Синдром Шарпа

МКБ-10

- **Другие системные поражения соединительной ткани (M35)**
- **M35.1 Другие перекрестные синдромы**
- Смешанное заболевание соединительной ткани

Определение

- Синдром Шарпа – аутоиммунное заболевание соединительной ткани, включающее симптоматику по крайней мере 2 СЗСТ из числа следующих: системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит, полимиозит, ревматоидный артрит.
- Сопровождается наличием характерных аутоантител к U1-RNP (ранее известные как антитела к ENA).

February 1972

- Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA)
- Gordon C. Sharp

Эпидемиология

- Точная частота неизвестна.

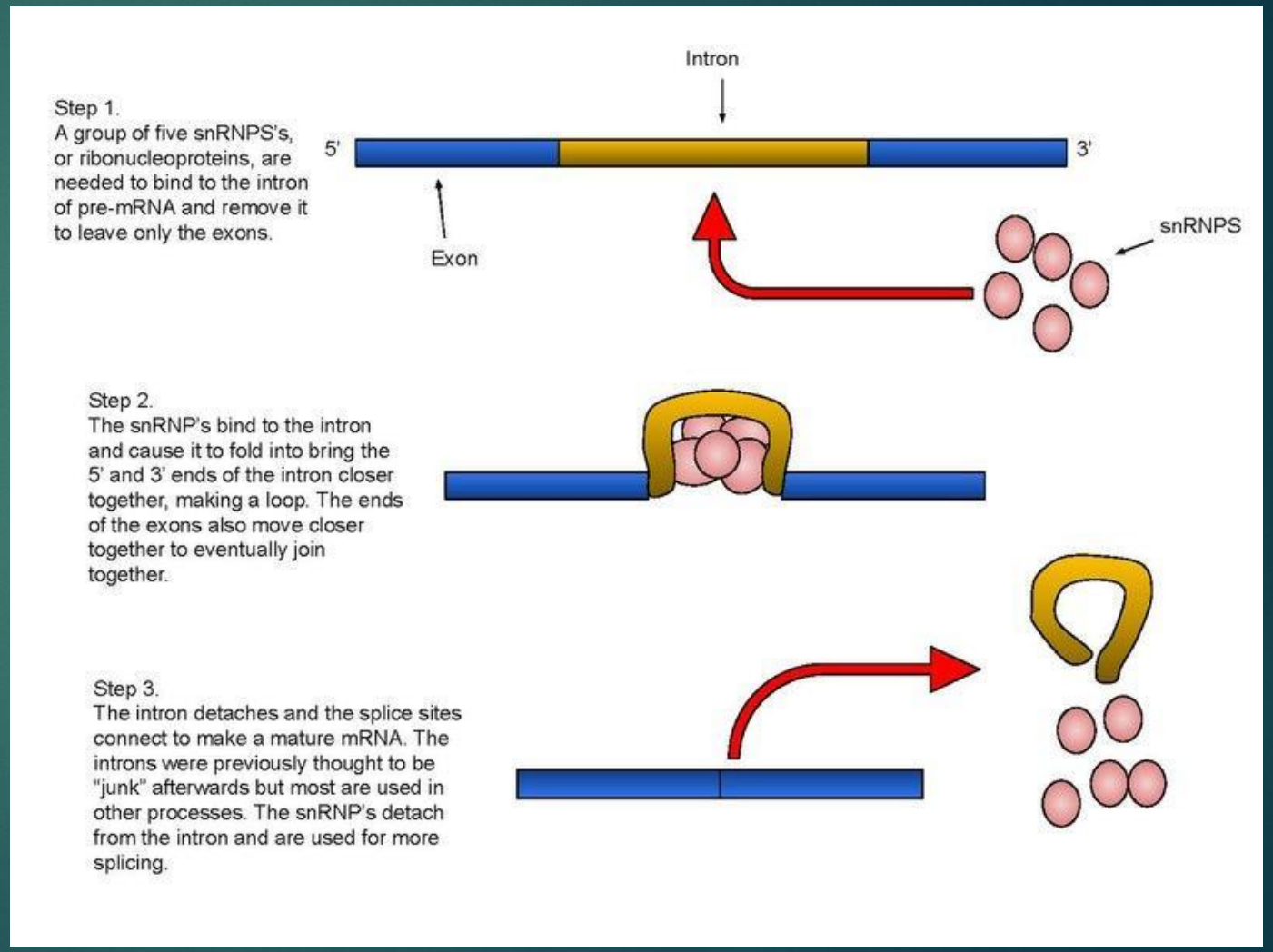
1. Исследование, проведенное в округе Олмстед, штат Миннесота.
   1. Заболеваемость 1,9 на 100 000 взрослых в год.
   2. Средний возраст на момент постановки диагноза - 48 лет, 84% женщины.
2. “Норвежское” исследование.
   - 2,1 на миллион взрослых в год.
   - Ж/М – 3.1/1
   - Средний возраст на момент постановки диагноза – 37,9 лет.

Этиология

- Точная этиология – неизвестна.

Патофизиология

- Сплайсосома – состоит из 5 мяРНК (snRNA) + белковых факторов, вместе составляющих мяРНП (snRNP): U1, U2, U4, U5, U6.
- U1 RNP – один из сплайсосомных snRNP.
- 70кDA антиген – составная часть U1-RNP и одна из **основных мишеней** для антител при синдроме Шарпа.



Патофизиология

Два механизма превращения мяРНП в аутоантигены:

1. Апоптотическая модификация
2. Молекулярная микикрия

Апоптотическая модификация

- Во время апоптоза белки подвергаются посттрансляционной модификации из-за активизации различных ферментных систем.
- Эти модифицированные белки концентрируются в поверхностных пузырьках апоптотических клеток и становятся доступными для иммунной системы.
- Антиген-презентирующими клетки представляют антигены Т-клеткам, которые выделяют цитокины, которые, в свою очередь, стимулируют В-клетки к выработке антител.
- Анти-U1-RNP-антитело, анти-U1 70 кДа-антитело и анти-U1 70 кДа реактивные Т-лимфоциты, циркулирующие в периферической крови, являются отличительной чертой MCTD.

Молекулярная мимикрия

- Экзогенные агенты (инфекции, лекарства, токсины, химические вещества) – аминокислотная последовательность несобственных белков может имитировать эпитоп в организме хозяина и индуцировать выработку антител.
- HERVы – неактивные последовательности ретровирусов человека, следы оригинальных вирусов, которые были интегрированы в геном человека миллионы лет назад.

HERVs

- У 90,9% пациентов со смешанной болезнью соединительной ткани (MCTD) (n = 22) было выявлено присутствие консервативной последовательности pol вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) в ДНК, выделенной из сыворотки.
- У 100% пациентов с SSc (n = 9), положительных на анти-U1-рибонуклеопротеин (RNP), присутствовала ВИЧ-1-консервативная последовательность pol.

Identification of retroviral conserved *pol* sequences in serum of mixed connective tissue disease and systemic sclerosis patients, 2004.

HERVS

SNRPB small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B and B1: cross-reactive with the p24 gag protein of HIV-1 (De Keyser *et al.*, 1992)	Involved in pre-mRNA splicing and the encoded protein may also play a role in pre-mRNA splicing or snRNP structure. Autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus frequently recognize epitopes on the encoded protein (from RefSeq)
SNRNP70 small nuclear ribonucleoprotein 70kDa (U1) cross-reactivity observed with HIV- gp120 (Douvas & Takehana, 1994)	Plays a role in nitric oxide-mediated apoptosis in macrophages (Messmer *et al.*, 1998)

Table 2. The number of viral vatches within the autoantigens reported in HIV-1 infection. The results are shown for each autoantigen and for each viral protein. Env fold refers to the relative enrichment of vatches in the env glycoprotein (e.g. column mean: env/gag or env/pol)

Autoantigen	env	gag	pol	vpu	rev	vif	tat	nef	vpr	Row total
SNRNP70	4	0	0	1	4	0	0	0	0	9
SNRPB	27	4	4	3	1	1	0	3	0	43

HERVs

- "The close homology with an already incorporated HERV-K virus suggests that the HIV-1 vatches may belong to this and other retroviral or viral species, or to previously nonpathogenic ancestors already resident in the human genome. For whatever reason, HIV-1 viral proteins closely resemble fragments of a large sample of the human proteome".

Extensive viral mimicry of 22 AIDS-related autoantigens by HIV-1 proteins and pathway analysis of 561 viral/human homologues suggest an initial treatable autoimmune component of AIDS Chris J. Carter, 2011

Классификационные критерии (Sharp,1987)

Большие критерии	Малые критерии	Диагноз
1. Вовлечение легких: A. Менее 70% от нормальных значений диффузной емкости B. Пролиферативное поражение сосудов при биопсии легочной ткани C. Легочная гипертензия	1. Алопеция	Определенный: Anti-U1-RNP (не менее 1:4000) + 4 и более больших критерия Вероятный: По крайней мере 2 больших критерия (из первых трёх) + 2 малых критерия + титр Anti-U1-RNP не менее 1:1000 **<u>Критерий исключения диагноза: Ат к Sm.</u>**
	2. Анемия	
	3. Перикардит	
	4. Плеврит	
	5. Лейкопения	
	6. Умеренный миозит	
2. Гипокинезия пищевода или феномен Рейно	7. Malar Rash	
	8. Тромбоцитопения	
3. Миозит	9. Отек кистей в анамнезе	
4. Отек кистей		
5. Отсутствие Sm Ат + наличие Anti U1-RNP + Anti ENA более 1:10000	10. Артрит	
	11. Невропатия тройничного нерва	

Anti-RNP и Anti-Sm

Frequency of serology at fulfillment of criteria for mixed connective disease among Olmsted County, Minnesota residents in 1985-2014

	Numbers positive/numbers tested (%)
ANA	50/50 (100)
Anti-RNP	50/50 (100)
Anti SS-A	7/49 (14)
Anti SS-B	0/49 (0)
Anti Sm	9/50 (18)
Anti Scl-70	2/40 (5)
Anti-centromere	0/13 (0)
Anti-ds-DNA	1/35 (3)
Anti Jo-1	1/41 (2)
Anti RNA polymerase III	0/2 (0)
Hypocomplementemia	1/32 (3)
Rheumatoid factor	8/34 (24)
Anti CCP	0/10 (0)

Supplementary Table 2: Clinical characteristics of patients with mixed connective tissue disease (MCTD) who had positive anti-Sm and did not fulfill the classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE)

Patient number	Age at fulfillment of classification criteria for MCTD (years)	Sex	Initial presentation	Presence of auto-antibodies (apart from ANA, Anti RNP and Anti Sm)	Presence of low complement	Development of new major internal organ involvement during follow up	Evolution to other connective tissue diseases
1	46	Female	Raynaud's phenomena, arthritis and dysphagia	RF	No	None	No
2	57	Female	Raynaud's phenomena, arthritis, dysphagia and heartburn	Anti Jo1, Anti Scl 70	No	None	No
3	51	Female	Raynaud's phenomena, heartburn and leukopenia	Anti SS-A, RF	Yes	None	No
4	36	Female	Raynaud's phenomena, arthritis, ILD and pulmonary hypertension	None	No	Glomerulonephritis and pericarditis	Yes (SLE); 2.5 years after diagnosis of MCTD
5	62	Female	Raynaud's phenomena, arthritis, ILD, lymphadenopathy, swollen hand, myalgia with elevated CK	Anti SS-A	No	None	No
6	37	Male	Raynaud's phenomena, dysphagia, swollen hands, myalgia and leukopenia	None	No	Glomerulonephritis and pericarditis	Yes (SLE); 5.5 years after the diagnosis of MCTD
7	62	Male	Raynaud's phenomena, arthritis and swollen hands	Anti SS-A, RF	No	None	No
8	54	Female	Raynaud's phenomena, sclerodactyly, swollen	No	No	None	No

Supplementary data

Supplementary Table 1: Clinical diagnosis of 214 residents of Olmsted County, Minnesota who had positive ant- RNP but did not fulfill the diagnostic criteria of mixed connective tissue disease

Clinical diagnosis	Number (%)
Rheumatologic diseases	
Systemic lupus erythematosus	58
Rheumatoid arthritis	25
Undifferentiated connective tissue disease	15
Primary Raynaud phenomena	7
Sjogren syndrome	7
Cutaneous lupus	6
Fibromyalgia	5
Systemic sclerosis	2
Polymyalgia rheumatica	2
Dermatomyositis	2
Post-viral arthralgia	2
Mixed connective tissue disease	2
Ankylosing spondylitis	1
Kikuchi syndrome	1

Классификационные критерии (Alarcon-Segovia G., 1995)

- Для постановки диагноза необходим один серологический и три клинических критерия (обязательно синовит или миозит).

Таблица 2. **Критерии постановки диагноза (Alarcon-Segovia G., 1995)**

Клинические	Серологические
Синдром Рейно	Повышение титра анти-U1-RNP антител выше 1:1600
Синовит	
Отек кистей	
Миозит	
Акросклероз	

Классификационные критерии (Kasukawa)

Table 3: Kasukawa diagnostic criteria for mixed connective tissue disease

1) Common Symptoms
   Raynaud´s Phenomenon
   Swollen fingers or hands
2) Presence of Anti U1 RNP
3) Mixed findings

A. Systemic lupus erythematosus (SLE) like
   Polyarthritis
   Pericarditis/pleuritis
   Lymphadenopathy
   Facial erithema
   Leucopenia/thrombocytopenia

B. Scleroderma like
   Sclerodactyly
   Pulmonary fibrosis
   Esophageal dysmotility

C. Polymyositis like
   Muscle weakness
   High creatine phosphokinase (CPK)
   Myophatic electromyogram (EMG)

Requirement for diagnosis: At least one common symptom, with positive U1RNP antibodies and one or more findings in at least two of the three categories A, B, and C.

MCTD – диагноз исключения

SLICC диагностические критерии СКВ (2012)

- В 2012 году группой *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)* предложены новые критерии СКВ, рекомендуемые при включения пациента в клиническое исследование. По сравнению с ACR, более стратифицированы **субтипы аутоАТ, оценена важность С, допускается, что ВН может быть «единственным проявлением» СКВ.**

Клинические критерии:

- Острое активное поражение кожи
- Хроническая кожная волчанка
- Язвы слизистой ротовой/носовой полости;
- Нерубцевая алопеция
- Артрит
- Серозит
- Поражение почек
- Нейропсихические проявления
- Гемолитическая анемия
- Лейкопения/лимфопения;
- Тромбоцитопения.

Иммунологические критерии:

- АНФ
- Анти-дс-ДНК
- анти-Sm
- АФЛ;
- **Низкий комплемент** (С3, С4);
- **Положительная реакция Кумбса**.

Для диагноза СКВ должно быть 4 признака, один из которых - любой иммунологический (а-ДНК, АНФ, а-SM, АТ к кардиолипину – а-КЛ, снижение С3, С4),

или,

ВН, доказанный биопсией + АНФ/анти-дсДНК.

ACR/EULAR 2013

Классификационные критерии системной склеродермии (2013) [5]

Параметры	*Варианты признаков*	*Баллы*
1. Уплотнение и утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов (ПФС)		9
2. Уплотнение и утолщение кожи пальцев	• Отек пальцев • Все пальцы дистальнее ПФС	2 4
3. Дигитальная ишемия	• Язвочки • Рубчики	2 3
4. Телеангиэктазии		2
5. Капилляроскопические изменения		2
6. Легочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное поражение легких		2
7. Феномен Рейно		3
8. Специфичные аутоантитела (анти-Scl-70, антицентромерные, к RNA-полимеразе III)		3

ТАБЛИЦА 4. Диагностические критерии воспалительных миопатий, разработанные Bohan и Peter, 1975

Критерии диагностики	Критерии исключения
1. Симметричная мышечная слабость проксимальных групп мышц 2. Повышение концентрации мышечных ферментов (КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ, альдолазы) 3. Изменения на ЭМГ: короткие, низкоамплитудные, полифазные потенциалы двигательных единиц; потенциалы фибрилляции в состоянии мышечного расслабления и высокочастотные повторяющиеся разряды 4. Результаты биопсии скелетной мускулатуры: некроз, инфильтрация фагоцитами 5. Специфические кожные изменения	1. Установленное неврологические заболевание, проявляющееся мышечной слабостью 2. Миастения 3. Мышечные дистрофии 4. Гранулематозный миозит (саркоидоз) 5. Инфекционный миозит 6. Метаболическая миопатия 7. Миопатия, вызванная эндокринным заболеванием

Диагноз дерматомиозита: 4 критерия, включая кожный синдром. Диагноз полимиозита: 4 критерия без кожного синдрома

ТАБЛИЦА 5. Новые классификационные критерии воспалительных миопатий (IMCCP, ACR, EULAR, 2016)

Признак	Баллы
Возраст дебюта заболевания от 18 до <40 лет	1,6
Возраст дебюта заболевания ⩾40 лет	2,3
Поражение мышц	
Слабость проксимальных мышц рук	0,7
Слабость проксимальных мышц ног	0,6
Сгибатели шеи слабее разгибателей шеи	1,6
Проксимальные мышцы ног слабее дистальных	1,5
Поражение кожи	
Периорбитальный отек	3,3
Папулы Готтрона	2,3
Симптом Готтрона	3,4
Дисфагия или другие признаки нарушения моторики пищевода	0,7
Лабораторные признаки	
КФК	1,2
Анти-Jo-1	4,2
Сумма баллов*	0,9
Данные биопсии	
Инфильтрация эндомизия мононуклеарами, которые не инфильтрируют мышечное волокно	1,6
Инфильтрация перимизия или периваскулярной области	1,1
Перифасцикулярная атрофия	1,7

Примечание: *Если проведена биопсия, полученную сумму необходимо умножить на 0,9 и сложить с баллами, полученными при описании биопсии. При отсутствии поражения кожи биопсия обязательна. Высокая вероятность воспалительной миопатии, если общий балл составляет >7,5 (>8,7 при отсутствии поражения кожи) Для расчета вероятности воспалительной миопатии используют калькулятор: www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim

2010 ACR/EULAR RA Classification Criteria

Swollen/Tender Joints (0-5)	
0	1 large joint
1	2-10 large joints
2	1-3 small joints
3	4-10 small joints
5	> 10 joints (≥ small joint)

Symptom Duration (0-1)	
0	< 6 wk
1	≥ 6 wk

Acute-Phase Reactants (0-1)	
0	Normal CRP and normal ESR
1	Abnormal CRP or abnormal ESR

Serology (0-3)	
0	Negative RF and ACPA
2	Low-positive RF or ACPA
3	High-positive RF or ACPA

Patients with a score of ≥ 6 have "definite" RA

ACPA = anti-citrullinated protein antibody; ACR/EULAR = American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism; CRP = C-reactive protein; ESR = erythrocyte sedimentation rate; RA = rheumatoid arthritis; RF = rheumatoid factor.

Aletaha D, et al. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-2581.

Лечение

- Рандомизированных контролируемых исследований по лечению смешанных заболеваний соединительной ткани еще не проводилось.
- Целью терапии является контроль клинических проявлений заболевания и предотвращение вовлечения внутренних органов.

Лечение

Феномен Рейно

- Симптоматическое лечение включает в себя отказ от кофеина, курения, переохлаждения конечностей.
- БМКК: например, нифедипин.
- Внутривенные простагландины и нитроглицерины.
- Существуют случаи, когда феномен Рейно реагировал на ритуксимаб.

Лечение

Артриты и артралгии

- Обычно хороший ответ на НПВП и гидроксихлорохин.
- При наличии рефрактерного синовита можно использовать кортикостероиды и метотрексат.

Лечение

Плеврит, перикардит, миозит, миокардит и асептический менингит

- Ответ на стероидную терапию.
- Метотрексат, циклоспорин, азатиоприн и микофенолата мофетил – препараты второй линии.
- Стероид-резистентный миозит может отвечать на внутривенный иммуноглобулин.

Лечение

Легочная гипертензия

- Иммуносупрессия стероидами в сочетании с циклофосфамидом/микофенолатом может давать эффект.
- БМКК.
- Эффективность применения варфарина – неизвестна.
- Применение простагландинов (эпопростенол), антагонистов эндотелиновых рецепторов (бозентан, амбризентан), ингибиторов ФДЭ-5 (силденафил, варденафил) – четких рекомендаций нет, из терапевтических соображений эффект может быть.

Лечение

Аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения

- Инициальное лечение – кортикостероиды.
- При резистентности – рассмотреть возможность применения ритуксимаба.

Прогноз

- Исследование 280 пациентов: вероятность 5-летней выживаемости – 98%, 10-летней – 96%, 15-летней – 88%. Умерли 22 из 280 пациентов.
- “Норвежское” исследование – 12 из 147 пациентов умерли в течение 5,6 лет наблюдения.
  1. ЛАГ: 3 пациента – из-за недостаточности правого желудочка, возникшнего на фоне ЛАГ.
  2. Интерстициальное поражение легких – 2 пациента.
  3. Злокачественные новообразования – 4 пациента.
  4. Ишемическая болезнь сердца – 2 пациента.
  5. 1 пациент – причина смерти неизвестна.
- Обнаружение aCL, anti-b2-GPI и AECA – более высокий риск смерти.

Благодарю за внимание!