



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ
ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ
ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ**

ΘΕΟΔΩΡΑ Ε. ΜΑΡΚΑΤΣΕΛΗ
ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2010

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης της κ. Μαρκατσέλη Θεοδώρας: 7-9-2005

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 563^α/4-10-2005

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Δρόσος Αλέξανδρος Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Αργυροπούλου Μαρία Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Βούλγαρη Παρασκευή Λέκτορας Ρευματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 17-10-2005

«Καταστροφή περιφερικών αρθρώσεων στην ρευματοειδή αρθρίτιδα- προγνωστικοί δείκτες»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 672^α/1-12-2009

| | |
|---------------------------------------|--|
| Αργυροπούλου Μαρία | Καθηγήτρια Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Γεωργούλη Αναστάσιο | Καθηγητή Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Δρόσο Αλέξανδρο | Καθηγητή Παθολογίας -Ρευματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Ελισάφ Μωυσή | Καθηγητή Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Σιαμοπούλου –Μαυρίδου Αντιγόνη | Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Τσατσούλη Αγαθοκλή | Καθηγητή Παθολογίας -Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Αλαμάνο Ιωάννη | Αναπληρωτή Καθηγητή Υγιεινής και Επιδημιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών |

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 23-12-2009

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Ιωάννης Γουδέβενος

Καθηγητής Παθολογίας- Καρδιολογίας



Στους γονείς μου

Στην αδελφή μου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής με θέμα «Καταστροφή των περιφερικών αρθρώσεων στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και προγνωστικοί δείκτες» ήταν μία εξαιρετικά ενδιαφέρουσα και πολύτιμη εμπειρία. Μου έδωσε την ευκαιρία να μελετήσω αναλυτικά και σε βάθος τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και να εντυπώσω στην αξιολόγηση των ακτινολογικών ευρημάτων των απότοκων της νόσου.

Σκοπός της παρούσης διδακτορικής διατριβής ήταν να διερευνήσει προγνωστικούς παράγοντες της ακτινολογικής καταστροφής των αρθρώσεων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε στο Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο και στη Ρευματολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Παθολογίας/ Ρευματολογίας Αλέξανδρου Α. Δρόσου κατά το διάστημα 2005-2009.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να υποβάλλω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Καθηγητή κ. Αλέξανδρο Α. Δρόσο, που συνέβαλε τα μέγιστα στην εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής. Με την καθοδήγησή του, τις πολύτιμες συμβουλές του και το αμέριστο ενδιαφέρον, κατηύθυνε την όλη μου προσπάθεια σε όλη τη διάρκειά της. Επίσης τον ευχαριστώ που μου ενέπνευσε την αγάπη για τη Ρευματολογία και την έρευνα και μου έδωσε από την πρώτη στιγμή όλες τις ευκαιρίες.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στην Καθηγήτρια Ακτινολογίας κα Αργυροπούλου Μαρία για τις πολύτιμες συμβουλές της και την ουσιαστική καθοδήγηση στην επεξεργασία των ακτινολογικών δεδομένων της διδακτορικής μου διατριβής.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στην Επίκουρη Καθηγήτρια Ρευματολογίας κα Παρασκευή Βούλγαρη για τις πολύτιμες συμβουλές της στην ανάλυση των δεδομένων που κατεγράφησαν και αφορούσαν τον ανοσολογικό έλεγχο καθώς και για την ακούραστη συμμετοχή της στην εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Επιδημιολογίας κ. Ιωάννη Αλαμάνο για την αξιολόγηση των στατιστικών δεδομένων, ώστε να γίνει δυνατή η ολοκλήρωση της διατριβής.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την Επιμελήτρια κα Νίκη Τσιφετάκη για τις διαχρονικά πολύτιμες συμβουλές και τη βοήθειά της.

Ευχαριστίες στη συνάδελφο και φίλη μου Ιωάννα Σαούγκου και σε όλους τους συνεργάτες του Ρευματολογικού τμήματος για τη βοήθεια που κατά καιρούς μου προσέφεραν στη συλλογή των ασθενών.

Ευχαριστίες στην κα Πολυξένη Σπύρου, η οποία με ιδιαίτερο ζήλο προέβη στις ανοσολογικές μετρήσεις και τον έλεγχο των αποτελεσμάτων.

Θερμές ευχαριστίες στην κα Ελένη Χόρτη που επιμελήθηκε την άρτια διαμόρφωση του όλου κειμένου ώστε η διατριβή να λάβει την τελική της μορφή.

Τελειώνοντας θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς το Ίδρυμα «ΑΦΩΝ ΖΩΣΙΜΑ» για την υποτροφία που μου χορήγησε επί τέσσερα (4) έτη, μέσω του Υπουργείου Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων, για την εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Γενικό Μέρος

| | |
|--|----|
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... | 1 |
| ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ | |
| Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στη ρευματοειδή αρθρίτιδα..... | 5 |
| Τύποι οστικής απώλειας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα – Παθοφυσιολογία..... | 9 |
| Η αντίθεση μεταξύ κλινικής βελτίωσης και επιδείνωσης της δομικής βλάβης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα υποδηλώνει την παρουσία διαφορετικών παθοφυσιολογικών διαδικασιών..... | 11 |
| ΟΙ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΕΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ | |
| Ο ρόλος των ακτινογραφιών στη ρευματοειδή αρθρίτιδα..... | 13 |
| Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των ακτινογραφιών..... | 14 |
| Ακτινογραφικά ευρήματα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα..... | 14 |
| Η φυσική ιστορία της επιδεινούμενης αρθρικής βλάβης - Πρότυπα ακτινολογικής επιδείνωσης..... | 18 |
| Πρόοδος της ακτινολογικής βλάβης σε διαφορετικές αρθρώσεις..... | 21 |
| 1. Διαφορές μεταξύ των αρθρώσεων όσον αφορά την έκταση της βλάβης από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα..... | 21 |
| 2. Διαφορές μεταξύ των αρθρώσεων όσον αφορά το χρόνο της προσβολής από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα..... | 21 |
| Επούλωση των διαβρώσεων..... | 22 |
| Συστήματα βαθμολόγησης των ακτινολογικών βλαβών..... | 24 |
| Το ιδανικό σύστημα βαθμολόγησης..... | 25 |
| Οι αλλαγές που εκτιμώνται..... | 26 |
| Ποιες αρθρώσεις πρέπει να εκτιμώνται ακτινογραφικά στη ρευματοειδή αρθρίτιδα..... | 27 |
| Η μέθοδος Sharp και οι τροποποιήσεις της | |
| 1. Η μέθοδος Sharp..... | 28 |
| 2. Η κατά van der Heijde τροποποιημένη μέθοδος Sharp..... | 28 |
| 3. Η κατά Genant τροποποιημένη μέθοδος Sharp..... | 29 |

| | |
|--|----|
| Η μέθοδος Larsen..... | 29 |
| Προβλήματα μεθόδου Larsen | 32 |
| Τροποποιήσεις της μεθόδου Larsen | |
| 1. Η κατά Scott τροποποιημένη μέθοδος Larsen | 35 |
| 2. Η μέθοδος Ratingen | 35 |
| Απλά συστήματα βαθμολόγησης..... | 36 |
| Γενικές συστάσεις των ειδικών και αναπάντητα ερωτήματα για τα συστήματα αξιολόγησης των ακτινολογικών βλαβών | 36 |
| Η παράμετρος του χρόνου | 37 |
| Σειρά εκτίμησης των ακτινογραφιών..... | 38 |
| Τρόποι υπολογισμού της ακτινολογικής εξέλιξης & η ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά..... | 38 |
| ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ | 41 |
| ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΔΙΑΒΡΩΤΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ..... | 45 |
| Δημογραφικοί παράγοντες..... | 46 |
| 1. Ηλικία | 46 |
| 2. Φύλο..... | 47 |
| 3. Διάρκεια νόσου | 48 |
| 4. Δείκτης μάζας σώματος | 48 |
| 5. Κάπνισμα τσιγάρου..... | 49 |
| Κλινικές παράμετροι – Δείκτες ενεργότητας της νόσου | 50 |
| Βαθμολογία ερωτηματολογίου εκτίμησης της υγείας (HAQ)..... | 53 |
| Εξωαρθρικές εκδηλώσεις..... | 53 |
| Δείκτες φλεγμονής | 54 |
| Γενετικοί παράγοντες..... | 56 |
| Αυτοαντισώματα | |
| 1. Ρευματοειδής παράγοντας (RF)..... | 58 |
| 2. Αντισώματα έναντι κιτρουλλινοποιημένων πρωτεϊνών και πεπτιδίων (ACPAs) | 58 |
| 3. Αντισώματα κατά της απαμινάσης 4 της πεπτιδυλ-αργινίνης (αντι-PAD4) | 60 |
| Ορολογικοί βιολογικοί δείκτες | 61 |
| Πρώιμα απεικονιστικά ευρήματα | 63 |
| ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ | 67 |

ΚΙΤΡΟΥΛΛΙΝΗ ΚΑΙ ΚΙΤΡΟΥΛΛΙΝΟΠΟΙΗΣΗ - ΡΥΘΜΙΣΗ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

A. Κιτρουλλίνη και κιτρουλλινοποίηση

1. Προέλευση της κιτρουλλίνης.....73
2. Ένζυμα υπεύθυνα για την κιτρουλλινοποίηση74
3. Ρύθμιση της ενεργότητας των ενζύμων PAD75
4. Ρύθμιση της έκφρασης των ενζύμων PAD76

B. Επιδράσεις της κιτρουλλινοποίησης στην δομή των πρωτεϊνών77

Γ. Φυσιολογική λειτουργία της κιτρουλλινοποίησης79

Δ. Κιτρουλλινοποίηση- Σχετιζόμενες παθολογικές καταστάσεις.....80

Η ΚΙΤΡΟΥΛΛΙΝΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

A. Αυτοαντισώματα που συνδέονται με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα

1. Ρευματοειδής παράγων (RF)83
2. Αντισώματα έναντι κιτρουλλινοποιημένων πρωτεϊνών και πεπτιδίων (ACPAs)84
3. 3.Αυτοαντισώματα κατά του περιπυρηνικού παράγοντα (APF)85
4. Αντισώματα κατά της κερατίνης85
5. Αντισώματα κατά της φιλαγγρίνης.....85
6. Αντι-Sa.....85

B. Υποψήφιες κιτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες στον αρθρικό υμένα ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα

1. Φιλαγγρίνη86
2. Ινική86
3. Βιμεντίνη.....87
4. Ιστόνες87
5. Άλλες πρωτεΐνες88

Γ. Κιτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες σε άλλες θέσεις φλεγμονής (πέραν του αρθρικού υμένα)88

Δ. Κιτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες σε υγιείς ιστούς88

E. Αρκεί η κιτρουλλινοποίηση για να διεγείρει την ACPA απόκριση;89

ΣΤ. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες σχετιζόμενοι με την κιτρουλλινοποίηση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

1. HLA-DRB1 SE92
2. Πολυμορφισμοί του γονιδίου PADI494
3. Κάπνισμα τσιγάρου.....95

Z. Τα αντισώματα ACPAs στην παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....96

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ CCP ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

| | |
|--|-----|
| A. Ισότυποι αντισωμάτων αντι-CCP | 97 |
| B. Δοκιμασίες ανίχνευσης αντισωμάτων αντι-CCP | |
| 1. Δοκιμασία αντι-CCP1 | 98 |
| 2. Δοκιμασία αντι-CCP2 | 98 |
| 3. Δοκιμασία αντι-CCP3 | 99 |
| Γ. Σύγκριση των αντισωμάτων αντι-CCP με το RF | 99 |
| Δ. Τα αντισώματα αντι-CCP στη διάκριση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας από άλλες ασθένειες..... | 100 |
| 1. Ηπατίτιδα C | 100 |
| 2. Συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος (SLE)..... | 100 |
| 3. Σύνδρομο Sjögren (SS)..... | 100 |
| 4. Οροαρνητικές αρθρίτιδες..... | 101 |
| 5. Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα | 101 |
| 6. Άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις..... | 102 |
| E. Αντι-CCP τεστ: προγνωστική αξία | |
| 1. Κοόρτες αιμοδοτών | 102 |
| 2. Πρώιμη αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα..... | 104 |
| 3. Πρόγνωση διαβρωτικής αρθρίτιδας..... | 105 |
| ΣΤ. Επίδραση της θεραπείας στην παραγωγή των αντισωμάτων αντι-CCP | 106 |

II. Ειδικό μέρος

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

| | |
|----------------------------------|-----|
| I. Ασθενείς..... | 107 |
| II. Μέθοδοι | 107 |
| 1. Κλινική εκτίμηση..... | 107 |
| 2. Εργαστηριακές μετρήσεις..... | 109 |
| 3. Ακτινολογική απεικόνιση | 109 |
| III. Στατιστικές μέθοδοι..... | 110 |

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

| | |
|--|-----|
| I. Δημογραφικά, κλινικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα..... | 113 |
| II. Κλινική έκβαση..... | 116 |
| III. Ακτινολογική έκβαση | 118 |

| | |
|---|-----|
| IV. Σχέση μεταξύ των κλινικών, εργαστηριακών και ακτινολογικών παραμέτρων έκβασης..... | 119 |
| V. Διαφορές στην ενεργότητα της νόσου μεταξύ ασθενών με διαφορετική ακτινολογική εξέλιξη..... | 122 |
| VI. Διαφορές στην ενεργότητα της νόσου μεταξύ ασθενών με διαφορετικό ανοσολογικό προφίλ | 124 |
| VII. Προγνωστικοί παράγοντες της ακτινολογικής έκβασης..... | 125 |
| VIII. Συσχετίσεις ανάμεσα στα επίπεδα των ορολογικών δεικτών και της ακτινολογικής καταστροφής..... | 129 |
| ΣΥΖΗΤΗΣΗ | 135 |
| ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ | 143 |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... | 145 |
| SUMMARY..... | 149 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 151 |

Συντμήσεις

| | |
|------------------|---|
| ACPAs | Αντισώματα έναντι κιτρουλλινοποιημένων πρωτεϊνών και πεπτιδίων (Anti-citrullinated protein/peptides antibodies) |
| ACR | Αμερικάνικο Κολέγιο Ρευματολογίας (American College of Rheumatology) |
| AFA | Αντισώματα έναντι φιλαγγρίνης (Anti-filaggrin antibodies) |
| AKA | Αντισώματα έναντι κερατίνης (Anti-keratin antibodies) |
| ANA | Αντιπυρηνικά αντισώματα (Anti-nuclear antibodies) |
| APC | Αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο (Antigen-presenting cell) |
| APF | Αντισώματα έναντι περιπυρηνικού παράγοντα (Antiperinuclear factor autoantibodies) |
| ASS | Αργινοσουλκινική συνθετάση (Argininosuccinate synthetase) |
| BMD | Οστική πυκνότητα (Bone mineral density) |
| BMI | Δείκτης μάζας σώματος (Body mass index) |
| Ca ²⁺ | Ασβέστιο (Calcium) |
| CCP | Κυκλικό κιτρουλλινοποιημένο πεπτίδιο (Cyclic citrullinated peptide) |
| CDAI | Κλινικός δείκτης ενεργότητας νόσου (Clinical disease activity index) |
| CI | Διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence interval) |
| CK | Κυτταροκερατίνη (Cytokeratin) |
| COMP | Ολιγομερής πρωτεΐνη θεμέλιας ουσίας χόνδρου (Cartilage oligomeric matrix protein) |
| CRP | C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein) |
| CT | Αξονική τομογραφία (Computed tomography) |
| CTLA-4 | Κυτταροτοξικό T-λεμφοκυτταρικό αντιγόνο-4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) |
| CTX-I | Διασταυρούμενα C-τελοπεπτίδια του κολλαγόνου τύπου I (Collagen type I cross-linked C-telopeptide) |
| CTX-II | Διασταυρούμενα C-τελοπεπτίδια του κολλαγόνου τύπου II (Collagen type II cross-linked C-telopeptide) |
| DAS-28 | Δείκτης ενεργότητας νόσου βάσει 28 αρθρώσεων (Disease activity score based on 28-joints indices) |
| DKK-1 | Dickkopf-1 |
| DMARDs | Τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (Disease-modifying antirheumatic drugs) |
| DXA | Απορροφησιομετρία διπλής φωτονιακής δέσμης (Dual energy X-ray absorptiometry) |
| DXR | Ψηφιακή ακτινομετρία διπλής φωτονιακής δέσμης (Digital X-ray radiogrammetry) |
| EAM | Εξωαρθρικές εκδηλώσεις (Extra-articular manifestations) |
| EBNA-1 | Πυρηνικό αντιγόνο ιού Epstein-Barr-1 (Epstein-Barr nuclear antigen-1) |
| EGA | Εκτίμηση ενεργότητας νόσου από τον εξεταστή (Evaluator's global assessment of disease activity) |
| ELISA | Δοκιμασία ενζυμοσύνδεσης ανοσοπροσρόφησης (Enzyme-linked immunosorbent assay) |
| GFAP | Νευρογλοιακή ινιδική όξινη πρωτεΐνη (Glial fibrillary acidic protein) |

| | |
|--------|---|
| HAQ | Ερωτηματολόγιο εκτίμησης της κατάστασης της υγείας (Health assessment questionnaire score) |
| Hb | Αιμοσφαιρίνη (Haemoglobin) |
| HLA | Αντιγόνο λευκών αιμοσφαιρίων (Human leucocyte antigen) |
| HCV | Ιός ηπατίτιδας C (Hepatitis C virus) |
| IgA | Ανοσοσφαιρίνη ισότυπου A (Immunoglobulin A) |
| IgM | Ανοσοσφαιρίνη ισότυπου M (Immunoglobulin M) |
| IgG | Ανοσοσφαιρίνη ισότυπου G (Immunoglobulin G) |
| IL-1 | Ιντερλευκίνη-1 (Interleukin-1) |
| IL-6 | Ιντερλευκίνη-6 (Interleukin-6) |
| JIA | Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (Juvenile idiopathic arthritis) |
| MBP | Βασική πρωτεΐνη της μυελίνης (Myelin basic protein) |
| MCH | Μείζων σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (Major histocompatibility complex) |
| MCID | Ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά (Minimal clinically important difference) |
| MMP-3 | Μεταλλοπρωτεϊνάση-3 της θεμέλιας ουσίας των χόνδρων (Matrix metalloproteinase-3) |
| MRI | Μαγνητική τομογραφία (Magnetic resonance imaging) |
| MTX | Μεθοτρεξάτη (Methotrexate) |
| NO | Μονοξείδιο του αζώτου (Nitric oxide) |
| NOS | Συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (Nitric oxide synthase) |
| OCT | Καρβαμoyλ-τρανσφεράση της ορνιθίνης (Ornithine carbamoyltransferase) |
| OPG | Οστεοπροτεγερίνη (Osteoprotegerin) |
| OR | Λόγος αναλογιών (Odds ratio) |
| PAD | Απαμινάση της πεπτιδυλ-αργινίνης (Peptidylarginine deiminase) |
| PADI | Γονίδιο κωδικοποιό την απαμινάση της πεπτιδυλ-αργινίνης (Peptidylarginine deiminase gene) |
| PD | Power Doppler |
| PGA | Εκτίμηση ενεργότητας νόσου από τον ασθενή (Patient's global assessment of disease activity) |
| PTPN22 | Πρωτεϊνική φωσφατάση της τυροσίνης N22 (Protein tyrosine phosphatase N22) |
| RAMRIS | Σύστημα βαθμολόγησης βλαβών ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε μαγνητική τομογραφία (Rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging scoring system) |
| RANKL | Συνδέτης του υποδοχέα του ενεργοποιητή του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (Receptor activator of nuclear factor-κB ligand) |
| RF | Ρευματοειδής παράγοντας (Rheumatoid factor) |
| SD | Σταθερή απόκλιση (Standard deviation) |
| SDAI | Απλοποιημένος δείκτης ενεργότητας της νόσου (Simplified disease activity index) |
| SDD | Ελάχιστη ανιχνεύσιμη διαφορά (Smallest detectable difference) |
| SE | Κοινός ρευματοειδής επίτοπος (Shared epitope) |
| SENS | Απλοποιημένο σύστημα βαθμολόγησης διαβρώσεων και στένωσης μεσάρθριου διαστήματος (Simple erosion narrowing score) |
| SLE | Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (Systemic lupus erythematosus) |
| SNP | Μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (Single nucleotide polymorphisms) |

| | |
|-------------------|---|
| SS | Σύνδρομο Sjögren (Sjögren syndrome) |
| SJC | Αριθμός οίδηματωδών αρθρώσεων (Swollen joint count) |
| SJC(28) | Αριθμός οίδηματωδών αρθρώσεων επί συνόλου 28 αρθρώσεων (Swollen joint count based on 28-joints indices) |
| THH | Τριχουαλίνη (Trichohyalin) |
| TJC | Αριθμός ευαίσθητων αρθρώσεων (Tender joint count) |
| TJC(28) | Αριθμός ευαίσθητων αρθρώσεων επί συνόλου 28 αρθρώσεων (Tender joint count based on 28-joints indices) |
| TLR | Υποδοχείς διοδίων (Toll-like receptors) |
| TNF- α | Παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (Tumor necrosis factor- α) |
| U/S | Υπερηχοτομογραφία (Ultrasonography) |
| VAS | Οπτική αναλογική κλίμακα (Visual analogue scale) |
| Wnt | Μονοπάτι σηματοδότησης Wnt |
| ΑΜΣΣ | Αυχενική μοίρα σπονδυλικής στήλης |
| Αντι-CCP | Αντισώματα έναντι κυκλικού κιτρουλλινοποιημένου πεπτιδίου (Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies) |
| Αντι-MCV | Αντισώματα έναντι τροποποιημένης κιτρουλλινοποιημένης βιμεντίνης (Anti-modified citrullinated vimentin) |
| Αντι-PAD4 | Αντισώματα έναντι απαμινάσης της πεπτιδυλ-αργινίνης 4 (Anti-peptidyl-arginine deiminase 4 antibodies) |
| Αντι-Sa | Αντισώματα έναντι βιμεντίνης (Anti-citrullinated vimentin antibodies) |
| Αντι-TNF α | Αντισώματα έναντι παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (Anti-tumor necrosis factor- α antibodies) |
| ΑΦΦ | Άπω φαλαγγοφαλαγγικές αρθρώσεις |
| ΔΕ | Διάστημα εμπιστοσύνης |
| ΕΦΦ | Εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές αρθρώσεις |
| ΜΚΦ | Μετακαρπιοφαλαγγικές αρθρώσεις |
| ΜΤΦ | Μεταταρσιοφαλαγγικές αρθρώσεις |
| ΡΑ | Ρευματοειδής αρθρίτιδα |
| ΡΠ | Ρευματική πολυμυαλγία |
| ΤΚΕ | Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων |
| ΣΚΣ | Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα |
| ΣΜΔ | Στένωση μεσάρθριου διαστήματος |

Γενικό Μέρος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μία συστηματική, φλεγμονώδης, αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από συμμετρική πολυαρθρίτιδα των μικρών και των μεγάλων αρθρώσεων, πρωινή δυσκαμψία και ποικίλες εξωαρθρικές εκδηλώσεις (Extra-articular manifestations ή EAM). Προσβάλλει κυρίως τις γυναίκες (λόγος του θήλεος προς το άρρεν φύλο 3:1), ενώ ο επιπολασμός της ποικίλλει παγκοσμίως μεταξύ 0.5-1% (1, 2). Επιπρόσθετα, η ΡΑ χαρακτηρίζεται από αξιοσημείωτη ετερογένεια όσον αφορά την κλινική έκφραση και την μακροπρόθεσμη πορεία της. Έτσι, σε μερικούς ασθενείς η ΡΑ μπορεί να διαδράμει ήπια με μικρή επίδραση στην λειτουργική τους ικανότητα, ενώ σε άλλους μπορεί να εξελιχθεί σε σοβαρή, διαβρωτική και παραμορφωτική νόσο, η οποία έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Επομένως, η πρόγνωση της έκβασης της ΡΑ είναι ουσιώδης στην κλινική πράξη για τη λήψη της σωστής θεραπευτικής απόφασης για κάθε ασθενή. Η ανάγκη δε για αξιόπιστους προγνωστικούς παράγοντες μακροπρόθεσμης έκβασης είναι περισσότερο επιτακτική από ποτέ, δεδομένου ότι η θεραπευτική προσέγγιση στη ΡΑ έχει αλλάξει σε μεγάλο βαθμό την τελευταία 10ετία.

Έχει γίνει πλέον ξεκάθαρο ότι η θεραπεία θα πρέπει να στοχεύει στην αποτελεσματική καταστολή της φλεγμονώδους διαδικασίας πρώιμα, ώστε, πέρα από την κλινική βελτίωση του ασθενούς, να καθυστερείται η πρόοδος της δομικής βλάβης στις αρθρώσεις μακροπρόθεσμα. Ο σκοπός αυτός επιτυγχάνεται μέσω της πρώιμης χρήσης των τροποποιητικών της νόσου, αντιρευματικών φαρμάκων (Disease-modifying antirheumatic drugs ή DMARDs) (3, 4) πρωτίστως δε της μεθοτρεξάτης (Methotrexate ή MTX), και δια της στενής παρακολούθησης της ενεργότητας της νόσου. Ο στενός έλεγχος της νόσου, ο οποίος περιλαμβάνει την έγκαιρη κλιμάκωση των δόσεων των φαρμάκων, την εισαγωγή των συνδυασμών των DMARDs, και την προσθήκη των βιολογικών παραγόντων όταν τα προηγούμενα μέτρα έχουν αποτύχει,

έχει φανεί ότι επιφέρει αποτελεσματικό έλεγχο της ενεργότητας της νόσου και καθυστερεί την εξέλιξη της δομικής βλάβης των αρθρώσεων (5-16). Οι νέοι βιολογικοί παράγοντες [αντισώματα κατά του παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF α (Anti-tumor necrosis factor- α antibodies ή αντι-TNF α), παράγοντες εξάλειψης των B-λεμφοκυττάρων, αναστολείς της συνδιέγερσης κ.ά.], όταν χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με DMARDs, προσφέρουν υψηλότερες συχνότητες αποτελεσματικότητας και μία πιο αποτελεσματική αναστολή της ακτινολογικής προόδου σε σύγκριση με οποιονδήποτε από τους γνωστούς συνδυασμούς των DMARDs. Ωστόσο, οι περισσότερο επιθετικές στρατηγικές θεραπείας συνδέονται συχνά με ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς επίσης και με υψηλότερο κόστος, παράγοντες που περιορίζουν την άνευ όρων εκτεταμένη χρήση αυτών των θεραπευτικών επιλογών. Η παρουσία λοιπόν προγνωστικών δεικτών της έκβασης της νόσου κρίνεται απαραίτητη, εφόσον τέτοιοι δείκτες ιδανικά θα διοχέτευαν σε επιθετικές θεραπείες τους ασθενείς με δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες, και παράλληλα θα επέλεγαν τις λιγότερο επιθετικές θεραπείες για τους ασθενείς που εμφάνιζαν ένα περισσότερο ευνοϊκό προφίλ της νόσου.

Από τις ποικίλες, μακροπρόθεσμες εκβάσεις της PA, η ακτινολογικά απεικονιζόμενη καταστροφή των αρθρώσεων θεωρείται μία μεταβλητή κλειδί, γιατί αντανακλά το σύνολο των βλαβών που έχουν επισυμβεί στα οστά και στο χόνδρο. Άλλωστε, η ποιότητα ζωής και η λειτουργικότητα του ασθενούς μακροπρόθεσμα επηρεάζονται, τουλάχιστον εν μέρει, από την επιδείνωση της αρθρικής βλάβης που βλέπουμε στις ακτινογραφίες (17-19). Για το λόγο αυτό, στην παρούσα εργασία περιγράφεται η κλινική και ακτινολογική πορεία της PA και διερευνώνται πιθανοί προγνωστικοί δείκτες δυσμενούς ακτινολογικής έκβασης μακροπρόθεσμα.

Στο Γενικό Μέρος που ακολουθεί, μετά τη σύντομη αναφορά στην παθογένεια της PA και τους τύπους της οστικής βλάβης, συζητείται ο ρόλος των ακτινογραφιών στη PA και περιγράφονται τα κύρια συστήματα αξιολόγησης των ακτινολογικών βλαβών. Ακολουθεί ανασκόπηση της βιβλιογραφίας περί του ρόλου των δημογραφικών, κλινικών, εργαστηριακών, ανοσολογικών, γενετικών και ακτινολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών με PA στην πρόγνωση της ακτινολογικής έκβασης. Στο τελευταίο κεφάλαιο του Γενικού Μέρους γίνεται λόγος για τα αντισώματα έναντι κιτρουλλινοποιημένων πρωτεϊνών και πεπτιδίων (Anti-citrullinated protein/peptides antibodies ή ACPAs), η ανακάλυψη των οποίων έχει εγκαινιάσει μία νέα εποχή στη Ρευματολογία, δεδομένου ότι εμφανίζονται με πολύ

υψηλή ειδικότητα στους ασθενείς με ΡΑ, μάλιστα δε πολύ πριν την κλινική εκδήλωση της νόσου, και χρησιμεύουν στη διάγνωση και την πρόγνωση της ΡΑ.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η ακριβής αιτιολογία της ΡΑ παραμένει άγνωστη, τις δύο τελευταίες δεκαετίες όμως έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην εξακρίβωση υποκείμενων παθογενετικών μηχανισμών. Μία πληθώρα κυττάρων εισέρχονται στον αρθρικό υμένα από την κυκλοφορία του αίματος, διαμέσου ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία εκφράζουν ποικίλα μόρια προσκόλλησης (20). Ορισμένοι τύποι κυττάρων, ιδίως τα δενδριτικά κύτταρα, εκφράζουν μόρια, όπως τους υποδοχείς διοδίων (Toll-like receptors ή TLR), τα οποία (μόρια) συνδέονται σε ξένες αλλά και ίδιες δομές, δράση που αποτελεί μέρος της φυσικής ανοσίας (natural ή native ή innate immunity). Ακολούθως τα κύτταρα αυτά ενεργοποιούνται και επιδρούν σε κύτταρα του ειδικού/ επίκτητου ανοσολογικού συστήματος (acquired ή specific ή adaptive immunity).

Αρθριτογόνα αντιγόνα παρουσιάζονται στα Τ-λεμφοκύτταρα από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Antigen-presenting cells ή APCs) όπως τα δενδριτικά κύτταρα, τα μακροφάγα ή τα ενεργοποιημένα Β-λεμφοκύτταρα. Η διαδικασία αυτή απαιτεί τη σύνδεση των αντιγονικών πεπτιδίων στα μόρια HLA (Human leucocyte antigen) τάξης II της επιφάνειας των κυττάρων APCs. Το 80% των ασθενών με ΡΑ φέρουν στα HLA αυτά μόρια το ρευματοειδή επίτοπο (Shared epitope ή SE), ο οποίος κωδικοποιείται από το γονίδιο DRB1 του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Major histocompatibility complex ή MCH) (21). Τα διάφορα αλληλία του γονιδίου DRB1 που κωδικοποιούν το SE μοιράζονται μία ομόλογη αλληλουχία αμινοξέων στην τρίτη υπερμεταβλητή περιοχή της β αλυσίδας του μορίου HLA-DR, η οποία ευοδώνει τη σύνδεση ειδικών πεπτιδίων, και, με τον τρόπο αυτό, επηρεάζει την αντιγονοπαρουσίαση στους υποδοχείς των Τ-

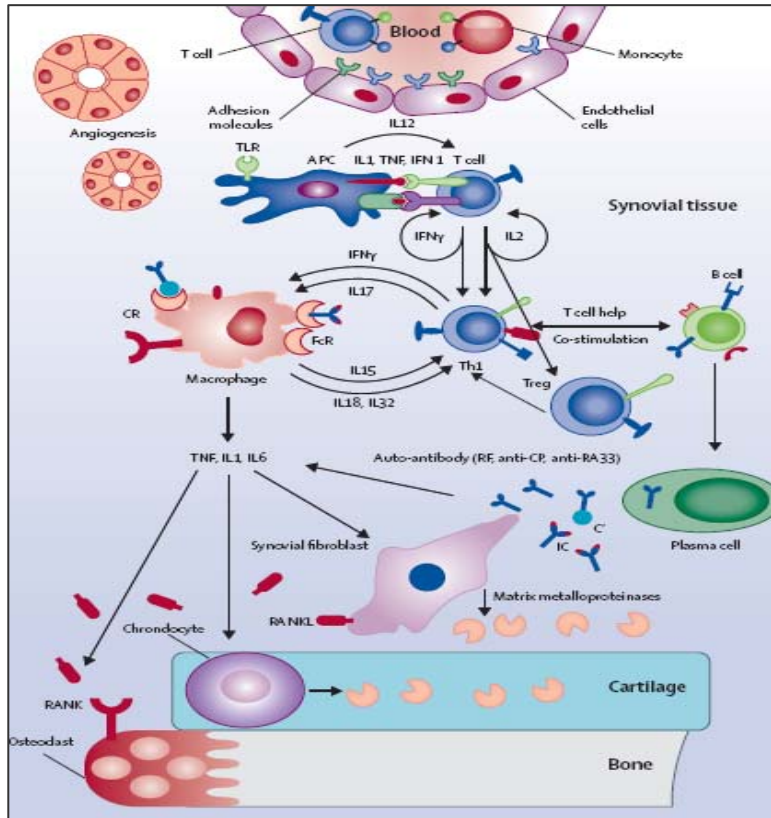
λεμφοκυττάρων. Τα αλληλία HLA-DR που σχετίζονται με τη ΡΑ, θεωρείται ότι, παρουσιάζουν αρθριτογόνα πεπτιδία οδηγώντας σε διέγερση και επέκταση των ειδικών για το αυτοαντιγόνο Τ-λεμφοκυττάρων στις αρθρώσεις, στα λεμφοζίδια ή και στα δύο. Τα σύμπλοκα πεπτιδίου-MCH διεγείρουν τους υποδοχείς TCR των Τ-λεμφοκυττάρων, όμως για την πλήρη ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων απαιτείται τουλάχιστον ένα δεύτερο σήμα (22), το οποίο μεταβιβάζεται κατά τη σύνδεση ενός συνδεδεργτικού συνδέτη, ευρισκόμενου στην επιφάνεια του κυττάρου APC, στον αντίστοιχο υποδοχέα του στο Τ-λεμφοκύτταρο. Το CD80 και το CD86 είναι τέτοια μόρια επιφανείας των κυττάρων APCs, τα οποία συνδέονται στο CD28 μόριο του Τ-λεμφοκυττάρου (23), διευκολύνοντας την περαιτέρω ενεργοποίηση του Τ-λεμφοκυττάρου. Με σκοπό την αποφυγή της ενεργοποίησης του κυττάρου σε υπερβολικό βαθμό, τα Τ-λεμφοκύτταρα εκφράζουν ακολούθως το κυτταροτοξικό Τ-λεμφοκυτταρικό αντιγόνο 4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen ή CTLA 4), το οποίο εμφανίζει μεγαλύτερη συγγένεια με τα μόρια CD80 και CD86 από ό,τι το μόριο CD28, αλλά μεταβιβάζει ανασταλτικά σήματα. Η αμπαντασέπτη, μία ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης του CTLA 4, χρησιμοποιείται θεραπευτικώς στη ΡΑ για την παρεμπόδιση της μέσω του CD80 ή του CD86 μορίου μεσολαβούμενης συνδιέγερσης και ενεργοποίησης των Τ-λεμφοκυττάρων.

Ένας άλλος τρόπος ελέγχου των Τ-λεμφοκυττάρων είναι μέσω των CD4+ Τ-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων, τα οποία συνιστούν έναν υποπληθυσμό CD25+CD4+ κυττάρων που εκφράζουν το μεταγραφικό παράγοντα FOXP3, ο οποίος καταστέλλει αποτελεσματικά την ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων. Τα Τ-ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα είναι ανεπαρκή στη ΡΑ (24) και ενδέχεται να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της νόσου (25, 26).

Τα Τ-λεμφοκύτταρα στον αρθρικό υμένα είναι συνήθως CD4+ Τ-βοηθητικά κύτταρα. Η ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων συσχετίζεται με την έκκριση ποικίλων λεμφοκινών όπως της ιντερλευκίνης 2 και της ιντερφερόνης γ. Τα διεγερμένα αυτά λεμφοκύτταρα επάγουν την ενεργοποίηση μακροφάγων, Β-λεμφοκυττάρων, ινοβλαστών και οστεοκλαστών (27, 28). Τα Β-λεμφοκύτταρα εκφράζουν διάφορα μόρια κυτταρικής επιφανείας, ιδίως τον υποδοχέα αντιγόνων, ανοσοσφαιρίνη, καθώς και αντιγόνα διαφοροποίησης όπως τα CD20 και CD22. Διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα, τα οποία εκκρίνουν αντισώματα, συμπεριλαμβανομένων αυτοαντισωμάτων, για παράδειγμα έναντι του Fc τμήματος των ανοσοσφαιρινών [ρευματοειδής παράγοντας (Rheumatoid factor ή RF)], έναντι

κιτρουλλινοποιημένων πεπτιδίων όπως είναι η βιμεντίνη, το ινωδογόνο και το κυκλικό κιτρουλλινοποιημένο πεπτίδιο, ή έναντι του αντιγόνου της RA MB 33kDa (RA33) (29). Τα αυτοαντισώματα μπορούν να σχηματίσουν ανοσοσυμπλέγματα, τα οποία ενισχύουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως του TNF μέσω ενεργοποίησης του συμπληρώματος και του Fc-υποδοχέα (30). Τα ενεργοποιημένα B-λεμφοκύτταρα δρουν και ως κύτταρα APCs (31), οδηγώντας σε ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων και πιθανώς σε ένα φαύλο κύκλο και σε διαίωση της ανοσολογικής απόκρισης (32, 33). Για την επιβίωση και την ενεργοποίηση του B-λεμφοκυττάρου, καθώς και για την παραγωγή ειδικών ισοτύπων ανοσοσφαιρινών, απαιτείται η παροχή βοήθειας και η συνδιέγερση από το T-λεμφοκύτταρο, αλλά και ο διεγέρτης του B-λεμφοκυττάρου, ο οποίος εκφράζεται στα μακροφάγα και συνδέεται σε έναν από τους υποδοχείς του στην επιφάνεια του B-λεμφοκυττάρου, όπως είναι ο TACI. Ένας καινούριος παράγοντας που εγκρίθηκε προσφάτως για τη θεραπεία της RA, η ριτουξιμάμπη, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του μορίου CD20. Η ριτουξιμάμπη στοχεύει και εξαλείφει τα B-λεμφοκύτταρα.

Στον αρθρικό υμένα στη RA, πολλοί ακόμη κυτταρικοί πληθυσμοί συσσωρεύονται μέσω των ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων (Εικόνα 1) (34). Πέρα όμως από τη συσσώρευση των παραδοσιακών πληθυσμών του φυσικού και του ειδικού ανοσολογικού συστήματος, λαμβάνει επίσης χώρα νεοαγγείωση και επέρχεται μία μεγάλη αύξηση των υμενοκυττάρων που ομοιάζουν με τους ινοβλάστες. Τα υμενοκύτταρα αυτά είναι εντόνως ενεργοποιημένα και παράγουν κυτταροκίνες (μερικώς τουλάχιστον με αυτοκρινή τρόπο), φλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως προσταγλανδίνες, και μεταλλοπρωτεϊνάσες (35). Είναι πιθανό δε τα κύτταρα αυτά να λειτουργούν κι ως κύτταρα APCs και να παρουσιάζουν πεπτίδια αυτοαντιγόνων του αρθρικού υμένα στα T-λεμφοκύτταρα (36). Επιπλέον, μέσω της έκκρισης μεταλλοπρωτεϊνών στο αρθρικό υγρό, πιθανά όμως και μέσω άμεσης διείσδυσης, τα υμενοκύτταρα αυτά που ομοιάζουν με τους ινοβλάστες καταστρέφουν το χόνδρο και συνεισφέρουν στην οστική καταστροφή (37, 38). Εντούτοις, οι διαβρώσεις στον οστίτη ιστό επισυμβαίνουν κυρίως από τους ενεργοποιημένους οστεοκλάστες, μέσω του μηχανισμού απορρόφησης των οστών που διαθέτουν και στον οποίο κεντρικό ρόλο παίζει η καθεψίνη K. Οι οστεοκλάστες προέρχονται από μονοκύτταρα και μακροφάγα και διαφοροποιούνται εντός του αρθρικού υμένα (39, 40).



Εικόνα 1. Σχηματική παράσταση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών στη ΡΑ. Μετά την παρουσίαση του αρθριτογόνου αντιγόνου στο CD4+ T-λεμφοκύτταρο από τα κύτταρα APCs και την επακόλουθη ενεργοποίησή του, δίδεται το σήμα από κυτταροκίνες, πιθανά εκκρινόμενες από τα κύτταρα APCs, (όπως η IL-6 και ο TGF-β) για διαφοροποίηση του T-λεμφοκυττάρου σε Th17 κύτταρο ικανό να παράγει IL-17. Η IL-17 συμμετέχει στην ενεργοποίηση των μακροφάγων, τα οποία με τη σειρά τους εκκρίνουν TNFα, IL-1 και IL-6. Η IL-17 έχει ανεξάρτητη αλλά και συνεργική δράση με τις προαναφερθείσες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες στον αρθρικό υμένα. Επάγουν την περαιτέρω απελευθέρωση κυτταροκινών, την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών με επακόλουθο την αποδόμηση της θεμέλιας ουσίας του χόνδρου, την έκφραση RANK/RANKL και κατά συνέπεια τη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων προς οστεοκλάστες και το σχηματισμό οστικών διαβρώσεων. Επιπρόσθετα, η ενεργοποίηση των υμενοκυττάρων οδηγεί στο σχηματισμό του πάννου. Παράλληλα, η αλληλεπίδραση του T-λεμφοκυττάρου με το B-λεμφοκύτταρο και η παροχή βοήθειας σε αυτό επιφέρει τη διαφοροποίηση του τελευταίου σε πλασματοκύτταρο και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Ο ακριβής παθογενετικός ρόλος των αυτοαντισωμάτων δεν έχει εξακριβωθεί. Τα T-ρυθμιστικά κύτταρα είναι αναποτελεσματικά για τον έλεγχο της φλεγμονώδους διεργασίας στους περισσότερους ασθενείς με ΡΑ (34).

Πολλές κυτταροκίνες είναι ενεργοποιημένες στον αρθρικό υμένα, ορισμένες δε από αυτές εκκρίνονται από κύτταρα που μοιάζουν με τα μακροφάγα (41-48). Ο TNF και η ιντερλευκίνη 1 (Interleukin-1 ή IL-1) αποτελούν το θεραπευτικό στόχο φαρμακευτικών ουσιών, εγκεκριμένων για τη ΡΑ τα τελευταία χρόνια, οι οποίες αναστέλλουν άμεσα τους φλεγμονώδεις αυτούς μεσολαβητές ή εμπλέκονται στη σύνδεση αυτών στους υποδοχείς τους ή και τα δύο. Σε μία ακόμη προφλεγμονώδη κυτταροκίνη, την ιντερλευκίνη 6 (Interleukin-6 ή IL-6), η οποία επάγεται και από τον TNF και από την IL-1, έχει εστιαστεί το ενδιαφέρον στις μέρες μας. Η κυτταροκίνη αυτή με τις ποικίλες και σημαντικές δράσεις, φαίνεται να διαδραματίζει βασικό ρόλο

στην παθογένεια της νόσου. Επάγει την παραγωγή αντισωμάτων από τα Β-λεμφοκύτταρα, ενεργοποιεί τα Τ-λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα και τους οστεοκλάστες, ενώ παράλληλα αποτελεί κύριο ενεργοποιητή της απόκρισης του ήπατος προς παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης (45). Τις δράσεις της IL-6 στοχεύει η τοσιλιζουμάμπη, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της IL-6.

Δύο άλλες σημαντικές ομάδες μορίων αποτελούν οι πολυάριθμες χυμοκίνες και τα μόρια προσκόλλησης, τα οποία συνδέονται σε ειδικούς υποδοχείς και εμπλέκονται σε πολλαπλές λειτουργίες όπως στις διακυτταρικές αλληλεπιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αλληλεπίδρασης με τα ενδοθηλιακά κύτταρα, στη μετανάστευση, καθώς και στη χημειοταξία και τον προσανατολισμό κυττάρων σε συγκεκριμένους ιστούς, δομές ή θέσεις (49, 50). Όλα αυτά τα μόρια, συνδεόμενα στους υποδοχείς τους, επάγουν μονοπάτια μεταβίβασης σήματος τα οποία οδηγούν σε ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων και κατ' επέκταση σε γονίδια απόκρισης. Τα μόρια που μεταβιβάζουν το σήμα, αυτά καθ' εαυτά, αποτελούν δυνητικούς θεραπευτικούς στόχους (51).

Τα γεγονότα που αναφέρθηκαν επιφέρουν την εισροή, διήθηση και ενεργοποίηση των κυττάρων στον αρθρικό υμένα, οδηγώντας στην φλεγμονή και τις καταστροφικές βλάβες της ΡΑ, οι οποίες κλινικά εκδηλώνονται ως οίδημα και καταστροφή της άρθρωσης. Εντούτοις, στην ανάλυση της παθογένειας της νόσου, η ιεραρχία των γεγονότων παραμένει αινιγματική, ενώ οι μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας, όπως η διαμέσου των υποδοχέων TLR (52), θα μπορούσαν να πυροδοτούν τον καταρράκτη των αντιδράσεων. Το γεγονός ότι τόσα πολλά διαφορετικά μόρια και κύτταρα εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου και έχουν στοχευθεί θεραπευτικά με επιτυχία, είναι ενδεικτικό της αφθονίας και της πολυπλοκότητας των μηχανισμών αυτών (51).

Τύποι οστικής απώλειας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα – Παθοφυσιολογία

Στη ΡΑ, η φλεγμονώδης διαδικασία επιφέρει αλλαγές τόσο σε τοπικό επίπεδο όσο και στη συστηματική οστική ανακατασκευή (53-57). Οι σκελετικές αυτές αλλαγές περιλαμβάνουν τις διαβρώσεις στα όρια της άρθρωσης, τις υποχόνδριες διαβρώσεις, την περιαρθρική και τη συστηματική οστεοπόρωση. Όλες οι περιπτώσεις αντιστοιχούν σε αμιγή απώλεια οστού και αντανακλούν την ανισορροπία των κυττάρων που μετέχουν στην οστική απορρόφηση και τον οστικό σχηματισμό. Όσον

αφορά την παθογένεια των διαβρώσεων στα όρια της άρθρωσης, αυτές προκύπτουν από την άμεση επίδραση του αρθρικού πάννου, το οποίο παράγει μία πληθώρα παραγόντων που δυνητικά επάγουν τη δράση των οστεοκλαστών και επιπλέον περιέχει άφθονα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών (58-60). Επιπρόσθετα, πρόσφατη μελέτη (61) έχει δείξει ότι ο αρθρικός υμένας στη ΡΑ αποτελεί πηγή του dickkopf-1 (DKK-1), ενός αναστολέα του οστικού σχηματισμού, ο οποίος δρα απενεργοποιώντας το μονοπάτι σηματοδότησης Wnt. Έτσι, η καταστολή της οστικής κατασκευής σε συνδυασμό με την αυξημένη απορροφητική δραστηριότητα των οστεοκλαστών οδηγούν στην ταχεία απώλεια οστού στην περιοχή επαφής του πάννου με το οστό (61, 62).

Η απώλεια φλοιώδους οστού στην περιοχή των αρθρούμενων οστών που είναι απομακρυσμένη από το φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα και το φλεγμαίνον υποχόνδριο οστού (περιαρθρική οστεοπόρωση), οφείλεται σε διαφορετικό παθογενετικό μηχανισμό, όπου ρόλο παίζουν η μειωμένη μηχανική φόρτιση του οστού και η σχετική ακινητοποίηση της άρθρωσης. Είναι άλλωστε γνωστό ότι το οστό προσαρμόζει και αναδιοργανώνει τη δομή του ανάλογα με τη δύναμη και την κατεύθυνση της φόρτισης που εφαρμόζεται (63). Εκτός από τα τοπικά αυτά αίτια απώλειας οστού, οι κυτταροκίνες που απελευθερώνονται στον αρθρικό υμένα μπορεί να επάγουν την μέσω των οστεοκλαστών περιαρθρική απώλεια οστού, αφού διαχυθούν στη συστηματική κυκλοφορία.

Η εμπλοκή των οστεοκλαστών τόσο στο σχηματισμό διαβρώσεων στα όρια της άρθρωσης όσο και στην πρόκληση περιαρθρικής οστεοπενίας στη ΡΑ έχει επιβεβαιωθεί από ιστολογικές παρατηρήσεις, σύμφωνα με τις οποίες κύτταρα με χαρακτηριστικά οστεοκλαστών είναι παρόντα στις εν λόγω θέσεις της οστικής απορρόφησης (39, 64, 65), καθώς και από πειραματικά μοντέλα ποντικών στα οποία απουσιάζουν οι οστεοκλάστες, όπου παρά την παρουσία φλεγμονώδους αρθρίτιδας δεν αναπτύσσονται διαβρώσεις (40, 66, 67).

Ο μηχανισμός της συστηματικής δράσης των κυτταροκινών που αναφέρθηκε παραπάνω έχει προταθεί και για την εξήγηση της γενικευμένης οστεοπόρωσης [μειωμένη οστική πυκνότητα (Bone mineral density ή BMD) σε ισχίο και οσφυϊκούς σπονδύλους] στους ασθενείς με φλεγμονή του αρθρικού υμένα (54, 55, 68). Τέτοιες κυτταροκίνες που επάγουν τη δράση των οστεοκλαστών είναι ο TNF, ο συνδέτης του υποδοχέα του ενεργοποιητή του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (Receptor activator of nuclear factor-κB ligand ή RANKL) (ένα μόριο ουσιώδους σημασίας για το

σχηματισμό και τη δράση των οστεοκλαστών) και άλλες προ-οστεοκλαστογενετικές κυτοκίνες. Για την επαγωγή της απώλειας οστού από τον TNF είναι απαραίτητη η IL-1 (69). Με παρόμοιο «ενδοκρινικό» μηχανισμό, όπως με την έκκριση από το φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα του DKK-1 και την επακόλουθη απελευθέρωσή του στη συστηματική κυκλοφορία, μπορεί να ανασταλεί ο οστικός σχηματισμός. Πράγματι, τόσο τα επίπεδα του RANKL (70), όσο και του DKK-1 (61) έχουν βρεθεί αυξημένα στον ορό ασθενών με ΡΑ.

Η αντίθεση μεταξύ κλινικής βελτίωσης και επιδείνωσης της δομικής βλάβης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα υποδηλώνει την παρουσία διαφορετικών παθοφυσιολογικών διαδικασιών

Στη ΡΑ έχει περιγραφεί εκτενώς το παράδοξο φαινόμενο της συνεχιζόμενης ακτινολογικής εξέλιξης της αρθρικής βλάβης παρά την κλινικά παρατηρούμενη βελτίωση ή και ύφεση των συμπτωμάτων και σημείων της νόσου (71-76). Μολονότι δηλαδή το οίδημα, η ευαισθησία και η λειτουργικότητα των αρθρώσεων, καθώς και οι δείκτες φλεγμονής βελτιώνονται, ενίοτε δε θεαματικά, η αρθρική βλάβη συνεχίζεται (77). Η υποκλινική φλεγμονή του αρθρικού υμένα, ορατή μόνο με τη βοήθεια της μαγνητικής τομογραφίας (Magnetic resonance imaging ή MRI) και της υπερηχοτομογραφίας (Ultrasonography ή U/S) του μυοσκελετικού συστήματος, φαίνεται ότι ευθύνεται για την ακτινολογική επιδείνωση των βλαβών της κλινικά ασυμπτωματικής άρθρωσης (75). Τα παραπάνω υποδηλώνουν ότι οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που υπόκεινται της αρθρικής καταστροφής μπορεί να διαφέρουν από εκείνους που κυρίως ευθύνονται για τις κλινικές και βιολογικές εκδηλώσεις της φλεγμονής του αρθρικού υμένα (78).

Έχει φανεί ότι τα μακροφάγα του αρθρικού υμένα, αλλά όχι τα λεμφοκύτταρα, συσχετίζονται με την ακτινολογική πορεία και την έκβαση στη ΡΑ, ενώ τόσο οι λεμφοκυτταρικοί όσο και οι μη λεμφοκυτταρικοί πληθυσμοί συσχετίζονται με τα μέτρα της ενεργότητας της νόσου (79). Επιπρόσθετα, υπάρχουν μοντέλα ζώων που εμφανίζουν προοδευτικές διαβρώσεις των αρθρώσεων χωρίς την εμπλοκή των λεμφοκυττάρων (80). Είναι πιθανό ότι τα μακροφάγα του αρθρικού υμένα καθώς και άλλοι μη λεμφοκυτταρικοί κυτταρικοί πληθυσμοί όπως οι ινοβλάστες, μαζί με μόρια που εκκρίνουν, να παίζουν ρόλο στην αρθρική καταστροφή, ένα ρόλο ο οποίος συνεχίζεται ακόμα και όταν η φλεγμονή του

αρθρικού υμένα φαίνεται να υποχωρεί και ο οποίος λίγο μόνο επηρεάζεται από τη θεραπευτική παρέμβαση. Έχει περιγραφεί άλλωστε η δυνατότητα των μακροφάγων και των ινοβλαστών να δρουν ανεξάρτητα από άλλους μονοπύρηνους κυτταρικούς πληθυσμούς (80, 81). Από την άλλη μεριά, οι εκδηλώσεις της φλεγμονής του αρθρικού υμένα φαίνεται να αντανακλούν την παρουσία τόσο λεμφοκυτταρικών όσο και μη λεμφοκυτταρικών πληθυσμών στον αρθρικό υμένα και αποκρίνονται στις θεραπείες. Αναμφισβήτητα τα μακροφάγα, τα λεμφοκύτταρα και οι ινοβλάστες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους στον αρθρικό υμένα, μία αλληλεπίδραση που ποικίλλει ανάλογα με το στάδιο της νόσου (71).

ΟΙ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΕΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Ο ρόλος των ακτινογραφιών στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Στην καθ'ημέρα κλινική πράξη, οι ακτινογραφίες κυρίως των χεριών και των καρπών χρησιμεύουν στο να τεθεί η διάγνωση της ΡΑ, στην παρακολούθηση της δομικής βλάβης και την πρόγνωση της πορείας της νόσου στην πρώιμη αρθρίτιδα. Τα χαρακτηριστικά ευρήματα στις ακτινογραφίες αποτελούν ένα από τα κριτήρια του Αμερικάνικου Κολεγίου Ρευματολογίας (American College of Rheumatology ή ACR) για τη διάγνωση της ΡΑ (82). Οι ακτινογραφίες βοηθούν επίσης στη διαφορική διάγνωση της ΡΑ από άλλες παθήσεις των αρθρώσεων όπως την οστεοαρθρίτιδα, την ψωριασική αρθρίτιδα και τα νεοπλάσματα (83). Οι ακτινογραφίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου και για τον καθορισμό των μακροπρόθεσμων επιδράσεων της θεραπείας.

Η ΡΑ χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή των διαρθρώσεων, η οποία συντελεί στην καταστροφή αυτών και μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή ανικανότητα. Οι ακτινογραφίες αντανακλούν το μέγεθος της καταστροφής που έχει συντελεστεί, αφού αποκαλύπτουν την πραγματική τελική έκβαση της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της καταστροφής που έχει συσσωρευτεί από τη χρόνια φλεγμονή και την επιθετική αύξηση του πάννου εντός του φυσιολογικού οστού, του χόνδρου και των γύρω ιστών (84).

Οι ακτινογραφίες ως αξιόπιστα δεδομένα που κρατούν στο χρόνο δεν εξαρτώνται από την άμεση εκτίμηση των εξεταστών. Για το λόγο αυτό, είναι πολύ σημαντικές για την εκτίμηση της μακροπρόθεσμης συνολικής πορείας της νόσου σε μεγαλύτερα δείγματα όπως στις κλινικές μελέτες ή στις μελέτες παρατήρησης. Ενίοτε δε θεωρούνται ως η εξέταση εκλογής για το σκοπό αυτό (85). Μία σειρά διαδοχικών ακτινογραφιών του ίδιου ασθενή αποτελεί την απλούστερη και φθηνότερη μόνιμη

καταγραφή της αρθρικής βλάβης που έχει συσσωρευτεί εκ της νόσου. Καθώς η βλάβη είναι συνήθως μη αναστρέψιμη, οι δομικές βλάβες στις ακτινογραφίες καθρεφτίζουν τη συσσωρευμένη ενεργότητα της νόσου του παρελθόντος.

Η ακτινολογική εξέλιξη των βλαβών στη ΡΑ αποτελεί αντικείμενο μελέτης πολλών κλινικών δοκιμών που αφορούν τροποποιητικά της νόσου φάρμακα. Οι ακτινογραφίες μας επιτρέπουν να συλλάβουμε τη φυσική πρόοδο της νόσου όσον αφορά την καταστροφή της άρθρωσης και θεωρούνται ως μία από τις πιο σημαντικές παραμέτρους έκβασης της ΡΑ (86, 87). Η καθυστέρηση της ακτινολογικής προόδου αναφέρεται ως το κύριο χαρακτηριστικό για την τροποποίηση της νόσου (86, 87) και είναι μία εξαιρετική μέτρηση που εκτιμά την επιτυχία ή την αποτυχία των DMARDs.

Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των ακτινογραφιών

Τα πλεονεκτήματα των ακτινογραφιών είναι η αντικειμενική απεικόνιση της αρθρικής καταστροφής, το χαμηλό κόστος, η υψηλή διαθεσιμότητα, η δυνατότητα εκτίμησής των σε μελέτες με τυφλό τρόπο και ικανοποιητική αναπαραγωγικότητα μεταξύ των εξεταστών, καθώς και η ύπαρξη έγκυρων μεθόδων βαθμολόγησης των ακτινογραφικών ευρημάτων (88). Στα μειονεκτήματα των ακτινογραφιών περιλαμβάνονται η χρήση της ιονίζουσας ακτινοβολίας, η προβολή ανατομικών δομών επί άλλων λόγω της δισδιάστατης απεικόνισης τρισδιάστατων στοιχείων, η σχετικά χαμηλή ευαισθησία για την ανίχνευση της πολύ πρώιμης βλάβης και η αδυναμία εκτίμησης της τρέχουσας ενεργότητας της νόσου ή των αλλαγών στα μαλακά μόρια συμπεριλαμβανομένης της υμενίτιδας (89-91). Ένας επιπλέον περιορισμός των ακτινογραφιών είναι ότι οι αλλαγές στις απεικονιζόμενες βλάβες καθυστερούν να καταστούν αντιληπτές. Ενώ αλλαγές ανιχνεύονται εντός λίγων μηνών σε μεγάλες ομάδες ασθενών με ΡΑ, απαιτούνται τουλάχιστον 6-12 μήνες για να απεικονιστούν ακτινογραφικά σε έναν ασθενή. Με την εξαίρεση της καταγραφής της αρθρικής καταστροφής, οι ακτινογραφίες αδυνατούν να εκτιμήσουν άλλες παραμέτρους φτωχής έκβασης στη ΡΑ όπως την ανικανότητα για εργασία και τη μειωμένη λειτουργικότητα (92). Υπάρχει όμως στενή συσχέτιση μεταξύ της ακτινολογικής βλάβης και των μεταβλητών αυτών δυσμενούς έκβασης.

Ακτινογραφικά ευρήματα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η ΡΑ προσβάλλει συμμετρικά τις διαρθρώσεις. Ως διαρθρώσεις χαρακτηρίζονται οι αρθρώσεις που διαθέτουν αρθρική κοιλότητα με αρθρικό υγρό, αρθρικό χόνδρο και αρθρικό θύλακο (αποτελείται από δύο στιβάδες, τον ινώδη θύλακο προς τα έξω και τον αρθρικό υμένα προς τα έσω). Πιο αναλυτικά, προσβάλλει τις μεγάλες αρθρώσεις των ώμων, των αγκώνων, των ισχίων και των γονάτων και τις μικρότερες αρθρώσεις των άκρων χειρών και των άκρων ποδών. Δεν φείδεται κι άλλων διαρθρώσεων όπως των κροταφογοναθικών, των στερνοκλειδικών, των ακρωμιοκλειδικών κι άλλων, ενώ από τη σπονδυλική στήλη προσβάλλει μόνο την αυχενική μοίρα αυτής (ΑΜΣΣ). Στα χέρια, τη συχνότερη θέση προσβολής, η ΡΑ προσβάλλει κυρίως τις ακόλουθες αρθρώσεις:

1. την άρθρωση του καρπού, ειδικότερα δε τη στυλοειδή απόφυση της ωλένης και την κερκιδωωλένια άρθρωση
2. τις μετακαρπιοφαλαγγικές αρθρώσεις (ΜΚΦ)
3. τις εγγύς μεσοφαλαγγικές (ή αλλιώς φαλαγγοφαλαγγικές) αρθρώσεις (ΕΦΦ).

Οι άπω φαλαγγοφαλαγγικές αρθρώσεις (ΑΦΦ) δεν προσβάλλονται από τη ΡΑ.

Η χρόνια φλεγμονή στη ΡΑ προκαλεί αρκετές διαφορετικές ανατομικές αλλαγές οι οποίες οδηγούν σε μία αντίστοιχη ποικιλία ακτινογραφικών ευρημάτων (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Ανατομικές ανωμαλίες των διαρθρώσεων στη ΡΑ και αντίστοιχα ακτινολογικά ευρήματα.

| Ανατομική ανωμαλία | Ακτινολογικό εύρημα |
|--|--|
| Φλεγμονή του αρθρικού υμένα και ενδοαρθρική συλλογή υγρού | Οίδημα των μαλακών μοριών και διεύρυνση του μεσάρθριου διαστήματος |
| Απώλεια του αρθρικού χόνδρου | Στένωση του μεσάρθριου διαστήματος |
| Καταστροφή του απροστάτευτου από το χόνδρο οστού στα όρια της άρθρωσης | Οστέινες διαβρώσεις στα όρια της άρθρωσης |
| Καταστροφή του υποχόνδριου οστού | Οστέινες διαβρώσεις και σχηματισμός υποχόνδριων κύστεων |
| Ινώδης και οστέινη αγκύλωση | Αγκύλωση των οστών |
| Χαλαρότητα του αρθρικού θυλάκου και των συνδέσμων και ατροφία μεσόστεων μυών | Παραμόρφωση, υπεξάρθημα, ωλένια απόκλιση των δακτύλων |

Μπορεί λοιπόν να παρατηρηθούν (93):

1. οίδημα των μαλακών μοριών (Εικόνα 2) και διεύρυνση του μεσάρθριου διαστήματος λόγω της συλλογής φλεγμονώδους υγρού στην αρθρική κοιλότητα
2. περιαρθρική οστεοπενία (Εικόνα 3) απότοκος κυρίως της μη χρήσης της άρθρωσης

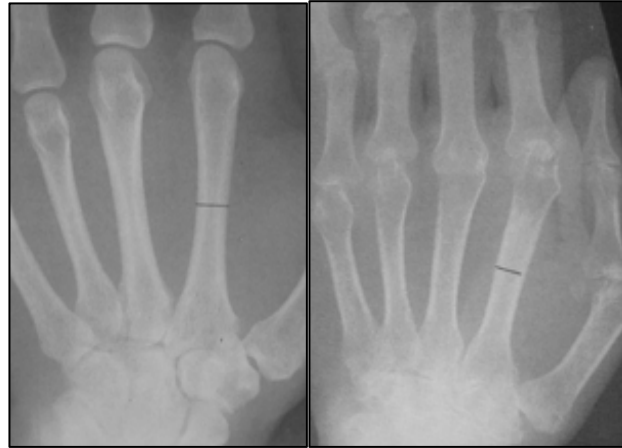
3. στένωση του μεσάρθριου διαστήματος (ΣΜΔ) (Εικόνα 4) απότοκος της καταστροφής του χόνδρου από το πάννους
4. διαβρώσεις των οστών στα εντός του αρθρικού θυλάκου όρια της άρθρωσης εκεί όπου ο φλοιός μένει απροστάτευτος από τον χόνδρο (περιαρθρικά) (Εικόνα 5)
5. υποχόνδριες διαβρώσεις και υποχόνδριες κύστεις λόγω της καταστροφής του υποχόνδριου οστού από το πάννους
6. υπεξάρθρημα, εξάρθρημα, μόνιμη παραμόρφωση/ δυσμορφία εξαιτίας της χαλάρωσης του θυλάκου και των συνδέσμων (Εικόνα 6) (Η χαλάρωση των συνδέσμων οδηγεί αρχικά σε ωλένια απόκλιση των ΜΚΦ αρθρώσεων κι ακολούθως σε υπεξαρθρήματα/ εξαρθρήματα. Η χαλάρωση ή η ρήξη του σκαφομηνοειδούς συνδέσμου προκαλεί ωλένια και παλαμιαία παρέκκλιση /κατεύθυνση του καρπού)
7. διάχυτη γενικευμένη οστεοπόρωση
8. ινώδης και οστέινη αγκύλωση
9. δευτεροπαθής εκφυλιστική αρθρίτιδα κι άλλου τύπου αλλοιώσεις στις αρθρώσεις που φέρουν βάρος, όπως είναι το ισχίο (Εικόνα 7) και οι αρθρώσεις των γονάτων (Εικόνα 8)

Οι πρώιμες ακτινογραφικές αλλαγές στη ΡΑ είναι το συμμετρικό οίδημα των μαλακών μορίων περιαρθρικά και η περιαρθρική οστεοπόρωση. Αν και αυτές οι αλλαγές είναι μη ειδικές, μπορούν να θέσουν την κλινική υποψία μίας υποκείμενης φλεγμονώδους κατάστασης. Επιπλέον στη ΡΑ, πρώιμες διαβρώσεις μπορούν να φανούν σε ειδικές εντοπίσεις στον καρπό. Αυτές ονομαστικά είναι το μέσο του σκαφοειδούς οστού, το μέσο του κεφαλωτού οστού, η άρθρωση του αγκιστρωτού οστού με τη βάση του μετακαρπίου του μικρού δακτύλου του χεριού, η άρθρωση του μετακαρπίου του αντίχειρα με το τραπεζοειδές/ μείζον πολύγωνο οστό, η στυλοειδής απόφυση της κερκίδας και η στυλοειδής απόφυση της ωλένης (94).

Καθώς η νόσος προχωρά, υπάρχει απώλεια του χόνδρου και των αρθρικών διαστημάτων του καρπού σε όλα τα διαμερίσματα. Το οίδημα των μαλακών ιστών μειώνεται και η περιαρθρική οστεοπόρωση γίνεται πιο διάχυτη. Οι αρχικές λεπτές διαβρώσεις του περιθωρίου της άρθρωσης γίνονται τελικά μεγάλες υποχόνδριες διαβρώσεις (94). Η χαλάρωση των συνδέσμων και η ατροφία των μεσόστεων μυών



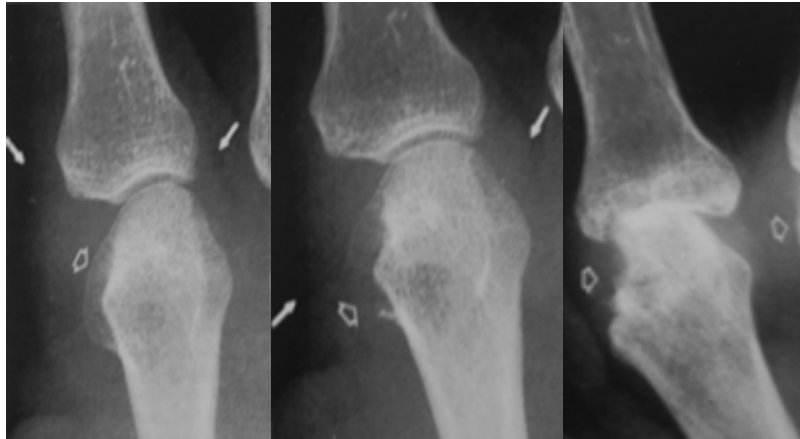
Εικόνα 2. Συμμετρική περιarthρική διόγκωση μαλακών μορίων.



Εικόνα 3. Περιοχική οστεοπενία μετρούμενη στο μέσο του μετακαρπίου οστού.



Εικόνα 4. Ομοιόμορφη στένωση του μεσάρθριου διαστήματος και οστική διάβρωση.



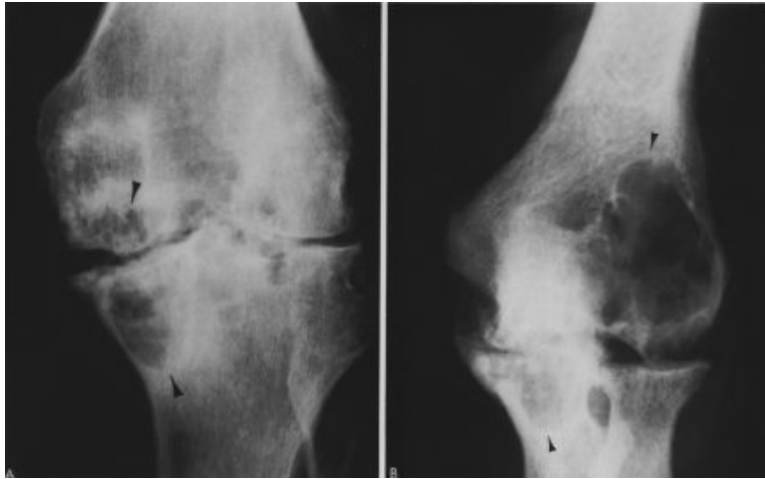
Εικόνα 5. Εξέλιξη διαβρωτικής αλλοίωσης στην κεφαλή μετακαρπίου οστού.



Εικόνα 6. Εξαρθρήματα και ωλένια απόκλιση των δακτύλων των χεριών.



Εικόνα 7. Προσβολή άρθρωσης του ισχίου από τη ΡΑ. Παρατηρούνται πρόπτωση της κεφαλής του μηριαίου οστού σε μικρή πύελο, οστεοπενία και μικρές διαβρώσεις.



Εικόνα 8.
Προσβολή κατά γόνυ άρθρωσης
από ΡΑ. Παρατηρούνται διάχυτη
οστεοπόρωση, ελάχιστα οστεόφυτα,
διαβρώσεις κι ευμεγέθεις συνοβιακές
κύστες.

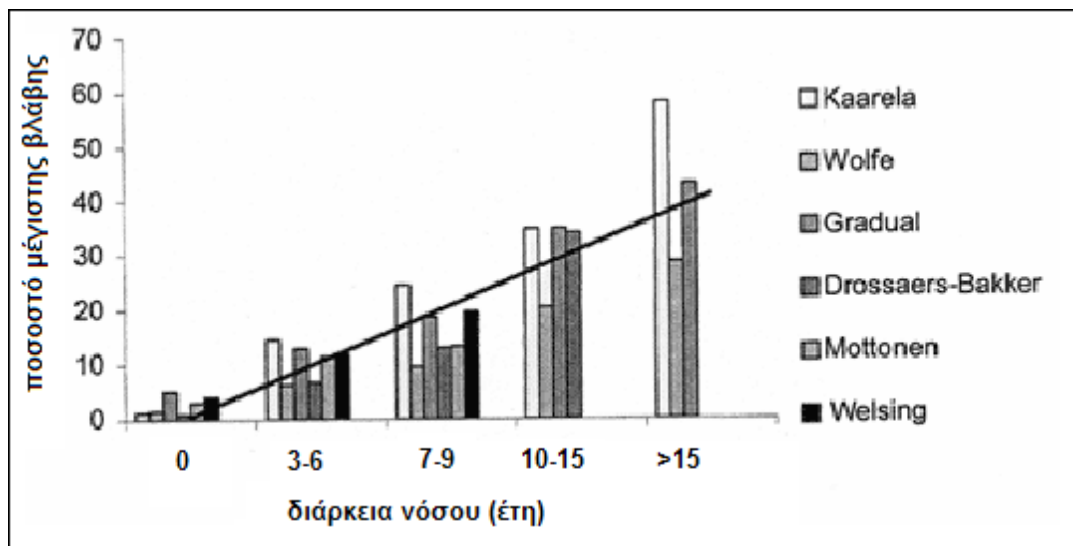
της άκρας χείρας καταλήγουν σε υπεξαρθρήματα/ εξαρθρήματα και σε ωλένια απόκλιση των δακτύλων. Καθώς αναπτύσσεται ακρωτηριαστική αρθρίτιδα, είναι δύσκολο να αναγνωρίσει κανείς το οποιοδήποτε αρθρικό διάστημα καθώς λαμβάνει χώρα η αγκύλωση του οστού.

Ένα ενδιαφέρον εύρημα στον καρπό των ασθενών με ΡΑ είναι επίσης το λεγόμενο «σύνδρομο της ωλένιας κεφαλής». Το σύνδρομο αυτό περιλαμβάνει άλγος, περιορισμό των κινήσεων και ραχιαία υπεροχή του περιφερικού άκρου της ωλένης η οποία έχει διαβρωθεί. Η διαβρωμένη και ανώμαλα τοποθετημένη κεφαλή της ωλένης προσκρούει στα διαμερίσματα του τένοντα του εκτείνοντος μυός στην ραχιαία επιφάνεια του καρπού. Ως αποτέλεσμα παράγεται τριβή στις επιφάνειες των τενόντων σε συνδυασμό με τενοντοθλακίτιδα, μία κατάσταση που οδηγεί στη λέπτυνση των τενόντων με επακόλουθη ρήξη αυτών αρχίζοντας από την ωλένια πλευρά του καρπού (95).

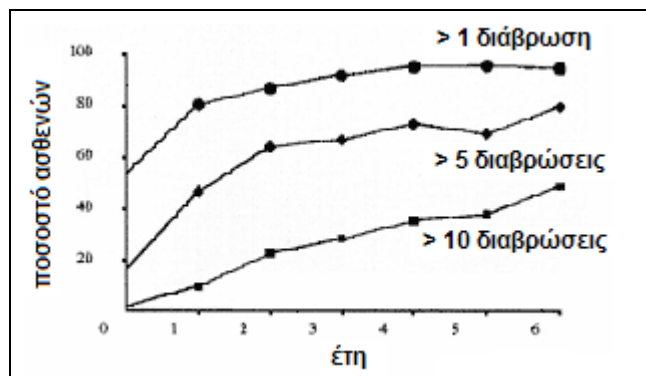
Η φυσική ιστορία της επιδεινούμενης αρθρικής βλάβης- Πρότυπα ακτινολογικής επιδείνωσης

Η καταστροφή των αρθρώσεων που εκτιμάται από τις ακτινογραφίες αυξάνεται κατά τη διάρκεια της πορείας της ΡΑ (96, 97). Το εύρημα αυτό είναι κοινό μεταξύ των μελετών παρατήρησης ανεξάρτητα από το σύστημα βαθμολόγησης που χρησιμοποιείται. Σε έξι μακρόχρονες προοπτικές μελέτες (18, 98-102), 103–378 ασθενείς με ΡΑ παρακολούθηθηκαν για περισσότερο από 20 έτη και φάνηκε ότι αρχικά οι ασθενείς εμφάνιζαν λιγότερο από 3% της μέγιστης πιθανής βλάβης. Το ποσοστό αυτό ανήλθε στο 11% στην 5ετία και στο 40% στην 20ετία. Η συνολική

μέση ετήσια αύξηση του βαθμού Sharp αντιστοιχούσε στο 1.8% περίπου της μέγιστης πιθανής βλάβης. Τα αποτελέσματα των έξι αυτών μελετών αναπαριστώνται σχηματικά στην Εικόνα 9. Το ίδιο βέβαια ισχύει μεμονωμένα για τις διαβρώσεις. Έτσι, ένα σύνολο πέντε προοπτικών μελετών έδειξαν ότι το 60–73% των ασθενών παρουσίαζαν μία ή περισσότερες διαβρώσεις στα χέρια και τους καρπούς εντός 12 μηνών από την έναρξη της νόσου (98, 103-108). Στη μελέτη των Machold και συν. (109), διαβρωτική νόσος αναπτύχθηκε στο 63.6% των ασθενών μετά από 3 χρόνια, με το 74.3% των διαβρώσεων να εμφανίζεται ήδη τον πρώτο χρόνο και την πλειοψηφία των διαβρώσεων (97.2%) στο τέλος του δεύτερου χρόνου, ενώ σε άλλη μία μελέτη (110), το 95% των ασθενών με PA είχε τουλάχιστον μία διαβρωμένη άρθρωση μετά από 6 χρόνια (Εικόνα 10).



Εικόνα 9. Εξέλιξη αρθρικής βλάβης σε μακρόχρονες μελέτες παρατήρησης (111).



Εικόνα 10. Ανάπτυξη νέων διαβρώσεων με την πάροδο του χρόνου (110).

Εντούτοις, ο ρυθμός της ακτινολογικής προόδου διαφέρει μεταξύ των ασθενών. Έτσι, ένα μικρό ποσοστό ασθενών με PA παρουσιάζει περισσότερο από 50% της μέγιστης δυνατής βλάβης /καταστροφής στα 5 πρώτα χρόνια από την έναρξη της νόσου, ενώ άλλοι ασθενείς δεν έχουν καμία βλάβη ούτε μετά από 20 χρόνια (111). Διαφορές στο ρυθμό της ακτινολογικής εξέλιξης εντοπίζονται και στον ίδιο ασθενή σε διαφορετικές χρονικές στιγμές της πορείας της νόσου του. Σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με PA υπάρχει μία σχετικά ταχεία ακτινολογική πρόοδος στα πρώτα λίγα έτη από την έναρξη της νόσου, η οποία ακολουθείται από ένα βραδύτερο ρυθμό εξέλιξης. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ακτινολογική απεικόνιση των διαβρώσεων και της JNS είναι ορατή σε ποσοστό >67% των ασθενών εντός των δύο πρώτων ετών από την έναρξη της νόσου και προοδεύει ταχύτερα κατά τη διάρκεια της πρώτης 5ετίας της νόσου (108, 112, 113). Η παρατήρηση αυτή βέβαια έχει γίνει από πολύ παλιά (72, 114-116). Η ανατομική βλάβη μπορεί να φτάσει στο μέγιστο κατά τα 2 πρώτα έτη της πορείας της νόσου (117), γεγονός που επιβάλλει την επαγρύπνηση του κλινικού γιατρού για έγκαιρη έναρξη επιθετικής θεραπείας. Σε μία πρόσφατη 10ετή μελέτη αφορούσα αποκλειστικά τις αρθρώσεις των καρπών επιβεβαιώθηκαν τα παραπάνω, καθώς βρέθηκε ότι ο ρυθμός της ακτινολογικής καταστροφής του καρπού ήταν ταχύτερος στα πρώιμα στάδια ενώ αργότερα επιβραδύνθηκε (118).

Σε αντίθεση με τις προαναφερθείσες μελέτες, υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία περί σχετικά σταθερού ρυθμού ακτινολογικής εξέλιξης των βλαβών κατά τη διάρκεια των ετών. Έτσι, σε μία μελέτη αναφέρεται ένας γενικά σταθερός ρυθμός επιδείνωσης με ελάχιστες ενδείξεις αύξησης τα πρώτα 5 έτη και χωρίς καμία ένδειξη για επιβράδυνση του ρυθμού στη 2^η δεκαετία (100), ενώ σε μία δεύτερη μελέτη ο ρυθμός της ακτινολογικής εξέλιξης νέων, έως τώρα ανέπαφων αρθρώσεων προοδευτικά μειωνόταν, ενώ ο αντίστοιχος ρυθμός για τις ήδη προσβεβλημένες αρθρώσεις αυξανόταν, οδηγώντας σε συνολικό σταθερό ρυθμό ακτινολογικής προόδου κατά την 5ετία (110).

Ακόμα όμως κι εάν η ακτινολογική εξέλιξη στη PA εκληφθεί ως γραμμική διαδικασία σε ομαδικό επίπεδο, κάθε ασθενής παρουσιάζει διαφορετικό τύπο προόδου των βλαβών (100, 103, 104, 110). Οι Graudal και συν. περιέγραψαν τους πιθανούς τύπους/ σχέδια της ακτινολογικής εξέλιξης των βλαβών (98). Πέντε κύριοι τύποι ακτινολογικής προόδου ταυτοποιήθηκαν: 1) καμία ακτινολογική πρόοδος

(σπάνιος τύπος, συχνότητα μικρότερη από 1%), 2) βραδεία ή μέτρια έναρξη, με επακόλουθη επιταχυνόμενη πρόοδο (39%), 3) μέτρια προς ταχεία έναρξη και αργότερα σταθερό ρυθμό προόδου (11%), 4) ταχεία έναρξη, αλλά με έναν κατοπινό ελαττωμένο ρυθμό προόδου (30%) και 5) βραδεία έναρξη, ακολούθως επιτάχυνση και αργότερα επιβράδυνση (20%). Ο Scott πρότεινε ότι αυτά τα σχέδια θα μπορούσαν να μειωθούν σε 4 παρόμοια: 1) γραμμική πρόοδος 2) ταχεία έναρξη κι ακολούθως πλατό 3) βραδεία έναρξη με επακόλουθη επιτάχυνση 4) καμία πρόοδος (111).

Πρόοδος της ακτινολογικής βλάβης σε διαφορετικές αρθρώσεις

1. Διαφορές μεταξύ των αρθρώσεων όσον αφορά την έκταση της βλάβης από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα

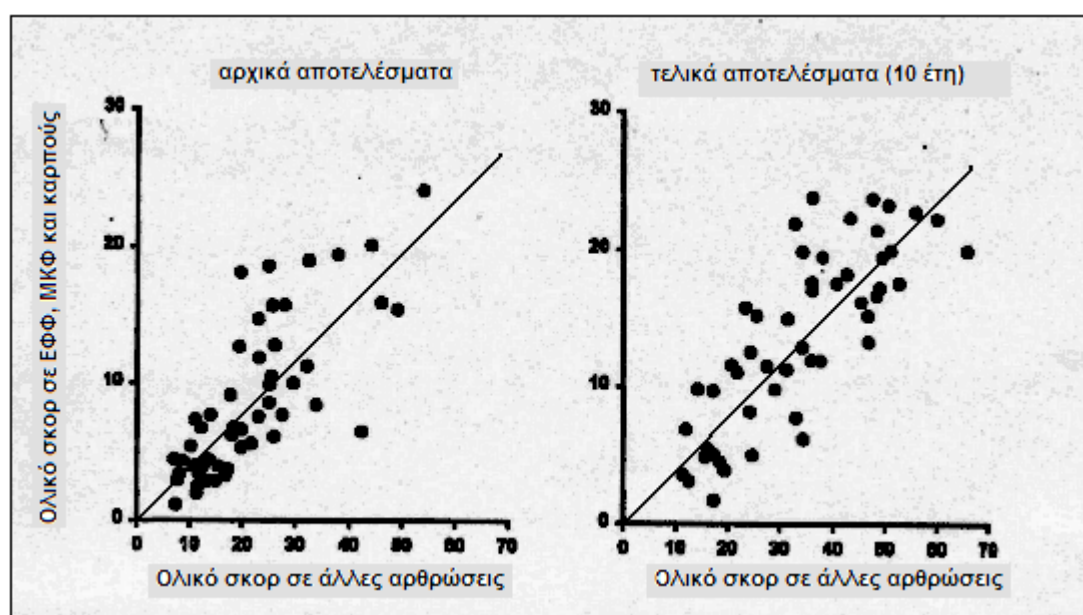
Υπάρχουν σαφείς διαφορές μεταξύ των αρθρώσεων όσον αφορά την έκταση της βλάβης που προκαλείται σε αυτές από τη ΡΑ. Οι καρποί και οι αρθρώσεις των χεριών για παράδειγμα παρουσιάζουν την περισσότερη βλάβη. Η παρατήρηση αυτή προέρχεται από σειρές Φιλανδών ασθενών με ΡΑ σε αναφορές των Kaarela και συν. (99, 119-123). Ένα σύνολο 103 ασθενών με οροθετική ΡΑ παρακολούθηθηκε επί 25ετία (99). Οι αρθρώσεις των καρπών παρουσίαζαν τις μεγαλύτερες καταστροφικές βλάβες: μετά την παρέλευση 20 ετών, το 18% των καρπών είχε καταστραφεί τελείως και μόνο το 25% παρέμενε χωρίς διαβρώσεις (119). Οι ΜΤΦ αρθρώσεις επίσης παρουσίαζαν συχνά βλάβες: μετά την 20ετία, το 62% έφερε διαβρώσεις, και το 24% είχε σοβαρές βλάβες (120). Άλλες αρθρώσεις – όπως αγκώνες, ισχία, και ώμοι – παρουσίαζαν λιγότερο συχνά βλάβες (121-123).

2. Διαφορές μεταξύ των αρθρώσεων όσον αφορά το χρόνο της προσβολής από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Είναι γνωστό ότι οι καρποί και οι μικρές αρθρώσεις των χεριών προσβάλλονται πολύ πρώιμα από τη ΡΑ. Εντούτοις, σύμφωνα με τους Hulsmans και συν. (110), οι μικρές αρθρώσεις των ποδιών, ιδιαίτερα δε η 5^η ΜΤΦ άρθρωση, διαβρώνονται νωρίτερα από εκείνες των χεριών. Κι άλλες μελέτες συμφωνούν ότι πρώιμες διαβρωτικές αλλαγές μπορεί να ανιχνευτούν νωρίτερα στα δάκτυλα των ποδιών (5, 114, 115). Δυστυχώς όμως οι ακτινογραφίες των άκρων ποδιών δεν είναι

συχνά διαθέσιμες στις αναδρομικές μελέτες, οπότε η ακτινολογική εξέλιξη μπορεί να βασιστεί μόνο στις ακτινογραφίες των χεριών και των καρπών. Φαίνεται άλλωστε ότι η αξιοπιστία είναι καλύτερη στα χέρια από ό,τι στα πόδια, τουλάχιστον στις πιο σοβαρές περιπτώσεις.

Η βλάβη στις μεγάλες αρθρώσεις φαίνεται πως επίσης επισυμβαίνει νωρίς. Το 20% των ασθενών με RA παρουσιάζει κάποιου βαθμού βλάβη σε τουλάχιστον μία μεγάλη άρθρωση εντός του πρώτου έτους από την έναρξη της νόσου, ενώ το 50% των ασθενών εντός 6 ετών. Η ακτινολογική βλάβη στις μεγάλες αρθρώσεις σχετίζεται σημαντικά με τη βλάβη στα χέρια και τα πόδια (Εικόνα 11), το δείκτη λειτουργικής ανικανότητας και τη συσσωρευτική ενεργότητα της νόσου (124).



Εικόνα 11. Συσχέτιση μεταξύ βλάβης σε χέρια-καρπούς και άλλες περιφερικές (μεγάλες) αρθρώσεις (124).

Επούλωση των διαβρώσεων

Στους περισσότερους ασθενείς οι βλάβες επιδεινώνονται με την πάροδο του χρόνου ή παραμένουν στάσιμες. Κι ενώ στο παρελθόν η επούλωση των διαβρωτικών βλαβών σπανίως αναφερόταν, ολοένα και περισσότερες μελέτες περιγράφουν φαινόμενα επούλωσης ή έστω μερικής επιδιόρθωσης των διαβρώσεων στους ασθενείς με εγκατεστημένη RA (125-132). Το φαινόμενο της επούλωσης περιλαμβάνει την επαναφλοίωση των διαβρώσεων, το γέμισμα των διαβρώσεων με νέο οστό, και τη δευτεροπαθή οστεοαρθρίτιδα με σκλήρυνση του οστού και σχηματισμό οστεοφύτων. Στην εικόνα 12 παρατίθεται ένα περιστατικό επούλωσης (126). Οι Menninger και συν



Εικόνα 12. α) Ακτινογραφική απεικόνιση αριστερού καρπού σε ασθενή με RA προ θεραπείας με MTX. Τα όρια των οστών του καρπού είναι δυσδιάκριτα λόγω της στένωσης των μεσάρθριων διαστημάτων. Υποχόνδριες κυστικές αλλοιώσεις αναγνωρίζονται στη στυλοειδή απόφυση και την κεφαλή της ωλένης. β) Ο ίδιος ασθενής 5 έτη μετά θεραπεία με MTX. Τα όρια των οστών του καρπού διακρίνονται σαφέστερα. Οι κυστικές αλλοιώσεις έχουν γεμίσει με νέο οστό (126).

εξετάζοντας ακτινογραφίες χεριών και ποδιών επί μία τριετία διαπίστωσαν επιδιόρθωση/επούλωση στο 9% των αρθρώσεων (133). Σύμφωνα με άλλες μελέτες (134, 135), το ποσοστό των ασθενών με RA που παρουσιάζουν επιδιόρθωση της βλάβης σε τουλάχιστον μία άρθρωση κυμαίνεται από 7.2 έως 10.7%. Το φαινόμενο της επούλωσης παρατηρείται συνήθως σε μία άρθρωση μετά 4-6 έτη παρακολούθησης και έπεται κατά προσέγγιση διετούς περιόδου ύφεσης στην εν λόγω άρθρωση. Σύμφωνα με μία πρόσφατη εργασία (134), το φαινόμενο αυτό είναι συχνότερο στους ασθενείς με μεγαλύτερη συνολική δομική καταστροφή. Αν και η παρατήρηση αυτή εν πρώτοις φαίνεται παράδοξη, μπορεί να ερμηνευθεί λογικά από το γεγονός ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν περισσότερες προσβεβλημένες αρθρώσεις που δυνητικά θα μπορούσαν να επουλωθούν. Άλλωστε η επούλωση διαπιστώνεται πιο εύκολα στις αρθρώσεις που φέρουν μεγάλες διαβρώσεις, ενώ στην περίπτωση των μικρών διαβρώσεων αυτή είναι δύσκολο να παρατηρηθεί. Επιπλέον, θεωρητικά είναι επόμενο ότι οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης θα είναι περισσότερο κινητοποιημένοι επί έντονης φλεγμονής/δομικής καταστροφής στα πλαίσια της γενικότερης ομοιοστασίας του οργανισμού. Το γεγονός δε ότι, παρά την επούλωση της βλάβης σε μεμονωμένες αρθρώσεις, ο συνολικός βαθμός της ακτινολογικής βλάβης αυξάνει με την πάροδο του χρόνου δεικνύει ότι η εξέλιξη των βλαβών συνεχίζει σε άλλες θέσεις και ότι η επούλωση αποτελεί τοπικό φαινόμενο (129).

Περαιτέρω έρευνα χρειάζεται για να απαντηθούν ακριβώς ερωτήματα όπως πόσο συχνή είναι η επούλωση, πόσο σημαντική είναι η επιδιόρθωση (δηλ. αν η αναδομημένη άρθρωση είναι περισσότερο λειτουργική από μία άλλη που δεν

εμφανίζει σημάδια επούλωσης), πόσος χρόνος απαιτείται για την επούλωση και πώς η επούλωση μπορεί καλύτερα να εκτιμηθεί.

Συστήματα βαθμολόγησης των ακτινολογικών βλαβών

Η ακτινογραφία είναι ένα αντικειμενικό τεκμήριο που μπορεί να εκτιμηθεί από διαφορετικούς ερευνητές σε διαφορετικά χρονικά σημεία και οι νέες τεχνολογίες όπως η ψηφιοποίηση μπορούν να διευκολύνουν ακόμα περισσότερο την εκτίμηση. Όμως, η κύρια δυσκολία στην ερμηνεία της ακτινολογικής προόδου είναι η ποσοτική περιγραφή των αλλαγών με την πάροδο του χρόνου και η αξιοπιστία του οποιουδήποτε συστήματος βαθμολόγησης. Η κατανόηση των ακτινολογικών βαθμολογιών στις μελέτες παρατήρησης και τις κλινικές δοκιμές απαιτεί βασικές γνώσεις των συστημάτων βαθμολόγησης των ακτινολογικών βλαβών.

Τα πρώτα συστήματα που αναπτύχθηκαν από τους Steinbrocker (136), Sievers (137), Kellgren (138, 139) και Berens (140) αποτελούσαν σφαιρικές εκτιμήσεις του συνολικού βαθμού/ μεγέθους της αρθρικής καταστροφής. Με άλλα λόγια, οι μέθοδοι αυτοί χρησιμοποιούσαν ολιγόβαθμες κατηγορικές κλίμακες (π.χ. 0-5, 0-8) και παρείχαν έναν συνολικό βαθμό βλαβών για όλες τις αρθρώσεις. Η χρήση τέτοιων κλιμάκων περιόριζε την ανάλυση σε ένα μικρό αριθμό κατηγοριών (141). Ενώ όμως η κατηγοριοποίηση αυτή είναι θεμιτή στις επιδημιολογικές μελέτες, η σχετικότητα των ομάδων που προκύπτουν, για την εκτίμηση της εξέλιξης της δομικής βλάβης στις κλινικές δοκιμές, είναι περιορισμένη. Επιπλέον, οι κλίμακες αυτές βασιζόνταν στη χειρότερη δυνατή ανωμαλία και για το λόγο αυτό παρουσίαζαν μεγάλη λοξότητα. Το μεγαλύτερο όμως μειονέκτημα των συστημάτων αυτών ήταν η χαμηλή ευαισθησία για την ανίχνευση εκτεταμένων διαφορών μεταξύ των ασθενών αλλά και κλινικά σημαντικών αλλαγών με την πάροδο του χρόνου στον ίδιο ασθενή ενόσω βρίσκεται στο ίδιο στάδιο (142, 143).

Στη συνέχεια ακολούθησαν συστήματα στα οποία η εκτίμηση των αλλαγών εστιαζόταν σε κάποιες ξεχωριστές αρθρώσεις και όχι στο σύνολο αυτών. Στον Πίνακα 2 ανακεφαλαιώνονται μερικές από τις μεθόδους που έχουν προταθεί για την περιγραφή και την ποσοτικοποίηση των ακτινογραφικών ευρημάτων στη ΡΑ. Οι μέθοδοι που έχουν επικρατήσει είναι εκείνη του Sharp (144), του Larsen (145, 146) και οι πολλές παραλλαγές τους (5, 144, 145, 147-157). Αρκετά άλλα συστήματα βαθμολόγησης που έχουν προταθεί αποτελούν ελάχιστες διαφοροποιήσεις των

μεθόδων του Larsen ή του Sharp. Αυτά περιλαμβάνουν τη μέθοδο Genant (152, 158) και εκείνη που επινοήθηκε από τους Rau και Herborn (159).

Πίνακας 2. Συστήματα βαθμολόγησης στη PA.

| Χρονολογία | Συγγραφέας (κύριο χαρακτηριστικό/ πλεονέκτημα) |
|------------|--|
| 1909 | Nichols & Richard (ακτινολογικά σημεία PA) |
| 1949 | Steinbrocker (κριτήρια APA) |
| 1963 | Kellgren (πρότυπα φιλμ αναφοράς) |
| 1971 | Sharp (βαθμός διαβρώσεων και στένωσης μεσάρθριων διαστημάτων, μόνο χέρια) |
| 1976 | Trentham & Masi (λόγος βλαβών καρπού/ μετακαρπίων) |
| 1977 | Larsen (χρήση πρότυπων φιλμ αναφοράς για κάθε άρθρωση) |
| 1983 | Genant (διαβρώσεις και στένωση μεσαρθρίων διαστημάτων βάσει πρότυπων φιλμ αναφοράς) |
| 1985 | Scott (βαθμός διαβρώσεων, στένωσης μεσάρθριων διαστημάτων, μη ευθυγράμμισης των αρθρούμενων οστών και ολικός) |
| 1987 | Kaye & Nance (βαθμός διαβρώσεων, στένωσης μεσάρθριων διαστημάτων, μη ευθυγράμμισης των αρθρούμενων οστών και ολικός) |
| 1989 | van der Heijde (η μέθοδος του Sharp για χέρια & πόδια) |

Παρά τα ορισμένα πλεονεκτήματά τους, κανένα από αυτά δεν χρησιμοποιείται ευρέως. Στη Β.Αμερική χρησιμοποιείται εκτενώς η μέθοδος του Sharp. Στην Ευρώπη εφαρμόζεται συχνότερα η μέθοδος του Larsen. Η μέθοδος του Sharp παρέχει το υψηλότερο επίπεδο λεπτομερειών, πιθανά επειδή παρέχει δύο βαθμούς, έναν για τις διαβρώσεις και έναν για τη ΣΜΔ. Έχει αποδειχθεί χρήσιμη στις μελέτες και φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητη στην πρόωμη νόσο (160). Η μέθοδος του Larsen είναι εξίσου ακριβής με εκείνη του Sharp στην ανίχνευση των αλλαγών μακροπρόθεσμα (161). Τα δύο συστήματα (Sharp και Larsen) έχει βρεθεί ότι συσχετίζονται σημαντικά μεταξύ τους (141). Η μέθοδος του Larsen είναι ευκολότερη στη χρήση, καταναλώνει λιγότερο χρόνο και προτιμάται λόγω της απλότητάς της.

Το ιδανικό σύστημα βαθμολόγησης

Η ποσοτικοποίηση των βιολογικών φαινομένων ήταν ανέκαθεν προαπαιτούμενο στην Ιατρική. Η ποσοτικοποίηση όμως της καταστροφής των αρθρώσεων είναι δύσκολη. Σύμφωνα με τον Sharp, η ιδανική μέτρηση της ακτινολογικής προόδου θα έπρεπε να περιλαμβάνει την ποσοτική εκτίμηση του όγκου κάθε διάβρωσης ανά mm^3 (87, 162). Η δισδιάστατη ακτινογραφία δεν επιτρέπει την εκτίμηση της διάστασης του όγκου, γι' αυτό χρησιμοποιούμε βαθμονομημένες

κλίμακες. Το μειονέκτημα των συστημάτων είναι ότι η ακριβής τιμή κάθε βαθμού δεν είναι ακριβώς ορισμένη. Π.χ. μία διάβρωση με βαθμό 4 μπορεί να μην είναι ακριβώς διπλάσια σε όγκο από μία διάβρωση με βαθμό 2. Επίσης η διαφορά 4-3 στη βαθμολογία μπορεί να μην είναι ισότιμη με τη διαφορά 3-2.

Επιπρόσθετα, μία μέθοδος βαθμολόγησης θεωρείται αξιόπιστη όταν υπάρχει συμφωνία μεταξύ των εκτιμήσεων διαφορετικών βαθμολογητών (interrater reliability) καθώς και μεταξύ των εκτιμήσεων του ίδιου βαθμολογητή (intrarater reliability) για το βαθμό ίδιων ακτινολογικών βλαβών (163, 164). Η αξιοπιστία των μετρήσεων μεταξύ των βαθμολογητών (interrater reliability) είναι υψηλή για την εξέλιξη των βλαβών. Εντούτοις οι απόλυτοι βαθμοί μπορεί να διαφέρουν σημαντικά από βαθμολογητή σε βαθμολογητή. Με άλλα λόγια, κάθε βαθμολογητής έχει το δικό του τρόπο/ επίπεδο να εκτιμά τις βλάβες, ο οποίος είναι σταθερός μεταξύ των εκτιμήσεων του αλλά ενδέχεται να διαφέρει από εκείνον άλλων βαθμολογητών, συνολικά όμως η πρόοδος των βλαβών εκτιμάται ισότιμα από τους βαθμολογητές. Για το λόγο αυτό είναι προτιμότερη η εκτίμηση της προόδου της ακτινολογικής βλάβης για τη σύγκριση μελετών παρά η χρήση των απόλυτων βαθμών στις διάφορες χρονικές στιγμές (165).

Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά που απαιτείται να διαθέτουν τα συστήματα βαθμολόγησης των ακτινολογικών βλαβών παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Προφίλ ποιότητας των ακτινολογικών μεθόδων βαθμολόγησης στη ΡΑ

| |
|--|
| Ευαισθησία στις αλλαγές |
| Αξιοπιστία (intra & interobserver reliability) |
| Εγκυρότητα (σε σύγκριση με άλλες μεταβλητές έκβασης) |
| Απλότητα (ευκολία στη χρήση) |
| Μεταδοτικότητα (ευκολία στην εκμάθηση) |
| Χρόνος εφαρμογής |
| Κόστος σε κλινικές μελέτες |

Οι αλλαγές που εκτιμώνται

Οι απεικονιζόμενες στις ακτινογραφίες αλλαγές στις αρθρώσεις εκ της ΡΑ περιλαμβάνουν το οίδημα των μαλακών ιστών, την περιαρθρική οστεοπόρωση, τις περιαρθρικές και τις υποχόνδριες διαβρώσεις, τη ΣΜΔ, τη μη ευθυγράμμιση των αρθρούμενων οστών, τα υπεξαρθρήματα, τις αγκύλωσεις και το σχηματισμό κύστεων. Τα ευρήματα αυτά ποικίλλουν ανάμεσα στους ασθενείς και με την πάροδο του χρόνου. Καμία από τις υπάρχουσες μεθόδους δεν διαπραγματεύεται όλα αυτά τα

χαρακτηριστικά, ενώ είναι άγνωστο το ποσό της πληροφορίας που χάνεται κατά την εξαίρεση ορισμένων ευρημάτων από την εκτίμηση. Δεδομένου ότι η παρουσία των διαβρώσεων είναι το πιο ειδικό χαρακτηριστικό της ΡΑ, τα περισσότερα συστήματα βαθμολόγησης εστιάζουν κυρίως σε αυτές και στη ΣΜΔ. Ο Πίνακας 4 δείχνει τα ακτινογραφικά ευρήματα τα οποία αξιολογεί κάθε μέθοδος.

Πίνακας 4. Τύποι βλαβών ΡΑ που εκτιμούν τα διάφορα συστήματα βαθμολόγησης.

| Μέθοδος | Διαβρώσεις | ΣΜΔ | Οστεοπόρωση | Οίδημα μαλακών μορίων | Υπεξαρθρήματα | Αγκυλώσεις | Κύστες |
|-----------------------|------------|-----|-------------|-----------------------|---------------|------------|--------|
| Sharp | + | + | | | | + | |
| Van der Heijde/ Sharp | + | + | | | + | + | |
| Larsen | + | + | + | + | | | |
| Scott/ Larsen | + | + | + | + | + | | + |
| Rau/ Larsen | + | + | + | | | | |
| Genant | + | + | | | + | + | |
| Ratingen | + | + | | | | | |
| SENS | + | + | | | + | + | |
| Short erosion scale | + | + | | | | | |

Ποιες αρθρώσεις πρέπει να εκτιμώνται ακτινογραφικά στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Τόσο για διαγνωστικούς σκοπούς όσο και για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου ή τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της θεραπείας οι ακτινογραφίες των άκρων χειρών, των καρπών και των άκρων ποδών επαρκούν. Οι αρθρώσεις αυτές προσβάλλονται από τη ΡΑ πρώιμα και πιο συχνά συγκριτικά με άλλες αρθρώσεις (87). Η ακτινολογική βλάβη στα χέρια και τους καρπούς θεωρείται ότι παρέχει μία εικόνα της συνολικής δομικής βλάβης που έχει υποστεί ένας ασθενής και για το λόγο αυτό η αξιολόγηση της προτείνεται ως αντιπροσωπευτικό μέτρο της συνολικής αρθρικής βλάβης (166). Επιπρόσθετα, η βλάβη στις μικρές αρθρώσεις αντανακλά αλλά και προβλέπει τη βλάβη στις μεγάλες αρθρώσεις (167), πιθανά δε και στην ΑΜΣΣ (168, 169). Άλλωστε οι ακτινολογικές βλάβες απεικονίζονται καλύτερα στις μικρότερες παρά στις μεγαλύτερες αρθρώσεις.

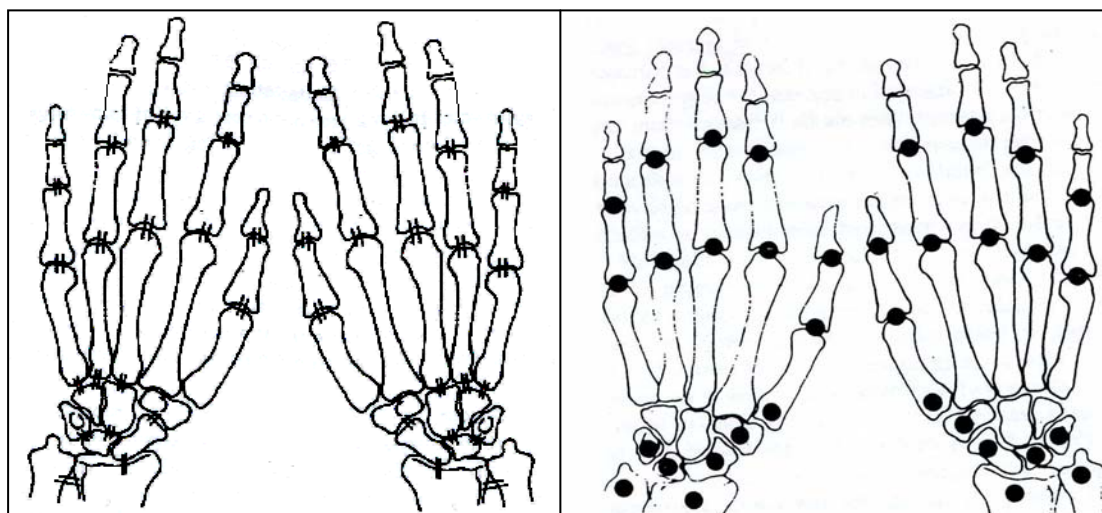
Θεωρείται αυτονόητο ότι οι ακτινογραφίες αυτές θα πρέπει να διενεργούνται αμφοτερόπλευρα. Η απεικόνιση του ενός χεριού και του ενός ποδιού θα οδηγούσε σε

απώλεια σημαντικού ποσού πληροφορίας. Ακτινογραφίες στις μεγάλες αρθρώσεις θα πρέπει να λαμβάνονται μόνο επί κλινικών ενδείξεων.

Η μέθοδος Sharp και οι τροποποιήσεις της

1. Η μέθοδος Sharp

Η μέθοδος Sharp περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον ίδιο τον Sharp το 1971 (144) και εστίαζε στα χέρια και στους καρπούς. Αρχικά, ο Sharp πρότεινε να εκτιμώνται σε κάθε χέρι 29 περιοχές για διαβρώσεις και 27 για ΣΜΔ. Ακολούθως το σύστημα απλοποιήθηκε προς εκτίμηση μόνο 17 περιοχών για διαβρώσεις και 18 για ΣΜΔ σε κάθε χέρι (Εικόνα 13) (170). Σε αυτό το τελευταίο σύστημα, κάθε διάβρωση βαθμολογείται με το βαθμό 1, με μέγιστο τους 5 βαθμούς για κάθε άρθρωση, παρέχοντας συνολικό βαθμό διάβρωσης από 1-170. Η ΣΜΔ βαθμολογείται με 1 βαθμό εάν είναι εστιακή, με 2 βαθμούς εάν είναι διάχυτη (μείωση του μεσάρθριου διαστήματος <50%), με 3 βαθμούς εάν είναι σοβαρή (μείωση του μεσάρθριου διαστήματος >50%) και με 4 βαθμούς εάν υπάρχει αγκύλωση. Η μέγιστη λοιπόν βαθμολογία για τη ΣΜΔ ανά άρθρωση είναι 4 βαθμοί, ενώ η συνολική βαθμολογία για την ΣΜΔ κυμαίνεται από 0-144.



Εικόνα 13. Μέθοδος Sharp: αρθρώσεις που βαθμολογούνται χωριστά για στένωση μεσάρθριου διαστήματος (διπλή γραμμή) και για διαβρώσεις (κύκλος).

2. Η κατά van der Heijde τροποποιημένη μέθοδος Sharp

Η τροποποιημένη αυτή μέθοδος περιλαμβάνει την εκτίμηση των διαβρώσεων σε 16 αρθρώσεις σε κάθε χέρι και καρπό και σε 6 αρθρώσεις σε κάθε πόδι (171). Οι διαβρώσεις αυτές βαθμολογούνται με βάση μία κλίμακα από 0-5 στα χέρια, η οποία εξαρτάται από την επιφάνεια της προσβεβλημένης περιοχής, και από 0-10 στα πόδια. Πιο αναλυτικά οι διαβρώσεις βαθμολογούνται ως εξής:

0 = Φυσιολογική κατάσταση

1 = Διακριτές διαβρώσεις

2 έως 3 = Μεγαλύτερες διαβρώσεις ανάλογα με την προσβεβλημένη επιφάνεια

4 = Διαβρώσεις εκτεινόμενες ως το μέσο του οστού

5 = Πλήρης καταστροφή

Ο συνολικός βαθμός διάβρωσης κυμαίνεται από 0-160 στα χέρια και από 0-120 στα πόδια.

Η ΣΜΔ εκτιμάται σε 15 αρθρώσεις σε κάθε χέρι και καρπό και σε 6 αρθρώσεις σε κάθε πόδι με βάση μία κλίμακα από 1-4. Ο βαθμός για τη ΣΜΔ κυμαίνεται από 0-120 στα χέρια και από 0-48 στα πόδια. Έτσι, ο ολικός βαθμός κυμαίνεται από 0-448. Αύξηση κατά 1 μονάδα στη βαθμολογία ισοδυναμεί με μία νέα διαβρωμένη ή στενωμένη στο μεσάρθριο διάστημά της άρθρωση και θεωρείται ως προοδευτική νόσος.

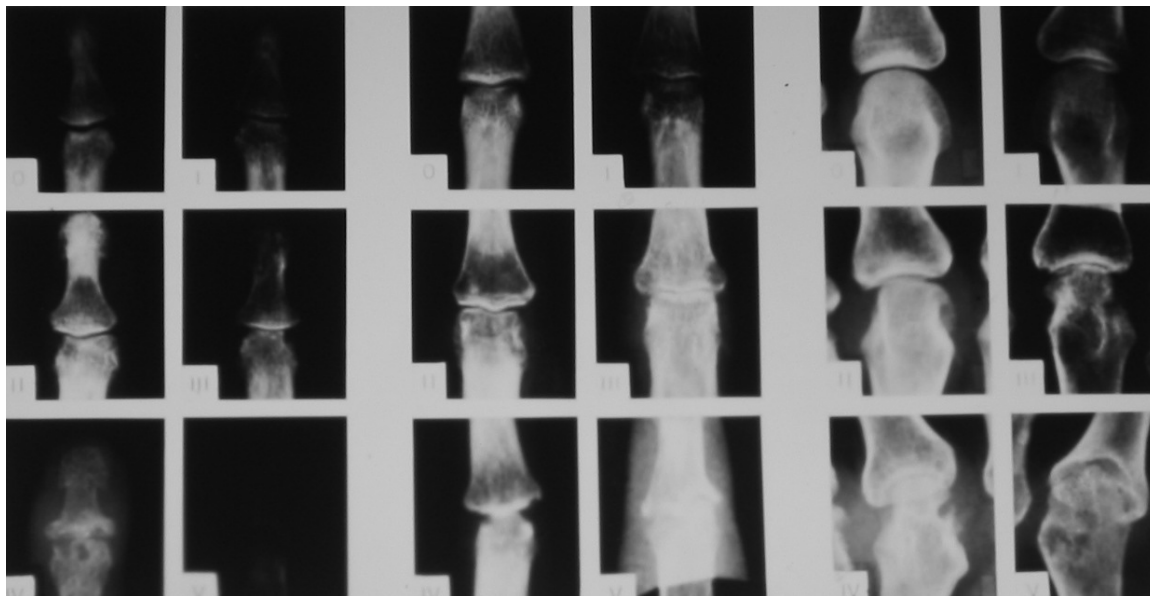
3. Η κατά Genant τροποποιημένη μέθοδος Sharp

Στην τροποποιημένη αυτή μέθοδο, ο Genant επέκτεινε την κλίμακα για τις διαβρώσεις και την κλίμακα για τη ΣΜΔ από 6-βαθμη σε 8-βαθμη και από 5-βαθμη σε 9-βαθμη αντίστοιχα με προσαυξήσεις 0.5 βαθμών (152). Έτσι, με την τροποποίηση αυτή ο βαθμός διάβρωσης ανά άρθρωση κυμαίνεται από 0 έως 3.5, ενώ ο βαθμός της ΣΜΔ από 0 έως 4. Οι διαβρώσεις εκτιμώνται σε 14 αρθρώσεις σε κάθε χέρι και καρπό, ενώ η ΣΜΔ σε 13 αρθρώσεις. Έτσι, ο ολικός βαθμός κυμαίνεται από 0 έως 202, συνήθως δε ο μέγιστος βαθμός στρογγυλοποιείται στην τιμή 200.

Η μέθοδος Larsen

Το σύστημα εκτίμησης των ακτινογραφιών ασθενών με ΡΑ, το οποίο περιγράφηκε από τους Larsen, Dale και Eek (145, 172) είναι διεθνώς αναγνωρισμένο και αναφέρεται ως μέθοδος του Larsen. Το συγκεκριμένο σύστημα έχει υποστεί

αρκετές τροποποιήσεις (145, 147, 151, 166, 173-176). Η μέθοδος αυτή (145, 173) χρησιμοποιεί ένα σύνολο πρωτότυπων ακτινολογικών φιλμ (Εικόνα 14) και ταξινομεί τις δομικές βλάβες κάθε εκτιμώμενης άρθρωσης σε ένα από έξι πιθανά στάδια, κυμαινόμενα από τη φυσιολογική κατάσταση (0 βαθμοί) έως τις σοβαρές καταστροφικές βλάβες (5 βαθμοί).



Εικόνα 14. Πρωτότυπα ακτινολογικά φιλμ που απεικονίζουν βλάβες σταδίων 0-5 σε ΑΦΦ, ΕΦΦ και ΜΚΦ αρθρώσεις σύμφωνα με τη μέθοδο Larsen (145).

Πιο αναλυτικά, η βαθμολόγηση των σταδίων της αρθρικής καταστροφής διενεργείται ως εξής (145):

Βαθμός 0: Φυσιολογική κατάσταση. Μπορεί να υπάρχουν ανωμαλίες του οστού που δεν σχετίζονται με τη ΡΑ, όπως εναπόθεση οστού στο περιθώριο της άρθρωσης

Βαθμός I: Ασήμαντη/ μικρή ανωμαλία. Είναι παρούσες μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες βλάβες: οίδημα των μαλακών ιστών περιαρθρικά, περιαρθρική οστεοπόρωση και μικρή ΣΜΔ. Όταν είναι εφικτό χρησιμοποιείται για σύγκριση μία φυσιολογική ετερόπλευρη ή μία προηγούμενη ακτινογραφία της άρθρωσης του ίδιου ασθενούς. Τα πρωτότυπα φιλμ στο στάδιο αυτό παρέχουν μία χαρακτηριστική απεικόνιση οστεοπόρωσης και ΣΜΔ, ενώ δεν έχει γίνει καμία προσπάθεια για την ανάδειξη της εμφάνισης του οιδήματος των μαλακών ιστών. Το οίδημα των μαλακών ιστών και η οστεοπόρωση μπορεί να είναι αναστρέψιμα. Το στάδιο αυτό αναπαριστά λοιπόν μία πρώιμη φάση αρθρίτιδας ή μία απώτερη φάση χωρίς καταστροφή. Παρόμοια απεικόνιση μπορεί να υπάρξει απουσία αρθρίτιδας στη μεγάλη ηλικία, ή σε τραυματικές κι άλλες καταστάσεις.

Βαθμός II: Σαφής πρώιμη ανωμαλία. Παρουσία διαβρώσεων και ΣΜΔ ανάλογη με τα πρωτότυπα φιλμ αντίστοιχου σταδίου. Η παρουσία διάβρωσης είναι υποχρεωτική εκτός από τις αρθρώσεις που φέρουν βάρος.

Βαθμός III: Μέσου βαθμού καταστροφική ανωμαλία. Παρουσία διαβρώσεων και ΣΜΔ ανάλογη με τα πρωτότυπα φιλμ αντίστοιχου σταδίου. Η παρουσία διάβρωσης είναι υποχρεωτική σε όλες τις αρθρώσεις ανεξαρτήτου εάν φέρουν ή όχι βάρος.

Βαθμός IV: Σοβαρού βαθμού καταστροφική ανωμαλία. Παρουσία διαβρώσεων και ΣΜΔ ανάλογη με τα πρωτότυπα φιλμ αντίστοιχου σταδίου. Η παραμόρφωση/δυσμορφία του οστού είναι παρούσα στις αρθρώσεις που φέρουν βάρος.

Βαθμός V: Ακρωτηριαστική ανωμαλία. Οι αρχικές αρθρικές επιφάνειες έχουν εξαφανιστεί. Μέγιστου βαθμού παραμόρφωση των οστών στις αρθρώσεις που φέρουν βάρος. Η μετατόπιση/εξάρθρωμα και η αγκύλωση των οστών, οι οποίες παρουσιάζονται απώτερα και δευτεροπαθώς, δε θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη σταδιοποίηση. Αν όμως είναι παρούσες, η διαβάθμιση θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με την συνοδό καταστροφή ή παραμόρφωση του οστού.

Το παρόν σύστημα (145) δεν είναι ειδικό για τη ΡΑ. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση των βλαβών στις αρθρώσεις των άκρων σε άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως είναι η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και η ψωριασική αρθρίτιδα. Το σύστημα όμως αυτό δεν είναι κατάλληλο για την εκτίμηση της νεανικής αρθρίτιδας ή των αρθροπαθειών της παιδικής ηλικίας όπου υπάρχει ανώμαλη ανάπτυξη των επιφύσεων (145).

Αν και πρωτότυπες ακτινογραφίες είναι διαθέσιμες για τις περισσότερες αρθρώσεις, η μέθοδος Larsen εστιάζει κυρίως στα χέρια και στα πόδια. Ωστόσο, όλες οι διαρθρώσεις μπορούν να συμπεριληφθούν στο σύστημα Larsen, αρκεί σε κάθε περίπτωση να αναφέρονται οι αρθρώσεις που αξιολογήθηκαν καθώς και η μέγιστη βαθμολογία. Στα χέρια, κάθε ΕΦΦ και ΜΚΦ άρθρωση βαθμολογείται βάσει κλίμακας από 0-5, ενώ οι αρθρώσεις του καρπού βάσει κλίμακας από 0-25 (ουσιαστικά ο καρπός αξιολογείται συνολικά ως μία άρθρωση σε κλίμακα 0-5 και ο βαθμός των βλαβών του πολλαπλασιάζεται επί 5). Στα πόδια, η κλίμακα που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση των βλαβών σε κάθε δεύτερη έως πέμπτη μεταταρσιοφαλαγγική άρθρωση (ΜΤΦ) και κάθε πρώτη μεσοφαλαγγική άρθρωση κυμαίνεται από 0-5. Αυτό δίνει ένα συνολικό βαθμό από 0-200 (150 στα χέρια και στον καρπό και 50 στα πόδια). Ο δείκτης Larsen ενός ασθενούς μπορεί να αντιστοιχεί στην ξεχωριστή συγκεντρωτική βαθμολογία των βλαβών των χεριών, των καρπών και

των ποδιών ή στο συνολικό βαθμό όλων των περιοχών (173). Οι Kaarela και Kautiainen (99) πρότειναν να αξιολογούνται οι βλάβες στις 10 ΜΚΦ αρθρώσεις, στους καρπούς (θεωρούμενοι ως 2 αρθρώσεις) και στη 2^η – 5^η ΜΤΦ άρθρωση αμφοτερόπλευρα (ολικός βαθμός κυμαινόμενος από 0-100). Σύμφωνα με τον Larsen, οι μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις στους αντίχειρες και τα μεγάλα δακτύλα των ποδιών μπορεί να μην μας δώσουν πρόσθετες πληροφορίες, οπότε μπορούν να παραληφθούν (173).

Επιπλέον, σύμφωνα με τον Larsen, ο αριθμός των διαβρωμένων αρθρώσεων είναι μία πρόσθετη, απλή μέτρηση που μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την εκτίμηση των ακτινογραφιών (173).

Προβλήματα μεθόδου Larsen

Υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί της πρωτότυπης μεθόδου Larsen, μερικοί εκ των οποίων παραμένουν και μετά τις τροποποιήσεις αυτής (159):

A. Στη ΡΑ το οίδημα των μαλακών μορίων και η περιοχική οστεοπόρωση είναι δείκτες της ενεργότητας της φλεγμονής οι οποίοι αναπτύσσονται και υποστρέφουν πολύ πρώιμα. Στη μέθοδο του Larsen, το οίδημα των μαλακών μορίων και η περιαρθρική οστεοπόρωση αποτελούν τα κύρια χαρακτηριστικά του βαθμού I των βλαβών. Βλάβες τέτοιου τύπου σε μεμονωμένες αρθρώσεις μπορούν εύκολα να υποστρέψουν από το στάδιο 1 στο στάδιο 0, ενώ στα επόμενα στάδια 2-5, η βελτίωση, εφόσον υπάρξει, συνήθως απαιτεί μία εκτεταμένη χρονική περίοδο (159). Δυστυχώς, οι αλλαγές από το στάδιο 0 στο στάδιο 1 και αντιστρόφως ενδέχεται να έχουν μία σημαντική επίδραση στη συνολική βαθμολογία, ιδιαίτερα όταν εκτιμώνται περιπτώσεις με πρώιμη ΡΑ (159). Επιπρόσθετα, η απεικόνισή τους εξαρτάται από την τεχνική αλλά και από την ποιότητα των ακτινογραφιών, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι διαφορές στην τεχνική ή οι ακτινογραφίες πτωχής ποιότητας μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα των πολυκεντρικών κλινικών μελετών. Σε μερικές δε αρθρώσεις, όπως στις ΜΚΦ και τις ΜΤΦ αρθρώσεις 3 και 4, το οίδημα των μαλακών μορίων είναι δύσκολο να εκτιμηθεί άμεσα. Επιπλέον, το οίδημα των μαλακών μορίων αποτελεί μέρος της φλεγμονώδους διαδικασίας και δεν είναι προγνωστικό της συνολικής καταστροφής των αρθρώσεων (177).

Για τους παραπάνω λόγους, ο Larsen εγκατέλειψε αργότερα την αξιολόγηση της περιαρθρικής οστεοπενίας και του οιδήματος των μαλακών μορίων και, χωρίς να

παραλείπει την αναφορά στα πρωτότυπα φιλμ, πρότεινε τις ακόλουθες νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την εφαρμογή της μεθόδου του (173):

Βαθμός 0 = Ακέραια όρια οστού και φυσιολογικό μεσάρθριο διάστημα

Βαθμός 1 = Διάβρωση διαμέτρου $< 1 \text{ mm}$ ή ΣΜΔ

Βαθμός 2 = Μία ή περισσότερες μικρές διαβρώσεις διαμέτρου $> 1 \text{ mm}$

Βαθμός 3 = Σαφείς/ έντονες διαβρώσεις

Βαθμός 4 = Σοβαρές διαβρώσεις, χωρίς συνήθως εναπομείναν μεσάρθριο διάστημα.

Τα όρια του οστού μερικώς διατηρούνται.

Βαθμός 5 = Ακρωτηριαστικές αλλαγές, όπου τα όρια του οστού έχουν πλήρως καταστραφεί.

Β. Μερικές φορές, ειδικότερα κατά τη διαβρωτική φάση της αρθρίτιδας, μπορεί ο βαθμός της διάβρωσης να είναι ανακόλουθος εκείνου της ΣΜΔ, διότι η χαλάρωση των συνδέσμων των αρθρώσεων και η παρουσία υπερβολικής ποσότητας φλεγμαίνοντος αρθρικού υγρού μπορεί να προκαλέσει τη διεύρυνση του μεσάρθριου διαστήματος. Στην περίπτωση αυτή, ο βαθμός της διάβρωσης θα πρέπει να παίζει τον καθοριστικό ρόλο στη σταδιοποίηση (145).

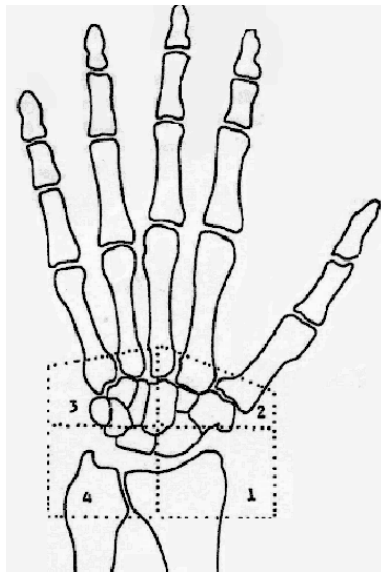
Γ. Άλλοτε είναι δύσκολο να εκτιμηθεί εάν η ΣΜΔ είναι πραγματική ή αντανακλά το αρχικό στάδιο ενός υπεξάρθρηματος. Τη ΣΜΔ μιμείται όχι μόνο το υπεξάρθρημα αλλά και η ελάχιστη κάμψη των ΜΚΦ και ΕΦΦ αρθρώσεων στην οποία καταφεύγει ο ασθενής λόγω του πόνου από την έκταση των χεριών του για τη ακτινολογική λήψη.

Το υπεξάρθρημα και το εξάρθρημα είναι υπεύθυνο και για ένα άλλο πρόβλημα. Στην περίπτωση που το εξάρθρημα είναι σοβαρό ώστε ένα οστό να εμποδίζει την απεικόνιση των ορίων των γειτονικών οστών, καθίσταται δύσκολη ή και αδύνατη η απεικόνιση του μεγέθους των διαβρωτικών αλλαγών. Το φαινόμενο αυτό απαντά συχνότερα στα δάκτυλα των ποδιών. Δεν υπάρχει γενική συμφωνία για την αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων. Αν οι εν λόγω αρθρώσεις εξαιρεθούν της εκτίμησης πιθανώς δεν θα έχουν εκτιμηθεί οι αρθρώσεις με τις περισσότερες σοβαρές βλάβες, ενώ αν συμπεριληφθούν διακυβεύεται η ορθότητα των αποτελεσμάτων (178).

Δ. Όπως έχει αναφερθεί οι ακτινογραφίες είναι δισδιάστατες εικόνες τρισδιάστατων αντικειμένων. Ο σχηματισμός υποχόνδριων κύστεων θεωρείται ως η συνέπεια της καταστροφής του υποχόνδριου οστού από το πάννους και μπορεί να προκληθεί από την κατά μέτωπο (en face) απεικόνιση ορισμένων διαβρώσεων. Ενδέχεται δηλαδή ο σχηματισμός κύστεων και η διάβρωση να αντανακλούν την ίδια διαδικασία.

Μολονότι οι κύστεις αποτελούν ενίοτε το κύριο χαρακτηριστικό της καταστροφής των αρθρώσεων, δεν εκτιμώνται από τα 2 κύρια συστήματα βαθμολόγησης (178).

Ε. Ένα άλλο πρόβλημα είναι η εκτίμηση του καρπού ως μία άρθρωση, γεγονός που σημαίνει ότι ο καρπός αξιολογείται ισότιμα με μία μικρή άρθρωση δακτύλου, αν και έχει μια αξιοσημείωτα μεγαλύτερη αρθρική επιφάνεια. Με σκοπό να υπερνικηθεί η δυσαναλογία αυτή στην εκτίμηση του καρπού έχει προταθεί ο βαθμός της συνολικής βλάβης του καρπού να πολλαπλασιάζεται επί 5 (179) ή η άρθρωση του καρπού να μην αξιολογείται συνολικά αλλά να διαιρείται σε 4 τεταρτημόρια τα οποία να εκτιμώνται ξεχωριστά (Εικόνα 15) (176).



Εικόνα 15. Προτεινόμενος χωρισμός άρθρωσης καρπού σε 4 τεταρτημόρια (176).

ΣΤ. Ένα μειονέκτημα της μεθόδου του Larsen, όπως και όλων των ημιποσοτικών τεχνικών βαθμολόγησης, είναι η σχέση μεταξύ της έκτασης του ευρήματος στο ακτινολογικό φιλμ και της βαθμολογίας που προσδίδεται στο εύρημα αυτό. Η ιδανική μέθοδος βαθμολόγησης θα αντανακλούσε το μέγεθος της ακτινολογικής αλλαγής. Έτσι, βαθμός βλάβης ίσος με 4 θα αντιστοιχούσε στη διπλάσια βλάβη ενός βαθμού ίσου με 2 και κάθε βήμα κατά μήκος της κλίμακας θα ήταν ισότιμο ανεξάρτητα εάν προχωρούσε από το στάδιο 1 στο 2 ή από το στάδιο 4 στο 5. Οι υπάρχουσες μέθοδοι δυστυχώς δεν διαθέτουν τα ιδανικά αυτά χαρακτηριστικά. Έτσι, στη πρωτότυπη μέθοδο του Larsen, μία άρθρωση που αναπτύσσει μία μικρή διάβρωση βαθμολογείται πλέον με βαθμό 2 αντί 0, ενώ η ίδια άρθρωση θα πρέπει σχεδόν ολοκληρωτικά να καταστραφεί για να αυξηθεί ο βαθμός των βλαβών της κατά 2 κλίμακες από το 2 στο 4 (178). Το πρόβλημα αυτό, το οποίο μερικώς ξεπερνά η νέα σταδιοποίηση του

Larsen (173), δεικνύει ότι η ποσοτικοποίηση των βλαβών πρέπει να αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό οιασδήποτε μεθόδου εκτίμησης των ακτινολογικών βλαβών (178).

Z. Ένα γενικό χαρακτηριστικό της μεθόδου του Larsen είναι η τάση να δίδεται περισσότερο βάρος στις μικρές αλλαγές στην πρώιμη νόσο από ό,τι στις μεγαλύτερες αλλαγές στην προχωρημένη νόσο (178). Η έμφαση δηλαδή στην εκτίμηση των πρώιμων διαβρωτικών αλλαγών είναι δυσανάλογα μεγαλύτερη από εκείνη στις αψότερες μεταβολές. Χαρακτηριστικά μία μικρή διάβρωση (στάδιο 2) αναπαριστά το 40% της μέγιστης πιθανής καταστροφής (στάδιο 5). Το σημαντικό αυτό μειονέκτημα ευθύνεται για το λεγόμενο «ceiling effect», που ο ίδιος ο Larsen έχει αναφέρει για τη μέθοδό του (147). Η μέθοδος του Sharp επίσης μειονεκτεί λόγω του «ceiling effect» (178). Επομένως, δεν είναι γνωστό εάν το πλατό που παρατηρείται μετά 8-12 έτη από την έναρξη της νόσου αντιπροσωπεύει την αληθινή πορεία της ρευματοειδούς βλάβης ή οφείλεται στη χαμηλή ισχύ των συστημάτων βαθμολόγησης όταν οι ανατομικές βλάβες αγγίζουν τα υψηλότερα επίπεδα.

H. Η μέθοδος Larsen δεν είναι ικανή να αναγνωρίσει φαινόμενα επούλωσης. Σε αντίθεση με αναπόδεικτες δηλώσεις στη βιβλιογραφία ότι τα φαινόμενα αυτά είναι ιδιαίτερος σπάνια, επούλωση παρατηρείται σε μακροπρόθεσμες μελέτες παρατήρησης ασθενών με ΡΑ που έλαβαν επαρκή και επιθετική θεραπεία. Καθώς όμως μία ενεργός διάβρωση βαθμολογείται ισάξια με μία διάβρωση η οποία είναι ανενεργή και ήδη σκληρυντική, το φαινόμενο της επούλωσης δεν θα συλληφθεί εκτός εάν οι μικρότερες διαβρώσεις εξαφανιστούν. Παρομοίως, η μέθοδος δεν είναι ικανή να εκτιμήσει τη δευτεροπαθή οστεοαρθρίτιδα, ένα χαρακτηριστικό το οποίο μπορεί να επισυμβεί μετά τη λήξη της φλεγμονώδους διαδικασίας (159).

Τροποποιήσεις της μεθόδου Larsen

1. Η κατά Scott τροποποιημένη μέθοδος Larsen

Στο σύστημα αυτό έχουν γίνει ελάχιστες τροποποιήσεις στην αρχική κλίμακα του Larsen, με το βαθμό 1 να αλλάζει, ώστε να περιλάβει τις διαβρώσεις/ κύστες με διάμετρο <1mm, και το βαθμό 2 να τροποποιείται, ώστε να περιλάβει μία ή περισσότερες διαβρώσεις με διάμετρο >1mm και διάσπαση στο όριο του φλοιού του οστού (153, 179). Η τροποποίηση αυτή προσφέρει μεγαλύτερη συσχέτιση ανάμεσα στους σκόρες.

2. Η μέθοδος Ratingen

Η μέθοδος αυτή, η οποία είναι επίσης γνωστή ως κατά Rau τροποποιημένη μέθοδος Larsen (159, 180), περιλαμβάνει την εκτίμηση 32 αρθρώσεων σε χέρια και πόδια (8 ΕΦΦ αρθρώσεων των χεριών, 2 μεσοφαλαγγικών του αντίχειρα, 10 ΜΚΦ, των 2 καρπών άμφω και 10 ΜΤΦ). Χρησιμοποιείται μία κλίμακα από 0-5. Στα στάδια 2-5 επιχειρείται μία μάλλον ημιποσοτική περιγραφή της απώλειας της περιοχής της αρθρικής επιφάνειας, όπου η καταστροφή της άρθρωσης διαβαθμίζεται ως ποσοστό <25%, 26-50%, 51-75% και >75% της συνολικής αρθρικής επιφάνειας. Η βαθμολογία κυμαίνεται από 0-160.

Απλά συστήματα βαθμολόγησης

Τα συστήματα αυτά επιχειρούν να διευκολύνουν τη βαθμολόγηση των ακτινολογικών βλαβών στην κλινική πράξη ελαττώνοντας τον αριθμό των αρθρώσεων που εκτιμώνται καθώς και την πολυπλοκότητα των συστημάτων βαθμολόγησης. Ο Wolfe ανέπτυξε μία βραχεία κλίμακα διαβρώσεων, ορμώμενος από το σύστημα Larsen. Η βραχυσμένη αυτή κλίμακα μείωσε τον αριθμό των αρθρώσεων που εκτιμά η μέθοδος Larsen από 28 σε 12, εκτιμώντας 6 αρθρώσεις σε κάθε χέρι (3 περιοχές σε καρπό και 3 ΜΚΦ αρθρώσεις) (181). Η τροποποιημένη αυτή μέθοδος λειτουργεί εξ ίσου καλά με την πρότυπη μέθοδο Larsen και έχει βελτιωμένες ιδιότητες βαθμολόγησης.

Η van der Heijde περιέγραψε μία απλοποιημένη μέθοδο βαθμολόγησης διαβρώσεων και ΣΜΔ (Simple erosion narrowing score ή SENS), η οποία προέκυψε από το σύστημα Sharp/ van der Heijde (182). Αντί να σταδιοποιεί τις αρθρώσεις βάσει των διαβρώσεων και της ΣΜΔ, η απλοποιημένη αυτή μέθοδος απλά τις αθροίζει. Θετική βαθμολογία καταγράφεται όταν μία άρθρωση παρουσιάζει διάβρωση ή ΣΜΔ. Η ολική βαθμολογία κυμαίνεται από 0-86.

Γενικές συστάσεις των ειδικών και αναπάντητα ερωτήματα για τα συστήματα αξιολόγησης των ακτινολογικών βλαβών

Οι ειδικοί (180) συμφωνούν ότι:

1. Η εκτίμηση των βλαβών στις ακτινογραφίες θα πρέπει να γίνεται με τη βοήθεια μεγεθυντικού φακού.
2. Στην αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνονται και τα δάκτυλα των ποδιών, δεδομένου ότι συχνά συμβαίνει να αποτελούν τη μόνη περιοχή διαβρωτικών αλλαγών στην πρώιμη νόσο. Άλλωστε η εκτίμησή τους μπορεί να γίνει εύκολα.
3. Οι διαβρώσεις και η ΣΜΔ θα πρέπει να αξιολογούνται, ενώ δεν υπάρχει ιδιαίτερος λόγος να εκτιμώνται άλλα χαρακτηριστικά (87).
4. Τα υπεξαρθρήματα δεν πρέπει να συγχέονται με τη ΣΜΔ.
5. Η κλίμακα βαθμολόγησης θα πρέπει να είναι απλή και ακριβής ώστε να εξασφαλιστεί η εύκολη εκμάθηση και η εφαρμογή αυτής στην πράξη.

Οι ειδικοί δεν έχουν καταλήξει σε συμφωνία ως προς τα ακόλουθα θέματα:

1. Εάν κάποιες αρθρώσεις μπορούν να εξαιρεθούν από την εκτίμηση ή εάν το μέγεθος των αρθρώσεων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.
2. Εάν ο καρπός θα πρέπει να βαθμολογείται σαν σύνολο, σε τεταρτημόρια ή μόνο στις προσβεβλημένες περιοχές.
3. Εάν η ΣΜΔ θα πρέπει να αξιολογείται χωριστά ή μαζί με τους άλλους τύπους βλαβών.
4. Εάν είναι πιθανό να συμπεριληφθούν φαινόμενα επούλωσης σε ένα σύστημα βαθμολόγησης.
5. Σύγκυση επικρατεί και όσον αφορά την αξιολόγηση των χειρουργημένων αρθρώσεων. Δεν έχει διευκρινισθεί εάν είναι προτιμότερο να βαθμολογηθεί μία χειρουργημένη άρθρωση με την υψηλότερη πιθανή βαθμολογία ή αν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ο τελευταίος διαθέσιμος προεγχειρητικός βαθμός. Στην περίπτωση δε που η άρθρωση αυτή εξαιρεθεί από την εκτίμηση, πιθανώς θα έχει απολεσθεί η πιο σοβαρή πρόοδος (178).

Η παράμετρος του χρόνου

Η αξιολόγηση των ακτινογραφικά απεικονιζόμενων βλαβών απαιτεί χρόνο. Ο Wassenberg και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι ο χρόνος που απαιτείται για τη βαθμολόγηση 7 ακτινογραφιών χεριών και ποδιών ήταν 3,9 λεπτά όταν γινόταν χρήση του συστήματος Larsen, 19 λεπτά με το σύστημα Sharp, 25 λεπτά με τη μέθοδο Sharp/ van der Heijde και 9 λεπτά με τη μέθοδο Ratingen (183). Σε μία άλλη

εργασία, αναφέρεται ότι ο χρόνος που απαιτήθηκε για βαθμολόγηση 7 ακτινογραφιών χεριών και ποδιών ήταν 25 λεπτά για τη μέθοδο Sharp/ van der Heijde και 7 λεπτά για την απλοποιημένη μέθοδο αξιολόγησης των διαβρώσεων και των ΣΜΔ (182). Επομένως, ένα μειονέκτημα του συστήματος Sharp/ van der Heijde για την καθημερινή χρήση του είναι ότι καταναλώνει πολύ χρόνο, παράμετρος η οποία μειώνει την πρακτική αξία του.

Σειρά εκτίμησης των ακτινογραφιών

Η βαθμολόγηση των ακτινογραφικών βλαβών των ασθενών που μετέχουν σε μία μελέτη μπορεί να γίνει με πολλούς τρόπους: 1) ανά ασθενή και κατά χρονολογική σειρά, 2) ανά ασθενή αλλά χωρίς να είναι γνωστή η χρονολογική ακολουθία, ή 3) με εντελώς τυχαία σειρά (184, 185). Η τυχαία σειρά βαθμολόγησης μειονεκτεί, δεδομένου ότι η ποιότητα των ακτινογραφιών μπορεί να ποικίλει σε σημαντικό βαθμό οδηγώντας σε σφάλμα κατά τη μέτρηση. Εντούτοις, φαίνεται ότι αποτελεί ικανοποιητικό μέσο αξιολόγησης των μεθόδων βαθμολόγησης. Η βαθμολόγηση κατά γνωστή χρονολογική σειρά εισάγει ένα σφάλμα στην εκτίμηση, λόγω του ότι θα αναμένεται ότι οι βλάβες θα έχουν προοδεύσει με την πάροδο του χρόνου. Η «ανάγνωση» όμως των ακτινογραφιών κατά γνωστή χρονολογική σειρά αποτελεί την πιο ευαίσθητη μέθοδο και δύναται να δείξει σταθερή επιδείνωση, ενώ η εκτίμηση με άλλη σειρά των ακτινογραφιών προτείνουν στασιμότητα της βλάβης για περίπου 12 μήνες παρακολούθησης (184). Η βαθμολόγηση των ακτινογραφιών κατά χρονολογική σειρά μπορεί να υπερεκτιμά την εξέλιξη, όμως μειώνει το σφάλμα της μέτρησης (184). Σύμφωνα δε με άλλη μελέτη, ο τρόπος αυτός βαθμολόγησης παρουσιάζει αυξημένη ευαισθησία για την ανίχνευση κλινικά σχετικών αλλαγών στους ασθενείς χωρίς να υπερεκτιμά άλλες μη σχετιζόμενες αλλαγές (186). Πολλοί ερευνητές συνιστούν η βαθμολόγηση να γίνεται κατά γνωστή χρονολογική σειρά (186).

Τρόποι υπολογισμού της ακτινολογικής εξέλιξης & η ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά

Η πρόοδος της ακτινολογικής βλάβης εκτιμάται συνήθως απλά από τη διαφορά στο βαθμό της ακτινολογικής βλάβης μεταξύ δύο χρονικών σημείων. Ως

εναλλακτικός τρόπος υπολογισμού της ακτινολογικής εξέλιξης (71) προτείνεται η μέτρηση του ποσοστού της αλλαγής:

$$\frac{(\text{τελικός ακτινολογικός βαθμός}-\text{αρχικός ακτινολογικός βαθμός}) \cdot 100\%}{\text{αρχικός ακτινολογικός βαθμός}}$$

Το ποσοστό αυτό προφανώς δεν μπορεί να υπολογιστεί όταν ο αρχικός βαθμός είναι 0. Στην περίπτωση αυτή μπορεί να γίνει χρήση του ποσοστού εκείνου όπου η πραγματική αλλαγή εκφράζεται ως ένα ποσοστό της μέγιστης πιθανής αλλαγής σε κάθε ασθενή (187):

$$\frac{(\text{τελικός ακτινολογικός βαθμός}-\text{αρχικός ακτινολογικός βαθμός}) \cdot 100\%}{\text{μέγιστη πιθανή βαθμολογία}-\text{αρχικός ακτινολογικός βαθμός}}$$

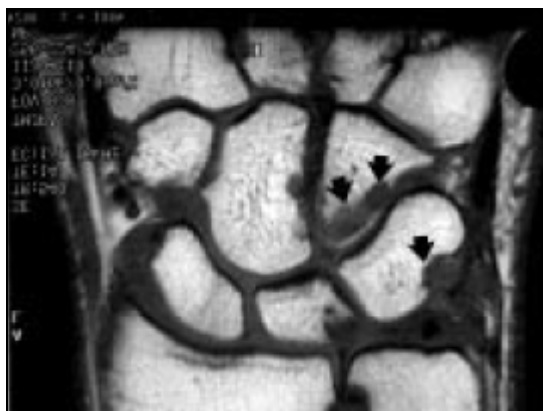
Ένα δευτερεύων θέμα είναι ο τρόπος διαχωρισμού των ασθενών σε εκείνους που δείχνουν ακτινολογική επιδείνωση και σε εκείνους που δε δείχνουν ανάλογη εικόνα σε μία καθορισμένη χρονική περίοδο. Ο ουδός της ακτινολογικής προόδου στη PA είναι συχνά δύσκολο να καθοριστεί. Ένας συνήθης κι εύκολος τρόπος είναι βάσει του ποιοι παρουσιάζουν αύξηση στο βαθμό της ακτινολογικής βλάβης μεγαλύτερη από τη διάμεση τιμή. Εξίσου συχνά χρησιμοποιείται ως ουδός για το διαχωρισμό αυτό η ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά (Minimal clinically important difference ή MCID) (188), ενώ έχουν προταθεί και πιο σύνθετοι τρόποι (189). Δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμη το τι συνιστά κλινικά σημαντική εξέλιξη της αρθρικής βλάβης (188). Θεωρητικά, η MCID στην πρόοδο της ακτινολογικής βλάβης θα έπρεπε να αντανakλά την επίδραση που έχει η πρόοδος αυτή στον ασθενή, π.χ. στην εμφάνιση ή στην αύξηση της λειτουργικής ανικανότητας αυτού. Ωστόσο, έχει φανεί ότι η επίδραση της ακτινολογικής εξέλιξης στη λειτουργική ικανότητα εξαρτάται αφενός από το μέγεθος της αλλαγής αφετέρου από την ηλικία του ασθενούς (190). Έτσι, το ίδιο ποσό ακτινολογικής αλλαγής θα είχε πολύ μικρότερη ή και καθόλου επίδραση στη λειτουργικότητα ενός νέου ηλικιακά ασθενούς από ό,τι σε έναν ηλικιωμένο ασθενή. Σύμφωνα με τους ειδικούς (191), ως κλινικά σημαντική διαφορά θα έπρεπε να ορίζεται το ποσό της εξέλιξης της αρθρικής βλάβης, το οποίο θα ωθούσε τον κλινικό γιατρό στη χορήγηση μίας επιθετικότερης θεραπείας.

Σύμφωνα με την στατιστική προσέγγιση (192, 193), ένα σημείο εκκίνησης για τον καθορισμό του οδού της ακτινολογικής προόδου είναι με την ταυτοποίηση της ελάχιστης ανιχνεύσιμης διαφοράς (Smallest detectable difference ή SDD), η οποία είναι η ελάχιστη αλλαγή η οποία μπορεί με αξιοπιστία να διακριθεί από το σφάλμα μέτρησης της μεθόδου που χρησιμοποιείται. Δύο αναφορές των Bruynesteyn και συν.

(191, 194) είναι διαθέσιμες, οι οποίες διαπραγματεύονται αυτό το περίπλοκο θέμα της ταυτοποίησης των MCID των ποικίλων συστημάτων βαθμολόγησης. Η πρώτη αναφορά καθόρισε ότι η ελάχιστη ακτινολογική επιδείνωση που μπορεί να ανιχνευθεί σε ένα έτος ισούται με 5 μονάδες της κατά van der Heijde τροποποιημένης μεθόδου Sharp και με 6 μονάδες της κατά Scott τροποποιημένης μεθόδου Larsen (191). Η δεύτερη αναφορά έλαβε υπόψη τις απόψεις ενός διεθνούς πάνελ ειδικών πάνω στην κλινική συσχέτιση της επιδείνωσης της αρθρικής βλάβης, όπως αυτή διαφαίνεται σε σερτ ακτινογραφιών λαμβανομένων σε μεσοδιαστήματα 1 έτους από ασθενείς 4 κλινικών (194). Στην αναφορά λοιπόν αυτή, οι βαθμοί επιδείνωσης με το υψηλότερο συνδυασμό ευαισθησίας και ειδικότητας για την ανίχνευση κλινικά σχετικής επιδείνωσης θεωρήθηκε ότι αντιπροσωπεύουν την MCID. Όσον αφορά το κατά van der Heijde τροποποιημένο σύστημα Sharp (0-448), το πάνελ των ειδικών έκρινε ότι οι αλλαγές στην αρθρική βλάβη περίξ του επιπέδου της SDD (5.0 μονάδες) ήταν οι ελάχιστες κλινικά σημαντικές. Στην περίπτωση όμως του κατά Scott τροποποιημένου συστήματος Larsen (0-200), η SDD βρέθηκε ότι ισούται με 5.8 μονάδες, τιμή πολύ μεγαλύτερη από την MCID (2.3) (194). Επομένως, για τη μέθοδο Larsen/ Scott η SDD δεν ήταν αρκετά ευαίσθητη ώστε να χρησιμοποιηθεί ως οδός για την MCID.

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η MRI επιτρέπει την εκτίμηση όλων των δομών που εμπλέκονται στην παθολογία των αρθρώσεων π.χ. του αρθρικού υμένα, του χόνδρου, των οστών, των συνδέσμων, των τενόντων και των ελύτρων αυτών. Η PA έχει μελετηθεί εκτενώς με τη MRI. Ο απεικονιστικός έλεγχος με MRI μπορεί να καταδείξει τις ακόλουθες απότοκες της PA αλλοιώσεις: υμενίτιδα, διαβρώσεις, οστικό οίδημα, κύστεις, ενδο- και εξωαρθρικές συλλογές υγρού, τενοντοθυλακίτιδα, ελυτρίτιδα, ρήξη τενόντων και εκφύλιση του χόνδρου (195). Η MRI στη PA διενεργείται συνήθως στο περισσότερο προσβεβλημένο χέρι και καρπό. Διενεργείται σε άλλες αρθρώσεις μόνο επί κλινικών ενδείξεων. Απαιτούνται δύο λήψεις/ ακολουθίες T1 (προ και μετά χορήγησης σκιαγραφικού) και μία ακόμη ακολουθία είτε T2 με καταπίεση του σήματος του λίπους είτε STIR. Η χορήγηση σκιαγραφικού απαιτείται μόνο για την ανάδειξη της υμενίτιδας κι όχι για τις διαβρώσεις ή το οστικό οίδημα. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, ο απεικονιστικός έλεγχος με MRI αφενός μπορεί να αναδείξει την παρουσία διαβρώσεων νωρίτερα από ό,τι οι απλές ακτινογραφίες (196), αφετέρου προσφέρει τη δυνατότητα της άμεσης απεικόνισης της έκτασης της υπερτροφίας του αρθρικού υμένα και της καταστροφής του χόνδρου (197, 198). Στις Εικόνες 16-18 δίδονται παραδείγματα των κύριων απεικονιζόμενων στη MRI βλαβών της PA.



Εικόνα 16. Σαφώς καθορισμένες διαβρώσεις σε αγκισρωτό οστό και μονήρης διάβρωση σε πυραμοειδές οστό (μαύρα βέλη) (T1 ακολουθία) (197).



Εικόνα 17. Διαβρώσεις σε άπω άκρο σκαφοειδούς οστού και σε γειτονικό όριο κεφαλωτού οστού (μεγάλα βέλη). Εκτεταμένα χαμηλό σήμα εντός του αγκιστρωτού και του μηνοειδούς οστού, συμβατό με οστικό οίδημα (μικρά βέλη) (ακολουθία T1) (197).



Εικόνα 18. Παρουσία υμενίτιδας και ενδοαρθρικής συλλογής υγρού σε άρθρωση καρπού (απεικόνιση υψηλού σήματος) (ακολουθία STIR με καταπίεση του σήματος του λίπους).

Οι οστικές διαβρώσεις και το οστικό οίδημα στη MRI οφείλονται στο σχηματισμό φλεγμονωδών διηθημάτων στο μυελό των οστών των ασθενών με ΡΑ (199). Πράγματι, το υψηλό επίπεδο συμφωνίας μεταξύ MRI και αξονικής τομογραφίας (Computed tomography ή CT), του χρυσού κανόνα αναφοράς για την ανίχνευση οστικής καταστροφής και οστικών διαβρώσεων σε καρπούς και ΜΚΦ αρθρώσεις (συμφωνία στο 87-90% των θέσεων), υποδηλώνει ότι οι διαβρώσεις στη MRI αντιπροσωπεύουν πραγματική οστική βλάβη. Η ποσοτική εκτίμηση του όγκου των οστικών διαβρώσεων με τη MRI έχει επιχειρηθεί στους καρπούς και τις ΜΚΦ αρθρώσεις των ασθενών με ΡΑ (200, 201). Ένα ημιποσοτικό σύστημα βαθμολόγησης των βλαβών της ΡΑ που απεικονίζονται στη MRI, γνωστό ως RAMRIS (Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score), έχει ήδη αναπτυχθεί και εγκριθεί από την ομάδα OMERACT για χρήση ως παραμέτρου έκβασης σε κλινικές δοκιμές. Η μέθοδος αυτή εκτιμά τις οστικές διαβρώσεις, την υμενίτιδα και το οστικό οίδημα στους καρπούς και σε όλες τις ΜΚΦ, ενώ από την αξιολόγηση εξαιρεί τις ΕΦΦ αρθρώσεις (202).

Η απεικόνιση του αρθρικού υμένα με τη MRI είναι πολύ σημαντική ιδιαίτερα επί αμφιβολίας κατά την κλινική εξέταση όσον αφορά τη διάγνωση ή την αποτελεσματικότητα μίας συγκεκριμένης θεραπευτικής αγωγής. Ένα άλλο πλεονέκτημα είναι η δυνατότητα ποσοτικοποίησης της έκτασης της υμενίτιδας, η οποία ενισχύεται από τη χορήγηση σκιαγραφικού. Η έκταση της επιφάνειας του αρθρικού υμένα και ο ρυθμός της ενίσχυσης της αντίθεσης με το σκιαγραφικό σε μία σειρά διαδοχικών ταχέων τομογραφικών λήψεων επιτρέπει την ποσοτικοποίηση (203). Ο απεικονιστικός όμως έλεγχος της προσβεβλημένης άρθρωσης δεν θα πρέπει να καθυστερήσει αλλά να γίνει απευθείας μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού, καθώς το γαδολίνιο ακολούθως θα αρχίσει να διαχέεται εντός της άρθρωσης (197). Ο όγκος του ενισχυόμενου με το σκιαγραφικό φλεγμονώδους ιστού (VEIT) εκτιμάται στις T1 ακολουθίες με συνοδό καταπίεση του σήματος του λίπους (15).

Η MRI βοηθά να τεθεί η διάγνωση στις περιπτώσεις όπου υπάρχει υποψία PA αλλά οι απλές ακτινογραφίες και τα αυτοαντισώματα δεν βοηθούν, καθώς και στις περιπτώσεις πρώιμης αδιαφοροποίητης αρθρίτιδας (μέσω της ανίχνευσης υμενίτιδας και διαβρώσεων). Η MRI βοηθά περισσότερο κι από τα αντισώματα έναντι κυκλικού κιτρουλλινοποιημένου πεπτιδίου (Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies ή αντι-CCP) στο να τεθεί η διάγνωση της PA σε αμφίβολες περιπτώσεις πρώιμης αρθρίτιδας (204, 205). Αυτό συμβαίνει γιατί παρόλο που τα αντισώματα αντι-CCP έχουν μεγαλύτερη ειδικότητα από τη MRI (100% και 78% αντίστοιχα), η ευαισθησία της MRI είναι πολύ μεγαλύτερη για τη διάγνωση της οροαρνητικής αρθρίτιδας (204). Πέρα από το διαγνωστικό αυτό ρόλο της, η MRI χρησιμεύει για την παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου και τον καθορισμό της παρουσίας ή απουσίας πραγματικής ύφεσης. Έχει βρεθεί ότι στο 19% των ασθενών σε κλινική ύφεση, η MRI ανιχνεύει την παρουσία υμενίτιδας, η οποία μάλιστα σχετίζεται με επακόλουθη διαβρωτική εξέλιξη (75). Επιπλέον, η MRI βοηθά στην παρακολούθηση και την πρόγνωση των δομικών βλαβών των αρθρώσεων.

Στα μειονεκτήματα της MRI αναφέρονται το υψηλό κόστος και η μικρή διαθεσιμότητα της εξέτασης. Παρόλο που ο απεικονιστικός έλεγχος με MRI δεν έχει αντικαταστήσει τη συμβατική ακτινογραφία, θα πρέπει – όταν βέβαια είναι εφικτό – να επιλέγεται ως εναλλακτική μέθοδος σε επιλεγμένες περιπτώσεις για τη διαφορική διάγνωση.

Όσον αφορά την U/S του μυοσκελετικού, έχει φανεί ότι όπως και η MRI είναι πιο ευαίσθητη από την κλινική εξέταση και τις απλές ακτινογραφίες για την

ανίχνευση φλεγμονωδών και καταστροφικών αλλαγών στις αρθρώσεις στην πρόιμη PA (206-208). Με τη βοήθεια της U/S, ο ρευματολόγος είναι δυνατό να εκτιμήσει την παρουσία υμενίτιδας με δύο τρόπους: αφενός με την άμεση μέτρηση της υπερτροφίας του αρθρικού υμένα και τον έλεγχο της παρουσίας ενδοαρθρικής συλλογής υγρού (209), αφετέρου με τη χρήση του Power Doppler (PD) το οποίο αναδεικνύει την αύξηση της αιματικής ροής στο φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα λόγω της νεοαγγείωσης (210). Επομένως, πέρα από τη χρήση της για διαγνωστικούς σκοπούς στην πρόιμη αρθρίτιδα, η U/S είναι σημαντική και για την παρακολούθηση της ενεργότητας της PA. Επιπρόσθετα η U/S δίνει πληροφορίες για την παθολογία κι άλλων μαλακών μορίων, ενώ ουσιώδης είναι η συμβολή της στην ανάδειξη των οστικών διαβρώσεων (208, 211). Η πρόσφατη εξέλιξη στην τεχνολογία της U/S έχει επιτρέψει την απεικόνιση διαβρώσεων < 1mm. Η U/S του μυοσκελετικού διευκολύνει επίσης την διενέργεια παρακεντήσεων και εγχύσεων φαρμάκων σε αρθρώσεις, θυλάκους και έλυτρα τενόντων (212). Η U/S είναι εύκολα εφαρμόσιμη τεχνική που απαιτεί όμως εξοπλισμό υψηλής τεχνολογίας, παρέχει πληροφορίες σε πραγματικό χρόνο, έχει σχετικά μικρό κόστος και δεν επιβαρύνει τον ασθενή με ακτινοβολία.

Η CT είναι μία τομογραφική ακτινογραφική μέθοδος απεικόνισης, η οποία προσφέρει υψηλής ευκρίνειας, τρισδιάστατη απεικόνιση του επιμεταλλωμένου/οστίτη ιστού και μπορεί να θεωρηθεί μέθοδος αναφοράς για την καταστροφή του οστίτη ιστού, όπως π.χ. για τις διαβρώσεις στη PA (213-215). Εντούτοις, χρησιμοποιείται σπάνια στην κλινική πράξη για την απεικόνιση των βλαβών της PA. Μολονότι ανιχνεύει με ακρίβεια τις οστικές διαβρώσεις στη PA, σύμφωνα δε με μερικούς συγγραφείς με μεγαλύτερη ευαισθησία από τη MRI (213, 214, 216-218), το υψηλό κόστος, η έκθεση στην ιονίζουσα ακτινοβολία και η χαμηλή διαθεσιμότητα περιορίζουν τη χρήση της. Ωστόσο, μερικές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τη CT ως μέθοδο εκλογής για την ποσοτικοποίηση των οστικών διαβρώσεων. Η CT υπολείπεται της MRI και της U/S όσον αφορά την ανάδειξη αλλοιώσεων των μαλακών μορίων (219). Η MRI υπερέχει άλλωστε της CT και στα ακόλουθα: πιο ασφαλή μέσα αντίθεσης/σκιαγράφησης, απουσία έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία, πολλαπλοί τύποι/ακολουθίες απεικόνισης. Το σύνολο των μειονεκτημάτων της CT και η διάθεση αξιόπιστων εναλλακτικών μεθόδων απεικόνισης καθιστούν μάλλον απίθανη την περαιτέρω χρήση της στη PA.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΔΙΑΒΡΩΤΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Πολυάριθμες πολυπαραγοντικές αναλύσεις έχουν διενεργηθεί με σκοπό την ταυτοποίηση πιθανών προγνωστικών παραγόντων ακτινολογικής καταστροφής στη ΡΑ. Υπάρχουν διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων τους, πιθανώς εξαιτίας του διαφορετικού σχεδιασμού των μελετών ή της διαφορετικής διάρκειας παρακολούθησης. Οι διαφορές στη θεραπεία επίσης μπορεί να ευθύνονται για αυτά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα, δεδομένου ότι οι βιολογικοί παράγοντες – οι οποίοι δυνητικά εμφανίζουν μεγαλύτερη αντιδιαβρωτική δράση συγκριτικά με τα παραδοσιακά DMARDs – χρησιμοποιούνται στις πιο πρόσφατες μελέτες. Αρκετές μελέτες παρατήρησης μακράς διάρκειας έχουν δημοσιευθεί έως τώρα. Ο Πίνακας 5 συνοψίζει τους δυνητικούς παράγοντες της ακτινολογικής προόδου στην ΡΑ.

Πίνακας 5. Ποικίλοι πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες ακτινολογικής καταστροφής σε ΡΑ.

| | |
|--|---|
| <p>Δημογραφικά χαρακτηριστικά</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Ηλικία▪ Φύλο▪ Διάρκεια νόσου▪ Κάπνισμα▪ Δείκτης μάζας σώματος <p>Κλινικά χαρακτηριστικά</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Συμμετρική πολυαρθρίτιδα▪ Δείκτης ενεργότητας της νόσου▪ Βαθμολογία ερωτηματολογίου εκτίμησης της κατάστασης υγείας▪ Εξωαρθρικές εκδηλώσεις <p>Δείκτες φλεγμονής</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων▪ C-αντιδρώσα πρωτεΐνη <p>Γενετικοί παράγοντες</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Ρευματοειδής επίτοπος▪ Πολυμορφισμοί γονιδίου PTPN22 | <p>Αυτοαντισώματα</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Ρευματοειδής παράγοντας▪ Αντισώματα έναντι κυκλικού κιτρουλλινοποιημένου πεπτιδίου▪ Αντισώματα έναντι απαμινάσης της πεπτιδυλ-αργινίνης-4 <p>Δείκτες μεταβολισμού οστού & χόνδρου</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Μεταλλοπρωτεΐνη-3 θεμέλιας ουσίας χόνδρου▪ Λόγος RANKL/οστεοπροτεγερίνη▪ Γλυκοπρωτεΐνη χόνδρου-39▪ Ολιγομερής πρωτεΐνη θεμέλιας ουσίας χόνδρου▪ Διασταυρούμενα C-τελοπεπτιδία κολλαγόνου <p>Πρώιμη ακτινολογική βλάβη</p> <p>Οστικό οίδημα σε MRI</p> <p>Απώλεια οστικής μάζας χεριού</p> |
|--|---|

Στο παρόν κεφάλαιο εξετάζεται η προγνωστική αξία των δημογραφικών, γενετικών, κλινικών, εργαστηριακών, ανοσολογικών και απεικονιστικών χαρακτηριστικών των ασθενών με PA για τη δομική καταστροφή των αρθρώσεων.

Δημογραφικοί παράγοντες

1. Ηλικία

Υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία σχετικά με το ρόλο της ηλικίας τη στιγμή της διάγνωσης της PA στην πρόγνωση της ακτινολογικής έκβασης. Οι Peltomaa και συν. (220) έδειξαν ότι οι ασθενείς με PA όψιμης έναρξης (σε ηλικία μεγαλύτερη των 55 ετών), εμφάνιζαν υψηλότερο βαθμό βλαβών κατά Larsen στα χέρια στη γραμμή εκκίνησης, σε σχέση με ασθενείς με PA πρώιμης έναρξης (κάτω των 55 ετών), αλλά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης η ακτινολογική πρόοδος ήταν εφάμιλλη στις δύο ομάδες. Παρομοίως, στη μελέτη από τους Παπαδόπουλο και συν., οι πιο ηλικιωμένοι ασθενείς με PA (άνω των 60 ετών) παρουσίασαν μία περισσότερο σοβαρή προσβολή των αρθρώσεων στην έναρξη της νόσου από ό,τι οι νεότεροι ασθενείς, αλλά η ηλικία κατά την έναρξη της νόσου δεν επηρέαζε την έκβαση υπό τους όρους της ακτινολογικής επιδείνωσης (221). Αντιθέτως, στην μελέτη μακράς διάρκειας από τους Kaarela και συν. (222), η μεγάλη ηλικία στην έναρξη της νόσου σχετιζόταν με την ακτινολογική πρόοδο. Άλλες μελέτες μακράς διάρκειας δεν έχουν επιβεβαιώσει τη σχέση μεταξύ ηλικίας στην έναρξη της νόσου και ακτινολογικής επιδείνωσης (100, 223-225).

Σύμφωνα με μία πρόσφατη εργασία, η ηλικία κατά την έναρξη της νόσου επηρεάζεται από το γενετικό υπόστρωμα. Στην εργασία αυτή βρέθηκε ότι η παρουσία του SE καθώς και η φορεία ενός επιρρεπούς για τη PA πολυμορφισμού στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεϊνική φωσφατάση της τυροσίνης N22 (Protein tyrosine phosphatase N22 ή PTPN22) σχετίζεται με εμφάνιση της νόσου κατά 3.5 έτη και 4 έτη περίπου νωρίτερα αντίστοιχα (226). Επομένως, δεν μπορεί κανείς να αποκλείσει την εμπλοκή ενός υποκείμενου γενετικού παράγοντα στα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών.

Ένας ακόμη λόγος για τον οποίο απαιτείται προσοχή στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων ανάλογων εργασιών για την αποφυγή επισφαλών συμπερασμάτων είναι η πιθανότητα μιας λανθασμένης διάγνωσης (162). Ενδέχεται οι υπό μελέτη

ασθενείς να μην είναι όλοι πάσχοντες από ΡΑ. Π.χ. είναι πιθανό ηλικιωμένοι ασθενείς με ήπια ΡΑ να διεγνώσθησαν λανθασμένα ως πάσχοντες από ρευματική πολυμυαλγία (ΡΠ) και να αποκλείστηκαν από την εκάστοτε μελέτη, οπότε η εναπομείναισα ομάδα των ηλικιωμένων ασθενών με ΡΑ είχε σοβαρή εξελικτική νόσο και εξήχθη το συμπέρασμα ότι οι ηλικιωμένοι σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς με ΡΑ έχουν περισσότερο καταστροφική πορεία νόσου. Ή αντίθετα σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΡΠ ετέθη η διάγνωση ήπιας ΡΑ και φάνηκε ότι οι ηλικιωμένοι είχαν λιγότερο σοβαρή νόσο από νεότερους ασθενείς.

2. Φύλο

Το θήλυ φύλο θεωρείται προγνωστικός παράγοντας πτωχής έκβασης στη ΡΑ. Από πολύ νωρίς παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες με ΡΑ εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρή ΡΑ συγκριτικά με τους άνδρες ασθενείς (227, 228). Οι γυναίκες, λοιπόν, αναφέρουν πιο συχνά σοβαρά συμπτώματα ΡΑ από ό,τι οι άνδρες (229), και η νόσος διαδράμει πιο σοβαρά σε αυτές όσον αφορά την ενεργότητα της νόσου, την επιβάρυνση στη λειτουργική ικανότητα (230), την πρόκληση δομικής βλάβης στις αρθρώσεις (231) και την ανικανότητα για εργασία (232). Πράγματι, σε αρκετές μελέτες το θήλυ φύλο έχει αναγνωριστεί ως ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της ακτινολογικής προόδου. Πιο συγκεκριμένα, στην ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης στη μελέτη των Sanmarti και συν. (233), το θήλυ φύλο ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας της αύξησης της βαθμολογίας Larsen στη διαίτη, ενώ στη δεκαετή μελέτη από τους Syversen και συν. (224) ήταν ο δεύτερος (μετά τα αντισώματα αντι-CCP) ισχυρότερος παράγοντας που συνεισέφερε στο συνολικό προγνωστικό μοντέλο. Από την άλλη πλευρά, σε άλλες μελέτες παρατήρησης, το αρρεν φύλο ήταν ο κυρίαρχος προγνωστικός παράγοντας ύφεσης της νόσου [δείκτης ενεργότητας νόσου βάσει 28 αρθρώσεων (Disease activity score based on 28-joints indices ή δείκτης DAS-28) κάτω από 2.6] στην πενταετία και σε άλλα χρονικά σημεία (234). Στην ίδια μελέτη οι γυναίκες παρουσίασαν μία λιγότερο ευνοϊκή πορεία νόσου, ενώ τα διαφορετικά αυτά αποτελέσματα μεταξύ των δύο φύλων δεν μπορούσαν να ερμηνευθούν από διαφορές στη διάρκεια της νόσου, την ηλικία ή τη θεραπεία με DMARDs ή στεροειδή. Ωστόσο, το θήλυ φύλο δεν ανεδείχθη προγνωστικός παράγοντας ακτινολογικής επιδείνωσης σε άλλες μελέτες (100, 225, 230, 235). Σε μία πρόσφατη εργασία, οι γυναίκες δεν διέφεραν από τους άνδρες

ασθενείς με RA ως προς τις ακτινολογικές βλάβες σε όλα τα χρονικά σημεία που ελέγχθηκαν σε περίοδο 5ετίας, στις γυναίκες όμως οι δείκτες ενεργότητας της νόσου και λειτουργικής ανικανότητας ήταν σημαντικά υψηλότεροι (230). Η ανάλυση των συστατικών παραμέτρων των δεικτών αυτών έδειξε ότι ο αριθμός των ευαίσθητων (κι όχι των οίδηματωδών αρθρώσεων) καθώς και η εκτίμηση του πόνου συνέβαλλαν στα υψηλότερα επίπεδα των δεικτών στις γυναίκες.

3. Διάρκεια νόσου

Η κοινή κλινική εμπειρία ότι χρειάζεται χρόνος για την ανάπτυξη διάβρωσης από τη στιγμή που μία συγκεκριμένη άρθρωση θα αναπτύξει υμενίτιδα καθιερώνει την παρουσία συσχέτισης μεταξύ διάρκειας της νόσου και ακτινογραφικής επιδείνωσης. Πράγματι, η διάρκεια της νόσου συνιστά ένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα ακτινολογικής επιδείνωσης σύμφωνα με αρκετούς ερευνητές (236, 237). Έχει δε φανεί ότι η ακτινολογική βλάβη που ανευρίσκεται ήδη στην πρώτη επίσκεψη στο γιατρό συσχετίζεται με τη χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων της νόσου ή των παραπόνων του ασθενούς που έχουν προηγηθεί (238). Η μακρόχρονη δε κι αθεράπευτη νόσος μπορεί να συντελέσει σε εξαιρετικά καταστροφικές βλάβες των αρθρώσεων (239, 240).

Θεωρητικά, αναμένεται μια πιο ισχυρή συσχέτιση μεταξύ διάρκειας ενεργού νόσου και ακτινολογικής εξέλιξης των βλαβών από ό,τι μεταξύ διάρκειας νόσου και ακτινολογικής προόδου. Σύμφωνα με το Sharp, το γεγονός ότι ανευρίσκεται υψηλή συσχέτιση μεταξύ των δύο τελευταίων μεταβλητών απλά αντικατοπτρίζει το χαμηλό ποσοστό επίτευξης ύφεσης της νόσου μεταξύ των ασθενών (162).

4. Δείκτης μάζας σώματος

Στη μελέτη από τους Kaufmann και συν. (241), ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος (Body mass index ή BMI) στη γραμμή εκκίνησης βρέθηκε να συσχετίζεται με την ακτινολογική εξέλιξη των βλαβών και πιο συγκεκριμένα με την ετήσια αύξηση του βαθμού Larsen. Ο χαμηλός δείκτης BMI αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας ακτινολογικής επιδείνωσης και στην πρόσφατη μελέτη των Hashimoto και συν. (242), ενώ αντίστροφα, σύμφωνα με άλλες αναφορές, ο υψηλός δείκτης BMI ασκούσε προστατευτικό ρόλο έναντι της ταχείας αρθρικής καταστροφής (243,

244). Ο δείκτης BMI έχει προταθεί ως ένας ευαίσθητος και ανεξάρτητος από τη φλεγμονή προγνωστικός παράγοντας της ακτινολογικής έκβασης στη PA. Όμως, η υπόθεση ότι ο δείκτης BMI είναι ανεξάρτητος της φλεγμονής συζητείται στη βιβλιογραφία, δεδομένου ότι ο λιπώδης ιστός από μόνος του είναι μία δυνητική πηγή πρωτεϊνών (αντιποκινών), οι οποίες μετέχουν στη ρύθμιση της φλεγμονής και της ανοσίας. Τέτοιες αντιποκίνες είναι η ρεσιστίνη, η λεπτίνη και η αντιπονεκτίνη, κυριότερη δε εξ'αυτών είναι η τελευταία. Η αλληλουχία της αντιπονεκτίνης είναι ομόλογη με εκείνη του στοιχείου C1q του συμπληρώματος και του TNF α . Μολονότι η αντιπονεκτίνη εμφανίζει αντιφλεγμονώδη δράση στα αγγεία, έχει βρεθεί ότι στις αρθρώσεις έχει προφλεγμονώδη δράση. Επάγει την παραγωγή της IL-6 κι έμμεσα την ηπατική παραγωγή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein ή CRP) (245), ενώ παράλληλα επάγει τη δράση του RANKL κι αναστέλλει την οστεοπροτεγερίνη συμβάλλοντας στην οστεοκλαστογένεση. Το χαρακτηριστικό-κλειδί της φυσιολογίας της αντιπονεκτίνης είναι ότι τα επίπεδά της μειώνονται όσο η σπλαχνική παχυσαρκία αυξάνει, ενώ αγγίζουν το μέγιστο επί ελάχιστης λιπώδους μάζας (246). Το γεγονός αυτό εξηγεί αφενός την αρνητική συσχέτιση μεταξύ σπλαχνικού λίπους και ακτινολογικής καταστροφής στη PA, αφετέρου την καταγραφή φαινομενικά παράδοξης θετικής συσχέτισης των επιπέδων της αντιπονεκτίνης με την ακτινολογική καταστροφή στη PA σε 2 πρόσφατες δημοσιεύσεις (247, 248).

5. Κάπνισμα τσιγάρου

Από το σύνολο των παραμέτρων και των έξεων του σύγχρονου τρόπου ζωής που έχουν διερευνηθεί για την εμπλοκή τους στην πρόγνωση της νόσου (2), το κάπνισμα έχει μελετηθεί περισσότερο. Η προγνωστική αξία του καπνίσματος για την ακτινολογική πρόοδο έχει προταθεί από αρκετές μελέτες (249-253). Σύμφωνα με αυτές, οι καπνιστές παρουσιάζουν υψηλότερη ακτινολογική καταστροφή από ό,τι οι μη καπνιστές, ενώ αυτή η συσχέτιση φαίνεται να είναι χρονο- και δοσοεξαρτώμενη. Στην μελέτη των Παπαδόπουλου και συν. (253), το κάπνισμα σχετιζόταν με περισσότερο ενεργή νόσο και με μεγαλύτερου βαθμού ακτινολογικές βλάβες, ενώ η συσχέτιση αυτή παρέμενε μετά από προτύπωση για άλλους συγχυτικούς παράγοντες. Οι Manfredsdottir και συν. (254) πρότειναν ότι για το μέρος της καταστροφής της άρθρωσης στους ασθενείς με PA που αποδίδεται στο κάπνισμα, πιθανώς παίζουν ρόλο οι ανοσολογικές αλλαγές που επάγονται από το ίδιο το κάπνισμα,

συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής του RF και μάλιστα του IgA ισότυπου. Οι αλλαγές αυτές έχουν παρατηρηθεί και από άλλους ερευνητές (252, 255). Αντιθέτως, το κάπνισμα τσιγάρου δεν συσχετίστηκε με την ακτινολογική καταστροφή σε άλλες μελέτες (255-257). Στην μελέτη από τους Finckh και συν. (256), η ακτινολογική καταστροφή της άρθρωσης προχώρησε με παρόμοιο ρυθμό στους καπνιστές και τους μη καπνιστές, αν και οι βαρείς καπνιστές επέδειξαν λιγότερο σημαντική ακτινολογική πρόοδο της νόσου, από ό,τι οι ήπιοι καπνιστές, και γενικότερα περισσότερο ευνοϊκές λειτουργικές εκβάσεις, προτείνοντας ότι το κάπνισμα τσιγάρου ίσως να μην επιταχύνει την πρόοδο της νόσου. Στη μελέτη από τους Westhoff και συν. (257), φάνηκε ότι οι καπνιστές ασθενείς με PA είχαν μεν μεγαλύτερη ανάγκη από DMARDs και αισθανόταν χειρότερα, όμως δεν εμφάνιζαν μεγαλύτερη καταστροφή στην άρθρωση από ό,τι οι μη καπνιστές με το ίδιο ανοσολογικό προφίλ βάσει του RF. Ομοίως στη μελέτη των Mikuls και συν., οι καπνιστές δεν παρουσίαζαν μεγαλύτερο αριθμό διαβρώσεων σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, παρόλο που είχαν υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων IgA RF και εμφάνιζαν σε μεγαλύτερο ποσοστό ρευματοειδή οζίδια (255).

Κλινικές παράμετροι – Δείκτες ενεργότητας της νόσου

Υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία όσον αφορά την προγνωστική αξία διάφορων κλινικών παραμέτρων και δεικτών ενεργότητας της νόσου για την ακτινολογική καταστροφή στη PA. Στη βραχύχρονη μελέτη των Combe και συν. (225), ο αρχικός αριθμός των ευαίσθητων και των οίδηματωδών αρθρώσεων δεν ήταν προγνωστικός του τελικού ακτινολογικού βαθμού ή της ακτινολογικής επιδείνωσης, η διάρκεια όμως της πρωινής δυσκαμψίας και η εκτίμηση του πόνου επί οπτικής αναλογικής κλίμακας προέβλεπαν την ακτινολογική εξέλιξη. Στη μελέτη μακράς διάρκειας από τους Kaarela και συν. (222), η συμμετρική πολυαρθρίτιδα στις περιφερικές αρθρώσεις κατά την έναρξη της νόσου καθώς και η πρωινή δυσκαμψία συσχετίστηκαν ισχυρά με τις καταστροφικές βλάβες των αρθρώσεων. Ο αρχικός αριθμός των οίδηματωδών αρθρώσεων ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της ακτινολογικής προόδου. Στη 19ετή μελέτη των Wolfe και συν. (100), ο αριθμός των οίδηματωδών αρθρώσεων και η συσφικτική ικανότητα των χεριών στη γραμμή εκκίνησης σχετίζονταν στατιστικώς σημαντικά με την αύξηση στο βαθμό Sharp. Το ίδιο ίσχυε για τις οίδηματώδεις

αρθρώσεις και σε μερικές ακόμη μελέτες (236, 258). Σύμφωνα με άλλους ερευνητές, η υψηλή ενεργότητα της νόσου στη γραμμή εκκίνησης ήταν προγνωστική της ακτινολογικής επιδείνωσης, δεδομένου ότι οι διαβρώσεις στη MRI εξελισσόταν σε ακτινολογικές διαβρώσεις κυρίως στην ομάδα των ασθενών με το εν λόγω χαρακτηριστικό (259). Αντιθέτως, οι δείκτες ενεργότητας της νόσου στη γραμμή εκκίνησης δεν προέβλεπαν την ακτινολογική εξέλιξη σε άλλες αναφορές (71, 260). Στη δεκαετή δε μελέτη των Courvoisier και συν., καμία από τις κλινικές παραμέτρους της γραμμής εκκίνησης δεν φάνηκε να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα ακτινολογικής επιδείνωσης (223). Ομοίως, στην πρόσφατη αναφορά από τους Machold και συν. (109), καμία από τις κλινικές μεταβλητές στην έναρξη δεν ήταν χρήσιμη για να διακρίνει τους ασθενείς με διαβρωτική νόσο από εκείνους με μη διαβρωτική νόσο, η αθροιστική όμως κλινική ενεργότητα συνέβαλε ουσιαστικά στην εξήγηση της ακτινολογικής επιδείνωσης. Πιο αναλυτικά, η διαχρονικά υψηλή ενεργότητα της νόσου - όπως αυτή διαφαίνεται από την υψηλή μέση τιμή, κατά την τριετή περίοδο της μελέτης, του αριθμού των ευαίσθητων και των οίδηματωδών αρθρώσεων, των δεικτών φλεγμονής, του δείκτη DAS-28, της εκτίμησης του πόνου επί οπτικής αναλογικής κλίμακας και της βαθμολογίας του ερωτηματολογίου εκτίμησης της κατάστασης της υγείας (Health assessment questionnaire score ή HAQ) – σχετιζόταν στατιστικώς σημαντικά με την επιδείνωση/ αύξηση του βαθμού Larsen. Στο σετ δε των ακολούθων 3 παραμέτρων: της μέσης τιμής του αριθμού των οίδηματωδών αρθρώσεων και της CRP καθώς και της συνολικής χρονικής διάρκειας παραμονής σε χαμηλή ενεργότητα νόσου ή ύφεση (DAS-28 <3.2) (η τελευταία παράμετρος εμφάνιζε αρνητική συσχέτιση με τον τελικό βαθμό Larsen), μπορούσε να αποδοθεί ένα ποσοστό 30.5% της ακτινολογικής εξέλιξης των βλαβών.

Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται σε μία άλλη μελέτη (261), όπου η μέση τιμή στην τριετία όχι μόνο του δείκτη DAS-28 αλλά και άλλων σύνθετων δεικτών ενεργότητας της νόσου, δηλαδή του απλοποιημένου δείκτη ενεργότητας της νόσου (Simplified disease activity index ή SDAI) και του κλινικού δείκτη ενεργότητας της νόσου (Clinical disease activity index ή CDAI), συσχετιζόταν με την ακτινολογική πρόοδο. Σε μία μελέτη που εστίαζε μόνο σε μεγάλες αρθρώσεις και συγκεκριμένα στους αγκώνες (262), ο μέσος όρος του δείκτη DAS-28-CRP (3) και στη διαίτη και στη δεκαετία ήταν υψηλότερος στους ασθενείς της ομάδας με την μεγαλύτερη τελική βλάβη στους αγκώνες (στη δεκαετία) (βαθμού 3 ή μεγαλύτερου κατά Larsen) από ό,τι σε εκείνους της ομάδας με τη λιγότερη βλάβη στους αγκώνες (βαθμού 2 ή

μικρότερου κατά Larsen). Ομοίως σε άλλη αναφορά, η υψηλή μέση τιμή του δείκτη DAS28-CRP(3) κατά τα 2 πρώτα έτη από τη γραμμή εκκίνησης προέβλεπε την καταστροφή των καρπών στη 10ετία (118).

Τα σύνθετα μέτρα ενεργότητας της νόσου υπολογίζονται ως ακολούθως:

$$\mathbf{DAS28} = (0.56 \times \text{TJC}(28)^{1/2}) + (0.28 \times \text{SJC}(28)^{1/2}) + (0.7 \times \ln [\text{ESR}]) + (0.014 \times \text{PGA} [\text{mm}])$$

$$\mathbf{SDAI} = \text{SJC}(28) + \text{TJC}(28) + \text{PGA} (\text{cm}) + \text{EGA} (\text{cm}) + \text{CRP}$$

$$\mathbf{DAS28-CRP} = (0.56 \times \text{TJC}(28)^{1/2}) + (0.28 \times \text{SJC}(28)^{1/2}) + (0.36 \times \ln [\text{CRP}]) + 1 + (0.014 \times \text{PGA} [\text{mm}]) + 0.96$$

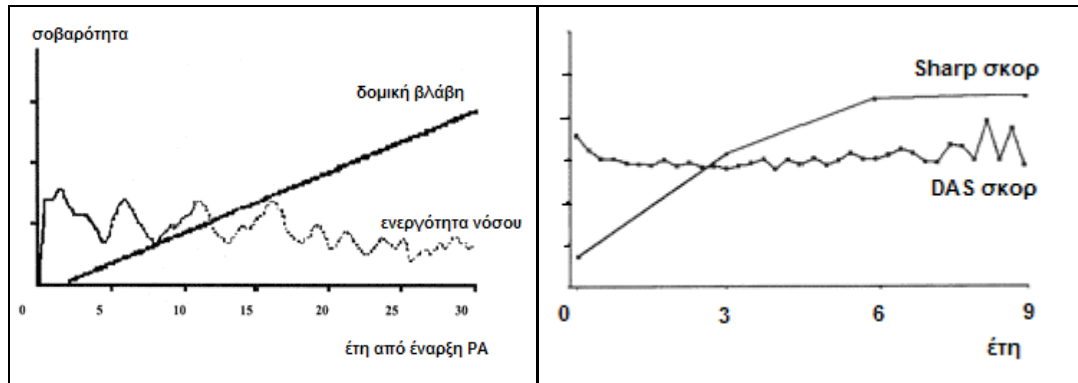
$$\mathbf{CDAI} = \text{SJC}(28) + \text{TJC}(28) + \text{PGA} (\text{cm}) + \text{EGA} (\text{cm}),$$

όπου:

- ✓ TJC(28): ο αριθμός των ευαίσθητων αρθρώσεων από ένα σύνολο 28 αρθρώσεων (tender joint count based on 28-joints indices)
- ✓ SJC(28): ο αριθμός των οιδηματωδών αρθρώσεων από ένα σύνολο 28 αρθρώσεων (swollen joint count based on 28-joints indices)
- ✓ PGA: η εκτίμηση του ασθενούς περί της ενεργότητας της νόσου σε οπτική αναλογική κλίμακα (patient's global assessment of disease activity) από 0 έως 10 cm
- ✓ EGA: η εκτίμηση του γιατρού περί της ενεργότητας της νόσου σε οπτική αναλογική κλίμακα (evaluator's global assessment of disease activity) από 0 έως 10 cm
- ✓ CRP: η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη σε mg/dl

Επομένως, παρόλο που οι διάφορες μελέτες δεν συμφωνούν όσον αφορά την προγνωστική αξία των κλινικών παραμέτρων και των δεικτών ενεργότητας της νόσου στη γραμμή εκκίνησης για την ακτινολογική εξέλιξη, είναι γενικά παραδεκτό ότι οι ασθενείς με ενεργό PA εμφανίζουν πιο διαβρωτική νόσο (230). Πράγματι, υπάρχουν ενδείξεις ότι η εμμένουσα υψηλή ενεργότητα της νόσου σχετίζεται άμεσα με τις ακτινολογικές αλλαγές ακόμα και στους ασθενείς που βρίσκονται υπό βιολογική θεραπεία (16). Σύμφωνα, άλλωστε, με τον Kirwan (263), η νόσος παρουσιάζει εξάρσεις και υφέσεις κατά τη διαδρομή της, οι διακυμάνσεις δε αυτές στην ενεργότητά της αντανακλούν στην προοδευτική αύξηση της αρθρικής βλάβης. Η θεωρητική αυτή προσέγγιση του Kirwan (263), η οποία σχηματικά παρίσταται στην Εικόνα 19, έχει επιβεβαιωθεί στην κλινική πράξη (18) (Εικόνα 20). Πράγματι, έχει φανεί ότι η ακτινολογική εξέλιξη δεν αποτελεί γραμμική διαδικασία και ότι οι

χρονικοί περίοδοι εξάρσεων της νόσου σηματοδοτούν την περαιτέρω αύξηση της αρθρικής βλάβης, ιδίως δε στους οροθετικούς ασθενείς (264).



Εικόνα 19. Θεωρητική εξέλιξη δομικής βλάβης και ενεργότητας της νόσου στο χρόνο (263).

Εικόνα 20. Παρατηρούμενη εξέλιξη της ακτινολογικής βλάβης και του δείκτη DAS σε μία 9ετή μελέτη (18).

Βαθμολογία ερωτηματολογίου εκτίμησης της υγείας (HAQ)

Σύμφωνα με τις δημοσιευμένες μελέτες, η λειτουργική ικανότητα του ασθενούς με PA, όπως αυτή καταγράφεται στο δείκτη HAQ, επηρεάζεται από την ενεργότητα της νόσου στην πρόιμη PA και από την καταστροφή των αρθρώσεων στην εγκατεστημένη PA (17-19). Η συσχέτιση λοιπόν μεταξύ της δομικής καταστροφής της άρθρωσης και της λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς είναι ισχυρότερη όσο αυξάνεται η διάρκεια της νόσου (17). Πιθανή εξήγηση στην περίπτωση μη καταγραφής ανάλογης συσχέτισης στα απώτερα στάδια της νόσου μπορεί να είναι η έγκαιρη και πρόιμη έναρξη τροποποιητικής της νόσου θεραπείας (223). Επομένως, είναι εύλογο το αποτέλεσμα αρκετών μελετών (223, 224, 265, 266) ότι ο δείκτης HAQ στη γραμμή εκκίνησης δεν είναι προγνωστικός της ακτινολογικής προόδου των βλαβών. Οι μελέτες αυτές επιβεβαιώνουν ότι η υποτιθέμενη συσχέτιση μεταξύ του δείκτη HAQ και του βαθμού της ακτινολογικής βλάβης πιθανώς εμφανίζεται αργότερα στην πορεία της νόσου.

Αξίζει δε να σημειωθεί ότι η λειτουργική ανικανότητα επηρεάζεται όχι μόνο από την ακτινολογική βλάβη και την ενεργότητα της νόσου αλλά και από άλλους παράγοντες όπως η ηλικία του ασθενούς (18, 267).

Εξωαρθρικές εκδηλώσεις

Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις (EAM) έχουν συσχετιστεί στο παρελθόν με το άρρεν φύλο (268), το κάπνισμα τσιγάρου (252, 255), την αύξηση των δεικτών φλεγμονής, την παρουσία του RF (269, 270) και του SE (271, 272), τη σοβαρή αρθρική καταστροφή και φυσικά με τη θνησιμότητα και τη θνητότητα της νόσου (269). Ανάμεσα στις EAM, εκείνες που θεωρούνται προγνωστικές της ακτινολογικής προόδου στη PA είναι τα ρευματοειδή οζίδια και η αναιμία χρόνιας νόσου (258, 273). Πράγματι, όταν οι διαβρώσεις επιλέχθηκαν ως μεταβλητή έκβασης στη PA, τόσο τα ρευματοειδή οζίδια όσο και η αναιμία χρόνιας νόσου προέβλεπαν τις διαβρώσεις με υψηλό λόγο αναλογιών παρόμοιο με εκείνον του RF και του SE (236). Στη μελέτη από τους Saraux και συν. (274), όπου οι ασθενείς με PA ταξινομήθηκαν σε αυτούς που φέρουν ρευματοειδή οζίδια και σε αυτούς που δεν φέρουν, φάνηκε ότι οι ασθενείς που έφεραν ρευματοειδή οζίδια παρουσίασαν έναν επιταχυνόμενο ρυθμό ακτινολογικής επιδείνωσης από ό,τι οι ασθενείς που δεν έφεραν ρευματοειδή οζίδια. Άλλοι ερευνητές δεν έχουν επιβεβαιώσει τον προγνωστικό ρόλο των EAM για την ακτινολογική επιδείνωση (225). Αν και η παρατηρούμενη σε αρκετές μελέτες σχέση μεταξύ της διαβρωτικής νόσου και των εξωαρθρικών εκδηλώσεων παραμένει αβέβαιη, οι de Rycke και συν. πρότειναν ότι ο RF εμπλέκεται στην παθογένεια και των δύο στους ασθενείς με PA (275). Άλλωστε ο RF έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ρευματοειδών οζιδίων και από άλλους ερευνητές (276). Σε άλλη δε μελέτη, όπου το 80% των IgA RF θετικών ασθενών με PA παρουσίαζε τουλάχιστον μία εξωαρθρική εκδήλωση συγκριτικά με το 21% των IgM(+)/IgA(-) RF ασθενών, προτάθηκε η παρουσία του IgA RF ως παράγον κινδύνου για εξωαρθρική νόσο (277). Είναι αξιοσημείωτο ότι σε αντίθεση με το RF, ανάλογη συσχέτιση των αντισωμάτων αντι-CCP (255, 275, 278) ή γενικότερα των αντισωμάτων ACPAs (279) δεν έχει καταγραφεί, αν και κιτρουλλίνη έχει ανιχνευθεί σε ιστολογικά παρασκευάσματα ρευματοειδών οζιδίων (280). Σε δύο δε μελέτες δεν ανιχνεύθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ των αντισωμάτων εν γένει και των εξωαρθρικών εκδηλώσεων (275, 278).

Δείκτες φλεγμονής

Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) κατά τη γραμμή εκκίνησης είναι ένας αναγνωρισμένος προγνωστικός παράγοντας ακτινολογικής επιδείνωσης στις περισσότερες μελέτες. Και οι βραχείας διάρκειας (225, 236, 281-

283) και οι μακράς διάρκειας μελέτες (100, 113, 222-224) είναι σε συμφωνία με αυτό. Επιπλέον, η μέση TKE στο χρόνο είναι προγνωστική της ακτινολογικής εξέλιξης. Η μέση TKE στο χρόνο ήταν μάλιστα η παράμετρος που σχετιζόταν περισσότερο από κάθε άλλη με την ακτινολογική επιδείνωση σε μία 19ετή μελέτη παρατήρησης (100), ενώ η μέση TKE κατά το πρώτο τρίμηνο προέβλεπε τη 10ετή ακτινολογική εξέλιξη σε μία άλλη αναφορά (113). Αντιστρόφως, ασθενείς με εμμένουσα χαμηλή TKE παρουσίαζαν λιγότερες διαβρώσεις στη 10ετία στη μελέτη των Scott και συν. (72).

Αντίθετα με την TKE, η προγνωστική αξία της CRP αμφισβητείται στη βιβλιογραφία. Αυτό συμβαίνει παρόλο που οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν στο ότι η CRP υπερέχει της TKE ως δείκτης φλεγμονής (284-288). Πράγματι, η CRP σχετίζεται καλύτερα με την ενεργότητα της νόσου συγκριτικά με την TKE. Ως πρωτεΐνη οξείας φάσης, αποκρίνεται ταχέως στις αλλαγές της ενεργότητας της φλεγμονώδους διαδικασίας, ενώ τα επίπεδα της TKE μεταβάλλονται αργά. Οι διαδοχικές μετρήσεις της CRP σχετίζονται πιο στενά με την ακτινολογική εξέλιξη των βλαβών στη PA από ό,τι η TKE. Επιπλέον, σε αντίθεση με την TKE, η CRP δεν επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο, τη μορφολογία και τον αριθμό των ερυθροκυττάρων, ούτε από την παρουσία άλλων πρωτεϊνών στον ορό του αίματος.

Τα αποτελέσματα από τις βραχείας διάρκειας μελέτες δείχνουν ότι η CRP στη γραμμή εκκίνησης είτε συσχετίζεται με την ακτινολογική πρόοδο (225, 258, 289, 290), είτε δεν είναι προγνωστική (291). Στη μελέτη από τους Plant και συν. (288), η ακτινολογική πρόοδος ήταν 5 φορές υψηλότερη στους ασθενείς με υψηλά επίπεδα CRP από ό,τι στους ασθενείς με χαμηλά επίπεδα CRP. Στις μελέτες μακράς διάρκειας, η CRP είτε δεν έχει μελετηθεί (100, 113), είτε δεν είναι προγνωστική (222, 223), είτε είναι μεν προγνωστική, αλλά δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα ακτινολογικής καταστροφής (224). Τα αντιφατικά αυτά αποτελέσματα όσον αφορά τη CRP χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Εντούτοις, όπως προαναφέρθηκε, οι ερευνητές συμφωνούν ότι η μέση συγκέντρωση της CRP στο χρόνο παρουσιάζει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με την πρόοδο της καταστροφής της άρθρωσης (109, 288, 292, 293).

Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τον Emery η αύξηση στη συγκέντρωση της CRP στον ορό είναι ένας από τους δείκτες που προβλέπει επικείμενη εξελικτική διαβρωτική διαδικασία στο άμεσο μέλλον, είτε αυτή επισυμβεί τα πρώτα έτη της νόσου σε κάποιους ασθενείς, είτε αιφνίδια κατά τη διάρκεια μιας ήπιας πολυετούς

πορείας νόσου σε μερικούς άλλους (294). Με τη βοήθεια της CRP λοιπόν μπορούν να εντοπιστούν οι ασθενείς με άμεσο κίνδυνο ανάπτυξης διαβρώσεων και να αρχίσει έγκαιρα επιθετική θεραπεία. Με την καταστολή δε της ενεργότητας της νόσου με γνώμονα τη CRP επιτυγχάνεται αναστολή της περαιτέρω ακτινολογικής εξέλιξης των υπαρχουσών βλαβών κι επίσης προλαμβάνεται η προσβολή κι άλλων, έως τώρα ανέπαφων από τη PA, αρθρώσεων (288).

Γενετικοί παράγοντες

Η παρουσία των DRB1 αλληλίων που περιέχουν το SE, και ιδιαίτερα του HLA-DRB1*0401, έχει βρεθεί ότι παίζει ρόλο στην εξέλιξη της PA, οδηγώντας σε περισσότερο σοβαρές μορφές της νόσου, σε πολλές μελέτες βραχείας διάρκειας (160, 225, 233, 290, 295-299). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από τους Rojas - Villarraga και συν. (300), ο μέσος χρόνος μέχρι την εμφάνιση ουσιαστικής ακτινολογικής βλάβης της άρθρωσης (αντιστοιχούσα με κατά Sharp/ van der Heijde βαθμό διαβρώσεων ίσο με 5) μίκραινε όσο ο αριθμός των αλληλίων SE αυξανόταν, αντανακλώντας μία περισσότερο ταχεία καταστροφή στους ασθενείς με δύο αλλήλια SE, σε σύγκριση με τους ασθενείς με ένα ή κανένα αλλήλιο SE. Η ομοζυγωτία για το SE ήταν προγνωστική της ακτινολογικής έκβασης σε μία πρόσφατη βραχύχρονη μελέτη (301), στο συνδυασμό της δε με τον αρχικό ακτινολογικό βαθμό μπορούσε να αποδοθεί το 78% του τελικού ακτινολογικού βαθμού. Σε δύο μελέτες μακράς διάρκειας (113, 223), επιβεβαιώθηκε η προγνωστική αξία της παρουσίας του SE στα 3 και 5 έτη, όμως αυτή έπαυε να ισχύει μετά από 5-10 έτη, δεικνύοντας ότι ο SE επηρεάζει την βραχυπρόθεσμη αλλά όχι την μακροπρόθεσμη ακτινολογική έκβαση στη PA.

Η φορεία του αλληλίου SE και η παρουσία των αντισωμάτων αντι-CCP ήταν οι ισχυρότεροι προγνωστικοί δείκτες για την ακτινολογική πρόοδο των βλαβών στη μελέτη από τους Kaltenhauser και συν. (302). Η ταυτόχρονη παρουσία σε έναν ασθενή και των δύο δεικτών συσχετίστηκε με υψηλότερη βαθμολογία Larsen σε σύγκριση με ασθενείς θετικούς για τον ένα δείκτη μόνο, δεικνύοντας μία πιθανή αθροιστική επίδραση αυτών των δεικτών. Αντίθετα, σε άλλη μελέτη η συσχέτιση του αλληλίου SE με τη διαβρωτική PA φάνηκε να χάνεται μετά προσαρμογή για τα αντισώματα αντι-CCP (226). Έχει φανεί ότι τα SE αλλήλια προδιαθέτουν για την παραγωγή και του RF και των αντισωμάτων αντι-CCP (303). Παραμένει

αμφιλεγόμενο εάν η παρουσία του SE συνιστά έναν ανεξάρτητο ή έναν εξαρτώμενο από τα αντισώματα αντι-CCP προγνωστικό παράγοντα για την ακτινολογική επιδείνωση.

Σε πολλές μελέτες, έχει φανεί ότι η φορεία ενός πολυμορφισμού λάθος νοήματος (1858 C → T: rs24766601) στο γονίδιο PTPN22 προσδίδει έναν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη PA (304-309) και επηρεάζει τον κίνδυνο για άλλες αυτοάνοσες ασθένειες, οι οποίες κλασικά χαρακτηρίζονται από κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα, όπως είναι ο συστηματικός ερυθρελάτης λύκος, η νόσος του Graves, η μυασθένεια Gravis και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I (310, 311). Πρόκειται για τον πιο σημαντικό, μη συσχετιζόμενο με τα μόρια HLA, γενετικό παράγοντα κινδύνου για PA. Επιπλέον, πρόσφατα παρατηρήθηκε ότι η αλληλεπίδραση του αλληλίου αυτού με το κάπνισμα προσ αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης PA (309). Το γονίδιο PTPN22 κωδικοποιεί μία τυροσινική φωσφατάση, η οποία ρυθμίζει την ενεργοποίηση των κινασών όπως της LcK, που εμπλέκονται στα πρώιμα στάδια της σηματοδότησης μέσω του υποδοχέα των T-λεμφοκυττάρων. Το επιρρεπές για την ανάπτυξη PA T αλληλίο κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη με υψηλότερη καταλυτική δραστηριότητα, η οποία είναι ένας περισσότερο δυναμικός αρνητικός ρυθμιστής της ενεργοποίησης των T κυττάρων (312). Είναι λιγότερο ξεκάθαρο αν το επιρρεπές αυτό T αλληλίο μπορεί να επηρεάσει το φαινότυπο της νόσου και την κλινική έκβαση, καθώς επίσης αν συσχετίζεται με το SE. Το T αλληλίο έχει σχετιστεί με την ανάπτυξη αντισωμάτων αντι-CCP σε αρκετές μελέτες (313, 314). Σε τρεις ανεξάρτητες κοόρτες ασθενών με PA παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση μεταξύ του συγκεκριμένου αλληλίου και του SE (315). Σε μια πρόσφατη δεκαετή μελέτη (316), η αναφερόμενη συσχέτιση μεταξύ επιρρεπείας για PA και φορείας του T αλληλίου επιβεβαιώθηκε, ενώ επιπρόσθετα βρέθηκε μία συσχέτιση μεταξύ του ρυθμού της ετήσιας αύξησης στο βαθμό Sharp/ van der Heijde και της φορείας του T αλληλίου ($p=0.01$). Η συσχέτιση αυτή ίσχυε ακόμα και όταν αναλύθηκαν μόνο οι ασθενείς που έφεραν το SE. Αντιθέτως, σε μία άλλη μελέτη (317) δεν ανιχνεύτηκε καμία συσχέτιση μεταξύ οποιουδήποτε από τους μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (Single nucleotide polymorphisms ή SNPs) κατά μήκος του γονιδίου PTPN22 που εξετάστηκαν, συμπεριλαμβανομένου του πολυμορφισμού PTPN22* 1858C→T, και είτε της παρουσίας διαβρώσεων είτε του βαθμού Larsen στο πέμπτο έτος. Ομοίως, σε μία κοόρτη 689 ασθενών με PA, η φορεία του πολυμορφισμού PTPN22* 1858C→T δεν σχετιζόταν με διαβρωτική PA, παρόλο που συνδεόταν με την παρουσία του RF

και των αντισωμάτων αντι-CCP (226). Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να διευκρινιστεί εάν το εν λόγω αλλήλιο RPTN22 1858T σχετίζεται όχι μόνο με την επιδεκτικότητα για την νόσο αλλά και με το ρυθμό της ακτινολογικής επιδείνωσης στη ΡΑ.

Αυτοαντισώματα

1. Ρευματοειδής παράγοντας (RF)

Ο RF έχει συσχετιστεί με σοβαρή ενεργότητα της νόσου καθ' όλη την πορεία αυτής (πολυαρθρική προσβολή, αυξημένο αριθμό οίδηματωδών αρθρώσεων, μειωμένη συσφικτική ικανότητα, αυξημένους δείκτες φλεγμονής, υψηλό δείκτη HAQ) (318). Επιπρόσθετα, ο RF είναι ένας γνωστός προγνωστικός δείκτης δυσμενούς ακτινολογικής έκβασης της ΡΑ τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα (100, 103, 104, 109, 160, 177, 223-225, 236, 265, 266, 278, 290, 295, 318-326) ιδίως δε επί επιπέδων ≥ 50 IU/ml (327). Οι ασθενείς με υψηλούς τίτλους RF παρουσιάζουν τουλάχιστον διπλάσια ακτινολογική επιδείνωση από τους οροαρνητικούς ασθενείς με ΡΑ (258). Η προγνωστική αξία του RF, όσον αφορά την ακτινολογική επιδείνωση, έχει λοιπόν επιβεβαιωθεί σε πολλές μελέτες και αφορά κυρίως δύο ισότυπους αυτού, τον IgA και τον IgM. Εντούτοις οι Kaarela και συν. (222) δεν αναγνώρισαν το RF ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα, ενώ οι Lindqvist και συν. στην μελέτη παρατήρησής των (328) έδειξαν ότι ο RF, ανεξάρτητα από τον ισότυπο, δεν προέβλεπε την ακτινολογική εξέλιξη. Στη μελέτη των Manfredsdottir και συν., μόνο η θετικότητα για το RF του IgA ισότυπου (και όχι του IgM) σχετιζόταν με ακτινολογική επιδείνωση, και οι IgM(+)/IgA(-)RF ασθενείς παρουσίαζαν την ίδια ήπια ακτινολογική εικόνα με τους οροαρνητικούς για το RF ασθενείς (254). Αντίθετα, σε άλλη μελέτη ο IgM RF και όχι ο IgA ισότυπος βρέθηκε ότι σχετιζόταν με την παρουσία διαβρώσεων (278). Γενικά, οι μελέτες που συγκρίνουν την προγνωστική αξία των δύο ισότυπων συμπεραίνουν ότι ο IgA RF είναι καλύτερος από τον IgM RF (254, 329, 330).

2. Αντισώματα έναντι κιτρογλινοποιημένων πρωτεϊνών και πεπτιδίων (ACPAs)

Τα αντισώματα αντι-CCP μπορεί να ανιχνευθούν σε πολύ πρώιμα στάδια της ΡΑ, ακόμη και στο προκλινικό στάδιο αυτής, ενώ χρησιμεύουν για την πρόβλεψη της πορείας της ακτινολογικά διαπιστωμένης αρθρικής βλάβης. Η παρουσία των αντισωμάτων αντι-CCP συνιστά έναν ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα ακτινολογικής επιδείνωσης σύμφωνα με πολλές μελέτες (109, 224, 233, 234, 238, 278, 283, 300, 328, 329, 331-342). Περιορισμένος αριθμός μελετών στη βιβλιογραφία δεν υποστηρίζουν πλήρως αυτή τη συσχέτιση (301, 343, 344). Πιθανοί λόγοι για την ασυμφωνία αυτή είναι η χρήση της δοκιμασίας αντι-CCP1 (η οποία είναι λιγότερο ευαίσθητη από ό,τι οι νεότερες δοκιμασίες αντι-CCP2 και αντι-CCP3) σε μία από τις μελέτες, ή ο διαφορετικός σχεδιασμός των μελετών. Η παρουσία των αντισωμάτων αντι-CCP είναι δε πιο προγνωστική για την εμφάνιση διαβρώσεων στην ομάδα των οροαρνητικών για το RF ασθενών με ΡΑ (336, 345). Για το λόγο αυτό άλλωστε μερικοί προτείνουν τη μέτρηση των αντισωμάτων αντι-CCP για λόγους πρόγνωσης μόνο στους οροαρνητικούς για το RF ασθενείς. Στη μελέτη των Syversen και συν., η παρουσία των αντισωμάτων αντι-CCP ήταν ο πιο ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας και μία από τις 4 συνιστώσες μεταβλητές του προτεινόμενου μοντέλου πρόβλεψης της δεκαετούς ακτινολογικής προόδου των βλαβών ασθενών με ΡΑ (224). Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι όχι μόνο η παρουσία αλλά και τα επίπεδα των αντισωμάτων αντι-CCP αποτελούσαν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της ακτινολογικής προόδου. Οι ασθενείς με υψηλούς τίτλους αντισωμάτων αντι-CCP (>200 IU/ml) είχαν 10 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν επιδείνωση στον ακτινολογικό δείκτη κατά τη διάρκεια 10ετούς παρακολούθησης συγκριτικά με τους αντι-CCP αρνητικούς ασθενείς, και περίπου 5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα συγκριτικά με τους ασθενείς με χαμηλά έως μέτρια επίπεδα αντισωμάτων αντι-CCP (25-200 IU/ml). Τα επίπεδα των αντισωμάτων αντι-CCP επίσης σχετιζόνταν με τον ακτινολογικό βαθμό και σε μία άλλη αναφορά (342). Αντίθετα, σε μία άλλη μελέτη τα επίπεδα των αντισωμάτων αντι-CCP δεν προέβλεπαν την ακτινολογική επιδείνωση. Στη μελέτη των Courvoisier και συν. (223), φάνηκε ότι όχι μόνο η παρουσία των αντισωμάτων αντι-CCP, αλλά εν γένει των αυτοαντισωμάτων ACPAs, συμπεριλαμβανομένων των αντι-περιπυρηνικών αντισωμάτων και των αντισωμάτων κατά της κερατίνης, ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες του συνολικού βαθμού Sharp/van der Heijde μετά από 10 έτη. Προσφάτως, βρέθηκε ότι και τα αντισώματα έναντι τροποποιημένης κιτρουλλινοποιημένης βιμεντίνης (Anti-modified citrullinated vimentin ή αντι-MCV)

προέβλεπαν την 10ετή ακτινολογική εξέλιξη της αρθρικής βλάβης με δύναμη τουλάχιστον ισάξια με εκείνη των αντισωμάτων αντι-CCP. Το ίδιο δε ίσχυε και για τα επίπεδα των αντισωμάτων αντι-MCV (346).

Οι αναφορές που συγκρίνουν τη συμβολή των αντισωμάτων αντι-CCP και του RF στην πρόγνωση της ακτινολογικής προόδου, συμφωνούν ότι η παρουσία των αντισωμάτων αντι-CCP είναι ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας από ό,τι ο RF (302, 336). Ο προγνωστικός ρόλος του RF για την ακτινολογική πρόοδο είναι ανεξάρτητος της παρουσίας των αντισωμάτων αντι-CCP σύμφωνα με μερικές μελέτες (109, 328, 329, 343), κατά άλλες όμως (234, 332, 344) εξαρτάται από τα αντισώματα αντι-CCP. Από την άλλη πλευρά η χρήση υψηλότερου ορίου για τον καθορισμό της θετικότητας για το RF (40 IU/L αντί για 20 IU/L) αύξησε την επιπρόσθετη προγνωστική αξία των αντισωμάτων αντι-CCP στη μελέτη των Nell και συν. (347), όχι όμως και σε εκείνη των Syversen και συν. (224).

3. Αντισώματα κατά της απαμινάσης 4 της πεπτιδυλ-αργινίνης (αντι-PAD4)

Η απαμινάση της πεπτιδυλ-αργινίνης 4 (Peptidylarginine deiminase ή PAD4) είναι ένα ένζυμο υπεύθυνο για την κιτρουλλινοποίηση των πρωτεϊνών και πιθανώς παίζει ρόλο στην ανάπτυξη της PA (348). Αντισώματα έναντι του ενζύμου PAD4 (αντι-PAD4) έχουν ανιχνευθεί με υψηλή ειδικότητα στον ορό ασθενών με PA (349, 350). Η παρουσία μάλιστα στον ορό IgG αντισωμάτων έναντι του ανθρώπινου PAD4 υπολογίζεται περίπου στο 23% των Καυκάσιων ασθενών με PA (351), ενώ σε μία άλλη μελέτη το αντίστοιχο ποσοστό αγγίζει το 42% (350). Το 50% περίπου των οροθετικών για τα αντισώματα αντι-CCP ασθενών είναι θετικοί και για τα αντισώματα αντι-PAD4, χωρίς φυσικά η αναγνώριση του ενζύμου PAD4 από αντισώματα να αποδίδεται απλά σε μία υποομάδα των αντισωμάτων αντι-CCP (350). Τα αντισώματα αντι-PAD4 αποδείχθηκε ότι σχετίζονται ισχυρά με τα αντισώματα αντι-CCP και σε μία ακόμη μελέτη (351).

Η ταυτόχρονη παρουσία αντισωμάτων αντι-CCP και αντισωμάτων έναντι του κιτρουλλινοποιητικού ενζύμου (αντι-PAD4) στη PA παρουσιάζει προφανείς ομοιότητες με την παρουσία αντισωμάτων έναντι γλιανδίνης και παράλληλα αντισωμάτων κατά του υπεύθυνου ενζύμου για την απαμίνωση των υπολειμμάτων γλουταμίνης της γλιανδίνης (τρανσγλουταμινάση) στην νόσο της κοιλιοκάκης (352). Η πρόσφατη ανακάλυψη των αντισωμάτων έναντι του ενζύμου τρανσγλουταμινάση, η ενεργότητα

του οποίου επίσης εξαρτάται από τη συγκέντρωση του ασβεστίου (Calcium ή Ca^{2+}), έχει καταστήσει την κοιλιοκάκη νόσο πρότυπο για την κατανόηση της παθογένειας των αυτοάνοσων νοσημάτων. Έχει μάλιστα προταθεί ότι το σύμπλεγμα του ενζύμου με το τροποποιημένο υπόστρωμά του αποτελεί το νεοαντιγόνο στα δύο αυτά αυτοάνοσα νοσήματα (353), και ότι η παραγωγή των δύο ειδών αντισωμάτων κατευθύνεται από το ίδιο $CD4^+$ T-κύτταρο (351).

Επιπρόσθετα, η παρουσία των αντισωμάτων αντι-PAD4 φαίνεται να συσχετίζεται με τον επιρρεπή για την ανάπτυξη ΡΑ απλότυπο PADI4 (350). Το γεγονός ότι οι ετεροζυγώτες σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες για τον επιρρεπή απλότυπο PADI4 ασθενείς με ΡΑ εμφανίζουν πολύ πιο συχνά αντισώματα αντι-PAD4 μπορεί να σημαίνει ότι το ένζυμο PAD4 ως ετεροδιμερές έχει μοναδική δομή και/ή λειτουργία (διαφορετική δομή και σταθερότητα σε σχέση με το ομοδιμερές μόριο PAD4 των ομοζυγωτών, πιθανή ενδομοριακή τροποποίηση όπως κιτρουλλινοποίηση, δηλαδή αυτοκιτρουλλινοποίηση), γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα να καταστεί αυτοαντιγόνο.

Όσον αφορά την εμπλοκή των αντισωμάτων αντι-PAD4 στην καταστροφή των αρθρώσεων, στη μελέτη των Halvorsen και συν. (351), η παρουσία τους συσχετίστηκε μακροπρόθεσμα με υψηλότερη ακτινολογική καταστροφή, με ασθενέστερο βέβαια τρόπο από ό,τι ο RF και τα αντισώματα αντι-CCP. Ακόμη όμως και επί παρουσίας των αντισωμάτων αντι-CCP, οι οροθετικοί για τα αντισώματα αντι-PAD4 ασθενείς είχαν μία τάση για μεγαλύτερη ακτινογραφική καταστροφή με την πάροδο του χρόνου από ό,τι οι οροαρνητικοί για τα αντισώματα αντι-PAD4 ασθενείς. Ομοίως, σε μία πρόσφατη εργασία, η παρουσία στον ορό αντισωμάτων αντι-PAD4 σχετιζόταν με σοβαρότερη ακτινολογική βλάβη, ακόμα και μετά προσαρμογή για το RF, το SE, τη διάρκεια νόσου, την ηλικία κι άλλους παράγοντες (350). Ο μηχανισμός με τον οποίο τα αντισώματα αντι-PAD4 οδηγούν σε σοβαρή αρθρική βλάβη παραμένει άγνωστος.

Ορολογικοί βιολογικοί δείκτες

Ο προγνωστικός ρόλος άλλων ορολογικών δεικτών είναι εξίσου μεγάλου ενδιαφέροντος. Η μεταλλοπρωτεϊνάση-3 της θεμέλιας ουσίας των χόνδρων (matrix metalloproteinase-3 ή MMP-3) είναι ένα ένζυμο που εμπλέκεται στην αποδόμηση των πρωτεογλυκανών του χόνδρου. Τα επίπεδα του ενζύμου αυτού στον ορό κατά τη

γραμμή εκκίνησης φάνηκε να συσχετίζονται ισχυρά με τον τελικό βαθμό Sharp/van der Heijde στη δεκαετή μελέτη των Cournoisier και συν. (223). Η πρόσφατη αυτή μελέτη επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα άλλων μελετών που είχαν προηγουμένως δημοσιευτεί (354-357). Άλλοι ορολογικοί βιολογικοί δείκτες που αντανακλούν την καταστροφή του οστού και του χόνδρου, όπως είναι ο RANKL, η οστεοπροτεγερίνη (Osteoprotegerin ή OPG), η γλυκοπρωτεΐνη-39 του χόνδρου του ανθρώπου, η ολιγομερής πρωτεΐνη της θεμέλιας ουσίας του χόνδρου (Cartilage oligomeric matrix protein ή COMP) και τα διασταυρούμενα C-τελοπεπτίδια του κολλαγόνου τύπου I (Collagen type I cross-linked C-telopeptide ή CTX-I), έχουν μελετηθεί σε μια πρόσφατη μελέτη παρατήρησης (358). Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ των επιπέδων στον ορό αυτών των βιολογικών δεικτών κατά τη γραμμή εκκίνησης και της δεκαετούς ακτινολογικής αύξησης στο βαθμό Sharp/van der Heijde, εκτός από τα επίπεδα του CTX-I, αν και αυτή η συσχέτιση ήταν ασθενής. Παρόμοια συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του CTX-I στον 6^ο μήνα και της ακτινολογικής εξέλιξης σε περίοδο 2ετίας καταγράφηκε προσφάτως (359), ενώ τα επίπεδα των C-τελοπεπτιδίων του κολλαγόνου τύπου II (Collagen type II cross-linked C-telopeptide ή CTX-II) στον ορό (360, 361) και στα ούρα επίσης έχουν φανεί προγνωστικά της εξέλιξης των διαβρώσεων στη PA (242). Η πρωτεΐνη COMP, γνωστή και ως θρομβοσποντίνη 5 (362), δεν ήταν επίσης προγνωστική της ακτινολογικής καταστροφής μεγάλων αρθρώσεων σε μία πρόσφατη αναφορά (363), μολονότι στο παρελθόν έχει συσχετιστεί με την ανάγκη αρθροπλαστικής σε μεγάλη άρθρωση και πιο συγκεκριμένα στο ισχίο στα πρώτα 4 έτη της PA (364, 365). Μία άλλη μελέτη έδειξε ότι ο ρόλος της κυκλοφορούσας OPG προς το RANKL προέβλεπε την επακόλουθη καταστροφή του οστού (70), ενώ και τα αρχικά επίπεδα του DKK-1 συνδέθηκαν με την ανάπτυξη διαβρώσεων (366). Επιπλέον, τα επίπεδα της καθεψίνης K, μίας κύριας πρωτεΐνης για την απορρόφηση του οστού από τους οστεοκλάστες, έχουν συσχετιστεί με την αρθρική καταστροφή (367). Η καλπροτεκτίνη, μία κύρια πρωτεΐνη των ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων, των μονοκυττάρων και των μακροφάγων, απελευθερώνεται από ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα κατά τη διαδικασία της φλεγμονής. Τα επίπεδα της καλπροτεκτίνης είναι αυξημένα στο αρθρικό υγρό και τον αρθρικό υμένα, ιδιαίτερα δε στην περιοχή επαφής του αρθρικού χόνδρου με το πάχνους. Τα επίπεδα της πρωτεΐνης αυτής στον ορό στην πρώιμη PA βρέθηκε ότι αποτελούσαν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη της ακτινολογικής επιδείνωσης σε διάστημα 10ετίας (368). Οι Eklund και συν. έδειξαν ότι τα επίπεδα της IL-1 β του

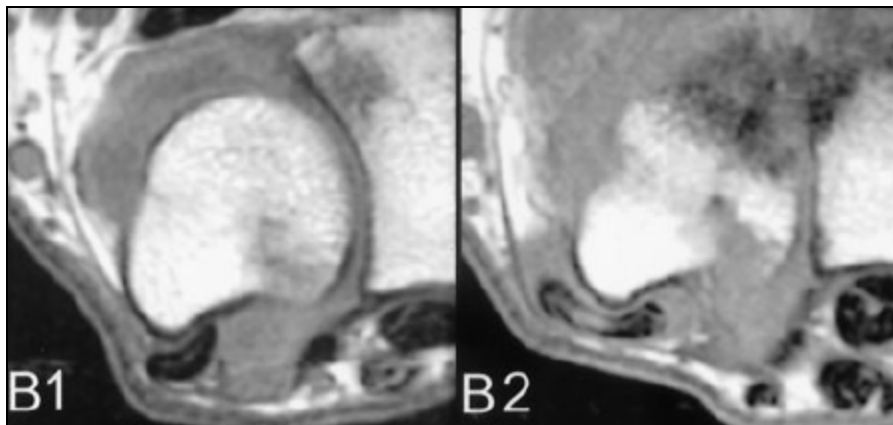
ορού συσχετιζόταν με την παρουσία των διαβρώσεων στην πρόσφατης έναρξης RA (369). Αν και τα επίπεδα της IL-1 συσχετιζόταν με τον αριθμό των διαβρωμένων αρθρώσεων στη γραμμή εκκίνησης, αυτά δεν μπορούσαν να προβλέψουν την ακτινολογική καταστροφή των αρθρώσεων στη διαιτία. Περισσότερες μακρόχρονες μελέτες απαιτούνται στο πεδίο αυτό για την ταυτοποίηση ισχυρότερων προγνωστικών παραγόντων ακτινολογικής εξέλιξης.

Πρώιμα απεικονιστικά ευρήματα

Η παρουσία πρώιμων ακτινολογικών αλλοιώσεων εκ της νόσου έχει συσχετιστεί σημαντικά με την πιθανότητα επακόλουθης επιδείνωσης της δομικής βλάβης τόσο σε βραχείας (225, 234, 238, 281, 283, 301) όσο και σε μακράς διάρκειας μελέτες (113, 222, 223). Εντούτοις, η προγνωστική αξία της πρώιμης ακτινογραφικής καταστροφής δεν έχει μελετηθεί σε όλες τις μελέτες μακράς διάρκειας. Στη 10ετή μελέτη των Cournoisier και συν., ο βαθμός διάβρωσης στη γραμμή εκκίνησης, σύμφωνα με τη Sharp/van der Heijde μέθοδο, ήταν ο καλύτερος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας του τελικού ακτινολογικού βαθμού (223). Ο ακτινολογικός βαθμός στη γραμμή εκκίνησης ήταν επίσης ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της ακτινολογικής προόδου στη μελέτη του Kaarela (222), ενώ ο αρχικός βαθμός Larsen ήταν ένας προγνωστικός παράγοντας της ακτινολογικής εξέλιξης κατά τη διάρκεια των ετών 0-5 και 5-10 στη μελέτη των Lindqvist και συν. (113).

Εκτός από την πρώιμη ακτινολογική βλάβη, και ο βαθμός των βλαβών στη MRI κατά τη γραμμή εκκίνησης μπορεί να προβλέψει την ακτινολογική έκβαση στη RA (89, 370-378). Η MRI παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία για την ανίχνευση υμενίτιδας και διαβρώσεων απ' ό,τι η κλινική εξέταση και οι απλές ακτινογραφίες αντίστοιχα (205). Επιπλέον, η MRI επιτρέπει την ανίχνευση οστικού οιδήματος είτε αυτό εμφανίζεται μεμονωμένα είτε περιβάλλει μία διαβρωτική βλάβη. Οι McQueen και συν. (259) βρήκαν ότι ο βαθμός των βλαβών του καρπού στη MRI προέβλεπε την ακτινολογική εμφάνιση διαβρώσεων στη διαιτία. Λίγα χρόνια αργότερα, η ίδια ερευνητική ομάδα διαπίστωσε ότι ο βαθμός του οστικού οιδήματος στη MRI κατά τη γραμμή εκκίνησης προέβλεπε τον εξαετή ακτινολογικό βαθμό, ενώ ο βαθμός της υμενίτιδας όχι, προτείνοντας ένα σημαντικό ρόλο του οστικού οιδήματος ως μία προ-διαβρωτική βλάβη (375) (Εικόνα 21). Ομοίως, σε μία πιο πρόσφατη μελέτη, το

οστικό οίδημα θεωρήθηκε πρόδρομη βλάβη της διάβρωσης (376). Στη μελέτη των Tamai και συν., το οστικό οίδημα στη MRI χεριού θεωρήθηκε ότι αντανακλά τη σοβαρότητα της νόσου στους ασθενείς με πρώιμη PA, αφού ο αριθμός των οστών που παρουσίαζαν οστικό οίδημα συσχετιζόταν με τον αριθμό άλλου τύπου βλαβών στη MRI (υμενίτιδα, διαβρώσεις) καθώς και με τα επίπεδα της CRP, της MMP-3 και της IL-6 (379). Επίσης, οι ασθενείς με οστικό οίδημα είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι θετικοί για τα αντισώματα αντι-CCP, είχαν υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων αντι-CCP και δείκτη DAS-28-CRP και ήταν περισσότερο συχνά φορείς του HLA-DRB1* 0405 αλληλίου που φέρει το SE, σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς οστικό οίδημα. Σε μια πρόσφατη αναφορά (380), το οστικό οίδημα στη MRI απεδείχθη ο ισχυρότερος και ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της επακόλουθης ακτινολογικής προόδου, σε αντίθεση με το βαθμό της διάβρωσης και της υμενίτιδας στη MRI, τα αντισώματα αντι-CCP και τους δημογραφικούς παράγοντες.



Εικόνα 21. Απεικόνιση οστικού οιδήματος οσταρίου καρπού σε MRI (T1 ακολουθία). Έξι έτη μετά το οστικό οίδημα εξελίσσεται σε οστική διάβρωση (375).

Επιπρόσθετα, ένας νέος προγνωστικός δείκτης αναγνωρίστηκε τα τελευταία χρόνια όταν η BMD στο χέρι μετρήθηκε με ψηφιακή ακτινομετρία διπλής φωτονιακής δέσμης (Digital X-ray radiogrammetry ή DXR) σε ασθενείς με PA (53, 381, 382). Η περιαρθρική απώλεια οστού είναι το πιο πρώιμο ακτινολογικό χαρακτηριστικό της PA. Με τη χρήση ποσοτικών μεθόδων εκτίμησης της οστικής μάζας στο χέρι, όπως με την απορροφησιομετρία διπλής φωτονιακής δέσμης (Dual energy X-ray absorptiometry ή DXA) (383-385), την ποσοτική U/S (386-388) πιθανώς τη MRI (389) και τη DXR, η απώλεια οστού είναι ορατή ιδιαίτερα νωρίς στη PA. Με

τη DXR βέβαια γίνεται πιο υψηλής ακρίβειας μέτρηση της BMD (390, 391). Στη μελέτη λοιπόν των Hoff και συν., η οστική απώλεια, που επισυνέβη κατά τη διάρκεια ενός έτους σε ασθενείς με πρώιμη PA, ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας του Sharp/van der Heijde στην πενταετία και στη δεκαετία σε όλες τις ομάδες των ασθενών που μελετήθηκαν (οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την θετικότητα για τα αντισώματα αντι-CCP και την παρουσία ακτινολογικής βλάβης κατά τη γραμμή εκκίνησης) (381). Στη μελέτη των Guler-Yuksel και συν. (382), η μετρούμενη με τη DXR μείωση της BMD επίσης προέβλεπε διαβρωτική νόσο.

Τέλος, η U/S του μυοσκελετικού συστήματος, στο πεδίο της οποίας έχει καταγραφεί αξιοσημείωτη πρόοδος τα τελευταία χρόνια, καθιστά τους ρευματολόγους υπερηχοτομογραφιστές ικανούς να αναγνωρίζουν τις πρώιμες αλλαγές που επισυμβαίνουν στις αρθρώσεις που προσβάλλονται από τη PA (όπως την υμενίτιδα και τις διαβρώσεις) (206, 207), όταν ακόμη με τις απλές ακτινογραφίες αυτό είναι ανέφικτο (208). Στη βραχύχρονη μελέτη των Brown και συν. (75), οι αρχικοί βαθμοί της υπερτροφίας του αρθρικού υμένα και του PD στην υπερηχοτομογραφική εξέταση προσβεβλημένων από τη PA αρθρώσεων συσχετιζόνταν σημαντικά με την αύξηση στον κατά Genant τροποποιημένο βαθμό Sharp. Σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού του PD και της ακτινολογικής επιδείνωσης βρέθηκε ακόμη και σε εντελώς ασυμπτωματικές αρθρώσεις. Η U/S είναι πολύ λιγότερο δαπανηρή μέθοδος από τη MRI, αλλά, η διαγνωστική της αξιοπιστία εξαρτάται από την ικανότητα και την εκπαίδευση του υπερηχοτομογραφιστή. Για το λόγο αυτό, η ποσοτικοποίηση των υπερηχογραφικών ευρημάτων, υπό τη μορφή έγκυρων συστημάτων βαθμολόγησης, αποτελεί αναγκαιότητα και πρόκληση μαζί, δεδομένου ότι θα βοηθήσει την έρευνα στην ταυτοποίηση του ακριβούς ρόλου τους στην πρόβλεψη της μακροπρόθεσμης έκβασης της PA, και κατ' επέκταση μπορεί να συμβάλει στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ

Διάφορα μοντέλα έχουν αναπτυχθεί για την πρόγνωση της ακτινολογικής εξέλιξης στη ΡΑ και την πρόβλεψη της έκβασης της πρώιμης αρθρίτιδας. Πιο αναλυτικά, προγνωστικά αριθμητικά μοντέλα έχουν προταθεί για τον υπολογισμό της πιθανότητας προόδου των ακτινολογικών βλαβών στην 3ετία καθώς και της πιθανότητας εμφάνισης τελικού ολικού ακτινολογικού βαθμού υψηλότερου της διάμεσης τιμής (4 μονάδες στο βαθμό Sharp) (225). Οι αριθμητικές εξισώσεις που συνδυάζουν προγνωστικούς παραμέτρους της γραμμής εκκίνησης και παρέχουν την πιθανότητα (p) αυτή είναι αντίστοιχα οι ακόλουθες:

$$\checkmark \log(p/1-p) = -3.3 + 1.634 * \text{διαβρώσεις} + 1.355 * \text{IgM RF} + 1.235 * \text{TKE} + 1.057 * \text{DR4}$$

[κάθε παράμετρος εισάγεται ως κατηγορική μεταβλητή (0 ή 1)]

[TKE ≥ 33 mm/1ⁿ ώρα (διάμεση τιμή)=1, DR4=παρουσία HLA DRB1*04=1]

$$\checkmark \log(p/1-p) = -3.074 + 3.43 * \text{αρχικός ακτινολογικός βαθμός} + 1.065 * \text{IgM RF} + 1.057 * \text{DR4} + 0.881 * \text{βαθμός πόνου}$$

[αρχικός ακτινολογικός βαθμός >1 (διάμεση τιμή)=1, βαθμός πόνου >59 mm (διάμεση τιμή)=1]

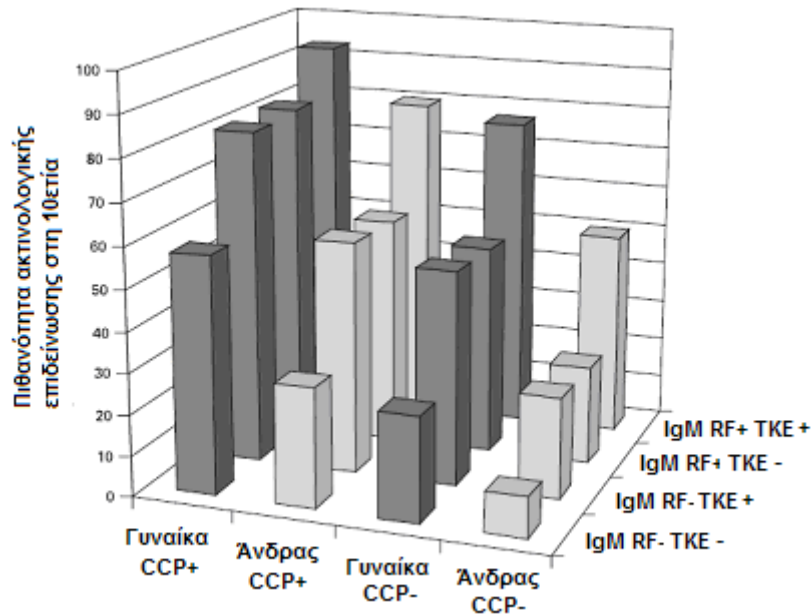
Η ευαισθησία και η ειδικότητα του μοντέλου για την πρόβλεψη της ακτινολογικής εξέλιξης στην 3ετία είναι 0.78 και 0.85 αντίστοιχα, ενώ οι αντίστοιχες τιμές για την πρόβλεψη του τελικού ολικού ακτινολογικού βαθμού υψηλότερου της διάμεσης τιμής είναι 0.71 και 0.74 (225).

Οι Syversen και συν. (224) έχουν επίσης προτείνει έναν αλγόριθμο, ο οποίος αξιοποιεί 4 μεταβλητές [τα αντισώματα αντι-CCP, το RF, το φύλο και την ΤΚΕ (> ή <20 mm/1ⁿ ώρα κατά τη γραμμή εκκίνησης)], βάσει του οποίου η πιθανότητα p ακτινολογικής προόδου (αύξηση στο κατά van der Heijde τροποποιημένο βαθμό Sharp κατά >10 U) στη 10ετία υπολογίζεται ως εξής:

$$\log(p/1 - p) = 22.28 + 1.38*\text{αντι-CCP} + 1.20*\text{θήλυ φύλο} + 1.16*\text{υψηλή TKE} + 1.12*\text{IgM RF}$$

[κάθε παράμετρος εισάγεται ως κατηγορική μεταβλητή (0 ή 1)]

Η ευαισθησία του μοντέλου είναι 89.2% και η ειδικότητα 51%. Το μοντέλο παρουσιάζει ακρίβεια 73.6%, ενώ μία σχηματική παράσταση αυτού παρατίθεται στην Εικόνα 22 (224).



Εικόνα 22. Προτεινόμενο μοντέλο πρόβλεψης της ακτινολογικής επιδείνωσης (αύξησης στο κατά van der Heijde τροποποιημένο βαθμό Sharp βλαβών των χεριών >10 U/ 10ετία) βάσει συνδυασμένης παρουσίας ανεξάρτητων προγνωστικών παραμέτρων (224).

Ένα τρίτο προγνωστικό μοντέλο έχει αναπτυχθεί για τους ασθενείς με πρώιμη αρθρίτιδα, το οποίο διακρίνει με μεγάλη ακρίβεια, από την πρώτη κιόλας επίσκεψη, τον τύπο της έκβασης της αρθρίτιδας αυτής στη 2ετία (333). Αρχικά ξεχωρίζει την αυτοπεριοριζόμενη από την εμμένουσα αρθρίτιδα, ενώ σε μία δεύτερη φάση προλέγει αν η εμμένουσα αρθρίτιδα θα είναι επιπλέον διαβρωτική ή όχι. Το μοντέλο περιλαμβάνει 7 κριτήρια τα οποία παρατίθενται στον Πίνακα 6. Κάθε κριτήριο εμφανίζει 2 ORs (odds ratio = λόγος αναλογιών), ένα για τη συσχέτισή του με την εμμένουσα αρθρίτιδα κι ένα για τη συσχέτισή του με τη διαβρωτική αρθρίτιδα. Το μοντέλο, στην απλοποιημένη του μορφή που προσφέρεται για κλινική χρήση, αντικαθιστά τα ORs με σταθμισμένους βαθμούς (Πίνακας 6) (333). Με την άθροιση των βαθμών των κριτηρίων προκύπτουν 2 ολικοί βαθμοί, ένας για την πρόβλεψη εμμένουσας αρθρίτιδας (κλίμακα 0-13) κι ένας για την πρόβλεψη διαβρωτικής

αρθρίτιδας (κλίμακα 0-9). Οι ολικοί βαθμοί παραπέμπουν σε αντίστοιχες πιθανότητες για την εκάστοτε έκβαση της αρθρίτιδας (Πίνακας 7) (333).

Πίνακας 6. Διαγνωστικά κριτήρια μοντέλου πρώιμης αρθρίτιδας (333).

| Κριτήριο | Εμμένουσα έναντι αυτοπεριοριζόμενης αρθρίτιδα | | Διαβρωτική έναντι μη διαβρωτικής αρθρίτιδας δεδομένης της εμμονής της αρθρίτιδας | |
|--|--|--------|---|---------|
| | Odds ratio | Βαθμός | Odds ratio | Βαθμός |
| Διάρκεια συμπτωμάτων ≥ 6 εβδομάδες αλλά < 6 μήνες | 2.49 | 2 | 0.96 | 0 |
| ≥ 6 μήνες | 5.49 | 3 | 1.44 | 0 |
| Πρωινή δυσκαμψία ≥ 1 ώρα | 1.96 | 1 | 1.96 | 1 |
| Αρθρίτιδα σε ≥ 3 ομάδες αρθρώσεων | 1.73 | 1 | 1.73 | 1 |
| Εναισθησία κατά την πίεση των ΜΤΦ αρθρώσεων άμφω | 1.65 | 1 | 3.78 | 2 |
| IgM RF ≥ 5 IU | 2.99 | 2 | 2.99 | 2 |
| Αντι-CCP ≥ 92 IU | 4.58 | 3 | 4.58 | 3 |
| Διαβρώσεις σε α/ες χεριών ή ποδιών | 2.75 | 2 | άπειρος | άπειρος |

Πίνακας 7. Ολικοί βαθμοί και προγνωστικές αξίες για εμμένουσα έναντι αυτοπεριοριζόμενης αρθρίτιδας και για διαβρωτική έναντι μη διαβρωτικής αρθρίτιδας, δεδομένης της εμμονής της αρθρίτιδας (333).

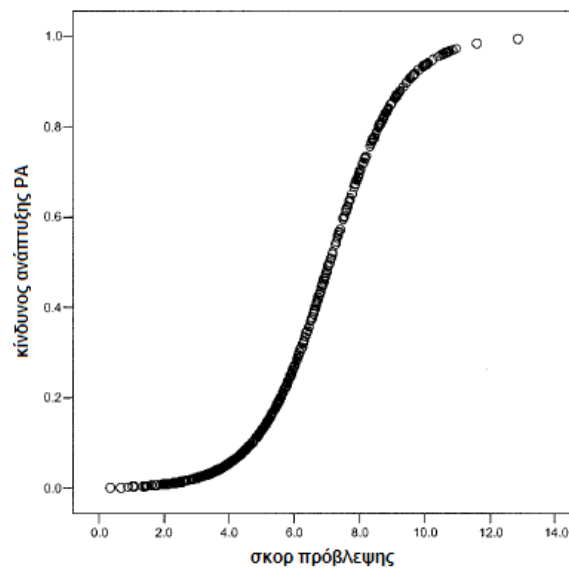
| Εμμένουσα έναντι αυτοπεριοριζόμενης αρθρίτιδας | | Διαβρωτική έναντι μη διαβρωτικής αρθρίτιδας δεδομένης της εμμονής της αρθρίτιδας | |
|--|---|---|--------------------------|
| Ολικός βαθμός | Πιθανότητα εμμονής της αρθρίτιδας | Ολικός βαθμός | Πιθανότητα διαβρώσεων |
| 0 | 0.10 | 0 | 0.10 |
| 1 | 0.15 | 1 | 0.16 |
| 2 | 0.23 | 2 | 0.25 |
| 3 | 0.34 | 3 | 0.38 |
| 4 | 0.46 | 4 | 0.52 |
| 5 | 0.59 | 5 | 0.66 |
| 6 | 0.71 | 6 | 0.78 |
| 7 | 0.80 | 7 | 0.86 |
| 8 | 0.87 | 8 | 0.92 |
| 9 | 0.92 | 9 | 0.95 |
| 10 | 0.95 | ∞ | 1.00 |
| 11 | 0.97 | | |
| 12 | 0.98 | | |
| 13 | 0.99 | | |

Την πιθανότητα εξέλιξης της αδιαφοροποίητης αρθρίτιδας σε RA διαπραγματεύεται ένα ακόμη μοντέλο (392). Βαθμολογεί εννέα μεταβλητές της

γραμμής εκκίνησης (Πίνακας 8) και από τον ολικό βαθμό που εξάγεται (εύρος 0-14) εκτιμάται η πιθανότητα ανάπτυξης ΡΑ (Εικόνα 23) (392).

Πίνακας 8. Αντιστοίχιση παραμέτρων της γραμμής εκκίνησης με βαθμούς για τον υπολογισμό του βαθμού πρόβλεψης για κάθε ασθενή (392).

| Παράμετροι γραμμής εκκίνησης | Βαθμός |
|--|--------|
| Ηλικία (έτη) * 0.02 | _____ |
| Φύλο | |
| Άρρεν | 0 |
| Θήλυ | 1 |
| Τύπος αρθρικής προσβολής | |
| Επί προσβολής μικρών αρθρώσεων χεριών/ ποδιών | 0.5 |
| Επί συμμετρικής προσβολής | 0.5 |
| Επί προσβολής άνω άκρων | 1 |
| Επί προσβολής άνω και κάτω άκρων | 1.5 |
| Πρωινή δυσκαμψία σε οπτική αναλογική κλίμακα (0-100mm) | |
| 26-90mm | 1 |
| >90mm | 2 |
| Αριθμός ευαίσθητων αρθρώσεων | |
| 4-10 | 0.5 |
| ≥11 | 1 |
| Αριθμός οίδηματώδων αρθρώσεων | |
| 4-10 | 0.5 |
| ≥11 | 1 |
| Επίπεδο CRP | |
| 5-50mg/L | 0.5 |
| ≥51mg/L | 1.5 |
| RF | |
| (-) | 0 |
| (+) | 1 |
| Αντι-CCP | |
| (-) | 0 |
| (+) | 2 |
| Συνολικός βαθμός εξεταζόμενου | |



Εικόνα 23. Προβλεπόμενος κίνδυνος ανάπτυξης ΡΑ βάσει του βαθμού πρόβλεψης (392).

Πρόσφατα, αναπτύχθηκαν δύο μοντέλα για την ταυτοποίηση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο για ταχεία ακτινολογική πρόοδο (αύξηση σε κατά van der Heijde τροποποιημένο βαθμό Sharp ≥ 5 U) σε ένα έτος (393). Για την ανάπτυξη των μοντέλων αυτών χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές ASPIRE και ATTRACT όπου ασθενείς με πρώιμη PA λάμβαναν μεθοτρεξάτη είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με αναστολέα του TNF (ινφλιξιμάμπη). Τα μοντέλα αυτά χρησιμοποιούν κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους εύκολα μετρούμενες (το ένα την TKE και το άλλο τη CRP), ενώ λαμβάνουν υπόψη και το είδος της θεραπείας. Στον Πίνακα 9 δίδεται η πιθανότητα ταχείας ακτινολογικής εξέλιξης σε ένα έτος για κάθε συνδυασμό παραμέτρων (393).

| A | | Infliximab + MTX | | | MTX μονοθεραπεία | | | |
|-----------|-------|------------------|-----------|-----------|------------------|------------|------------|-------|
| | | <80 | 80–200 | >200 | <80 | 80–200 | >200 | |
| 28 SJC | >17 | 8 (5,14) | 11 (7,16) | 14 (9,20) | 33 (22,47) | 40 (30,51) | 47 (36,59) | >3 |
| | 10–17 | 8 (5,12) | 10 (7,14) | 13 (9,18) | 31 (21,44) | 38 (28,48) | 45 (34,56) | |
| | <10 | 7 (4,12) | 9 (6,15) | 12 (7,19) | 29 (18,44) | 35 (24,49) | 42 (29,57) | |
| | >17 | 6 (4,10) | 8 (6,11) | 10 (7,15) | 17 (11,26) | 22 (16,30) | 27 (19,37) | 0.6–3 |
| | 10–17 | 6 (4,8) | 7 (6,10) | 10 (7,13) | 16 (11,23) | 20 (16,26) | 25 (19,33) | |
| | <10 | 5 (3,8) | 7 (4,10) | 9 (6,13) | 15 (9,23) | 19 (13,27) | 23 (16,33) | |
| | >17 | 4 (2,8) | 6 (3,10) | 8 (4,13) | 8 (4,15) | 11 (6,19) | 14 (7,24) | <0.6 |
| | 10–17 | 4 (4,7) | 5 (3,8) | 7 (4,11) | 7 (4,13) | 10 (6,16) | 12 (7,21) | |
| | <10 | 4 (2,7) | 5 (3,8) | 6 (4,11) | 7 (4,13) | 9 (6,15) | 11 (8,20) | |
| | | RF (U/ml) | | | RF (U/ml) | | | |

| B | | Infliximab + MTX | | | MTX μονοθεραπεία | | | |
|-----------|-------|------------------|-----------|------------|------------------|------------|------------|-------|
| | | <80 | 80–200 | >200 | <80 | 80–200 | >200 | |
| 28 SJC | >17 | 11 (7,17) | 14 (9,19) | 17 (12,23) | 30 (20,42) | 35 (26,46) | 41 (31,52) | >50 |
| | 10–17 | 9 (6,14) | 12 (8,16) | 15 (11,20) | 26 (18,37) | 32 (24,40) | 37 (29,47) | |
| | <10 | 8 (4,14) | 10 (6,16) | 13 (8,19) | 23 (14,36) | 28 (19,40) | 33 (23,46) | |
| | >17 | 6 (4,9) | 7 (5,11) | 9 (6,14) | 18 (12,27) | 22 (16,30) | 27 (19,36) | 21–50 |
| | 10–17 | 5 (3,8) | 6 (5,9) | 8 (6,11) | 15 (11,22) | 19 (15,25) | 23 (17,31) | |
| | <10 | 4 (2,7) | 5 (3,8) | 7 (4,11) | 13 (8,21) | 17 (11,24) | 20 (14,30) | |
| | >17 | 3 (2,6) | 4 (2,7) | 5 (3,9) | 10 (6,17) | 13 (8,20) | 16 (9,26) | <21 |
| | 10–17 | 3 (1,5) | 3 (2,5) | 4 (2,7) | 9 (5,14) | 11 (7,17) | 14 (8,21) | |
| | <10 | 2 (1,4) | 3 (2,5) | 4 (2,7) | 7 (4,13) | 9 (6,15) | 12 (7,20) | |
| | | RF (U/ml) | | | RF (U/ml) | | | |

Πίνακας 9. Μοντέλο πρόβλεψης της πιθανότητας ταχείας ακτινολογικής εξέλιξης σε 1 έτος βάσει φαρμακευτικής αγωγής και επιλεγμένων παραμέτρων της γραμμής εκκίνησης [SJC(28), επιπέδων RF και επιπέδων δεικτών φλεγμονής (A) της CRP ή (B) της TKE] Οι αριθμοί σε κάθε κελί αντιστοιχούν στο ποσοστό και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης των ασθενών με ταχεία ακτινολογική εξέλιξη από το σύνολο των ασθενών της μελέτης ASPIRE που έλαβαν την εκάστοτε θεραπεία (393).

ΚΙΤΡΟΥΛΛΙΝΗ ΚΑΙ ΚΙΤΡΟΥΛΛΙΝΟΠΟΙΗΣΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

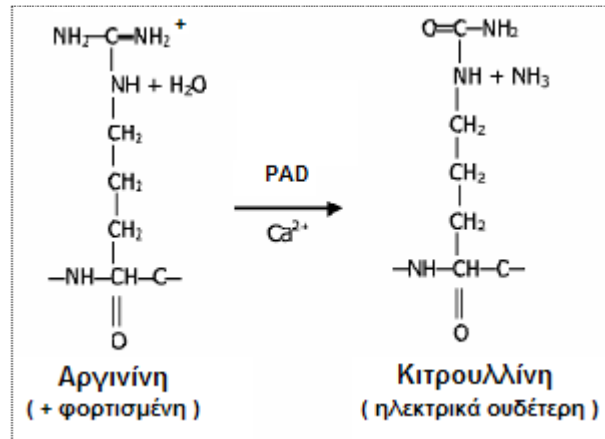
Στο κεφάλαιο αυτό, γίνεται λόγος για τη διαδικασία της κιτρουλλινοποίησης, το φυσιολογικό της ρόλο και τις παθολογικές καταστάσεις με τις οποίες σχετίζεται. Ακολουθεί κριτική ανασκόπηση της χρήσης των μεθόδων ανίχνευσης των αντισωμάτων ACPAs για την πρόιμη διάγνωση και την πρόγνωση της RA και του δυνητικού τους ρόλου στην παθοφυσιολογία της νόσου.

A. Κιτρουλλίνη και κιτρουλλινοποίηση

1. Προέλευση της κιτρουλλίνης

Η κιτρουλλίνη, είναι ένα αμινοξύ πανταχού παρόν, το οποίο δεν κωδικοποιείται απευθείας από DNA ή RNA. Η κιτρουλλίνη απαντά σε δύο μορφές: ελεύθερη και συνδεδεμένη με πρωτεΐνη. Ο μεταβολισμός της ελεύθερης κιτρουλλίνης, η οποία είναι μέλος του κύκλου της ουρίας, είναι στενά ρυθμισμένος. Σε αυτόν εμπλέκονται 3 ένζυμα κλειδιά: η συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (Nitric oxide synthase ή NOS), η οποία μετατρέπει την αργινίνη σε κιτρουλλίνη και μονοξειδίου του αζώτου (Nitric oxide ή NO), η καρβαμοϋλ-τρανσφεράση της ορνιθίνης (Ornithine carbamoyltransferase ή OCT), η οποία καταλύει τη μετατροπή της ορνιθίνης σε κιτρουλλίνη, και η αργινοσουλκινική συνθετάση (Argininosuccinate synthetase ή ASS), η οποία μετατρέπει την κιτρουλλίνη σε αργινοσουλκινικό οξύ. Ο μεταβολισμός της κιτρουλλίνης που είναι συνδεδεμένη με πρωτεΐνη είναι ανεξάρτητος από τον μεταβολισμό της ελεύθερης μορφής. Η κιτρουλλινοποίηση είναι μία μετα-μεταφραστική τροποποίηση υπολειμμάτων αργινίνης, αμινοξέων δηλαδή αργινίνης συνδεδεμένων με πρωτεΐνη, η οποία οδηγεί στο σχηματισμό

κιτρουλλινοποιημένων πρωτεϊνών ή πεπτιδίων (394). Η κιτρουλλινοποίηση είναι ουσιαστικά μία αντίδραση απαμίνωσης, η οποία καταλύεται από ένα ειδικό ένζυμο, το PAD (Εικόνα 24) (395). Η πιο σημαντική διαφορά μεταξύ αργινίνης και κιτρουλλίνης είναι ότι η αργινίνη είναι ένα από τα πιο θετικά φορτισμένα αμινοξέα, ενώ η κιτρουλλίνη είναι ηλεκτρικά ουδέτερη (396).



Εικόνα 24. Ενζυματική μετατροπή της αργινίνης σε κιτρουλλίνη, μέσω του ενζύμου απαμινάσης της πεπτιδυλ-αργινίνης, με την παρουσία ιόντων Ca^{2+} (396).

2. Ένζυμα υπεύθυνα για την κιτρουλλινοποίηση

Το ένζυμο PAD μεσολαβεί στην κιτρουλλινοποίηση της αργινίνης επί παρουσίας επαρκών συγκεντρώσεων Ca^{2+} . Πέντε ισότυποι των ενζύμων PAD έχουν ταυτοποιηθεί, οι PAD1-4 και PAD6, ο καθένας με μία ορισμένη ιστική κατανομή. Όλοι αυτοί οι ισότυποι πιστεύεται ότι είναι ενδοκυττάρια ένζυμα, γιατί καμία από τις πεπτιδικές αλληλουχίες των δεν περιέχει εκκριτικό σήμα. Οι αλληλουχίες των αμινοξέων διατηρούνται καλά ανάμεσα στους ισότυπους (50-55%), με την μεγαλύτερη ομοιότητα να παρατηρείται στα 2/3 του C-τελικού άκρου των πρωτεϊνών. Το ειδικό προφίλ έκφρασης ανά ιστό αποτελεί και την κύρια διαφορά ανάμεσα στους ισότυπους (397). Οι διαφορές στην ιστική κατανομή ανάμεσα στους PAD ισότυπους θεωρείται ότι σχετίζονται με τις φυσιολογικές λειτουργίες τους (Πίνακας 10) (396).

Πίνακας 10. Ιστική έκφραση των ενζύμων PAD (396).

| Ισότυπος | Θέσεις έκφρασης του ενζύμου |
|----------|---|
| PAD1 | Επιδερμίδα, μήτρα |
| PAD2 | Γραμμωτοί μύες, νευρικός ιστός (εγκέφαλος, νωτιαίος μυελός [νευρογλοιακά κύτταρα], ολιγοδενδροκύτταρα), μήτρα, πάγκρεας, σιελογόνοι αδένες, ιδρωτοποιοί αδένες, σπλήνας, μακροφάγα, μυελός των οστών, υπόφυση, λεκιθικός ασκός (λευκοκύτταρα) |
| PAD3 | Τριχοθυλάκια |
| PAD4 | Λευκά αιμοσφαίρια (κοκκιοκύτταρα, ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα, μακροφάγα) |
| PAD6 | Αρχέγονα εμβρυονικά κύτταρα, ωοκύτταρα |

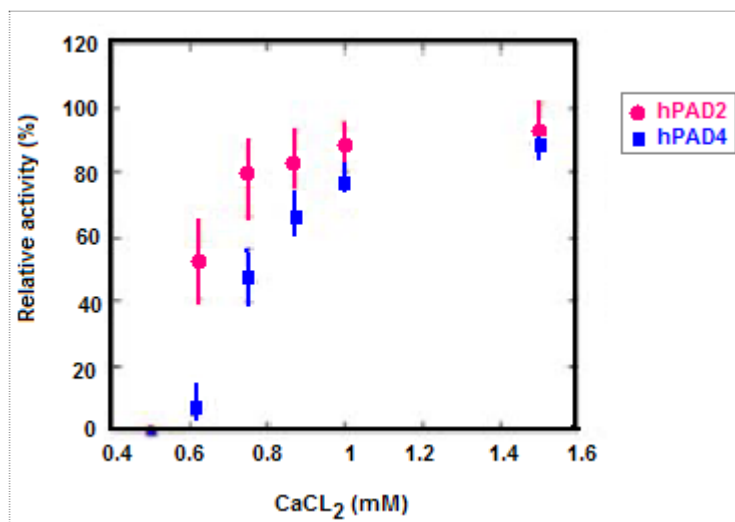
Ο ισότυπος PAD2, εκφράζεται σε πολλούς διαφορετικούς ιστούς. Παρά το ευρύ αυτό ιστικό πρότυπο έκφρασης, μόνο η βασική πρωτεΐνη της μυελίνης (Myelin basic protein ή MBP), μία κύρια πρωτεΐνη του περιβλήματος της μυελίνης, και η βιμεντίνη έχουν ταυτοποιηθεί ως φυσικά υποστρώματα του PAD2. Ο ισότυπος PAD4 εκφράζεται κυρίως σε κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος και πιο συγκεκριμένα στα λευκοκύτταρα, τα κοκκιοκύτταρα (398) και τα μονοκύτταρα (399), μπορεί όμως να ανιχνευτεί και σε υμενοκύτταρα που μοιάζουν με ινοβλάστες και σε ενδοθηλιακά κύτταρα του αρθρικού υμένα στη PA (400), καθώς και σε ποικίλους άλλους ιστούς (401-403). Το PAD4 εντοπίζεται στον πυρήνα, σε αντίθεση με τους προαναφερθέντες ισότυπους PAD που εντοπίζονται στο κυτταρόπλασμα. Ένα ιδιαίτερο μοτίβο στο N-τελικό άκρο του ανθρώπινου ενζύμου PAD4 έχει πρόσφατα φανεί να είναι βασικό για την πυρηνική εντόπιση της πρωτεΐνης (397). Τα υποστρώματα του PAD4 στον πυρήνα είναι οι πρωτεΐνες ιστόνες (H2A, H3 και H4) και η πυρηνοφοσμίνη/ B23, μια πυρηνική πρωτεΐνη που λειτουργεί στη ριβοσωματική συσκευή, στην πυρηνοκυτταροπλασματική μεταφορά και στο διπλασιασμό του κεντροσώματος (397, 404-406). Γενικά, όλα τα γνωστά φυσικά υποστρώματα των ενζύμων PAD είναι πρωτεΐνες με σημαντικές δομικές λειτουργίες.

Οι PAD-2 and PAD-4 είναι οι μόνοι ισότυποι PAD που εκφράζονται στον αρθρικό υμένα των ασθενών με PA ή με άλλου τύπου φλεγμονώδη αρθρίτιδα. Η κύρια πηγή των είναι τα κύτταρα φλεγμονής, ενώ ο ισότυπος PAD-4 εκφράζεται και στα υπερπλαστικά υμενοκύτταρα. Οι δύο ισότυποι εμπλέκονται στην κιτρουλλινοποίηση της ινικής, του κύριου στόχου των αντισωμάτων ACPAs στον αρθρικό υμένα (353, 407).

3. Ρύθμιση της ενεργότητας των ενζύμων PAD

Η ενεργότητα του ενζύμου PAD εξαρτάται πλήρως από τα ιόντα Ca^{2+} (Εικόνα 25) (408). Οι ισότυποι PAD διαθέτουν ένα μοτίβο σύνδεσης με Ca^{2+} και βασίζονται στις υψηλές συγκεντρώσεις Ca^{2+} για την ενζυματική τους ενεργότητα (396, 408). Μελέτες που αφορούν τη σύνδεση του Ca^{2+} έδειξαν ότι ένα μόριο των ενζύμων PAD μπορεί να συνδέσει από τρία έως πέντε ιόντα Ca^{2+} , προτείνοντας την παρουσία παραπάνω από μιας περιοχής που συνδέεται με Ca^{2+} για κάθε μόριο. Σε μία πειραματική μελέτη παρατηρήθηκε ότι για την επίτευξη του ημίσεως της μέγιστης ενεργότητας του ενζύμου PAD2 απαιτούνται 40-60 $\mu\text{mol/L}$ Ca^{2+} , ενώ η

αντικατάσταση των ιόντων Ca^{2+} από άλλα δισθενή κατιόντα επέφερε απώλεια της ενεργότητας του εν λόγω ενζύμου.



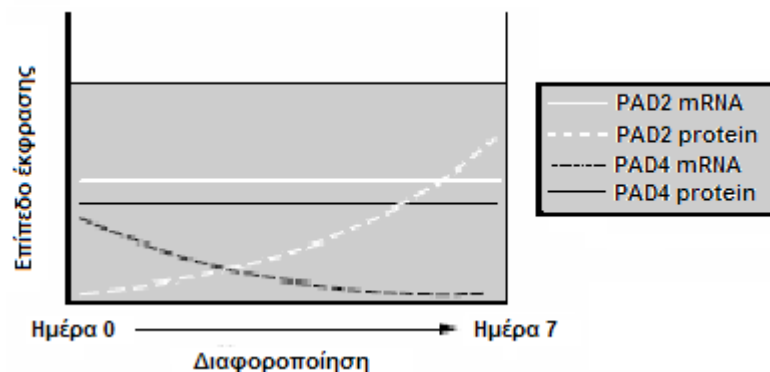
Εικόνα 25. Επίδραση της συγκέντρωσης των ιόντων Ca^{2+} στην ενεργότητα των ενζύμων PAD2 και PAD4 (408).

Φυσιολογικά, τα ένζυμα PAD είναι παρόντα ενδοκυτταρίως στην ανενεργή τους μορφή. Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca^{2+} στα φυσιολογικά κύτταρα (0.1 $\mu\text{mol/L}$) είναι αρκετά πιο χαμηλή από την συγκέντρωση-ουδό για την ενεργότητα των ενζύμων PAD (ακριβώς 10 $\mu\text{mol/L}$) (395). Επειδή λοιπόν η απαιτούμενη συγκέντρωση του Ca^{2+} είναι περισσότερο υψηλή από την κυτταροπλασματική συγκέντρωση, η μετατροπή της αργινίνης σε υπολείμματα κιτρουλλίνης φαίνεται να πραγματοποιείται είτε σε ένα μικροπεριβάλλον επιτρεπτικό για την επίτευξη σημαντικά αυξημένων συγκεντρώσεων Ca^{2+} ενδοκυτταρίως, είτε σε ένα εξωκυττάριο περιβάλλον, όταν υπάρχει διαρροή του ενζύμου από ετοιμοθάνατα κύτταρα (395). Στο εξωκυττάριο περιβάλλον η συγκέντρωση του Ca^{2+} (1 mmol/L) επαρκεί για την ενεργοποίηση των ενζύμων PAD (403).

4. Ρύθμιση της έκφρασης των ενζύμων PAD

Οι στεροειδείς ορμόνες και η γήρανση φαίνεται να επηρεάζουν την έκφραση των ενζύμων PAD στον αρουραίο και στον ποντικό, αν και οι διαφορές στην έκφραση είναι πολύ πιο εμφανείς σε επίπεδο mRNA παρά σε επίπεδο πρωτεΐνης. Υπέρ της ρύθμισης της έκφρασης των ενζύμων PAD σε μεταφραστικό επίπεδο συνηγορούν δεδομένα μελετών, που ερευνούν την έκφραση των ενζύμων PAD κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης των ανθρώπινων μονοκυττάρων σε μακροφάγα

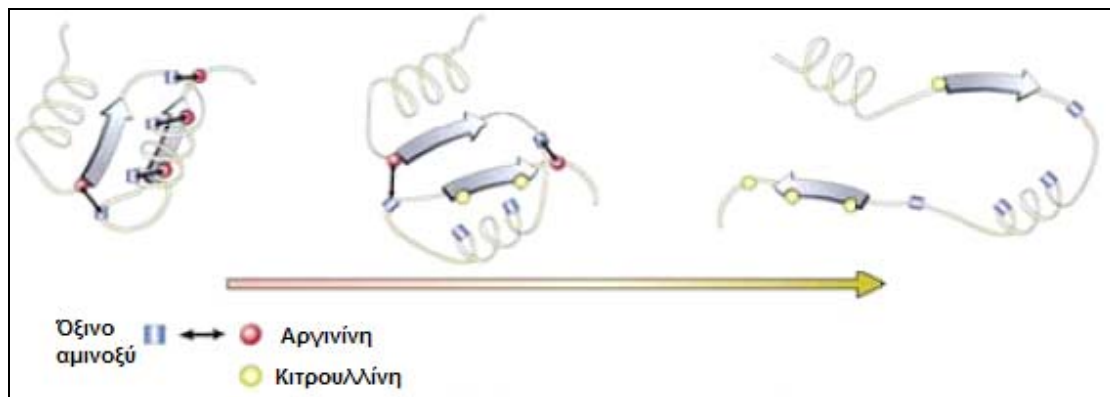
(399). Πιο αναλυτικά, όταν τα μονοκύτταρα από την περιφερική κυκλοφορία του αίματος εισέλθουν στην φλεγμαίνουσα άρθρωση διαφοροποιούνται σε μακροφάγα, γεγονός που οδηγεί σε αλλαγές στην έκφραση του PADmRNA. Το PAD4mRNA ανιχνεύεται μόνο στα μονοκύτταρα κι όχι στα μακροφάγα (ρύθμιση προς τα κάτω κατά τη διαφοροποίηση), ενώ η πρωτεΐνη PAD4 ανιχνεύεται σε παρόμοια επίπεδα σε μονοκύτταρα και μακροφάγα. Δηλαδή παρόλο που το μήνυμα (PAD4mRNA) χάνεται κατά τη διαφοροποίηση, τα επίπεδα της πρωτεΐνης PAD4 παραμένουν σταθερά, δεικνύοντας ότι το ένζυμο δεν καταστρέφεται γρήγορα (399). Από την άλλη μεριά, το PAD2mRNA ανιχνεύεται ισόποσα σε μονοκύτταρα και μακροφάγα, ενώ η πρωτεΐνη PAD2 ανιχνεύεται μόνο στα μακροφάγα (ρύθμιση προς τα πάνω κατά τη διαφοροποίηση). Συμπεραίνεται λοιπόν ότι η μετάφραση του PAD2mRNA αναστέλλεται στα μονοκύτταρα, αλλά όταν αυτά διαφοροποιηθούν σε μακροφάγα το PAD2mRNA εκφράζεται σε πρωτεΐνη PAD2 (399). Τα προαναφερθέντα γεγονότα, τα οποία σχηματικά παρίστανται στην Εικόνα 26, συμβαίνουν και στους υγιείς, αλλά στη φλεγμαίνουσα άρθρωση στη PA, λόγω του αυξημένου αριθμού μακροφάγων που συρρέουν, το ποσό του ενζύμου PAD είναι πολύ πιο μεγάλο. Αν λάβει δε κανείς υπόψη τη μικρή διάρκεια ζωής των μακροφάγων (περίπου τρεις ημέρες), τα κύτταρα αυτά θα πεθάνουν μέσω απόπτωσης σε εξίσου μεγάλους αριθμούς στην άρθρωση, γεγονός που θα οδηγήσει σε ενεργοποίηση των ενζύμων PAD και σε επακόλουθη κитρουλλινοποίηση των πρωτεϊνών.



Εικόνα 26. Μεταβολές στην έκφραση των ενζύμων PAD κατά τη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε μακροφάγα (399).

B. Επιδράσεις της κитρουλλινοποίησης στην δομή των πρωτεϊνών

Έχει αποδειχθεί ότι η κιτρουλλινοποίηση ποικίλων πρωτεϊνών επιφέρει αλλαγή στη δομή και τη διαμόρφωσή τους, πιθανώς επηρεάζοντας τις ενδομοριακές και διαμοριακές αλληλεπιδράσεις των πρωτεϊνών-στόχων (Εικόνα 27) (408). Οι κιτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες διαφέρουν από τις μη τροποποιημένες μορφές τους, εκτός από τη χαλαρότερη 2οταγή δομή, και στην ηλεκτροφορητική κινητικότητά τους, εξαιτίας των αλλαγών στο φορτίο τους. Οι βιοχημικές αλλαγές που προκαλούνται από την κιτρουλλινοποίηση ομοιάζουν με εκείνες που επισυμβαίνουν κατά την εξωγενώς προκαλούμενη μετουσίωση των πρωτεϊνών (409).



Εικόνα 27. Η διαμορφωτική μετατροπή της δομής της πρωτεΐνης εκ της κιτρουλλινοποίησης (408).

Το πιο αξιοσημείωτο είναι ότι η κιτρουλλινοποίηση, μέσω των αλλαγών στη δομή των πρωτεϊνών που επιφέρει και την πιθανή αποκάλυψη ειδικών επιτόπων, μπορεί να αλλάζει την ανοσολογική αναγνώριση από τα αντισώματα. Αυτή η αντιγονική μεταβολή των πρωτεϊνών έχει επιβεβαιωθεί από το εύρημα ότι πειραματικά σχεδιασμένα αντισώματα έναντι κιτρουλλινοποιημένων πεπτιδίων καθώς και αυτοαντισώματα ορών ασθενών με RA αναγνωρίζουν ειδικά απαμινωμένες πρωτεΐνες αλλά όχι τις μη-κιτρουλλινοποιημένες μορφές αυτών (410). Επιπλέον, η κιτρουλλινοποίηση των πεπτιδίων αυξάνει την χημική συγγένεια πεπτιδίου-μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) και ενεργοποιεί τα CD4+ T-λεμφοκύτταρα στα διαγονιδιακά ποντίκια φέροντα το ανθρώπινο αντιγόνο ιστοσυμβατότητας τάξης II (411). Το εύρημα αυτό υποστηρίζει την ιδέα της μεταβολής της αντιγονικότητας από την κιτρουλλινοποίηση κι επιπλέον συμπεραίνει ότι μία αλλαγή στην αντιγονικότητα των πεπτιδίων, απότοκο της κιτρουλλινοποίησης αυτών, μπορεί να διαδραματίζει ρόλο στην εξαρτημένη από το HLA-DR4 αναγνώριση του αντιγόνου (396).

Γ. Φυσιολογική λειτουργία της κιτρουλλινοποίησης

Αν και ο φυσιολογικός ρόλος της κιτρουλλινοποίησης δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί, έχει προταθεί ότι διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο κατά τη διάρκεια της απόπτωσης προετοιμάζοντας τις ενδοκυττάρια πρωτεΐνες για αποδόμηση και ρυθμίζοντας τη μεταγραφή μέσω της κιτρουλλινοποίησης των ιστονών (394, 396). Κατά τη διάρκεια του κυτταρικού θανάτου, η ακεραιότητα της πλασματικής μεμβράνης χάνεται (401), προκαλώντας την εισροή Ca^{2+} από τον εξωκυττάρια χώρο και την επακόλουθη ενεργοποίηση του ενζύμου PAD και την κιτρουλλινοποίηση ενδοκυττάρια πρωτεϊνών (402, 404-406, 412). Τέτοιες πρωτεΐνες είναι η βιμεντίνη στο κυτταρόπλασμα και οι ιστόνες στον πυρήνα του κυττάρου (413, 414). Η βιμεντίνη είναι μία ενδιάμεση νηματώδης πρωτεΐνη του κυτταροσκελετού. Όταν η βιμεντίνη κιτρουλλινοποιηθεί, ο κυτταροσκελετός καταρρέει και οπισθοχωρεί στην περιπυρηνική περιοχή, γεγονός που έχει παρατηρηθεί νωρίς στην απόπτωση. Οι ιστόνες εμφανίζουν υψηλή περιεκτικότητα σε αργινίνη (>10%), γεγονός που τους προσδίδει υψηλό θετικό φορτίο, το οποίο είναι σημαντικό για την αλληλεπίδρασή τους με το αρνητικά φορτισμένο σκελετό του DNA. Η κιτρουλλινοποίηση των ιστονών κατά την απόπτωση μεταβάλλει τόσο τη δομή όσο και το τελικό φορτίο των ιστονών, προκαλώντας δυνητικά το άνοιγμα των νουκλεοσωμάτων, το οποίο καθιστά το DNA περισσότερο επιδεκτικό στη διάσπαση. Η κατάτμηση του DNA είναι ένα από τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της απόπτωσης. Τα γεγονότα αυτά υποδηλώνουν ότι η κιτρουλλινοποίηση των δομικών πρωτεϊνών μπορεί να αποτελέσει την αφετηρία για σημαντικές αλλαγές στη μορφολογία του κυττάρου. Εναλλακτικά, το ένζυμο PAD μπορεί να διαφύγει από τα ετοιμοθάνατα κύτταρα, να ενεργοποιηθεί εξωκυτταρίως και να προκαλέσει την κιτρουλλινοποίηση των εξωκυττάρια πρωτεϊνών (397).

Η κιτρουλλινοποίηση εμπλέκεται επίσης στην τελική διαφοροποίηση των κυττάρων, σε μία ακόμη δηλαδή διαδικασία όπου ο έλεγχος της ομοιοστασίας του Ca^{2+} έχει απολεσθεί. Η κιτρουλλινοποίηση της φιλαγγρίνης και της κερατίνης κατά τη διάρκεια της τελικής διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων υποστηρίζουν αυτή την θεωρία. Υπέρ της θεωρίας αυτής συνηγορεί και η παρατήρηση ότι κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης κυττάρων HL-60 (μία προμυελοκυτταρική κυτταρική σειρά) σε κοκκιοκύτταρα ή μονοκύτταρα, μετά θεραπεία με all-trans ρετινοϊκό οξύ ή 1 α ,25-διυδροξυ-βιταμίνη D3 αντίστοιχα, η έκφραση και η ενεργότητα του ενζύμου

PAD αυξάνονται, γεγονός που υποδηλώνει ότι η διαφοροποίηση του μυελοειδούς κυττάρου επάγει την έκφραση του PAD (402). Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι η επαγωγή της διαφοροποίησης των μονοκυττάρων σε μακροφάγα *ex vivo* από τη χορήγηση ιονοφόρου του Ca^{2+} , της ιονομυσίνης, οδηγεί στην ενεργοποίηση του ενζύμου PAD στα μακροφάγα κύτταρα ανθρώπου και ποντικού. Η ιονομυσίνη είναι μια ουσία που διευκολύνει την εισροή Ca^{2+} στο κύτταρο. Συμπερασματικά η ενεργότητα του ενζύμου PAD αυξάνεται κατά τη διάρκεια της (τελικής) διαφοροποίησης των κυττάρων, όπως φαίνεται στα κερατινοκύτταρα και στα μονοκύτταρα.

Ένας ακόμη ρόλος της κιτρουλλινοποίησης πιθανολογείται κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, δεδομένου ότι ένας νέος ισότυπος του ενζύμου PAD βρέθηκε πρόσφατα σε κυτταροπλασματικά στρώματα ωοκυττάρων ποντικού.

Τα ένζυμα PAD είναι εξίσου σημαντικά στην ανάπτυξη αρκετών επιθηλιακών δομών. Το PAD1 εμπλέκεται στα τελικά στάδια της διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων της επιδερμίδας και κατ' επέκταση στο σχηματισμό της κεράτιου στιβάδας. Μία άλλη περιοχή κιτρουλλινοποίησης στην επιδερμίδα είναι το τριχοθυλάκιο, το οποίο περιέχει το ένζυμο PAD3 και το φυσικό υπόστρωμα αυτού, την τριχοϋαλίνη (Trichohyalin ή THH). Η κιτρουλλινοποίηση της THH διευκολύνει την σύνδεσή της με την κερατίνη και οδηγεί σε διασταυρούμενη σύνδεση των ελασμάτων κερατίνης. Με τον τρόπο αυτό συντελείται ο σχηματισμός άκαμπτων δομών οι οποίες τελικά διευκολύνουν την ανάπτυξη τριχών (415). Η κιτρουλλινοποίηση επισυμβαίνει και κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του κεντρικού νευρικού συστήματος (416) και αφορά τη MBP.

Περιληπτικά, αν και μερικά βιολογικά γεγονότα όπως η φλεγμονή, η απόπτωση, η διαφοροποίηση, το τραύμα και η γήρανση αυξάνουν την μεταμεταφραστική κιτρουλλινοποίηση, πολλές πτυχές του ακριβούς φυσιολογικού ρόλου της κιτρουλλινοποίησης παραμένουν άγνωστες (396).

Δ. Κιτρουλλινοποίηση- Σχετιζόμενες παθολογικές καταστάσεις

Το ένζυμο PAD και οι κιτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες συνδέονται με τις ανθρώπινες ασθένειες PA, ψωρίαση, πολλαπλή σκλήρυνση, νόσο Alzheimer, διάφορους όγκους κ.ά. (417). Η PA χαρακτηρίζεται από υψηλούς αριθμούς αυτοαντισωμάτων, μερικά από τα οποία κατευθύνονται ενάντια σε

κιτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες στον αρθρικό υμένα και προκύπτουν όταν τα υπολείμματα της κιτρουλλίνης των πρωτεϊνών αναγνωρίζονται ως ο κύριος επίτοπος των αυτοαντιγόνων. Πρόσφατα, έχει δεχθεί ότι το PAD4 εκφράζεται σε υψηλό βαθμό στον αρθρικό υμένα στη RA και τοπικά κιτρουλλινοποιεί την ινική (418). Η κιτρουλλινοποίηση των πρωτεϊνών του αρθρικού υμένα στη RA κινητοποιεί πιθανά την ανοσολογική απόκριση (419). Η ψωρίαση είναι μία χρόνια δερματική νόσος που χαρακτηρίζεται από την απουσία κιτρουλλινοποιημένης κερατίνης K1 στην επιδερμίδα (420, 421). Η πολλαπλή σκλήρυνση χαρακτηρίζεται από μορφές της MBP ιδιαίτερες κιτρουλλινοποιημένες, οι οποίες είναι παρούσες στην προσβεβλημένη περιοχή του εγκεφάλου και φαίνεται να εμπλέκονται στην απομυελίνωση των νευρώνων (416). Το PAD4 εκφράζεται σε σημαντικό βαθμό και συνεντοπίζεται με την κυτταροκερατίνη (Cytokeratin ή CK), έναν πολύ γνωστό καρκινικό δείκτη σε διάφορους όγκους, ιδιαίτερα στο αδenoκαρκίνωμα, δεικνύοντας ότι το ένζυμο αυτό είναι ίσως πολύτιμος καρκινικός δείκτης για την κλινική και την πειραματική ογκολογία. Η κιτρουλλινοποίηση της CK στους όγκους και η αντίσταση της κιτρουλλινοποιημένης CK στη διάσπαση όπου μεσολαβεί η κασπάση, υποστηρίζουν την εμπλοκή του PAD4 στη διαταραχή της αποπτωτικής διαδικασίας στα καρκινικά κύτταρα (422).

Η ΚΙΤΡΟΥΛΛΙΝΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

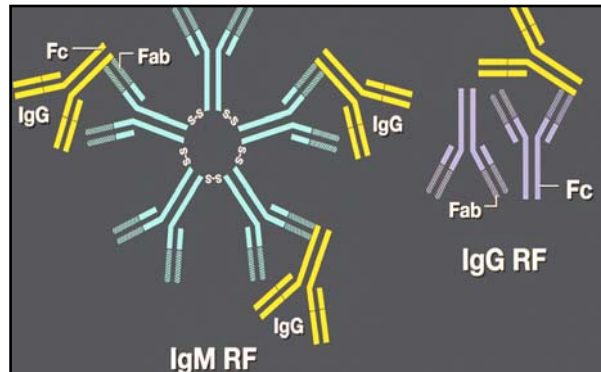
Η ΡΑ χαρακτηρίζεται από την καταστροφή πολλαπλών αρθρώσεων σε συνδυασμό με προσβολή πολλαπλών οργάνων. Στη δημιουργία και στη διατήρηση της βλάβης, η οποία βλάπτει το χόνδρο και το οστό, εμπλέκονται αναμφισβήτητα ιδιαίτερα πολύπλοκα μονοπάτια ιστικής καταστροφής και αναποτελεσματικής επιδιόρθωσης (423). Αν και διάφορα αυτοαντιγόνα έχουν προταθεί ως στόχοι των παθογενετικών Τ-λεμφοκυττάρων και Β-λεμφοκυττάρων στη ΡΑ, κανένας από τους παθογενετικούς μηχανισμούς τους ούτε η σπουδαιότητά τους έχει επιβεβαιωθεί. Ανοσολογικοί μηχανισμοί του κυττάρου έχουν επίσης ενοχοποιηθεί, καθώς πολλά Τ-κύτταρα και κύτταρα APCs είναι παρόντα στον αρθρικό ιστό στη ΡΑ. Τα Τ-κύτταρα του αρθρικού υμένα στην ΡΑ είναι γνωστό ότι ενεργοποιούνται και το HLA-DRB1 γονίδιο έχει φανεί ότι συνδέεται ισχυρά με τη νόσο. Τα Β-λεμφοκύτταρα επίσης εμπλέκονται στη ΡΑ. Στον αρθρικό υμένα δείχνουν ολιγοκλωνικότητα, διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα και παράγουν αυτοαντισώματα.

A. Αυτοαντισώματα που συνδέονται με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η ΡΑ συνοδεύεται από την παρουσία πολλών αυτοαντισωμάτων. Ενώ τα περισσότερα από αυτά τα αυτοαντισώματα, όπως ο RF, δεν είναι ειδικά για τη ΡΑ, κάποια εμφανίζουν να έχουν μεγαλύτερη ειδικότητα και είναι, σε μερικές περιπτώσεις, σχεδόν αποκλειστικά παρόντα στην ΡΑ. Πιο αναλυτικά, στη ΡΑ μπορεί να ανιχνευθούν τα ακόλουθα αυτοαντισώματα:

1. Ρευματοειδής παράγων (RF)

Ο RF είναι ένα αντίσωμα που κατευθύνεται κατά του Fc τμήματος των μορίων της ανοσοσφαιρίνης IgG και είναι παρών στο 75% περίπου των ασθενών με PA. Η δομή του RF απεικονίζεται σε Εικόνα 28. Μπορεί όμως να ανιχνευθεί και σε άλλες αυτοάνοσες νόσους, σε λοιμώδεις νόσους αλλά και στον υγιή πληθυσμό σε ποσοστό 3-5%, μία αναλογία που αυξάνεται στο 10-30% στην τρίτη ηλικία. Έτσι, ο RF έχει χαμηλή ειδικότητα για τη PA (397).



Εικόνα 28. Δομή RF.

2. Αντισώματα έναντι κιτρουλλινοποιημένων πρωτεϊνών και πεπτιδίων (ACPAs)

Τα αυτοαντισώματα ACPAs έχουν αναφερθεί ότι είναι περισσότερο ειδικά από το RF και έχουν υψηλότερη θετική προγνωστική αξία για τη PA (396). Τα αντισώματα ACPAs αποτελούν μία συνεχώς διευρυνόμενη οικογένεια αυτοαντισωμάτων, στην οποία το πρώτο μέλος, τα αντισώματα έναντι περιπυρηνικού παράγοντα (Antiperinuclear factor autoantibodies ή APF), περιγράφηκαν πριν από 40 χρόνια περίπου. Μία νέα εποχή ξεκίνησε όταν αναλύσεις που ταυτοποιούν τα αντισώματα αυτά εισήχθησαν για τη διάγνωση της PA. Η μεγαλύτερη επανάσταση, όμως, έγινε με την ανακάλυψη του κρίσιμου ρόλου των πεπτιδικών επιτόπων, οι οποίοι κιτρουλλινοποιούνται μετα-μεταφραστικά, και την επακόλουθη ανάπτυξη μεθόδων για την ανίχνευση των αντισωμάτων αντι-CCP. Τα αντισώματα ACPAs παράγονται στον αρθρικό υμένα και ακολούθως διαχέονται στην περιφέρεια. Η τοπική παραγωγή των στην φλεγμίνουσα άρθρωση από πλασματοκύτταρα συνάγεται από το γεγονός ότι η συγκέντρωση ολικών IgG αντισωμάτων ACPAs είναι κατά 1.4 φορές και κατά 7.5 φορές υψηλότερη στο αρθρικό υγρό και τον αρθρικό ιστό αντίστοιχα συγκριτικά με τον ορό του αίματος και συνηγορεί υπέρ αντιγονοκατευθυνόμενης ωρίμανσης του B-κυττάρου (424, 425).

3. Αυτοαντισώματα κατά του περιπυρηνικού παράγοντα (APF)

Τα αντισώματα ACPAs περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1964 από δύο Ολλανδούς επιστήμονες που έδειξαν ότι ο ορός ασθενών με PA αντιδρούσε με μία άγνωστη πρωτεΐνη που διασπειρόταν γύρω από την περιπυρηνική περιοχή των ανθρώπινων επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου του στόματος. Οι ερευνητές αυτοί τον ονόμασαν περιπυρηνικό παράγοντα (426, 427).

4. Αντισώματα κατά της κερατίνης

Πολλά χρόνια αργότερα, όταν ο ιστός οισοφάγου αρουραίου χρησιμοποιήθηκε ως υπόστρωμα, οι Young και συν. (428) περιέγραψαν μία ειδική χρώση δίκην νηματίων στην κεράτινη στιβάδα του επιθηλίου. Υποθέτοντας ότι η κερατίνη ήταν το αντιγόνο, ονόμασαν τα αυτοαντισώματα αυτά αντισώματα κατά της κερατίνης (Anti-keratin antibodies ή AKA). Στη PA, τα αντισώματα APF και AKA έχουν ευαισθησία 43-52% και ειδικότητα 97-99%.

5. Αντισώματα κατά της φιλαγγρίνης

Περαιτέρω πειράματα εδραίωσαν την άποψη ότι τα αντισώματα APF και AKA αντιδρούσαν με τη φιλαγγρίνη, μία πρωτεΐνη που περιέχει κιτρουλλίνη και σχετίζεται με τα νημάτια της κερατίνης (429). Έκτοτε, τα αντισώματα αυτά έχουν αναφερθεί ως αντισώματα κατά της φιλαγγρίνης (Anti-filaggrin antibodies ή AFA). Η αντιδραστικότητα των AFA φάνηκε ακολούθως ότι βασίζεται απόλυτα στην κιτρουλλινοποίηση της πρωτεΐνης φιλαγγρίνης.

6. Αντι-Sa

Άλλο ένα σύστημα αντισωμάτων ειδικών για τη PA, το αντι-Sa, το οποίο επίσης ανήκει στην οικογένεια των αντισωμάτων ACPAs, περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1994 (430). Τα αντισώματα, τα οποία μπορεί να ανιχνευθούν με ανοσοαποτύπωση χρησιμοποιώντας εκχυλίσματα πλακούντα ή ιστό πάννου ασθενών με PA, ανιχνεύθηκαν στο 43% των ασθενών με PA με υψηλή ειδικότητα (99%) (431).

Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν ακολούθως από αρκετές ανεξάρτητες μελέτες (432).

B. Υποψήφιες κιτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες στον αρθρικό υμένα ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η κιτρουλλινοποίηση των πρωτεϊνών του αρθρικού υμένα αποτελεί μία ενεργό διαδικασία κατά τη διάρκεια της φλεγμονής. Αρκετές κιτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες μπορούν να βρεθούν στον αρθρικό υμένα ασθενών με ΡΑ.

1. Φιλαγγρίνη

Η φιλαγγρίνη ταυτοποιήθηκε αρχικά ως ένα κιτρουλλινοποιημένο πεπτίδιο το οποίο αναγνωρίζεται από ορούς ασθενών με ΡΑ. Παράγεται ως προφιλαγγρίνη (400 KDa) στο τελευταίο στάδιο της διαφοροποίησης του δέρματος και αποθηκεύεται στα κοκκίδια κερατοϋαλίνης των κερατινοκυττάρων. Η προφιλαγγρίνη είναι μία φωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη, με 10-12 επαναλαμβανόμενα μοτίβα 324 αμινοξέων (μονάδα φιλαγγρίνης), η οποία αποφωσφορυλιώνεται και διασπάται κατά τη διάρκεια της κερατινοποίησης για να μετατραπεί σε φιλαγγρίνη. Επιπλέον, τα υπολείμματα αργινίνης της φιλαγγρίνης μετατρέπονται σε κιτρουλλίνη από το ένζυμο PAD. Τα υπολείμματα αυτά κιτρουλλίνης είναι σημαντικά στους επίτοπους που αναγνωρίζονται από τα αυτοαντισώματα των ασθενών με ΡΑ. Πρόσθετες έρευνες αποκάλυψαν ότι τα πλασματοκύτταρα παράγαν αντισώματα έναντι κιτρουλλινοποιημένης φιλαγγρίνης στη φλεγμαίνουσα περιοχή της άρθρωσης. Η φιλαγγρίνη, όμως, δεν είναι ένα συστατικό της άρθρωσης. Η κιτρουλλινοποιημένη φιλαγγρίνη, η οποία αποτελεί το στόχο των ειδικών για τη ΡΑ αυτοαντισωμάτων που ανιχνεύουν οι δοκιμασίες για APF, AKA και AFA, δεν εκφράζεται στον αρθρικό υμένα των αρθρώσεων (429, 433). Αντίθετα εκφράζεται στον επιθηλιακό ιστό του δέρματος και των βλεννογόνων, οι οποίοι όμως δεν εμπλέκονται στη ΡΑ. Η υψηλή αντιγονική συγγένεια με τα αντισώματα ACPAs αποδίδεται σε διασταυρούμενη αντίδραση.

2. Ινική

Η κίτρουλλινοποιημένη ινική αναγνωρίζεται αποτελεσματικά από αυτοαντισώματα τα οποία είναι παρόντα στους ορούς ασθενών με ΡΑ [αντισώματα κατά της ανθρώπινης ινικής (ινωδογόνου)]. Πράγματι, οι κίτρουλλινοποιημένες μορφές των α- και β- αλυσίδων της ινικής έχει αναφερθεί ότι εμφανίζονται στο φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα. Η παρουσία της κίτρουλλινοποιημένης ινικής κατά τη διάρκεια της φλεγμονής της άρθρωσης έχει επίσης επιβεβαιωθεί σε μοντέλα χρόνιας και οξείας αρθρίτιδας ποντικών. Στο φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα, ο μεταβολισμός του οξυγόνου, ο οποίος είναι σε ανισορροπία, οδηγεί σε περιοχές υποξίας όπου συνήθως ανευρίσκονται πλάκες περιέχουσες εξαγγειωμένη ινική. Τέτοια κατάλοιπα περιέχουν επίσης κίτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες, μία από τις οποίες έχει ταυτοποιηθεί ως κίτρουλλινοποιημένη ινική. Φαίνεται όμως ότι η απαμίνωση της ινικής στο φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα είναι ένα γενικότερο φαινόμενο που συνδέεται με την υμενίτιδα κάθε τύπου και έτσι δεν είναι ένα ειδικό χαρακτηριστικό για τη ΡΑ (407).

3. Βιμεντίνη

Το αντιγόνο Sa, το οποίο στοχεύουν ειδικά αυτοαντισώματα ορών ασθενών με ΡΑ, είναι επίσης παρόν στο φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα. Ανάλυση της μοριακής ταυτότητας του αντιγόνου αυτού έδειξε ότι αντιστοιχεί σε κίτρουλλινοποιημένη βιμεντίνη. Έχει δειχθεί ότι τα μακροφάγα που προέρχονται από μονοκύτταρα περιέχουν κίτρουλλινοποιημένη βιμεντίνη. Επειδή τα μακροφάγα βρίσκονται σε αφθονία στον αρθρικό υμένα ασθενών με ΡΑ, δεν αποτελεί έκπληξη ότι η κίτρουλλινοποιημένη βιμεντίνη είναι επίσης παρούσα στον αρθρικό υμένα (434).

4. Ιστονές

Η κίτρουλλινοποίηση των ιστονών έχει περιγραφεί ex vivo κατά τη διάρκεια της απόπτωσης που επάγεται από το ιονοφόρο του Ca^{2+} στα κοκκιοκύτταρα (406, 412). Δεδομένου ότι πολυάριθμα κοκκιοκύτταρα είναι παρόντα στο φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα, ειδικά δε στο αρθρικό υγρό, και λόγω της μικρής διάρκειας ζωής των, ένας αξιοσημείωτος αριθμός τους θα πεθάνει στην περιοχή της φλεγμονής με άμεσο επακόλουθο την πυροδότηση της κίτρουλλινοποίησης των ιστονών. Αν και δεν έχει

ακόμη αποδειχθεί η παρουσία των κίτρουλλινοποιημένων ιστονών στο φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα, δεν είναι απίθανο ότι αυτές είναι παρούσες.

5. Άλλες πρωτεΐνες

Είναι πιθανό ότι επιπρόσθετα κίτρουλλινοποιημένα αυτοαντιγόνα παράγονται σε ένα φλεγμαίνον περιβάλλον. Το ένζυμο PAD4 έχει αναφερθεί ότι ενεργοποιείται στα ετοιμοθάνατα κοκκιοκύτταρα και συνεπώς αρκετές πυρηνικές πρωτεΐνες κίτρουλλινοποιούνται (398). Όταν τέτοια κύτταρα σε απόπτωση δεν καθαίρονται αποτελεσματικά, οι κίτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες ενδέχεται να εκτεθούν στο ανοσολογικό σύστημα, οδηγώντας τελικά στην παραγωγή των αντισωμάτων ACPAs. Άλλες πιθανές κίτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες στον αρθρικό υμένα είναι η ινωδονεκτίνη, τα τελοπεπτίδια του κολλαγόνου τύπου I και II (435), η α-ενολάση (425, 436) και το πυρηνικό αντιγόνο του ιού Epstein-Barr (Epstein-Barr nuclear antigen-1 ή EBNA-1) (437).

Γ. Κίτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες σε άλλες θέσεις φλεγμονής (πέραν του αρθρικού υμένα)

Κίτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες έχουν ανιχνευθεί στο πνευμονικό παρέγχυμα ασθενών με διάμεση ίνωση λόγω PA (στο ήμισυ περίπου των περιπτώσεων) αλλά και ασθενών με ιδιοπαθή διάμεση ίνωση (στο ήμισυ περίπου των περιπτώσεων) (280), στους μυς στην πολυμυοσίτιδα, στο βλεννογόνο του εντέρου στη νόσο του Crohn, στις αμυγδαλές στην αμυγδαλίτιδα (438) και στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό στη χρόνια και την κεραυνοβόλο μορφή της πολλαπλής σκλήρυνσης (416, 439, 440). Στην τελευταία, η κίτρουλλινοποίηση των πρωτεϊνών της μυελίνης οδηγεί σε λιγότερο συμπαγή μυελίνη η οποία αποδομείται ταχέως από την πρωτεϊνάση καθεψίνη D, με συνέπεια την απομυελίνωση (441, 442).

Δ. Κίτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες σε υγιείς ιστούς

Παρατηρήσεις προερχόμενες από το φυσιολογικά αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, όπου παρατηρείται απαμίνωση 6 εκ των 9 αμινοξέων αργινίνης της MBP και αμινοξέων της νευρογλοιακής ινδικής όξινης πρωτεΐνης (Glial fibrillary acidic

protein ή GFAP) (416, 440), και την επιδερμίδα (κιτρουλλινοποιημένη κερατίνη), έχουν αποδείξει την παρουσία κιτρουλλινοποιημένων πρωτεϊνών και σε υγιείς ιστούς.

Ε. Αρκεί η κιτρουλλινοποίηση για να διεγείρει την ACPA απόκριση;

Η απάντηση στο εν λόγω ερώτημα είναι σαφώς αρνητική, δεδομένου του γεγονότος ότι κιτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες απαντώνται τόσο σε φλεγμονώδεις καταστάσεις (σχετιζόμενες ή μη με τη ΡΑ) όσο και υπό φυσιολογικές συνθήκες, καθώς και της παρατήρησης ότι ακόμα και η παρουσία κιτρουλλινοποιημένων πρωτεϊνών με αποδεδειγμένη αντιγονική συγγένεια με τα αντισώματα ACPAs (όπως είναι η προ-φλαγγρίνη) δεν επαρκεί για την πυροδότηση της ανοσολογικής απόκρισης (443). Άλλωστε η κιτρουλλινοποίηση των πρωτεϊνών, ακόμα και υπό συνθήκες φλεγμονής, δεν αρκεί για να διαρρήξει την ανοσολογική ανοχή. Έτσι, κιτρουλλινοποιημένη ινική παρατηρείται στον αρθρικό υμένα ασθενών με άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις αρθροπάθειες πέραν της ΡΑ, στους οποίους όμως δεν αναπτύσσονται αντισώματα ACPAs (444).

Ενώ λοιπόν οι κιτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες είναι «πανταχού παρούσες» σε παθολογικές και φυσιολογικές καταστάσεις, τα αντισώματα ACPAs είναι παρόντα με μεγάλη ειδικότητα στη ΡΑ. Διάφορα σενάρια έχουν προταθεί για την ερμηνεία του παράδοξου αυτού φαινομένου:

1). Σύμφωνα με το πρώτο σενάριο, η ποσότητα του κιτρουλλινοποιημένου αντιγόνου παίζει ρόλο στην ACPA απόκριση. Είναι άλλωστε γνωστό από άλλα αυτοάνοσα νοσήματα ότι όχι μόνο η παρουσία αλλά και η ποσότητα του αντιγόνου που παρουσιάζεται στο ανοσοποιητικό σύστημα καθορίζει την ανοσολογική απάντηση, μέσω της υπερνίκησης του ουδού της ανοχής (445). Σε μία ιαπωνική μελέτη διαπιστώθηκε σταθερότητα του mRNA του γονιδίου PADI4 στη ΡΑ και θεωρήθηκε πιθανή μία αυξημένη έκφραση αυτού κι επομένως αυξημένη κιτρουλλινοποίηση πρωτεϊνών, υπερνίκηση του ουδού της ανοσολογικής ανοχής και παραγωγή αντισωμάτων ACPAs (348). Όμως δεν υπήρχαν άμεσες ενδείξεις παρουσίας υψηλού ποσού mRNA ή πρωτεΐνης PAD4 (443). Επιπλέον, κιτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες, όπως π.χ. η ινική, ανιχνεύονται ισόποσα στη ΡΑ και σε άλλες αρθρίτιδες, χωρίς όμως την ανάπτυξη αντισωμάτων ACPAs στις τελευταίες (444).

2). Υπέρ του δεύτερου σεναρίου, όπου η εξήγηση του παράδοξου φαινομένου επιχειρείται μέσω του MHC (DR4) υποστρώματος, συνηγορεί αφενός το γεγονός ότι

ασθενείς με RA που φέρουν το SE εμφανίζουν υψηλούς τίτλους αντισωμάτων ACPAs (275, 279, 446), αφετέρου η αντίχνευση αλληλεπίδρασης μεταξύ του SE (γενετικού παράγοντα) και του καπνίσματος (περιβαλλοντικού παράγοντα) στους ACPA θετικούς ασθενείς με RA, όχι όμως στους ACPA αρνητικούς (447). Ωστόσο, αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων ACPAs μπορεί να αναπτύξουν κι ασθενείς με RA που δεν φέρουν το SE (πιθανόν όμως οι ασθενείς αυτοί να φέρουν άλλα επιτρεπτικά μόρια του MHC όπως το HLA-DRB1*1501) (448). Επιπρόσθετα, ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα, οι οποίοι έχουν κιτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες στον αρθρικό υμένα, δεν αναπτύσσουν αντισώματα ACPAs, παρά την παρουσία του SE στο 50% των ασθενών αυτών (449).

3). Μία εναλλακτική υπόθεση είναι η παρουσία ειδικών για τη RA επιτόπων. Ήδη σε προηγηθείσες μελέτες είχε καταδειχθεί η παρουσία ξεχωριστών ενδοκυττάρων κιτρουλλινοποιημένων πρωτεϊνών στον αρθρικό υμένα ασθενών με RA, με τη χρήση πολυκλωνικού αντισώματος κουνελιού έναντι της μη ελεύθερης L-κιτρουλλίνης (450). Τέσσερις παρατηρήσεις κατευθύνουν προς την εξειδικευμένη παρουσία κιτρουλλινοποιημένων στόχων στη RA:

- ✓ Παρουσιάζουν μεγάλη ειδικότητα για τη RA
 - Ανευρίσκονται στον αρθρικό υμένα του 50% των ασθενών με RA.
 - Δεν ανευρίσκονται σε υγιείς μάρτυρες.
- ✓ Συνεντοπίζονται με το ένζυμο PAD2, το οποίο, σε αντίθεση με τον ισότυπο PAD4, φαίνεται πως υπερεκφράζεται στον αρθρικό υμένα των ασθενών με RA (κι αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει μερικώς τουλάχιστον την εξειδικευμένη παρουσία των ενδοκυττάρων κιτρουλλινοποιημένων πρωτεϊνών για τη RA) (443).
- ✓ Αναγνωρίζονται από τα αντισώματα ACPAs (450).
- ✓ Η παρουσία τους καθορίζει την τοπική παραγωγή των αντισωμάτων ACPAs με τρόπο που ελέγχεται από το SE (443, 451).

Παρόλο που η βιοχημική ταυτότητα των πρωτεϊνών αυτών είναι υπό έρευνα, τα δεδομένα προτείνουν ότι, παρά την παρουσία κιτρουλλινοποιημένων πρωτεϊνών σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις, η περιορισμένη παρουσία καλώς καθορισμένων επιτόπων στον αρθρικό υμένα των ασθενών με RA συμβάλλει στην παραγωγή των ειδικών για τη RA αντισωμάτων ACPAs.

Για την ACPA απόκριση είναι απαραίτητο οι κιτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες να αναγνωριστούν από αυτοδραστικά B-λεμφοκύτταρα, τα οποία ακολούθως θα

διαφοροποιηθούν σε πλασματοκύτταρα ικανά να παράγουν αυτοαντισώματα. Για την απώλεια της ανοχής του Β-λεμφοκυττάρου και την αντιγονο-κατευθυνόμενη αυτή απόκρισή του, απαιτείται η κατάλληλη βοήθεια από το CD4+T-λεμφοκύτταρο. Κι ενώ η κιτρουλλινοποίηση είναι απαραίτητη για την αντιδραστικότητα του Β-λεμφοκυττάρου, παραμένει αβέβαιο εάν απαιτείται για το T-λεμφοκύτταρο ώστε να αυτό να παράσχει βοήθεια. Μία κιτρουλλινοποιημένη πρωτεΐνη που αναγνωρίζεται από τα αντισώματα ACPAs και περιέχει το σωστό απαμινωμένο (κιτρουλλινοποιημένο) επίτοπο, τον οποίο αναγνωρίζει το Β-λεμφοκύτταρο, αλλά δεν φέρει τον κατάλληλο επίτοπο (απαμινωμένο ή μη) που αναγνωρίζει το T-λεμφοκύτταρο για την παροχή βοήθειας στο Β-λεμφοκύτταρο, πιθανότατα θα αποτύχει να επάγει μία ισχυρή ACPA απόκριση. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η ACPA απόκριση εξαρτάται από την ειδική για το αντιγόνο αλληλεπίδραση μεταξύ Β- και T-λεμφοκυττάρου, καθώς και ότι η ικανότητα για επαγωγή ισχυρής απόκρισης αποτελεί εξειδικευμένη ιδιότητα ενός καλώς καθορισμένου αυτοεπιτόπου (452).

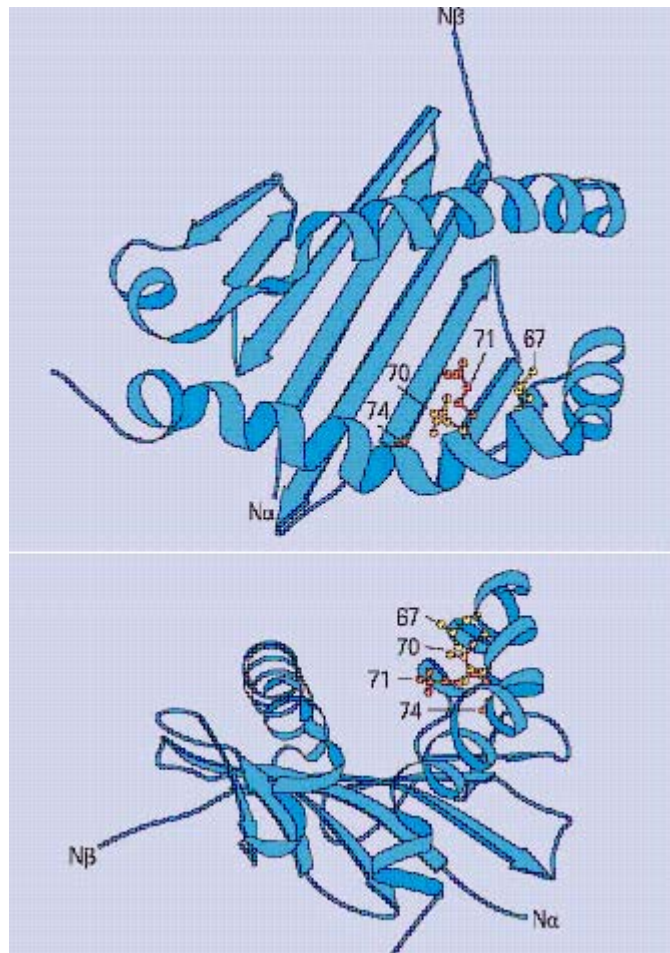
Η νέα πρόκληση λοιπόν δεν είναι η ταυτοποίηση όλων των κιτρουλλινοποιημένων πρωτεϊνών που είναι παρούσες στον αρθρικό υμένα στη ΡΑ, ούτε καν αυτών που εμφανίζουν υψηλή συγγένεια με τα αντισώματα ACPAs, αλλά ο καθορισμός των αυτοεπιτόπων που ευθύνονται για την ειδική για τη ΡΑ ACPA απόκριση.

ΣΤ. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες σχετιζόμενοι με την κιτρουλλινοποίηση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Πέρα από την κιτρουλλινοποίηση, πολλοί παράγοντες, τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί, έχουν ερευνηθεί για την εμπλοκή τους στην παθογένεια της ΡΑ. Μερικοί δε εξ' αυτών εμφανίζονται να συσχετίζονται με την κιτρουλλινοποίηση των πρωτεϊνών. Τέτοιοι γενετικοί παράγοντες είναι γονίδια που κωδικοποιούν ορισμένα αντιγονοπαρουσιαστικά μόρια και SNPs των γονιδίων που κωδικοποιούν το ένζυμο PAD4. Το κάπνισμα δείχθηκε πρόσφατα ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αντισωμάτων RF και αντι-CCP στους ασθενείς με ΡΑ που φέρουν το SE. Είναι λοιπόν πιθανό, σε ένα κατάλληλο γενετικό υπόβαθρο, ένα περιβαλλοντικό ερέθισμα να επάγει μηχανισμούς ικανούς να πυροδοτήσουν την εμφάνιση αρθρίτιδας (447, 453).

1. HLA-DRB1 SE

Ο SE, μία κοινή περιοχή μεταξύ ορισμένων αλληλίων HLA-DR τάξης II με υψηλής ομολογίας αλληλουχία, είναι ο πιο καλά μελετημένος γενετικός παράγοντας που σχετίζεται με τη PA. Έχει χαρτογραφηθεί στην τρίτη υπερμεταβλητή περιοχή των DR-β αλυσίδων, και συγκεκριμένα στα αμινοξέα 70-74, όπου κωδικοποιεί μία συντηρημένη αλληλουχία αμινοξέων (QKRAA, QRRAA, RRRAA) η οποία σχηματίζει την τέταρτη προσδετική εσοχή στη θήκη του μορίου HLA (Εικόνα 29). Ο κοινός αυτός επίτοπος βρίσκεται σε πολλαπλά μόρια DR που σχετίζονται με τη PA, συμπεριλαμβανομένων των DR4, DR1 και DR10.



Εικόνα 29. Δομή μορίου HLA-DR με το SE.

Η περιοχή του SE αποτελεί τμήμα της θέσης δέσμευσης του αντιγόνου που παρουσιάζεται. Η «υπόθεση του SE» ισχυρίζεται ότι το μοτίβο του SE αυτό καθ' εαυτό εμπλέκεται άμεσα στην παθογένεια της PA επειδή επιτρέπει την παρουσίαση

πεπτιδίων σε αρθριτογόνα T-κύτταρα. Τα μόρια MHC τάξης II που εκφράζουν τον SE μπορούν να συνδέσουν και να παρουσιάσουν κιτρουλλινοποιημένα πεπτίδια στα T-κύτταρα. Μελέτες σε διαγονιδιακά ποντίκια φέροντα το HLA αλληλίο DRB1*0401 έδειξαν ότι η μετατροπή της αργινίνης σε κιτρουλλίνη στη θέση που αλληλεπιδρά με το SE αύξησε τη συγγένεια σύνδεσης πεπτιδίου-MHC και οδήγησε στην αποτελεσματική ενεργοποίηση των CD4+T κυττάρων σε αυτά τα ποντίκια (454).

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η παρουσία τουλάχιστον ενός αλληλίου SE σχετιζόταν με την παραγωγή αντισωμάτων αντι-CCP στους ασθενείς με PA (226, 313, 314, 446, 455). Η συσχέτιση του SE με τα αντισώματα αντι-CCP είναι πολύ πιο ισχυρή από ό,τι με το RF (314). Άλλοι ερευνητές έχουν αναφέρει ότι η φορεία ενός αλληλίου SE και πολύ περισσότερο η φορεία δύο αλληλίων εμφανίζει υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη αντι-CCP θετικής PA όχι όμως και για την ανάπτυξη αντι-CCP αρνητικής PA (456). Άλλωστε έχει αποδειχθεί από μελέτες σε ασθενείς με πρόωμη αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα ότι τα αλληλίου του SE προδιαθέτουν για την παραγωγή των αντισωμάτων ACPAs κι εκείνα με τη σειρά τους για την ανάπτυξη PA. Η παρατηρούμενη δηλαδή σχέση των αλληλίων SE με τη PA είναι έμμεση κι όχι άμεση (457, 458). Εντούτοις, τα διάφορα αλληλίου HLA-DRB1 SE δεν εμφανίζουν την ίδιο κίνδυνο για την ανάπτυξη αντισωμάτων ACPAs. Τα αλληλίου SE DR4, και ιδιαίτερα το HLA-DRB1*0401, συνεισφέρουν το μεγαλύτερο κίνδυνο (313, 419, 458). Σε μία δε πρόσφατη μελέτη, όπου προτάθηκε ένα νέο σύστημα ταξινόμησης των αλληλίων HLA-DRB1 SE, εντοπίστηκαν αλληλίου μη επιρρεπή για την ανάπτυξη αντισωμάτων ACPAs ή άλλων, αλλά με μάλλον προστατευτικό ρόλο επ' αυτού (303). Μεταξύ των αλληλίων αυτών ήταν και το μόριο HLA-DRB1 που φέρει στη θέση 70 το αμινοξύ ασπαρτικό οξύ. Η προστατευτική δράση του μορίου αυτού έχει προταθεί και στο παρελθόν (459). Ακολούθησε η ονομασία του ως «προστατευτικός για τη PA επίτοπος» και η αναφορά του βάσει της αλληλουχίας των αμινοξέων του στις θέσεις 70-74 DERRA (446, 460). Σε πρόσφατη μελέτη επιβεβαιώθηκε η απουσία συσχέτισης του αλληλίου DERRA με την παραγωγή αντισωμάτων RF και αντι-CCP, ενώ το συγκεκριμένο αλληλίου αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος προστατευτικός δείκτης από δομική βλάβη των αρθρώσεων στο μέλλον (461). Εντούτοις, το εν λόγω αλληλίου δεν προστάτευε από εξελικτική νόσο σε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (12). Επιπλέον, το αλληλίου HLA-DRB1*03 έχει συνδεθεί με την ACPA αρνητική PA (462, 463).

Επιπρόσθετα, σε μία πρόσφατη δημοσίευση, από ένα σύνολο 2221 SNPs εντοπιζόμενων στην περιοχή του συμπλέγματος MHC που εξετάστηκαν, 299 SNPs συσχετιζόνταν σημαντικά με την ACPA θετική RA, ενώ κανένας δε βρέθηκε να σχετίζεται με την οροαρνητική RA (464).

Όσον αφορά την συμμετοχή του γενετικού υποστρώματος στην ακτινολογική εξέλιξη της RA, έχει φανεί ότι ασθενείς με RA που είναι ομόζυγοι για τα αλληλία SE παρουσιάζουν αυξημένο ρυθμό αρθρικής καταστροφής σε σύγκριση με ασθενείς που φέρουν μόνο ένα ή κανένα από τα αλληλία αυτά. Η παρουσία δε του SE σε συνδυασμό με τη θετικότητα για τα αντισώματα αντι-CCP είναι εξαιρετικά προγνωστική για την ακτινολογική επιδείνωση (302, 446, 455). Οι παρατηρήσεις αυτές, σε συνδυασμό με τα προαναφερθέντα ευρήματα ότι τα αλληλία SE συσχετίζονται ισχυρά με την παραγωγή των αντισωμάτων ACPA σε ασθενείς με RA, υποστηρίζουν δυνατά την υπόθεση ότι τα μόρια αυτά HLA που περιέχουν το SE παίζουν ρόλο στην ενεργοποίηση των CD4+T-λεμφοκυττάρων μέσω προνομιακής παρουσίας των κιτρουλλινοποιημένων αντιγόνων. Τα T-λεμφοκύτταρα αυτά, που είναι «ειδικά για την κιτρουλλίνη», μπορεί εν συνεχεία να προκαλέσουν την παραγωγή αντισωμάτων IgG έναντι των κιτρουλλινοποιημένων αντιγόνων.

2. Πολυμορφισμοί του γονιδίου PADI4

Όλα τα γονίδια, τα οποία κωδικοποιούν τους ισότυπους του ενζύμου PAD στον άνθρωπο, απαρτίζουν μία ομάδα που καλύπτει μία περιοχή 350 Kb στο χρωμόσωμα 1p36.1. Το γονίδιο PADI4 που κωδικοποιεί το ένζυμο PAD4 έχει δύο κύριους απλότυπους, ένας από τους οποίους έχει δειχθεί ότι αποτελεί μία περιοχή επιδεκτικότητας για τη RA. Οι δύο απλότυποι αποτελούνται από τέσσερις SNPs (163G-A, 245T-C, 335G-C και 349T-G). Οι πολυμορφισμοί αυτοί θεωρούνται ότι καθιστούν το mRNA του γονιδίου PADI4 πιο ανθεκτικό στην διάσπαση, κι επομένως τα πρωτεϊνικά επίπεδα του ενζύμου PAD4 ενδέχεται να αυξάνονται σε ασθενείς που φέρουν αυτόν τον απλότυπο. Μελέτες γονιδιακής σύνδεσης, διενεργηθείσες για τα ποικίλα γονίδια που κωδικοποιούν το ένζυμο PAD, έχουν αποκαλύψει ότι ένας ορισμένος απλότυπος του γονιδίου PADI4 συσχετίζεται με τη RA σε ένα πληθυσμό Ιαπώνων (348). Στη μελέτη αυτή, τα αντισώματα αντι-CCP ήταν παρόντα στο 87% των ασθενών με RA που ήταν ομόζυγοι για τον επιρρεπή απλότυπο, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους ετερόζυγους και στους μη φέροντες τον εν λόγω απλότυπο

ασθενείς με PA, ήταν 67%. Ο σχετικός κίνδυνος της PA σε άτομα με δύο αντίγραφα του επιδεκτικού απλότυπου είναι 1.97 συγκρινόμενος με άτομα χωρίς κανένα αντίγραφο του επιδεκτικού απλότυπου (348).

Τα δεδομένα αυτά όμως πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή, γιατί μία ανάλογη συσχέτιση του απλότυπου PADI4 αυτού με τη PA δεν κατέστη εφικτό να επιβεβαιωθεί σε ασθενείς με PA σε Ευρώπη και Αμερική (309, 465-467). Επιπλέον παραμένει άγνωστη η σχέση μεταξύ αυτών των αντικαταστάσεων αμινοξέων και της πρωτεϊνικής λειτουργίας. Επομένως, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την επικύρωση της σχέσης ορισμένων απλοτύπων PADI4 με τη PA.

3. Κάπνισμα τσιγάρου

Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη PA. Το κάπνισμα έχει περιγραφεί ως ένας περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη οροθετικής [RF(+)] PA (314, 468). Παράλληλα το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο για αντι-CCP θετική PA μόνο όμως στους φέροντες το SE (313, 314, 447, 453). Ο κίνδυνος μάλιστα είναι ιδιαίτερα υψηλός επί ομοζυγωτίας για το SE (314, 447, 456, 469). Η αλληλεπίδραση λοιπόν μεταξύ SE και καπνίσματος, μία αλληλεπίδραση γονιδίου-περιβάλλοντος, έχει αποδειχθεί σε αρκετές μελέτες. Μόνο μία μελέτη δεν συμφωνεί σε αυτό (470). Εντούτοις, η επίδραση του καπνού στην ανάπτυξη των αντισωμάτων αντι-CCP εξαρτάται από το πόσο επιρρεπές για την ανάπτυξη αυτή είναι το εκάστοτε αλληλόμορφο HLA DRB1 SE. Όσο πιο ισχυρά σχετίζεται το αλληλόμορφο SE με την ανάπτυξη των αντισωμάτων αντι-CCP τόσο πιο μικρή είναι η συμβολή του καπνού στην περαιτέρω ανάπτυξη των αντισωμάτων αντι-CCP (458).

Συνδυάζοντας κανείς τις παρατηρήσεις αυτές μπορεί να υποθέσει ότι η ανοσολογική απάντηση έναντι κιτρουλλινοποιημένων αντιγόνων σε άτομα που φέρουν το SE, πιθανώς μετά από πρόκληση από μη ειδικά ερεθίσματα, όπως είναι το κάπνισμα τσιγάρου, μπορεί να είναι κρίσιμες για την έναρξη της PA (447, 453). Πράγματι, τα κύτταρα βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος υγιών καπνιστών, σε σχέση με εκείνα των μη καπνιστών, έχουν αναφερθεί προσφάτως ότι εκφράζουν κιτρουλλινοποιημένα αντιγόνα (447, 471). Την κιτρουλλινοποίηση δε των πρωτεϊνών στο βλεννογόνο των βρόγχων και τις κυψελίδες προκαλεί το ένζυμο PAD2, την έκφραση και δράση του οποίου στις θέσεις αυτές έχει αποδειχθεί ότι επάγει το κάπνισμα (471). Το κάπνισμα λοιπόν συμβάλλει στην ανάπτυξη της PA μέσω της

επαγωγής της διαδικασίας της φλεγμονής και της τροποποίησης των αυτοαντιγόνων διά της κιτρολλινοποίησης (472).

Z. Τα αντισώματα ACPAs στην παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η μέχρι τώρα έρευνα υποδεικνύει την παρουσία στενής σχέσης μεταξύ της ανοσοποίησης έναντι των κιτρολλινοποιημένων αντιγόνων και της ΡΑ. Ο ακριβής ρόλος των αντισωμάτων ACPAs στην παθογένεια της νόσου δεν έχει ακόμη εξακριβωθεί. Δεδομένου ότι τα αντισώματα ACPAs μπορεί να προϋπάρχουν για έτη χωρίς εμφανή αρθρίτιδα, είναι πιθανό ότι επιπρόσθετοι περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες πρέπει να συνυπάρξουν σε ένα άτομο για την κλινική έκφραση της νόσου. Η κιτρολλινοποίηση έχει περιγραφεί σαν μια φυσιολογική διαδικασία κατά τη διάρκεια της απόπτωσης σε πολλαπλές θέσεις του σώματος, αλλά μπορεί επίσης να επισυμβεί κατά τη διάρκεια της φλεγμονής. Παρά το γεγονός ότι η φλεγμονή είναι ένα κοινό φαινόμενο στην καθημερινή ζωή του καθενός, <1% του πληθυσμού αναπτύσσει αντισώματα ACPAs (447). Καθίσταται λοιπόν κατανοητό ότι η αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων είναι απαραίτητη για να αναπτυχθεί μία παθολογική απάντηση σε κιτρολλινοποιημένα αντιγόνα. Είναι πιθανό ότι η κιτρολλινοποίηση των πρωτεϊνών, ως αποτέλεσμα της φλεγμονής, θα πυροδοτήσει την μέσω μορίων HLA τάξης II απάντηση των T-λεμφοκυττάρων μόνο σε ένα γενετικά προδιατεθειμένο άτομο [π.χ. SE(+)].

Η αναγνώριση των κιτρολλινοποιημένων πρωτεϊνών από τα αντισώματα ACPAs οδηγεί στο σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων, την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και την περαιτέρω προσέλκυση κοκκιοκυττάρων, μονοκυττάρων, μακροφάγων και μαστοκυττάρων. Ως αποτέλεσμα, η φλεγμονή προκαλεί την παραγωγή ακόμα περισσότερων αντιγόνων, οδηγώντας την ανοσολογική απάντηση σε ένα φαύλο κύκλο ο οποίος διαιωνίζει τη διαδικασία της φλεγμονής.

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ CCP ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Το κυκλικό κιτρουλλινοποιημένο πεπτίδιο (Cyclic citrullinated peptide ή CCP) είναι ένα τεχνητό μόριο στο οποίο δύο υπολείμματα σερίνης ενός κύριου πεπτιδικού επίτοπου της φιλαγγρίνης έχουν μετατραπεί σε κυστεΐνη και ο κυκλικός τύπος είναι φτιαγμένος από δισουλφιδικό δεσμό (473). Η μελέτη των ιδιοτήτων των κιτρουλλινοποιημένων υπολειμμάτων αργινίνης διαφόρων πεπτιδίων, τα οποία αναγνωρίζονταν από αντισώματα ορών ασθενών με ΡΑ, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι όσο περισσότερο εκτίθενται τα υπολείμματα της κιτρουλλινοποιημένης αργινίνης τόσο καλύτερα αναγνωρίζονται. Το τεχνητό αυτό μόριο που περιέχει κιτρουλλίνη σχεδιάστηκε έτσι ώστε να είναι κυκλικό με σκοπό να εκθέτει όσο το δυνατόν περισσότερα υπολείμματα κιτρουλλίνης (335, 473).

Αρκετές αναφορές έχουν εξάρει την διαγνωστική ικανότητα διαφόρων μεθόδων που ανιχνεύουν τα αντισώματα αντι-CCP (474-478), ακόμα και στην πολύ πρόωμη νόσο (479). Τέτοια αυτοαντισώματα είναι πολύ ειδικά για την ΡΑ (πάνω από 98%), ενώ επίσης ανιχνεύονται πολύ πρώιμα στην νόσο ή ακόμη και αρκετά χρόνια πριν την έναρξη της νόσου (480). Ο τίτλος τους τείνει να συσχετιστεί με διαβρωτική ΡΑ.

A. Ισότυποι αντισωμάτων αντι-CCP

Τα αντισώματα αντι-CCP παρουσιάζονται υπό τη μορφή διάφορων ισότυπων στους ασθενείς με ΡΑ (IgA, IgM, IgG). Οι σύγχρονες διαγνωστικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται ευρέως ανιχνεύουν τον ισότυπο IgG. Οι ισότυποι IgA και IgM μπορεί ν' ανιχνευθούν μόνο στους οροθετικούς και όχι στους οροαρνητικούς για τα αντισώματα IgG αντι-CCP ασθενείς με ΡΑ (481). Οι ασθενείς με ΡΑ εμφανίζουν πιο

συχνά αντισώματα IgM αντι-CCP και γενικά πιο εκτενές ρεπερτόριο ισοτύπων συγκριτικά με τους ασθενείς με αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα (481, 482). Η παρουσία μάλιστα αυξημένου αριθμού διαφορετικών ισοτύπων στους ασθενείς με αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα προδικάζει την εξέλιξη σε PA (481). Οι καπνιστές ασθενείς με PA παρουσιάζουν μεγαλύτερο αριθμό και υψηλότερους τίτλους των διαφόρων ισοτύπων, η επίδραση δε αυτή του καπνίσματος είναι ανεξάρτητη του SE (483).

Τόσο οι τίτλοι όσο και ο αριθμός των διαφορετικών ισοτύπων μειώνονται κατά τη διαδρομή της PA. Επιπρόσθετα, είναι αξιοσημείωτο ότι οι οροθετικοί για τα αντισώματα IgG αντι-CCP ασθενείς με PA, στους οποίους αρχικά δεν ανιχνεύεται ο ισότυπος IgM, ακολούθως μπορεί να αναπτύξουν αντισώματα IgM αντι-CCP (481). Δεδομένου ότι τα B-λεμφοκύτταρα που έχουν υποστεί αλλαγή για την παραγωγή αντισωμάτων του IgG ισότυπου – μία αλλαγή απότοκο διαδικασίας ανασυνδυασμού στη γενετική περιοχή που κωδικοποιεί για διαφορετικές τάξεις βαρέων αλύσεων των αντισωμάτων – δεν μπορούν να επαναπαράγουν τον ισότυπο IgM, καθίσταται φανερό ότι η αυτοάνοση αντίδραση που ευθύνεται για την παραγωγή των αντισωμάτων αυτών είναι συνεχής και νέα B-λεμφοκύτταρα εξακολουθούν να στρατολογούνται στην εγκατεστημένη PA.

B. Δοκιμασίες ανίχνευσης αντισωμάτων αντι-CCP

1. Δοκιμασία αντι-CCP1

Η πρώτη εμπορικά διαθέσιμη δοκιμασία ενζυμοσύνδεσης ανοσοπροσρόφησης (Enzyme-linked immunosorbent assay ή ELISA) (CCP1, Immunoscan PA, Eurodiagnostica) αναπτύχθηκε χρησιμοποιώντας ως ανοσοπροσροφητικό υπόστρωμα ένα κυκλικό κιτρουλλινοποιημένο συνθετικό πεπτίδιο, το οποίο προερχόταν από την αλληλουχία της ανθρώπινης φιλαγγρίνης (484).

2. Δοκιμασία αντι-CCP2

Σε μία προσπάθεια να αυξηθεί το ποσοστό των θετικών δειγμάτων στους ορούς ασθενών με PA σε μία δοκιμασία ανίχνευσης αντισωμάτων αντι-CCP,

ελέγχθηκε μία εκτενής σειρά κιτρουλλινοποιημένων πεπτιδίων σε μία δεξαμενή ορών ασθενών με RA και ανιχνεύθηκε ένας αριθμός πεπτιδίων υψηλής αντιδραστικότητας. Τα πεπτίδια αυτά χρησιμοποιούνται πλέον στη 2^{ης} γενιάς δοκιμασία ανίχνευσης των αντισωμάτων αντι-CCP (δοκιμασία αντι-CCP2). Αυτή η δοκιμασία αντι-CCP2 παρουσιάζει αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα για τη RA (σχεδόν 82% και 98-99% αντίστοιχα) (343, 480).

3. Δοκιμασία αντι-CCP3

Πρόσφατα αναπτύχθηκε η δοκιμασία ανίχνευσης των αντισωμάτων αντι-CCP 3^{ης} γενιάς. Μολονότι η δοκιμασία αυτή παρουσιάζει εφάμιλλη ευαισθησία με τη δοκιμασία αντι-CCP2, η ειδικότητά της για τη RA (88%) είναι πιθανόν μικρότερη (485). Η δοκιμασία αντι-CCP2 φαίνεται να υπερτερεί της δοκιμασίας αντι-CCP3 και στην πρόβλεψη της εξέλιξης της αδιαφοροποίητης αρθρίτιδας σε RA (486).

Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι αρκετά διαφορετικά εμπορικά αντιδραστήρια είναι πλέον διαθέσιμα, ενώ έχουν επίσης αναπτυχθεί και δοκιμασίες για την ανίχνευση ακόμα πιο ειδικών αντισωμάτων όπως έναντι του EBNA-1 (VPC) (437) και έναντι της τροποποιημένης κιτρουλλινοποιημένης βιμεντίνης (αντι-MCV). Η δοκιμασία αντι-CCP3 είναι πιο ευαίσθητη από τις δύο τελευταίες (487). Επιπλέον, οι δοκιμασίες αντι-CCP-2, αντι-CCP-3 και αντι-MCV παρουσιάζουν συγκρίσιμα αποτελέσματα όσον αφορά τη συσχέτισή τους με το ρυθμό της αρθρικής καταστροφής στη RA (486).

Γ. Σύγκριση των αντισωμάτων αντι-CCP με το RF

Πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η δοκιμασία αντι-CCP2 έχει μία ευαισθησία συγκρίσιμη με εκείνη του RF (80%), αλλά συνδυάζει αυτή με μία κατά πολύ καλύτερη ειδικότητα (275, 488). Το γεγονός ότι περίπου το 35-40% των ασθενών που είναι οροαρνητικοί για το RF είναι θετικοί για τα αντισώματα αντι-CCP, υπογραμμίζει το πρόσθετο διαγνωστικό δυναμικό των αντισωμάτων αντι-CCP όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τον RF (489-491). Η διαγνωστική αξία των αντισωμάτων αντι-CCP διαφαίνεται περισσότερο επί χαμηλών και μέτριων τίτλων του RF (492).

Δ. Τα αντισώματα αντι-CCP στη διάκριση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας από άλλες ασθένειες

Πολυάριθμες μελέτες δείχνουν ότι τα αντισώματα αντι-CCP βοηθούν αποτελεσματικά τον κλινικό ιατρό στο να διακρίνει τους ασθενείς με ΡΑ από εκείνους που έχουν ασθένειες με παρόμοια συμπτωματολογία, ιδίως δε στις περιπτώσεις όπου ο RF αποτελεί παράγοντα σύγχυσης (334).

1. Ηπατίτιδα C

Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με χρόνια λοίμωξη από τον ιό ηπατίτιδας C (Hepatitis C virus ή HCV) υποφέρει από μία συμμετρική φλεγμονώδη πολυαρθρίτιδα, η οποία μερικές φορές ομοιάζει με τη ΡΑ. Ο RF δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διακρίνει την αρθρίτιδα που συνδέεται με τον ιό HCV από τη ΡΑ, καθώς η πλειοψηφία αυτών των ασθενών είναι θετικοί για το RF (493, 494). Η δοκιμασία αντι-CCP είναι σημαντικό βοηθητικό διαγνωστικό εργαλείο σε αυτήν την ομάδα των ασθενών, καθώς η θετικότητα για τα αντισώματα αντι-CCP είναι αμελητέα στους HCV θετικούς ασθενείς συγκρινόμενη με εκείνη στους ασθενείς με ΡΑ (495).

2. Συστηματικός ερυθρεμάτωδης λύκος (SLE)

Η διαφορική διάγνωση του SLE από τη ΡΑ μπορεί να είναι δύσκολη μερικές φορές, ειδικά όταν ο SLE συνοδεύεται εξ' αρχής από πολυαρθρίτιδα. Επιπλέον, αν και ασυνήθιστο, οι δύο ασθένειες μπορούν να συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή ως μία οντότητα (Rupus). Η δοκιμασία αντι-CCP αποτελεί ένα δυνατό διαγνωστικό εργαλείο, καθώς τα δεδομένα δεικνύουν ότι η θετικότητα της δοκιμασίας αντι-CCP αφορά ένα μικρό ποσοστό (περίπου 9%) των ασθενών με SLE (334). Επιπρόσθετα, σε μία μεγάλη κοόρτη ασθενών με SLE, 10 από τους οποίους είχαν διαβρωτική νόσο στις αρθρώσεις, 2 ήταν αντι-CCP θετικοί. Αντίθετα μόνο το 0.5% των ασθενών με μη διαβρωτικό SLE ήταν αντι-CCP θετικοί, ενώ το 18% ήταν RF θετικοί (496).

3. Σύνδρομο Sjögren (SS)

Το SS είναι μια χρόνια αυτοάνοση διαταραχή των εξωκρινών αδένων που χαρακτηριστικά προσβάλλει τους σιελογόνους και τους δακρυϊκούς αδένες. Ως δευτεροπαθές SS χαρακτηρίζεται η μορφή του συνδρόμου που συνοδεύει άλλες συστηματικές ασθένειες όπως τη PA. Ο RF είναι θετικός στο 40-70% των ασθενών με πρωτοπαθές SS, ενώ τα αντισώματα αντι-CCP είναι παρόντα σε ποσοστό περίπου 5%. Οι οροθετικοί για τα αντισώματα αντι-CCP ασθενείς με SS είναι επιρρεπείς στο να αναπτύξουν PA και για το λόγο αυτό απαιτείται στενή κλινική και ακτινολογική παρακολούθηση αυτών (497, 498).

4. Οροαρνητικές αρθρίτιδες

Οι οροαρνητικές αρθρίτιδες (ή σπονδυλοαρθροπάθειες) αποτελούν μια ομάδα αρθριτίδων η οποία περιλαμβάνει την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, την ψωριασική αρθρίτιδα, την αντιδραστική αρθρίτιδα και την εντεροπαθητική αρθρίτιδα. Χαρακτηρίζονται από την προσβολή του αξονικού σκελετού (σπονδυλική στήλη, ιερολαγόνιες αρθρώσεις) και των περιφερικών αρθρώσεων. Τα αντισώματα αντι-CCP είναι θετικά σε ποσοστό 8% και 3% των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα (499) και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα αντίστοιχα (334).

5. Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (Juvenile idiopathic arthritis ή JIA), η πιο κοινή χρόνια ρευματική νόσος στα παιδιά, χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή μιας ή περισσότερων αρθρώσεων. Οι ασθενείς με JIA διαίρονται σε 7 υποομάδες [συστηματική αρθρίτιδα, ολιγοαρθρίτιδα, εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα, RF θετική πολυαρθρίτιδα, RF αρνητική πολυαρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα]. Τα δεδομένα για την θετικότητα των αντισωμάτων αντι-CCP στην JIA είναι αντικρουόμενα. Αυτό ίσως αποτελεί μία αντανάκλαση της ετερογένειας της νόσου (500-504). Οι Avcin και συν. (500) ανίχνευσαν την παρουσία των αντισωμάτων αντι-CCP μόνο σε 2 από 109 ασθενείς με JIA. Οι van Rossum και συν. (501), σε μια μικρή κοόρτη ασθενών με JIA, έδειξαν ότι τα αντισώματα αντι-CCP είναι παρόντα μόνο στην υποομάδα ασθενών με πολυαρθρική IgM RF θετική JIA. Οι Low και συν. (502) ανίχνευσαν σημαντικές συγκεντρώσεις αντισωμάτων αντι-CCP στην πλειοψηφία (77%) των ασθενών με RF θετική JIA. Ο Ferrucci και συν.

(503) παρακολούθησαν 230 ασθενείς με JIA και απέδειξαν ότι, αν και η συνολική επίπτωση των αντισωμάτων αντι-CCP στην JIA ήταν χαμηλή (5.6%), ένα σημαντικό ποσοστό των RF θετικών ασθενών με πολυαρθρίτιδα ήταν αντι-CCP θετικοί. Τελικά, οι Kwook και συν. (504), σε 59 Κινέζους ασθενείς με JIA, έδειξαν ότι τα αντισώματα αντι-CCP είχαν υψηλή ειδικότητα (99.1%) αλλά χαμηλή ευαισθησία (10.2%) για αυτή τη νόσο. Συμπερασματικά, η χαμηλή ευαισθησία των αντισωμάτων αντι-CCP στη JIA δεν επιτρέπει τη χρήση τους ως δοκιμασία ελέγχου. Εντούτοις, εξαιτίας της υψηλής ειδικότητάς τους, μπορούν να αποτελέσουν μία από τις πιο χρήσιμες προγνωστικές ορολογικές δοκιμασίες για τις διαβρώσεις των αρθρώσεων στην υποομάδα της πολυαρθρικής RF θετικής JIA.

6. Άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις

Οι Makriyiannakis και συν. (505) έδειξαν πρόσφατα ότι οι κιτρογλινοποιημένες πρωτεΐνες είναι παρούσες σε μια ευρεία έκταση φλεγμαινόντων ιστών, γεγονός το οποίο δεικνύει ότι αυτή η διαδικασία της κιτρογλινοποίησης είναι εξαρτώμενη από τη φλεγμονή, παρά από τη νόσο. Τα ευρήματα αυτά ωστόσο απαιτούν περαιτέρω επιβεβαίωση.

E. Δοκιμασία αντι-CCP: προγνωστική αξία

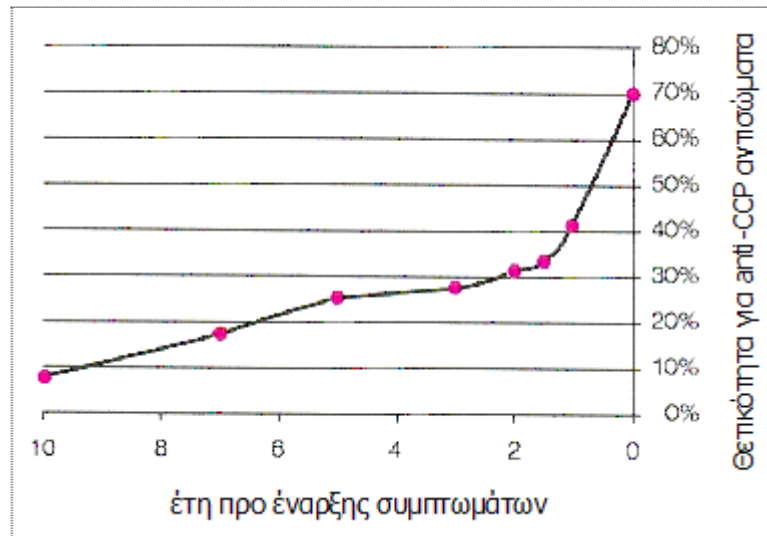
Δεδομένου ότι η πρόιμη παρέμβαση είναι κρίσιμη για τη διαχείριση της νόσου και την πρόληψη μη αναστρέψιμης καταστροφής των αρθρώσεων, κι εφόσον υπάρχουν πλέον σήμερα εξειδικευμένες και αποτελεσματικές θεραπείες για τη PA, επιβάλλεται η πρόιμη και ακριβής διάγνωση της νόσου (506, 507). Για να διευκολύνουμε την πρόιμη διάγνωση, χρειαζόμαστε έναν ορολογικό δείκτη που να είναι ανιχνεύσιμος πολύ νωρίς στη διαδρομή της νόσου. Όπως ήδη αναφέρθηκε, αρκετές πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα αντισώματα αντι-CCP μπορούν να ανιχνευθούν πολύ πρόιμα στην πορεία της PA και μπορούν να είναι χρήσιμα στην πρόιμη διάγνωση.

1. Κοόρτες αιμοδοτών

Μελέτες που βασίζονται σε δείγματα ορών υγιών εθελοντών αιμοδοτών, τους οποίους παρακολουθούν για την ανάπτυξη νοσημάτων, έχουν δείξει ότι τόσο ο RF όσο και τα αντισώματα αντι-CCP μπορούν να ανιχνευθούν έτη προ της εκδήλωσης των πρώτων συμπτωμάτων της ΡΑ. Στη μελέτη των Jørgensen και συν. (508), τα αντισώματα αυτά βρέθηκαν να προηγούνται της ανάπτυξης της ΡΑ έως και 2 δεκαετίες. Οι Rantapaa-Dahlqvist και συν. (477) εξέτασαν δύο διαφορετικές Σουηδικές κούρτες και ταυτοποίησαν 83 μελλοντικούς ασθενείς με ΡΑ. Σε δείγματα που εξετάστηκαν σε 2 χρονικές στιγμές, 9 έτη και περισσότερο από 1.5 έτη προ της έναρξης των συμπτωμάτων, τα αντισώματα αντι-CCP προέβλεπαν την ανάπτυξη της νόσου με ευαισθησία 4% και 25% αντίστοιχα και ειδικότητα 98%. Σε δείγματα που εξετάστηκαν εντός 1.5 έτους από την έναρξη της νόσου η ευαισθησία αυξήθηκε στο 52% και η ειδικότητα παρέμεινε υψηλή (98%), ενώ η ευαισθησία του IgM RF ήταν 30%.

Σε μία υποανάλυση της ίδιας κούρτης, οι Berglin και συν. (455) ανέλυσαν την παρουσία του SE και των αντισωμάτων αντι-CCP. Δύο έτη πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων, η ευαισθησία και η ειδικότητα των αντισωμάτων αντι-CCP και του SE ως προγνωστικών δεικτών μελλοντικής ανάπτυξης ΡΑ ήταν 37% και 98% αντίστοιχα. Όμως, στην πολυπαραγοντική ανάλυση με τεστ λογιστικής παλινδρόμησης, τα αντισώματα αντι-CCP είχαν την μεγαλύτερη προγνωστική αξία, με ένα λόγο αναλογιών (OR) 15.9 (έναντι 6.8 και 2.35 για τον IgA RF και το SE αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, οι Nielen και συν. (509) ήλεγξαν 79 ασθενείς: 5 χρόνια πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων, η ευαισθησία και η ειδικότητα των αντισωμάτων αντι-CCP για την πρόγνωση της εμφάνισης της ΡΑ ήταν 29% και 99.5% αντίστοιχα (334). Το σύνολο των μελετών αυτών δεικνύουν ότι τα αντισώματα αντι-CCP και ο RF μπορεί να ανιχνευθούν πολύ πρώιμα και ότι η παρουσία τους μπορεί να είναι προγνωστική για την ανάπτυξη της νόσου (Εικόνα 30).

Σε άλλη ανάλογη μελέτη (510), η παρουσία του αλληλίου PTPN22 1858T σχετιζόταν με τη μελλοντική ανάπτυξη ΡΑ, η συνδυασμένη δε παρουσία του με τα αντισώματα αντι-CCP προέβλεπαν την ανάπτυξη ΡΑ με ειδικότητα 100% και σχετικό κίνδυνο υψηλότερο από το συνδυασμό αλληλίου PTPN22 1858T και SE. Τα αντισώματα αντι-CCP είτε μόνα είτε σε συνδυασμό με αντισώματα έναντι κιτρουλλινοποιημένων τελοπεπτιδίων του κολλαγόνου τύπου I και II αποτελούσαν παράγοντα κινδύνου για οροθετική μόνο και όχι για οροαρνητική ΡΑ σε μία άλλη αναφορά (435).



Εικόνα 30. Ανίχνευση αντισωμάτων αντι-CCP πριν την κλινική εκδήλωση της ΡΑ (477).

2. Πρώιμη αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα

Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με αρθρίτιδα (περίπου 40%) δεν πληρεί τα κριτήρια διάγνωσης καμιάς από τις γνωστές αρθρίτιδες εντός των πρώτων 3-12 μηνών από την εμφάνιση αυτής. Η πρόβλεψη ποιοι από τους ασθενείς αυτούς θα αναπτύξουν διαβρωτική νόσο ως επί ΡΑ είναι ζωτικής σημασίας για την πρόγνωση και την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας.

Ένα σύνολο 2877 ασθενών με πρώιμη αρθρίτιδα συμπεριελήφθησαν σε 11 μελέτες και παρακολούθηθηκαν επί 17 ± 8 μήνες. Στο τέλος της παρακολούθησης το 51% των ασθενών ταξινομήθηκε ότι έχει ΡΑ. Από τους ασθενείς με πρώιμη αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα στη γραμμή εκκίνησης, ένα ποσοστό $23 \pm 5\%$ και ένα ποσοστό $23 \pm 6\%$ ήταν θετικοί για τα αντισώματα αντι-CCP2 και αντι-CCP1 αντίστοιχα. Από τους ασθενείς που ταξινομήθηκαν ότι έχουν ΡΑ τη στιγμή της διάγνωσης, το $51 \pm 8\%$ ήταν αντι-CCP2 θετικοί και $46 \pm 6\%$ ήταν αντι-CCP1 θετικοί. Έτσι, ο μέσος OR για την ανάπτυξη ΡΑ στους ασθενείς με αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα ήταν 20 και 25 για τις δοκιμασίες αντι-CCP1 και αντι-CCP2 αντίστοιχα (334).

Οι Jansen και συν. (484) ανέφεραν ότι η συνδυασμένη παρουσία του IgM RF και των αντισωμάτων αντι-CCP1 (ευαισθησία 55,4% και ειδικότητα περίπου 97%) είναι ικανή να προγνώσει ποιοι ασθενείς με πρώιμη αρθρίτιδα τελικά θα αναπτύξουν ΡΑ. Σε μία παρόμοια μελέτη από τους van Gaalen και συν. (511), 318 ασθενείς με

πρώιμη αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα παρακολούθηθηκαν για 3 έτη και τελικά το 40% αυτών ταξινομήθηκαν ως ασθενείς με PA. Από το σύνολο των ασθενών, οι οποίοι ήταν οροαρνητικοί ως προς τα αντισώματα αντι-CCP2 στη γραμμή εκκίνησης, ένα ποσοστό 25% ανέπτυξε PA σε 3 έτη. Αντιθέτως, το 93% των αντι-CCP2 θετικών ασθενών ανέπτυξε PA. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν πρόσφατα από μία μελέτη 314 ασθενών με πρώιμη αρθρίτιδα (512), όπου το 90% των αντι-CCP2 θετικών κατά τη γραμμή εκκίνησης ασθενών ταξινομήθηκαν ότι έχουν εγκατεστημένη PA μετά από παρακολούθηση ενός έτους.

3. Πρόγνωση διαβρωτικής αρθρίτιδας

Όπως προαναφέρθηκε αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει την προγνωστική ικανότητα της δοκιμασίας αντι-CCP1 για την πρόβλεψη διαβρωτικής εξέλιξης της PA. Οι Kroot και συν. (343) ανέφεραν ότι στη μελέτη τους οι αντι-CCP1 θετικοί ασθενείς με PA ανέπτυξαν σημαντικά πολύ πιο σοβαρή ακτινολογική βλάβη μετά από 6 έτη παρακολούθησης από τους αντι-CCP1 αρνητικούς ασθενείς. Οι Meyer και συν. (489) παρακολούθησαν 1011 ασθενείς με PA πρόσφατης έναρξης και βρήκαν ότι η πιθανότητα για αυξημένη διαβρωτική βλάβη μετά από 5 έτη ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα των αντι-CCP1 θετικών ασθενών (67%, OR 2.5) σε σχέση με την ομάδα των οροθετικών για το RF ασθενών (OR 0.7).

Αρκετές άλλες αναφορές δείχνουν επίσης ότι η θετικότητα για τα αντισώματα αντι-CCP στη γραμμή εκκίνησης σε ασθενείς με πρώιμη αρθρίτιδα είναι ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης για την ανάπτυξη διαβρωτικής PA στο προσεχές μέλλον. Οι Vencovsky και συν. (513) πρότειναν ότι ο συνδυασμός της δοκιμασίας αντι-CCP με το RF τεστ παρέχει την υψηλότερη προγνωστική αξία για την πρόβλεψη διαβρωτικής PA. Το προγνωστικό μοντέλο, το οποίο ανέπτυξαν οι Visser και συν. (333) για τη διάκριση μεταξύ της αυτοπεριοριζόμενης, της μη διαβρωτικής και της εμμένουσας διαβρωτικής αρθρίτιδας, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την παράμετρο των αντισωμάτων αντι-CCP1.

Πρόσφατες μελέτες που χρησιμοποίησαν τη δοκιμασία αντι-CCP2, επίσης κατέδειξαν την προγνωστική αξία των αντισωμάτων αντι-CCP για την ανάπτυξη της PA (275, 514) και για την εμφάνιση διαβρώσεων στη PA (283, 515). Συμπερασματικά, οι μελέτες αυτές δεικνύουν ότι η παρουσία των αντισωμάτων αντι-

CCP συσχετίζεται με διαβρωτική εξέλιξη της ΡΑ και μπορεί επομένως να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για την επιλογή πιο επιθετικής θεραπείας.

ΣΤ. Επίδραση της θεραπείας στην παραγωγή των αντισωμάτων αντι-CCP

Αρκετές μελέτες συμπεραίνουν ότι αν και τα επίπεδα στον ορό των αντισωμάτων αντι-CCP δεν φαίνονται να συσχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου, αυτά συχνά ελαττώνονται μετά την προσθήκη των DMARDS, τουλάχιστον στη ΡΑ μικρής διάρκειας (410, 516, 517). Όσον αφορά τους αναστολείς της προφλεγμονώδους κυτταροκίνης TNF α , ολοένα και περισσότερες μελέτες δεικνύουν ότι στους ασθενείς που αποκρίνονται στην αντι-TNF α θεραπεία παρατηρείται μείωση των επιπέδων των αντισωμάτων αντι-CCP. Έτσι με την εξαίρεση λίγων μελετών σε σχετικά μικρές κοόρτες ασθενών (437, 518), στις περισσότερες αναφορές η χορήγηση αντι-TNF α παράγοντα – ινφλιξιμάμπης (519, 520) ή ανταλιμουμάμπης (520-522) ή ετανερσέπτης (523) – οδήγησε σε μείωση των επιπέδων των αντισωμάτων αντι-CCP και του RF στον ορό παράλληλα με μία βελτίωση στην κλινική ενεργότητα της νόσου.

Ειδικό Μέρος

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

I. Ασθενείς

Στην παρούσα 10ετή μελέτη παρατήρησης συμπεριελήφθησαν όλοι οι ασθενείς οι οποίοι απευθύνθηκαν στη Ρευματολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου των Ιωαννίνων κατά τη διάρκεια της περιόδου 1990-2008 και πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια εισαγωγής:

1. Βέβαιη διάγνωση ΡΑ σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικάνικου Κολεγίου της Ρευματολογίας (ACR) για τη διάγνωση της νόσου (82)
2. Ηλικία κατά την έναρξη της νόσου μεγαλύτερη από 18 ετών
3. Διάρκεια νόσου κατά τη γραμμή εκκίνησης μικρότερη από 5 έτη
4. Διαθέσιμες ακτινογραφίες χεριών και καρπών σε 3 χρονικά σημεία (γραμμή εκκίνησης - 5ετία - 10ετία)

Έτσι από ένα σύνολο 717 ασθενών με ΡΑ μελετήθηκε η πορεία νόσου και η έκβαση 144 ασθενών.

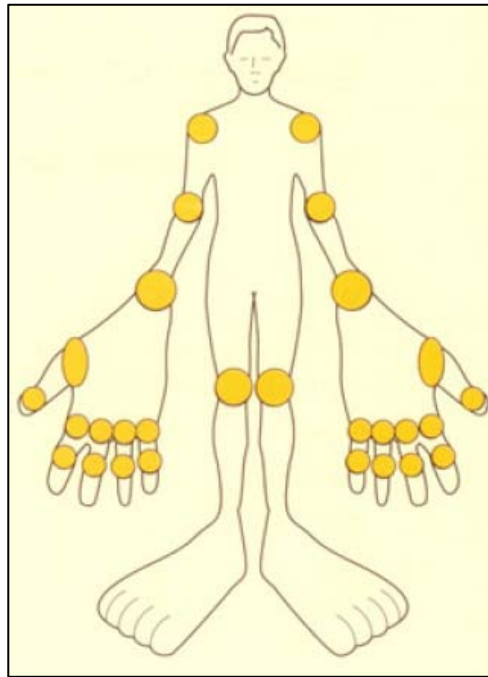
II. Μέθοδοι

1. Κλινική εκτίμηση

Έγινε ανασκόπηση των αρχείων των ασθενών και κατεγράφησαν τα δημογραφικά, κλινικά, εργαστηριακά, ακτινολογικά και θεραπευτικά χαρακτηριστικά τη στιγμή της διάγνωσης της νόσου, στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης και ανά τακτά ενδιάμεσα χρονικά διαστήματα.

Οι ακόλουθοι παράμετροι κατεγράφησαν για τον κάθε ασθενή: φύλο, ηλικία, μορφωτικό επίπεδο, έξεις της καθημερινότητας (κάπνισμα τσιγάρου, κατανάλωση

αλκοόλ), τύπος προσβολής των αρθρώσεων (μονο-, ολιγο-, ή πολυαρθρίτιδα, συμμετρική ή ασύμμετρη κατανομή). Επιπροσθέτως, σημειώθηκαν σε όλες τις χρονικές φάσεις, η πρωινή δυσκαμψία (σε λεπτά), ο αριθμός των ευαίσθητων (TJC) και των οίδηματωδών αρθρώσεων (SJC), η συσφικτική ικανότητα των χεριών, η εκτίμηση του πόνου από τον ασθενή και της ενεργότητας της νόσου από τον ιατρό και τον ασθενή σε οπτική αναλογική κλίμακα (Visual analogue scale ήVAS), καθώς και ο δείκτης της ενεργότητας της νόσου για τις 28 αρθρώσεις (DAS-28) (524). Οι αρθρώσεις που εκτιμώνται από το δείκτη DAS-28 παρουσιάζονται στην Εικόνα 31.



Εικόνα 31. Οι 28 αρθρώσεις βάσει των οποίων υπολογίζεται ο δείκτης DAS-28.

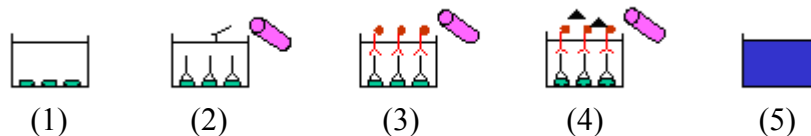
Επιπλέον, κατεγράφησαν τα δεδομένα που αφορούσαν τη θεραπεία της νόσου με τα διάφορα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs), τα στεροειδή, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και τους βιολογικούς παράγοντες. Η κλινική βελτίωση εκτιμήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια απόκρισης στη θεραπεία που έχουν προταθεί από το Αμερικάνικο Κολέγιο της Ρευματολογίας (ACR) (525). Για την επίτευξη ποσοστού 20%, 50% και 70% της απόκρισης κατά τα ACR κριτήρια απαιτείται αντίστοιχη ποσοστιαία βελτίωση στον αριθμό των TJC(28) και των SJC(28) καθώς και σε 3 από τις ακόλουθες 5 παραμέτρους: την εκτίμηση του πόνου από τον ασθενή, την εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου από τον ιατρό και τον ασθενή, τους δείκτες φλεγμονής (TKE και CRP) και το βαθμό λειτουργικής ικανότητας. Επιπρόσθετα, υπολογίστηκαν για κάθε έτος της 10ετούς περιόδου

παρατήρησης η μέση τιμή του αριθμού των οίδηματωδών αρθρώσεων επί συνόλου των 28 αρθρώσεων που εκτιμά ο δείκτης DAS-28 [SJC(28)], η μέση τιμή της ΤΚΕ και της CRP.

2. Εργαστηριακές μετρήσεις

Οι εργαστηριακές παράμετροι που κατεγράφησαν περιελάμβαναν την ΤΚΕ (mm/1^η ώρα), τη CRP (mg/L), την αιμοσφαιρίνη (Haemoglobin ή Hb) (g/dl), τον IgM RF (latex test>1:80) και τα αντιπυρηνικά αντισώματα (Anti-nuclear antibodies ή ANA) (>1/160). Για τον περαιτέρω καθορισμό του ανοσολογικού προφίλ των ασθενών, μετρήθηκαν ο IgA RF και τα αντισώματα αντι-CCP σε αποθηκευμένα δείγματα ορών. Η μέτρηση έγινε με τη μέθοδο ELISA (BL Diagnostica & Aesku. Diagnostica) και τα δείγματα θεωρήθηκαν θετικά σε τιμή >20 και >25 units/ml αντίστοιχα, όπως προτείνεται από τον κατασκευαστή. Στην Εικόνα 32 παρίσταται σχηματικά τα βήματα της διαδικασίας ανίχνευσης των αντισωμάτων με τη μέθοδο ELISA:

1. Το αντιγόνο είναι καθηλωμένο στην επιφάνεια ενός στερεού υποδοχέα.
2. Στο καθηλωμένο αντιγόνο προστίθεται αραιωμένο δείγμα του εξεταζόμενου ορού. Εάν στον ορό περιέχεται αντίσωμα, αυτό συνδέεται με το αντιγόνο.
3. Μετά από επώαση και έκπλυση προστίθεται αντι-ανθρώπιος αντισφαιρινικός ορός ιχνοθετημένος με ένζυμο.
4. Η σύνδεσή του με το ανοσοσύμπλεγμα αποδεικνύεται μετά την προσθήκη του υποστρώματος του ενζύμου, οπότε και χρωματίζεται το μίγμα.
5. Τα αποτελέσματα προσδιορίζονται με τη βοήθεια φωτομέτρου.



Εικόνα 32. Βήματα μεθόδου ELISA για την ανίχνευση των αντισωμάτων αντι-CCP και IgA RF.

3. Ακτινολογική απεικόνιση

Οι προσθιοπίσθιες ακτινογραφίες των χεριών και των καρπών στα 3 χρονικά σημεία αξιολογήθηκαν από τον ίδιο εξεταστή (ΜΕΘ), ο οποίος ήταν τυφλός για την

ταυτότητα των ασθενών. Η βαθμολόγηση των ακτινολογικών βλαβών έγινε ανά ασθενή και κατά χρονολογική σειρά σύμφωνα με τα κριτήρια του Larsen (145). Εκτιμήθηκαν οι ακόλουθες αρθρώσεις σε κάθε χέρι: 4 ΕΦΦ, 5 ΜΚΦ και ο καρπός. Η βαθμολόγηση σε κάθε άρθρωση κυμαινόταν από το βαθμό 0 (το οποίο αντιπροσώπευε τη φυσιολογική κατάσταση) έως το βαθμό 5 (πλήρης καταστροφή της άρθρωσης). Ο καρπός θεωρήθηκε ως μία ενιαία μονάδα και ο βαθμός των βλαβών του πολλαπλασιάστηκε επί 5. Έτσι, ο ολικός βαθμός κυμαινόταν από 0 έως 140. Επιπρόσθετα, από το σύνολο των εν λόγω 20 αρθρώσεων που εκτιμήθηκαν βάσει του συστήματος Larsen, εκτιμήθηκε και ο αριθμός των διαβρωμένων αρθρώσεων στις 3 χρονικές στιγμές.

III. Στατιστικές μέθοδοι

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (έκδοση 17.0). Εξαιτίας κυρίως της μη κανονικής κατανομής των παραμέτρων, οι συνεχείς μεταβλητές της έκβασης της νόσου διχοτομήθηκαν σε κατηγορικές μεταβλητές ως εξής: τελικός βαθμός Larsen υψηλότερος ή χαμηλότερος από τη διάμεση τιμή, τελικός αριθμός διαβρωμένων αρθρώσεων υψηλότερος ή χαμηλότερος από τη διάμεση τιμή, και παρουσία ή απουσία ακτινολογικής προόδου στις ακτινογραφίες. Ως ουδός για την ακτινολογική πρόοδο ορίστηκε επίσης η διάμεση τιμή της μεταβολής του βαθμού Larsen. Οι πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες της ακτινολογικής καταστροφής δοκιμάστηκαν πρώτα σε μονοπαραγοντική ανάλυση. Για το σκοπό αυτό, όλες οι μεταβλητές της γραμμής εκκίνησης, ακόμη και οι συνεχείς (μετά από μετασχηματισμό σε κατηγορικές μεταβλητές βάσει της διάμεσης τιμής), συσχετίστηκαν με τις μεταβλητές της ακτινολογικής έκβασης χρησιμοποιώντας το X^2 -τεστ. Σε μία δεύτερη φάση εφαρμόστηκε ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης για τον καθορισμό σχετικών ανεξάρτητων προγνωστικών μεταβλητών. Οι προγνωστικές μεταβλητές που συμπεριελήφθησαν στο μοντέλο επιλέχθηκαν από τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης.

Οι υποομάδες των ασθενών συγκρίθηκαν ως προς τις κατηγορικές μεταβλητές με το X^2 -τεστ τεστ και ως προς τις συνεχείς με το Mann-Whitney U τεστ και το Kruskal-Wallis τεστ. Οι αλλαγές που καταγράφηκαν με την πάροδο του χρόνου αναλύθηκαν με το Friedman τεστ. Για την ανάλυση της συσχέτισης μεταξύ συνεχών μεταβλητών

χρησιμοποιήθηκε το Spearman's rank order correlation τεστ. Όλα τα τεστ ήταν διπλής κατεύθυνσης και το στατιστικά σημαντικό επίπεδο ορίστηκε στο 0.05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

I. Δημογραφικά, κλινικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Από ένα σύνολο 717 ασθενών με RA που απευθύνθηκαν στο Ρευματολογικό Τμήμα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου των Ιωαννίνων κατά τη διάρκεια της περιόδου 1990-2008, 144 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη. Όλοι οι ασθενείς είχαν διαθέσιμες ακτινογραφίες χεριών και καρπών στα ακόλουθα χρονικά σημεία: γραμμή εκκίνησης, 5ετία και 10ετία. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά τη γραμμή εκκίνησης φαίνονται στον Πίνακα 11. Εκατόν μία ασθενείς (76.4%) ήταν γυναίκες. Η μέση ηλικία τη στιγμή της διάγνωσης ήταν 52.9 ± 12.7 έτη και η μέση διάρκεια νόσου ήταν 20 ± 20.2 μήνες. Η πλειοψηφία των ασθενών (90.3%), όπως ήταν αναμενόμενο, παρουσίαζε συμμετρική πολυαρθρίτιδα. Δέκα (6.9%) ασθενείς παρουσίαζαν ρευματοειδή οζίδια. Στη γραμμή εκκίνησης ο δείκτης DAS-28 ήταν 5.84 ± 1.16 , η ΤΚΕ ήταν $51.1 \pm 28.4\text{mm}/1^{\text{η}}$ ώρα και η CRP ήταν $25.9 \pm 27.4\text{mg/L}$.

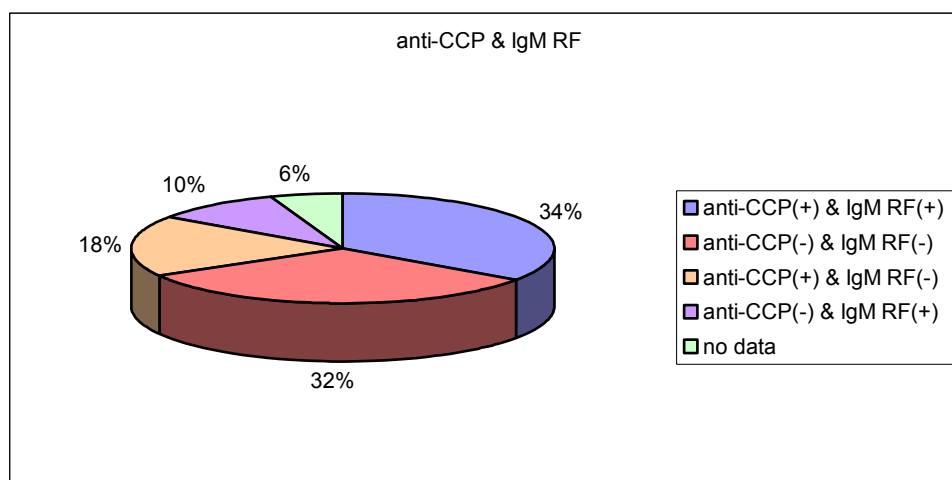
Ο IgM RF, ο IgA RF και τα αντισώματα αντι-CCP ήταν θετικά στο 50%, 43.5% και 55.9% των ασθενών, αντίστοιχα. Πενήντα (34.7%) ασθενείς ήταν οροθετικοί ταυτόχρονα για τα αντισώματα αντι-CCP και το RF (η θετικότητα ως προς το RF αναφέρεται στον ισότυπο IgM). Είκοσι έξι (18.1%) ασθενείς ήταν αντι-CCP θετικοί και RF αρνητικοί, ενώ 14 (9.7%) ήταν αντι-CCP αρνητικοί και RF θετικοί. Για 8 ασθενείς δεν υπήρχαν δεδομένα και για τα 2 είδη των αντισωμάτων (Εικόνα 33). Το 68.1 % των ασθενών ήταν θετικοί για έστω ένα από τα δύο είδη αντισωμάτων. Από τους 72 RF αρνητικούς ασθενείς, 26 (36.1%) ασθενείς ήταν αντι-CCP θετικοί. Αντιστρόφως, το 23.3% των αντι-CCP αρνητικών ασθενών ήταν RF

θετικοί. Τα ποσοστά αντίστοιχων συνδυασμών των αντισωμάτων IgM RF, IgA RF και αντι-CCP παρίστανται σχηματικά στις Εικόνες 34 και 35.

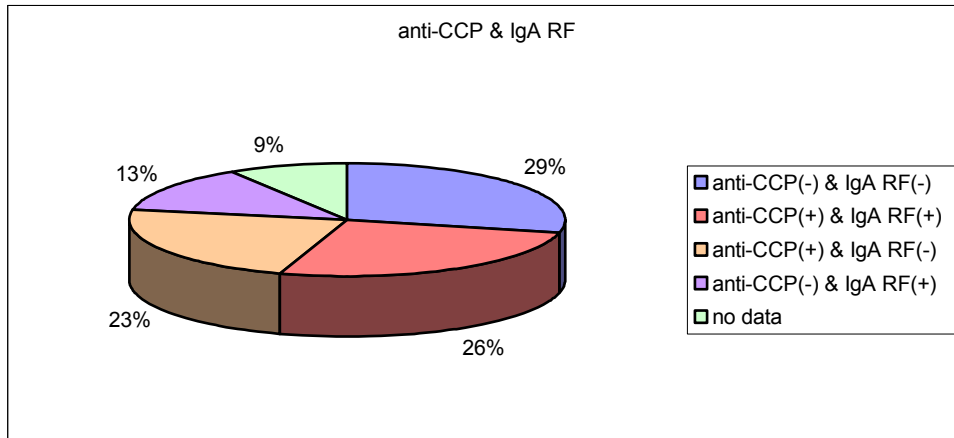
Πίνακας 11. Χαρακτηριστικά των 144 ασθενών με ΡΑ κατά τη γραμμή εκκίνησης

| | | |
|-------------------------------|-----------------|-------------|
| φύλο | άρρεν | 34 (23.6%) |
| | θήλυ | 110 (76.4%) |
| ηλικία (έτη) | (εύρος 18-79) | 52.9 ± 12.7 |
| διάρκεια νόσου (μήνες) | | 20 ± 20.2 |
| μορφωτικό επίπεδο | χαμηλό | 106 (73.6%) |
| | μέτριο | 27 (18.8%) |
| | υψηλό | 11 (7.6%) |
| κάπνισμα | νυν καπνιστές | 26 (18.1%) |
| | πρώην καπνιστές | 9 (6.3%) |
| | μη καπνιστές | 109 (75.7%) |
| κατανάλωση αλκοόλ | καθημερινή | 9 (6.3%) |
| | περιστασιακή | 17 (11.8%) |
| | σπάνια | 118 (81.9%) |
| % των γυναικών σε εμμηνόπαυση | | 76 (69.1%) |
| τύπος αρθρικής προσβολής | πολυαρθρίτιδα | 130 (90.3%) |
| | ολιγοαρθρίτιδα | 14 (9.7%) |
| εξωαρθρικές εκδηλώσεις | | 70 (48.6%) |
| ρευματοειδή οζίδια | | 10 (6.9%) |
| DAS-28 | | 5.84 ± 1.16 |
| TKE | | 51.1 ± 28.4 |
| CRP | | 25.9 ± 27.4 |
| % θετικότητα για αντι-CCP | | 76 (55.9%) |
| % θετικότητα IgA RF | | 57 (43.5%) |
| % θετικότητα IgM RF | | 72 (50%) |
| Βαθμός Larsen | | 15.3 ± 11.5 |

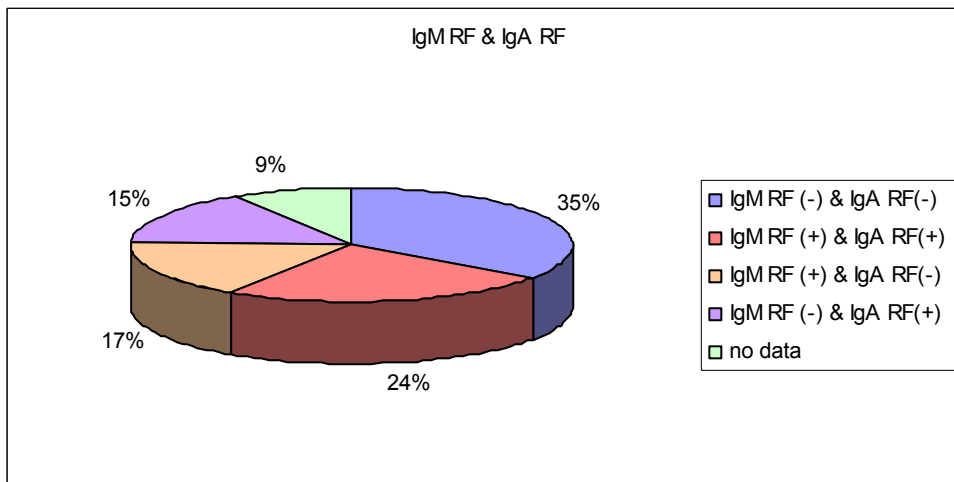
Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως αριθμοί και ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές και ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές



Εικόνα 33. Ποσοστά θετικότητας για τα αντισώματα αντι-CCP, IgM RF και τους συνδυασμούς αυτών.



Εικόνα 34. Ποσοστά θετικότητας για τα αντισώματα αντι-CCP, IgA RF, και τους συνδυασμούς αυτών.



Εικόνα 35. Ποσοστά θετικότητας για τα αντισώματα IgA RF, IgM RF και τους συνδυασμούς αυτών.

Οι στρατηγικές θεραπείας που εφαρμόστηκαν στους ασθενείς μετά την αρχική εκτίμηση της κατάστασης της υγείας των παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12. Φάρμακα που χορηγήθηκαν στους 144 ασθενείς μετά την πρώτη εκτίμησή τους στο Τμήμα μας

| DMARD/ βιολογικός παράγοντας | N (%) |
|--|------------|
| Μεθοτρεξάτη | 66 (45.8) |
| Κυκλοσπορίνη Α | 27 (18.8) |
| D-πενικιλλαμίνη | 13 (9) |
| Υδροξυχλωροκίνη | 11 (7.6) |
| Λεφλουνομίδη | 3 (2.1) |
| Χρυσός ΙΜ | 3 (2.1) |
| Συνδυασμός DMARDs | 19 (13.2) |
| Στεροειδή | 105 (72.9) |
| Αποκλειστική θεραπεία με στεροειδή (κανένα DMARD) [HBV(+) ασθενείς] | 2 (1.4) |

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως αριθμοί και ποσοστά
 ΙΜ: ενδομυϊκή χορήγηση, HBV: ιός ηπατίτιδας Β

Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν την παραδοσιακή θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα DMARDs. Οι βιολογικοί παράγοντες δεν χορηγήθηκαν αρχικά στους ασθενείς μας, μιας και η χρήση τους ξεκίνησε λίγα χρόνια πριν.

II. Κλινική έκβαση

Με την πάροδο του χρόνου (σύγκριση στα 3 χρονικά σημεία) σημειώθηκε μία στατιστικά σημαντική μείωση ($p < 0.0001$) στον αριθμό των ευαίσθητων και των οίδηματώδων αρθρώσεων, στη διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας, στο δείκτη DAS-28 και στην εκτίμηση του πόνου. Η συσφικτική ικανότητα και των δύο χεριών αυξήθηκε. Τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής μειώθηκαν επίσης με έναν στατιστικά σημαντικό τρόπο. Ο Πίνακας 13 δείχνει τις κλινικές και τις εργαστηριακές αλλαγές με την πάροδο του χρόνου στην κοόρτη των ασθενών.

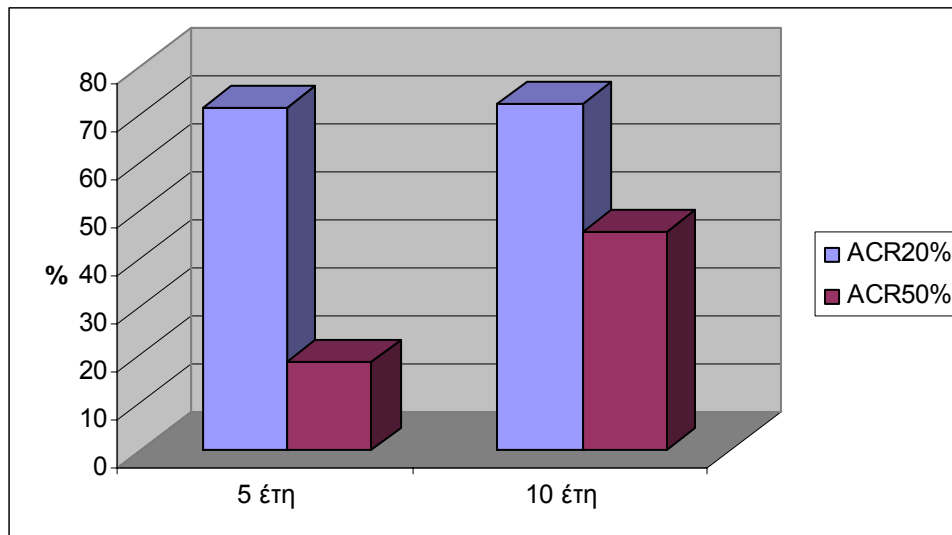
Πίνακας 13. Κλινικές, εργαστηριακές και ακτινολογικές αλλαγές με την πάροδο του χρόνου στους ασθενείς με RA

| | Γραμμή εκκίνησης | 5 ^ο έτος | 10 ^ο έτος |
|---|------------------|---------------------|----------------------|
| Διάρκεια πρωινής δυσκαμψίας (min) | 81.32 ± 90.211 | 14.65 ± 42.936 | 13.96 ± 32.338 |
| TJC | 14.53 ± 10.282 | 3.38 ± 4.935 | 2.83 ± 4.336 |
| TJC (28) | 10.65 ± 6.687 | 2.71 ± 3.916 | 2.37 ± 3.641 |
| SJC | 7.84 ± 6.978 | 1.03 ± 2.458 | 0.87 ± 2.102 |
| SJC (28) | 6.93 ± 5.497 | 0.88 ± 2.278 | 0.73 ± 1.93 |
| Συσφικτική ικανότητα (Δεξιού χεριού) | 145.59 ± 71.062 | 230.87 ± 61.215 | 248.75 ± 56.555 |
| Συσφικτική ικανότητα (Αριστερού χεριού) | 148.75 ± 73.032 | 233.78 ± 59.842 | 249.03 ± 56.126 |
| DAS-28 | 5.84 ± 1.16 | 3.48 ± 1.3 | 3.3 ± 1.21 |
| VAS πόνου | 58.1 ± 12.748 | 35.28 ± 13.105 | 29.62 ± 15.657 |
| VAS εξεταστή | 54.23 ± 10.36 | 33.99 ± 12.183 | 29.17 ± 15.017 |
| TKE | 51.05 ± 28.388 | 32.73 ± 24.021 | 30.74 ± 20.352 |
| CRP | 25.92 ± 27.399 | 9.24 ± 13.898 | 7.54 ± 13.509 |
| Hb* | 12.568 ± 1.528 | 12.757 ± 1.451 | 12.822 ± 1.608 |
| Βαθμός Larsen | 15.29 ± 11.476 | 25.93 ± 13.716 | 34.99 ± 17.316 |
| Αριθμός διαβρωμένων αρθρώσεων | 1.56 ± 2.252 | 3.33 ± 2.928 | 4.83 ± 3.919 |

Όλες οι παράμετροι παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικές αλλαγές με την πάροδο του χρόνου (σύγκριση στα 3 χρονικά σημεία) ($p < 0.0001$) εκτός από την Hb (*) ($p = 0.144$)

Επιπρόσθετα, εκτός από τη βελτίωση στο δείκτη DAS-28 και στους δείκτες της φλεγμονής, ένα σημαντικό τμήμα των ασθενών πέτυχε τα κριτήρια του ACR όσον αφορά την απόκριση στη θεραπεία (Εικόνα 36). Ένα σύνολο 103 ασθενών

(71.5%) και ένα σύνολο 41 ασθενών (28.5%) πληρούσαν τα κριτήρια ACR 20% και ACR 50% απόκρισης στη θεραπεία στην 5ετία, αντίστοιχα. Στη 10ετία, 104 (72.2%) και 66 (45.8%) ασθενείς πέτυχαν τα κριτήρια ACR 20% και ACR 50% απόκρισης στη θεραπεία, αντίστοιχα.



Εικόνα 36. Απόκριση στη θεραπεία σύμφωνα με τα ACR κριτήρια.

Είκοσι ένας ασθενείς (14.6%) υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση στις αρθρώσεις. Σε όλες τις περιπτώσεις το είδος της επέμβασης ήταν η ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γονάτου. Άλλου είδους επεμβάσεις, όπως π.χ. υμενεκτομή, δεν διενεργήθηκαν.

Όσον αφορά τις εξωαρθρικές εκδηλώσεις της ΡΑ, ο αριθμός και το ποσοστό εμφάνισής τους κατά τη διάρκεια της 10ετούς περιόδου παρατήρησης φαίνονται στον Πίνακα 14. Οι πιο συχνές εξωαρθρικές εκδηλώσεις ήταν τα ρευματοειδή οζίδια, το δευτεροπαθές σύνδρομο Sjögren και το φαινόμενο Raynaud.

Συχνές ήταν και οι επιπλοκές της νόσου, όπως το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα (ΣΚΣ), η δευτεροπαθής οστεοπόρωση κ.ά (Πίνακας 14). Αντίθετα κανένας ασθενείς δεν παρουσίασε υπεξάρθρωμα ή εξάρθρωμα στην ατλαντοαξονική άρθρωση. Παρόλο που η προσβολή της ΑΜΣΣ είναι συχνή στους Έλληνες ασθενείς με ΡΑ, όπως φαίνεται από τη συμπτωματολογία των ασθενών (αυχναλγία, δυσκαμψία του αυχένα) και τα συχνά απεικονιστικά ευρήματα στις ακτινογραφίες και τη MRI, η σοβαρότητα της προσβολής είναι μάλλον ήπια (168, 169).

Κατά τη διάρκεια της 10ετούς περιόδου παρατήρησης, το 73.5% των ασθενών έλαβε τουλάχιστον δύο διαφορετικά DMARDs. Το πιο συχνό αίτιο για διακοπή της θεραπείας ήταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες/ η μη ανοχή του εκάστοτε φαρμάκου, ενώ

η αναποτελεσματικότητα της θεραπείας επίσης οδήγησε σε αλλαγή της ανοσοτροποποιητικής αγωγής σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών.

Πίνακας 14. Εξωαρθρικές εκδηλώσεις και επιπλοκές της RA κατά τη 10ετή περίοδο παρακολούθησης

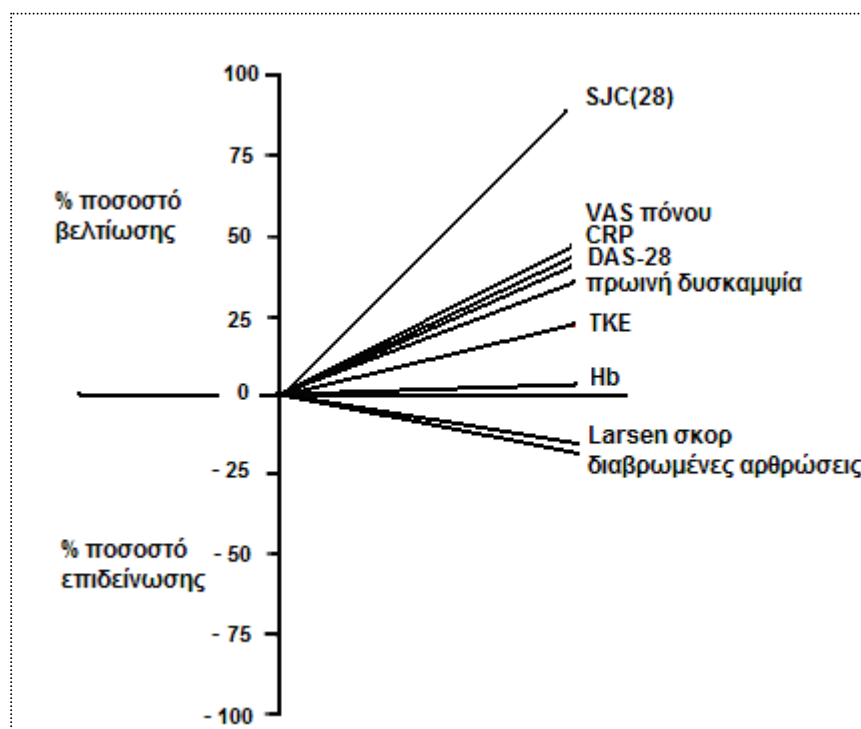
| Εξωαρθρικές εκδηλώσεις/ Επιπλοκές | Συνολικός αριθμός (%) |
|---|-----------------------|
| Ρευματοειδή οζίδια | 27 (18.8%) |
| Σύνδρομο Sjögren | 19 (13.2%) |
| Σύνδρομο Raynaud | 24 (16.7%) |
| Πνευμονική προσβολή | 7 (4.9%) |
| Περικαρδίτιδα | 2 (1.4%) |
| Ισχαιμική καρδιοπάθεια | 7 (4.9%) |
| Προσβολή οφθαλμού (πέραν της ξηράς κερατοεπιπεφυκίτιδας) | 5 (3.5%) |
| Δερματική αγγείτιδα | 2 (1.4%) |
| Περιφερική νευρομυοπάθεια | 4 (2.8%) |
| Σύνδρομο Felty | 0 (0%) |
| Αναιμία χρόνιας νόσου* | 14 (9.7%) |
| Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα | 41 (28.5%) |
| Οστεοπόρωση | 60 (41.7%) |
| Υπεξάρθρημα ΑΜΣΣ | 0 (0%) |
| Χειρουργ. επέμβαση σχετιζόμενη με τη RA | 21 (14.6%) |
| Διαταραχές θυρεοειδικής λειτουργίας | 30 (20.8%) |
| Διαταραχές λιπιδίων | 88 (61.1%) |

* ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία (Hb < 10 g/dl τουλάχιστον μία φορά).

III. Ακτινολογική έκβαση

Παρά την κλινική βελτίωση που παρουσίασε η πλειοψηφία των ασθενών, παρατηρήθηκε σημαντική ακτινολογική επιδείνωση (Πίνακας 13, Εικόνα 37). Η βαθμολογία Larsen αυξήθηκε από 15.3 ± 11.5 στη γραμμή εκκίνησης σε 25.9 ± 13.7 στην 5ετία και 35 ± 17.3 στη 10ετία. Όταν οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες σύμφωνα με την παρουσία ή όχι ακτινολογικής πρόοδου ≥ 10 μονάδες Larsen κατά τη διάρκεια των ετών 0-5 και 5-10 αντίστοιχα, προέκυψαν τα ακόλουθα αποτελέσματα: κατά τη διάρκεια των πρώτων 5 ετών το 51.4% των ασθενών παρουσίαζαν προοδευτική νόσο, ενώ κατά τη διάρκεια των ακόλουθων 5 ετών το ποσοστό των ασθενών με ακτινολογική πρόοδο ήταν 34%. Ο μέσος ετήσιος ρυθμός πρόοδου ήταν 2.13 ± 1.28 μονάδες/ έτος μεταξύ γραμμής εκκίνησης και 5^{ου} έτους και 1.81 ± 1.34 μονάδες/ έτος μεταξύ 5^{ου} έτους και 10^{ου} έτους. Η διαφορά στον ετήσιο ρυθμό πρόοδου μεταξύ των δύο χρονικών περιόδων ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.001$). Πιο αναλυτικά, εβδομήντα πέντε (52.1%) ασθενείς παρουσίαζαν

μεγαλύτερο ετήσιο ρυθμό ακτινολογικής επιδείνωσης την 1^η 5ετία από ό,τι τη 2^η 5ετία, 33 (22.9%) μικρότερη και 36 (25%) ισότιμη.



Εικόνα 37. Σχηματική αναπαράσταση της αντίθεσης μεταξύ της παρατηρούμενης κλινικής βελτίωσης και της ακτινολογικής επιδείνωσης. Η βελτίωση αντικατοπτρίζει την μέση αλλαγή στη 10ετία εκφρασμένη ως ποσοστό της αρχικής τιμής της εκάστοτε παραμέτρου. Η επιδείνωση είναι η μέση μεταβολή κατά τη 10ετία εκφρασμένη ως ποσοστό της μέγιστης πιθανής βλάβης.

Ο αριθμός των διαβρωμένων αρθρώσεων αυξήθηκε από 1.6 ± 2.3 στη γραμμική εκκίνηση σε 3.3 ± 2.9 στην 5ετία και 4.8 ± 3.9 στη 10ετία. Τριάντα έξι ασθενείς (25%) στη γραμμική εκκίνηση δεν παρουσίαζαν καμία οστική διάβρωση σε σύγκριση με 26 ασθενείς (18.1%) στο 5^ο έτος. Στο 5^ο έτος 118 ασθενείς (81.9%) είχαν τουλάχιστον μία διαβρωμένη άρθρωση, ενώ 41 ασθενείς (28.5%) είχαν τουλάχιστον 5 διαβρωμένες αρθρώσεις. Στη 10ετία, 18 (12.5%) ασθενείς δεν εμφάνιζαν καθόλου διαβρώσεις, αν και άλλες ανωμαλίες, όπως ΣΜΔ, περιαρθρική οστεοπενία ή υπεξαρθρήματα, ήταν ορατές στις ακτινογραφίες. Επιπλέον, στη 10ετία 126 (87.5%) ασθενείς είχαν τουλάχιστον μία διαβρωμένη άρθρωση, ενώ 63 (43.8%) παρουσίασαν τουλάχιστον 5 διαβρωμένες αρθρώσεις.

IV. Σχέση μεταξύ των κλινικών, εργαστηριακών και ακτινολογικών παραμέτρων έκβασης

Το 5^ο έτος της περιόδου παρακολούθησης θεωρήθηκε ως ένα πρώτο χρονικό σημείο για τη μελέτη της έκβασης των ασθενών. Από το σύνολο των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων των ασθενών στο 5^ο έτος, εκείνες για τις οποίες βρέθηκε σημαντική συσχέτιση με τη βαθμολογία Larsen στο ίδιο χρονικό σημείο ήταν τα ρευματοειδή οζίδια ($p=0.008$) και οι δείκτες φλεγμονής [TKE ($r=0.15$, $p=0.03$) και CRP ($r=0.16$, $p=0.018$)]. Ο βαθμός Larsen στη 5ετία συσχετιζόταν αρνητικά με τη συσφικτική ικανότητα των χεριών ($r=-0.16$, $p=0.016$). Οι μέσες τιμές του SJC(28) ($r=0.17$, $p=0.013$), της TKE ($r=0.14$, $p=0.037$) και της CRP ($r=0.17$, $p=0.012$) κατά τη διάρκεια της 5ετούς περιόδου παρακολούθησης επίσης συσχετιζόνταν με το βαθμό Larsen στο 5^ο έτος. Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν από την αντίστοιχη ανάλυση συσχέτισης των διαφόρων παραμέτρων με τον αριθμό των διαβρωμένων αρθρώσεων στο 5^ο έτος (Πίνακας 15).

Πίνακας 15. Έκβαση στην 5ετία: Συσχέτιση μεταξύ κλινικών, εργαστηριακών και ακτινολογικών παραμέτρων.

| Παράμετροι έκβασης στην 5ετία | Βαθμός Larsen | | Αριθμός διαβρωμένων αρθρώσεων | |
|--------------------------------|---------------|---------|-------------------------------|----------|
| | τιμή p | r | τιμή p | r |
| Παρουσία πρωινής δυσκαμψίας | 0.953 | | 0.811 | |
| Διάρκεια πρωινής δυσκαμψίας | 0.974 | 0.002 | 0.597 | -0.036 |
| TJC | 0.68 | 0.123 | 0.147 | 0.098 |
| TJC (28) | 0.188 | 0.089 | 0.4 | 0.057 |
| SJC | 0.333 | 0.066 | 0.512 | 0.044 |
| SJC (28) | 0.556 | 0.04 | 0.775 | 0.019 |
| Συσφικτ. Ικανότητα ΔΕ χεριού | 0.069 | -0.123 | 0.015 | -0.164* |
| Συσφικτ. Ικανότητα ΑΡ χεριού | 0.016 | -0.162* | 0.001 | -0.214** |
| DAS-28 | 0.058 | 0.128 | 0.254 | 0.077 |
| Εκτίμηση ασθενούς για τον πόνο | 0.297 | 0.071 | 0.36 | 0.062 |
| Εκτίμηση εξεταστή για τη νόσο | 0.183 | 0.09 | 0.344 | 0.064 |
| Μέση SJC(28) κατά την 5ετία | 0.013 | 0.167* | 0.003 | 0.198** |
| Εξωαρθρικές εκδηλώσεις | 1.0 | | 0.746 | |
| Ρευματοειδή οζίδια | 0.008 | | 0.002 | |
| ACR 20 απόκριση στην 5ετία | 0.112 | | 0.488 | |
| ACR 50 απόκριση στην 5ετία | 0.557 | | 0.527 | |
| ACR 70 απόκριση στην 5ετία | 0.664 | | 1.0 | |
| Χειρουργική επέμβαση | 0.823 | | 0.734 | |
| TKE | 0.03 | 0.146* | 0.108 | 0.109 |
| CRP | 0.018 | 0.16* | 0.1 | 0.111 |
| Hb | 0.388 | -0.058 | 0.94 | 0.005 |
| Μέση TKE κατά την 5ετία | 0.037 | 0.141* | 0.035 | 0.142* |
| Μέση CRP κατά την 5ετία | 0.012 | 0.168* | 0.009 | 0.176** |

*. Συσχέτιση στατιστικά σημαντική σε επίπεδο 0.05

** . Συσχέτιση στατιστικά σημαντική σε επίπεδο 0.01

Επιπρόσθετα, ανάλυση συσχέτισης διενεργήθηκε για τις μεταβλητές έκβασης στο 10^ο έτος (Πίνακας 16). Η στατιστική ανάλυση ανάμεσα στις κλινικές, εργαστηριακές και ακτινολογικές παραμέτρους έκβασης της 10ετίας αποκάλυψε την ύπαρξη μίας συσχέτισης μεταξύ του τελικού βαθμού Larsen και των ακόλουθων μεταβλητών: των ρευματοειδών οζιδίων ($p=0.009$), της CRP ($r=0.23$, $p=0.006$) και της συσφικτικής ικανότητας των χεριών [αρνητική συσχέτιση ($r=-0.29$, $p<0.0001$)]. Οι μέσες τιμές του SJC(28) ($r=0.35$, $p<0.0001$), της TKE ($r=0.18$, $p=0.034$) και της CRP ($r=0.27$, $p=0.001$) κατά τη διάρκεια της 10ετούς περιόδου επίσης συσχετίστηκαν με τον τελικό βαθμό Larsen.

Πίνακας 16. Έκβαση στη 10ετία: Συσχέτιση μεταξύ κλινικών, εργαστηριακών και ακτινολογικών παραμέτρων.

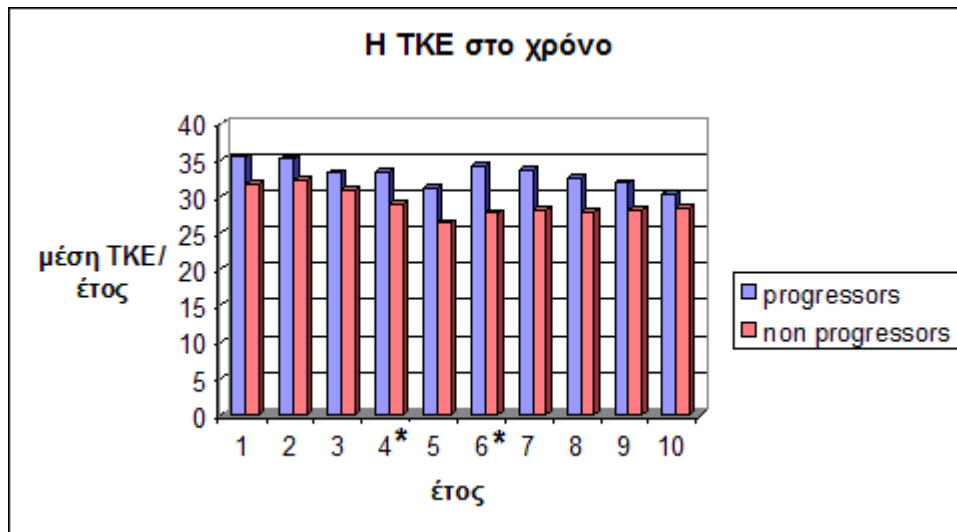
| Παράμετροι έκβασης στη 10ετία | Βαθμός Larsen | | Αριθμός διαβρωμένων αρθρώσεων | |
|--------------------------------|---------------|----------|-------------------------------|---------|
| | τιμή p | r | τιμή p | r |
| Παρουσία πρωινής δυσκαμψίας | 0.051 | | 0.063 | |
| Διάρκεια πρωινής δυσκαμψίας | 0.008 | 0.22** | 0.367 | 0.076 |
| TJC | 0.368 | 0.076 | 0.25 | -0.96 |
| TJC (28) | 0.804 | 0.021 | 0.148 | -0.121 |
| SJC | 0.795 | 0.022 | 0.92 | -0.008 |
| SJC (28) | 0.612 | -0.043 | 0.449 | -0.064 |
| Συσφικτ. Ικανότητα ΔΕ χεριού | 0.001 | -0.279** | 0.036 | -0.175* |
| Συσφικτ. Ικανότητα ΑΡ χεριού | <0.0001 | -0.292** | 0.024 | 0.188 |
| DAS-28 | 0.18 | 0.112 | 0.701 | -0.032 |
| Εκτίμηση ασθενούς για τον πόνο | 0.102 | 0.137 | 0.867 | -0.014 |
| Εκτίμηση εξεταστή για τη νόσο | 0.09 | 0.142 | 0.793 | -0.022 |
| Μέση SJC(28) κατά τη 10ετία | 0.000 | 0.354** | 0.001 | 0.268** |
| Εξωαρθρικές εκδηλώσεις | 0.914 | | 0.448 | |
| Ρευματοειδή οζίδια | 0.009 | | 0.014 | |
| ACR 20 απόκριση στη 10ετία | 0.663 | | 1.0 | |
| ACR 50 απόκριση στη 10ετία | 0.801 | | 0.513 | |
| ACR 70 απόκριση στη 10ετία | 0.501 | | 0.939 | |
| Χειρουργική επέμβαση | 0.953 | | 1.0 | |
| TKE | 0.195 | 0.109 | 0.405 | 0.7 |
| CRP | 0.006 | 0.228** | 0.108 | 0.134 |
| Hb | 0.792 | -0.022 | 0.476 | 0.06 |
| Μέση TKE κατά τη 10ετία | 0.034 | 0.177* | 0.155 | 0.119 |
| Μέση CRP κατά τη 10ετία | 0.001 | 0.274** | 0.053 | 0.162 |

*. Συσχέτιση στατιστικά σημαντική σε επίπεδο 0.05

***. Συσχέτιση στατιστικά σημαντική σε επίπεδο 0.01

V. Διαφορές στην ενεργότητα της νόσου μεταξύ ασθενών με διαφορετική ακτινολογική εξέλιξη

Μετά την κατηγοριοποίηση των ασθενών σε προοδεύσαντες και μη ως προς τις ακτινολογικές βλάβες κατά τη 10ετή περίοδο παρακολούθησης (ως ακτινολογική πρόοδος θεωρήθηκε η αύξηση στη βαθμολογία Larsen > διάμεση τιμή, η οποία ήταν ίση με 17), συγκρίθηκαν οι μέσες τιμές ανά έτος του SJC(28), της ΤΚΕ και της CRP. Η μέση τιμή του SJC(28) διέφερε στατιστικώς σημαντικά στα περισσότερα έτη της χρονικής περιόδου παρατήρησης στις 2 ομάδες των ασθενών. Το ίδιο ίσχυε και για τη μέση τιμή της CRP, ενώ στατιστικά σημαντική διαφορά για τη μέση τιμή της ΤΚΕ καταγράφηκε μόνο για δύο έτη. Η υπεροχή των δεικτών αυτών ενεργότητας της νόσου στην ομάδα των ασθενών που παρουσίαζε ακτινολογική πρόοδο έναντι των μη προοδευσάντων παρίσταται σχηματικά στις Εικόνες 38-40. Η υπολογιζόμενη μέση τιμή του SJC(28) και της CRP για όλη τη 10ετή περίοδο ήταν επίσης στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη στους προοδεύσαντες ακτινολογικώς ασθενείς συγκριτικά με τους μη προοδεύσαντες ($p < 0.001$ και $p = 0.004$ αντίστοιχα).

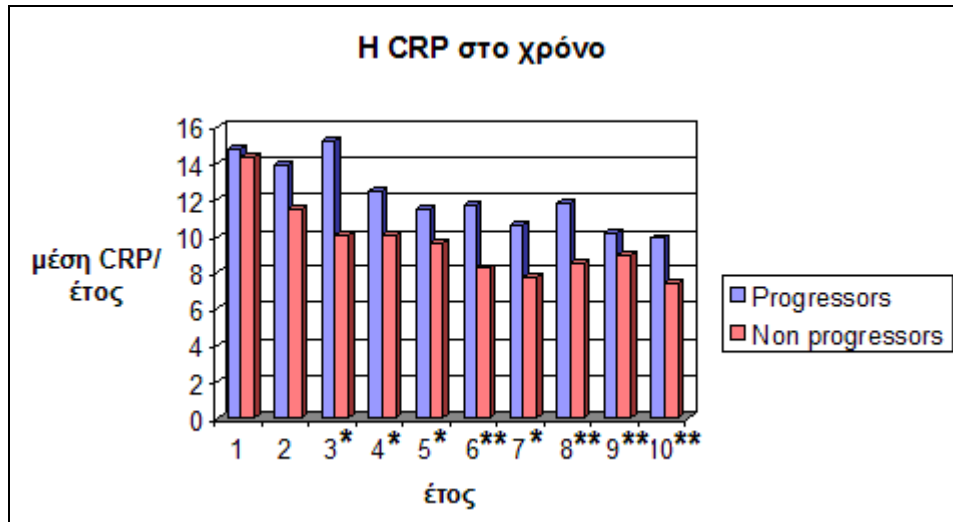


Εικόνα 38. Μέση ΤΚΕ ανά έτος κατά τη διάρκεια της 10ετούς παρακολούθησης σε προοδεύσαντες και μη προοδεύσαντες ως προς την ακτινολογική βλάβη ασθενείς,

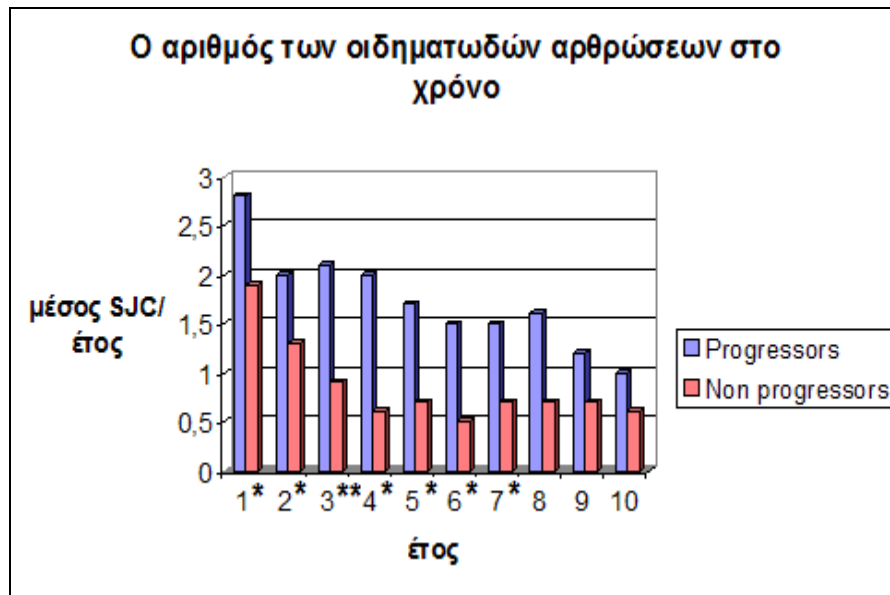
* $p \leq 0.05$

Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι η διαχρονικά υψηλή ενεργότητα της νόσου συμβάλλει στην εξήγηση της ακτινολογικής εξέλιξης. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο SJC βασίστηκε στις 28 αρθρώσεις που εκτιμά ο δείκτης DAS-28, ενώ δεν έγινε αντίστοιχος υπολογισμός για τις ευαίσθητες αρθρώσεις καθότι θεωρείται ότι δεν

σχετίζονται εξίσου με τις ακτινολογικές αλλοιώσεις. Άλλωστε, σύμφωνα με τους Thompson και συν. (526), ως φλεγμαίνουσες αρθρώσεις θεωρούνται εκείνες οι οποίες παρουσιάζουν ευαισθησία και οίδημα ταυτόχρονα.



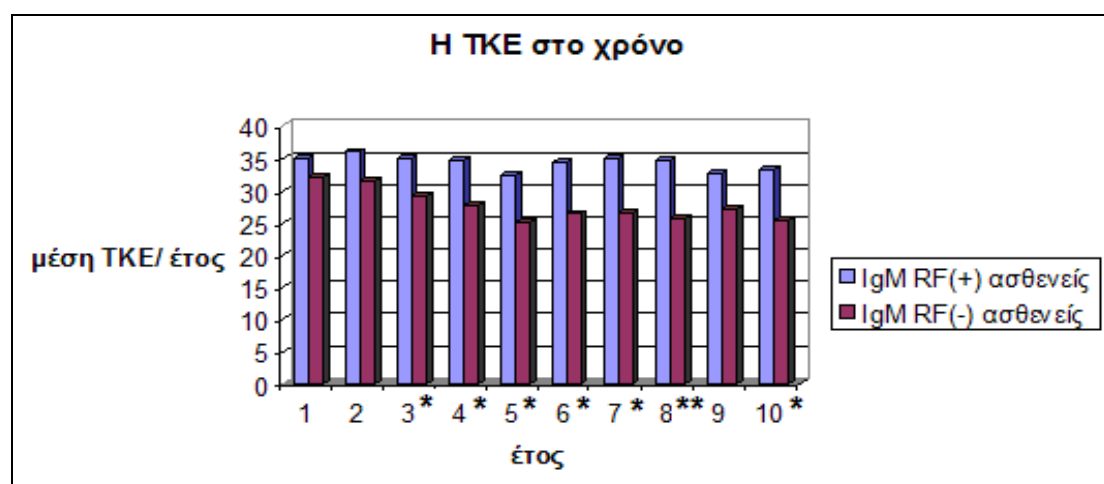
Εικόνα 39. Μέση CRP ανά έτος κατά τη διάρκεια της 10ετούς παρακολούθησης σε προοδεύσαντες και μη προοδεύσαντες ως προς την ακτινολογική βλάβη ασθενείς,
* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.001$



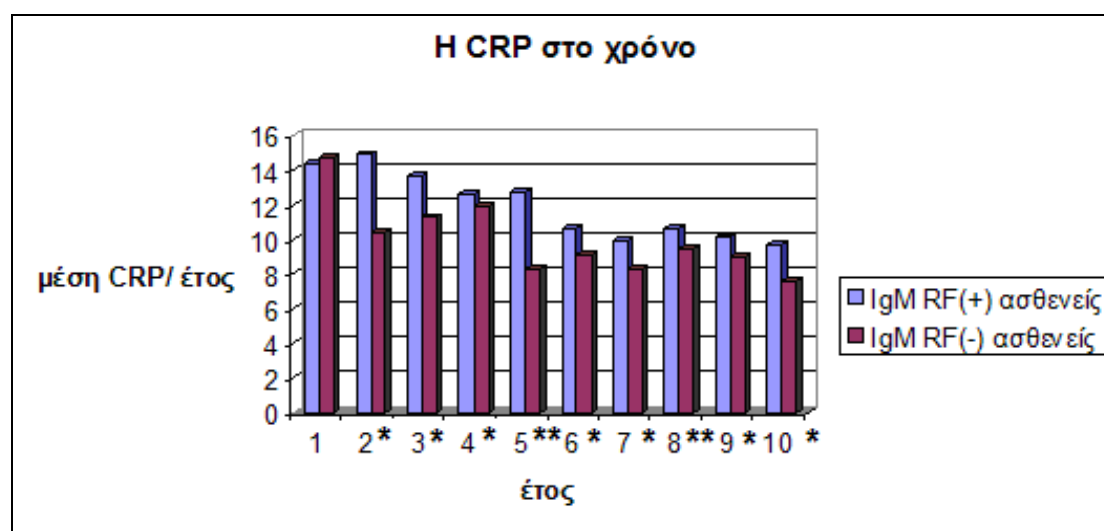
Εικόνα 40. Μέσος SJC(28) ανά έτος κατά τη διάρκεια της 10ετούς παρακολούθησης σε προοδεύσαντες και μη προοδεύσαντες ως προς την ακτινολογική βλάβη ασθενείς,
* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.001$

VI. Διαφορές στην ενεργότητα της νόσου μεταξύ ασθενών με διαφορετικό ανοσολογικό προφίλ

Αντίστοιχες συγκρίσεις των μέσων τιμών των μέτρων της ενεργότητας της νόσου ανά έτος διενεργήθηκαν μετά διαχωρισμό των ασθενών σε ομάδες βάσει της παρουσίας των αντισωμάτων αντι-CCP, IgM RF και IgA RF. Παρά το γεγονός ότι στους ασθενείς που ήταν θετικοί για το εκάστοτε αντίσωμα οι μέσες τιμές ανά έτος ήταν υψηλότερες από εκείνες των ασθενών που δεν έφεραν το αντίσωμα, η διαφορά έφτανε σχεδόν σε κάθε έτος στο επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας στην περίπτωση της μέσης τιμής της ΤΚΕ και της CRP μεταξύ IgM RF θετικών και IgM RF αρνητικών ασθενών (Εικόνες 41 και 42).



Εικόνα 41. Μέση ΤΚΕ ανά έτος κατά τη διάρκεια της 10ετούς παρακολούθησης σε IgM RF(+) και IgM RF(-) ασθενείς, * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.001$



Εικόνα 42. Μέση CRP ανά έτος κατά τη διάρκεια της 10ετούς παρακολούθησης σε IgM RF(+) και IgM RF(-) ασθενείς, * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.001$

VII. Προγνωστικοί παράγοντες της ακτινολογικής έκβασης

Με σκοπό τον καθορισμό προγνωστικών παραγόντων της ακτινολογικής καταστροφής στην 5ετία διενεργήθηκε μονοπαραγοντική ανάλυση. Η ανάλυση έδειξε ότι οι ακόλουθες μεταβλητές της γραμμής εκκίνησης συσχετίζονταν με το βαθμό Larsen στο 5^ο έτος: η παρουσία των αντισωμάτων αντι-CCP (OR=2.9, 95% CI=1.43-5.88), ο IgA RF (OR=2.4, 95% CI=1.2-4.93), ο IgM RF (OR=1.7, 95% CI=0.86-3.19), η διάρκεια νόσου (OR=2.8, 95% CI=1.43-5.59) και οι αρχικές ακτινολογικές παράμετροι [αρχικός βαθμός Larsen (OR=44.3, 95% CI=16.7-117.61) και αρχικός αριθμός των διαβρωμένων αρθρώσεων (OR=16.9, 95% CI=7.14-40.17)]. Οι ίδιες μεταβλητές βρέθηκε ότι σχετίζονταν με τον αριθμό των διαβρωμένων αρθρώσεων στην 5ετία. Επιπλέον, τα επίπεδα του IgM RF συσχετίζονταν με τον αριθμό των διαβρωμένων αρθρώσεων. Όμως, μόνο δύο μεταβλητές της γραμμής εκκίνησης συσχετίστηκαν με την πρόοδο της ακτινολογικής καταστροφής κατά τη διάρκεια της 5ετίας: ο αριθμός των διαβρωμένων αρθρώσεων και η παρουσία των αντισωμάτων αντι-CCP. Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης της 5ετίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 17.

Οι ίδιες μέθοδοι εφαρμόστηκαν με σκοπό να καθοριστούν προγνωστικοί παράγοντες της ακτινολογικής καταστροφής στην 10ετία. Στον Πίνακα 18 παρουσιάζεται το σύνολο των αποτελεσμάτων της μονοπαραγοντικής ανάλυσης για κάθε παράμετρο της γραμμής εκκίνησης, ενώ στον Πίνακα 19 καταγράφονται μόνο οι μεταβλητές με στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία για την ακτινολογική έκβαση. Η παρουσία των αντισωμάτων αντι-CCP, ο IgM RF, ο IgA RF, τα επίπεδα του IgM RF, η διάρκεια νόσου και ο αρχικός αριθμός των διαβρωμένων αρθρώσεων συσχετίστηκαν με τις τελικές ακτινολογικές παραμέτρους (βαθμό Larsen και αριθμό διαβρωμένων αρθρώσεων) καθώς επίσης και με την ακτινολογική πρόοδο που σημειώθηκε κατά την 10ετία. Ο αρχικός βαθμός Larsen συσχετίστηκε επίσης με τις τελικές ακτινολογικές παραμέτρους, ενώ τα ρευματοειδή οζίδια συσχετίστηκαν μόνο με τον τελικό αριθμό των διαβρωμένων αρθρώσεων. Στους Πίνακες 20 και 21 παρουσιάζεται η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία των προγνωστικών του τελικού ακτινολογικού βαθμού και της ακτινολογικής επιδείνωσης αντίστοιχα παραμέτρων που ανέδειξε η μονοπαραγοντική ανάλυση.

Ακολούθως εφαρμόστηκε ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης για τον καθορισμό σχετικών ανεξάρτητων προγνωστικών μεταβλητών. Σύμφωνα με το

Πίνακας 17. Παράγοντες της γραμμής εκκίνησης προγνωστικοί της ακτινολογικής έκβασης στη 5ετία (μονοπαραγοντική ανάλυση)

| Χαρακτηριστικά της γραμμής εκκίνησης | Βαθμός Larsen στο 5 ^ο έτος | | N διαβρωμένων αρθρώσεων στο 5 ^ο έτος | | Ακτινολογική πρόοδος | |
|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|---|------------------------|----------------------|---------------------|
| | τιμή p | OR (CI) | τιμή p | OR (CI) | τιμή p | OR (CI) |
| Βαθμός Larsen | <0.0001 | 44.318 (16.7-117.61) | <0.0001 | 13.225 (5.823-30.038) | 0.128 | 1.765 (0.911-3.42) |
| N διαβρωμένων αρθρώσεων | <0.0001 | 16.931 (7.136-40.174) | <0.0001 | 26.348 (10.754-64.554) | 0.036 | 2.182 (1.105-4.306) |
| θετικότητα για αντι-CCP | 0.005 | 2.903 (1.434-5.877) | <0.0001 | 4.235 (1.977-9.074) | 0.016 | 2.467 (1.232-4.94) |
| διάρκεια νόσου | 0.004 | 2.852 (1.433 -5.587) | <0.0001 | 3.984 (1.923-8.264) | 0.762 | 1.171 (0.607-2.257) |
| επίπεδα IgM RF | 0.297 | 1.857 (0.718-4.802) | 0.015 | 3.792 (1.397-10.294) | 0.839 | 1.243 (0.479-3.225) |
| θετικότητα για IgA RF | 0.021 | 2.429 (1.197-4.928) | 0.037 | 2.282 (1.111-4.688) | 0.257 | 1.59 (0.793-3.188) |
| θετικότητα για IgM RF | 0.05 | 1.653 (0.856-3.194) | 0.062 | 2.015 (1.024-3.968) | 0.067 | 1.961 (1.011-3.805) |

N: αριθμός, OR: λόγος αναλογιών, CI: διάστημα εμπιστοσύνης

Πίνακας 19. Παράγοντες της γραμμής εκκίνησης προγνωστικοί της ακτινολογικής έκβασης στη 10ετία (μονοπαραγοντική ανάλυση)

| Χαρακτηριστικά της γραμμής εκκίνησης | Τελικός βαθμός Larsen | | Τελικός N διαβρωμένων αρθρώσεων | | Ακτινολογική πρόοδος | |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------|------------------------|----------------------|---------------------|
| | τιμή p | OR (CI) | τιμή p | OR (CI) | τιμή p | OR (CI) |
| Βαθμός Larsen | <0.0001 | 17.123 (7.484-39.178) | <0.0001 | 11.421 (5.207-25.051) | 0.191 | 1.641 (0.849-3.174) |
| N διαβρωμένων αρθρώσεων | <0.0001 | 16.242 (7.035-37.498) | <0.0001 | 30.769 (12.222-77.465) | 0.046 | 1.943 (0.991-3.809) |
| θετικότητα για αντι-CCP | <0.0001 | 4.6 (2.187-9.677) | <0.0001 | 4.235 (1.977-9.074) | 0.007 | 2.75 (1.36-5.559) |
| διάρκεια νόσου | 0.001 | 3.559 (1.77 -7.143) | <0.0001 | 4.505 (2.188-9.259) | 0.026 | 2.262 (1.155-4.425) |
| επίπεδα IgM RF | 0.003 | 5.0 (1.817-13.757) | 0.005 | 4.667 (1.699-12.821) | 0.027 | 3.346 (1.255-8.921) |
| θετικότητα για IgA RF | 0.017 | 2.509 (1.232-5.109) | 0.005 | 3.0 (1.445-6.228) | 0.024 | 2.394 (1.18-4.856) |
| θετικότητα για IgM RF | 0.03 | 2.212 (1.133-4.317) | 0.011 | 2.567 (1.292-5.103) | 0.045 | 2.078 (1.069-4.041) |
| ρευματοειδή οζίδια | 0.055 | 5.241 (1.072-25.618) | 0.006 | 4.67 (1.43-18.512) | 1.0 | 1.094 (0.303-3.954) |

N: αριθμός, OR: λόγος αναλογιών, CI: διάστημα εμπιστοσύνης

Πίνακας 18. Μονοπαραγοντική ανάλυση για την ανάδειξη παραγόντων της γραμμής εκκίνησης προγνωστικών της ακτινολογικής έκβασης στη 10ετία.

| Χαρακτηριστικά γραμμής εκκίνησης | Τελικός βαθμός Larsen | | Τελικός αριθμός διαβρωμένων αρθρώσεων | | Ακτινολογική πρόοδος | |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------------|------------------------|----------------------|---------------------|
| | τιμή p | OR (CI) | τιμή p | OR (CI) | τιμή p | OR (CI) |
| Φύλο | 0.718 | 0.803 (0.372-1.736) | 0.152 | 0.526 (0.242-1.144) | 0.015 | 0.344 (0.153-0.775) |
| Ηλικία (> ή < διάμεσο) | 0.403 | 0.714 (0.37 -1.379) | 0.313 | 0.673 (0.347-1.304) | 0.505 | 0.977 (0.441-2.165) |
| Ηλικία (> ή < 65) | 0.594 | 0.69 (0.267-1.783) | 0.422 | 0.598 (0.226-1.585) | 0.46 | 0.625 (0.242-1.616) |
| Διάρκεια νόσου | 0.001 | 3.559 (1.77 -7.143) | <0.0001 | 4.505 (2.188-9.259) | 0.026 | 2.262 (1.155-4.425) |
| Κάπνισμα | 0.57 | 1.346 (0.627-2.886) | 0.101 | 2.047 (0.946-4.428) | 0.501 | 1.401 (0.652-3.009) |
| Κατανάλωση αλκοόλ | 0.856 | 0.84 (0.356-1.981) | 0.181 | 1.962 (0.833-4.621) | 0.08 | 2.397 (0.989-5.814) |
| Μορφωτικό επίπεδο | 0.728 | 1.228 (0.581-2.595) | 0.756 | 1.217 (0.567-2.612) | 0.912 | 0.893 (0.425-1.874) |
| Σωματικό βάρος | 1.0 | 0.95 (0.493-1.83) | 0.883 | 0.9 (0.466-1.738) | 1.0 | 1.002 (0.521-1.928) |
| Εμμηνόπαυση | 1.0 | 1.025 (0.454-2.314) | 0.738 | 1.263 (0.546-2.923) | 0.592 | 0.734 (0.325-1.658) |
| Τύπος αρθρικής προσβολής | 0.605 | 1.591 (0.506-5.007) | 0.832 | 0.757 (0.251-2.282) | 0.656 | 0.663 (0.218-2.018) |
| Παρουσία πρωινής δυσκαμψίας | 0.822 | 1.225 (0.504-2.975) | 0.024 | 0.322 (0.128-0.811) | 0.371 | 0.604 (0.249-1.468) |
| Διάρκεια πρωινής δυσκαμψίας | 0.52 | 0.735 (0.355-1.524) | 0.072 | 0.466 (0.218-0.998) | 0.183 | 0.569 (0.273-1.185) |
| Παρουσία γενικών συμπτωμάτων | 1.0 | 0.966 (0.435-2.146) | 1.0 | 1.076 (0.484-2.392) | 1.0 | 1.024 (0.462-2.269) |
| TJC | 1.0 | 1.014 (0.524-1.965) | 0.751 | 1.179 (0.607-2.288) | 0.916 | 1.096 (0.567-2.119) |
| TJC (28) | 0.757 | 0.85 (0.438-1.65) | 1.0 | 0.986 (0.507-1.916) | 1.0 | 1.034 (0.534-2.0) |
| SJC | 0.32 | 1.488 (0.762-2.907) | 0.467 | 1.361 (0.695-2.66) | 0.561 | 1.292 (0.662-2.519) |
| SJC (28) | 0.363 | 1.437 (0.742-2.786) | 0.17 | 1.684 (0.866-3.279) | 0.905 | 1.101 (0.57-2.123) |
| Συσφικτ. Ικανότητα ΔΕ χεριού | 0.277 | 1.545 (0.783-3.05) | 0.73 | 1.196 (0.607-2.355) | 1.0 | 0.981 (0.502-1.918) |
| Συσφικτ. Ικανότητα ΑΡ χεριού | 0.293 | 1.522 (0.775-2.988) | 0.521 | 1.323 (0.673-2.6) | 0.81 | 0.87 (0.446-1.694) |
| Εκτίμηση πόνου από ασθενή | 0.988 | 0.934 (0.464-1.88) | 0.46 | 0.717 (0.352-1.46) | 0.283 | 0.638 (0.315-1.292) |
| Εκτίμηση νόσου από εξεταστή | 1.0 | 1.049 (0.538-2.049) | 1.0 | 0.957 (0.489-1.873) | 1.0 | 1.025 (0.526-1.996) |
| Προσβολή ΑΜΣΣ | 1.0 | 1.197 (0.331-4.327) | 1.0 | 0.847 (0.229-3.142) | 1.0 | 1.094 (0.303-3.954) |
| Εξωαρθρικές εκδηλώσεις | 0.419 | 1.387 (0.718-2.678) | 0.193 | 1.643 (0.846-3.19) | 0.31 | 0.673 (0.349-1.299) |
| Ρευματοειδή οζίδια | 0.055 | 5.241 (1.072-25.618) | 0.006 | 4.67 (1.43-18.512) | 1.0 | 1.094 (0.303-3.954) |
| ΤΚΕ (> ή < διάμεσο) | 0.495 | 1.33 (0.689-2.564) | 0.629 | 0.803 (0.415-1.553) | 0.873 | 0.897 (0.466-1.724) |
| ΤΚΕ (> ή < 20) | 0.076 | 2.907 (0.995-8.475) | 0.544 | 1.529 (0.571-4.098) | 0.315 | 1.859 (0.694-4.975) |
| CRP (> ή < διάμεσο) | 0.275 | 1.527 (0.789-2.959) | 1.0 | 1.014 (0.524-1.965) | 0.706 | 0.833 (0.432-1.608) |
| CRP (> ή < 10) | 0.387 | 1.425 (0.728-2.786) | 0.564 | 0.775 (0.397-1.513) | 1.0 | 1.032 (0.531-2.004) |
| Hct | 0.264 | 1.54 (0.796-2.978) | 0.674 | 0.82 (0.423-1.588) | 0.978 | 0.937 (0.487-1.804) |
| Hb | 1.0 | 0.983 (0.509-1.898) | 0.479 | 0.744 (0.384-1.442) | 0.817 | 0.875 (0.454-1.688) |
| DAS-28 | 0.466 | 1.353 (0.699-2.618) | 0.612 | 1.256 (0.648-2.439) | 0.78 | 1.163 (0.602-2.242) |
| Παρουσία αντι-CCP | <0.0001 | 4.6 (2.187-9.677) | <0.0001 | 4.235 (1.977-9.074) | 0.007 | 2.75 (1.36-5.559) |
| Επίπεδα αντι-CCP | 0.747 | 0.769 (0.306-1.936) | 1.0 | 1.026 (0.415-2.535) | 0.131 | 2.291 (0.895-5.867) |
| Παρουσία IgA RF | 0.017 | 2.509 (1.232-5.109) | 0.005 | 3.0 (1.445-6.228) | 0.024 | 2.394 (1.18-4.856) |
| Επίπεδα IgA RF | 0.062 | 3.306 (1.081-10.113) | 0.855 | 1.273 (0.445-3.639) | 0.579 | 1.569 (0.537-4.582) |
| Παρουσία IgM RF | 0.03 | 2.212 (1.133-4.317) | 0.011 | 2.567 (1.292-5.103) | 0.045 | 2.078 (1.069-4.041) |
| Επίπεδα IgM RF | 0.003 | 5.0 (1.817-13.757) | 0.005 | 4.667 (1.699-12.821) | 0.027 | 3.346 (1.255-8.921) |
| Παρουσία ANA | 0.05 | 0.47 (0.234-0.945) | 0.089 | 0.516 (0.257-1.035) | 0.789 | 1.164 (0.592-2.287) |
| Βαθμός Larsen | <0.0001 | 17.123 (7.484-39.178) | <0.0001 | 11.421 (5.207-25.051) | 0.191 | 1.641 (0.849-3.174) |
| Αριθμός διαβρωμένων αρθρώσεων | <0.0001 | 16.242 (7.035-37.498) | <0.0001 | 30.769 (12.222-77.465) | 0.046 | 1.943 (0.991-3.809) |

μοντέλο αυτό, ο βαθμός Larsen, ο αριθμός των διαβρωμένων αρθρώσεων, καθώς επίσης και τα αντισώματα αντι-CCP παρουσίασαν μία σημαντική και ανεξάρτητη συσχέτιση με το βαθμό Larsen της 10ετίας (Πίνακας 22).

Πίνακας 20. Προγνωστικοί παράγοντες του τελικού ακτινολογικού βαθμού στη 10ετία.

| | ευαισθησία | ειδικότητα | (+) προγνωστική αξία | (-) προγνωστική αξία |
|---------------------------------------|------------|------------|----------------------------|----------------------------|
| Αρχικός βαθμός Larsen | 80.3% | 80.8% | 77.9% | 82.9% |
| Αρχικός αριθμός διαβρωμένων αρθρώσεων | 72.7% | 85.9% | 81.4% | 78.8% |
| Αντι-CCP | 75.4% | 60% | 60.5% | 75% |
| IgA RF | 56.1% | 66.2% | 56.1% | 66.2% |
| IgM RF | 60% | 58.2% | 54.2% | 63.9% |
| Επίπεδα IgM RF | 75% | 62.5% | 71.4% | 66.7% |
| Διάρκεια νόσου | 71.2% | 59% | 59.5% | 70.8% |

Πίνακας 21. Προγνωστικοί παράγοντες της ακτινολογικής εξέλιξης κατά τη 10ετή περίοδο παρακολούθησης

| | ευαισθησία | ειδικότητα | (+) προγνωστική αξία | (-) προγνωστική αξία |
|---------------------------------------|------------|------------|----------------------------|----------------------------|
| Αντι-CCP | 61.1% | 55.6% | 57.9% | 58.8% |
| IgA RF | 55% | 66.2% | 57.9% | 63.5% |
| IgM RF | 59.4% | 58.7% | 56.9% | 61.1% |
| Επίπεδα IgM RF | 67.6% | 62.9% | 65.8% | 64.7% |
| Διάρκεια νόσου | 65.2% | 54.7% | 57% | 63.1% |
| Αρχικός αριθμός διαβρωμένων αρθρώσεων | 49.3% | 66.7% | 57.6% | 58.8% |

Πίνακας 22. Ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης.
Εξαρτημένη μεταβλητή: Βαθμός Larsen στο 10^ο έτος

| Ανεξάρτητες μεταβλητές | τιμή p | OR | 95% C.I. | |
|------------------------------------|--------|-------|---------------|--------------|
| | | | κατώτερο όριο | άνωτερο όριο |
| Αρχικός βαθμός Larsen | 0.001 | 6.960 | 2.262 | 21.417 |
| Αρχικός αριθμός διαβρωμ. αρθρώσεων | 0.028 | 3.579 | 1.145 | 11.188 |
| Θετικότητα για αντι-CCP | 0.029 | 3.142 | 1.127 | 8.758 |
| Θετικότητα για IgM RF | 0.488 | 1.435 | 0.517 | 3.982 |
| Διάρκεια νόσου | 0.330 | 0.987 | 0.961 | 1.013 |

OR: λόγος αναλογιών, CI: διάστημα εμπιστοσύνης

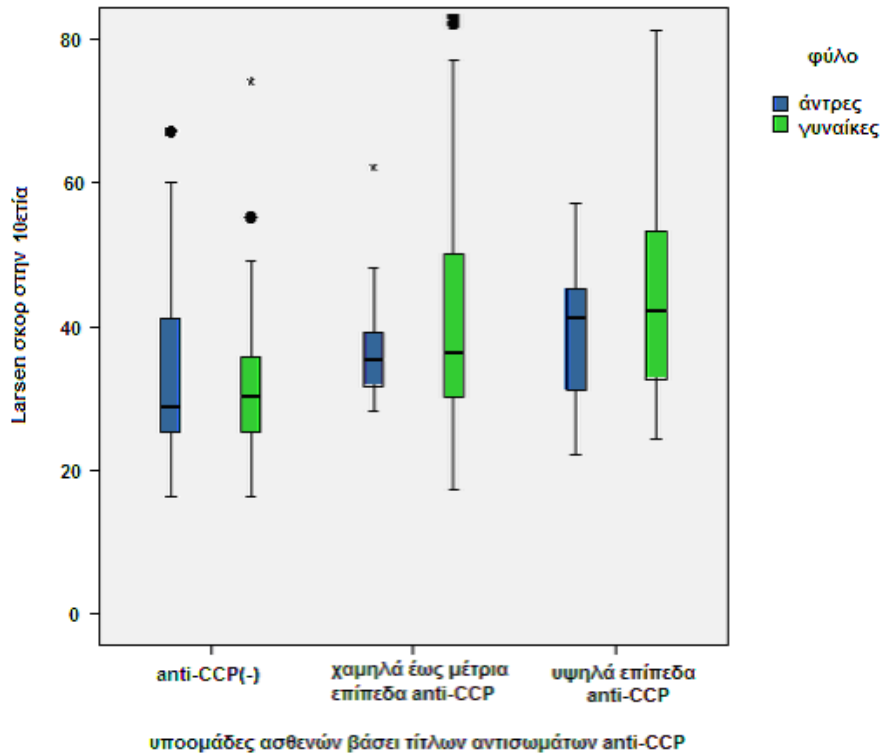
VIII. Συσχετίσεις ανάμεσα στα επίπεδα των ορολογικών δεικτών και της ακτινολογικής καταστροφής

Μετά το διαχωρισμό των ασθενών σε ομάδες ανάλογα με τα επίπεδα των αντισωμάτων αντι-CCP, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα των εν λόγω αντισωμάτων (>200 U/ml, n=35) είχαν υψηλότερο βαθμό Larsen και μεγαλύτερο αριθμό διαβρωμένων αρθρώσεων σε όλες τις χρονικές στιγμές και παρουσίαζαν χειρότερη ακτινολογική πορεία νόσου από ό,τι οι ασθενείς με χαμηλά έως μέτρια επίπεδα των αντισωμάτων αντι-CCP (25-200 U/ml, n=41) και ακόμη περισσότερο από ό,τι οι ασθενείς με αρνητικά αντισώματα αντι-CCP (<25 U/ml, n=60). Όλες οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές ($p < 0.05$) (Πίνακας 23). Για παράδειγμα, η μέση τιμή \pm SD του βαθμού Larsen στη γραμμή εκκίνησης, στην 5ετία και στη 10ετία ήταν αντίστοιχα 21.94 ± 11.81 , 32.04 ± 13.17 και 42.54 ± 18.64 στην ομάδα των ασθενών με υψηλά επίπεδα των αντισωμάτων αντι-CCP, 19.21 ± 14.89 , 29.27 ± 15.96 και 38.9 ± 17.95 στην ομάδα των ασθενών με χαμηλά έως μέτρια επίπεδα των αντισωμάτων αντι-CCP και 12.52 ± 8.72 , 21.29 ± 12.1 και 27.35 ± 13.46 στην ομάδα των ασθενών με αρνητικά αντισώματα αντι-CCP.

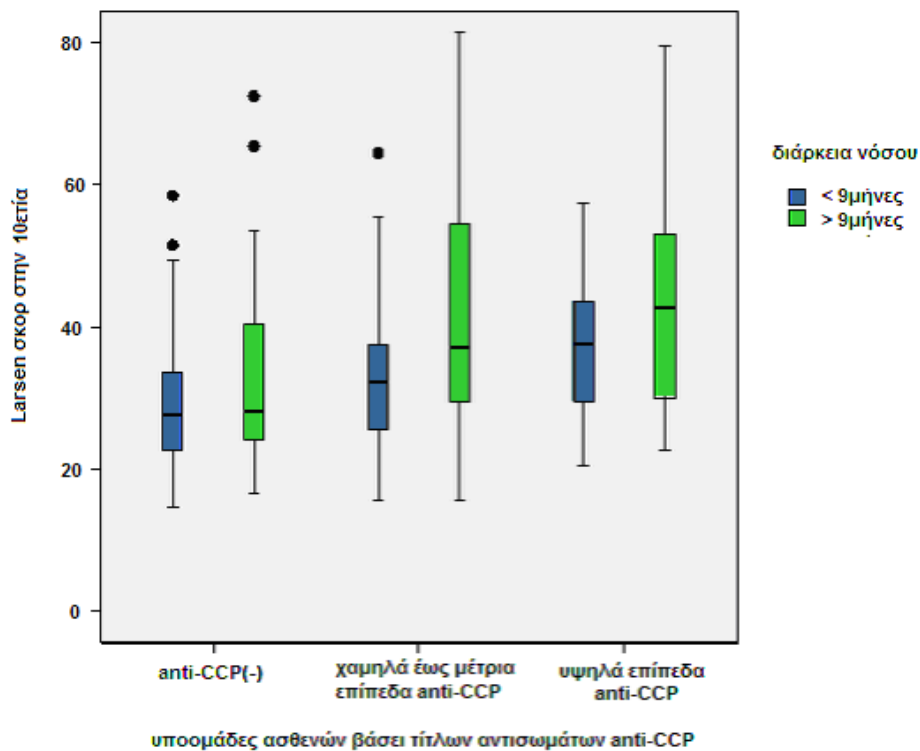
Πίνακας 23. Διαφορές στην ακτινολογική έκβαση μεταξύ ασθενών με διαφορετικά επίπεδα αντισωμάτων αντι-CCP.

| | Επίπεδα αντισωμάτων αντι-CCP | | |
|--|------------------------------|-------------------|-------------------|
| | >200 U/ml | 25-200 U/ml | <25 U/ml |
| Αρχικός βαθμός Larsen | 21.94 ± 11.81 | 19.21 ± 14.89 | 12.52 ± 8.72 |
| Βαθμός Larsen στην 5ετία | 32.04 ± 13.17 | 29.27 ± 15.96 | 21.29 ± 12.1 |
| Βαθμός Larsen στη 10ετία | 42.54 ± 18.64 | 38.9 ± 17.95 | 27.35 ± 13.46 |
| Ακτινολογική εξέλιξη (Μεταβολή βαθμού Larsen) κατά την 5ετία | 14.09 ± 7.21 | 10.06 ± 4.91 | 8.77 ± 6.47 |
| Ακτινολογική εξέλιξη (Μεταβολή βαθμού Larsen) κατά τη 10ετία | 25.66 ± 12.63 | 18.9 ± 7.45 | 16.17 ± 10.5 |
| Αρχικός αριθμός διαβρωμένων αρθρώσεων | 2.17 ± 2.17 | 2.06 ± 2.9 | 0.95 ± 1.42 |
| Αριθμός διαβρωμένων αρθρώσεων στην 5ετία | 4.94 ± 2.86 | 3.94 ± 3.15 | 2.26 ± 2.28 |
| Αριθμός διαβρωμένων αρθρώσεων στη 10ετία | 6.49 ± 4.11 | 5.73 ± 3.81 | 3.08 ± 2.88 |
| Αύξηση αριθμού διαβρωμένων αρθρώσεων κατά την 5ετία | 2.77 ± 1.8 | 1.88 ± 1.4 | 1.31 ± 1.37 |
| Αύξηση αριθμού διαβρωμένων αρθρώσεων κατά τη 10ετία | 4.31 ± 2.98 | 3.41 ± 2.1 | 2.23 ± 2.17 |

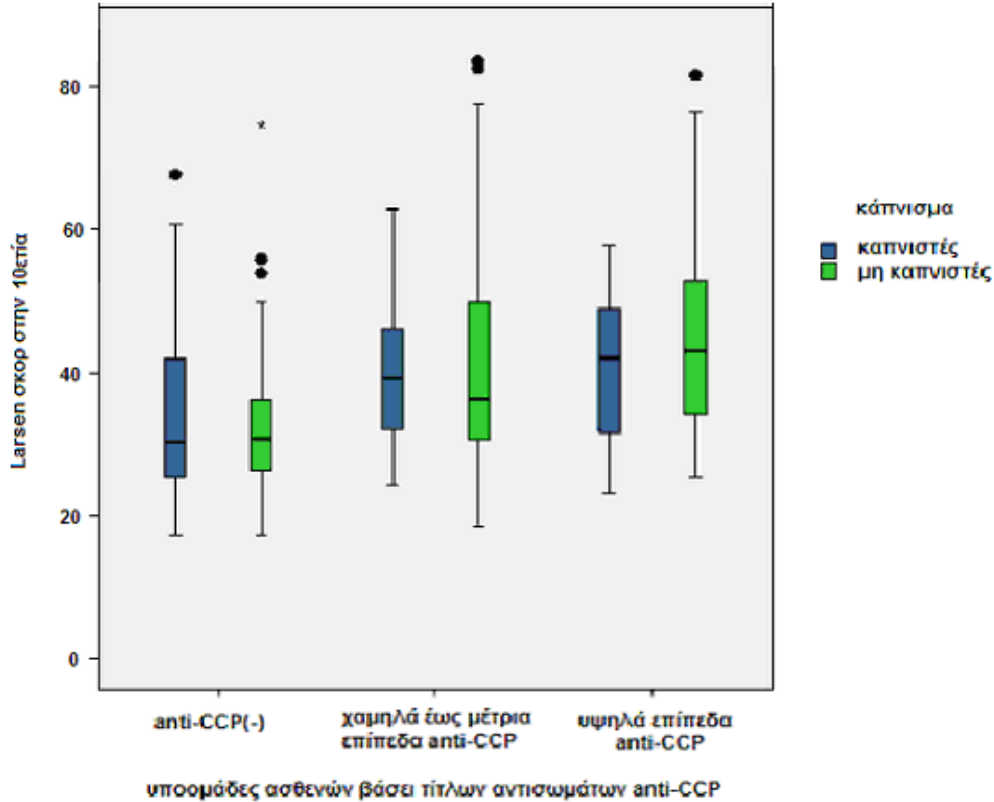
Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν κατά τη σύγκριση των ασθενών μετά κατηγοριοποίηση αυτών σε ομάδες είτε βάσει του ισότυπου IgA RF είτε βάσει του IgM RF (μη εμφανή δεδομένα). Στις Εικόνες 43-48 παρίστανται σχηματικά η κατανομή του βαθμού Larsen στη 10ετία μεταξύ των τριών ομάδων με τα διαφορετικά επίπεδα αντισωμάτων αντι-CCP, μετά περαιτέρω κατηγοριοποίηση βάσει του φύλου, της παρουσίας ρευματοειδών οζιδίων, της διάρκειας νόσου, του καπνίσματος, του IgA και του IgM RF.



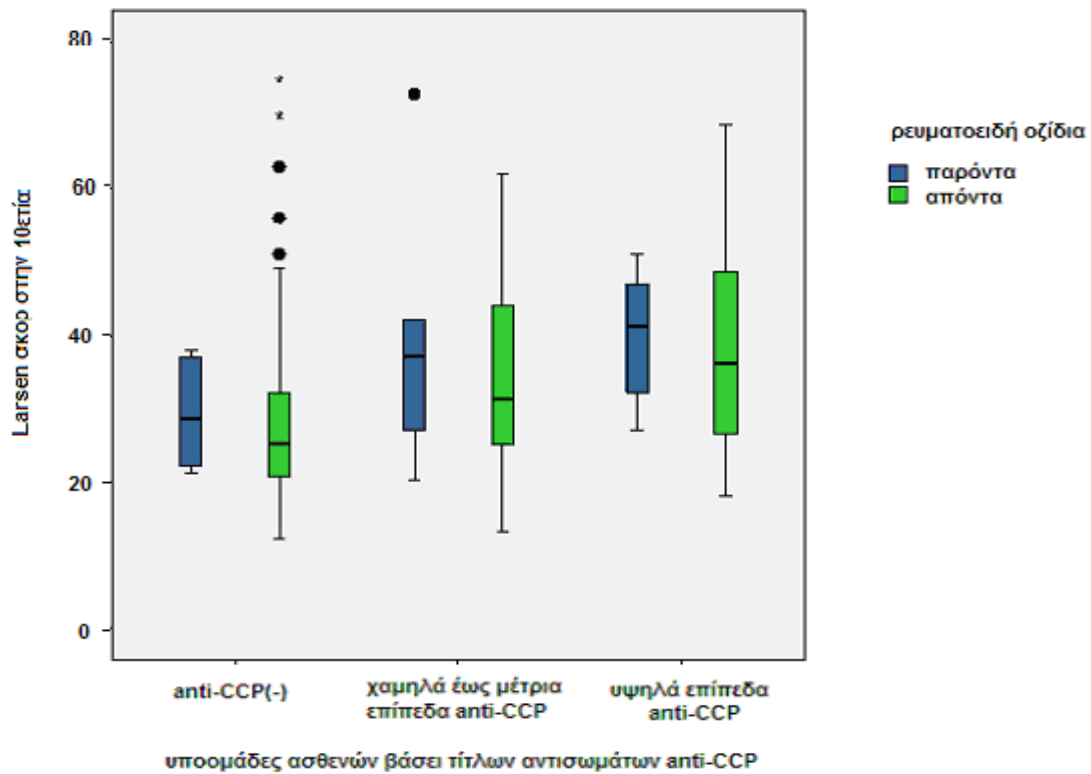
Εικόνα 43. Σχηματική παράσταση κατανομής του βαθμού Larsen στη 10ετία μεταξύ υποομάδων ασθενών κατηγοριοποιημένων βάσει των τίτλων των αντισωμάτων anti-CCP και του φύλου.



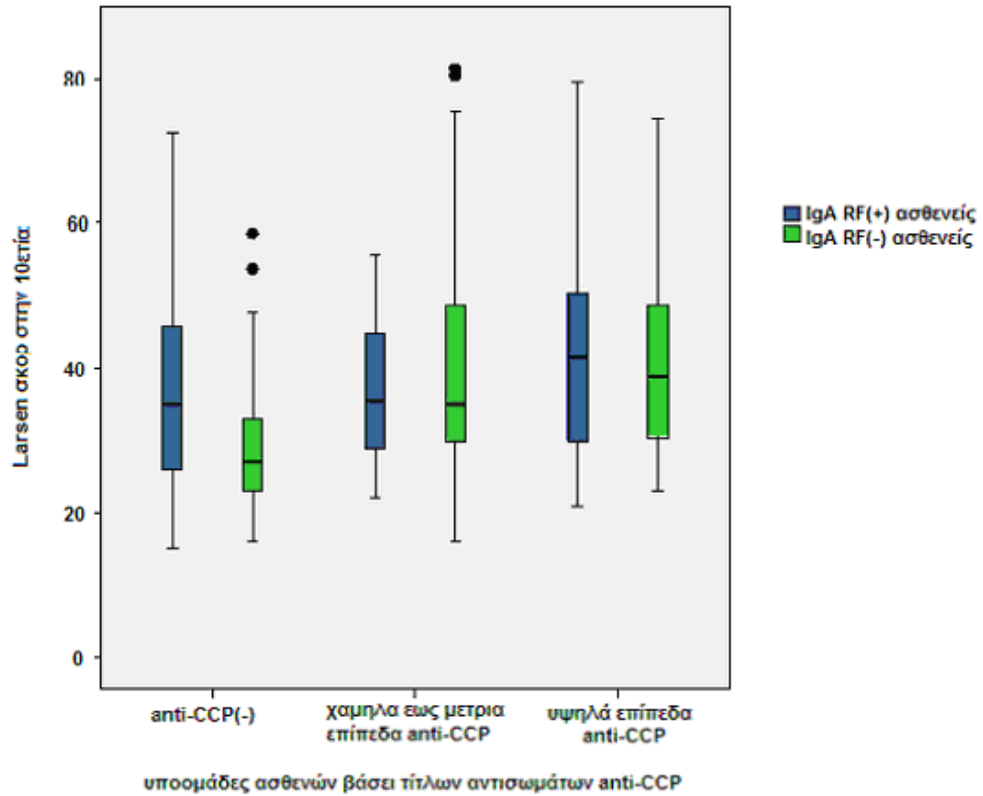
Εικόνα 44. Σχηματική παράσταση κατανομής του βαθμού Larsen στη 10ετία μεταξύ υποομάδων ασθενών κατηγοριοποιημένων βάσει των τίτλων των αντισωμάτων anti-CCP και της διάρκειας νόσου.



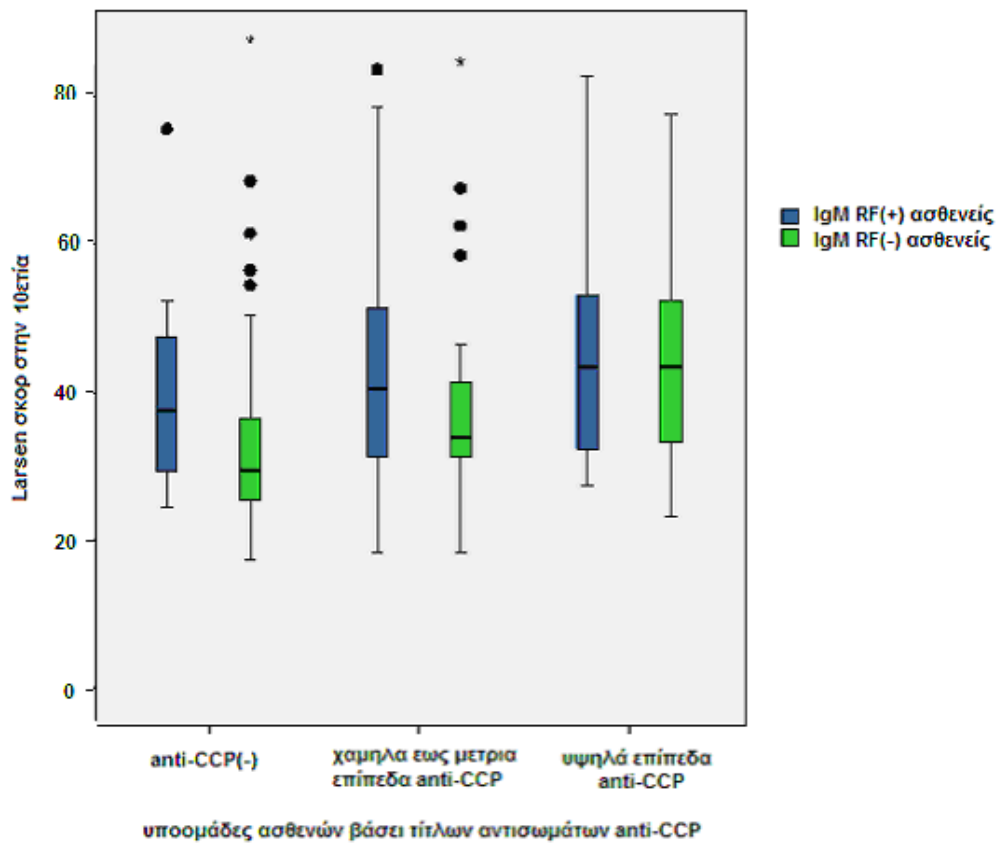
Εικόνα 45. Σχηματική παράσταση κατανομής του βαθμού Larsen στη 10ετία μεταξύ υποομάδων ασθενών κατηγοριοποιημένων βάσει των τίτλων των αντισωμάτων anti-CCP και καπνίσματος.



Εικόνα 46. Σχηματική παράσταση κατανομής του βαθμού Larsen στη 10ετία μεταξύ υποομάδων ασθενών κατηγοριοποιημένων βάσει των τίτλων των αντισωμάτων anti-CCP και της παρουσίας ρευματοειδών οζίδιων.



Εικόνα 47. Σχηματική παράσταση κατανομής του βαθμού Larsen στη 10ετία μεταξύ υποομάδων ασθενών κατηγοριοποιημένων βάσει των τίτλων των αντισωμάτων αντι-CCP και του IgA RF.



Εικόνα 48. Σχηματική παράσταση κατανομής του βαθμού Larsen στη 10ετία μεταξύ υποομάδων ασθενών κατηγοριοποιημένων βάσει των τίτλων των αντισωμάτων αντι-CCP και του IgM RF.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Την τελευταία δεκαετία νέες αποτελεσματικές θεραπείες είναι διαθέσιμες στη ΡΑ, οι οποίες στοχεύουν στην καταστολή της φλεγμονώδους διαδικασίας και στην καθυστέρηση της δομικής καταστροφής της άρθρωσης. Αξιόπιστοι προγνωστικοί παράγοντες απαιτούνται για την πρόβλεψη της πιθανότερης πορείας νόσου και έκβασης σε κάθε ασθενή και κατ' επέκταση για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Μολονότι πολλές μελέτες έχουν διενεργηθεί έως σήμερα με σκοπό τον καθορισμό προγνωστικών παραγόντων πτωχής ακτινολογικής έκβασης, υπάρχουν αρκετές ασυμφωνίες μεταξύ των αποτελεσμάτων τους. Ο πρωταρχικός σκοπός της παρούσας μελέτης παρατήρησης ήταν η διερεύνηση προγνωστικών παραγόντων της ακτινολογικής έκβασης στη ΡΑ.

Από την ανάλυση των δεδομένων βρέθηκε ότι ο ισχυρότερος και ταυτόχρονα ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας αυξημένης ακτινολογικής καταστροφής στη 10ετία ήταν ο αρχικός βαθμός Larsen. Ο αριθμός των διαβρωμένων αρθρώσεων στη γραμμή εκκίνησης ήταν επίσης ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας στην ανάλυση της λογιστικής παλινδρόμησης. Γενικά, ο αρχικός βαθμός Larsen ήταν προγνωστικός του τελικού βαθμού Larsen και του αριθμού των διαβρωμένων αρθρώσεων και στην 5ετία και στην 10ετία, ενώ ο αριθμός των διαβρωμένων αρθρώσεων στη γραμμή εκκίνησης ήταν προγνωστικός όλων των τελικών παραμέτρων ακτινολογικής έκβασης, συμπεριλαμβανομένης της προόδου των ακτινολογικών βλαβών με την πάροδο του χρόνου. Η πρώιμη ακτινολογική καταστροφή έχει συσχετιστεί με την πιθανότητα της επακόλουθης επιδείνωσης της δομικής βλάβης της άρθρωσης σε πολλές βραχυπρόθεσμες (225, 234, 238, 281) και σε αρκετές μακροπρόθεσμες (113, 222, 223) μελέτες. Η προγνωστική αξία του αρχικού ακτινολογικού βαθμού μακροπρόθεσμα έχει ήδη προταθεί από τους Kaarela και συν. (222), καθώς επίσης από τους Lindqvist και συν. στη 10ετή μελέτη τους

(113). Σε μία πρόσφατη μελέτη παρουσιάστηκαν παρόμοια αποτελέσματα, σύμφωνα με τα οποία ο κατά van der Heijde τροποποιημένος βαθμός διάβρωσης Sharp στη γραμμή εκκίνησης ήταν ο καλύτερος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας του ακτινολογικού βαθμού στη 10ετία (223).

Στην παρούσα μελέτη, η θετικότητα για τα αντισώματα αντι-CCP στη γραμμή εκκίνησης συσχετίστηκε ισχυρά με τις τελικές ακτινολογικές παραμέτρους. Η ανάλυση της λογιστικής παλινδρόμησης όρισε τα αντισώματα αντι-CCP ως έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα του υψηλού βαθμού Larsen στη 10ετία. Η παρουσία των αντισωμάτων αντι-CCP έχει προταθεί ως ένας ισχυρός και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας από πάρα πολλές μελέτες (109, 224, 234, 238, 300, 328, 329, 331, 332), ενώ μόνο δύο μελέτες δεν υποστηρίζουν πλήρως αυτή τη συσχέτιση (343, 344). Τα επίπεδα των αντισωμάτων αντι-CCP έχουν επίσης συσχετιστεί με την ακτινολογική πρόοδο (224). Όπως αναφέρθηκε στα αποτελέσματά μας, οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων αντι-CCP παρουσίαζαν υψηλότερο βαθμό ακτινολογικής βλάβης από ό,τι οι ασθενείς με χαμηλά έως μέτρια επίπεδα ή οι ασθενείς με αρνητικά αντισώματα αντι-CCP.

Η παρουσία του RF, είτε του IgA είτε του IgM ισότυπου, συσχετίστηκε με τον τελικό βαθμό Larsen στην κοόρτη των ασθενών μας, αλλά ο IgM RF δεν βρέθηκε να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα στην ανάλυση της λογιστικής παλινδρόμησης. Ο IgA RF δεν επελέγη να συμπεριληφθεί στο μοντέλο. Η προγνωστική αξία του RF έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές μελέτες και αφορά κυρίως τους δύο αυτούς ισότυπους (100, 103, 177, 223, 224, 265, 266, 318-322). Εντούτοις, η Kaarela (222) δεν αναγνώρισε το RF ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα, ενώ ο Lindqvist στη μελέτη παρατήρησής του (328) έδειξε ότι ο RF, ανεξάρτητα από τον ισότυπο, δεν ήταν προγνωστικός παράγοντας της ακτινολογικής πρόοδου. Οι μελέτες που συγκρίνουν την προγνωστική αξία των δύο ισότυπων συμπεραίνουν ότι ο IgA είναι καλύτερος από τον IgM RF (254, 329, 330). Στην παρούσα μελέτη επίσης παρατηρήθηκε μία μικρή υπεροχή του IgA RF.

Στην μονοπαραγοντική ανάλυση, η διάρκεια της νόσου συσχετίστηκε ισχυρά με τον τελικό ακτινολογικό βαθμό, αλλά η εν λόγω παράμετρος δεν ταυτοποιήθηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας στην ανάλυση της λογιστικής παλινδρόμησης. Η διάρκεια νόσου αποτελεί έναν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα της ακτινολογικής καταστροφής και οι μελέτες έχουν δείξει ότι η μακράς διάρκειας

αθεράπευτη νόσος μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή δομική καταστροφή των αρθρώσεων (239, 240).

Στη μελέτη μας, οι δημογραφικοί παράμετροι όπως η ηλικία στην έναρξη της νόσου, το φύλο και το κάπνισμα τσιγάρου δεν συσχετίστηκαν με τις τελικές ακτινολογικές παραμέτρους. Υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία όσον αφορά το ρόλο αυτών των παραγόντων στην πρόγνωση της ακτινολογικής έκβασης. Το θήλυ φύλο έχει ταυτοποιηθεί ως ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της ακτινολογικής προόδου σε αρκετές μελέτες (224, 233), ενώ το άρρεν φύλο έχει προταθεί ως ένας προγνωστικός παράγοντας ύφεσης (234). Τα αποτελέσματα αυτά δεν έχουν επιβεβαιωθεί από άλλες αναφορές (235). Η μεγάλη ηλικία στην έναρξη της νόσου συσχετίστηκε με την ακτινολογική πρόοδο στην μακροπρόθεσμη μελέτη των Kaarela και συν. (222), όμως, αυτό δεν συνέβη σε άλλες μελέτες (220, 221, 223, 224). Υπάρχουν επίσης αντικρουόμενα αποτελέσματα στην βιβλιογραφία όσον αφορά το ρόλο του καπνίσματος στην πρόγνωση της ακτινολογικής έκβασης. Αρκετοί ερευνητές έχουν προτείνει μία χρονο- και δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση ανάμεσα στην ακτινολογική καταστροφή και το κάπνισμα (249-253). Αντιθέτως, το κάπνισμα δεν έχει συσχετισθεί με την ακτινολογική καταστροφή σε άλλες μελέτες (255, 256, 257).

Καμία από τις κλινικές παραμέτρους στη γραμμή εκκίνησης δεν βρέθηκε να συσχετίζεται είτε με τις τελικές ακτινολογικές παραμέτρους είτε με την ακτινολογική πρόοδο. Η προγνωστική αξία των κλινικών παραμέτρων παραμένει ασαφής στη βιβλιογραφία. Για παράδειγμα, ενώ ο αρχικός αριθμός των οίδηματωδών αρθρώσεων έχει προταθεί ως ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της ακτινολογικής προόδου (222), άλλες μελέτες δεν συμφωνούν με αυτό (109, 223). Επιπρόσθετα, παρατηρήσαμε ότι ο μέσος αριθμός των οίδηματωδών αρθρώσεων κατά τη διάρκεια της συνολικής χρονικής περιόδου παρατήρησης συσχετιζόταν με τον τελικό βαθμό Larsen και τον τελικό αριθμό των διαβρωμένων αρθρώσεων. Τα ευρήματα αυτά είναι σε συμφωνία με εκείνα των Machold και συν. (109), οι οποίοι παρατήρησαν ότι, αν και καμία από τις κλινικές μεταβλητές στην έναρξη δεν ήταν προγνωστική της ακτινολογικής προόδου, τα συσσωρευτικά μέτρα της κλινικής ενεργότητας συμπεριλαμβανομένου του μέσου αριθμού των αρθρώσεων ήταν προγνωστικά.

Η παρουσία των ρευματοειδών οζιδίων κατά την εκκίνηση βρέθηκε να συσχετίζεται με τον αριθμό των διαβρωμένων αρθρώσεων. Τα αποτελέσματά μας επιβεβαιώνουν την περιγραφείσα κι από άλλους μελετητές (236, 274) σχέση μεταξύ

οξειδίων και διαβρωτικής νόσου. Ωστόσο, η αναιμία χρόνιας νόσου, μία άλλη εξωαρθρική εκδήλωση της RA που έχει αναφερθεί ότι πιθανά προβλέπει την ακτινολογική καταστροφή (236), δεν βρέθηκε να σχετίζεται με την ακτινολογική έκβαση.

Τα αρχικά επίπεδα των δεικτών φλεγμονής δεν συσχετίστηκαν είτε με τις τελικές ακτινολογικές παραμέτρους είτε με την ακτινολογική πρόοδο στη μελέτη μας. Αν και η ΤΚΕ έχει προταθεί ως ένας προγνωστικός παράγοντας της ακτινολογικής επιδείνωσης και στις βραχυπρόθεσμες (225, 236, 281, 282) και στις μακροπρόθεσμες (100, 222-224) αναφορές, τα αποτελέσματά μας δεν ήταν σε συμφωνία με αυτό. Μία εξήγηση για την ασυμφωνία αυτή θα μπορούσε να είναι το γεγονός ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών ήταν ήδη υπό θεραπεία με DMARDs κατά τη στιγμή της προσέλευσης στο κέντρο μας, γεγονός το οποίο θα μπορούσε να έχει οδηγήσει σε μία μείωση των επιπέδων της ΤΚΕ. Τα αρχικά επίπεδα της CRP επίσης δεν βρέθηκαν να είναι προγνωστικά για τον τελικό βαθμό Larsen ή την ακτινολογική πρόοδο. Η προγνωστική αξία των επιπέδων της CRP έχει προταθεί από αρκετές μελέτες (225, 238, 288, 289), αλλά αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί από άλλες (222, 223, 291). Είναι ωστόσο αξιοσημείωτο ότι στην παρούσα μελέτη όπως και σε άλλες αναφορές (109, 261, 288, 292) η μέση τιμή της συγκέντρωσης της CRP με την πάροδο των ετών συσχετιζόταν στατιστικώς σημαντικά με τον τελικό βαθμό Larsen και τον αριθμό των διαβρωμένων αρθρώσεων.

Στη μελέτη μας, η διάμεση τιμή του βαθμού Larsen στη γραμμή εκκίνησης ήταν 12, ενώ στη μελέτη των Lindqvist και συν. (113), στην οποία ο βαθμός Larsen εκπορευόταν από την εκτίμηση ακτινογραφιών χεριών και ποδιών (εύρος 0-200), ήταν 6. Η διαφορά αυτή μπορεί να εξηγηθεί από τη βραχύτερη διάρκεια νόσου των ασθενών στην τελευταία μελέτη. Η διάμεση τιμή του βαθμού Larsen έφτασε το 22 μετά από 5 έτη και το 30 μετά από 10 έτη στη μελέτη μας. Οι τιμές αυτές είναι χαμηλότερες από εκείνες της μελέτης των Lindqvist και συν. (113), όπου η διάμεση τιμή της βαθμολογίας Larsen μετά την 5ετία έφτασε το 41 και μετά την 10ετία ήταν 54. Οι συγκρίσεις με άλλες μακρόχρονες μελέτες είναι δύσκολη, δεδομένου ότι εκείνες χρησιμοποιούν το σύστημα Sharp ή τις τροποποιήσεις του. Το ποσοστό των ασθενών που δεν παρουσίαζε καμία οστική διάβρωση κατά τη γραμμή εκκίνησης ήταν 25%, υψηλότερο από το 16.9% που αναφέρεται στη μελέτη των Courvoisier και συν. (223) ή το 4% στη μελέτη των Lindqvist και συν. (113). Ωστόσο, το ποσοστό των ασθενών με διαβρωτική νόσο στην 5ετία ήταν 81.9%, παρόμοιο με εκείνο που

παρατηρήθηκε από άλλους ερευνητές (110). Οι χαμηλότερες βαθμολογίες ακτινολογικών βλαβών που καταγράφηκαν στην κοόρτη των ασθενών μας είναι σε συμφωνία με επιδημιολογικές αναφορές οι οποίες δεικνύουν ότι στους Μεσογειακούς Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, η πορεία της ΡΑ είναι ηπιότερη, με λιγότερο σοβαρή ακτινολογική καταστροφή από ό,τι στους πληθυσμούς της Βόρειας Ευρώπης (527). Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται σε γενετικές διαφορές μεταξύ των εθνικοτήτων (299, 528-532) ή στην έκθεση σε διαφορετικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως είναι το κλίμα, η διαίτα κ.ά. (533, 534). Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε ότι ο μέσος ετήσιος ρυθμός της ακτινολογικής προόδου ήταν υψηλότερος κατά τη διάρκεια των πρώτων 5 ετών παρά κατά τη διάρκεια των επόμενων 5 ετών ($p=0.001$). Η παρατήρηση αυτή είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα προηγούμενων αναφορών (108, 112, 113).

Ένας περιορισμός στην παρούσα μελέτη είναι ότι οι αναλύσεις βασίζονται αποκλειστικά στις ακτινογραφίες των χεριών και των καρπών, ενώ άλλες αρθρώσεις δεν έχουν συμπεριληφθεί στην εκτίμηση. Το μειονέκτημα αυτό σταθμίζεται από το γεγονός ότι οι ακτινολογικές βλάβες στις συγκεκριμένες αρθρώσεις θεωρούνται αντιπροσωπευτικές της συνολικής αρθρικής καταστροφής. Ένας δεύτερος περιορισμός είναι η απουσία γενετικών δεδομένων. Ωστόσο, η γονοτυπική ανάλυση των αλληλίων HLA-DRB1 αφενός απαιτεί την κατανάλωση χρόνου και χρήματος αφετέρου δεν αποτελεί μέρος της συνήθους κλινικής πρακτικής. Επιπλέον, δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο μη μετρήσιμοι αστάθμητοι παράγοντες να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα της αναδρομικής μελέτης μας. Η επιλογή των ασθενών βάσει της υποχρεωτικής παρουσίας ακτινογραφιών στις 3 χρονικές στιγμές είναι πιθανό να έχει οδηγήσει στον αποκλεισμό ασθενών με λιγότερη ή σοβαρότερη ακτινολογική εξέλιξη. Η θεραπεία των ασθενών της μελέτης μας βασίστηκε αμιγώς στα DMARDs και δεν έγινε χρήση των βιολογικών παράγοντων, γεγονός που μπορεί να επηρέασε δυσμενώς την έκβαση των ασθενών. Σκόπιμη είναι φυσικά η σύγκριση της πορείας και της έκβασης της ΡΑ μακροπρόθεσμα μεταξύ ασθενών υπό αποκλειστική θεραπεία με DMARDs και ασθενών υπό βιολογική θεραπεία. Μία τέτοια εργασία βρίσκεται σε εξέλιξη στο Τμήμα μας.

Από τα αποτελέσματα λοιπόν της παρούσας εργασίας συμπεραίνεται ότι, παρά την κλινική βελτίωση, η ακτινολογική καταστροφή συνεχίζεται με την πάροδο του χρόνου εξαιτίας της υποκείμενης φλεγμονώδους διαδικασίας. Η πρόιμη ακτινολογική καταστροφή και τα αυτοαντισώματα αντι-CCP αποτελούν τους κύριους

προγνωστικούς παράγοντες της πτωχής ακτινολογικής έκβασης μακροπρόθεσμα. Νέες θεραπευτικές στρατηγικές απαιτούνται με σκοπό να επιτύχουμε την κλινική ύφεση της νόσου και την αναστολή της προόδου της δομικής καταστροφής της άρθρωσης ιδιαίτερα στους ασθενείς με δυσμενείς προγνωστικούς δείκτες.

Συνοψίζοντας τα δεδομένα περί των προγνωστικών δεικτών της ακτινολογικής καταστροφής στη ΡΑ, διάφοροι δημογραφικοί, γενετικοί, κλινικοί, εργαστηριακοί, ανοσολογικοί και απεικονιστικοί προγνωστικοί παράγοντες έχουν αναγνωριστεί ως τώρα για την εμπλοκή τους στην ακτινολογική εξέλιξη της αρθρικής βλάβης. Παρόλα αυτά, η χρήση τους περιορίζεται από βέβαια μειονεκτήματα. Πρώτα από όλα, η προγνωστική τους αξία δεν είναι απόλυτη, το οποίο σημαίνει ότι ένας ασθενής που έχει ένα δεδομένο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα μπορεί να διάγει μία απροσδόκητα ήπια πορεία νόσου ή να ανταποκριθεί καλά στη θεραπεία, ενώ ένας άλλος ασθενής στον οποίο ο προγνωστικός αυτός παράγοντας απουσιάζει μπορεί να εμφανίζει μία σοβαρή μορφή της νόσου. Επιπλέον, η πολυπλοκότητα των προγνωστικών παραγόντων και η ποικιλία των συνδυασμών τους σε κάθε ασθενή, καθιστούν σχεδόν ακατόρθωτο το να προκαταλάβουμε από την αρχή πως ένας ασθενής θα συνεχίσει στο πρώιμο και απώτερο μέλλον. Δεύτερον, μία πληθώρα τέτοιων προγνωστικών παραγόντων δεν έχει ενσωματωθεί σε προγνωστικά μοντέλα της νόσου και δεν έχει δοκιμαστεί σε προοπτικές δοκιμές παρατήρησης. Σύμφωνα με τα όσα γνωρίζουμε, ολιγάριθμα προγνωστικά μοντέλα για τη διαβρωτική αρθρίτιδα έχουν περιγραφεί (224, 281, 333, 392, 393). Έτσι, προς το παρόν, δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που να εδραιώνουν στρατηγικές θεραπείας βάσει προγνωστικών δεικτών. Τρίτον, αν και μερικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι προφανείς (π.χ. φύλο, ηλικία στην έναρξη της νόσου, κ.ά.) ή εκτιμώνται σε τακτική βάση (ΤΚΕ, RF, αντισώματα αντι-CCP), άλλοι είναι πολύ πιο δύσκολο να εκτιμηθούν και επιπλέον έχουν μεγάλο κόστος (π.χ. ο HLA-DRB1 γονότυπος), ή εκτιμώνται μεμονωμένα σε συγκεκριμένα ερευνητικά κέντρα (π.χ. οι πολυμορφισμοί του γονιδίου PTPN22).

Συνεπώς, η εκτίμηση σχεδόν όλων των μελετημένων προγνωστικών παραγόντων αφενός δεν είναι εφικτή, αφετέρου απαιτεί κατανάλωση χρόνου και χρήματος και μπορεί να οδηγήσει σε μη πειστικά αποτελέσματα, όσον αφορά την πρόγνωση της έκβασης της νόσου του εκάστοτε ασθενούς. Εντούτοις, στους ασθενείς με πρώιμη φλεγμονώδη αρθρίτιδα, επιβάλλεται η μέτρηση του αριθμού των ευαίσθητων και οίδηματώδων αρθρώσεων, της CRP και της ΤΚΕ, του RF και των αντισωμάτων αντι-

CCP, καθώς και η διενέργεια ακτινογραφιών των άκρων χειρών και των καρπών αμφοτερόπλευρα (535, 536).

Συμπερασματικά, αξίζει να τονιστεί ότι η δομική καταστροφή στη PA είναι το αποτέλεσμα της φλεγμονώδους διεργασίας (537) και δύναται να προοδεύει παρά την εμφανή κλινική βελτίωση ή ακόμα και την ύφεση της νόσου, μιας και η φλεγμονή μπορεί να υποβόσκει. Την εξέλιξη της δομικής βλάβης, της απεικονιζόμενης με τις ακτινογραφίες (5-12, 240, 538) ή με άλλες μεθόδους (15, 16), δύναται να καθυστερήσουν τα DMARDs και οι βιολογικοί παράγοντες. Με την αξιοποίηση των προγνωστικών δεικτών διευκολύνεται η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας για κάθε ασθενή και εξασφαλίζεται η χορήγηση εντατικότερης και επιθετικότερης θεραπείας στους ασθενείς που την έχουν πραγματικά ανάγκη. Η προσέγγιση βέβαια αυτή δεν θα πρέπει να μειώνει την αξία της τακτικής παρακολούθησης για τον έλεγχο της μη απόκρισης στη θεραπεία. Επιβάλλεται η στενή παρακολούθηση του ασθενούς και η έγκαιρη τροποποίηση της θεραπείας ανάλογα με την κατάστασή του. Η πρόωμη ανταπόκριση στη θεραπεία είναι από μόνη της ένας προγνωστικός παράγοντας της κατάστασης της νόσου σε αψότερα χρονικά σημεία (293), ενώ η ενεργότητα της νόσου, που υπολογίζεται κατά μέσο όρο με την πάροδο του χρόνου, είναι με τη σειρά της ένας προγνωστικός παράγοντας της δομικής καταστροφής (109, 261). Έτσι, ο ρευματολόγος οφείλει να εξατομικεύει τη θεραπεία του εκάστοτε ασθενούς λαμβάνοντας υπόψη τους διαθέσιμους προγνωστικούς παράγοντες καθώς επίσης τον τρόπο που ο ασθενής ανταποκρίνεται στη θεραπεία. Σε κάθε περίπτωση στόχος είναι η επίτευξη ύφεσης της νόσου έγκαιρα και η αναστολή της προόδου της δομικής καταστροφής της άρθρωσης μέσω της καταστολής της υποκείμενης φλεγμονώδους διαδικασίας η οποία ευθύνεται για τη συσσώρευση της αρθρικής βλάβης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η RA παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά την έκταση της αρθρικής προσβολής, την πορεία της νόσου και την εμφάνιση εξωαρθρικών εκδηλώσεων. Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει το παράδοξο φαινόμενο ότι η κλινική πορεία στη RA μπορεί να αποκλίνει σημαντικά της ακτινολογικής.

2. Η ακτινολογική καταστροφή συνεχίζεται, ακόμα και επί κλινικής βελτίωσης των συμπτωμάτων και σημείων της νόσου, με ρυθμό που διαφέρει μεταξύ των ασθενών αλλά και στον ίδιο ασθενή σε διαφορετικές χρονικές περιόδους. Οι διαφορές μεταξύ των ασθενών μπορούν να ερμηνευθούν από την παρουσία παραγόντων δυσμενούς πρόγνωσης σε μερικούς από αυτούς.

3. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, η πρώιμη ακτινολογική καταστροφή και τα αυτοαντισώματα αντι-CCP αποτελούν τους κύριους προγνωστικούς παράγοντες της πτωχής ακτινολογικής έκβασης μακροπρόθεσμα. Η αξιολόγηση των παραγόντων αυτών καθώς κι άλλων δευτερευόντων δεικτών που έχουν ενοχοποιηθεί για την ακτινολογική επιδείνωση επιβάλλεται σε κάθε ασθενή με πρώιμη RA. Ο έλεγχος της παρουσίας αρνητικών προγνωστικών δεικτών θα πρέπει να είναι λεπτομερής και ουσιώδης, χωρίς όμως να ξεπερνά τα όρια της υπερβολής.

4. Στους Έλληνες ασθενείς η RA διαδράμει μια περισσότερο ήπια πορεία σε σύγκριση με άλλους πληθυσμούς.

5. Όσον αφορά τις ακτινογραφίες, συνιστάται η διενέργεια ακτινογραφιών σε χέρια και καρπούς κατά την πρώτη κλινική εκτίμηση κι ακολούθως ετησίως όχι μόνο στους ασθενείς με ανθεκτική εμμένουσα νόσο αλλά ακόμη και στους ασθενείς με κλινική εικόνα ύφεσης. Στην περίπτωση ασθενών σε εμμένουσα ύφεση, οι οποίοι επιπλέον δεν δείχνουν ακτινολογική πρόοδο της δομικής βλάβης, η συχνότητα διενέργειας ακτινογραφιών μπορεί να μειωθεί.

6. Οι ακτινογραφίες των ποδιών θα πρέπει να περιλαμβάνονται στην εκτίμηση της ακτινολογικής βλάβης στις κλινικές δοκιμές και φυσικά στην κοινή κλινική πρακτική, τουλάχιστον στα πρώτα στάδια της νόσου.

7. Στην προχωρημένη νόσο, ο ακτινολογικός έλεγχος της επιδείνωσης της προϋπάρχουσας βλάβης είναι εξίσου σημαντικός με τον έλεγχο για νέες βλάβες σε έως τώρα μη προσβεβλημένες αρθρώσεις.

8. Οι ακτινογραφίες αποτελούν μία μόνο από τις μεθόδους οι οποίες μπορούν να καθορίσουν την έκταση της ανατομικής βλάβης στη PA. Εναλλακτικές επιλογές είναι η U/S και η MRI. Είναι πιθανό ότι οι τελευταίες θα κυριαρχήσουν ως απεικονιστικές μέθοδοι τα επόμενα χρόνια. Παρόλα αυτά, για το άμεσο τουλάχιστον μέλλον, οι απλές ακτινογραφίες θα διατηρήσουν την επικρατέστερη θέση. Το ζήτημα - κλειδί είναι να διασφαλιστεί ότι η πλειοψηφία των ειδικών ρευματολόγων θα βασίζεται και στις ακτινογραφίες για την κλινική απόφαση της θεραπείας με DMARDs ή βιολογικούς παράγοντες.

9. Όσον αφορά τα αντισώματα αντι-CCP, συμπεραίνεται ότι η ταξινόμηση των ασθενών σε οροθετικούς ή οροαρνητικούς για τα αντισώματα αντι-CCP δεν είναι απλά ορολογική αλλά σχετίζεται με διαφορετικό φαινότυπο της νόσου. Έτσι, η ACPA θετική PA είναι περισσότερη επιθετική από την ACPA αρνητική PA, χαρακτηριζόμενη από σημαντικά μεγαλύτερη ενεργότητα της νόσου και πιο σοβαρές ακτινολογικές βλάβες. Το γεγονός δε ότι διαφορετικοί παράγοντες κινδύνου συνδέονται με την ανάπτυξη της ACPA θετικής PA [αλληλία HLA-DRB1 SE, PTPN22, CTLA4, διαγονιδιακή αλληλεπίδραση (SE αλληλία-PTPN22), αλληλεπίδραση γενετικού- περιβαλλοντικού παράγοντα (SE αλληλία-κάπνισμα)] και της ACPA αρνητικής PA [HLA-DR3] προτείνει ότι η PA μπορεί να μην είναι μία μοναδική νοσηρή οντότητα, αλλά μάλλον ένα κλινικό σύνδρομο αποτελούμενο από τουλάχιστον δύο ξεχωριστές νόσους διαφορετικής αιτιολογίας.

10. Η παρουσία σημαντικών αλλοιώσεων στις ακτινογραφίες των χεριών καθώς και υψηλών επιπέδων αντισωμάτων αντι-CCP στον ορό ασθενών με PA πρέπει να οδηγήσει στη σκέψη για πιο επιθετική θεραπεία με συνδυασμό DMARDs ή/ και βιολογικό παράγοντα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καταστροφή των αρθρώσεων που απεικονίζεται στις ακτινογραφίες των χεριών και των καρπών αποτελεί την πιο αντικειμενική μεταβλητή έκβασης στη ΡΑ και είναι αντιπροσωπευτική της συνολικής καταστροφής που έχει υποστεί στις αρθρώσεις του ένας ασθενής με ΡΑ. Η ακτινολογική πορεία και έκβαση στη ΡΑ μπορεί να ποικίλει μεταξύ των ασθενών καθιστώντας δύσκολη την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Θεωρητικά, η επιλογή μιας επιθετικότερης θεραπείας θα έπρεπε να βασίζεται σε αξιόπιστους προγνωστικούς παράγοντες της έκβασης της νόσου, ιδιαίτερα στις μέρες μας όπου είναι πια διαθέσιμοι οι βιολογικοί παράγοντες. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι ποικίλοι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των δημογραφικών χαρακτηριστικών των ασθενών, των κλινικών παραμέτρων της γραμμής εκκίνησης, των δεικτών φλεγμονής, των αυτοαντισωμάτων του ορού (RF, αντισώματα αντι-CCP κ.ά.) του γενετικού υποστρώματος (HLA-DRB1) και της πρώιμα απεικονιζόμενης δομικής βλάβης, σχετίζονται με την ακτινολογική έκβαση. Ωστόσο, δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών.

Ο πρωταρχικός σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ο καθορισμός προγνωστικών παραγόντων της ακτινολογικής καταστροφής μακροπρόθεσμα. Επιπρόσθετα, στόχος ήταν η περιγραφή της κλινικής και ακτινολογικής πορείας και έκβασης της ΡΑ στη ΒΔ Ελλάδα.

Στην παρούσα 10ετή μελέτη παρατήρησης, η οποία διενεργήθηκε για τη χρονική περίοδο 1990-2008, συμπεριελήφθησαν 144 ασθενείς με ΡΑ, οι οποίοι είχαν διάρκεια νόσου μικρότερη των 5 ετών κατά τη γραμμή εκκίνησης και επιπλέον διέθεταν ακτινογραφίες χεριών και καρπών σε 3 χρονικά σημεία: γραμμή εκκίνησης, 5^ο έτος και 10^ο έτος. Έγινε ανασκόπηση των αρχείων των ασθενών και κατεγράφησαν τα δημογραφικά, κλινικά, εργαστηριακά, ανοσολογικά και ακτινολογικά

χαρακτηριστικά τη στιγμή της διάγνωσης της νόσου, στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης και ανά τακτά ενδιάμεσα χρονικά διαστήματα. Η κλινική βελτίωση εκτιμήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια απόκρισης στη θεραπεία που έχουν προταθεί από το Αμερικάνικο Κολέγιο της Ρευματολογίας (ACR). Οι ακτινογραφίες των χεριών και των καρπών στα 3 χρονικά σημεία αξιολογήθηκαν από τον ίδιο εξεταστή (ΜΕΘ), ο οποίος δεν γνώριζε την ταυτότητα των ασθενών. Η βαθμολόγηση των ακτινολογικών βλαβών έγινε κατά χρονολογική σειρά σύμφωνα με τα κριτήρια του Larsen (βαθμός 0 έως 140). Επιπρόσθετα, εκτιμήθηκε και ο αριθμός των διαβρωμένων αρθρώσεων στις 3 χρονικές στιγμές. Οι παράμετροι της γραμμής εκκίνησης δοκιμάστηκαν πρώτα σε μονοπαραγοντική ανάλυση. Ακολούθως οι μεταβλητές που παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το βαθμό Larsen στο 10^ο έτος συμπεριελήφθησαν σε ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης για τον καθορισμό σχετικών ανεξάρτητων προγνωστικών μεταβλητών.

Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν την παραδοσιακή θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα DMARDs. Με την πάροδο του χρόνου (σύγκριση στα 3 χρονικά σημεία) σημειώθηκε μία στατιστικά σημαντική κλινική βελτίωση, συνοδευόμενη από μία μείωση στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής. Επιπρόσθετα, ένα σημαντικό τμήμα των ασθενών της κοόρτης μας πέτυχε τα ACR 20% και ACR 50% κριτήρια απόκρισης στη θεραπεία στη 10ετία. Αντίθετα, καταγράφηκε σημαντική ακτινολογική επιδείνωση (αύξηση του βαθμού Larsen και του αριθμού των διαβρωμένων αρθρώσεων). Ωστόσο, η ακτινολογική πορεία στην κοόρτη των Ελλήνων ασθενών μας ήταν ηπιότερη από εκείνη που αναφέρεται για άλλους πληθυσμούς. Ο μέσος ετήσιος ρυθμός προόδου ήταν 2.13 ± 1.28 μονάδες/ έτος μεταξύ γραμμής εκκίνησης και 5^{ου} έτους και 1.81 ± 1.34 μονάδες/ έτος μεταξύ 5^{ου} έτους και 10^{ου} έτους (στατιστικά σημαντική διαφορά, $p=0.001$). Στη 10ετία, 18 (12.5%) ασθενείς δεν εμφάνιζαν καθόλου διαβρώσεις, 126 (87.5%) ασθενείς είχαν τουλάχιστον μία διαβρωμένη άρθρωση, ενώ 63 (43.8%) παρουσίασαν τουλάχιστον 5 διαβρωμένες αρθρώσεις. Από τις κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους έκβασης στη 10ετία, εκείνες που παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον τελικό βαθμό Larsen ήταν τα ρευματοειδή οξίδια και η CRP. Ο βαθμός Larsen στο 10^ο έτος συσχετιζόταν αρνητικά με τη συσφικτική ικανότητα των χεριών. Οι μέσες τιμές του SJC(28), της ΤΚΕ και της CRP κατά τη διάρκεια της 10ετούς περιόδου επίσης συσχετίστηκαν με τον τελικό βαθμό Larsen.

Η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι οι ακόλουθες μεταβλητές της γραμμής εκκίνησης συσχετίζονταν με το βαθμό Larsen στο 10^ο έτος: οι αρχικές ακτινολογικές παράμετροι (αρχικός βαθμός Larsen και αρχικός αριθμός των διαβρωμένων αρθρώσεων), η παρουσία των αυτοαντισωμάτων (αντι-CCP, IgA RF, IgM RF), και η διάρκεια της νόσου. Οι περισσότερες από τις μεταβλητές αυτές σχετίζονταν επίσης με τον τελικό αριθμό των διαβρωμένων αρθρώσεων και την ακτινολογική επιδείνωση. Στην ανάλυση της λογιστικής παλινδρόμησης, ο αρχικός βαθμός Larsen, ο αρχικός αριθμός των διαβρωμένων αρθρώσεων, καθώς επίσης και τα αντισώματα αντι-CCP παρουσίαζαν μία σημαντική και ανεξάρτητη συσχέτιση με τον τελικό βαθμό Larsen.

Παρά την κλινική βελτίωση, η ακτινολογική καταστροφή συνεχίζει με την πάροδο του χρόνου λόγω της υποκείμενης διαδικασίας της φλεγμονής. Η πρόιμη ακτινολογική βλάβη και τα αυτοαντισώματα συνιστούν τους κύριους προγνωστικούς δείκτες της ακτινολογικής καταστροφής μακροπρόθεσμα. Για το λόγο αυτό, επί παρουσίας των συγκεκριμένων προγνωστικών δεικτών επιβάλλεται πιο επιθετική θεραπεία με συνδυασμό DMARDs ή/ και βιολογικό παράγοντα.

**MEDICAL SCHOOL, UNIVERSITY OF IOANNINA
DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE
RHEUMATOLOGY CLINIC**

**PERIPHERAL JOINT DAMAGE
IN RHEUMATOID ARTHRITIS
AND PROGNOSTIC FACTORS**

THEODORA E. MARKATSELI, MD

IOANNINA 2010

SUMMARY

The progressive joint damage reflected in radiographs of the hands and the wrists constitutes the most objective outcome measure in rheumatoid arthritis (RA) and is representative of the total damage that a RA patient has sustained. The radiological course and outcome of RA may range among individuals, thus, making therapeutic decision challenging. Ideally, the intensity of treatment should be based on reliable prognostic factors of disease outcome, especially in our days when aggressive treatment with biologic agents is available. Plenty of studies have shown that various factors, including patients' demographic characteristics, clinical measures of baseline, markers of inflammation, serum autoantibodies [rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies and others], genetic background (HLA-DRB1 genotype) and early imaging damage in hands, are associated with worse radiographic outcome. However, there is no absolute agreement between studies. The aim of the present study was to determine baseline prognostic factors of radiographic damage, as well as to describe the long-term clinical and radiological outcome in RA in North-Western Greece.

In this observational study conducted for the period 1990-2008, 144 RA patients with disease duration less than 5 years at entry and X-rays of the hands and the wrists available at baseline and at 5 and 10 years of follow-up were studied. Records of the patients were reviewed and demographic, clinical, laboratory, immunological and radiological characteristics at the time of disease diagnosis, at the end of the follow-up period, and at regular intervals in between were recorded. The clinical improvement was measured according to American College of Rheumatology (ACR) criteria for response to the treatment. The sets of the radiographs at the three time points were reviewed by the same examiner, who was blind for patients' identity, and were scored using Larsen's criteria in chronological order (score 0 to 140). The

number of erosive joints was also evaluated. Baseline parameters were initially tested in univariate analysis, and then those presenting a statistically significant association with Larsen score at 10 years were included in a logistic regression model in order to determine relevant independent prognostic factors.

Most patients received traditional therapy with disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). A significant clinical improvement was noted, associated with a decrease of acute-phase reactants along the three time points in our cohort. A significant proportion of the 144 RA patients achieved the ACR 20% and ACR 50% response criteria at 10 years. On the contrary, the radiological damage, in terms of increase in Larsen score and the number of erosive joints, was aggravated. However, the radiological course observed in our cohort of Greek patients was milder than those reported for North-European populations. The average annual progression rate was 2.13 ± 1.28 points/year between baseline and 5 years, and 1.81 ± 1.34 points/year between 5-10 years (statistical significant difference, $p=0.001$). At 10 years, 18 (12.5%) patients had no erosions, while 126 (87.5 %) patients had at least one eroded joint and 63 (43.8%) presented with at least five eroded joints. Among the clinical and laboratory parameters at 10 years, a significant association with the final Larsen score was found only with rheumatoid nodules and C-reactive protein (CRP). Larsen score at 10 years was negatively correlated with grip strength. The time-average values of swollen joint count (SJC), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and CRP over 10 years were also associated with the final Larsen score.

In the univariate analysis, Larsen score at 10 years was significantly associated with baseline radiographic parameters (Larsen score and the number of erosive joints), the presence of autoantibodies (anti-CCP and RF of IgA and IgM isotype), and disease duration. Most of these variables were also associated with the final number of erosive joints and the radiological progression. In the logistic regression analysis, baseline Larsen score, baseline number of erosive joints, as well as anti-CCP antibodies presented a significant and independent association with Larsen score at 10 years.

Despite the clinical improvement, the radiological progression continues over the time due to the underlying inflammatory process. Baseline radiographic damage and autoantibodies constitute the main predictive factors of poor radiological outcome in long term. Thus, in the presence of these predictive factors, more aggressive treatment with DMARDs or/ and biologic agent is required.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:182-8.
2. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005;4:130-6.
3. van der Heijde A, Jacobs JW, Bijlsma JW et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:699-707.
4. van Jaarsveld CH, Jacobs JW, van der Veen MJ et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. On behalf of the Rheumatic Research Foundation Utrecht, the Netherlands. *Ann Rheum Dis* 2000;59:468-77.
5. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH et al. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989;1:1036-8.
6. Hannonen P, Mottonen T, Hakola M, Oka M. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1993;36:1501-9.
7. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
8. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594-1602.
9. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
10. Sharp JT, Strand V, Leung H et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum* 2000;43:495-505.

11. Pincus T, Ferraccioli G, Sokka T et al. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review. *Rheumatol* 2002;41:1346-56.
12. de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, Verpoort KN et al. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. *Arthritis Rheum* 2008;58(5):1293-8.
13. Grigor C, Capell H, Stirling A et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9.
14. van der Heijde D, Klareskog L, Landewe R et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3928-39.
15. Zikou AK, Argyropoulou MI, Voulgari PV et al. Magnetic resonance imaging quantification of hand synovitis in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *J Rheumatol* 2006;33:219-23.
16. Smolen JS, Han C, van der Heijde D et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and TNF-blockade. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):823-7.
17. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D et al. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum* 1999;42:1854-60.
18. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL et al. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2009-17.
19. Guillemain F, Briançon S, Pourel J. Functional disability in rheumatoid arthritis: two different models in early and established disease. *J Rheumatol* 1992;19:366-9.
20. Harris ED. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1277-89.
21. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13.
22. Mueller DL, Jenkins MK, Schwartz RH. Clonal expansion versus functional clonal inactivation: a costimulatory signalling pathway determines the outcome of T cell antigen receptor occupancy. *Annu Rev Immunol* 1989;7:445-80.
23. Frauwirth KA, Thompson CB. Activation and inhibition of lymphocytes by costimulation. *J Clin Invest* 2002;109:295-9.
24. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNFalpha therapy. *J Exp Med* 2004;200:277-85.

25. Shevach EM. Regulatory/suppressor T cells in health and disease. *Arthritis Rheum* 2004;50:2721–4.
26. Tang Q, Bluestone JA. Regulatory T-cell physiology and application to treat autoimmunity. *Immunol Rev* 2006;212:217–37.
27. Bombara MP, Webb DL, Conrad P et al. Cell contact between T cells and synovial fibroblasts causes induction of adhesion molecules and cytokines. *J Leukoc Biol* 1993;54:399–406.
28. Kong YY, Feige U, Sarosi I et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999;402:304–9.
29. Steiner G, Smolen JS. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: Firestein GS, Panayi GS, Wollheim FA, eds. *Rheumatoid arthritis*, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 2006:194–8.
30. Debets JM, Van der Linden CJ, Dieteren IE et al. Fc-receptor cross-linking induces rapid secretion of tumor necrosis factor (cachectin) by human peripheral blood monocytes. *J Immunol* 1988;141:1197–201.
31. Rodriguez-Pinto D. B cells as antigen presenting cells. *Cell Immunol* 2005;238:67–75.
32. Thomas R, Thompson A, Martin E, O’Sullivan B. Dendritic cells. In: Smolen JS, Lipsky PE, eds. *Targeted therapies in rheumatology*. London: Martin Dunitz, 2003:61–81.
33. Panayi GS. B cells: a fundamental role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(suppl 2):ii3–7.
34. Smolen JS, Aletaha D, Koelle M et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370:1861–74.
35. Lee ZH, Firestein GS. Fibroblasts. In: Smolen JS, Lipsky PL, eds. *Targeted therapies in rheumatology*. London: Martin Dunitz, 2003:133–46.
36. Tran CN, Davis MJ, Tesmer LA et al. Presentation of arthritogenic peptide to antigen-specific T-cells by fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum* 2007;56(5):1497–1506.
37. Pap T, Claus A, Ohtsu S et al. Osteoclast-independent bone resorption by fibroblast-like cells. *Arthritis Res Ther* 2003;5:R163–73.
38. Muller-Ladner U, Kriegsmann J, Franklin BN et al. Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice. *Am J Pathol* 1996;149:1607–15.
39. Gravalles EM, Harada Y, Wang JT et al. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Pathol* 1998;152:943–51.
40. Redlich K, Hayer S, Ricci R et al. Osteoclasts are essential for TNF- α -mediated joint destruction. *J Clin Invest* 2002;110:1419–27.
41. Firestein GS, Alvaro-Gracia JM, Maki R. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1990;144:3347–53.
42. Steiner G, Tohidast-Akrad M, Witzmann G et al. Cytokine production by synovial T cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:202–13.

43. Chu CQ, Field M, Feldmann M, Maini RN. Localization of tumor-necrosis factor-alpha in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1125–32.
44. Feldmann M, Brennan FM, Foxwell BM, Maini RN. The role of TNF alpha and IL-1 in rheumatoid arthritis. *Curr Dir Autoimmun* 2001;3:188–99.
45. Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T. Interleukin 6. In: Smolen JS, Lipsky PE, eds. *Targeted therapies in rheumatology*. London: Martin Dunitz, 2003:231–41.
46. Gracie JA, Forsey RJ, Chan WL et al. A proinflammatory role for IL-18 in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1999;104:1393–401.
47. McInnes IB, Leung BP, Sturrock RD et al. Interleukin-15 mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor-alpha production in rheumatoid arthritis. *Nat Med* 1997;3:189–95.
48. Zwerina J, Redlich K, Schett G, Smolen JS. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: targeting cytokines. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:716–29.
49. Szekanecz Z, Kim J, Koch AE. Chemokines. In: Smolen JS, Lipsky PE, eds. *Targeted therapies in rheumatology*. London: Martin Dunitz, 2003:345–57.
50. Haringman JJ, Oostendorp RL, Tak PP. Targeting cellular adhesion molecules, chemokines and chemokine receptors in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005;10:299–310.
51. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:473–88.
52. Zuany-Amorim C, Hastewell J, Walker C. Toll-like receptors as potential therapeutic targets for multiple diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:797–807.
53. Deodhar AA, Brabyn J, Pande I et al. Hand bone densitometry in rheumatoid arthritis, a five year longitudinal study: an outcome measure and a prognostic marker. *Ann Rheum Dis* 2003;62:767–70.
54. Goldring SR, Gravallese EM. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications. *Arthritis Research* 2000;2:33–7.
55. Haugeberg G, Orstavik RE, Kvien TK. Effects of rheumatoid arthritis on bone. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:469–75.
56. Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population based controls. *Arch Intern Med* 2004;164:420–5.
57. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T et al. Incidence of vertebral deformities in 255 female rheumatoid arthritis patients measured by morphometric X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 2005;16:35–42.
58. Goldring SR. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:406–10.
59. Goldring SR, Gravallese EM. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:195–9.
60. Herman S, Kronke G, Schett G. Molecular mechanisms of inflammatory bone damage: emerging targets for therapy. *Trends Mol Med* 2008;14:245–53.

61. Diarra D, Stolina M, Polzer K et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007;13:156–63.
62. Goldring SR, Goldring MB. Eating bone or adding it: the Wnt pathway decides. *Nat Med* 2007;13:133–4.
63. Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003;275:1081–101.
64. Bromley M, Woolley DE. Histopathology of the rheumatoid lesion; identification of cell types at sites of cartilage erosion. *Arthritis Rheum* 1984;27:857–63.
65. Shimizu S, Shiozawa S, Shiozawa K et al. Quantitative histologic studies on the pathogenesis of periarticular osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985;28:25–31.
66. Li P, Schwarz EM, O'Keefe RJ et al. RANK signaling is not required for TNF α -mediated increase in CD11(hi) osteoclast precursors but is essential for mature osteoclast formation in TNF-mediated inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res* 2004;19:207–13.
67. Pettit AR, Ji H, von Stechow D et al. TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. *Am J Pathol* 2001;159:1689–99.
68. Walsh NC, Crotti TN, Goldring SR, Gravallese EM. Rheumatic diseases: the effects of inflammation on bone. *Immunol Rev* 2005;208:228–51.
69. Polzer K, Joosten L, Gasser J et al. IL-1 is essential for systemic inflammatory bone loss. *Ann Rheum Dis* 2009 Feb 5 [Epub ahead of print].
70. Geusens PP, Landewe RB, Garnero P et al. The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. *Arthritis Rheum* 2006;54:1772–7.
71. Mulherin D, Fitzgerald O, Bresnihan B. Clinical improvement and radiological deterioration in rheumatoid arthritis: evidence that the pathogenesis of synovial inflammation and articular erosion may differ. *Br J Rheumatol*. 1996;35(12):1263-8.
72. Scott DL, Grindulis KA et al. Progression of radiological changes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984;43:8-17.
73. Sany J, Kaliski S, Couret M et al. Radiologic progression during intramuscular methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:1636-41.
74. Capell HA, Murphy EA, Hunter JA. Rheumatoid arthritis: workload and outcome over 10 years. *Q J Med* 1991;79:461-76.
75. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58(10):2958–67.
76. Scott DL, Spector TD, Pullar T, McConkey B. What should we hope to achieve when treating rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1989;48:256-61.
77. Kirwan J. Arthritis and rheumatism council low-dose glucocorticoid study group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;33:142-6.
78. Kirwan JR. The relationship between synovitis and erosions in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1997;36(2):225-8.

79. Mulherin D, FitzGerald O, Bresnihan B. Synovial tissue macrophage populations and articular damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:115-24.
80. Geiler T, Kriegsmann J, Keyszer GM et al. A new model for rheumatoid arthritis generated by engraftment of rheumatoid synovial tissue and normal human cartilage into SCID mice. *Arthritis Rheum* 1994;37:1664-71.
81. Zvaifler NJ, Firestein GS. Pannus and pannocytes. Alternative models of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:783-9.
82. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1988;31:315-24.
83. Watt I. Basic differential diagnosis of arthritis. *European Radiology* 1997;7:344-51.
84. Fries JA, Bloch DA, Sharp JT et al. Assessment of radiologic progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:1-9.
85. Brower AC. Use of the radiograph to measure the course of rheumatoid arthritis. The gold standard versus fool's gold. *Arthritis Rheum* 1990;33(3):316-24.
86. Sharp JT. Radiologic assessment as an outcome measure in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:221-9.
87. Sharp JT. Assessment of radiographic abnormalities in rheumatoid arthritis: what have we accomplished and where should we go from here? *J Rheumatol* 1995;22(9):1787-91.
88. van der Heijde DMFM. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillière's Clinical Rheumatology* 1996;10:435-53.
89. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 1999;58:156-63.
90. Østergaard M. Magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis. Quantitative methods for assessment of the inflammatory process in peripheral joints. *Danish Medical Bulletin* 1999;46:313-44.
91. Backhaus M, Burmester GR, Sandrock D et al. Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis* 2002;61:895-904.
92. Callahan LF, Bloch DA, Pincus T. Identification of work disability in rheumatoid arthritis: physical, radiographic and laboratory variables do not add explanatory power to demographic and functional variables. *J Clin Epidemiol* 1992;45:127-38.
93. Brower AC, Flemming DJ. Rheumatoid arthritis, in arthritis in black and white (ed2). Philadelphia, PA, Saunders, 1997.
94. Brower AC, Flemming DJ. Imaging techniques and modalities, in arthritis in black and white (ed2). Philadelphia, PA, Saunders, 1997.
95. Backdahl M. The caput ulnae syndrome in rheumatoid arthritis: a study of the morphology, abnormal anatomy and clinical picture. *Acta Rheumatol Scand* 1963;(Suppl 5):5.

96. Sharp JT. Radiographic evaluation of the course of articular disease. *Clin Rheum Dis*. 1983;9:541-57.
97. Weisman MH. Use of radiographs to measure outcome in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1987;83:96-100.
98. Graudal NA, Jurik AG, de Carvalho A, Graudal HK. Radiographic progression in rheumatoid arthritis; a long-term prospective study of 109 patients. *Arthritis Rheum* 1998;41:1470-80.
99. Kaarela K, Kautiainen H. Continuous progression of radiological destruction in seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1280-4.
100. Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 1998;41:1571-82.
101. Mottonen T, Paimela L, Ahonen J et al. Outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated according to the 'sawtooth' strategy. *Arthritis Rheum* 1996;39:996-1005.
102. Drossaers-Bakker KW, Amesz E, Zwinderman AH et al. A comparison of three radiologic scoring systems for the long-term assessment of rheumatoid arthritis: findings of an ongoing prospective inception cohort study of 132 women followed up for a median of twelve years. *Arthritis Rheum* 2000;43:1465-72.
103. Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J et al. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8 year prospective study. *J Rheumatol* 1998;25:417-26.
104. Fex E, Jonsson K, Johnson U, Eberhardt K. Development of radiographic damage during the first 5-6 yr of rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of a Swedish cohort. *Br J Rheumatol* 1996;35:1106-15.
105. Kuper IH, van Leeuwen MA, van Riel PL et al. Influence of a ceiling effect on the assessment of radiographic progression in rheumatoid arthritis during the first 6 years of disease. *J Rheumatol* 1999;26:268-76.
106. Brook A, Corbett M. Radiographic changes in early RA. *Ann Rheum Dis* 1977;36:71-3.
107. Paimela L, Heiskanen A, Kurki P et al. Serum hyaluronate as a predictor of radiological progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:815-21.
108. van der Heijde DMFM, van Leeuwen MA, van Riel PLCM et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective follow-up of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:26-34.
109. Machold KP, Stamm TA, Nell VP et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology* 2007;46:342-9.
110. Hulsmans HM, Jacobs JW, van der Heijde DM et al. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1927-40.
111. Scott DL. Radiological progression in established rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;69(suppl):55-65.
112. Sharp JT, Wolfe F, Mitchell DM, Bloch DA. The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during the first twenty-five years of disease. *Arthritis Rheum* 1991;34:660-8.

- 113.Lindqvist E, Jonsson K, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:611-6.
- 114.Thould AK, Simon G. Assessment of radiological changes in the hands and feet in rheumatoid arthritis: their correlation with prognosis. *Ann Rheum Dis* 1966;25:220-8.
- 115.Brook A, Fleming A, Corbett M. Relationship of radiological change to clinical outcome in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1977;36:274-5.
- 116.Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF et al. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989;16:585-91.
- 117.Fuchs HA, Pincus T. Analysis of progression of radiographic damage in hands and wrists of patients with rheumatoid arthritis. (RA). *Arthritis Rheum* 1990;33(Suppl.):37S.
- 118.Toyohara I, Ishikawa H, Abe A et al. Disease activity and the course of wrist joint deterioration over 10 years in the patients with early rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2009;19(1):47-52.
- 119.Belt EA, Kaarela K, Lehto MU. Destruction and reconstruction of hand joints in rheumatoid arthritis. A 20 year followup study. *J Rheumatol* 1998;25:459-61.
- 120.Belt EA, Kaarela K, Lehto MU. Destruction and arthroplasties of the metatarsophalangeal joints in seropositive rheumatoid arthritis. A 20-year follow-up study. *Scand J Rheumatol* 1998;27:194-6.
- 121.Lehtinen JT, Kaarela K, Ikavalko M et al. Incidence of elbow involvement in rheumatoid arthritis. A 15 year endpoint study. *J Rheumatol* 2001;28:70-4.
- 122.Lehtimäki MY, Kautiainen H, Hamalainen MM et al. Hip involvement in seropositive rheumatoid arthritis. Survivorship analysis with a 15-year follow-up. *Scand J Rheumatol* 1998;27:406-9.
- 123.Lehtinen JT, Kaarela K, Belt EA et al. Relation of glenohumeral and acromioclavicular joint destruction in rheumatoid shoulder. A 15 year follow up study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:158-60.
- 124.Van der Heijde DMFM. Radiographic imaging: the “gold standard” for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39(Suppl.1):9-16.
- 125.Sokka T, Hannonen P. Healing of erosions in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:647-9.
- 126.Drosos AA, Tsifetaki N, Tsiakou et al. Influence of methotrexate on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A sixty-month prospective study. *Clin Exp Rheum* 1997;15:263-7.
- 127.Møller Døhn U, Boonen A, Hetland ML et al. Erosive progression is minimal, but erosion healing rare, in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. A 1 year investigator-initiated follow-up study using high-resolution computed tomography as the primary outcome measure. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1585-90.
- 128.Rau R, Wassenberg S, Herborn G et al. Identification of radiologic healing phenomena in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:2608-15.

129. van der Heijde D, Landewe R, Boonen A et al. Expert agreement confirms that negative changes in hand and foot radiographs are a surrogate for repair in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2007;9(4):R62.
130. Rau R, Herborn G, Wassenberg S. Healing of erosive changes in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(5 Suppl 35):S44-S49.
131. Rau R. Is remission in rheumatoid arthritis associated with radiographic healing? *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(6 Suppl 43):S-4.
132. van der Heijde D, Landewe R, Sharp JT. Repair in rheumatoid arthritis, current status. Report of a workshop at OMERACT 8. *J Rheumatol* 2007;34(4):884-8.
133. Menninger H, Meixner C, Sondgen W. Progression and repair in radiographs of hands and forefeet in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1048-54.
134. van der Linden MPM, Boja R, Klarenbeek NB et al. Repair of joint erosions in rheumatoid arthritis: prevalence and patient characteristics in a large inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2009 May 18 [Epub ahead of print].
135. Ideguchi H, Ohno S, Hattori H et al. Bone erosions in rheumatoid arthritis can be repaired through reduction in disease activity with conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther* 2006;8(3):R76.
136. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949;140:659-65.
137. Sievers K. The rheumatoid factor in definite rheumatoid arthritis. An analysis of 1279 adult patients, with a follow-up study. *Acta Rheum Scand* 1965;(suppl 9):1-121.
138. Atlas of standard radiographs of arthritis, vol 2. Philadelphia: FA Davis, 1963.
139. Kellgren JH, Bier F. Radiological signs of rheumatoid arthritis: a study of observer differences in the reading of hand films. *Ann Rheum Dis* 1956;15:55-60.
140. Berens DL, Lin RK, eds: Roentgen diagnosis of rheumatoid arthritis. Springfield: Charles C Thomas, 1969.
141. Pincus T, Larsen A, Brooks RH et al. Comparison of 3 quantitative measures of hand radiographs in patients with rheumatoid arthritis: Steinbrocker stage, Kaye modified Sharp score, and Larsen score. *J Rheumatol* 1997;24:2106-12.
142. Larsen A. A radiological method for grading the severity of rheumatoid arthritis, Academic dissertation, University of Helsinki. Helsinki, 1974.
143. Kaye JJ, Fuchs HA, Moseley JW et al. Problems with the Steinbrocker staging system for radiographic assessment of the rheumatoid hand and wrist. *Invest Radiol* 1990;25(5):536-44.
144. Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis: correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis Rheum* 1971;14:706-20.
145. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol [Diagn]* (Stockh) 1977;18:481-91.
146. Larsen A. Radiological grading of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1973;2:136-8.

147. Larsen A, Thoen J. Hand radiography of 200 patients with rheumatoid arthritis repeated after an interval of one year. *Scand J Rheumatol* 1987;16:395-401.
148. Sharp JT, Bluhm GB, Brook A et al. Reproducibility of multiple-observer scoring of radiologic abnormalities in the hands and wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985;28(1):16-24.
149. Kaye JJ, Nance EP Jr, Callahan LF et al. Observer variation in quantitative assessment of rheumatoid arthritis Part II. A simplified scoring system. *Invest Radiol* 1987;22(1):41-6.
150. Nance EP Jr, Kaye JJ, Callahan LF et al. Observer variation in quantitative assessment of rheumatoid arthritis. Part I. Scoring erosions and joint space narrowing. *Invest Radiol* 1986;21(12):922-7.
151. Larsen A, Horton J, Howland C. The effects of auranofin and parenteral gold in the treatment of rheumatoid arthritis: an X-ray analysis. *Clin Rheumatol* 1984;(suppl 1)3:97-104.
152. Genant HK. Methods of assessing radiographic change in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1983;75:35-47.
153. Scott DL, Houssien DA, Laasonen L. Proposed modification to Larsen's scoring methods for hand and wrist radiographs. *Br J Rheumatol* 1995;34:56.
154. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000;27:261-3.
155. Scott BL, Coulton BL, Bacon PA, Popert AJ. Methods of X-ray assessment in rheumatoid arthritis: A re-evaluation. *Br J Rheumatol* 1985;24:31-9.
156. Möttönen TT. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:648-53.
157. De Carvalho A, Graudal H, Jorgensen B. Evaluation of the progression of rheumatoid arthritis. Significance of age at onset and sex. *Acta Radiologica Diagn* 1980;21:545-50.
158. Genant HK, Jiang Y, Peterfy C et al. Assessment of rheumatoid arthritis using a modified scoring method on digitized and original radiographs. *Arthritis Rheum* 1998;41:1583-90.
159. Rau R, Herborn G. A modified version of Larsen's scoring method to assess radiologic changes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1976-82.
160. van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA et al. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992;31(8):519-25.
161. Wassenberg S, Herborn G, Kreutzburg S et al. Larsen's method is as precise as Sharp's method detecting change in long-term observation of radiographs in RA (abstract). *Arthritis Rheum* 1995;38:S329.
162. Sharp JT. Scoring radiographic abnormalities in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:568-9.
163. van der Heijde DM, Simon L, Smolen J et al. How to report radiographic data in randomized clinical trials in rheumatoid arthritis: Guidelines from a roundtable discussion. *Arthritis Rheum* 2002;42:215-8.

164. van der Heijde D, Boers M, Lassere M. Methodological issues in radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:726-30.
165. van der Heijde D. Structural damage in rheumatoid arthritis as visualized through radiographs. *Arthritis Res* 2002;4 Suppl 2:S29-33.
166. Scott DL, Coulton BL, Popert AJ. Long term progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45:373-8.
167. Drossaers-Bakker KW, Kroon HM, Zwinderman AH et al. Radiographic damage of large joints in long-term rheumatoid arthritis and its relation to function. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:998-1003.
168. Zikou AK, Alamanos Y, Argyropoulou MI et al. Radiological cervical spine involvement in patients with rheumatoid arthritis: a cross sectional study. *J Rheumatol* 2005;32:801-6.
169. Zikou AK, Argyropoulou MI, Alamanos Y et al. Magnetic resonance imaging findings of the cervical spine in patients with rheumatoid arthritis. A cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5):665-70.
170. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 1985;28:1326-35.
171. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 1999;26:743-5.
172. Larsen A, Dale K, Eek M: Standard radiographs of rheumatoid arthritis. Oslo Santitesforening Rheumatism Hospital, 1975.
173. Larsen A. How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in longterm studies? *J Rheumatol* 1995;22:1974-5.
174. Larsen A, Dale K. Standardized radiological evaluation of rheumatoid arthritis in therapeutic trials. In: Dumonde DC, Jasani JK, eds. Recognition of anti-rheumatic drugs. Lancaster: MPT Press, 1978:285-92.
175. Luukkainen R. Chrysotherapy in rheumatoid arthritis with particular emphasis on radiological changes and the optimal time of initiation of therapy. *Scand J Rheumatol* 1980;(suppl 34):9.
176. Larsen A. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis in therapeutical trials. In: Paulus HE, Ehrlich GE, Lindenlaub E, eds. Controversies in the clinical evaluation of analgesic-anti-inflammatory-antirheumatic drugs. Stuttgart; New York: Schattauer Verlag, 1980.
177. van der Heijde A, Remme CA, Hofman DM et al. Prediction of progression of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:1466-75.
178. Wassenberg S, Rau R. Problems in evaluating radiographic findings in rheumatoid arthritis using different methods of radiographic scoring: examples of difficult cases and a study design to develop an improved scoring method. *J Rheumatol* 1995;22(10):1990-7.
179. Edmonds J, Saudan A, Lassere M, Scott D. Introduction to reading radiographs by the Scott modification of the Larsen method. *J Rheumatol* 1999;26(3):740-2.
180. Rau R, Wassenberg S, Herborn G et al. A new method of scoring radiographic change in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:2094-107.

181. Wolfe F, van der Heijde DM, Larsen A. Assessing radiographic status of rheumatoid arthritis: Introduction of a short erosion scale. *J Rheumatol* 2000;27:2090-9.
182. van der Heijde DM, Dankert T, Nieman F et al. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/ van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:941-7.
183. Wassenberg S, Herborn G, Larsen A et al. Reliability, precision and time expense of four different radiographic scoring methods. *Arthritis Rheum* 1998;41:S104.
184. van der Heijde D, Boonen A, Boers M et al. Reading radiographs in chronological order, in pairs or as single films has important implications for the discriminative power of rheumatoid arthritis clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:1213-20.
185. Salaffi F, Carotti M. Interobserver variation in quantitative analysis of hand radiographs in rheumatoid arthritis: comparison of 3 different reading procedures. *J Rheumatol* 1997;24:2055-6.
186. Bruynesteyn K, van Der Heijde D, Boers M et al. Detecting radiological changes in rheumatoid arthritis that are considered important by clinical experts: influence of reading with or without known sequence. *J Rheumatol* 2002;29(11):2306-12.
187. Dawes PT. Radiological assessment of outcome in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988;27(suppl. 1):21-36.
188. van der Heijde D, Lassere M, Edmonds J et al. Minimal clinically important difference in plain films in RA: group discussions, conclusions, and recommendations. OMERACT Imaging Task Force. *J Rheumatol* 2001;28(4):914-7.
189. Paulus HE, Oh MS, Sharp JT et al. Classifying structural joint damage in rheumatoid arthritis as progressive or nonprogressive using a composite definition of joint radiographic change: a preliminary proposal. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1083-96.
190. Welsing PM, Borm GF, van Riel P. Minimal clinically important difference in radiological progression of joint damage. A definition based on patient perspective. *J Rheumatol* 2006;33(3):501-7.
191. Bruynesteyn K, van der Heijde D, Boers M et al. Minimal clinically important difference in radiological progression of joint damage over 1 year in rheumatoid arthritis: preliminary results of a validation study with clinical experts. *J Rheumatol* 2001;28:904-10.
192. Lassere M, Boers M, van der Heijde D et al. Smallest detectable difference in radiological progression. *J Rheumatol*. 1999;26(3):731-9.
193. Lassere MN, van der Heijde DM, Johnson KR. Foundations of the minimal clinically important difference for imaging. *J Rheumatol* 2001;28:890-1.
194. Bruynesteyn K, van der Heijde D, Boers M et al. Determination of the minimal clinically important difference in rheumatoid arthritis joint damage of the Sharp/van der Heijde and Larsen/Scott scoring methods by clinical experts and comparison with the smallest detectable difference. *Arthritis Rheum* 2002;46(4):913-20.
195. Rettig ME, Baskin KB, Melone CP. Fractures of the distal radius, in Lichtman DM, Alexander AH (eds): *The wrist and its disorders* (ed 2). Philadelphia, PA, Saunders, 1997, pp347-72.

196. Møller Døhn U, Ejbjerg BJ, Hasselquist M et al. Rheumatoid arthritis bone erosion volumes on CT and MRI: reliability and correlations with erosion scores on CT, MRI and radiography. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1388–92.
197. McQueen FM, Benton N, Crabbe J et al. What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis? Tracking individual lesions using x rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease. *Ann Rheum Dis* 2001;60:859–68.
198. Boesena M, Østergaard M, Cimmino MA et al. MRI quantification of rheumatoid arthritis: Current knowledge and future perspectives. *European Journal of Radiology* 2009;71:189–96.
199. Jimenez-Boj E, Nöbauer-Huhmann I, Hanslik-Schnabel B et al. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(4):1118–24.
200. Bird P, Lassere M, Shnier R, Edmonds J. Computerized measurement of magnetic resonance imaging erosion volumes in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with existing magnetic resonance imaging scoring systems and standard clinical outcome measures. *Arthritis Rheum* 2003;48:614–24.
201. Bird P, Ejbjerg B, McQueen F et al. OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Exercise 5: an international multicenter reliability study using computerized MRI erosion volume measurements. *J Rheumatol* 2003;30:1380–4.
202. Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P et al. OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol* 2003;30:1385–6.
203. Kubassova O, Boesen M et al. Quantifying disease activity and damage by imaging in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann N.Y. Acad Sci* 2009;1154:207–38.
204. Narváez J, Sirvent E, Narváez JA et al. Usefulness of magnetic resonance imaging of the hand versus anticyclic citrullinated peptide antibody testing to confirm the diagnosis of clinically suspected early rheumatoid arthritis in the absence of rheumatoid factor and radiographic erosions. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:101-9.
205. Østergaard M, Ejbjerg B, Szudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:91-116.
206. Meenagh G, Filippucci E, Delle Sedie A et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XVIII. Ultrasound measurements. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(6):982-5.
207. Meenagh G, Filippucci E, Delle Sedie A et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XIX. Imaging modalities in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(1):3-6.
208. Wakefield R, Gibbon W, Conaghan P et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000;43:2762-70.
209. Scheel A, Hermann KG, Kahler E et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum* 2005;52:733-43.

210. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C et al. Contrast-enhanced power doppler ultrasonography of the metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. *Eur Radiol* 2003;13:163-8.
211. Grassi W, Filippucci E, Farina A et al. Ultrasonography in the evaluation of bone erosions. *Ann Rheum Dis* 2001;60:98-103.
212. Østergaard M, Pedersen SJ, Døhn UM. Imaging in rheumatoid arthritis – status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22(6):1019–44.
213. Perry D, Stewart N, Benton N et al. Detection of erosions in the rheumatoid hand; a comparative study of multidetector computerized tomography versus magnetic resonance scanning. *J Rheumatol* 2005;32:256-67.
214. Døhn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen et al. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R110.
215. Goldbach-Mansky R, Woodburn J, Yao L, Lipsky PE. Magnetic resonance imaging in the evaluation of bone damage in rheumatoid arthritis: a more precise image or just a more expensive one? *Arthritis Rheum* 2003;48:585–9.
216. Yao L, Magalnick M, Wilson M et al. Periarticular bone findings in rheumatoid arthritis: T2-weighted versus contrast-enhanced T1-weighted MRI. *AJR* 2006;187:358-63.
217. Døhn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M et al. Rheumatoid arthritis bone erosion volumes on CT and MRI: reliability and correlations with erosion scores on CT, MRI and radiography. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1388-92.
218. Døhn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M et al. Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R25.
219. Alasaarela E, Suramo I, Tervonen O et al. Evaluation of humeral head erosions in rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasonography, magnetic resonance imaging, computed tomography and plain radiography. *Br J Rheumatol* 1998;37:1152-6.
220. Peltomaa R, Leirisalo-Repo M, Helve T, Paimela L. Effect of age on 3 year outcome in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27(3):638-43.
221. Papadopoulos IA et al. Early rheumatoid arthritis patients: relationship with age. *Rheumatol Int* 2003;23:70-4.
222. Kaarela K. Prognostic factors and diagnostic criteria in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1985;57:1-54.
223. Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R106.
224. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL et al. High anti-CCP levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:212-17.

225. Combe B, Dougados M, Goupille P et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis; a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1736-43.
226. Karlson EW, Chibnik LB, Cui J et al. Associations between human leukocyte antigen, PTPN22, CTLA4 genotypes and rheumatoid arthritis phenotypes of autoantibody status, age at diagnosis and erosions in a large cohort study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:358-63.
227. Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM et al. Disability in rheumatoid arthritis: comparison of prognostic factors across three populations. *J Rheumatol* 1987;14:705-9.
228. Furst DE. Predictors of worsening clinical variables and outcomes in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;2:309-19.
229. Katz PP, Criswell LA. Differences in symptom reports between men and women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1996;6:441-8.
230. Ahlmén M, Svensson B, Albertsson K et al for the BARFOT Study Group. Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Ann Rheum Dis* 2009 Jan 21 [Epub ahead of print].
231. Kuiper S, van Gestel AM, Swinkels HL et al. Influence of sex, age, and menopausal state on the course of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;8:1809-16.
232. Odegard S, Finset A, Kvien TK et al. Work disability in rheumatoid arthritis is predicted by physical and psychological health status: a 7-year study from the Oslo RA register. *Scand J Rheumatol* 2005;6:441-7.
233. Sanmartí R, Gómez-Centeno A, Ercilla G et al. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin Rheumatol* 2007;26:1111-8.
234. Forslind K, Hafström I, Ahlmén M, Svensson B for the BARFOT Study Group. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2007;66:46-52.
235. Voulgari PV, Papadopoulos IA, Alamanos Y et al. Early rheumatoid arthritis: does gender influence disease expression? *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:165-70.
236. Dixey J, Young A, Solymossy C et al. Is it possible to predict radiological damage in early RA? A report on occurrence, progression and prognostic factors for radiological erosions over first 3 years in 860 patients from early RA study (ERAS). *J Rheumatol* 2004;31(suppl 69):48-54.
237. Pincus T, Callahan LF, Fuchs HA et al. Quantitative analysis of hand radiographs in rheumatoid arthritis: time course of radiographic changes, relation to joint examination measures, and comparison of different scoring methods. *J Rheumatol* 1995;22(10):1983-9.
238. Jansen LM, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D et al. Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:924-7.
239. Voulgari PV, Drosos AA. Catastrophic rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35(10):2062-3.
240. Abu-Shakra M, Toker R, Flusser D et al. Clinical and radiographic outcomes of rheumatoid arthritis patients not treated with disease-modifying drugs. *Arthritis Rheum* 1998;41(7):1190-5.

241. Kaufmann J, Kielstein V, Kilian S et al. Relation between body mass index and radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(11):2350-5.
242. Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D et al. A combination of biochemical markers of cartilage and bone turnover, radiographic damage and body mass index to predict the progression of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Mod Rheumatol* 2009;19:273-82.
243. Westhoff G, Rau R, Zink A. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index. *Arthritis Rheum* 2007;56:3575-82.
244. van der Helm-van Mil AH, van der Kooij SM, Allaart CF et al. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:769-74.
245. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
246. Kopp HP, Krzyzanowska K, Mohlig M et al. Effects of marked weight loss on plasma levels of adiponectin, markers of chronic subclinical inflammation and insulin resistance in morbidly obese women. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:766-71.
247. Giles JT, Allison M, Bingham CO. Adiponectin is a mediator of the inverse association of adiposity with radiographic damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61(9):1248-56.
248. Ebina K, Fukuhara A, Ando W et al. Serum adiponectin concentrations correlate with severity of rheumatoid arthritis evaluated by extent of joint destruction. *Clin Rheumatol* 2009;28:445-51.
249. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S et al. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 1997;56(8):463-9.
250. Matthey DL, Dawes PT, Clarke S et al. Relationship among the HLA-DRB1 shared epitope, smoking, and rheumatoid factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47(4):403-7.
251. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27(3):630-7.
252. Másdóttir B, Jónsson T, Manfreosdóttir V et al. Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:1202-5.
253. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgari PV et al. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(6):861-6.
254. Manfreosdóttir VF, Vikingsdóttir T, Jónsson T et al. The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor seropositivity on disease activity and joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:734-40.
255. Mikuls TR, Hughes LB, Westfall AO et al. Cigarette smoking, disease severity and autoantibody expression in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1529-34.

256. Finckh A, Dehler S, Costenbader KH, Gabay C on behalf of the Swiss Clinical Quality Management project for RA (SCQM). Cigarette smoking and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1066–71.
257. Westhoff G, Rau R and Zink A. Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group. *Rheumatology* 2008;47:849–54.
258. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ et al. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum* 2002;46:906-12.
259. McQueen FM, Benton N, Crabbe J et al. What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis? Tracking individual lesions using x rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease. *Ann Rheum Dis* 2001;60:859–8.
260. van Zeben D, Hazes JMW, Zwinderman AH et al. Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a followup study. *J Rheumatol* 1993;20:1288-96.
261. Aletaha D, Nell VPK, Stam MT et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R796-R806.
262. Abe A, Ishikawa H, Murasawa A and Nakazono K. Disease activity and the course of elbow joint deterioration over 10 years in the patients with early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:867–72.
263. Kirwan JR. Links between radiological change, disability, and pathology in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:881-6.
264. Welsing PMJ, Landewe RBM, van Riel P et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2082–93.
265. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39(Suppl 1):24–9.
266. Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:137–46.
267. Escalante A, del Rincon I. How much disability in rheumatoid arthritis is explained by rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 1999;42(8):1712-21.
268. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:2010–19.
269. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003;48:54–8.
270. Turesson C, Jacobsson LTH, Sturfelt G et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1533.

271. Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM et al. The impact of HLA-DRB1 genes on extra-articular disease manifestations of RA. *Arthritis Res Ther* 2005;R1386–R1393.
272. Young A and Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(5):907-27.
273. Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK et al. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999;92(2):153-60.
274. Saraux A, Allain J, Guedes C et al. Clinical, laboratory, and radiographic features of rheumatoid arthritis with and without nodules. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64(1):11-7.
275. De Rycke L, Peene I, Hoffman IEA et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1587–93.
276. Smolen JS. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: Van Venrooij WJ, Maini RN, eds. *Manual of biological markers of disease*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1996;C1:1,pp1–18.
277. Jonsson T, Arinbjarnarson S, Thorsteinsson J et al. Raised IgA rheumatoid factor (RF) but not IgM RF is associated with extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995;24:372–5.
278. Agrawal S, Misra R, Aggarwal A. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: association with severity of disease in established RA. *Clin Rheumatol* 2007;26:201–4.
279. Bas S, Perneger TV, Mikhnevitch E et al. Associations of rheumatoid factors and anti-filaggrin antibodies with severity of erosions in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:1082–8.
280. Bongartz T, Cantaert T, Atkins S et al. Citrullination in extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:70–5.
281. Guillemain F, Gerard N, van Leeuwen M et al. Prognostic factors for joint destruction in rheumatoid arthritis: a prospective longitudinal study of 318 patients. *J Rheumatol* 2003;30:2585-9.
282. Valenzuale-Castano A, Garcia-Lopez A, Perez-Vilches D et al. The predictive value of the HLA shared epitope for severity of radiographic joint damage in patients with rheumatoid arthritis: a 10 year observational prospective study. *J Rheumatol* 2000;27:571-4.
283. Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K et al. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2004;63:1090–5.
284. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1477–85.
285. Matsuno H, Yudoh K, Nakazawa F, Koizumi F. Relationship between histological Wndings and clinical Wndings in rheumatoid arthritis. *Pathol Int* 2002;52:527-33.
286. Emery P, Gabay C, Kraan M, Gomez-Reino J. Evidence-based review of biologic markers as indicators of disease progression and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007;27:793–806.

287. van Leeuwen MA, van der Heijde DM, van Rijswijk MH et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *J Rheumatol* 1994;21:425-9.
288. Plant MJ, Williams AL, O'Sullivan MM et al. Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(7):1473-7.
289. Amos RS, Constable TJ, Crockson RA et al. Rheumatoid arthritis: relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. *Br Med J* 1977;22;1(6055):195-7.
290. Fathi NA, Ezz-Eldin AZ, Mosad E et al. Diagnostic performance and predictive value of rheumatoid factor, anti-cyclic-citrullinated peptide antibodies and HLA-DRB1 locus genes in rheumatoid arthritis. *Int Arch Med* 2008;1:20.
291. Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D et al. Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 1999;42(10):2184-8.
292. Roux-Lombard P, Eberhardt K, Saxne T et al. Cytokines, metalloproteinases, their inhibitors and cartilage oligomeric matrix protein: relationship to radiological progression and inflammation in early rheumatoid arthritis. A prospective 5-year study. *Rheumatology* 2001;40:544-51.
293. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2007;56:3226-35.
294. Emery P, McInnes IB, van Vollenhoven R, Kraan MC. Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:392-8.
295. van Leeuwen MA, Westra J, van Riel PLCM et al. IgM, IgA and IgG rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: predictive of radiographic progression? *Scand J Rheumatol* 1995;24:146-53.
296. Wagner U, Kaltenhauser S, Pierer M et al. Prospective analysis of the impact of HLA-DR and -DQ on joint destruction in recent onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003;42:553-62.
297. van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH et al. Association of HLA-DR4 with a more progressive disease course in patients with rheumatoid arthritis. Results of a followup study. *Arthritis Rheum* 1991;34:822-30.
298. Wagner U, Kaltenhauser S, Sauer H et al. HLA markers and prediction of clinical course and outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:341-51.
299. Ioannidis JP, Tarassi K, Papadopoulos IA et al. Shared epitopes and rheumatoid arthritis: disease associations in Greece and meta-analysis of Mediterranean European populations. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:361-70.

300. Rojas-Villarraga A, Diaz FJ, Calvo-Paramo E et al. Familial disease, the HLA-DRB1 shared epitope and anti-CCP antibodies influence time at appearance of substantial joint damage in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2009;1–6.
301. Reneses S, González-Escribano MF, Fernández-Suárez A et al. The value of HLA-DRB1 shared epitope, -308 tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphism, rheumatoid factor, anti-citrullinated peptide antibodies, and early erosions for predicting radiological outcome in recent-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1143-9.
302. Kaltenhäuser S, Pierer M, Arnold S et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with the DRB1 shared epitope and predict joint erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46:100–4.
303. Gourraud PA, Dieudé P, Boyer JF et al. A new classification of HLA-DRB1 alleles differentiates predisposing and protective alleles for autoantibody production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R27.
304. Hinks A, Barton A, John S et al. Association between the PTPN22 gene and rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in a UK population: further support that PTPN22 is an autoimmunity gene. *Arthritis Rheum* 2005;52:1694–9.
305. Viken MK, Amundsen SS, Kvien TK et al. Association analysis of the 1858C.T polymorphism in the PTPN22 gene in juvenile idiopathic arthritis and other autoimmune diseases. *Genes Immun* 2005;6:271–3.
306. Orozco G, Sanchez E, Gonzalez-Gay MA et al. Association of a functional single-nucleotide polymorphism of PTPN22, encoding lymphoid protein phosphatase, with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:219–24.
307. Simkins HM, Merriman ME, Highton J et al. Association of the PTPN22 locus with rheumatoid arthritis in a New Zealand Caucasian cohort. *Arthritis Rheum* 2005;52:2222–5.
308. Zernakova A, Eerligh P, Wijmenga C et al. Differential association of the PTPN22 coding variant with autoimmune diseases in a Dutch population. *Genes Immun* 2005;6:459–61.
309. Costenbader KH, Chang SC, de Vivo I et al. Genetic polymorphisms in PTPN22, PADI-4, and CTLA-4 and risk for rheumatoid arthritis in two longitudinal cohort studies: evidence of gene-environment interactions with heavy cigarette smoking. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R52.
310. Gregersen PK, Lee HS, Batliwalla F, Begovich AB. PTPN22: Setting thresholds for autoimmunity. *Semin Immunol* 2006;18:214–23.
311. Bottini N, Musumeci L, Alonso A et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet* 2004;36:337–8.
312. Vang T, Congia M, Macis MD et al. Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant. *Nat Genet* 2005;37:1317–9.
313. Michou L, Teixeira VH, Pierlot C et al. Associations between genetic factors, tobacco smoking and autoantibodies in familial and sporadic rheumatoid arthritis. *Annals Rheum Dis* 2008;67:466-70.
314. Morgan AW, Thomson W, Martin SG et al. Reevaluation of the interaction between HLA-DRB1 shared epitope alleles, PTPN22, and smoking in determining susceptibility to

- autoantibody-positive and autoantibody-negative rheumatoid arthritis in a large UK Caucasian population. *Arthritis Rheum* 2009;60(9):2565–76.
315. Kallberg H, Padyukov L, Plenge RM et al. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DR, PTPN22 and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2007;80(5):867-75.
316. Lie BA, Viken MK, Ødegård S et al. Associations between the PTPN22 1858C→T polymorphism and radiographic joint destruction in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1604–9.
317. Naseem H, Thomson W, Silman A et al. The PTPN22*C1858T functional polymorphism is associated with susceptibility to inflammatory polyarthritis but neither this nor other variants spanning the gene is associated with disease outcome *Ann Rheum Dis* 2008;67:251-5.
318. Papadopoulos IA, Katsimpri P, Katsaraki A et al. Clinical course and outcome of early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2001;20:205-10.
319. Isomaki H. Long-term outcome of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1992;95(suppl):3-8.
320. Uhlig T, Smedstad LM, Vaglum P et al. The course of rheumatoid arthritis and predictors of psychological, physical and radiographic outcome after 5 years of follow-up. *Rheumatology* 2000;39:732–41.
321. Brennan P, Harrison B, Barrett E et al. A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective cohort study. *BMJ* 1996;24:471–6.
322. Matthey DL, Hassell AB, Dawes PT et al. Independent association of rheumatoid factor and the HLA-DRB1 shared epitope with radiographic outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1529–33.
323. Teitsson I, Withrington RH, Seifert MH, Valdimarsson H. Prospective study of early rheumatoid arthritis. I. Prognostic value of IgA rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* 1984;43:673–8.
324. Arnason JA, Jonsson TH, Brekkan A et al. Relationship between bone erosions and rheumatoid factor isotypes. *Ann Rheum Dis* 1987;46:380–4.
325. Matsuda Y, Yamanaka H, Higami K, Kashiwazaki S. Time lag between active joint inflammation and radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:427-32.
326. Sjoblom KG, Saxne T, Petterson H, Wollheim FA. Factors related to the progression of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1984;13:21-7.
327. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P et al. Aggressive combination therapy with intra-articular glucocorticoid injections and conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: second-year clinical and radiographic results from the CIMESTR study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:815-22.
328. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K et al. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:196-201.

329. Berglin E, Johansson T, Sundin U et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 2006;65:453-8.
330. Houssien DA, Jonsson T, Davies E, Scott DL. Rheumatoid factor isotypes, disease activity and the outcome of rheumatoid arthritis: comparative effects of different antigens. *Scand J Rheumatol* 1998;27:46-53.
331. Meyer O, Nicaise-Roland P, Santos MD et al. Serial determination of cyclic citrullinated peptide autoantibodies predicted five year radiological outcomes in a prospective cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R40.
332. Nielen MM, van der Horst AR, van Schaardenburg D et al. Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1199-204.
333. Visser H, le Cessie S, Vos K et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:357-65.
334. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006;65:845-51.
335. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-63.
336. Bukhari M, Thomson W, Naseem H et al. The performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting the severity of radiologic damage in inflammatory polyarthritis; results from the norfolk arthritis register. *Arthritis Rheum* 2007;56(9):2929-35.
337. Glasnovic M, Bosnjak I, Vcev A et al. Anti-citrullinated antibodies, radiological joint damages and their correlations with disease activity score (DAS 28). *Coll Antropol* 2007;31:345-8.
338. Shovman O, Gilburd B, Zandman-Goddard G et al. The diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, matrix metalloproteinase-3, rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein in patients with erosive and nonerosive rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol* 2005;12:197-202.
339. del Val del Amo N, Ibanez Bosch R, Fito Manteca C et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:281-6.
340. Mewar D, Coote A, Moore DJ et al. Independent association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor with radiographic severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R128.
341. Forslind K, Vincent C, Serre G, Svensson B. Antifilaggrin antibodies in early rheumatoid arthritis may predict radiological progression. *Scand J Rheumatol* 2001;30:221-4.
342. Guler H, Turhanoglu AD, Ozer B et al. The relationship between anti-cyclic citrullinated peptide and bone mineral density and radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2008;37:337-42.

343. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1831–5.
344. Quinn MA, Gough AK, Green MJ et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology* 2006;45:478–80.
345. Shankar S, Grover R, Handa R. Role of anti cyclic citrullinated peptide antibodies in erosive disease in patients with rheumatoid arthritis. *Indian J Med Res* 2006;124(12):689-96.
346. Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a ten-year prospective study. *Ann Rheum Dis* 2009 Jul 30 [Epub ahead of print].
347. Nell VP, Machold KP, Stamm TA et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1731–6.
348. Suzuki A, Yamada R, Chang X et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2003;34:395–402.
349. Roth EB, Stenberg P, Book C, Sjöberg K. Antibodies against transglutaminases, peptidylarginine deiminase and citrulline in rheumatoid arthritis--new pathways to epitope spreading. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(1):12-8.
350. Harris ML, Darrah E, Lam GK et al. Association of autoimmunity to peptidyl arginine deiminase type 4 with genotype and disease severity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58(7):1958–67.
351. Halvorsen EH, Pollmann S, Gilboe IM et al. Serum IgG antibodies to peptidylarginine deiminase 4 in rheumatoid arthritis and associations with disease severity. *Ann Rheum Dis* 2008;67:414-7.
352. Bodil Roth E, Theander E, Londos E et al. Pathogenesis of autoimmune diseases: antibodies against transglutaminase, peptidylarginine deiminase and protein-bound citrulline in primary sjögren's syndrome, multiple sclerosis and Alzheimer's disease. *Scand J Immunol* 2008;6:626–31.
353. Foulquier C, Sebbag M, Clavel C et al. Peptidyl Arginine Deiminase Type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in Rheumatoid Arthritis synovium in close association with tissue inflammation. *Arthritis Rheum* 2007;56:3541–53.
354. Garnero P, Gineyts E, Finck B, Delmas PD. Association of baseline levels of urinary glucosyl-galactosyl-pyridinoline and type II collagen C-telopeptide with progression of joint destruction in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:21-30.
355. Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M et al. Serum matrix metalloprotease-3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:852-8.

356. Visvanathan S, Marini JC, Smolen JS et al. Changes in biomarkers of inflammation and bone turnover and associations with clinical efficacy following infliximab plus methotrexate therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1465-74.
357. Young-Min S, Cawston T, Marshall N et al. Biomarkers predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis and perform well compared with traditional markers. *Arthritis Rheum* 2007;56:3236-47.
358. Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D et al. Cartilage and bone biomarkers in rheumatoid arthritis: prediction of 10-year radiographic progression. *J Rheumatol* 2009;36(2):266-72.
359. Hakala M, Risteli J, Aman S et al. Combination drug strategy in recent-onset rheumatoid arthritis suppresses collagen I degradation and is associated with retardation of radiological progression. *Scand J Rheumatol* 2008;37:90-3.
360. Landewe R, Geusens P, Boers M et al. Markers for type II collagen breakdown predict the effect of disease-modifying treatment on long-term radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1390-9.
361. Landewe RB, Geusens P, Van der Heijde DM et al. Arthritis instantaneously causes collagen type I and type II degradation in patients with early rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:40-4.
362. Tseng S et al. Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP): a biomarker of arthritis. *Biomarker Insights* 2009;4:33-44.
363. de Jong Z, Munneke M, Vilim V et al. Value of serum cartilage oligomeric matrix protein as a prognostic marker of large-joint damage in rheumatoid arthritis-data from the RAPIT study. *Rheumatology* 2008;47:868-71.
364. Mansson B, Carey D, Alini M et al. Cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis. Differences between rapid and slow progression of disease identified by serum markers of cartilage metabolism. *J Clin Invest* 1995;95:1071-7.
365. Wollheim FA, Eberhardt KB, Johnson U, Saxne T. HLA DRB1* typing and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) as predictors of joint destruction in recent-onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:847-9.
366. Garnero P, Tabassi NC, Voorzanger-Rousselot N. Circulating dickkopf-1 and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol* 2008;35(12):2313-5.
367. Skoumal M, Haberhauer G, Kolarz G et al. Serum cathepsin K levels of patients with longstanding rheumatoid arthritis: correlation with radiological destruction. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R65-R70.
368. Hammer HB, Odegard S, Syversen SW et al. Calprotectin (a major S100 leukocyte protein) predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 Dec 18 [Epub ahead of print].
369. Eklund KK, Leirisalo-Repo M, Ranta P et al. Serum IL-1beta levels are associated with the presence of erosions in recent onset rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(5):684-9.

370. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* 1998;57:350-6.
371. Ostendorf B, Scherer A, Modder U, Schneider M. Diagnostic value of magnetic resonance imaging of the forefeet in early rheumatoid arthritis when findings on imaging of the metacarpophalangeal joints of the hands remain normal. *Arthritis Rheum* 2004;50:2094-102.
372. McGonagle D, Conaghan PG, O'Connor P et al. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 1999;42:1706-11.
373. Lee J, Lee SK, Suh JS et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in defining remission of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1303-8.
374. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:64-71.
375. McQueen FM, Benton N, Perry D et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1814-27.
376. Palosaari K, Vuotila J, Takalo R et al. Bone oedema predicts erosive progression on wrist in early rheumatoid arthritis: a 2-yr observational MRI and NC scintigraphy study. *Rheumatology* 2006;45:1542-8.
377. Savnik A, Malmkov H, Thomsen HS et al. MRI of the wrist and finger joints in inflammatory joint diseases at 1-year interval: MRI features to predict bone erosions. *Eur Radiol* 2002;12:1203-10.
378. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M et al. Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane volume as a marker of disease activity and a predictor of progressive joint destruction in the wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:918-29.
379. Tamai M, Kawakami A, Uetani M et al. Bone edema determined by magnetic resonance imaging reflects severe disease status in patients with early-stage rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34(11):2154-7.
380. Hetland ML, Ejbjerg B, Hørslev-Petersen K et al. CIMESTRA study group. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis* 2009;68(3):384-90.
381. Hoff M, Haugeberg G, Odegard S et al. Cortical hand bone loss after 1-year in early rheumatoid arthritis predicts radiographic hand joint damage at 5- and 10-year follow-up. *Ann Rheum Dis* 2009;68:324-9.

382. Guler-Yuksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YPM et al. Changes in hand and generalized bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:823–8.
383. Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol* 1996;35:309–22.
384. Devlin J, Lilley J, Gough A et al. Clinical associations of dual-energy X-ray absorptiometry measurement of hand bone mass in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:1256–62.
385. Peel NF, Spittlehouse AJ, Bax DE, Eastell R. Bone mineral density of the hand in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:983–91.
386. Alenfeld FE, Diessel E, Brezger M et al. Detailed analyses of periarticular osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* 2000;11:400–7.
387. Roben P, Barkmann R, Ullrich S et al. Assessment of phalangeal bone loss in patients with rheumatoid arthritis by quantitative ultrasound. *Ann Rheum Dis* 2001;60:670–7.
388. Martin JC, Munro R, Campbell MK, Reid DM. Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements. *Br J Rheumatol* 1997;36:43–9.
389. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T et al. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum* 2002;46:1720–8.
390. Jawaid WB, Crosbie D, Shotton J et al. Use of digital x ray radiogrammetry in the assessment of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(4):459-64.
391. Jorgensen JT, Andersen PB, Rosholm A, Bjarnason NH. Digital X-ray radiogrammetry: a new appendicular bone densitometric method with high precision. *Clin Physiol* 2000;20:330–5.
392. van der Helm-van Mil AHM, le Cessie S, van Dongen H et al. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum* 2007;56(2):433–40.
393. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48:1114–21.
394. Vossenaar ER, van Venrooij WJ. Citrullinated proteins: sparks that may ignite the fire in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004;6:107–11.
395. Curis E, Nicolis I, Moinard C et al. Almost all about citrulline in mammals. *Amino Acids* 2005;29:177–205.
396. Yamada R, Suzuki A, Chang X, Yamamoto K. Citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Front Biosci* 2005;10:54–64.
397. Nijenhuis S, Zendman AJ, Vossenaar ER et al. Autoantibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: clinical performance and biochemical aspects of a RA-specific marker. *Clin Chim Acta* 2004;350:17–34.
398. Nakashima K, Hagiwara T, Yamada M. Nuclear localization of peptidylarginine deiminase 4 and histone deimination in granulocytes. *J Biol Chem* 2002;277:49562–8.

399. Vossenaar ER, Radstake TR, Van Der Heijden A et al. Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. *Ann Rheum Dis* 2004;63:373–81.
400. Chang X, Yamada R, Suzuki A et al. Localization of peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) and citrullinated protein in synovial tissue of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44:40–50.
401. Nakashima K, Hagiwara T, Ishigami A et al. Molecular characterization of peptidylarginine deiminase in HL-60 cells induced by retinoic acid and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3). *J Biol Chem* 1999;274:27786–92.
402. Yamakoshi A, Ono H, Nishijyo T et al. Cloning of cDNA encoding a novel isoform (type IV) of peptidylarginine deiminase from rat epidermis. *Biochim Biophys Acta* 1998;1386:227–32.
403. Ishigami A, Kuramoto M, Yamada M et al. Molecular cloning of two novel types of peptidylarginine deiminase cDNAs from retinoic acid-treated culture of a newborn rat keratinocyte cell line. *FEBS Lett* 1998;433:113–8.
404. Hingorani K, Szebeni A, Olson MO. Mapping the functional domains of nucleolar protein B23. *J Biol Chem* 2000;275:24451–7.
405. Okuda M. The role of nucleophosmin in centrosome duplication. *Oncogene* 2002;21:6170–4.
406. Takemura M, Ohoka F, Perpelescu M et al. Phosphorylation-dependent migration of retinoblastoma protein into the nucleolus triggered by binding to nucleophosmin/B23. *Exp Cell Res* 2002;276:233–41.
407. Masson-Bessiere C, Sebbag M, Girbal-Neuhausser E et al. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the α - and β -chains of fibrin. *J Immunol* 2001;166:4177–84.
408. Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Citrullination by peptidylarginine deiminase in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 2007;1108:323–39.
409. Tarcsa E, Marekov LN, Mei G et al. Protein unfolding by peptidylarginine deiminase. Substrate specificity and structural relationships of the natural substrates trichohyalin and filaggrin. *J Biol Chem* 1996;271:30709–16.
410. van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 2002;4:87–93.
411. Hill JA, Southwood S, Sette A et al. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 2003;171:538–41.
412. Chavanas S, Mechlin MC, Takahara H et al. Comparative analysis of the mouse and human peptidylarginine deiminase gene clusters reveals highly conserved noncoding segments and a new human gene, PADI6. *Gene* 2004;330:19–27.
413. Anzilotti C et al. Peptidylarginine deiminase 4 and citrullination in health and disease. *Autoimmun Rev* 2009 [Epub ahead of print].

414. Cuthbert GL, Daujat S, Snowden AW et al. Histone deimination antagonizes arginine methylation. *Cell* 2004;118:545–53.
415. Rogers G, Winter B, McLaughlan C et al. Peptidylarginine deiminase of the hair follicle: characterization, localization, and function in keratinizing tissues. *J Invest Dermatol* 1997;108:700–7.
416. Moscarello MA, Wood DD, Ackerley C, Boulias C. Myelin in multiple sclerosis is developmentally immature. *J Clin Invest* 1994;94:146–54.
417. Mechin MC, Sebbag M, Arnaud J et al. Update on peptidylarginine deiminases and deimination in skin physiology and severe human diseases. *Int J Cosmet Sci* 2007;29:147–68.
418. Chang X, Yamada R, Sawada T et al. Citrullination of fibronectin in synovial tissue of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1374–82.
419. Snir O, Widhe M, von Spee C et al. Multiple antibody reactivities to citrullinated antigens in sera from patients with rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1 alleles. *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):736–43.
420. van Gaalen F, Ioan-Facsinay A, Huizinga TW, Toes RE. The devil in the details: the emerging role of anticitrulline autoimmunity in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2005;175: 5575–80.
421. Senshu T, Kan S, Ogawa H et al. Preferential deimination of keratin K1 and filaggrin during the terminal differentiation of human epidermis. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;225:712–9.
422. Chang X, Han J. Expression of peptidylarginine deiminase type 4 (PAD4) in various tumors. *Mol Carcinog* 2006;45:183–96.
423. Weyand CM, Goronzy JJ. Pathomechanisms in rheumatoid arthritis—time for a string theory? *J Clin Invest* 2006;116:869–71.
424. Rodríguez-Bayona B, Pérez-Venegas JJ, Rodríguez C, Brieva JA. CD95-mediated control of anti-citrullinated protein/peptides antibodies (ACPA)-producing plasma cells occurring in rheumatoid arthritis inflamed joints. *Rheumatology* 2007;46:612–16.
425. Kinloch A, Lundberg K, Wait R et al. Synovial fluid is a site of citrullination of autoantigens in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58(8):2287–95.
426. Nienhuis RL, Mandema E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis; the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* 1964;23:302–5.
427. Hoet RM, Boerbooms AM, Arends M et al. Antiperinuclear factor, a marker autoantibody for rheumatoid arthritis: colocalisation of the perinuclear factor and profilaggrin. *Ann Rheum Dis* 1991;50:611–8.
428. Young BJ, Mallya RK, Leslie RD et al. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1979;2:97–9.
429. Sebbag M, Simon M, Vincent C et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1995;95:2672–9.
430. Despres N, Boire G, Lopez-Longo FJ, Menard HA. The Sa system: a novel antigen–antibody system specific for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:1027–33.

431. Hayem G, Chazerain P, Combe B et al. Anti-Sa antibody is an accurate diagnostic and prognostic marker in adult rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:7–13.
432. Hueber W, Hassfeld W, Smolen JS, Steiner G. Sensitivity and specificity of anti-Sa autoantibodies for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:155–9.
433. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273–81.
434. Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R142–R150.
435. Koivula MK, Heliövaara M, Ramberg J et al. Autoantibodies binding to citrullinated telopeptide of type II collagen and to cyclic citrullinated peptides predict synergistically the development of seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1450–5.
436. Kinloch A, Tatzler V, Wait R et al. Identification of citrullinated α -enolase as a candidate autoantigen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R1421–9.
437. Pratesi F, Tommasi C, Anzilotti C et al. Deiminated Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 is a target of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:733–41.
438. Makrygiannakis D, Lundberg K, Ulfgren AK et al. Citrullination is an inflammation dependent process. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl 1):A24.
439. Wood DD, Bilbao JM, O'Connors P, Moscarello MA. Acute multiple sclerosis (Marburg type) is associated with developmentally immature myelin basic protein. *Ann Neurol* 1996;40:18–24.
440. Nicholas AP, Sambandam T, Echols JD, Tourtellotte WW. Increased citrullinated glial fibrillary acidic protein in secondary progressive multiple sclerosis. *J Comp Neurol* 2004;473:128–36.
441. Pritzker LB, Joshi S, Gowan JJ et al. Deimination of myelin basic protein I. Effect of deimination of arginyl residues of myelin basic protein on its structure and susceptibility to digestion by cathepsin D. *Biochemistry* 2000;39:5374–81.
442. Cao L, Goodin R, Wood D et al. Rapid release and unusual stability of immunodominant peptide 45-89 from citrullinated myelin basic protein. *Biochemistry* 1999;38:6157–63.
443. De Rycke L, Nicholas AP, Cantaert T et al. Synovial intracellular citrullinated proteins colocalizing with peptidyl arginine deiminase as pathophysiologically relevant antigenic determinants of rheumatoid arthritis-specific humoral autoimmunity. *Arthritis Rheum* 2005;52:2323–30.
444. Chapuy-Regaud S, Sebbag M, Baeten D et al. Fibrin deimination in synovial tissue is not specific for rheumatoid arthritis but commonly occurs during synovitides. *J Immunol* 2005;174:5057–64.
445. Vader W, Stepniak D, Kooy Y et al. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:12390–5.

446. van Gaalen FA, van Aken J, Huizinga TW et al. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2113–21.
447. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA–DR (shared epitope)–restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54:38–46.
448. Hill JA, Sidney J, Sette A et al. DRB1*1501 which does not contain the classic shared epitope sequence can bind citrullinated peptides with high affinity and supports anti-citrullinated peptide antibody (ACPA) production in rheumatoid arthritis patients [abstract]. *Arthritis Rheum* 2005;52(Suppl 9):S150.
449. Baeten D, Kruihof E, de Rycke L et al. Diagnostic classification of spondylarthropathy and rheumatoid arthritis by synovial histopathology: a prospective study in 154 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:2931–41.
450. Baeten D, Peene I, Union A et al. Specific presence of intracellular citrullinated proteins in rheumatoid arthritis synovium: relevance to antifilaggrin autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2001;44:2255–62.
451. Cantaert T, Coucke P, De Rycke L et al. Functional haplotypes of PADI4: relevance for rheumatoid arthritis specific synovial intracellular citrullinated proteins and anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1316–20.
452. Cantaert T, de Rycke L, Bongartz T et al. Citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: crucial ... but not sufficient! *Arthritis Rheum* 2006;54(11):3381–9.
453. Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AH, van Gaalen FA et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry shared epitope alleles HLA-DRB1. *Ann Rheum Dis* 2006;65:366–71.
454. Rubin B, Sonderstrup G. Citrullination of self-proteins and autoimmunity. *Scand J Immunol* 2004;60:112–20.
455. Berglin E, Padyukov L, Sundin U et al. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R303–R308.
456. Pedersen M et al. Strong combined gene–environment effects in anti–cyclic citrullinated peptide–positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(5):1446–53.
457. van der Helm-van Mil AHM, Verpoort KN, Breedveld FC et al. The HLA–DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti–cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(4):1117–21.
458. van der Helm-van Mil AHM, Verpoort KN, le Cessie S et al. The HLA–DRB1 shared epitope alleles differ in the interaction with smoking and predisposition to antibodies to cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2007;56(2):425–32.

459. Matthey DL, Dawes PT, Gonzalez-Gay MA et al. HLA-DRB1 alleles encoding an aspartic acid at position 70 protect against development of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:232–9.
460. van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW, Schreuder GM et al. An independent role of protective HLA class II alleles in rheumatoid arthritis severity and susceptibility. *Arthritis Rheum* 2005;52:2637–44.
461. Carrier N, Cossette P, Daniel C et al. The DERRA HLA-DR alleles in patients with early polyarthritis protection against severe disease and lack of association with rheumatoid arthritis autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2009;60(3):698–707.
462. Irigoyen P, Lee AT, Wener MH et al. Regulation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: contrasting effects of HLA-DR3 and the shared epitope alleles. *Arthritis Rheum* 2005;52:3813–8.
463. Verpoort KN, van Gaalen FA, van der Helm-van Mil AH et al. Association of HLA-DR3 with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3058–62.
464. Ding B, Padyukov L, Lundstrom E et al. Different patterns of associations with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in the extended major histocompatibility complex region. *Arthritis Rheum* 2009;60(1):30–8.
465. Barton A, Bowes J, Eyre S et al. A functional haplotype of the PADI4 gene associated with rheumatoid arthritis in a Japanese population is not associated in a United Kingdom population. *Arthritis Rheum* 2004;50:1117–21.
466. Caponi L, Petit-Teixeira E, Sebbag M et al. A family based study shows no association between rheumatoid arthritis and the PADI4 gene in a white French population. *Ann Rheum Dis* 2005;64:587–93.
467. Burr ML, Naseem H, Hinks A et al. PADI4 genotype is not associated with rheumatoid arthritis in a large UK Caucasian population. *Ann Rheum Dis* 2009 May 25 [Epub ahead of print].
468. Padyukov L, Silva C, Stolt P et al. A gene–environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3085–92.
469. Lundström E, Källberg H, Alfredsson L et al. Gene–environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody–positive rheumatoid arthritis. All alleles are important. *Arthritis Rheum* 2009;60(6):1597–603.
470. Lee HS, Irigoyen P, Kern M et al. Interaction between smoking, the shared epitope and anti-cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2007;56(6):1745–53.
471. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells *Ann Rheum Dis* 2008;67(10):1488–92.

472. Baka Z, Buzás E, Nagy G. Rheumatoid arthritis and smoking: putting the pieces together. *Arthritis Res Ther* 2009;11(4):238.
473. Mimori T. Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2005;44:1122–6.
474. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000;2:236–43.
475. Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E et al. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2001;47:1089–93.
476. Bas S, Perneger TV, Seitz M et al. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:809–14.
477. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741–9.
478. Goëb V et al. Diagnostic and prognostic usefulness of antibodies to citrullinated peptides. *Joint Bone Spine* 2009;76:343-9.
479. Nell-Duxneuner V, Machold K, Stamm T et al. Autoantibody profiling in patients with very early rheumatoid arthritis — a followup study. *Ann Rheum Dis* 2009 [Epub ahead of print].
480. Vossenaar ER, van Venrooij WJ. Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis. *Clin Appl Immunol Rev* 2004;4: 239–62.
481. Verpoort KN, Jol-van der Zijde CM, Papendrecht-van der Voort EAM et al. Isotype distribution of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis reflects an ongoing immune response. *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3799–808.
482. Ioan-Facsinay A, Willemze A, Robinson DB et al. Marked differences in fine specificity and isotype usage of the anti-citrullinated protein antibody in health and disease *Arthritis Rheum* 2008;58(10):3000–8.
483. Verpoort KN, Papendrecht-van der Voort EAM, van der Helm-van Mil AHM et al. Association of smoking with the constitution of the anti-cyclic citrullinated peptide response in the absence of HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Arthritis Rheum* 2007;56(9):2913–18.
484. Jansen AL, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:2074–6.
485. Coenen D, Verschueren P, Westhovens R et al. Technical and diagnostic performance of 6 assays for the measurement of citrullinated protein/ peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2007;53:498-504.
486. van der Linden MPM, van der Woude D, Ioan-Facsinay A et al. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease

- outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(8):2232–41.
487. Benkhadra F, Hila I, Foerster G et al. Etude comparative de neuf trousse de réactifs détectant des anticorps antiprotéines ou peptides citrullinés. *Immuno-analyse and Biologie Spécialisée* 2007;22:223-35.
488. Union A, Meheus L, Humbel RL et al. Identification of citrullinated rheumatoid arthritis-specific epitopes in natural filaggrin relevant for antifilaggrin autoantibody detection by line immunoassay. *Arthritis Rheum* 2002;46:1185–95.
489. Meyer O, Labarre C, Dougados M et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003;62:120–6.
490. Vincent C, Nogueira L, Clavel C et al. Autoantibodies to citrullinated proteins: ACPA. *Autoimmunity* 2005;38:17–24.
491. Alexiou I, Germenis A, Ziogas A et al. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in Greek patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2007;8:37.
492. Cruyssen BV, Hoffman IEA, Peene I et al. Prediction models for rheumatoid arthritis during diagnostic investigation: evaluation of combinations of rheumatoid factor, anti-citrullinated protein/peptide antibodies and the human leucocyte antigen-shared epitope. *Ann Rheum Dis* 2007;66:364–9.
493. Palazzi C, Padula A. Hepatitis C virus and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:111–22.
494. Wener MH, Hutchinson K, Morishima C, Gretch DR. Absence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in sera of patients with hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2004;50:2305–8.
495. Bombardieri M, Alessandri C, Labbadia G et al. Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R137–R141.
496. Mediwake R, Isenberg DA, Schellekens GA, van Venrooij WJ. Use of anti-citrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:67–8.
497. van Noord C, Hooijkaas H, Dufour-van den Goorbergh BC et al. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies to detect rheumatoid arthritis in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:160–2.
498. Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P et al. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:114–7.

499. Alenius GM, Berglin E, Rantapää Dahlqvist S. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 2006;65:398–400.
500. Avcin T, Cimaz R, Falcini F et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:608–11.
501. van Rossum M, van Soebergen R, de Kort S et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:825–8.
502. Low JM, Chauhan AK, Kietz DA et al. Determination of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the sera of patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:1829–33.
503. Ferucci ED, Majka DS, Parrish LA et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with HLA-DR 4 in simplex and multiplex polyarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:239–46.
504. Kwok JS, Hui KH, Lee TL et al. Anti-cyclic citrullinated peptide: diagnostic and prognostic values in juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis in a Chinese population. *Scand J Rheumatol* 2005;34:359–66.
505. Makrygiannakis D, af Klint E, Lundberg IE et al. Citrullination is an inflammation dependent process *Ann Rheum Dis* 2006;65:1219–22.
506. O’Dell JR. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? *Arthritis Rheum* 2002;46:283–5.
507. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;46:347–56.
508. Jørgensen KT, Wiik A, Pedersen M, Hedegaard CJ. Cytokines, autoantibodies, and viral antibodies in pre-morbid and post-diagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis– Case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors. *Ann Rheum Dis* 2008;67(6):860–6.
509. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380–6.
510. Johansson M, Ärlestig L, Hallmans G, Rantapää-Dahlqvist S. PTPN22 polymorphism and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in combination strongly predicts future onset of rheumatoid arthritis and has a specificity of 100% for the disease. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R19.
511. van Gaalen FA, Linn-Rasker S, van Venrooij WJ et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:709–15.

512. Vittecoq O, Incaugarat B, Jouen-Beades F et al. Autoantibodies recognizing citrullinated rat filaggrin in an ELISA using citrullinated and non-citrullinated recombinant proteins as antigens are highly diagnostic for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2004;135:173–80.
513. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:427–30.
514. Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma IE et al. The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1691–5.
515. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during three years in early rheumatoid arthritis (the TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2004;63:1085–9.
516. Marcelletti JF, Nakamura RM. Assessment of serological markers associated with rheumatoid arthritis: diagnostic autoantibodies and conventional disease activity markers. *Clin Appl Immunol Rev* 2003;4:109–23.
517. Steiner G, Smolen J. Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. *Arthritis Res* 2002;4(Suppl 2):S1–S5.
518. Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, Caporali R et al. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R264–R272.
519. Alessandri C, Bombardieri M, Papa N et al. Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF α therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1218–21.
520. Bos WH, Bartelds GM, Vis M et al. Preferential decrease in IgG4 anticitrullinated protein antibodies during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:558–63.
521. Bos WH, Bartelds GM, Wolbink GJ et al. Differential response of the rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies during adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:1972–7.
522. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Dell'Acqua D et al. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R3.
523. Chen HA, Lin KC, Chen CH et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:35–9.
524. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44–8.
525. Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727–35.
526. Thompson PW, Silman AJ, Kirwan JR, Currey HLF. Articular indices of joint inflammation in rheumatoid arthritis: correlation with the acute phase response. *Arthritis Rheum* 1987;30:618–23.

527. Drosos AA, Lanchbury JS, Panayi GS, Moutsopoulos HM. Rheumatoid arthritis in Greek and British patients. A comparative clinical, radiologic, and serologic study. *Arthritis Rheum* 1992;35:745-8.
528. Boki KA et al. HLA class II sequence polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in Greeks. The HLA-DR beta shared epitope hypothesis accounts for the disease in only a minority of Greek patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:749-55.
529. Boki KA et al. Examination of HLA-DR4 as a severity marker for rheumatoid arthritis in Greek patients. *Ann Rheum Dis* 1993;52:517-9.
530. Balsa A et al. Class II MHC antigens in early rheumatoid arthritis in Bath (UK) and Madrid (Spain). *Rheumatology* 2000;39:844-9.
531. Benazet JF et al. HLA-DRB1 alleles associated with rheumatoid arthritis in southern France. Absence of extraarticular disease despite expression of the shared epitope. *J Rheumatol* 1995;22:607-10.
532. Gorman JD et al. Impact of shared epitope genotype and ethnicity on erosive disease: a meta-analysis of 3,240 rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:400-12.
533. Goldberg RJ and Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain* 2007;129:210-23.
534. Skoldstam L et al. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:208-14.
535. Combe B, Landewe R, Lukas C et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.
536. Smolen JS, Aletaha D, Grisar J et al. The need for prognosticators in rheumatoid arthritis. Biological and clinical markers: where are we now? *Arthritis Res Ther* 2008;10:208.
537. Goldring SR. Periarticular bone changes in rheumatoid arthritis: pathophysiological implications and clinical utility. *Ann Rheum Dis* 2009;68:297-9.
538. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2006;55:864-72.