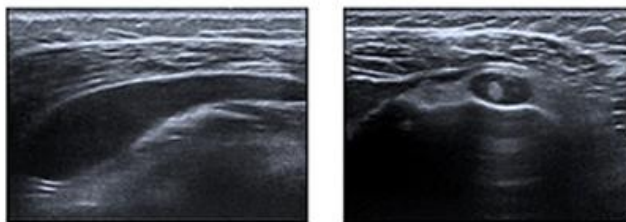
PMR

Pro-inflammatory status

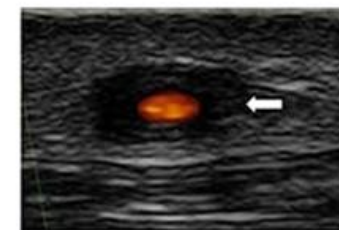
Proinflammatory cytokines: TNF α ;
IL-1 β ; IL-6; IL-8; MCP-1
Th1/Th17 lymphocytes imbalance:
increased Th17 cell response;
Tregs decreased; decreased number
of circulating B cells

Peripheral arthritis,
distal edema & swelling

Extra-articular structures
inflammation: bursitis, tendonitis;
interspinous bursitis



Aortitis & Large
vessel involvement;
Vascular complications



Giant Cell Arteritis

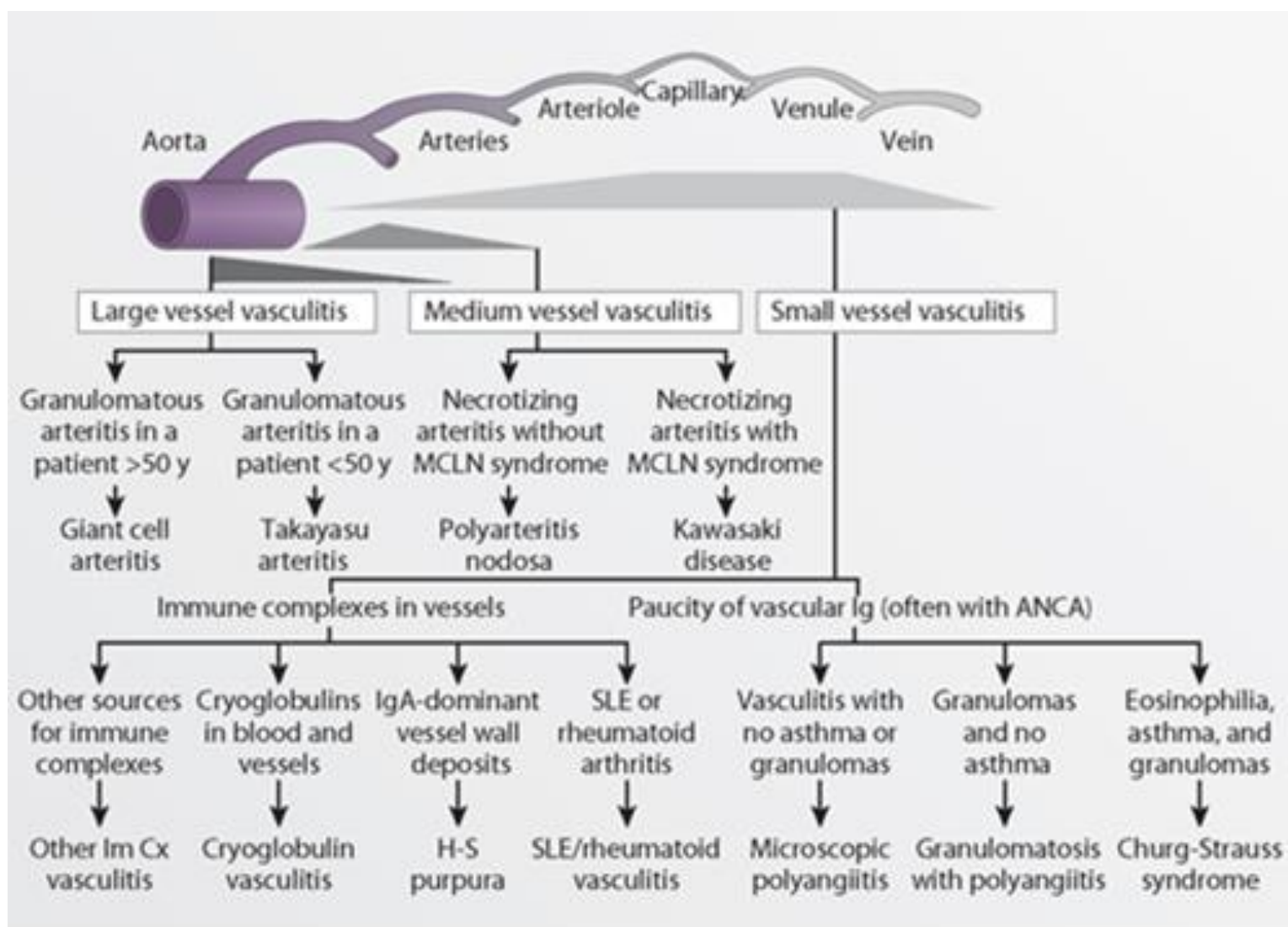
NSAIDs

DMARDs/biologics?

Glucocorticoids

DMARDs

Biological agents



Source: Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH: *Current Diagnosis & Treatment: Rheumatology*, 3rd Edition: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.