



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»
ΕΠΙΣΤ. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Δ. ΔΑΜΙΓΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Ρευματοειδής αρθρίτιδα σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες

Σπουδάστρια:

Πιλιάκου Ξάνθη, Νοσηλεύτρια (Α.Μ. 82)

Επιβλέπουσα καθηγήτρια:

Βούλγαρη Παρασκευή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων

Τριμελής Επιτροπή Αξιολόγησης:

Δαμίγος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

Ευαγγέλου Άγγελος, Ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
Καλφακάκου Βασιλική, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ιωάννινα, 2008

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ	σελ. 3
2. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	σελ. 4
3. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ. 5
4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ	σελ. 7
5. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ	σελ. 11
6. ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ	σελ. 22
7. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ	σελ. 33
8. ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ	σελ. 37
9. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ	σελ. 39
10. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	σελ. 43
11. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	σελ. 45
12. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	σελ. 48
13. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	σελ. 51
14. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ. 58

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η περάτωση μιας διπλωματικής εργασίας προσδίδει ικανοποίηση στον ενασχολούμενο μ' αυτή, αποτελώντας επισφράγιση και ανταμοιβή διατεθέντος χρόνου , γενικότερου κόπου και πνευματικής εργασίας.

Ελπίζω πως το παρόν πόνημα ανταποκρίνεται τελικά στις απαιτήσεις, που το ίδιο το υπό διερεύνηση θέμα έθεσε αφ' αυτού.

Αυτό θα ήταν αδύνατον να πραγματοποιηθεί αν δεν υπήρχε η απεριόριστη συμπαράσταση από ορισμένους επιστημονικούς συνεργάτες.

Έτσι θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον μεγάλο δάσκαλο, τον καθηγητή μου Κωνσταντίνο Μπουραντά, Καθηγητή Αιματολογίας- Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων για την καθοδήγηση και την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφερε στη συγγραφή της παρούσης εργασίας, καθώς και για τις εποικοδομητικές συμβουλές του καθ' όλη την διάρκεια της εκπόνησής της .

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα της παρούσης διπλωματικής εργασίας, κύρια Παρασκευή Βούλγαρη, Επίκουρη Καθηγήτρια Ρευματολογίας της Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων για την καθοδήγηση και την πολύτιμη βοήθεια της, καθώς και τον Επίκουρο Καθηγητή Ιατρικής Ψυχολογίας κύριο Δημήτριο Δαμίγο, που είχε την ευθύνη συντονισμού της διδασκαλίας του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Αντιμετώπιση του Πόνου» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Παράλληλα εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου στην κυρία Κουτσούκα Φρειδερίκη, Παθολόγο Επικουρική Ιατρό της Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας καθώς και στην κυρία Βασιλική Μάνου, γραμματέα της Αιματολογικής Κλινικής για την πολύτιμη βοήθειά τους.

Τέλος, το μεγαλύτερο ευχαριστώ το οφείλω, μέσα από τα βάθη της καρδιάς μου, στους ασθενείς μου με αιμοσφαιρινοπάθειες που όλα αυτά τα χρόνια αποτέλεσαν πηγή έμπνευσης και ελπίδας για μένα. Εύχομαι το παρόν πόνημα να συνεισφέρει στην βελτίωση της καθημερινότητας και της ποιότητας της ζωής τους.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

<i>PA</i>	Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
<i>TNFα</i>	Tumor necrosis factor (παράγοντας νέκρωσης των όγκων)
<i>IL-1</i>	ιντερλευκίνη-1
<i>ΚΝΣ</i>	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
<i>NMDA</i>	N-methyl-D-aspartate (N-μεθυλ-D ασπαρτικό)
<i>PPI (RF)</i>	Ρευματοειδής παράγοντας (rheumatoid factor)
<i>ANA</i>	Antinuclear antibodies (αντιπυρηνικά αντισώματα)
<i>Anti-CCP</i>	Anti-cyclic citrullinated peptides (αντισώματα έναντι κυκλικού κιτρουλλινιωμένου πεπτιδίου)
<i>Anti-dsDNA</i>	Αντισώματα έναντι διπλής έλικας του DNA
<i>CRP</i>	C αντιδρώσα πρωτεΐνη
<i>HLA</i>	Humman Leucocyte Antigen (Αντιγόνο ιστοσυμβατότητας)
<i>VAS</i>	Visual analog scale (οπτική αναλογική κλίμακα)

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Οι αιμοσφαιρινοπάθειες αποτελούν μια ομάδα κληρονομικών διαταραχών οι οποίες χαρακτηρίζονται είτε από μειωμένη παραγωγή β αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης (ομόζυγη θαλασσαιμία, ενδιάμεση θαλασσαιμία), είτε από παραγωγή της παθολογικής αιμοσφαιρίνης S (δρεπανοκυτταρική αναιμία). Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης λόγω της επαρκούς μετάγγισης, της αποτελεσματικής αποσιδήρωσης και του τακτικού ελέγχου των επιπλοκών έχει σαν συνέπεια την εμφάνιση στον πληθυσμό αυτό μιας σειράς νοσημάτων οι οποίες ήταν άγνωστες στο παρελθόν. Χαρακτηριστικό παράδειγμα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η οποία αποτελεί σημαντικό κλινικό πρόβλημα των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες, ελάχιστα όμως έχει μελετηθεί η σχέση των δύο αυτών κλινικών οντοτήτων.

ΣΚΟΠΟΣ : Στόχος της παρούσης εργασίας είναι να αναλυθούν τα κλινικά, τα ακτινολογικά και τα ορολογικά χαρακτηριστικά της ρευματοειδούς αρθρίτιδας που παρατηρούνται σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Έγινε αναδρομική μελέτη ενενήντα ασθενών (90) με αιμοσφαιρινοπάθειες (ομόζυγη θαλασσαιμία, ενδιάμεση θαλασσαιμία και δρεπανοκυτταρική αναιμία). Οι ανωτέρω ασθενείς παρακολουθούνταν για χρονικό διάστημα 10 ετών (2000-2010) στην Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια ταξινόμησης του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του Στατιστικού Προγράμματος SPSS 16.0 στο οποίο εφαρμόστηκαν διάφορα μοντέλα συσχέτισης (Pearson χ^2 , Fisher's Exact Test). Τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικά όταν $P < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από την αναδρομική μελέτη βρέθηκαν τέσσερις ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν μια ήπια αρθρίτιδα των ισχίων, της άρθρωσης του ώμου, των μετακαρποφαλαγγικών και των καρπών, χωρίς εξωαρθρικές εκδηλώσεις (πλήν ραγοειδίτιδας) και την παρουσία υποδόριων ρευματοειδών οζιδίων. Τρεις εκ των ασθενών έλαβαν στεροειδή για τον έλεγχο της νόσου και μια εξ' αυτών έλαβε συνδυασμό στεροειδών και τροποποιητικών της ΡΑ (μεθοτρεξάτη). Σε περιόδους έξαρσης χορηγήθηκαν και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αρθρίτιδα η οποία παρατηρείται σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες, πρέπει να εκλαμβάνεται ως πραγματική ΡΑ με κλινικά, ακτινολογικά, ανοσογεννητικά και ορολογικά χαρακτηριστικά. Η αρθρίτιδα αυτή είναι όμοια με εκείνη των χωρών της Μεσογείου, χαρακτηρίζεται από την απουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων και υποδόριων οζιδίων και πρέπει άμεσα να αναγνωρίζεται και να θεραπεύεται.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: αιμοσφαιρινοπάθειες, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ομόζυγη θαλασσαιμία, ενδιάμεση θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία, απόσιδήρωση.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

Ο πόνος είναι μια υποκειμενική εμπειρία που ποικίλει στα άτομα που δέχονται όμοια ερεθίσματα. Ο πόνος ορίζεται σαν «μια δυσάρεστη αισθητήρια και συναισθηματική εμπειρία που συσχετίζεται με ενεργό ή ενδεχόμενη ιστική βλάβη ή περιγράφεται στα πλαίσια τέτοιας βλάβης» (1). Κάθε άτομο μαθαίνει την έννοια του όρου μέσα από εμπειρίες που σχετίζονται με το περιβάλλον, τις αντιλήψεις, τις αξίες, τις κοινωνικό-οικονομικές και πολιτιστικές συνθήκες, καθώς και τα βιώματα που φέρει από την παιδική του ηλικία. Ο χρόνιος πόνος επηρεάζει αρνητικά την φυσική και ψυχολογική κατάσταση καθώς και γενικότερα την ποιότητα ζωής των ασθενών (2-5) ενώ συχνά δεν αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά (6, 7).

Μεταξύ του σημείου της ιστικής βλάβης και της αντίληψης του πόνου παρεμβάλλεται μια σειρά ηλεκτροχημικών φαινομένων, γνωστών ως απάντηση στο βλαπτικό ερέθισμα. Η διαδικασία αυτή, καλείται αλγαισθησία. Είναι μια πολυεπίπεδη αλληλεπίδραση δομών του περιφερικού και ΚΝΣ, που επεκτείνεται από το δέρμα και τους σκελετικούς ιστούς ως τον εγκεφαλικό φλοιό (8).

Η αλγαισθησία περιλαμβάνει τέσσερις φυσιολογικές λειτουργίες: α) την μετατροπή (transduction), β) τη μεταβίβαση (transmission), γ) την τροποποίηση (modulation) και δ) την αντίληψη του ερεθίσματος (perception) (9).

Ο πόνος προσάγεται με τις Α δέλτα και C ίνες (κεντρομόλο ανιόν σύστημα). Αυτές εισέρχονται στα οπίσθια νωτιαία κέρατα και ανεβαίνουν με τη νωτιοθαλαμική οδό που στέλνει συνδετικές ίνες στο δικτυωτό σχηματισμό του στελέχους και στον πυρήνα του θαλάμου πριν εισέλθουν στο σωματοαισθητικό φλοιό. Στην ίδια εικόνα παρουσιάζεται και το φυγόκεντρο κατιόν ενδογενές ανασταλτικό σύστημα με αναλγητικές οδούς που ξεκινούν απ' τη γύρω απ' τον υδραγωγό φαιά ουσία του μεσεγκεφάλου προς τα οπίσθια νωτιαία κέρατα μέσω του μεγάλου πυρήνα της ραφής στη γέφυρα. Το κατιόν σύστημα χρησιμοποιεί τοπικούς έσω νευρώνες στο νωτιαίο μυελό και περιφερικές Α-βήτα αισθητικές ίνες που προσυναπτικά αναστέλλουν τις Α-δέλτα και C-ίνες των οπισθίων νευρώνων (10). Η τελική αντίληψη του πόνου γίνεται μέσω ενός πολύπλοκου δικτύου εγκεφαλικών μηχανισμών που περιλαμβάνει το δικτυωτό σχηματισμό, το μεταιχμιακό σύστημα και φλοιώδεις ίνες (11). Κατά τη φλεγμονώδη διεργασία οι φυσιολογικοί μηχανισμοί πόνου υφίστανται αλλαγές.

Το νευρικό σύστημα χαρακτηρίζεται από «πλαστικότητα» (12, 13) και η απάντησή του σε περιφερική ιστική βλάβη όπως είναι η φλεγμονώδης διεργασία μπορεί να

οδηγήσει σε επίμονη επώδυνη διεργασία. Η πλαστικότητα αντιπροσωπεύει αλλαγές σε κυτταρικό επίπεδο αλλά και σε επίπεδο νευροδιαβιβαστών (14). Οι νευρώνες μπορεί ν' αλλάξουν φαινοτυπικά και να τροποποιήσουν τον ουδό ενεργοποίησής τους οδηγώντας σε βραχεία κυκλώματα αναστολής ή ενίσχυσης του πόνου (15-18). Η παραπάνω δραστηριότητα τόσο στο περιφερικό όσο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) είναι σύνθετη και συνεχής.

Η χρονιότητα του πόνου στα ρευματικά νοσήματα είναι ο πιθανός μηχανισμός επαγωγής των παραπάνω αλλαγών στο νευρικό σύστημα. Αυτή η σύνθετη αλληλεπίδραση των νευρικών μηνυμάτων τόσο των διεγερτικών απ' το σημείο βλάβης όσο και των ανασταλτικών απ' το ΚΝΣ που διαβιβάζονται μέσω νευρομεταβιβαστών καταλήγει στην τελική αντίληψη του πόνου.

Οι χημικοί μεταβιβαστές του πόνου είναι είτε "ενδογενείς,, στο νευρώνα όπως στην περίπτωση της ουσίας P και της σεροτονίνης είτε προέρχονται από κατεστραμμένους ιστούς κατά την απελευθέρωση φλεγμονωδών μορίων. Ο κύριος νευρομεταβιβαστής πόνου στο επίπεδο των οπίσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού είναι το αμινοξύ γλουταμικό (19). Το αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενων ερεθισμάτων ή ενός εντονότερου ερεθίσματος όπως για παράδειγμα στη φλεγμονή είναι η ενεργοποίηση ενός δεύτερου υποδοχέα, του N-μεθυλ-D ασπαρτικού (N-methyl-D-aspartate ή NMDA) (20).

Η ιστική βλάβη, οδηγεί στην απελευθέρωση μορίων όπως οι προσταγλανδίνες, ο TNF, η βραδυκινίνη η πρωτεΐνη σχετιζόμενη με το γονίδιο της καλσιτονίνης (calcitonin gene-related protein) και άλλα τα οποία έχουν νευροδιεγερτικές ιδιότητες και ξεκινούν μια απάντηση στον πρωταρχικό αισθητικό νευρώνα (21). Ένας σημαντικός υποδοχέας στον αισθητικό νευρώνα για την "μεταφορά,, του φλεγμονώδους πόνου είναι ο βανίλλοειδής υποδοχέας 1 (vanilloid receptor 1) (22) που μπορεί να ενεργοποιηθεί από τη 12-λιποξυγενάση (23). Με την παρουσία φλεγμονωδών μεσολαβητών αυτός ο υποδοχέας γίνεται πιο ευαίσθητος σε χαμηλότερες θερμοκρασίες συμβάλλοντας πιθανά στον αυτόματο πόνο της φλεγμονής και της χρόνιας αρθρικής νόσου.

Πρωτογενείς προσαγωγοί αισθητικοί νευρώνες βρίσκονται στην αρθρική κάψα, στους συνδέσμους, το περίστωο και τα αγγεία του αρθρικού υμένα και υποχόνδριου οστού (24) σε αντίθεση με το φυσιολογικό αρθρικό χόνδρο που στερείται αισθητικής νεύρωσης. Ο πόνος φυσιολογικά μεταβιβάζεται αρχικά μέσω των γρήγορων, εμμύλων, Α-δέλτα ιών που είναι υπεύθυνες για την αντίληψη του οξέος

διαξιφιστικού πόνου καθώς και μέσω των βραδύτερων αμύελων C ιών για την αντίληψη ενός ενοχλητικού και λιγότερου εντοπισμένου πόνου (25). Στα οπίσθια κέρατα οι πρωτογενείς προσαγωγοί νευρώνες απελευθερώνουν νευρομεταβιβαστές που ενεργοποιούν τους δεύτερους νευρώνες οι οποίοι ακολουθούν όπως αναφέρθηκε τη νωτιοθλαμική οδό. Στο κατιόν, φυγόκεντρο ανασταλτικό σύστημα του πόνου οι κύριοι μεταβιβαστές είναι ενδογενή οπιοειδή και κανναβινοειδή. Πιστεύεται ότι η ενεργοποίηση αυτού του ανασταλτικού συστήματος εξηγεί την τροποποίηση του πόνου από μηχανισμούς όπως είναι η χαλάρωση, ο διαλογισμός, η ύπνωση καθώς και την απάντηση σε εικονικό φάρμακο (26-28). Επιπρόσθετα, το γενετικό υπόστρωμα πιθανά επιδρά στην εμπειρία του πόνου (29).

Η φλεγμονή επάγει την υπερευαισθησία των περιφερικών προσαγωγών ιών που ενεργοποιούνται σε χαμηλότερο διεγερτικό ουδό (περιφερική ευαισθητοποίηση) (21) καθώς και την ενεργοποίηση υποδοχέων που συνήθως «κοιμούνται». Τα συνεχιζόμενα επώδυνα ερεθίσματα οδηγούν σε φαινοτυπικές αλλαγές των νευρικών ιών και νεύρα που συνήθως μεταφέρουν αίσθηση άλλη εκτός του πόνου αρχίζουν και πυροδοτούνται, οδηγώντας σε αυξημένη εισαγωγή αγωγής στο ΚΝΣ (18). Η περιφερική ευαισθητοποίηση οδηγεί σε μείωση του ουδού πόνου που ευθύνεται για την αλλοδυνία (αίσθηση πόνου από μη επώδυνα ερεθίσματα πχ πίεση στην άρθρωση) και επιδρά στον αυτόματο πόνο (14, 18). Η υπεραλγησία (αυξημένη ευαισθησία σε επώδυνο ερέθισμα) αποδίδεται σε περιφερικές νευρικές αλλαγές αλλά και σε αλλαγές του ΚΝΣ.

Η κεντρική ευαισθητοποίηση στο επίπεδο των οπίσθιων κερμάτων του νωτιαίου μυελού συμβαίνει μέσω επίμονης ενεργοποίησης των πρωτογενών προσαγωγών νευρώνων. Η αυξημένη απάντηση εντός του ΚΝΣ γίνεται κυρίως με την ενεργοποίηση του NMDA υποδοχέα που φυσιολογικά είναι ανενεργός και δεσμευμένος με ιόντα Mg^{++} (21). Η είσοδος Ca^{++} στο μη δεσμευμένο υποδοχέα πυροδοτεί ένα ενδοκυττάριο καταρράκτη διευκολύνοντας τη διατήρηση και ενίσχυση του πόνου. Ο συνδυασμός των παραπάνω αλλαγών οδηγεί στην επιμονή του μυοσκελετικού πόνου, την αλλοδυνία και την υπεραλγησία (30).

Η φλεγμονή συμβάλλει στη διαίονιση του επώδυνου κύκλου (21). Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η φλεγμονή αυξάνει τη δραστηριότητα της κυκλοξυγενάσης 2 σε νευρώνες του νωτιαίου μυελού και του εγκεφάλου (31) με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή προσταγλανδίνης E_2 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό

ενισχύοντας τον επώδυνο κύκλο και πέρα του σημείου της βλάβης και καταλήγοντας σε αλλοδυνία (32).

Αντίθετα, τα ενδογενή οπιοειδή ενδορφίνη και εγκεφαλίνη μειώνουν την παραγωγή των TNFα και IL-1β από τα κύτταρα του αρθρικού υμένα (33). Αυτό σημαίνει ότι η τροποποίηση του πόνου μπορεί να έχει ειδική επίδραση στη φλεγμονώδη απάντηση.

Ο TNFα όμως, μπορεί να επάγει αμινοξέα που συμμετέχουν στον πόνο και παίζει ρόλο στην αυξημένη έκφραση της ουσίας P (13, 34, 35). Έτσι, οι ασθενείς με ΡΑ που κάνουν αγωγή με αντι-TNFα παράγοντες αναφέρουν γρήγορη ανακούφιση από τον πόνο ακόμη και πριν από τη μείωση της αρθρικής φλεγμονής πιθανά μέσω τροποποίησης των μηχανισμών του πόνου.

Τελευταία έχουν αναγνωριστεί μοριακοί μηχανισμοί που συνδέουν την ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς και τον πόνο. Οι ασθενείς αναφέρουν αύξηση του πόνου όταν αυξάνεται το ψυχολογικό στρες, γεγονός που εξηγείται από την επαγόμενη από το στρες αύξηση του TNFα, της IL-1, του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1, της ιντερφερόνης-α και της IL-10. Η εμπειρία του πόνου είναι μοναδική για κάθε άτομο και επηρεάζεται τόσο από τα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της υποκείμενης νόσου όσο και από την ψυχολογική κατάσταση, την εμπειρία του πόνου στο παρελθόν, την αποκτηθείσα εμπειρία και το γενετικό του υπόστρωμα (29, 36-39).

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η **Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)** αποτελεί την πλέον συνήθη ασθένεια του συνδετικού ιστού και ταυτόχρονα την πιο καταστροφική για τις αρθρώσεις. Είναι μια χρόνια, εξελισσόμενη, συστηματική φλεγμονώδης αυτοάνοση νόσος που επηρεάζει κυρίως τις διαρθρώσεις. **Συστηματική** σημαίνει ότι η νόσος εκτός από τις αρθρικές έχει και πολυάριθμες εξωαρθρικές εκδηλώσεις όπως πυρετός, πνευμονική προσβολή, περικαρδίτιδα, αγγειίτιδα, οζίδια.

Γενετικοί (ρευματοειδής επίτοπος), περιβαλλοντικοί (λοιμώξεις), ορμονικοί και ψυχολογικοί (στρές) παράγοντες συμβάλλουν στην παθογένεια της νόσου. Έτσι σε γενετικά προδιαθετιμένα άτομα, η παρουσίαση από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα αντιγόνων ενδογενών ή εξωγενών σε Τ-λεμφοκύτταρα, οδηγεί στην ενεργοποίησή τους και την παραγωγή κυτταροκινών που ενεργοποιούν κύτταρα όπως η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και οι παράγοντες νέκρωσης των όγκων-άλφα (TNF-α). Τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα, ενεργοποιούν Β- λεμφοκύτταρα που παράγουν αυτοαντισώματα, όπως ο ρευματοειδής παράγοντας (ΡΠ) και τα αντισώματα έναντι κυκλικών κιτρουλλινιωμένων πεπτιδίων (anti-CCP).

Οι ΡΠ είναι ανοσοσφαιρίνες Μ και G, οι οποίες συνδέονται με το Fc τμήμα της ανοσοσφαιρίνης σχηματίζοντας ανοσοσυμπλέγματα που ενεργοποιούν το συμπλήρωμα που προσελκύει φαγοκύτταρα στο σημείο της φλεγμονής. Τα φαγοκύτταρα επιχειρούν να καταστρέψουν τα συμπλέγματα αυτά, με αποτέλεσμα την ελευθέρωση ισχυρών ενζύμων και κυτοκινών. Η απελευθέρωση των κυτταροκινών ενεργοποιεί τα χονδροκύτταρα, τους οστεοκλάστες και τους ινοβλάστες, που απελευθερώνουν ένζυμα που οδηγούν στην καταστροφή του χόνδρου και του υποκείμενου οστού (41). Ο TNF-α έχει συστηματικές δράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων, στην πήξη του αίματος, στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στην ενδοθηλιακή λειτουργία.

Η χρόνια φλεγμονή οδηγεί στη δημιουργία του πάννου.Ο **πάννος** είναι ένας αγγειοκοκκιώδης ιστός που αποτελείται από φλεγμονώδη κύτταρα, διαβρώνει τον αρθρικό χόνδρο και τελικά καταστρέφει το οστό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό διαβρώσεων.

Η ΡΑ προσβάλλει κυρίως γυναίκες (γυναίκες/άντρες = 2,5-3/1). Η μέγιστη επίπτωση της νόσου είναι μεταξύ 4^{ης}-6^{ης} δεκαετίας και ο επιπολασμός της κυμαίνεται από 0,3 ως 1% ενώ για την Ελλάδα το αντίστοιχο ποσοστό αγγίζει το 0,3% (40). Γενετικοί, περιβαλλοντικοί, ορμονικοί, ψυχολογικοί παράγοντες φαίνεται ότι επηρεάζουν την κλινική έκφραση της ΡΑ (42-43).

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα παρουσιάζει κάποια οικογενή εμφάνιση, δείχνοντας είτε μια γενετική προδιάθεση ή κάποια αλληλεπίδραση μεταξύ γονιδίων και περιβάλλοντος. Υπάρχουν γονιδιακές μεταλλάξεις που σχετίζονται με τη ΡΑ, ειδικά όταν απαντώνται σε ένα άτομο με συγκεκριμένα αλληλόμορφα του συστήματος ιστοσυμβατότητας (HLA-DRB, HLA-DR4). Κάποιοι ερευνητές πιστεύουν ότι οι γυναικείες αναπαραγωγικές ορμόνες επηρεάζουν την εμφάνιση της ΡΑ, λόγω του ότι παρουσιάζεται συχνότερα στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες – συνήθως νέες έως μέσης ηλικίας γυναίκες. Άλλοι πιστεύουν ότι μπορεί να παίζουν κάποιον ρόλο μερικοί λοιμώδεις μικροοργανισμοί, όπως ο ερπητοϊός Epstein-Barr (44).

Αντίθετα με την αντίληψη του κόσμου ότι τα θερμά, ξηρά κλίματα μπορεί να ωφελήσουν άτομα με ΡΑ, δεν υπάρχει διαφορά στην επίπτωση ανάμεσα στις διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές. Η επίπτωση στην Κίνα είναι κάπως χαμηλότερη από τα υπόλοιπα μέρη του κόσμου (περίπου 0,3%), ενώ σημαντικά υψηλότερη από τον υπόλοιπο κόσμο είναι μεταξύ των Ινδιάνων Pima της Βόρειας Αμερικής (περίπου 5%) (45). Η αιτία γι' αυτές τις διαφορές δεν είναι προς το παρόν γνωστή.

Οι μόνιμες αρθρικές αλλοιώσεις μπορούν να αποφευχθούν εάν η ΡΑ διαγνωστεί εγκαίρως. Η έγκαιρη, επιθετική αντιμετώπιση της νόσου μπορεί να προσφέρει ύφεση των συμπτωμάτων. Η ΡΑ είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται φυσιολογικά από υφέσεις και εξάρσεις στο χρόνο. Η ιατρική αντιμετώπιση βοηθά στον έλεγχο της νόσου και στην ελάττωση της έντασης και της συχνότητας των υποτροπών. Η αναστολή της εξέλιξης της ΡΑ συμβάλλει στην προστασία των αρθρώσεων από την εκφύλιση και τη μόνιμη καταστροφή. Οι εξελίξεις γύρω από τις γνώσεις μας για την ασθένεια και γύρω από τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος παρέχουν νέες θεραπευτικές δυνατότητες για καλύτερο έλεγχο των συμπτωμάτων της νόσου.

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια συστηματική νόσος, που σημαίνει ότι μπορεί να επηρεαστούν και άλλα όργανα του σώματος, εκτός από τις διαρθρώσεις. Φλεγμονώδεις αντιδράσεις, παρόμοιες με εκείνες συναντώνται στις αρθρικές περιοχές, μπορεί να συμβούν επίσης σε οποιοδήποτε άλλο όργανο ή σύστημα του

σώματος. Εάν υπάρχει συμμετοχή των αιμοφόρων αγγείων (**αγγειίτιδα**), τα όργανα που τροφοδοτούνται από αυτά τα αγγεία επηρεάζονται άμεσα. Αυτά τα παθολογικά ευρήματα μπορεί να εκδηλωθούν αργότερα στη διάρκεια της νόσου και προκαλούν προβλήματα επικίνδυνα για τη ζωή.

Τα κριτήρια ταξινόμησης για τη RA του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας είναι τα ακόλουθα:

-
- Πρωινή δυσκαμψία
 - Αρθρίτιδα σε >3 ή περισσότερες αρθρικές περιοχές: οίδημα ή υγρό στις: μετακαρποφαλαγγικές, εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές, καρπούς, αγκώνες, γόνατα ποδοκνημικές, μεταταρσοφαλαγγικές αρθρώσεις
 - Αρθρίτιδα σε αρθρώσεις των χεριών: τουλάχιστον σε 1: μετακαρποφαλαγγικές, καρποί, εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές
 - Συμμετρική αρθρίτιδα
 - Ρευματοειδή οζίδια: υποδόρια οζίδια πάνω σε οστικές προεξοχές ή εκτατικές επιφάνειες ή πλησίον άρθρωσης
 - Ρευματοειδής παράγοντας ορού
 - Ακτινολογικές βλάβες: σε α/α χεριών: τοπική οστεοπόρωση, διαβρώσεις
-

Για τη διάγνωση της RA πρέπει να πληρούνται τουλάχιστον 4 από τα 7 παραπάνω κριτήρια. Τα 4 πρώτα κριτήρια να είναι παρόντα για τουλάχιστον 6 εβδομάδες.

Κριτήρια ταξινόμησης ΡΑ του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR) / Ευρωπαϊκού Συνδέσμου για τις Ρευματικές Παθήσεις (EULAR) του 2010.

Ασθενείς που πρέπει να ελέγχονται: αυτοί που έχουν τουλάχιστον μία άρθρωση με υμενίτιδα (οίδημα) και αυτοί που έχουν υμενίτιδα που δεν εξηγείται από άλλη νόσο (Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, Ψωριασική Αρθρίτιδα, Ουρική Αρθρίτιδα) (46).

Α. ΑΡΘΡΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ

ΣΚΟΡ

<input type="checkbox"/> 1 μεγάλη άρθρωση	0
<input type="checkbox"/> 2-10 μεγάλες αρθρώσεις	1
<input type="checkbox"/> 1-3 μικρές αρθρώσεις (± προσβολή μεγάλων αρθρώσεων-αγκώνες, ώμοι, ισχία, γόνατα, ποδοκνημικές)	2
<input type="checkbox"/> 4-10 μικρές αρθρώσεις (± μεγάλες αρθρώσεις)	3
<input type="checkbox"/> >10 αρθρώσεις (τουλάχιστον μία μικρή)	5

Β. ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ (ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟΝ 1 ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ)

<input type="checkbox"/> RF (-) και ACPA (-)	0
<input type="checkbox"/> Χαμηλοί τίτλοι RF ή χαμηλοί τίτλοι ACPA	2
<input type="checkbox"/> Υψηλοί τίτλοι RF ή υψηλοί τίτλοι ACPA	3

Γ. ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ (ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟΝ 1 ΕΞΕΤΑΣΗ)

<input type="checkbox"/> CRP (φυσιολογική) και ΤΚΕ (φυσιολογική)	0
<input type="checkbox"/> ↑CRP ή ↑ ΤΚΕ	1

Δ. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ

<input type="checkbox"/> < 6 εβδομάδες	0
<input type="checkbox"/> ≥ 6 εβδομάδες	1

ΒΕΒΑΙΗ ΡΑ ΑΝ ≥ 6/10

ΦΥΣΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ / ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

ΠΡΩΙΜΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.

Ο ασθενής με RA συνήθως παραπονείται για δυσκαμψία στις αρθρώσεις, οίδημα, πόνο, εξάντληση και μπορεί να αναφέρει γενικευμένη αδυναμία και πρωινή δυσκολία στην κίνηση. Στα πρώιμα στάδια της νόσου μπορεί να υπάρχει ανορεξία και μικρή απώλεια βάρους και πυρετός. Οι ασθενείς με τον πρώιμο τύπο της νόσου εμφανίζουν αρχικά εκδηλώσεις στις αρθρώσεις των άνω άκρων, συνήθως στις εγγύς μεσοφαλαγγικές και μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις των χεριών. Οι αρθρώσεις αυτές μπορεί να εμφανίσουν ερύθημα, αύξηση θερμοκρασίας, δυσκαμψία, οίδημα και ευαισθησία ή πόνο, ιδιαίτερα κατά την ψηλάφηση. Η τυπική μορφή συμμετοχής των αρθρώσεων RA είναι αμφοτερόπλευρη και συμμετρική (π.χ. και οι δύο καρποί), ενώ ο αριθμός των αρθρώσεων που συμμετέχουν συνήθως αυξάνεται με την εξέλιξη της νόσου.

ΟΨΙΜΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Καθώς η νόσος εξελίσσεται οι αρθρώσεις γίνονται ολοένα και πιο οίδηματώδεις και ιδιαίτερα οδυνηρές. Ο ασθενής παραπονείται για πρωινή δυσκαμψία (αποκαλείται επίσης **φαινόμενο gel**) το οποίο διαρκεί από μία ώρα έως και αρκετές ώρες μετά το πρωινό ξύπνημα. Στην ψηλάφηση οι αρθρώσεις είναι μαλακές και εμφανίζονται διογκωμένες λόγω υμενίτιδας και συλλογής υγρού (πχ στα γόνατα). Τα δάχτυλα έχουν συχνά ατρακτοειδή εμφάνιση. Θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά εάν υπάρχει μυϊκή ατροφία (που μπορεί να είναι αποτέλεσμα ακινησίας λόγω πόνου) και περιορισμένη εμβέλεια κίνησης των προσβαλλομένων αρθρώσεων.

Οι περισσότερες ή όλες οι διαρθρώσεις επηρεάζονται τελικά. Η κροταφογοναθική άρθρωση μπορεί επίσης να συμμετέχει σε σοβαρή εξέλιξη της νόσου, αλλά μια τέτοια εκδήλωση είναι σχετικά σπάνια. Όταν επηρεάζεται η κροταφογοναθική άρθρωση συνήθως ο ασθενής παραπονείται για πόνο κατά τη μάσηση ή στο άνοιγμα του στόματος.

Όταν συμμετέχει η σπονδυλική στήλη είναι πολύ πιθανό να έχουν επηρεαστεί οι αυχενικοί σπόνδυλοι. Κατά την κλινική εξέταση ψηλαφάται απαλά ή οπίσθια αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης και αναγνωρίζεται ως αυχενικός πόνος, ευαισθησία ή απώλεια κινητικότητας. Η αυχενική προσβολή στην ρευματοειδή αρθρίτιδα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα εξάρθρωσεις, ιδιαίτερα μεταξύ του πρώτου

και του δεύτερου σπόνδυλου, επιπλοκή που μπορεί να γίνει επικίνδυνη για τη ζωή ή μπορεί να οδηγήσει σε τετραπάρεση ή τετραπληγία. Σε περίπτωση που βρεθεί πόνος ή απώλεια κινητικότητας στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης σε ασθενή με ΡΑ, θα πρέπει το εύρημα να αναφέρεται αμέσως στον θεράποντα ιατρό του, συνήθως ρευματολόγο. Η πληροφορία αυτή θα βοηθήσει τον ιατρό να ζητήσει τις απαραίτητες ακτινογραφίες στη σπονδυλική στήλη που μπορεί να σώσουν τη ζωή του ασθενούς. Μερικές φορές είναι απαραίτητο να εφαρμοστεί χειρουργική σταθεροποίηση της πάσχουσας περιοχής.

Οι παραμορφώσεις των αρθρώσεων εμφανίζονται αργότερα στη νόσο, ενώ δευτερογενής οστεοπόρωση μπορεί να προκαλέσει επίσης κατάγματα στα οστά. Ο ασθενής πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά για διάφορες παραμορφώσεις, ιδιαίτερα στα χέρια και στα πόδια. Εκτεταμένη συμμετοχή του καρπού μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα.

Οι ιστοί γύρω από τις αρθρώσεις πρέπει να ψηλαφώνται προσεκτικά και να καταγράφεται κάθε πόνος ή ευαισθησία που σχετίζεται με επιπλοκές της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Για παράδειγμα, μπορεί να εμφανιστεί μια **κύστη Baker** (προπέτεια του ιγνυακού θυλάκου) που να προκαλεί συμπίεση των ιστών και πόνο.

Ο πόνος στη ΡΑ παρουσιάζει διακυμάνσεις ανάλογα με το στάδιο και τη σοβαρότητα της νόσου. Μπορεί, επίσης, να είναι αποτέλεσμα κάποιας επιπλοκής της θεραπείας όπως η άσηπτη νέκρωση που συσχετίζεται με την αγωγή με κορτιζόνη

Οι ασθενείς με ΡΑ μπορεί να έχουν υπεραλγησία και αλλοδυνία, περιγράφουν γενικευμένο πόνο, διαταραχές ύπνου και διαταραχές στη διάθεση. Συγκριτικά με τους ασθενείς με ινομυαλγία εκείνοι που έχουν μόνο ΡΑ αναφέρουν λιγότερο συχνά πόνο και μικρότερης έντασης σε κλίμακα από το 1 έως το 10 ενώ έχουν όμοια λειτουργική ανικανότητα (36). Οι άρρωστοι δηλαδή, με ΡΑ είναι πιο «στωικοί» και παραπονούνται λιγότερο. Συγκριτικά, με τους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, οι ασθενείς με ΡΑ έχουν πιο έντονη αρθρική ευαισθησία (38). Ο ουδός πόνου είναι μειωμένος στη ΡΑ ενώ αυξάνει στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και την ΟΑ (37-39). Σύμφωνα με τους Coster και Bengtsson οι ασθενείς με μεγαλύτερη διάρκεια νόσου αναφέρουν πιο σοβαρό πόνο συγκριτικά με αυτούς που είχαν πρόσφατης έναρξης νόσο (9) πιθανώς λόγω κεντρικής ευαισθητοποίησης, φαινοτυπικών αλλαγών των νευρώνων και αλλαγών στο κατιόν ανασταλτικό σύστημα του ΚΝΣ.

Η κλινική αξιολόγηση του πόνου είναι υποκειμενική, δύσκολη και σχεδόν πάντα εξαρτημένη από τα λεγόμενα του αρρώστου. Η σοβαρότητα του πόνου δεν μπορεί

εύκολα να μετρηθεί αντικειμενικά. Η οπτική αναλογική κλίμακα (visual analogue scale) παραμένει το πιο οικείο μέσο μέτρησης της σοβαρότητας του άλγους (48) αν και δεν δίνει πληροφορίες για τους χαρακτήρες και τις επιπτώσεις του πόνου. Η κλίμακα αυτή έχει ενσωματωθεί σε διάφορα λειτουργικά εργαλεία εκτίμησης όπως το Health Assessment Questionnaire (HAQ) (6). Επιπρόσθετα, η σφαιρική εκτίμηση του ασθενούς περιλαμβάνεται σε ένα αξιόπιστο δείκτη μέτρησης ενεργότητας της ΡΑ, το δείκτη DAS (Disease Activity Score) που συχνά χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα του αρρώστου στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

Οι θεραπευτικοί στόχοι στην αντιμετώπιση της ΡΑ είναι πρωταρχικά η ανακούφιση του πόνου και της κόπωσης, η διακοπή της αρθρικής βλάβης και η πρόληψη της ανικανότητας και νοσηρότητας από τη νόσο. Ο θεμέλιος λίθος για την αντιμετώπιση της ΡΑ είναι η εκπαίδευση του ασθενούς και στοχεύει στην κατανόηση της νόσου και της θεραπείας της, στον έλεγχο του πόνου, στην ευεξία, στον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου και των επιπτώσεών της, στη μείωση ανικανότητας και στην αύξηση της λειτουργικότητας, της κοινωνικότητας και των δεξιοτήτων επικοινωνίας (50).

Η αντιμετώπιση του πόνου στην ΡΑ στηρίζεται στο τρίπτυχο: φαρμακευτική αγωγή, ψυχολογική προσέγγιση της αντιμετώπισης του πόνου και φυσικοθεραπεία.

Πίνακας 1. Φαρμακευτική αγωγή για τον έλεγχο της ΡΑ

<i>Φάρμακο</i>	<i>Συνήθης δοσολογία</i>
ΜΣΑΦ	Η δοσολογία ποικίλλει ανάλογα με το σκεύασμα
Θεική υδροξυχλωροκίνη	200mg per os ημερησίως
Πρεδνιζόνη	10-15mg per os ημερησίως
Μεθοτρεξάτη	0,2mg/Kg βάρους σώματος την εβδομάδα
Λεφλουνομίδη	10-20mg ημερησίως
Κυκλοσπορίνη	3 mg/Kg βάρους σώματος την ημέρα
Σουλφασαλαζίνη	500-3000 mg ημερησίως
Etanercept	25mg υποδορίως 2 φορές την εβδομάδα ή 50mg μια φορά την εβδομάδα
Infliximab	3mg/Kg βάρους σώματος τις εβδομάδες 0,2,6 και στη συνέχεια κάθε δύο μήνες

Golimumab	1 ένεση υποδορίως το μήνα
Certolizumab	400mg τις εβδομάδες 0,2,4 και στη συνέχεια 200mg κάθε δύο εβδομάδες
Abatacept	750mg τις εβδομάδες 0,2,4 και στη συνέχεια κάθε τέσσερις εβδομάδες
Rituximab	Αρχική δόση 1gr επανάληψη σε 14 ημέρες και στη συνέχεια 1gr κάθε 6 μήνες
Adalimumab	40mg υποδορίως κάθε 2 εβδομάδες
Anakinra	100mg υποδορίως καθημερινά

Η φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα για τον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου, της φλεγμονής και επομένως και του πόνου. Τα κύρια τροποποιητικά της ΡΑ φάρμακα είναι η μεθοτρεξάτη, η λεφλουνομίδα, η κυκλοσπορίνη, η σουλφασαλαζίνη και η υδροξυχλωροκίνη και συνοδεύονται συχνά από χαμηλές δόσεις στεροειδών. Η δράση τους εκδηλώνεται κυρίως δύο με τρεις μήνες από την έναρξή τους. Για το λόγο αυτό είναι επιτακτική η προσθήκη φαρμάκων για την άμεση αντιμετώπιση του πόνου. Εκτός από τα στεροειδή που χρησιμοποιούνται συστηματικά ή ενδοαρθρικά και συμβάλλουν στη γρήγορη μείωση της φλεγμονής, τα φάρμακα που στοχεύουν στη δραστική μείωση του πόνου είναι τα αναλγητικά, παρακεταμόλη και ακεταμινοφαίνη, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), τα μυοχαλαρωτικά, διάφορα τοπικά σκευάσματα, τα αντικαταθλιπτικά και τα οπιοειδή αναλγητικά.

Τα απλά αναλγητικά δίνονται κυρίως σε ήπιο πόνο και προτιμώνται σε ηλικιωμένους ασθενείς με συνυπάρχοντα προβλήματα υγείας (πχ υπέρταση, λήψη αντιπηκτικών κλπ). Ωστόσο η κατάχρησή τους μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική και νεφρική βλάβη (61).

Σε σοβαρότερο πόνο χορηγούνται ΜΣΑΦ που έχουν αντιυπερετικές, αναλγητικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Αναστέλλουν το ένζυμο κυκλοξυγενάση (COX) που μετατρέπει το αραχιδονικό οξύ σε προσταγλανδίνες (52). Διακρίνονται στους μη εκλεκτικούς αναστολείς της COX (πχ ναπροξένη) καθώς και στους εκλεκτικούς αναστολείς του ισοενζύμου COX-2 που επάγεται σε φλεγμονή (πχ σελεκοξίμπη). Τα ΜΣΑΦ δεν έχουν επίδραση τροποποιητική και δεν φαίνεται να πλεονεκτεί κάποιο

στον έλεγχο του πόνου στη ΡΑ (53). Η επιλογή τους γίνεται με βάση τις «προτιμήσεις» ή την ανταπόκριση του ασθενούς ενώ είναι συχνές οι αλλαγές τους ώστε να επιτευχθεί το καλύτερο αποτέλεσμα. Τα ΜΣΑΦ έχουν αρκετές παρενέργειες από το γαστρεντερικό (έλκη, αιμοραγία) (54). Η νεφρική τους τοξικότητα (κατακράτηση υγρών, διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια) εκδηλώνεται ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή και νεφρική νόσο (55). Άλλες λιγότερο συχνές παρενέργειες των ΜΣΑΦ είναι η ηπατίτιδα, συμβάματα από το ΚΝΣ, αιματολογικές διαταραχές και αντιδράσεις υπερευαισθησίας (56). Ο αρχικός ενθουσιασμός για τις λιγότερες παρενέργειες από το γαστρεντερικό και τους νεφρούς των εκλεκτικών COX-2 αναστολέων έχει μειωθεί, ενώ η παρατήρηση της αύξησης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με μακροχρόνια χρήση αυτών επιβάλλει τη συνταγογράφησή τους σε επιλεγμένους ασθενείς (57). Τα ΜΣΑΦ μπορεί να αλληλεπιδρούν με τροποποιητικά της ΡΑ φάρμακα όπως την κυκλοσπορίνη αυξάνοντας τον κίνδυνο των παρενεργειών.

Τα μυοχαλαρωτικά σπάνια χρησιμοποιούνται στη ΡΑ και μόνο αν συνυπάρχει μυοσκελετικό σύνδρομο με μυϊκό σπασμό.

Τα τοπικά σκευάσματα δικλοφαινάκης και καψαϊκίνης χρησιμοποιούνται περιορισμένα κυρίως σε μικρές αρθρώσεις ή για φλεγμονή τενόντων που είναι κοντά στην επιφάνεια του δέρματος και πάντα σε συνδυασμό με άλλα συστηματικά φάρμακα για τον πόνο.

Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες που να εξετάζουν την αποτελεσματικότητα και το λόγο όφελος/κίνδυνος της χρήσης οπιοειδών στη ΡΑ. Οι παρενέργειες των οπιοειδών (δυσκοιλιότητα, καταστολή ΚΝΣ και αναπνευστικού), η ανάγκη εκτέλεσης ειδικής συνταγής για την προμήθευσή τους και ο κίνδυνος εθισμού σε μακροχρόνια χορήγηση είναι παράγοντες που περιορίζουν τη χρήση τους (58).

Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα όπως τα τρικυκλικά και οι εκλεκτικοί αναστολείς σεροτονίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη ΡΑ όταν ο ασθενής αναφέρει διάχυτο πόνο και διαταραχές ύπνου (59, 60) καθώς τόσο το άγχος όσο και η κατάθλιψη μπορούν να επηρεάζουν την αντίληψη του πόνου.

Οι παραπάνω κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του πόνου δεν πετυχαίνουν πάντα το στόχο τους. Τα κύρια αίτια αποτυχίας της φαρμακευτικής αγωγής για τον πόνο είναι η πρόοδος ή η έξαρση της υποκείμενης νόσου, η εμφάνιση νέας παθολογικής κατάστασης, η έλλειψη συμμόρφωσης με τις

οδηγίες του ιατρού, η αλλαγή εμπορικού σκευάσματος, οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, η κατάχρηση στη φυσική δραστηριότητα και ο εθισμός .

Η ψυχολογική προσέγγιση της αντιμετώπισης του πόνου περιλαμβάνει την εκπαίδευση του ασθενούς, την εξάσκηση ικανοτήτων αντιμετώπισης του πόνου και την πρόληψη της έξαρσης. Η εκπαίδευση του ασθενούς και των οικείων του προσώπων στοχεύει στην αλλαγή των αρνητικών σκέψεων για την ικανότητα αντιμετώπισης του πόνου και επιτυγχάνεται με συζητήσεις και επίδειξη απόκτησης ελέγχου των συμπτωμάτων (πχ θετικές επιδράσεις της χαλάρωσης και βαθιάς εισπνοής στον πόνο). Η εξάσκηση ικανοτήτων αντιμετώπισης του πόνου περιλαμβάνει την εκμάθηση νέας συμπεριφοράς (πχ χαλάρωση, παύσεις, ξεκούραση) και σκέψης (αποφυγή αρνητικών σκέψεων) και γίνεται στο σπίτι ή στο χώρο εργασίας. Η πρόληψη της έξαρσης γίνεται με τη διατήρηση των νέων ικανοτήτων που αποκτήθηκαν για τον έλεγχο του πόνου καθώς και με την εκπαίδευση του ασθενούς για την αναγνώριση καταστάσεων υψηλού κινδύνου που μπορεί να μειώσουν τα «αποθέματα» του τρόπου αντιμετώπισης καθώς και για την αναγνώριση πρώιμων σημείων υποτροπής. Επιπρόσθετα, η εκπαίδευση περιλαμβάνει την άσκηση («πρόβα») των ικανοτήτων αντιμετώπισης με τα πρώιμα συμπτώματα έξαρσης και την παροχή επιβράβευσης για την ικανοποιητική εκτέλεση απαντήσεων σε πιθανή έξαρση (61).

Η φυσικοθεραπεία στοχεύει στην ανακούφιση του πόνου και στη βελτίωση λειτουργικότητας. Στη ΡΑ χρησιμοποιούνται ειδικές συσκευές για την προστασία των αρθρώσεων πχ ελαστικοί νάρθηκες, δακτυλίδια, ειδικά γάντια για τη μείωση του οιδήματος και ειδικά παπούτσια. Η άσκηση βελτιώνει τον περιορισμό των κινήσεων, αυξάνει τη μυϊκή δύναμη και αντοχή βελτιώνει τη στάση, τη βάρδια και τη λειτουργικότητα και μειώνει τον πόνο, την κόπωση και την κατάθλιψη. Συνιστώνται το κολύμπι, το βόδιμα και η χαμηλής έντασης αεροβική άσκηση, ενώ τονίζεται στους ασθενείς η ευεργετική επίδραση κάποιας σύντομης ανάπαυσης στη διάρκεια της ημέρας (πχ το μεσημέρι).

Κάποιοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν στην αντιμετώπιση του πόνου με υπνωτισμό, βελονισμό, μαγνητοθεραπεία ή μουσικοθεραπεία. Επίσης η αντιμετώπιση του stress αποτελεί μια ενδεδειγμένη παρέμβαση για ανακούφιση από τον πόνο.

Η καλή διατροφή αποτελεί επίσης σημαντικό στοιχείο στην αντιμετώπιση της ΡΑ. Η φλεγμονώδης κατάσταση μπορεί να διαταράξει το μεταβολισμό κάποιων απαραίτητων θρεπτικών στοιχείων. Αυτή η καταβολική κατάσταση μπορεί να

σχετίζεται με αύξηση της παραγωγής κυτοκινών, ειδικά του παράγοντα νέκρωσης όγκων (62).

Επιπλέον έρευνα στον τομέα πρόκειται να συνεισφέρει σε μελλοντικές διατροφικές συστάσεις. Κάποια συγκεκριμένα τρόφιμα έχουν προσελκύσει την προσοχή:

- Τα Ω-3 λιπαρά οξέα (βρίσκονται στα ψάρια του γλυκού νερού όπως ο σολομός, στο λαβράκι και στον τόννο) μπορεί να βοηθήσουν στο περιορισμό της φλεγμονής αν οι ποσότητες που απαιτείται να καταναλωθούν δεν είναι εφικτές για τον άνθρωπο.
- Σε περιοχές όπου δεν υπάρχουν ψάρια μπορεί να χρησιμοποιηθούν κάψουλες ιχθυελαίου, πλούσιες σε Ω-3 λιπαρά οξέα, σε δοσολογία 2,5-3,0g ημερησίως (πρέπει να αποφεύγονται εάν ο ασθενής βρίσκεται σε αντιπηκτική θεραπεία).
- Αντιοξειδωτικές βιταμίνες (A, C, E) μπορεί να βοηθήσουν στη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος.
- Ιχνοστοιχεία όπως ο ψευδάργυρος, σελήνιο, χαλκός και σίδηρος μπορεί να χρειάζονται σε επαρκείς συγκεντρώσεις για τη διατήρηση της λειτουργίας των αρθρώσεων.

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Α) ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι κληρονομική διαταραχή του μορίου της αιμοσφαιρίνης χαρακτηριζόμενη από αιμολυτική αναιμία και αγγειοαποφρακτικά φαινόμενα. Στο φάσμα των εκδηλώσεων της περιλαμβάνονται και εκείνες από το μυοσκελετικό σύστημα, οι οποίες δεν είναι σπάνιες (80% των ασθενών) και παρατηρούνται σε διάφορες μορφές της νόσου (Hb-SS, όχι όμως στην ετερόζυγο, στην Hb-S-C και στη μικροδρεπανοκυτταρική-διπλή ετερόζυγο-Hb S β-thal), οφείλονται δε γενικά στα οξέα επώδυνα αγγειοαποφρακτικά επεισόδια (δρεπανοκυτταρικές κρίσεις) (63). Τέτοιες εκδηλώσεις προκαλούνται από: α) ενδομυελικές και εξωμυελικές διεργασίες λόγω της αυξημένης αιμοποίησης, β) έμφρακτα με αποτέλεσμα διαταραχές ανάπτυξης, γ) επισυμβαίνουσες λοιμώξεις και γ) προσβολή των μαλακών μορίων.

Κατά τη διάρκεια των επώδυνων *αγγειοαποφρακτικών επεισοδίων* συμβαίνουν έμφρακτα του αρθρικού υμένα καθώς και των παραρθρικών ιστών, με αποτέλεσμα έντονα επώδυνες αρθρώσεις με παροδική διόγκωση αυτών.

Β. Παθογένεση-Παθοφυσιολογία

Η αλληλεπίδραση μεταξύ των δρεπανοκυττάρων και του αγγειακού ενδοθηλίου, φαίνεται να παίζει το σημαντικότερο ρόλο στην παθογένεση των κρίσεων, συμπεριλαμβάνοντας τον πολυμερισμό της αιμοσφαιρίνης S και τη συνεπακόλουθη διαταραχή της δομής του ερυθροκυττάρου, την αλληλεπίδραση των δρεπανοκυττάρων με τα προσκολλητικά μόρια του αγγειακού ενδοθηλίου. Επιπλέον, η φλεγμονώδης απόκριση ενισχύει περαιτέρω την ερυθροκυτταρική προσκόλληση. Τα δρεπανοκύτταρα ενισχύουν την έκφραση των διακυτταρικών μορίων προσκόλλησης – 1 [intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)] και των μορίων προσκόλλησης του αγγειακού ενδοθηλίου [vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)] σε κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου, όπως έχει δειχθεί σε μελέτες in vitro. Επιπλέον, φάρμακα, όπως η σουλφασαλαζίνη έχουν αποδεδειγμένη συμμετοχή στην προσκόλληση. Η αίμη και η οξυγενάση της αίμης επάγουν επίσης την προσκόλληση των ερυθροκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο (64-71).

Η αυξημένη προσκολλητική δραστηριότητα και η συνεπακόλουθη φλεγμονώδης απόκριση μειώνει τη ροή του αίματος, οδηγώντας σε περαιτέρω δρεπάνωση των ερυθροκυττάρων, σε ένα υποξικό και οξεωτικό περιβάλλον και εκδηλώνεται με το τυπικό άλγος της αγγειοαπόφραξης κατά τη δρεπανοκυτταρική κρίση. Επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποάρδευσης μπορούν να οδηγήσουν σε ελλειμματική αγγείωση βασικών δομών, όπως της κεφαλής του μηριαίου και των σπονδυλικών σωμάτων, οδηγώντας σε οστικές βλάβες με απώλεια της δοκίδωσης και της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του οστού (άσηπτη οστική νέκρωση, καθίζηση σπονδυλικών σωμάτων) (64-71).

Ο μηχανισμός του άλγους, που συνδέεται με τη δρεπανοκυτταρική κρίση αποτελεί ακόμη αντικείμενο μελέτης (66-71). Ενδεχομένως, η ενεργοποίηση των μονοκυττάρων παίζει σημαντικό ρόλο στην ενίσχυση της απόφραξης των αγγείων, μέσω της επιστράτευσης των λοιπών λευκών κυττάρων και την παραγωγή κυτταροκινών (69-71). Οι διαμεσολαβητές της φλεγμονής, όπως η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), ιντερλευκίνη 8 (IL-8) και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor/TNF) δεν ανευρίσκονται, συνήθως, αυξημένοι κατά την κρίση, σε αντίθεση με την ενδοθηλίνη-1 και την προσταγλανδίνη E2 του πλάσματος, που τείνουν να ανευρίσκονται σε υψηλότερα επίπεδα. Σε υψηλά επίπεδα ανευρίσκεται και η ουσία P, που είναι διαμεσολαβητής της νευρογενούς φλεγμονής και του άλγους (64,65).

Η συνοδός απελευθέρωση της αίμης από τα κατεστραμμένα ερυθροκύτταρα είναι από μόνη της ένας ισχυρός επαγωγικός παράγοντας της φλεγμονής, ενώ η απελευθερούμενη αιμοσφαιρίνη οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση του αγγειόσπασμου, λόγω δέσμευσης του διαθέσιμου αγγειοδιασταλτικού νιτρικού οξειδίου (72-74).

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της προκύπτουσας σκελετικής διαταραχής ανάγεται στο συνδυασμό της υπερπλασίας του μυελού των οστών με την τοπική θρόμβωση και τα έμφρακτα από τα δρεπανοκύτταρα, που έχει ως αποτέλεσμα: α) τη διαπλάτυνση των κοιλοτήτων της μυελώδους μοίρας του οστού (όπως π.χ. η εμφάνιση πυργοειδούς κρανίου με προβολή του μετώπου), β) τη λέπτυνση του οστικού φλοιού, γ) την ανώμαλη τράχυνση των οστικών δοκίδων και δ) την κυπελλοειδή παραμόρφωση των σπονδυλικών σωμάτων δίκη στόματος ιχθύος (fish mouth) (75).

Οι περισσότερες ρευματικές εκδηλώσεις της νόσου οφείλονται στις επώδυνες κρίσεις:

© Σύνδρομο χειρός-ποδός

Το σύνδρομο συμβαίνει μόνο σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 6 μηνών μέχρι 2 ετών, ενώ έχουν αναφερθεί και σπάνιες περιπτώσεις μέχρι της ηλικίας των 7 ετών και δυνατόν να είναι η πρώτη εκδήλωση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Προκαλείται πιθανώς από έμφρακτα του μυελού των οστών, της φλοιώδους μοίρας των οστών και του περιοστέου. Εμφανίζεται σε παιδιά με S-S ή S-C νόσο ή με μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (HbS/β-Thal) σε μια συχνότητα από 1-2% στην Αμερική και περίπου στο 80% στα παιδιά της Αφρικής (αυξημένη φλεβική στάση στα άκρα των παιδιών της Αφρικής, επειδή οι μητέρες τα προσδένουν επάνω τους με μάντες). Για την πρόκληση των εμφράκτων ενοχοποιούνται επίσης η μειωμένη οξυγόνωση των άκρων, το ψύχος, η υγρασία ή οι περιορισμένες θέσεις των άκρων με αποτέλεσμα την αγγειοσύσπαση και την περαιτέρω επιβράδυνση της ροής του αίματος εντός των άκρων. Το σύνδρομο παρατηρείται μόνο σε μικρά παιδιά διότι τα μεγαλύτερα και οι ενήλικες δεν έχουν μυελό των οστών στις οστικές φάλαγγες. Στην περιογκνική περίοδο είναι σπάνιο επειδή η υψηλή συγκέντρωση της HbF προστατεύει τα νεογνά από τα επεισόδια της δρεπάνωσης και σχεδόν ουδέποτε συμβαίνει μετά την ηλικία των 4 ετών, διότι τα επανειλημμένα κλινικά ή υποκλινικά επεισόδια έχουν ήδη προκαλέσει ίνωση της μυελώδους μοίρας των μικρών αυτών οστών. Η οξεία δακτυλίτιδα οφείλεται σε περιαρθρίτιδα των μετακαρπίων, μεταταρσίων και εγγύς φαλάγγων και είναι δυνατόν να είναι η πρώτη εκδήλωση της νόσου, με συχνότητα έως και 40%.

Η κλινική εικόνα του συνδρόμου χαρακτηρίζεται από μία διάχυτη, συμμετρική και πολύ επώδυνη θερμή διόγκωση των δακτύλων των άκρων χεριών ή ποδιών ή και των δύο. Επειδή μπορεί να συνυπάρχει πυρετός και λευκοκυττάρωση μέχρι και 50.000 κ.κ.χ. με πολυμορφοπυρηνικό τύπο, το σύνδρομο θα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από τη νεανική αρθρίτιδα με συστηματική έναρξη (νόσος του Still). Όμως, η διόγκωση διαρκεί μόνο 1-3 εβδομάδες και υποχωρεί χωρίς να εγκαταλείπει κλινικά σημεία προηγηθείσης αρθρίτιδος. Θα πρέπει να αναφερθεί επίσης, ότι επί προσβολής μόνο μιας φάλαγγος (δρεπανοκυτταρική δακτυλίτις), διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνεται επίσης και από οστεομυελίτιδα εκ σαλμονέλας, η οποία μπορεί να συνοδεύει τη δρεπανοκυτταρική δακτυλίτιδα ή από TBC, σύφιλη καθώς και από λοιμώξεις με β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο. Οι ακτινογραφίες αρχικά είναι φυσιολογικές, όμως προς το τέλος της 1^{ης} εβδομάδος

μπορεί να εμφανισθούν οστεοπυκνωτικές περιοχές του μυελού των οστών ή οστεολύσεις στη διάφυση με περιοστική αντίδραση. Οι ακτινολογικές αλλοιώσεις εξαφανίζονται συνήθως εντός 1 ½ -4 μηνών. Τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια όμως μπορεί να οδηγήσουν σε ακτινολογικές μόνιμες αλλοιώσεις με βράχυνση του δακτύλου ή άλλοτε σε παραμόρφωση της μετάφυσης του οστού, σαν αποτέλεσμα βλάβης (έμφρακτο) της επιφυσιακής πλάκας, που είναι οι πυρήνες αναπτύξεως των οστών (76).

☉ **Οστικά εμφράγματα**

Τα οστικά έμφρακτα είναι μία συνήθης επιπλοκή, που συμβαίνει κατά τη διάρκεια μιας επώδυνης οστικής κρίσεως. Παρατηρούνται σε όλες τις μορφές της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (SS, SC, S/β-Thal) και προκύπτουν από τη δρεπάνωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και την επακόλουθη θρόμβωση των μικρών αγγείων, λόγω βραδείας κυκλοφορίας αίματος στον ερυθρό μυελό και μεγάλης χρησιμοποίησης του οξυγόνου. Κλινικά, υπάρχει έντονο άλγος, που συνοδεύεται με οστική επώδυνη ευαισθησία και συχνά πυρετός.

Στη διαφορική διάγνωση των οστικών εμφράκτων θα πρέπει πάντοτε να αποκλείουμε την οστεομυελίτιδα.

Τα οστικά έμφρακτα συμβαίνουν, συνήθως στη διάφυση των μακρών οστών και έχουν την τάση να μολύνονται από σαλμονέλα η οποία εισέρχεται πιθανώς στο αίμα από το έντερο λόγω εμφράκτων του εντερικού τοιχώματος.

Οι ακτινογραφίες αρχικά είναι φυσιολογικές ενώ μετά την οξεία φάση, υπάρχουν συνήθως ευρήματα. Το σπινθηρογράφημα των οστών είναι μία πιο ευαίσθητη μέθοδος για την αποκάλυψη των περιοχών οστικού εμφράκτου δείχνοντας <<ψυχρές περιοχές>> μειωμένης πρόσληψης του ισοτόπου. Η μαγνητική τομογραφία έχει περισσότερη ευαισθησία και ειδικότητα. Όμως, το σπινθηρογράφημα θα δείξει <<ψυχρές περιοχές>> τόσο των νέων όσο και των παλαιών εμφράκτων ενώ η μαγνητική τομογραφία είναι σε θέση να κάνει τη διάκριση μεταξύ αυτών των δύο ανάλογα με την ανάδειξη ή μη υπάρχοντος οιδήματος (77).

α) Τα έμφρακτα στην επιφυσιακή πλάκα των παιδιών έχουν ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της οστικής ανάπτυξης και τις τοπικές δυσμορφίες.

β) Τα έμφρακτα στη φλοιώδη οστική μοίρα εκδηλώνονται κλινικά μεν με τοπική επώδυνη ευαισθησία και τοπική αύξηση της θερμοκρασίας του υπερκειμένου δέρματος, ακτινολογικά δε με περιοστική αντίδραση, ανώμαλη φλοιώδη πάχυνση,

οστική σκλήρυνση και στένωση του μυελώδους χώρου. Αυτό είναι πιο συχνό σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας και συμβαίνει κυρίως στην κνήμη, το μηρό και τα μετακάρπια. Μερικές φορές οι οστικές αυτές αλλοιώσεις είναι τόσο έντονες σαν να αποφράζουν την μυελική κοιλότητα ή προκαλούν εμφάνιση μιας γενικευμένης οστεοσκλήρυνσης. Η ακτινολογική εικόνα <<οστών εντός του οστού>> δυνατόν να είναι αποτέλεσμα είτε φλοιώδους έμφραξης ή αποτιτάνωσης μυελικών εμφράκτων τα οποία είναι παράλληλα προς το ενδόστεο του φλοιώδους οστού.

γ) Στα έμφρακτα της μυελώδους οστικής μοίρας (συχνότητα 20%), υπάρχει εν τω βάθει άλγος της οστικής περιοχής χωρίς συνοδό τοπική επώδυνη ευαισθησία. Στη χρόνια φάση, ο ακτινολογικός έλεγχος και εφόσον τα έμφρακτα είναι κάπως μεγάλα, μπορεί να δείξει οστεομυελικές εστίες, ίνωση, σκλήρυνση, σχηματισμό νέου οστού ή/και αποτιτανωμένες γραμμώσεις. Οι μυελώδεις αποτιτανώσεις συμβαίνουν συνήθως στο άπω μηριαίο και εγγύς κνημιαίο οστών. Οι ακτινολογικές ενδείξεις της μυελώδους έμφραξης συνοδεύονται συνήθως με μόνιμα ελλείμματα στο σπινθηρογράφημα ενώ στα νεότερα άτομα τα μυελικά έμφρακτα μπορεί να διαλύονται πλήρως με αποτέλεσμα ο ακτινολογικός και σπινθηρογραφικός έλεγχος να είναι αρνητικός για παθολογικά ευρήματα.

δ) Όταν το έμφρακτο σπανίως συμβεί στην ιερολαγόνια άρθρωση είναι δυνατόν ο ασθενής να παραπονείται για χαμηλή οσφυαλγία και κυρίως της σύστοιχης ιερογλουτιαίας περιοχής. Ο ακτινολογικός έλεγχος, σε μια μεταγενέστερη χρονική περίοδο, αναδεικνύει συνήθως εικόνα ιερολαγονίτιδος, τα ακτινολογικά σημεία της οποίας εξαρτώνται από το χρόνο λήψεως αυτής. Στην περίπτωση αυτή η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνεται από τις οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες και τις ιερολαγονίτιδες ειδικών λοιμώξεων (φυματίωση, βρουκέλλωση) (78).

📍 Ύδραρθροι

Οι ύδραρθροι είναι συχνοί κατά τη διάρκεια μιας επώδυνης κρίσεως και ενδεχομένως συμβαίνουν σαν αποτέλεσμα φλεβικής απόφραξης στον αρθρικό υμένα. Η βιοψία του αρθρικού υμένα δείχνει ελάχιστες διηθήσεις από φλεγμονώδη κύτταρα, ενώ είναι δυνατόν να υπάρχουν και αποφράξεις των μικρών αγγείων με θρόμβους. Εάν και κατά πόσο για τους ύδραρθρους αυτούς σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα έχει η απόφραξη του αρθρικού υμένα ή του παρακείμενου οστού δεν είναι σαφές.

Όμως, το σπινθηρογράφημα δείχνει συχνά <<ψυχρές περιοχές>> δηλωτικές οστικής απόφραξης σε περιοχές παρακείμενες των αρθρώσεων με ύδραρθρο. Η

άρθρωση μπορεί να είναι θερμή και επώδυνα ευαίσθητη. Η αρθρίτις αυτή συμβαίνει κυρίως στα γόνατα, στους αγκώνες και σε άλλες μεγάλες αρθρώσεις, δυνατόν να συνοδεύεται από πυρετό και λευκοκυττάρωση, είναι αυτοπεριοριζόμενη και διαρκεί συνήθως 2-14 ημέρες. Μονοαρθρίτιδα σπάνια παρατηρείται. Η παρακέντηση της άρθρωσης συνιστάται πάντοτε για τον αποκλεισμό σηπτικής αρθρίτιδος, οξείας ουρικής αρθρίτιδος και αιμάρθρωσης. Το αρθρικό υγρό, χαρακτηριστικά, έχει φυσιολογικό σάκχαρο και μικρό μη φλεγμονώδη αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων αν και μερικές φορές μπορεί να υπάρχει και μεγάλος αριθμός φλεγμονωδών λευκοκυττάρων ή δρεπανοκύτταρα. Η ενδοαρθρική έγχυση κορτιζόνης ουδέν προσφέρει(79).

Μία μεταναστευτική πολυαρθραλγία είναι δυνατόν να συνοδεύει επίσης μερικούς ασθενείς, σαν εκδήλωση μιας επώδυνης κρίσεως. Η ύπαρξη καρδιομεγαλίας και καρδιακών φυσημάτων έχει οδηγήσει πολλές φορές σε εσφαλμένη διάγνωση ρευματικού πυρετού, ο οποίος βεβαίως μπορεί να συνυπάρχει με την δρεπανοκυτταρική νόσο και είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί κλινικά.

☉ *Ουρική αρθρίτις*

Υπερουριχαιμία παρατηρείται στο 40% περίπου των ενηλίκων ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο. Η χρόνια αιμόλυση οδηγεί σε αυξημένο μεταβολισμό της πορφυρίνης και αυξημένη παραγωγή ουρικού οξέος, όπου στα παιδιά και σε αρκετούς ενήλικες αντιρροπείται από μία αυξημένη κάθαρση του ουρικού οξέος από τα νεφρικά σωληνάρια (υπερουρικοζουρία). Έτσι, αυτοί μπορεί να παραμένουν νορμοουριχαιμικοί. Αντίθετα, οι ενήλικες χάνουν τον αντισταθμιστικό αυτό μηχανισμό, λόγω επανειλημμένων ισχαιμικών επεισοδίων τα οποία βλάπτουν τους νεφρούς (μειωμένη συμπυκνωτική ικανότητα) με αποτέλεσμα την ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας, την μειωμένη έκκριση του ουρικού οξέος και την αύξηση του ουρικού οξέος στο αίμα, που συνήθως κυμαίνεται από 6,5-11mg%. Η υπερουρικοζουρία, αποτελεί επίσης έναν επιπρόσθετο επιβαρυντικό παράγοντα για την νεφρική βλάβη.

Η οξεία ουρική αρθρίτις είναι μια σπάνια επιπλοκή, παρά τη συνήθη υπερουριχαιμία, ουδέποτε σχεδόν συμβαίνει προ της ηλικίας των 30 ετών και αντιμετωπίζεται θεραπευτικά με ενυδάτωση, στεροειδή και κολχικίνη (80). Αντιθέτως, από ότι παρατηρείται στην πρωτοπαθή ουρική αρθρίτιδα, η προσβολή του μεγάλου δακτύλου του άκρου ποδός είναι λιγότερο συχνή από την αρθρίτιδα των γονάτων,

των πηγεοκαρπικών και των μικρών αρθρώσεων, ενώ τοφώδης αρθρίτιδα είναι σπάνια (80).

Ⓢ *Αιμάρθρωση*

Αιμορραγικό αρθρικό υγρό σπάνια παρατηρείται στη δρεπανοκυτταρική νόσο σαν επιπλοκή μιας επώδυνης κρίσης και έχει αναφερθεί κυρίως στην άρθρωση του γόνατος λόγω οστικού εμφράκτου των κνημιαίων κονδύλων (81).

Ⓢ *Χρόνια υμενίτις*

Καταστροφή του χόνδρου και σπάνια οστικές διαβρώσεις είναι δυνατόν επίσης να παρατηρηθούν μπορεί δε να οφείλονται και σε συνυπάρχουσα ρευματοειδή αρθρίτιδα. Οι οστικές διαβρώσεις παρατηρούνται στις μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις των οστών του καρπού, στις άπω κερκίδο-ωλενικές και στο οστόν της πτέρνας. Στη διαφορική διάγνωση θα πρέπει να περιλαμβάνονται η ΡΑ και ο ΣΕΛ (79).

Β) ΜΙΚΡΟΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Τα άτομα με μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία ή διπλή ετερόζυγο HbS/β-μεσογειακή αναιμία (HbS/β-Thal), που έχουν κληρονομήσει το δρεπανοκυτταρικό γόνο από τον ένα γονέα και το γόνο της β-μεσογειακής αναιμίας από τον άλλο γονέα, έχουν ήπια αιμολυτική νόσο, όμοια κλινική πορεία και τις ίδιες ρευματικές εκδηλώσεις, όπως οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία (82).

Γ) ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Ενώ οι αιμοσφαιρινοπάθειες (δρεπανοκυτταρική νόσος) είναι νοσήματα ποιοτικών μεταβολών στη σύνθεση των πεπτιδικών αλύσεων της αιμοσφαιρίνης, η μεσογειακή αναιμία (θαλασαιμία) αντιπροσωπεύει ποσοτικά σφάλματα στη σύνθεση της σφαιρίνης. Η HbA δεν μπορεί να παραχθεί σε επαρκείς ποσότητες λόγω μειωμένης παραγωγής α ή β αλύσεων. Η μειωμένη παραγωγή της φυσιολογικής HbA σε συνδυασμό με την κατακρήμνιση των πλεοναζουσών ασταθών αλύσεων (έγκλειστα σωμάτια) εντός του ερυθρού αιμοσφαιρίου συνιστούν τις βασικές αιματολογικές διαταραχές των θαλασαιμικών συνδρόμων (ανώμαλο σχήμα ερυθρών, μειωμένη επιβίωση αυτών, κ.λ.π.). Οι χώροι του μυελού των οστών διευρύνονται για να

αντιρροπίσουν την αιμολυτική αναιμία με αποτέλεσμα η μυελική αυτή υπερπλασία να οδηγεί σε αλλοιώσεις της οστικής δοκίδωσης και σε ποικίλες εκδηλώσεις από τα οστά και τις αρθρώσεις, ιδιαίτερα στους ασθενείς εκείνους που έχουν μεταγγισθεί ανεπαρκώς.

Η κλινικά πιο σημαντική μορφή είναι η ομόζυγη β-θαλασσαιμία που χαρακτηρίζεται από εκλεκτική υποπαραγωγή των β-αλύσεων της σφαιρίνης, πλεονάζουσα παραγωγή αυτών, οι οποίες ως ασταθείς καθιζάνουν, και η διατήρηση της σύνθεσης των γ-αλύσεων (HbF).

☉ Ακτινομορφολογικές εκδηλώσεις

Οι σκελετικές αλλοιώσεις οι οποίες παρατηρούνται στους ασθενείς με βαριά θαλασσαιμία περιγράφηκαν από τον Thomas Cooley το 1927 (83). Τα ευρήματα αυτά μπορούν να ταξινομηθούν σε 4 κατηγορίες:

α) Η υπερπλασία του μυελού των οστών προκαλεί διαπλάτυνση της μυελώδους οστικής κοιλότητας της επίφυσης, μετάφυσης και μία δυσανάλογη διερεύνηση της διάφυσης με αποτέλεσμα τα μακρά οστά να εμφανίζουν μία χαρακτηριστική <<τετράγωνη>> μορφή. Το φαινόμενο αυτό αναφέρεται ως ατελής σωληνοειδής σχηματισμός των μακρών οστών. Ο χώρος της διπλής του κρανίου διευρύνεται λόγω επίσης της ίδιας διεργασίας. Η υπερλειτουργία του κρανιακού μυελού έχει σαν αποτέλεσμα την ατελή πνευμάτωση των κόλπων της άνω γνάθου και την υπερπλασία των οστών του προσώπου (84). Μυελική υπερπλασία είναι επίσης εμφανής και σε άλλα οστά, όπως π.χ. στις πλευρές και τις κλείδες.

β) Η λέπτυνση του οστικού φλοιού είναι συχνό εύρημα. Στο κρανίο υπάρχει διαπλάτυνση του χώρου της διπλής και λέπτυνση του εξωτερικού πετάλου. Όταν ο υπερπλαστικός μυελός διατιτραίνει ή καταστρέφει το έξω πέταλο, αυτό υπερπλάσσεται κάτω από το μη ορατό περίοστεο και νέες δοκίδες διατάσσονται κάθετα προς το εσωτερικό πέταλο. Αυτό οδηγεί στη χαρακτηριστική ψηκτροειδή εμφάνιση.

γ) Η τράχυνση των οστικών δοκίδων λόγω ελάττωσης του αριθμού αυτών και η λέπτυνση του υποχόνδρινου πετάλου έχει σαν αποτέλεσμα την επίταση της κάθετης δοκίδωσης των σπονδυλικών σωμάτων και την αμφίκοιλη παραμόρφωση αυτών.

δ) Η επιβράδυνση της οστικής ωρίμανσης είναι δυνατόν να σχετίζεται πρωτογενώς με την ίδια τη νόσο ή δευτεροπαθώς με τις δράσεις της χρόνιας αιμοσιδήρωσης στους ενδοκρινείς αδένες. Έχει αναφερθεί ότι η δραστηριότητα της σωματομεδίνης είναι

μειωμένη στη μεσογειακή αναιμία σαν αποτέλεσμα ελαττωμένης παραγωγής αυτής από το ήπαρ ή κάποιας αναστολής στη δράση της (85).

Η διαπλάτυνση των μεταφύσεων και επιφύσεων των μακρών οστών ομοιάζει με δοχεία Erleymeyer. Πλησίον των περάτων των μακρών οστών αποκαλύπτονται συχνά ακανόνιστες εγκάρσιες ακτινοσκοιερές γραμμώσεις που ενδεχομένως αντιπροσωπεύουν αναπλαστικές εστίες.

Πρόωρη σύγκλιση των αυξητικών πλακών κυρίως στα μακρά οστά (εγγύς βραχιόνιο, άπω μηριαίο) παρατηρείται στα 1-15% των περιπτώσεων. Η βράχυνση επίσης και παραμόρφωση των άκρων είναι δυνατόν να είναι εμφανής (86).

Τέλος, 3% περίπου των ασθενών εμφανίζουν πτωχή ανάπτυξη του μυϊκού τους συστήματος.

Ⓢ Οστεοπόρωση

Η διάχυτη και γενικευμένη οστεοπόρωση είναι συνήθης και προδιαθέτει τους θαλασσαναιμικούς ασθενείς σε παθολογικά κατάγματα. Οφείλεται στη διαπλάτυνση του αιμοποιητικού ιστού, στη λέπτυνση του φλοιού των μακρών οστών, στον κακό μεταβολισμό (οξειδωση) του ασκορβικού οξέος, το οποίο είναι απαραίτητο για τη φυσιολογική οστεοποίηση, και ίσως στην αιμοσιδήρωση (τοξική επίδραση του σιδήρου στη λειτουργία των οστεοβλαστών) λόγω των συχνών μεταγγίσεων. Η δυσλειτουργία των ενδοκρινών αδένων (υπόφυση, γονάδες, παραθυρεοειδείς) καθώς και η χρόνια ανεπάρκεια του φωσφόρου, λόγω φωσφατουρίας, ενοχοποιούνται επίσης για τη γενικευμένη οστεοπενία. Επιπλέον, στην κατάσταση αυτή έχει αναφερθεί αυξημένος καταβολισμός της πρωτεΐνης και αύξηση της υδροξυπρολίνης των ούρων(87).

Η οστεοπόρωση των σπονδυλικών σωμάτων, όπου είναι πιο έκδηλη, χαρακτηρίζεται από ελάττωση του αριθμού των οστικών δοκίδων, λέπτυνση της υποχόνδρινης οστικής πλάκας, επίταση της κάθετης οστικής δοκίδωσης και αμφίκωλη παραμόρφωση των σπονδύλων (fish vertebrae). Η ύπαρξη επίσης μικροκαταγμάτων με συνοδό οστεοκλαστική και οστεοβλαστική δραστηριότητα έχει επιβεβαιωθεί ιστολογικά. Η εικόνα της κεντρικής συμπίεσης των σπονδύλων (σπόνδυλοι H)(88), που είναι χαρακτηριστική στη δρεπανοκυτταρική νόσο, λόγω αγγειακής απόφραξης, είναι σπάνια και οφείλεται πιθανώς σε διαταραχή της ανάπτυξης στο σημείο χονδρο-οστικής συνένωσης του σπονδυλικού σώματος(89).

© Κατάγματα

Η συχνότητα των καταγμάτων ή ενδείξεων παλαιών καταγμάτων στους θαλασσαναιμικούς ασθενείς είναι περίπου 30%. Πολλαπλά και υποτροπιάζοντα κατάγματα δεν είναι ασυνήθη. Τα περισσότερα κατάγματα συμβαίνουν στα μακρά οστά των κάτω άκρων. Τα συμπτωτικά στη θωρακοσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης παρατηρούνται σε άτομα ηλικίας 9-10 ετών, που αποτελεί ένδειξη βλάβης του σπονδύλου, λόγω αντικατάστασης του οστού από τον υπερδραστικό μυελό (90). Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα, τον μηριαίο αυχένα και τα οστά του καρπού έχει βρεθεί ότι είναι μειωμένη σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες. Η αιτία της πρόωρης μεταβολικής οστικής νόσου δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί, όμως μπορεί να είναι το αποτέλεσμα ανεπαρκούς καταστολής του μυελού ακόμη και στα άτομα που υπερμεταγγίζονται.

© Αρθροπάθεια από αιμοχρωμάτωση

Δευτεροπαθής αιμοχρωμάτωση, που οφείλεται σε επανειλημμένες μεταγγίσεις μπορεί να παρατηρηθεί στους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία. Η αρθροπάθεια στους ασθενείς αυτούς ομοιάζει με εκείνη της πρωτοπαθούς αιμοχρωμάτωσης, και χαρακτηρίζεται από στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος και σκλήρυνση των μετακαρποφαλαγγικών αρθρώσεων (2^η, 3^η), των γονάτων και των αρθρώσεων του ισχίου. Η αρθροπάθεια έχει εκφυλιστικούς χαρακτήρες και δυνατόν να επιπλακεί με χονδρασβέστωση λόγω εναποθέσεως κρυστάλλων πυροφωσφορικού ασβεστίου (91).

Υπερουριχαιμία και οξεία ουρική αρθρίτις είναι δυνατόν επίσης να εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της κλινικής πορείας της νόσου (92).

© Οστεοαρθροπάθειες

Η αρθροπάθεια, μη διαβρωτική, που παρατηρείται στη μεσογειακή αναιμία είναι κάπως ιδιάζουσα. Περίπου 25-5% των ασθενών εμφανίζουν αρθραλγίες ή αρθρίτιδα κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Η αρθρίτιδα αυτή που θεραπεύεται με ανάπαυση, αναλγητικά και μεταγγίσεις, εγκαθίσταται προοδευτικά σε μεγάλα χρονικά διαστήματα και επιμένει για πολύ καιρό. Οι ακτινογραφίες δείχνουν τυπικές αλλοιώσεις της θαλασσαναιμίας (οστεοπενία, διεύρυνση του μυελικού χώρου, λέπτυνση των φλοιών, με τράχυνση της δοκίδωσης και ενδείξεις μικροκαταγμάτων), ενώ το αρθρικό διάστημα και ο χόνδρος είναι φυσιολογικά. Η ιστολογική εξέταση δείχνει σημεία οστεομαλάκυνσης, αύξηση της οστεοβλαστικής και οστεοκλαστικής

δραστηριότητας των παρακειμένων αρθρικών επιφανειών καθώς και υπερπλασία των κυττάρων του αρθρικού υμένα με εναπόθεση αιμοσιδηρίνης. Το αρθρικό υγρό δεν είναι φλεγμονώδες και πιστεύεται, ότι η αρθροπάθεια αυτή, που είναι πιο έκδηλη και συχνή στην ποδοκνημική άρθρωση (περιαρθρικό οίδημα, άλγος, και διόγκωση), σχετίζεται με την υποκείμενη οστική νόσο και ίσως την υπερφόρτωση σιδήρου(93).

☉ Άλλες αρθρικές εκδηλώσεις

Οι ασθενείς με μεσογειακή αναιμία είναι δυνατόν σπανίως να εμφανίσουν και άλλες επιπλέον μυοσκελετικές και ρευματικές εκδηλώσεις, όπως π.χ.:

- α) Σηπτική αρθρίτιδα και οστεομυελίτιδα.
- β) Ιογενή αρθρίτιδα από τον ιό της ηπατίτιδας Β, λόγω μεταγίσεων.
- γ) Ρευματοειδή αρθρίτιδα.
- δ) Σύνδρομο sicca (ξηροφθαλμία και ξηροστομία από εναπόθεση σιδήρου στους σιελογόνους αδένες.
- ε) Μυοπάθεια, κυρίως των μηρών.
- στ) Διερεύνηση του μεσοθωρακίου και παρασπονδυλικές μάζες αυξημένης πυκνότητας, που είναι αντιρροπιστικός μηχανισμός του ΔΕΣ (εξωμυελική ερυθροποίηση). Η εξωμυελική παρασπονδυλική μεγέθυνση και η διείδυση αυτής, μέσω του λεπτού περιosteού, εντός του επισκληριδίου χώρου προκαλεί συμπίεση του νωτιαίου μυελού(94).
- ζ) Βολβώδη μεγέθυνση των οπισθίων άκρων των πλευρών, που θεωρείται και σαν παθολογικό σημείο.
- η) Ισχαιμική νέκρωση των οστών.
- θ) Ελαστικό ψευδοξάνθρωμα, μία κληρονομική διαταραχή του συνδετικού ιστού με δερματικές, οφθαλμικές και συστηματικές εκδηλώσεις(95).
- ι) Διερεύνηση του τροφοφόρου τμήματος των φαλάγγων των άκρων χειρών, λόγω αυξημένης αρτηριακής αιμάτωσης, αυξημένης φλεβικής επιστροφής ή/και υπερδραστηριότητας και υπεραιμίας του μυελού των οστών. Τέλος, στο κρανίο μπορεί επίσης να παρατηρηθεί ελίκωση και διεύρυνση των αγγειακών κόλπων.

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΛΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Αρθρίτιδα σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία(96,97),μείζονα θαλασσαιμία(98) και ελλάσωνα θαλασσαιμία (99) έχουν περιγραφεί. Οι περισσότερες παθολογικές εκδηλώσεις της μείζονος θαλασσαιμίας σχετίζονται με την αιμοσιδήρωση, που οφείλεται στις μεταγγίσεις και την εναπόθεση σιδήρου στην καρδιά, το ήπαρ, το πάγκρεας και τους ενδοκρινείς αδένες(100).

Οι θαλασσαιμικοί ασθενείς συχνά παρουσιάζουν αρθρίτιδα γονάτων και των ισχίων και λιγότερο συχνά άλλων αρθρώσεων. Αρκετές ανοσολογικές ανωμαλίες έχουν περιγραφεί συμπεριλαμβανομένης μιας αυξανόμενης επικράτησης των αυτοαντισωμάτων. Μολονότι μια ποικιλία παραγόντων θεωρούνται υπεύθυνοι για αυτά τα εργαστηριακά ευρήματα και τις κλινικές εκδηλώσεις, μια παθοφυσιολογική συσχέτιση, μεταξύ αυτού του φαινομένου και της παρουσίας πραγματικής νόσου του συνδετικού ιστού · δεν έχει ακόμη αποδειχθεί(101).

Οι ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία παρουσιάζουν μια σειρά αλλαγών της κυτταρικής ανοσίας, όπως εκ γενετής διαταραχή στην δράση των φαγοκυττάρων, μείωση των T-λεμφοκυττάρων, ατροφία του θύμου αδένος, αναστολή της διαφοροποίησης και διαφορές στην αναλογία CD₈/CD₄ λεμφοκυττάρων(102).Οι ανοσοσφαιρίνες και τα κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα αυξάνονται ενώ το κομμάτι C₄ του συμπληρώματος είναι μειωμένο. Αυξανόμενα επίπεδα αυτοαντισωμάτων, όπως αντιτυρηνικά αντισώματα, αντικαρδιολιπίνες, αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, RF, κρυοσφαιρίνες σχετιζόμενες ή όχι με ηπατίτιδα C, έχουν παρατηρηθεί, χωρίς να συσχετίζονται με κλινική έκφραση αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων. Μια ποικιλία παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των συχνών μεταγγίσεων αίματος, της υπερφόρτωσης σιδήρου και των χηλικών ενώσεων δέσμευσης αυτού, θεωρούνται υπεύθυνοι για τις αλλαγές στην κυτταρική ανοσία των πασχόντων με θαλασσαιμία, την παραγωγή ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος(103).

Η αρθρίτιδα ασθενών με θαλασσαιμία, έχει αποδοθεί είτε στην εναπόθεση σιδήρου πάνω στον αρθρικό ιστό είτε σε χηλικούς παράγοντες δέσμευσης του σιδήρου (π.χ. δεφεριπρόνη), οι οποίοι επιτείνουν την αρθρική βλάβη μέσω της παραγωγής των ελεύθερων ριζών του σιδήρου κατά την μετατροπή του από δισθενή σε τρισθενή(104)

Η αρθρίτιδα, η οποία παρατηρείται σε ασθενείς με βήτα-θαλασσαιμία, εξακολουθεί να αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα. Μια ήπια, οροαρνητική, HLA – B27 αρνητική αρθρίτιδα, που προσβάλλει κυρίως την πηγεοκαρπική άρθρωση έχει αναφερθεί σε ασθενείς με βήτα-θαλασσαιμία(99,105), ενώ οι Arman και άλλοι(106) δεν βρήκαν μια ειδική μορφή χρόνιας αρθρίτιδας σε ασθενείς με θαλασσαιμία, παρά μόνον μια αυξανόμενη συχνότητα χρόνιας αρθραλγίας. Δύο Ιταλικές μελέτες, που διεξήχθησαν με διαφορά είκοσι πέντε ετών, έδειξαν υψηλότερη από την αναμενόμενη συχνότητα χαρακτηριστικών ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ασθενείς με θαλασσαιμία, δημιουργώντας την πεποίθηση ότι η θαλασσαιμία σχετίζεται με αυξανόμενο κίνδυνο για PA (107,108). Από την άλλη, ερευνητές αναφέρονται σε περιπτώσεις μιας ήπιας παροδικής αρθρίτιδας, που επηρεάζει κυρίως την πηγεοκαρπική άρθρωση, τονίζοντας ότι ασθενείς με θαλασσαιμία δύναται να προσβληθούν από μια ιδιαίτερη μορφή αρθρίτιδας (92,99).

Ως εκ τούτου, η συσχέτιση μεταξύ αρθρίτιδας και βήτα-θαλασσαιμίας παραμένει άγνωστη και δεν υπάρχει σαφή απόδειξη ότι μπορεί να θεωρηθεί κλινική οντότητα. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η αρθρίτιδα σε ασθενείς με θαλασσαιμία, μπορεί να αντιπροσωπεύει μια ήπια μορφή οροαρνητικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας, δεδομένου ότι ασθενείς από τις χώρες της Μεσογείου παρουσιάζουν ηπιότερες εκδηλώσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας(109,110).Οι Carolari και συνεργάτες, σε μελέτη είκοσι οκτώ ασθενών με θαλασσαιμία για PA, στο Πανεπιστημιακό νοσοκομείο της Πάβια, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αρθρίτιδα των ασθενών αυτών αντιπροσωπεύει πραγματική PA με κλινικά, ακτινολογικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά(111).Σε μελέτες, ανάμεσα σε ασθενείς με και χωρίς θαλασσαιμία, που πληρούσαν τα κριτήρια ταξινόμησης για τη PA του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές αναφορικά με την ηλικία έναρξης της νόσου και την αναλογία ανδρών/γυναικών(108,112).Οι Castellino και συνεργάτες δεν αναφέρουν εξωαρθρικές εκδηλώσεις στους ασθενείς τους (112) ενώ οι Carolari και συνεργάτες αναφέρουν χαμηλή συχνότητα συνδρόμου Sicca και ρευματοειδών οζιδίων(111).

Το 1977 ο Schlumpf και συνεργάτες(99) περιγράφουν μια χρόνια, οροαρνητική ολιγοαρθρίτιδα σχετιζόμενη με ελάσσονα θαλασσαιμία, η οποία δεν παρουσίαζε ευρήματα φλεγμονής. Έκτοτε περιορισμένος αριθμός ανάλογων παρατηρήσεων έχουν δημοσιευθεί(113). Οι Dorwart και Shumacher(105) καθώς και οι Gerster και συνεργάτες(92) αναφέρουν ανάλογες περιπτώσεις αρθρίτιδα σε ασθενείς με ελάσσονα θαλασσαιμία. Αντίθετα οι Gorriz και συνεργάτες (114) δεν βρήκαν

σημαντική διαφορά ανάμεσα σε ασθενείς με ελάσσονα θαλασσαιμία και το γενικό πληθυσμό, όσον αφορά την συχνότητα και τα χαρακτηριστικά νοσημάτων του μυοσκελετικού συστήματος. Σε μελέτη των Arman και Butun σε 80 ασθενείς με ελάσσονα θαλασσαιμία στην Τουρκία παρατηρήθηκε καλά εντοπισμένος χρόνιος πόνος, κυρίως στην πηγεοκαρπική άρθρωση και την άρθρωση του ώμου απουσίαζαν όμως κλινικά, ακτινολογικά και εργαστηριακά ευρήματα, που θα συνηγορούσαν υπέρ μίας χρόνιας αρθρίτιδας (106).

Οι Montecucco και συνεργάτες (108) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με θαλασσαιμία έχουν υψηλό επιπολασμό μιας πολυαρθρίτιδας, που μοιάζει με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά όχι σε άλλες φλεγμονώδεις ρευματικές παθήσεις, όπως νόσοι του συνδετικού ιστού και οροαρνητική σπονδυλοαρθρίτιδα. Η συχνότητα χαρακτηριστικών β-θαλασσαιμίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν επίσης αυξημένη (τρεις φορές υψηλότερη από την αναμενόμενη) αγγίζοντας το 6,4% στους ασθενείς αυτούς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Αντίθετα μικρότερη συχνότητα χαρακτηριστικών θαλασσαιμίας βρέθηκε σε ασθενείς με άλλες παθήσεις του συνδετικού ιστού. Σε 240 ασθενείς με συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο η συχνότητα ήταν 4% αισθητά χαμηλότερη από το 13% του γενικού πληθυσμού (114).

Σύμφωνα με τους Montecucco και συνεργάτες οι ασθενείς με θαλασσαιμία έχουν ένα συγκεκριμένο τύπο αντιγόνων ιστοσυμβατότητας HLA. Η συσχέτιση μεταξύ RA και των αντιγόνων αυτών είναι δεδομένη. Η σχέση όμως μεταξύ της θαλασσαιμίας και των αντιγόνων HLA είναι άγνωστη. Η θαλασσαιμία παρατηρείται παγκοσμίως αλλά παρουσιάζει μεγαλύτερη συχνότητα σε περιοχές με ελονοσία (Μεσόγειος, Μέση Ανατολή, Ασία και Αφρική). Το αντιγόνο HLA-BW35 παρατηρείται σε αυξανόμενη συχνότητα στις περιοχές αυτές(115) και ίσως προσφέρει ένα πλεονέκτημα σε αυτούς τους πληθυσμούς όπου η ελονοσία παίζει καίριο επιλεκτικό ρόλο.

Νοσήματα του συνδετικού ιστού και ειδικότερα ρευματοειδής αρθρίτιδα σπάνια έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία(116). Οι δύο αυτές κλινικές οντότητες μοιράζονται μερικά κοινά κλινικά χαρακτηριστικά με αποτέλεσμα να είναι δύσκολο να διαχωριστούν. Το γεγονός αυτό έχει ως συνέπεια συχνά να υποτιμάται η ύπαρξη τους σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία και να υπάρχει σημαντική καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας. Οι περισσότερες συστηματικές εκδηλώσεις της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας όπως θωρακικό άλγος, πνευμονική

υπέρταση, πρωτεϊνουρία, μυοπάθεια «μιμούνται» χαρακτηριστικά νοσημάτων του συνδετικού ιστού.

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει άμεσα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, στεροειδή ή και τροποποιητικά της νόσου. Η συνύπαρξη ρευματοειδούς αρθρίτιδας και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας αποτελεί θεραπευτική πρόκληση καθώς η συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών μπορεί να επιτείνει τις επώδυνες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις (117). Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και η μεθυλπρεδνιζολόνη προσφέρουν συγκριτικό πλεονέκτημα παντά όμως πρέπει να λαμβάνεται υπ'όψιν η επίδρασή τους στην οστική μάζα. Η σουλφασαλαζίνη, αποτελεί φάρμακο εκλογής γιατί συμβάλλει αποτελεσματικά στην θεραπεία της αρθρίτιδας αλλά και στην αναστολή της διαδικασίας της δρεπάνωσης ,διότι εμποδίζει την έκφραση των διακυτταρικών μορίων προσκόλλησης (ICAM), των μορίων προσκόλλησης του αγγειακού ενδοθηλίου (VCAM) και της E-σελεκτίνης (67). Η χρήση της μεθοτρεξάτης είναι περιορισμένη εξαιτίας ηπατικών επιπλοκών ενώ η χρήση φαρμάκων έναντι του παράγοντα νέκρωσης του όγκου είναι περιορισμένη και απαιτεί περαιτέρω κλινικές έρευνες (117).

ΑΡΘΡΙΤΙΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ

Η θεραπεία αποσιδήρωσης κρίνεται απαραίτητη για τον επιτυχή έλεγχο της αιμοσιδήρωσης σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες (118-120). Ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν επιπλοκές από βασικά όργανα όπως καρδιά, ήπαρ, ενδοκρινείς αδένες και θνητότητα παρά την έως τώρα χρήση δεσφεριόξαμίνης (121-124). Η θνητότητα και η θνησιμότητα οφείλονται σε μεγάλο ποσοστό στην μειωμένη συμμόρφωση, γεγονός που καθιστά επιτακτική την από του στόματος θεραπεία με χηλικούς παράγοντες. Μια εναλλακτική λύση, η δεφεριπρόνη, η οποία όμως ενοχοποιείται και για αρθροπάθειες.

Η συχνότητα αρθροπάθειας λόγω αποσιδήρωσης με δεφεριπρόνη ποικίλλει σημαντικά και κυμαίνεται από 4,5% στο ένα έτος (125) έως 15% μετά από τέσσερα έτη θεραπείας (126) σε ομάδα κυρίως Ευρωπαίων ασθενών και φθάνει το 33-40% σε μελέτη ασθενών στην Ινδία (127). Η επίπτωση ήταν 20% σε μια διεθνή πολυκεντρική μελέτη (128) αλλά μόνον 3,9% σε μια μεγαλύτερη ιταλική μελέτη (129). Δεν έχει εξακριβωθεί κατά πόσο αυτές οι διαφορές αντανακλούν περιβαλλοντικές ή γενετικές διαφορές ή διαφορές στο βαθμό υπερσιδήρωσης μεταξύ των πληθυσμών στην αρχή της θεραπείας. Δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση με την παρουσία αντιπυρηνικών αντισωμάτων ή ρευματοειδή παράγοντα πριν την έναρξη ή κατά την διάρκεια της θεραπείας (130). Τα συμπτώματα ποικίλουν από ήπια μη προοδευτική αρθροπάθεια κατά κανόνα στα γόνατα, η οποία ελέγχεται με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, έως πιο σπάνια, σοβαρή διαβρωτική αρθροπάθεια, η οποία μπορεί να επιδεινωθεί ακόμη και αν διακοπεί η θεραπεία. Έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις με εμπλοκή άλλων αρθρώσεων όπως της πηχεοκαρπικής, του τάρσου και του αγκώνα καθώς και ανάγγεια νέκρωση του ισχίου. Στις περιπτώσεις αυτές η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αν τα συμπτώματα εμμένουν παρά τη μείωση της δόσης και δεν ελέγχονται με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Ενδέχεται να εμφανιστούν αλλοιώσεις που μοιάζουν με ραχίτιδα και βλαιοσογονία σε συνδυασμό με αλλαγές στις μεταφύσεις, ιδίως στην σπονδυλική στήλη, προσδίδοντας έναν δυσανάλογο κοντό κορμό. Ο ακτινολογικός έλεγχος αναδεικνύει οστεοπενία, στένωση του οστικού χώρου, πάχυνση του αρθρικού υμένα αποσκλήρυνση των σπονδύλων και επιπεδότητα των σπονδυλικών σωμάτων. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται τακτικά για τέτοιες αλλαγές καθώς είναι μη αναστρέψιμες.

Οι αρθραλγίες υποχωρούν με την μείωση της δόσης ή την διακοπή της θεραπείας και σε χρονικό διάστημα 12 ημερών (129). Απαιτήθηκε διακοπή της δόσης σε 5 από τους 51 ασθενείς (9,8%) με σοβαρή αιμοσιδήρωση σε μια μελέτη(131) αλλά μόνο σε ποσοστό 1.9% σε μελέτη των Ceci και συνεργατών(129). Σημαντικές μεταβολές στον ρευματοειδή παράγοντα, στα αντιπυρηνικά αντισώματα, στα επίπεδα του συμπληρώματος και των ανοσοσφαιρινών λόγω θεραπείας με δεφεριπρόνη δεν έχουν παρατηρηθεί(132-133).

Δεν έχει αναφερθεί κανένα περιστατικό αρθροπάθειας με τη χορήγηση δεφερασιρόξης ενώ σκελετικές αλλοιώσεις είναι συχνές σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας δεσφεριοξαμίνης, όταν οι ασθενείς έχουν χαμηλό φορτίο σιδήρου (123). Σε έρευνα βρέθηκε δόσοεξαρτώμενη αρθραλγία και μυαλγία στο 13% των ασθενών που λάμβαναν δεσφεριοξαμίνη (134).

ΜΕΡΟΣ Β΄

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεσογειακή αναιμία (θαλασσαιμία), αντιπροσωπεύει κληρονομική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένη σύνθεση των β αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα την μείωση της πλήρωσης των ερυθροκυττάρων με αιμοσφαιρίνη και την αναιμία. Η μειωμένη παραγωγή της φυσιολογικής HbA σε συνδυασμό με την κατακρήμνιση των πλεοναζουσών ασταθών αλύσεων (έγκλειστα σωμάτια) εντός του ερυθρού αιμοσφαιρίου συνιστούν τις βασικές αιματολογικές διαταραχές των θαλασσαιμικών συνδρόμων (ανώμαλο σχήμα ερυθρών, μειωμένη επιβίωση αυτών, κ.λ.π.). Οι χώροι του μυελού των οστών διευρύνονται για να αντιρροπίσουν την αιμολυτική αναιμία με αποτέλεσμα η μυελική αυτή υπερπλασία να οδηγεί σε αλλοιώσεις της οστικής δοκίδωσης και σε ποικίλες εκδηλώσεις από τα οστά και τις αρθρώσεις, ιδιαίτερα στους ασθενείς εκείνους που έχουν μεταγγισθεί ανεπαρκώς (83). Οι θαλασσαιμικοί ασθενείς συχνά παρουσιάζουν αρθρίτιδα γονάτων και των ισχίων και λιγότερο συχνά άλλων αρθρώσεων. Αρκετές ανοσολογικές ανωμαλίες έχουν περιγραφεί συμπεριλαμβανομένης μιας αυξανόμενης επικράτησης των αυτοαντισωμάτων. Μολονότι μια ποικιλία παραγόντων θεωρούνται υπεύθυνοι για αυτά τα εργαστηριακά ευρήματα και τις κλινικές εκδηλώσεις, μια παθοφυσιολογική συσχέτιση, μεταξύ αυτού του φαινομένου και της παρουσίας πραγματικής νόσου του συνδετικού ιστού · δεν έχει ακόμη αποδειχθεί (101).

Η αρθρίτιδα, η οποία παρατηρείται σε ασθενείς με βήτα-θαλασσαιμία, εξακολουθεί να αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα. Μια ήπια, οροαρνητική, HLA – B27 αρνητική αρθρίτιδα, που προσβάλλει κυρίως την πηχειοκαρπική άρθρωση έχει αναφερθεί σε ασθενείς με βήτα-θαλασσαιμία (99,105), ενώ οι Arman και άλλοι (106) δεν βρήκαν μια ειδική μορφή χρόνιας αρθρίτιδας σε ασθενείς με θαλασσαιμία, παρά μόνον μια αυξανόμενη συχνότητα χρόνιας αρθραλγίας. Δύο Ιταλικές μελέτες που διεξήχθησαν με διαφορά είκοσι πέντε ετών έδειξαν υψηλότερη από την αναμενόμενη συχνότητα χαρακτηριστικών β-θαλασσαιμίας σε ασθενείς με PA δημιουργώντας την πεποίθηση ότι η θαλασσαιμία σχετίζεται με αυξανόμενο κίνδυνο για PA (107,108).

Από την άλλη, ερευνητές αναφέρονται σε περιπτώσεις μιας ήπιας παροδικής αρθρίτιδας, που επηρεάζει κυρίως την πηγεοκαρπική άρθρωση, τονίζοντας ότι ασθενείς με θαλασσαιμία δύναται να προσβληθούν από μια ιδιαίτερη μορφή αρθρίτιδας (92,99).

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία οφείλεται στην παραγωγή της παθολογικής αιμοσφαιρίνης S, λόγω αντικατάστασης στην 6^η θέση των β αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης του γλουταμινικού οξέος από την βαλίνη. Η δρεπανοκυτταρική νόσος χαρακτηρίζεται από αιμολυτική αναιμία και αγγειοαποφρακτικά φαινόμενα. Στο φάσμα των εκδηλώσεών της περιλαμβάνονται και εκείνες από το μυοσκελετικό σύστημα, οι οποίες δεν είναι σπάνιες (80% των ασθενών), παρατηρούνται σε διάφορες μορφές της νόσου και οφείλονται στα οξέα επώδυνα αγγειοαποφρακτικά επεισόδια (δρεπανοκυτταρικές κρίσεις) (63). Τα οξέα επώδυνα επεισόδια αφορούν κυρίως την οσφύ, την θωρακική και την κοιλιακή χώρα. Οι επώδυνες κρίσεις, η οστεονέκρωση και η δακτυλίτιδα είναι αποτέλεσμα μικροαγγειακών αποφράξεων από δρεπανοκύτταρα. Η αρθροπάθεια, η οποία παρατηρείται στην δρεπανοκυτταρική αναιμία ως αποτέλεσμα μικροαγγειακής ισχαιμίας, συχνά επηρεάζει και τα μακρά οστά.

Ο μηχανισμός του άλγους, που συνδέεται με τη δρεπανοκυτταρική κρίση αποτελεί ακόμη αντικείμενο μελέτης (66-71). Ενδεχομένως, η ενεργοποίηση των μονοκυττάρων παίζει σημαντικό ρόλο στην ενίσχυση της απόφραξης των αγγείων, μέσω της επιστράτευσης των λοιπών λευκών κυττάρων και την παραγωγή κυτταροκινών (69-71). Οι διαμεσολαβητές της φλεγμονής, όπως η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), ιντερλευκίνη 8 (IL-8) και ο παράγοντας νέκρωση του όγκου (tumor necrosis factor/TNF) δεν ανευρίσκονται, συνήθως, αυξημένοι κατά την κρίση, σε αντίθεση με την ενδοθηλίνη-1 και την προσταγλανδίνη E2 του πλάσματος, που τείνουν να ανευρίσκονται σε υψηλότερα επίπεδα. Σε υψηλά επίπεδα ανευρίσκεται και η ουσία P, που είναι διαμεσολαβητής της νευρογενούς φλεγμονής και του άλγους (64,65). Η συνοδός απελευθέρωση της αίμης από τα κατεστραμμένα ερυθροκύτταρα είναι από μόνη της ένας ισχυρός επαγωγικός παράγοντας της φλεγμονής, ενώ η απελευθερούμενη αιμοσφαιρίνη οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση του αγγειοσπασμού, λόγω δέσμευσης του διαθέσιμου αγγειοδιασταλτικού νιτρικού οξειδίου (72-74).

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της προκύπτουσας σκελετικής διαταραχής ανάγεται στο συνδυασμό της υπερπλασίας του μυελού των οστών με την τοπική θρόμβωση και τα έμφρακτα από τα δρεπανοκύτταρα, που έχει ως αποτέλεσμα: α) τη

διαπλάτυνση των κοιλοτήτων της μυελώδους μοίρας του οστού (όπως π.χ. η εμφάνιση πυργοειδούς κρανίου με προβολή του μετώπου), β) τη λέπτυνση του οστικού φλοιού, γ) την ανώμαλη τράχυνση των οστικών δοκίδων και δ) την κυπελλοειδή παραμόρφωση των σπονδυλικών σωμάτων δίκε στόματος ιχθύος (fish mouth) (75).

Νοσήματα του συνδετικού ιστού και ειδικότερα ρευματοειδής αρθρίτιδα σπάνια έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία (116,117). Οι δύο αυτές κλινικές οντότητες μοιράζονται μερικά κοινά κλινικά χαρακτηριστικά με αποτέλεσμα να είναι δύσκολο να διαχωριστούν και συχνά να υποτιμάται η ύπαρξή τους.

Τέλος, η συχνότητα αρθροπάθειας λόγω αποσιδήρωσης με δεφεριπρόνη ποικίλλει σημαντικά και κυμαίνεται από 4,5% στο ένα έτος (125) έως 15% μετά από τέσσερα έτη θεραπείας (126) σε ομάδα κυρίως Ευρωπαίων ασθενών και φθάνει το 33-40% σε μελέτη ασθενών στην Ινδία (127). Δεν έχει εξακριβωθεί κατά πόσο αυτές οι διαφορές αντανακλούν περιβαλλοντικές ή γενετικές διαφορές ή διαφορές στο βαθμό υπερσιδήρωσης μεταξύ των πληθυσμών στην αρχή της θεραπείας. Δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση με την παρουσία αντιτυφηνικών αντισωμάτων ή ρευματοειδή παράγοντα πριν την έναρξη ή κατά την διάρκεια της θεραπείας (130). Τα συμπτώματα ποικίλουν από ήπια μη προοδευτική αρθροπάθεια κατά κανόνα στα γόνατα, η οποία ελέγχεται με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, έως πιο σπάνια, σοβαρή διαβρωτική αρθροπάθεια, η οποία μπορεί να επιδεινωθεί ακόμη και αν διακοπεί η θεραπεία. Έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις με εμπλοκή άλλων αρθρώσεων όπως της πηχεοκαρπικής, του ταρσού και του αγκώνα καθώς και ανάγγεια νέκρωση του ισχίου. Στις περιπτώσεις αυτές η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αν τα συμπτώματα εμμένουν παρά τη μείωση της δόσης και δεν ελέγχονται με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Ενδέχεται να εμφανιστούν αλλοιώσεις που μοιάζουν με ραχίτιδα και βλαισσογονία σε συνδυασμό με αλλαγές στις μεταφύσεις, ιδίως στην σπονδυλική στήλη, προσδίδοντας έναν δυσανάλογο κοντό κορμό. Τα ακτινογραφικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν αποσκλήρυνση των σπονδύλων και επιπεδότητα των σπονδυλικών σωμάτων. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται τακτικά για τέτοιες αλλαγές καθώς είναι μη αναστρέψιμες.

Οι αρθραλγίες υποχωρούν με την μείωση της δόσης ή την διακοπή της θεραπείας και σε χρονικό διάστημα 12 ημερών (129). Απαιτήθηκε διακοπή της δόσης σε 5 από τους 51 ασθενείς (9,8%) με σοβαρή αιμοσιδήρωση σε μια μελέτη (131) αλλά μόνο σε ποσοστό 1.9% σε μελέτη των Ceci και συνεργατών (129). Σημαντικές μεταβολές

στον ρευματοειδή παράγοντα, στα αντιπυρηνικά αντισώματα, στα επίπεδα του συμπληρώματος και των ανοσοσφαιρινών λόγω θεραπείας με δεφεριπρόνη δεν έχουν παρατηρηθεί(132-133).

Δεν έχει αναφερθεί κανένα περιστατικό αρθροπάθειας με τη χορήγηση δεφερασιρόξης ενώ σκελετικές αλλοιώσεις είναι συχνές σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας δεσφεριοξαμίνης, όταν οι ασθενείς έχουν χαμηλό φορτίο σιδήρου (134). Σε έρευνα βρέθηκε δόσοεξαρτώμενη αρθραλγία και μυαλγία στο 13% των ασθενών που λάμβαναν δεσφεριοξαμίνη (135).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Για την πραγματοποίηση αυτής της μελέτης μελετήθηκαν αναδρομικά 90 ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες (ομόζυγη θαλασσαιμία, ενδιάμεση θαλασσαιμία και δρεπανοκυτταρική αναιμία). Οι ανωτέρω ασθενείς είχαν εργαστηριακά επιβεβαιωμένη διάγνωση αιμοσφαιρινοπάθειας και παρακολουθούνταν για χρονικό διάστημα 10 ετών (2000-2010) στην Μονάδα ειακής Αναιμίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Στην έρευνα συμπεριλήφθησαν ασθενείς άνω των 18 ετών.

Η Ρευματοειδής αρθρίτιδα διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια ταξινόμησης του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (πίνακας 1). Οι ιατρικοί φάκελοι μελετήθηκαν αναδρομικά από τον ίδιο μελετητή (Ξ.Π). Τα κλινικά, τα ακτινολογικά και τα ορολογικά δεδομένα καταγράφηκαν σε σταθερή φόρμα δεδομένων. Για την μελέτη χρησιμοποιήθηκαν εκείνα τα κλινικά και εργαστηριακά εργαλεία που βοηθούν στην διάγνωση όπως η κλινική εξέταση και η καταμέτρηση των αρθρώσεων με διαβρώσεις (για τυχόν ερυθρότητα και οίδημα), η μέτρηση επιπέδων φεριτίνης που αντιπροσωπεύουν τα επίπεδα αιμοσιδήρωσης στον οργανισμό καθώς και η μέτρηση των επιπέδων του ρευματοειδή παράγοντα (RF), των ανοσοσφαιρινών (IgM, IgG), των κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων (C₃, C₄), των αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA), των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας (HLA) και της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP).

Αναζητήθηκαν μετρήσεις οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο DEXA καθώς επίσης και ακτινογραφίες ή μαγνητικές τομογραφίες αρθρώσεων με διαβρώσεις ή παραμορφώσεις. Αναζητήθηκαν επίσης εξωαρθρικές εκδηλώσεις όπως υποδόρια ρευματοειδή οζίδια, μυοσίτιδα, επισκληρίτιδα, ιριδίτιδα, σύνδρομο sicca και πολυνευροπάθεια.

Στους ασθενείς που διαγνώστηκαν με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, ζητήθηκε να αξιολογήσουν τον πόνο με την βοήθεια της οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS, 0=όχι πόνος, 10=δριμύς αφόρητος πόνος), τόσο πριν την έναρξη της θεραπείας (VAS₁), όσο και μετά την έναρξη αυτής (VAS₂).

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του Στατιστικού Προγράμματος SPSS 16.0 στο οποίο εφαρμόστηκαν διάφορα μοντέλα συσχέτισης (Pearson χ^2 , Fisher's Exact Test). Τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικά όταν $P < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συγκεντρώσαμε και αναλύσαμε δεδομένα από ενενήντα ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες, σαράντα οκτώ γυναίκες (53,3%) και σαράντα δύο άνδρες (46,6%). Πενήντα οκτώ ασθενείς έπασχαν από μείζονα θαλασσαιμία (64,4%), ένδεκα από ενδιάμεση θαλασσαιμία (12,2%) και είκοσι ένας ασθενείς από δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $40,2 \pm 19,8$ έτη. Κατά την διάρκεια της δεκάχρονης παρακολούθησης εβδομήντα οκτώ ασθενείς έλαβαν μεταγγίσεις (86,6%), εβδομήντα τέσσερις αποσιδήρωση (82,2%) με σκοπό τον έλεγχο της αιμοσιδήρωσης που προκαλείται από τις μεταγγίσεις και δέκα έξι (17,7%) έλαβαν υδροξουρία.

Ο ρευματοειδής παράγοντας (RF) ανιχνεύθηκε σε είκοσι έναν ασθενείς (23,3%), ενώ τα αντί-CCP αντισώματα σε 2,2% των ασθενών. Ανιχνεύθηκαν επίσης αντιπυρηνικά αντισώματα στο 47,7% του δείγματος και αντί- dsDNA αντισώματα σε μία περίπτωση.

Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας με την μέθοδο DEXA, οι μαγνητικές τομογραφίες και οι ακτινογραφίες ανέδειξαν οστεοπόρωση και αρθρικές παραμορφώσεις ή διαβρώσεις σε σαράντα τέσσερις ασθενείς (Διάγραμμα 1, 2,3). Ποσοστό 47,7% των ασθενών παρουσίασε αρθραλγίες (κυρίως των γονάτων, των ποδοκνημικών και των πηχεοκαρπικών) και οσφυαλγία. Είκοσι δύο (26,6%) εκ των ασθενών που έλαβαν δεφεριπρόνη, με απώτερο σκοπό των έλεγχο της αιμοσιδήρωσης, ανέπτυξαν συμμετρικές αρθραλγίες στα γόνατα, τα δάκτυλα και την πηχεοκαρπική. Τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά την αναπροσαρμογή της δόσης χωρίς να απαιτηθεί διακοπή της θεραπείας και χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Τα κυριότερα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα αναφέρονται στον πίνακα 2.

Από το σύνολο των ασθενών, τέσσερις (3 γυναίκες / 1 άνδρας) ανέπτυξαν ρευματοειδή αρθρίτιδα σύμφωνα με τα κριτήρια ταξινόμησης του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας. Η μέση ηλικία διάγνωσης της PA ήταν $5 \pm 1,6$ έτη. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν μια ήπια αρθρίτιδα των ισχίων, της άρθρωσης του ώμου, των μετακαρποφαλαγγικών και των καρπών, χωρίς εξωαρθρικές εκδηλώσεις και την παρουσία υποδόριων ρευματοειδών οζιδίων. Τρεις εκ των ασθενών έλαβαν στεροειδή για τον έλεγχο της νόσου και μια εξ' αυτών έλαβε συνδυασμό στεροειδών και

τροποποιητικών της PA (μεθοτρεξάτη). Σε περιόδους έξαρσης χορηγήθηκαν και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Οι τέσσερις αυτοί ασθενείς παρουσίασαν την ακόλουθη κλινική εικόνα:

Περίπτωση 1: Γυναίκα ηλικίας 36 ετών, προσέρχεται με άλγος από διμήνου στην άρθρωση του ώμου και οίδημα στην άρθρωση του γόνατος άμφω, τα οποία περιόριζαν σημαντικά τις καθημερινές της δραστηριότητες. Από τον εργαστηριακό έλεγχο αναδείχθηκε RF=+, ANA=1/80, anti-CCP= -, ενώ από τον ακτινολογικό έλεγχο οστικές διαβρώσεις. Η ασθενής δεν παρουσίαζε αιμοσιδήρωση, εξωαρθρικές εκδηλώσεις και υποδόρια οζίδια. Τέθηκε σε αγωγή με από του στόματος μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και στεροειδή (πρεδνιζόνη 5mgx1). VAS₁=6 και VAS₂=4.

Περίπτωση 2: Άνδρας ηλικίας 56 ετών, προσέρχεται με γενικευμένα άλγη στις αρθρώσεις, πρωινή δυσκαμψία και οίδημα στις μετακαρποφαλαγγικές και καρποφαλαγγικές αρθρώσεις άμφω κατά διαστήματα. Από τον εργαστηριακό έλεγχο αναδείχθηκε RF=+, ANA=1/160, anti-CCP= -, ενώ από τον ακτινολογικό έλεγχο, μικρές οστικές διαβρώσεις στα οστά του καρπού, στις κεφαλές του 2^{ου} και 3^{ου} μετακάρπιου οστού και στην βάση του 1^{ου} μετακαρπίου και της 3^{ης} εγγύς φάλαγγας. Στις περιοχές των οστικών διαβρώσεων αναδεικνύονταν περιορισμένης έκτασης οίδημα. Ο ασθενής παρουσίαζε αιμοσιδήρωση, αλλά δεν παρουσίαζε εξωαρθρικές εκδηλώσεις και υποδόρια οζίδια. Τέθηκε σε αγωγή με από του στόματος μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και στεροειδή (πρεδνιζόνη 5mgx1). VAS₁=8 και VAS₂=3.

Περίπτωση 3: Γυναίκα ηλικίας 46 ετών, προσέρχεται με άλγος, οίδημα και δυσκαμψία στις εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές αρθρώσεις άμφω. Από τον εργαστηριακό έλεγχο αναδείχθηκε RF=+, ANA=1/640, anti-CCP=+, ενώ από τον ακτινολογικό έλεγχο, μικρές οστικές διαβρώσεις. Η ασθενής δεν παρουσίαζε αιμοσιδήρωση, εξωαρθρικές εκδηλώσεις και υποδόρια οζίδια. Τέθηκε σε αγωγή με στεροειδή (πρεδνιζόνη 10mgx1). VAS₁=7 και VAS₂=4.

Περίπτωση 4: Γυναίκα ηλικίας 33ετών, παρουσίαζε από ετών, άλγος και οίδημα στις πηγεοκαρπικές, στις μετακαρποφαλαγγικές καθώς και στις αρθρώσεις των γονάτων. Παρουσίαζε επίσης πρωινή δυσκαμψία που διαρκούσε περισσότερο από τριάντα λεπτά καθώς και μεγάλο περιορισμό στις κινήσεις και τις συνήθειες δραστηριότητες. Από τον εργαστηριακό έλεγχο αναδείχθηκε RF=+, ANA=1/320, anti-CCP= -, ενώ από τον ακτινολογικό έλεγχο οστικές διαβρώσεις. Η ασθενής παρουσίαζε αιμοσιδήρωση καθώς και εξωαρθρικές εκδηλώσεις όπως επισκληρίτιδα και ιριδίτιδα. Αρχικά τέθηκε σε αγωγή με στεροειδή και στη συνέχεια λόγω εμμόνης των συμπτωμάτων με τροποποιητικά της νόσου (μεθοτρεξάτη 7,5mg/εβδομάδα). VAS₁=8 και VAS₂=6. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών συνοψίζονται στον πίνακα 3.

Ασθενείς με Ενδιάμεση Θαλασσαιμία και Δρεπανοκυτταρική Αναιμία δεν ανέπτυξαν PA.

Στην έρευνα μας δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα κλινικά χαρακτηριστικά και την αιμοσιδήρωση ή την θεραπεία αποσιδήρωσης ($p>0,05$) καθώς και στην έκφραση των παραγόντων C₃, C₄, IgG και ANA ($p=0,08$). (Διαγράμματα 4, 5, 6,7)

Στατιστικά σημαντικά συσχέτιση βρέθηκε ανάμεσα στην έκφραση του ρευματοειδή παράγοντα (RF) και της κλινικής εικόνας ($p=0,04$)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος που παρατηρείται σε ποσοστό 0,5-1% του γενικού πληθυσμού. Η νόσος δύναται να συνυπάρχει και με τις αιμοσφαιρινοπάθειες. Τόσο η μεσογειακή όσο και η δρεπανοκυτταρική αναιμία χαρακτηρίζονται από την παρουσία μυοσκελετικών εκδηλώσεων όπως οστεοπόρωση, παραμορφώσεις των επιφύσεων, οστικά έμφρακτα και οστικά άλγη συνέπεια των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων.

Αυξανόμενη συχνότητα ρευματοειδούς αρθρίτιδας έχει αναφερθεί σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες (107). Ανάλογα αποτελέσματα βρέθηκαν και στην παρούσα έρευνα, με ποσοστό 4,4% των ασθενών του δείγματος να νοσεί σε σχέση με το 0,3% των νοσούντων στον ελλαδικό χώρο. Αντίθετα δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία έναρξης της νόσου καθώς και στην αναλογία ανδρών/ γυναικών.

Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα ανοσολογικών διαταραχών παρόμοιων με αυτές που εμφανίζονται στις αιμοσφαιρινοπάθειες. Η συνύπαρξη τους μπορεί να οφείλεται σε μια γενετικά καθορισμένη ευαισθησία. Οι ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες παρουσιάζουν μια σειρά αλλαγών της κυτταρικής ανοσίας, όπως εκ γενετής διαταραχή στην δράση των φαγοκυττάρων, μείωση των T-λεμφοκυττάρων, ατροφία του θύμου αδένος, αναστολή της διαφοροποίησης και διαφορές στην αναλογία CD8/CD4 λεμφοκυττάρων. Οι ανοσοσφαιρίνες και τα κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα αυξάνονται ενώ το κομμάτι C₄ του συμπληρώματος είναι μειωμένο. Αυξανόμενα επίπεδα αυτοαντισωμάτων, όπως αντιπυρηνικά αντισώματα, αντικαρδιολιπίνες, αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, RF, κρυσσοσφαιρίνες σχετιζόμενες ή όχι με ηπατίτιδα C, έχουν παρατηρηθεί και θεωρείται ότι δρουν ως φυσικά αυτοαντισώματα παρά ως παθολογικά (102,103). Οι αλλαγές αυτές μπορεί να αποτελέσουν προδιαθεσικό παράγοντα για εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα.

Νοσήματα του συνδετικού ιστού και ειδικότερα ρευματοειδής αρθρίτιδα σπάνια έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία (116,117). Οι δύο αυτές κλινικές οντότητες μοιράζονται μερικά κοινά κλινικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά με αποτέλεσμα να είναι δύσκολο να διαχωριστούν. Το γεγονός αυτό έχει ως συνέπεια συχνά να υποτιμάται η ύπαρξη τους σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία (135-137).

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα αυτοαντισωμάτων [κυρίως των αντιπυρηνικών (47,7%) και του ρευματοειδή παράγοντα (23,3%)] γεγονός που επιβεβαιώνει τις ανωτέρω παρατηρήσεις. Η ύπαρξη των αυτοαντισωμάτων συνδέεται άμεσα με την ακτινολογική βλάβη όπως αυτή απεικονίζεται από το Larsen σκόρ.

Η παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων, συμπεριλαμβανομένων των υποδόριων οζιδίων, ήταν περιορισμένη γεγονός που καθιστά την αρθρίτιδα λιγότερο επιθετική. Η διαπίστωση αυτή έρχεται σε συμφωνία με αρκετές έρευνες που τονίζουν ότι η ΡΑ που παρατηρείται στις μεσογειακές χώρες είναι ηπιότερη σε σχέση με αυτή που παρατηρείται στο Ηνωμένο Βασίλειο (109-110).

Η αρθρίτιδα ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες, έχει αποδοθεί είτε στην εναπόθεση σιδήρου πάνω στον αρθρικό ιστό είτε σε χηλικούς παράγοντες δέσμωσης του σιδήρου (π.χ. δεφεριπρόνη), οι οποίοι επιτείνουν την αρθρική βλάβη μέσω της παραγωγής των ελεύθερων ριζών του σιδήρου (104). Αντίθετα στην έρευνά μας δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ΡΑ και της αιμοσιδήρωσης (μέσω της έκφρασης της τιμής της φερριτίνης) και των παραγόντων αποσιδήρωσης.

Σημαντικό πλεονέκτημα προσέφερε στους ασθενείς η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία που περιόρισε σημαντικά της επιπλοκές, βελτίωσε την κινητικότητα και την πρωινή δυσκαμψία καθώς και την ποιότητα ζωής. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει άμεσα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, στεροειδή ή και τροποποιητικά της νόσου. Η συνύπαρξη ρευματοειδούς αρθρίτιδας και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας αποτελεί θεραπευτική πρόκληση καθώς η συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών μπορεί να επιτείνει τις επώδυνες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις. Η σουλφασαλαζίνη αποτελεί φάρμακο εκλογής γιατί συμβάλλει αποτελεσματικά στην θεραπεία της αρθρίτιδας αλλά και στην αναστολή της διαδικασίας της δρεπάνωσης (67). Η χρήση της μεθοτρεξάτης είναι περιορισμένη εξαιτίας ηπατικών επιπλοκών ενώ χρήση φαρμάκων έναντι του παράγοντα νέκρωσης του όγκου απαιτεί περαιτέρω κλινικές έρευνες.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες αποτελούν πληθυσμό με ιδιαίτερη βιολογία και ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που διαφέρουν σημαντικά από αυτά του γενικού πληθυσμού. Η χρόνια πολυαρθρίτιδα η οποία παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να θεωρείται ως πραγματική αρθρίτιδα με κλινικά, ορολογικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά ρευματοειδούς αρθρίτιδας καθώς και μειωμένη συχνότητα εξωαρθρικών εκδηλώσεων. Η ύπαρξή της δεν πρέπει να υποτιμάται σε

ασθενείς με χρόνια αρθρίτιδα ή και υμενίτιδα, ειδικότερα σε αυτούς με συμμετοχή μικρών αρθρώσεων ή με παρουσία ασυνήθιστων συστηματικών εκδηλώσεων. Από την στιγμή της διάγνωσης της PA η αναλογία ρίσκου/ οφέλους της κάθε θεραπείας πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψιν και να προσαρμόζεται στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του πληθυσμού.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1. Φαρμακευτική αγωγή για τον έλεγχο της ΡΑ

<i>Φάρμακο</i>	<i>Συνήθης δοσολογία</i>
ΜΣΑΦ	Η δοσολογία ποικίλλει ανάλογα με το σκεύασμα
Θειική υδροξυγλωροκίνη	200mg per os ημερησίως
Πρεδνιζόνη	10-15mg per os ημερησίως
Μεθοτρεξάτη	0,2mg/Kg βάρους σώματος την εβδομάδα
Λεφλουνομίδη	10-20mg ημερησίως
Κυκλοσπορίνη	3 mg/Kg βάρους σώματος την ημέρα
Σουλφασαλαζίνη	500-3000 mg ημερησίως
Etanercept	25mg υποδορίως 2 φορές την εβδομάδα ή 50mg μια φορά την εβδομάδα
Infliximab	3mg/Kg βάρους σώματος τις εβδομάδες 0,2,6 και στη συνέχεια κάθε δύο μήνες
Golimumab	1 ένεση υποδορίως το μήνα
Certolizumab	400mg τις εβδομάδες 0,2,4 και στη συνέχεια 200mg κάθε δύο εβδομάδες
Abatacept	750mg τις εβδομάδες 0,2,4 και στη συνέχεια κάθε τέσσερις εβδομάδες
Rituximab	Αρχική δόση 1gr επανάληψη σε 14 ημέρες και στη συνέχεια 1gr κάθε 6 μήνες
Adalimumab	40mg υποδορίως κάθε 2 εβδομάδες
Anakinra	100mg υποδορίως καθημερινά

Πίνακας 2. Κυριότερα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά

Μέση Ηλικία	40,2±19,8 έτη
Φύλλο	48Γ/42Α
Hb γενότυπος	
-Μείζονα Θαλασσαιμία	58 (64,4%)
-Δρεπανοκυτταρική αναιμία	21 (23,3%)
-Ενδιάμεση Θαλασσαιμία	11 (12,2%)
Μακροχρόνια θεραπεία	
-Μετάγγιση	78 (86,6%)
-Αποσιδήρωση	74 (82,2%)
-Υδροξουρία	16(17,7%)
RF +	21 (23,3%)
ANA +	43 (47,7%)
Anti-CCP +	2 (2,2%)
Anti-dsDNA +	1 (1,1%)
Αρθραλγίες - Οσφυαλγία	43(47,7%)
Οστεοπόρωση-Αρθρώσεις με διαβρώσεις	44 (48,8%)

Πίνακας 3.

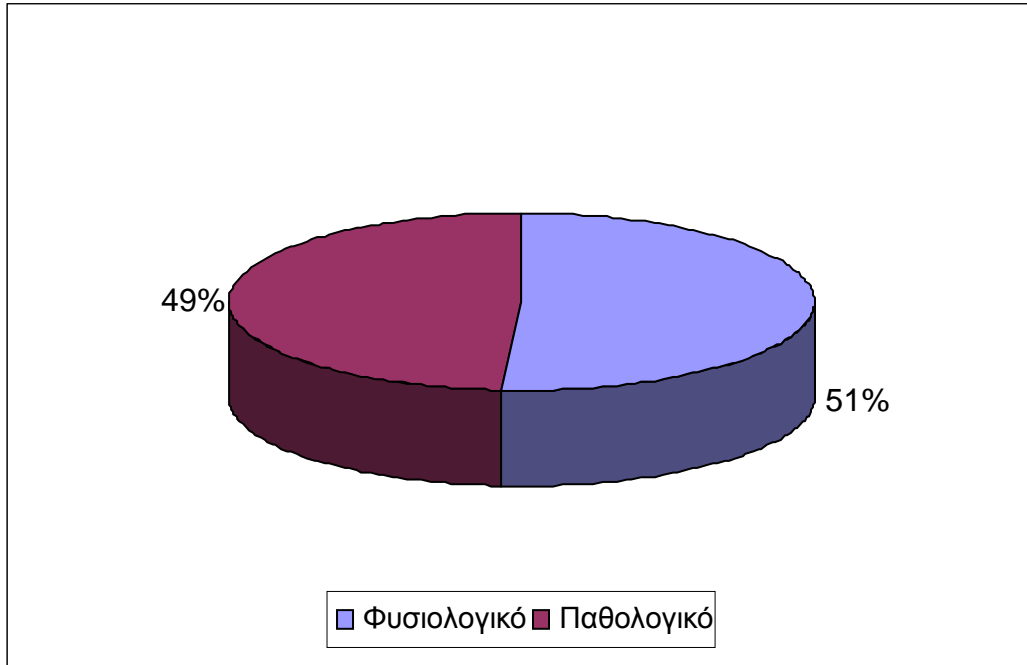
Κύρια χαρακτηριστικά ασθενών με ΡΑ.

Περίπτωση	Φύλλο/Ηλικία(Ε)	RF	Αιμοσιδήρωση	Anti-CCP/ANA	Οστικές Διαβρώσεις	VAS ₁ Score
1	Θ/36	+	OXI	-/+ANA 1/80	+	6
2	A/56	+	NAI	-/+ANA 1/160	+	8
3	Θ/46	+	OXI	+/+ANA 1/640	+	7
4	Θ/33	+	NAI	-/+ANA 1/320	+	8

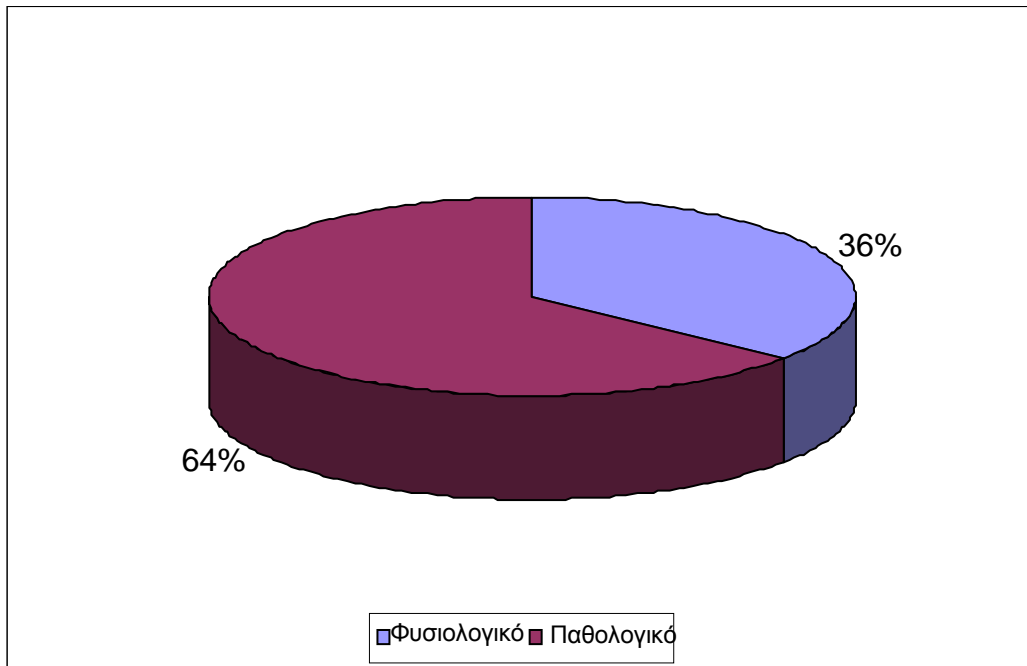
Πίνακας 3 συνέχεια

VAS ₂ Score	Ιστορικό και κλινικά ευρήματα	Εξωαρθρικές εκδηλώσεις	Θεραπεία
4	Πόνος στην άρθρωση του ώμου Οίδημα στην άρθρωση του γόνατος	OXI	ΜΣΑΦ Πρεδνιζόνη 5mgx1
3	Γενικευμένα άλγη στις αρθρώσεις Πρωινή δυσκαμψία Οίδημα στις μετακαρποφαλαγγικές και καρποφαλαγγικές αρθρώσεις άμφω	OXI	ΜΣΑΦ Πρεδνιζόνη 5mgx1
4	Άλγος, οίδημα και δυσκαμψία στις εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές αρθρώσεις άμφω	OXI	Πρεδνιζόνη 10mgx1
6	Άλγος και οίδημα στις πηγεοκαρπικές, στις μετακαρποφαλαγγικές καθώς και στις αρθρώσεις των γονάτων	Ραγοειδίτιδα Επισκληρίτιδα	Μεθυλπρεδνιζόνη 4mgx1 Μεθοτρεξάτη 7,5 mg/εβδ

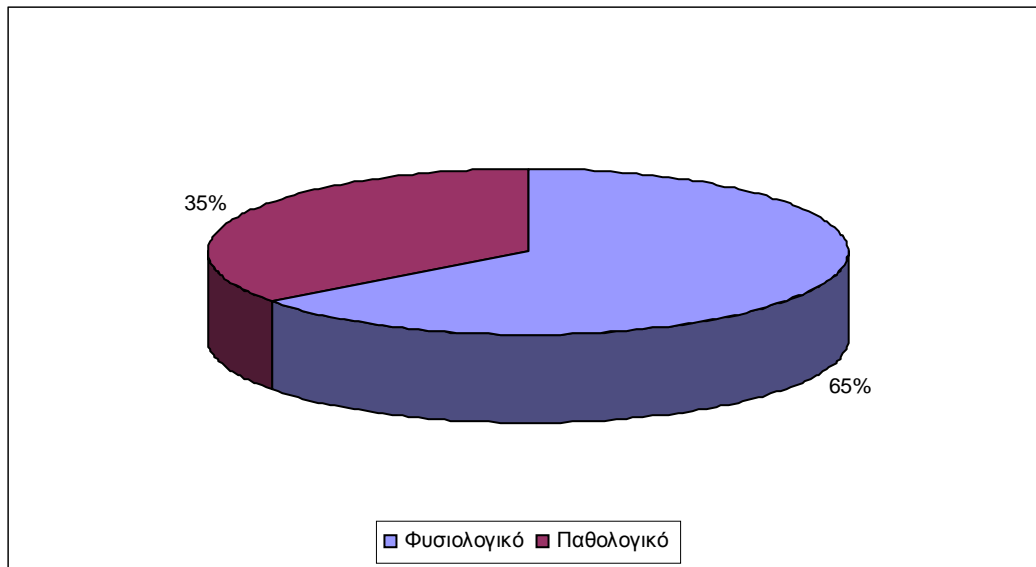
Διάγραμμα1. Ακτινολογικός έλεγχος στο σύνολο του δείγματος.



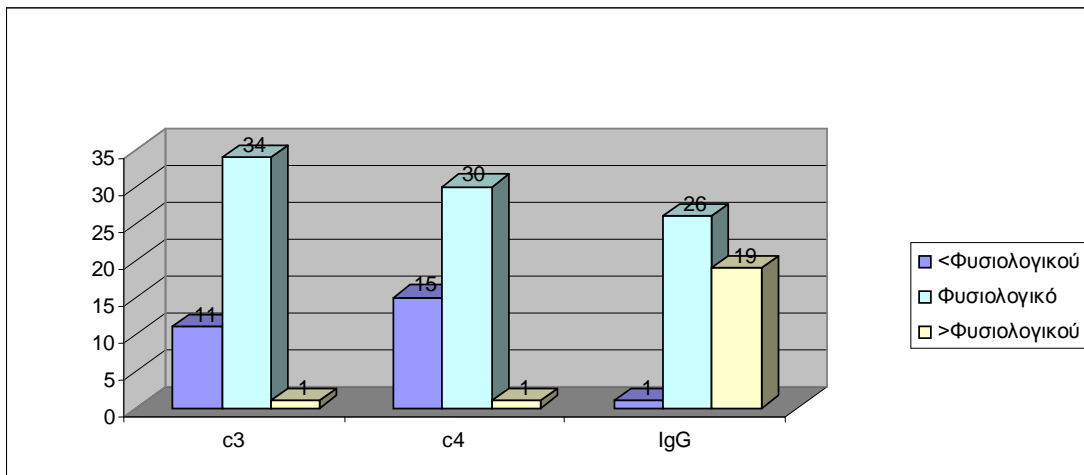
Διάγραμμα 2. Ακτινολογικός έλεγχος στους άνδρες.



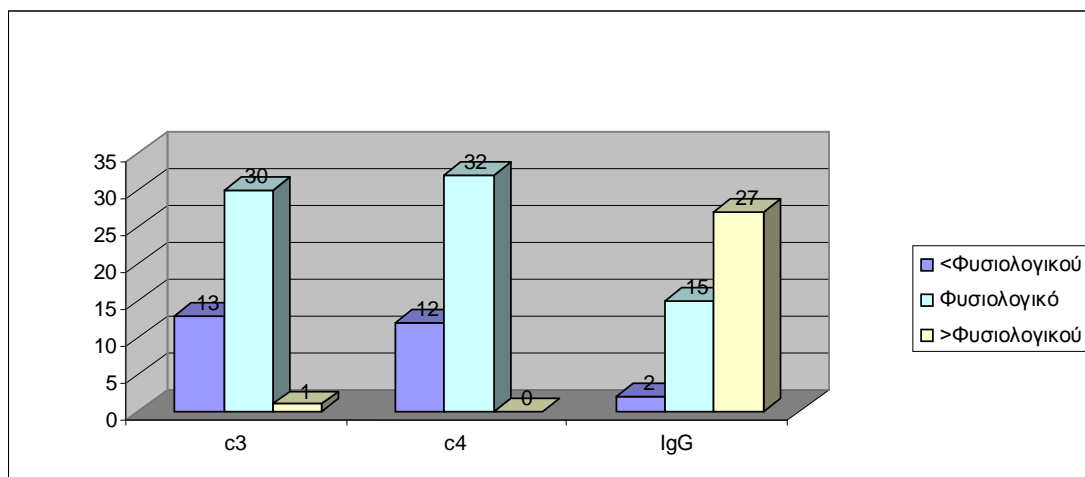
Διάγραμμα 3. Ακτινολογικός έλεγχος στις γυναίκες.



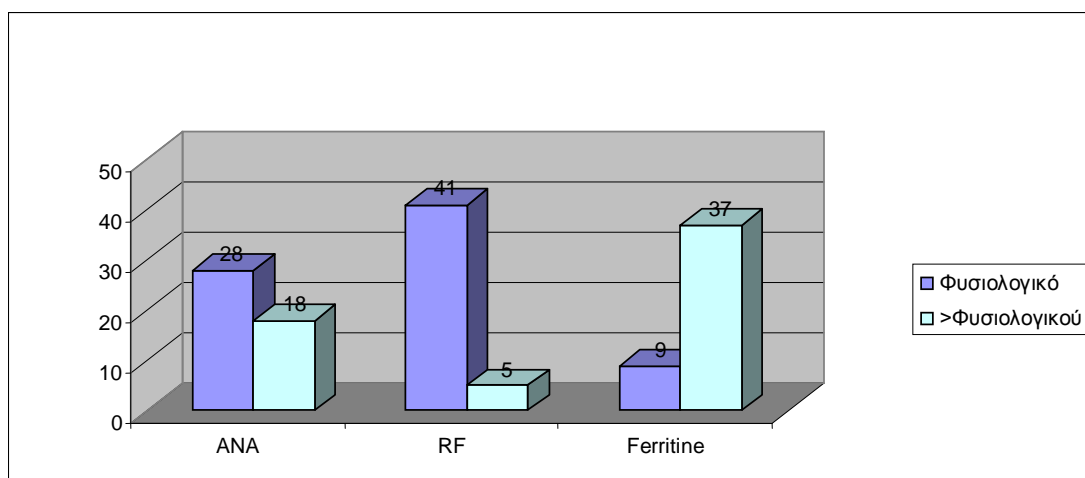
Διάγραμμα 4. Κατανομή δεικτών C3, C4 και IgG σε άτομα με φυσιολογικό ακτινολογικό έλεγχο.



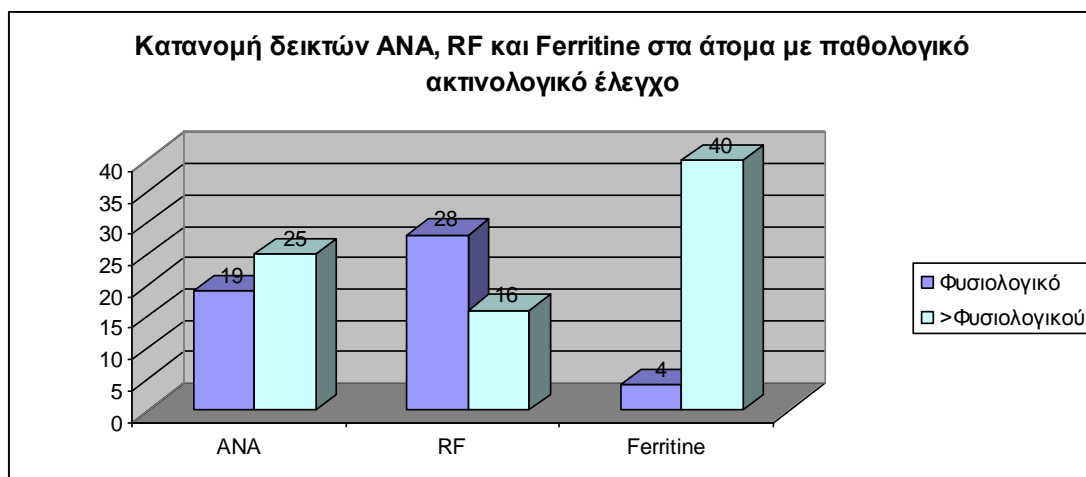
Διάγραμμα 5. Κατανομή δεικτών C3, C4 και IgG σε άτομα με παθολογικό ακτινολογικό έλεγχο.



Διάγραμμα 6. Κατανομή δεικτών ANA, RF και Ferritine σε άτομα με φυσιολογικό ακτινολογικό έλεγχο.



Διάγραμμα 7. Κατανομή δεικτών ANA, RF και Ferritine σε άτομα με παθολογικό ακτινολογικό έλεγχο.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. In James N Cambell (Ed): Pain 1994, an updated review. IASP press, Seattle 1994; pp 210.
2. Ward MM. Clinical measures in rheumatoid arthritis: which are most useful in assessing patients? J Rheumatol 1994;21:17-27.
3. Skevington SM. Investigating the relationship between pain and discomfort and quality of life, using the WHOQOL. 1998;76(3):395-406.
4. Fries JF, Spitz P, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. J Rheumatol 1982;9:789-93.
5. Dhanani S, Quenneville J, Perron M, Abdolell M, Feldman BM. Minimal difference in pain associated with change in quality of life in children with rheumatic disease. Arthritis Rheum 2002;47:501-5.
6. Weiss SC, Emanuel LL, Fairclough DL, Emanuel EJ. Understanding the experience of pain in terminally ill patients. Lancet 2001;357(9265):1311-5.
7. Coster L, Bengtsson A Pain in patients with rheumatoid arthritis (RA) (abstract) Rheumatology (Oxford) 2001;40:19.
8. Riedel W, Neck G. Nociception pain and antinociception: current concepts. Rheumatol 2001; 60 404-15.
9. Ferrante F. Σύγχρονες απόψεις για νευρικές οδούς και μηχανισμούς πόνου. Αντίδραση στα βλαπτικά ερεθίσματα. Συμπόσιο :Οξύς πόνος Ηράκλειο Κρήτης 1996; pg 12-14.
10. Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. J Rheumatol 1992;19:846-50.
11. Bonica JJ. Biochemistry and modulation of nociception and pain in Bonica JJ (ed): The management of Pain Philadelphia, Lea and Febiger, 1990, p.95-121.
12. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. Pain 1993;52:259-85.
13. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. Prog Neurobiol. 1999 Jan;57(1):1-164.

14. Bolay H, Moskowitz MA. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology* 2002;59(5 Suppl 2):S2-7.
15. Pitcher GM, Henry JL Cellular mechanisms of hyperalgesia and spontaneous pain in a spinalized rat model of peripheral neuropathy: changes in myelinated afferent inputs implicated. *Eur J Neurosci* 2000;12:2006-20.
16. Shortland P, Kinman E, Molander C. Sprouting of A-fibre primary afferents into lamina II in two rat models of neuropathic pain. *Eur J Pain* 1997;1:215-27.
17. Eide PK. Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *Eur J Pain* 2000;4:5-15.
18. Andrew D, Greenspan JD. Peripheral coding of tonic mechanical cutaneous pain: comparison of nociceptor activity in rat and human psychophysics. *J Neurophysiol* 1999;82:2641-8.
19. Westlund KN, McNeill DL, Coggeshall RE. Glutamate immunoreactivity in rat dorsal root axons. *Neurosci Lett* 1989;96:13-7.
20. Dickenson AH, Sullivan AF. Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology* 1987;26:1235-8.
21. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth* 2001;87:3-11.
22. Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:487-517.
23. Hwang SW, Cho H, Kwak J, Lee SY, Kang CJ, Jung J, Cho S, Min KH, Suh YG, Kim D, Oh U. Direct activation of capsaicin receptors by products of lipoxygenases: endogenous capsaicin-like substances. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:6155-60.
24. Iwasaki A, Inoue K, Hukuda S. Distribution of neuropeptide-containing nerve fibers in the synovium and adjacent bone of the rat knee joint. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:173-8.
25. Raja SN, Meyer RA, Ring Kamp M, Campbell JN. Peripheral neural mechanisms of nociception In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain* London: Churchill Livingstone, 1999; p. 11-57
26. Yocum DE, Castro WL, Cornett M. Exercise, education, and behavioral modification as alternative therapy for pain and stress in rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:145-59.

27. Astin JA. Mind-body therapies for the management of pain. *Clin J Pain* 2004;20:27-32.
28. de la Fuente-Fernandez R, Stoessl AJ. The biochemical bases of the placebo effect. *Sci Eng Ethics* 2004;10:143-50.
29. Mogil JS. The genetic mediation of individual differences in sensitivity to pain and its inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7744-51.
30. Fitzcharles MA, Almahrezi A, Shir Y. Pain: understanding and challenges for the rheumatologist. *Arthritis Rheum* 2005;52:3685-92.
31. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, Billet S, Allchorne A, Poole S, Bonventre JV, Woolf CJ. Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 2001;410:471-5.
32. Baba H, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Direct activation of rat spinal dorsal horn neurons by prostaglandin E2. *J Neurosci* 2001;21:1750-6.
33. Takeba Y, Suzuki N, Kaneko A, Asai T, Sakane T. Endorphin and enkephalin ameliorate excessive synovial cell functions in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:2176-83.
34. Tonussi CR, Ferreira SH. Tumour necrosis factor-alpha mediates carrageenin-induced knee-joint incapacitation and also triggers overt nociception in previously inflamed rat knee-joints. *Pain* 1999;82:81-7.
35. Grassi F, Mileo AM, Monaco L, Punturieri A, Santoni A, Eusebi F. TNF-alpha increases the frequency of spontaneous miniature synaptic currents in cultured rat hippocampal neurons. *Brain Res* 1994;659:226-30.
36. Martinez JE, Ferraz MB, Sato EI, Atra E. Fibromyalgia versus rheumatoid arthritis: a longitudinal comparison of the quality of life. *J Rheumatol* 1995;22:270-4.
37. Gerecz-Simon EM, Tunks ER, Heale JA, Kean WF, Buchanan WW. Measurement of pain threshold in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ankylosing spondylitis, and healthy controls. *Clin Rheumatol* 1989;8:467-74.
38. Buskila D, Langevitz P, Gladman DD, Urowitz S, Smythe HA. Patients with rheumatoid arthritis are more tender than those with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1115-9.

39. Hogeweg JA, Kuis W, Huygen AC, de Jong-de vos van Steenwijk C, Bernards AT, Oostendorp RA, Helders PJ. The pain threshold in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:61-7.
40. Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, Psychos DN, Katsaraki A, Papadopoulos I, Dimou G, Siozos C. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995. *J Rheumatol* 1997;24:2129-33.
41. McCance L, Huether E. *Pathophysiology* (4th ed), St Louis: Mosby 2002.
42. Phillips PE. Evidence implicating infectious agents in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1988;6:87-94.
43. Silman A, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:152-5.
44. Harris ED. Treatment of rheumatoid arthritis. In W.N Kelley et al (Eds). *Textbook of rheumatology* (6th ed., pp 1001-1022). Philadelphia: W.B.Saunders 2001.
45. McCance L, Huether E. *Pathophysiology* (4th ed), St Louis: Mosby 2002. Kremer m. Nutrition and rheumatic diseases. In W.N Kelley et al (Eds). *Textbook of rheumatology* (6th ed., pp713-727). Philadelphia: W.B.Saunders 2001.
46. Aletaha D et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2569-81.
47. Evers AW, Kraaimaat FW, van Riel PL, Bijlsma JW. Cognitive, behavioral and physiological reactivity to pain as a predictor of long-term pain in rheumatoid arthritis patients. *Pain* 2001;93:139-46.
48. Jensen MP, Miller L, Fisher LD. Assessment of pain during medical procedures: a comparison of three scales. *Clin J Pain* 1998;14:343-9.
49. Burckhardt CS, Lorig K, Moncur C, Melvin J, Beardmore T, Boyd M, Boutaugh M. Arthritis and musculoskeletal patient education standards. Arthritis Foundation. *Arthritis Care Res* 1994;7:1-4.
50. Allegrante JP. Patient education. In: Paget SA, Gibofs Ky A, Beary JF III (eds) *Manual of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders* Philadelphia: Lippincott Willanpand Wilkins, 2000.
51. Farrell GC. The hepatic side-effects of drugs. *Med J Aust* 1986;145:600-4.

52. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol Suppl* 1996;102:9-21.
53. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs--differences and similarities. *N Engl J Med* 1991;324:1716-25.
54. Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996;6:489-504.
55. Blackshear JL, Napier JS, Davidman M, Stillman MT. Renal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs: identification and monitoring of those at risk. *Semin Arthritis Rheum* 1985;14:163-75.
56. Wright V. Historical overview of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1995;34 Suppl 1:2-4.
57. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, Gertz BJ. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104:2280-8.
58. Savage SR. Long-term opioid therapy: assessment of consequences and risks. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:274-86.
59. Frank RG, Kashani JH, Parker JC, Beck NC, Brownlee-Duffeck M, Elliott TR, Haut AE, Atwood C, Smith E, Kay DR. Antidepressant analgesia in rheumatoid arthritis *J Rheumatol* 1988;15:1632-8.
60. Rani PV, Naidu MUR, Prasad VBN, et al. An evaluation of antidepressants in rheumatic. *Pain Conditions Anesth Analog* 1996;83:371-5.
61. Keefe FJ, Van Horn Y. Cognitive-behavioral treatment of rheumatoid arthritis pain: maintaining treatment gains. *Arthritis Care Res* 1993;6:213-22.
62. Kremer m. Nutrition and rheumatic diseases. In W.N Kelley et al (Eds). *Textbook of rheumatology* (6th ed., pp713-727). Philadelphia: W.B.Saunders 2001.
63. Isenberg DA and Shoenfeld Y: The rheumatological complications of hematologic disorders. *Semin Arthritis Rheum* 1983, 12:348-358.
64. Graido-Gonzalez, E, Doherty, JC, Bergreen, EW, et al. Plasma endothelin-1, cytokine, and prostaglandin E2 levels in sickle cell disease and acute vaso-occlusive sickle crisis. *Blood* 1998;92:2551.
65. Belher, JD, Marker, PH, Weber, JP, Hebbel, RP, Vercellotti, GM. Activated monocytes in sickle cell disease: potential role in the activation of vascular endothelium and vaso-occlusion. *Blood* 2000;96:2451.

66. Shiu YT, Udden, MM, McIntire, LV. Perfusion with sickle erythrocytes up-regulates ICAM-1 and VCAM-1 gene expression in cultures human endothelial cells. *Blood* 2000;95:3232.
67. Solovey, AA, Solovey, AN, Harkness, J, Hebbel, PR. Modulation of endothelial cell activation in sickle cell disease: a pilot study. *Blood* 2001;97:1937.
68. Wagener, FA, Eggert, A, Boerman, OC, et al. Heme is a potent inducer of inflammation in mice and is counteracted by heme oxygenase. *Blood* 2001;98:1802.
69. Setty, BN, Kulkarni S, Stuart, MJ. Role of erythrocyte-phosphatidylserine in sickle cell-endothelial adhesion. *Blood* 2002;99:1564.
70. Ware, MA, Hambleton, I, Ochaya, I, Serjeant, GR. Day-care management of sickle cell painful crisis in Jamaica: a model applicable elsewhere? *Br J Haematol* 1999;104:93.
71. Michaels, LA, Ohene-Frempong, K, Zhao, H, Douglas, SD. Serum levels of substance P are elevated in patients with sickle cell disease and increase further during vaso-occlusive crisis. *Blood* 1998;92:3148.
72. Morris, CR, Kuypers, FA, Larkin, S, et al. Patterns of arginine and nitric oxide in patients with sickle cell disease with vaso-occlusive crisis and acute chest syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:515.
73. Patel, RP. Biochemical aspects of the reaction of hemoglobin and NO: implications for Hb-based blood substitutes. *Free Radic Biol med* 2000;28:1518.
74. Reiter, CD, Wang, X, Tanus-Santos, JE, Hogg, N. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med* 2002;8:1383.
75. Bastian HM: Hematologic disorders including sickle-cell syndromes, hemophilia and b-thalassemia, *Cur Opin Rheumatol* 1995;7:70-7.
76. Babhulkar SS, Pande K, Babhulkar S. The hand-foot syndrome in sickle-cell haemoglobinopathy. *Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume* 1995; 7:310-312.
77. Rao V, fishman M, Mitchell D et al. Painful sickle crisis: bone marrow patterns observed with MR imaging. *Radiology* 1986; 161:211-215.
78. Kaklamanis Ph. Osteoarticular manifestations in sickle cell disorders. *Clin Rheumatol* 1984; 3:419-434.
79. Bastian HM. Hematologic disorders including sickle-cell syndromes, hemophilia and b-thalassemia. *Cur Opin Rheumatol* 1995; 7:70-72.

80. Reynolds MD. Gout and hyperuricemia associated with sickle cell anemia. *Semin Arthritis Rheum* 1983; 12: 404-413.
81. Saheb F. Arthropathy in sickle cell disease. *NEJM* 1973; 288: 971.
82. Smith C, Conley C. Clinical features of the genetic variant of sickle cell disease. *Bull Johns Hopkins Hospital* 1954; 94:289-318.
83. Cooley TD, Witwer ER, Lee P. Anemia in children with splenomegaly and peculiar changes in bones : report a case. *Am J Dis Child* 1927; 34:357-363.
84. Caffey J. Cooley's anemia. A review of the roentgenographic findings in the skeleton. *Am J Roentgenol* 1957; 78:381-391.
85. Saenger P, Schwartz E, Markenson AL. Depressed serum somatomedin activity in B-thalassemia. *J Pediatr* 1980; 96: 214-218.
86. Lawson JP, Ablow RC, Pearson HA. Premature fusion of the proximal humeral epiphyses in thalassemia. *Am J Roentgenol* 1983; 140:239-244.
87. Liakakos D, Karpouzas J, Agathopoulos A. Hyperprolinemia and hyperprolinuria in thalassemia. *J Pediatr* 1968; 73: 419-421.
88. Collet-Solberg PF, Ware RE, O'Hara SM. Asymmetrical closure of epiphyses in a patient with sickle cell anemia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2002; 15:1207-1212.
89. Cassady JR, Berdon WE, Baker DH. The "typical" spine changes of sickle cell anemia in a patient with thalassemia major (Cooley's anemia). *Radiology* 1967; 89:1065-1068.
90. Dines DM, Canale VC, Arnold WD. Fractures in thalassemia. *J Bone Joint Surg* 1976; 58:662-666.
91. Sella EJ, Goodman AH. Arthropathy secondary to transfusion hemochromatosis. *J Bone Joint Surg* 1973; 55:1077-1081.
92. Gester JC, Dardel R, Gugli S. Recurrent episodes of arthritis in thalassemia minor. *J Rheumatol* 1984; 11:351-354.
93. Gratwick GM, Bullough PG, Bohne WH et al. Thalassemic osteoarthropathy. *Ann Intern Med* 1978; 88:494-501.
94. Issargarisil S, Piankijagum A, Wasi P. Spinal cord compression in thalassemia. *Arch Intern Med* 1981; 141:1033-1036.
95. Aessopos A, Savvides P, Stamatelos G, Rombos J, Tassiopoulos Th, Karageorga M, Kaklamanis Ph, Fessas Ph. Pseudoxanthoma elasticum like skin lesion and angioid streaks in b-Thalassemia. *Amer J Haematol*; 1992: 41:159-164.

96. Schumacher H R, Dorwart BB, Alan A, Miller W. Chronic synovitis with early cartilage destruction in sickle cell disease. *Ann Rheum Dis* 1977; 36:413-9.
97. Crout J, McKenna CH, Petit RM. Symptomatic joint effusions in sickle cell , b-thalassemia disease. *JAMA* 1976; 235:188-9.
98. Gratwick G, Peterson C, Bohne WHO. The arthropathy of b-thalassemia. XIV International Congress of Rheumatology. San Fransisco, 1977.
99. Schlumpf U, Gerber N, Bunzli H, Elasser U, Pestalozzi A, Boni A. Arthritiden bei thalassemia minor. *Schweiz Med Wochenschr* 1977; 107:1156-62.
100. O'Brien RT. Iron overload: clinical and pathologic aspects in pediatrics. *Semin Hematol* 1977;15:115-25.
101. Giakoumi X, Tsironi M, Floudas H, Polymeropoulos E, Papalambros E, Aessopos A. Rheumatoid Arthritis in Thalassemia Intermedia: Coincidense or Association? *IMAJ* 2005; 7:667-669.
102. Ezer U, Gulderen F, Culha VK, Akgul N, Gurbuz O. Immunological status of thalassemia syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19(1):51-8.
103. Bowlus CL The role of iron in T cell developmentand autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2003; 2(2):73-8.
104. Berkovitch M, Laxer RM, Imman R, et al. Arthropathy in thalassemia patients receiving deferiprone. *Lancet* 1994;343:1471-2.
105. Dorwart BB, Schumacher HR. Arthritis in beta-thalassemia trait: clinical and pathological features *Ann Rheum Dis* 1981;40:185-189.
106. Arman MJ, Butun B, Doseyen A, Birca I, Guven A. Frequency and features of rheumatic finding in thalassemia minor: a blind controlled study. *Br J Rheumatol* 1992;31:197-9.
107. Marcolongo R, Trotta F, Scavamelli M. Beta-thalassemic trait and rheumatoid arthritis. *Lancet* 1975;i:1141.
108. Montecucco C, Caporali R, Rossi S, Epis O. Rheumatoid arthritis in beta-thalassaemia trait. *Br J Rheumatol* 1999; 38: 1021-2.
109. Drossos AA, Lanchburg JS, Panayi GS, Moutsopoulos HM. Rheumatoid in Greek and British patients. A comparative clinical, radiologic and serologic study. *Arthritis Rheum* 1992;35:745-8.
110. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Montecucco C, Fossaluzza V, Mascia MT et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Int* 2000;19:213-7.

111. Capolari R, Bugatti S, Rossi S, Cavagna L, Bogliolo L, Montecucco C. Rheumatoid arthritis in beta-thalassaemia trait: clinical, serologic and immunogenetic profile. *Joint Bone Spine* 2004; 71:117-120.
112. Castellino G, Govoni M, Trotta F. Rheumatoid arthritis in beta-thalassaemia trait. *Rheumatology* 2000;39:1286-7.
113. Arman MI. Gelenkbeteiligung bei Hämoglobinopathien. *Akt Rheumatol* 1990;15:17-22.
114. Gorriz L, De Leon C, Herrero-Beaumont G, Fernandez del Vallado P. Arthritis in beta-thalassaemia trait. *Arthritis Rheum* 1983;26:1292-3.
115. Trotta F, Conghi C, Mattiuz PL et al. Antigeni HLA-DR nell'artrite reumatoide di pazienti portatori di beta-talassaemia eterozigote. *Reumatismo* 1986;38:153-1
116. Nistala K, Murray KJ. Co-existent sickle-cell disease and juvenile rheumatoid arthritis. Two cases with delayed diagnosis and severe destructive arthropathy. *J Rheumatol* 2001;28:2125-8.
117. Cordner S, Ceulaer K. Musculoskeletal manifestations of hemoglobinopathies. *Current Opin Rheum* 2003; 15:44-47.
118. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassaemia. *Blood*. 1997;89: 739-761.
119. Cohen AR, Porter JB. Transfusion and iron chelation therapy in thalassaemia and sickle cell anemia. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, eds. *Disorders of Hemoglobin*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2001: 979-1027.
120. Porter JB. Practical management of iron overload. *Brit J Haematol*. 2001;115: 239-252.
121. Olivieri NO, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival of medically treated patients with homozygous β -thalassaemia. *N Engl J Med*. 1994;331: 574-578.
122. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassaemia major. *N Engl J Med*. 1994;331: 567-573.
123. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematologica*. 1996;95: 26-36.
124. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in β -thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet*. 2000;355: 2051-2052.
125. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile

- of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *Br J Haematol* 2000; 108:305-312.
126. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003;102:1583-1587.
 127. Choudhry VP, Pati HP, Saxena A, Malaviya AN. Deferiprone efficacy and safety. *Indian J Pediatr* 2004; 71:213-216.
 128. Al-Refaie FN, Hershko C, Hoffbrand AV, et al. Results of long-term deferiprone (L1) therapy: a report by the International Study Group on Oral Iron Chelators. *Br J Haematol.* 1995;91: 224-229.
 129. Ceci A, Baiardi P, Felisi M, et al. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol.* 2002;118: 330- 336.
 130. Berkovitch M, Laxer R, Inman R, et al. Arthropathy in thalassaemia patients receiving deferiprone. *Lancet.* 1994;343: 1471-1472.
 131. Hoffbrand AV, Al-Refaie F, Davis B, et al. Long-term trial of deferiprone in 51 transfusion-dependent iron overloaded patients. *Blood.* 1998; 91: 295-300.
 132. Al-Refaie FN, Wonke B, Hoffbrand AV, et al. Efficacy and possible adverse effects of the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-1 (L1) in thalassemia major. *Blood.* 1992;80: 593-599.
 133. Tondury P, Kontoghiorghes GJ, Ridolfi-Luthy A, et al. L1 (1-2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-1) for oral iron chelation in patients with beta-thalassaemia major. *Br J Haematol.* 1990;76: 550-553.
 134. Arboretti R, Tognoni G, Alberti D. Pharmacovigilance and quality of care of thalassaemic patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;56: 915-922.
 135. Hoppe C, Klitz W, D'Harlingue K, et al: Confirmation of an association between the TNF(-308) promoter polymorphism and stroke risk in children with sickle cell anemia. *Stroke* 2007; 38: 2241-6.
 136. Koethe SM, Casper JT, Rodey GE: Alternative complement pathway activity in sera from patients with sickle cell disease. *Clin Exp Immunol* 1976; 23: 56-60.
 137. Pathare A, AL Kindi S, Alnaqdy AA, Daar S, Knox-Macaulay H, Dennison D: Cytokine profile of sickle cell disease in Oman. *Am J Hematol* 2004; 77: 323-8.