



Perustietoa sidekudossairauksista

- Vladlena Vinograi, reumatologi
 - 19.09.2024
 - ALUEELLINEN REUMAPÄIVÄ
- Etelä-Pohjanmaan hyvinvointialue

Systemiset sidekudossairaudet

- Systemiset sidekudostaudit ovat ryhmä kroonisia autoimmuunitauteja, joiden etiologia on tuntematon.
- Niiden luonteenomaisia piirteitä ovat kliinisen kuvan monimuotoisuus ja runsaat immunologiset poikkeavuudet, joista tärkeimmät ovat tuman rakenteisiin kohdistuvat autovasta-aineet.
- Systemisten sidekudostautien varhaisdiagnostiikka ja luokittelu voi olla vaikeaa, koska oireet ovat usein lieviä, epäspesifisiä ja vaihtelevia ja kliininen kuva ja vasta-ainelöydökset saattavat olla samassa taudissa osin erilaisia ja eri taudeissa osin samanlaisia.
- **Heterogeenin ryhmä tulehduksellisia reumasairauksia, joihin liittyy tyyppillisesti**

SLE

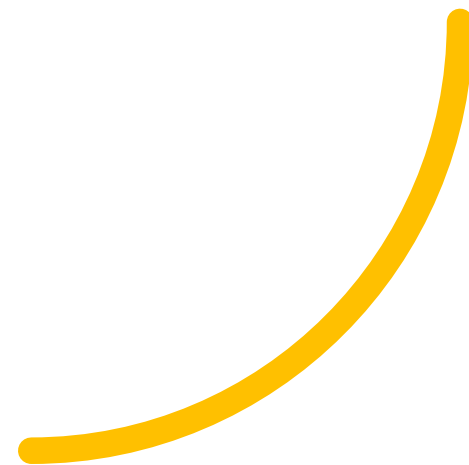
- Eriasteisia ihon ja limakalvojen tautioireilua
- Sisäelimien kuten keuhkojen, munuaisten, suoliston tai keskushermoston oireilua
- Vasta-aineiden muodostusta elimistön omia rakenteita kohtaan (autovasta-aineet)
- **Esimerkkejä systeemisistä sidekudossairauksista**
- Systeeminen lupus erythematosus (SLE)
- Sjögrenin oireyhtymä
- MCTD (mixed connective tissue disease)
- Systeeminen skleroosi (skleroderma)
- Tulehdukselliset lihassairaudet (esim. dermato- ja polymyosiitti)

- SLE on [autoimmuunitauti](#), joka on yksi monimuotoisimmista ihmisen sairastamista taudeista. Oireet vaihtelevat lievästä ihottumasta ja nivelsäryistä

vakaviin munuais- ja keskushermostotulehdukseen asti. Tauti voidaan jakaa piilevään, lievään ja vaikeaan muotoon, mutta se voi myös sammua kokonaan.

- **Tavallisia**

- kuumeilu, väsymys, laihtuminen



SLE:n ensioireita

- Nivelkivut, nivelturvotukset, lihassäryt
- Ihottumat (mm. herkistyminen auringonvalolle, perhosihottuma)
- Keuhko- ja sydänpussin tulehdus
- Raynaud'n oire (valkosormisuus) -
Munuaistulehdus (usein oireeton)

Harvinaisia:

- Suun haavaumat
- Alopecia (tukanlähtö)
- Migreeni, ääreisherमतulehdus,
verisuonitukos

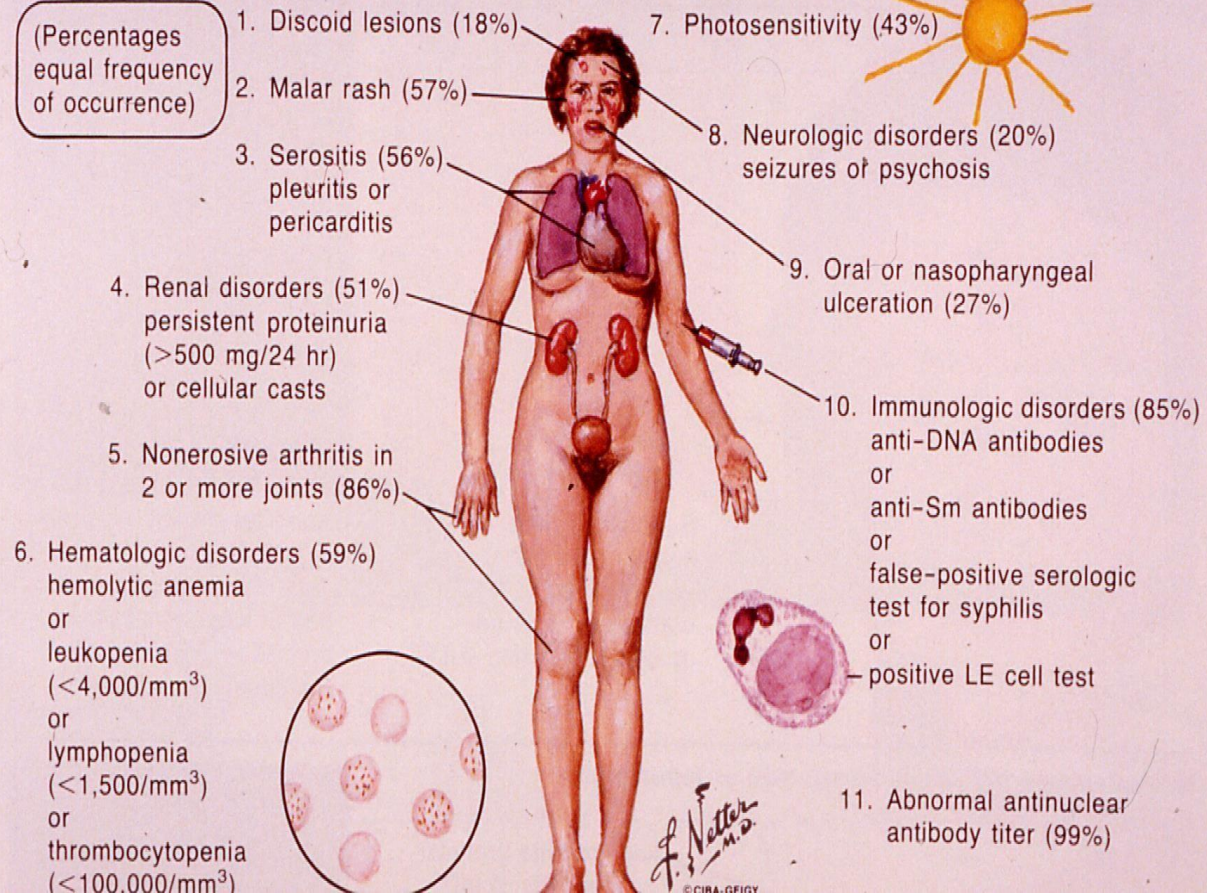
- Veren kuvassa leukopenia, lymfopenia, trombosytopenia • Tumava posit, homogeeninen värjäytymiskuvio

SLE:lle tyypillisiä
laboratoriopoikkeavuuksia

- DNA-vasta-aineet positiiviset •
- ENA-vasta-aineet: Sm, SS-A •
- Komplementin kulutus (S-C3, C4)
- Fosfolipidivasta-aineet •
- Coombs (AIHA) • Histonivasta-
aineet (lääkelupus) • S-krea, U-perustutkimus

At least 4 of 11 should be present for definitive diagnosis

(Percentages equal frequency of occurrence)



Entry criterion
Antinuclear antibodies (ANA) at a titer of $\geq 1:80$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test (ever)



If absent, do not classify as SLE
If present, apply additive criteria



Additive criteria
Do not count a criterion if there is a more likely explanation than SLE.
Occurrence of a criterion on at least one occasion is sufficient.
SLE classification requires at least one clinical criterion and ≥ 10 points.
Criteria need not occur simultaneously.
Within each domain, only the highest weighted criterion is counted toward the total score.

Clinical domains and criteria	Weight	Immunology domains and criteria	Weight
Constitutional		Antiphospholipid antibodies	
Fever	2	Anti-cardiolipin antibodies OR	
Hematologic		Anti- $\beta 2$ GP1 antibodies OR	
Leukopenia	3	Lupus anticoagulant	2
Thrombocytopenia	4	Complement proteins	
Autoimmune hemolysis	4	Low C3 OR low C4	3
Neuropsychiatric		Low C3 AND low C4	4
Delirium	2	SLE-specific antibodies	
Psychosis	3	Anti-dsDNA antibody* OR	
Seizure	5	Anti-Smith antibody	6
Mucocutaneous			
Non-scarring alopecia	2		
Oral ulcers	2		
Subacute cutaneous OR discoid lupus	4		
Acute cutaneous lupus	6		
Serosal			
Pleural or pericardial effusion	5		
Acute pericarditis	6		
Musculoskeletal			
Joint involvement	6		
Renal			
Proteinuria $>0.5\text{g}/24\text{h}$	4		
Renal biopsy Class II or V lupus nephritis	8		
Renal biopsy Class III or IV lupus nephritis	10		

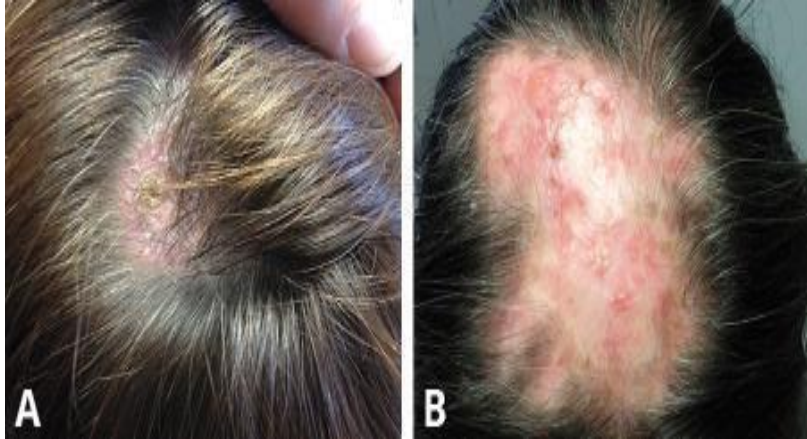
Total score:



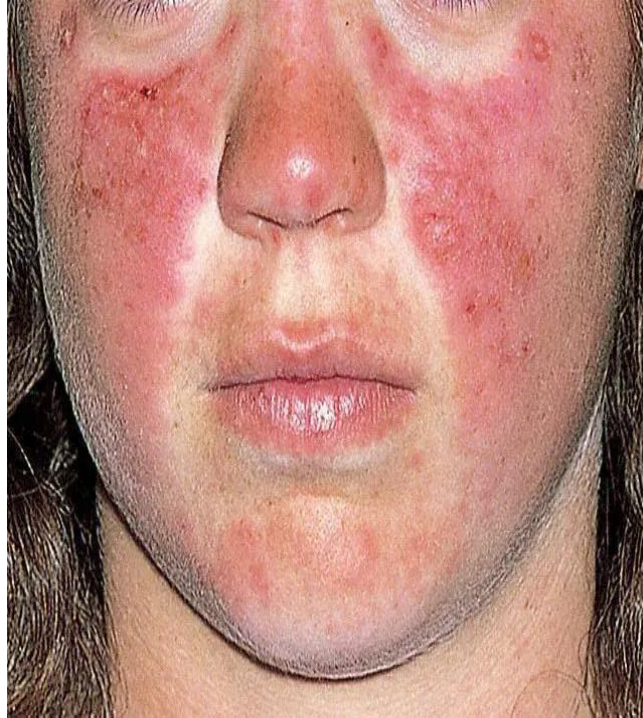
Classify as Systemic Lupus Erythematosus with a score of 10 or more if entry criterion fulfilled.

SLE

Alopecia



Erythema





Antifosfolipidisyndrooma (APS)
on autoimmuunisairaus ja immuunijärjestelmän häiriö, joka lisää veritulppien riskiä.

- Fosfolipidivasta-ainesyndrooma, mikäli potilaalla on
- laskimon tai valtimon tukos tai raskauskomplikaatioita ja

- kahdesti positiiviset fosfolipidivasta-aineet vähintään 3 kk välein määritettynä

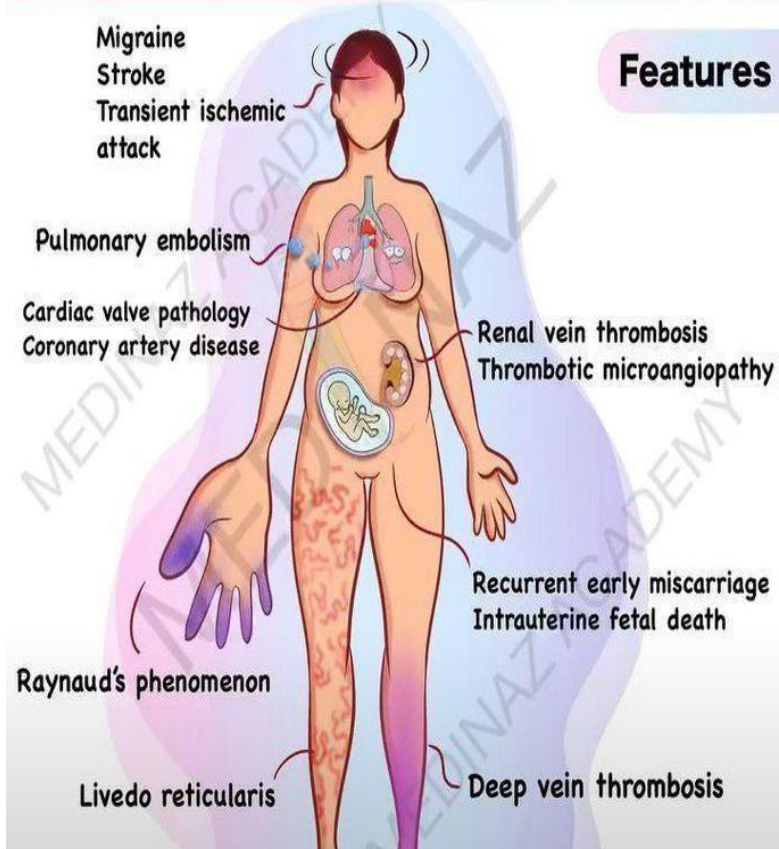
- Primaarinen tai sekundaarinen

- sekundaarinen liittyy yleensä SLE:hen, mutta myös muihin



autoimmuunitauteihin ja maligniteetteihin

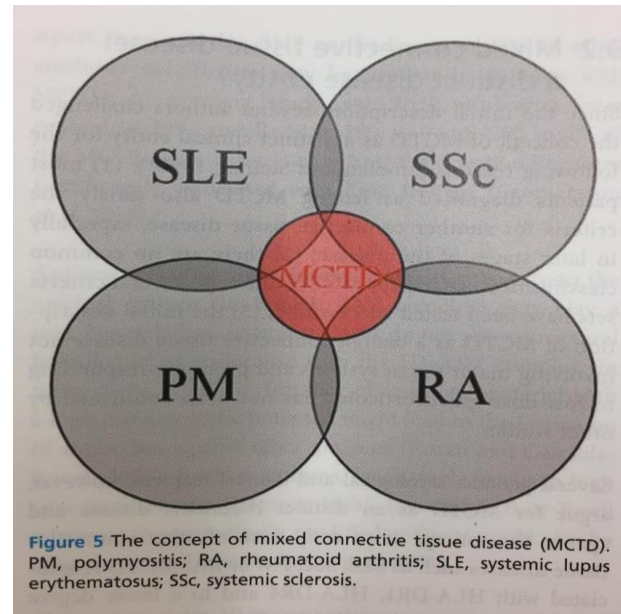
Antiphospholipid antibody syndrome





Necrosis of several digits was a sign of CAPS in this postpartum patient.

Sadick V, Lane S, Fisher E et al. 2018 J Intensive Care Soc



• **MCTD** = *Mixed* *connective tissue*

disease = Sekamuotoinen sidekudossairaus on systeeminen autoimmunitauti, jossa on vähintään kahden eri systeemisen reumataudin, kuten nivelreuman, SLE:n, systeemisen skleroosin tai poly-tai dermatomyosiitin piirteitä. Lisäksi todetaan

RNP vasta-aineet.

MCTD:n taudinkuva

- Raynaud'n oireisto (75-90%:lla)
 - Ärhäkämpiä kuin esim SLE:ssa
- Puffy fingers
- Synoviitit
 - Voivat erosoida
 - Korkeilla RNP-Ab -pitoisuuksilla ja RF-positiivisilla tod näk hankalampi niveloireisto
 - Atlantoakiaalisyynoviittia voi esiintyä
- Myosiitti
- PAH
- Keuhkoaffisiot (pleuraeffuusio, NSIP, keuhkofibroosi)
 -
- Sicca-oireet
- Perikardiitti, myokardiitti
- Närästys, ruokatorven hypomobilitteetti
- Lämpöily, väsymys
- Ihon pigmentaatiohäiriöt, teleangiektasiat, sklerodaktylia, kalsinoosi, livedo reticularis, aurinkoihottuma, limakalvohaavaumat
- Munuaisaffisiot yleensä lieviä (glomerulonefriitti)

- Keskushermostomanifestaatiot yleensä lieviä (mm trigeminusneuralgia, päänsärky)

-Harvinaisina aseptinen meningiitti, myeliitti, PML

Laboratoriopoikkeavuudet

- Positiivinen ANA, värjäytymiskuvio täplikäs
- ENA: RNP-Ab positiiviset
- RNP = ribonucleoprotein particles
- Myös SLE-potilaista 20-30% RNP-vasta-aineita, mutta tasot matalia ja yleensä IgM eikä IgG
- Anemia (voi olla hemolyyttinen), leukopenia, lymfopenia, trombopenia
- Rf positiivinen noin 70%:lla
- Fosfolipidivasta-aineita 15%:lla
- Kardioliiniivasta-ainepositiivisuus mahdollisesti ennustaa vaikeampaa taudinkuvaa
- IgG voi olla koholla

- CK koholla, jos myosiittikomponenttia
- Pro-BNP voi olla koholla (PAH)
- Komplementtikulutusta ja kryoglobulinemiaa voi esiintyä
- Protein/hematuria

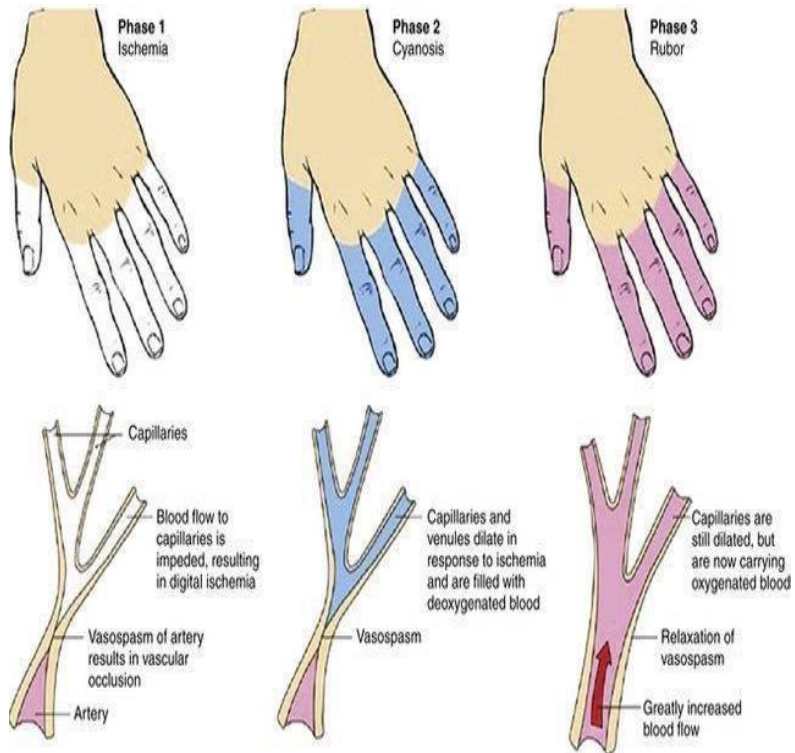
MCTD (mixed connective tissue disease)



Suuri RNP-vasta-ainepitoisuus seerumissa	
Vähintään kolme oheisista oireista, yhtenä mukana kuitenkin joko nivel- tai lihastulehdus	Käsien turvotus
	Niveltulehdus
	Lihastulehdus
	Raynaud'n oire
	Ihon sklerodermamuutokset

Raynaud's syndrooma: Ylimääräinen vasospastinen reaktio esim. kylmälle

Raynaud's triad: valkoinen (ischemia) → sininen (desoxygenation) → punainen (reperfuusio)



Raynaud



Lääkärilehti 7/2020 vsk 75 s. 401 - 404

https://www.medicinenet.com/raynauds_phenomenon/article.htm

- Esiintyy sormissa, varpaissa, nenässä tai/ja korvanlehdissä
- Seurausta ääreisverenkierron vasokonstriktiosta
- Usein kylmä ja/tai sympatikotonus provosoivat oireistoa
- Esiintyy 3-5% väestöstä
- Primaarinen oireisto esiintyy nuoruusiästä lähtien, neljä kertaa yleisimmin naisilla kuin miehillä (jopa 10%:lla nuorista naisista)
- Primaarinen raynaud'n oire ei aiheuta perifeeristen kudosten iskemiaa: vaikka valtimoiden yhdyssuonet olisivat täysin supistuneessa tilassa, kapillaarien kautta kulkeva verenkierto riittää

Raynaud'n oire

- Sekundaarinen Raynaud'n oire ilmaantuu tyypillisesti 30-40 vuotiaana
- Endoteelin toimintahäiriö on tärkein sekundaarisen Raynaud'n oireen mekanismi: Endoteelin toimintahäiriön seurauksena verisuonia laajentavien typpioksidin (NO) ja prostasykliinin määrät vähenevät ja verisuonia supistavan endoteliini-1:n erityys kasvaa
 - Verisuonten intima paksuntuu, suonet ahtautuvat, syntyy mikrotrombeja
 - Kudosiskemia, haavaumia
- **Systeminen skleroosi eli skleroderma** on harvinainen reumasairauksien ryhmään kuuluva autoimmuunitauti, jolle on ominaista ihon ja sisäelinten sidekudoksen kovettuminen.
- Tautiin liittyy edelleen korkea kuolleisuus huolimatta parantuneesta diagnostiikasta ja hoidosta Taudin ensioire on lähes aina valkosormisuus (Raynaud'n oire). Muita tavallisia oireita ovat nivelsäryt, ihon kireys ja hengenahdistus

Systemeeminen skleroosi

- Valkosormisuus ja turvonneet sormet voivat herättää epäilyn systeemisestä skleroosista.
 - Varsinaiset iho-oireet alkavat sormien turpoamisella. Aluksi turvotus on pehmeää, mutta ajan mittaan iho muuttuu kiinteäksi ja kovaksi.

jaetaan
yleensä

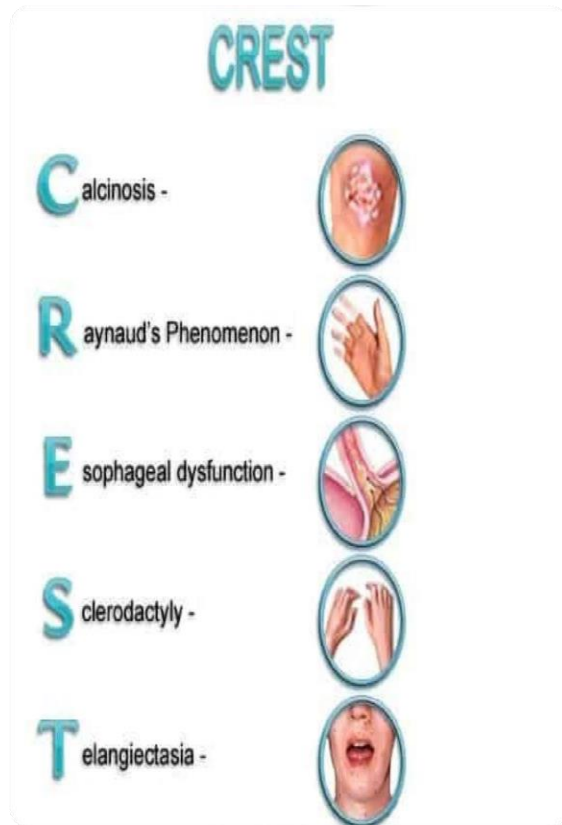
kahteen pääluokkaan:

osi ilman

Systeminen

skleroosi

eiistynyt systeeminen



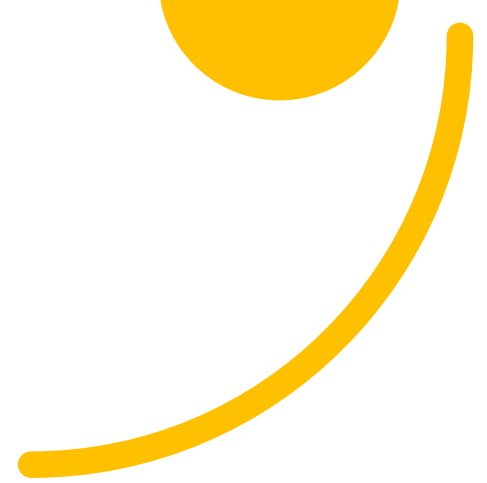
Rajoittunut systeeminen skleroosi

- Ihomuutokset polvista ja kyynärpäistä distaalisesti • Pitkään kestänyt Raynaud'n ilmiö ennen muita oireita • Myöhäiset komplikaatiot tavallisia

Diffuusi (yleistynyt) systeminen skleroosi

- Koholla oleva keuhkovaltimopaine (PAH) ja vaikea suolistotauti tavallisia
- Sentromeerivasta-aineet
- Ihomuutokset proksimaalisemmin ja myös vartalolla
- Raynaud'n ilmiö joko samanaikaisesti tai hieman ennen muita oireita
- Lisääntynyt riski munuaismuutoksille sekä sydänoireet
- Vaikea interstitiaalinen (ILD) keuhkosairaus

- Topoisomeraasi I (Scl-70) - vasta-aineet, RNA-polymeraasi III vasta-aineet



Systemisen skleroosin oireet

- Raynaud'n ilmiö on lähes kaikilla systeemistä skleroosia sairastavilla.
- Rajoittuneessa muodossa se voi ilmaantua jopa vuosikymmeniä ennen muita oireita. • Tila saattaa johtaa sormenpäiden ja varpaiden haavaumiin ja arpiin
- Sormihaavojen paraneminen voi kestää pitkään, jopa 3 kk.
- Ihomuutoksia on varsinkin kasvoissa, käsissä ja jaloissa.
- Ensin iho turpoaa ja muuttuu sitten kiinteäksi ja vähitellen atrofiseksi
- Rajoittuneessa taudin muodossa ihomuutokset esiintyvät kasvoissa sekä polvi- ja kyynärpäätasosta distaalisesti.
- Diffuusissa systeemisessä skleroosissa iho-oireet ovat laaja-alaisempia.
- Teleangiektasioita esiintyy useimmilla potilailla (80–90 %:lla, molemmissa alaluokissa).
- Nivel- ja lihaskipuja on 20–30 %:lla potilaista.
- Ruoansulatuskanavan oireita ilmenee.
- Erityisesti dysfagiaa, refluksiesofagiittia ja ruokatorven strikturoitumista
- Imeytymishäiriöitä
- Ummetusta ja ulosteenpidätyskyvyttömyyttä voi esiintyä jopa joka toisella potilaalla.

- Keuhkofibroosi, pulmonaalihypertensio
- Perikardiitti , sydämen vajaatoiminta, rytmihäiriöt
- Proteinuria , munuaisten heikentynyt toiminta ja kohonnut verenpaine eivät ole harvinaisia.
- Vaikein munuaiskomplikaatio on renaalinen sklerodermakriisi, johon kuuluvat voimakkaasti koholla oleva verenpaine, nopeasti etenevä munuaisten vajaatoiminta ja mikroangiopaattinen hemolyyttinen anemia.

Teleangiiektaasiat



Puffy fingers

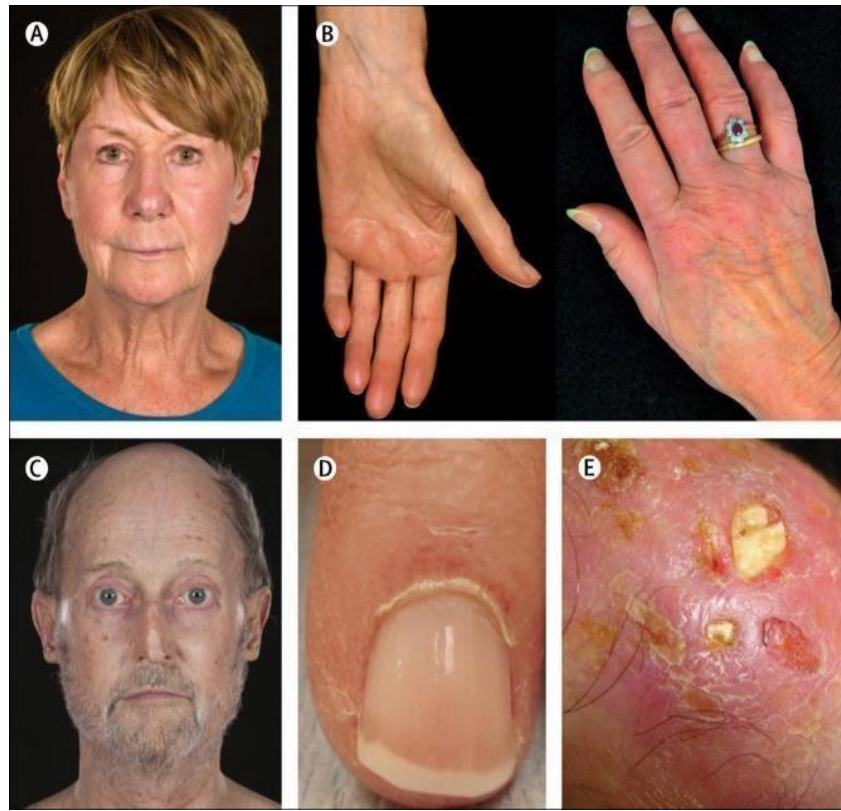




© Jere Mammino, DO

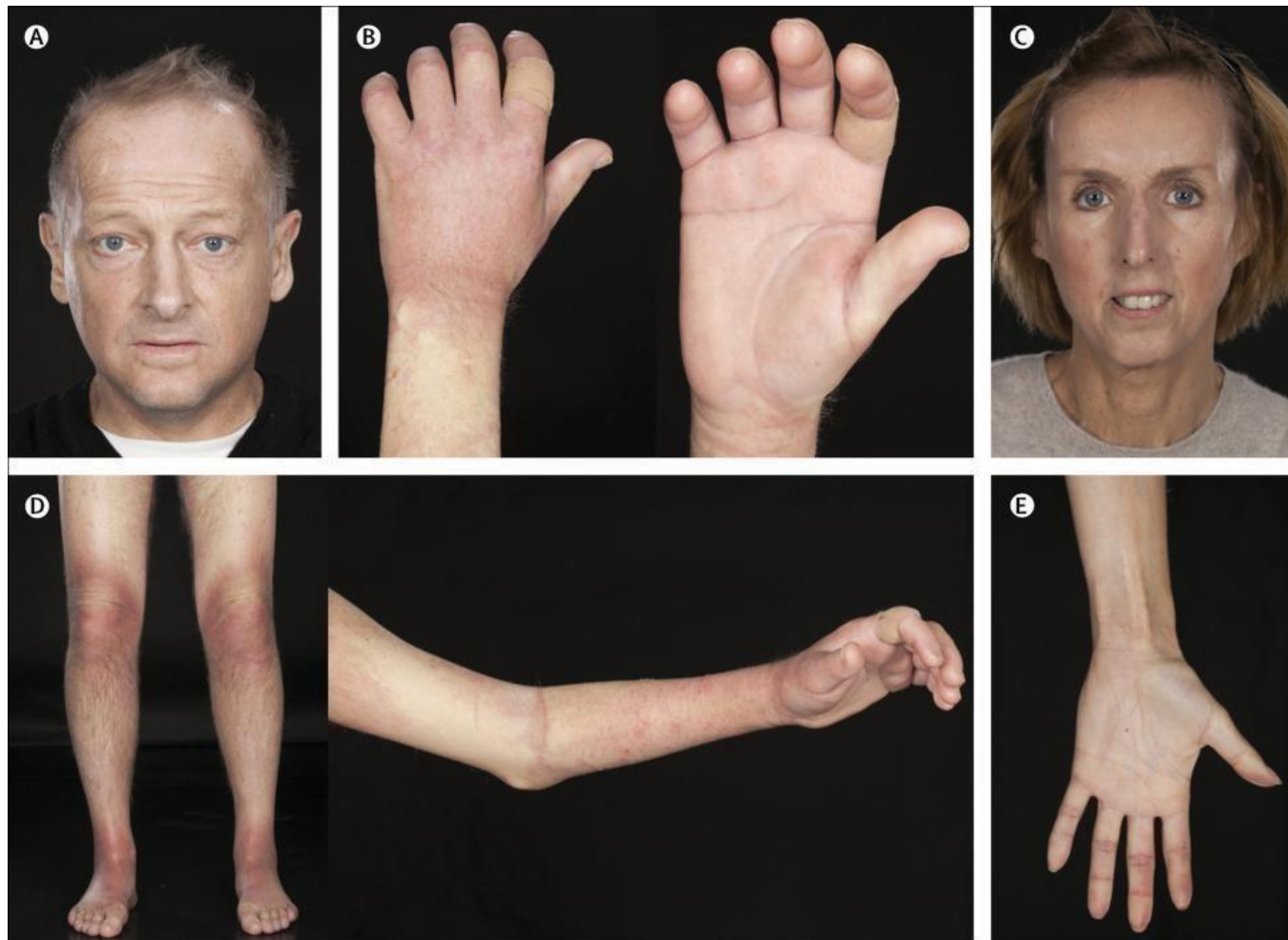


Limited cutaneous systemic sclerosis



Diffuse cutaneous systemic sclerosis

Systemeeminen skleroosi



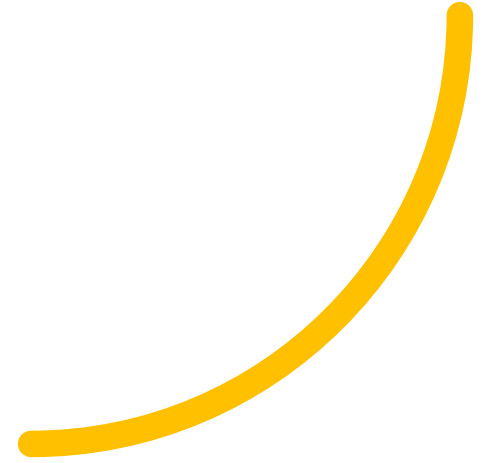
- Ns. punaisen lipun oireyhdistelmään, jonka tulisi johtaa varhaisen systeemisen skleroosin epäilyyn ja konsultaatioon erikoisairaanhoidossa, kuuluvat

Videokapillaroskopia

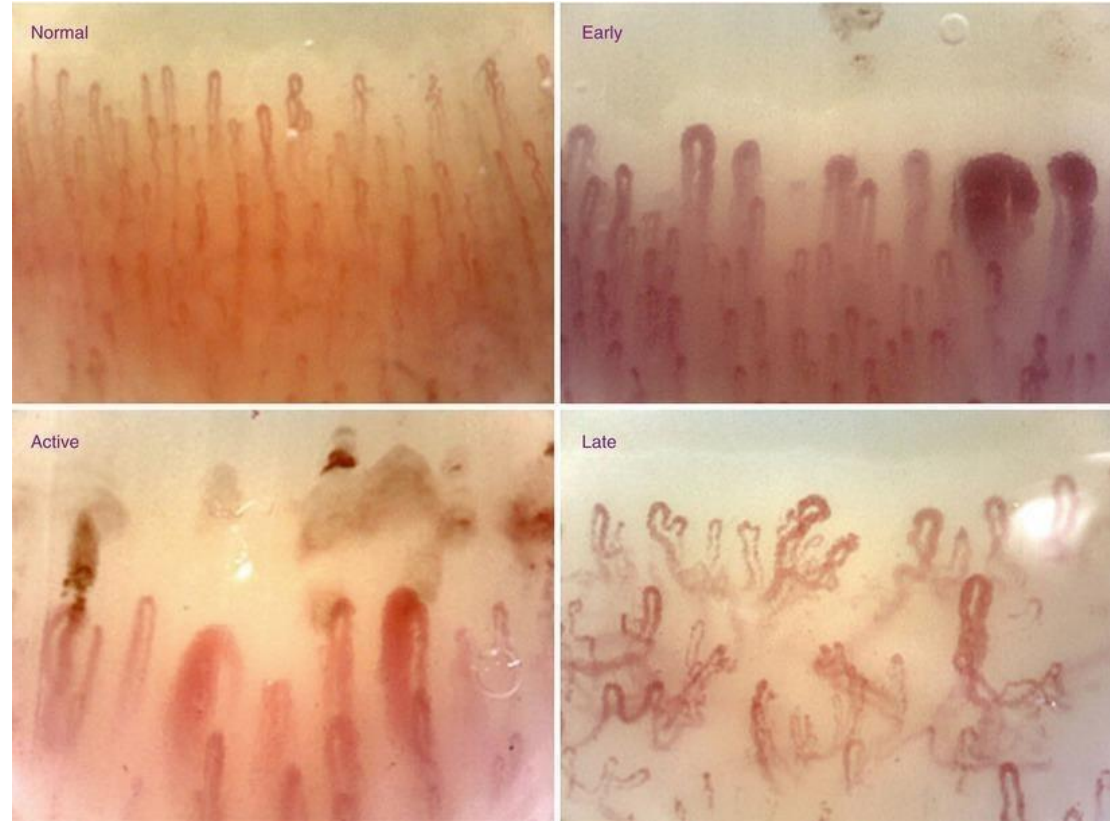
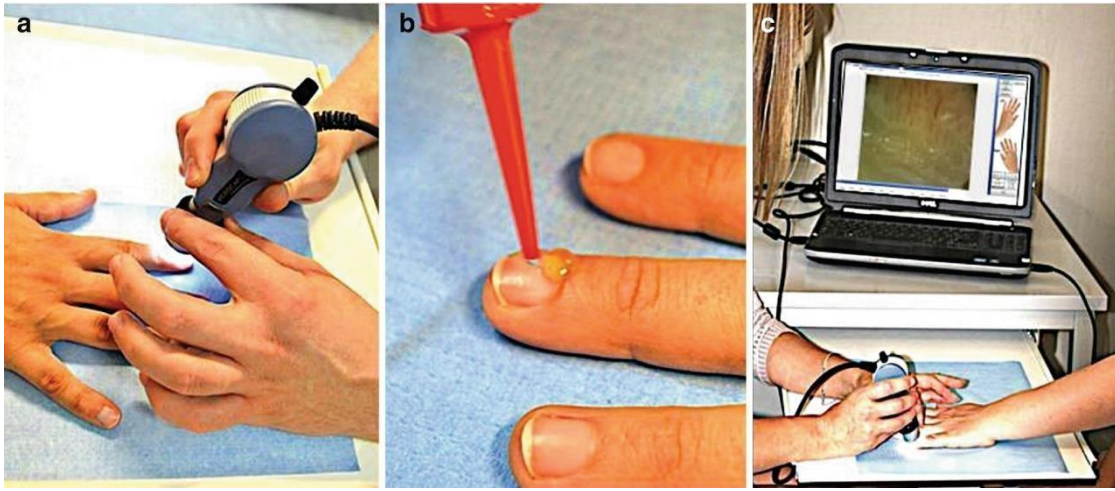
- Raynaud'n ilmiö
- turvonneet sormet ja
- positiivinen tumavasta-ainelöydös.

- Hiussuonten videokapillaroskopia on tärkeä menetelmä primaarisen ja sekundaarisen Raynaud'n ilmiön erottamisessa
- Systemisessä skleroosissa yli 80 %:lla todetaan sormien kynsinauhojen hiussuonten

muutoksia, ja poikkeamat korreloivat taudin vaikeusasteeseen.



Videokapillaroskopia



Capillary Microscopy, Atlas of Ulcers in Systemic Sclerosis pp 63-78,
Springer Link

Sleroderma pattern –luokittelu. Raynaud's Phenomenon, Digital Ulcers and
Nailfold Capillaroscopy Scleroderma pp 297-316

Sjögrenin syndrooma

- Sjögrenin oireyhtymä on autoimmuunitauti, jonka luonteenomainen piirre on eksokriinisten rauhasien krooninen lymfosytaarinen tulehdus ja siitä johtuva rauhasien vajaatoiminta ja limakalvojen kuivuus.
- Johtavana oireena on kuivuus silmissä (keratoconjunctivitis sicca) ja suussa (xerostomia).
- Osalla potilaista esiintyy myös eksokriinisten rauhasien ulkopuolisia oireita ja yleisoireita.
- Autovasta-aineiden ([RF](#), [ANAAb](#), [ENAAb](#)) esiintyminen on taudille tyypillistä. Niiden puuttuminen kuivia silmiä ja kuivaa suuta potevalla puhuu oireyhtymään vastaan.

- **Glandulaarisia oireita**

- Silmien kuivuus aiheuttaa kirvelyä, roskan ja hiekan tunnetta, punoitusta, kutinaa ja valonarkuutta. Silmät väsyvät, ja lukeminen voi olla vaikeaa.

- Suu on päivittäin häiritsevän kuiva, mikä vaikeuttaa ateriointia ja puhumista ja häiritsee nukkumista.
- Sylkirauhaset voivat olla toistuvasti tai jatkuvasti turvoksissa.
- Kariuksen muodostus on lisääntynyt, ja hampaat reikiintyvät nopeasti.
- Maku- ja hajuaisti ovat heikentyneet. Suupielissä voi olla haavaumia.
- Nenä ja hengitystiet ovat kuivat. Esiintyy kuivaa ärsytysyskää.
- Vulvan ja emättimen kuivuutta, yhdyntäkipuja

Sjögrenin syndrooma

- **Ekstraglandulaarisia oireita** esiintyy n. 30–70 %:lla potilaista.
- Yleisoireista väsymys on tavallista. Lievä lämmönnousu voi kuulua taudinkuvaan.
- Iho-oireet
- Imusolmukkeet voivat olla suurentuneet.
- Nivel- ja lihasoireet (Lihaskivut ja nivelkivut ovat tavallisia, niveltulehdus on lievä ja myosiitti harvinainen)
- Ruoansulatuskanavan oireet (suun kuivuminen ja ruokatorven toimintahäiriö voivat aiheuttaa nielemisvaikeuksia)
- Munuaisoireet



Sjögren
syndrooma

v. 2016 uudet luokittelukriteerit (ACR/EULAR)

- Yleisin munuaislöydös on tubulointerstiaalinen nefriitti. Sen tavallisin ilmentymä on distaalinen renaalinen tubulaarinen asidoosi, jossa metabolisesta asidoosista huolimatta virtsan pH on korkea. Proteinuria ja mahdollinen munuaisten toiminnanvajausta ovat lieviä.
- Keuhko-oireet
- Kuiva ärsytysyskä on tavallista.
- Rasitushengenahdistus ja astman kaltaiset oireet ovat mahdollisia.
- Taudille luonteenomaisin keuhkolöydös on röntgenkuvassa tai ohutleiketietokonetomografiassa (HRTT) todettava interstiaalinen pneumonia.
- Neurologiset oireet
- Ääreishermoston oireita esiintyy n. 10–20 %:lla potilaista.
- Tavallisin tautimuoto on sensorispainotteinen polyneuropatia, jonka oireita voivat olla raajojen kärkiosien pistely, kihelmöinti ja kosketustunnon heikkeneminen.
- Autoimmuunihypotyreoosi on melko tavallinen liitännäissairaus (n. 10 %:lla)
- Lymfooman vaara on lisääntynyt.
- Tähän voivat viitata lämpöily, laihtuminen, sylkirauhasten jatkuva turvotus ja poikkeavan kookkaat imusolmukkeet.

• KOHDERYHMÄ

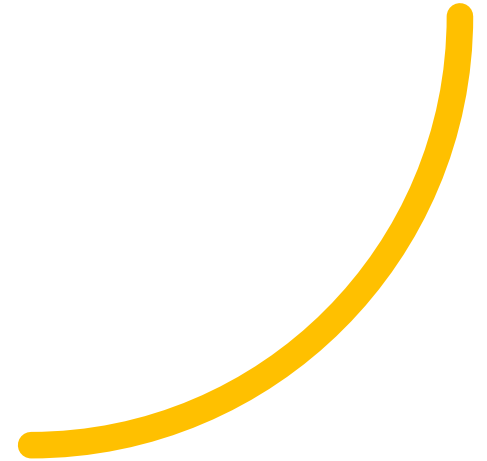
- Epäily Sjögrenin syndroomasta henkilöillä, joilla esiintyy joko ≥ 1 ekstraglandulaarioire tai
- silmien/suun limakalvojen kuivumisoireita.
- ≥ 1 positiivinen vastaus ao. kysymyksiin

1. Onko teillä ollut päivittäistä jatkuvaa kiusallista silmien kuivumisoiretta ≥ 3 kk?
2. Onko teillä toistuvaa hiekan tai soran tunnetta silmissä?
3. Käytättekö keinokyyneleitä ≥ 3 x päivässä?
4. Onko teillä ollut päivittäistä suun kuivumisoiretta ≥ 3 kk?
5. Käytättekö usein nesteitä helpottamaan kuivan ruoan nielemistä?

Luokittelukriteerit

- **Huulirauhasbiopsiassa**
 - fokaalinen lymfosyyttinen sialadeniitti ja ”fokus score” ≥ 1 fokus/4 mm (fokus on 50 solun pesäke)
- **SSA-vasta-aineet**
- **Schirmerin testin** tulos ainakin toisessa silmässä \leq **pistettä**
5 mm/5 min
- **Sarveiskalvon värjäyksessä** • 3

• 3

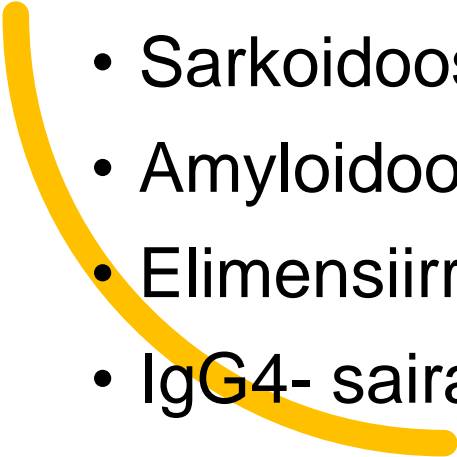


- OSS (ocular staining score) ≥ 5 (tai van Bijstelveld score ≥ 4) vähintään yhdessä silmässä **pistettä**
- **Stimuloitumaton syljeneritys** ≤ 1.5 ml/15 min • **1 piste**
- **1 piste**
- **1 piste**

Kriteerit täyttyvät, jos pisteitä vähintään 4 eikä esiinny poissulkukriteereitä



- POISSULKUKRITEERIT

- Aiempi pään tai kaulan alueen sädehoito.
 - Aktiivinen C-hepatiitti (todettu PCR-tutkimuksella)
 - AIDS
 - Sarkoidoosi
 - Amyloidoosi
 - Elimensiirron jälkeinen käänteishyljintäreaktio
 - IgG4- sairaus
- 

Myosiitit

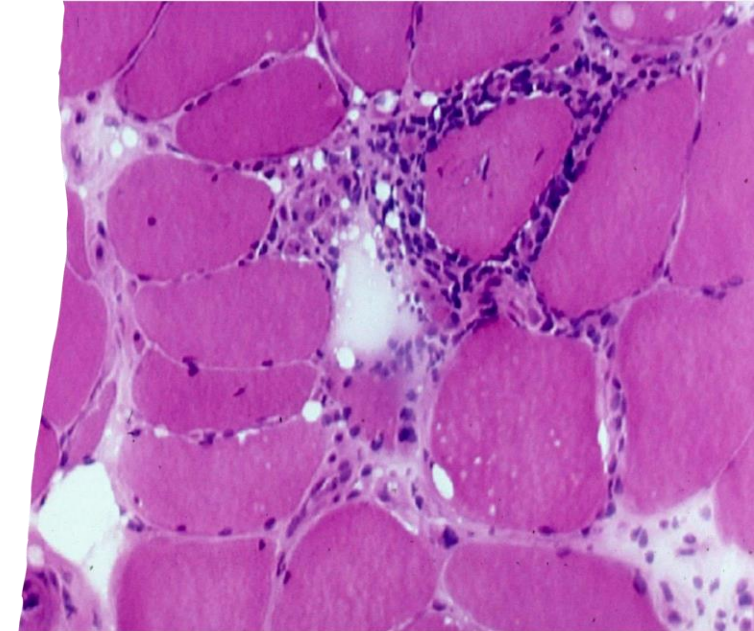
Polymyosiitti
Dermatomyosiitti
Inklusiokappalemyosiitti (IBM)
Paraneoplastinen (kasvaimeen liittyvä) myosiitti
Myosiitti muiden sidekudostautien yhteydessä (SLE, Sjögrenin oireyhtymä, MCTD, nivelreuma)

Poly- ja dermatomyosiitin
diagnostiikka

- Symmetrinen proksimaalinen lihasheikkous
- Korkeat lihasentsyymit
- Poikkeava ENMG ja lihasten MRI
- Lihasbiopsia
- DM: iholöydökset
- Kuumeilu, väsymys
- Lihasheikkous, useimmiten symmetristä ja proksimaalista
- Polyartriitti
- Raynaud'n oire
- Keuhko-oireet (noin 40%-lla keuhkomuutoksia)

Osalla potilaista voi ilmetä nielemisvaikeutta, joka voi aiheuttaa aspiraatio- ja tukehtumisriskin

- PVK on yleensä normaali, [CRP](#) on normaali tai lievästi koholla, ja [La](#) voi olla normaali tai
- CK-pitoisuus on tavallisesti myosiitin aktiivisessa ja akuutissa vaiheessa tuhansia, mutta rauhallisessa vaiheessa voi olla normaalikin.



Dermatomyosiitti

- Lievästi tai jonkin verran suurentunut CK-pitoisuus on tavallinen sattumalöydös.
- Pitoisuus suurenee helposti fyysisen rasituksen yhteydessä (kontrollooi lepojakson koholla. jälkeen), ja

arvo pitää suhteuttaa yksilön kokoon ja lihasmassaan

- **Gottronin papulat**
- violetinpunervia papuloita symmetrisesti MCP- ja IPnivekten dorsaalipinnoilla
- **Heliotroopinen ihottuma**
- violetinpunertava, ajoittain turpea, periorbitaalinen

Dermatomyosiitti
on
inflammatorinen
myopatia, jossa
tyypilliset iho-
oireet

ihottuma

- Mekaanikon kädet
(hyperkeratoottinen, fissuroiva
ihottuma sormien palmaari ja
lateraalipinnoilla. Etenkin oire,
antisyntetaasisyndroomassa (akuutti
taudinkuva, keuhkomuutokset,
myosiitti, Raynaud'n
mekaanikon kädet, artriitit, Jo-1 vasta-
aineet)

Dermatomyosiittiin
liittyviä Gottronin

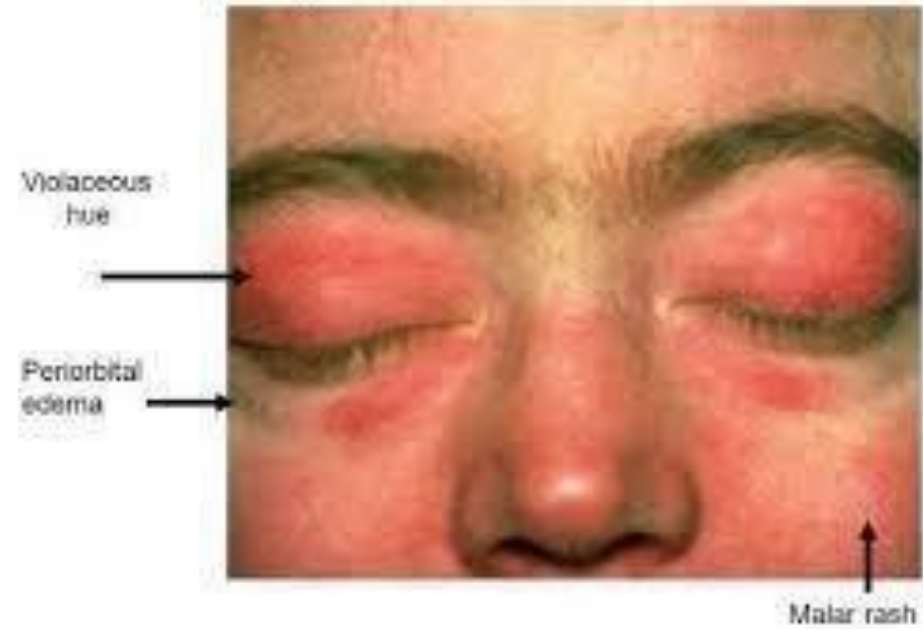
papuloita



Heliotroopinen ihottuma



Heliotrope Rash



Mekaanikon kädet



Dermatomyosiitti



- Systemisten sidekudostautien varhaisdiagnostiikka ja luokittelu voi olla vaikeaa, koska oireet ovat usein lieviä, epäspesifisiä ja vaihtelevia ja kliininen kuva ja vastaainelöydökset saattavat olla samassa taudissa osin erilaisia ja eri taudeissa osin samanlaisia
- Konsultoi reumatologin kanssa, jos potilaalla:

Yhteenveto

- Raynaud'n ilmiö
- turvonneet sormet ja
- positiivinen tumavasta-ainelöydös.
- Älä ota ANA varmuuden vuoksi! Tumavasta-aineita todetaan noin 4-5 %:lla terveistä verenluovuttajista. Matalia titteriä esiintyy erityisesti iäkkäillä naisilla ja sidekudostautia sairastavien sukulaisilla