

Ρευματικά νοσήματα της παιδικής ηλικίας Επιδημιολογία, γενετική, περιβαλλοντικοί παράγοντες

Τα ρευματικά νοσήματα της παιδικής ηλικίας αντιπροσωπεύουν τα συνηθέστερα χρόνια νοσήματα της Παιδιατρικής και μια από τις σημαντικότερες αιτίες παιδικής αναπηρίας. Η συστηματική καταγραφή και παρακολούθηση των ασθενών, κατά τη διάρκεια της τελευταίας κυρίως δεκαετίας, επέτρεψε την καλύτερη μελέτη τους και την αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή τους. Ειδικότερα και παρά τα μεθοδολογικά προβλήματα, που συνεχίζουν να παρουσιάζουν οι αντίστοιχες μελέτες, έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στον προσδιορισμό των επιδημιολογικών τους χαρακτηριστικών. Εντυπωσιακή πρόοδος έχει, επίσης, παρατηρηθεί στην κατανόηση της γενετικής αυτών των νοσημάτων, μέσα από τη διεξαγωγή μεγάλων πληθυσμιακών αλλά και οικογενειακών γενετικών μελετών σε επίπεδο, τόσο μεμονωμένων γονιδίων, όσο και μεγάλων χρωμοσωμιακών περιοχών. Αυτές οι μελέτες προσδιορίζουν ακριβέστερα και το ποσοστό συμμετοχής των περιβαλλοντικών παραγόντων στην εκδήλωση αυτών των νοσημάτων, αν και η αναγνώριση των τελευταίων υπολείπεται ακόμη σημαντικά.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ρευματικά νοσήματα της παιδικής ηλικίας, αν και σπάνια ως μεμονωμένες κλινικές οντότητες, αντιπροσωπεύουν, στο σύνολό τους, τα συνηθέστερα χρόνια νοσήματα της Παιδιατρικής και μια από τις σημαντικότερες αιτίες παιδικής αναπηρίας. Η τελευταία δεκαετία χαρακτηρίστηκε από τεράστια πρόοδο της Παιδιατρικής Ρευματολογίας, ιδιαίτερα στους τομείς της ταξινόμησης αυτών των νοσημάτων, της μέτρησης της έκβασής τους και των ειδικών θεραπειών. Η πρόοδος που συντελέστηκε, είχε άμεση αντανάκλαση στη διερεύνηση της αιτιοπαθογένειάς τους και πολύ περισσότερο στη διάκρισή τους από τα αντίστοιχα νοσήματα των ενηλίκων.

Σημαντική συμβολή, στο σημείο αυτό, είχε η ομαδική καταγραφή και παρακολούθηση των πασχόντων από ειδικά οργανωμένα κέντρα (registries). Η καταγραφή αυτή έδωσε, μεταξύ άλλων, την ευκαιρία να διαλευκανθεί η επιδημιολογία των συγκεκριμένων νοσημάτων, να διεξαχθούν μεγάλες πληθυσμιακές αλλά και οικογενειακές μελέτες, ώστε να προσεγγισθεί ακριβέστερα το γενετικό τους υπόστρωμα, και να διερευνηθεί η επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στην εκδήλωσή τους. Στην ανασκόπηση, που ακολουθεί, παρουσιάζονται οι ενδιαφέρουσες πληροφορίες, που προέκυψαν από την

Λέξεις ευρετηρίου

Αγγειίτιδες
Νεανική δερματομυοσίτιδα/πολυμυοσίτιδα
Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα
Ρευματικά νοσήματα παιδικής ηλικίας
Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος

έρευνα των τελευταίων κυρίως ετών στους συγκεκριμένους τομείς των ρευματικών νοσημάτων της παιδικής ηλικίας.

2. ΝΕΑΝΙΚΗ ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (ΝΙΑ) είναι το αντίστοιχο νόσημα με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) των ενηλίκων, γι' αυτό και μέχρι πρόσφατα φερόταν, μεταξύ άλλων, ως *νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα*. Η εκτεταμένη, όμως, μελέτη της φυσικής ιστορίας, της παθοφυσιολογίας αλλά και της γενετικής της νόσου, τις τελευταίες δεκαετίες, αποκάλυψε σημαντικές διαφορές, οι οποίες πείθουν ότι πρόκειται για διακριτή νοσολογική οντότητα.¹ Πιθανότατα, μάλιστα, δεν πρόκειται για ενιαίο νόσημα, αλλά για μια φαινοτυπικώς ετερογενή ομάδα χρόνιων αρθροπαθειών της παιδικής ηλικίας.

Η νόσος χαρακτηρίζεται από χρόνια ή υποτροπιάζουσα άσπλητη φλεγμονή του συνδετικού ιστού, που εκδηλώνεται κλινικά με διόγκωση, περιορισμό του εύρους κινητικότητας των προσβεβλημένων αρθρώσεων, θερμότητα και πόνο, αυτόματο ή κατά την κίνηση. Προκειμένου να τεθεί η διάγνωσή της, τα συμπτώματα πρέπει να έχουν διάρκεια τουλάχιστον 6 εβδομάδων, να αρ-

κίζουν πριν από την ηλικία των 16 χρόνων, να μην αποδίδονται σε άλλη αιτία και να αντιστοιχούν σε μια από τις παρακάτω 8 μορφές (ILAR – International League Against Rheumatism task force):^{2,3}

1. Συστηματική, όταν η νόσος συνοδεύεται από συστηματικές εκδηλώσεις.
2. Ολιγοαρθρική επίμονη (pauciarticular persistent), με προσβολή 1–4 αρθρώσεων.
3. Ολιγοαρθρική επεκταθείσα (pauciarticular extented), που εμφανίζεται ως ολιγοαρθρική αλλά παρουσιάζει επέκταση σε >4 αρθρώσεις, εντός του πρώτου έτους ή και μετέπειτα, χωρίς να είναι απαραίτητο να φλεγμαίνονται συγχρόνως >4 αρθρώσεις.
4. Πολυαρθρική RF(–), με προσβολή >4 αρθρώσεων και απουσία ρευματοειδών παραγόντων (RFs).
5. Πολυαρθρική RF(+), με προσβολή >4 αρθρώσεων και παρουσία RFs.
6. Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα.
7. Ψωριασική αρθρίτιδα.
8. Μη ταξινομούμενη ή επικαλυπτόμενη μορφή.

Ειδικά εργαστηριακά ευρήματα δεν υπάρχουν. Ορισμένα, εντούτοις, ευρήματα βοηθούν στην παρακολούθηση της νόσου, στην αξιολόγηση της ενεργότητάς της και, σε συνδυασμό με την κλινική συμπτωματολογία, κατευθύνουν τη φαρμακευτική αγωγή. Τέτοια, είναι η αύξηση της συγκέντρωσης των πρωτεϊνών οξείας φάσης (π.χ. CRP, SSA, ινωδογόνο κ.ά.) και της ταχύτητας καθίζησης των ερυθροκυττάρων, κατά τη διάρκεια της ενεργού φλεγμονής, καθώς και οι διαταραχές των κυτταρικών στοιχείων του αίματος (π.χ. αναιμία, λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση). Η παρουσία RFs συμβάλλει στη διάκριση των μορφών της νόσου, ενώ η ανίχνευση αντιπυρηνικών αντισωμάτων (antinuclear antibodies, ANA) στον προσδιορισμό των παιδιών που έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ιριδοκυκλίτιδας.^{4,5}

2.1. Επιδημιολογία

Η ΝΙΑ είναι το συχνότερο από τα ρευματικά νοσήματα της παιδικής ηλικίας. Ο ακριβής, εντούτοις, προσδιορισμός της επίπτωσης και του επιπολασμού της αποτέλεσε και συνεχίζει να αποτελεί δύσκολο εγχείρημα, για μια σειρά από λόγους. Κυριότερος, μεταξύ αυτών, είναι η κλινική ετερογένεια της νόσου, σε συνδυασμό με τη, μέχρι προ ολίγων ετών, έλλειψη ενιαίων διαγνωστικών κριτηρίων. Τα κριτήρια του American College of Rheumatology (ACR), του 1977,⁶ διέφεραν σημαντικά από εκείνα

της European League Against Rheumatism (EULAR), του 1978,⁷ κυρίως αναφορικά με τη διάρκεια των συμπτωμάτων (6 εβδομάδες έναντι 3 μηνών, αντίστοιχα), αλλά και με τις υποομάδες των ασθενών που περιλάμβαναν (τα κριτήρια της EULAR περιελάμβαναν, επιπλέον εκείνων της ACR, τη νεανική αγκυλωπική σπονδυλαρθρίτιδα, τη νεανική ψωριασική αρθρίτιδα και τη συνοδό αρθρίτιδα της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου).

Πληθυσμιακές, εξάλλου, μελέτες (population-based cohort studies), οι οποίες αποτελούν την ιδανική προσέγγιση προσδιορισμού της επίπτωσης και του επιπολασμού των νοσημάτων, είναι σχεδόν αδύνατο να εφαρμοστούν σε σπάνια νοσήματα, όπως η ΝΙΑ. Γι' αυτό, τα στοιχεία που υπάρχουν, προέρχονται από σειρές ασθενών ή από κέντρα καταγραφής (registries) του νοσήματος, με αποτέλεσμα να υπόκειται στην αίρεση των σφαλμάτων, που εισάγονται σε τέτοιου είδους μελέτες, από διάφορους εξωγενείς παράγοντες (δομή των συστημάτων υγείας, ενημέρωση σχετικά με τη νόσο, πρόσβαση στους ειδικούς κ.ά.).^{8,9} Οι περισσότερες μελέτες, που αφορούν την επιδημιολογία της ΝΙΑ, είναι περιγραφικές, ενώ, πρόσφατα, ελάχιστες αναλυτικές επιδημιολογικές μελέτες έχουν εμφανιστεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Ανεξάρτητα, πάντως, από τα προβλήματα που παρουσιάζουν, το ενδιαφέρον γι' αυτές τις μελέτες συνεχίζει να είναι αμείωτο, επειδή είναι αυτές που, ουσιαστικά, κατευθύνουν την έρευνα για την αναζήτηση τής, ακόμη αδιευκρίνιστης, αιτιοπαθογένειας του νοσήματος.

Το κυριότερο επιδημιολογικό χαρακτηριστικό της ΝΙΑ είναι η ευρύτατη διακύμανση της επίπτωσης και του επιπολασμού της ανάμεσα στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές και εθνότητες (πίνακες 1 και 2). Η νόσος είναι συχνότερη στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ, όπου η επίπτωσή της κυμαίνεται από 1,3 έως 22,6 περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιά <16 ετών ανά έτος. Στην Ευρώπη, η επίπτωση της ΝΙΑ ακολουθεί το πρότυπο φθίνουσας συχνότητας των αυτοάνοσων νοσημάτων. Η μεγαλύτερη επίπτωση, δηλαδή, παρατηρείται στις βόρειες χώρες (π.χ. Βόρεια Νορβηγία 22,6, Φινλανδία 18,2 ανά 100.000) και η μικρότερη στις νοτιότερες (π.χ. Γαλλία ανά 1,3–1,8 ανά 100.000).^{9–12}

Ευρεία γεωγραφική διακύμανση παρατηρείται, επίσης, και ως προς τις μορφές της νόσου. Στους Καυκάσιους της Ευρώπης, των ΗΠΑ και του Καναδά, η ολιγοαρθρική μορφή αντιπροσωπεύει >50%, η πολυαρθρική το 25% και η συστηματική το 10% των περιπτώσεων ΝΙΑ. Αντίθετα, η πολυαρθρική μορφή επικρατεί στη Νότια Αφρική, την Ινδία, την Ταϊλάνδη, καθώς και στους Αφροαμερικανούς και στους ιθαγενείς του Καναδά. Παρομοίως, η RF-θετικότητα, ενώ στις Δυτικές χώρες

Πίνακας 1. Επιπολασμός της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας κατά γεωγραφικές περιοχές και εθνότητες.

Χώρα/Εθνότητα	Επιπολασμός/100.000 πληθυσμού
Νορβηγία	148
Σουηδία	86
Γερμανία	20
Βέλγιο	167
Ηνωμένο Βασίλειο	200
Γαλλία	8-10
Τουρκία	64
Αλάσκα/Ινδιάνοι Β. Αμερικής	83
Καναδάς	40
ΗΠΑ	113
ΗΠΑ/Αφροαμερικανοί	26
Κόστα-Ρίκα/Ισπανοί + Ινδιάνοι	31
Κουβέιτ/Αραβία	22
Αυστραλία	400

Πίνακας 2. Επίπτωση της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας κατά γεωγραφικές περιοχές και εθνότητες

Χώρα/Εθνότητα	Ετήσια επίπτωση/100.000 πληθυσμού
<i>Ευρώπη</i>	
Νορβηγία	22,6
Φινλανδία	13,5-19,6
Σουηδία	8,3-13,7
Δανία	6-8
Γερμανία	2,3-5,3
Ηνωμένο Βασίλειο	10
Γαλλία	1,3-1,8
<i>Αμερική</i>	
Αλάσκα/Εσκιμώοι	5
Καναδάς/Καυκάσιοι	3-9,4
Καναδάς/Ινδιάνοι	7-18,1
Καναδάς/Κινέζοι	0
ΗΠΑ/Καυκάσιοι	7,8-15
ΗΠΑ/Αφροαμερικανοί	7
Κόστα-Ρίκα/Ισπανοί + Ινδιάνοι	6,8

κυμαίνεται μεταξύ 2% και 7%, στη Νότια Αφρική, την Ινδία, στους Αφροαμερικανούς και στους ιθαγενείς του Καναδά είναι σημαντικά συχνότερη, με ποσοστά 37%, 19%, 20% και 56%, αντίστοιχα. Στους ίδιους πληθυσμούς, αναφέρεται, επίσης, ότι είναι πολύ μικρότερο το ποσοστό των ANA(+) κοριτσιών με μονοαρθρική μορφή της νόσου.^{9,10,13}

Αναφορικά με την κατανομή κατά φύλο, η ΝΙΑ φαίνεται ότι ακολουθεί την εκλεκτικότητα προς το θήλυ, που παρουσιάζουν τα περισσότερα αυτοάνοσα νοσήματα. Το μεγαλύτερο ποσοστό νόσου με ολιγοαρθρική έναρξη προσβάλλει περισσότερο το θήλυ παρά το αρρεν φύλο, με αναλογία 6-7:1. Ανάμεσα σε ασθενείς με πολυαρθρική μορφή της νόσου, η αναλογία θηλέων προς αρρένες είναι 4:1, ενώ στη συστηματική μορφή δεν υπάρχει σημαντική εκλεκτικότητα ως προς το φύλο. Επίσης, ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε συγγενείς πρώτου βαθμού είναι μεγαλύτερος, όταν ο πάσχων είναι γένους θηλυκού.^{9,14} Παρά ταύτα, μελέτες από την Ινδία¹⁵ και τη Σιγκαπούρη¹⁶ έχουν δείξει υπεροχή των αρρένων, μεταξύ των πασχόντων από ΝΙΑ, ενώ στη Νότια Αφρική¹⁷ δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο φύλων.

2.2. Οικογενειακή κατανομή

Η εμφάνιση πολλαπλών περιπτώσεων του ίδιου νοσήματος μεταξύ των μελών των ιδίων οικογενειών (familial aggregation) συνηγορεί είτε υπέρ της γενετικής βάσης του νοσήματος είτε υπέρ της αιτιοπαθογενετικής επίδρασης συγκεκριμένων περιβαλλοντικών παραγόντων. Η μελέτη, κατά συνέπεια, της οικογενούς κατανομής των νοσημάτων αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον, επειδή προσανατολίζει την έρευνα για την αιτιολογία των νοσημάτων, ιδιαίτερα εκείνων των οποίων η τελευταία παραμένει αδιευκρίνιστη.

Στο πλαίσιο μιας ανάλογης προσπάθειας, είχε επιχειρηθεί από παλιά η μελέτη της οικογενειακής συρροής περιστατικών ΝΙΑ. Οι αρχικές παρατηρήσεις συνηγορούσαν υπέρ του γεγονότος ότι υπάρχει πράγματι ένας μέτριου βαθμού κίνδυνος για τη νόσο στους συγγενείς των πασχόντων,¹⁸⁻²¹ ενώ, επιπλέον, είχε παρατηρηθεί και η προσβολή μερικών ζευγών μονοζυγωτικών διδύμων.^{18,22-24}

Συστηματικότερη μελέτη του θέματος, στην Ευρώπη, επιχειρήθηκε το 1985 από τους Clemens et al.²⁵ Η μελέτη αφορούσε τις οικογένειες 3.000 ασθενών με ΝΙΑ, μεταξύ των οποίων εντοπίστηκαν 12 ζεύγη προσβεβλημένων αδελφών (affected sibling pairs, ASPs). Αντιστοίχως, το 1994, οργανώθηκε στην Αμερική, από το National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, ένα ερευνητικό κέντρο καταγραφής αδελφών που έπασχαν από ΝΙΑ (Juvenile Rheumatoid Arthritis Affected Sib Pairs - JRA ASP Registry), το οποίο κατέγραψε 113 ASPs. Το γεγονός αυτό οδήγησε αναγωγικά στο συμπέρασμα ότι στις ΗΠΑ, με πληθυσμό 250.000.000, υπάρχουν περίπου 300 τέτοια ζεύγη.¹⁴ Από την ανάλυση των στοιχείων 71 από τα παραπάνω κατα-

γεγραμμένα ASPs, που έγινε από τους Moroldo et al,²⁶ προέκυψαν ενδείξεις σημαντικής οικογενειακής συρροής της ολιγοαρθρικής μορφής της νόσου (38 ζεύγη αδελφών με ολιγοαρθρική εμφάνιση στο σύνολο των 81 ασθενών με ολιγοαρθρική νόσο). Στα 7 ζεύγη μονοζυγωτικών διδύμων, που περιλάμβανε η μελέτη, παρατηρήθηκε, επίσης, σημαντική συμφωνία ως προς την ηλικία έναρξης της νόσου (διαφορά 3,3 μηνών έναντι των 2,8 ετών, που παρατηρήθηκε μεταξύ των προσβεβλημένων μη διδύμων αδελφών).

Η εγκυρότητα, πάντως, των δύο τελευταίων μελετών, φαίνεται ότι πάσχει από μεροληψίες εντοπισμού και αναγνώρισης των περιστατικών της νόσου (detection bias).⁹ Πολύ πιο έγκυρη απάντηση στο θέμα της οικογενειακής συρροής της ΝΙΑ και μάλλον οριστικά συμπεράσματα²⁷ εμφανίζεται να δίνει πρόσφατη μελέτη²⁸ ανάλυσης ζευγών αδελφών (sibpair analysis), η οποία αναφέρεται σε 164 ζεύγη μη διδύμων αδελφών προσβεβλημένων από ΝΙΑ, καταγεγραμμένα στο JRA ASP Registry. Πρόκειται για τη μεγαλύτερη σχετική μελέτη, που έχει δημοσιευθεί μέχρι σήμερα, και το δείγμα της θεωρείται απολύτως αντιπροσωπευτικό, αφού αντιστοιχεί στο ~50% ASPs από ΝΙΑ στις ΗΠΑ. Εξαιρετικά ενδιαφέρον είναι το εύρημα ότι η οικογενής κατανομή αφορούσε όλα σχεδόν τα χαρακτηριστικά της νόσου που μελετήθηκαν. Συγκεκριμένα, η ολιγοαρθρική και η πολυαρθρική εμφάνιση της νόσου αποτελούσαν κοινό χαρακτηριστικό στο 53% και στο 19% των ASPs, αντίστοιχα, ενώ ανάλογη οικογενής κατανομή δεν παρατηρήθηκε αναφορικά με τη συστηματική μορφή της νόσου. Ο σχετικός κίνδυνος των αδελφών (λ_s)* για την ενθεσίτιδα, τη λευκοκυττάρωση, την παρουσία RFs, την αναιμία και την παρουσία ANA προσδιορίστηκε σε 29,5, 25, 11, 1,7 και 1,3, αντίστοιχα. Διαφορές ως προς τα χαρακτηριστικά της νόσου δεν παρατηρήθηκαν μεταξύ των ASPs και των μονήρων περιστατικών της νόσου, που χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Το μέγεθος και η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος της μελέτης ενισχύουν σημαντικά την άποψη ότι τα ευρήματα αυτά είναι πολύ περισσότερο αποτέλεσμα γενετικών παραγόντων παρά περιβαλλοντικών επιδράσεων. Είναι εντυπωσιακό ότι ανάλογα με τα παραπάνω ευρήματα παρατηρήθηκαν σε παρεμφερή μελέτη,²⁹ που δημοσιεύθηκε ταυτόχρονα και

αφορούσε την οικογενή κατανομή της ΡΑ των ενηλίκων και των χαρακτηριστικών της. Το υλικό αυτής της τελευταίας μελέτης αποτελούσαν 512 οικογένειες με πολλαπλά περιστατικά ρευματοειδούς αρθρίτιδας, οι οποίες είναι καταγεγραμμένες από το North American Rheumatoid Arthritis Consortium.

Η κλασική προσέγγιση της ανάλυσης σύνδεσης (linkage analysis), που θα μπορούσε να παράσχει πολύ ισχυρότερες ενδείξεις για τη γενετική βάση του νοσήματος, δεν είναι δυνατό να εφαρμοστεί στην περίπτωση της ΝΙΑ, επειδή τα περιστατικά οικογενειών με περισσότερα των δύο προσβεβλημένα μέλη είναι εξαιρετικά σπάνια.

Αναφορικά με το γενικότερο θέμα της προδιάθεσης στα αυτοάνοσα νοσήματα και με το κατά πόσο η ΝΙΑ εμπλέκεται στην υπόθεση της οικογενούς κατανομής τους, δεν φαίνεται, μέχρι στιγμής, να έχει δοθεί ικανοποιητική απάντηση στη βιβλιογραφία. Υπάρχουν σοφιστικές δημοσιεύσεις οικογενειών πασχόντων από ΝΙΑ, κάποιο ή κάποια άλλα μέλη των οποίων πάσχουν από μη ρευματικά αυτοάνοσα νοσήματα, όπως γυροειδή αλωπεκία, ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, θυρεοειδίτιδα ή λεύκη.³⁰⁻³² Είναι, όμως, αμφίβολο, αν η συχνότητα αυτής της συρροής διαφέρει σημαντικά από την αναμενόμενη στο γενικό πληθυσμό. Η μοναδική καλά σχεδιασμένη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε μ' αυτό το στόχο, είναι εκείνη των Prahallad et al,³³ οι οποίοι μελέτησαν τους πρώτου και δεύτερου βαθμού συγγενείς 110 ασθενών με ΝΙΑ. Ένα τουλάχιστον αυτοάνοσο νόσημα εντοπίστηκε σε ποσοστό 12,6% των συγγενών των ασθενών, έναντι του αντίστοιχου 4% των μαρτύρων. Αυτή, εντούτοις, η διαφορά στην οικογενή επίπτωση των αυτοάνοσων νοσημάτων μεταξύ ασθενών με ΝΙΑ και μαρτύρων δεν είναι σημαντική, παρά μόνον αναφορικά με την επίπτωση της θυρεοειδίτιδας Hashimoto (odds ratio 3,5, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,6-7,9).

2.3. ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Οι ενδείξεις που προκύπτουν από τις παραπάνω μελέτες της οικογενειακής κατανομής της ΝΙΑ, σχετικά με τη γενετική προδιάθεση στη νόσο, επιβεβαιώνονται από πλήθος γενετικών μελετών, που υποδεικνύουν τη σύνδεσή της με τα αλληλόμορφα διαφόρων γενετικών τόπων.³⁴⁻³⁶

2.3.1. Συσχετίσεις με HLA-αλληλία

Η εμπλοκή ανοσιακών μηχανισμών στην παθογένεια της ΝΙΑ, καθώς και η αποκάλυψη της σύνδεσης αφενός

* Ο σχετικός κίνδυνος των αδελφών (sibling relative risk, λ_s) είναι μέτρο εκτίμησης της οικογενούς συρροής μιας νόσου ή ενός χαρακτηριστικού της νόσου. Αντιπροσωπεύει τον κίνδυνο που διατρέχει ο αδελφός του πάσχοντος να προσβληθεί από τη νόσο, σε σχέση με τον αντίστοιχο κίνδυνο ενός μέλους του γενικού πληθυσμού. Όταν $\lambda_s=1$, σημαίνει ότι δεν υπάρχει οικογενής συρροή και ότι ο κίνδυνος των μελών της οικογένειας του πάσχοντος να προσβληθούν από τη νόσο, είναι ο ίδιος με εκείνον του γενικού πληθυσμού.

της αγκυλωτικής σπονδυλίτιδας με το HLA-B27 και αφετέρου της ΡΑ των ενηλίκων με το HLA-DR4, έδωσαν, από παλιά, την αφορμή για τη διερεύνηση ενδεχομένων συσχετίσεων της νόσου με HLA-αλληλία.

Η πρώτη τέτοια συσχέτιση που περιγράφηκε, το 1974, ήταν εκείνη του HLA-B27 με περιπτώσεις της νόσου που προσέβαλαν κυρίως αγόρια και παρουσίαζαν, στην εξέλιξή τους, χαρακτηριστικά σπονδυλαρθροπάθειας.³⁷ Εκ των υστέρων, αποδείχθηκε ότι η συγκεκριμένη μελέτη παρουσίαζε σφάλμα αναγνώρισης της νόσου και ότι τα περιστατικά, που μελετήθηκαν, δεν έπασχαν από ΝΙΑ αλλά από πρώιμη εκδήλωση αγκυλωτικής σπονδυλίτιδας. Η μόνη επιβεβαιωμένη συσχέτιση της ΝΙΑ με τάξης Ι HLA-γονίδια φαίνεται ότι είναι αυτή με το HLA-A2.^{38,39}

Από τα τάξης ΙΙ HLA-γονίδια, την ισχυρότερη σύνδεση με τη RF(-) ΝΙΑ, σε όλους σχεδόν τους πληθυσμούς που έχουν μελετηθεί, φαίνεται να έχει το αλληλίο HLA-DRB1*0801, σε βαθμό μάλιστα που να προτείνεται ως δείκτης της οροαρνητικής αρθρίτιδας στα παιδιά [σχετικός κίνδυνος (relative risk, RR)=8].⁴⁰⁻⁴² Η σύνδεση αυτή επιβεβαιώθηκε και από τη μεγαλύτερη, μέχρι σήμερα, πολυκεντρική μελέτη του θέματος, που έγινε στο πλαίσιο του 12th International Histocompatibility Workshop (1997) και περιέλαβε 1502 Καυκάσιους ασθενείς.⁴³ Στο υλικό αυτής της μελέτης περιλαμβανόταν το σύνολο σχεδόν (265) των Ελλήνων ασθενών με ΝΙΑ. Η επιμέρους ανάλυση των αποτελεσμάτων των Ελλήνων ασθενών δεν ανέδειξε σημαντικές αποκλίσεις από τα αποτελέσματα του συνόλου των ασθενών της πολυκεντρικής μελέτης.⁴⁴ Το πιο ενδιαφέρον στοιχείο αυτών των μελετών είναι ότι ανέδειξαν σειρά συσχετίσεων μεταξύ διαφόρων HLA-αλληλίων και διαφόρων μορφών ή υποομάδων της νόσου (πίν. 3), γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι η κλινική της ετερογένεια έχει γενετικό υπόβαθρο. Σημειώνεται, επίσης, ότι συσχετίσεις της ΝΙΑ με το HLA-DR4, που συνδέεται με τη ΡΑ των ενηλίκων, δεν έχουν παρατηρηθεί, στοιχείο που επιβεβαιώνει τη διαφορετική νοσολογική υπόσταση των δύο νοσημάτων.

Η ταυτόχρονη παρουσία επιβαρυντικών HLA-γονιδίων φαίνεται ότι συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΝΙΗ. Ο απλότυπος HLA-A2, DR2, DR5 (ή DR8 και DR13) έχει δείχθει ότι δεκαπλασιάζει τον κίνδυνο ολιγοαρθρικής ΝΙΑ,^{42,45,46} σημειώνεται δε ότι τα αλληλία αυτά δεν βρίσκονται σε ανισορροπία σύνδεσης. Επίσης, ο απλότυπος HLA-DRB1*08, DPB1*0301 αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο RF(+) πολυαρθρικής νόσου.⁴²

Πρόσφατες μελέτες μικροδορυφορικών δεικτών της ΜHC-περιοχής υποδεικνύουν την ύπαρξη και άλλων γενετικών τόπων, κυρίως εντός της τάξης Ι HLA-περιο-

Πίνακας 3. Οι συσχετίσεις των μορφών και υποομάδων της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας με HLA-αλληλία, που προσδιορίστηκαν στην πολυκεντρική μελέτη του 12th International Histocompatibility Workshop (1997)⁴³. (Με # σημειώνονται οι προστατευτικές συσχετίσεις).

Μορφή/Υποομάδα ΝΙΗ	HLA-αλληλία
Συστηματική	DRB1*13#, DQA1*102#, DQA1*103#, DQA1*201#, DQA1*501#, DQB1*603#
Ολιγοαρθρική εμφάνιση/ Ολιγοαρθρική επίμονη/ Ολιγοαρθρική επεκταθείσα και ιριδοκυκλίτιδα	DRB1*08, DQB1*11, DQA1*0401, DQA1*0601, DQB1*0301, DQB1*0402, DRB1*07#, DQA1*0201#
Ολιγοαρθρική και ιριδοκυκλίτιδα	DRB1*13#, DPB1*0201
Ιριδοκυκλίτιδα	DRB1*01#
ANA(+)	DRB1*11, DQA1*0101, DQA1*0102
ANA(-)	DRB1*14, DQB1*0301, DQB1*0302
RF(+) πολυαρθρίτιδα	DRB1*04, DQB1*0301, DQB1*0302, DQB1*0402
Ψωριασική αρθρίτιδα	DRB1*14, DQA1*0101, DQB1*0301

χής, οι οποίοι συσχετίζονται σημαντικά με διάφορες μορφές της ΝΙΑ. Ένα τέτοιο νέο, μη χαρακτηρισμένο γονίδιο σημαίνεται από το μικροδορυφορικό D6S265, βρίσκεται κοντά στην περιοχή HLA-A και δεν βρίσκεται σε ανισορροπία σύνδεσης (linkage disequilibrium) ούτε με τον απλότυπο DR8-DQ4 ούτε με τα HLA-A αλληλία. Η συσχέτισή του με τη ΝΙΑ είναι πολύ σημαντική (odds ratio 4,7), γεγονός που σημαίνει ότι μπορεί να αποτελεί σοβαρό προδιαθεσικό παράγοντα για τη νόσο.^{47,48}

2.3.2. Άλλες ανοσογενετικές συσχετίσεις

Δεδομένου ότι ο λ_s για τη ΝΙΑ είναι ~15 και ότι η συσχέτιση με τα διάφορα HLA-αλληλία φαίνεται να ευθύνεται για ~17% αυτού του κινδύνου,⁴⁹ προκύπτει ότι άλλα γονίδια, που βρίσκονται εκτός της HLA-περιοχής, ευθύνονται για την εμφάνιση της νόσου. Για την αναζήτηση αυτών των γονιδίων έχουν γίνει πολλές μελέτες, αλλά λίγες είναι οι μέχρι στιγμής επιβεβαιωμένες συσχετίσεις.⁵⁰

Μεταξύ των τελευταίων σημειώνεται η συσχέτιση με ένα μονήρη νουκλεοτιδικό πολυμορφισμό (single nucleotide polymorphism, SNP) στη θέση -318 του γονιδίου CTLA4.⁵¹ Το ενδιαφέρον αυτής της συσχέτισης με τη ΝΙΑ έγκειται στο γεγονός ότι ο ίδιος SNP έχει δείχθει ότι σχετίζεται και με τη ΡΑ, την κοκκιωμάτωση Wegener και το σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι, ενώ, αντίθετα, αρκετοί άλλοι πολυμορφισμοί του ίδιου γονιδίου, που συνδέονται με διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα, δεν συσχετίζονται με τη νόσο.

Ενδιαφέρουσα είναι, επίσης, η συσχέτιση της ΝΙΑ με ένα SNP στη θέση -173(G/C) του γονιδίου MIF.⁵² Οι ασθενείς που φέρουν ένα MIF -173C αλληλίο (γονότυποι GC/CC) εμφανίζονται, σε σχέση με τους ασθενείς που έχουν γονότυπο GG, με αυξημένα επίπεδα MIF στον ορό και στο αρθρικό υγρό, χρειάζονται μεγαλύτερες ημερήσιες δόσεις κορτικοειδών, έχουν φτωχότερη ανταπόκριση στην ενδαρθρική χορήγηση κορτικοειδών και μεγαλύτερο αριθμό προσβεβλημένων αρθρώσεων. Φαίνεται, δηλαδή, ότι η παρουσία του αλληλίου MIF -173C αποτελεί δείκτη κακής έκβασης της συστηματικής ΝΙΑ.

Άλλες ανοσογενετικές συσχετίσεις της ΝΙΑ, που έχουν πρόσφατα παρατηρηθεί, αναφέρονται στα γονίδια της IL-6, της IL-13, του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, καθώς και στο γονίδιο MEFV, που προκαλεί τον οικογενή μεσογειακό πυρετό.^{36,50}

1.3.3. Πανγενωμική προσέγγιση

Η σύγχρονη γενωμική προσέγγιση* των γενετικά σύνθετων, πολυγονιδιακών νοσημάτων, όπως η ΝΙΑ, υπερβαίνει το επίπεδο της μελέτης των μονήρων γονιδίων και επιχειρεί την αναγνώριση γενετικών τόπων, που συνδέονται με προδιάθεση σε αυτά τα νοσήματα, με τη μαζική ανάλυση του γενώματος ή κάποιων μεγάλων περιοχών του (genome-wide scan) (βλ. και παρακάτω).⁵³

Μια τέτοια μελέτη, στην οποία αναλύθηκε η περιοχή του HLA-DR και 386 μικροδορυφορικοί δείκτες, έγινε πρόσφατα σε 121 ζεύγη αδελφών με ΝΙΑ.⁵⁴ Οι ισχυρότερες ενδείξεις σύνδεσης με τη ΝΙΑ προέκυψαν στην περιοχή του HLA-DRB1 τόπου (LOD score 2,26), με υπερδιεισδυτικότητα (overtransmission) του απλοτύπου DR8. Στους HLA-DR8(+) ασθενείς παρατηρήθηκε μια εξαιρετικά ισχυρή σύνδεση της νόσου (LOD score >6) με τη χρωμοσωμική περιοχή 2p25. Ισχυρή σύνδεση διαπιστώθηκε, ακόμη, μεταξύ της ολιγοαρθρικής μορφής και της χρωμοσωμικής περιοχής 7q11, καθώς και μεταξύ της πολυαρθρικής και της περιοχής 19p13. Πολλές άλλες περιοχές, που βρέθηκαν να συνδέονται, επίσης, με διάφορες υποομάδες της νόσου, ήταν μοναδικές για τη ΝΙΑ.

Παρά το γεγονός ότι η πανγενωμική προσέγγιση αποκαλύπτει συσχετίσεις που θα ήταν αδύνατο να εντο-

* Τα αποτελέσματα των παραμετρικών μελετών σύνδεσης (linkage studies) εκφράζονται ως LOD score. Στις πανγενωμικές αναλύσεις, τιμή του LOD score $\geq 3,6$ θεωρείται στατιστικά σημαντική στο επίπεδο $P < 0,00002$. LOD score $\geq 2,2$ θεωρείται ένδειξη γενετικής σύνδεσης, ενώ τόποι με LOD score ≥ 1 θεωρούνται δυνητικά ενδιαφέροντες.

πιστούν με τη συμβατική γονιδιακή ανάλυση, δεν παύει, πρακτικά, να αποτελεί ένα τεράστιο εγχείρημα. Μια πιο ρεαλιστική στρατηγική, που προτείνεται, είναι η ανάλυση περιοχών του γενώματος, οι οποίες περιέχουν γονίδια που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία του νοσήματος. Ο εντοπισμός, κατά συνέπεια, αυτών των περιοχών, που φέρονται ως *ενδιάμεσοι φαινότυποι* (intermediate phenotypes), προϋποθέτει λεπτομερειακή μελέτη των παθοφυσιολογικών διεργασιών, κάτι που στη ΝΙΑ δεν φαίνεται να έχει γίνει ακόμη σε ικανοποιητικό, για τις συγκεκριμένες ανάγκες, βαθμό.

Παρά τα σοβαρά προβλήματα και την εν γένει χαμηλή εγκυρότητα των αποτελεσμάτων των γενετικών μελετών, που αναφέρονται σε σύνθετα, πολυγονιδιακά νοσήματα και ιδιαίτερα στα σπανιότερα από αυτά, όπως η ΝΙΑ, από τις μέχρι τώρα ενδείξεις προκύπτει ότι:

- α. Η ΝΙΑ είναι, πράγματι, μια νόσος με σύνθετη, πολυγονιδιακή επιβάρυνση.
- β. Μικρό μέρος της γενετικής αιτιολογίας της ΝΙΑ μπορεί να αποδοθεί σε γονίδια του MHC, με το HLA-DR8 να διαδραματίζει ίσως το σημαντικότερο ρόλο.
- γ. Πολλά άλλα γονίδια, εκτός του MHC, φαίνεται ότι συμμετέχουν στη διαμόρφωση της γενετικής της ταυτότητας.
- δ. Η νόσος δεν φαίνεται να έχει την ίδια γενετική βάση με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, συμπεριλαμβανομένης της RA.
- ε. Η κλινική ετερογένεια της ΝΙΑ φαίνεται να αντιστοιχείται, σε σημαντικό βαθμό, με ανάλογη γενετική ετερογένεια.

2.4. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Αν και από τα αποτελέσματα των μελετών οικογενούς κατανομής της ΝΙΑ δύσκολα μπορεί να υποστηριχθεί το ενδεχόμενο της αιτιοπαθογενετικής επίδρασης κάποιου ή κάποιων περιβαλλοντικών παραγόντων, αρκετές ερευνητικές προσπάθειες έχουν γίνει στο παρελθόν προς αυτή την κατεύθυνση. Το σύνολο σχεδόν αυτών των εργασιών επιχειρεί να διερευνήσει την ενδεχόμενη σχέση της νόσου με λοιμώδεις παράγοντες. Αρκετές μελέτες, κυρίως της δεκαετίας του '70 και του '80, προσεγγίζουν το θέμα μέσω της αναζήτησης αντισωμάτων έναντι διαφόρων παθογόνων, κυρίως ιών (HBV, ιλαράς, ερυθράς, Coxsackie, Epstein-Barr, παρβοϊού κ.ά.), στον ορό των πασχόντων. Παρά τις προσπάθειες, όμως, καμιά από αυτές τις μελέτες δεν παρέχει ισχυρές ενδείξεις υπέρ αυτής της υπόθεσης.¹¹

Πιο πειστικές φαίνεται να είναι διάφορες επιδημιολογικές μελέτες, που αναφέρονται στη συρροή περιστατικών της νόσου σε ορισμένες χρονικές περιόδους. Συγκεκριμένα, κυκλικά πρότυπα επίπτωσης της νόσου έχουν περιγραφεί κατά την περίοδο 1984–1988 στη Σουηδία, με έξαρση το 1986,⁵⁵ κατά την περίοδο 1975–1992 στον Καναδά με εξάρσεις το 1979, 1982, 1986 και 1990–1991,⁵⁶ καθώς και κατά την περίοδο 1960–1993 στη Μινεσότα των ΗΠΑ, με εξάρσεις το 1967, 1975 και 1987.⁵⁷ Στις δύο πρώτες από αυτές τις μελέτες, οι εξάρσεις της επίπτωσης της νόσου συνέπιπταν με αύξηση της επίπτωσης των λοιμώξεων από *M. pneumoniae*.

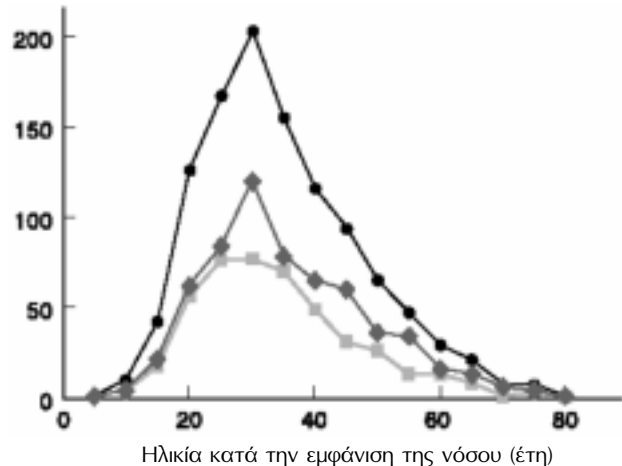
Ορισμένοι, επίσης, συγγραφείς αναφέρουν εποχιακή έναρξη της νόσου, η οποία συμπίπτει με την παρουσία λοίμωξης από εντεροϊό στην ίδια γεωγραφική περιοχή.^{57,58}

Ενδιαφέρον, τέλος, παρουσιάζει η μελέτη της συρροής περιστατικών ΝΙΑ στο Ηνωμένο Βασίλειο, σε άτομα που γεννήθηκαν το 1963, όταν υπήρχε επιδημία από ένα συγκεκριμένο στέλεχος του ιού Α της γρίπης. Οι ασθενείς είχαν υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων έναντι αυτού του στελέχους του ιού, σε σχέση με τους μάρτυρες, και εκδήλωσαν τη νόσο το 1977, όταν παρατηρήθηκε πάλι επιδημία γρίπης από ένα άλλο στέλεχος του ιού Α. Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι οι ασθενείς εμφάνισαν τη νόσο, ως αποτέλεσμα της ευαισθητοποίησής τους έναντι του ιού της γρίπης, κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής.⁵⁹ Η υπόθεση αυτή δίνει κάποια εξήγηση στο γεγονός ότι η εκδήλωση της ΝΙΑ δεν συνοδεύεται από την παρουσία λοιμώξεων.

3. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι το πρότυπο αυτοάνοσο νόσημα, στην εκδήλωση του οποίου γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο. Χαρακτηρίζεται από μεγάλη βιολογική πολυπλοκότητα και εξίσου μεγάλη κλινική και ορολογική ετερογένεια.

Ποσοστό 15–20% των ασθενών με ΣΕΛ είναι παιδιά (εικ. 1). Η διάγνωση του παιδιατρικού ΣΕΛ βασίζεται στα ίδια κριτήρια, όπως και στους ενήλικες.^{60,61} Αν και η εμφάνιση, τα συμπτώματα και τα ανοσολογικά ευρήματα στον παιδιατρικό ΣΕΛ είναι παρόμοια με εκείνα του ΣΕΛ των ενηλίκων, στα παιδιά η νόσος είναι βαρύτερη κατά την εμφάνισή της, χαρακτηρίζεται από συχνότερη προσβολή των διαφόρων οργάνων και έχει θορυβωδέστερη κλινική πορεία.^{4,62}



Εικόνα 1. Κατανομή των ασθενών του Hopkins Lupus Cohort κατά ηλικία εμφάνισης της νόσου.¹²⁵ (● σύνολο ασθενών, ◆ Καυκάσιοι, ■ Αφροαμερικάνοι).

Η προσβολή της καρδιάς αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στα παιδιά με ΣΕΛ. Η προϋπόσα αθηροσκλήρυνση, που συνοδεύει τη νόσο, έχει ως αποτέλεσμα την παρουσία ισχαιμικής καρδιοπάθειας στο 16% των ασυμπτωματικών παιδιών.⁶³ Ο νευροψυχιατρικός ΣΕΛ είναι μια από τις συχνότερες σοβαρές επιπλοκές του ΣΕΛ στα παιδιά. Προσβάλλει το 20–30% των παιδιών και εφήβων και, στην πλειονότητα αυτών των ασθενών, εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της νόσου.⁶⁴ Οι πνεύμονες προσβάλλονται σε ποσοστό 5–77%, αλλά οι λειτουργικές δοκιμασίες της αναπνοής είναι επηρεασμένες στα περισσότερα παιδιά με ΣΕΛ, με συχνότερες τις διαταραχές περιοριστικού τύπου.⁶⁵ Η νεφρίτιδα είναι η συχνότερη (>80%) πρώτη εκδήλωση του παιδιατρικού ΣΕΛ και καθορίζει την πορεία και την πρόγνωση της νόσου.⁶⁶

Η επιτυχής αντιμετώπιση της νεφρίτιδας του ΣΕΛ, βασικά με τη χρήση κυκλοσπορίνης και αζαθειοπρίνης, έχει βελτιώσει θεαματικά την πρόγνωση του παιδιατρικού ΣΕΛ, κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών. Η δεκαετής επιβίωση των ασθενών, το 1968, υπολογιζόταν στο 20%,⁶⁷ ενώ κατά την τελευταία δεκαετία η πενταετής επιβίωση των ασθενών κυμαίνεται μεταξύ 78% και 92%, και η πενταετής επιβίωση των νεφρών, από τη στιγμή της διάγνωσης της προσβολής τους, είναι 44–93%.⁶⁸ Η βελτίωση, βέβαια, της επιβίωσης έχει ως αποτέλεσμα της αύξησης της νοσηρότητας από τις συνέπειες της δραστηριότητας της νόσου, τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων και τη συννοσηρότητα με άλλες καταστάσεις.

3.1. Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός του ΣΕΛ στους Καυκάσιους είναι ~1/2.500. Οι διαφορές επιπολασμού της νόσου, που παρατηρούνται μεταξύ των διαφόρων χωρών, αντανακλούν μάλλον μεθοδολογικές διαφορές (πίν. 4). Η νόσος προσβάλλει καθ' υπεροχήν το γυναικείο φύλο, με αναλογία έναντι των ανδρών, που κυμαίνεται από 4,3 έως 13,6.¹²⁵

Σημαντικά αυξημένος, έναντι των Καυκασίων, είναι ο επιπολασμός του ΣΕΛ στους Αφροαμερικανούς, τους Ασιάτες, τους Πορτορικάνους και τους Αβοργίνους. Υπάρχουν ενδείξεις, μάλιστα, ότι σ' αυτές τις φυλές η νόσος προσβάλλει πολύ συχνότερα τις γυναίκες, εμφανίζεται σε νεαρότερη ηλικία και με βαρύτερη εικόνα, και παρουσιάζει μεγαλύτερη θνητότητα. Αντίθετα, ο ΣΕΛ είναι εξαιρετικά σπάνιος στους μαύρους της Δυτικής Αφρικής. Από τη μελέτη αυτών των διαφορών προκύπτει ότι, χωρίς να αποκλείεται η επίδραση γενετικών παραγόντων, περιβαλλοντικοί παράγοντες ενδέχεται να διαδραματίζουν, επίσης, σημαντικό ρόλο.⁶⁹

Η αύξηση του επιπολασμού του ΣΕΛ είναι πολύ πιθανό ότι οφείλεται στη σημαντική βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών, που παρατηρείται κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών. Εντούτοις, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η επίπτωση της νόσου παρουσιάζει σταθερή, βαθμιαία αύξηση, τόσο στην Αμερική, όσο και στην Ευρώπη.

3.2. Οικογενειακή κατανομή και κληρονομικότητα

Η οικογενειακή κατανομή του ΣΕΛ έχει αναγνωριστεί από πολύ παλιά και έχει μελετηθεί σε μεγάλη έκτα-

Πίνακας 4. Επίπτωση και επιπολασμός του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου κατά γεωγραφικές περιοχές και εθνότητες.

Χώρα/Εθνότητα	Ετήσια επίπτωση (ανά 100.000)	Επιπολασμός (ανά 100.000)
Ισλανδία	3,3	-
Ηνωμένο Βασίλειο/Καυκάσιοι	4	20-24,7
Ηνωμένο Βασίλειο/Ασιάτες	-	40
Καριϊβική	4,6	47,6
Βραζιλία	8,7	8,7
Σουηδία	4-4,8	39-68
Δανία	3,6	21,7
Νορβηγία	2,6	44,9
ΗΠΑ	7,3*	23,8*
ΗΠΑ/Αφροαμερικανοί	63,7	1.000

* Αναμενόμενη σταθμισμένη μέση επίπτωση για το έτος 1976

* Σταθμισμένη μέση τιμή επιπολασμού κατά το έτος 1976

ση. Ο λ_s για τη νόσο είναι 20, ενώ η συχνότητα προσβολής (concordance rate) των δίδυμων αδελφών είναι για μεν τους διζυγωτικούς 2-5% για δε τους μονοζυγωτικούς 24-58%.^{70,71} Αυτή η δεκαπλάσια διαφορά στη συχνότητα προσβολής, μεταξύ διζυγωτικών και μονοζυγωτικών δίδυμων, υποδεικνύει ότι πολλαπλά γονίδια, που είναι κοινά στους δίδυμους, επηρεάζουν την προδιάθεση στη νόσο. Το γεγονός, εξάλλου, ότι η μεγαλύτερη συχνότητα προσβολής, που έχει παρατηρηθεί σε μονοζυγωτικούς δίδυμους, δεν υπερβαίνει το 58%, υποδηλώνει ότι και μη γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν, εξίσου σημαντικά, στην παθογένεια του ΣΕΛ ή, αλλιώς, ότι η διεισδυτικότητα των γενετικών παραγόντων που καθορίζουν την προδιάθεση στη νόσο, τροποποιείται από περιβαλλοντικούς παράγοντες (environmental penetrance).

Για την ερμηνεία της κληρονομικότητας των πολυπαράγοντικών, πολυγονιδιακών νοσημάτων, όπως ο ΣΕΛ και τα άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, προτείνονται δύο βασικά μοντέλα: το *μοντέλο του ουδού προδιάθεσης* (threshold liability model) ή *μοντέλο επιστασίας* (epistatic model) και το *μοντέλο της γενετικής ετερογένειας* (genetic heterogeneity model).⁷² Σύμφωνα με το πρώτο, η νόσος εμφανίζεται, όταν υπερβαίνεται ένας συγκεκριμένος υποθετικός ουδός προδιάθεσης, ο οποίος διαμορφώνεται από την πολύπλοκη συνεργασία του συνόλου των προδιαθεσικών γονιδίων (susceptibility genes) κάθε ατόμου. Τα προϊόντα των προδιαθεσικών αλληλίων αλληλεπιδρούν, ευοδωτικά ή ανασταλτικά, κατά απλό αθροιστικό ή πολλαπλασιαστικό τρόπο, αλλά η συμβολή κάθε αλληλίου στη διαμόρφωση του ουδού προδιάθεσης είναι πεπερασμένη. Η ομοζυγωτία, σε οποιοδήποτε από αυτά, δεν είναι ικανή να οδηγήσει στην εμφάνιση της νόσου. Αντίθετα, ο κληρονομικός κίνδυνος είναι συνάρτηση του αριθμού των κληρονομούμενων αλληλίων. Πειράματα με τα επιρρεπή στην αυτοανοσία (autoimmunity-prone) στελέχη ποντικών NOD (non-obese diabetic) και NZM2410 επιβεβαιώνουν τη λειτουργία αυτού του μοντέλου.

Το μοντέλο της γενετικής ετερογένειας προτείνει τη διάκριση των αυτοάνοσων νοσημάτων σε υποκατηγορίες, ανάλογα με τις ομάδες των κληρονομούμενων αλληλίων. Υποθέτει, δηλαδή, ότι διαφορετικά σύνολα (sets) αλληλίων μπορεί να προάγουν την εμφάνιση ενός νοσήματος αλλά διαφορετικών κατηγοριών του. Αν και το μοντέλο αυτό επαληθεύεται από τη μελέτη της γενετικής μερικών αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση και ο τύπου I σακχαρώδης διαβήτης, στο ΣΕΛ δεν φαίνεται να λειτουργεί, λόγω της τεράστιας γενετικής του ετερογένειας και της σχετικά πολύ μικρότερης φαινοτυπικής του έκφρασης.

Ο ΣΕΛ φαίνεται ότι εμπλέκεται σημαντικά στο γενικό φαινόμενο της κληρονομικότητας των αυτοάνοσων νοσημάτων, εν γένει. Η πιο πρόσφατη και μεθοδολογικά εγκυρότερη, από τις σχετικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί,⁷³ έδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΕΛ αυξάνει παράλληλα με τον αριθμό των πρώτου βαθμού συγγενών, που είναι προσβεβλημένοι από κάποιο άλλο αυτοάνοσο νόσημα (RR 4,1 και 11,3, όταν ένας ή δύο, αντίστοιχα, πρώτου βαθμού συγγενείς είναι προσβεβλημένοι από κάποιο άλλο αυτοάνοσο νόσημα). Αντιστοίχως, η πιθανότητα ύπαρξης άλλου αυτοάνοσου νοσήματος στους πρώτου βαθμού συγγενείς των ασθενών με ΣΕΛ είναι αυξημένη, σε σύγκριση με την αντίστοιχη πιθανότητα των υγιών μαρτύρων (RR=4,6, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,9–11,1), ενώ ο κίνδυνος αυτός διπλασιάζεται, όταν ο ασθενής με ΣΕΛ είναι γυναίκα (RR=10,3, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 3,1–34,4).

3.3. Γενετική

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η πανγενωμική προσέγγιση αποτελεί το σύγχρονο τρόπο μελέτης της γενετικής των πολυγονιδιακών νοσημάτων. Βασικά, η προσέγγιση αυτή γίνεται σε δύο επίπεδα. Το πρώτο επίπεδο αντιπροσωπεύουν οι μελέτες σύνδεσης (linkage studies), διά των οποίων επιχειρείται ο προσδιορισμός γενωμικών τμημάτων, που συνδέονται με την παρουσία της νόσου σε οικογένειες με δύο ή περισσότερα πάσχοντα μέλη. Οι μελέτες αυτές διενεργούνται με τη χρήση των >10.000 μικροδορυφορικών περιοχών και των >1.200.000 SNPs, που είναι σήμερα διαθέσιμα. Επειδή τα γενωμικά τμήματα, που προσδιορίζονται μ' αυτές τις μελέτες, είναι αρκετά μεγάλα (10–30 cM), περιέχουν δηλαδή 100–300 γονίδια, ακολουθούν μελέτες λεπτομερούς χαρτογράφησης (fine mapping), με στόχο να μειωθεί ο αριθμός των υποψήφιων προδιαθεσικών γονιδίων. Αυτό επιτυγχάνεται είτε με πληθυσμιακές μελέτες ασθενών-μαρτύρων (case-control studies) είτε με οικογενειακές μελέτες μεταβίβασης της ανισορροπίας (transmission disequilibrium test) (μεταβίβαση ενός αλληλίου συνδεομένου με τη νόσο από έναν ετερόζυγο γονέα στο προσβεβλημένο παιδί).^{70,71}

Τουλάχιστον 15 τέτοιου είδους μελέτες έχουν γίνει, μέχρι σήμερα, για το ΣΕΛ, οι οποίες έχουν επιβεβαιώσει τη σύνδεση της νόσου με τουλάχιστον 8 γενωμικά τμήματα και έχουν προσδιορίσει μια σειρά υποψήφιων προδιαθεσικών γονιδίων (πίν. 5). Επιπλέον, 10 τέτοιες μελέτες, που έχουν δημοσιευθεί πρόσφατα, αποδεικνύουν τη σύνδεση ορισμένων εκδηλώσεων του ΣΕΛ με συγκεκριμένες χρωμοσωμικές περιοχές (πίν. 6).^{70,71,74,75}

Πίνακας 5. Οι χρωμοσωμικές περιοχές που επιβεβαιωμένα συνδέονται με το συστηματικό ερυθματώδη λύκο και τα υποψήφια προδιαθεσικά γονίδια.⁷⁴

Χρωμόσωμα	Κυτταρογενετική περιοχή	Υποψήφια προδιαθεσικά γονίδια
1	1q23	CRP, FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIIA, PBX1
1	1q25–31	
1	1q41–42	PARP
2	2q35–37	PDCD-1
4	4p16–15,2	
6	6p11–21	MHC απλότυποι, C4Q0
12	12q24	
16	16q12	OAZ

PARP: Poly (ADP-ribose) polymerase gene, PDCD-1: Programmed cell death 1 gene, OAZ: OLF1/EBF-associated zinc finger protein

Πίνακας 6. Χρωμοσωμικές περιοχές που επιβεβαιωμένα συνδέονται με εκδηλώσεις του συστηματικού ερυθματώδους λύκου.⁷⁴

Εκδηλώσεις της νόσου	Χρωμοσωμική περιοχή
Νευροψυχιατρικές διαταραχές	4p16
Αντι-dsDNA αντισώματα	19p13,2, 18q21,1, 10q22,3
Αιμολυτική αναιμία	11q14
ANA (πυρηνισκικό πρότυπο)	11q14
Νεφρική προσβολή	10q22,3, 2q34-35, 11p15,6
Συνύπαρξη ρευματοειδούς αρθρίτιδας	5p15,3
Λεύκη	17p13
Θρομβοπενία	1q22-23, 11p13
Δισκοειδής ερυθματώδης λύκος	11p13

3.3.1. Συνδεόμενα με το συστηματικό ερυθματώδη λύκο γονίδια στο 1q23

Το σύμπλεγμα των γονιδίων *FCGR2A*, *FCGR3A*, *FCGR2B* και *FCGR2B*, που εδράζονται σ' αυτή την περιοχή του χρωμοσώματος 1 και κωδικοποιούν την παραγωγή των χαμηλής συγγένειας υποδοχέων της IgG, και ιδιαίτερα ορισμένα αλληλίου των γονιδίων *FCGR2A* και *FCGR3A*, φαίνεται ότι σχετίζονται με το ΣΕΛ. Ένας SNP-πολυμορφισμός στο κωδικόνιο 131 του γονιδίου *FCGR2A* έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση μιας ιστιδίνης (H) με αργινίνη (R) στο μόριο του FcγRIIA (CD32). Μετα-ανάλυση 17 σχετικών μελετών έδειξε ότι το αλληλίο FcγRIIA-R131 συνοδεύεται από κίνδυνο εμφάνισης ΣΕΛ, αλλά όχι και νεφρίτιδας του λύκου, ίσο προς 1,3.⁷⁶ Μια ανάλογη αντικατάσταση της φαινυλαλάννης (F) από βαλίνη (V) στη θέση 158 της αμινοξυ-

κής αλληλουχίας του FcγRIIIa (CD16) αντιστοιχεί σε έναν T/G πολυμορφισμό του *FCGR3A*. Μετα-ανάλυση, που περιλαμβάνει 1.000 ασθενείς με ΣΕΛ, έδειξε ότι το αλληλίο FcγRIIIa-F158 αυτού του γονιδίου συνοδεύεται από κίνδυνο εμφάνισης νεφρίτιδας του λύκου ίσο προς 1,2.⁷⁷ Επειδή οι παραπάνω πολυμορφισμοί συνεπάγονται διαφορετική ισχύ σύνδεσης των αντίστοιχων υποδοχέων με τα IgG-ανοσοσυμπλέγματα, η βιολογική σημασία τους ενδέχεται να σχετίζεται με διαφορετικό βαθμό καθήλωσης των ανοσοσυμπλεγμάτων στους νεφρούς. Λόγω του χαμηλού σχετικού κινδύνου, που συνοδεύει την παρουσία των παραπάνω αλληλομόρφων, θεωρείται ότι η παθογενετική δράση τους εκφράζεται, όταν συνυπάρχουν με αλληλία άλλων πρωτεϊνών, οι οποίες, επίσης, επηρεάζουν την κάθαρση των ανοσοσυμπλεγμάτων. Τέλος, ένας FcγRIIb-1/T232 πολυμορφισμός φαίνεται ότι συνδέεται με το ΣΕΛ, αλλά μόνο σε Ιάπωνες και Κινέζους ασθενείς.

Στην ίδια περιοχή του χρωμοσώματος 1 εδράζεται και το γονίδιο της CRP, πολυμορφισμοί του οποίου φαίνεται ότι συνοδεύονται από διαφορές στα βασικά επίπεδα της πρωτεΐνης στο ορό. Ένα τέτοιο αλληλόμορφο, που σχετίζεται με χαμηλές βασικές συγκεντρώσεις CRP (CRP4), ανακοινώθηκε πρόσφατα ότι σχετίζεται με το ΣΕΛ και την παραγωγή ANA. Ο παθογενετικός ρόλος αυτού του αλληλίου ενδέχεται να έχει σχέση με τη μεσολαβούμενη από τη CRP απομάκρυνση των αποπτωτικών προϊόντων και συγκεκριμένα με την ικανότητά της να συνδέεται με τις ριβονουκλεοπρωτεΐνες και τα φωσfolιπιδικά παράγωγα. Η μειωμένη ικανότητα πραγματοποίησης αυτών των συνδέσεων, επί ελάττωσης της CRP, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή αυτοαντισωμάτων (θεωρία του «κακού» θανάτου - “bad” death theory of autoimmunity).

Ένα νέο προδιαθεσικό για το ΣΕΛ γονίδιο της ίδιας χρωμοσωμικής περιοχής προσδιορίστηκε πρόσφατα, με γενωμική ανάλυση, και είναι το *PBX1* (pre-B-cell leukemia transcription factor).

3.3.2. Συνδεόμενα με το συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο γονίδια στο 1q41-42

Το γονίδιο *PARP*, που εδράζεται σ' αυτή τη χρωμοσωμική περιοχή, κωδικοποιεί την παραγωγή του πυρηνικού ενζύμου PARP [poly (ADP-ribose) polymerase], το οποίο καταλύει τη μετα-μεταφραστική ADP-ριβοζυλίωση των πρωτεϊνών. Η δραστηριότητα του PARP επάγεται ισχυρά από τα DNA-θραύσματα και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις διεργασίες επιδιόρθωσης του DNA, στην εν γένει σταθερότητα του γενόματος, στην από-

πωση, στην αντίδραση στο stress και στις κακοήθειες. Αντι-PARP αντισώματα εντοπίζονται συχνά στα αυτοάνοσα νοσήματα και φαίνεται ότι αναστέλλουν τη μεσολαβούμενη από την κασπάση-3 διάσπαση του PARP, κατά τη διάρκεια της απόπτωσης, με αποτέλεσμα τη συνάθροιση αυτοδραστικών κυττάρων. Μια πολυμορφική CA επαναλαμβανόμενη δινουκλεοτιδική αλληλουχία, που εντοπίζεται πλησίον μιας θέσης σύνδεσης κάποιου μεταγραφικού παράγοντα, εντός της περιοχής του προαγωγέα του *PARP*, έχει δείχθει ότι συνδέεται με το ΣΕΛ.⁷⁸

3.3.3. Συνδεόμενα με το συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο γονίδια στο 2q37

Το γονίδιο *PDCD1* (programmed cell death 1 gene), που εδράζεται σ' αυτή τη χρωμοσωμική περιοχή, κωδικοποιεί την παραγωγή του μορίου PDCD1, το οποίο ανήκει στην οικογένεια των CD28/CTLA4/ICOS. Το μόριο αυτό επάγει τη μεταβίβαση ανασταλτικών μηνυμάτων, με σημαντική επίδραση, τόσο στην T, όσο και στη B-απάντηση. Σε μια μεγάλη μελέτη, που περιλάμβανε ~2.500 ασθενείς, διαπιστώθηκε συσχέτιση του ΣΕΛ με έναν SNP-πολυμορφισμό αυτού του γονιδίου.⁷⁹ Η παρουσία αυτού του πολυμορφισμού επηρεάζει τη σύνδεση του μεταγραφικού παράγοντα RUNX1 με έναν ιντρονικό υποκινητή, γεγονός που ενδέχεται να αποτελέσει την παθοφυσιολογική βάση της σχέσης του με το ΣΕΛ. Το ενδιαφέρον είναι ότι πολλοί άλλοι πολυμορφισμοί αυτού του γονιδίου έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η PA και ο τύπου I σακχαρώδης διαβήτης.

3.3.4. Συνδεόμενα με το συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο γονίδια στο 6p11-21

Πρόκειται για τη χρωμοσωμική περιοχή, που φιλοξενεί το MHC. Η συσχέτιση του ΣΕΛ με τα αλληλία HLA-DR2 και DR3 έχει δείχθει από σειρά μελετών. Καθένα από αυτά τα αλληλία διπλασιάζει το RR της νόσου.⁸⁰ Ένας μεγάλος αριθμός άλλων MHC-αλληλίων έχει, επίσης, συσχετιστεί με το ΣΕΛ, αλλά η σχετική σημασία καθενός από αυτά, ως προς την προδιάθεση για τη νόσο, δεν είναι εύκολο να εκτιμηθεί, λόγω της ισχυρής ανισορροπίας σύνδεσης, που υπάρχει εντός του MHC. Για παράδειγμα, ο εκτεταμένος απλότυπος HLA-A1, B8, C4AQ0, C4B1, DR3 (DRB1*0301), DQ2 περιέχει δύο τάξης III MHC-αλληλία (C4AQ0 και -308A TNFA), που από μακρού έχουν ενοχοποιηθεί για την προδιάθεση στο ΣΕΛ. Το C4AQ0 (ανεπάρκεια του C4A), τόσο στην ετερόζυγη όσο και στην ομόζυγη μορφή του, εντο-

πίζεται στο 40% και στο 60%, αντίστοιχα, των ασθενών με ΣΕΛ.⁸¹ Αντίστοιχα, το αλληλίο -308A TNFA (*TNF2*) συνδέεται με αυξημένη παραγωγή TNF-α και με προδιάθεση στο ΣΕΛ και, ειδικότερα, στον υποξύ δερματικό ερυθηματώδη λύκο.⁸²

Με τη χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος, έγινε γνωστή η αλληλουχία του ΜHC και προσδιορίστηκαν μικροδορυφορικά γονίδια που περιγράφουν ολόκληρη την περιοχή. Με τη χρήση των γονοτύπων αυτών των δεικτών του ΜHC, σε μια συστηματική μελέτη λεπτομερούς χαρτογράφησης, στην οποία περιλήφθηκαν ~300 οικογένειες ασθενών, εντοπίστηκαν τρεις απλότυποι που συνοδεύονται από προδιάθεση στο ΣΕΛ [DRB1*1501 (DR2)/DQB1*0602, DRB1*0801 (DR8)/DQB1*0402 και DRB1*0301 (DR3)/DQB1*0201]. Ο υπολογιζόμενος RR που συνοδεύει την παρουσία καθενός από αυτούς τους απλότυπους είναι 1,9–2,6, ενώ άτομα που φέρουν δύο τέτοιους απλότυπους παρουσιάζουν «δοσοεξαρτώμενη» αύξηση του κινδύνου (3,5–6,8).⁸³

3.3.5. Συνδεόμενα με το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο γονίδια στο 16q12

Αυτή η χρωμοσωμιακή περιοχή φαίνεται ότι δεν συνδέεται μόνο με το ΣΕΛ αλλά και με πολλά άλλα αυτοάνοσα νοσήματα.⁷⁴ Η λεπτομερής χαρτογράφησης της αναγνώρισε την παρουσία ενός νέου γονιδίου, του *OAZ* (*OLF1/EBF-associated zinc finger protein*), το οποίο συσχετίζεται με το ΣΕΛ.⁸⁴

3.4. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η μελέτη της οικογενειακής και φυλετικής κατανομής του ΣΕΛ υποδεικνύει ότι μη γενετικοί παράγοντες (π.χ. ορμονικοί, περιβαλλοντικοί κ.ά.) είναι βέβαιο ότι συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου. Από αυτούς, οι περιβαλλοντικοί έχουν από παλιά προσελκύσει το ενδιαφέρον των ερευνητών.

Οι βαφές των μαλλιών ενοχοποιήθηκαν, προκειμένου να ερμηνευθεί ο αυξημένος επιπολασμός του ΣΕΛ μεταξύ των γυναικών. Οι περισσότερες βαφές μαλλιών περιέχουν αρωματικές αμίνες, που απορροφώνται από το δέρμα και μεταβολίζονται με ακετυλίωση. Εντούτοις, αν και μερικές μελέτες έδειξαν κάποια σχέση της νόσου με την κατανάλωση βαφών των μαλλιών, η βραδεία ακετυλίωση δεν φάνηκε ότι μπορεί να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για το λύκο.

Η έκθεση στο τετραχλωραιθυλένιο (TCE), που αποτελεί έναν από τους συχνότερους παράγοντες μόλυν-

σης του περιβάλλοντος, έχει, επίσης, θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΣΕΛ. Η υπόθεση αυτή διατυπώθηκε, επειδή είχαν παρατηρηθεί αρκετές περιπτώσεις αύξησης της επίπτωσης της νόσου σε κοινότητες που κατανάλωναν, επί μακρόν, νερό μολυσμένο με TCE. Σε μια, μάλιστα, από αυτές τις περιπτώσεις, σημαντικά αυξημένη βρέθηκε και η συχνότητα των ANA.

Τέλος, αρκετές προσπάθειες έχουν γίνει, με στόχο να δειχθεί ενδεχόμενη σχέση του ΣΕΛ με λοιμώδεις παράγοντες και κυρίως με ιογενείς λοιμώξεις. Η εγκυρότητα, όμως, όλων των σχετικών μελετών δεν είναι τέτοια, ώστε να μπορεί να υποστηριχθεί με βασιμότητα η παθογενετική δράση κάποιου από τους παραπάνω περιβαλλοντικούς παράγοντες. Έτσι, ο μόνος περιβαλλοντικός παράγοντας, που αποδεδειγμένα, επιδημιολογικά και παθοφυσιολογικά, μπορεί να προκαλέσει ΣΕΛ, παραμένουν τα διάφορα φάρμακα, που επάγουν την εκδήλωση του φαρμακευτικού λύκου.⁸⁵

4. ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ

Λιγότεροι από 10% των ασθενών με σκληρόδερμα (συστηματική σκλήρυνση) εμφανίζουν τη νόσο σε ηλικία <20 ετών και μόλις 1–2% από αυτούς σε ηλικία <10 ετών. Τα κορίτσια και τα αγόρια προσβάλλονται με την ίδια συχνότητα στις <8 ετών ηλικίες, ενώ στις >8 ετών ηλικίες η αναλογία είναι 3/1 υπέρ των κοριτσιών.⁸⁶ Για τη διάγνωση της νόσου στα παιδιά δεν υπάρχουν ειδικά κριτήρια ταξινόμησης. Προς το παρόν, χρησιμοποιούνται τα προκαταρκτικά κριτήρια ταξινόμησης του American College of Rheumatology, που ισχύουν για τους ενήλικες.⁸⁷ Η ταξινόμηση του πρώιμου σκληροδέρματος, που προτάθηκε από τους LeRoy και Medsger,⁸⁸ δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί επαρκώς.

4.1. Οικογενειακή κατανομή

Αν και η οικογενής συρροή περιστατικών σκληροδέρματος είχε παρατηρηθεί από παλιά, δύο πρόσφατες μεγάλες μελέτες από την Αυστραλία⁸⁹ και τις ΗΠΑ⁹⁰ προσεγγίζουν το θέμα με σημαντική αξιοπιστία και προσδιορίζουν τη συχνότητα των οικογενειών με περισσότερους του ενός πάσχοντες συγγενείς πρώτου βαθμού στο 1,4% και 1,6%, αντίστοιχα, επί του συνόλου των οικογενειών των πασχόντων. Κατόπιν τούτου, ο οικογενειακός κίνδυνος για σκληρόδερμα (λ_s)* ανέρχεται σε 54, μια τιμή που είναι από τις μεγαλύτερες που έχουν

* Η αντίστοιχη του λ_s παράμετρος, που αναφέρεται στους πρώτου βαθμού συγγενείς.

παρατηρηθεί στα διάφορα πολυπαραγοντικά νοσήματα. Παρότι ο κίνδυνος αυτός αντιπροσωπεύει, για κάθε μέλος της οικογένειας ασθενούς με σκληρόδερμα, έναν απόλυτο κίνδυνο <1%, αναδεικνύει το επιβαρημένο οικογενειακό ως το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για τη νόσο, που έχει αναγνωρισθεί μέχρι σήμερα.

4.2. Γενετική

Η πολύπλοκη παθοφυσιολογία του σκληροδέρματος επιτρέπει να θεωρούνται ως ύποπτοι προδιαθεσικοί παράγοντες μια σειρά από γονίδια, που ελέγχουν λειτουργίες, όπως η ίνωση και η εκσεσημασμένη συνάθροιση εξωκυττάριας ουσίας, η δομή και η λειτουργία των αγγείων και, φυσικά, διάφοροι ανοσογενετικοί τόποι.⁹¹ Από την πληθώρα των σχετικών γονιδίων που έχουν μελετηθεί, αναφέρονται στη συνέχεια εκείνα, με τα οποία έχουν βρεθεί σημαντικές συσχετίσεις.

Η φιμπριλλίνη 1 είναι το κυριότερο συστατικό της εξωκυττάριας ουσίας. Στα ποντίκια *tsk1* (*tight skin 1*), ένα από τα καλύτερα ζωικά μοντέλα σκληροδέρματος, έχει παρατηρηθεί ένας διπλασιασμός στο γονίδιο *FBN1* αυτής της πρωτεΐνης. Μελετώντας το ίδιο γονίδιο σε Ινδιάνους Choctaws,* οι Tan et al⁹² εντόπισαν έναν SNP, στη μη μεταφραζόμενη 5'-περιοχή του, ο οποίος συνδέεται ισχυρά με το σκληρόδερμα. Ανάλογη συσχέτιση παρατήρησαν αργότερα και σε Ιάπωνες ασθενείς.

Συσχέτιση με το σκληρόδερμα και ιδιαίτερα με τη νόσο στους άνδρες, που συνοδεύεται από την παρουσία των ειδικών αυτοαντισωμάτων, παρουσιάζει, επίσης, ένας ειδικός συνδυασμός λειτουργικών δινουκλεοτιδικών επαναλήψεων (13,6,8)-12 του γονιδίου της α₂ αλυσίδας του κολλαγόνου τύπου I (*COL1A2*).

Με τη σχετιζόμενη με το σκληρόδερμα πνευμονική ίνωση φαίνεται ότι συνδέονται ορισμένοι πολυμορφισμοί του γονιδίου της φιμπρονεκτίνης. Δύο πολυμορφισμοί του γονιδίου *CXCR2* του γονιδίου του υποδοχέα της IL-8 έχει βρεθεί ότι συσχετίζονται με τη νόσο, αλλά όχι και με την πνευμονική ίνωση. Η σημασία της σχέσης των αλληλίων του TNF με το σκληρόδερμα, που έχει διαπιστωθεί από πολλούς, δεν μπορεί να αξιολογηθεί, λόγω της ανισορροπίας σύνδεσης που παρουσιάζει με τα τάξης II HLA-αλληλία.

Διάφορες ασθενείς συσχετίσεις του σκληροδέρματος με HLA-αλληλία έχουν αναφερθεί κατά καιρούς. Πολύ

ισχυρότερες, όμως, είναι οι συσχετίσεις που έχουν παρατηρηθεί, τόσο με τα ειδικά για τη νόσο αυτοαντισώματα, όσο και με διάφορες υποομάδες της νόσου (πίν. 7).⁹³

4.3. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Το σκληρόδερμα είναι ίσως το πιο μελετημένο από τα ρευματικά νοσήματα, από πλευράς περιβαλλοντικών και επαγγελματικών παραγόντων κινδύνου. Οι πρώτες ενδείξεις μιας τέτοιας συσχέτισης χρονολογούνται ήδη από 1914⁹⁴ και προέρχονται είτε από μελέτες οικογενειακής κατανομής της νόσου είτε, και κυρίως, από μελέτες επιδημιών σκληροδέρματος ή παρόμοιων διαταραχών, που παρατηρήθηκαν μετά από επαγγελματική έκθεση σε χημικές ουσίες ή μετά από κατανάλωση κάποιων τροφών.^{95,96} Χαρακτηριστική είναι η εμφάνιση φαινομένου Raynaud ή και δερματικών αλλοιώσεων ανάλογων του σκληροδέρματος, στους εργάτες παραγωγής μονομερούς χλωριούχου πολυβινυλίου, στις ΗΠΑ και τη Γερμανία, κατά τη δεκαετία του '30. Το 1981, παρατηρήθηκε, στην Ισπανία, επιδημία μιας πολυσυστηματικής νόσου, που συνδέθηκε με το ελαιόλαδο και ονομάστηκε «σύνδρομο του τοξικού λαδιού» (*toxic oil syndrome*). Το 22% των ασθενών παρουσίαζαν δερματικές βλάβες ανάλογες με εκείνες που παρατηρούνται στο σκληρόδερμα. Επίσης, το 1989, παρουσιάστηκε στις ΗΠΑ μια νόσος, που προσέβαλε άτομα που κατανάλωναν L-τροπτοφάνη, ένα αμινοξύ φυσικής προέλευσης, το οποίο χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της κα-

Πίνακας 7. Συσχετίσεις των HLA-αλληλίων με τα ειδικά για το σκληρόδερμα αυτοαντισώματα.⁹³

Αυτοαντίσωμα	HLA-αλληλία	Φυλετική ομάδα
Τοποϊσομεράση I (Scl70)	DR5/11 (DRB1*1101, 1104) DQB1*0301, DPB1*1301 DR2 (DRB1*1502, DQB1*0601, DPB1*0901)	Λευκοί Αφρικανοί Ιάπωνες
Κεντρομερίδιο	DR1 (DRB1*0101, DQB1*0501)	Choctaw, Λευκοί, Αφρικανοί, Μεξικανοί, Ιάπωνες
PM-Scl	DR3 (DRB1*0301, DQB1*0201)	Λευκοί
Φιμπριλλρίνη	DR6/13 (DRB1*1302, DQB1*0604)	Αφρικανοί
U1-RNP	DR4 (DRB1*04, DQB1*0302)	Λευκοί, Ιάπωνες
Th/To	DR5/11 (DRB1*1104, DQB1*0301)	Λευκοί

* Πρόκειται για μια γενετικά απομονωμένη φυλή, στην οποία παρατηρείται ο μεγαλύτερος επιπολασμός σκληροδέρματος στον κόσμο (469/100.000 έναντι 0,4/100.000 στο γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ.

τάθλιψης και των προεμνηνοπαυσιακών συμπτωμάτων. Η νόσος χαρακτηριζόταν από γενικευμένη μυαλγία και πωσινοφιλία, εξού και ονομάστηκε «σύνδρομο μυαλγίας-πωσινοφιλίας», καθώς και από φλεγμονή και ίνωση της δερμίδας και του υποδόριου ιστού.

Στον πίνακα 8 φαίνεται μια αντιπροσωπευτική σειρά των περιβαλλοντικών παραγόντων που έχουν, κατά καιρούς, ενοχοποιηθεί ως παράγοντες κινδύνου για το σκληρόδερμα. Είναι γεγονός ότι η τεκμηρίωση της σχέσης της νόσου με αυτούς τους παράγοντες πάσχει, σε άλλοτε άλλο βαθμό, λόγω των εγγενών προβλημάτων κλίμακας και σχεδιασμού, από τα οποία πάσχουν οι ανάλογες μελέτες. Εντούτοις, οι Garabrant και Dumas, σε μια εκτεταμένη και εμπειριστατωμένη κριτική ανασκόπηση της σχέσης του σκληροδέρματος με τους οργανικούς διαλύτες,⁹⁷ υποστηρίζουν ότι οι ενδείξεις, που προκύπτουν από αυτές τις μελέτες, αν και δεν μπορούν να θεωρηθούν οριστικές, πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψη για τη συνέχιση της διερεύνησης του προβλήματος, το οποίο φαίνεται να είναι υπαρκτό.

Στο σημείο αυτό αναφέρεται ότι μια μεγάλη, μεθοδολογικά ισχυρή επιδημιολογική μελέτη του 1999 υποδεικνύει σαφή σχέση μεταξύ των οργανικών διαλυτών και της αδιαφοροποίητης (ή μικτής) νόσου του συνδετικού ιστού.⁹⁸ Στην περίπτωση, βέβαια, αυτή πρέπει να ληφθεί υπόψη η μεγάλη συζήτηση που υπάρχει γύρω από τον ορισμό και την αναγνώριση αυτής της οντότητας, γεγονός που δεν επιτρέπει την αξιόπιστη προσέγγιση της επιδημιολογίας και της αιτιοπαθογένειάς της, ιδιαίτερα στα παιδιά.⁹⁹

Πίνακας 8. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, που έχουν ενοχοποιηθεί ως παράγοντες κινδύνου για το σκληρόδερμα.^{11,96}

-
- Πυρίτιο: Ανθρακωρύχοι, χρυσωρύχοι, οικοδόμοι, καθαριστές
 - Οργανικές ουσίες
 - Αρωματικοί υδρογονάνθρακες: Τολουένιο, ξυλένιο, βενζένιο, προσθετικά καυσίμων
 - Αλοφατικοί υδρογονάνθρακες: Χλωριωμένοι (χλωριούχο βινύλιο, τριχλωραιθυλένιο, υπερχλωραιθυλένιο), μη χλωριωμένοι (ναφθα-η-εξένιο), εποξικές ρητίνες, βιογενείς αμίνες (μεταφαινολαιθυλενοδιαμίνη), μονωτικός αφρός φορμαβλεϋδικής ουρίας
 - Προθέματα σιλικόνης
 - Φάρμακα
 - Τοξικό λάδι
 - L-τροποφάνη
-

5. ΝΕΑΝΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΜΥΟΣΙΤΙΔΑ/ΠΟΛΥΜΥΟΣΙΤΙΔΑ

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες είναι εξαιρετικά σπάνιες στα παιδιά. Αντιπροσωπεύουν το ~4% του συνόλου και το ~25% των επίκτητων νευρομυϊκών νοσημάτων της παιδικής ηλικίας. Συχνότερη από αυτές είναι η δερματομυοσίτιδα και τουλάχιστον 20 φορές σπανιότερη από αυτή είναι η πολυμυοσίτιδα, που αντιπροσωπεύει το ~8% των φλεγμονωδών μυοπαθειών της παιδικής ηλικίας (το αντίστοιχο ποσοστό στους ενήλικες ανέρχεται στο 27%). Η ετήσια επίπτωση της νεανικής δερματομυοσίτιδας κυμαίνεται από 1,9 έως 4,2 ανά 1.000.000 παιδικού πληθυσμού. Η νόσος προσβάλλει συχνότερα τα κορίτσια, σε αναλογία 2:1 ως προς τα αγόρια, αλλά η φυλετική προδιάθεση, που χαρακτηρίζει τη νόσο των ενηλίκων, φαίνεται να αμβλύνεται στα παιδιά. Η ηλικιακή κατανομή των ασθενών, κατά την έναρξη της νόσου, είναι δικόρυφη, με τη μια κορυφή μεταξύ 5 και 9 ετών και την άλλη μεταξύ 11 και 14 ετών.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Εδώ και δεκαετίες, έχουν σημειωθεί περιπτώσεις επιδημικής εμφάνισης της νόσου, με πιο πρόσφατη την ανακοίνωση συρροής περιστατικών νεανικής δερματομυοσίτιδας σε ορισμένες αγροτικές περιοχές των ΗΠΑ, όπου ο επιπολασμός της φτάνει τα 56/1.000.000.¹⁰³ Οι επίμονες, εντούτοις ερευνητικές προσπάθειες αναζήτησης λοιμωδών αιτιολογικών παραγόντων, κυρίως των ιών *Coxsackie* και της *Borrelia burgdorferi*, είναι, προς το παρόν, ατελέσφορες.¹⁰⁴

Σποραδικές περιπτώσεις οικογενούς συρροής της δερματομυοσίτιδας, καθώς και εμφάνισής της σε διδύμους αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Η αναζήτηση γενετικών συσχετίσεων έχει δείξει σύνδεση της νόσου με το αλληλίο *HLA-DQA1*0501* σε διάφορους πληθυσμούς.¹⁰⁵ Ενδιαφέρον, επίσης, παρουσιάζει η συσχέτιση του αλληλίου *TNF2* με τις περιπτώσεις νεανικής δερματομυοσίτιδας που παρουσιάζουν μεγαλύτερη διάρκεια ενεργού νόσου και αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας, ως ένδειξη μερικής λιποδυστροφίας, μιας σπάνιας επιπλοκής της νόσου. Τέλος, σημαντικό ανεξάρτητο από τα *HLA*-αλληλία κίνδυνο για νεανική δερματομυοσίτιδα έχει δείχθει ότι διαθέτει η παρουσία των αλληλίων *HLA-DMA*0103* και *DMA*0102* (RR 5,5 και 8, αντίστοιχα).

6. ΑΓΓΕΙΤΙΔΕΣ

Τα περισσότερα είδη αγγειίτιδας είναι σπάνια στα παιδιά, με εξαίρεση την πορφύρα Henoch-Schönlein, που υπερέρχει σε συχνότητα στην Ευρώπη, τη νόσο Kawasaki,

που υπερέχει σε συχνότητα στην Ιαπωνία, και την αρτηρίτιδα Takayasu. Σχετικά πρόσφατη μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο υπολόγισε την ετήσια επίπτωση των πρωτοπαθών αγγειϊτιδών (εξαιρουμένων της πορφύρας Henoch-Schönlein και της νόσου Kawasaki) σε 0,24 ανά 100.000 παιδιά, η πλειονότητα των οποίων ήταν ασιατικής προέλευσης.¹⁰⁶ Οι αγγειϊτιδες της παιδικής ηλικίας ταξινομούνται, συνήθως, σύμφωνα με το μέγεθος και την ιστολογία του αγγειακού τοιχώματος ή σύμφωνα με τις κλινικές εκδηλώσεις. Η ταξινόμηση του Chapel Hill Consensus Conference,¹⁰⁷ που ισχύει για τις αγγειϊτιδες των ενηλίκων, δεν έχει αξιολογηθεί στα παιδιά. Η διάγνωση στηρίζεται σε κλινικά κριτήρια, τα οποία, για ορισμένες από αυτές (πορφύρα Henoch-Schönlein, νόσος Kawasaki), είναι καλά καθορισμένα, καθώς και στην ακτινολογική και την ιστολογική εικόνα. Η χρησιμότητα των ANCA, στα παιδιά, δεν είναι ικανοποιητικά προσδιορισμένη.¹⁰⁸ Τονίζεται ότι κρίσιμο και αναπάντητο ακόμη ερώτημα, που αφορά την ερευνητική κυρίως προσέγγιση αυτών των νοσημάτων, αποτελεί το ενδεχόμενο, ορισμένα τουλάχιστον από αυτά, να μη συνιστούν διακριτές νοσολογικές οντότητες, αλλά διαφορετικές εκφάνσεις ενός βιολογικά ενιαίου νοσολογικού φάσματος, με κοινή αιτιοπαθογενετική (γενετική ή και άλλη) βάση.

6.1. Πορφύρα Henoch-Schönlein

Η νόσος χαρακτηρίζεται από αγγειακή εναπόθεση IgA-ανοσοσυμπλεγμάτων, κυρίως στα φλεβίδια, τα τριχοειδή και τα αρτηριόλια. Η μη θρομβοπενική πορφύρα, οι αρθραλγίες και τα κωλικοειδή κοιλιακά άλγη αποτελούν τις συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Οι μισοί από τους παιδιατρικούς ασθενείς παρουσιάζουν αιματοουρία και πρωτεϊνουρία, αλλά μόνο 10–20% από αυτούς εμφανίζουν νεφρική ανεπάρκεια. Έχει πολύ καλή πρόγνωση, καλύτερη από αυτή των ενηλίκων και η ενδεχόμενη χρονιότητά της είναι αποτέλεσμα εξελισσόμενης νεφρικής νόσου. Σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια καταλήγει το 5% των ασθενών.^{109,110}

Πρόκειται για τη συχνότερη συστηματική αγγειϊτιδα της παιδικής ηλικίας. Ποσοστό 90% των ασθενών είναι <10 ετών, ενώ έχει παρατηρηθεί εμφάνισή της σε παιδιά μέχρι και 6 μηνών. Οι Gardner-Medwin et al¹⁰⁶ υπολόγισαν την ετήσια επίπτωση της νόσου σε 20,4 ανά 100.000 παιδιά, με διάμεση ηλικία εμφάνισης τα 4–6 έτη (70,3/100.000). Η επίπτωση αυτή είναι 100πλάσια από την αντίστοιχη των ενηλίκων.

Έχει παρατηρηθεί θετική συσχέτιση της νόσου με το αλληλίο HLA-DRB1*01 και αρνητική με το DRB1*07.

Αύξηση της συχνότητας του αλληλίου HLA-B35 και του αλληλίου IL-8A έχει ανακοινωθεί, επίσης, σε ασθενείς με πορφύρα Henoch-Schönlein και νεφρίτιδα. Η βαρύτητα της νεφρίτιδας φαίνεται ότι σχετίζεται με το αλληλίο 511-T του γονιδίου της IL-1β.¹⁰⁸ Η πιο ενδιαφέρουσα, όμως, γενετική συσχέτιση της νόσου είναι αυτή που προσδιορίστηκε πρόσφατα, με το γονίδιο του οικογενούς μεσογειακού πυρετού. Ποσοστό 10% των ασθενών με πορφύρα Henoch-Schönlein είναι ομόζυγοι σε κάποιο πολυμορφισμό του συγκεκριμένου γονιδίου, οι περισσότεροι ως προς τη μετάλλαξη M694V.¹¹¹ Υπογραμμίζεται ότι, σε ορισμένους πληθυσμούς, η πορφύρα Henoch-Schönlein αποτελεί την πρώτη εκδήλωση του οικογενούς μεσογειακού πυρετού.

Η συσχέτιση της νόσου με διάφορους λοιμώδεις παράγοντες είναι αρκετά καλά τεκμηριωμένη. Λοίμωξη των ανωτέρων αναπνευστικών οδών, συνήθως από στρεπτόκοκκο της ομάδας A, προηγείται της εκδήλωσής της στο 30–50% των περιπτώσεων. Ταυτόχρονη εμφάνιση πορφύρας Henoch-Schönlein και ρευματικού πυρετού έχει, επίσης, ανακοινωθεί. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η συσχέτιση αυτή έχει αιτιολογική/παθογενετική βάση, γιατί στο μεσάγγειο ασθενών με πορφύρα Henoch-Schönlein και νεφρίτιδα έχουν εντοπιστεί στρεπτοκοκκικά αντιγόνα σε συγκέντρωση μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρούνται σε άλλα νοσήματα του σπειράματος.¹¹²

Άλλοι λοιμώδεις παράγοντες, που έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση της πορφύρας Henoch-Schönlein, είναι η *Bartonella henselae*, ο *Hemophilus parainfluenza* και ο HAV. Δύο περιπτώσεις πορφύρας Henoch-Schönlein έχουν ανακοινωθεί μετά από εμβολιασμό έναντι του HBV και του μηνιγγιτιδοκόκκου και άλλη μια, μετά από χορήγηση αζιθρομυκίνης.¹⁰⁸

6.2. Νόσος Kawasaki

Αυτή η συστηματική αγγειϊτιδα αναγνωρίστηκε, για πρώτη φορά το 1961, στην Ιαπωνία, από τον Tomisaku Kawasaki, ο οποίος, το 1974, δημοσίευσε την πρώτη σειρά 50 ασθενών στην αγγλοσαξωνική βιβλιογραφία.¹¹³ Από τότε, στην Ιαπωνία έχουν καταγραφεί ~150.000 περιστατικά, που αντιστοιχούν σε ετήσια επίπτωση 67–150 περιπτώσεων ανά 100.000 παιδιά ηλικίας <5 ετών. Σχεδόν ταυτόχρονα με την Ιαπωνία, η νόσος εντοπίστηκε στη Χαβάη, από εκεί στις ΗΠΑ και, στη συνέχεια, σε διάφορες άλλες χώρες, όπου εμφανίζεται σε πολύ μικρότερη συχνότητα. Η ετήσια επίπτωση στις ΗΠΑ και τη Μεγάλη Βρετανία, αντίστοιχα, είναι 4–15 και 3–5 περιστατικά ανά 100.000 παιδιών <5 ετών. Παρά ταύτα, από εκείνη την εποχή και μετά, η νόσος Kawasaki α-

ντικατέστησε παγκοσμίως το ρευματικό πυρετό ως πρώτη αιτία επίκτητης καρδιαγγειακής νοσηρότητας στα παιδιά. Το 85% των περιπτώσεων της νόσου προσβάλλουν παιδιά <5 ετών, με υπεροχή των αγοριών κατά 1,5 φορές.¹¹⁴

Η σχετικά μεγάλη επίπτωση της νόσου στην Ιαπωνία έχει δώσει τη δυνατότητα επιδημιολογικής μελέτης, από την οποία προκύπτουν ορισμένες αξιοσημείωτες παρατηρήσεις.¹¹⁵ (α) Υποστηρίζεται ότι η νόσος δεν προϋπήρχε της αναγνώρισής της. Πρωτοεμφανίστηκε στην Ιαπωνία τη δεκαετία του '60, μεταπήδησε, διά της Χαβάης, στις ΗΠΑ και, από εκεί, μεταδόθηκε στον υπόλοιπο Δυτικό κόσμο. (β) Στην Ιαπωνία έχουν παρατηρηθεί τρεις πανεθνικές επιδημίες, το 1979, το 1982 και το 1986. Από τότε, η νόσος εμφανίζεται κατά μικρές τοπικές επιδημίες. (γ) Παγκοσμίως, η εμφάνισή της ακολουθεί εποχιακή κατανομή, με έξαρση το χειμώνα και την άνοιξη. (δ) Η μέγιστη συχνότητά της παρατηρείται περί την ηλικία, που τα παιδιά αρχίζουν να βαδίζουν, ενώ είναι εξαιρετικά σπάνια σε βρέφη <3 μηνών, όπως και στους ενήλικες. (ε) Η κλινική της εικόνα παρουσιάζει αρκετές ομοιότητες με ορισμένα νοσήματα λοιμώδους αιτιολογίας, ιδιαίτερα με τις λοιμώξεις από αδενοϊούς και την οστρακιά. Υποτροπιάζει σε χαμηλό ποσοστό (4%) και τα χαρακτηριστικά ανευρύσματα των στεφανιαίων αγγείων εμφανίζονται μόνο σε ποσοστό 20–25% των μη θεραπευμένων παιδιών, ~20% των οποίων ενδέχεται να εκδηλώσουν στένωση που απαιτεί θεραπευτική παρέμβαση. Αντίθετα, οι ασθενείς, που, κατά την οξεία φάση της νόσου, δεν παρουσιάζουν υπερηχογραφικές αλλοιώσεις των στεφανιαίων αγγείων, ανευρίσκονται κλινικά ασυμπτωματικοί, μετά από δεκαετή τουλάχιστον παρακολούθηση. Η σημασία της μυοκαρδιακής ίνωσης, που παρουσιάζουν ορισμένοι ασθενείς, μετά από πολυετή παρακολούθηση με βιοψίες του μυοκαρδίου, δεν έχει διευκρινιστεί.

Τα παραπάνω θεωρούνται ισχυρές ενδείξεις υπέρ της λοιμώδους αιτιολογίας της νόσου. Ορισμένοι, μάλιστα, υποστηρίζουν ότι η νόσος δεν αποτελεί διακριτή οντότητα, αλλά εναλλακτική έκφραση της οξείας περιαρτηρίτιδας των παιδιών, η οποία, επίσης, δεν υπήρχε στην Ιαπωνία πριν από το Β' Παγκόσμιο Πόλεμο. Έτσι, εικάζεται ότι κάποιος κοινός αιτιολογικός παράγοντας μπορεί να εισήχθη στη χώρα κατά το Β' Παγκόσμιο Πόλεμο και, στη συνέχεια, να επανεμφανίστηκε με διαφορετική λοιμογονικότητα και να εκδηλώθηκε ως νόσος Kawasaki.

Η οξεία φάση της νόσου Kawasaki συνοδεύεται από ενδείξεις αυτοάνοσης δραστηριότητας, όπως η κυκλοφορία ANCA και αντισωμάτων έναντι των ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς και από ανοσιακές διαταραχές,

όπως η μείωση των CD8⁺ κυτταρολυτικών Τ-κυττάρων και η αύξηση των ενεργοποιημένων Β-κυττάρων. Με αυτό το δεδομένο, οι ίδιοι ερευνητές θέλουν να παρουσιάσουν τη νόσο Kawasaki ως ένα ακόμη παράδειγμα περιβαλλοντικής επίδρασης του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, που πυροδότησε επιδημία αυτοάνοσου νοσήματος. Το πρώτο είναι η επιδημία κατά πλάκας σκλήρυνσης, που εκδηλώθηκε στα νησιά Φάροε, 2–20 χρόνια μετά από την κατάληψή τους από τους Βρετανούς.¹¹⁶

Οι προσπάθειες, πάντως, να απομονωθεί κάποιος λοιμογόνος αιτιολογικός παράγοντας της νόσου Kawasaki δεν έχουν αποδώσει μέχρι στιγμής. Ακόμη και η επικρατούσα άποψη ότι η νόσος επάγεται από κάποιο υπεραντιγόνο, που παράγεται από νέους κλώνους της τοξίνης του συνδρόμου του τοξικού shock, δεν βρίσκει σύμφωνους όλους τους ερευνητές. Χωρίς ουσιαστικό αποτέλεσμα παραμένουν, επίσης, οι προσπάθειες αναζήτησης συσχετίσεων της νόσου με γενετικούς παράγοντες.

6.3. Άλλες αγγειίτιδες

6.3.1. Αρτηρίτιδα Takayasu

Πρόκειται για κοκκιωματώδη φλεγμονή της αορτής και των μείζονων κλάδων της, η οποία οδηγεί στη δημιουργία στενώσεων και ανευρυσμάτων. Είναι η τρίτη συχνότερη αγγειίτιδα της παιδικής ηλικίας. Ποσοστό 20% του συνόλου των ασθενών με αρτηρίτιδα Takayasu, κατά τη χρονική στιγμή εκδήλωσης της νόσου, είναι <19 ετών. Σε πρόσφατη σειρά 142 ασθενών, η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου στα παιδιά ήταν τα 11,4 έτη και το 75% από αυτά ήταν κορίτσια.¹¹⁷ Ο τύπος της αγγειακής προσβολής διαφέρει ανάμεσα στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές. Στις ΗΠΑ, τη Δυτική Ευρώπη και την Ιαπωνία επικρατούν οι αποφρακτικές αλλοιώσεις, ενώ στη Νοτιοανατολική Ασία και την Αφρική υπερτερούν τα ανευρύσματα. Η αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη. Σε μερικές περιοχές, έχει παρατηρηθεί συσχέτιση της νόσου με το *Mycobacterium tuberculosis*.

6.3.2. Οξείας πολυαρτηρίτιδα/Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Σύμφωνα με τα κριτήρια του Chapel Hill Consensus Conference, η οξεία πολυαρτηρίτιδα ορίζεται ως νεκρωτική φλεγμονή των μέσου μεγέθους και των μικρών αρτηριών, χωρίς σπειραματονεφρίτιδα ή αγγειίτιδα των αρτηριολίων, των τριχοειδών και των φλεβιδίων. Αντίστοιχα, η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα ή πολυαρτηρίτιδα ορίζεται ως νεκρωτική φλεγμονή με ελάχιστη ή καθόλου εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στα μικρά αγγεία. Η νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα είναι πολύ συ-

χνή, ενώ μπορεί να συνυπάρχει νεκρωτική αρθρίτιδα των μέσου μεγέθους αρτηριών. Σε δύο σειρές παιδιατρικών ασθενών, η μέση ηλικία εμφάνισης αυτών των νοσημάτων ήταν τα 9,3 και 7,5 έτη.¹¹⁰ Μεγάλος αριθμός παιδιατρικών ασθενών, πάντως, δεν είναι εφικτό να ταξινομηθεί σε κάποια από τις δύο οντότητες. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζονται μόνο με προσβολή του δέρματος και του μυοσκελετικού και, ορισμένες φορές, με νόσο των μέσου μεγέθους αρτηριών. Αρκετές αναφορές υποστηρίζουν τη σχέση αυτής της μορφής της νόσου με τις στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις.

Το επιδημιολογικό ενδιαφέρον της οζώδους πολυαρθρίτιδας έγκειται στη σχέση της με τον οικογενή μεσογειακό πυρετό. Ποσοστό 1% των ασθενών με οικογενή μεσογειακό πυρετό εμφανίζουν οζώδη πολυαρθρίτιδα. Οι ασθενείς αυτοί είναι, συνήθως, νεώτεροι από εκείνους με κλασική οζώδη πολυαρθρίτιδα και έχουν καλύτερη πρόγνωση.¹¹⁸

Η σχέση των δύο νοσημάτων με την ηπατίτιδα Β έχει τεκμηριωθεί επαρκώς, αν και ο φαινότυπος των δύο συσχετίσεων διαφέρει σημαντικά. Η μετά από ηπατίτιδα Β κλασική οζώδης πολυαρθρίτιδα είναι νόσος μιας ώσεως με καλή ανταπόκριση στην αντι-ηική αγωγή. Αντίθετα, η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, μετά από ηπατίτιδα Β, χαρακτηρίζεται από χρονιότητα και υποτροπές.¹¹⁹

6.3.3. Κοκκιωμάτωση Wegener

Αν και εξαιρετικά σπάνια, είναι η συχνότερη κοκκιωματώδης αγγειίτιδα της παιδικής ηλικίας και μπορεί να προσβάλει παιδιά ηλικίας έως και 2 εβδομάδων. Πολύς λόγος έχει γίνει σχετικά με την εποχιακή κατανομή της εμφάνισης της νόσου και την ενδεχόμενη συσχέτισή της με εισπνεόμενα σωματίδια ή αέρια, αλλά οι ενδείξεις, που υπάρχουν μέχρι τώρα δεν είναι ισχυρές. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται σποραδικές περιπτώσεις οικογενούς συρροής περιστατικών κοκκιωμάτωσης Wegener, καθώς και περιπτώσεις της νόσου στο πλαίσιο οικογενούς εμφάνισης, τόσο συστηματικών αγγειϊτιδων, όσο

και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων. Παρότι έχουν επίμονα αναζητηθεί, ισχυρές συσχετίσεις της νόσου με ΜHC-αλλήλια δεν έχουν παρατηρηθεί. Αντίθετα, η εμφάνιση και η πορεία της νόσου φαίνεται να συσχετίζονται με πολυμορφισμούς στα γονίδια άλλων ανοσοδραστικών μορίων, όπως εκείνα του FcγIIIb, της IL-10 και του CTLA-4.¹²⁰

6.3.4. Νόσος Behçet

Πρόκειται για μια ανοσοσυμπλεγματική αγγειίτιδα των μικρών αγγείων. Είναι συχνότερη στην Άπω Ανατολή και στις χώρες της Μεσογείου. Ερευνητές από την Κορέα και την Τουρκία αναφέρουν ότι <10% των περιπτώσεων εμφανίζονται κατά την παιδική ηλικία.^{121,122} Σε μια πολυκεντρική μελέτη βρέθηκε ότι η οικογενής συρροή είναι μεγαλύτερη σε οικογένειες με παιδιατρικά περιστατικά της νόσου (12,3%) απ' ό,τι σε οικογένειες με ενήλικες πάσχοντες (2,2%).¹²³ Οι Gul et al¹²² υπολόγισαν ότι ο λ_s για τη νόσο Behçet στην Τουρκία κυμαίνεται μεταξύ 11,4 και 52,5, γεγονός που υποδηλώνει τη σημαντική συμβολή του γενετικού παράγοντα στην αιτιολογία της νόσου. Έγκυρες γενετικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την από παλιά παρατηρημένη σύνδεση της νόσου Behçet με το αλληλίο HLA-B*51 και έχουν επιβεβαιώσει ότι το αλληλίο αυτό είναι πράγματι παθογενετικό αλληλίο, που εμπλέκεται στην εκδήλωση της νόσου. Η συμβολή, βέβαια, του τύπου HLA-B στη συνολική γενετική προδιάθεση για τη νόσο κυμαίνεται μεταξύ 12% και 19%, γεγονός που σημαίνει ότι και άλλα γονίδια συμμετέχουν στη διαδικασία. Ένα τέτοιο γονίδιο ενδέχεται να είναι το *MICA* (MHC class I chain-related gene A), η εμπλοκή του οποίου δεν μπορεί να αποκλειστεί, παρά το γεγονός ότι το υποθετικό προδιαθεσικό του αλληλίο *MICA-A6* βρίσκεται σε στενή πολύ σύνδεση με το HLA-B*51. Τέλος, διάφορα παθογόνα έχουν, επίσης, ενοχοποιηθεί για την παθογένεση της νόσου Behçet, με κυριότερα τον HSV1, τον HCV, τον παρβοϊό Β19, το *Streptococcus sanguis*, το *Streptococcus pyogenes*, το *Streptococcus fecalis* και τον *Enterococcus fecalis*.¹²⁴

ABSTRACT

Pediatric rheumatic diseases: Epidemiology, genetics and environmental factors

H. TSITSAMI

Archives of Hellenic Medicine 2006, 23(2):111–130

Pediatric rheumatic diseases represent the commonest chronic diseases of pediatrics as well as one of the most significant causes of children's disability. The registries of pediatric rheumatic patients that have been organized during the last decade, allowed a more detailed study and a more effective treatment of these diseases. As a

result and despite the fact that many methodological problems remain as yet unresolved, significant progress has been achieved regarding their epidemiology. Moreover, large population and familial genetic studies have been undertaken, either in single gene or in genome-wide level, resulting in a much better understanding of their genetic basis. Noteworthy, these studies determined precisely the contribution of environmental factors in the etiology of these diseases, even if the research towards the detection of these factors is still undeveloped.

Key words: Juvenile dermatomyositis/polymyositis, Juvenile idiopathic arthritis, Pediatric rheumatic diseases, Systemic lupus erythematosus, Vasculitis

Βιβλιογραφία

- PRAHALAD S, GLASS DN. Is juvenile rheumatoid arthritis/juvenile idiopathic arthritis different from rheumatoid arthritis? *Arthritis Res* 2002, 4(Suppl 3):303–310
- PETTY RE, SOUTHWOOD TR, BAUM J, BHETTAY E, GLASS DN, MANNERS P ET AL. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998, 25:1991–1994
- PETTY RE, SOUTHWOOD TR, MANNERS P, BAUM J, GLASS DN, GOLDENBERG J ET AL. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004, 31:390–392
- CASSIDY JT, PETTY RE (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 4th ed., Philadelphia, WB Saunders Co, 2001
- FALCINI F, CIMAZ R. Juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000, 12:415–419
- BREWER EJ Jr, BASS J, BAUM J, CASSIDY JT, FINK C, JACOBS J ET AL. Current proposed revision of JRA criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of the Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum* 1997, 20(Suppl 2):195–199
- WOOD PH. Nomenclature and classification of arthritis in children. In: Munthe E (ed) *The Care of Rheumatic Children* Basel, EULAR Publ 1978:47
- ANDERSSON GARE B. Registers in the study of pediatric rheumatic diseases – Limitations and potential. *J Rheumatol* 1996, 23:1834–1837
- ANDERSSON GARE B. Juvenile arthritis – Who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol* 1999, 17:367–374
- ANDERSSON GARE B. Epidemiology. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1998, 12:191–208
- SILMAN AJ, HOCHBERG MC. *Epidemiology of the Rheumatic Diseases*. Oxford University Press, Oxford, 1993
- OEN K. Comparative epidemiology of the rheumatic diseases in children. *Curr Opin Rheumatol* 2000, 12:410–414
- GRAHAM TB, GLASS DN. Juvenile rheumatoid arthritis: ethnic differences in diagnostic types. *J Rheumatol* 1997, 24:1677–1679
- GLASS DN, GIANNINI EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum* 1999, 42:2261–2268
- AGRAWAL A, MISTRA R. Juvenile chronic arthritis in India: Is it different from that seen in Western countries? *Rheumatol Int* 1994, 14:53–56
- SEE Y, KOH ET, BOEY ML. One hundred and seventy cases of childhood onset rheumatological disease in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1998, 27:496–502
- HAFFEJEE IE, RAGA J, COOVADIA HM. Juvenile chronic arthritis in Black and Indian South African children. *Sa Mediese Tydskrif* 1984, 65:510–514
- ANSEL BM, BYWATERS EGL, LAWRENCE JS. Familial aggregation and twin studies in Still's disease (juvenile chronic polyarthritis). *Rheumatology* 1969, 2:37–61
- YODFAT Y, YOSSIPOVITCH Z, COHEN I, SHAPIRA E. A family with a high incidence of juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1972, 31:92–94
- ROSENBERG AM, PETTY RE. Similar patterns of juvenile rheumatoid arthritis within families. *Arthritis Rheum* 1980, 23:951–953
- ROSSEN RD, BREWER EJ, SHARP RM, YUNIS EJ, SCHANFIELD MS, BIRDSALL HH ET AL. Familial rheumatoid arthritis: a kindred identified through a proband with seronegative juvenile arthritis includes members with seropositive, adult-onset disease. *Hum Immunol* 1982, 4:183–196
- BAUM J, FINK C. Juvenile rheumatoid arthritis in monozygotic twins: A case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1968, 11:33–36
- KAPUSTA MA, METRAKOS JD, PINSKY L, SHUGAR JL, NAIMARK AP. Juvenile rheumatoid arthritis in a mother and her identical twin sons. *Arthritis Rheum* 1969, 12:411–413
- PRAHALAD S, RYAN MH, SHEAR ES, THOMPSON SD, GLASS DN, GIANNINI EH. Twins concordant for juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000, 43:2611–2612
- CLEMENS LE, ALBERT E, ANSELL BM. Sibling pairs affected by chronic arthritis of childhood: evidence for a genetic predisposition. *J Rheumatol* 1985, 12:108–113
- MOROLDO MB, TAGUE BL, SHEAR ES, GLASS DN, GIANNINI EH. Juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpairs. *Arthritis Rheum* 1997, 40:1962–1966
- CRISWELL LA. Familial clustering of disease features: Implications for the etiology and investigation of systemic autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 2004, 50:1707–1708
- MOROLDO MB, CHAUDHARI M, SHEAR E, THOMPSON SD, GLASS DN, GIANNINI EH. Juvenile rheumatoid arthritis affected sibpairs. Extent of clinical phenotype concordance. *Arthritis Rheum* 2004, 50:1928–1934
- JAWAHEER D, LUM RF, AMOS CI, GREGERSEN PK, CRISWELL LA. Clustering of disease features within 512 multicase rheumatoid arthritis families. *Arthritis Rheum* 2004, 50:736–741

30. ROSSEN RD, BREWER EJ, SHARP RM, OTT J, TEMPLETON JW. Familial rheumatoid arthritis; linkage of HLA to disease susceptibility locus in four families where proband presented with juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1980, 65:629–642
31. RUDOLF MC, GENEL M, TAMBORLANE WV Jr, DWYER JM. Juvenile rheumatoid arthritis in children with diabetes mellitus. *J Pediatr* 1981, 99:519–524
32. FIROOZ A, MAZHAR A, AHMED AR. Prevalence of autoimmune diseases in the family members of patients with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1994, 31:434–437
33. PRAHALAD S, SHEAR ES, THOMPSON SD, GIANNINI EH, GLASS DN. Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002, 46:1851–1856
34. FERRE A, SMERDEL A. Genetic epidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002, 31:123–128
35. THOMSON W, DONN R. Juvenile idiopathic arthritis genetics – What’s new? What’s next? *Arthritis Res* 2002, 4:302–306
36. PRAHALAD S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2004, 16:588–594
37. RACHELEFSKY GS, TERASAKI PI, KATZ R, STIEHM ER. Increased prevalence of B27 in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1974, 290:892–893
38. BRUNNER HI, IVASKOVA E, HAAS JP, ANDREAS A, KELLER E, HOZA J ET AL. Class I associations and frequencies of class II HLA-DRB alleles by RFLP analysis in children with rheumatoid-factor-negative juvenile chronic arthritis. *Rheumatol Int* 1993, 13:83–88
39. FORRE O, DOBLOUG JH, HOYERAAL HM, THORSBY E. HLA antigens in juvenile arthritis. Genetic basis for the different subtypes. *Arthritis Rheum* 1983, 26:35–38
40. ALBERT E, ANSELL BM. Immunogenetics of juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1987, 66(Suppl):85–91
41. NEPOM BS, GLASS DN. Juvenile rheumatoid arthritis and HLA: report of the Park City III workshop. *J Rheumatol* 1992, 33(Suppl):70–74
42. PLOSKI R, VINJE O, RONNINGEN KS, SPURKLAND A, SORSKAAR D, VARTDAL F ET AL. HLA class II alleles and heterogeneity of juvenile rheumatoid arthritis. DRB1*0101 may define a novel subset of the disease. *Arthritis Rheum* 1993, 36:465–472
43. PRIEUR AM, STAVROPOULOS-GIOKAS C, GERMENIS A, SPYROPOULOU M, PRATSIDOU P, KANAKOUDI F AND THE PARTICIPATING PEDIATRIC RHEUMATOLOGISTS AND TISSUE TYPING LABORATORIES. Juvenile chronic arthritis (JCA): 12th International Histocompatibility Workshop study. In: Charron D (ed) *Genetic Diversity of HLA – Functional and Medical Implication*. Vol. 2, Paris, EDK, 1997:398–407
44. PRATSIDOU-GERTSI P, KANAKOUDI-TSAKALIDOU F, SPYROPOULOU M, GERMENIS A, ADAM K, TAPARKOU A ET AL. Nationwide collaborative study of HLA class II associations with distinct types of juvenile chronic arthritis (JCA) in Greece. *Eur J Immunogenet* 1999, 26:299–310
45. PAUL C, SCHOENWALD U, TRUCKENBRODT H, BETTINOTTI MP, BRUNNLER G, KELLER E ET AL. HLA-DP/DR interaction in early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Immunogenetics* 1993, 37:442–448
46. PAUL C, HAAS JP, SCHOENWALD U, TRUCKENBRODT H, BETTINOTTI MP, BONISCH J ET AL. HLA class I/class II interaction in early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Immunogenetics* 1994, 39:61–64
47. SMERDEL A, LIE BA, FINHOLT C, PLOSKI R, FORRE O, UNDLIEN DE ET AL. An additional susceptibility gene for juvenile idiopathic arthritis in the HLA class I region on several DR-DQ haplotypes. *Tissue Antigens* 2003, 61:80–84
48. RUNSTADLER JA, SAILA H, SAVOLAINEN A, LEIRISALO-REPO M, AHO K, TUOMILEHTO-WOLF E ET AL. Analysis of MHC region genetics in Finnish patients with juvenile idiopathic arthritis: evidence for different locus-specific effects in polyarticular vs pauciarticular subsets and a shared DRB1 epitope. *Genes Immun* 2003, 4:326–335
49. PRAHALAD S, RYAN MH, SHEAR ES, THOMPSON SD, GIANNINI EH, GLASS DN. Juvenile rheumatoid arthritis: linkage to HLA demonstrated by allele sharing in affected sibpairs. *Arthritis Rheum* 2000, 43:2335–2338
50. ROSEN P, THOMPSON S, GLASS D. Non-HLA gene polymorphisms in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003, 21:650–656
51. MITERSKI B, DRYNDA S, BOSCHOW G, KLEIN W, OPPERMANN J, KEKOW J ET AL. Complex genetic predisposition in adult and juvenile rheumatoid arthritis. *BMC Genet* 2004, 5:2
52. DE BENEDETTI F, MEAZZA C, VIVARELLI M, ROSSI F, PISTORIO A, LAMB R ET AL. Functional and prognostic relevance of the 173 polymorphism of the macrophage migration inhibitory factor gene in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003, 48:2402–2409
53. LANDER E, KRUGLYAK L. Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nature Genet* 1995, 11:241–247
54. THOMPSON SD, MOROLDO MB, GUYER L, RYAN M, TOMBRAGEL EM, SHEAR ES ET AL. A genome-wide scan for juvenile rheumatoid arthritis (JRA) in affected sibpair families provides evidence for linkage. *Arthritis Rheum* 2004, 50:2920–2930
55. ANDERSSON GARE B, FASTH A. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in south western Sweden: A 5-year prospective population study. *Pediatrics* 1992, 90:950–958
56. OEN K, FAST M, POSTL B. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975–1992: Cycles of incidence. *J Rheumatol* 1995, 22:745–750
57. PETERSON LS, MASON T, NELSON AM, O’FALLON WM, GABRIEL SE. Juvenile rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota 1960–1990. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum* 1996, 39:1385–1390
58. LINDSLEY CB. Seasonal variation in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987, 30:838–839
59. PRITCHARD MH, MATTHEWS N, MUNRO J. Antibodies to influenza A in a cluster of children with juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1988, 27:176–180
60. TAN EM, COHEN AS, FRIES JF, MASI AT, MCSHANE DJ, ROTHFIELD NF ET AL. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982, 25:1271–1277

61. HOCHBERG MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997, 40:1725
62. STICHWEH D, ARCE E, PASCUAL V. Update on pediatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2004, 16:577–587
63. GUEVARA JP, CLARK BJ, ATHREYA BH. Point prevalence of cardiac abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001, 28:854–859
64. SIBBITT WL Jr, BRANDT JR, JOHNSON CR, MALDONADO ME, PATEL SR, FORD CC ET AL. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002, 29:1536–1542
65. TRAPANI S, CAMICIOTTOLI G, ERMINI M, CASTELLANI W, FALCINI F. Pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus: a study of lung function in patients asymptomatic for respiratory disease. *Lupus* 1998, 7:545–550
66. BAKKALOGLU A. Lupus nephropathy in children. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 18(Suppl 6):126–128
67. MEISLIN AG, ROTHFIELD N. Systemic lupus erythematosus in childhood: analysis of 42 cases, with comparative data on 200 adult cases followed concurrently. *Pediatrics* 1968, 42:37–49
68. ZAPPITELLI M, DUFFY C, BERNARD C, SCUCCIMARRI R, WATANABE DUFFY K, KAGAN R ET AL. Clinicopathological study of the WHO classification in childhood lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2004, 19:503–510
69. URIDE AG, MCGWIN GJR, REVELLE JD, ALARCON GS. What have we learned from a 10-year experience with the LUMINA (Lupus in Minorities; Nature vs nurture) cohort? Where are we heading? *Autoimmunity Rev* 2004, 3:321–329
70. TSAO BP. The genetics of human systemic lupus erythematosus. *Trends Immunol* 2003, 24:595–602
71. SHEN N, TSAO BP. Current advances in the human lupus genetics. *Curr Rheumatol Rep* 2004, 6:391–398
72. WANDSTRAT A, WAKELAND E. The genetics of complex autoimmune diseases: non-MHC susceptibility genes. *Nat Immunol* 2001, 2:802–809
73. PRIORI R, MEDDA E, CONTI F, CASSARA EA, DANIELI MG, GERLI R ET AL. Familial autoimmunity as a risk factor for systemic lupus erythematosus and vice versa: a case-control study. *Lupus* 2003, 12:735–740
74. TSAO BP. Update of human systemic lupus erythematosus genetics. *Curr Opin Rheumatol* 2004, 16:513–521
75. KELLY JA, MOSER KI, HARLEY JB. The genetics of human systemic lupus erythematosus: putting the pieces together. *Genes Immun* 2002, 3(Suppl 1):S71–S85
76. KARASSA FB, TRIKALINOS TA, IOANNIDIS JP, FC GAMMA RIIA-SLE META-ANALYSIS INVESTIGATORS. Role of the Fc gamma receptors IIa polymorphism in susceptibility to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2002, 46:1563–1571
77. KARASSA FB, TRIKALINOS TA, IOANNIDIS JP, FC GAMMA RIIIA-SLE META-ANALYSIS INVESTIGATORS. The Fc gamma RIIIA-F158 allele is a risk factor for the development of lupus nephritis: a meta-analysis. *Kidney Int* 2003, 63:1475–1482
78. TSAO BP, CANTOR RM, GROSSMAN JM, SHEN N, TEOPHILOV NT, WALLACE DJ ET AL. PARP allele within the linked chromosomal region are associated with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1999, 103:1135–1140
79. PROKUNINA L, CASTILLEJO-LOPEZ C, OBERG F, GUNNARSSON I, BERG L, MAGNUSSON V ET AL. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nat Genet* 2002, 32:666–669
80. TSAO BP. The genetics of human lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH (eds) *Dubois' Lupus Erythematosus*. 6th ed., Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2002:97–120
81. YANG Y, CHUNG EK, ZHOU B, LHOTTA K, HEBERT LA, BIRMINGHAM DJ ET AL. The intricate role of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus. *Curr Dir Autoimmun* 2004, 7:98–132
82. MAGNUSSON V, NAKKEN B, BOLSTAD AI, ALARCON-RIQUELME ME. Cytokine polymorphisms in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2001, 54:55–61
83. GRAHAM RR, ORTMANN WA, LANGEFELD CD, JAWAHEER D, SELBY SA, RODINE PR ET AL. Visualizing human leukocyte antigen class II risk haplotype in human systemic lupus erythematosus. *Am J Hum Genet* 2002, 71:543–553
84. SHEN N, FENG XB, QUIAN J. Identification of a novel candidate gene within the putative SLE susceptibility locus 16q12 in a Chinese cohort. *Arthritis Rheum* 2003, 48:S257
85. McALINDON T. Update on the epidemiology of systemic lupus erythematosus: new spins on old ideas. *Curr Opin Rheumatol* 2000, 12:104–112
86. FOELDVARI I. Scleroderma in children. *Curr Opin Rheumatol* 2002, 14:699–703
87. LONZETTI LS, JOYAL F, RAYNAULD JP, ROUSSIN A, GOULET JR, RICH E ET AL. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001, 44:735–736
88. LEROY EC, MEDSGER TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001, 28:1573–1576
89. ENGLERT H, SMALL-McMAHON J, CHAMBERS P, O'CONNOR H, DAVIS K, MANOLIOS N ET AL. Familial risk estimation in systemic sclerosis. *Aust NZ J Med* 1999, 29:36–41
90. ARNETT FC, CHO M, CHATTERJEE S, AGUILAR MB, REVELLE JD, MAYES MD. Familial occurrence and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum* 2001, 44:1359–1362
91. HERRICK AL, WORTHINGTON J. Genetic epidemiology – Systemic sclerosis. *Arthritis Res* 2002, 4:165–168
92. TAN FK, STIVERS DN, FOSTER MW, CHAKRABORTY R, HOWARD RF, MILEWICZ DM ET AL. Association of microsatellite markers near the fibrillin 1 gene on human chromosome 15q with scleroderma in a Native American population. *Arthritis Rheum* 1998, 41:1729–1737
93. TAN FK, ARNETT FC. Genetic factors in the etiology of systemic sclerosis and Raynaud phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 2000, 12:511–519

94. BRAMWELL B. Diffuse scleroderma: its frequency; its occurrence in stone-masons; its treatment by fibrolysin—elevations of temperature due to fibrolysin injections. *Edinburg Med J* 1914, 12:387–401
95. COOPER GS, GERMOLEC D, HEINDEL J, SELGRADE M. Linking environmental agents and autoimmune diseases. *Environ Health Perspec* 1999, 107:659–660
96. NIETERT PJ, SILVER RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol* 2000, 12:520–526
97. GARABRANT DH, DUMAS C. Epidemiology of organic solvents and connective tissue disease. *Arthritis Res* 2000, 2:5–15
98. LACEY JV Jr, GARABRANT DH, LAING TJ, GILLESPIE BW, MAYES MD, COOPER BC ET AL. Petroleum distillate solvents as risk factors for undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Am J Epidemiol* 1999, 149:761–770
99. HOFFMAN RW, GREIDINGER EL. Mixed connective tissue disease. *Curr Opin Rheumatol* 2000, 12:386–390
100. PACHMAN LM. Juvenile dermatomyositis: Epidemiology and diagnostic laboratory data. *Clin Immunol Newslet* 1998, 18:105–112
101. DUNKEL CAWKWELL GM. Inflammatory myositis in children, including differential diagnosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000, 12:430–434
102. FALCINI F. Vascular and connective tissue diseases in the paediatric world. *Lupus* 2004, 13:77–84
103. REED AM, PACHMAN LM, HAYFORD J. Geografic clustering of juvenile dermatomyositis subjects. *J Rheumatol* 2000, 27(Suppl 58):81
104. PIGNONE A, FIORI G, DEL ROSSO A, GENERINI S, MATUCCI-CERINIC M. The pathogenesis of inflammatory muscle diseases: On the cutting edge among the environment, the genetic background, the immune response and the dysregulation of apoptosis. *Autoimmun Rev* 2002, 1:226–232
105. REED AM, STIRLING JD. Association of the HLA-DQA1*0501 allele in multiple racial groups with juvenile dermatomyositis. *Hum Immunol* 1995, 44:131–135
106. GARDNER-MEDWIN JM, DOLEZALOVA P, CUMMINS C, SOUTHWOOD TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origin. *Lancet* 2002, 360:1197–1202
107. JENNETTE JC, FALK RJ, ANDRASSY K, BACON PA, CHURG J, GROSS WL ET AL. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994, 37:187–192
108. TING TV, HASHKES PJ. Update on childhood vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2004, 16:560–565
109. JENNETTE JC, FALK RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997, 337:1512–1523
110. OZEN S. The spectrum of vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002, 16:411–425
111. GERSHONI-BANUCH R, BROZA Y, BRIK R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr* 2003, 143:658–661
112. MASUDA M, NAKANISHI K, YOSHIZAWA N, IJIMA K, YOSHIKAWA N. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis* 2003, 41:366–370
113. KAWASAKI T, KOSAKI F, OKAWA S, SHIGEMATSU I, YANAGAWA H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MCLS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974, 54:271–276
114. DILLON MJ. Childhood vasculitis. *Lupus* 1998, 7:259–265
115. BURNS JC, KUSHNER HI, BASTIAN JF, SHIKE H, SHIMIZU C, MATSUBARA T ET AL. Kawasaki disease: A brief history. *Pediatrics* 2000, 106:27–35
116. KURTZKE JF, HYLLESTED K. Multiple sclerosis in the Faroe Islands. I. Clinical and epidemiological features. *Ann Neurol* 1979, 5:6–9
117. FIELDSTON E, ALBERT D, FINKEL T. Takayasu arteritis in children. *Cleve Clin J Med* 2002, (Suppl II):172
118. TEKIN M, YALCINKAYA F, TURNER N. Clinical, laboratory and molecular characteristics in children with familial Mediterranean fever-associated vasculitis. *Acta Paediatr* 2000, 89:177–182
119. SCOTT DGI, WATTS RA. Systemic vasculitis: epidemiology, classification and environmental factors. *Ann Rheum Dis* 2000, 59:161–163
120. HUANG DR, ZHOU Y, HOFFMAN GS. Pathogenesis: immunogenetic factors. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001, 15:239–258
121. BANG D, LEE JH, LEE ES, LEE S, CHOI JS, KIM YK ET AL. Epidemiologic and clinical survey of Behçet's disease in Korea: the first multicenter study. *J Korean Med Sci* 2001, 16:615–618
122. GUL A, INANC M, OCAL L, ARAL O, KONICE M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000, 59:622–625
123. KONE-PAUT I, GEISLER I, WECHSLER B, OZEN S, OZDOGAN H, ROZENBAUM M ET AL. Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr* 1999, 135:89–93
124. ZIERHUT M, MIZUKI N, OHNO S, INOKO H, GUL A, ONOE K ET AL. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003, 60:1903–1922
125. PETRI M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002, 16:847–858

Corresponding author:

H. Tsitsami, 6 Matthopoulou street, GR-413 35 Larisa, Greece
e-mail: elena@tsitsamis.gr