

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



02600345013



Αρ. εισ.:.....11071/2013

47





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**  
**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ**  
**ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**  
**Διευθυντής: Καθηγητής Α.Α. Δρόσος**

**ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΥΠΟΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΥΤΗΣ**

**ΙΩΑΝΝΗΣ ΑΠ. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ**  
**ΙΑΤΡΟΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2004**



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



**ΑΙΤΗΣΗ: 19-2-1996**

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: συν. 298α / 7- 5-1996**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ:**

**Αλέξανδρος Α. Δρόσος: Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας/Ρευματολογίας**

**ΜΕΛΗ:**

**Αντιγόνη Σιαμοπούλου – Μαυρίδου: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής**

**Κ. Μπουραντάς: Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας/Αιματολογίας**

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 14-5-1996**

**ΚΑΤΑΘΕΣΗ: 2-6-2004**

**ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ:**

**Επαμεινώνδας Τσιάνος: Καθηγητής Παθολογίας**

**ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

**Αλέξανδρος Α. Δρόσος: Καθηγητής Παθολογίας/Ρευματολογίας**

**Αντιγόνη Σιαμοπούλου – Μαυρίδου: Καθηγήτρια Παιδιατρικής**

**Κωνσταντίνος Μπουραντάς: Καθηγητής Παθολογίας/Αιματολογίας**

**Μωυσής Ελισάφ: Καθηγητής Παθολογίας**

**Θεόδωρος Ξενάκης: Καθηγητής Ορθοπαιδικής**

**Μαρία Ι. Αργυροπούλου: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας**

**Ιωάννης Αλαμάνος: Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία -**

**ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: Άριστα**



*ΣΤΟΥΣ ΓΟΝΕΪΣ ΜΟΥ*

*ΣΤΗΝ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΜΟΥ*



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η καταγραφή των κλινικών, παρακλινικών και θεραπευτικών παραμέτρων της πρώιμης Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας όπως αυτή εκδηλώνεται στον Ελλαδικό χώρο καθώς και η προσπάθεια εκτίμησης των παραγόντων εκείνων που καθορίζουν την πορεία και την έκβασή της.

Η εργασία αυτή υπήρξε για μένα μια ενδιαφέρουσα και πολύτιμη εμπειρία. Ιδιαίτερα επειδή πρόκειται για ένα αρκετά συχνό, επώδυνο, χρόνιο συστηματικό νόσημα με σοβαρές συνέπειες για την ψυχοσωματική υγεία των πασχόντων. Η μελέτη αυτή σε συνδυασμό με τη καθημερινή μου επαφή με τους ασθενείς πιστεύω πως με βοήθησε περαιτέρω στην ανάλυση, καταγραφή, κατανόηση, και αντιμετώπισή της. Ελπίζω τα συμπεράσματά της να μπορούν να συνεισφέρουν στις γνώσεις μας για την έκφραση της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας στην Ελλάδα.

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω όλους εκείνους, που με οποιοδήποτε τρόπο συνέβαλαν στη περάτωση και αρτιότερη παρουσίαση της μελέτης αυτής.

Προς τον Καθηγητή Παθολογίας-Ρευματολογίας κ. Αλέξανδρο Α. Δρόσο εκφράζω τις απέραντες ευχαριστίες μου για την ανάθεση του θέματος καθώς και την βαθιά εκτίμησή μου για την εμπιστοσύνη με την οποία με περιέβαλε. Το ενδιαφέρον του, η συμπαράστασή του και οι συμβουλές του στον σχεδιασμό και στη πραγματοποίηση της μελέτης αλλά και σε όλο το στάδιο της εκπαίδευσής μου υπήρξαν αμέριστες και καθοριστικές.

Την Καθηγήτρια Παιδιατρικής και υπεύθυνη του Παιδορευματολογικού Τμήματος του ΠΓΝΙ κα. Αντιγόνη Σιαμοπούλου-Μαυρίδου ευχαριστώ



ιδιαιτέρως για τις καίριες παρατηρήσεις της στη διαμόρφωση της τελικής μορφής της εργασίας αυτής.

Θερμά θέλω να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή Υγιεινής κ. Ιωάννη Αλαμάνο για την βοήθειά του και τις πολύτιμες συμβουλές που προσέφερε στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Για τον ίδιο λόγο θέλω να ευχαριστήσω την στατιστικό του ΠΠΓΝΙ κ. Αφροδίτη Κατσαράκη με την συνεργασία της οποίας έγινε η ανάλυση των δεδομένων.

Πολλές ευχαριστίες απευθύνω στον συνάδελφο Ρευματολόγο κ. Νικόλαο Παπαδόπουλο για την συμβολή του στην ανάλυση των θεραπευτικών παραμέτρων της νόσου.

Και ασφαλώς θα ήθελα να υποβάλλω τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή της Παθολογικής Φυσιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Χαράλαμπο Μ. Μουτσόπουλο ο οποίος υπήρξε ο θεμελιωτής και εμπνευστής του Ρευματολογικού Τμήματος χάριν του οποίου ήταν δυνατή η συλλογή, καταγραφή και έρευνα τόσο μεγάλου αριθμού ασθενών.

Ιδιαιτέρως όμως θα ήθελα να απευθύνω θερμές ευχαριστίες σε όλους τους συναδέλφους Ιατρούς και το Νοσηλευτικό προσωπικό που για πάνω από είκοσι χρόνια με μεγάλη αφοσίωση, πίστη και επιμονή προσέφεραν στους ασθενείς αλλά και ενίσχυσαν με λεπτομέρεια και μέθοδο την καταγραφή και αρχειοθέτηση της νόσου στο Ρευματολογικό Τμήμα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Τέλος, ευχαριστώ ιδιαιτέρως την αδελφή μου, φιλόλογο κα. Παναγιώτα Παπαδοπούλου για την συντακτική επιμέλεια του κειμένου.





# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## I. Γενικό Μέρος

### ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Ορισμός.....	1
Ιστορική ανασκόπηση.....	2
Επιδημιολογία της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	3
1. Διαγνωστικά κριτήρια κατάταξης.....	3
2. Επίπτωση.....	5
3. Επιπολασμός.....	7
4. Θνησιμότητα.....	8
5. Νοσηρότητα.....	9
Η ΡΑ ως πολυπαραγοντική νόσος.....	14
1. Γενετικοί παράγοντες.....	14
2. Λοιμώδεις παράγοντες.....	15
3. Ορμονικοί παράγοντες.....	16
4. Κάπνισμα.....	18
5. Επίπεδο εκπαίδευσης.....	18
Παθογένεια.....	18
Οι Κυτταροκίνες.....	21
Ο Ρευματοειδής Παράγοντας.....	23
Μηχανισμοί αρθρικής καταστροφής.....	24
Παθολογοανατομικές αλλοιώσεις.....	25
Κλινική εικόνα.....	27
Α. Συμπτώματα και σημεία των αρθρώσεων.....	27
Β. Καταγραφή των προσβεβλημένων αρθρώσεων.....	29
Γ. Εξωαρθρικές(συστηματικές) εκδηλώσεις.....	32
Εργαστηριακός έλεγχος.....	38
Απεικονιστικός έλεγχος.....	40
Θεραπεία.....	42
Α. Γενικές αρχές.....	42
Β. Υποστηρικτική αγωγή.....	43
Γ. Φαρμακευτική αγωγή.....	44
1.Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.....	45
2.Κορτικοστεροειδή.....	45
3.Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα.....	46
4.Βιολογικοί παράγοντες.....	49
Δ. Χειρουργική θεραπεία.....	50

### ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗΣ ΤΗΣ ΡΑ

1. Γενετικοί δείκτες.....	54
2. Ρευματοειδής παράγοντας.....	58
3. Πρωτεΐνες οξείας φάσης.....	60
4. Ηλικία έναρξης νόσου.....	60
5. Φύλο.....	62
6. Τύπος έναρξης της νόσου.....	63
7. Αριθμός επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων.....	64
8. Ρευματικά οζίδια.....	65
9. Άλλες εξωαρθρικές εκδηλώσεις.....	65



10. Ακτινολογικές διαβρώσεις.....	66
11. Μετρήσεις λειτουργικής ικανότητας.....	66
12. Βαθμός εκπαίδευσης.....	67

## ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΚΒΑΣΗΣ ΣΤΗ ΡΑ

Ανάλυση των αντικειμενικών μεθόδων έκβασης στη ΡΑ.....	71
1. Αρθρικοί δείκτες.....	71
2. Συσφιγκτική ικανότητα, χρόνος βαδίσματος, δοκιμασία κουμπιών.....	72
3. Εκτίμηση του πόνου από τους ασθενείς.....	73
4. Ερωτηματολόγια εκτίμησης λειτουργικής ικανότητας.....	74
5. Σφαιρική εκτίμηση ασθενούς και ιατρού για τη νόσο.....	74
6. Μέτρηση πρωτεϊνών οξείας φάσης.....	75
7. Ποσοτική εκτίμηση των ακτινολογικών βλαβών.....	76

## II. Ειδικό Μέρος

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	77
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	81
I. Ασθενείς.....	81
II. Μέθοδοι.....	81
A. Παράμετροι καταγραφής.....	82
B. Διαγνωστικά κριτήρια.....	83
Γ. Παράμετροι φαρμακευτικής αγωγής.....	84
Δ. Παράμετροι αποκλεισμού από τη μελέτη.....	86
E. Στατιστική ανάλυση.....	86
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	87
A. Κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά ευρήματα 438 ασθενών με πρώιμη ΡΑ.....	87
B. Συγκριτική μελέτη με βάση την ηλικία των ασθενών στην έναρξη της νόσου(νέοι-ηλικιωμένοι).....	91
Γ. Συγκριτική μελέτη με βάση το φύλο στην έναρξη της νόσου (γυναίκες – άνδρες).....	96
Δ. Συγκριτική μελέτη οροθετικών και οροαρνητικών ασθενών.....	101
E. Μελέτη της χορήγησης των τροποποιητικών της νόσου Φαρμάκων.....	107
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	113
A. Συζήτηση των ευρημάτων της μελέτης του συνολικού πληθυσμού ασθενών με πρώιμη ΡΑ.....	114
B. Συζήτηση των ευρημάτων της μελέτης νέων και ηλικιωμένων ασθενών.....	116
Γ. Συζήτηση των ευρημάτων της μελέτης ανδρών και γυναικών.....	118
Δ. Συζήτηση των ευρημάτων της μελέτης οροθετικών και οροαρνητικών ασθενών.....	120
E. Συζήτηση των ευρημάτων από τη χορήγηση των τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων.....	123
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	127
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	129
SUMMARY.....	133
BIBLIOΓΡΑΦΙΑ.....	137



# Ι. Γενικό Μέρος



# ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

## Ορισμός

Η Ρευματοειδής αρθρίτιδα(PA) είναι μια συστηματική νόσος με εκδηλώσεις από πολλά όργανα. Στην πλειονότητα των περιστατικών στην κλινική εικόνα προέχει η προσβολή του μυοσκελετικού συστήματος, που αποτελεί και τη βάση της διάγνωσης.

Σε ένα κλασικό σύγγραμμα του 1957 ο Short<sup>1</sup> αναφέρει ότι «ΡΑ είναι ένα χρόνια συστηματικό φλεγμονώδες νόσημα που χαρακτηρίζεται από την συνήθεια να προσβάλλει τις αρθρώσεις». Δεν υπάρχει ακριβής ορισμός της νόσου, όλες όμως οι προσπάθειες να καθοριστούν κριτήρια ορισμού επικεντρώνονται σε σημεία και συμπτώματα του κινητικού συστήματος.

Κύρια έκφραση της νόσου αποτελεί η φλεγμονή του αρθρικού υμένα των διαρθρώσεων, με επακόλουθο την διάβρωση του αρθρικού χόνδρου, του υποχόνδριου οστού και τελική συνέπεια την αρθρική καταστροφή. Ποικίλες είναι και οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου που συντελούν και αυτές στην αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα που χαρακτηρίζει τη συνολική πορεία και έκβασή της.

Η Ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι λοιπόν μια χρόνια, αυτοάνοσος, συστηματική φλεγμονώδης νόσος αγνώστου αιτιολογίας<sup>2,3</sup>, πιθανότατα αποτέλεσμα γενετικών, περιβαλλοντικών και ορμονικών αλληλεπιδράσεων.



## Ιστορική ανασκόπηση

Πολλαπλές αναφορές της νόσου σε ιστορικές μελέτες καθώς και παλαιοντολογικές έρευνες κάνουν πιθανή την ύπαρξή της από πολλών αιώνων. Αυτό υποστηρίζεται και από τα ευρήματα σκελετών Ινδιάνων ηλικίας 3000-5000 ετών των περιοχών Alabama και Kentucky<sup>4</sup>. Ο Γαληνός περιγράφει με τον όρο «ρευματισμό» μία γενικευμένη πολυαρθρίτιδα με παραμορφώσεις και ανικανότητα, αν και την συσχετίζει περισσότερο με την κλινική εικόνα της ουρικής αρθρίτιδας<sup>5</sup>.

Ο Βυζαντινός Αυτοκράτορας Κωνσταντίνος ο ΙΧ, σύμφωνα με περιγραφή της εποχής, έπασχε από παραμορφωτική πολυαρθρίτιδα<sup>6</sup>. Πιθανές απεικονίσεις της νόσου στα άκρα χέρια πορτρέτων Φλαμανδών ζωγράφων του 15<sup>ου</sup> - 17<sup>ου</sup> αιώνα μ.Χ.(Van Gent, Botticello, Rubens) έχουν επίσης καταγραφεί<sup>7</sup>.

Στην ιατρική λογοτεχνία η νόσος αρχίζει να αποκτά οντότητα τον 18<sup>ο</sup> αιώνα. Η τιμή για την πρώτη περιγραφή της αποδίδεται στον AJ Landry-Beauvais(1772-1840 μ.Χ.), ο οποίος στην διδακτορική διατριβή του(Παρίσι-1800), αναφέρει εννέα περιστατικά γυναικών που έπασχαν από νόσο, την οποία θεώρησε ως ποικιλία ουρικής αρθρίτιδας και την ονόμασε «πρωτοπαθή ασθενική ουρική αρθρίτιδα». Πίστευε ότι εμφανιζόταν σε άτομα που παρουσίαζαν μια «πρωτοπαθή αδυναμία» και ότι συνδυαζόταν με φτώχεια, ενώ η πραγματική ουρική αρθρίτιδα προσέβαλλε πλούσια άτομα με άριστη φυσική κατάσταση. Ο Benjamin C. Brodie(1783-1862 μ.Χ.) περιέγραψε με σαφήνεια περίπτωση RA τονίζοντας τη βραδεία εξέλιξη της νόσου και αναγνώρισε ότι αρχίζει ως φλεγμονή του αρθρικού υμένα<sup>8,9</sup>.



Ο όρος ρευματοειδής αρθρίτιδα χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Άγγλο κλινικό Sir Alfred Baring Garrod(1859 μ.Χ.). Έγραψε: «Η μελέτη των παθήσεων των αρθρώσεων εδώ και τριάντα χρόνια περίπου με οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η πλειονότητα των περιπτώσεων, που τότε ονομαζόταν “ρευματική ουρική αρθρίτιδα”, δεν είχαν σχέση ούτε με την αληθή ουρική αρθρίτιδα ούτε με τον αληθή ρευματισμό, ενώ επιπλέον εμφάνιζαν ιδιαίτερη παθολογοανατομική εικόνα. Αν αυτό τελικά συμβαίνει, ο όρος ρευματική ουρική αρθρίτιδα είναι διπλά εσφαλμένος. Προτείνω τον όρο ρευματοειδή αρθρίτιδα»<sup>10</sup>. Το Βρετανικό Υπουργείο Υγείας υιοθέτησε το 1922 τον όρο “ρευματοειδής αρθρίτιδα” ως επίσημο ορισμό της νόσου, ένα βήμα το οποίο έκανε η Αμερικανική Ρευματολογική Εταιρεία μόλις το 1941 <sup>11,12</sup>.

Η ανακάλυψη από τον Waaler(1940) του IgM ρευματοειδούς παράγοντα στο αίμα ασθενών με ΡΑ αποτέλεσε τον πρώτο ανοσολογικό δείκτη της νόσου<sup>13</sup>. Τα επόμενα χρόνια ακολούθησε ο διαχωρισμός της από άλλες μορφές συμμετρικής πολυαρθρίτιδας. Το 1922 ο όρος αφορούσε όλες τις φλεγμονώδεις πολυαρθρίτιδες<sup>14</sup>, ενώ το 1972 και το 1987 έγινε η αφαίρεση από τον όρο της ΡΑ των νοσημάτων που σήμερα κατατάσσουμε ως «οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες»<sup>15,16</sup>.

## Επιδημιολογία της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας

### 1. Διαγνωστικά κριτήρια κατάταξης

Η διάγνωση της νόσου είναι καθαρά κλινική μια και απουσιάζει κάποια ειδική διαγνωστική εξέταση. Έχουν γίνει κατά καιρούς προσπάθειες να θεσπιστούν ομάδες διαγνωστικών κριτηρίων κατάταξης που να βοηθούν στην



δημιουργία και σύγκριση των διαφόρων κλινικών και επιδημιολογικών μελετών της ΡΑ.

Τα πρώτα κριτήρια της Αμερικανικής Ρευματολογικής Εταιρείας(ΑΡΕ), που τώρα ονομάζεται Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας(ΑCR), αναπτύχθηκαν το 1958 και αφορούσαν 11 κλινικά, ακτινολογικά, ιστολογικά και ορολογικά στοιχεία της νόσου<sup>15</sup>. Ταυτόχρονα έθετε όχι λιγότερους από 20 διαφορετικούς όρους αποκλεισμού. Με τη βοήθειά τους μπορούσε κανείς να ταξινομήσει ανάλογα με τον αριθμό των κριτηρίων που επιβεβαίωνε, την ΡΑ ως κλασική, βεβαία ή πιθανή. Αυτό δημιουργούσε περιπλοκότητα στη χρήση τους και χαμηλή ειδικότητα. Στη συνέχεια τα κριτήρια μειώθηκαν(Ρώμη-1961) από έντεκα σε οκτώ με την αφαίρεση των ιστολογικών κριτηρίων και του κριτηρίου του θρόμβου βλεννίνης, προς χάρη της καταλληλότητάς τους στις πληθυσμιακές μελέτες<sup>17</sup>. Το 1967 στη Νέα Υόρκη δημιουργήθηκε ένα νέο σύστημα κριτηρίων με κατεύθυνση την πιο λεπτομερή καταγραφή των προσβεβλημένων αρθρώσεων<sup>18</sup>. Τελικά το 1987 το ΑCR<sup>16</sup> απλούστευσε τα κριτήρια ταξινόμησης της ΡΑ με την τελευταία αναθεώρηση(Πίνακας 1).

#### Πίνακας 1. Τα αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια του ΑCR(1987) της ΡΑ.

1. Πρωινή δυσκαμψία τουλάχιστον για μια ώρα
2. Αρθρίτιδα σε τρεις ή περισσότερες αρθρώσεις\*
3. Αρθρίτιδα των άκρων χειρών
4. Συμμετρική αρθρίτιδα\*\*
5. Υποδόρια ρευματικά οζίδια
6. Θετικός ρευματοειδής παράγοντας
7. Ακτινολογικές αλλαγές τυπικές της ΡΑ

\* = Πηχεοκαρπικές, μετακαρπιοφαλαγγικές ή εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές για τουλάχιστον έξι βδομάδες

\*\* = Δεξιά ή αριστερή εγγύς φαλαγγοφαλαγγική, μετακαρπιοφαλαγγική, καρπός, αγκώνας, γόνατο, ποδοκνημική και μεταταρσοφαλαγγική άρθρωση.

Τουλάχιστον τέσσερα κριτήρια απαιτούνται για τη κατάταξη της νόσου ως ΡΑ.



Η αλλαγή αυτή πιθανόν να δημιουργεί το πρόβλημα να καταταχθούν εσφαλμένα σαν ΡΑ νοσήματα όπως ο συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος, η μικτή νόσος του συνδετικού ιστού, η ψωριασική αρθρίτιδα, το σύνδρομο Reiter και άλλα σπανιότερα ρευματικά νοσήματα. Το κέρδος όμως της απουσίας πολλών αποκλεισμών που έπρεπε να ληφθούν υπόψη στις παλαιότερες κατατάξεις αντισταθμίζει αυτό το μειονέκτημα. Τα κριτήρια αυτά σε μελέτες δείχνουν ποσοστά ευαισθησίας 77-95% και ειδικότητας 85-98%<sup>19</sup>.

## 2. Επίπτωση

Οι πιο αξιόπιστοι υπολογισμοί του επιπολασμού, της επίπτωσης και της θνησιμότητας στην ΡΑ προέρχονται από πληθυσμιακές μελέτες. Πολλές από αυτές έχουν διεξαχθεί σε μια ποικιλία εθνικών και γεωγραφικών πληθυσμών<sup>20</sup>.

Μελέτες επίπτωσης περιλαμβάνουν όλα τα νέα περιστατικά μιας νοσολογικής οντότητας που εμφανίζονται σε ένα ορισμένο πληθυσμό σε μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Λίγες μελέτες υπάρχουν για την επίπτωση της ΡΑ.

Το πρωτόκολλο αρθρίτιδας του Norfolk(450.000 κάτοικοι)<sup>21</sup> από τη Μεγάλη Βρετανία είναι μια πληθυσμιακή μελέτη καταγραφής όλων των νέων περιστατικών της ΡΑ στην κοινότητα αυτή και η προοπτική μελέτη τους στο χρόνο. Αποτελεί το πρώτο βασιζόμενο στην πρωτοβάθμια φροντίδα Μητρώο ασθενών που έχει ποτέ συλλεχθεί. Καταγράφηκαν 104 νέα περιστατικά με ΡΑ, διαγνωσμένα σύμφωνα με τα κριτήρια του ACR(1987), στο διάστημα μεταξύ 1990 και 1991. Η ετήσια επίπτωση της νόσου ανά 100.000 πληθυσμού ήταν 35,9 για τις γυναίκες και 14,3 για τους άνδρες. Η επίπτωση της ΡΑ ήταν μικρή σε άνδρες κάτω των 45 ετών, ενώ ανέβαινε κλιμακωτά με την ηλικία. Στις





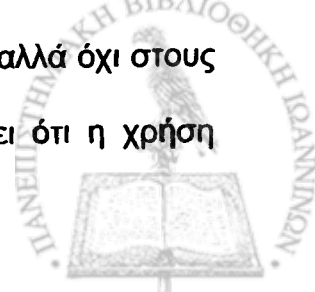
γυναίκες υπήρχε αύξηση μέχρι την ηλικία των 45 ετών, διατήρησή της σε σταθερά επίπεδα έως την ηλικία των 75 ετών, μετά την οποία μειωνόταν.

Σε επακόλουθη αναφορά των ίδιων ερευνητών με τίτλο «προσπαθώντας να κτυπήσουμε τον κινούμενο στόχο»<sup>22</sup>, γινόταν επανεκτίμηση της επίπτωσης της νόσου μελετώντας τα περιστατικά με αρθρίτιδα μετά από 5 χρόνια παρακολούθησης. Επέτρεψαν έτσι στον εαυτό τους τη λεπτομερή μελέτη και καταγραφή των κριτηρίων κατάταξης της PA που εκπλήρωσαν οι ασθενείς στο χρόνο που μεσολάβησε. Τότε η εκτίμηση της ετήσιας επίπτωσης ανήλθε κατά 75% για τις γυναίκες και 93% για τους άνδρες, φτάνοντας τις 54/100.000 γυναίκες και 24,5/100.000 άνδρες. Η τιμή αυτή είναι πιο κοντά στην πραγματικότητα και δίνει έμφαση στη μακρόχρονη παρακολούθηση ασθενών(π.χ. με αδιαφοροποίητη πολυαρθρίτιδα) και στην αλλαγή της κλινικής εικόνας στην πορεία του χρόνου.

Αναδρομική μελέτη από το Rochester<sup>23</sup> της Minnesota για την περίοδο 1955-1985 και στη συνέχεια προοπτική μελέτη του πληθυσμού άνω των 35 ετών αναφέρει επίπτωση νόσου 75,3/100.000 κατοίκους. Η επίπτωση ήταν διπλάσια στις γυναίκες και αυξανόταν σταδιακά μέχρι την ηλικία των 85 ετών.

Μελέτη της PA στους Ινδιάνους Pima<sup>24</sup> της Arizona, μιας πληθυσμιακής ομάδας με πολύ συχνή προσβολή, από το 1965 έως το 1990, δείχνει σταδιακή μείωση της επίπτωσης της νόσου από 890/100.000 κατοίκους για το διάστημα 1966-1973, σε 620/100.000 κατοίκους για το διάστημα 1974-1982 και 380/100.000 κατοίκους για το διάστημα 1983-1990. Η μείωση αυτή αντιστοιχεί σε 55% για τους άνδρες και 57% για τις γυναίκες.

Η Λινός εκτιμά την επίπτωση σε 20-40 περιστατικά/100.000 ενήλικες/έτος. Αναφέρει επίσης εκλεκτική μείωση της επίπτωσης στις γυναίκες, αλλά όχι στους άνδρες, ανάμεσα στις δεκαετίες 1970-72 και 1980-82. Υποθέτει ότι η χρήση



αντισυλληπτικών χαπιών πιθανόν να ευθύνεται γι' αυτή την αρνητική συσχέτιση με τη ΡΑ<sup>25</sup>. Μελέτες περί αυτού από Ευρώπη και Αμερική καταλήγουν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα<sup>26</sup>. Πιθανώς, όπως υποστηρίζει ο Buchanan, η ΡΑ είναι ένα νόσημα που υποχωρεί σταδιακά.

Οι Δρόσος και συν<sup>27</sup>, μελετώντας αρχεία ασθενών ρευματολογικών κλινικών και ιδιωτών από τα Ιωάννινα (απογραφή 1991), κατέγραψαν 428 περιστατικά που αντιστοιχούν σε ετήσια επίπτωση 15 έως 36 περιστατικών ανά 100.000 πληθυσμού.

### 3. Επιπολασμός

Μελέτες επιπολασμού περιλαμβάνουν το ποσοστό των ασθενών που είναι παρόντες σε έναν πληθυσμό σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο. Οι μελέτες αυτές είναι πολύ περισσότερες<sup>28-32</sup> από ότι οι μελέτες επίπτωσης και παρότι εμφανίζουν μεθοδολογική ετερογένεια, εν τούτοις συμφωνούν σε ένα ποσοστό επιπολασμού μεταξύ 0,5 έως 1% του ενήλικα πληθυσμού, με τα ποσοστά των γυναικών να είναι διπλάσια των ανδρών.

Ο υψηλότερος επιπολασμός έχει σημειωθεί σε ιθαγενείς πληθυσμούς της Αμερικής, όπως οι Ινδιάνοι Yakima(6%)<sup>33</sup>, Chippewa(5,3%)<sup>34</sup>, Pima(5,3%)<sup>35</sup>. Τα χαμηλότερα ποσοστά έχουν αναφερθεί στη Νιγηρία(0%)<sup>36</sup>, Ινδονησία(0,3%)<sup>37</sup>, Χονγκ Κονγκ(0,35%)<sup>38</sup>. Αιτία αυτών των χαμηλών ποσοστών ίσως να αποτελεί και το χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης αυτών των λαών. Σε επιδημιολογική μελέτη στη Βορειοδυτική Ελλάδα ο επιπολασμός της νόσου βρέθηκε να είναι χαμηλός: 0,48% στις γυναίκες και 0,2% στους άνδρες<sup>27</sup>.



#### 4. Νοσηρότητα

Η ΡΑ σπάνια αποτελεί από μόνη της αιτία θανάτου<sup>48,49</sup>. Φαίνεται πως νοσήματα σχετιζόμενα ισχυρά με τη νόσο υπεισέρχονται και αυξάνουν τη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Οι αιτίες των θανάτων βρίσκονται στο αυξημένο ρίσκο των ασθενών με ΡΑ<sup>46,50,51</sup> για καρδιαγγειακά, αιματολογικά, λοιμώδη και γαστρεντερικά νοσήματα καθώς και για κατάγματα από οστεοπόρωση έναντι μαρτύρων. Υψηλά ποσοστά φαίνεται πως εμφανίζουν ασθενείς με επίμονη αρθρίτιδα, θετικό ρευματοειδή παράγοντα, λειτουργική απώλεια και χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης<sup>45,52,53</sup>. Οι αυξημένοι θάνατοι στη ΡΑ, παρά τη μεγάλη πρόοδο στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου, προκαλούν ερωτηματικά γύρω από τον παθογενετικό ρόλο αυτών των θεραπευτικών παραγόντων στη νοσηρότητά της.

##### α) Καρδιαγγειακή νόσος

Τα νοσήματα αυτά ευθύνονται για θανάτους ασθενών με ΡΑ<sup>45,54</sup> σε μικρότερη ηλικία<sup>55</sup> από την αναμενόμενη και με προτίμηση στους άνδρες<sup>56</sup>. Η παθογένεια των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με ΡΑ δείχνει να είναι πολυπαραγοντική.

Η φλεγμονή, χαρακτηριστικό της νόσου, παίζει τον μείζονα ρόλο. Η υποκλινική αγγειίτιδα, συνήθης στη ΡΑ, οδηγεί σε ενδοθηλιακή βλάβη και αθηροσκλήρωση<sup>57</sup>. Μεσολαβητές της φλεγμονής, όπως η συνήθης υψηλή τιμή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης(CRP), βρέθηκε ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου<sup>58</sup>. Η CRP ενεργοποιεί στοιχεία του καταρράκτη του συμπληρώματος που υπεισέρχονται στην πρόωμη αθηρογένεση<sup>59,60</sup> και η τιμή της συνδέεται αντιστρόφως ανάλογα με την τιμή της HDL



χοληστερόλης<sup>61</sup>. Επίσης το προφίλ λιπιδίων που συναντάται στη PA(μεκωμένη HDL, υψηλή LDL) προδιαθέτει σε καρδιοπάθειες.

Παράγοντες που καταπολεμούν τη φλεγμονή, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη(MΣΑΦ) και η κορτιζόνη, μπορούν να προκαλέσουν ή να επιτείνουν μια προϋπάρχουσα υπέρταση<sup>62</sup>. Πρόσφατες ενδείξεις ότι η κυκλοοξυγενάση-2 έχει αντιθρομβωτικές ιδιότητες υποδεικνύει ότι η φαρμακευτική αναστολή της πιθανόν να προάγει την θρόμβωση<sup>63</sup>. Η μεθοτρεξάτη, ο πιο δημοφιλής θεραπευτικός παράγοντας, αυξάνει την ομοκυστεΐνη, υψηλές τιμές της οποίας ενοχοποιούνται για στεφανιαία νόσο<sup>64</sup>. Η χορήγηση φυλλικού οξέος δρα προστατευτικά μειώνοντας αυτές τις τιμές<sup>65</sup>.

Είναι προφανές ότι όσοι ασχολούνται με τη φροντίδα ασθενών με PA οφείλουν να αναγνωρίζουν και να θεραπεύουν ασθενείς υψηλού κινδύνου. Το κάπνισμα ως γνωστόν δεν αυξάνει μόνο τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο αλλά επιδεινώνει και την PA<sup>66,67</sup>. Επίσης άμεση ανάγκη είναι να ελαχιστοποιήσει κανείς τις παρενέργειες της έκθεσης των ασθενών στη χρήση των στεροειδών.

### **β) Αιματολογικά νοσήματα**

Οι ασθενείς με PA παρουσιάζουν συχνότερα λεμφούπερπλαστικά νοσήματα περιλαμβανομένου του λεμφώματος, της λευχαιμίας και του πολλαπλού μυελώματος<sup>45,68-70</sup>. Είναι δύσκολο να απαντηθεί αν αυτό οφείλεται στην ίδια τη νόσο ή στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται. Τα περισσότερα περιστατικά συμβαίνουν σε ασθενείς με μακρόχρονη PA<sup>71</sup>. Ασθενείς που βρίσκονται κάτω από έντονη ανοσοκατασταλτική αγωγή έχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης κακοηθειών και συνυπάρχοντα νοσήματα, όπως η νόσος του Hashimoto και το σύνδρομο Sjögren, είναι ανεξάρτητοι παράγοντες για την ανάπτυξη κακοήθειας.



Η ίδια η νόσος απουσία αγωγής οδηγεί σε κλωνική έκπτυξη των CD5+ κυττάρων<sup>72</sup> και μείωση του αριθμού και της λειτουργίας των κατασταλτικών Τ λεμφοκυττάρων και NK κυττάρων<sup>73</sup> με αποτέλεσμα την ελλιπή καταστολή του ογκογόνου ιού του Epstein-Barr(EBV)<sup>74</sup>, ο οποίος αποτελεί πιθανό παράγοντα κινδύνου για τα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα.

Η ανάπτυξη λεμφώματος είναι επιβεβαιωμένα αυξημένη σε ασθενείς με χρόνια ανοσοκαταστολή, όπως π.χ. σε ασθενείς με AIDS ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά μετά από μεταμόσχευση<sup>75</sup>. Υπάρχουν ομοιότητες του λεμφώματος ασθενών με AIDS και αυτού που συναντάται σε ασθενείς με PA που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη, καθιστώντας το φάρμακο ύποπτο για ανάπτυξη κακοήθειας. Όπως και στο AIDS, τα λεμφώματα αυτά αποτελούνται από μεγάλα Β λεμφοκύτταρα, χαρακτηρίζονται από συχνή εξωλεμφαδενική προσβολή και συχνά υποχωρούν αυτόματα με τη διακοπή του φαρμάκου<sup>76</sup>.

Άλλοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες όπως η αζαθειοπρίνη(λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα) και η κυκλοφωσφαμίδη<sup>77</sup>(καρκίνοι κύστεως, δέρματος, λεμφοϋπερπλαστικά) έχουν επίσης ενοχοποιηθεί. Απεναντίας η χρήση των ΜΣΑΦ και της σουλφασαλαζίνης(ASA) πιθανώς παίζει προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση της χαμηλής συχνότητας του γαστρεντερικού καρκίνου που συναντάται στη PA<sup>78,79</sup>.

### γ) Λοιμώξεις

Όπως και στις κακοήθειες έτσι και για την ανάπτυξη λοιμώξεων η ανοσοκαταστολή παίζει τον πρωτεύοντα ρόλο. Σε πρόσφατες μελέτες<sup>45,54</sup> έκβασης της PA διαπιστώνεται αύξηση της σχετιζόμενης με λοιμώξεις θνησιμότητας, με τον σχετικό κίνδυνο να κυμαίνεται μεταξύ του 5,3 και του 14,9. Αυξημένα είναι και τα



ποσοστά πνευμονικών λοιμώξεων και γενικευμένης σήψης<sup>80</sup> που σχετίζονται με αλλαγές που ήδη αναφέρθηκαν στη λειτουργία της κυτταρικής ανοσίας<sup>73</sup>.

Η αύξηση των πνευμονικών λοιμώξεων(πνευμονία, βρογχίτιδα) επιβοηθείται και από τη χορηγούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή(στεροειδή, μεθοτρεξάτη, άλλα φάρμακα). Η μεθοτρεξάτη έχει ενοχοποιηθεί για λοιμώξεις από *pneumocystis carinii*, *varicella zoster* και ερπητοϊό καθώς και για τις μετεγχειρητικές λοιμώξεις που προσβάλλουν ορθοπεδικές προθέσεις<sup>81</sup>, χωρίς να μπορεί να διευκρινιστεί ο ρόλος του φαρμάκου έναντι του ρόλου της ίδιας της νόσου. Παρόμοια εικόνα παρουσιάζει και η αζαθειοπρίνη<sup>82</sup>.

Αν και οι λοιμώξεις έχουν καλά περιγραφεί σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις στεροειδών, μια ολοκληρωμένη μεταανάλυση<sup>83</sup> δε βρήκε ιδιαίτερα αυξημένα ποσοστά σε όσους ελάμβαναν ημερήσια δόση μικρότερη των 10 mg ή συνολική δόση μικρότερη των 700 mg πρεδνιζόνης. Οι νεότερες θεραπείες με τους βιολογικούς παράγοντες(αντι-TNF αγωγές) φαίνεται να σχετίζονται με την αναζωπύρωση φυματίωσης, ενώ συνιστάται η αποφυγή χρήσης τους σε ενεργό λοίμωξη<sup>84</sup>. Σημαντική καθίσταται η οδηγία για αποφυγή του καπνίσματος και ο εμβολιασμός των ασθενών για τη γρίπη και τον πνευμονιόκοκκο.

#### δ) Γαστρεντερικά νοσήματα

Καλά επιβεβαιωμένη αυξημένη νοσηρότητα<sup>50</sup> και θνησιμότητα<sup>45</sup> συνήθως οφειλόμενη στη χρήση ΜΣΑΦ έχει περιγραφεί σε ασθενείς με ΡΑ(σχετικός κίνδυνος θανάτου από αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού ίσος με 1,5). Ο κίνδυνος αυτός αυξάνει με τη συγχορήγηση στεροειδών, χωρίς να επιβεβαιώνεται αν η δράση των στεροειδών από μόνη της επηρεάζει το γαστρεντερικό σύστημα<sup>85,86</sup>. Η χορήγηση γαστροπροστασίας(μισοπροστόλη ή αναστολείς αντλίας πρωτο-



νίων) καθώς επίσης και η χορήγηση των νεότερων αναστολέων της κυκλο-οξυγενάσης-2(COX-2) μειώνει το ποσοστό των πεπτικών ελκών<sup>87,88</sup>.

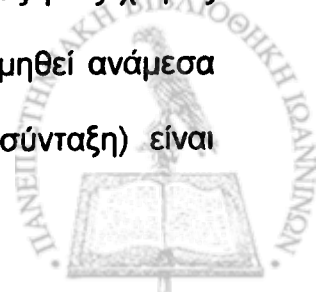
#### ε) Οστεοπορωτικά κατάγματα

Η οστεοπόρωση που οδηγεί σε σπονδυλικά κατάγματα αποτελεί μείζονα λόγο νοσηρότητας. Μελέτη του Mitchell και συν<sup>89</sup> αναφέρει ότι το 34% των γυναικών με ΡΑ που λάμβαναν μέση δόση ίση με 8,6 mg πρεδνιζόνης παρουσίασαν κλινικά εμφανές κάταγμα μέσα σε διάστημα 5 ετών, πράγμα που επιδείνωσε όλες τις μετρήσεις ποιότητας ζωής<sup>90</sup> και οδήγησε σε χρόνιο πόνο και ανικανότητα<sup>91</sup>.

Η ΡΑ ευθύνεται από μόνη της για την εμφάνιση οστεοπόρωσης(γυναίκες, μειωμένη λειτουργικότητα και κινητικότητα, χαμηλή ικανότητα έγερσης βάρους, υψηλές τιμές IL-1<sup>92</sup>), αλλά η χρόνια χορήγηση στεροειδών(αναστέλλουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα<sup>93</sup>) επιδεινώνει το πρόβλημα κατά πολύ. Όλες οι δόσεις των στεροειδών(συνολική, ημερήσια, έτη χορήγησης) έχουν συνδυαστεί με μείωση της οστικής πυκνότητας(BMD) σε οσφύ και ισχίο<sup>94,95</sup>. Επιβάλλεται λοιπόν μέτρηση και τακτική παρακολούθηση της οστικής πυκνότητας με DEXA(διπλή απορροφησιομέτρηση ακτίνων Χ) σε όλους τους ασθενείς με ΡΑ που λαμβάνουν στεροειδή εντός τριμήνου από την έναρξη της θεραπείας<sup>95</sup> καθώς και προληπτική και θεραπευτική αντιμετώπιση με ασβέστιο, βιταμίνη D, ορμονική αναπλήρωση ή διφωσφονικά<sup>100</sup>.

## 5. Θνησιμότητα

Οι επιπτώσεις της ΡΑ στο κοινωνικό και οικονομικό κόστος μιας χώρας είναι μεγάλες. Το ισόβιο κόστος ανά ασθενή στις ΗΠΑ έχει εκτιμηθεί ανάμεσα στα 61-122.000\$. Το έμμεσο κόστος(απουσία από εργασία, σύνταξη) είναι



διπλάσιο του αμέσου, επιβαρύνοντας τον προϋπολογισμό με 26-32 δις \$ μόνο για τις ΗΠΑ<sup>39</sup>.

Ο Sokka και συν<sup>40</sup> βρήκαν ότι το 44% των ασθενών είναι ανίκανοι για εργασία μετά την πάροδο 10 ετών. Σε ανασκοπική μελέτη του 1996(από 16 κέντρα σε Ευρώπη και Αμερική)<sup>41</sup> καταγράφεται αυξημένη θνησιμότητα για τη PA έναντι του γενικού πληθυσμού. Αναφέρεται ότι η PA μειώνει το προσδόκιμο επιβίωσης κατά 7 χρόνια για τους άνδρες και 3 χρόνια για τις γυναίκες<sup>42</sup>. Οι μελέτες αυτές εκτιμούν το σχετικό κίνδυνο θνησιμότητας των ασθενών με PA από 1,28 έως 2,98 έναντι του γενικού πληθυσμού<sup>43,44</sup>. Ο Wolfe και συν<sup>45</sup> μελέτησαν τη θνησιμότητα σε 3501 ασθενείς με PA από τέσσερα κέντρα και αναφέρουν σχετικό κίνδυνο θνησιμότητας 2,26 έναντι του γενικού πληθυσμού.

Δύο μελέτες<sup>46,47</sup> εκτίμησαν τις αλλαγές της θνησιμότητας στην πορεία του χρόνου και κατέληξαν ότι δεν υπάρχει καμία αλλαγή τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. Οι Gabriel και συν<sup>47</sup> μελετώντας 272 ασθενείς με PA(Olmstead County, Minnesota) κατά τα έτη 1965, 1975, 1985 διαπίστωσαν ότι ενώ για τον γενικό πληθυσμό της περιοχής υπήρξε σημαντική βελτίωση του δείκτη θνησιμότητας, δε συνέβαινε το ίδιο για τους ασθενείς με PA. Αυτό σημαίνει ότι η εισαγωγή νέων θεραπειών δεν επηρέασε ιδιαίτερα θετικά τα ποσοστά θνησιμότητας, αν και αυτό δεν είναι απόλυτα βέβαιο αν δεν παρέλθει χρονικό διάστημα τουλάχιστον 10 ετών ακόμη. Η PA λοιπόν δεν επηρεάζει μόνο τη λειτουργική ικανότητα και την ποιότητα της ζωής αλλά μειώνει σημαντικά και το προσδόκιμο επιβίωσης.





## Η ΡΑ ως πολυπαραγοντική νόσος

Αν και έχουν γίνει σημαντικές πρόοδοι στην κατανόηση της παθογένειας της νόσου, εντούτοις τα αίτιά της παραμένουν σκοτεινά. Δεν είναι γνωστό αν η ΡΑ είναι νόσος ή σύνδρομο, αποτέλεσμα πολλών αιτιολογικών παραγόντων. Αναγνωρισμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες μπορούν να καταταχθούν σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς. Η ΡΑ πιθανόν να αποτελεί αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασής τους.

### 1. Γενετικοί παράγοντες

Η γενετική προδιάθεση έχει διαπιστωθεί με την παρατήρηση της οικογενειακής κατανομής της νόσου (2% σε συγγενείς πρώτου βαθμού)<sup>101,102</sup>, της συχνής εμφάνισης σε διδύμους (15-20%) και σε ανθρώπους με υψηλού βαθμού συγγένεια<sup>103,104</sup>.

Οι γενετικές μελέτες εστιάζονται κυρίως στο ρόλο του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex ή MHC) που περιλαμβάνει τα γονίδια για τα ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (Human leucocyte antigens – HLA). Αυτά τα γονίδια βρίσκονται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6. Το MHC είναι ένα πολυμορφικό σύμπλεγμα γονιδίων, που σημαίνει ότι πολλαπλά αλληλία υφίστανται για κάθε γενετικό τόπο.

Διάφοροι ερευνητές έχουν δημοσιεύσει ισχυρές συσχετίσεις ανάμεσα σε ειδικά αλληλία των HLA, συγκεκριμένα των HLA-DR4 και HLA-DR1, και στην επιδεκτικότητα αυτών των πληθυσμών<sup>105-107</sup> για την εμφάνιση ΡΑ. Γνωρίζουμε πλέον ότι η προδιάθεση για τη νόσο αλλά και για τη σοβαρότητά της είναι συνάρτηση της παρουσίας του «ρευματοειδούς επιτόπου», μιας αλληλουχίας που βρίσκεται στην τρίτη υπερμεταβλητή περιοχή της α-έλικας του DRB1



γονιδίου<sup>108-111</sup>. Αυτός ο επίτοπος μπορεί να κωδικοποιείται από DR4 και μη αλλήλια (DR1, DR10, DRw6). Αυτά τα HLA τάξεως II γονίδια περιέχουν την QKRAA ή QRRAA ή RRRRAA ακολουθία αμινοξέων στις θέσεις 70-74 που αποτελεί το τμήμα του ρευματοειδούς επιτόπου που φαίνεται να είναι υπεύθυνο για την προδιάθεση των ασθενών με PA για τη νόσο. Η παρουσία και η δόση του επιτόπου συσχετίζεται με εκτεταμένη καταστροφική αρθρίτιδα και προσβολή εσωτερικών οργάνων σε ασθενείς με PA. Ο επίτοπος δεν προσφέρει μόνο προδιάθεση για τη νόσο αλλά είναι και δείκτης σοβαρότητας όπως φαίνεται σε πληθυσμούς με ήπια PA όπου ο επίτοπος είναι λιγότερο συχνός<sup>112-115</sup>. Οι HLA-DR4 γονότυποι DRB1\*0401 και \*0404 σχετίζονται με προχωρημένη διαβρωτική νόσο σε λευκούς ασθενείς<sup>106</sup>.

Σε εθνικούς πληθυσμούς όπου τα αλλήλια DRB1\*0401 και \*0404 είναι σπάνια, άλλα αλλήλια όπως τα DRB1\*0101, \*1001, \*1402 και πιθανώς τα DQB1 αλλήλια καθορίζουν την επιδεκτικότητα για την εμφάνιση της PA. Στην Ελλάδα υπάρχει χαμηλή συσχέτιση με τα HLA-DR1 και HLA-DR4 αντιγόνα, ο δε επίτοπος βρίσκεται σε μικρό σχετικά αριθμό ασθενών<sup>116,117</sup>.

## 2. Λοιμώδεις παράγοντες

Διάφοροι λοιμώδεις παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί σαν την αιτία της PA. Δεν έχει όμως απομονωθεί με σύγχρονες τεχνικές (πχ. PCR) κάποιος μικροοργανισμός από αρθρικό υγρό ή υμένα ασθενών με PA. Τον αιτιολογικό ρόλο των λοιμώξεων τον στηρίζουμε στη γνώση της εμφάνισης των αντιδραστικών αρθρίτιδων από μικρόβια όπως χλαμύδια, σαλμονέλα κλπ, στη νόσο του Lyme από *Borrellia Burgdorferi*, στην αρθρίτιδα που έχει παρατηρηθεί από μυκόπλασμα<sup>118,119</sup> ή μυκοβακτηρίδια και σε αρθρίτιδες από



ιούς όπως ιλαράς, ερυθράς, ηπατίτιδας, HTLV-1<sup>120</sup>, Epstein-Barr<sup>121</sup> και ραβνονίγους- B19.

Η μελέτη του πληθυσμού του Νορνολκ<sup>122</sup> έδειξε ότι μόνο το 2,7% των ασθενών με ΡΑ είχε ένδειξη πρόσφατης λοίμωξης από ραβνονίγους - B19. Η λοίμωξη αυτή μπορεί να δικαιολογήσει ένα μικρό μόνο ποσοστό των ασθενών με ΡΑ.

Ένδειξη ότι κάποιος λοιμώδης παράγοντας υπεισέρχεται στην παθογένεια της ΡΑ θα μπορούσε να προκύψει από πληθυσμιακές μελέτες μιας πιθανής εποχιακής κατανομής της. Μελέτη 687 ασθενών με ΡΑ των Silman και συν<sup>123</sup> ανάμεσα στα έτη 1990-94 δεν διαπίστωσε καμία εποχιακή κατανομή, αποκλείοντας την περίπτωση «επιδημικής» μορφής της νόσου.

### 3. Ορμονικοί παράγοντες

Ο ρόλος των ορμονών του φύλου στην επιδεκτικότητα για ΡΑ αλλά και στην έκβασή της δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Η ΡΑ είναι νόσος κυρίως γυναικών (2-3 φορές συχνότερη απ' ότι στους άνδρες) που προσβάλλονται καθ' όλη τη διάρκεια της ενήλικης ζωής<sup>124,125</sup>. Στις μεγάλες ηλικίες η διαφορά ανάμεσα στα δυο φύλα μειώνεται αλλά δεν εξαφανίζεται τελείως<sup>126</sup>.

Οι Garrod<sup>127</sup> και Hench<sup>128</sup> παρατήρησαν πρώτοι τη βελτίωση της νόσου σε έγκυες γυναίκες. Πάνω από το 75% των εγκύων γυναικών παρουσιάζουν ύφεση της νόσου το τελευταίο τρίμηνο της κύησης. Όμως το 90% αυτών εμφανίζει έξαρση σε συνδυασμό με αύξηση στον τίτλο του ρευματοειδούς παράγοντα τις πρώτες βδομάδες ή μήνες μετά τον τοκετό<sup>129</sup>. Πιθανόν, πέρα από την αύξηση των ορμονών του φύλου στην εγκυμοσύνη και τις μεγάλες ποσότητες της κατασταλτικής κυτταροκίνης IL-10<sup>130</sup>, να παράγεται από τον



πλακούντα και μια γλυκοπρωτεΐνη (PAG)<sup>129</sup> με αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες.

Είναι γνωστό ότι σε ασθενείς με ΡΑ υπάρχουν αυξημένα επίπεδα γαλακτόζης<sup>131</sup>. Τα μειωμένα επίπεδά της που παρατηρούνται στην κύηση οδηγούν σε αλλαγή της δομής των μορίων των ανοσοσφαιρινών και ίσως συνεισφέρουν στην πρόσκαιρη βελτίωση της νόσου. Επίσης η μητρική ανοσολογική απάντηση στα πατρικά HLA αντιγόνα μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην ύφεση της νόσου. Και αυτό γιατί ύφεση στο 75% των εγκύων διαπιστώθηκε όταν υπήρχε ανομοιότητα μεταξύ των αντιγόνων HLA τάξεως II(κυρίως των HLA-DRB1, DQA, BQB απλοτύπων) της μητέρας και του εμβρύου<sup>132</sup>.

Η πιθανότητα τα από του στόματος αντισυλληπτικά να προσφέρουν προστατευτική δράση εναντίον της ανάπτυξης της ΡΑ έχει υποστηριχθεί από διάφορους ερευνητές. Οι Brennan και συν<sup>133</sup> πρόσφατα ανασκόπησαν τις 17 μελέτες που ερεύνησαν αυτή τη συσχέτιση. Από αυτές οι έντεκα δείχνουν προστατευτική δράση ενώ οι έξι δεν δείχνουν κάτι τέτοιο. Οι ίδιοι ανακοίνωσαν μετά από μελέτη 117 ασθενών με ΡΑ ότι η χρήση αντισυλληπτικών προστατεύει από την εμφάνιση της ΡΑ με λόγο πιθανοτήτων(OR) ίσο με 0,22(95% CI: 0,06-0,85). Σε μελέτη των Dugonson και συν<sup>134</sup> βρέθηκε υψηλότερη συχνότητα της ΡΑ σε άτοκες γυναίκες. Παρά τη διαφανόμενη θετική προστατευτική δράση των οιστρογόνων στη ΡΑ μάλλον απαιτείται συμπληρωματική έρευνα. Πιθανώς και άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία εμμηναρχής, η γονιμότητα, οι τοκετοί, η απώλεια εμβρύου να σχετίζονται με το ρόλο των ορμονών του φύλου στη ΡΑ<sup>135</sup>.



#### 4. Κάπνισμα

Υπάρχουν ενδείξεις ότι το κάπνισμα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της ΡΑ<sup>136-138</sup>. Μελέτη των Uhlig και συν<sup>139</sup> διαπιστώνει σημαντική συσχέτιση για την ανάπτυξη ΡΑ ανάμεσα σε άνδρες καπνιστές και άνδρες μη καπνιστές (OR=2,38; 95% CI: 1,45-3,92).

Ο κίνδυνος ανάμεσα σε γυναίκες, καπνίστριες και μη, ήταν επίσης υψηλός, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα. Ο κίνδυνος στους άνδρες ήταν μεγαλύτερος για την οροθετική ΡΑ (OR=4,77, 95% CI: 2,09-10,9). Ο Karlson και συν<sup>140</sup> σε μελέτη 377.481 γυναικών επαγγελματιών υγείας διαπιστώνει ότι η χρονική διάρκεια του καπνίσματος και όχι η ποσότητα των τσιγάρων συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση ΡΑ ( $p < 0,01$ ).

#### 5. Επίπεδο εκπαίδευσης

Ο κίνδυνος για τη ΡΑ, όπως και για μια σειρά από άλλα χρόνια νοσήματα, έχει βρεθεί να σχετίζεται αντίστροφα με το επίπεδο εκπαίδευσης των ασθενών<sup>141</sup>. Χαμηλή εκπαίδευση σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα<sup>142</sup> καθώς και με πτωχή κλινική πορεία<sup>143</sup>. Αν και τα ευρήματα αυτά δεν είναι ίδια σε όλες τις μελέτες, ο μηχανισμός αυτής της συσχέτισης δεν είναι γνωστός.

### Παθογένεια

Η ΡΑ είναι αποτέλεσμα μιας «παρεκκλίνουσας» ανοσολογικής απάντησης σε ένα γενετικά προδιατεθειμένο άτομο που οδηγεί σε χρόνια προοδευτική φλεγμονή του αρθρικού υμένα και καταστροφή της αρχιτεκτονικής της άρθρωσης. Οι έρευνες γύρω από την παθογένεια της νόσου έχουν ρίξει φως



στους γενετικούς παράγοντες και στους ανοσορρυθμιστικούς μηχανισμούς που οδηγούν στην ιστική βλάβη<sup>144</sup>.

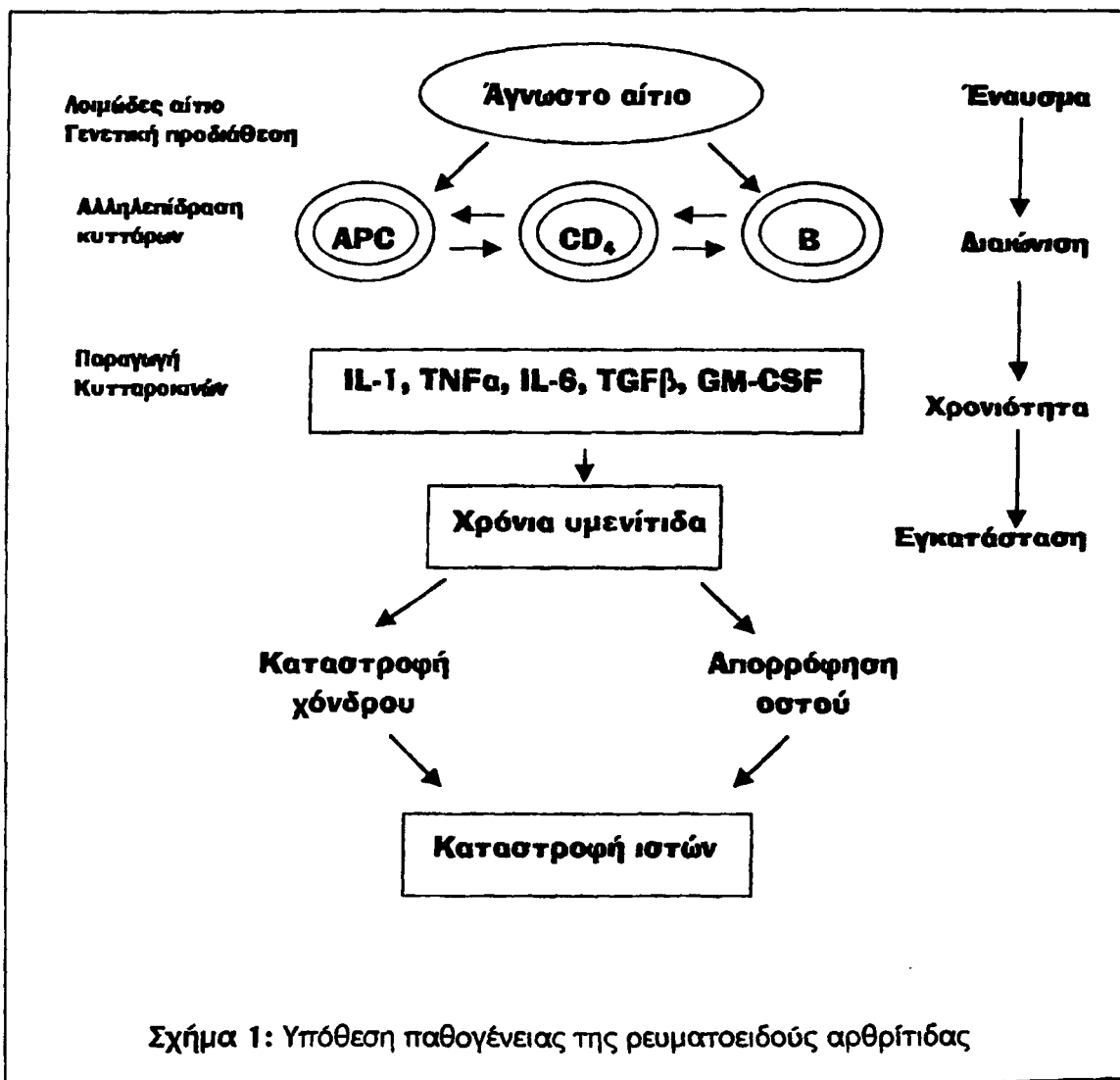
Παραμένει υπό συζήτηση αν η νόσος προκαλείται από κάποιον λοιμώδη παράγοντα, αν μια διάσπαση στην ανοσολογική ανοχή οδηγεί σε κλασική αυτοανοσία ή αν είναι προϊόν τυχαίων γεγονότων που συσσωρεύονται με την ηλικία. Η επίμονη και προοδευτική πορεία της ΡΑ ρυθμίζεται από διάφορους ανοσολογικούς μεσολαβητές που ακόμη προσδιορίζονται και αποτελούν στόχους θεραπευτικής ανοσολογικής παρέμβασης.

Η κλασική θεωρία υποθέτει ότι η ΡΑ είναι αποτέλεσμα της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού απέναντι σε κάποιο αυτοαντιγόνο<sup>145</sup>. Το αυτοαντιγόνο αυτό δεν έχει καθοριστεί, φαίνεται όμως ότι ο αρθρικός υμένας είναι η θέση αυτής της αντιγονοειδικής Τ κυτταρικής ανοσολογικής απάντησης. Τα CD4+ Τ λεμφοκύτταρα είναι σταθερό εύρημα της φλεγμονής του αρθρικού υμένα. Αυτό το εύρημα μαζί με την HLA-DR1 συσχέτιση της ΡΑ συμφωνούν για τον κεντρικό ρόλο των CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων στην παθογένεια της ΡΑ<sup>146</sup>.

Πιθανόν η νόσος να αρχίζει με την αλληλεπίδραση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και των CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων. Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα εκθέτουν σύμπλοκα των τάξεως II μορίων του MHC με πεπτιδικά αντιγόνα τα οποία συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς των Τ κυττάρων. Ακολουθεί ενεργοποίηση των Τ κυττάρων, των Β κυττάρων και των μακροφάγων, έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως είναι η ιντερλευκίνη-1(IL-1), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων(TNF-α), η ιντερλευκίνη-6(IL-6) και ο διεγερτικός παράγοντας των αποικιών των κοκκιοκυττάρων-



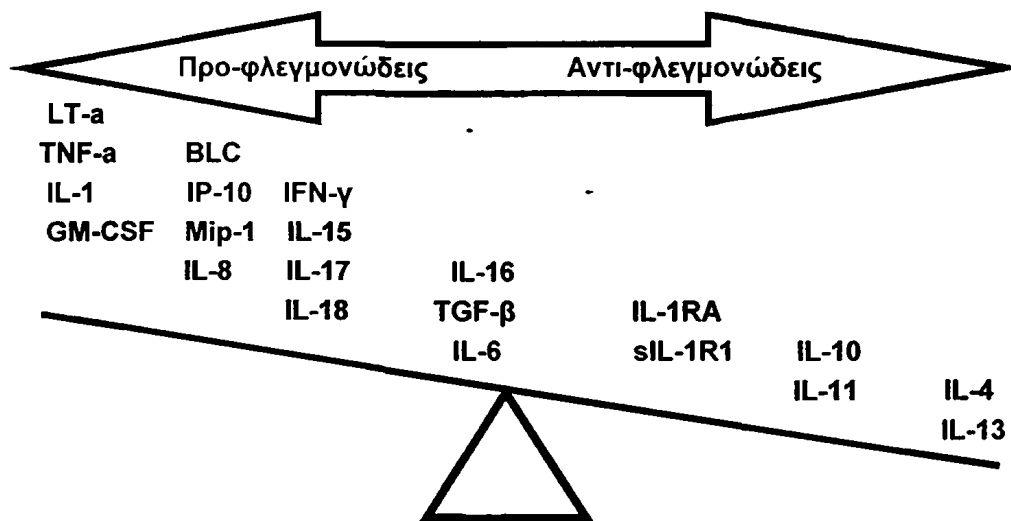
μακροφάγων (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ή GM-CSF). Αυτές οι κυτταροκίνες προσελκύουν κύτταρα φλεγμονής στην άρθρωση, ερεθίζουν τους ινοβλάστες του αρθρικού υμένα και τα χονδροκύτταρα του παρακείμενου αρθρικού χόνδρου να εκκρίνουν ένζυμα που διασπούν τις πρωτεογλυκάνες και το κολλαγόνο οδηγώντας σε ιστική καταστροφή (Σχήμα 1).



## Οι κυτταροκίνες

Οι κυτταροκίνες αποτελούν παράγοντες κυτταρικής επικοινωνίας με σημαντική δραστικότητα και παίζουν κεντρικό ρόλο στη διαίωνιση της φλεγμονής στην άρθρωση. Αποτελούν ένα ιδιαίτερα σύνθετο δίκτυο προερχόμενο από τη σειρά των μονοκύτταρων μακροφάγων<sup>147</sup>. Έχουν πολλαπλές ιδιότητες, ικανότητα να εκτελούν πολλές φορές την ίδια λειτουργία, η δε παθογενετική σημασία κάθε μιας είναι δύσκολο να εκτιμηθεί<sup>148</sup>. Στην άρθρωση επάγουν και διατηρούν τη φλεγμονώδη διεργασία, ενώ η παραγωγή τους ποικίλει και συνδέεται με τον τύπο της ιστικής φλεγμονής.

Οι κυτταροκίνες χωρίζονται ανάλογα με τις δράσεις τους σε προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις<sup>149</sup> (Σχήμα 2).



Σχήμα 2. Κατάταξη της δράσης των κυτταροκινών

Βασιζόμενοι στην ιστική φλεγμονή που παρατηρείται στη ΡΑ, η Τ κυτταρική απάντηση χωρίζεται σε T-helper 1(Th-1) και T-helper 2(Th-2). Η πρώτη συνδέεται κυρίως με τη δράση των κυτταροκινών IL-1, IL-6, TNF-α και IFN-γ και η δεύτερη με τις IL-4, IL-10, IL-13.





Η IL-1 συμμετέχει στην οστική απορρόφηση<sup>150</sup>, στην καταστροφή του χόνδρου<sup>151-153</sup> και ευθύνεται για πολλές από τις συστηματικές εκδηλώσεις της νόσου, όπως πυρετός, καταβολή, αναιμία, αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης<sup>148,151</sup>.

Ο TNF-α θεωρείται κομβική κυτταροκίνη της αρθρικής φλεγμονής που βρίσκεται στην κορυφή του καταρράκτη των προγλεγμονωδών κυτταροκινών και αποτέλεσε τον κύριο στόχο των βιολογικών θεραπειών που βρίσκονται ήδη σε εφαρμογή στη θεραπευτική της ΡΑ. Διεγείρει την οστική απορρόφηση<sup>154,155</sup> και αναστέλλει το σχηματισμό νέου οστού<sup>155,156</sup>. Διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών<sup>157</sup> και την παραγωγή των μεταλλοπρωτεϊνών για την αποδόμηση του χόνδρου<sup>158</sup>. Προάγει την παραγωγή άλλων κυτταροκινών όπως η IL-1 και IL-8 υποβοηθώντας την καταστροφική φλεγμονώδη διεργασία<sup>148,159</sup> και ευθύνεται επίσης για συμπτώματα όπως κόπωση, κακουχία, πυρετός και αναιμία<sup>160,161</sup>.

Ο TNF-α και η IL-1 προάγουν τη σύνθεση και παραγωγή της IL-6<sup>162</sup>, η οποία είναι κυρίως υπεύθυνη για την παραγωγή από το ήπαρ των πρωτεϊνών οξείας φάσης, την μετατροπή των λεμφοκυττάρων σε πλασματοκύτταρα και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων όπως ο ρευματοειδής παράγοντας<sup>163</sup>. Η IFN-γ ελέγχει την παραγωγή του TNF-α και της IL-1 καθώς και των μεταλλοπρωτεϊνών από μακροφάγα και ινοβλάστες<sup>164</sup>. Από τα παραπάνω φαίνεται ο ρόλος των κυτταροκινών στη φλεγμονώδη διεργασία της ΡΑ.



## Ο Ρευματοειδής Παράγοντας

Η παραγωγή αυτοαντισωμάτων, όπως ο ρευματοειδής παράγοντας (ΡΠ), με ειδικότητα για το Fc τμήμα της ανοσοσφαιρίνης G(IgG) αποτελεί χαρακτηριστικό αλλά μη ειδικό εύρημα στη ΡΑ. Ανευρίσκονται σε υγιείς ανθρώπους καθώς και σε σειρά νοσημάτων όπως άλλα αυτοάνοσα νοσήματα (συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σκληρόδερμα, σύνδρομο Sjögren), χρόνιες βακτηριακές λοιμώξεις(φυματίωση, λέπτρα, σύφιλη, βρουκέλλωση, σαλμονέλλωση, βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα), ιογενείς λοιμώξεις(γρίπη, ηπατίτιδα, λοιμώδη μονοπυρήνωση) και ορισμένα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα (σαρκοείδωση, ηπατικά και πνευμονικά νοσήματα)<sup>165</sup>. Η ανεύρεσή του σε υγιείς ανθρώπους αυξάνει με την ηλικία. Δεν ανευρίσκεται σε όλους τους ασθενείς με ΡΑ και δεν αποτελεί προαπαιτήση για την ανάπτυξη της νόσου. Έχει συνδεθεί, όπως θα συζητηθεί παρακάτω, με σοβαρότερη νόσο και με τις εξωαρθρικές εκδηλώσεις της. Οι μηχανισμοί που προάγουν την παραγωγή του είναι άγνωστοι. Πιθανώς μια Β πολυκλωνική ενεργοποίηση να εμπλέκεται στην πρώιμη παραγωγή του.

Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων που περιέχουν ΡΠ έχει βρεθεί σε διάφορους ιστούς. Πιθανόν η ενεργοποίηση του καταρράκτη του συμπληρώματος από τα ανοσοσυμπλέγματα αυτά να σχετίζεται με τις φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στον αρθρικό υμένα και με την αγγειίτιδα που παρατηρείται στη ΡΑ. Πάραυτα οι ενδείξεις αυτές είναι έμμεσες και τα κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της ΡΑ δεν παραπέμπουν σε ανοσοσυμπλεγματικού τύπου νόσημα.

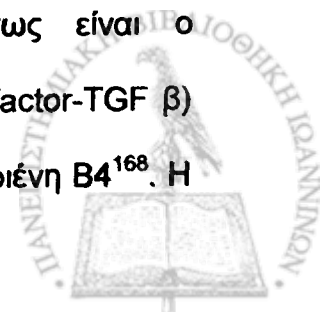


Ο ρόλος του στη ΡΑ σχετίζεται επίσης με τη φυσιολογική βιολογική του λειτουργία που συναντάται και σε υγιείς. Εξαιτίας της ικανότητάς του να συνδέει την IgG, τα Β λεμφοκύτταρα που παρουσιάζουν ΡΠ στην επιφάνειά τους συνδέουν αντιγόνα ενωμένα σε ανοσοσυμπλέγματα και με τον τρόπο αυτό λειτουργούν σαν αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα αυξάνοντας τη δραστικότητα των ανοσοαπαντήσεων<sup>166</sup>.

### Μηχανισμοί της αρθρικής καταστροφής

Διάφοροι μηχανισμοί ευθύνονται για την αρθρική καταστροφή στη ΡΑ. Η καταστροφή αυτή αφορά το χόνδρο, τους συνδέσμους, τους τένοντες και το οστό. Φλεγμονώδεις μεσολαβητές και ένζυμα του αρθρικού υγρού έχουν άμεση δράση στο χόνδρο. Εστιακές οστικές διαβρώσεις αναπτύσσονται στο χείλος ανάμεσα στο οστό και στο χόνδρο εισβάλλουσες από τον αρθρικό υμένα. Παρατηρείται επίσης υποχόνδρια οστεόλυση προερχόμενη από το γειτονικό μυελό των οστών. Παράλληλα χονδροκύτταρα και οστεοκλάστες ενεργοποιούν την καταστροφή της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας.

Τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα αποτελούν το μείζον κυτταρικό στοιχείο του αρθρικού υγρού<sup>167</sup>. Προσελκύονται και προσκολλώνται στο ενδοθήλιο των μετατριχοειδικών φλεβιδίων μέσω της έκφρασης προσκολλητικών μορίων στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών αγγείων (όπως ο ICAM-1), μια διαδικασία που ενεργοποιείται από κυτταροκίνες παραγόμενες από τον αρθρικό υμένα, όπως είναι ο μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντας β (transforming growth factor-TGF β) και η IL-8, ο C5a παράγοντας του συμπληρώματος και η λευκοτριένη B<sub>4</sub><sup>168</sup>. Η



παρουσία κυτταροκινών και η φαγοκυττάρωση των διαλυτών ανοσοσυμπλεγμάτων από τα ουδετερόφιλα έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή προσταγλανδινών και λευκοτριενών και την αποκοκκίωση των ουδετερόφιλων με αποτέλεσμα την ιστική βλάβη<sup>169</sup>.

Διάφορες κυτταροκίνες (IL-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ) καθοδηγούν την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών από τους ινοβλάστες και τα μονοκύτταρα του υμένα με συνέπεια την παραγωγή κολλαγονάσων και τη μείωση της σύνθεσης κολλαγόνου και πρωτεογλυκανών από το χόνδρο<sup>170</sup>. Μακροφάγα από το φλεγμονώδη ιστό, που αναπτύσσεται με τη βοήθεια κυτταροκινών (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-17), διαφοροποιούνται σε πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα με δράση παρόμοια των οστεοκλαστών. Αποτέλεσμα αυτών είναι οι εστιακές οστικές διαβρώσεις που παρατηρούνται στη νόσο<sup>171</sup>.

## Παθολογοανατομικές αλλοιώσεις

Οι ιστολογικές διαταραχές που παρατηρούνται στη ΡΑ δεν είναι ειδικές για τη νόσο και διαφέρουν ανάλογα με το όργανο που προσβάλλει. Στην άρθρωση η πρωτοπαθής βλάβη αφορά τον υμένα. Ο αρθρικός υμένας αποτελείται από δυο στιβάδες κυττάρων. Η επιφανειακή στιβάδα αποτελείται από δυο κυτταρικούς τύπους. Τα τύπου Α με χαρακτήρες μακροφάγων και τα τύπου Β μεσεγχυματικά κύτταρα. Η δεύτερη στιβάδα, που δεν αφορίζεται από την επιφανειακή με βασική μεμβράνη, αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό και αιμοφόρα αγγεία<sup>172</sup>.

Ως απάντηση στην ιστική φλεγμονή, ο αρθρικός υμένας υφίσταται δραματικές αλλαγές. Η πρώτη με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διαπιστούμενη

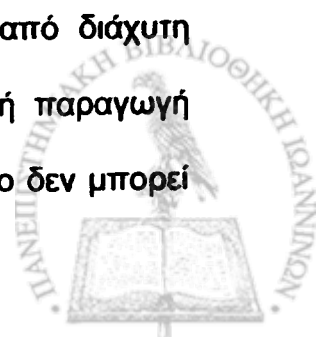


αλλοίωση είναι η βλάβη της μικροαγγείωσης με απόφραξη του αυλού(από αιμοπετάλια, λευκοκύτταρα και θρόμβους ινικής) και το οίδημα των ενδοθηλιακών κυττάρων που εμφανίζουν κενά μεταξύ τους<sup>147</sup>. Το φλεγμονώδες αυτό στάδιο συνδέεται ταυτόχρονα με υπεραιμία, οίδημα, εξίδρωση ινικής και ήπια υπερπλασία των κυττάρων του επιφανειακού στρώματος του αρθρικού υμένα(τύπου A και B). Ταυτόχρονα επισυμβαίνει φλεγμονώδης κυτταρική διήθηση λεμφοκυττάρων<sup>173</sup>(κυρίως CD4+ μνημονικών κυττάρων με Th1 λειτουργία) και μακροφάγων. Τα λεμφοκύτταρα οργανώνονται σε συναθροίσεις παρόμοιες των λεμφαδένων<sup>174</sup>. Πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα, πιθανόν από συνάθροιση μακροφάγων, εμφανίζονται σε σχηματισμούς σαν κοκκίωμα στον αρθρικό υμένα. Η υποκείμενη της επιφανειακής στιβάδας του αρθρικού υμένα στιβάδα εμφανίζει νεοαγγειογένεση και ίνωση<sup>175</sup>.

Ο υπερπλαστικός αρθρικός υμένας που εισβάλλει και καταστρέφει το περιαρθρικό οστό και το χόνδρο είναι γνωστός σαν «rappus». Τα κύρια δραστικά κύτταρα είναι οι υμενικοί ινοβλάστες και τα μακροφάγα. Ακολουθεί διάταση ή και ρήξη του αρθρικού θυλάκου και απορρόφηση οστού από τα πολυπύρηννα κύτταρα που έχουν λειτουργία οστεοκλαστών.

Η πιο συχνή ιστική εξωαρθρική αλλοίωση με χαρακτηρισες κοκκιώματος είναι τα ρευματικά οζίδια. Πρόκειται για εστιακή κεντρική ινιδοειδή νέκρωση περιβαλλόμενη από στιβάδα ινοβλαστών<sup>176</sup>. Πιθανώς είναι το αποτέλεσμα αγγειίτιδας μικρών αγγείων. Το ότι τα οζίδια αυτά συμβαίνουν σε σημεία πίεσης συνηγορεί υπέρ του τραύματος ως εναρκτήριο αίτιο της δημιουργίας τους.

Η πλευρίτιδα και περικαρδίτιδα της ΡΑ χαρακτηρίζεται από διάχυτη μονοπυρηνική διήθηση και ινιδοειδή νέκρωση με περιστασιακή παραγωγή οζιδίων<sup>177</sup>. Η διάχυτη διάμεση ίνωση που παρατηρείται στη νόσο δεν μπορεί



να διαφοροδιαγνωστεί από την ίνωση από άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού ή από την πρωτοπαθή(ιδιοπαθή) ίνωση<sup>178</sup>. Το σύνδρομο ξηρότητας (Sicca syndrome) ιστολογικά προσομοιάζει με το πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren<sup>179</sup>. Η αγγειακή προσβολή αφορά συνήθως μικρά τμήματα τελικών αρτηριδίων. Προσβολή μέσου και μεγάλου μεγέθους αρτηριών από μονοπύρηννα μπορεί να εμφανιστεί, ενώ η νεκρωτική αρτηρίτιδα είναι σπάνια<sup>180</sup>.

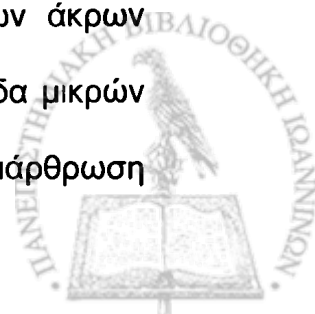
## Κλινική εικόνα

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΡΑ ταξινομούνται σε αρθρικές και εξωαρθρικές ή συστηματικές.

### A. Συμπτώματα και σημεία των αρθρώσεων.

Η προσβολή των αρθρώσεων μπορεί να έχει τη μορφή των αναστρέψιμων συμπτωμάτων και σημείων της φλεγμονώδους υμενίτιδας ή τη μη αναστρέψιμη εικόνα της αρθρικής καταστροφής. Ο διαχωρισμός αυτός είναι χρήσιμος για την κατάταξη, πρόγνωση και θεραπεία της ΡΑ. Οι καταστροφικές βλάβες συνήθως εγκαθίστανται ανάμεσα στο πρώτο και δεύτερο χρόνο της νόσου<sup>181</sup>. Η υμενίτιδα ακολουθεί συχνότερα κυμαινόμενη πορεία, ενώ οι μορφολογικές και λειτουργικές καταστροφές εξελίσσονται προοδευτικά στην πορεία του χρόνου.

Η έναρξή της είναι συνήθως οξεία(εντός λίγων ημερών ή εβδομάδων) με συμμετρική πολυαρθρική προσβολή των μικρών αρθρώσεων των άκρων χειρών και ποδών, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και ως ολιγοαρθρίτιδα μικρών και μεγάλων αρθρώσεων ή ως μονοαρθρίτιδα<sup>182</sup>. Θεωρητικά κάθε διάρθρωση



μπορεί να προσβληθεί. Επίσης προσβάλλονται και οι σύνδεσμοι και τα έλυτρα των τενόντων.

Η πρωινή δυσκαμψία είναι γενικό χαρακτηριστικό της υμενίτιδας σε όλα τα συστηματικά ρευματικά νοσήματα ενώ στη ΡΑ είναι παρατεταμένη, συνήθως διαρκούσα περισσότερο των δυο ωρών. Οφείλεται στην ακινητοποίηση της άρθρωσης κατά τη νύχτα, η διάρκειά της σχετίζεται με τον βαθμό της αρθρικής φλεγμονής ενώ εξαφανίζεται όταν η νόσος είναι σε ύφεση. Για το λόγο αυτό ο χρόνος πρωινής δυσκαμψίας είναι χρήσιμος δείκτης παρακολούθησης της νόσου και πρέπει να καταγράφεται.

Η υμενίτιδα μπορεί να είναι ανεπαισθητη και υποκειμενική. Θερμές, διογκωμένες, εμφανώς φλεγμαίνουσες αρθρώσεις συνήθως αφορούν ενεργείς φάσεις της νόσου και εκτιμώνται ευκολότερα σε επιπολής αρθρώσεις όπως των χεριών ή των γονάτων, ενώ οι εν τω βάθει αρθρώσεις, όπως το ισχίο, σπάνια δίνουν σημεία διόγκωσης και συλλογής. Όσο η νόσος εξελίσσεται, αναπτύσσεται κοκκιωματώδης ινώδης ιστός, μειώνεται η κινητικότητα της άρθρωσης και τα κλινικά σημεία της φλεγμονής υποχωρούν. Πάραυτα οι ασθενείς παραπονούνται για πρωινή δυσκαμψία, καταβολή και αδυναμία, έχουν αναιμία και αυξημένους δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP) και το σημαντικότερο, παρατηρείται εξέλιξη της αρθρικής καταστροφής στον ακτινολογικό έλεγχο. Η εκτίμηση λοιπόν της νόσου μόνο με βάση τα σημεία της υμενικής φλεγμονής δεν αντικατοπτρίζει απόλυτα τη φυσική της πορεία<sup>183</sup>. Σπάνια η νόσος υποχωρεί αυτόματα μετά τον πρώτο χρόνο<sup>184</sup>.

Η μορφολογική καταστροφή των αρθρώσεων, λειτουργική και ανατομική, είναι μη αναστρέψιμη και προσθετική. Αντικειμενική εικόνα της κατά-



στροφής του χόνδρου έχουμε με την ακτινογραφική μελέτη όπου διαπιστούται η στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος και οι οστικές βλάβες.

## **B. Καταγραφή των προσβεβλημένων αρθρώσεων**

### *1. Αυχενική μοίρα σπονδυλικής στήλης*

Η αυχενική μοίρα προσβάλλεται στην πλειοψηφία των ασθενών, ενώ συμπτώματα εμφανίζει το 25-33% αυτών<sup>185,186</sup>. Κλινικά διαπιστούται δυσκαμψία, πόνος και μείωση της κινητικότητας. Η προσβολή της μπορεί να δημιουργήσει αστάθεια της ατλαντοαξονικής άρθρωσης και διαφόρου βαθμού υπεξάρθρημά της. Αυτό οφείλεται σε τενοντοελυτρίτιδα του εγκαρσίου συνδέσμου του πρώτου αυχενικού σπονδύλου(A1) που σταθεροποιεί την οδοντοειδή απόφυση του δευτέρου αυχενικού(A2). Το φυσιολογικό διάστημα των 3 mm μεταξύ οδόντα και τόξου του άτλαντα μπορεί να φτάσει τα 10 mm. Συνήθη είναι τα πρόσθια υπεξάρθρηματα, ενώ σπανιότερα είναι τα πλάγια και τα οπίσθια. Προσβολή των αποφυσιακών αρθρώσεων επιδεινώνει την εικόνα.

Μυελοπάθεια και σπονδυλοβασική αγγειακή ανεπάρκεια μπορεί να εκδηλωθεί με πόνο και παραισθησίες(που ακτινοβολούν στην κεφαλή, τη ράχη ή τα άνω άκρα), αργά εξελισσόμενη σπαστική παραπάρεση, πάρεση του υπογλωσσίου νεύρου, συγκοπτικό επεισόδιο και αιφνίδιο θάνατο<sup>187</sup>.

### *2. Θωρακο-οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης*

Οι αποφυσιακές αρθρώσεις περιέχουν αρθρικό υμένα και έτσι είναι απορίας άξιο που η περιοχή αυτή προσβάλλεται σπάνια<sup>188</sup>. Οι ιερολαγόνιες αρθρώσεις συχνά απεικονίζονται ανώμαλες, αλλά σπάνια είναι συμπτωματικές<sup>189</sup>.





### 3. Άλλες αρθρώσεις του αξονικού σκελετού

Συνήθης είναι η προσβολή των κροταφογναθικών αρθρώσεων που εκδηλώνεται με επεισόδια πόνου, αλλά σπάνια εξελίσσεται σε καταστροφή των αρθρώσεων. Συνήθης είναι και η προσβολή των στερνοκλειδικών αρθρώσεων. Η αρθρίτιδα των κρικοαρετινοειδών αρθρώσεων δημιουργεί βράγχος φωνής και σχετίζεται με πνευμονική εισρόφηση, ενώ η προσβολή των οστών του αυτιού απώλεια της ακοής<sup>190</sup>.

### 4. Ωμοι

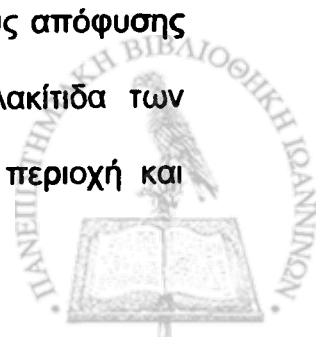
Διαλείποντα επεισόδια ωμικού άλγους συχνά είναι πρόδρομα σημεία της ΡΑ. Απώλεια της γληνοβραχιόνιας κινητικότητας αυξάνεται από το 15% των ασθενών με πρώιμη νόσο στο 40% των ασθενών με νόσο άνω των 10 ετών. Περιορισμός της κινητικότητας οδηγεί σε ανάπτυξη της εικόνας του «παγωμένου ώμου».

### 5. Αγκώνες

Οι αγκώνες προσβάλλονται σε ποσοστό 40% σε ασθενείς με νόσο άνω των 10 ετών. Η φλεγμονή διαπιστώνεται εύκολα και μπορεί να οδηγήσει σε παραμόρφωση της άρθρωσης με σύγκαμψη. Συμπίεση του ωλένιου νεύρου δημιουργεί διαταραχές αισθητικότητας στο 4<sup>ο</sup> και 5<sup>ο</sup> δάκτυλο, ενώ παγίδευση του κερκιδικού νεύρου αντίστοιχα συμπτώματα στην περιοχή που αυτό νευρώνει<sup>191</sup>.

### 6. Πηχεοκαρπικές

Οι πηχεοκαρπικές αρθρώσεις(ΠΧΚ) προσβάλλονται σε ποσοστό 75% σε ασθενείς με νόσο άνω των 10 ετών. Ευαισθησία της στυλοειδούς απόφυσης της ωλένης είναι ένα πρώιμο σημείο υμενίτιδας. Τενοντοθυλακίτιδα των κοινών εκτεινόντων των δακτύλων δημιουργεί διόγκωση στην περιοχή και



προσβολή της πρόσθιας επιφάνειας δίνει την εικόνα συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα. Σπάνια παρατηρούνται παραισθησίες του ωλένιου νεύρου που πορεύεται στο χώρο του Guyon. Όταν ο καρπός γίνεται ασταθής υπεξαρθρώνεται προσθίως των οστών του αντιβραχίου.

### 7. Ακρα χέρια

Οι μετακαρποφαλαγγικές(ΜΚΦ) και εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές(ΕΦΦ) αρθρώσεις προσβάλλονται σε όλους σχεδόν τους ασθενείς, ενώ οι άπω φαλαγγοφαλαγγικές(ΑΦΦ) δεν προσβάλλονται μεν μεμονωμένα, αλλά δεν είναι σπάνια η συνυπάρχουσα προσβολή τους με τις υπόλοιπες αρθρώσεις της άκρας χειρός<sup>192</sup>. Η ωλένια απόκλιση των ΜΚΦ αρθρώσεων συχνά συνοδεύεται από κερκιδική απόκλιση των καρπών<sup>193</sup>. Παραμορφώσεις δίκην «λαιμού κύκνου» με σύσπαση των ΜΚΦ αρθρώσεων, υπερέκταση των ΕΦΦ αρθρώσεων και σύσπαση των ΑΦΦ αρθρώσεων, σημείο της «κουμπό-τρυπας» με σύσπαση των ΕΦΦ αρθρώσεων και υπερέκταση των ΑΦΦ αρθρώσεων καθώς και παραμόρφωση του αντίχειρα «τύπου Z» λόγω υπεξάρθρωσης της 1<sup>ης</sup> ΜΚΦ άρθρωσης και υπερέκτασης της 1<sup>ης</sup> ΦΦ άρθρωσης παρατηρούνται συχνά.

### 8. Ισχία

Λόγω της εν τω βάθει θέσεως της άρθρωσης η προσβολή του ισχίου είναι κλινικά υποεκτιμημένη. Σε έλεγχο με υπερήχους το 17% των ασθενών με RA παρουσίαζαν βλάβες<sup>194</sup>. Ο πόνος αντανακλά στη βουβωνική χώρα, στο μηρό, χαμηλά στην οσφύ ή στο γόνατο.

### 9. Γόνατα

Προσβάλλονται σε ποσοστό άνω του 50% στην πορεία της νόσου. Η αρθρική κάψα μπορεί να παρουσιάσει κήλη προς τον ιγνυακό βόθρο δημι-



ουργώντας την κύστη Baker. Ρήξη της προς τη γαστροκνημία δίνει εικόνα παρόμοια με θρομβοφλεβίτιδα<sup>195</sup>. Ατροφία των τετρακέφαλων, αστάθεια και στη συνέχεια ραιβογονία ή βλαιογονία είναι συχνά ευρήματα.

#### 10. Ποδοκνημικές

Η ποδοκνημική(ΠΔΚ) και η αστραγαλοπτερνική άρθρωση, ο Αχιλλεύς και οι υπόλοιποι τένοντες και θύλακες της περιοχής(πρόσθιοι, οπίσθιοι κνημιαίοι) μπορεί να προσβληθούν. Η κλινική εξέταση συχνά είναι δυσχερής λόγω χρόνιου οιδήματος.

#### 11. Άκρα πόδια

Η νόσος προσβάλλει την αστραγαλοσκαφοειδική άρθρωση και τις μεταταρσοφαλαγγικές(ΜΤΦ). Υπεξαρθρήματα των ΜΤΦ αρθρώσεων(με τις άπω φάλαγγες να κινούνται προς τα πάνω στη ραχιαία επιφάνεια των κεφαλών των μεταταρσίων με συνέπεια τη δημιουργία κάλων) είναι συχνά και κάνουν επώδυνο το βάδισμα. Συχνή είναι και η εικόνα των βλαισών μεγαδακτύλων. Το οπίσθιο κνημιαίο νεύρο πορευόμενο στον ταρσιαίο σωλήνα μπορεί να συμπιεστεί από τη φλεγμονή δημιουργώντας παραισθησίες στο πέλμα<sup>196</sup>.

### Γ. Εξωαρθρικές(συστηματικές) εκδηλώσεις

Η ΡΑ ως συστηματική νόσος εμφανίζει πολλές και αρκετά συχνές εξωαρθρικές εκδηλώσεις, σε σημείο που θα μπορούσε να μιλά κανείς για ρευματοειδή νόσο παρά για ρευματοειδή αρθρίτιδα.

#### 1. Γενικά συμπτώματα

Κόπωση, αίσθημα κακουχίας και πυρετός αποτελούν χαρακτηριστικά της ενεργού νόσου και χρήσιμοι δείκτες έξαρσής της. Κόπωση συμβαίνει σε ποσοστό 80-90% των ασθενών και συχνά συσχετίζεται με την ενεργότητα



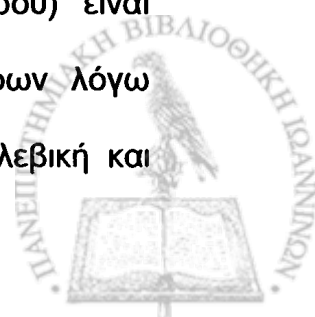
της<sup>197</sup>. Απώλεια βάρους έχει καλά αναγνωριστεί και είναι πιθανά οφειλόμενη στη δραστηριότητα κυτταροκινών, ιδιαίτερα των TNF-α και IL-1β<sup>198</sup>. Η κατάθλιψη συνυπάρχει σε αρρώστους με RA σε συχνότητα γύρω στο 15%<sup>199</sup>.

## 2. Οζίδια

Οζίδια, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία εμφανίζει το 20-30% των ασθενών με RA<sup>200</sup>. Συμπαγή, ανώδυνα, 0,5-4 εκ. σε διάμετρο ρευματικά οζίδια μπορεί να προσφύονται στο περίοστεο ή να είναι κινητά στον υποδόριο ιστό. Συχνότερα εμφανίζονται στο κάτω τριτημόριο της ωλένης και στο ωλέκρανο (συχνά εντός του θυλάκου) αλλά και στον Αχίλλειο τένοντα, στα δάκτυλα, στα αυτιά, στο ισχίο και στο ιερό οστό. Οι πνεύμονες, η καρδιά, ο λάρυγγας, ο οφθαλμός και οι μήνιγγες εμφανίζουν επίσης οζίδια. Πολλαπλά, μικρά, φευγαλέα οζίδια των δακτύλων, ιδιαίτερα των θηλών, έχουν περιγραφεί σε ασθενείς που λάμβαναν μεθοτρεξάτη<sup>201</sup>. Συσχετίζονται ισχυρά με την παρουσία του ρευματοειδούς παράγοντα. Ιστολογικά παρατηρείται εστιακή, κεντρική, ινιδοειδής νέκρωση, αποτέλεσμά αγγειίτιδας μικρών αγγείων και περιφερικά πολλαπλασιασμός ινοβλαστών<sup>202</sup>.

## 3. Προσβολή των αγγείων

Διάφοροι τύποι αγγειακών βλαβών έχουν περιγραφεί στη RA πάντα σε θετική συσχέτιση με το ρευματοειδή παράγοντα. Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα με τη μορφή της ψηλαφητής πορφύρας (συχνά λόγω κρουσφαιριναιμίας), μικρά έμφρακτα στις ράγες των δακτύλων αλλά και σπανιότερα νεκρωτική αρτηρίτιδα προσομοιάζουσα οζώδη πολυαρτηρίτιδα (με γάγγραινα των άκρων, πολλαπλή μονονευρίτιδα και έμφρακτα του εντέρου) είναι εκδηλώσεις της αγγειακής προσβολής<sup>203</sup>. Έλκη των κάτω άκρων λόγω αγγειίτιδας επισυμβαίνουν περίπου στο 10% των ασθενών<sup>204</sup>. Φλεβική και



αρτηριακή νόσος, ευθραυστότητα δέρματος λόγω χρήσης στεροειδών, χρόνιο οίδημα των άκρων, περιφερική νευροπάθεια και τραύμα αποτελούν επικουρικούς αιτιολογικούς παράγοντες.

Η αγγειίτιδα της ΡΑ αφορά μικρού και μέσου μεγέθους αρτηρίες με ινιδιοειδή νέκρωση του αγγειακού τοιχώματος και φλεγμονώδη διήθηση, ενώ ενοχοποιείται και η δράση των ανοσοσυμπλεγμάτων<sup>205</sup>. Εκχυμώσεις παρατηρούνται συχνά λόγω ευθραυστότητας των αγγείων από τη λήψη των στεροειδών ή από δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων λόγω λήψης αντιφλεγμονωδών.

#### 4. Αιματολογικές διαταραχές

Η αναιμία είναι η συχνότερη εξωαρθρική εκδήλωση, μετά την κόπωση και την καταβολή, κυμαινόμενη σε μελέτες από 16-65% των ασθενών<sup>206</sup>. Σε μελέτη Ελλήνων ασθενών με ΡΑ το ποσοστό αυτών με αναιμία ήταν 27,4%<sup>207</sup>. Συχνότερη είναι η αναιμία χρόνιας νόσου(ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική) και συσχετίζεται με την σοβαρότητα και ενεργότητα της ΡΑ<sup>208</sup>. Έλλειψη σιδήρου είναι η δεύτερη αιτία αναιμίας. Αιμολυτική αναιμία, ανεπάρκεια φυλλικού οξέος και Β12, απλασία της ερυθράς σειράς και σιδηροβλαστική αναιμία είναι σπανιότερα αίτια. Σημαντικό ρόλο παίζει και η απώλεια αίματος λόγω πεπτικού έλκους, η κακή διατροφή, οι συνυπάρχουσες λοιμώξεις και τα φάρμακα<sup>205</sup>.

Το σύνδρομο Felty(συνδυασμός ουδετεροπενίας και σπληνομεγαλίας) συμβαίνει στο 1% των ασθενών με ΡΑ<sup>209</sup>. Ο μηχανισμός είναι άγνωστος και συσχετίζεται με την παρουσία του HLA-DRB1\*04 και του ρευματοειδούς παράγοντα<sup>210</sup>. Άλλες εκδηλώσεις του συνδρόμου περιλαμβάνουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, λεμφαδενοπάθεια και έλκη των άκρων.



## 7. Οστίτης ιστός

Στη ΡΑ διαπιστώνεται πολύ συχνά μειωμένη οστική μάζα ως αποτέλεσμα της φλεγμονώδους διεργασίας<sup>213</sup>, της ακινητοποίησης και της θεραπείας με στεροειδή<sup>214</sup>. Επειδή οι ασθενείς με ΡΑ είναι οστεοπορωτικοί και εμφανίζουν μεγάλο κίνδυνο αστάθειας, ο κίνδυνος κατάγματος είναι διπλάσιος του φυσιολογικού. Κατάγματα καταπόνησης της λεκάνης (stress fractures) έχουν συχνά περιγραφεί<sup>215</sup>. Περιοχική οστεοπόρωση στα σημεία της αρθρικής προσβολής αποτελεί πρώιμο χαρακτηριστικό της νόσου και συσχετίζεται με την τιμή της CRP<sup>216</sup>.

## 8. Πνεύμονες

Η πλευριτική συλλογή είναι η συχνότερη πνευμονική διαταραχή της ΡΑ με το 20% των ασθενών να προσβάλλεται άλλοτε σε άλλο βαθμό, συχνά ασυμπτωματικά<sup>217</sup>. Το πλευριτικό υγρό είναι εξιδρωματικό με χαμηλά λεμφοκύτταρα, υψηλό λεύκωμα και LDH, χαμηλό συμπλήρωμα και γλυκόζη και θετικό ρευματοειδή παράγοντα<sup>218</sup>.

Τα πνευμονικά οζίδια εντοπίζονται συνήθως περιφερικά στους πνεύμονες, είναι συνήθως ασυμπτωματικά, μονήρη ή πολλαπλά, διαστάσεων από μερικά χιλιοστά έως εκατοστά, σπηλαιοποιημένα ή ασβεστοποιημένα και δημιουργούν συχνά διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα από πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή νεοπλασία. Η δημιουργία κοιλότητας μπορεί να οδηγήσει σε βρογχοϋπεζωκοτικό συρίγγιο, πνευμοθώρακα και εμπύημα. Η συνύπαρξη πνευμονοκονίασης και πνευμονικών όζων είναι γνωστή ως σύνδρομο Caplan<sup>219</sup>.

Η πνευμονική ίνωση ανιχνεύεται ακτινολογικά σε 1-5% των ασθενών, στο 40% των πνευμονικών δοκιμασιών και στο 80% των βιοψιών πνεύμο-



να<sup>217</sup>. Σπάνια εμφανίζεται πριν από την αρθρίτιδα και μπορεί να συνοδεύεται από πνευμονική υπέρταση. Ο ακτινολογικός έλεγχος αποκαλύπτει δικτυο-οζώδες ή δίκην μελικηρύθρας πρότυπο που αφορά κυρίως τις πνευμονικές βάσεις. Αποφρακτική βρογχιολίτιδα έχει συσχετιστεί με τη νόσο ή με φάρμακα που χορηγούνται στη PA όπως η Δ-πενικιλλαμίνη και τα άλατα χρυσού. Προσβολή του πνεύμονα με τη μορφή της πνευμονίτιδας ή της πνευμονικής ίνωσης αποτελεί και παρενέργεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη.

### 9. Καρδιά

Ασυμπτωματική υπερηχογραφική ένδειξη περικαρδιακής συλλογής εμφανίζεται στο 50% των ασθενών<sup>220</sup>. Το υγρό προσομοιάζει στο πλευριτικό και σπάνια η εικόνα είναι συμπτωματική. Η χρόνια περιοριστική περικαρδίτιδα είναι σπάνια και απαιτεί περικαρδιεκτομή<sup>221</sup>. Κοκκιωματώδης μυοκαρδίτιδα ή ρευματικά οζίδια στο μυοκάρδιο μπορεί να δημιουργήσουν διαταραχές αγωγιμότητας. Σπάνια είναι και η αμυλοείδωση του μυοκαρδίου<sup>222</sup>. Έμφραγμα του μυοκαρδίου πιθανόν να υποδηλώνει αγγείιτιδα των στεφανιαίων αγγείων<sup>223</sup>.

### 10. Ήπαρ- Γαστρεντερικό

Ήπια ηπατική προσβολή με αύξηση της γ-GT και της αλκαλικής φωσφατάσης συνδέεται συνήθως με την ενεργότητα της νόσου και υποχωρεί όταν αυτή ελεγχθεί<sup>224</sup>. Η βιοψία ήπατος δείχνει ήπιες μη ειδικές αλλοιώσεις με περιπυλαία μονοκυτταρική διήθηση. Δεν έχουν περιγραφεί ιδιαίτερες ανωμαλίες του γαστρεντερικού στη PA πέραν της ξηροστομίας ασθενών με σύνδρομο Sjögren και της ισχαιμίας του εντέρου λόγω αγγείιτιδας.



### 11. Νεφρά

Η νεφρική προσβολή είναι σπάνια στη ΡΑ. Έχει αναφερθεί μεσαγγειακή σπειραματονεφρίτιδα(αιματοουρία με ή χωρίς λευκωματουρία)<sup>225</sup>. Η λευκωματουρία, όταν ανευρίσκεται, σχετίζεται με την τοξικότητα φαρμάκων ή είναι δευτεροπαθής λόγω αμυλοείδωσης. Διάμεση νεφρική νόσος είναι συχνή σε συνύπαρξη με σύνδρομο Sjögren.

### 12. Μάτια

Η συχνότερη εκδήλωση είναι η ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα που προσβάλλει το 10-35% των ασθενών με ΡΑ<sup>226</sup>. Μπορεί να εμφανίζεται μόνη της ή ως μέρος του δευτεροπαθούς συνδρόμου Sjögren που συνοδεύει τη ΡΑ. Η επισκληρίτιδα, η φλεγμονή του επιφανειακού στρώματος του σκληρού, εμφανίζεται με ερυθρότητα και σπάνια επηρεάζει την οπτική οξύτητα, ενώ η λιγότερο συχνή σκληρίτιδα(φλεγμονή των βαθύτερων στρωμάτων του σκληρού) συνδυάζεται με ενεργό νόσο και είναι συνήθως αμφίπλευρη<sup>227</sup>. Μπορεί να εξελιχθεί σε ιρίτιδα, κερατίτιδα, καταρράκτη και σκληρομαλακία. Φάρμακα όπως τα στεροειδή προκαλούν καταρράκτη και γλαύκωμα, ο χρυσός εναποτίθεται στον επιπεφυκότα και τον κερατοειδή τα δε ανθελονο-σιακά προκαλούν ωχροπάθεια<sup>228</sup>.

## Εργαστηριακός έλεγχος

### 1. Αιματολογικός / Βιοχημικός έλεγχος

Η αναιμία χρόνιας νόσου, όπως έχει αναφερθεί, είναι παρούσα σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με την αιμοσφαιρίνη να κυμαίνεται μεταξύ 10-14 mg/dl στους άνδρες και 9-12 mg/dl στις γυναίκες.



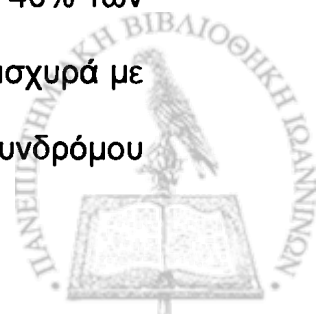


Μια σειρά από πρωτεΐνες οξείας φάσης μετρούνται στη ΡΑ. Η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών(ΤΚΕ) είναι αυξημένη στους περισσότερους ασθενείς με ενεργό νόσο αλλά ένα μικρό ποσοστό, περίπου 10%, εμφανίζει φυσιολογικές τιμές. Παρά τον επηρεασμό της τιμής της από την παρουσία αναιμίας και το επίπεδο των ανοσοσφαιρινών, η ΤΚΕ αποτελεί αντικειμενικό δείκτη παρακολούθησης της ενεργού φλεγμονής. Η CRP αποτελεί έναν πιο ευαίσθητο δείκτη της ενεργότητας στη ΡΑ και η τιμή της παρακολουθεί καλύτερα τις διακυμάνσεις της νόσου στο χρόνο<sup>229</sup>. Οι υψηλές τιμές έχουν συσχετιστεί με καταστροφική διαβρωτική νόσο<sup>230,231</sup>.

Ο ηπατικός έλεγχος εμφανίζει συχνά ήπια αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού και της γ-γλουταμινικής τρανσπεπτιδάσης(γ-GT)<sup>232</sup>. Η ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών του ορού δείχνει πτώση στην τιμή της αλβουμίνης και αύξηση των ανοσοσφαιρινών(υπεργαμμασφαιριναιμία) συμβατή με οξεία φλεγμονή.

## 2. Αυτοαντισώματα

Ο ρευματοειδής παράγοντας(ΡΠ), ένα αντίσωμα εναντίον του Fc τμήματος του IgG μορίου, ανευρίσκεται ανάλογα με τη μέθοδο ανίχνευσης, στο 60-80% των ασθενών με ΡΑ σε κάποιο σημείο της πορείας της νόσου<sup>233</sup>. Στην πρώιμη ΡΑ το ποσοστό οροθετικότητας είναι χαμηλότερο και πολλοί ασθενείς θετικοποιούνται στην πορεία<sup>234</sup>, ενώ μπορεί να ανιχνευτεί και πολύ πριν την κλινική εκδήλωση της νόσου<sup>235</sup>. Ο ΡΠ, όπως έχει ήδη αναφερθεί, δεν είναι ειδικός για τη νόσο. Ανευρίσκεται σε πολλά άλλα νοσήματα, στο 1-5% του γενικού πληθυσμού, σε πάνω από 10% των υπερηλίκων<sup>233</sup> και στο 40% των υγιών, πρώτου βαθμού συγγενών, ασθενών με ΡΑ<sup>236</sup>. Συσχετίζεται ισχυρά με την παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων, οζιδίων, αγγειίτιδας και συνδρόμου



Sjögren. Οι μέθοδοι ανίχνευσης (latex test, Rose-Waaler test, Elisa και laser νεφελομετρία) κυρίως ανιχνεύουν IgM ΡΠ. IgG και IgA ΡΠ ανευρίσκονται επίσης συχνά<sup>234</sup>, όμως η κλινική σημασία τους φαίνεται να είναι μικρή<sup>237,238</sup>.

Θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) ανευρίσκονται συχνά, όμως η σημασία τους είναι μικρή<sup>239</sup>. Τα αντικερατινικά αντισώματα παρατηρούνται στο 3% του γενικού πληθυσμού, στο 40% των ασθενών με ΡΑ και σε πάνω από 20% αυτών πριν την εκδήλωση της νόσου, ενώ φαίνεται πως συσχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου<sup>233</sup>. Η διαγνωστική αξία τους είναι η υψηλή ειδικότητά τους για τη νόσο.

### 3. Ανάλυση αρθρικού υγρού

Στη φλεγμονώδη αρθρίτιδα το αρθρικό υγρό είναι αυξημένο σε όγκο και αριθμό κυττάρων ενώ το ιξώδες είναι μειωμένο λόγω της αποδόμησης του υαλουρονικού οξέος από τα φλεγμονώδη ένζυμα<sup>240</sup>. Ο αριθμός των κυττάρων είναι συνήθως ανάμεσα στα 10.000-20.000/mm<sup>3</sup>, μπορεί να φτάσει έως τα 100.000/mm<sup>3</sup> με επικράτηση των πολυμορφοπύρηνων σε ποσοστό γύρω στο 75%. Οι βιοχημικές αλλαγές του υγρού είναι μη ειδικές.

## Απεικονιστικός έλεγχος

### 1. Απλές ακτινογραφίες

Αποτελούν την κύρια και πιο σημαντική μέθοδο άντλησης πληροφοριών για την πορεία των αρθρικών αλλοιώσεων στη ΡΑ<sup>241</sup>. Τυπικά στη ΡΑ παρατηρείται:



- Οίδημα μαλακών μορίων.
- Περιαρθρική οστεοπόρωση.
- Στένωση μεσαρθρίου διαστήματος.
- Επιχείλιες διαβρώσεις.
- Προοδευτική σκλήρυνση του υποχόνδριου οστού.
- Υπεξαρθρήματα και εξαρθρήματα.
- Δευτεροπαθής οστεοαρθρίτιδα με οστεόφυτα και περιαρθρικές κύστες.

Οι θέσεις που πρώιμα εμφανίζουν αυτές τις αλλοιώσεις είναι οι πηχεοκαρπικές(κυρίως η στυλοειδής απόφυση της ωλένης), οι μετακαρποφαλαγγικές και οι μεταταρσοφαλαγγικές αρθρώσεις<sup>242</sup>.

## 2. Αξονική τομογραφία

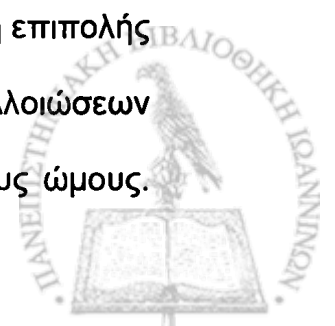
Κυρίως χρησιμεύει στη διαγνωστική προσπέλαση του αξονικού σκελετού, των κροταφογναθικών, των στέρνοκλειδικών αρθρώσεων, των ώμων και των ισχίων.

## 3. Μαγνητική τομογραφία

Χρησιμοποιείται για την αποκάλυψη πίεσης του νωτιαίου μυελού από μαλακά μόρια ή οστικά στοιχεία. Επίσης για ερευνητικούς σκοπούς για την εκτίμηση των διαβρώσεων των περιφερικών αρθρώσεων<sup>243</sup>, την ποσοτική μέτρηση της υμενίτιδας και την απάντηση της αρθρικής μεμβράνης στη θεραπεία<sup>244</sup>.

## 4. Υπερηχογραφία

Αποτελεί χρήσιμη τεχνική σε έμπειρα χέρια για την αποκάλυψη επιπολής διαταραχών όπως κύστης Baker, τενοντοθυλακίτιδας καθώς και αλλοιώσεων τενόντων γύρω από τα χέρια, τις ποδοκνημικές αρθρώσεις και τους ώμους.



Καθοδηγεί παρακεντήσεις αρθρώσεων και συμπληρώνει συχνά την κλινική εξέταση<sup>245</sup>.

### 5. Σπινθηρογράφημα

Το σπινθηρογράφημα των αρθρώσεων αποτελεί ένδειξη της υπεραιμίας και φλεγμονής του αρθρικού υμένα καθώς και της κατανομής της. Έχει ιδιαίτερη αξία στην αποκάλυψη καταγμάτων καταπόνησης(stress fractures).

## Θεραπεία

### A. Γενικές αρχές

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει μεγάλες πρόοδοι στη θεραπευτική της ΡΑ εξαιτίας τριών λόγων:

α) Της βελτίωσης των γνώσεων γύρω από την παθογένεια των ανοσολογικών και φλεγμονωδών διεργασιών που οδηγούν στη νόσο.

β) Της αναγνώρισης ότι οι υπάρχουσες φαρμακευτικές θεραπείες, όταν χρησιμοποιούνται έγκαιρα, μεταβάλλουν την έκβασή της και περιορίζουν τη σοβαρότητα, ανικανότητα και θνησιμότητά της.

γ) Της ανάπτυξης θεραπειών που στοχεύουν περισσότερο εξειδικευμένα στους παθογενετικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στη νόσο.

Είναι πλέον πολύ καλά επιβεβαιωμένο ότι ασθενείς με ενεργό ΡΑ αναπτύσσουν αρθρική καταστροφή νωρίς στην πορεία της νόσου. Η πλειοψηφία των ασθενών θα αναπτύξει αυτές τις διαβρώσεις τα πρώτα δύο χρόνια<sup>246</sup>. Έγκαιρη διάγνωση και επιθετική θεραπεία της ΡΑ δεν περιορίζει μόνο τα συμπτώματα αλλά καθυστερεί ή και σταματά την εξέλιξή της και τροποποιεί την πορεία της(προστατεύοντας την καταστροφή των αρθρώσεων και συντηρώντας στο καλύτερο δυνατό λειτουργικό επίπεδο τους ασθενείς)<sup>247</sup>.



Η ενημέρωση των ασθενών γύρω από τη νόσο και η ενεργός συμμετοχή τους στη θεραπεία, μαζί με τη διάθεση των εξειδικευμένων επαγγελματιών υγείας να εκπαιδεύσουν, να υποστηρίξουν και να θεραπεύσουν σωστά, αποτελούν κριτικούς παράγοντες για την εξέλιξη και πορεία της ΡΑ. Δυστυχώς, ο χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη διάγνωση της νόσου είναι ακόμη κατά μέσο όρο γύρω στους 9 μήνες<sup>248</sup>.

Οι σταθεροί, καθόλη τη διάρκεια της νόσου στόχοι της θεραπείας είναι η ανακούφιση του πόνου, η καλή λειτουργία των αρθρώσεων και ο περιορισμός της καταστροφής τους, η πρόληψη της λειτουργικής ανικανότητας και νοσηρότητας και ο περιορισμός των παρενεργειών των φαρμάκων.

## **B. Υποστηρικτική αγωγή**

### **1. Εκπαίδευση ασθενών**

Προαπαιτήση καλής πορείας αποτελεί η συνεργασία ιατρού-ασθενούς. Ο ασθενής οφείλει να γνωρίζει τη φυσική πορεία της νόσου, να έχει ρεαλιστική εικόνα της έκβασης και να ενημερώνεται για τα υπέρ και τα κατά της φαρμακευτικής αγωγής.

### **2. Φυσικοθεραπεία**

Η ανάγκη για φυσικοθεραπεία εξυπηρετεί τη διατήρηση του εύρους κίνησης των αρθρώσεων, τη διατήρηση και βελτίωση της λειτουργίας των μυών και την εκπαίδευση του ασθενούς στους τρόπους άσκησης και ανάπαυσης<sup>249</sup>.

### **3. Εργασιοθεραπεία**

Στόχος είναι η κατανόηση των φυσικών περιορισμών που δημιουργεί η νόσος και το ξεπέρασμά τους με την αλλαγή στις τεχνικές της καθημερινότητας των ασθενών και του περιβάλλοντος στο οποίο ζουν και κινούνται.



#### 4. Υποστήριξη αρθρώσεων

Άνετα και σωστά υποδήματα, ειδικοί νάρθηκες, βακτηρίες και ορθοπεδικές συσκευές αποτελούν αναγκαία υποστηρικτική βοήθεια των ασθενών<sup>250</sup>.

#### 5. Κοινωνική και επαγγελματική υποστήριξη

Η ΡΑ οδηγεί σε υψηλά ποσοστά εργασιακής ανικανότητας<sup>251</sup> και η απώλεια της απασχόλησης δημιουργεί σοβαρά οικονομικά, κοινωνικά και ψυχολογικά προβλήματα. Η βοήθεια κοινωνικών λειτουργών για το ξεπέραςμα αυτών των προβλημάτων είναι αναγκαία και η ενημέρωση γύρω από τις υπάρχουσες κυβερνητικές και κοινωνικές οργανώσεις παροχής υπηρεσιών εκπαίδευσης και φροντίδας είναι ιδιαίτερα σημαντική.

#### **Γ. Φαρμακευτική αγωγή**

Οι βασικές αρχές της φαρμακευτικής θεραπείας θα μπορούσαν να συνοψιστούν στα εξής:

- Πρώιμη έναρξη των αντιρρευματικών φαρμάκων πριν επισυμβούν αρθρικές καταστροφές.
- Συνεχής χορήγηση ενός ή περισσότερων τροποποιητικών της νόσου αντιρρευματικών φαρμάκων (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs) εφόσον κρίνεται αναγκαίο.
- Συνεχώς επιτηρούμενες μετρήσεις έκβασης και ανικανότητας, ώστε να εκτιμάται η πορεία της νόσου στο χρόνο.
- Αλλαγή των φαρμάκων προς νέους παράγοντες όταν η νόσος ανθίσταται στην αγωγή.
- Συγχορήγηση κορτικοστεροειδών είτε ενδοαρθρικά είτε σε μικρές δόσεις από το στόμα, με τάση για μείωσή τους στο ελάχιστο.



- Αναλγητικά ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη όταν κρίνεται αναγκαίο, κυρίως για την ανακούφιση του πόνου.

### **1. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη(ΜΣΑΦ)**

Μειώνουν τον πόνο και τη φλεγμονή, δεν καταργούν τα συμπτώματα της ενεργού νόσου, ούτε προστατεύουν από την αρθρική καταστροφή. Προκαλούν αναστολή του ενός ή και των δύο τύπων της κυκλοοξυγενάσης (Cox1, Cox2) ενώ πρέπει να εξατομικεύεται η χορήγησή τους ανάλογα με το ιστορικό(γαστρεντερικό, νεφρά), την ηλικία και την ανταπόκριση του ασθενούς. Επειδή η γαστροπάθεια από ΜΣΑΦ είναι πολύ συχνή<sup>252</sup>, θα πρέπει να χορηγείται γαστροπροστασία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ή να επιλέγονται τα νεότερα εκλεκτικά(αναστολείς της Cox2) φάρμακα τα οποία εμφανίζουν λιγότερες παρενέργειες από το γαστρεντερικό με διατήρηση της δραστικότητάς τους.

### **2. Κορτικοστεροειδή**

Αποτελούν ισχυρούς καταστολείς της φλεγμονής<sup>253</sup> με καλό αποτέλεσμα στη μείωση του πόνου και του λειτουργικού περιορισμού σε ασθενείς με ενεργό νόσο. Η άνω των 50 ετών εμπειρία με αυτά συνηγορεί υπέρ της συνδυασμένης χορήγησης με DMARDs και όχι μεμονωμένα. Λόγω των πολλών παρενεργειών<sup>254</sup> από τη χρόνια χρήση τους συνιστάται η χορήγηση μικρών δόσεων (5-7,5 mg πρεδνιζολόνης) ως θεραπεία «γεφύρωσης» στα αρχικά στάδια της αγωγής μέχρι να δράσουν τα συγχρηγούμενα DMARDs<sup>255</sup>.

Η ενδοαρθρική χορήγηση στεροειδών σε μεμονωμένες φλεγμίνουσες αρθρώσεις αποτελεί μια δραστική και δόκιμη θεραπεία για τη μείωση του



πόνου και της φλεγμονής<sup>256</sup>. Ένδοφλέβιες ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης(200-1000mg) χρησιμοποιούνται σε εξάρσεις της ΡΑ με καλό αποτέλεσμα<sup>257</sup>.

### 3. Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα- DMARDs

Τα φάρμακα αυτά διαφέρουν μεταξύ τους όσον αφορά τις ενδείξεις, την αποτελεσματικότητα, το μηχανισμό δράσης και την τοξικότητά τους. Ένα δραστικό DMARD θα πρέπει να προλαμβάνει τις αρθρικές διαβρώσεις και καταστροφές και να ελέγχει την ενεργό φλεγμονή. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι κάποια από τα φάρμακα αυτά πετυχαίνουν αυτούς τους στόχους για κάποια χρονική περίοδο, αλλά κανένα από τα φάρμακα αυτά δεν αναστρέφει τις αρθρικές καταστροφές ούτε «θεραπεύει» πλήρως τη νόσο. Η ιδανική χορήγησή τους οφείλει να γίνεται ταυτόχρονα με τη διάγνωση της νόσου από ειδικό ιατρό και προ της εμφάνισης ακτινολογικών αλλοιώσεων<sup>258</sup>.

#### α) Μεθοτρεξάτη

Είναι ανάλογο του φυλλικού οξέος και δρα μέσω αναστολής της διυδροφυλλικής ρεδοκτάσης επηρεάζοντας τη σύνθεση του DNA. Αποτελεί τον πιο «δημοφιλή» παράγοντα στη θεραπεία της ΡΑ με καλά διαπιστωμένο αποτέλεσμα δραστηριότητας και τοξικότητας και κατέχει το χαμηλότερο ποσοστό διακοπής φαρμάκου ανάμεσα στα άλλα DMARDs<sup>259</sup>. Παρά την επιτυχία του, το φάρμακο καθυστερεί αλλά δεν σταματά την εξέλιξη της νόσου<sup>260</sup>. Η δόση χορήγησης είναι 7,5-17,5mg μία φορά την εβδομάδα και χρησιμοποιείται συχνά σε συνδυασμένες θεραπείες με άλλα DMARDs καθώς και με τις νεότερες βιολογικές θεραπείες.

Αν και είναι καλά ανεκτό, μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερικές διαταραχές, ηπατοτοξικότητα, λοιμώξεις, πνευμονίτιδα υπερευαισθησίας και





αιματολογικές διαταραχές<sup>261</sup>. Πολλές από τις παρενέργειες περιορίζονται με τη σύγχρονη χορήγηση φυλλικού.

β) Κυκλοσπορίνη

Αναστέλλει την παραγωγή των μεσολαβητών της φλεγμονής IL-1 και IL-2. Είναι δραστική μόνη της ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη<sup>262,263</sup>. Η δόση χορήγησης είναι 2,5-5mg/Kg/ημέρα και καθυστερεί την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με σοβαρή, ανθεκτική ΡΑ<sup>264</sup>. Είναι αναγκαία η καλή παρακολούθηση του φαρμάκου λόγω της νεφροτοξικότητας και της υπέρτασης που πιθανόν να προκαλέσει<sup>265</sup>.

γ) Λεφλουνομίδη

Δρα μέσω αναστολής της σύνθεσης της πυριμιδίνης και έχει κλινική αποτελεσματικότητα ανάλογη της μεθοτρεξάτης<sup>266</sup>. Συγχορηγείται με άλλα φάρμακα(μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη) και η δόση χορήγησης είναι 100mg την ημέρα για τρεις ημέρες και στη συνέχεια 20mg/ημέρα. Παρενέργειες που πιθανόν να εκδηλωθούν είναι εξάνθημα, αλωπεκία, αλλεργικές αντιδράσεις, απώλεια βάρους, θρομβοπενία και διάρροια.

δ) Υδροξυχλωροκίνη

Αναστέλλει τη λεμφοκυτταρική λειτουργία και μειώνει μεταξύ άλλων τη χημειοταξία και φαγοκυττάρωση των πολυμορφοπύρηνων. Απευθύνεται στην ήπια νόσο και έχει χαμηλή τοξικότητα. Σε υψηλές δόσεις, άνω της συνήθους δόσης των 400mg/ημέρα, μπορεί να προσβάλλει τον αμφιβληστροειδή<sup>267</sup> ή να προκαλέσει εξανθήματα και περιφερική νευροπάθεια.

ε) Δ – Πενικιλλαμίνη

Επηρεάζει τη δράση των μακροφάγων, των κοκκιοκυττάρων και την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Η χρήση της έχει περιοριστεί τα



τελευταία χρόνια από τα άλλα φάρμακα. Χορηγείται σε δόση 250-750mg την ημέρα. Οι παρενέργειες περιλαμβάνουν γαστρεντερικές και αιματολογικές διαταραχές, στοματίτιδα, δερματικές αντιδράσεις, νεφροτοξικότητα με πρωτεϊνουρία, μυοσίτιδα και αυτοάνοσα φαινόμενα, όπως λυκοειδές σύνδρομο, πέμφιγα και μασσθένεια<sup>268</sup>.

#### στ) Χρυσός

Καταστέλλει την φαγοκυττάρωση, μειώνει τον αριθμό των κυττάρων στα σημεία της φλεγμονής και καταστέλλει τα λυσοσωματικά ένζυμα. Όπως και η πενικιλλαμίνη, έτσι και η χρήση του χρυσού(από το στόμα ή ως ενέσιμη μορφή) έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια. Η δράση του συχνά διακόπτεται λόγω παρενεργειών όπως εξανθημάτων, λευκωματουρίας λόγω σπειραματονεφρίτιδας, στοματίτιδας και αιματολογικών διαταραχών.

#### ζ) Αζαθειοπρίνη

Είναι ανάλογο των πουρινών και παρεμβαίνει στη σύνθεση του DNA<sup>269</sup>. Η χρήση της έχει αναπληρωθεί από τα άλλα φάρμακα. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία ότι λειτουργεί ως DMARD. Η χρησιμότητά της έγκειται στις σοβαρές εξωαρθρικές εκδηλώσεις όπως η αγγειίτιδα. Χορηγείται σε δόση 50-150mg την ημέρα και επιτηρείται για τον κίνδυνο μυελοτοξικότητας.

#### η) Σουλφασαλαζίνη

Φαίνεται πως αναστέλλει τη δράση των πολυμορφοπύρηνων και των λεμφοκυττάρων. Δοκιμάστηκε αρχικά ως θεραπεία στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Χορηγείται σε δόση 2-3g/ημέρα κυρίως σε ήπια νόσο και συχνή είναι η συγχορήγησή της μαζί με μεθοτρεξάτη και υδροξυχλωροκίνη<sup>270</sup>. Δερματικά εξανθήματα, γαστρεντερικές διαταραχές και αναστρέψιμη ολιγο-σπερμία είναι οι συχνότερες παρενέργειες.



### θ) Κυκλοφωσφαμίδη

Ανήκει στους αλκυλιούντες παράγοντες και έχει περιορισμένο ενδιαφέρον για τη θεραπεία της ΡΑ λόγω της υψηλής τοξικότητας (καταστολή μυελού, στειρότητα, αιμορραγική κυστίτιδα και κίνδυνο νεοπλασιών). Η χρήση του περιορίζεται στη θεραπεία της ανθεκτικής στα στεροειδή συστηματικής αγγειίτιδας.

### 4. Βιολογικοί παράγοντες

Τα τελευταία χρόνια μια σειρά από βιολογικοί παράγοντες έχουν προστεθεί στη θεραπευτική της ΡΑ. Πρόκειται για μονοκλωνικά αντισώματα έναντι κυτταροκινών, αναστολέων ή υποδοχέων των κυτταροκινών. Κύριος στόχος αποτελεί ο TNF-α, ο ισχυρός αυτός φλεγμονώδης παράγοντας που ανιχνεύεται σε υψηλά ποσά στον ορό και στο αρθρικό υγρό ασθενών με ΡΑ.

#### α) Etanercept

Πρόκειται για πρωτεΐνη<sup>271</sup> αποτελούμενη από δύο ξεχωριστές ανασυνδυασμένες ανθρώπινες αλυσίδες του υποδοχέα του TNF-α μαζί με το Fc τμήμα της ανθρώπινης IgG1. In vitro συνδέεται με το διαλυτό TNF-α. Χορηγείται σε υποδόριες ενέσεις των 25mg δύο φορές/εβδομάδα και μειώνει σε σύντομο χρονικό διάστημα την αρθρική φλεγμονή, ιδίως όταν συγχορηγείται με μεθοτρεξάτη<sup>272</sup>.

#### β) Infliximab

Είναι ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-α που χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 3mg/Kg ανά διαστήματα 8 εβδομάδων<sup>273</sup>. Συνδυάζεται μαζί με μεθοτρεξάτη και η δραστηριότητά του στη ΡΑ είναι ιδιαίτερα ικανοποιητική<sup>274</sup>.



Οι παρενέργειες των παραγόντων αυτών είναι αντιδράσεις στα σημεία των εγχύσεων και λοιμώξεις. Δε φαίνεται να συσχετίζονται με τον κίνδυνο νεοπλασιών ή αυτοάνοσων αντιδράσεων. Υπάρχει όμως αυξημένος κίνδυνος ενεργού φυματίωσης και απομυελινωτικών συνδρόμων, πράγμα που αντιμετωπίζεται με τη σωστή επιλογή ασθενών και την κλειστή παρακολούθησή τους. Δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη, φυματίωση και μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα.

#### γ) Anakinra

Ο αναστολέας του υποδοχέα της IL-1(IL-1RA) είναι μια φυσιολογική οξείας φάσης αντιφλεγμονώδης πρωτεΐνη<sup>275</sup> που αναστέλλει τη δράση της IL-1. Μια ανασυνδυασμένη ανθρώπινη μορφή έχει παρασκευαστεί για καθημερινή υποδόρια έγχυση. Φαίνεται από μελέτες ότι η χορήγηση μαζί με μεθοτρεξάτη είναι ασφαλής, καλά ανεκτή και με καλύτερο κλινικό όφελος από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη<sup>276</sup>. Παρενέργειες είναι οι αντιδράσεις στα σημεία των ενέσεων, κεφαλαλγία, λοιμώξεις αναπνευστικού και λευκοπενία.

Οι βιολογικοί παράγοντες παρά το υψηλό κόστος τους καταλαμβάνουν ολοένα μεγαλύτερο κομμάτι στη θεραπευτική της RA και πέρα από τη χρήση τους στις βαριές ανθιστάμενες μορφές δίνονται και στην πρώιμη RA, ιδίως όταν οι προγνωστικοί παράγοντες της νόσου είναι δυσμενείς<sup>274</sup>.

#### **Δ. Χειρουργική θεραπεία**

Πρόοδοι στην ορθοπεδική χειρουργική έχουν βελτιώσει κατά πολύ τον πόνο, τη λειτουργία, την κινητικότητα και συνολικά την ποιότητα ζωής των ασθενών με RA. Οι επεμβάσεις αυτές περιλαμβάνουν επιδιόρθωση ή μεταφο-



ρά τενόντων, αποσυμφόρηση καρπιαίου σωλήνα, ολικές αρθροπλαστικές<sup>277</sup>  
και σταθεροποίηση ασταθών αρθρώσεων ή αυχενικών σπονδύλων<sup>278</sup>.



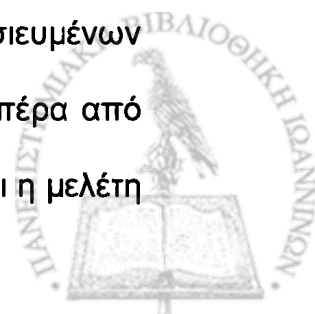
## ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗΣ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Μετά τη διάγνωση της ΡΑ, η ερώτηση που αυτόματα προκύπτει είναι τι εξέλιξη θα έχει η νόσος και πόσο θα επηρεάσει το λειτουργικό επίπεδο του ασθενούς. Οι Short, Bauer και συν<sup>279</sup> βρήκαν στην κλασική μελέτη τους ότι μόνο το 10% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν αποκλειστικά με σαλικυλικά είχαν αυτόματη ύφεση μετά από δέκα έτη παρακολούθησης. Τα ευρήματα είναι ταυτόσημα με αυτά των Ragan και συν<sup>280</sup> οι οποίοι συμπληρώνουν ότι όταν συμβαίνει η ύφεση αυτή, αυτό γίνεται τα πρώτα δυο χρόνια της νόσου.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι τον πρώτο χρόνο φαίνεται πως προσβάλλεται το 90% των αρθρώσεων που προσβάλλονται σε όλη την πορεία της νόσου<sup>281</sup>. Δυο χρόνια μετά τη διάγνωση η αθεράπευτη νόσος εγκαθιστά τις διαφόρου βαθμού αρθρικές βλάβες της στο 70-90% των ασθενών<sup>282,283</sup>.

Πολλοί ασθενείς αναπτύσσουν σοβαρή νόσο(καταστροφή αρθρώσεων, εξωαρθρικές εκδηλώσεις) με αποτέλεσμα αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Αυτός είναι ο λόγος που καθιστά απόλυτα αναγκαίο τον καθορισμό προγνωστικών δεικτών σοβαρότητας για τη νόσο, έτσι ώστε η πρώιμη και επιθετική θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με πτωχή πρόγνωση να περιορίσει την εξέλιξη αυτή<sup>284,285</sup>.

Η εκτίμηση των προγνωστικών δεικτών είναι ιδιαίτερα δύσκολη, όπως δείχνει και η ετερογένειά των αποτελεσμάτων των μέχρι τώρα δημοσιευμένων μελετών. Για το σωστό καθορισμό τους απαραίτητη προϋπόθεση, πέρα από το σχεδιασμό ενός περιεκτικού πρωτοκόλλου παρακολούθησης, είναι η μελέτη



ασθενών με νόσο νωρίς στην έναρξή της(πρώιμη PA), η συλλογή όσο δυνατόν πιο αντιπροσωπευτικού πληθυσμού ασθενών, η απουσία λήψης τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων ή στεροειδών πριν τη μελέτη τους, η αντιμετώπισή τους με την ίδια θεραπευτική στρατηγική και η παρακολούθησή τους για διάστημα τουλάχιστον δυο-τριών ετών<sup>286</sup>. Λίγες μελέτες έχουν εκπληρώσει την πλειοψηφία αυτών των προϋποθέσεων<sup>234, 239,287-295</sup>.

Οι προγνωστικοί παράγοντες που έχουν περισσότερο συσχετιστεί με κακή πρόγνωση είναι κληρονομικοί, δημογραφικοί, κλινικοί, εργαστηριακοί και ακτινολογικοί.

### 1. ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Αναφέρθηκε ήδη η συσχέτιση της PA με το ρευματοειδή επίτοπο, μιας αλληλουχίας που βρίσκεται στην τρίτη υπερμεταβλητή περιοχή της α-έλικας του DRB1 γονιδίου που κωδικοποιείται από DR4 και μη αλληλία(DR1, DR10, DRw6). Πέρα από την επιδεκτικότητα για τη νόσο που δημιουργεί ο επίτοπος, το ερώτημα που τίθεται είναι αν αποτελεί δείκτη επίμονης και σοβαρής νόσου. Πολλές μελέτες το υποστηρίζουν ενώ άλλες δε συμφωνούν με αυτό.

Οι Young και συν<sup>296</sup> αναφέρουν σοβαρή διαβρωτική νόσο σε DR4 θετικούς ασθενείς. Οι Dequeker και συν<sup>297</sup> βρίσκουν υψηλή συχνότητα DR4 στη PA, ειδικά για άνδρες κάτω των 40 ετών, αλλά καμία συσχέτισή του με το ρευματοειδή παράγοντα(PΠ), τα ρευματικά οζίδια, τα ANA και το σύνδρομο Sjögren. Οι Queiros και συν<sup>298</sup> συσχετίζουν ισχυρά το DR4 με το PΠ αλλά όχι με διαβρωτική νόσο, ρευματικά οζίδια, σύνδρομο Sjögren και την ηλικία έναρξης της νόσου. Οι Silman και συν<sup>299</sup> μελετώντας 59 ασθενείς με PA για 3 έτη δε βρίσκουν καμία συσχέτιση του DR4 με κακή έκβαση ούτε διαφορές στη θεραπευτική απόκριση.



Οι Walker και συν<sup>300</sup> αναφέρουν λιγότερο καλή έκβαση ενώ δε διαπιστώνουν διαφορές στη νόσο μεταξύ ομοζυγωτών και ετεροζυγωτών για το DR4 μελών οικογενειών με PA. Οι Brackertz και συν<sup>301</sup> περιγράφουν ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή PA σε οικογένειες ομοζυγωτών ως προς το DR4 ασθενών με PA. Οι Moehs και συν<sup>302</sup> δε διαπιστώνουν διαφορά στην πορεία 111 ασθενών με PA που ελάμβαναν Δ-πενικιλλαμίνη για 7-9 έτη ως προς τους γενετικούς δείκτες. Οι Paimela και συν<sup>303</sup> σε μελέτη 87 ασθενών με PA για 3 έτη καταγράφουν παρόμοια βελτίωση κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων σε θετικούς και αρνητικούς για το DR4 ασθενείς. Απεναντίας ο Emery<sup>304</sup> διαπιστώνει ότι ο συνδυασμός πολυαρθρίτιδας, υψηλών τιμών CRP και θετικού DR4 καθορίζει την κακή έκβαση της πρώιμης PA.

Ενώ ο ρόλος του HLA-DR4 στην εξέλιξη της νόσου είναι αμφιλεγόμενος, η συσχέτισή του με το σύνδρομο Felty, όπως αναφέρουν οι Lanchbury και συν<sup>305</sup>, είναι καλά διαπιστωμένη. Άνω του 90% αυτών των ασθενών είναι Dw4/Dw14(υπότυποι του DR4) θετικοί.

Οι Singal και συν<sup>306</sup> εξετάζοντας εκτεταμένα τους απλότυπους HLA-DR4 θετικών ασθενών έδειξαν ότι οι DR1 θετικοί ασθενείς εμφάνισαν ήπια νόσο, ενώ οι DQw7 θετικοί, σοβαρή νόσο. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να αναλύει κανείς τους υπότυπους του HLADR4 γονιδίου για να προβλέπει τη σοβαρότητα της νόσου.

Οι Weyand και συν<sup>307</sup> μελετώντας ομοζυγώτες για τους υποτύπους των DR4 αλληλίων έδειξαν πως εμφανίζουν υψηλή συχνότητα εξωαρθρικών εκδηλώσεων, οζιδίων, θετικού ΡΠ και μεγαλύτερης πιθανότητας να υποστούν χειρουργικές επεμβάσεις(62% έναντι 25% όσων δεν είχαν τον έναν υπότυπο του DR4). Η ίδια ομάδα σε μελέτη της<sup>308</sup> ομιλεί για «δοσοεξαρτώμενη» ως





προς το ρευματοειδή επίτοπο πορεία και αναφέρει ότι ομοζυγώτες για το HLA-DRB1\*0401 εμφάνισαν συχνότερα αγγειίτιδα. Η συνδυασμένη ετεροζυ-γότητα HLA-DRB1\*0404/0401 σύμφωνα με τους MacGregor και συν<sup>309</sup> συσχετίζεται ισχυρότερα με την εμφάνιση οζιδίων, θετικού ΡΠ και διαβρώσεων και θετικοί για το ρευματοειδή επίτοπο ασθενείς έχουν διπλάσιο κίνδυνο διαβρωτικής νόσου από τους αρνητικούς<sup>310</sup>.

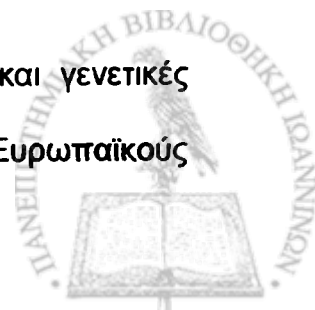
Η ύπαρξη λοιπόν δυο σχετιζόμενων με τη νόσο αλληλίων του HLA-DRB1 στο γενετικό υλικό ασθενών με ΡΑ προδιαθέτει πιθανότατα όχι μόνο στην εμφάνιση της νόσου αλλά και στη σοβαρότητά της(Πίνακας 2). Το ποσοστό αυτό δεν είναι μεγαλύτερο από 9%, ενώ οι HLA-DRB1\*0401/\*0404 και 0401/0401 γονότυποι μόλις το 2% των ασθενών<sup>310</sup>. Ο πολυμορφισμός των αμινοξέων μέσα σε αυτά τα αλληλία είναι ιδιαίτερα σημαντικός. Στα HLA-DR1\*0401 και \*0409 ο ρευματοειδής επίτοπος περιέχει τη σειρά QKRAA με λυσίνη στη θέση 71, στα HLA-DR1\*0101, 0102, 0404, 0405, 0408 και 1402 τη σειρά QRRAA με την αργινίνη στη θέση 71 και στο HLA-DR\*1001 τη σειρά RRRAA. Αυτή η μονήρης διαφορά ίσως είναι σημαντική καθιστώντας τον QRRAA επίτοπο εκφραστή ηπιότερης νόσου και τον QKRAA επίτοπο υπεύθυνο επιθετικότερης μορφής<sup>311</sup>.

**Πίνακας 2.** Ιεράρχηση αλληλίων του HLA-DRB1 στη σοβαρότητα της νόσου.

X-X 01/X 01/01 0404/X 0401/X 0404/01 0401/01 0401/0404 0401/0401

Μη διαβρωτική Διαβρωτική ΡΑ Οζίδια Μείζονες συστηματικές βλάβες  
 → → →  
 Οροαρνητική ΡΑ → Οροθετική ΡΑ

Προκειμένου να μελετηθούν τυχόν κλινικές, ορολογικές και γενετικές διαφορές των Ελλήνων ασθενών με ΡΑ, σε σχέση με άλλους Ευρωπαϊκούς



λαούς, οι Μποκή και συν<sup>117</sup> μελέτησαν 92 ασθενείς με PA και 84 υγιείς μάρτυρες. Τα HLA-DR4 και HLA-DRw10 ήταν αυξημένα σε ασθενείς με PA(22,8% έναντι 6,5% των μαρτύρων), ενώ το HLA-DR1 ήταν αυξημένο αλλά όχι σημαντικά(21,7% έναντι 11,9% των μαρτύρων). Επίσης βρέθηκε ασθενής συσχέτιση του DR1 και των υποτύπων του DR4 των Ελλήνων ασθενών με την πενταπεπτιδική ακολουθία του ρευματοειδούς επιτόπου. Ενώ το 83% των Βορειοευρωπαϊών ασθενών περιέχει τον επίτοπο, μόνο στο 43,5% των Ελλήνων ασθενών ανιχνεύεται κάτι τέτοιο.

Σε εργασία της ίδιας ομάδας<sup>312</sup> εξετάστηκε αν το HLA-DR4 αποτελεί δείκτη σοβαρότητας της νόσου στους Έλληνες ασθενείς. Δε διαπιστώθηκαν διαφορές ανάμεσα στους DR4+ και DR4- ασθενείς όσον αφορά τη διάρκεια της νόσου, την σοβαρότητα της αρθρικής προσβολής και τη λειτουργική τους ικανότητα. Το ίδιο συνέβαινε και όταν συσχετίστηκε η κλινική εικόνα με τους υποτύπους του HLA-DR4 καθώς και με την παρουσία του ρευματοειδούς επιτόπου.

Σε πρόσφατη μελέτη μας 174 ασθενών με PA και σύγκρισή τους με 103 μάρτυρες των Ιωαννίδη και συν<sup>313</sup> εκτιμήθηκε ο βαθμός συσχέτισης ανάμεσα στο ρευματοειδή επίτοπο και στην επιδεκτικότητα για τη νόσο, τη σοβαρότητά της και τις εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Ο ρευματοειδής επίτοπος ήταν σημαντικά συχνότερος στους ασθενείς με PA(OR=2,5, 95% CI, 1,4-4,3). Η παρουσία του σχετιζόταν με τη σοβαρότητα των ακτινολογικών βλαβών και τη διάρκεια της νόσου, ενώ δεν αύξανε τον κίνδυνο για εξωαρθρικές εκδηλώσεις.

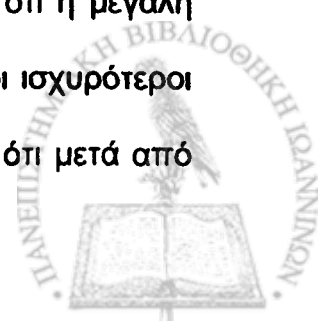


## 2. Ρευματοειδής Παράγοντας

Η συσχέτιση της παρουσίας του ρευματοειδούς παράγοντα (ΡΠ) με τη σοβαρή ΡΑ αναφέρεται ήδη από το 1962 σε μελέτη<sup>314</sup> 301 ασθενών με ΡΑ επί 10 έτη (95% των οροθετικών ασθενών εμφάνισαν χειρότερη πρόγνωση). Οι περισσότερες των μελετών συμφωνούν με αυτή τη διαπίστωση<sup>234,315-317</sup>, ενώ άλλες όχι<sup>318-320</sup>. Αυτό οφείλεται στη χρησιμοποίηση διαφορετικής μεθοδολογίας στο σχεδιασμό, τη διάγνωση, τη συλλογή των ασθενών και τη διάρκεια της νόσου.

Οι Alarcon και συν<sup>315</sup> συσχετίζουν την παρουσία του ΡΠ με την εμφάνιση αγγειίτιδας και οζιδίων. Σε μελέτη των Masi και συν<sup>322</sup> οι οροθετικοί ασθενείς εμφάνισαν συχνότερα διαβρωτική νόσο (50%) από ότι οι οροαρνητικοί (3,3%). Παρομοίως οι Van Zeben και συν<sup>234</sup> μελετώντας 132 γυναίκες (μέση ηλικία 36,4±8,6 έτη) για περίοδο 6 ετών συσχετίζουν τον ΡΠ με ακτινο-λογικά εμφανή διαβρωτική νόσο. Η παρουσία μάλιστα τίτλου ΡΠ μεγαλύτερου από 1:64 προδιέθετε σε περισσότερες διαβρώσεις σε σύγκριση με τους οροαρνητικούς ασθενείς (92% έναντι 55%). Παρόμοια ευρήματα συσχέτισης του τίτλου του ΡΠ με την ενεργότητα της νόσου και κακή έκβαση έχουν περιγραφεί και σε άλλες εργασίες.

Σε προοπτική μελέτη 681 ασθενών για 11,9 έτη των Sherrer και συν<sup>320</sup> τονίζεται ότι η εξαρχής παρουσία του ΡΠ ήταν ένας από τους ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες κακής πρόγνωσης. Οι Mottonen και συν<sup>291</sup> αναφέρουν σε μελέτη 142 νέων γυναικών με πρώιμη ΡΑ για 6,2 έτη (διάρκεια νόσου μικρότερη των 7 μηνών στην έναρξη παρακολούθησης) ότι η μεγάλη ενεργότητα της νόσου στην έναρξή της και ο θετικός ΡΠ είναι οι ισχυρότεροι δείκτες κακής πρόγνωσης. Οι Kaarela και συν<sup>322</sup> διαπιστώνουν ότι μετά από



17 έτη νόσου το 99% των ασθενών με θετικό ΡΠ εμφανίζουν διαβρώσεις στις ακτινογραφίες. Αντίθετα με τα προηγούμενα, μελέτη 40 ασθενών με πρώιμη ΡΑ για 12 μήνες των Paimela και συν<sup>319</sup> καθώς και παρόμοιες άλλες<sup>318,320</sup> δεν συσχετίζουν την παρουσία του ΡΠ με τις ακτινολογικές αλλοιώσεις.

Μετά την ικανότητα του εργαστηρίου να ανιχνεύει τους ιστοτύπους του ΡΠ, διάφορες μελέτες συσχέτισαν τον IgA ΡΠ με ενεργότερη νόσο και αυξημένες αρθρικές διαβρώσεις<sup>323-325</sup>. Οι Houssien και συν<sup>323</sup> σε μελέτη 132 ασθενών συσχέτισαν όλους τους υποτύπους με κακή ακτινολογική πρόγνωση αλλά περισσότερο τον IgA ΡΠ. Παρόμοια μελέτη των ιδίων<sup>324</sup> με 144 ασθενείς έδειξε μεγαλύτερες τιμές δεικτών φλεγμονής(ΤΚΕ, CRP) και αρθρικών καταστροφών σε ασθενείς με θετικό IgA ΡΠ. Περαιτέρω ανάλυση των υποκατηγοριών του IgA(IgA1, IgA2)ΡΠ δεν έδωσε κάποιες επιπλέον πληροφορίες. Άλλοι απέτυχαν να συμπεράνουν κάτι ανάλογο<sup>325</sup>. Πιθανόν οι διαφορές να οφείλονται στην πηγή του αντιγόνου που χρησιμοποιείται(IgG κουνελιού ή αλόγου)<sup>323</sup>.

Άλλα αντισώματα που εκτιμήθηκαν ως προγνωστικοί δείκτες παράλληλα προς το ΡΠ είναι τα έναντι κερατίνης, φιλαγκρίνης και αντιπεριπυρηνικού παράγοντα αντισώματα. Σε μελέτη 156 ασθενών αρνητικών για IgA ΡΠ οι θετικοί για αντικερατινικά αντισώματα βρέθηκε να έχουν υψηλό βαθμό ακτινολογικών βλαβών<sup>326</sup>. Σε μελέτη 306 ασθενών με ΡΑ από τη Φινλανδία<sup>327</sup> υπήρξε ισχυρή συσχέτιση και των τριών τύπων των προαναφερομένων αντισωμάτων με την πρώιμη έναρξη της ΡΑ. Μάλιστα τα αντισώματα έναντι φιλαγκρίνης ταυτοποιήθηκαν σε 10 από τους 22 οροαρνητικούς ασθενείς με μεγάλο αριθμό προσβεβλημένων αρθρώσεων και ακτινολογικών διαβρώσεων καθιστώντας τα αντισώματα αυτά χρήσιμο συμπλήρωμα του ΡΠ στην



πρόγνωση διαβρωτικής νόσου. Σε μελέτη Ελλήνων ασθενών των Μποκή και συν, τα αντισώματα έναντι κερατίνης βρέθηκαν σε ποσοστό 16% .

### 3. Πρωτεΐνες οξείας φάσης

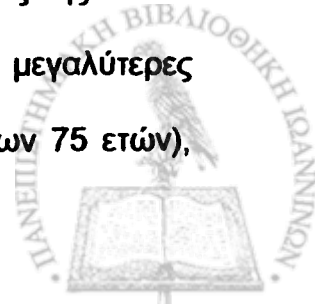
Πολλές από τις πρωτεΐνες οξείας φάσης έχουν χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση και πρόγνωση της νόσου αλλά κυριότερες όλων είναι η ΤΚΕ και η CRP.

Η προγνωστική αξία των τιμών της ΤΚΕ στην έκβαση της νόσου μελετήθηκε σε 46 ασθενείς με διάρκεια νόσου 4 ετών<sup>328</sup>. Ενώ οι τιμές της ΤΚΕ παρακολουθούσαν τις τιμές του Larsen score(μέθοδος ακτινολογικής εκτίμησης βλαβών), εντούτοις αυτή η συσχέτιση δεν υπήρξε αρκετά ισχυρή. Ωστόσο σε μελέτη 256 ασθενών με πρώιμη νόσο για διάστημα 19 ετών των Wolfe και συν<sup>329</sup>, οι υψηλές τιμές της ΤΚΕ μαζί με τη συσφιγκτική ικανότητα και τον ΡΠ παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση με τη μακρόχρονα εξελισσόμενη διαβρωτική νόσο( $p < 0,0001$ ). Παρόμοια στοιχεία αναφέρουν και μελέτες των Fleming<sup>330</sup>, Masi<sup>321</sup> και Jacoby<sup>331</sup> και συν.

Η τιμή της CRP αποτελεί παρόμοιο δείκτη με την ΤΚΕ και σε πολλές μελέτες συσχετίζεται με κακή πρόγνωση ενώ σε άλλες τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά<sup>317-318</sup>. Σε προοπτική μελέτη 110 ασθενών με πρώιμη ΡΑ για 3 έτη η ακτινολογική εξέλιξη συσχετιζόταν με τις τιμές της CRP<sup>231</sup>.

### 4. Ηλικία έναρξης νόσου

Το ποσοστό των ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών καθίσταται ολοένα και μεγαλύτερο. Στο Ηνωμένο Βασίλειο το 1992 ήταν το 15,8% και το 2026 προβλέπεται να είναι το 19,4%<sup>332</sup>. Στη Σουηδία<sup>333</sup> ο επιπολασμός της νόσου στους ηλικιωμένους είναι 2,7% με τάση να μειώνεται στις πολύ μεγαλύτερες ηλικίες(3-4% σε ηλικίες 65-74 ετών, 1,8-2,2% σε ηλικίες άνω των 75 ετών),

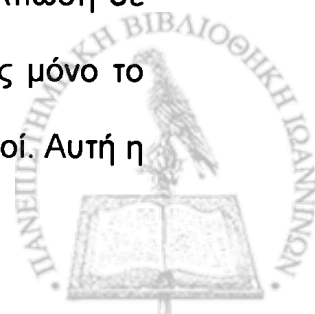


πιθανόν λόγω μικρότερης επιβίωσης των ασθενών αυτών. Στη νέα χιλιετία η ΡΑ των ηλικιωμένων θα αποτελεί αυξημένο πρόβλημα υγείας.

Τα αποτελέσματα των μελετών διαφέρουν όσον αφορά τη σοβαρότητα και την πρόγνωση της νόσου σε σχέση με την ηλικία έναρξής της. Αναφέρεται ότι η έναρξη της νόσου με οξεία πολυαρθρίτιδα και η προσομοιάζουσα με Ρευματική πολυμυαλγία κλινική εικόνα με απώλεια βάρους και πρώιμη προσβολή των ώμων είναι συχνότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς (56% έναντι 36% των νέων)<sup>334</sup>. Περιγράφεται επίσης μικρότερη προσβολή των μεταταρσοφαλαγγικών αρθρώσεων στους ηλικιωμένους ασθενείς, τα ρευματικά οζίδια είναι λιγότερο συχνά σε αυτούς<sup>335</sup>, ενώ οι δείκτες φλεγμονής όπως η ΤΚΕ βρέθηκε υψηλότερη<sup>336</sup>. Οι οροθετικοί ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζουν πολύ βαρύτερη νόσο σε σχέση με τους οροαρνητικούς της ίδιας ηλικίας, καθιστώντας το ΡΠ κακό προγνωστικό παράγοντα στην ομάδα των ηλικιωμένων ασθενών<sup>337</sup>.

Η έκβαση των ηλικιωμένων έχει αναφερθεί ότι είναι καλύτερη<sup>335,338-340</sup>, παρόμοια<sup>341-343</sup> ή χειρότερη<sup>344-349</sup> σε σχέση με τους νέους σε ηλικία έναρξης νόσου ασθενείς στις διάφορες μελέτες. Λίγες από τις εργασίες αυτές συγκρίνουν άμεσα τις δυο ομάδες μεταξύ τους<sup>335-337,340,347,348</sup>. Και από αυτές μόνο τρεις είναι προοπτικές μελέτες<sup>347-349</sup>. Και οι τρεις καταγράφουν χειρότερη έκβαση των ηλικιωμένων όσον αφορά τις ακτινολογικές βλάβες, την ενεργότητα της νόσου και τη μείωση της λειτουργικής ικανότητας.

Η απουσία του ΡΠ αποτελεί για τις δυο ηλικιακές ομάδες δείκτη ήπιας νόσου<sup>336,337,350</sup>. Οι Deal και συν<sup>334</sup> βρίσκουν μεγαλύτερη κλινική βελτίωση σε ασθενείς με έναρξη νόσου σε μεγάλη ηλικία. Στην ίδια μελέτη όμως μόνο το 48% των ηλικιωμένων έναντι 72% των νέων ασθενών ήταν οροθετικοί. Αυτή η



διαπίστωση για μικρότερα ποσοστά θετικού ΡΠ στους ηλικιωμένους έχει αναφερθεί και σε άλλες μελέτες<sup>335,340</sup>.

Σε προοπτική μελέτη 400 ασθενών για μέσο διάστημα παρακολούθησης 3,6 ετών των Pease και συν<sup>349</sup> συμπεραίνεται ότι η συχνότητα των ακτινολογικών διαβρώσεων ήταν παρόμοια ανάμεσα στις δυο ηλικιακές ομάδες (νέοι=51,6%, ηλικιωμένοι=54,2%). Το ποσοστό ασθενών με ύφεση ήταν μεγαλύτερο στους ηλικιωμένους(45,8% έναντι 20,4% των νέων). Οι παράγοντες που συσχετίστηκαν με την ανάπτυξη των διαβρώσεων ήταν ο θετικός IgM ΡΠ, το HLA-DR4 και οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής(ΤΚΕ, CRP). Η συνεχής χορήγηση στεροειδών άνω των 3 μηνών στους ηλικιωμένους συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό διαβρώσεων σε αυτούς. Τα συμπεράσματα αυτά κατά τους συγγραφείς οδηγούν στην ανάγκη θεραπείας της νόσου με τον ίδιο τρόπο ανεξάρτητα από την ηλικία των ασθενών στην έναρξή της.

## 5. Φύλο

Είναι γνωστό ότι η συχνότητα της ΡΑ είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες<sup>124-126</sup>. Δεν είναι όμως απόλυτα βεβαιωμένο αν αυτή η συχνότερη προσβολή σχετίζεται και με διαφορετική συμπεριφορά της νόσου.

Οι Van der Heijde και συν<sup>317</sup> ανασκοπώντας 14 μελέτες διαπιστώνουν ότι στις περισσότερες οι γυναίκες εμφάνισαν χειρότερη πρόγνωση<sup>320,321,351-355</sup>, σε 4 μελέτες δεν υπήρχαν διαφορές σε σχέση με το φύλο<sup>184,330,331,356</sup> και σε μια από αυτές οι άνδρες είχαν χειρότερη των γυναικών έκβαση<sup>318</sup>. Στη μελέτη αυτή οι άνδρες που είχαν χειρότερη έκβαση ήταν αυτοί που παρουσίαζαν ρευματικά οζίδια.

Σε μελέτη των Weyand και συν<sup>357</sup> διαπιστώνεται ότι διαβρωτική νόσος ήταν συχνότερη στους άνδρες(72% έναντι 55% των γυναικών) και υπήρχε



τάση να εμφανίζεται νωρίτερα(47% έναντι 31% των γυναικών στα πρώτα 4 έτη της νόσου). Πάραυτα αρθρικές καταστροφές και επακόλουθες χειρουργικές επεμβάσεις ήταν συχνότερες στις γυναίκες(50% έναντι 27% των ανδρών). Ρευματικά οζίδια και προσβολή των πνευμόνων ήταν συχνότερα στους άνδρες, ενώ σύνδρομο Sjögren συχνότερο στις γυναίκες.

Οι Berghomari και συν<sup>358</sup> αναφέρουν ότι οι αρθρικές καταστροφές συσχετίζονται με το γυναικείο φύλο σε σχέση με τους άνδρες που παρουσιάζουν χαμηλό κίνδυνο. Οι Deighton και συν<sup>359</sup> εκτιμώντας 284 ασθενείς με RA διαπιστώνουν μεγαλύτερη αρθρική προσβολή των γυναικών και συνεπεία αυτού χειρότερο δείκτη λειτουργικής εκτίμησης(HAQ score). Παρόμοιο είναι και το συμπέρασμα των Pease και συν<sup>349</sup>, ότι γυναίκες με σοβαρή νόσο στην έναρξη της νόσου έχουν πτωχή λειτουργική πρόγνωση. Σε μελέτη των Pathria και Resnick<sup>360</sup> αναφορικά με τη μορφή και το είδος των ακτινολογικών αλλοιώσεων των δυο φύλων δε διαπιστώνεται σημαντική διαφορά.

## 6. Τύπος έναρξης της νόσου

Ο τύπος έναρξης της νόσου(συμμετρική ή ασύμμετρη προσβολή, μικρές ή μεγάλες αρθρώσεις) δεν παρουσιάζει κάποια επίδραση στην έκβασή της παρότι παλαιότερες μελέτες μιλούν για το αντίθετο<sup>317,361</sup>.

Η μελέτη των Short και συν<sup>362</sup> αναφέρει κακή έκβαση σε νοσοκομειακούς ασθενείς με ύπουλη έναρξη νόσου. Οι Masi και συν<sup>321</sup> αλλά και άλλες δημοσιεύσεις<sup>330,343,352</sup> διαπιστώνουν ότι νέοι ασθενείς με οξεία έναρξη έχουν καλύτερη πρόγνωση. Πολλές μελέτες αδυνατούν να συμπεράνουν διαφορές στην πρόγνωση της οξείας, υποξείας και σταδιακά αρχόμενης RA<sup>331,335,363</sup>. Είναι κοινή διαπίστωση ότι ασθενείς που παρουσιάζονται νωρίς





στην έναρξη της νόσου στο γιατρό τους έχουν καλύτερη πρόγνωση και αυτό υποδηλώνει τη σημασία της πρώιμης επιθετικής θεραπευτικής αγωγής.

### 7. Αριθμός επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων

Πολλές μελέτες αναφέρουν ότι ο αριθμός των επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων στην αρχική έκφραση της πρώιμης νόσου επηρεάζει την πρόγνωσή της<sup>234,321,330,352</sup>.

Οι Masi και συν<sup>321</sup> παρακολούθησαν 50 ασθενείς εντός εξαμήνου από τη διάγνωσή τους και για διάστημα 3,4 ετών. Αυτοί με μεγαλύτερο αριθμό επώδυνων αρθρώσεων στην έναρξη της νόσου(M.O.=20,3) είχαν μεγαλύτερο αριθμό ακτινολογικών διαβρώσεων απ' ότι οι έχοντες λιγότερες επώδυνες αρθρώσεις(M.O.=9,7). Επίσης ο μεγάλος αριθμός διογκωμένων, μη φερόντων βάρους αρθρώσεων σχετίστηκαν με αυξημένο αριθμό διαβρώσεων(M.O.=6 έναντι 2,1).

Σε μελέτη 89 ασθενών επί χρονικό διάστημα 11,2 ετών οι Pincus και συν<sup>364</sup> συμπεραίνουν ότι ο αυξημένος αριθμός αρθρώσεων με διόγκωση, περιορισμό κινητικότητας ή αγκύλωσης συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα. Η ομάδα με τον υψηλότερο δείκτη αρθρικής προσβολής κατά την έναρξη της νόσου(M.O.=21,8) είχε υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας απ' ότι η ομάδα με το χαμηλό δείκτη(M.O.=14,2,  $p<0,01$ ). Μελέτη 132 γυναικών με νόσο μικρότερη των 5 ετών των van Zeben και συν<sup>365</sup> συμπεραίνει ότι ο συνδυασμός μεγάλου αριθμού διογκωμένων αρθρώσεων, θετικού IgM-ΡΠ και πρώιμων ακτινολογικών διαβρώσεων αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη για τη νόσο.

Οι Mitchell και συν<sup>80</sup> υποστηρίζουν ότι η μειωμένη λειτουργική ικανότητα(κατά ACR) και η σοβαρότητα της νόσου σε κάθε στάδιο της



αποτελούν αμφότερα κακά προγνωστικά στοιχεία επιβίωσης. Οι αυξημένοι αρθρικοί δείκτες επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων, μυϊκής αδυναμίας, πρωινής δυσκαμψίας και συσφιγκτικής ικανότητας κατά τους μελετητές συνδέονται με μειωμένη επιβίωση.

### 8. Ρευματικά οζίδια

Η παρουσία των υποδορίων ρευματικών οζιδίων συσχετίστηκε σε πάρα πολλές μελέτες με κακή πρόγνωση<sup>315,317,321,353-357</sup>. Στη μελέτη της πρώιμης ΡΑ των Masi και συν<sup>321</sup> μόνο 3 από τους 50 ασθενείς εμφάνισαν οζίδια. Ανάμεσα σε 65 ασθενείς με ΡΑ που ήταν εν ζωή μετά 15 έτη νόσου (Rasker και Cosh<sup>366</sup>) αναφέρεται ότι 16 ασθενείς που εμφάνισαν οζίδια ήταν σημαντικά χειρότεροι από αυτούς χωρίς οζίδια σε ό,τι αφορά τη λειτουργική ικανότητα και τον αρθρικό δείκτη επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων. Έτσι είναι πιθανό ασθενείς με πρώιμη ΡΑ που εμφανίζουν οζίδια (περίπου 6-16%) να έχουν χειρότερη πρόγνωση.

Είναι καλά διαπιστωμένη η υψηλή σύσχέτιση ανάμεσα στο ΡΠ και τα ρευματικά οζίδια<sup>361</sup>. Αυτό πιθανόν να σημαίνει ότι τα οζίδια είναι η κλινική επιβεβαίωση της παρουσίας του ΡΠ.

### 9. Άλλες εξωαρθρικές εκδηλώσεις

Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις συνδέονται με πτωχή πρόγνωση στη ΡΑ. Σε μελέτη 127 νοσηλευομένων ασθενών με ΡΑ των Gordon και συν<sup>367</sup> το 76% αυτών είχε εμφανίσει εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Αυτές συσχετίστηκαν με υψηλούς δείκτες αρθρικής προσβολής και υψηλούς τίτλους ΡΠ, αλλά όχι με τη χρονική διάρκεια της νόσου. Μεγαλύτερη θνησιμότητα παρουσίασαν ασθενείς με εξωαρθρικές εκδηλώσεις και αυτό ήταν ιδιαίτερα εμφανές σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών. Οι Vollertsen και συν<sup>368</sup> περιέγραψαν 52 ασθενείς με



ρευματοειδή αγγειίτιδα και μειωμένη επιβίωση σε σχέση με ομάδα γενικού πληθυσμού με τα ίδια δημογραφικά χαρακτηριστικά. Δε βρήκαν όμως εμφανή διαφορά στην επιβίωση ανάμεσα στην ομάδα αυτή και σε ομάδα ασθενών με κλασική ΡΑ.

### 10. Ακτινολογικές διαβρώσεις

Οι ακτινολογικά διαπιστούμενες αρθρικές διαβρώσεις αποτυπώνουν πολύ καλά την εικόνα σοβαρότητας και ενεργότητας της νόσου<sup>117,317,319,321</sup>. Είναι γνωστό ότι οι διαβρώσεις συμβαίνουν νωρίς στην πορεία της νόσου, ενώ πολλές μελέτες δείχνουν ότι κάτι τέτοιο προδιαθέτει σε πτωχή έκβαση.

Στη μελέτη των Paimela και συν<sup>319</sup> το 37,5% των ασθενών είχαν διαβρώσεις στο τέλος του πρώτου χρόνου από την έναρξη της νόσου. Παρομοίως το 77% των ασθενών που εκτιμήθηκαν μέσα σε ένα έτος σε μελέτη των Brook και συν<sup>369</sup> είχαν διαβρώσεις από την πρώτη εξέτασή τους. Οι Mottonen και συν<sup>287</sup> σε μελέτη 58 ασθενών με πρώιμη ΡΑ περιέγραψαν ότι το 76% αυτών εμφάνισε διαβρώσεις μετά από 2 έτη νόσου. Οι διαβρώσεις ήταν συχνότερες στα άκρα πόδια παρά στους καρπούς και τα άκρα χέρια. Στη μελέτη αυτή ο βαθμός ενεργότητας της νόσου, η ΤΚΕ και οι τιμές της αιμοσφαιρίνης συσχετίζονταν καλά με την ανάπτυξη των διαβρώσεων, όχι όμως και η παρουσία του ρευματοειδούς παράγοντα και του HLA-DR4.

### 11. Μετρήσεις λειτουργικής ικανότητας

Η χρήση των μετρήσεων λειτουργικής ικανότητας ως προδιαθεσικός παράγοντας έκβασης έχει καλά μελετηθεί. Η ικανότητα εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων εξαρτάται από τη φυσική και ψυχολογική κατάσταση, αλλά και από το προσωπικό και κοινωνικό περιβάλλον στο οποίο διαβιώνει ο ασθενής.

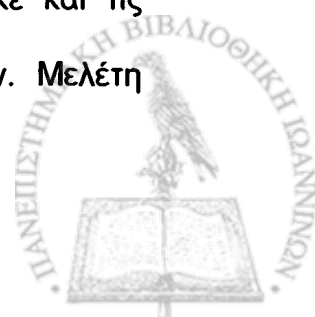


Η λειτουργική ικανότητα μειώνεται προοδευτικά με την πορεία της νόσου. Μετά από 15 έτη περίπου 60% των ασθενών είναι ανίκανοι για εργασία και μετά από 30 έτη το 90% αυτών. Οι Pincus και συν<sup>364</sup> μελέτησαν 75 ασθενείς επί 9 έτη. Αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα παρατηρήθηκε σε ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργία, όπως αυτή εκτιμήθηκε μετά από την καταγραφή καθημερινών δραστηριοτήτων, του χρόνου βαδίσσεως(walking time) και της δοκιμασίας του κουμπιού(button test). Οι ασθενείς με πτωχή λειτουργική ικανότητα είχαν τριπλάσιο κίνδυνο θνησιμότητας(επιβίωση λιγότερη του 50% στην πενταετία). Αυτός ο κίνδυνος δε συσχετίστηκε με άλλες παραμέτρους της νόσου όπως η ηλικία, η διάρκειά της ή άλλα χαρακτηριστικά της. Στην ίδια εργασία 4 μόνο από τους 27 ασθενείς με ηλικία έναρξης νόσου κάτω από 55 έτη συνέχισαν να εργάζονται μετά από 9 έτη παρακολούθησης. Αυτό συμβαδίζει με μελέτες που αναφέρουν ότι οι περισσότεροι ασθενείς είναι ανίκανοι για εργασία μετά από 10 έτη νόσου<sup>370</sup>.

## 12. Βαθμός εκπαίδευσης

Η πρόγνωση της PA έχει συσχετιστεί και με το βαθμό της εκπαίδευσης που έχει δεχτεί ο ασθενής στην πορεία της ζωής του<sup>142</sup>. Παρόμοιες συσχετίσεις έχουν γίνει και για μια σειρά από άλλα νοσήματα όπως η οσφυαλγία, η υπέρταση, το πεπτικό έλκος, ο διαβήτης και τα χρόνια πνευμονικά νοσήματα<sup>141</sup>.

Στις μελέτες αυτές των Pincus και Callahan<sup>141,142</sup> η χαμηλή εκπαίδευση οδηγούσε σε υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Αυτό το εύρημα ήταν ανεξάρτητο από την ηλικία, το φύλο, τη θεραπεία που εφαρμόστηκε και τις μετρήσεις ενεργότητας και λειτουργικής ικανότητας των ασθενών. Μελέτη



2006 ασθενών με ΡΑ των Leigh και Fries<sup>371</sup> έδειξε παρόμοια ευρήματα ιδιαίτερα για τους άνδρες με ΡΑ.

Πιθανώς ασθενείς με χαμηλό βαθμό εκπαίδευσης να αδυνατούν ή και καθυστερούν να χρησιμοποιήσουν τις υπηρεσίες υγείας. Επίσης εμφανίζουν χαμηλή συμμόρφωση στη θεραπεία και δυσκολεύονται να διαβάσουν ή να ενημερωθούν για τη νόσο. Επιπλέον η καλύτερη εκπαίδευση οδηγεί συνήθως σε υψηλότερα έσοδα και σε λιγότερη χειρωνακτική εργασία με συνέπεια την προστασία και τη μικρότερη καταπόνηση των αρθρώσεων.



## ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΚΒΑΣΗΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Ασθενείς με ΡΑ και οι υπεύθυνοι για τη φροντίδα τους επαγγελματίες υγείας, χρειάζονται ακριβείς πληροφορίες της πορείας και έκβασης της νόσου, καθώς και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας<sup>52</sup>. Πληθυσμιακές μελέτες καταγραφής της φυσικής ιστορίας της νόσου καθώς και τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες και μετααναλύσεις εκτίμησης της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας αποτελούν τα κατάλληλα εργαλεία.

Αυτές οι μελέτες χρησιμοποιούν διάφορων τύπων μετρήσεις όπως: άρθρικούς δείκτες, ακτινολογικές και εργαστηριακές εξετάσεις, εκτίμηση της κινητικότητας με την καταγραφή της συσφιγκτικής ικανότητας και της δοκιμασίας βαδίσματος, μετρήσεις με χρήση ερωτηματολογίου για την εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας και του πόνου, μεθόδους σφαιρικής εκτίμησης της νόσου από τον ασθενή και το γιατρό και δημογραφικά δεδομένα, όλα αυτά ως δείκτες πρόγνωσης και έκβασης.

Οι προσδιορισμοί αυτοί, ξεκινώντας από τη δεκαετία του '50 μέχρι και πρόσφατα, χρησιμοποιούνταν χωρίς κανόνες και σύμφωνα με την κρίση των ερευνητών. Αυτό καθιστούσε τις διάφορες μελέτες μη συγκρίσιμες και αδύνατες τις τυχόν μετααναλύσεις. Ανεξάρτητες επιτροπές από το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας(ACR) και την Ευρωπαϊκή Ένωση έναντι των Ρευματοπαθειών(European League Against Rheumatism - EULAR) ξεκίνησαν να εκτιμούν την ποικιλία των μελετών έκβασης της ΡΑ στις αρχές της δεκαετίας του '90. Το 1992 ομάδα εργασίας στο Maastrich της Ολλανδίας με το όνομα OMERACT<sup>372</sup> (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials –



Μετρήσεις έκβασης κλινικών μελετών της ΡΑ) και στη συνέχεια με τη σύμφωνη γνώμη του ACR<sup>373</sup> καθόρισαν ένα σύνολο μετρήσεων(core set) που θα έπρεπε να περιλαμβάνει κάθε κλινική μελέτη της νόσου(Πίνακας 3). Οι μετρήσεις αυτές έγιναν γενικά αποδεκτές. Επιπλέον μετρήσεις μπορούν να χρησιμοποιούνται ανάλογα με τη μορφή και τους στόχους κάθε εργασίας.

**Πίνακας 3. Παράγοντες εκτίμησης ενεργότητας της ΡΑ κατά ACR<sup>373</sup>.**

1. Αριθμός επώδυνων αρθρώσεων<sup>#</sup>.
2. Αριθμός διογκωμένων αρθρώσεων\*.
3. Εκτίμηση του πόνου από τον ασθενή<sup>§</sup>.
4. Σφαιρική εκτίμηση ασθενούς για τη νόσο<sup>§</sup>.
5. Σφαιρική εκτίμηση ιατρού για τη νόσο<sup>§</sup>.
6. Εκτίμηση λειτουργικής ικανότητας ασθενούς<sup>‡</sup>.
7. Τιμές πρωτεϊνών οξείας φάσης(ΤΚΕ, CRP).
8. Απλές ακτινογραφίες άκρων χειρών και ποδιών

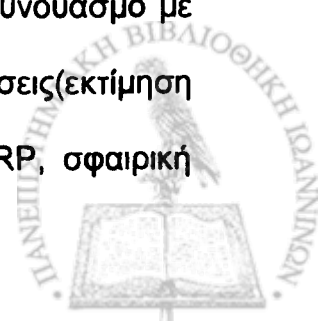
# = Αρθρικός δείκτης 68 αρθρώσεων.

\* = Αρθρικός δείκτης 66 αρθρώσεων.

§ = Οπτική αναλογική κλίμακα 1-10 ή κλίμακα Linkert.

‡ = Δείκτης HAQ ή AIMS.

Το επόμενο βήμα έκανε δυνατή τη σύνδεση της ομάδας των κριτηρίων των OMERACT-ACR με τη μεμονωμένη ανά ασθενή εκτίμηση της πορείας της νόσου, ιδιαίτερα μετά την ολοένα και πιο αποτελεσματική θεραπεία της νόσου και την ανάγκη συγκρίσεων ανάμεσα στα διάφορα φάρμακα. Έτσι προήλθε ο δείκτης βελτίωσης ACR 20, που σημαίνει βελτίωση τουλάχιστον 20% στον αριθμό των επώδυνων και των διογκωμένων αρθρώσεων σε συνδυασμό με αντίστοιχη βελτίωση σε τρεις από τις υπόλοιπες πέντε μετρήσεις(εκτίμηση ασθενούς για τον πόνο και τη λειτουργική ικανότητα, ΤΚΕ, CRP, σφαιρική



εκτίμηση ασθενούς και ιατρού για τη νόσο)<sup>374</sup>. Ο συνδυασμός αυτών των μεθόδων αυξάνει τη δυνατότητα των μελετητών για εξατομικευμένο υπολογισμό της βελτίωσης των ασθενών.

## Ανάλυση των αντικειμενικών μεθόδων έκβασης ασθενών με RA

### 1. Αρθρικοί δείκτες

Ο ποσοτικός προσδιορισμός των προσβεβλημένων αρθρώσεων αποτελεί έναν άριστο τρόπο εκτίμησης της κλινικής εικόνας. Το ACR στο παρελθόν καθόρισε μέθοδο στην οποία βαθμολογήθηκαν 80 περιφερικές αρθρώσεις σε πέντε εξελικτικά στάδια προσβολής(οίδημα, ευαισθησία, πόνος στην κίνηση, περιορισμός της κινητικότητας και παραμόρφωση)<sup>375</sup>. Το οίδημα και η ευαισθησία αποτελούσαν δείκτες της ενεργότητας, ο πόνος και ο περιορισμός στην κίνηση ήταν δείκτες ενεργότητας ή βλάβης και η παραμόρφωση δείκτης βλάβης των αρθρώσεων.

Οι Preenoo και συν<sup>376</sup> συνέκριναν τη αξιοπιστία και επαναληψιμότητα επτά διαφορετικών αρθρικών δεικτών μεταξύ τους. Του δείκτη Ritchie<sup>377</sup> (52 αρθρώσεων) καθώς και μιας τροποποίησής του, του δείκτη Thompson – Kirvan<sup>378</sup>, των δεικτών 28(κατά Fuchs)<sup>379</sup> και 36(κατά Egger)<sup>380</sup> αρθρώσεων και του συνολικού αριθμού των επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων. Οι δείκτες δεν έδειξαν να διαφέρουν ιδιαίτερα μεταξύ τους τόσο στην αξιοπιστία τους όσο και στην επαναληψιμότητά τους. Κανένας τους δεν υπερείχε του άλλου στην καταγραφή της ενεργότητας της νόσου.

Για ευκολία οι συγγραφείς συνιστούν τη χρήση του απλού δείκτη των 28 αρθρώσεων, διαπίστωση με την οποία συμφωνούν και άλλοι ερευνητές<sup>381</sup>. Ο δείκτης αυτός περιλαμβάνει τις 10 μετακαρποφαλαγγικές και τις 10 εγγύς





φαλαγγοφαλαγγικές αρθρώσεις, τους ώμους, τους αγκώνες, τις πηχεοκαρπικές και τα γόνατα.

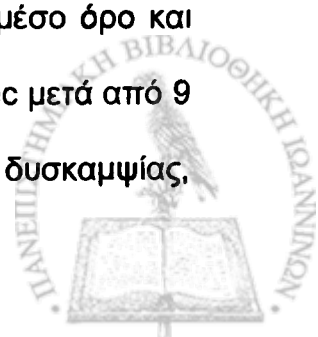
Οι Hart και συν<sup>382</sup> μελετώντας την τυχόν ασυμφωνία μεταξύ εξεταστών στην καταγραφή των επώδυνων αρθρώσεων μιλούν για ελάχιστη διαφορά. Οι Lewis και συν<sup>383</sup> σε μελέτη 42 ασθενών με ΡΑ από δυο εξεταστές δε διαπίστωσαν διαφορές στην εκτίμησή τους. Σε μελέτη 75 ασθενών επί 15 έτη των Pincus και συν<sup>364</sup> διαπιστώνεται ότι η επιβίωση άνω των 5 ετών ήταν λιγότερη από 50% σε ασθενείς με 30 ή περισσότερες προσβεβλημένες αρθρώσεις, 70% όταν οι αρθρώσεις ήταν 20-30 και 95% όταν ήταν λιγότερες από 20.

## **2. Συσφιγκτική ικανότητα, χρόνος βαδίσματος, δοκιμασία κουμπιών**

Οι μέθοδοι αυτές είναι αποτελεσματικές ως προς την εκτίμηση τόσο της φλεγμονής όσο και του βαθμού αρθρικής βλάβης της νόσου<sup>384</sup>.

Η συσφιγκτική ικανότητα μετράται με την ανύψωση της πίεσης μιας περιχειρίδος στα 30 mmHg και την προτροπή στον ασθενή να την πιέσει όσο το δυνατό ισχυρότερα. Ο χρόνος βαδίσματος αφορά το χρόνο που χρειάζεται ο ασθενής για να διανύσει απόσταση ίση με περίπου 25-50 πόδια. Και η δοκιμασία κουμπώματος αφορά το χρόνο που απαιτείται από τον ασθενή για το ξεκούμπωμα και κούμπωμα 5 κουμπιών. Όταν οι δοκιμασίες αυτές γίνονται με σταθερές μεθόδους και όργανα τότε αποτελούν καταγραφές με μεγάλη ακρίβεια και επαναληψιμότητα<sup>385</sup>.

Στην κλασική μελέτη των Pincus και συν<sup>386</sup> αναφέρεται μείωση της συσφιγκτικής ικανότητας από 115,5mmHg σε 65,6mmHg κατά μέσο όρο και αύξηση του χρόνου της δοκιμασίας κουμπιών από 61 στα 89.6sec μετά από 9 έτη νόσου. Απεναντίας υπήρξε μείωση του χρόνου της πρωινής δυσκαμψίας,



στοιχείο αναμενόμενο μια και αυτή αποτελεί δείκτη ενεργότητας, ενώ οι άλλες δοκιμασίες καταγράφουν καλύτερα, όπως αναφέρθηκε, το βαθμό της αρθρικής βλάβης<sup>387</sup>.

Υπάρχουν και μελέτες<sup>364,388</sup> που υποστηρίζουν πως αυτές οι ποσοτικές μέθοδοι εκτίμησης της λειτουργικής ικανότητας είναι αποτελεσματικές ως προς την πρόγνωση της πενταετούς επιβίωσης των ασθενών. Έτσι για παράδειγμα ασθενείς που είχαν χρόνο βαδίσματος λιγότερο από 20sec εμφάνιζαν πενταετή επιβίωση μεγαλύτερη από 90%, μεταξύ 21-30sec επιβίωση 60% και πάνω από 30sec επιβίωση λιγότερη από 50%. Παρόμοιες ήταν οι μετρήσεις και για τη συσφιγκτική ικανότητα και τη δοκιμασία κουμπιών.

### 3. Εκτίμηση του πόνου από τους ασθενείς

Ερωτηματολόγια χρησιμοποιούνται ευρέως στην προσπάθεια εκτίμησης της ικανότητας των ασθενών για τις δραστηριότητες της καθημερινότητας, του πόνου, της καταβολής και της ψυχολογικής τους κατάστασης. Ο βαθμός ικανότητας για τις καθημερινές δραστηριότητες και η ένταση του πόνου είναι οι σημαντικότερες παράμετροι της νόσου για τους ασθενείς και τον ιατρό<sup>389</sup>.

Όπως αναφέρουν οι Kwoh και συν<sup>390</sup> ασθενείς και ιατροί συχνά διαφωνούν στην εκτίμηση της σωματικής και ψυχικής υγείας των ασθενών. Η εκτίμηση του πόνου από τον ασθενή με τη χρήση οπτικής αναλογικής σκάλας βαθμολογημένης από το 0 έως το 10 είναι εύκολη και απλή. Στη μελέτη των Parker και συν<sup>391</sup> φαίνεται πως η ηλικία, το εισόδημα και ειδικές ψυχολογικές παράμετροι των ασθενών επηρεάζουν το βαθμό αντίληψης του πόνου. Οι μεσήλικες, χαμηλού εισοδήματος και αυξημένου άγχους ασθενείς πονούν περισσότερο.



#### 4. Ερωτηματολόγια εκτίμησης λειτουργικής ικανότητας

Η συμπλήρωση από τους ασθενείς ερωτηματολογίων για την εκτίμηση της κλινικής κατάστασής τους αποτελεί πρόοδο των τελευταίων ετών.

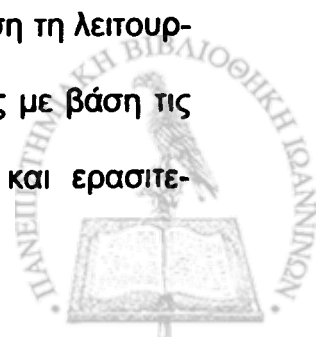
Τα πιο διαδεδομένα είναι το Ερωτηματολόγιο εκτίμησης υγείας(Health Assessment Questionnaire-HAQ)<sup>392</sup> και οι Μετρικές κλίμακες αρθρικής προσβολής(Arthritis Impact Measurement Scales – AIMS)<sup>393</sup>. Αναπτύχθηκαν ειδικά για τη ΡΑ και αντικατοπτρίζουν καλά κυρίως τις βραχυχρόνιες(<2 ετών) αλλά όπως τονίζουν οι Wolfe και Cathey<sup>394</sup> και τις μακροχρόνιες αλλαγές της νόσου. Την ίδια γνώμη έχουν και οι Leigh και Fries<sup>395</sup> που διαπιστώνουν αλλαγές στον HAQ και μετά από 10 έτη νόσου, πράγμα που αποδεικνύει την εξελικτική φύση της. Παρουσιάζουν καλή αξιοπιστία, επαναληψιμότητα και ευαισθησία στις αλλαγές της νόσου<sup>396</sup>. Αποτελούνται από ερωτήσεις που αφορούν την κινητικότητα, τη φυσική δραστηριότητα, την επιδεξιότητα, την κοινωνική δραστηριότητα, τον πόνο, την κατάθλιψη και το άγχος.

Η βαθμολογία αυτών των μετρήσεων είναι καλά σχετιζόμενη με τις κλασικές μετρήσεις της νόσου όπως ο αρθρικός δείκτης, οι ακτινογραφικές αλλοιώσεις και οι εργαστηριακές εξετάσεις<sup>397</sup>.

#### 5. Σφαιρική εκτίμηση ασθενούς και ιατρού για τη νόσο

Η χρήση οπτικής αναλογικής σκάλας βαθμολογημένης από το 0 έως το 10 για τη σφαιρική εκτίμηση ασθενούς και ιατρού αποτελεί τμήμα των οδηγιών του OMERACT/ACR για τις μεθόδους μέτρησης της πορείας και έκβασης της ΡΑ<sup>372,373</sup>.

Το ACR το 1992 καθόρισε κριτήρια για την κατάταξη με βάση τη λειτουργική κατάσταση των ασθενών<sup>398</sup>. Κατατάχθηκαν σε 4 κατηγορίες με βάση τις ικανότητες αυτοεξυπηρέτησης και εκτέλεσης επαγγελματικών και ερασιτε-



χνικών δραστηριοτήτων. Αποτελούν αδρό δείκτη διαχωρισμού των ασθενών με βάση την έκπτωση που επήλθε στη λειτουργικότητα από τη χρονιότητα της νόσου.

#### 6. Μέτρηση πρωτεϊνών οξείας φάσης

Η ΤΚΕ και η CRP αποτελούν τις δυο εργαστηριακές εξετάσεις που απεικονίζουν εύκολα και αξιόπιστα την απόκριση του οργανισμού στη διαδικασία της φλεγμονής.

Η CRP φαίνεται να πλεονεκτεί της ΤΚΕ στο ότι ακολουθεί άμεσα, εντός ωρών έναντι ημερών, τις αλλαγές στην ενεργότητα της νόσου<sup>399</sup>. Οι Mallya και συν<sup>400</sup> αναφέρουν ότι η τιμή της CRP ακολουθεί πιστά τις αλλαγές ενός δείκτη ενεργότητας της νόσου που αποτελείτο από τις μετρήσεις της πρωινής δυσκαμψίας, του πόνου, της συσφιγκτικής ικανότητας, του αρθρικού δείκτη, της αιμοσφαιρίνης και της ΤΚΕ. Οι van Leeuwen και συν<sup>231</sup> κατέγραψαν ανά μήνα για δύο έτη τις τιμές της CRP με ταυτόχρονη ανά εξάμηνο ακτινολογική καταγραφή των άκρων χειρών και ποδιών σε 110 ασθενείς με πρώιμη ΡΑ. Συμπεραίνουν ότι οι τιμές της CRP συσχετίζονται καλά με την πρόοδο των ακτινολογικών αλλοιώσεων. Παρόμοια είναι και τα δεδομένα από τους Blackburn και συν<sup>401</sup>.

Η ανταπόκριση της CRP σε σχέση με την αγωγή εξαρτάται από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη δεν φαίνεται να επηρεάζουν τις τιμές της σε αντίθεση με τα περισσότερα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα και τα στεροειδή που συνδέονται με μείωση των πρωτεϊνών οξείας φάσης<sup>402</sup>.



## 7. Ποσοτική εκτίμηση των ακτινολογικών βλαβών

Οι απλές ακτινογραφίες αποτελούν εξαιρετικό αποτύπωμα της κλινικής κατάστασης ασθενών με ΡΑ. Αποδεικνύουν την αρθρική καταστροφή και ο βαθμός προόδου των διαβρώσεων και της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος αντικατοπτρίζει την ενεργότητα της νόσου<sup>403</sup>.

Ποσοτικοποίηση των ακτινολογικών βλαβών αρχικά έγινε από τον Steinbrocker<sup>404</sup>. Η κατάταξή του περιελάμβανε 4 στάδια. Αποτελεί χρήσιμη μέθοδο για γρήγορη ποσοτική εκτίμηση. Η ανάγκη για πιο λεπτομερή καταγραφή οδήγησε ερευνητές όπως ο Larsen<sup>405</sup>, ο Sharp<sup>406</sup>, ο Genent<sup>407</sup>, ο Kaye<sup>408</sup> και άλλους στην ανάπτυξη λεπτομερών συστημάτων ακτινολογικής ταξινόμησης. Το Larsen score χρησιμοποιείται κυρίως στην Ευρώπη και βαθμολογεί κάθε άρθρωση από το 1 έως το 4 ανάλογα με τις βλάβες<sup>405</sup>. Το Sharp score συναντάται κυρίως σε μελέτες από τις ΗΠΑ και κάθε άρθρωση βαθμολογείται για τις διαβρώσεις και ξεχωριστά για τη στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος<sup>406</sup>.

Τα συστήματα αυτά των Steinbrocker, Larsen και Sharp έχουν μεταξύ τους στατιστικά σημαντική συσχέτιση αλλά και καλή συσχέτιση με όλους τους αρθρικούς δείκτες πόνου (70,28 ή 22 αρθρώσεων)<sup>409</sup>. Η διάρκεια της νόσου είναι επίσης σημαντικός παράγοντας επηρεασμού. Ερευνητές όπως οι Thould και Simon<sup>410</sup>, Brook και Corbet<sup>411</sup>, Scott και συν<sup>412</sup> απέδειξαν ότι οι ακτινολογικές αλλοιώσεις εμφανίζονται πρώιμα κυρίως τα δυο πρώτα χρόνια της νόσου, πράγμα που αποτελεί μήνυμα προς την ιατρική κοινότητα για πρώιμη ιατρική και θεραπευτική επαγρύπνηση.



## II. Ειδικό Μέρος



## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια χρόνια, αυτοάνοσος, συστηματική φλεγμονώδης νόσος αγνώστου αιτιολογίας<sup>2,3</sup>, πιθανότατα αποτέλεσμα γενετικών, περιβαλλοντικών και ορμονικών αλληλεπιδράσεων. Είναι νόσος με παγκόσμια κατανομή και αφορά περίπου το 0,5-1% του πληθυσμού<sup>28-32</sup>. Κύρια έκφραση της νόσου αποτελεί η φλεγμονή του αρθρικού υμένα των διαρθρώσεων, με επακόλουθο τη διάβρωση του αρθρικού χόνδρου, του υποχόνδριου οστού και τελική συνέπεια την αρθρική καταστροφή<sup>181,182</sup>. Πολλοί ασθενείς αναπτύσσουν σοβαρή νόσο με καταστροφή αρθρώσεων και εμφάνιση εξωαρθρικών εκδηλώσεων, ενώ λαμβάνουν χρονίως φάρμακα με αποτέλεσμα αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα<sup>50-51</sup>.

Η ΡΑ στην Ελλάδα φαίνεται να διαφέρει σε γενετικό, κλινικό και ορολογικό επίπεδο από τους υπόλοιπους Βορειοευρωπαϊκούς λαούς<sup>413</sup>. Επιδημιολογική μελέτη από τη ΒΔ Ελλάδα δείχνει χαμηλή επίπτωση (15-36 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού) και επιπολασμό (0,48% στις γυναίκες και 0,2% στους άνδρες) της νόσου<sup>27</sup>. Σε συγκριτική μελέτη Ελλήνων και Βρετανών ασθενών<sup>414</sup> καταγράφηκε μικρότερη αρθρική προσβολή, ηπιότερες ακτινολογικές βλάβες και λιγότερες εξωαρθρικές εκδηλώσεις στους Έλληνες ασθενείς. Υψηλότερη βρέθηκε και η συχνότητα του Ro(SSA) αντισώματος, πράγμα που υποδηλώνει την ήδη γνωστή συσχέτιση από άλλες εργασίες<sup>226</sup> των υψηλών ποσοστών του δευτεροπαθούς συνδρόμου Sjögren (31%) σε Έλληνες ασθενείς με ΡΑ.

Μελέτες ανοσογενετικής σε Έλληνες<sup>117</sup> ασθενείς δείχνουν ασθενή συσχέτιση του HLA-DR1 και λιγότερο του DR4 αντιγόνου με τη ΡΑ, ενώ ασθενώς

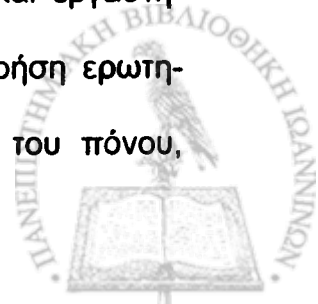


συσχετίστηκε και η παρουσία του ρευματοειδούς επιτόπου. Ενώ, το 83% των Βορειοευρωπαϊών ασθενών περιέχει τον επίτοπο, μόνο στο 43,5% των Ελλήνων ασθενών ανιχνεύεται κάτι τέτοιο. Όσο για το αν το HLA-DR4 αντιγόνο αποτελεί δείκτη σοβαρότητας της νόσου, δε φαίνεται να διαπιστώνονται διαφορές στη διάρκεια της νόσου, στη σοβαρότητα της αρθρικής προσβολής και στη λειτουργική ικανότητα DR4+ και DR4- Ελλήνων ασθενών<sup>312</sup>.

Η παρουσία του ρευματοειδούς επιτόπου βρέθηκε να συσχετίζεται με τη σοβαρότητα των ακτινολογικών βλαβών και τη διάρκεια της νόσου, ενώ δεν αύξανε τον κίνδυνο για εξωαρθρικές εκδηλώσεις<sup>313</sup>. Πιθανόν λοιπόν η γενετική ετερογένεια των Ελλήνων να οδηγεί σε διαφορές στην έκφραση και πορεία της ΡΑ, ενώ και περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το κλίμα (υπεριώδης ακτινοβολία)<sup>415</sup>, οι διατροφικές συνήθειες (λάδι ελιάς)<sup>416,417</sup> και οι μικροβιακοί παράγοντες να επηρεάζουν την έκφρασή της προς μια ηπιότερη μορφή.

Πολλοί προγνωστικοί παράγοντες σοβαρότητας για τη νόσο έχουν καθοριστεί (κληρονομικοί, δημογραφικοί, κλινικοί, εργαστηριακοί, ακτινολογικοί). Η γνώση τους οδηγεί σε πρώιμη αντιμετώπιση των ασθενών αυτών και σε περιορισμό των βλαβών<sup>284,285</sup>.

Πληροφορίες της πορείας και έκβασης της ΡΑ καθώς και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας μάς δίνουν πληθυσμιακές μελέτες καταγραφής, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες καθώς και αναλύσεις εκτίμησης της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Αυτές οι μελέτες χρησιμοποιούν διάφορων τύπων μετρήσεις<sup>372,373</sup> όπως αρθρικούς δείκτες, ακτινολογικές και εργαστηριακές εξετάσεις, καταγραφή της κινητικότητας, μετρήσεις με χρήση ερωτηματολογίου για την εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας και του πόνου,





μεθόδους σφαιρικής εκτίμησης της νόσου από τον ασθενή και το γιατρό και δημογραφικά δεδομένα.

Όσον αφορά τη θεραπεία μέχρι το 1980 ο αριθμός των φαρμάκων ήταν περιορισμένος και περιελάμβανε τον ενέσιμο χρυσό, την υδροξυχλωροκίνη, την Δ-πενικιλλαμίνη και την αζαθειοπρίνη. Μετέπειτα προσετέθη η σουλφασαλαζίνη, η μεθοτρεξάτη και η κυκλοσπορίνη-Α, που σε συνδυασμό με μικρές δόσεις κορτιζόνης προσέφεραν μεγαλύτερες επιλογές στη θεραπευτική της νόσου. Όλα αυτά τα φάρμακα πιστεύεται ότι επηρεάζουν θετικά την έκβαση της ΡΑ. Διαφέρουν όμως στις ανοσοτροποποιητικές τους ιδιότητες και στο προφίλ τοξικότητας. Επομένως πρέπει να γνωρίζει κανείς ποια φάρμακα είναι περισσότερο δραστικά και για πόσο διάστημα, ποια είναι τα πιο τοξικά και ποια από αυτά έχουν τις πιο συχνές και σοβαρές επιπλοκές.

Με βάση λοιπόν την Ελληνική και Διεθνή βιβλιογραφία, των ιδιαιτεροτήτων της νόσου στον Ελλαδικό χώρο, τη γνώση των προδιαθεσικών παραγόντων και των μετρικών μεθόδων εκτίμησης της έκβασής της, η παρούσα μελέτη σκοπό έχει να καθορίσει το ρόλο των εξής παραγόντων στον επηρεασμό της έκφρασης και πορείας ασθενών με πρώιμη ΡΑ:

- α) Της ηλικίας έναρξης της νόσου(συγκρίνοντας τα χαρακτηριστικά της νόσου νέων και ηλικιωμένων ασθενών).
- β) Του φύλου(συγκρίνοντας τα χαρακτηριστικά της νόσου σε γυναίκες και άνδρες).
- γ) Του ρευματοειδούς παράγοντα(συγκρίνοντας τους οροθετικούς με τους οροαρνητικούς ασθενείς).
- δ) Των φαρμάκων(εκτιμώντας τη δράση, την τοξικότητα και την επιβιωσιμότητά τους στο χρόνο).



## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

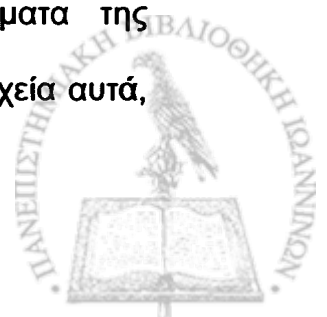
### I. Ασθενείς

Μελετήθηκε αναδρομικά η πορεία και έκβαση 438 ασθενών με πρώιμη ΡΑ<sup>418</sup> (διάρκεια νόσου προ της διαγνώσεως μικρότερη του ενός έτους και ηλικία ασθενών στην έναρξή της μεγαλύτερη των 16 ετών) από το σύνολο των 1271 ασθενών με ΡΑ που παρακολουθήθηκαν και καταγράφηκαν στο Ρευματολογικό Τμήμα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων ανάμεσα στα έτη 1981 – 2000. Οι ασθενείς διαγνώστηκαν στο Τμήμα μας ή παραπέμφθηκαν σε αυτό από το Γενικό Νοσοκομείο της πόλης και από ιδιώτες ιατρούς της περιοχής. Κατά τη στιγμή της διάγνωσης οι ασθενείς πληρούσαν τα αναθεωρημένα κριτήρια του 1987 του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR) για τη νόσο<sup>16</sup>.

Πηγή των στοιχείων αποτέλεσαν οι φάκελοι των ασθενών του Ρευματολογικού Τμήματος. Οι ασθενείς ήταν πλήρως ενημερωμένοι για την πορεία της νόσου καθώς και για τη θεραπευτική στρατηγική και παρακολουθήθηκαν με βάση το ίδιο πρωτόκολλο καταγραφής.

### II. Μέθοδοι

Τα αρχεία των ασθενών μελετήθηκαν αναδρομικά και καταγράφηκαν όλες οι δημογραφικές, κλινικές, εργαστηριακές, ακτινολογικές και θεραπευτικές παράμετροι τη στιγμή της διάγνωσης, ανά μήνα για το πρώτο εξάμηνο και ανά τακτά χρονικά διαστήματα 2-3 μηνών στα μεσοδιαστήματα της παρακολούθησης, καθώς και στην τελευταία επανεξέταση. Τα στοιχεία αυτά,

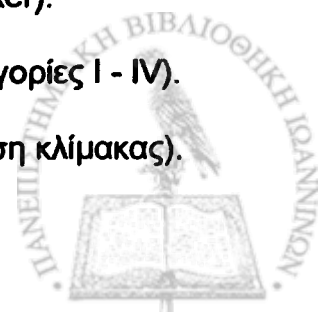


τοποθετήθηκαν σε υπολογιστική βάση δεδομένων με τη χρήση του προγράμματος Office Excel της Microsoft.

#### A. Παράμετροι καταγραφής

Οι ακόλουθοι παράμετροι καταγράφηκαν για κάθε ασθενή:

- Ηλικία στην έναρξη της νόσου, φύλο.
- Διάρκεια της νόσου πριν τη διάγνωση, συνολική διάρκεια της παρακολούθησης.
- Πρωινή δυσκαμψία(σε min), συσφιγκτική ικανότητα(σε mmHg με τη χρήση σφυγμομανόμετρου).
- Τύπος της αρθρικής προσβολής στην έναρξη της νόσου (μονο-, ολιγο- ή πολυαρθρίτιδα, μεγάλες ή μικρές αρθρώσεις, συμμετρική ή ασύμμετρη προσβολή).
- Αριθμός των επώδυνων αρθρώσεων(δείκτης 68 αρθρώσεων).
- Αριθμός των διογκωμένων αρθρώσεων(δείκτης 66 αρθρώσεων).
- Αριθμός των ασθενών με παραμορφώσεις και αγκυλώσεις.
- Εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου.
- ΤΚΕ(mm 1<sup>η</sup> ώρα με τη μέθοδο Westergren).
- CRP(mg% με Latex και με τη μέθοδο της ακτινωτής ανοσοδιάχυσης).
- Ρευματοειδής παράγοντας(θετικός αν το latex test<sup>419</sup>  $\geq$  1:40, αρνητικός αν δεν ανευρέθη σε τρεις τουλάχιστον επαναλαμβανόμενες μετρήσεις).
- Αναιμία(Hb<13,5mg% στους άνδρες, <11,5mg% στις γυναίκες).
- Απλές ακτινογραφίες άκρων χειρών και ποδών στην έναρξη και στο τέλος της παρακολούθησης(βαθμολόγηση κατά Steinbrocker).
- Λειτουργική ικανότητα ασθενών(κατάταξη κατά ACR, κατηγορίες I - IV).
- Σφαιρική εκτίμηση ασθενούς για τη πορεία της νόσου(χρήση κλίμακας).



- Σφαιρική εκτίμηση ιατρού για την πορεία της νόσου(χρήση κλίμακας).
- Φαρμακευτική αγωγή(τύπος, διάρκεια, επιβιωσιμότητα, τοξικότητα).

## **B. Διαγνωστικά κριτήρια**

1. *Διάγνωση της RA.* Για τη διάγνωση της RA χρησιμοποιήθηκαν τα αναθεωρημένα κριτήρια του 1987 του ACR<sup>16</sup>(Πίνακας 4).

**Πίνακας 4.** Τα αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια του ACR(1987) της RA.

1. Πρωινή δυσκαμψία τουλάχιστον για μια ώρα.
2. Αρθρίτιδα σε τρεις ή περισσότερες αρθρώσεις\*.
3. Αρθρίτιδα των άκρων χειρών(ΠΧΚ, ΜΚΦ ή ΕΦΦ για  $\geq 6$  βδομάδες).
4. Συμμετρική αρθρίτιδα\*.
5. Υποδόρια ρευματικά οζίδια.
6. Θετικός ρευματοειδής παράγοντας.
7. Ακτινολογικές αλλαγές τυπικές της RA.

\* Δεξιά ή αριστερή ΕΦΦ, ΜΚΦ, καρπός, αγκώνας, γόνατο, ΠΔΚ και ΜΤΦ άρθρωση.  
Τουλάχιστον 4 κριτήρια απαιτούνται για την κατάταξη της RA.

2. *Ακτινολογική ταξινόμηση.* Για την ακτινολογική εκτίμηση χρησιμοποιήθηκε το σύστημα ταξινόμησης κατά Steinbrocker<sup>404</sup>(Πίνακας 5).

**Πίνακας 5.** Ακτινολογική κατάταξη κατά Steinbrocker(στάδια I – IV).

- I. Απουσία καταστροφικών βλαβών στον ακτινολογικό έλεγχο.  
Ακτινολογικές ενδείξεις περιαρθρικής οστεοπόρωσης μπορεί να υπάρχουν.
- II. Ακτινολογικές ενδείξεις τοπικής οστεοπόρωσης με ή χωρίς ελαφρά υποχόνδρια οστική φθορά. Ελαφρά φθορά του αρθρικού χόνδρου μπορεί να υπάρχει.
- III. Οστεοπόρωση και ενδείξεις φθοράς χόνδρου και οστών.
- IV. Ευρήματα σταδίου III μαζί με ινώδη ή οστική αγκύλωση.



3. *Λειτουργική ικανότητα ασθενών.* Για την εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης χρησιμοποιήθηκαν τα αναθεωρημένα κριτήρια κατάταξης του 1991 του ACR<sup>39b</sup> (κατηγορίες I - IV)(Πίνακας 6).

**Πίνακας 6.** Κατάταξη λειτουργικής ικανότητας κατά ACR.

I. Απόλυτη ικανότητα εκτέλεσης συνήθων καθημερινών δραστηριοτήτων(αυτοεξυπηρέτησης\*, επαγγελματικών\* και ερασιτεχνικών#).

II. Απόλυτη ικανότητα εκτέλεσης συνήθων δραστηριοτήτων αυτοεξυπηρέτησης και επαγγέλματος, περιορισμός ερασιτεχνικών δραστηριοτήτων).

III. Απόλυτη ικανότητα εκτέλεσης συνήθων δραστηριοτήτων αυτοεξυπηρέτησης, περιορισμός επαγγελματικών και ερασιτεχνικών δραστηριοτήτων).

IV. Απόλυτος περιορισμός δραστηριοτήτων αυτοεξυπηρέτησης, επαγγελματικών και ερασιτεχνικών.

\* = Δραστηριότητες αυτοεξυπηρέτησης: Ντύσιμο, φαγητό, μπάνιο, περιποίηση.

+ = Επαγγελματικές δραστηριότητες: Εργασία, σχολείο, σπίτι.

# = Ερασιτεχνικές δραστηριότητες: Αναψυχής ή ελεύθερου χρόνου.

4. *Σφαιρική εκτίμηση ασθενούς και ιατρού για την πορεία της νόσου.*

Η μέτρηση αυτή έγινε με τη χρήση κλίμακας τεσσάρων σημείων:

I. Άσχημη, II. Μέτρια, III. Καλή και IV. Πολύ καλή.

**Γ. Παράμετροι Φαρμακευτικής αγωγής**

α) Αποτυχία φαρμάκου θεωρήθηκε η διακοπή του από τον ασθενή για διάστημα μεγαλύτερο του ενός μηνός λόγω αποτυχίας δράσης του.

β) Παρενέργεια φαρμάκου θεωρήθηκε η ανάγκη διακοπής του λόγω επικίνδυνης για τη ζωή του ασθενούς αντιδράσεως ή λόγω δυσανεξίας.



γ) Διακοπή φαρμάκου θεωρήθηκε η μη συνέχισή του λόγω αποτυχίας ή παρενεργειών.

δ) Αποτυχία δράσης θεωρήθηκε η έλλειψη βελτίωσης των παραμέτρων της νόσου(αρθρικοί δείκτες, πόνος, οίδημα, σφαιρική εκτίμηση ασθενούς).

ε) Η επιλογή χορήγησης των φαρμάκων βασίστηκε στην:

- Ενεργότητα της νόσου(κλινική, εργαστηριακή).
- Δραστικότητα και τοξικότητα του φαρμάκου.
- Ηλικία, φύλο, κατάσταση γονιμότητας των ασθενών.
- Παρουσία άλλων νοσημάτων.
- Αποψη των ασθενών.

στ) Χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα φάρμακα:

- Υδροξυχλωροκίνη(200mg/ημέρα)
- Δ-πενικιλλαμίνη(500mg/ημέρα)
- Σουλφασαλαζίνη(2-3gr/ημέρα)
- Χρυσός από το στόμα(6gr/ημέρα) ή ενδομυϊκά(50mg/μήνα)
- Μεθοτρεξάτη(0,15mg/kg/εβδομάδα)
- Κυκλοσπορίνη – Α(3mg/Kg/ημέρα)
- Αζαθειοπρίνη(2-3mg/Kg/ημέρα)
- Κυκλοφωσφαμίδη(1-2mg/Kg/ημέρα)
- Συμπληρωματικά οι ασθενείς ελάμβαναν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή μικρές δόσεις στεροειδών(5-7,5mg/ημέρα).

ζ) Καταγράφηκε το είδος και η σειρά των χορηγούμενων φαρμάκων σαν 1<sup>η</sup> χορήγηση, 2<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, κλπ.(χρόνοι έναρξης και διακοπής) και οι λόγοι των αλλαγών (αποτυχία δράσης, παρενέργειες).



#### **Δ. Παράμετροι αποκλεισμού από τη μελέτη**

α) Ασθενείς με συμπτώματα, σημεία ή οικογενειακό ιστορικό:

1. Ψωρίασης.
2. Φλεγμονώδους Νόσου του Εντέρου.
3. Αγκυλωτικής Σπονδυλίτιδας.
4. Συνδρόμου Reiter- Αντιδραστικής Αρθρίτιδας.
5. Ρευματικής Πολυμυαλγίας.
6. Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας.

β) Λήψη τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων ή κορτικοστεροειδών πριν τη διάγνωση της νόσου.

#### **Ε. Στατιστική Ανάλυση**

Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε ανάλογα:

- 1) Student's test, 2)  $\chi^2$  test με διόρθωση κατά Yates, 3) ANOVA - median test
- 4) LSD(least significant differences) test, 5) Log rank test, 6) Ανάλυση κατά Kaplan – Meier, 7) Cox regression model, 8) Η τιμή  $p$  κάτω από 0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.



## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

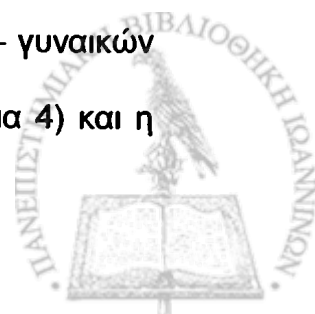
### A. Κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά ευρήματα 438 ασθενών με πρώιμη ΡΑ

Από τους 1271 ασθενείς με ΡΑ, που παρακολούθηθηκαν στο Ρευματολογικό Τμήμα από το 1981-2000, οι 438 κατατάχθηκαν ως πρώιμη ΡΑ(νόσος πριν τη διάγνωση μικρότερη από ένα έτος). Τα χαρακτηριστικά τους φαίνονται στον Πίνακα 7.

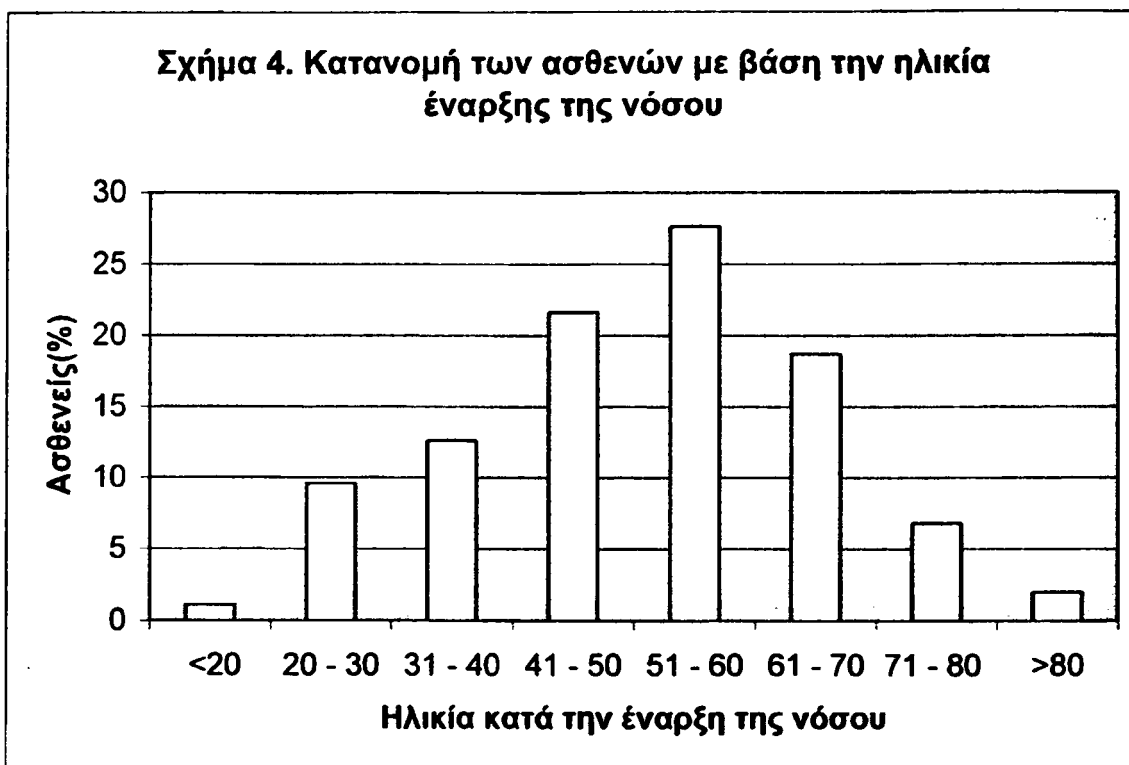
Πίνακας 7. Γενικά χαρακτηριστικά έναρξης της νόσου.

	N=438	(%)
Άνδρες	126	27,6
Γυναίκες	312	72,4
Άνδρες : Γυναίκες		1:2,5
Μέση Ηλικία ασθενών(έτη)		51,6
Διάρκεια νόσου προ της διάγνωσης(έτη)		0,5
Διάρκεια παρακολούθησης ασθενών(έτη)		4,62
Γεωγραφική κατανομή προέλευσης ασθενών:		
Ήπειρος	246	56,2
Θεσσαλία	66	15
Ιόνια νησιά	20	4,6
Μακεδονία	27	6,2
Στερεά Ελλάδα	57	13
Πελοπόννησος	22	5
Μορφή εργασίας:		
Χειρωνακτική	359	81,9
Πνευματική	79	18,1
Μορφή έναρξης:		
Μονοαρθρίτιδα	8	1,8
Ολιγοαρθρίτιδα	46	10,5
Πολυαρθρίτιδα	384	87,7
Συμμετρική προσβολή	314	94,3
N=αριθμός ασθενών.		

Βρέθηκαν 126 άνδρες και 312 γυναίκες. Η αναλογία ανδρών - γυναικών ήταν 1 προς 2,5. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 51,6 έτη(Σχήμα 4) και η διάρκεια παρακολούθησής τους κατά μέσο όρο 4,62 έτη.

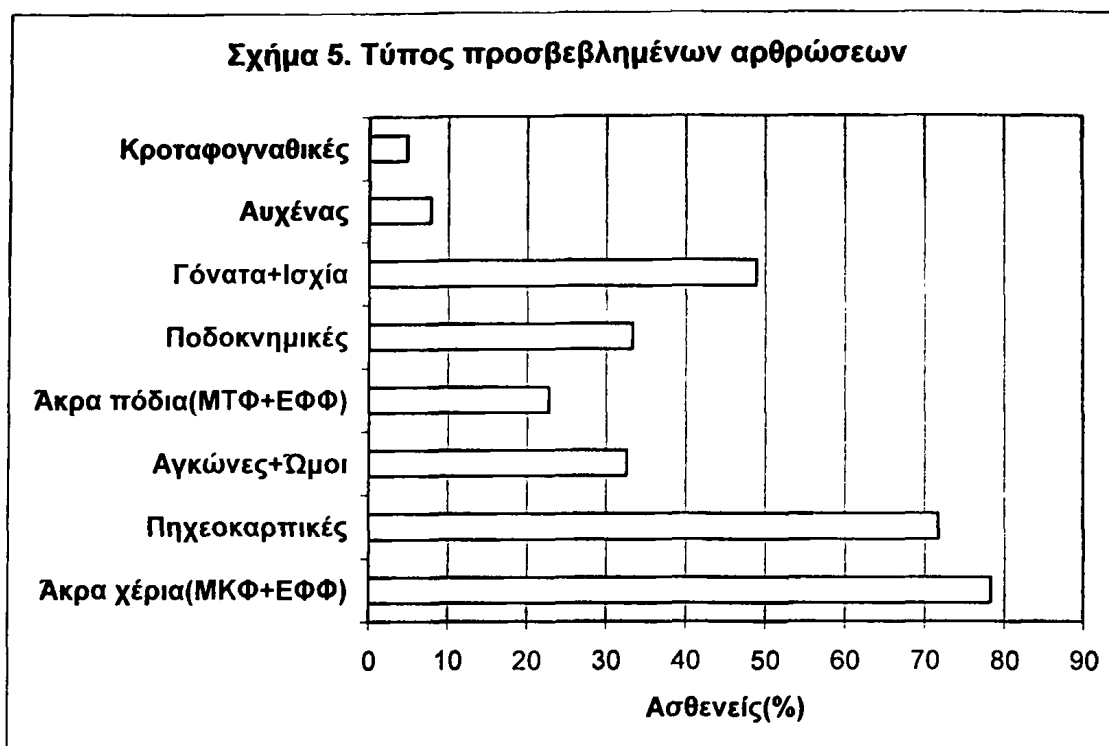






Η προέλευσή τους ήταν κυρίως από την περιοχή της Ηπείρου(56,2%), αλλά λόγω του τριτοβάθμιου χαρακτήρα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων οι υπόλοιποι ασθενείς(43,8%) προέρχονταν από τα γειτονικά της Ηπείρου τμήματα της Επικράτειας. Η πλειοψηφία τους(81,9%) απασχολούνταν σε χειρωνακτικές εργασίες(οικιακές, αγροτικές, βιομηχανικές) και μόνο το 18,1% σε εργασίες πνευματικού περιεχομένου. Στο συντριπτικό ποσοστό των ασθενών η νόσος άρχισε με τη μορφή της πολυαρθρίτιδας(87,7%) και με συμμετρική(94,3%) κατανομή.

Όπως δείχνει το Σχήμα 5 η νόσος στην έναρξή της προσβάλλει κατά σειρά συχνότητας κυρίως τα άκρα χέρια(78,3%), τις πηχεοκαρπικές(71,7%), τα γόνατα και ισχία(48,9%) και σε μικρότερο ποσοστό τις άλλες αρθρώσεις.



ΜΤΦ=μεταταρσοφαλαγγικές, ΕΦΦ=εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές,  
ΜΚΦ=μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις.

Τα συγκριτικά κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά στοιχεία των ασθενών, όπως φαίνονται στον Πίνακα 8, δείχνουν την εικόνα της αρθρικής προσβολής(αριθμός προσβεβλημένων αρθρώσεων, δείκτες φλεγμονής, ακτινολογική εικόνα) στην έναρξη και το τέλος της παρακολούθησης.

**Πίνακας 8.** Κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη και στο τέλος της παρακολούθησης.

	Έναρξη		Τέλος	
	Μέσος όρος	(Όρια)	Μέσος όρος	(Όρια)
Πρωινή δυσκαμψία(min)	79±90	(0-300)	22±51	(0-300)
Συσφιγκτική ικανότητα(mmHg)	137±81	(10-300)	223±80	(10-300)
Επώδυνες αρθρώσεις	13,1±8.9	(0-48)	5,45±8.4	(0-48)
Διογκωμένες αρθρώσεις	10±7.9	(0-48)	4±7.1	(0-47)
CRP(mg/%)	27.7±31.3	(0-230)	9.8±21.9	(0-104)
ΤΚΕ(mm/1 <sup>η</sup> h)	51±27.1	(5-138)	30.5±22.1	(3-120)
<b>Ακτινολογική κατάταξη</b>				
Steinbrocker I+II(%)	97		87	
-/- III+IV(%)	3		13	

Τιμές σε μέσο όρο±SD(σταθερά απόκλισης). NS= χωρίς στατιστική διαφορά.



Ο χρόνος της πρωινής δυσκαμψίας των ασθενών βελτιώνεται(από 79 σε 22 min κατά μέσο όρο), η συσφιγκτική ικανότητά τους αυξάνεται(από 137 σε 223 mmHg) ενώ μειώνεται σημαντικά ο αριθμός των επώδυνων(από 13,1 σε 5,45) και διογκωμένων(από 10 σε 4) αρθρώσεων. Οι δείκτες φλεγμονής υποχωρούν(η CRP από 27,7 σε 9,8 mg% και η ΤΚΕ από 51 σε 30,5 mm την 1<sup>η</sup> ώρα). Η ακτινολογική εικόνα των ασθενών που είναι ήπια στην έναρξη της νόσου(97% των ασθενών στα στάδια I και II) ακολουθεί εξελικτική πορεία στο χρόνο με το 13% των ασθενών να βρίσκεται στα στάδια III και IV στο τέλος της παρακολούθησης.

Η συχνότητα των εξωαρθρικών εκδηλώσεων φαίνεται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9. Εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου.

	N -	%
Αναιμία	127	28,9
Σύνδρομο Sjogren	111	25,3
Ρευματικά οζίδια	43	9,8
Raynaud	38	8,7
Λεμφαδενίτιδα	30	6,8
Ορογονίτιδα	8	1,8
Αγγειίτιδα	4	0,9
Ραγοειδίτιδα	3	0,7

N=αριθμός ασθενών.

Οι συχνότερες αυτών ήταν η αναιμία(28,9%), το σύνδρομο Sjogren (25,3%), τα ρευματικά οζίδια(9,8%), το φαινόμενο Raynaud(8,7%) και η λεμφαδενίτιδα(6,8%). Πολύ μικρή ήταν η συχνότητα εμφάνισης κλινικών σημείων αγγειίτιδας, ορογονίτιδας και ραγοειδίτιδας.

Στο τέλος της μελέτης η πλειοψηφία των ασθενών βρίσκεται σε πολύ καλό επίπεδο λειτουργικής ικανότητας(64% στο στάδιο I κατά ACR) με μόλις το 1,4% των ασθενών να βρίσκεται στο τελικό στάδιο IV(Πίνακας 10).



**Πίνακας 10.** Λειτουργική έκβαση ασθενών με πρώιμη ΡΑ.

		<b>N=438</b>
		<b>%</b>
<b>Στάδια κατά ACR*</b>		
Στάδιο	I	64
-//-	II	27
-//-	III	7,6
-//-	IV	1,4
<b>Εκτίμηση ιατρού**</b>		75
<b>Εκτίμηση ασθενούς**</b>		70

\* = American College Rheumatism(ACR).

\*\* = % ασθενών σε καλή - πολύ καλή κατάσταση.

Τα τρία τέταρτα των ασθενών είναι σε καλό έως πολύ καλό επίπεδο σφαιρικής εκτίμησης της νόσου τόσο κατά την άποψη του ιατρού(75% αυτών) όσο και των ασθενών(70%).

### **B. Συγκριτική μελέτη με βάση την ηλικία των ασθενών στην έναρξη της νόσου (νέοι - ηλικιωμένοι)<sup>420</sup>**

Οι 438 ασθενείς με πρώιμη ΡΑ χωρίστηκαν σε δυο ομάδες με βάση την ηλικία τους στην έναρξη της νόσου. Ως νέοι θεωρήθηκαν οι ασθενείς με ηλικία έναρξης κάτω των 60 ετών, ενώ ως ηλικιωμένοι οι ασθενείς με ηλικία έναρξης άνω των 60 ετών. Η ηλικία των 60 ετών χρησιμοποιείται ως όριο διαχωρισμού στις περισσότερες των μελετών<sup>317</sup>.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 11 η σχέση ανδρών-γυναικών που στους νέους ασθενείς ήταν 1:3,2 φαίνεται σχεδόν να εξισώνεται στους ηλικιωμένους (1:1,4,  $p<0,04$ ). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 43,9 έτη(17-60) στους νέους και 69,1 έτη(61-84) στους ηλικιωμένους. Οι νέοι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από τους ηλικιωμένους( $p<0,001$ ).

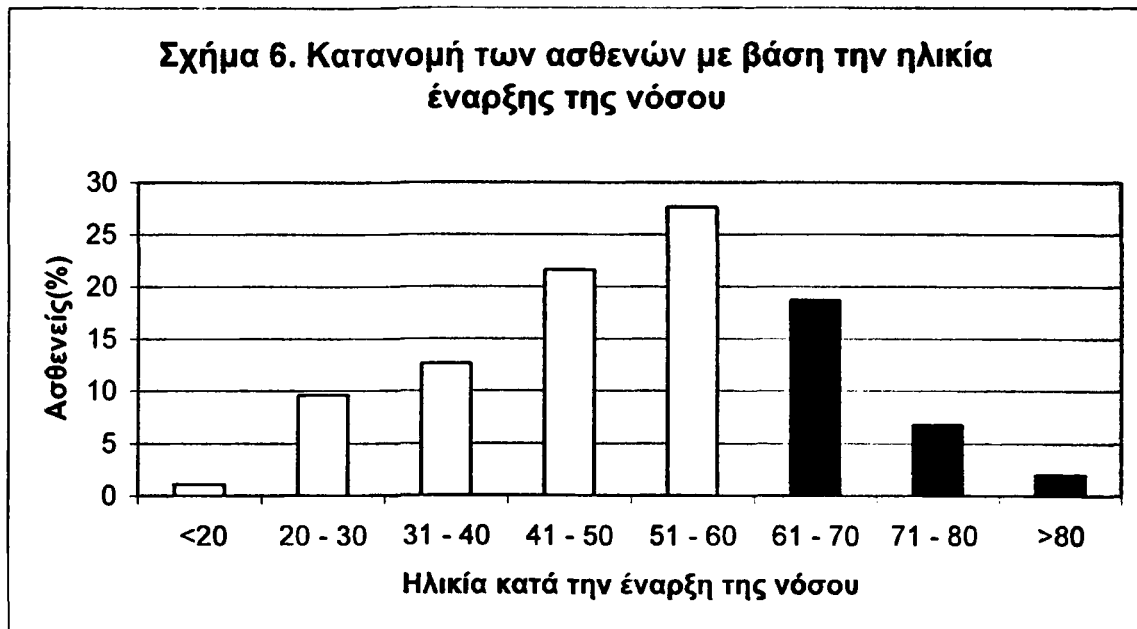


Πίνακας 11. Δημογραφικά χαρακτηριστικά νέων και ηλικιωμένων ασθενών.

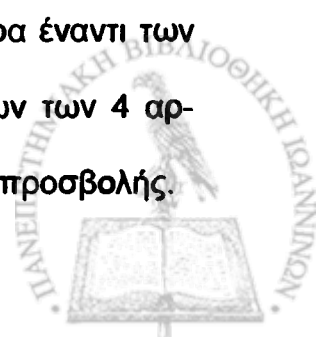
	Νέοι (n=317)	Ηλικιωμένοι (n=121)	P
Ανδρες	76	50	
Γυναίκες	241	71	
Ανδρες:Γυναίκες	1:3,2	1:1,4	0,04
Ηλικία στη διάγνωση (έτη)			
Μέσος όρος	43,9±11,7	69,1±5,7	
Όριο ηλικιών	17-60	61-84	
Διάρκεια νόσου προ της διάγνωσης(έτη)	0,5	0,4	NS
Διάρκεια παρακολούθησης (έτη)	5±4,1	3,7±3,2	0,001

Τιμές σε μέσο όρο±SD(σταθερά απόκλισης). NS= χωρίς στατιστική διαφορά.

Η κατανομή των ηλικιών στην έναρξη της νόσου φαίνεται στο Σχήμα 6.



Όπως δείχνει ο Πίνακας 12 δεν υπάρχουν διαφορές στα γενικά συμπτώματα της έναρξης της νόσου(πυρετός, απώλεια βάρους) ανάμεσα στις δυο ομάδες. Στους ηλικιωμένους ασθενείς η νόσος αρχίζει συχνότερα έναντι των νέων με τη μορφή της πολυαρθρίτιδας(προσβολή περισσότερων των 4 αρθρώσεων), ενώ δεν υπάρχουν διαφορές στη συμμετρικότητα της προσβολής.

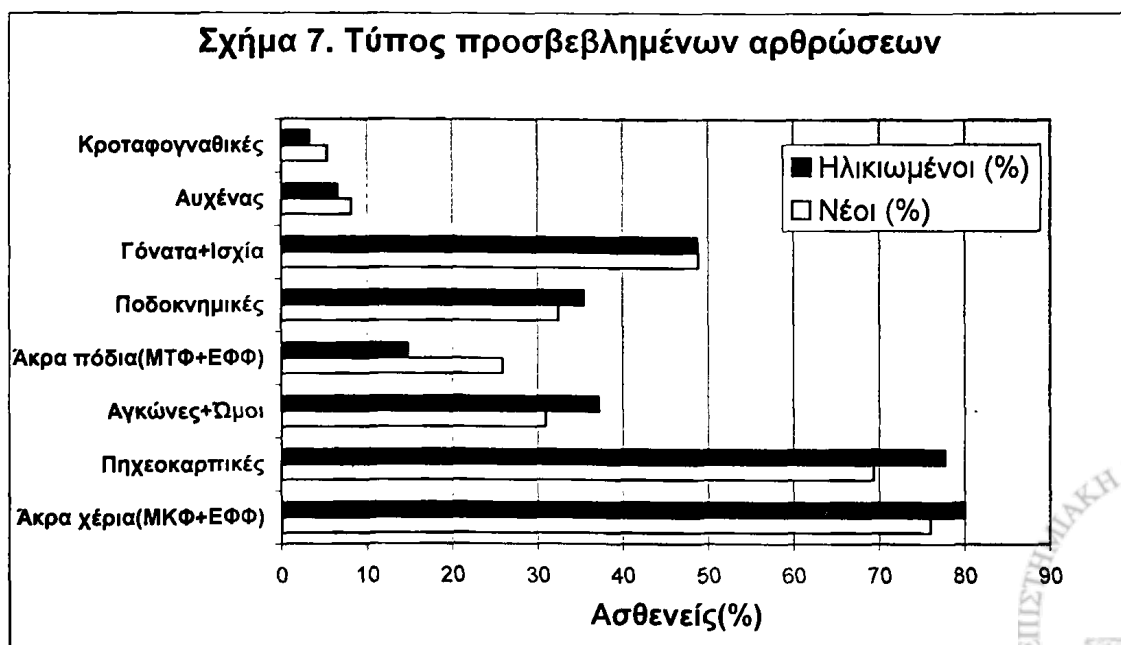


Πίνακας 12. Γενικά χαρακτηριστικά έναρξης της νόσου.

	Νέοι (n=317)	Ηλικιωμένοι (n=121)	P
	%	%	
Πυρετός	20,8	22,3	NS
Απώλεια βάρους	16	18	NS
<b>Μορφή έναρξης</b>			
Μονοαρθρίτιδα	1,8	1,6	NS
Ολιγοαρθρίτιδα	12,2	7,2	NS
Πολυαρθρίτιδα	86,1	91,8	0,05
Συμμετρική προσβολή	94,5	93,8	NS

NS= χωρίς στατιστική διαφορά.

Όσον αφορά το ανατομικό είδος των προσβεβλημένων αρθρώσεων (μικρές-μεγάλες, άνω-κάτω άκρα) στην έναρξη της νόσου δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων(Σχήμα 7), αν και υπήρχε υπεροχή στο ποσοστό προσβολής των μικρών και μεσαίων αρθρώσεων των άνω άκρων και στις δυο ομάδες(70-80%). Οι νέοι ασθενείς προσβάλλονται περισσότερο στα άκρα πόδια(25,9 έναντι 14,8%) και οι ηλικιωμένοι περισσότερο στα άκρα χέρια(80 έναντι 76%), στις πηχεοκαρπικές(77,7 έναντι 69,4%) και στους αγκώνες-ώμους(37,2 έναντι 30,9%) χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα.



Η πρώιμη PA των ηλικιωμένων έδειξε να είναι περισσότερο σοβαρή στην έναρξη της νόσου(Πίνακας 13). Αυτό διαπιστώθηκε από τις χαμηλές τιμές συσφιγκτικής ικανότητας(124 έναντι 141 mmHg των νέων), τον αυξημένο αριθμό των επώδυνων αρθρώσεων(15,1 έναντι 12,4 των νέων) σε συνδυασμό με υψηλές τιμές CRP(33,7 έναντι 25,4mg% των νέων) και ΤΚΕ(55,9 έναντι 49,3mm την 1<sup>η</sup> h). Δεν υπήρξαν διαφορές της ακτινολογικής εικόνας των ασθενών στην έναρξη της παρακολούθησης.

**Πίνακας 13.** Κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη της παρακολούθησης.

	Νέοι (n=317)		Ηλικιωμένοι (n=121)		P
	Μέσος όρος	(Όρια)	Μέσος όρος	(Όρια)	
Πρωινή δυσκαμψία(min)	81±91	(0-300)	73±89	(0-300)	NS
Συσφιγκτική ικανότητα(mmHg)	141±82	(10-300)	124±76	(10-300)	0,05
Επώδυνες αρθρώσεις	12,4±8,7	(1-46)	15,1±9,7	(2-48)	0,05
Διογκωμένες αρθρώσεις	9,4±7,4	(1-36)	11,6±8,4	(1-36)	NS
CRP(mg/%)	25,4±31,5	(0-230)	33,7±31,8	(0-200)	0,0001
ΤΚΕ(mm/1 <sup>η</sup> h)	49,3±28,1	(5-138)	55,9±25,8	(6-120)	0,001
<b>Ακτινολογική κατάταξη</b>					
Steinbrocker I+II(%)	97		96,7		NS
-/- III+IV(%)	3		3,3		NS

Τιμές σε μέσο όρο±SD(σταθερά απόκλισης). NS= χωρίς στατιστική διαφορά.

Πάραυτα στο τέλος της μελέτης, ανεξάρτητα από τη διάρκεια παρακολούθησης, δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων στις βασικές παραμέτρους όπως: πρωινή δυσκαμψία, συσφιγκτική ικανότητα, αριθμός επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων, δείκτες φλεγμονής και ακτινολογικές βλάβες (Πίνακας 14).



**Πίνακας 14.** Κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά της νόσου στο τέλος της παρακολούθησης.

	Νέοι (n=317)		Ηλικιωμένοι (n=121)		P
	Μέσος όρος	(Όρια)	Μέσος όρος	(Όρια)	
Πρωινή δυσκαμψία(min)	23±57	(0-300)	19±48	(0-300)	NS
Συσφιγκτική ικανότητα(mmHg)	223±85	(10-300)	225±75	(10-300)	NS
Επώδυνες αρθρώσεις	5,6±7,8	(0-47)	5,1±8	(0-42)	NS
Διογκωμένες αρθρώσεις	4,3±7,1	(0-47)	3,1±7	(0-42)	NS
CRP(mg/%)	12,5±23,7	(0-104)	10,2±23,9	(0-104)	NS
ΤΚΕ(mm/1 <sup>η</sup> h)	29,3±21,3	(5-135)	33,8±23,6	(3-120)	NS
<b>Ακτινολογική κατάταξη</b>					
Steinbrocker I+II(%)	85,8		90,2		NS
-/- III+IV(%)	14,2		9,8		NS

Τιμές σε μέσο όρο±SD(σταθερά απόκλισης). NS= χωρίς στατιστική διαφορά.

Σχετικά με το επίπεδο της λειτουργικής ικανότητας κατά ACR δε βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων, ενώ το ποσοστό των ασθενών με σημαντική έκπτωση της λειτουργικότητας(στάδια III και IV) ήταν λιγότερο από 10% για κάθε μια ομάδα(Πίνακας 15). Πάνω από 70% των ασθενών είχαν καλό έως πολύ καλό βαθμό σφαιρικής εκτίμησης(ασθενούς και ιατρού).

**Πίνακας 15.** Λειτουργική έκβαση νέων και ηλικιωμένων ασθενών με ΡΑ.

	Νέοι(n=317)		Ηλικιωμένοι(n=121)		P
	%		%		
<b>Στάδια κατά ACR*</b>					
Στάδιο I	63,7		68,4		NS
-/- II	27,7		21,8		NS
-/- III	7,4		8,8		NS
-/- IV	1,3		1		NS
Εκτίμηση ιατρού**	73		75		NS
Εκτίμηση ασθενούς**	67		69		NS

\* = American Rheumatism Association(ARA) \*\* = %ασθενών σε καλή-πολύ καλή κατάσταση.





Μελέτη της θεραπευτικής στρατηγικής(Πίνακας 16) δε δείχνει πολλές διαφορές στη χρήση των φαρμάκων, με μοναδική σημαντική διαφορά την υπεροχή των ηλικιωμένων στη χρήση των κορτικοστεροειδών(49,6 έναντι 34,4% των νέων,  $p=0,04$ ).

**Πίνακας 16. Διαφορές φαρμακευτικής αγωγής μεταξύ νέων-ηλικιωμένων.**

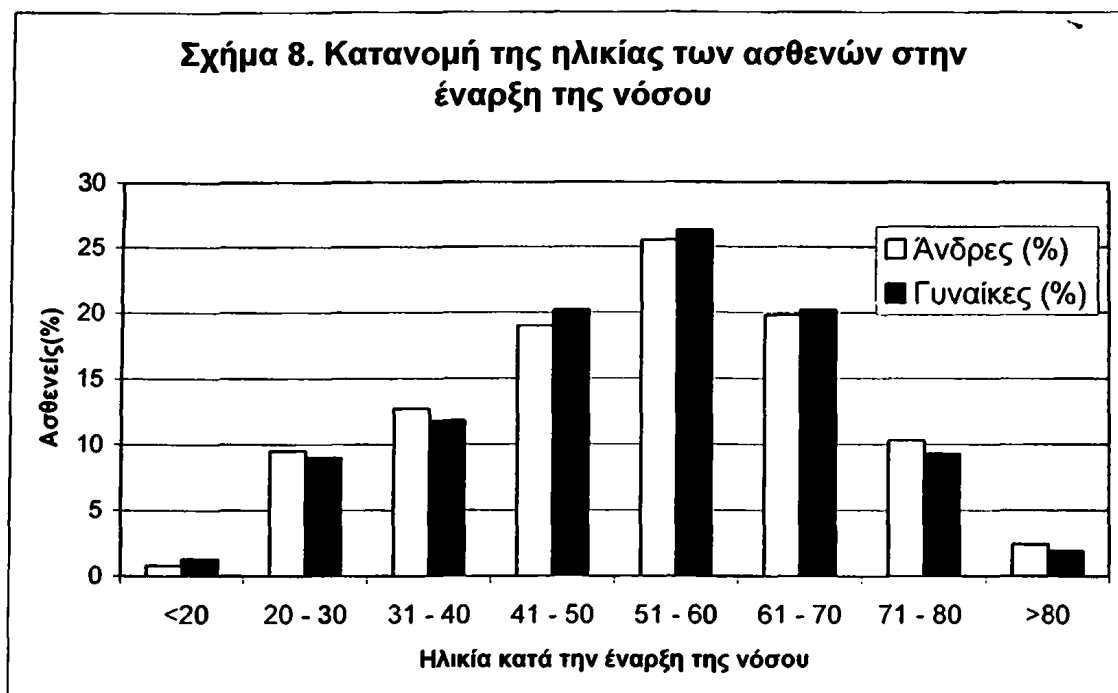
	Νέοι (n=317)		Ηλικιωμένοι (n=121)		P
	n	(%)	n	(%)	
Υδροξυχλωροκίνη	117	36,9	40	33,1	NS
Άλατα χρυσού	43	13,7	10	8,3	NS
Πενικιλλαμίνη	121	38,1	33	27,3	NS
Μεθοτρεξάτη	154	48,6	58	47,9	NS
Κυκλοσπορίνη – A	49	15,5	12	9,9	NS
Αζαθειοπρίνη	10	3,2	2	1,7	NS
Στεροειδή	109	34,4	60	49,6	0,04
<b>Διακοπή φαρμάκων:</b>					
Εξαιτίας αναποτελεσματικότητας	49	15,6	11	9,3	NS
Εξαιτίας παρενεργειών	50	15,8	26	21,5	NS
<b>Αριθμός διαφορετικών φαρμάκων ανά</b>					
ασθενή ανά έτος παρακολούθησης	0,4		0,5		NS

n = Αριθμός ασθενών.

### Γ. Συγκριτική μελέτη με βάση το φύλο στην έναρξη της νόσου(γυναίκες - άνδρες)<sup>421</sup>

Η κατανομή των ηλικιών των ασθενών στην έναρξη της νόσου δεν δείχνει διαφορές ανάμεσα στα δυο φύλα(Σχήμα 8).





Στον Πίνακα 17 φαίνονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Η αναλογία μεταξύ γυναικών και ανδρών είναι 2,5:1. Οι γυναίκες εμφάνισαν νωρίτερα τη νόσο (49,4 έναντι 55,3 έτη των ανδρών,  $p < 0,0003$ ) και παρακολούθηθηκαν για πολύ μεγαλύτερο διάστημα στο εξωτερικό ιατρείο από τους άνδρες (5 έναντι 3,8 έτη,  $p < 0,0003$ ).

**Πίνακας 17. Δημογραφικά χαρακτηριστικά γυναικών και ανδρών.**

	Γυναίκες (n=312)	Άνδρες (n=126)	P
<b>Γυναίκες:Άνδρες</b>	2,5	1	
<b>Ηλικία κατά τη διάγνωση (έτη)</b>			
Μέσος όρος	49,4±14,9	55,3±15,6	0,0003
Όριο ηλικιών	17-84	17-83	
<b>Διάρκεια νόσου προ της διάγνωσης(έτη)</b>	0,6	0,3	NS
<b>Διάρκεια παρακολούθησής (έτη)</b>	5,0±4,1	3,8±3,5	0,0003

Τιμές σε μέσο όρο±SD(σταθερά απόκλισης). NS= χωρίς στατιστική διαφορά.



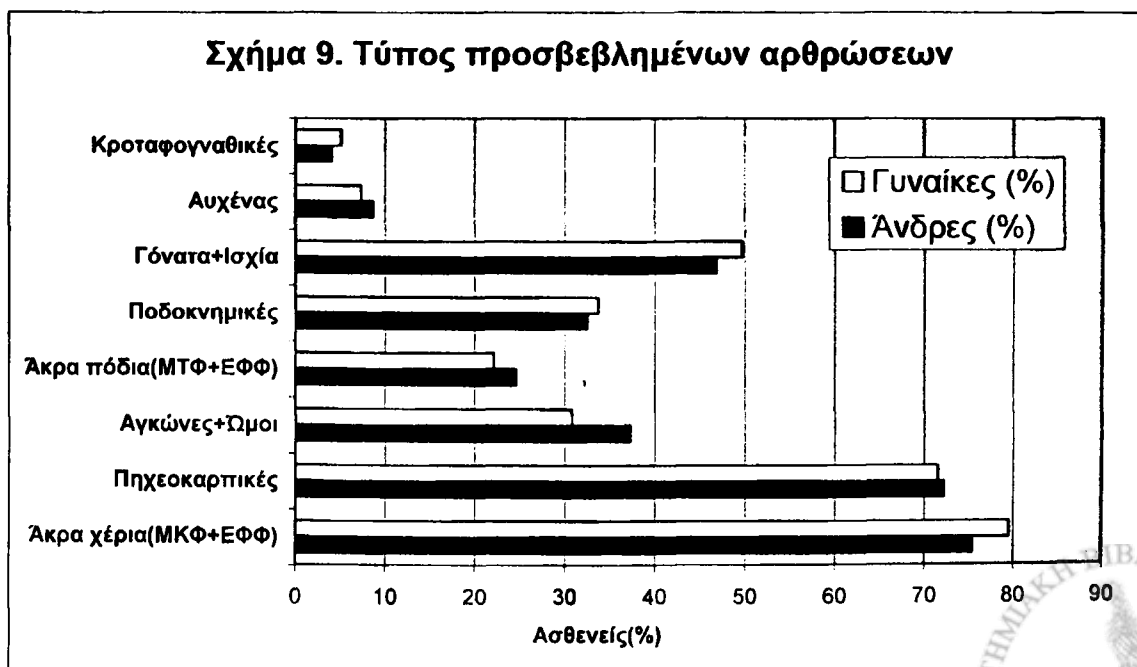
Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα γενικά συμπτώματα (πυρετός, απώλεια βάρους) και στη συμμετρικότητα της αρθρικής προσβολής στην έναρξη(Πίνακας 18).

**Πίνακας 18.** Γενικά χαρακτηριστικά έναρξης της νόσου.

	Γυναίκες (n=312) %	Άνδρες (n=126) %	P
Πυρετός	22,4	18,3	NS
Απώλεια βάρους	19	15	NS
Αναιμία	35,9	15,1	0,0001
<b>Μορφή έναρξης</b>			
Μονοαρθρίτιδα	1,2	2,1	NS
Ολιγοαρθρίτιδα	10,2	12,5	NS
Πολυαρθρίτιδα	88,6	85,4	NS
Συμμετρική προσβολή	95	92,4	NS

NS= χωρίς στατιστική διαφορά

Τα δυο φύλα εμφανίζουν αμφότερα στην έναρξη της νόσου υψηλή συχνότητα προσβολής των μικρών και μεσαίων αρθρώσεων των άνω άκρων (70-80%) χωρίς διαφορές στον ανατομικό τύπο τους(Σχήμα 9).



Αναφορικά με τα αποτελέσματα της ανάλυσης στην έναρξη της νόσου, το γυναικείο φύλο φαίνεται να είναι επιβαρυντικός παράγοντας μόνο για τη πρωινή δυσκαμψία και τη συσφιγκτική ικανότητα (Πίνακας 19).

**Πίνακας 19.** Κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη της παρακολούθησης.

	Γυναίκες (n=312)		Άνδρες (n=126)		P
	Μέσος όρος	(Όρια)	Μέσος όρος	(Όρια)	
Πρωινή δυσκαμψία(min)	88±93	(0-300)	58±77	(0-300)	0,002
Συσφιγκτική ικανότητα(mmHg)	131±78	(10-300)	154±86	(10-300)	0,02
Επώδυνες αρθρώσεις	13,6±9,1	(1-46)	11,9±8,9	(1-48)	NS
Διογκωμένες αρθρώσεις	10,1±7,8	(1-36)	9,6±7,6	(1-34)	NS
CRP(mg/%)	26,2±28,5	(0-196)	31,4±38,7	(0-230)	NS
ΤΚΕ(mm/1 <sup>η</sup> h)	52,2±26,9	(5-138)	48,4±29,4	(10-138)	NS
<b>Ακτινολογική κατάταξη</b>					
Steinbrocker I+II(%)	96,1		98,8		NS
-/- III+IV(%)	3,9		1,2		NS

Τιμές σε μέσο όρο±SD(σταθερά απόκλισης). NS= χωρίς στατιστική διαφορά.

Στο τέλος της παρακολούθησης μόνο με τη συσφιγκτική ικανότητα συνέβαινε κάτι τέτοιο. Δεν ανιχνεύτηκαν συγκριτικές διαφορές στους αρθρικούς δείκτες, στις τιμές της CRP και ΤΚΕ και στις ακτινολογικές βλάβες (Πίνακας 20).

**Πίνακας 20.** Κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά της νόσου στο τέλος της παρακολούθησης.

	Γυναίκες (n=312)		Άνδρες (n=126)		P
	Μέσος όρος	(Όρια)	Μέσος όρος	(Όρια)	
Πρωινή δυσκαμψία(min)	24,3±57	(0-300)	17±49	(0-300)	NS
Συσφιγκτική ικανότητα(mmHg)	214±84	(10-300)	247±72	(10-300)	0,002
Επώδυνες αρθρώσεις	5,6±7,5	(0-36)	5±8,6	(0-47)	NS
Διογκωμένες αρθρώσεις	3,9±6,6	(0-36)	4,1±8,2	(0-47)	NS
CRP(mg/%)	9,2±19,5	(0-100)	11,6±23,7	(0-104)	NS
ΤΚΕ(mm/1 <sup>η</sup> h)	31,9±21,1	(3-135)	27,1±23,7	(3-120)	NS
<b>Ακτινολογική κατάταξη</b>					
Steinbrocker I+II(%)	84,8		94,6		NS
-/- III+IV(%)	15,2		5,4		NS

Τιμές σε μέσο όρο±SD(σταθερά απόκλισης). NS= χωρίς στατιστική διαφορά.



Σχετικά με το επίπεδο της λειτουργικής ικανότητας, δε διαπιστώθηκαν διαφορές στο συνολικό ποσοστό των ασθενών με λειτουργική ικανότητα III και IV(μικρότερο του 10%). Πάνω από τα δυο τρίτα των ασθενών είχε καλό και πολύ καλό βαθμό σφαιρικής εκτίμησης ασθενούς και ιατρού(Πίνακας 21).

Πίνακας 21. Λειτουργική έκβαση γυναικών και ανδρών ασθενών με ΡΑ.

	Γυναίκες(n=312)	Άνδρες(n=126)	P
	%	%	
Στάδια κατά ACR*			
Στάδιο I	63,3	69,1	NS
-/- II	27,5	23,6	NS
-/- III	7,2	4,1	NS
-/- IV	2	3,2	NS
Εκτίμηση ιατρού**	73	78	NS
Εκτίμηση ασθενούς**	66	72	NS

\* = American Rheumatism Association(ARA), \*\* = % ασθενών σε καλή-πολύ καλή κατάσταση

Όσον αφορά τη θεραπεία(Πίνακας 22) διαπιστώνεται μόνο μια υπεροχή των γυναικών στη συχνότερη λήψη της υδροξυχλωροκίνης (40,7 έναντι 23,8% των ανδρών,  $p<0,05$ ).

Πίνακας 22. Διαφορές φαρμακευτικής αγωγής μεταξύ γυναικών και ανδρών.

	Γυναίκες (n=312)		Άνδρες (n=126)		P
	n	(%)	n	(%)	
Υδροξυχλωροκίνη	127	40,7	30	23,8	0,05
Άλατα χρυσού	36	11,5	17	13,5	NS
Πενικιλλαμίνη	112	35,9	42	33,3	NS
Μεθοτρεξάτη	158	50,6	54	44,6	NS
Κυκλοσπορίνη – A	48	15,4	13	10,3	NS
Αζαθειοπρίνη	9	2,9	3	2,4	NS
Στεροειδή	120	38,5	49	38,9	NS
Διακοπή φαρμάκων:					
Εξαιτίας αναποτελεσματικότητας	46	14,7	14	11,1	
Εξαιτίας παρενεργειών	52	16,3	24	19	
Αριθμός διαφορετικών φαρμάκων ανά ασθενή ανά έτος παρακολούθησης	0,42		0,46		NS
n = Αριθμός ασθενών.					



#### Δ. Συγκριτική μελέτη οροθετικών και οροαρνητικών ασθενών<sup>422</sup>

Οι ασθενείς με θετικό ΡΠ αποτελούν το 59,6% του συνολικού αριθμού. Κατά την αρχή της παρακολούθησης δεν υπήρχαν διαφορές στα δημογραφικά στοιχεία(ηλικία στην έναρξη της νόσου, φύλο, διάρκεια της νόσου πριν τη διάγνωση) μεταξύ των ασθενών με θετικό(οροθετικοί) και αρνητικό(οροαρνητικοί) ρευματοειδή παράγοντα(Πίνακας 23). Όμως οι οροθετικοί ασθενείς παρακολουθούνται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο εξωτερικό ιατρείο (5,1 έναντι 3,95 των οροαρνητικών,  $p < 0,0003$ ).

**Πίνακας 23.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά οροθετικών και οροαρνητικών ασθενών.

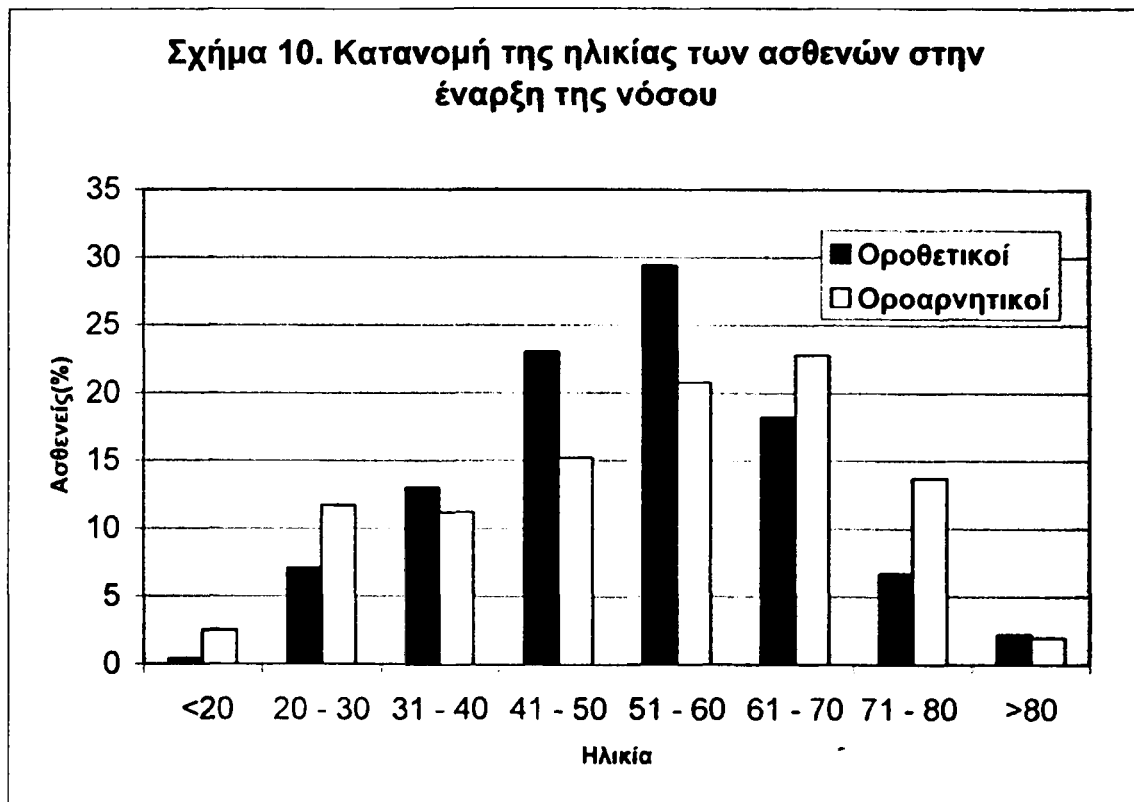
	Οροθετικοί (n=261)	Οροαρνητικοί (n=177)	P
%	59,6	40,4	
Άνδρες	72	54	
Γυναίκες	189	123	
Άνδρες:Γυναίκες	1:2,6	1:2,3	
<b>Ηλικία στη διάγνωση (έτη)</b>			
Μέσος όρος	51,2±14	52,6±16,5	NS
Όριο ηλικιών	17-83	17-84	
<b>Διάρκεια νόσου προ της διάγνωσης(έτη)</b>	0,6	0,5	NS
<b>Διάρκεια παρακολούθησης (έτη)</b>	5,1±4,1	3,95±3,6	0,0003

Τιμές σε μέσο όρο±SD(σταθερά απόκλισης). NS= χωρίς στατιστική διαφορά.

Η κατανομή των ηλικιών των δυο ομάδων(Σχήμα 10) δείχνει ότι στο μεγαλύτερο ποσοστό των οροθετικών ασθενών η νόσος αρχίζει στις ηλικίες 40-60 ετών, ενώ στους οροαρνητικούς μεταξύ 50-70 έτη. Οι τελευταίοι



δείχνουν να κατανέμονται πλατύτερα στις διάφορες ηλικίες.

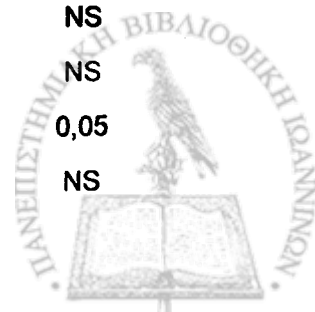


Δεν υπήρχαν διαφορές στα γενικά συμπτώματα (πυρετός, απώλεια βάρους) και στη συμμετρικότητα της αρχικής αρθρικής προσβολής, ενώ οι οροθετικοί ασθενείς εμφάνισαν σημαντικά συχνότερα έναρξη της νόσου με τη μορφή της πολυαρθρίτιδας (Πίνακας 24).

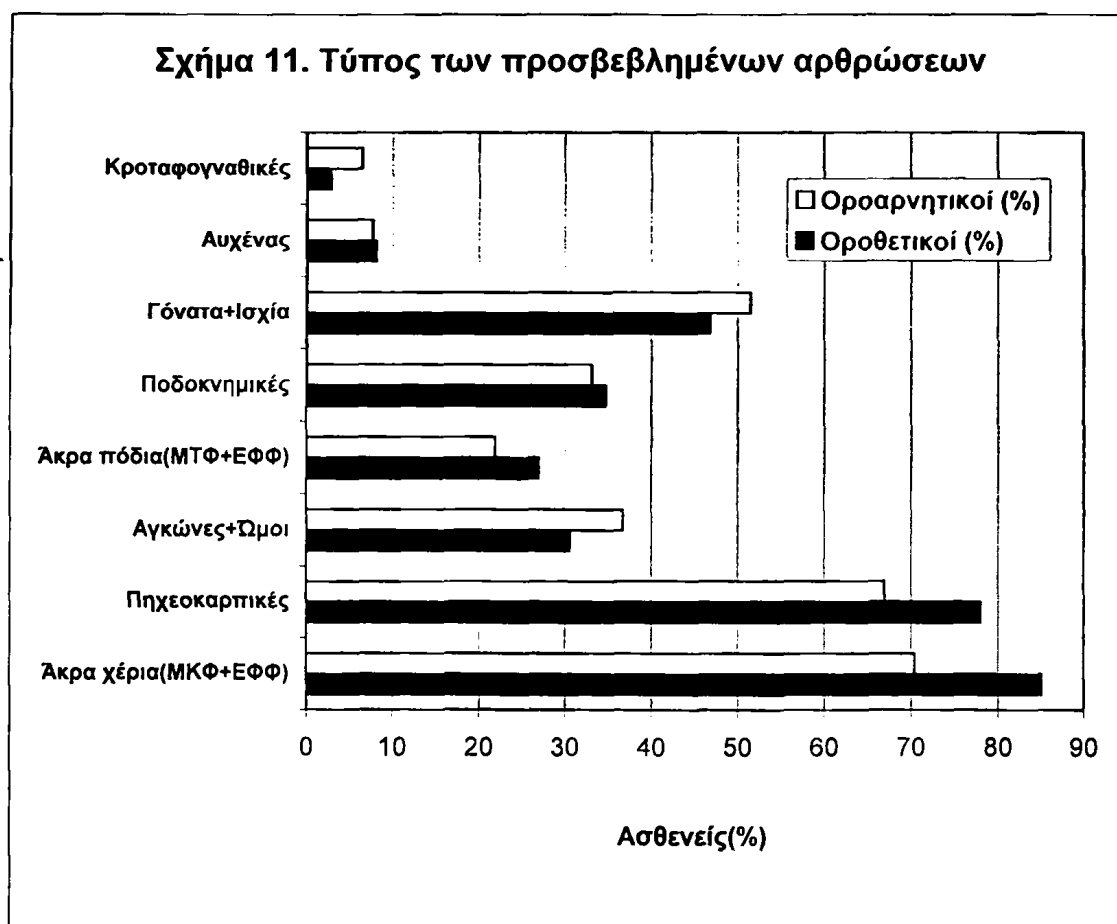
**Πίνακας 24. Γενικά χαρακτηριστικά έναρξης της νόσου.**

	Οροθετικοί (n=261) %	Οροαρνητικοί (n=177) %	P
Πυρετός	20,6	23,1	NS
Απώλεια βάρους	12	9	NS
<b>Μορφή έναρξης</b>			
Μονοαρθρίτιδα	1	1,6	NS
Ολιγοαρθρίτιδα	8,5	14	NS
Πολυαρθρίτιδα	91	83	0,05
Συμμετρική προσβολή	95,3	94,4	NS

NS= χωρίς στατιστική διαφορά, n= ασθενείς.



Αναλύοντας τον τύπο των αρθρώσεων στην έναρξη της νόσου(Σχήμα 11) φαίνεται πως οι οροθετικοί ασθενείς εμφανίζουν συχνότερη προσβολή των μικρών αρθρώσεων των άκρων χειρών(85 έναντι 70,4% των οροαρνητικών,  $p<0,002$ ) και των πηχεοκαρπικών αρθρώσεων(78 έναντι 66,9% των οροαρνητικών,  $p<0,005$ ), χωρίς να παρατηρείται κάτι ανάλογο στις μεγάλες αρθρώσεις.



Δεν παρατηρούνται ιδιαίτερες διαφορές, εκτός της μικρότερης συσφιγκτικής ικανότητας των οροθετικών ασθενών(142 έναντι 132mmHg των οροαρνητικών,  $p<0,01$ ), στην πρωινή δυσκαμψία, τον αριθμό των επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων, την CRP, την ΤΚΕ καθώς και στην





ακτινολογική εικόνα μεταξύ των δυο ομάδων στην έναρξη της παρακολούθησης(Πίνακας 25).

**Πίνακας 25.** Κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη της παρακολούθησης.

	Οροθετικοί (n=261)		Οροαρνητικοί (n=177)		P
	Μέσος όρος	(Όρια)	Μέσος όρος	(Όρια)	
Πρωινή δυσκαμψία(min)	79±88	(0-300)	83±97	(0-300)	NS
Συσφιγκτική ικανότητα(mmHg)	132±79	(10-300)	142±83	(10-300)	0,01
Επώδυνες αρθρώσεις	13,3±9,1	(1-48)	13,1±9,2	(1-40)	NS
Διογκωμένες αρθρώσεις	9,8±7,6	(1-36)	10,5±8,2	(1-36)	NS
CRP(mg/%)	27,8±32,6	(0-230)	27±30,4	(0-196)	NS
ΤΚΕ(mm/1 <sup>η</sup> h)	51,8±28	(10-138)	50,6±27,4	(4-138)	NS
<b>Ακτινολογική κατάταξη</b>					
Steinbrocker I+II(%)	96,4		97,4		NS
-/- III+IV(%)	3,5		2,6		NS

Τιμές σε μέσο όρο±SD(σταθερά απόκλισης). NS= χωρίς στατιστική διαφορά.

Αντίθετα, στο τέλος της μελέτης(Πίνακας 26), οι οροθετικοί ασθενείς εμφάνισαν χειρότερη έκβαση για μια σειρά από δείκτες παρακολούθησης, όπως τη συσφιγκτική ικανότητα(210 έναντι 239 mmHg των οροαρνητικών,  $p<0,005$ ), τον αριθμό των επώδυνων αρθρώσεων(6,5 έναντι 4,2 των οροαρνητικών,  $p<0,001$ ), των διογκωμένων αρθρώσεων(4,7 έναντι 3,2 των οροαρνητικών,  $p<0,02$ ), της CRP(12,5 έναντι 5,1 mg/% των οροαρνητικών,  $p<0,0004$ ), της ΤΚΕ(32.2 έναντι 28mm την 1<sup>η</sup> h των οροαρνητικών,  $p<0,02$ ) καθώς και της ακτινολογικής κατάταξής τους κατά Steinbrocker(στάδια III+IV=16,9 έναντι 7,9% των οροαρνητικών,  $p<0,01$ ).



**Πίνακας 26.** Κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά της νόσου στο τέλος της παρακολούθησης.

	Οροθετικοί (n=261)		Οροαρνητικοί (n=177)		P
	Μέσος όρος	(Όρια)	Μέσος όρος	(Όρια)	
Πρωινή δυσκαμψία(min)	26±61	(0-300)	16,7±45	(0-300)	NS
Συσφιγκτική ικανότητα(mmHg)	210±87	(10-300)	239±73	(10-300)	0,005
Επώδυνες αρθρώσεις	6,5±8,4	(0-42)	4,2±7,1	(0-47)	0,001
Διογκωμένες αρθρώσεις	4,7±7,6	(0-42)	3,2±6,5	(0-47)	0,02
CRP(mg/%)	12,5±23,7	(0-104)	5,1±12,9	(0-65)	0,0004
ΤΚΕ(mm/1 <sup>η</sup> h)	32,2±22,2	(5-135)	28±21,3	(3-110)	0,02
<b>Ακτινολογική κατάταξη</b>					
Steinbrocker I+II(%)	83,1		92,1		0,01
-/- III+IV(%)	16,9		7,9		0,01

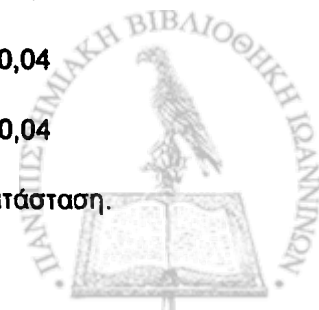
-Τιμές σε μέσο όρο±SD(σταθερά απόκλισης). NS= χωρίς στατιστική διαφορά.

Η λειτουργική ικανότητα των οροθετικών ασθενών(Πίνακας 27) ήταν μικρότερη στο τέλος της μελέτης(στάδιο I κατά ACR 58,3 έναντι 72,5% των οροαρνητικών,  $p<0,02$ ), ενώ η σφαιρική εκτίμηση των ασθενών και των ιατρών για τη νόσο έδειξε να είναι χειρότερη στην ομάδα αυτή( $p<0,04$ ).

**Πίνακας 27.** Λειτουργική έκβαση οροθετικών και οροαρνητικών ασθενών.

		Οροθετικοί(n=261) %	Οροαρνητικοί(n=177) %	P
<b>Στάδια κατά ACR*</b>				
Στάδιο	I	58,3	72,5	0,02
-/-	II	29,8	22	NS
-/-	III	10,2	4,3	NS
-/-	IV	1,6	1,2	NS
<b>Εκτίμηση ιατρού**</b>		71	81	0,04
<b>Εκτίμηση ασθενούς**</b>		66	77	0,04

\* = American College Rheumatism(ACR), \*\* = % ασθενών σε καλή-πολύ καλή κατάσταση.



Μεγαλύτερο τμήμα οροθετικών ασθενών δείχνει να θεραπεύτηκε με φάρμακα όπως η υδροξυχλωροκίνη(42,1 έναντι 26,6% των οροαρνητικών,  $p<0,03$ ), Δ-πενικιλλαμίνη(42,9 έναντι 23,7% των οροαρνητικών,  $p<0,02$ ) και μεθοτρεξάτη(52,9 έναντι 41,8% των οροαρνητικών,  $p<0,04$ ). Ο αριθμός όμως των διάφορων τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων για κάθε ασθενή ανά έτος παρακολούθησης, καθώς και ο αριθμός των ασθενών που διέκοψαν τα φάρμακα λόγω παρενεργειών ή έλλειψης δραστηριότητας δεν εμφάνισε διαφορές μεταξύ οροθετικών και οροαρνητικών(Πίνακας 28).

**Πίνακας 28.** Διαφορές φαρμακευτικής αγωγής οροθετικών και οροαρνητικών Ασθενών.

	Οροθετικοί (n=261)		Οροαρνητικοί (n=177)		P
	n	(%)	n	(%)	
Υδροξυχλωροκίνη	110	42,1	47	26,6	0,03
Άλατα χρυσού	38	14,6	15	8,5	NS
Πενικιλλαμίνη	112	42,9	42	23,7	0,02
Μεθοτρεξάτη	138	52,9	74	41,8	0,04
Κυκλοσπορίνη – A	37	14,2	24	13,6	NS
Αζαθειοπρίνη	11	4,2	1	0,6	NS
Στεροειδή	100	38,3	69	39	NS
<b>Διακοπή φαρμάκων:</b>					
Εξαιτίας αναποτελεσματικότητας	41	15,7	19	10,7	NS
Εξαιτίας παρενεργειών	55	21	21	11,9	NS
<b>Αριθμός διαφορετικών φαρμάκων ανά ασθενή ανά έτος παρακολούθησης</b>	0,44		0,42		NS

n = Αριθμός ασθενών.



### Ε. Μελέτη της χορήγησης των τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων<sup>423</sup>

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των 438 ασθενών, 25 από αυτούς αρνήθηκαν και 30 διέκοψαν τη φαρμακευτική αγωγή. Μελετήθηκαν λοιπόν οι υπόλοιποι 383 ασθενείς.

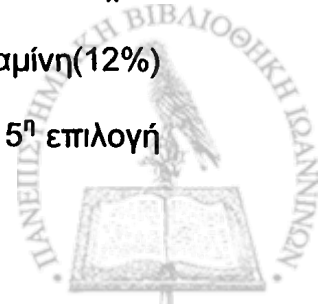
Λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών που έλαβαν χρυσό από το στόμα, σουλφασαλαζίνη, αζαθειοπρίνη και κυκλοφωσφαμίδη, η ανάλυση επιβιωσιμότητας των φαρμάκων έγινε μόνο για την υδροξυχλωροκίνη, τη Δ-πενικιλλαμίνη, τη μεθοτρεξάτη, την κυκλοσπορίνη-Α και τον ενέσιμο χρυσό.

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης έγιναν 800 επιλογές συνταγογράφησης κάποιου τροποποιητικού της νόσου φαρμάκου στους 383 ασθενείς της μελέτης. Ο αριθμός των ασθενών και η σειρά με την οποία επιλέχθηκαν τα διάφορα φάρμακα φαίνεται στον Πίνακα 29.

Πίνακας 29. Αριθμός επιλογών διάφορων τροποποιητικών φαρμάκων.  
Επιλογές(%)

Φάρμακα	1η	2η	3 <sup>η</sup>	Συνολικά
Μεθοτρεξάτη	82(21)	75(39)	28(28)	212(27)
Υδροξυχλωροκίνη	115(30)	18(9)	11(11)	157(20)
Δ-πενικιλλαμίνη	122(32)	23(12)	4(4)	154(19)
Κυκλοσπορίνη-Α	33(8)	12(6)	2(2)	61(8)
Χρυσός	21(5)	13(7)	11(11)	53(7)
Άλλα	10(3)	52(27)	45(45)	163(21)
Συνολικά	383	193	101	800

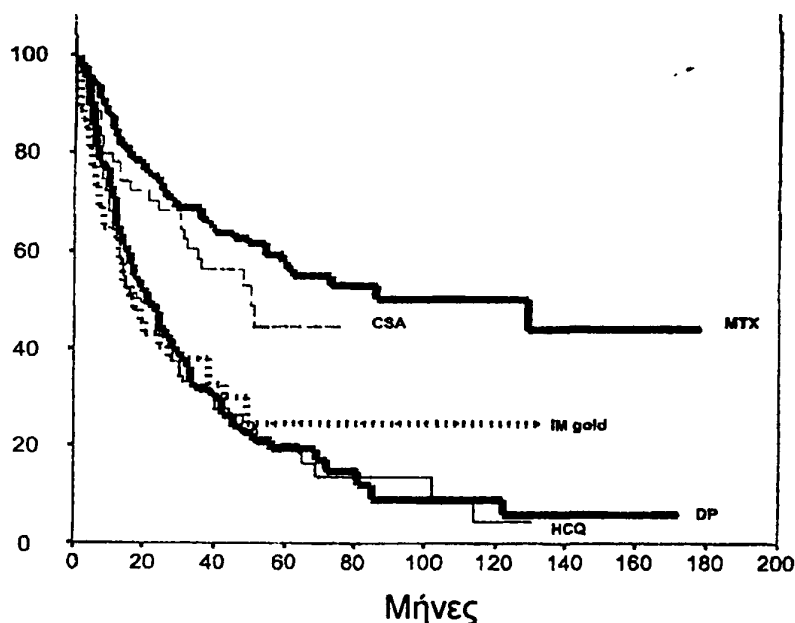
Το φάρμακο πρώτης επιλογής ήταν η Δ-πενικιλλαμίνη(στο 32% των ασθενών), η υδροξυχλωροκίνη(30%) και ακολουθούσε η μεθοτρεξάτη(21%), η κυκλοσπορίνη(8%) και ο ενέσιμος χρυσός(5%). Η μεθοτρεξάτη ήταν το δημοφιλέστερο φάρμακο στη δεύτερη επιλογή(39%), ενώ η Δ-πενικιλλαμίνη(12%) και η υδροξυχλωροκίνη(9%) δόθηκαν λιγότερο. Μετά την 3<sup>η</sup>, 4<sup>η</sup> και 5<sup>η</sup> επιλογή



το συχνότερα χορηγούμενο φάρμακο ήταν η μεθοτρεξάτη(27%) ακολουθούμενη από την υδροξυχλωροκίνη(20%), τη Δ-πενικιλλαμίνη(19%), την κυκλοσπορίνη-Α(8%) και τον ενέσιμο χρυσό(7%). Η μικρή χρήση της σουλφασαλαζίνης και η μεγάλη της Δ-πενικιλλαμίνης οφείλεται στην εκπαίδευση και πρακτική των ιατρών του Τμήματος και στην εξοικείωσή τους με τα συγκεκριμένα φάρμακα.

Τη μεγαλύτερη χρονική περίοδο επιβίωσης φαρμάκου, ανεξάρτητα από το λόγο διακοπής(αναποτελεσματικότητα ή παρενέργεια) εμφάνισε η μεθοτρεξάτη ακολουθούμενη από την κυκλοσπορίνη-Α(Σχήμα 12).

Σχήμα 12. Επιβιωσιμότητα φαρμάκων στο χρόνο



MTX=Μεθοτρεξάτη, CSA=Κυκλοσπορίνη-Α,  
IM gold= Ενέσιμος χρυσός, DP= Δ-πενικιλλαμίνη  
HCQ= Υδροξυχλωροκίνη.

Δεν υπήρχε στατιστική σημαντικότητα ανάμεσα στα δυο φάρμακα. Η Δ-πενικιλλαμίνη, η υδροξυχλωροκίνη και ο ενέσιμος χρυσός είχαν το μεγαλύτερο ποσοστό διακοπών. Οι καμπύλες επιβίωσης αυτών των φαρμάκων παρουσίασαν σημαντικές διαφορές συγκριτικά με αυτές της μεθοτρεξάτης και κυκλοσπορίνης( $p < 0,05$ ). Η πιθανότητα συνέχισης με μεθοτρεξάτη μετά από 5

έτη ήταν 55%. Αυτή η πιθανότητα ήταν 44% για την κυκλοσπορίνη-A, 25% για τον ενέσιμο χρυσό, 19% για την υδροξυχλωροκίνη και 17% για τη Δ-πενικιλλαμίνη. Οι μείζονες αιτίες διακοπής ήταν η αναποτελεσματικότητα (υδροξυχλωροκίνη) ακολουθούμενη από τις παρενέργειες(Δ-πενικιλλαμίνη, ενέσιμος χρυσός).

**Πίνακας 30.** Διακοπές θεραπειών λόγω παρενεργειών.

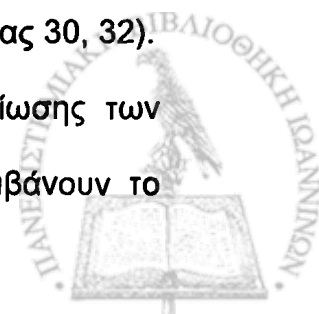
	Μεθοτρεξάτη N=212	Κυκλοσπορίνη-A N=61	Δ-πενικιλλαμίνη N=154	Χρυσός N=53
Δερματικές	-	-	17(11)	10(18.9)
Αιματολογικές	4(1.9)	-	-	-
Νεφρικές	-	1(1.6)	10(6.5)	1(1.9)
Υπέρταση	-	1(1.6)	-	-
Ηπατικές	4(1.9)	-	-	-
Γαστρεντερικές	12(5.7)	-	4(2.6)	1(1.9)
Οφθαλμικές	1(0.5)	-	-	-
Πνευμονολογικές	1(0.5)	-	-	-
Άλλες	-	2(3.3)	7(4.5)	-
Συνολικές	22(10.5)	4(6.5)	38(24.6)	12(22.6)

Οι τιμές στις παρενθέσεις αφορούν ποσοστά(%).

Η μεθοτρεξάτη ήταν από τα ασφαλέστερα φάρμακα με λίγες διακοπές λόγω παρενεργειών(Πίνακας 30, 32). Οι παρενέργειες εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της αγωγής και ήταν κυρίως ναυτία και έμετος(13,7%). Συνήθης υπήρξε και η άνοδος των ηπατικών ενζύμων(12,7%), αλλά αυτό ήταν σπάνια αιτία διακοπής(1,9%).

Η κυκλοσπορίνη-A ήταν φάρμακο με επίσης πολύ μικρό αριθμό διακοπών λόγω παρενεργειών(6,5%), συνήθως μη ελέγξιμη υπέρταση, αύξηση της κρεατινίνης, υπέρπλασία των ούλων και υπερτρίχωση(Πίνακας 30, 32).

Ο ενέσιμος χρυσός ήταν 3<sup>ος</sup> κατά σειρά στη μελέτη επιβίωσης των φαρμάκων. Λιγότερο από 50% των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν το



φάρμακο δυο έτη μετά την έναρξη της χορήγησής του (Σχήμα 12). Συχνότερος λόγος διακοπής ήταν τα εξανθήματα (18,9%).

Η υδροξυχλωροκίνη ήταν από τα ασφαλέστερα φάρμακα αλλά και το πιο αναποτελεσματικό μια που το 50% των ασθενών διέκοψαν το φάρμακο τα πρώτα δυο έτη της χορήγησης λόγω αναποτελεσματικότητας. Συχνότερη παρενέργεια ήταν η οφθαλμική προσβολή (8,2%). Μελαγχρωματικές αλλοιώσεις πρόδρομη ωχροπάθειας, μια επανορθώσιμη βλάβη, ήταν η αιτία διακοπής σε 9 ασθενείς, ενώ δεν παρατηρήθηκε διπλωπία, σκοτώματα ή απώλεια της όρασης.

Η Δ-πενικιλλαμίνη έχει μικρό χρόνο επιβίωσης λόγω μεγάλου ποσοστού παρενεργειών (24,6%). Δερματική (11%) και νεφρική προσβολή (6,5%) ήταν οι κύριες αιτίες διακοπής.

Πολυπαραγοντική ανάλυση (Πίνακας 31) έδειξε ότι ο κίνδυνος διακοπής ήταν σημαντικά υψηλότερος για τον ενέσιμο χρυσό και την υδροξυχλωροκίνη, όχι όμως και για την κυκλοσπορίνη-Α όταν γινόταν σύγκρισή τους με τη μεθοτρεξάτη.

**Πίνακας 31.** Αναγωγή του κινδύνου διακοπής φαρμάκων με παράγοντα σύγκρισης τη μεθοτρεξάτη.

Φάρμακα	Συντελεστής κινδύνου	95%CI	P
Κυκλοσπορίνη	1,42	0,91-2,21	0,12
Δ-Πενικιλλαμίνη	1,72	1,23-2,41	0,001
Υδροξυχλωροκίνη	2,11	1,54-2,89	0,001
Χρυσός	2,37	1,57-3,57	0,001

Οι κυριότερες παρενέργειες των φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία της πρώιμης ΡΑ αναφέρονται στον Πίνακα 32.



Πίνακας 32. Παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής.

<b>ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ</b>	<b>N=212</b>	<b>(%)</b>
Έλκη στόματος	8	3,8
Εξανθήματα	4	1,9
Γαστρεντερικές διαταραχές	29	13,7
Αλωπεκία	0	0
Ηπατική δυσλειτουργία	27	12,7
Άλλες	20	9,4

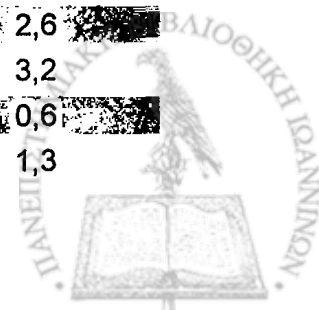
<b>ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ-Α</b>	<b>N=61</b>	<b>(%)</b>
Υπέρταση	18	29,5
Υπερτρίχωση	21	26,2
Υπερτροφία ούλων	12	19,6
Νεφρική δυσλειτουργία	6	9,8
Άλλες	3	4,9

<b>ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ</b>	<b>N=12</b>	<b>(%)</b>
Γαστρεντερικές διαταραχές	2	16,7
Αιματολογικές διαταραχές	2	16,7
Άλλες	1	8,3

<b>ΥΔΡΟΞΥΧΛΩΡΟΚΙΝΗ</b>	<b>N=157</b>	<b>(%)</b>
Οφθαλμική βλάβη	13	8,2
Γαστρεντερικές διαταραχές	5	3,2
Δερματίτιδα	6	3,8
Άλλες	1	0,6

<b>ΕΝΕΣΙΜΟΣ ΧΡΥΣΟΣ</b>	<b>N=53</b>	<b>(%)</b>
Στοματίτιδα	2	3,8
Γαστρεντερικές διαταραχές	7	13,2
Εξανθήματα	18	33,9
Νεφρική βλάβη	5	9,4
Αιματολογικές διαταραχές	1	1,9
Άλλες	5	9,4

<b>Δ- ΠΕΝΙΚΙΛΛΑΜΙΝΗ</b>	<b>N=154</b>	<b>(%)</b>
Εξανθήματα	30	19,5
Γαστρεντερικές διαταραχές	25	16,2
Νεφρική βλάβη	21	13,6
Αιματολογικές διαταραχές	4	2,6
Μυασθένεια	5	3,2
ΣΕΛ	1	0,6
Άλλες	2	1,3





## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Προηγούμενες μελέτες της RA περιγράφουν ότι η νόσος είναι ηπιότερη στους Μεσογειακούς λαούς συγκριτικά με τη Βόρεια Ευρώπη<sup>413,414</sup>. Αυτό πιθανόν να οφείλεται σε παράγοντες όπως η μεσογειακή διαίτα(συχνή χρήση λαδιού ελιάς, ψαριών)<sup>424,425</sup>, σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η ηλικική ακτινοβολία(που πιθανόν να έχει ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες) και στη γενετική διαφορετικότητα(χαμηλή συχνότητα του ρευματοειδούς επιτόπου που σχετίζεται με σοβαρότερη νόσο)<sup>116,117</sup>.

Αυτή η διαφορά εκφράζεται κλινικά με ηπιότερη αρθρική προσβολή, με λιγότερες συστηματικές εκδηλώσεις(εκτός του συνδρόμου Sjögren)<sup>226</sup> και με ηπιότερες ακτινολογικές αλλοιώσεις των αρθρώσεων. Επιπλέον στην Ελλάδα διαπιστώνονται χαμηλά ποσοστά επίπτωσης(15 έως 36 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού) και επιπολασμού(0,48% στις γυναίκες και 0,2% στους άνδρες) από ότι σε άλλες χώρες<sup>27</sup>.

Συνεχίζοντας τις μελέτες για τη RA στην Ελλάδα η εργασία αυτή κατά-γράφει τα βασικά χαρακτηριστικά της πρώιμης RA και εξετάζει το ρόλο της ηλικίας, του φύλου και του ρευματοειδούς παράγοντα στην έκφραση και πορεία ασθενών με πρώιμη RA. Επίσης αναλύει τα στοιχεία της θεραπευτικής αγωγής(δράση, τοξικότητα, επιβιωσιμότητα των φαρμάκων στο χρόνο). Η διάγνωση της RA γινόταν από Ρευματολόγο ιατρό με τη χρήση των κριτηρίων κατάταξης της. Τα κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία των ασθενών αναλύθηκαν λεπτομερώς, ενώ η νόσος θεραπεύτηκε επιθετικά με τη χρήση τροποποιητικών φαρμάκων από το αρχικό της στάδιο.



### A. Συζήτηση των ευρημάτων της μελέτης του συνολικού πληθυσμού ασθενών με πρώιμη ΡΑ.

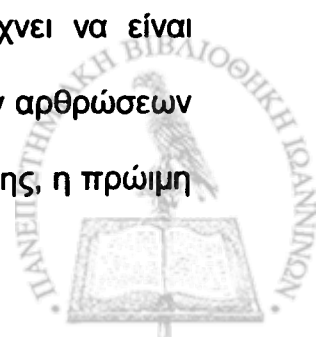
Η μελέτη μας διαπιστώνει ότι οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα από τους άνδρες(σχέση γυναικών:ανδρών = 2,5:1), διαπίστωση που βρίσκεται σε απόλυτη συμφωνία με τη βιβλιογραφία<sup>124-126</sup>, η οποία αναφέρει σχέση γυναικών-ανδρών περίπου 2 έως 3:1.

Η καμπύλη ηλικιακής κατανομής των ασθενών δείχνει να ακολουθεί κωδωνοειδή μορφή και εμφανίζει την αιχμή της στη δεκαετία των 50-60 ετών (μέσος όρος ηλικίας στη διάγνωση τα 51,6 έτη). Τα ευρήματα αυτά είναι ταυτόσημα με άλλα, όπως αυτά των McGregor και Silman<sup>426</sup> που αναφέρουν μέσο όρο έναρξης νόσου τα 55 έτη και παρόμοιο ποσοστό ηλικιωμένων ασθενών(άνω των 60 ετών).

Η διάγνωση της νόσου γινόταν και για τις δυο ομάδες κατά μέσο όρο 5-6 μήνες μετά την έναρξή της. Αυτό δυστυχώς έχει να κάνει με την αργοπορία στην αναζήτηση ιατρικής συμβουλής από τους ασθενείς, την οργάνωση των συστημάτων υγείας και την καθυστερημένη καθοδήγηση των ασθενών προς τον ειδικό ιατρό, φαινόμενο που συναντάται και σε άλλες, υγειονομικά πιο προηγμένες χώρες, όπου περιγράφεται καθυστέρηση διάγνωσης από την έναρξη της νόσου μέχρι και 9 μήνες<sup>248</sup>.

Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών(90%), όπως αναμενόταν<sup>330,331</sup>, εμφάνισε έναρξη νόσου με τη μορφή της συμμετρικής πολυαρθρίτιδας, κυρίως των μικρών αρθρώσεων των άκρων χειρών.

Ενώ η αρθρική προσβολή στην έναρξη της νόσου δείχνει να είναι ιδιαίτερα σοβαρή, με μεγάλο αριθμό επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων (Μ.Ο.>10 αρθρώσεις) και με υψηλές τιμές πρωτεϊνών οξείας φάσης, η πρώιμη



και επιθετική αγωγή που ακολουθήθηκε στην πλειοψηφία των ασθενών είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των αρθρικών δεικτών και των δεικτών φλεγμονής.

Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου δε δείχνουν να αποκτούν τη σοβαρότητα και τη συχνότητα με την οποία περιγράφονται σε μελέτες από την Βόρεια Ευρώπη και Αμερική, όπου το 40% των ασθενών τις αναπτύσσει σε κάποια φάση της νόσου<sup>427</sup>. Αρκετά μεγάλο ποσοστό ασθενών(29%) εμφανίζει αναιμία, η οποία πάραυτα είναι χαμηλότερη από τα ποσοστά της βιβλιογραφίας(16-65%)<sup>428,429</sup>. Η αναιμία αυτή όπως έχει περιγραφεί αναλυτικά<sup>207</sup> είναι κυρίως ορθόχρωμη ορθοκυτταρική και λιγότερο υπόχρωμη μικροκυτταρική. Ο κυριότερος τύπος της είναι η αναιμία χρόνιας νόσου και λιγότερο η σιδηροπενική και η μεγαλοβλαστική αναιμία. Η νόσος, η κακή διατροφή και τα φάρμακα ευθύνονται για τους διάφορους τύπους της αναιμίας.

Ιδιαίτερα υψηλό όπως αναμενόταν ήταν το ποσοστό των ασθενών με δευτεροπαθές σύνδρομο Sjogren(25%). Αυτό έχει διαπιστωθεί και από παλαιότερες εργασίες του Τμήματός μας<sup>226</sup>. Τα αντίστοιχα ποσοστά από την ξένη βιβλιογραφία αναφέρουν ποσοστό περίπου 10-15%, ανάλογα με τις διαγνωστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται<sup>430</sup>.

Το ποσοστό των ρευματικών οζιδίων ήταν πολύ χαμηλότερο(9,8%) από το συναντούμενο στην ξένη βιβλιογραφία(20-30%)<sup>431,432</sup>. Εκείνο που δείχνει να διαπιστώνεται και στη μελέτη μας είναι ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς(95%) με οζίδια είναι ταυτόχρονα θετικοί στο ρευματοειδή παράγοντα.

Αμελητέα είναι τα ποσοστά ορογονίτιδας, ραγοειδίτιδας και αγγειίτιδας(<1%), πράγμα που επιβεβαιώνει την ηπιότερη μορφή της ΡΑ στη χώρα μας.



Σημαντικότερο όμως όλων είναι το γεγονός ότι μετά από παρακολούθηση των ασθενών για διάστημα 4,6 ετών κατά μέσο όρο, μόνο το 10% περίπου αυτών εμφάνισε σοβαρές ακτινολογικές αρθρικές καταστροφές και παρόμοιο ποσοστό καταγράφηκε να έχει σοβαρή έκπτωση της λειτουργικής του ικανότητας.

Επίσης 3 στους 4 ασθενείς εκτιμήθηκαν να είναι σε καλή έως πολύ καλή γενική κατάσταση κατά την κρίση των ίδιων και του θεράποντα ιατρού τους.

## **B. Συζήτηση των ευρημάτων της μελέτης νέων και ηλικιωμένων ασθενών**

Στη μελέτη μας διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες με ΡΑ είναι τριπλάσιες σε αριθμό έναντι των ανδρών στις νέες ηλικίες, ενώ η σχέση αυτή σχεδόν εξισώνεται στους ηλικιωμένους. Τα ευρήματα αυτά είναι ταυτόσημα άλλων εργασιών<sup>337,348,433,434</sup>.

Οι νέοι ασθενείς παρακολουθούνται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο εξωτερικό ιατρείο(5 έτη έναντι 3,7 έτη των ηλικιωμένων). Το εύρημα αυτό είναι ίδιο με άλλων μελετητών, όπως του Terkelbaum και συν<sup>335</sup>, και πιθανώς να οφείλεται στο ότι οι ασθενείς αυτοί είναι περισσότερο ενεργοί και κινητικοί και αναζητούν υγειονομική υποστήριξη με μεγαλύτερη ευκολία από ότι οι ηλικιωμένοι, οι οποίοι επιπλέον εμφανίζουν συχνότερα πολλά άλλα νοσήματα που αυξάνουν τη νοσηρότητα και θνησιμότητα<sup>46,50,51</sup>.

Οι ηλικιωμένοι αποτελούν περίπου το ένα τρίτο όλων των ασθενών, ποσοστό που τα επόμενα χρόνια με την αναμενόμενη βελτίωση της επιβίωσης αναμένεται να αυξηθεί.



Τα γενικά συμπτώματα της νόσου(απώλεια βάρους, πυρετός, καταβολή) ενώ περιγράφονται σε άλλες μελέτες(Corrigan και συν<sup>436</sup>) ως σοβαρότερα σε ηλικιωμένους (αντικατοπτρίζοντας διαφορές στην αιτιολογία, το προφίλ των κυτταροκινών και τη θεραπεία), εντούτοις στη μελέτη μας δε διαπιστώνεται κάτι ανάλογο.

Η έναρξη της νόσου στους ηλικιωμένους βρέθηκε να είναι περισσότερο σοβαρή. Αυτό αφορούσε τη μορφή της προσβολής(συχνότερη έναρξη με πολυαρθρίτιδα), τη συσφιγκτική ικανότητα, τον αριθμό των επώδυνων αρθρώσεων και τους δείκτες φλεγμονής CRP και ΤΚΕ. Τα ευρήματα αυτά είναι ανάλογα άλλων μελετών(Deal και συν<sup>334</sup>, van der Heijde και συν<sup>348</sup>, Kavanaugh και συν<sup>433</sup>) που περιγράφουν έναρξη νόσου ύπουλη και προοδευτικά επιδεινούμενη σε νέους ασθενείς και οξεία «δίκην λοίμωξης» έναρξη στους ηλικιωμένους.

Ενώ το χαρακτηριστικό στοιχείο της αρθρικής προσβολής στη ΡΑ είναι η προσβολή των μικρών αρθρώσεων των άκρων, σε άλλες μελέτες περιγράφεται στους ηλικιωμένους ασθενείς να προέχει η προσβολή των ωμικών ζωνών(εικόνα προσομοιάζουσα με ρευματική πολυμυαλγία). Αυτή η προσβολή εκτιμάται να είναι από 10-36% συχνότερη έναντι των νέων ασθενών με ΡΑ<sup>334</sup>. Αυτό παρότι διαπιστώνεται και στη μελέτη μας, εντούτοις δεν αποκτά στατιστική σημαντικότητα(λιγότερο από 10% η διαφορά των δύο ομάδων στην προσβολή των ωμικών ζωνών). Πιθανώς να οφείλεται στο ότι η μελέτη μας, ως αναδρομική, δεν περιελάμβανε ασθενείς με εικόνα προσομοιάζουσα με Ρευματική πολυμυαλγία παρά μόνο περιστατικά που πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης της ΡΑ. Στατιστικά σημαντικές διαφορές



στον τύπο ή στο μέγεθος των προσβεβλημένων αρθρώσεων δε διαπιστώθηκαν.

Οι δυο ομάδες δε διέφεραν σημαντικά στο ποσοστό θετικότητας για το ρευματοειδή παράγοντα. Παρόμοια είναι και τα ευρήματα άλλων μελετών<sup>348, 433</sup>, αν και τα ποσοστά οροθετικότητας των ασθενών μας είναι χαμηλά(60%). Το ίδιο χαμηλά ποσοστά οροθετικότητας εμφανίζουν και οι Deal και συν<sup>334</sup>(48% των ηλικιωμένων), Terkelbaum και συν<sup>335</sup>(32% των ηλικιωμένων).

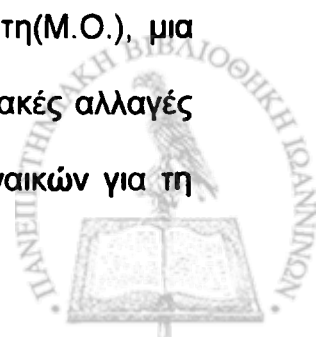
Στο τέλος της μελέτης δε διαπιστώθηκαν διαφορές σε όλες τις μείζονες παραμέτρους έκβασης της νόσου(αρθρική προσβολή, εργαστηριακές, ακτινολογικές και λειτουργικές μετρήσεις) καθώς και στις θεραπευτικές αγωγές.

Η σχετικά καλή ακτινολογική εικόνα των δυο ομάδων είναι πιθανώς αποτέλεσμα της ήπιας νόσου των Ελλήνων ασθενών με ΡΑ καθώς και της κοινής για τις δύο ομάδες θεραπευτικής στρατηγικής που ακολουθήθηκε.

Η χρήση παρόμοιας αγωγής ανεξάρτητα από την ηλικία του ασθενούς είναι συνήθης πρακτική στη ΡΑ<sup>347,348</sup>, όπως επίσης και η συχνότερη χρήση στεροειδών φαρμάκων στους ηλικιωμένους, όπως δείχνει και η μελέτη μας. Αυτό γίνεται λόγω αδυναμίας χρησιμοποίησης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων εξαιτίας των αυξημένων παρενεργειών τους<sup>336</sup>.

### **Γ. Συζήτηση των ευρημάτων της μελέτης ανδρών και γυναικών**

Η μελέτη μας διαπιστώνει ότι οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα(σχέση ανδρών:γυναικών = 2,5:1) και σε μικρότερη ηλικία σε σχέση με τους άνδρες. Η έναρξη νόσου στις γυναίκες ήταν τα 49,4 έτη(M.O.), μια ηλικία κοντά στην εμμηνόπαυση. Φαίνεται πως οι εμμηνόπαυσιακές αλλαγές των ορμονών του φύλου αυξάνουν την επιδεκτικότητα των γυναικών για τη



νόσο. Συμπληρωματικά οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης στο εξωτερικό ιατρείο.

Εκτός από τη μεγαλύτερη πρωινή δυσκαμψία και τη μικρότερη συσφιγκτική ικανότητα των γυναικών, δεν υπήρχαν διαφορές στις υπόλοιπες εργαστηριακές και κλινικές παραμέτρους μεταξύ των δυο ομάδων στην έναρξη της νόσου.

Στο τέλος της παρακολούθησης μόνο η συσφιγκτική ικανότητα διαπιστώθηκε να είναι υψηλότερη στις γυναίκες ανεξάρτητα από τη διάρκεια της παρακολούθησης. Προηγούμενες μελέτες παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα αναφορικά με το ρόλο του φύλου στην πορεία της νόσου<sup>318-321,330,331,351-355</sup>. Μερικές αναφέρουν συχνότερη και πρωιμότερη διαβρωτική νόσο στους άνδρες<sup>357</sup> ενώ άλλες εμφανίζουν χειρότερους δείκτες λειτουργικής εκτίμησης στις γυναίκες<sup>359</sup>. Σε μελέτη των Pathria και Resnick<sup>360</sup> αναφορικά με τη μορφή και το είδος των ακτινολογικών αλλοιώσεων των δυο φύλων δε διαπιστώνεται σημαντική διαφορά.

Αν και οι γυναίκες της μελέτης μας παρουσίασαν υψηλότερες τιμές ΤΚΕ σε σχέση με τους άνδρες, εντούτοις στο τέλος της παρακολούθησης δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές αναφορικά με τις ακτινολογικές βλάβες και τη λειτουργική ικανότητα των δυο ομάδων, με λιγότερο του 10% των ασθενών να βρίσκονται στα στάδια III και IV.

Έχει αναφερθεί η συσχέτιση των χαμηλών τιμών αιμοσφαιρίνης με πτωχή πρόγνωση νόσου(207,40). Οι γυναίκες της μελέτης μας έχουν στατιστικά σημαντικά, υψηλότερο ποσοστό αναιμίας(35,9 έναντι 15,1% των ανδρών), κατάσταση που ως γνωστόν είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας



(νόσος, έμμηνος ρύση, φάρμακα) χωρίς αυτό να αποτελεί παράγοντα πτωχής πρόγνωσης για τη νόσο.

Μερικοί ερευνητές αναφέρουν καθυστέρηση των γυναικών στη λήψη θεραπείας μετά από την έναρξη των συμπτωμάτων<sup>437</sup>. Η μελέτη μας δε διαπιστώνει διαφορές στη φαρμακευτική αγωγή, εκτός της υπεροχής στη λήψη της υδροξυχλωροκίνης από τις γυναίκες. Αυτό αντικατοπτρίζει το γεγονός ότι ένα ηπιότερο φάρμακο χρησιμοποιήθηκε πριν τη χορήγηση άλλων φαρμάκων στις γυναίκες.

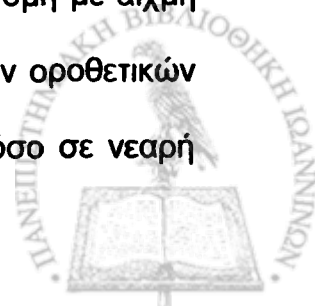
Φαίνεται λοιπόν ότι το φύλο δεν επηρεάζει ιδιαίτερα την έκφραση της πρώιμης ΡΑ.

#### **Δ. Συζήτηση των ευρημάτων της μελέτης οροθετικών και οροαρνητικών ασθενών**

Όπως διαπιστώνεται στη μελέτη μας και σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία, οι οροθετικοί ασθενείς εμφανίζουν σοβαρότερη κλινική, εργαστηριακή και ακτινολογική εικόνα.

Αν και δεν υπήρξαν διαφορές ανάμεσα στις δυο ομάδες ως προς την αναλογία των δυο φύλων, την ηλικία έναρξης της νόσου και τη διάρκειά της πριν τη διάγνωση, οι οροθετικοί ασθενείς παρακολουθήθηκαν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Αυτό αντανακλά τη σοβαρότερη φύση της νόσου τους σε σύγκριση με τους οροαρνητικούς ασθενείς.

Τα δεδομένα από την ηλικία έναρξης της νόσου δείχνουν ότι οι οροαρνητικοί ασθενείς παρουσιάζουν μια πλατιά ηλικιακή κατανομή με αιχμή τα 50-70 έτη, σε αντιδιαστολή μιας πιο κεντρικής κατανομής των οροθετικών ασθενών, όπου η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζει τη νόσο σε νεαρή

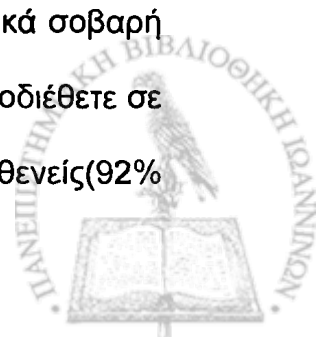




ηλικία(40-60 ετών). Οι Shardenburg και συν<sup>337</sup> αναφέρουν ότι οι ηλικιωμένοι(>60 ετών) οροαρνητικοί ασθενείς έχουν καλύτερη πρόγνωση από τους νέας ηλικίας οροαρνητικούς και από όλους τους οροθετικούς ασθενείς. Οι προαναφερθείσες διαφορές μας στην ηλικιακή κατανομή των δυο ομάδων πιθανώς να αποτελεί έναν άλλο λόγο της ηπιότερης εικόνας των οροαρνητικών ασθενών.

Σε συμφωνία με άλλες μελέτες<sup>330,331</sup>, οι δύο ομάδες παρουσίασαν υψηλή συχνότητα πολυαρθρικής προσβολής των μικρών αρθρώσεων των άνω άκρων. Οι οροθετικοί ασθενείς υπερέχουν στατιστικά σημαντικά σε αυτό, ενώ παρουσιάζουν και μικρότερη κατά την έναρξη της νόσου συσφιγκτική ικανότητα.

Μεγάλη διάρκεια νόσου, πολυαρθρίτιδα σε συνδυασμό με υψηλές τιμές ΤΚΕ και CRP συνδέονται με διαβρωτική νόσο και μειωμένη λειτουργική ικανότητα σε ασθενείς με ΡΑ<sup>231, 438</sup>. Στο τέλος της μελέτης μας οι υψηλές τιμές πρωτεϊνών οξείας φάσης(ΤΚΕ, CRP) των οροθετικών ασθενών πράγματι συνοδεύονται από σημαντική κλινική(μεγαλύτερος αριθμός επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων), ακτινολογική(μεγαλύτερος βαθμός διαβρωτικής νόσου) καθώς και μειωμένη λειτουργική ικανότητα έναντι των οροαρνητικών ασθενών. Τα ευρήματα αυτά είναι παρόμοια άλλων μελετών που μιλούν για συσχέτιση του ΡΠ με καταστροφική αρθρίτιδα<sup>315,439,440</sup>. Σε μελέτη των Masi και συν<sup>322</sup> οι οροθετικοί ασθενείς εμφάνισαν συχνότερα διαβρωτική νόσο (50%). Παρομοίως οι Van Zeben και συν<sup>234</sup> μελετώντας 132 γυναίκες (μέση ηλικία 36,4±8,6 έτη) για περίοδο 6 ετών συσχετίζουν το ΡΠ με ακτινολογικά σοβαρή διαβρωτική νόσο. Η παρουσία τίτλου ΡΠ μεγαλύτερου από 1:64 προδιέθετε σε περισσότερες διαβρώσεις σε σύγκριση με τους οροαρνητικούς ασθενείς(92%



έναντι 55%). Μάλιστα σε πρόσφατη μελέτη<sup>441</sup> διαπιστώνεται ότι ο ΡΠ είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας στην ακτινολογική επιβάρυνση της πρώιμης ΡΑ.

Είναι γνωστή η συσχέτιση ανάμεσα στο ρευματοειδή παράγοντα, τα ρευματικά οζίδια και την κακή πρόγνωση της νόσου<sup>316</sup>. Οι Alarcon και συν<sup>315</sup> συσχετίζουν την παρουσία του ΡΠ με την εμφάνιση αγγειίτιδας και οζιδίων. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς μας με οζίδια(90%) ήταν ταυτόχρονα οροθετικοί. Πάραυτα η συχνότητα των ρευματικών οζιδίων ήταν χαμηλή όπως και όλων των εξωαρθρικών εκδηλώσεων των Ελλήνων ασθενών με πρώιμη ΡΑ<sup>414</sup>.

Στη μελέτη μας βρέθηκε υψηλό ποσοστό αναιμίας στους ασθενείς με ΡΑ. Αν και η χαμηλή αιμοσφαιρίνη σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση στη ΡΑ<sup>207,10,11</sup> και παρά την πτωχή πρόγνωση των οροθετικών ασθενών, δε διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό των ασθενών με αναιμία ανάμεσα στις δυο ομάδες.

Οι οροθετικοί ασθενείς εμφάνισαν μεγαλύτερη μείωση της λειτουργικής ικανότητάς τους όπως εκτιμήθηκε από τους ίδιους και από τον ιατρό, πράγμα που αποδεικνύει την αρνητικότερη έκβασή τους<sup>442,443</sup>.

Η κακή αυτή έκβαση φαίνεται και από τη συχνότερη θεραπευτική χορήγηση πολλών τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων(μεθοτρεξάτη, υδροξυχλωροκίνη, Δ-πενικιλλαμίνη) στους οροθετικούς ασθενείς<sup>325, 444</sup>. Όμως ο αριθμός των φαρμάκων ανά ασθενή ανά έτος χορήγησης και ο αριθμός των ασθενών, που διέκοψαν την αγωγή λόγω αναποτελεσματικότητας και παρενεργειών, δε διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δυο ομάδες.

Συμπερασματικά, η μελέτη δείχνει σημαντικές διαφορές στα κλινικά χαρακτηριστικά των οροθετικών και οροαρνητικών ασθενών με πρώιμη ΡΑ με



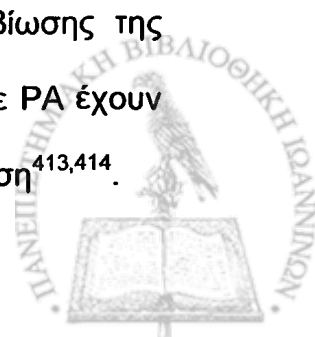
το ρευματοειδή παράγοντα να αποτελεί προγνωστικό δείκτη σοβαρής αρθρικής προσβολής και έκπτωσης της λειτουργικής ικανότητας.

### **Ε. Συζήτηση των ευρημάτων από τη χορήγηση των τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων**

Η μελέτη μας αποδεικνύει ότι η μεθοτρεξάτη παραμένει το φάρμακο με τον καλύτερο βαθμό επιβίωσης σε ασθενείς με πρώιμη ΡΑ στην πορεία του χρόνου. Το 50% των ασθενών συνεχίζει να έχει θεραπευτικό όφελος μετά από 120 μήνες θεραπείας. Σε μελέτη από την Ολλανδία<sup>444</sup>, ο μέσος χρόνος επιβίωσης της μεθοτρεξάτης ήταν 23 μήνες, ενώ οι Wolfe και συν<sup>445</sup> αναφέρουν χρόνο επιβίωσης 53 μηνών. Παρόμοιο χρόνο παρουσιάζει και μελέτη από την Ισπανία<sup>446</sup>.

Οι διαφορές ανάμεσα στη μελέτη μας και σε άλλες οφείλονται πιθανόν στη διαφορετική διάρκεια, ενεργότητα και σοβαρότητα της νόσου, στην προηγούμενη χρήση άλλων φαρμάκων, στη σειρά συνταγογράφησης τους, στη χορήγηση μικρών δόσεων στεροειδών και πιθανόν στη διαφορετικότητα της ιατρικής πρακτικής ανάμεσα στα διάφορα κέντρα.

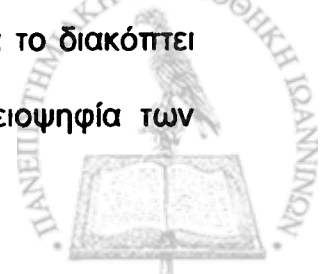
Οι ασθενείς μας θεραπεύτηκαν νωρίς πριν αναπτυχθεί βλάβη οστού και χόνδρου. Δεν υπήρξε επηρεασμός των ποσοστών επιβίωσης των φαρμάκων σε σχέση με τη σειρά με την οποία συνταγογραφήθηκαν. Έτσι φάρμακα με υψηλότερη σειρά χορήγησης όπως η υδροξυχλωροκίνη και η Δ-πενικιλλαμίνη διακόπηκαν νωρίτερα από ότι φάρμακα με χαμηλότερη σειρά, όπως η κυκλοσπορίνη-Α. Μια άλλη ερμηνεία για το μεγάλο χρόνο επιβίωσης της μεθοτρεξάτης στους ασθενείς μας είναι ότι οι Έλληνες ασθενείς με ΡΑ έχουν ηπιότερη νόσο και ανταποκρίνονται καλύτερα στην πρώιμη χορήγηση<sup>413,414</sup>.



Συγκρίνοντας τα ευρήματά μας με άλλων, συμπεραίνεται ότι η μεθοτρεξάτη είχε υψηλό βαθμό δραστικότητας, χαμηλή τοξικότητα και πολύ καλό βαθμό επιβίωσης στο χρόνο<sup>447-448</sup>. Υπάρχει όμως διαφορά στο προφίλ τοξικότητας ανάμεσα στη μελέτη μας και σε άλλες μελέτες, όπως των De La Mata και συν<sup>446</sup>, που αναφέρουν ότι το 37% των ασθενών διακόπτουν το φάρμακο, ενώ τα δικά μας ποσοστά είναι πολύ χαμηλά.

Ένα άλλο σημαντικό εύρημα της μελέτης ήταν ότι η κυκλοσπορίνη-Α ήταν δεύτερη στο χρόνο επιβίωσης μετά την μεθοτρεξάτη. Ο αριθμός των ασθενών, ο χρόνος που το φάρμακο χρησιμοποιείται και η εμπειρία μας με αυτό είναι αισθητά μικρότερα από ότι με άλλα φάρμακα, μια και η κυκλοσπορίνη-Α εισήχθη στη θεραπευτική της ΡΑ στις αρχές της δεκαετίας του 1990. Κατά τη διάρκεια αυτών των ετών το φάρμακο αποδείχθηκε χρήσιμο όχι μόνο στην καταστολή της ενεργότητας της νόσου, αλλά και για τη μείωση του βαθμού της εξέλιξης των ακτινολογικών βλαβών στη ΡΑ<sup>449</sup>. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ήταν δραστικό, καλά ανεκτό και ασφαλές σε μακροχρόνια χορήγησή του στην πρώιμη ΡΑ<sup>263,450</sup>. Πιο πρόσφατα, οι Ferraccioli και συν<sup>451</sup> περιέγραψαν την καλή δραστικότητα και ασφάλειά του καθώς και την αναστολή της εξέλιξης των ακτινολογικών βλαβών μετά από 60 μήνες χορήγησής του.

Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι η κυκλοσπορίνη-Α υπερέχει της Δ-πενικιλλαμίνης, της υδροξυχλωροκίνης και του ενέσιμου χρυσού. Επιπλέον, είχε καλύτερο χρόνο επιβίωσης από τη μεθοτρεξάτη, όσον αφορά τις διακοπές λόγω παρενεργειών, με μόνο λίγους ασθενείς να αναπτύσσουν υπέρταση και υπερπλασία των ούλων και μόνο μία ασθενής να το διακόπτει λόγω νεφρικής ανεπάρκειας. Σε προηγούμενες μελέτες η πλειοψηφία των



ασθενών που θεραπεύτηκαν με κυκλοσπορίνη-A εμφάνισε υψηλά ποσοστά υπέρτασης και νεφρικής δυσλειτουργίας που περιορίζει την εκτίμησή του σε μακροχρόνιες μελέτες. Σε αυτές θεραπεύονταν ασθενείς με σοβαρή, ανθεκτική PA με μακριά διάρκεια νόσου χρησιμοποιώντας υψηλές δόσεις κυκλοσπορίνης-A ( $\geq 5\text{mg/Kg/ημέρα}$ )<sup>452,453</sup>.

Είναι γνωστό ότι οι υψηλές δόσεις οδηγούν σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η λειτουργία αυτή όμως εξαρτάται από πολλούς άλλους παράγοντες, όπως η ίδια η νόσος (που προκαλεί σπειραματονεφρίτιδα, διάμεση νεφρίτιδα και αμυλοείδωση) καθώς και από τη δράση των άλλων τροποποιητικών φαρμάκων και των αντιφλεγμονωδών στη νεφρική λειτουργία<sup>454,455</sup>.

- Οι διαφορές ανάμεσα στα δικά μας ευρήματα τα οποία είναι εξαιρετικά (καλή βιωσιμότητα, λίγες παρενέργειες) και στις άλλες μελέτες οφείλονται πιθανόν στη πρώιμη χορήγηση, στη χαμηλή δόση του φαρμάκου, στην κατασταλτική δράση των στεροειδών που χορηγήθηκαν μαζί και στην κλειστή παρακολούθηση των ασθενών.

Όλα τα άλλα φάρμακα είχαν χαμηλό χρόνο επιβίωσης. Τα περισσότερα διακόπηκαν μετά από λίγους μήνες ή χρόνια λόγω χαμηλής δραστηριότητας (υδροξυχλωροκίνη) ή παρενεργειών (Δ-πενικιλλαμίνη, ενέσιμος χρυσός). Επίσης 60 μήνες μετά τη θεραπεία μόνο το 10-20% των ασθενών που ελάμβαναν υδροξυχλωροκίνη, Δ-Πενικιλλαμίνη ή ενέσιμο χρυσό συνέχισαν τη θεραπεία. Αυτά τα ευρήματα είναι σε συμφωνία με άλλες μελέτες που δείχνουν ότι η Δ-πενικιλλαμίνη και ο ενέσιμος χρυσός έχουν πολλές παρενέργειες<sup>456</sup>.

Διαφοροποιήσεις στην επιλογή των φαρμάκων που χορηγούνται στη PA έχουν περιγραφεί<sup>457-460</sup>. Πολλοί παράμετροι έχουν ενοχοποιηθεί. Πολλοί ιατροί



δείχνουν εξοικειωμένοι με κάποιο ειδικό φάρμακο. Άλλοι χρησιμοποιούν λιγότερο τοξικά φάρμακα ή φάρμακα με έντονη ανοσοκατασταλτική δράση (μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη-Α, αζαθειοπρίνη) σε προχωρημένη ή ανθεκτική νόσο.

Στη μελέτη οι ασθενείς διαγνώστηκαν και παρακολούθηθηκαν σε Πανεπιστημιακό κέντρο με εξοικείωση στη θεραπευτική της νόσου. Τα πρώτα χρόνια ακολουθήθηκε η κλασική θεραπευτική πυραμίδα<sup>461</sup>. Το γεγονός ότι η υδροξυχλωροκίνη ήταν ένα από τα πιο δημοφιλή φάρμακα οφείλεται στην πρακτική αυτής της πυραμίδας που υπαγόρευε τη χρήση του ηπιότερου φαρμάκου στην έναρξη της αγωγής. Για τον ίδιο λόγο χορηγήθηκε και η Δ-πενικιλλαμίνη που χορηγήθηκε κυρίως τη δεκαετία του 1980. Την εποχή εκείνη, η μεθοτρεξάτη θεωρούνταν πολύ τοξική και δινόταν προσεκτικά μόνο μετά από αποτυχία των άλλων φαρμάκων. Η τακτική αυτή άλλαξε στη δεκαετία του 1990 όταν αποδείχθηκε ότι η μεθοτρεξάτη ήταν καλά ανεκτή και με χαμηλή τοξικότητα, με αποτέλεσμα να γίνει το δημοφιλέστερο μέχρι σήμερα φάρμακο στην αγωγή της ΡΑ. Τότε άρχισε σταδιακά και η χρήση της κυκλοσπορίνης-Α.

Συμπερασματικά, υπάρχει εμφανής διαφορά στο χρόνο επιβίωσης ανάμεσα στα διάφορα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην πρώιμη ΡΑ. Η μεθοτρεξάτη παραμένει το φάρμακο με το μεγαλύτερο χρόνο χορήγησης ακολουθούμενη από την κυκλοσπορίνη-Α. Ασθενείς που ελάμβαναν μονοθεραπεία εμφανίζουν χαμηλή βιωσιμότητα του φαρμάκου αυτού μετά από 6-7 έτη χορήγησης. Η συνδυασμένη θεραπεία με μεθοτρεξάτη και κυκλοσπορίνη-Α βελτιώνει την ανταπόκριση της νόσου μετά από το σημείο αυτό.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η μέση ηλικία των Ελλήνων ασθενών με πρώιμη ΡΑ ήταν 51,6 έτη και η αναλογία ανδρών-γυναικών ήταν 1:2,5. Η αναλογία αυτή ήταν μεγαλύτερη στις νέες ηλικίες και έδειχνε να εξισώνεται στους ηλικιωμένους. Στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών η νόσος άρχισε με τη μορφή της συμμετρικής πολυαρθρίτιδας των πηγεοκαρπικών αρθρώσεων και των μικρών αρθρώσεων των άκρων χειρών.

2. Οι ασθενείς εμφάνισαν χαμηλά ποσοστά εξωαρθρικών εκδηλώσεων με συχνότερες αυτών την αναιμία και το σύνδρομο Sjögren. Τα ρευματικά οζίδια συνδυαζόταν σχεδόν απόλυτα με την παρουσία του ρευματοειδούς παράγοντα.

3. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφάνισαν σοβαρότερη πολυαρθρική προσβολή κατά την έναρξη της νόσου και έλαβαν συχνότερα στεροειδή. Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην έκβαση της νόσου σε σχέση με την ηλικία των ασθενών.

4. Οι γυναίκες εμφάνισαν νωρίτερα τη νόσο σε σχέση με τους άνδρες, παρακολουθήθηκαν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο ιατρείο ενώ έλαβαν συχνότερα υδροξυχλωροκίνη. Πάραυτα το φύλο δεν έδειξε να επηρεάζει την έκβαση της νόσου.

5. Οι οροθετικοί ασθενείς εμφάνισαν συχνότερα των οροαρνητικών έναρξη νόσου με τη μορφή της πολυαρθρίτιδας των άκρων χειρών και παρακολουθήθηκαν για μεγαλύτερο διάστημα στο ιατρείο. Επίσης είχαν χειρότερη έκβαση όσον αφορά τις κλινικές και ακτινολογικές παραμέτρους εκτίμησης της νόσου, μεγαλύτερη επιβάρυνση της λειτουργικής τους



ικανότητας και θεραπεύτηκαν συχνότερα με τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα. Η παρουσία του ρευματοειδούς παράγοντα απεδείχθη κακός προγνωστικός παράγοντας στην έκβαση ασθενών με πρώιμη ΡΑ.

6. Η μεθοτρεξάτη υπήρξε ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος θεραπευτικός παράγοντας. Η μεθοτρεξάτη και η κυκλοσπορίνη ήταν τα φάρμακα με τη μεγαλύτερη επιβίωση στη θεραπεία ασθενών με πρώιμη ΡΑ ανεξάρτητα από το λόγο διακοπής(αναποτελεσματικότητα ή παρενέργεια). Η υδροξυχλωροκίνη απεδείχθη αναποτελεσματική, ενώ ο χρυσός και η Δ-πενικιλλαμίνη διακόπηκαν συχνότερα λόγω παρενεργειών.





## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Ρευματοειδής αρθρίτιδα(RA) είναι μια χρόνια, συστηματική, φλεγμονώδης αυτοάνοση νόσος αγνώστου αιτιολογίας με ποικίλη πορεία και έκβαση. Οι εκδηλώσεις της νόσου είναι αποτέλεσμα χρόνιας, καταστροφικής, φλεγμονώδους διεργασίας, που προσβάλλει τον αρθρικό υμένα και άλλους εξω-αρθρικούς ιστούς, οδηγώντας σε οργανική ανεπάρκεια. Η αντιμετώπιση των ασθενών με RA απαιτεί, εκτός των άλλων, τη γνώση και τον προσδιορισμό των προδιαθεσικών παραγόντων που καθορίζουν την έκφραση και πορεία της.

Παλαιότερες μελέτες έδειξαν πως η σοβαρότητα και η έκβαση της νόσου επηρεάζεται από μια ποικιλία παραγόντων όπως το φύλο, η φυλή, η ηλικία κατά την έναρξη της νόσου, η διάρκειά της, οι αρθρικοί δείκτες για πόνο και οίδημα, οι συστηματικές εκδηλώσεις και οι ακτινολογικές αλλοιώσεις. Επιπλέον, οι τιμές των πρωτεϊνών οξείας φάσης(TKE, CRP), η παρουσία του ΡΓΠ καθώς και ο HLA φαινότυπος επηρεάζουν επίσης την έκφρασή της.

Από άλλες μελέτες φαίνεται ότι η RA στους Μεσογειακούς λαούς είναι ηπιότερη σε σχέση με χώρες της Βορείου Ευρώπης. Διαιτητικοί, περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες σχετίζονται με την ηπιότερη αυτή μορφή, κλινική έκφραση της οποίας είναι η μικρότερη αρθρική και συστηματική προσβολή και οι λιγότερες ακτινολογικές αλλοιώσεις. Επιπλέον, χαμηλότερα ποσοστά επίπτωσης και επιπολασμού καθώς και χαμηλή συχνότητα του HLA-DRB1 βρέθηκαν σε Έλληνες ασθενείς με RA.

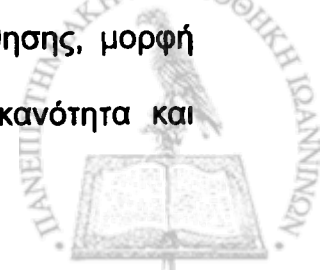
Η RA είναι χρόνια νόσος και απαιτεί μακρόχρονη θεραπεία. Τα καλούμενα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα επηρεάζουν την πορεία της



νόσου και καθυστερούν την αρθρική και οστική καταστροφή. Επικουρικά, μικρές δόσεις στεροειδών τροποποιούν την πορεία της νόσου. Όλα αυτά τα φάρμακα διαφέρουν στις τροποποιητικές τους ιδιότητες και στο προφίλ τοξικότητάς τους. Έτσι, πρέπει να γνωρίζουμε ποια από αυτά είναι τα πιο δραστικά και για πόσο χρόνο, ποια τα πιο τοξικά και ποια έχουν τις συχνότερες και πιο επικίνδυνες παρενέργειες. Στην παρούσα μελέτη διερευνούμε:

1. Την έκφραση της νόσου σε Έλληνες ασθενείς με πρώιμη ΡΑ.
2. Αν η ηλικία κατά την έναρξη της νόσου, το φύλο και ο ΡΠ αποτελούν ξεχωριστές παράμετροι για την έκφραση, πρόγνωση και έκβαση της.
3. Την δραστικότητα, τοξικότητα και βιωσιμότητα των φαρμάκων που έλαβαν οι ασθενείς με πρώιμη ΡΑ.

Μελετήθηκε η πορεία και έκβαση 438 ασθενών με πρώιμη ΡΑ(διάρκεια νόσου μικρότερη από ένα έτος) από το σύνολο των 1271 ασθενών με ΡΑ που παρακολουθήθηκαν στο Ρευματολογικό Τμήμα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, ανάμεσα στα έτη 1981-2000. Όλοι οι ασθενείς εκπλήρωναν τα κριτήρια του ACR για τη νόσο. Τα αρχεία των ασθενών ανασκοπήθηκαν αναδρομικά και καταγράφηκαν τα δημογραφικά, κλινικά, εργαστηριακά, ακτινολογικά και θεραπευτικά στοιχεία τους στην αρχή, σε καθορισμένα μεσοδιαστήματα και στο τέλος της παρακολούθησης. Τα στοιχεία αυτά τοποθετήθηκαν και αναλύθηκαν από υπολογιστική βάση δεδομένων. Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει τροποποιητικά της νόσου φάρμακα ή στεροειδή πριν την εισαγωγή στη μελέτη. Οι ακόλουθοι παράμετροι καταγράφηκαν για κάθε ασθενή: φύλο, ηλικία κατά τη διάγνωση, διάρκεια παρακολούθησης, μορφή της αρθρικής προσβολής, πρωινή δυσκαμψία, συσφιγκτική ικανότητα και



αρθρικός δείκτης για πόνο και οίδημα. Όλοι οι ασθενείς είχαν ακτινογραφίες άκρων χειρών και ποδών κατά τη διάγνωση και στο τέλος της παρακολούθησης οι οποίες βαθμολογήθηκαν με το σύστημα Steinbrocker. Επίσης καταγράφηκαν οι εργαστηριακές παράμετροι, όπως η CRP, η ΤΚΕ και ο ΡΠ. Στο τέλος της παρακολούθησης εκτιμήθηκε η λειτουργική κατάσταση των ασθενών με βάση το σύστημα μέτρησης κατά ACR(στάδια I-IV), όπως επίσης η σφαιρική εκτίμηση ασθενούς και ιατρού για τη νόσο με το σύστημα των τεσσάρων σημείων. Μελετήθηκε επίσης το είδος των φαρμάκων, η σειρά με την οποία επιλέχθηκαν(1<sup>η</sup>, 2<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, κλπ.), το διάστημα χορήγησής τους και οι αιτίες της διακοπής τους (αναποτελεσματικότητα, παρενέργειες).

Η μέση ηλικία των Ελλήνων ασθενών με πρώιμη ΡΑ ήταν 51,6 έτη και η αναλογία ανδρών:γυναικών ήταν 1:2,5. Η αναλογία αυτή ήταν μεγαλύτερη στις νέες ηλικίες(1:3) και έδειχνε να εξισώνεται(1:1,4) στους ηλικιωμένους. Στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών(90%) η νόσος άρχισε με τη μορφή της συμμετρικής πολυαρθρίτιδας των πηχεοκαρπικών αρθρώσεων και των μικρών αρθρώσεων των άκρων χειρών. Οι Έλληνες ασθενείς εμφάνισαν χαμηλά ποσοστά εξωαρθρικών εκδηλώσεων της ΡΑ με συχνότερες αυτών την αναιμία(28,9%) και το σύνδρομο Sjögren(25,3%). Το χαμηλό ποσοστό ρευματικών οζιδίων(9,8%) συνδυαζόταν σχεδόν απόλυτα με τη παρουσία του ρευματοειδούς παράγοντα. Μετά από 4,6 έτη παρακολούθησης κατά Μ.Ο. μόνο το 13% των ασθενών εμφάνισε σοβαρές ακτινολογικές βλάβες και η πλειοψηφία των ασθενών βρισκόταν σε καλό έως πολύ καλό λειτουργικό στάδιο.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφάνισαν σοβαρότερη πολυαρθρική προσβολή στην έναρξη της νόσου και έλαβαν συχνότερα στεροειδή . Δε διαπιστώθηκαν



διαφορές κατά την έκβαση της νόσου σε σχέση με την ηλικία των ασθενών. Οι γυναίκες εμφάνισαν νωρίτερα τη νόσο σε σχέση με τους άνδρες (κατά Μ.Ο. 6 έτη), παρακολουθήθηκαν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο ιατρείο ενώ έλαβαν συχνότερα υδροξυχλωροκίνη. Δε διαπιστώθηκαν διαφορές στην έκβαση της νόσου σε σχέση με το φύλο των ασθενών.

Το 60% των ασθενών ήταν θετικοί στο ρευματοειδή παράγοντα. Οι οροθετικοί ασθενείς εμφάνισαν συχνότερα των οροαρνητικών έναρξη νόσου με τη μορφή της πολυαρθρίτιδας των άκρων χειρών και παρακολουθήθηκαν για μεγαλύτερο διάστημα στο ιατρείο. Επίσης είχαν χειρότερη έκβαση όσον αφορά τις κλινικές και ακτινολογικές παραμέτρους εκτίμησης της νόσου, μεγαλύτερη επιβάρυνση της λειτουργικής τους ικανότητας και θεραπεύτηκαν συχνότερα με τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα. Η παρουσία του ρευματοειδούς παράγοντα απεδείχθη κακός προγνωστικός παράγοντας στην έκβαση ασθενών με πρώιμη ΡΑ.

Η μεθοτρεξάτη υπήρξε ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος θεραπευτικός παράγοντας. Μαζί με την κυκλοσπορίνη ήταν τα φάρμακα με τη μεγαλύτερη επιβίωση στη θεραπεία ασθενών με πρώιμη ΡΑ ανεξάρτητα από το λόγο διακοπής (αναποτελεσματικότητα ή παρενέργεια). Η υδροξυχλωροκίνη απεδείχθη αναποτελεσματική, ενώ ο χρυσός και η Δ-πενικιλλαμίνη διακόπηκαν συχνότερα λόγω παρενεργειών.





**UNIVERSITY OF IOANNINA  
MEDICAL SCHOOL  
DEPARTMENT OF MEDICINE  
DIVISION OF RHEUMATOLOGY  
Director: Alexandros A. Drosos, MD, FACR,  
Prof. of Medicine/Rheumatology**

## **RHEUMATOID ARTHRITIS AND ITS SUBGROUPS**

**IOANNIS AP. PAPADOPOULOS  
RHEUMATOLOGIST**

**IOANNINA 2004**



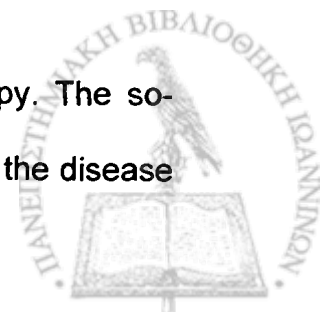
## SUMMARY

Rheumatoid arthritis(RA) is an chronic, systemic, inflammatory autoimmune disease of unknown etiology with variable course and outcome among patients. Disease manifestations are caused by a chronic, destructive, inflammatory response that primarily affects the synovial membrane but can also target extraarticular tissues, regarding in organ failure. Improvement of the current treatment of RA patients will require the identification of factors that modulate the expression and progression of the disease.

Previous studies have shown that disease severity and outcome could be influenced by a variety of factors such gender, race, age at disease onset, duration of disease, joint score for pain and swelling, systemic manifestations and radiological changes. Furthermore, the values of the acute phase reactants(erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein), the presence of rheumatoid factor(RF) and the HLA phenotype may also influence disease expression and outcome.

Previous studies suggest that RA in Mediterranean countries is a milder disease compared to Northern European countries. Dietary, environmental and genetic factors may contribute to this milder form of the disease which is expressed clinically with less joint and systemic involvement as well radiographically with less severe joint damage. In addition, a lower incidence and prevalence of RA were found and a lower frequency of the HLA-DRB1 motif was present in Greek patients.

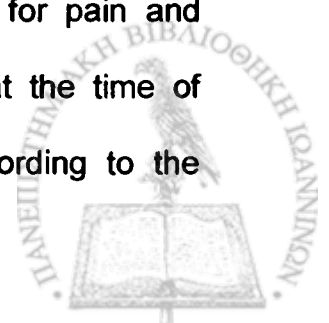
RA is a chronic disease that demands longstanding therapy. The so-called disease modifying antirheumatic drugs(DMARDs) influence the disease



process and also slow down joint and bone destruction. In addition, small doses of steroids may also modify the disease process. All these drugs differ with respect to their disease modifying properties and their toxicity profile. Thus, we must know which drugs are most effective and for how long, which is the most toxic and which of them have the most frequent and hazardous side effects. In the present study we investigated:

1. the disease expression of Greek patients with early RA
2. if the age at disease onset, sex and seropositivity for RF comprises separate parameter for disease expression, prognosis, and outcome in early RA
3. the effectiveness, toxicity, and drug survival of patients with early RA.

The course and outcome of 438 patients with early RA (disease duration less than one year) were studied from a total of 1271 patients with RA followed up at the Rheumatology Department of the University Hospital of Ioannina between 1981-2000. All patients fulfilled the American College of Rheumatology (ACR) criteria for RA. The patients records were reviewed retrospectively and data concerning the demographic, clinical, laboratory and radiological parameters as well as the treatment were recorded in a computer database for the time of diagnosis at the end of follow-up period, and at regular intervals in between. The patients selected had not used DMARDs or steroids prior to diagnosis. The following parameters were recorded for each patient: gender, age at diagnosis, duration of follow-up, distribution of joint involvement, morning stiffness, grip strength and joint count for pain and swelling. All patients had wrist, hand and feet radiographs at the time of diagnosis and at the last follow-up, which were scored according to the



Steinbrocker's grading system. Laboratory parameters such as CRP, ESR, and RF were recorded. Functional ability of the patients was measured at the last follow-up according to the ACR functional ability grading system (stages I-IV) as well as the global evaluation of the disease by both patient and physician graded on a 4-point scale. Finally the different DMARDs used as well as the length of administration were studied. Data concerning medication use at 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, prescription, etc. (start date, stop date, reason for changes: inefficacy, side effects) were all recorded.

The mean age of Greek patients with early RA was 51.6 years and the male:female ratio was 1:2.5. This ratio was greater in young patients (1:3) and practically equal in the elderly (1:1.4). In most patients (>90%) the disease began with symmetric polyarthritis of the wrists and hands. The percentage of the extraarticular manifestations in the Greek patients was low. Anemia (28.9%), Sjögren syndrome (25.3%) and nodules (9.8%) in association with RF was the most often of them. After a median follow-up time of 4.6 years only 13% of patients had severe radiological changes and most patients had good and very good functional ability.

The elderly patients show a higher frequency of polyarthritis at the onset of disease and a most frequent use of steroids. There are no significant differences in the outcome of the disease when comparing the age at disease onset. The age at disease onset was significantly lower for women than for men (6 years about). Women were found to have a significantly longer duration of follow-up in the outpatient clinic and use most frequent hydroxychloroquine. There are no significant differences in the outcome of the disease when comparing the sex at disease onset.





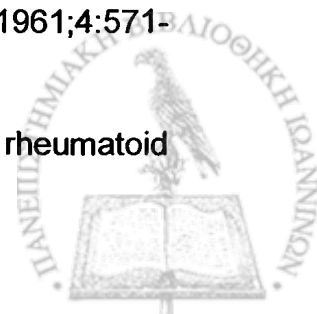
60% of patients was seropositive for RF. Seropositive patients showed a significant difference in the presence of polyarthritis at disease onset. Also they were found to have a significantly longer duration of follow-up in the outpatient clinic. Seropositive patients show a more severe clinical and radiological picture, lower functional ability and a great number of them were treated with DMARDs. In conclusion, RF was a prognostic indicator of more severe involvement in the outcome of the disease.

Methotrexate was the most popular drug. The longest drug survival was seen in Methotrexate treated patients, followed by Cyclosporine-A, without significant differences between them. The main causes for drug discontinuation were drug inefficacy (Hydroxychloroquine), followed by adverse drug reactions (D-Penicillamine, gold).

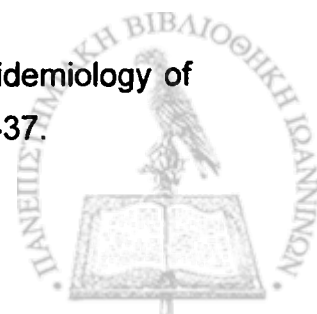


## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

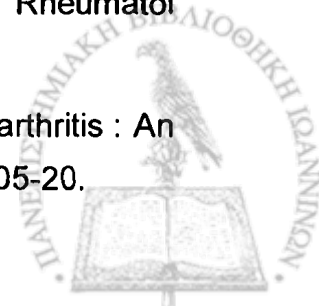
1. Short CL, Bauer W, Reynolds WS(1957) eds. Rheumatoid Arthritis. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts.
2. Rheumatoid arthritis, Etiology, Diagnosis and Treatment. Edited by PD Utsinger, NJ Zvaifler, GE Ehrlich. Philadelphia, JB Lippincott CO, pp 1985;1-934.
3. Harris ED Jr. Mechanisms of disease: Rheumatoid arthritis – pathophysiology and implication for therapy. NEJM 1990;322:1277-89.
4. Rothschild BM, Turner KR, Deluca MA. Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the late archaic period of Alabama. Science 1988;241:1498-501.
5. Dieppe PA. Did Galen describe rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 1988;47:84-5.
6. Caughey DE. The arthritis of Constantin IX. Ann Rheum Dis 1974;33:77-80.
7. Dedueker J. Arthritis in Flemish paintings(1400-1700). Br Med J 1977;1:1203-5.
8. Fraser KJ. Anglo-French contributions to the recognition of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1982;41:335-43.
9. Short CL. The antiquity of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1974;17:193-205.
10. Garrod A. A Treatise on Gout and Rheumatic Gout. London, Longman Green, 1876
11. Benedek TG. Subcutaneous nodules and the differentiation of rheumatoid arthritis from rheumatic fever. Semin Arthritis Rheum 1984;13:305-321.
12. Sort CL. Rheumatoid arthritis: historical aspects. J Chron Dis 1959;10:367-387.
13. Ragan C. The history of the rheumatic factor. Arthritis Rheum 1961;4:571-73.
14. Parish LC. A historical approach to the nomenclature of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1963;6:138-58



15. Ropes MW, Bennett GA, Cobb S, et al. 1958 revision of the diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1958;9:1175-6.
16. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
17. Anonymous. Proposed diagnostic criteria for use in population studies. In: Kellgren JH, Jeffrey MR, Ball J eds. *The epidemiology of chronic rheumatism Volume I*, Philadelphia: FA Davis Co, 1963;324-6.
18. Bennett PH, Burch TA. New York Symposium on Population Studies in the Rheumatic Diseases: New Diagnostic Criteria. *Bull Rheum Dis* 1967;17:453-58.
19. Gabriel SE. The sensitivity and specificity of computerized databases for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:831-3.
20. Hochberg MC, Spector TD. Epidemiology of rheumatoid arthritis. Update. *Epidemiol Rev* 1990;33:1042-46.
21. Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol* 1994;33:735-39.
22. Willes N, Symmons DP, Harrison B, et al. Estimating the incidence of rheumatoid arthritis: Trying to hit a moving target? *Arthritis Rheum* 1999;42:1339-46.
23. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM: The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, MN, 1955-1985. *Arthritis Rheum* 1999;42:415-20.
24. Jacobsson LTH, Hanson RL, Knowler WC, et al. Decreasing incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians over a twenty-five-year period, *Arthritis Rheum* 1994;37:1158-65.
25. Linos A, Worthington JW, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester Minnesota: A study of incidence, prevalence and mortality. *Am J Epidemiol* 1980;111:87-98.
26. Spector TD. Rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, ed. *Epidemiology of rheumatic Diseases*. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990;16:513-37.



27. Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, Psychos DN, Katsaraki A, Papadopoulou IA, Dimou G, Siozos C. Epidemiology of Adult Rheumatoid Arthritis in Northwest Greece 1987-1995. *J Rheumatol* 1997;24:2129-33.
28. Kvien TK, Glennas A, Knudsrød OG, et al: The prevalence and severity of rheumatoid arthritis in Oslo. Results from a county register and a population survey. *Scand J Rheumatol* 1997;26:412-18
29. Stojanovic R, Vlajinac H, Palic-Obradovic D, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Belgrad, Yugoslavia. *Br J Rheumatol* 1998;37:729-32.
30. Cimmino MA. Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy. The Chiavari study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:315-318.
31. Boyer GS, Benevolenskaya LI, Templin DW, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in circumpolar native populations. *J Rheumatol* 1998;25:23-29.
32. Aho K, Kaipiainen-Seppänen O, Heliovaara M, et al. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Finland. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:325-34.
33. Willkens RF, Blandau RL, Aoyama DT, et al. Studies of rheumatoid arthritis among a tribe of Northwest Indians. *J Rheumatol* 1976;3:9-14.
34. Harvey J, Arnett FC, Bias WB, et al: Heterogeneity of HLA-DR4 in the rheumatoid arthritis of a Chippewa band. *J Rheumatol* 1981;8:797-803.
35. Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, et al: High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. *Am J Epidemiol* 1989;129:1170-78.
36. Silman AJ, Ollier W, Holligan S, et al: Absence of rheumatoid arthritis in a rural Nigerian population. *J Rheumatol* 1993;20:618-22.
37. Darmawan J, Muirden KD, Valkenburg HA, et al: The epidemiology of rheumatoid arthritis in Indonesia. 1993;32:537-40.
38. Lau E, Simmons D, Bankhead C, et al. Low prevalence of rheumatoid arthritis in the suburbanized Chinese of Hong Kong. *J Rheumatol* 1993;20:1133-37.
39. Pugner K, Scott D, Holmes J, et al. The costs of rheumatoid arthritis : An international long-term view. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:305-20.



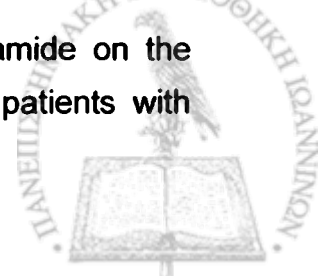
40. Sokka T, Kautiainen H, Mottonen T, et al. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *J Rheumatol* 1999;26:1681-85.
41. Grimstadt-Kvalvik A: mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Europe* 1996;25:9-14.
42. Vandenbroucke J, Hazevoet H, Cats A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: A 25 year prospective follow up. *J Rheumatol* 1984;11:158-61.
43. Jacobsson LTH, Knowler WC, Pillemer S, et al. Rheumatoid arthritis and mortality: A longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum* 1993;36:1045-53.
44. Prior P, Symmons DPM, Scott DL, et al. Cause of death in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1984;23:92-99.
45. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94.
46. Coste J, Jouglu E: Mortality of rheumatoid arthritis in France, 1970-1990, *Int J Epidemiol* 1994;23:545-552.
47. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM : Mortality in rheumatoid arthritis : Have we made an impact in 4 decades ? *J Rheumatol* 1999;26:2529-33.
48. Atwater E, Jacox R. The death certificate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1967;10:259.
49. Alleback P, Ahlbom A, Allander E. Increased mortality among persons with rheumatoid arthritis, but where RA does not appear on death certificate. *J Rheumatol* 1981;10:301-6.
50. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM : Comorbidity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:2475-79.
51. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997;24:445-51.
52. Pincus T, Callahan LF. The «side effects» of rheumatoid arthritis: Joint destruction disability and early mortality(Review). *Br J Rheumatol* 1993;1:28-37.



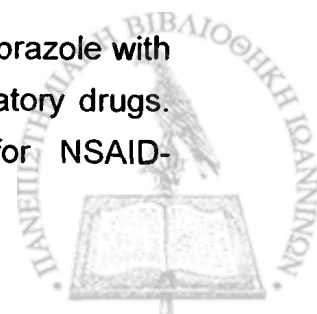
53. Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:123-51.
54. Symmons P, Jones M, Scott D, et al. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: Early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998;25:1072-77.
55. Pincus T, Callahan L. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously-predictive markers, socio-economic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986;13:841-45.
56. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, et al. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. 1989;76:71-77.
57. Bacon P, Kitis G. The significance of vascular inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:621-23.
58. Ridker P, Cushman M, Stampfer M, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-79.
59. Torzewski J, Bowyer D, Waltenberger J, et al. Processes in atherogenesis. Complement activation. *Atherosclerosis* 1997;132:131-38.
60. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer D, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 1998;18:1386-92.
61. Park Y, Lee S, Suh C, et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1701-4.
62. Johnson A. NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance? *Drug Saf* 1997;17:277-89.
63. Lipsky p, Brooks P, Crofford L, et al. Unresolved issues in the role of cyclooxygenase-2 in normal physiologic processes and disease. *Ann Intern Med* 2000;160:913-20.
64. Duell P, Malinow M. Homocysteine: An important risk factor for atherosclerotic vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:28-34.



65. Bunout D, Garrido A, Suazo M, et al. Effects of supplementation with folic acid and antioxidant vitamins on homocysteine levels and LDL oxidation in coronary patients. *Nutrition* 2000;16:107-10.
66. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, et al. The effects of cigarette smoking on rheumatoid arthritis disease severity. *Ann Rheum Dis* 1997;56:463-69.
67. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:630-37.
68. Eriksson M. Rheumatoid arthritis as a risk factor for multiple myeloma. A case control study. *Eur J Cancer* 1993;29A:259-63.
69. Macfarlane G, Black R. Rheumatoid arthritis and lymphatic cancer. *Eur J Cancer* 1996;32:1630-32.
70. Prior P, Symmons D, Hawkins C, et al. Cancer morbidity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984;43:128-31.
71. Georgescu L, Paget S. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis. What is the evidence of a link with methotrexate? *Drug Saf* 1999;20:475-87.
72. Shirai T, Hirose S, Okada T, et al. CD+5 B cells in autoimmune disease and lymphoid malignancy. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;59:173-86.
73. Young C, Adamson TI, Vaughan J, et al. Immunohistological characterization of synovial membrane lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:32-39.
74. Kahan A, Amor B, et al. Different defects of T cell regulation of Epstein-Barr virus-induced B cell activation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985;28:961-70.
75. Nalesnik M, Makowka L, Starzl T. The diagnosis and treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Curr Probl Surg* 1988;25:367-72.
76. Silman A, Petrie J, Hazelman B, et al. Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: A 20 year follow up study. *Ann Rheum Dis* 1998;47:988-92.
77. Radis C, Kahl L, Baker G, et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with



- rheumatoid arthritis: A 20 -year follow-up study. *Arthritis Rheum* 1995;38:1120-27.
78. Giovannuci E, Egan K, Hunter D, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995;333:609-14.
  79. Gridley G, McLaughlin J, Ekbohm A, et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:307-11.
  80. Mitchell D, Spitz P, Yoyng D, et al. Survival, prognosis, and cause of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:706-14.
  81. Bridges S, Lopez-Mendes A, Han k, et al. Should methotrexate be discontinued before elective orthopaedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1991;18:984-88.
  82. Boerbooms A, Derstens P, van Loenhout J, et al. Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:411-21.
  83. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989;11:954-63.
  84. Maini R, St Clair E, Breedveld F, et al. Infliximab(chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-39.
  85. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: Role of noncorticosteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991;114:735-40.
  86. Messer J, Reitman D, Sacks HS, et al. Association of adenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1983;309:21-24.
  87. Silverstein f, Graham D, Senior J, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern med* 1995;123:241-49.
  88. Yeomans n, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-

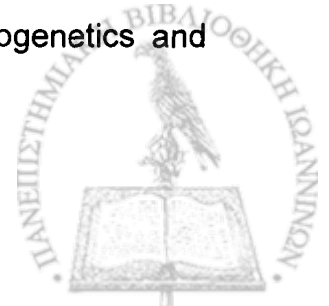




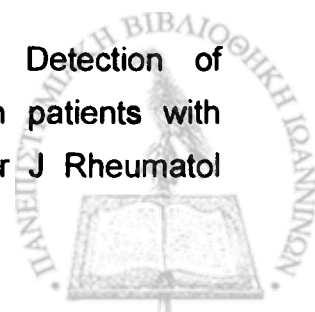
- Associated Ulcer Treatment(ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
89. Michel BA, Bloch DA, Fries JF. Predictors of fractures in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:804-8.
  90. Silverman S, Mason J, Greenvald M, et al. Quality of life after osteoporotic vertebral fracture(abstract). *Arthritis Rheum* 1993; 36(suppl):S122
  91. Silverman S. The clinical consequences of vertebral compression fracture. *Bone* 1992;13(suppl):S27-31.
  92. Eastgate J, Wood N, DiGiovine F, et al. Correlation of plasma interleukin-1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1988;2:706-9.
  93. Manolagas S, Weinstein R. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999;14:1061-66.
  94. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al. Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1055-59.
  95. Hall GM, Spector TD, Griffin JA, et al. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 1993;36:1510-16.
  96. Hochberg M, Ross P, Black D, et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1246-54.
  97. Wasnich R, Miller P. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:231-36.
  98. Reid D, Hughes R, Laan R, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: A randomised trial. *J Bone miner Res* 2000;15:1006-13.
  99. Saag KG, Emkey R, Schnitzer T, et al. Alendronate for the treatment and prevention of glucocorticoid –induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292-299.



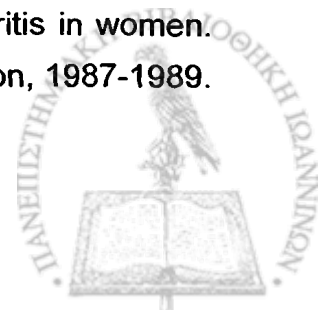
100. Struys A, Snelder AA, Mulder H. Cyclical etidronate reverses bone loss of the spine and proximal femur in patients with established corticosteroid-induced osteoporosis. *Am J Med* 1995;99:235-42.
101. Deighton CM, Cavanagh G, Rigby AS, et al. Both inherited HLA-haplotypes are important in the predisposition to rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;32:893-98.
102. Hochberg MC. Adult and juvenile rheumatoid arthritis. Current epidemiologic concepts. *Epidemiol Rev* 1981 ;3 :27-44.
103. Go RCP, Alarcon GS, Acton RT, et al. Analyses of HLA linkage in white families with multiple cases of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1115-23.
104. Jawaheer D, Thomson W, MacGregor AJ, et al. «Homozygosity». For the HLA-DR shared epitopes contributes the highest risk for rheumatoid arthritis concordance in identical twins. *Arthritis Rheum* 1994;37:681-86.
105. Gregerson P, Silver J, Winchester R. The shared epitope hypothesis: An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13.
106. Nepom GT, Hansen JA, Nepom BS. The molecular basis for HLA class II associations with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol* 1987;7:1-7.
107. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1978;298:869-71.
108. Senglias J, Li EK, Cohen MG, et al. Linkage between rheumatoid arthritis susceptibility and the presence of HLA-DR4 and DRB allelic third hypervariable region sequences in Southern Chinese persons. *Arthritis Rheum* 1992;35:163-7
109. Weyand CM, Goronzy JJ. Prognosis in rheumatoid arthritis Applying new technologies to old questions. *J Rheumatol* 1993;20:1817-20.
110. Weyand CM, Goronzy JJ. Seropositive rheumatoid arthritis is associated with T-cell epitopes encoded within the third hypervariable region of the HLA-DR4 haplotype. In Dupont BI(ed): *Immunobiology of HLA. Immunogenetics and Histocompatibility*, New York, Springer-Verlag 1989;422.



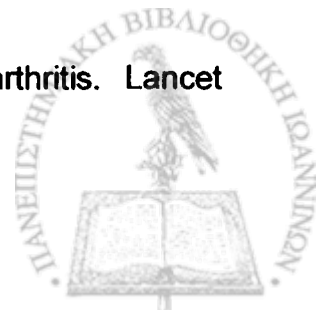
111. Wordsworth BP, Lanchbury JSS, Sakkas LL, et al. HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region. *Proc Natl Acad Sci* 1989;86:10049-53.
112. Van Zeben D, Hazes JMW, Zwinderman AH, et al. Association of HLA-DR4 with more progressive disease course in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:822-30.
113. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, et al. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1992;117:801-6.
114. Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ. Homozygosity for the HLA\_DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1992;89:2033-9.
115. Nepom GT, Nepom BS. Prediction of susceptibility to rheumatoid arthritis by human leucocyte antigen genotyping. *RheumDis Clin North Am* 1992;18:785-92.
116. Papasteriades CA, Kappou ID, Skopouli FN, Barla NM, Fostiropoulos GA, Moutsopoulos HM. Lack of HLA-antigen association in Greek rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* 1985;5:201-3.
117. Boki KA, Panayi GS, Vaughan RW, et al. HLA class II sequence polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in Greeks. The HLA-DRB shared-epitope hypothesis accounts for the disease in only a minority of Greek patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:749-55.
118. Williams MH, Brostoff J, Roitt IM. Possible role of mycoplasma fermentans in pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1970;2:277-80.
119. Bartholomew LE. Isolation and characterization of mycoplasma (PPLO) from patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and Reiter's syndrome. *Arthritis Rheum* 1965;8:376-88.
120. Guerin B, Arfi S, Numeric P, et al. Polyarthritis in HTLV-1 infected patients: a review of 17 cases. *Rev Rhum Engl Ed* 1995;62:21-8.
121. Newkirk MM, Watanabe Duffy KN, Leclerc J, et al. Detection of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and herpes virus 6 in patients with rheumatoid arthritis with or without Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1994;33:317-22.



122. Harrison B, Silman A, Barrett E, et al. Low frequency of recent parvovirus infection in a population-based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1998;57:375-77.
123. Silman A, Bankhead C, Rowlingson B, et al. Do new cases of rheumatoid arthritis cluster in time or in space? *Int J Epidemiol* 1997;26:628-34.
124. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:513-37.
125. Hochberg MC, Spector TD. Epidemiology of rheumatoid arthritis: Update. *Epidemiol Rev* 1990;12:247-52.
126. Markenson JA. Worldwide trends in the socioeconomic impact and long-term prognosis of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:4-12.
127. Garrod AE. *A Treatise of Rheumatism and Rheumatoid Arthritis*. London, Charles Griffin, 1890.
128. Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic(infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis and intermittent hydrarthrosis. *Proc staff Meeting. Mayo Clin* 1998;16:161-7.
129. Quinn C, Mulpeter K, Casey EB, et al. Changes in levels of IgM RF and alpha 2 PAG correlate with increased disease activity in rheumatoid arthritis during the puerperium. *Scand J Rheumatol* 1993;22:273-9.
130. Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, et al. Synthesis of T-helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol* 1993;151:4562.
131. Rademacher TW, Williams P, Dwek RA. A galactosyl glycoforms of IgG autoantibodies are pathogenic. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:6123-7
132. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, et al. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy: Induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J med* 1993;329:466-71.
133. Brennan P, Bankhead C, Silman A, et al. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: Results from a primary care-based incident case-control study. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:817-23.
134. Dudowson CE, Köepsell TD, Voigt LF, et al. Rheumatoid arthritis in women. Incidence rates in group health cooperative, Seattle, Washington, 1987-1989. *Arthritis Rheum* 1991;34:1502-7.



135. Deighton CM, Sykes H, Walker DJ. Rheumatoid arthritis, HLA identity and age at menarche. *Ann Rheum Dis* 1993;52:322-26.
136. Heliövaara M, Aho K, Aromaa A, et al. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1830-35.
137. Karlsen EW, Lee IM, Cook NR. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in the Women's Health Cohort Study[abstract]. *Arthritis Rheum* 1996;39(suppl):S310.
138. Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum* 1996;39:732-35.
139. Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:47-54.
140. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, et al. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum* 1999;42:910-17.
141. Pincus T, Callahan LF, Burkhauser RV. Most chronic diseases are reported more frequently by individuals with fewer than 12 years of formal education in the age 18-64 United States population. *J Chron Dis* 1987;40:865-74.
142. Pincus T, Callahan LF. Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. *J Chron Dis* 1985;38:973-84.
143. Callahan LF, Pincus T. Formal education level as a significant marker of clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:1346-57.
144. Arend WP(editorial). The pathophysiology and treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;4:595-7.
145. Boots AM, Wimmers-Bertens AJ, Rijnders AW. Antigen presenting capacity of rheumatoid synovial fibroblasts. *Immunology* 1994;82:268-74.
146. Panayi GS, Lanchbery JS, Kingsley GH. The importance of the T cell in initiating and maintaining the chronic synovitis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:729-35.
147. Sewell KL, Trentham DE. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1993;341:283-86.



148. Majed O. Short analytical review. New insights into the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;2:103-16.
149. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell* 1996;85:307-10.
150. Lorenzo JA. The role of cytokines in the regulation of local bone resorption. *Crit Rev Immunol* 1991;11:195-213.
151. Dinarello CA. Biology of IL-1. *FASEB J* 1988;106:311-18.
152. Benton HP, Tyler JA. Inhibition of cartilage proteoglycan synthesis by interleukin-1. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;154:421-28.
153. Tyler JA. Chondrocyte mediated depletion of articular cartilage in vitro. *Biochem J* 1985;225:493-507.
154. Stashenko P, Dewhirst FE, Peros WJ, et al. Synergistic interactions between interleukin-1, tumor necrosis factor and lymphotoxin in bone resorption. *J Immunol* 1987;138:1464-68.
155. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, et al. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factor. *Nature* 1986;319:516-18.
156. Canalis E. Effects of tumor necrosis factor on bone formation in vitro. *Endocrinology* 1987;121:1596-604.
157. Sakatafrala J. Tumor necrosis factor stimulates resorption and inhibits synthesis of proteoglycan in cartilage. *Nature* 1986;322:547-49.
158. Steinberg JJ, Hubbrad JR, Sledge CB. Chondrocyte – mediated breakdown of cartilage. *J Rheumatol* 1987;14:55-58.
159. Brennan FM, Field M, Chu CQ, et al. Cytokine expression in rheumatoid arthritis. *Brit J Rheumatol* 1991;30(suppl 1):6-80.
160. Beutler B, Cerami A. Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987;316:479-85.
161. Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A. Cachectin / tumor necrosis factor. *Lancet* 1989;11:1122-26.
162. Wong GG, Clark SC. Multiple actions of interleukin-6 within a cytokine network. *Immunol Today*. 1988;9:137-39.



163. Arend WP, Dayer JM. Cytocines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:305-15.
164. Klimiuk PA, Yang H, Goronzy JJ, et al. Production of cytokines and metalloproteinases in rheumatoid synovitis is T cell dependent. *Clin Immunol* 1999;90:65-78.
165. Carson DA. Rheumatoid factor. In Kelley WN: *Textbook of Rheumatology* 1993;p155.
166. Sutton B, Corper A, Bonagura V, et al. The structure and origin of rheumatoid factors. *Immunol Today*. 2000;21:177-83.
167. Pillinger MH, Abramson SB. The neutrophil in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:691-714.
168. Kingsley G, Panayi GS. Joint destruction in rheumatoid arthritis: biological bases. *Clin Exp Rheum* 1997;15(suppl 17):S3-S14.
169. Ueki Y, Miyake S, Tominaga Y, et al. Increased nitric oxide levels in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:230-36.
170. Walakovits LA, Moore VL, Bhardway N, et al. Detection of stromelysin and collagenase in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and posttraumatic knee injury. *Arthritis Rheum* 1992;25:35-42.
171. Goronzy JJ, Weyand CM. Thymic function and peripheral T-cell homeostasis in rheumatoid arthritis. *Trends in Immunol* 2001;22:251-55.
172. Harris ED. *Rheumatoid arthritis*. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1997.
173. Goronzy JJ, Weyand CM. *Primer On Rheum Dis* 2001;209-217.
174. Klimiuk PA, Goronzy JJ, Bjornsson J, et al. Tissue cytokine patterns distinguish variants of rheumatoid synovitis. *Am J pathol* 1997 ;151 :1311-19.
175. Stevens CK, Blake DR, Merry P, et al. A comparative study by morphometry of the microvasculature in normal and rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1991;34:1508-13.
176. Sokoloff L, McCluskey RT, Bunim JJ. Vascularity of the early subcutaneous nodules of RA. *Arch Pathol*. 1953;55:475-79.
177. Dieppe PA. Emyema in RA. *Ann Rheum Dis* 1975;34:171-7.



178. Walker WC, Wright V. Diffuse interstitial pulmonary fibrosis and RA. *Medicine* 1968;47:501-5.
179. Duke-Elder S, Soley RE. Summary of systemic ophthalmology. Mosby. Vol 15;1976:139-45.
180. Sokoloff L, Bunin JJ. Vascular lesions in RA. *J Chron Dis* 1957;5:668-74.
181. 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 study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992;31:519-25.
182. Fleming A, Benn RT, Corbett M, et al. Early rheumatoid disease: patterns of joints involvement. *Ann Rheum Dis* 1976;35:361
183. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Measurements of inflammatory activity in rheumatoid arthritis may indicate no change or improvement over 5 years while measures of damage indicate disease progression: implications for assessment of long-term outcomes. *Arthritis Rheum* 1995;38:S630.
184. Ragan C, Farrington E. The clinical features of rheumatoid arthritis. Prognosis indices. *JAMA* 1959;2:16.
185. Castro S, et al. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis: a clinical, neurological and radiological evaluation. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:369-74.
186. Kauppi M, et al. Pathogenetic mechanism and prevalence of the stable atlantoaxial subluxation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:831-34.
187. Casey ATH, et al. Development of a functional scoring system for rheumatoid arthritis patients with cervical myelopathy. *Ann Rheum Dis* 1996;55:901-6.
188. Helliwell PS, et al. A clinical and radiological study of back pain in rheumatoid arthritis. *Brit J Rheum* 1993;32:216-21.
189. Elhabali M, et al. Tomographic examinations of sacroiliac joints in adult patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1979;6:417-25.
190. Baisi D, et al. Middle ear function in rheumatoid arthritis : a multiple frequency tympanometric study. *Clin Exp Rheum* 1996;14:243-47.
191. Chang LW, Gowans JDC, Granger CV, et al. Entrapment neuropathy of the posterior interosseous nerve. *Arthritis Rheum* 1972;15:350-52.





192. Jacob J, Sartorius D, Kursunoglu S, et al. Distal interphalangeal joint involvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:10-15.
193. Hastings DE, Evans JA. Rheumatoid wrists deformities and their relation to ulnar drift. *J Bone Joint Surg* 1975;57A:930-34.
194. Eberhardt K, et al. Hip involvement in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:45-8.
195. Gerber NJ, Dixon ASTJ. Synovial cysts and juxta articular bone cysts. *Semin Arthritis Rheum* 1974;3:323-48.
196. Mc Guigan L, Burke D, Fleming A. Tarsal tunnel syndrome and peripheral neuropathy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1983;42:128.
197. Belza BL, et al. Comparison of self-reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *J Rheumatol* 1995;22:639-43.
198. Roubenoff R, et al. Rheumatoid cachexia : cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest* 1994;93:2379-86.
199. Pincus T, et al. Prevalence of self –reported depression in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Brit J Rheum* 1996;35:879-83.
200. Vayes EM, Keyser F. Rheumatoid nodules: differential diagnosis and immunohistological findings. *Ann Rheun Dis* 1993;52:625-26.
201. Segal R, et al. Accelerated nodulosis and vasculitis during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:1182-85.
202. Sokoloff L, Mc Cluskey RT, Bunim JJ. Vascularity of the early subcutaneous nodules of RA. *Arch Pathol* 1953;55:475.
203. Conn DL, Mc Duffie FC. Neuropathy : The pathogenesis of rheumatoid neuropathy(session III). Symposium Hernstein. Organic manifestations and complications in RA. Stuttgart: Schattauer; November 2-5, 1975.
204. McRorie E, et al. Leg ulceration in rheumatoid arthritis. *Brit J Rheum* 1994 ;33 :1078-84.
205. Klippel JH, Paul AD. *Rheumatology*. Mosby 1994;3.11.1-3.12.4
206. Mowat AG. Hematologic abnormalities in rheumatoid arthritis. *Semin Rheum Arthritis*. 1971;4:195-219.



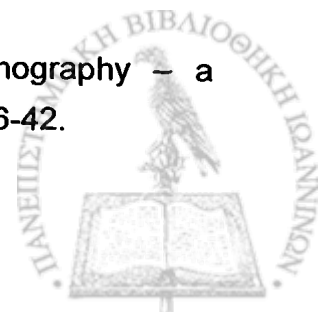
207. Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, et al. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999;92(2):153-60.
208. Jeffrey MR. Some observations on anemia in rheumatoid arthritis. *Blood* 1953;8:502-18.
209. Meliconi R, et al. The role of IL-8 and other cytokines in the pathogenesis of Felty's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:285-91.
210. Lanchbury JSS, et al. Strong primary selection for the Dw4 subtype of DR4 accounts for the HLA-DQw7 association with Felty's syndrome. *Human immunol* 1991;32:56-64.
211. Erteleni I, et al. Cytokines affecting megakaryocytopoiesis in rheumatoid arthritis with thrombocytosis. *Rheumatol Int* 1996;16:5-8.
212. Stucki G, et al. Low serum creatine kinase activity is associated with muscle weakness in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:603-8.
213. Gough A, et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:23-30.
214. Deodhar A and Woolf A. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Brit J Rheum* 1996;35:309-22.
215. Peh W, et al. Pelvic insufficiency fractures in rheumatoid arthritis. *Brit J Rheum* 1993;32:319-24.
216. Deodhar A, et al. Longitudinal study of hand bone densitometry in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:1204-10.
217. Anaya J, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:242-54.
218. Dodson WH, Hollingsworth JW. Pleural effusion in RA. Impaired transport of glucose. *N Engl J Med* 1966;275:1337.
219. Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coalminers suffering from RA. *Thorax* 1953;8:29.
220. Hara K, et al. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine* 1990;69:81-91.



221. Thadani U, Iveson JMI, Wright V. Cardiac tamponade, constrictive pericarditis and pericardial resection in RA. *Medicine* 1975;54:261
222. Sigal L, Friedman H. Rheumatoid pancarditis in a patient with well controlled rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:368-73.
223. Voyles W, et al. Myocardial infarction caused by rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum* 1980;23:860-63.
224. Aida S. Alkaline phosphatase isoenzyme activities in rheumatoid arthritis: hepatobiliary enzyme dissociation and relation to disease activity. *Ann Rheum Dis* 1993;52:511-16.
225. Helin H, et al. Renal biopsy findings and clinicopathological correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:242-47.
226. Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, et al. Secondary Sjogren's syndrome in rheumatoid arthritis. 1987;14:1098-103.
227. Reddy S, Rao U. Ocular complications of adult rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1996;16:49-52.
228. Scherbel AL, MacKenzie AH, Nousek JE, et al. Ocular lesions in RA and related disorders with particular reference to retinopathy: A study of 741 patients treated with and without chloroquine drugs. *N engl J med* 1965;273:360.
229. Otterness I. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Sem Arthritis Reum* 1994;24:91-104.
230. Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, et al. Rheumatoid arthritis: treatments which controls the C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate, reduces radiologic progression. *Brit J Rheumatol* 1986;25:44-9.
231. Van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van der Heijde DM, et al. The acute phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *Brit J Rheumatol* 1993;32:3-13.
232. Aida S. Alkaline phosphatase isoenzyme activities in rheumatoid arthritis: hepatobiliary enzyme dissociation and relation to disease activity. *Ann Rheum Dis* 1993;52:511-16.



233. Aho K, et al. Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenetic implications. *Sem Arthritis Rheum* 1994;23:379-87.
234. Van Zeben, et al. Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a follow up study. *J Rheumatol* 1993;20:1288-96.
235. Aho K, et al. When does rheumatoid arthritis start? *Arthritis Rheum. Arthritis Rheum* 1985;28:485-89.
236. MacGregor A, Silman A. Rheumatoid factors as predictors of rheumatoid arthritis. Editorial. *J Rheumatol* 1991;18:1280-81.
237. Visser H, et al. Diagnostic and prognostic characteristics of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assays in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:157-61.
238. Jonsson T, et al. Clinical implications of IgA rheumatoid factor subclasses. *Ann Rheum Dis* 1995;54:578-81.
239. Van der Heijde D, et al. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow up study of 147 patients. *Brit J Rheum* 1992;31:519-25.
240. Currey H, Vernon-Roberts B. Examination of synovial fluid. *Clin Rheum Dis* 1976;2:149-77.
241. Paulus H, et al. Monitoring radiographic changes in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:801-5.
242. Van de Heijde D, et al. Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van de Heijde modification). *J Rheumatol* 1995;22:1792-96.
243. Watt I, Rozman B. The role of MRI in the assessment of the rheumatological disease. *Brit J Rheum* 1996;35:Suppl 3:1-47.
244. Ostergaard M, et al. Changes in synovial membrane and joint effusion volumes after intraarticular methylprednisolone. Quantitative assessment of inflammatory and destructive changes in arthritis by MRI. *J Rheumatol* 1996;23:1151-61.
245. Manger B, Kalden J. Joint and connective tissue ultrasonography - a rheumatologic bedside procedure? *Arthritis Rheum* 1995;38:736-42.



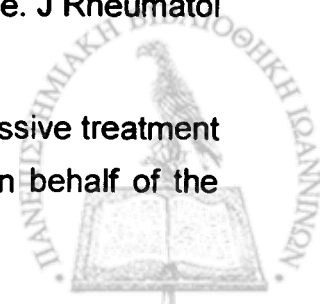
246. Plant MJ, Jones PW, Sakalvala J. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8 years prospective study. *J Rheumatol* 1998;25:417.
247. Fries JF, Williams CA, Morfeld D, et al. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. *Arthritis Rheum* 1996;39:616-622.
248. Chan KW, Felson DT, Yood RA, et al. The lag time between onset of symptoms and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:814-20.
249. Hazes J, Vanden Ende C. How vigorously should we exercise our rheumatoid arthritis patients? *Ann rheum Dis* 1996;55:861-62.
250. Fransen M, Edmonds J. Off-the-shelf orthopaedic footwear for subjects with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care and Research* 1997;12:234-37.
251. Doeglas D, et al. Work disability in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:455-60.
252. Henry D, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *Brit J Med* 1996;312:1563-66.
253. George e, Kirwan JR. Corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis. *Bailliere's Clinical rheumatology*. 1990;4:621-47.
254. Fries JF, Williams CA, Ramsey DR, et al. The relative toxicity of disease modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1993;36:297.
255. Harris ED Jr, Emkey RD, Nichols JE, et al. Low dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis: a double blind study. *J Rheumatol* 1983;10:713-21.
256. Edmonds J. Local therapy for inflammatory arthritis. In Van de Putte, Williams, Van Riel: *Therapy of systemic rheumatoid arthritis*. M. Dekker, New York, 1997
257. Iglehart IW, Sutton JD, Bender JC, et al. Intravenous pulsed steroids in rheumatoid arthritis: a comparative dose study. *J Rheumatol* 1990;17:159-62.
258. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of rheumatology and hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996;39:713-22.



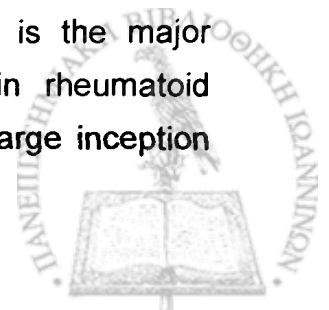
259. Wluka A, Buchbinder R, Mylvaganam A, et al. Longterm methotrexate use in rheumatoid arthritis: 12 year followup of 460 patients treated in community practice. *J Rheumatol* 2000;27:1864-71.
260. Rich E, Moreland LW, Alarcon GS. Paucity of radiographic progression in rheumatoid arthritis treated with methotrexate as the first disease modifying antirheumatic drug. *J Rheumatol* 1999;26:259-61.
261. Espinoza LR, Zakraoui I, Espinola CG, et al. Psoriatic Arthritis : Clinical response and side effects to methotrexate therapy. *J Rheumatol* 1992;12:872-77.
262. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis: The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:137-41.
263. Drosos AA, Voulgari PV, Papadopoulos IA, et al. Cyclosporine-A in the treatment of early rheumatoid arthritis. A prospective, randomised 24-month study. *Clin Exper Rheumatol* 1998;16:695-701.
264. Pasero G, Priolo E, Marubini E, et al. Slow progression of joint damage in early rheumatoid arthritis treated with cyclosporin A. *Arthritis Rheum* 1996;39:1006-15.
265. Yocum DE, Torley H. Cyclosporin in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North America* 1995;21:835-44.
266. Fox RI. Mechanisms of action of leflunomide. *J Rheumatol* 1998;(Suppl 53):20.
267. Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine. *Ann Ophthalmol* 1991;23:292.
268. Joice DA. D-penicillamine. *Bailliere's Clin Rheum* 1990;4:553-74.
269. Luqmani RA, Palmer RG, Bacon PA. Azathioprine, cyclophosphamide and chlorambucil. *Bailliere's Clin Rheum* 1990 ;4 :595-619.
270. Porter DR, Capell HA. The use of sulphasalazine as a disease modifying drug. *Bailliere's Clin Rheum* 1990 ;4 :535-51.
271. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy i rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1999;130:478.



272. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:4.
273. Lipsky P, St Clair W, Kavanaugh A, et al. Long term control of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal anti-TNF-alpha antibody (infliximab) in patients with active disease on methotrexate. *Arthritis Rheum* 1998;41(suppl 9):S364.
274. Lipsky PE, van de Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-1602.
275. Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, et al. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Ann Rev Immunol* 1998;16:27-55.
276. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2002;46:614-24.
277. Moore AT. The self-looking metal hip prosthesis. *J Bone Joint Surg* 1957;39A:811-27.
278. Magerl F. Spondylodesen an der oberen halswirbelsaule. *Acta Chir Austriaca* 1982;43:69.
279. Sort CL, Bauer W, Reynolds WE. Rheumatoid arthritis. Boston: Harvard University Press, 1957.
280. Ragan C, Farrington E. The clinical features of rheumatoid arthritis. Prognostic indices. *JAMA* 1959;2:16.
281. Roberts WN, Daltroy LH, Anderson RJ. Stability of normal joint findings in persistent classical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:267-71.
282. Van de Horst- Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, et al. Diagnosis and course of early onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patients care. *Br J Rheumatol* 1998;37:1084-88.
283. Fouchs HA, Kaye J, 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.
284. 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.
285. Emery P, Marzo H, Proudman S, et al. Management of patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Rheumatology(Oxford)* 1999;38(suppl 2):27-31.
286. Van der Heijde DMFM. The continuing challenge of predictive factors in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:1146-50.
287. Mottonen TT. Predictors of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1998;47:448-53.
288. Paimela L, Palosuo T, Leirisalo-Repo M, et al. Prognostic value of quantitative measurement of rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:1146-50.
289. 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.
290. van der Heijde A, Remme CA, Hofman DM, et al. Prediction of progression of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:1466-74.
291. Mottonen TT, Paimela L. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with 'sawtooth' strategy. *Ann Rheum Dis* 1998;57:533-39.
292. 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.
293. Combe B, Doucados M, Goupille P et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis : a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1736-43.
294. Bukhari M, Lunt M, Harisson 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.





295. Jansen LM, van der Horst-Bruisnma IE, Van Schardenburg D, et al. Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:024-27.
296. Young A, Jaraqyemada D. Association oh HLA-DR4/Dw4 and DR2/Dw2 with radiologic changes in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:20-25.
297. Dequeker J, van Wanghe P, Verdickt W. A systemic survey of HLA-A, B C, D antigens and drugs toxicity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984;11:282-86.
298. Queiros MV, Sancho MRH, Caetano JM. HLA-DR4 antigen and IgM rheumatoid factors. *J Rheumatol* 1982;9:370-73.
299. Silman AJ, Reeback J. HLA-DR4 as a predictor of outcome three years after onset of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1986;6:223-35.
300. Walker DJ, Griffiths M, Dewar P, et al. Associaton of MHC antigens with susceptibility to and severity of rheumatoid arthritis in multicase families. *Ann Rheum Dis* 1985;44:519-25.
301. Brackertz D, Wernet P. A hereditary basis for rheumatoid arthritis. HLA-D/DR-alloantigens and disease severity: Population and families studies, in Paulus HE: *Controversies in the clinical evaluation of analgetic-anti-inflammatory-antirheumatic drugs*. Stuttgart, Schattauer, 1981, pp;453-62.
302. Moens HJ, Ament BJ, Feltkamp BW, et al. Longterm follow-up of treatment with D-penicillamine for rheumatoid arthritis: effectivity and toxicity in relation to HLA antigens. *J Rheumatol* 1987;14:1115-19.
303. Paimela L, Leirisalo-Repo m, Helve T, et al. The prognostic value of HLA DR4 and B27 antigens in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993;22:220-24.
304. Emery P. Assessment of rheumatoid arthritis-a clinician's viewpoint. *J Rheumatol* 1994;42 Suppl:20-24.
305. Lanchbury JS, Jaeger EE, Sansom DM, et al. Strong primary selection for the Dw4 subtype of DR4 accounts for the HLA-DQw7 association with Felty's syndrome. *Hum Immunol* 1991;32:56-64.



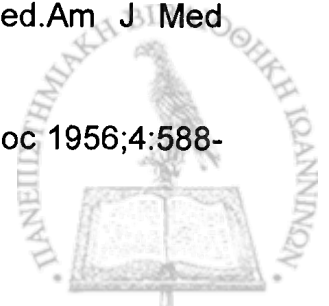
306. Singal DP, Gren D, Reid B, et al. HLA-D region genes and rheumatoid arthritis: Importance of DR and DQ genes in conferring susceptibility to RA. *Ann Rheum Dis* 1992;51:23-28.
307. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, et al. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Am Intern Med* 1992;117:801-6.
308. Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ. Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in RA. *J Clin Invest* 1992;89:2033-39.
309. MacGregor A. HLA-DRB1\*0401/0404 genotype and rheumatoid arthritis: increased association in men, young age at onset, and disease severity. *J Rheumatol* 1995;22:1032-36.
310. Symmons DPM, et al. Should patients with recent onset rheumatoid arthritis be offered genetic screening? *Ann Rheum Dis* 1996;55:407-10.
311. Weyand CM, et al. Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1995;95:2120-26.
312. Boki KA, Drosos AA, Tzioufas AG, et al. Examination of HLA-DR4 as a severity marker for rheumatoid arthritis in Greek patients. *Ann Rheum Dis* 1993;52:517-19.
313. Ioannidis JPA, Tarassi K, Papadopoulos IA, et al. Shared epitopes and rheumatoid arthritis: Disease associations in Greece and Metaanalysis of Mediterranean European Populations. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:361-70.
314. Ragan C, Farrington E. The clinical features of rheumatoid arthritis. *J Am Assoc* 1962;181:663-67.
315. Alarcon GS, Koopmann WJ, Acton RT, et al. Seronegative rheumatoid arthritis: A distinct immunogenetic disease? *Arthritis Rheum* 1982;25:502-7.
316. Scott DL, Coulton BL, Symmons DPM, et al. Long term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987;1:1108-11.
317. van der Heijde DM, van Riel PL, van Rijswijk MH, et al. Influence of prognostic features on the final outcome in rheumatoid arthritis: A review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1988;17:284-92.



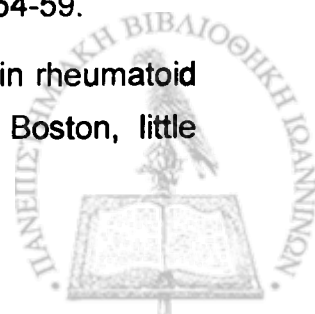
318. Dawes PT, Fowler PD, Jackson R, et al. Prediction of progressive joint damage in patients with rheumatoid arthritis receiving gold or D-penicillamine therapy. *Ann Rheum Dis* 1986;45:945-49.
319. Paimela L, Heiskanen A, Kurki P, et al. Serum hyaluronate level as a predictor of radiologic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:815-21.
320. Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, et al. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:494-99.
321. Masi AF, Maldonado JA, Kaplan SB, et al. Prospective study of the early course of rheumatoid arthritis in young adults: Comparison of patients with and without rheumatoid factor positivity at entry and identification of variables correlating with outcomes. *Semin Arthritis Rheum* 1976;5:299-326.
322. Kaarela K, Luukkainen R, Koskimies S. How often is seropositive rheumatoid arthritis a erosive disease? A 17-year follow-up study. *J Rheumatol* 1993;20:1670-73.
323. Houssien DA, Jonsson T, Davies E, et al. Rheumatoid factor isotypes, disease activity and the outcome of rheumatoid arthritis. Comparative effects of different antigens. *Scand J Rheumatol* 1998;27:46-53.
324. Houssien DA, Jonsson T, Davies E, et al. Clinical significance of IgA rheumatoid factor subclasses in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:2119-22.
325. Eberhardt KB, Rydgren LC, Pettersson h, et al. Early rheumatoid arthritis onset , course, and outcome over 2 years. *Rheumatol Int* 1990;10:135-42.
326. Houssein DA, Vincent C, Serre G, et al. Anti-keratin antibodies, disease activity, and radiological damage in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35(suppl 2):14
327. Aho K, Palosuo T, Lukka m, et al. Anti-filaggrin antibodies in recent- onset arthritis. *Scand J Rheumatol* 1999;28;113-6.
328. Li C, Scott DL, Deodhar A, et al. Radiological gradients and predicting the progression of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58(suppl):97.



329. Wolfe f, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis. A 19 year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 1998;41:1571-82.
330. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Prognostic value of early features in rheumatic disease. *Br Med J* 1976;1:1243-45.
331. Jacoby RK, Jayson MIV, Cosh JA. Onset, early stages, and prognosis of rheumatoid arthritis: A clinical study of 100 patients with 11-year follow-up. *Br Med J* 1973;2:96-100.
332. Office of Population Censuses and Surveys-National population projections(1992 based). Government Publications Statistical Service, April, 1995.
333. Bergstrom G, Bjelle A, Sundh V, et al. joints diseases at ages 70,75,and 79 years-A cross sectional comparison. *Br J Rheumatol* 1986;25:333-41.
334. Deal CL, Meenan RF, Goldenberg DL, et al. The clinical features of elderly onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985;28:987-94.
335. Terkelbaum R, Esdaile J, Decary F, et al. A clinical study of older age rheumatoid arthritis in comparison with an younger group. *J Rheumatol* 1983;10:418-24.
336. van Schaardenburg D, Breedveld FC. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Sem Arthritis Rheum* 1994;23:367-78.
337. van Schaardenburg D, Hazes JMW, de Boer A, et al. Outcome of rheumatoid arthritis in relation of age and rheumatoid factor at diagnosis. *J Rheumatol* 1993;20:45-52.
338. Oka M, Kytala J. Rheumatoid arthritis with the onset in old age. *Acta Rheumatol Scand* 1953;3:249-58.
339. Adler E. Rheumatoid arthritis in old age. *Isr J Med Sci* 1966;2:607-13.
340. Ehrlich GE, Katz WA, Cohen SH. Rheumatoid arthritis in the aged. *Geriatrics* 1970;25:103-13.
341. Cecil RL, Kammerer WH. Rheumatoid arthritis in the aged. *Am J Med* 1951;10:439-45.
342. Dordick JR. Rheumatoid arthritis in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1956;4:588-91.



343. Moesmann G. Clinical features in subacute rheumatoid arthritis in old age. *Acta Rheumatol Scand* 1968;14:285-97.
344. Schnell A. the clinical features of rheumatoid infection in the aged. *Acta Med Scand* 1941;106:345-50.
345. Evans A. Die im alter auftretende primaer chronische polyarthritis. *Z Rheumaforsch* 1956;24:280-83.
346. Brown JW, Somes DA. The onset of rheumatoid arthritis in the aged. *J Am Geriatr Soc* 1967;10:873-81.
347. Ferraccioli GF, Cavalieri F, Mercandati M, et al. Clinical features, scintiscan characteristics and X-ray progression of late onset rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1984;2:157-61.
348. van der Heijde DMFM, van Riel PLCM, van Leeuwen MA, et al. Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective follow-up study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1285-89.
349. Pease CT, Bhahta BB, Devlin J, Emery P. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype? A prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology* 1999;38:228-34.
350. Leigh JP, Fries JF. Mortality predictors among 263 patients with rheumatoid arthritis. 1991;18:1307-12.
351. Feigenbaum SL, Masi AT, Kaplan SB. Prognosis in rheumatoid arthritis. A longitudinal of newly diagnosed younger adult patients. *Am J Med* 1979;66:377-84.
352. Bywaters EGL, Curwen M, Dresner E, et al. Ten year follow up of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1960;2;1381.
353. Duthie JJR, Brown PE, Truelove LH, et al. Course and prognosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1964;23:193-204.
354. Cats A, Hazevoet HM. Significance of positive tests for rheumatoid factor in the prognosis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1964;29:254-59.
355. Hill A, Greenbury CL. Clinical interpretation of serological tests in rheumatoid arthritis, in Dixon ADJ(ed); *Progress in clinical rheumatism*. Boston, little Brown, 1965, pp 42-45.



356. Sharp JT, Calkins E, Cohen AE, et al. Observations on the clinical, chemical, and serological manifestations of rheumatoid arthritis, based on the course of 154 cases. *Medicine(Baltimore)* 1964;43:41-58.
357. Weyand CM, Schmidt D, Wagner U, Goronzy JJ. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:817-22.
358. Berghomari H, Saraux A, Allain J, et al. Risk factors for the radiographic articular destruction of hands and wrists in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:2534-38.
359. Deighton CM, Surtees D, Walker DJ. Influence of the severity of rheumatoid arthritis on sex differences in Health Assessment Questionnaire scores. *Annals Rheum Dis* 1992;51:473-75.
360. Pathria MN, Resnick D, et al. Rheumatoid Arthritis : Similarity of radiographic abnormalities in men and women. *Radiology* 1988;167:793-95.
361. Hart FD. Presentation of rheumatoid arthritis and its relation to prognosis. *Br Med J* 1977;2:621-24.
362. Short CL. Rheumatoid arthritis: types of course and prognosis. *Med Clin North Am* 1968;52:549-57.
363. Reeback J, Silman A. Predictors of outcome at two years in patients with rheumatoid arthritis. *J R Soc Med* 1984;77:1002-5.
364. Pincus T, Callahan LF, Vaughn WK. Questionnaire, walking time and button test measures of functional capacity as predictive markers for mortality in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987;14:240-51.
365. Van Zeben D, Hazes JMW, Zwinderman AH, et al. Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35(Suppl):S100.
366. Rasker JJ, Cosh JA. The natural history of rheumatoid arthritis: A fifteen year follow-up study. The prognostic significance of features noted in the first year. *Clin Rheumatol* 1984;3:11-20.
367. Gordon DA, Stein JL, Broder I. The extra-articular features of rheumatoid arthritis. A systematic analysis of 127 cases. *Am J Med* 1973;54:445-52.
368. Vollersten RS, Conn DL, Ballard DJ, et al. Rheumatoid vasculitis : survival and associated risk factors. *Medicine* 1986;69:365-75.



369. Brook A, Fleming A, Corbett M. Relationship of radiological change to clinical outcome in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1977;36:274-75.
370. Yelin E, Meenan R, Nevitt M, et al. Works disability in rheumatoid arthritis: effects of disease, social, and work factors. *Ann Intern Med* 1980;93:551-56.
371. Leigh JP, Fries JF. Education level and rheumatoid arthritis: Evidence from five data centers. *J Rheumatol* 1991;18:24-34.
372. Tugwell P, Boers M. OMERACT conference on outcome measures in RA clinical trials: conclusion. *J Rheumatol* 1993;20:590-94.
373. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729-40.
374. Felson DT, et al. American College of Rheumatology(ACR) preliminary criteria for improvement in rheumatoid arthritis(RA) clinical trials. *Arthritis Rheum* 1994;37(suppl 9):S195
375. American Rheumatology Association: Dictionary of the rheumatic diseases, vol 1. Signs and symptoms. New York, Contact Associates International, 1982.
376. Prevoo ML, van Riel PL, van't Hof MA, et al. Validity and reliability of joints indices. A longitudinal study in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32:589-94.
377. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Quart J Med* 1968;37:393-406.
378. Thompson PW, Silman AJ, Kirwan JR, et al. Articular indices of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:618-23.
379. Fuchs HA, Brooks RH, Callahan LF, et al. A simplified 28-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:521-37.
380. Egger MJ, Huth DA, Ward JR, et al. Reduces joint count indices in the evaluation of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985;28:613-19.



381. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, et al. Validity and reliability of the 28 joint-count for the assessment of the rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 1995;38:38-43.
382. Hart LE, Tugwell P, Buchmann WW, et al. Grading of tenderness as a source of interrater error in the Ritchie articular index. *J Rheumatol* 1985;12:716-17.
383. Lewis PA, O'Sullivan MM, Rumfeld WR, et al. Significant changes in Ritchie scores. *Br J Rheumatol* 1988;27:32-36.
384. Pincus T, Callahan LF, Brooks RH. Quantitative nonlaboratory measures to monitor and predict the course of rheumatoid arthritis. In Ehrlich GE(ed): *Rehabilitation management of rheumatic conditions*, ed 2. Baltimore, Williams, and Wilkins, 1986, pp 45-63.
385. Pincus T, Callahan LF, Brooks RH. Reliability of grip strength, walking time and button test performed according to a standard protocol. *J Rheumatol* 1991;18:997-1000.
386. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, et al. Severe functional declines, work disability and increased mortality in 75 rheumatoid arthritis patients studied over 9 years. *Arthritis Rheum* 1984;27:864-72.
387. Pincus T, Callahan LF. Rheumatology function tests. Grip strength, walking time, button test and questionnaires document and predict long term morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1051-57.
388. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994;120:26-34.
389. Buchanan WW, Smythe HA. Can clinicians and statisticians be friends? *J Rheumatol* 9:653-54.
390. Knoch CK, O'Connor GT, Regan-Smith MG et al. Concordance between clinician and patient assessment of physical and mental health status. *J Rheumatol* 1992;19:1031-37.
391. Parker J, Frank R, Beck N, et al. Pain in rheumatoid arthritis: relationship to demographic, medical, and psychological factors. *J Rheumatol* 1988;15:433-37.





392. Fries J, Spitz P, Young D. The dimensions of health outcomes: the Health Assessment Questionnaire disability and pain scales. *J Rheumatol* 1982;9:789-93.
393. Meenan r, Gertman P, Mason J. Measuring health status in arthritis: the arthritis impact measurement scales. *Arthritis Rheum* 1980;23:146-52.
394. Wolfe F, Cathey M. The assessment and prediction of functional disability in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1298-306.
395. Leigh P, Fries J. predictions of disability in a longitudinal sample of patients with rheumatoid arthritis. 1992;51:581-87.
396. Fitzpatrick R, Ziebland S, Jenkinson C, et al. A comparison of the sensitivity to change of several health status instruments in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:429-36.
397. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Self -report questionnaire scores in rheumatoid arthritis compared with traditional physical, radiographic, and laboratory measures. *Ann Intern Med* 1989;110;259-66.
398. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, et al. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of the functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis rheum* 1992;35:498-502.
399. Kushner i. C-reactive protein in rheumatology. *Arthritis Rheum* 1991;34:1065-68.
400. Mallya RK, de Beer FC, Berry H, et al. Correlation of clinical parameters of disease activity in rheumatoid arthritis with serum concentrations of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol* 1982;9:224-28.
401. Blackburn WD Jr. Validity of acute phase proteins as markers of disease activity. *J Rheumatol* 1994;21(suppl 42):9-13.
402. Cush JJ, Lipsky PE, Postlethwaite AE, et al. Correlation of serologic indicators of inflammation with affectiveness of nonsteroidal inflammatory drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:19-28.
403. Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, et al. Rheumatoid arthritis: Explanatory power of specific radiographic findings for patient clinical status. *Radiology* 1987;165:753-58.



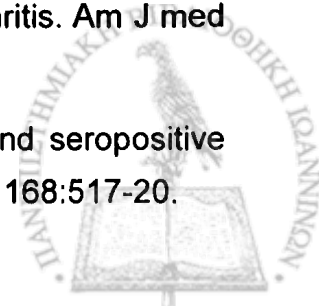
404. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis and radiographic staging system for rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949;140:659-62.
405. Larsen A. A radiological method for grading the severity of rheumatoid arthritis. Academic dissertation 1974.
406. Sharp JT. Radiographic evaluation of the course of articular disease. *Clin Rheum Dis* 1983;9:541-57.
407. Genand HK. Method of assessing radiographic change in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1983;75(suppl 6A):35-47.
408. Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, et al. Observer variation in quantitative assessment of rheumatoid arthritis: Part II. A simplified scoring system. *Invest Radiol* 1987;22:41-46.
409. Pincus T, Callahan LF, Fuchs HA, et al. Quantitative analysis of hand analysis in rheumatoid arthritis : Time course of radiographic changes, relation to joint examination measures, and comparison of different scoring methods. *J Rheumatol* 1995.
410. Thould AK, Simon G. Assessment of radiological changes in the hands and feet in rheumatoid arthritis: the correlation with prognosis. *Ann Rheum Dis* 1966;25:220-28.
411. Brook A, Corbett m. Radiographic changes in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1977;36:71-73.
412. Scott DL, Coulton BL, Bacon PA, et al. Methods of x-ray assessment in rheumatoid arthritis: A re-evaluation. *Br J Rheumatol* 1985;24:31-39.
413. Drosos AA, Moutsopoulos HM. Rheumatoid arthritis in Greece : clinical, serological and genetic considerations. *Clin Exp Rheumat* 1995;13(Suppl 12):7-12.
414. Drosos AA, Lanchbury JS, Panayi GS, Moutsopoulos HM. Rheumatoid Arthritis in Greek and British patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:745-48.
415. Ullrich SE, Alcalay J, Applegate LA, et al. Immunosuppression in phototherapy. *Ciba Found Symp* 1981;146:131-39.



416. Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W, et al. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis: Clinical and immunologic effects. *Arthritis Rheum* 1990;33:810-20.
417. Linos A, Kaklamanis E, Kontomerkos A, et al. The effect of olive oil and fish consumption on rheumatoid arthritis – A case control study. *Scand J Rheumatol* 1991;20:419-26.
418. Emery D, Symmons DPM. What is early rheumatoid arthritis? Definition and diagnosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11:13-26.
419. Singer JM. Standardization of the latex test for rheumatoid arthritis serology. *Bull Rheum Dis* 1974;24:762-69.
420. Papadopoulos IA, Katsimbri P, Alamanos I, Voulgari P, Drosos AA. Early rheumatoid arthritis patients: relationship of age. *Rheumatol Int* 2003;23:70-74.
421. Voulgari PV, Papadopoulos IA, Alamanos Y, Katsaraki A, Drosos AA. Early rheumatoid arthritis: Does gender influence disease expression ?. *Clin Exp Rheumat* 2004;22(2):165-170.
422. Papadopoulos IA, Katsimbri P, Katsaraki A, Temekonidis T, Georgiadis A, Drosos AA. Clinical course and outcome of early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2001;20:205-210.
423. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Papadopoulos IA, Tsifetaki N, Voulgari P, Drosos AA. Disease Modifying Antirheumatic Drugs in Early Rheumatoid Arthritis: A Longterm Observational Study *J Rheumatol* 2002;29:261-66.
424. Trichopoulou A, Iagiou P. healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr Rev* 1997;57(11 Pt 1):383-89.
425. Skoldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:208-14.
426. MacGregor AJ, Silman AJ. Rheumatoid arthritis: Classification and epidemiology. In Klippel IH, Dieppe PA(eds): *Rheumatology*, ed 2. London, Mosby, 1998, pp 2.1-2.6.



427. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Incidence of extraarticular disease manifestations in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(suppl 9):S152.
428. Strandberg O. Anemia in rheumatoid arthritis. *Acta Med Scand* 1966;180(suppl):7-153.
429. Miller RK, Altz-Smith M. Usefulness of serum ferritin in detecting iron-deficiency in rheumatoid arthritis(RA). *Arthritis Rheum* 1982;25:S114.
430. Reddy S, Rao U. Ocular complications of adult rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1996;16:49-52.
431. Veys EM, Keyser F. Rheumatoid nodules: differential diagnosis and immunohistological findings. *Ann Rheum Dis* 1993;52:625-26.
432. Moran H. A comparison of rheumatoid arthritis in Australia and China. *Ann Rheum Dis* 1986;45:572-78.
433. Kavanaugh AF. Rheumatoid arthritis in the elderly: is it a different disease? *Am j med* 1997;103:40S-48S.
434. Wolfe F, Hawley DJ. The longterm outcome of rheumatoid arthritis work disability. A prospective 18 year study of 823 patients. *J Rheumatol* 1998;25:2108-2117.
435. Spector TD, Perry LA, Tubb G, et al. Low free testosterone levels in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:65.
436. Corrigan AB, Robinson RG, Terenty TR, et al. Benign rheumatoid arthritis of the aged. *BMJ* 1974;1:444.
437. Larkin JG, McKenzie Ak. Rheumatoid arthritis: a possible sex bias in commencing second-line treatment. *Br J Rheum* 1997;36:613-14.
438. Amos RS, Constable TJ, Crockson RA, et al. Rheumatoid arthritis : relation of serum C-reaction protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. *Br Med J* 1977;1:195-97.
439. Olsen NJ, Callahan LF, Brooks RH, et al. Associations of HLA-DR 4 with rheumatoid factor and radiographic severity in rheumatoid arthritis. *Am J med* 1988;84:257-64.
440. El-Khoury GY, Larson RK, Kathol MH, et al. Seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: radiographic differences. *Radiology*. 1988;168:517-20.



441. Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K, et al. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients.
442. 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.
443. Ward MM, Leigh JP. The relative importance of pain and functional disability to patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1494-99.
444. van Gesten AM, Haagsma CJ, Furst DE, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis patients with slow-acting anti-rheumatic drugs. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11:65-82.
445. Wolfe F. the epidemiology of drug treatment failure in rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995;9:619-32.
446. De la Mata J, Blanco FJ, Gomez-Reino JJ. Survival analysis of disease modifying antirheumatic drugs in Spanish rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1995;54:881-85.
447. Kremer JM, Lee JK. The safety and efficacy of the use of methotrexate in long term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:822-31.
448. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Termination of slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14-year prospective evaluation of 1017 starts. *J Rheumatol* 1990;17:994-1002.
449. Johns KR, Littlejohn GO. The safety and efficacy of cyclosporine in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:994-1002.
450. Drosos AA, Voulgari PV, Katsaraki A. Influence of cyclosporine A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients: a 42-month prospective study. *Rheumatol Int* 2000;19:113-18.
451. Ferraccioli GF, Dellacasa-Alberighi o, Macchioni P, et al. Influence of treatment, clinical status and use of steroids on the radiologic outcome of RA. The 5 year experience of the Grisar Study(abstract). *Arthritis Rheum* 1999;42 Suppl 9:1003.
452. Dougados M, Amor B. cyclosporine-A in rheumatoid arthritis: preliminary clinical results of an open trial. *Arthritis Rheum* 1987;30:83-87.



453. Yocum De, Torley H. Cyclosporine in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:835-44.
454. Boers M. Renal disorders in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:57-68.
455. Altman RD, Remez GO, Sfakianakis GN. Interaction of cyclosporinw A and non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function in patients with rheumatoid arthritis. *Am J med* 1992;93:396-402.
456. Van Jaarsveld CHM, Jacobs JWG, van der Veen MJ, et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2000;59:468-77.
457. Wijnands MJH, van't Hof MA, van Leeuwen MA, et al. Long term second line treatment: a prospective drug survival study. *J Rheumatol* 1992;31:253-58.
458. Suarez-Almazor ME, Maksymowych W, Saunders LD, et al. Outcome in rheumatoid arthritis. A 1985 inception cohort study. *J Rheumatol* 1994;21:1436-38.
459. Suarez-Almazor ME, Soskolne CL, Saunders LD, et al. Use of second line drugw for the treatment of rheumatoid arthritis in Edmonton, Alberta. Patterns of prescription and longterm effectiveness. *J Rheumatol* 1995;22:836-43.
460. Galingo-Rodriquez G, Avina-Zubieta JA, Fitzgerald A, et al. Variations and trends in the prescription of initial second line therapy for patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:633-38.
461. Criswell LA, Redfearn WJ. Variation among rheumatologists in the use of prednisone and second line agents for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:476-80.



171

Faint, illegible text covering the majority of the page, likely bleed-through from the reverse side.

