

Corso di formazione

Le malattie rare reumatologiche: dal sintomo alla diagnosi

29 ottobre 2022

E' lupus o non è lupus?

**Ginevra De Marchi
Clinica di Reumatologia – ASU FC**



CASO CLINICO 1

R.G. F, 75 aa

Comorbidità: ipertensione arteriosa; tachicardia sopraventricolare parossistica; diabete mellito tipo 2; familiarità per artrite reumatoide (madre).

2016:

- EO: poliartrite simmetrica delle piccole articolazioni di mani e piedi associata a fotosensibilità
- Ematici: lieve flogosi; ANA 1:320 omogeneo, ANCA 1:640 perinucleare (anti-MPO e anti-PR3 negative); FR e ACPA negative, complemento negativo

→ Diagnosi di *artrite reumatoide sieronegativa*

→ avvia terapia con methotrexate e steroide

CRITERI CLASSIFICATIVI ARTRITE REUMATOIDE (ACR/EULAR 2010)

Popolazione alla quale applicare i criteri:	
1. Pazienti con almeno una articolazione affetta da sinovite (tumefatta) 2. La sinovite non deve essere ascrivibile ad altra malattia	
I criteri classificativi per AR (punteggio necessario: $\geq 6/10$):	Punteggio
A. Coinvolgimento articolare	
1 grande articolazione	0
2-10 grandi articolazioni	1
1-3 piccole articolazioni (con o senza grandi articolazioni)	2
4-10 piccole articolazioni (con o senza grandi articolazioni)	3
> 10 articolazioni (con almeno una piccola articolazione)	5
B. Sierologia (è necessario almeno il risultato di uno dei seguenti test)	
FR negativo e anti citrullina negativo	0
FR positivo debole o anti citrullina positivo debole	2
FR positivo forte o anti citrullina positivo forte	3
C. Risposta biochimica di fase acuta (è necessario il risultato di almeno uno dei seguenti test)	
VES e PCR normali	0
VES o PCR alterate	1
D. Durata dei sintomi	
< 6 settimane	0
≥ 6 settimane	1

5/10

New EULAR/ACR criteria for the classification of SLE

Clinical domains	Points
Constitutional domain Fever	2
Cutaneous domain Non-scarring alopecia Oral ulcers Subacute cutaneous or discoid lupus Acute cutaneous lupus	2 2 4 6
Arthritis domain Synovitis or tenderness in at least 2 joints	6
Neurologic domain Delirium Psychosis Seizure	2 3 5
Serositis domain Pleural or pericardial effusion Acute pericarditis	5 6
Hematologic domain Leukopenia Thrombocytopenia Autoimmune hemolysis	3 4 4
Renal domain Proteinuria > 0.5 g/24 hr Class II or V lupus nephritis Class III or IV lupus nephritis	4 8 10

Immunologic domains	Points
Antiphospholipid antibody domain Anticardiolipin IgG > 40 GPL or anti-β2GP1 IgG > 40 units or lupus anticoagulant	2
Complement proteins domain Low C3 or low C4 Low C3 and low C4	3 4
Highly specific antibodies domain Anti-dsDNA antibody Anti-Sm antibody	6 6

REFERENCE: Aringer et al. Abstract #2928. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting

- ✓ Classification criteria are not diagnosis criteria
- ✓ All patients classified as having SLE must have ANA ≥ 1:80 (entry criterion)
- ✓ Patients must have ≥ 10 points to be classified as SLE
- ✓ Items can only be counted for classification if there is no more likely cause
- ✓ Only the highest criterion in a given domain counts
- ✓ SLE classification requires points from at least one clinical domain

@Lupusreference

Luglio 2018:

- Eruzioni eritematose cutanee sul naso e in regione sopraccigliare associate a prurito auricolare, poi risoltesi

Febbraio 2019:

- Calo ponderale
- Febbre persistente
- Lesioni eritemato-ulcerativa al sopracciglio, necrotizzanti a livello labiale e del palato, papulo-eritematose su naso, dorso e AASS, e ulcerative sui polpastrelli, non responsive ad Acyclovir e Cefixima
- Ematochimici: PCR fino a 40 mg/L, emo- e urocolture negative, linfopenia (L 480), anemia (Hb 9.1 g/dl)



Approfondimenti infettivologici:

- **HSV1** IgG positive e **HSV1/2** IgM positive in possibile infezione in atto o riattivazione da HSV1/2; HSV2 IgG negative; **VZV** IgG 1172 mUI/mL (positivo) e IgM presenti; **sifilide** negativa; **CMV** IgG 25,6 U/mL positive ed IgM presenti; **EBV** IgM positive (probabile infezione remota con presenza di IgM persistenti o aspecifiche e/o cross reagenti.); **parvo-virus B19** IgG 17 (positive), IgM 2,4 (positive).
- **beta-D-glucano** negativo
- **colturale** del materiale da lesioni negativo

→ si interpreta il quadro come possibile *riattivazione VZV*, proseguito Acyclovir

- **biopsia lesionale:** eritema polimorfo major → impostata terapia steroidea (Metilprednisolone 60 mg a scalare) con miglioramento clinico, risoluzione della febbre e riduzione della flogosi.
- **successivi ematici:** aumento del titolo anticorpale rispetto al basale di ANCA 1:2560 (MPO e PR3 negativi), e ANA 1:5120 omogeneo; antidsDNA presenti ad alto titolo, C3/C4 consumati; crioglobuline positive.

→ Diagnosi di *Lupus Eritematoso Sistemico* ad esordio senile ad impegno articolare e cutaneo

→ Avviata terapia con Idrossiclorochina.

New EULAR/ACR criteria for the classification of SLE

Clinical domains	Points
Constitutional domain Fever	2
Cutaneous domain Non-scarring alopecia Oral ulcers Subacute cutaneous or discoid lupus Acute cutaneous lupus	2 2 4 6
Arthritis domain Synovitis or tenderness in at least 2 joints	6
Neurologic domain Delirium Psychosis Seizure	2 3 5
Serositis domain Pleural or pericardial effusion Acute pericarditis	5 6
Hematologic domain Leukopenia Thrombocytopenia Autoimmune hemolysis	3 4 4
Renal domain Proteinuria > 0.5 g/24 hr Class II or V lupus nephritis Class III or IV lupus nephritis	4 8 10

Immunologic domains	Points
Antiphospholipid antibody domain Anticardiolipin IgG > 40 GPL or anti-β2GP1 IgG > 40 units or lupus anticoagulant	2
Complement proteins domain Low C3 or low C4 Low C3 and low C4	3 4
Highly specific antibodies domain Anti-dsDNA antibody Anti-Sm antibody	6 6

REFERENCE: Aringer et al. Abstract #2928. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting

- ✓ **Classification criteria are not diagnosis criteria**
- ✓ All patients classified as having SLE must have ANA ≥ 1:80 (entry criterion)
- ✓ Patients must have ≥ 10 points to be classified as SLE
- ✓ Items can only be counted for classification if there is no more likely cause
- ✓ Only the highest criterion in a given domain counts
- ✓ SLE classification requires points from at least one clinical domain

@Lupusreference

Controllo al mese +3:

- Miglioramento clinico e laboratoristico
- EO:
 - No segni di artrite
 - Lieve eritema a chiazze sul dorso e sopracciglio sinistro

DD di eruzione bollosa associata a LES

	Clinical findings	Pathologic findings	DIF
Bullous LE	Tense vesicobullous lesions on sun-exposed skin Occasionally associated with mucus membrane involvement	Subepidermal blister with neutrophils	Linear or granular IgG, IgM, IgA, and C3 at the DEJ
Rowell's Syndrome	Major criteria ^a : Presence of LE (discoid, systemic, or subacute) EM-like lesions Speckled pattern of antinuclear antibody Minor criteria: Chilblains lesions Presence of anti-Ro and/or anti-La antibodies Positive RF	Necrotic keratinocytes accompanied by subepidermal blister; mild lymphocytic infiltrate	Negative
TEN	Flu-like prodrome followed by dusky macules that coalesce; subsequent development of bullae along with epidermal sloughing >30% body surface area Severe mucous membrane involvement Most cases associated with a causative drug	Full thickness epidermal necrosis; sparse to absent lymphocytic infiltrate	Negative
TEN-like ACLE	Vesicobullous lesions with epidermal sloughing, often photoaccentuated, > 30% body surface area May have mucosal involvement, particularly oral Prior or acute diagnosis of lupus	Full thickness epidermal necrosis often with marked dyskeratosis extending down adnexae May have additional features present including interface and dermal inflammation and mucin	May find granular IgG, IgM, and/or C3 binding at the DEJ

Toxic-epidermal-necrolysis (TEN)-like ACLE

- Sottotipo raro di lupus cutaneo in pazienti con LES
- Distribuzione su aree fotoesposte, membrane mucose, zone acrali
- Possibile relazione (trigger, non “causale”) con recente introduzione di nuovi farmaci
- Istologia: eritema polimorfo o TEN associato ad alterazioni lupus-correlate (dermatite dell'interfaccia, infiltrato linfocitario, depositi di mucina)

CASO CLINICO 2

- ❑ F, 46 anni
- ❑ Spondiloartrite sieronegativa in SSZ+OHCLOQ e sindrome da antifosfolipidi in ASA.
- ❑ **2019:** ipostenia e faticabilità dei quattro arti. Esami di laboratorio (sierologia Borrelia, CPK, funzione tiroidea, anti-AchR) ed EMG: normali.
- ❑ **2020:** comparsa di parestesie e disestesie ai piedi con impaccio motorio, poi anche alle mani. **EMG con evidenza di polineuropatia sensitivo-motoria demielinizzante**, rachicentesi con riscontro di **bande oligoclonali tipo 4 e positività anti-gangliosidi**.
- ❑ ANA 1:80 >> 1:320, **anti-DNA riconfermati in IFI**, (senza manifestazioni connettivitiche), ACLA, anti-TPO e anti-Tg (prima tutti negativi), incremento di **VES, PCR e piastrinosi**.
- ❑ Quadro articolare sempre in remissione, **normale l'elettroforesi sieroproteica**.
- Avviate IVIG ad alte dosi per **CIDP**, con inadeguata risposta clinica e peggioramento dell'aspetto sia sensitivo che motorio all'EMG, con necessità di canadesi per deambulare.
- ❑ Fotopsie con riscontro di **neurite ottica e papilledema bilaterale**, pertanto avviato steroide ad alte dosi.

New EULAR/ACR criteria for the classification of SLE

Clinical domains	Points
Constitutional domain Fever	2
Cutaneous domain Non-scarring alopecia Oral ulcers Subacute cutaneous or discoid lupus Acute cutaneous lupus	2 2 4 6
Arthritis domain Synovitis or tenderness in at least 2 joints	6
Neurologic domain Delirium Psychosis Seizure	2 3 5
Serositis domain Pleural or pericardial effusion Acute pericarditis	5 6
Hematologic domain Leukopenia Thrombocytopenia Autoimmune hemolysis	3 4 4
Renal domain Proteinuria > 0.5 g/24 hr Class II or V lupus nephritis Class III or IV lupus nephritis	4 8 10

CIDP ??

Neurite ottica ??

Immunologic domains	Points
Antiphospholipid antibody domain Anticardiolipin IgG > 40 GPL or anti-β2GP1 IgG > 40 units or lupus anticoagulant	2
Complement proteins domain Low C3 or low C4 Low C3 and low C4	3 4
Highly specific antibodies domain Anti-dsDNA antibody Anti-Sm antibody	6 6

REFERENCE: Aringer et al. Abstract #2928. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting

- ✓ Classification criteria are not diagnosis criteria
- ✓ All patients classified as having SLE must have ANA ≥ 1:80 (entry criterion)
- ✓ Patients must have ≥ 10 points to be classified as SLE
- ✓ Items can only be counted for classification if there is no more likely cause
- ✓ Only the highest criterion in a given domain counts
- ✓ SLE classification requires points from at least one clinical domain

@Lupusreference

1999 ACR NOMENCLATURE FOR NPSLE

Table 2. Neuropsychiatric syndromes observed in systemic lupus erythematosus

Central nervous system
Aseptic meningitis
Cerebrovascular disease
Demyelinating syndrome
Headache (including migraine and benign intracranial hypertension)
Movement disorder (chorea)
Myelopathy
Seizure disorders
Acute confusional state
Anxiety disorder
Cognitive dysfunction
Mood disorder
Psychosis
Peripheral nervous system
Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barré syndrome)
Autonomic disorder
Mononeuropathy, single/multiplex
Myasthenia gravis
Neuropathy, cranial
Plexopathy
Polyneuropathy

- ❑ Trasferita nella nostra Clinica ed inquadrata come polineuropatia in connettivite sistemica tipo LES [?].
- ❑ Avviata **Ciclofosfamide in boli** previo screening paraneoplastico, negativo per mali moris.
- ❑ Tuttavia riscontro alla **TC di lesioni osteosclerotiche** di incerta natura al bacino, testa femorale sinistra, somi vertebrali di tutto il rachide e allo sterno.
- ❑ Comparsa di **piccola componente monoclonale IgA tipo lambda**.

Polineuropatia periferica + neurite ottica

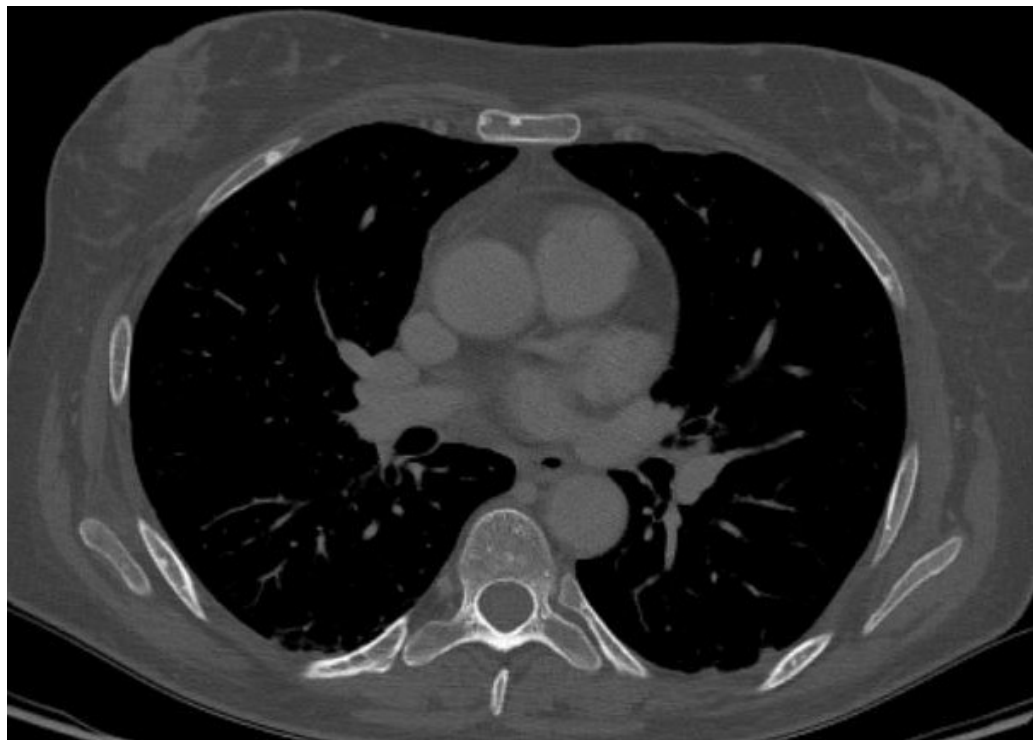
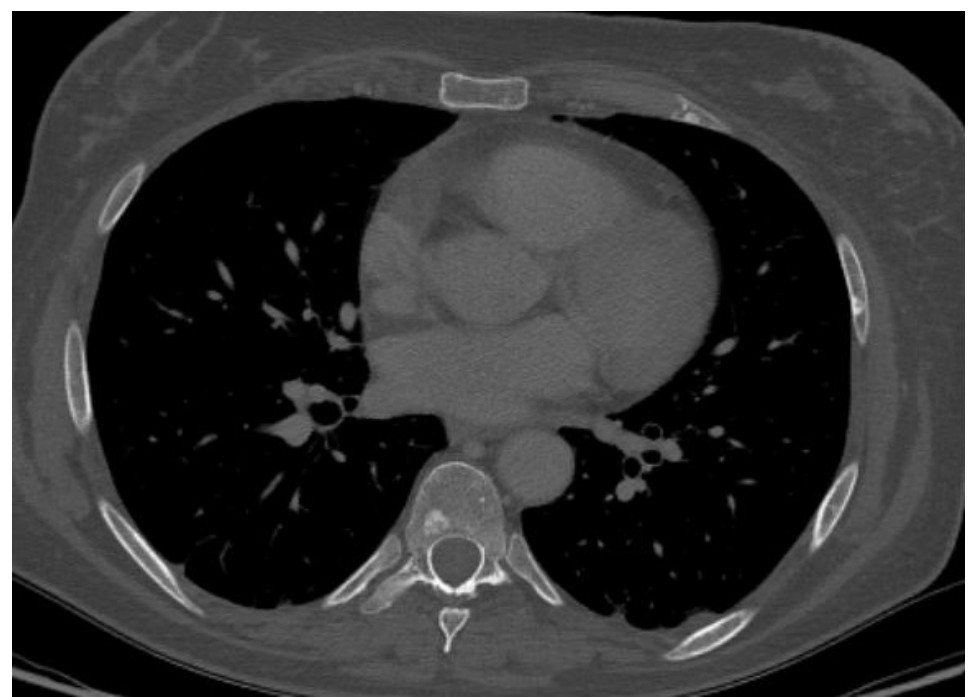
Papilledema

Piastrinosi

Componente monoclonale IgA

Lesioni osteosclerotiche

VEGF elevato



POEMS syndrome

Diagnosis and treatment

Internist Academy

by Natella Aslanbekova

2020

Polyneuropathy

Progressive length-dependent sensorimotor involvement

Often mixed, axonal and demyelinating

Severe with impaired walking, distal amyotrophy, paresthesia



Organomegaly

Lymphadenopathy in 2/3

Hepato- or splenomegaly in 50%



Endocrinopathy

Central or peripheral

Hypothyroidism, diabetes, hypogonadism



Monoclonal component

75-100% of cases : IgA (45%) or IgG (35%), rarely IgM or light chain

Almost always lambda light chain



Skin changes

Melanoderma, buccal fat pad atrophy

(Bichat), cutaneous angioma, hypertrichosis



Others

Weight loss

Thrombocytosis, polyglobuly

Extremely high serum levels of VEGF +++

VEGF MoA:

- **Angiogenesis**: angioma
- **Procoagulant**: venous and arterial thrombosis
- **Vascular permeability**: neuropathy, diffuse edema, ascites, papillary edema, proteinorrachia
- **Osteoblasts**: sclerotic lesions
- **Vascular**: endarteritis, pulmonary arterial hypertension



Treatment

Disseminated bone marrow involvement (plasma cells on BM biopsy) ?

NO

YES

Sclerotic bone lesions?

Systemic treatment

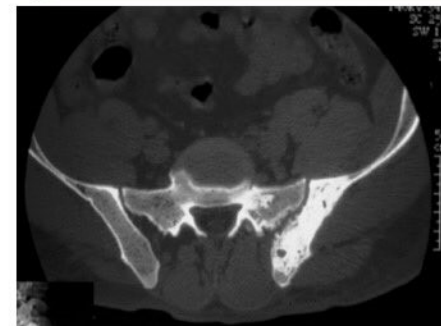
≤ 2

≥ 3

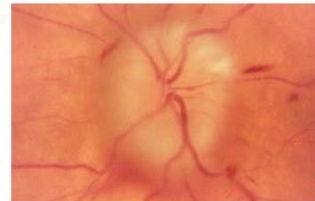
Curative radiotherapy

50% of sustained remission but clinical remission slow to achieve

1st line +++: high-dose **melfhalan** then hematopoietic stem cell transplantation, or low-dose melfhalan + dexamethasone
Lenalidomide + DXM: rapid neurological response, risk of thrombosis
Thalidomide or bortezomib + DXM: neurological toxicity
Alternatives:
 Pomalidomide, daratumumab, ...
 Anti-VEGF: variable efficacy, neurological toxicity and capillary leak ++



Papillary edema
 (Dispenzieri, Am J Hematol, 2019)



Sclerotic bone lesions (95%), unique (50%) or multiples (spine, pelvis, ribs)

E' lupus o non è lupus.... ??



- Quando sospettare una connettivite sistemica?
- Quali esami di 1^ livello programmare?
- Quando inviare dallo specialista reumatologo?



Definizione

- **Malattie diffuse del collagene (Paul Klemperer 1940)**
- **Connettiviti: malattie autoimmuni sistemiche** nelle quali il sistema immunocompetente perde la tolleranza verso il “SELF” e, cronicamente attivato, esplica un’azione auto-aggressiva non organo-specifica verso l’organismo
- Sono caratterizzate da:
 - **Patogenesi multifattoriale autoimmune** (non-organo specifica)
 - Formazione di autoanticorpi (patogeni o espressione della disregolazione immunitaria)
 - Impegno polidistrettuale
 - **Prevalenza del sesso femminile**, ma con tendenza alla normalizzazione con l’aumentare dell’età
 - Patologie rare o molto rare nel maschio (**presentazioni atipiche**)
 - Fasi di remissione / riacutizzazione

Connettiviti definite e UCTD

- **Lupus Eritematoso Sistemico**
- **Sclerosi sistemica progressiva**
- **Sindrome di Sjogren**
- Polimiositi/Dermatomositi
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- Sindromi da overlap (con o senza profilo autoAb specifico)
- Mixed connective tissue disease (MCTD) o anti-RNP linked syndromes
- Policondrite ricorrente
- **Connettivite indifferenziata (UCTD)**

Epidemiologia CTD maggiori

	Prevalenza (incidenza)	Rapporto F/M	Picco di incidenza (anni)
Sindrome di Sjogren	0,1-4,6%	20 : 1	40-50
LES	60-80 / 100.000	9 : 1	15-40
Sclerosi sistemica	28-469 / 1.000.000	? 3/15 : 1	20-40
PM/DM	? (< 10/1.000.000/y)	variabile	variabile
S. antifosfolipidi	? 1/100*	5 : 1	20-40

*15-20% di TEV; 1/3 degli ictus < 50 anni, 10-15% degli aborti ricorrenti

Nodi diagnostici

- Condivisione di sintomi cliniche (es: artralgie, Raynaud, astenia, febbre...) e alterazioni di laboratorio (anemia...) tra diverse CTDs e tra CTDs ed altre condizioni
- Ampia eterogeneità clinica delle singole CTDs
- Quadri indifferenziati
- Quadri di overlap
- Dipendenza dal laboratorio; non ottimale livello di standardizzazione (es: APL, ab miosite specifici...)

Manifestazioni comuni nelle connettiviti, ma red flags per CTD in senso lato

Cliniche	Laboratoristiche
Astenia	Anemia
Febbricola	Piastrinopenia
Artrite non erosiva	Leucopenia lieve
Edema alle mani	Rialzo della VES
Fenomeno di Raynaud	Ipergammaglobulinemia
Ipomotilità esofagea	ANA
Polmoniti interstiziali	
Sierositi	

Specificity by classification criteria and practice

	SSJ	SLE	SSc	Note
Parotid swelling	+++	-	-	
Purpura	++	+	-	HCV!
Peripheral neuropathy	+ (small fiber)	+	-	
Fibromyalgia	++	+	-	
Alopecia	-	++	-	
Acute cut. lupus	+	++	-	
Serositis	+/-	+++	++ (asymptomatic)	
Renal	+ (tubular)	+++ (nephritis)	+ (chronic ischemia or renal crisis)	
CNS	+/-	++	-	
ILD	+/-	+/-	+++	
Digital ulcers	-	+ (vasculitis)	+++	
Raynaud	+	+	+++	
Skin thickening fingers	-	-	+++	
Telangiectasia	-	-	+++	
Anti-SSA	+++	++	-	
RF	++	+/-	+/-	
Anti-DNA	-	+++	-	IFI+
Anti-Sm	-	+++	-	
Low C3, C4	++	+++	+	
Coombs +	-	++	-	
Anti-centromeric	+	-	++	
Anti-Scl70	-	+	+++	
Hemolytic anemia	+	+++	-	
Thrombocytopenia	-	+++	-	

La presenza di Autoanticorpi può NON configurare una stato di malattia

La presenza di ANA per lo più a basso titolo è riscontrabile anche in persone affette da patologie non reumatiche ed in soggetti sani

(fino al 32% se ANA = 1:40, 13.3% se 1:80, **5% se 1:160, 3.3% se 1:320 Tan.et al.)**



TABELLA I - ANA POSSONO ESSERE RISCONTRATI IN MALATTIE NON AUTOIMMUNI

- Malattie infettive (ascessi cronici, tubercolosi, endocardite batterica sub-acute, malaria, infezioni da virus di Epstein Bar etc.).
- In corso di neoplasie.
- In corso di terapie con farmaci noti per essere in grado di indurre questo tipo di autoanticorpi e non sempre associati con manifestazioni cliniche (procainamide, idralazina, isoniazide, clorpromazina, beta bloccanti etc.).
- Parenti apparentemente sani di pazienti con malattie autoimmuni sistemiche.
- L'incidenza di positività per ANA aumenta dopo i 40 anni. ANA a basso titolo sono rinvenuti in circa il 18% di soggetti normali con età > 65 anni, ma solo nel 4% della popolazione giovane (15).

appropriata selezione dei pazienti = requisito fondamentale per migliorare l'efficienza del test ed il suo potenziale diagnostico

Per evitare, in caso di scarso sospetto clinico, la presenza di falsi positivi, test addizionali superflui, errori diagnostici, trattamenti inadeguati

Laboratorio: associazione pattern IFI/malattia

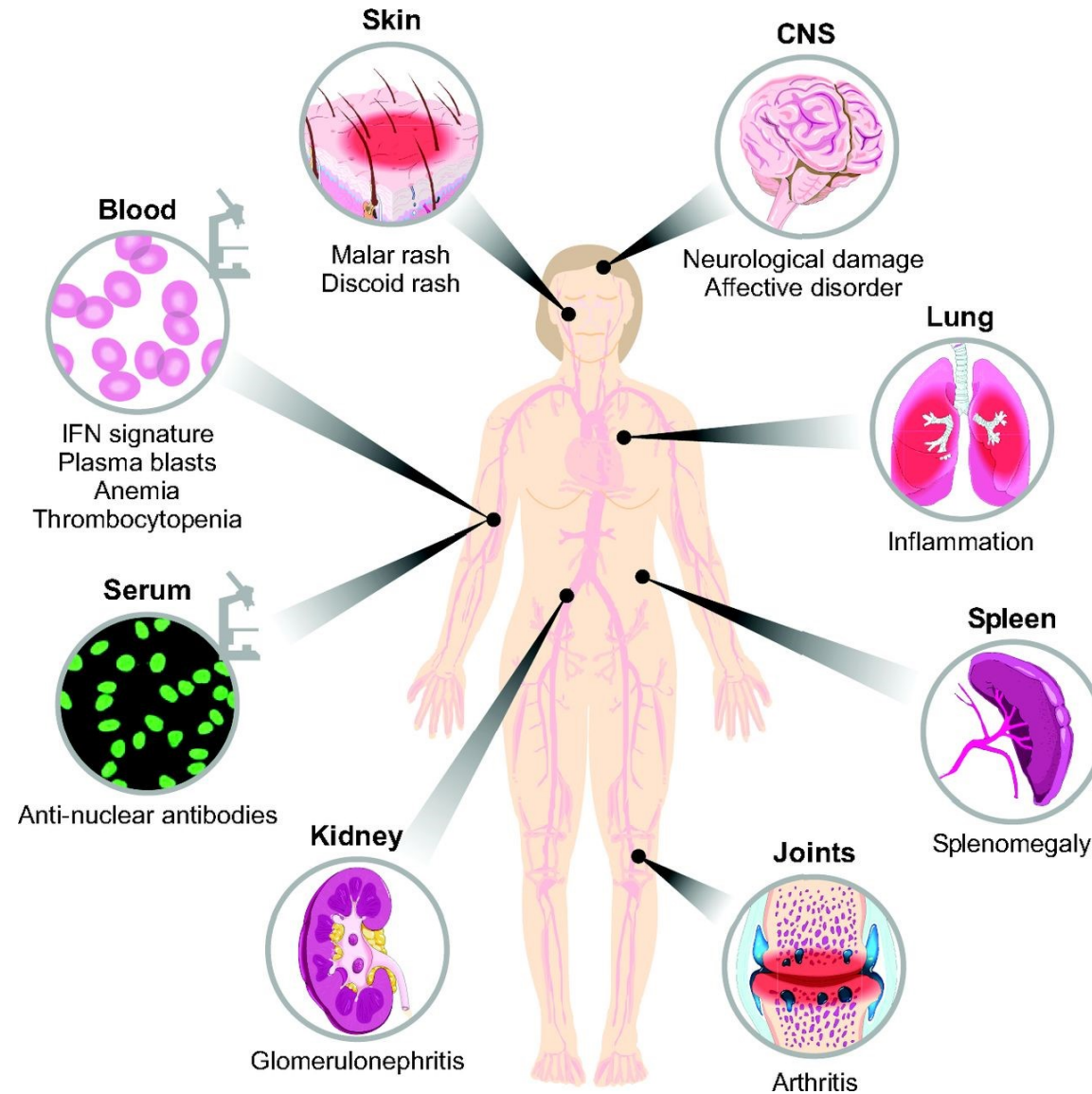
Pattern ANA	Ab	Malattia
Omogeneo	DNA, istoni	LES, LES da farmaci Vasculite ANCA+
Granulare	RNP, Sm, SSA, SSB	LES, SSj
Diffuso granulare	Scl70	SSc
Centromerico	Centromero	SSc
Nucleolare	Pm/Scl, RNA pol I, U3RNP, altri	SSc, LES, SSj
Granulare citoplasmatico	Jo1, SRP, mitocondri	miositi, PBC
Diffuso citoplasmatico	Ribosomi	LES

Nuovi test ANA (reflex) nel tariffario

90.52.4	ANTICORPI ANTI NUCLEO (ANA)	27275	271	\$ MES	Anticorpi anti Nucleo ANA per sindrome anticorpi antifosfolipidi sangue
90.52.4	ANTICORPI ANTI NUCLEO (ANA)	27276	271	\$ MES	Anticorpi anti Nucleo ANA per sclerodermia sangue
90.52.4	ANTICORPI ANTI NUCLEO (ANA)	27277	271	\$ MES	Anticorpi anti Nucleo ANA per miosite sangue
90.52.4	ANTICORPI ANTI NUCLEO (ANA)	27278	271	\$ MES	Anticorpi anti Nucleo ANA per epatopatia autoimmune sangue
90.52.4	ANTICORPI ANTI NUCLEO (ANA)	27279	271	\$ MES	Anticorpi anti Nucleo ANA per LES sangue
90.52.4	ANTICORPI ANTI NUCLEO (ANA)	27280	271	\$ MES	Anticorpi anti Nucleo ANA per connettiviti sangue

- Da qualche mese sono state inserite a tariffario nuove voci ANA che danno un'indicazione sul sospetto clinico principale e che ci possono suggerire la strada migliore per cercare le specificità ANA (medicina di precisione);
- **Non serve chiedere anche ENA, DNA....sarà il laboratorio a integrare direttamente il CTD screening e tutti i test di approfondimento più mirati per rispondere al quesito clinico**
- **Sempre utile indicare in nota nella ricetta i sintomi più suggestivi**
- **Nel follow-up: quando ha senso richiedere ANA ed ENA?**

Clinical heterogeneity of SLE



Frequenza di segni e sintomi del LES _ 1

Segni e sintomi	Percentuali all'esordio	Percentuali "at any time"
Astenia	50	74 – 100
Febbre	36	40 – 80+
Perdita di peso	21	44 – 60+
Artralgie e artrite	62 – 67	83 – 95

Astenia

- Sintomo “non oggettivabile”
- Esaurimento fisico e mentale, prima non presente
- Attenzione maggiore nei giovani
- Segno spesso presente nelle malattie sistemiche, comprese le autoimmuni, come espressione di una flogosi cronica
 - Associazione con anemia cronica infiammatoria
- Infezioni croniche, ipotiroidismo, neoplasie (soprattutto ematologiche), altre endocrinopatie
- Fibromialgia
- Malattia da stanchezza cronica (virale-like)

Febbre

- +/- linfadenopatia
- +/- calo ponderale
- Mai isolata (associazione con altri sintomi/segni + lab)
- DD
 - Infezioni
 - Neoplasie “flogogene”: linfomi, mieloma, k rene, carcinoidi, mixoma atriale
 - Vasculiti
 - Linfoproliferazioni benigne (Kikuchi, Castelman)
- In genere, PCR raramente > 50 mg/l, se CTD (LES)
 - Se PCR > 50 mg/l, più probabile dx infettiva

Le Artralgie delle CTDs

- **Infiammatorie (rigidità mattutina >30') delle piccole articolazioni**
- **Periferiche**
- **Ad andamento intermittente o fisso**
- **Tenosinovite > franca sinovite delle mani**
- **Squeeze test +**
- Anamnesi lavorativa (ruolo del carico), ma...
 - "prima ce la facevo, ora non più"

Frequenza di segni e sintomi del LES _ 2

Segni e sintomi	Percentuali all'esordio	Percentuali "at any time"
Impegno cutaneo	73	80 – 91
butterfly rash	28 – 38	48 – 54
lesioni mucose/afte	10 – 21	27 – 52
alopecia	32	10 – 71
fenomeno di Raynaud	10 – 33	22 – 71
Pleurite	17	30 – 45
Pericardite	8	8 – 48
Linfoadenopatia	7 – 16	21 – 50

Classificazione di Gilliam-Sontheimer:

Lesioni LE specifiche e associazione con LES

Acute CLE (15%)

Localized ACLE (malar rash, butterfly rash) (90-95%)

Generalized ACLE (morbilliform) (5-10%)

Toxic epidermal necrolysis-like ACLE (very rare)

Subacute CLE (8%)

Annular SCLE (42%)

Papulosquamous/psoriasiform SCLE (39%)*

Vesiculobullous annular SCLE

Toxic epidermal necrolysis-like SCLE (very rare)

Chronic cutaneous LE (73%)

Discoid LE (80-85%)-Localized DLE (70%) -Generalized DLE (30%)

Hypertrophic/verrucous LE

LE profundus/panniculitis

LE tumidus/papulomucinous LE

Mucosal LE (Oral, nasal, conjunctival, genital)

Chilblain LE

Lichenoid DLE: LE-lichen planus overlap syndrome (lupus planus), probably represent the coexistence of two skin diseases

*16% is a combination of the annular and the papulosquamous form.

LE: Lupus Erythematosus

35-60%



7-50%



15-30%



2%

Dermatomisite



Classificazione di Gilliam-Sontheimer:

Lesioni LE aspecifiche

Cutaneous vascular disease
Vasculitis
Leukocytoclastic
Periarteritis nodosa-like
Vasculopathy
Degos disease-like lesions
Secondary atrophie blanche
Peritungual telangiectasia
Livedo reticularis
Trombophlebitis
Raynaud's phenomenon
Erythromelalgia
Non-scarring alopecia
Telogen effluvium
Alopecia areata
Sclerodactyly
More associated with RA and scleroderma ^[45]
Rheumatoid nodules
More associated with RA and scleroderma ^[45]
Calcinosis cutis
LE-non-specific bullous lesions
Urticaria
Papulonodular mucinosis
Cutis laxa/anetoderma/mid-dermal elastolysis
Acanthosis nigricans
Erythema multiforme (Rowell's syndrome)
Leg ulcers
Lichen planus
Photosensitivity
Chilblain (perniosis)
LE: Lupus Erythematosus, RA: Rheumatoid Arthritis

- ❑ Associato al LES nel 40-70%
 - ❑ Frontale (lupus hair)
 - ❑ Diffusa (non cicatriziale)
- ❑ Criterio classificativo LES
- ❑ Escludere (DD)
 - ❑ alopecia areata
 - ❑ farmaci
 - ❑ carenza marziale
 - ❑ alopecia androgenica
- ❑ Istologia: deposito granulare di IgG alla giunzione dermoepidermica

Aftosi orale

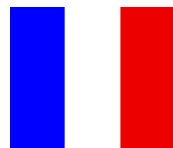
- Ulcere orali o nasofaringee, generalmente poco dolorose, osservate dal medico
- DD
 - Traumi
 - Deficit marziali o vitaminici
 - Infezioni (herpes zoster)
 - Behcet disease
 - MICI
 - Celiachia
 - Artriti reattive
 - vasculiti

Fenomeno di Raynaud

Sindromeacroasfittica caratterizzata da una esagerata risposta vascolare alle basse temperature ed a stimoli emozionali.

Anomala vasocostrizione delle arterie digitali e delle arteriole cutanee, determinata da un difetto locale della normale risposta vascolare.

Una storia di **almeno 2 modificazioni cromatiche** (pallore, cianosi) dopo esposizione a basse temperature è necessaria per una diagnosi definitiva



Prevalenza	
F	5- 20%
M	3-10%
> 60 anni	0,1-1%
Sclerosi sistemica	> 95%
MCTD	> 90%
LES	40%
Sindrome di Sjögren	30%
DM/PM	20-30%
Artrite reumatoide	10%

Fenomeno di Raynaud

PRIMARIO

- ❖ Età esordio tra 15 – 30 anni
- ❖ Più frequente nelle F
- ❖ Vi è una certa familiarità
- ❖ Remissione spontanea frequente, nel tempo
- ❖ No alterazioni trofiche della cute
- ❖ Capillaroscopia normale
- ❖ ANA negativi

SECONDARIO



- ❖ Esordio più tardivo (> 40 anni)
- ❖ Sesso maschile
- ❖ Possibili alterazioni trofiche della cute (ulcerazioni, necrosi)
- ❖ Attacchi asimmetrici (anche pollice)
- ❖ Presenza di segni o sintomi di altra patologia
- ❖ Coinvolgimento anche dei piedi o delle aree più prossimali
- ❖ Rara la remissione spontanea
- ❖ Alterazioni capillaroscopiche
- ❖ Positività ANA (crio, antifosfolipi..)

Malattie e fattori associati a RP

Autoimmune rheumatic diseases	Vascular	Drugs/toxins
Scleroderma	Thoracic outlet syndrome	Sympathomimetic drugs
Systemic lupus erythematosus	Emboli	Chemotherapeutic drugs
Polymyositis/dermatomyositis	Vasculitis	Interferons
Sjögren's syndrome	Prinzmetal angina	Nicotine
Undifferentiated connective tissue disease	Atherosclerosis	Cocaine
Mixed connective disease	Thromboangiitis obliterans	Ergotamines
Hematologic/oncologic	Neurological	Polyvinyl chloride
Paraneoplastic syndrome	Carpal tunnel syndrome	Beta-blockers
Cryoglobulinemia	Migraine headache	
Cryofibrinogenemia	Environmental	
Cold agglutinin	Vibration injury	
Paraproteinemia	Frost bite	
POEMS syndrome	Emotional stress	
Endocrine		
Hypothyroidism		

Frequenza di segni e sintomi del LES _ 3

Segni e sintomi	Percentuali all'esordio	Percentuali "at any time"
Impegno renale	16 – 38	34 – 72
Impegno ematologico leuco-neutropenia linfopenia anemia piastrinopenia		Molto frequente > 50 molto frequente > 50 15 - 50
Impegno cerebrale funzionale psicosi convulsion	10 – 21 1 0,5	25 – 75 molto frequente 5 – 52 5 - 20

Alterazioni Ematologiche

- Anemia
 - Emolitica (10-15%)
 - Non emolitica (50-60%)
 - Malattia cronica
 - Deficit di ferro
 - Insufficienza renale cronica
- Leucopenia (60%)
 - Linfopenia (70%)
- Piastrinopenia (25-30%)

ITP: 3-15% sviluppa LES (fino a 10 anni dopo)

Most prevalent kidney abnormalities in LN

- Proteinuria $\geq 0,5$ gr/24h or UPCR > 500 mg/g
- Nephrotic proteinuria/syndrome
- Microscopic hematuria
- RBC casts
- Cellular casts
- Impaired kidney function
- RPGN
- Hypertension
- Tubular abnormalities

Kidney biopsy remains indispensable and its diagnostic and prognostic value cannot be substituted by other clinical or laboratory variables

Conclusione

- Epidemiologia
- Insorgenza con:
 - sintomi aspecifici
 - quadri tipici all'esordio (es: glomerulonefrite classe III / IV ANA
 - manifestazioni rare o molto rare (es: syndrome di Kichuchi, neuromielite ottica AQ4 +, TEN-like ACLE...)
- Necessaria integrazione di dati clinici e di laboratorio
- Necessario follow up per comparsa di nuovi sintomi o evoluzione da connettivite indifferenziata a forma Maggiore
- Diagnostica differenziale