



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΤΗΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΣΤΟ ΑΚΡΟ
ΧΕΡΙ ΜΕ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ Ε. ΚΩΣΤΑ

ΙΑΤΡΟΣ ΑΚΤΙΝΟΔΙΑΓΝΩΣΤΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2012

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

Ημερομηνία αίτησης της κ. Κώστα Παρασκευής: 7-11-2005

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 569^α/13-12-2005

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπουσα

Αργυροπούλου Μαρία Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Βούλγαρη Παρασκευή Λέκτορας Ρευματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Γαλατσάνος Νικόλαος Καθηγητής Πληροφορικής Τμήματος Πληροφορικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 20-1-2006

«Μελέτη των αλλοιώσεων της πρώιμης αρθρίτιδας στο άκρο χέρι με Μαγνητική Τομογραφία (MRI)»

Ημερομηνία Ανασυγκρότησης Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής 695^α/2-11-2010

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπουσα

Αργυροπούλου Μαρία Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Βούλγαρη Παρασκευή Επίκουρη Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τσαμπούλας Κωνσταντίνος Καθηγητής Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 733^α/3-4-2012

Αργυροπούλου Μαρία Καθηγήτρια Ακτινολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Γεωργούλης Αναστάσιος Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Δρόσος Αλέξανδρος Καθηγητής Παθολογίας -Ρευματολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τσαμπούλας Κωνσταντίνος Καθηγητής Ακτινολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σιαμοπούλου -Μαυρίδου Αντιγόνη Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Βούλγαρη Παρασκευή Επίκουρη Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Αστράκας Λουκάς

Λέκτορας Ιατρικής Φυσικής, Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» 14-6-2012

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗΣ**

Μαργαρίτα Τζαφλίδου
Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής

Η Γραμματέας της Σχολής



ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Στους γονείς μου

Στον αδελφό μου

Ευχαριστίες

Από τη θέση αυτή θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου στην καθηγήτρια Ακτινολογίας κα Μαρία Αργυροπούλου, χωρίς την υποστήριξη της οποίας, τις πολύτιμες παρατηρήσεις και υποδείξεις της και τη στενή παρακολούθηση σε όλα τα στάδια δεν θα ήταν δυνατή η εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Την ευχαριστώ επίσης για τη συμβολή της στη συνολική μόρφωση και επιστημονική μου πρόοδο στην ειδικότητα της Ακτινοδιαγνωστικής.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον καθηγητή Ακτινολογίας κο Κωνσταντίνο Τσαμπούλα για την εμπιστοσύνη του και την συμβολή του στην πραγματοποίηση της διατριβής.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στην Επίκουρο Καθηγήτρια της Ρευματολογίας κα Παρασκευή Βούλγαρη για τις πολύτιμες συμβουλές της και τη συνεργασία της στην επιλογή και αξιολόγηση των ασθενών.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στον καθηγητή της Ρευματολογίας κο Αλέξανδρο Δρόσο για το αμέριστο ενδιαφέρον και τις πολύτιμες συμβουλές του στον σχεδιασμό και στην πραγματοποίηση της μελέτης.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής την κα Αντιγόνη Σιαμοπούλου, τον κο Αναστάσιο Γεωργούλη και τον κο Λουκά Ασπρακά για τις συμβουλές τους στην επιμέλεια του κειμένου..

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω και στο ιατρικό προσωπικό της Ρευματολογικής Κλινικής και στην γραμματέα της Ρευματολογίας κα Ελένη Χόρτη για την ακούραστη συμμετοχή της.

Ευχαριστώ θερμά τους συνεργάτες μου στον Μαγνητικό Τομογράφο, την συνάδελφο Επιμελήτρια Α΄ Ακτινολογίας κα Αναστασία Ζήκου, τους τεχνολόγους κα Σπυριδούλα Τόλη, κα Ιωάννα Ντάσιου, κα Παναγιώτα Κατσάνου και κα Χριστίνα Μυλωνά, όλο το νοσηλευτικό προσωπικό του Μαγνητικού Τομογράφου και την γραμματέα του Τμήματος κα Ελένη Ζήση για την πολύτιμη μακροχρόνια συνεργασία τους.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή την ερευνητική εργασία για την υπομονή και την εμπιστοσύνη τους.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) χαρακτηρίζεται από καταστροφή των αρθρώσεων, λειτουργική ανεπάρκεια, αναπηρία και πρόωρη θνησιμότητα [1] [2] [3].

Η πρόληψη της εξέλιξης των καταστροφικών αλλοιώσεων, που ορίζονται ως καταστροφή του χόνδρου ή του οστού, είναι δυνατή τόσο σε πρώιμα όσο και σε όψιμα στάδια της νόσου [4] [5] [6] [7] [8], κυρίως με την χορήγηση στεροειδών, συμβατικών τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων (conventional disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), βιολογικών παραγόντων, ή συνδυασμού αυτών [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] [16] [17]. Η έγκαιρη χορήγηση συμβατικών τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων και βιολογικών παραγόντων πριν την εμφάνιση οστικών διαβρώσεων και καταστροφών του χόνδρου έχει καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα [18] [19] [20] [21] [22]. Η κυριότερη δυσκολία στην πρώιμη θεραπεία είναι η πρώιμη διάγνωση, γιατί τα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν θεσπιστεί βασίζονται σε στοιχεία από ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο και γι' αυτό δεν είναι εύκολα εφαρμόσιμα σε ασθενείς με πρώιμη νόσο. Η μαγνητική τομογραφία (ΜΤ) έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση της ΡΑ, λόγω της ικανότητάς της να αναδεικνύει τα σημαντικά παθολογικά ευρήματα της νόσου στην έναρξη. Η ΜΤ έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανάδειξη της υμενίτιδας και των οστικών διαβρώσεων από ό,τι η κλινική εξέταση ή οι απλές ακτινογραφίες και μπορεί να βοηθήσει την πρώιμη διάγνωση της ΡΑ. Επίσης επιτρέπει την ανάδειξη του οστικού οιδήματος, που αποτελεί πρόδρομη αλλοίωση για την ανάπτυξη οστικών διαβρώσεων στην πρώιμη ΡΑ και δείκτη οξείας φλεγμονής [23].

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να συγκρίνουμε τα ευρήματα της ΜΤ του άκρου χεριού σε ασθενείς με πρώιμη και με εγκατεστημένη ΡΑ, πριν και μετά την θεραπεία με συμβατικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs).

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

A. ΠΡΩΙΜΗ (ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ) ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Γενικά	7
Επιδημιολογία	8
Κλινική εικόνα και εξέταση	8
Διάγνωση	13
Διαφορική διάγνωση	17
Φυσιολογική ανατομία και παθοφυσιολογία	19
Παθογένεια	19
Θεραπευτική αντιμετώπιση	22

B. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών	25
C- αντιδρώσα πρωτεΐνη	25
Δείκτης DAS-28	25
Ρευματοειδής παράγων	25
Αντισώματα αντι –CCP	25
Αρθρικό υγρό	26

Γ. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Απλές ακτινογραφίες	27
Ακτινολογικά ευρήματα ρευματοειδούς αρθρίτιδας	28
Ο ρόλος των ακτινογραφιών στη ρευματοειδή αρθρίτιδα	35
Υπέρηχοι	36

Κλινικές ενδείξεις	40
Υπερηχογραφικά ευρήματα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα	40
Μαγνητική τομογραφία	42
Βασικές αρχές μαγνητικού συντονισμού	42
Απεικονιστικά ευρήματα μαγνητική τομογραφίας	42
Ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας στην πρώιμη RA	57

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός	61
Μελέτη 1	
Ασθενείς και μέθοδοι	61
Αποτελέσματα	77
Συζήτηση	81
Μελέτη 2	
Ασθενείς και μέθοδοι	87
Αποτελέσματα	88
Συζήτηση	91
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	98
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	99
SUMMARY	101
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	102
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ	115

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

A. ΠΡΩΙΜΗ (ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ) ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Γενικά

Η **ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)** είναι μία χρόνια συστηματική νόσος, που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του αρθρικού υμένα, με αποτέλεσμα την βλάβη των αρθρώσεων και την καταστροφή των οστών [24].

Ως **πρώιμη αρθρίτιδα** θεωρείται γενικά τα τελευταία χρόνια η μονο-, ολιγο- ή πολυ-αρθρίτιδα, όταν η διάρκεια των συμπτωμάτων της δεν υπερβαίνει το 1 έτος. Σε παλαιότερες μελέτες αναφέρονται ως πρώιμες και αρθρίτιδες που είχαν διάρκεια νόσου μεγαλύτερη από 2 έτη. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι οι αρθρίτιδες και κυρίως η ΡΑ είναι χρόνιες νόσοι, η διάγνωση των οποίων καθυστερεί μέχρι να εμφανιστούν τα ειδικά χαρακτηριστικά ευρήματα της νόσου. Σε εποχές που δεν χορηγούνταν πρώιμα θεραπείες, η καθυστέρηση της διάγνωσης δεν επηρέαζε τελικά την θεραπεία. Μέχρι πρόσφατα, το 2010, που θεσπίστηκαν νέα διαγνωστικά κριτήρια για τη ΡΑ, η διάγνωση “διαπιστωμένη ρευματοειδής αρθρίτιδα” καθυστέρουσε γιατί γίνονταν με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου της Ρευματολογίας (ACR) 1987, που είχαν βασιστεί σε ευρήματα ασθενών με προχωρημένη ΡΑ, όπως είναι οι οστικές διαβρώσεις στις απλές ακτινογραφίες που χρειάζονται συνήθως χρόνο για να αναπτυχθούν [25] (Πίνακες 1-2).

Ο όρος “πρώιμη αρθρίτιδα ” μπορεί να σημαίνει πρώιμη ρευματοειδής, πρώιμη αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα (που δεν εκπληρώνει τα διαγνωστικά κριτήρια για τη ΡΑ) ή να αντιστοιχεί σε άλλες διαγνώσεις. Με την πάροδο του χρόνου η πρώιμη αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα μπορεί να εξελιχθεί σε ΡΑ, να παραμείνει αδιαφοροποίητη ή να υποχωρήσει αυτόματα ή μετά από αγωγή. Παράγοντες δυσμενούς πρόγνωσης αποτελούν κυρίως η πρώιμη ακτινολογική καταστροφή και η παρουσία αυτοαντισωμάτων anti-CCP [26]. Σημαντική είναι η πρώιμη διάγνωση για την πρώιμη έναρξη της θεραπείας με σκοπό την αναχαίτιση των καταστροφικών βλαβών.

Επιδημιολογία

Στη ΡΑ προσβάλλονται κυρίως γυναίκες σε μία αναλογία 3:1 σε σχέση με τους άνδρες.

Η νόσος έχει περιγραφεί σε όλες τις ηλικίες αλλά παρατηρείται κυρίως στην 4^η και την 5^η δεκαετία. Ο επιπολασμός της νόσου ποικίλλει παγκοσμίως μεταξύ 0.5-1% [27, 28]. Στην χώρα μας η συχνότητα της ΡΑ δεν είναι γνωστή. Η συχνότητα της ΡΑ στη ΒΔ Ελλάδα βρέθηκε να είναι μικρότερη του 0,5 % [29].

Κλινική εικόνα και εξέταση

Κλινική εικόνα

Η νόσος αρχίζει σαν μία συμμετρική πολυαρθρίτιδα, προσβάλλοντας κυρίως τις περιφερικές αρθρώσεις. Σπάνια η νόσος αρχίζει σαν ολιγο- ή μονοαρθρίτιδα. Στην πρώιμη ΡΑ προσβάλλονται κυρίως οι μικρές αρθρώσεις των άνω και κάτω άκρων, ιδιαίτερα οι μετακαρποφαλαγγικές (ΜΚΦ), οι εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές (ΕΦΦ) και οι μεταταρσοφαλαγγικές (ΜΤΦ). Όταν η νόσος εξελίσσεται συχνά προσβάλλονται και μεγαλύτερες αρθρώσεις, όπως οι ποδοκνημικές, τα γόνατα, οι αγκώνες και οι ώμοι. Λιγότερο συχνά προσβάλλονται οι κροταφογναθικές και οι στερνοκλειδικές αρθρώσεις, ενώ από την σπονδυλική στήλη προσβάλλεται η αυχενική μοίρα (ΑΜΣΣ). Δεν προσβάλλονται οι άπω φαλαγγο-φαλαγγικές αρθρώσεις και η θωρακοσφυϊκή μοίρα στην σπονδυλική στήλη.

Στην προσβολή της ΑΜΣΣ το εξάρθρημα της ατλαντοαξονικής άρθρωσης είναι πολύ συχνό και ανέρχεται σε ποσοστό 25%. Το πιο συχνό εξάρθρημα είναι το πρόσθιο, ενώ μπορεί να υπάρχει οπίσθιο, κατακόρυφο, πλάγιο ή περιστροφικό. Η προσβολή του οδόντα είναι επίσης συχνή (20-30%), καθώς επίσης και το υπαξονικό εξάρθρημα (κάτω από τον 2^ο σπόνδυλο) είναι επίσης συχνό (10-50%). Η προσβολή της ΑΜΣΣ είναι πολύ σημαντική και απαιτείται πρώιμη διάγνωση γιατί μπορεί να υπάρχουν σοβαρές επιπλοκές όπως παραπληγία, τετραπληγία ή εγκολεασμός [30] [31] [32].

Χαρακτηριστικά ευρήματα για την ΡΑ αποτελούν η κλασική συμμετρική προσβολή των αρθρώσεων και η πρωινή δυσκαμψία που διαρκεί περισσότερο από 1 ώρα. Συχνά οι ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένη ΡΑ

σηκώνονται από το κρεβάτι 1 - 2 ώρες νωρίτερα από ότι συνήθως για να εξοικονομήσουν τον χρόνο που χρειάζονται για να επανέλθει η λειτουργικότητα των αρθρώσεων και συχνά περιγράφουν την ανάγκη για ένα ζεστό μπάνιο ή να τοποθετήσουν τα χέρια τους σε ζεστό νερό. Αναφέρουν πόνο και δυσκαμψία όταν γυρίζουν τα πόμολα στις πόρτες, ανοίγουν βάζα και κουμπώνουν πουκάμισα και αυτό οφείλεται στην διόγκωση των καρπών και των μικρών αρθρώσεων των χεριών. Ο πόνος στα μετατάρσια μόλις σηκωθούν από το κρεβάτι και η διεύρυνση του άκρου ποδός, που τους αναγκάζει σε μεγαλύτερο νούμερο παπουτσιού αναφέρονται συχνά και οφείλονται στην φλεγμονή των ΜΤΦ αρθρώσεων. Το άλγος και η δυσκαμψία του αυχένα τείνουν να εμφανίζονται αργότερα στην νόσο και μπορεί να δηλώνουν τενοντοϋμενίτιδα του εγκαρσίου συνδέσμου του A1, ο οποίος σταθεροποιεί την οδοντοειδή απόφυση του A2.

Η προσβολή των αρθρώσεων του άκρου χεριού έχει θεωρηθεί πολύ συχνό εύρημα και αντανακλά την βαρύτητα της νόσου. Παρατηρείται θερμότητα, οίδημα και ευαισθησία των προσβεβλημένων αρθρώσεων κατά την ψηλάφηση.

Εκτός από τα συμπτώματα στις αρθρώσεις, οι ασθενείς με πρώιμη ΡΑ εμφανίζουν συχνά συστηματικά ενοχλήματα όπως αδυναμία, καταβολή, δεκαδική πυρετική κίνηση και απώλεια βάρους. Στην προχωρημένη και μη θεραπεύσιμη νόσο, εκτός από τις καταστροφές των οστών, παρατηρούνται διάφορες επιπλοκές της νόσου όπως: χάλαση ή ρήξη τενόντων, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα με πίεση του μέσου νεύρου, ρήξη κύστης Baker, ατροφία μυών, τοπική και γενικευμένη οστεοπόρωση [33] [34] [35].

Η κλινική πορεία της νόσου ποικίλλει. Στις περισσότερες περιπτώσεις η ΡΑ είναι μία χρόνια, εξελισσόμενη νόσος, που αν δεν θεραπευτεί ή αν θεραπευτεί ανεπαρκώς, μπορεί να προκαλέσει σημαντική αρθρική βλάβη και χρόνια άλγος. Συνήθως χαρακτηρίζεται από συνεχιζόμενες εξάρσεις και υφέσεις και αυτό σε 70% των περιπτώσεων. Σε μικρό ποσοστό η νόσος είναι πολύ σοβαρή και οι ασθενείς είναι ανθεκτικοί σε όλες σχεδόν τις θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Οι ασθενείς με κλινική υποψία ή με διαπιστωμένη ΡΑ θα πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρη φυσική εξέταση για να υπολογιστεί η έκταση της αρθρικής και της εξωαρθρικής προσβολής. Οι ασθενείς θα πρέπει να

παρακολουθούνται κάθε 2 με 4 μήνες, ανάλογα με την βαρύτητα της νόσου, για να επανεκτιμάται η ενεργότητα της νόσου και η ανταπόκριση στη θεραπεία.

Κλινική εξέταση των αρθρώσεων

Το πιο συχνό εύρημα κατά την κλινική εξέταση είναι η αρθρική προσβολή. Συμμετρική διόγκωση και ευαισθησία των αρθρώσεων παρατηρείται στην πλειονότητα των ασθενών. Προσεκτική ψηλάφηση της αρθρικής γραμμής είναι απαραίτητη για να γίνει αισθητή η πληρότητα και η διόγκωση της άρθρωσης και να διαφοροδιαγνωσθεί από την δευτεροπαθή διόγκωση της άρθρωσης, που οφείλεται στην παρουσία οστεοφύτων λόγω οστεοαρθρίτιδας. Την πρώιμη υμενίτιδα μπορεί να είναι δύσκολο να την επιβεβαιώσει κανείς στην αρχή αλλά όσο προχωρά η νόσος η αυξημένη θερμότητα, το ήπιο ερύθημα και η διόγκωση των αρθρώσεων γίνονται πιο φανερά. Η διόγκωση της άρθρωσης συνήθως περιορίζεται εντός του αρθρικού θυλάκου (σε αντίθεση π.χ. με την ουρική αρθρίτιδα, η οποία μπορεί να προκαλέσει σημαντικό περιαρθρικό οίδημα). Είναι σημαντικό να καταγράφεται η εντόπιση, η συμμετρία και ο βαθμός της διόγκωσης κάθε άρθρωσης κατά την αρχική εκτίμηση και να επαναλαμβάνεται η ίδια εξέταση στις επόμενες επισκέψεις για να μπορεί να υπολογιστεί η ανταπόκριση στην θεραπεία. Ο εξεταστής πρέπει επίσης να αναγνωρίσει τις αρθρώσεις που είναι επώδυνες κατά την ενεργή ή παθητική κίνηση, το εύρος της κίνησης και κάθε παραμόρφωση των αρθρώσεων. Η διόγκωση της άρθρωσης είναι ενδεικτική ενεργού υμενίτιδας, ενώ η παραμόρφωση, η ελάττωση του εύρους της κίνησης και το υπεξάρθρωμα ή εξάρθρωμα είναι ενδεικτικά καταστροφής της άρθρωσης.

Η ατρακτοειδής διόγκωση των εγγύς φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων είναι ένα από τα πιο πρώιμα ευρήματα, ενώ οι παραμορφώσεις των χεριών συμβαίνουν αργότερα στην πορεία της νόσου και συμπεριλαμβάνουν ωλένια απόκλιση των δακτύλων, ραχιαία υπεξαρθρήματα των μετακαρποφαλαγγοφαλαγγικών και υπερέκταση των εγγύς φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων (παραμόρφωση του “λαιμού του κύκνου”) ή υπέρκαμψη των εγγύς φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων (παραμόρφωση εν είδει “μπουτονιέρας” - κουμπότρυπας). Η διόγκωση των καρπών και των αγκώνων είναι συχνή και εύκολα ψηλαφητή επειδή και οι δύο αρθρώσεις είναι επιπολής. Η απώλεια της έκτασης στους αγκώνες και στους καρπούς μπορεί

να οφείλεται σε ενεργό υμενίτιδα ή σε απώλεια χόνδρου και στην πρώτη περίπτωση κατά την θεραπεία θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια επαναφοράς της έκτασης, ενώ στην δεύτερη περίπτωση όχι.

Συμπτωστική ωλένια νευροπάθεια μπορεί να αναπτυχθεί ως επιπλοκή της υμενίτιδας στους αγκώνες, ενώ συμπτωστική νευροπάθεια του μέσου νεύρου (σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα) μπορεί να οφείλεται σε υμενίτιδα του καρπού και για αυτό πρέπει να γίνεται προσεκτική νευρολογική εξέταση αν αναφέρονται στο ιστορικό αισθητικά-κινητικά συμπτώματα.

Η υμενίτιδα στον ώμο είναι πιο δύσκολο να εκτιμηθεί με την φυσική εξέταση επειδή η άρθρωση είναι εν τω βάθει και ο αρθρικός θύλακος δεν είναι ιδιαίτερα διατάσιμος. Αν υπάρχει πλήρης ρήξη σε τένοντες του στροφικού πετάλου, μία συλλογή μπορεί να επεκταθεί από την γληνοβραχιόνια άρθρωση και στον υπακρωμιακό χώρο και να γίνει πιο ορατή. Προσβολή του ισχίου στην PA συμβαίνει μόνο σε 20% των ασθενών. Αυτή η άρθρωση, όπως και ο ώμος, είναι δύσκολο να ψηλαφηθεί στην κλινική εξέταση, για αυτό είναι σημαντικό να ερωτηθεί ο ασθενής αν υπάρχουν συμπτώματα. Η υμενίτιδα στο ισχίο τυπικά προκαλεί άλγος στην βουβωνική χώρα, στον μηρό, στο γλουτό, χαμηλή οσφυαλγία ή άλγος στο σύστοιχο γόνατο, αλλά η πρώιμη προσβολή του ισχίου μπορεί να είναι ασυμπτωματική. Η προσβολή του γόνατος είναι ιδιαίτερα συχνή στην PA και οι συλλογές εύκολα διαπιστώνονται κατά την φυσική εξέταση. Μεγάλες συλλογές στο γόνατο μπορεί να επεκταθούν ιγνυακά, δημιουργώντας την κύστη του Baker, η οποία μπορεί να ραγεί στην γαστροκνημία και να προκαλέσει διόγκωση, οίδημα και μώλωπες στην ποδοκνημική. Τα ανωτέρω συμπτώματα μπορεί να είναι επίσης ενδεικτικά εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, που μπορεί να διαφοροδιαγνωστεί με το υπερηχογράφημα. Στην υμενίτιδα της ποδοκνημικής άρθρωσης μπορεί η φλεγμονή να αφορά την αστραγαλοκνημική άρθρωση ή τις αρθρώσεις του άκρου ποδιού. Η υπερτροφία του υμένα στην ποδοκνημική μπορεί να πιέσει τον ταρσιαίο σωλήνα και να προκαλέσει συμπτωστική νευροπάθεια. Η τενοντοελυτρίτιδα και η ρήξη του οπισθίου κνημιαίου τένοντα είναι συχνή σε ασθενείς με PA και οδηγεί σε βλαιοποδία και χρόνια άλγος. Η φυσική εξέταση των μεταταρσοφαλαγγικών αρθρώσεων στην πρώιμη νόσο αποκαλύπτει ευαισθησία, ένα διαπλατυσμένο και διογκωμένο άκρο πόδι και συχνά, εξάρθραμα των δακτύλων. Σε πιο χρόνια νόσο τα ραχιαία

υπεξαρθρήματα των μεταταρσοφαλαγγικών αρθρώσεων, που οδηγούν σε παραμορφώσεις των δακτύλων είναι συχνό εύρημα.

Πρώιμα ευρήματα σε προσβολή της ΑΜΣΣ αποτελούν κυρίως η αυχενική δυσκαμψία λόγω της τενοντοελυτρίτιδας του εγκαρσίου συνδέσμου του Α1 σπονδύλου, ο οποίος σταθεροποιεί την οδοντοειδή απόφυση του Α2. Με εμμένουσα φλεγμονή μπορεί να συμβεί διάβρωση της οδοντοειδούς απόφυσης ή / και ρήξη του εγκαρσίου συνδέσμου και να οδηγήσει σε αυχενική μυελοπάθεια. Η ένταση του άλγους στον αυχένα δεν συσχετίζεται με την βαρύτητα της μυελοπάθειας. Γι' αυτό μία προσεκτική νευρολογική εξέταση είναι σημαντική για να αποκαλυφθεί η σημαντική μυελοπάθεια, επειδή οι αλλοιώσεις των αρθρώσεων λόγω της προσβολής της ΑΜΣΣ δεν είναι ούτε ορατές ούτε ψηλαφητές κατά την κλινική εξέταση.

Κλινική εξέταση για εξωαρθρικές εκδηλώσεις

Εκτός από τις αρθρικές εκδηλώσεις στην ΡΑ παρατηρούνται και εξωαρθρικές εντοπίσεις στο 50 % των ασθενών κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της νόσου. Η πιο συχνή εξωαρθρική προσβολή στη ΡΑ είναι το σύνδρομο Sjogren σε ποσοστό 35% των ασθενών, οι οποίοι εμφανίζουν ξηροφθαλμία και ξηροστομία. Τα ρευματοειδή οζίδια είναι επίσης συχνά, σε 25 % των ασθενών. Τα ρευματοειδή οζίδια αναπτύσσονται σε θέσεις πίεσης των σώματος, όπως είναι οι αγκώνες, οι αχίλλειοι τένοντες, τα δάκτυλα, το κρανίο και τα ισχιακά κυρτώματα. Τα οζίδια είναι σταθερά, μη συμπιεστά και συχνά είναι σε επαφή με το υποκείμενο περιόστεο και συνήθως συσχετίζονται με θετικό ρευματοειδή παράγοντα (RF). Πάνω από 50% των ασθενών με ΡΑ θα εμφανίσουν πάχυνση του υπεζωκότα που συνήθως είναι ασυμπτωματική και ανακαλύπτεται στις νεκροψίες. Η πλευριτική συλλογή μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη σε ποσοστό μεγαλύτερο του 25%. Το πλευριτικό υγρό τυπικά παρουσιάζει χαμηλά λευκά, χαμηλή γλυκόζη, υψηλή LDH (lactate dehydrogenase) και υψηλή συγκέντρωση πρωτεΐνης. Ασθενείς με ΡΑ σε ποσοστό μεγαλύτερο του 30% παρουσιάζουν παρεγχυματική πνευμονική νόσο που συμπεριλαμβάνει την παρουσία οζιδίων και συνήθως είναι ασυμπτωματική καθώς και / ή διάμεση πνευμονική νόσο, που μοιάζει με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, αποφρακτική βρογχιολίτιδα, βρογχεκτασία ή περιφερικά οργανωμένη αποφρακτική βρογχιολίτιδα (bronchiolitis obliterans

organizing pneumonia –BOOP). Η εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με PA παρατηρείται σε μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό και οφείλεται κυρίως στην επιταχυνόμενη αθηροσκλήρυνση λόγω της συστηματικής νόσου ή / και της φλεγμονής των αγγείων. Η αναιμία που παρατηρείται στους περισσότερους ασθενείς με PA οφείλεται στην χρόνια νόσο αλλά και σε σιδηροπενία από την απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό σύστημα λόγω της λήψης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Η αγγειίτιδα των μικρών αγγείων είναι σχετικά ασυνήθιστη και περιορίζεται στα δάκτυλα και στις ονυχοφόρες περιοχές αλλά μπορεί επίσης να προκαλέσει περιφερική νευροπάθεια και / ή μονονευρίτιδα που παρουσιάζεται ως πτώση δακτύλου του χεριού ή του ποδιού [36] .

Διάγνωση

Η διάγνωση της PA είναι κλινική και μέχρι πρόσφατα, στηρίζονταν στα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου της Ρευματολογίας (American College of Rheumatology – ACR) 1987, που φαίνονται στον **πίνακα 1** [25]. Για τη διάγνωση απαιτούνται 4 στα 7 κριτήρια. Τα κριτήρια 1-4 πρέπει να έχουν διάρκεια τουλάχιστον 6 εβδομάδες.

Σύμφωνα με αυτά λοιπόν, ασθενείς με συμμετρική πολυαρθρίτιδα, με πρωινή δυσκαμψία χεριών και με κλινική σημειολογία αρθρίτιδας για περισσότερο από 6 εβδομάδες κατά πάσα πιθανότητα έχουν PA .

Στην κλινική πράξη όμως οι ασθενείς οι οποίοι εμφανίζονται με μία πρώιμη αρθρίτιδα έχουν αδιαφοροποίητη νόσο, η οποία με την πάροδο του χρόνου μπορεί να εξελιχθεί σε πολυαρθρίτιδα ή να έχει πιο ήπια πορεία.

Τα διαγνωστικά κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ακτινολογίας 1987 εμφανίζουν χαμηλή ευαισθησία στην πρώιμη νόσο (Πίνακας 1). Για αυτό θεσπίστηκαν νέα κριτήρια το 2010 από το Αμερικανικό Κολέγιο Ακτινολογίας ACR και τον Ευρωπαϊκό Σύνδεσμο κατά του Ρευματισμού EULAR (European League Against Rheumatism) [37] (Πίνακας 2).

Στόχος ήταν να αυξηθεί η ευαισθησία των κριτηρίων για ασθενείς με πρώιμη αρθρίτιδα. Για να διαπιστωθεί η παρουσία υμενίτιδας, με οποιαδήποτε απεικονιστική μέθοδο, από τα αρχικά στάδια της νόσου η απεικόνιση πλέον δεν περιορίζεται στις απλές ακτινογραφίες, αλλά συμπεριλαμβάνει και τις νέες

απεικονιστικές μεθόδους, όπως τη μαγνητική τομογραφία (ΜΤ) και το υπερηχογράφημα με Power Doppler [37] (Πίνακας 2).

Ασθενείς οι οποίοι πρέπει να ελέγχονται και αποτελούν τον πληθυσμό –στόχο είναι όσοι εμφανίζουν τουλάχιστον μία άρθρωση:

1. με σαφή κλινική υμενίτιδα (διόγκωση)
2. με υμενίτιδα που δεν μπορεί να εξηγηθεί καλύτερα από μια άλλη νόσο

Ως προσβεβλημένη άρθρωση θεωρείται κάθε διογκωμένη ή ευαίσθητη άρθρωση κατά την εξέταση, στην οποία μπορεί να επιβεβαιωθεί απεικονιστικά η παρουσία υμενίτιδας. Οι άπω φαλαγγο-φαλαγγικές, η 1^η καρπομετακάρπια και η 1^η μετακαρποφαλαγγική άρθρωση δεν συμπεριλαμβάνονται στην εκτίμηση, λόγω της συχνής εντόπισης της εκφυλιστικής αρθρίτιδας σε αυτές τις αρθρώσεις.

Πίνακας 1

Κριτήρια Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας Αμερικανικού Κολεγίου Ακτινολογίας (ACR 1987)	
Κριτήριο	Ορισμός
1. Πρωινή δυσκαμψία	Δυσκαμψία χεριών για περισσότερο από μία ώρα
2. Αρθρίτιδα σε 3 ή περισσότερες αρθρώσεις	Αρθρίτιδα σε 3 τουλάχιστον αρθρώσεις συγχρόνως εμφανιζόμενη με οίδημα ή υγρό που παρατηρείται από τον ιατρό
3. Αρθρίτιδα χεριών	Αρθρίτιδα σε μία τουλάχιστον περιοχή των χεριών (καρποί, ΜΚΦ, ΕΦΦ)
4. Συμμετρική αρθρίτιδα	Συμμετρική αρθρίτιδα, συγχρόνως εμφανιζόμενη
5. Ρευματοειδή οζίδια	Υποδόρια οζίδια στις εκτατικές επιφάνειες που παρατηρούνται από τον ιατρό
6. Θετικός ρευματοειδής παράγοντας	Απόδειξη θετικού ρευματοειδούς παράγοντα στον ορό του ασθενούς
7. Ακτινολογικές αλλοιώσεις	Ακτινολογικές βλάβες χεριών τυπικές της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (καταστροφικές βλάβες)

Πίνακας 2**Κριτήρια Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας Αμερικανικού Κολεγίου Ακτινολογίας (ACR 2010)**

(βαθμολογία - αλγόριθμος = προσθέτεις τον βαθμό των κατηγοριών Α-Δ).
Βαθμολογία 6/10 είναι απαραίτητη για την ταξινόμηση των ασθενών ως διαπιστωμένη ΡΑ.

A. Αρθρική προσβολή	
1 μεγάλη άρθρωση	0
2-10 μεγάλες αρθρώσεις	1
1-3 μικρές αρθρώσεις (με ή χωρίς προσβολή μεγάλων αρθρώσεων)	2
4-10 μικρές αρθρώσεις (με ή χωρίς προσβολή μεγάλων αρθρώσεων)	3
>10 αρθρώσεις (τουλάχιστον 1 μικρή άρθρωση)	5
B. Ορολογικός έλεγχος (τουλάχιστον 1 τεστ είναι απαραίτητο για την ταξινόμηση)	
Αρνητικός RF και αρνητικά anti-CCP	0
Ήπια θετικός RF ή ήπια θετικά anti-CCP	2
Σημαντικά θετικός RF ή σημαντικά θετικά anti-CCP	3
Γ. Πρωτεΐνες οξείας φάσης (τουλάχιστον 1 τεστ είναι απαραίτητο για την ταξινόμηση)	
Φυσιολογική CRP και φυσιολογική ΤΚΕ	0
Παθολογική CRP ή φυσιολογική ΤΚΕ	1
Δ. Διάρκεια των συμπτωμάτων	
< 6 εβδομάδες	0
≥ 6 εβδομάδες	1

Διαφορική διάγνωση

Τα πιο συχνά αίτια συμμετρικής φλεγμονώδους πολυαρθρίτιδας, που θα μπορούσαν να προκαλέσουν πρόβλημα στη διαφορική διάγνωση με τη ΡΑ αποτελούν οι άλλες συστηματικές νόσοι του συνδετικού ιστού (συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, συστηματική σκλήρυνση, μικτή νόσος του συνδετικού ιστού και το σύνδρομο Sjögren) , η ψωριασική αρθρίτιδα και οι προκληθείσες αρθρίτιδες από ιούς (από τον parvovirus B19 και οι σχετιζόμενες με την ηπατίτιδα C αρθρίτιδες).

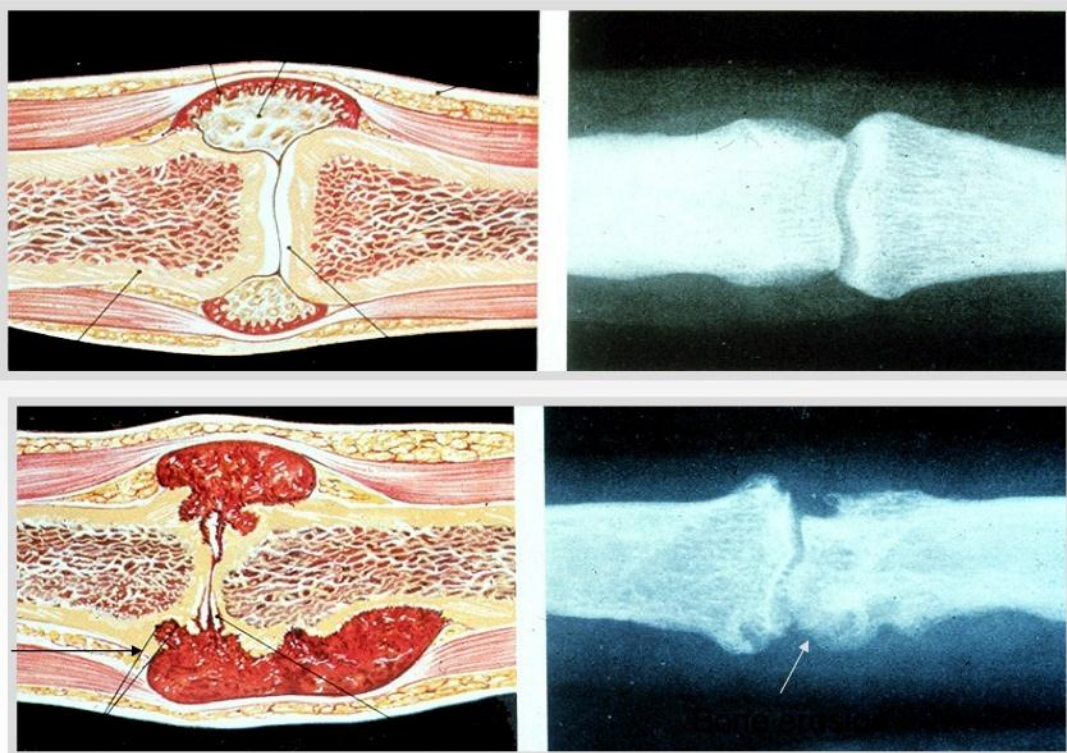
Φυσιολογική ανατομία - παθοφυσιολογία

Ο **αρθρικός υμένας**, ο οποίος μπορεί να αναγνωριστεί μακροσκοπικά ως ένα στρώμα συνδετικού ιστού, πάχους περίπου 0,5-5 mm καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια των χώρων των διαρθρώσεων, τενοντίων ελύτρων και θυλάκων. Αυτοί οι χώροι περιέχουν μικρή ποσότητα υγρού, που είναι πλούσιο σε υαλουρονικό οξύ, γνωστό ως αρθρικό υγρό. Ο υμένας έχει αρχιτεκτονική δύο στρωμάτων, που αποτελούνται από τον έσω χιτώνα (intima), που σχηματίζεται από το επιφανειακό στρώμα των κυττάρων και από τον έξω χιτώνα (subintima) ή τον υποκείμενο ιστό που περιέχει το αγγειακό δίκτυο. Στον έσω χιτώνα υπάρχουν δύο τύποι υμενοκυττάρων, που ανάλογα με τα μορφολογικά χαρακτηριστικά και την λειτουργία τους μοιάζουν με τα μακροφάγα (τύπου Α) ή με τους ινοβλάστες (τύπου Β). Ο έσω χιτώνας φέρει ένα με τρία κύτταρα και χαρακτηρίζεται από απουσία συνεχόμενης βασικής μεμβράνης, που επιτρέπει την επικοινωνία υγρού μεταξύ των αγγείων του έξω χιτώνα και της αρθρικής κοιλότητας. Ο έξω χιτώνας αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό και περιέχει αγγεία και λεμφαγγεία, νευρικές ίνες, λίγα κύτταρα όπως μακροφάγα, ινοβλάστες και λιποκύτταρα. Η λειτουργία του φυσιολογικού υμένα περιλαμβάνει την θρέψη του αρθρικού χόνδρου, με την παραγωγή του αρθρικού υγρού και την διατήρηση ακέραιης, λείας αρθρικής επιφάνειας που επιτρέπει συνεχή κίνηση της άρθρωσης.

Ο αρθρικός υμένας αποτελεί στόχο του φλεγμονώδους μηχανισμού στην ΡΑ. Η πάχυνση του αρθρικού υμένα αποτελεί το ιστολογικό σήμα κατατεθέν της ΡΑ. Αυτή η πάχυνση, κυρίως του έσω χιτώνα συχνά αναφέρεται ως

υπερπλασία του υμένα και μπορεί να αντιστοιχεί σε κυτταρικό πάχος μεγαλύτερο από οκτώ κύτταρα. Ο έξω χιτώνας είναι έντονα διηθημένος από φλεγμονώδη κύτταρα, που περιλαμβάνουν T και B λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και μαστοκύτταρα. Η έντονη κυτταρική διήθηση συνοδεύεται από ανάπτυξη νέων αγγείων (νεοαγγειογένεση). Στην PA ο υπερπλαστικός υμένας (γνωστός και ως **pannus**) διηθεί και διαβρώνει το γειτονικό οστό και χόνδρο [38] (σχήμα 1).

A



B

Σχήμα 1

A. Φυσιολογική άρθρωση σε σχηματική παράσταση και σε απλή ακτινογραφία
 B. Ρευματοειδής αρθρίτιδα – σχηματισμός pannus – ανάπτυξη επιχειλίων διαβρώσεων σε απλή ακτινογραφία

Παθογένεια

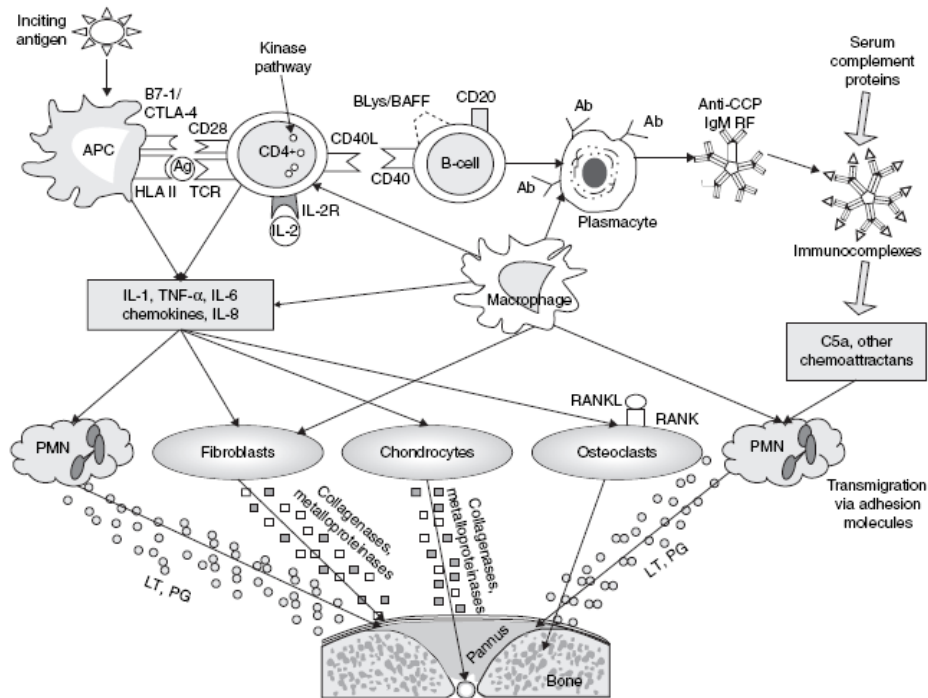
Η RA είναι μία αυτοοάνωση φλεγμονώδης νόσος, η αιτιολογία της οποίας παραμένει αδιευκρίνιστη. Για την έναρξη της νόσου έχουν ενοχοποιηθεί περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες.

Στους **περιβαλλοντικούς παράγοντες** συμπεριλαμβάνονται οι λοιμώξεις, το κάπνισμα και διάφοροι φαρμακο-χημικοί παράγοντες.

Οι **γενετικοί παράγοντες** διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επίπτωση και στη σοβαρότητα του νοσήματος. Έχει βρεθεί ότι άτομα με RA φέρουν ένα κοινό επίτοπο σε μία συγκεκριμένη περιοχή των αλυσίδων HLA-DRB, που ονομάζεται “κοινός ρευματοειδής επίτοπος”. Σε άτομα με γενετική – ανοσολογική προδιάθεση, η παρουσία ενός κατάλληλου αντιγόνου από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα - CD4⁺ T- λεμφοκύτταρα πιστεύεται ότι είναι το αρχικό γεγονός μιας σύνθετης διαδικασίας που έχει ως αποτέλεσμα την χρόνια φλεγμονή του υμένα. Ενεργοποιημένα CD4⁺ T- λεμφοκύτταρα διεγείρουν μονοκύτταρα, μακροφάγα και ινοβλάστες του υμένα. Η ενεργοποίηση των κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, με τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF α (tumor necrosis factor) να κατέχει έναν σημαντικό ρόλο.

Η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ενεργοποίηση της φλεγμονής, που θα οδηγήσει σε καταστροφή του χόνδρου και του οστού. Ο TNF α και η IL-1 επάγουν την παραγωγή της IL-6 που με την σειρά της ευοδώνει την αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης και των αντισωμάτων όπως τον ρευματοειδή παράγοντα (RF) [39]. Απελευθέρωση αυτών των κυτταροκινών οδηγεί σε καταστροφή ιστών με την ενεργοποίηση των χονδροκυττάρων, οστεοκλαστών και ινοβλαστών οι οποίοι εκκρίνουν κολλαγενάσες και μεταλλοπρωτεϊνάσες [40, 41, 42]. Τα CD4⁺ T- λεμφοκύτταρα επίσης διεγείρουν τα B- κύτταρα να παράγουν ανοσοσφαιρίνες, συμπεριλαμβανομένου του RF και αντισώματα κατά των κυκλικών κίτρουλικών πεπτιδίων (CCP) με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων, την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και την απελευθέρωση καταστροφικών μεσολαβητών. Η ανωτέρω διαδικασία οδηγεί στην φλεγμονή του υμένα και το σχηματισμό μιας πυκνής μάζας από κύτταρα που διεισδύουν και διαβρώνουν τον χόνδρο από την περιφέρεια των

αρθρώσεων (rannus). Σημαντικό παράγοντα στην δημιουργία και στην διατήρηση του rannus αποτελεί ο σχηματισμός νέων αιμοφόρων αγγείων (νεοαγγειογένεση) [43]. Ο αυξητικός παράγοντας του ενδοθηλίου των αγγείων (VEGF- vascular endothelial growth factor) εμπλέκεται στην αγγειογένεση. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν νέες κυτταροκίνες συμπεριλαμβανομένης της οικογένειας της IL-12, IL-17, IL-15 και IL-32 στην παθογένεια της PA [44]. Αν και η παραγωγή των προ- και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών είναι αυξημένη στον υμένα σε ασθενείς με PA, υπερτερούν οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες [45]. Η υπερπαραγωγή των κυτταροκινών και των άλλων μορίων ρυθμίζεται μέσω ειδικών μεταγραφικών παραγόντων. Ένας αριθμός από οικογένειες μεταγραφικών παραγόντων, που συμπεριλαμβάνουν τον nuclear factor κB (NFκB), μεσολαβητές σημάτων, ενεργοποιημένες κινάσες πρωτεϊνών (mitogen activated protein kinase - MAPK) και πυρηνικοί ορμονικοί υποδοχείς έχουν εμπλακεί ως σημαντικοί μεσολαβητές της γονιδιακής έκφρασης στη ρύθμιση της φλεγμονής των αρθρώσεων με PA [46] (σχήμα 2).



Σχήμα 2

Μοντέλο παθογένειας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Αντισώματα (Ab: antibodies), Αντισώματα κατά του κυκλικού κίτρουλινοποιημένου πεπτιδίου (anti-CCP: antibodies to cyclic citrullinated peptide), αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο (APC: Antigen presenting cell), Αντιγόνο (Ag:Antigen), (BAFF: B-cell activating factor), (BlyS: B lymphocyte stimulator), (CTLA-4: Cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4), HLA II: Human leucocyte antigen II), (IL: Interleukin), (IL-2R: IL-2 receptor), (LT:Leucotrienes), PG:Prostaglandins, PMN:Polymorphonuclear cell, RANK: Receptor activator of nuclear factor κ B, RANKL:Receptor activator of nuclear factor ligand, RF:Rheumatoid factor, TRC: T-cell receptor, TNF: Tumor necrosis factor

Voulgari, 2008 Emerging drugs for rheumatoid arthritis, Expert Opinion 13(1); 175-196

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Πρώιμη, επιθετική θεραπεία με τα κλασικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (disease modifying anti-rheumatic drugs- DMARDs) και με μικρές δόσεις γλυκοκορτικοειδών, μόνα τους ή σε συνδυασμό, αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην σημερινή αντιμετώπιση της νόσου [47, 48].

Τα παραδοσιακά DMARDs αποτελούν πρώτη γραμμή επιλογή για τους νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με PA. Επηρεάζουν την πορεία της νόσου και επίσης επιβραδύνουν την οστική καταστροφή. Η μεθοτρεξάτη (MTX) είναι το φάρμακο εκλογής για πρώιμη και εγκατεστημένη νόσο ή μετά από αποτυχία άλλων DMARDs. Η MTX χορηγείται στο 38% των ασθενών με ενεργό PA, μόνον όμως το 50% αυτών που ξεκίνησαν MTX την λαμβάνουν ακόμα μετά από 5 χρόνια, αλλά σαφώς υπερέχει σε σχέση με τα άλλα DMARDs [49]. Άλλες επιλογές αποτελούν η λεφλουνομίδα, η σουλφαλαζίνη και η κυκλοσπορίνη A [50, 51]. Οι αιτίες για διακοπή ποικίλουν αλλά οι περισσότερες σχετίζονται με τοξική δράση των φαρμάκων. Ένας συνδυασμός της λεφλουνομίδης με τη MTX μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας. Η σουλφαλαζίνη χρησιμοποιείται σε μερικούς ασθενείς με πρώιμη, ήπια νόσο ή σε συνδυαστική θεραπεία. Η κυκλοσπορίνη έχει χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τη MTX. Παρά την κλινική της αποτελεσματικότητα η χρήση της έχει περαιτέρω περιοριστεί λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών στην νεφρική λειτουργία, βλάβη που μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη, υπερπλασία των ούλων και υπέρταση. Η υδροξυχλωροκίνη έχει ήπια δράση ως DMARD και είναι χρήσιμο φάρμακο στην συνδυαστική θεραπεία. Τα γλυκοκορτικοειδή χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τα DMARDs και μπορούν επίσης να τροποποιήσουν την πορεία της νόσου. Πρόσφατη έρευνα αποδεικνύει ότι η πρεδνιζολόνη σε χαμηλές δόσεις μπορεί να προστατεύει από την οστεοπενία, που προκαλεί η φλεγμονή, στο άκρο χέρι. Ωστόσο, η σύγχρονη θεραπεία με DMARDs είναι ανεπαρκής επειδή ελέγχει μόνο μερικώς την ενεργότητα της νόσου. Μόνο 5-20% των ασθενών με PA επιτυγχάνουν ύφεση ή κλινική βελτίωση που προσεγγίζει την ύφεση [52]. Επίσης έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες περιορίζουν την χρήση τους κατά την διάρκεια της νόσου καθώς και την

παρατεταμένη χορήγησή τους. Η ακτινολογική επιδείνωση συνεχίζεται ακόμα και στους ασθενείς με κλινική βελτίωση οι οποίοι λαμβάνουν DMARDs [53].

Όσον αφορά τις νέες θεραπείες που έχουν αναπτυχθεί για την PA, οι αντι-TNF-α βιολογικοί παράγοντες infliximab (Remicade), adalimumab (Humira) και etanercept (Enbrel) είναι τροποποιητές που καθυστερούν ή σταματούν την εξέλιξη της νόσου. Σε μία μελέτη σε ασθενείς με PA, στους οποίους χορηγήθηκε infliximab (Remicade) ενδοφλέβια ή ενδοαρθρικά, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του όγκου του φλεγμαίνοντος αρθρικού υμένα, όπως αυτός μετρήθηκε με τη μαγνητική τομογραφία [54] [55].

Το Anakinra (Kineret), ο ανταγωνιστής υποδοχέων της IL-1 χρησιμοποιείται επίσης στην PA. Επιπλέον δύο νέοι παράγοντες έχουν εγκριθεί για την θεραπεία της PA: rituximab (MabThera) και abatacept (Orencia). Το rituximab είναι ένα χειμερικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του επιφανειακού αντιγόνου του CD20 που έχει ως αποτέλεσμα την περιφερική εξάλειψη των B- κυττάρων [56]. Το abatacept είναι ένα μόριο που αποτελείται από το κυτταροτοξικό T-λεμφοκυτταρικό σχετιζόμενο αντιγόνο 4 πάνω σε φορέα IgG και είναι ένας ρυθμιστής T-κυττάρων που εμποδίζει την συνδιέγερση, άρα σταματά την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων [57].

Κλινικές μελέτες γίνονται σήμερα σε φάρμακα τα οποία αναστέλλουν τον υποδοχέα ενεργοποίησης του NFκB (RANK), που συμμετέχει στην δράση των οστεοκλαστών.

Οι TNF α ανταγωνιστές εμφανίζουν γρήγορη έναρξη και πιο παρατεταμένη θεραπευτική δράση σε σχέση με τα παραδοσιακά DMARDs. Ωστόσο 30-40% των ασθενών με εγκατεστημένη PA αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν στους TNF α ανταγωνιστές και η πλειοψηφία αυτών που ανταποκρίνονται αρχικά δεν επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση ή δείχνουν ελαττωμένη ανταπόκριση με τον χρόνο [58]. Εμφανίζουν καλύτερα αποτελέσματα και ανεκτικότητα όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την MTX ή με άλλα DMARDs. Παρ' όλα αυτά οι TNF α ανταγωνιστές έχουν συσχετιστεί με μεγαλύτερο κίνδυνο λοιμώξεων όπως της φυματίωσης [59]. Στις περισσότερες περιπτώσεις η φυματίωση ξεκινά από την επανενεργοποίηση της λανθάνουσας λοίμωξης, συχνότερα μέσα στους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας. Για αυτό γίνεται προληπτικός έλεγχος των ασθενών με mantoux και ακτινογραφία θώρακος και αν η mantoux είναι θετική χορηγείται 9μηνη προφύλαξη με ισονιαζίδη

στους ασθενείς με PA που λαμβάνουν αντι- TNF-α αγωγή. Παρ' όλο που ο ρόλος των αντι- TNF-α φαρμάκων στην ανάπτυξη κακοήθειας δεν είναι γνωστός, έχουν αναφερθεί πρωτοπαθή λεμφώματα [60]. Επίσης έχουν ανακοινωθεί νεοεμφανιζόμενες απομυελινωτικές νόσοι και παρόξυνση προηγουμένως γνωστής κατά πλάκας σκλήρυνσης [61]. Οι αντι- TNF-α παράγοντες θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Αλλεργικές αντιδράσεις έχουν περιγραφεί με την χρήση TNF-α αναστολέων. Αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης είναι συχνή παρενέργεια των αντι- TNF παραγόντων που χορηγούνται υποδόρια όπως του etanercept και του adalimumab. Η MTX είναι απαραίτητη με την χρήση του infliximab με σκοπό να ελαττώσει τα αντι-χιμαιρικά αντισώματα. Αντιπυρηνικά και αντι-DNA αντισώματα έχουν ανιχνευτεί σε ασθενείς που θεραπεύονται με αντι- TNF-α παράγοντες αν και φαρμακευτικός λύκος είναι σπάνιος.

Το rituximab χορηγείται κάθε 6 μήνες και είναι αποτελεσματικό κυρίως σε ασθενείς με θετικό RF ή / και anti-CCP. Η συνέχιση χορήγησής του rituximab εξαρτάται από τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών του ορού, που πρέπει να βρίσκονται στα φυσιολογικά επίπεδα ή τουλάχιστον > 600 mg/l.

Το abatacept χορηγείται ενδοφλέβια κάθε μήνα και πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Το anakinra χορηγείται καθημερινά υποδορίως λόγω του σύντομου χρόνου ημιζωής του. Λόγω όμως της καθημερινής χορήγησής του δεν είναι εύκολα ανεκτό από τους ασθενείς. Παρά τις θετικές προκλινικές μελέτες, το anakinra απέτυχε να δείξει επαρκή θεραπευτική δράση παρά μόνο σε μικρή υποομάδα ασθενών με PA [62].

Περαιτέρω έρευνες θα χρειαστούν για να απαντηθούν ερωτήματα που αφορούν την μακροχρόνια ανεκτικότητα και ασφάλεια των βιολογικών παραγόντων. Οι αντι- TNF-α παράγοντες (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab), το abatacept (CTLA-4), το tocilizumab (anti-IL-6), το rituximab (anti-CD20) και το anakinra (IL-1) είναι οι κύριοι βιολογικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για τη θεραπεία της PA [46].

B. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Οι βασικές εργαστηριακές (αιματολογικές και βιοχημικές) εξετάσεις ρουτίνας είναι σημαντικές για την εκτίμηση του βαθμού της συστηματικής φλεγμονής, τον αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων και τον σχεδιασμό της θεραπείας, που μπορεί να έχει τοξικές δράσεις. Ο πιο συχνά γενόμενος έλεγχος συμπεριλαμβάνει επίσης την **ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ)** και την **C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)**. Αυτοί οι παράγοντες είναι συχνά, αν όχι πάντα αυξημένοι στους ασθενείς με PA με ενεργό νόσο και υποχωρούν με τη θεραπεία. Έτσι γίνεται παρακολούθηση αυτών των δύο δεικτών φλεγμονής μαζί με το ιστορικό των συμπτωμάτων και την εξέταση των αρθρώσεων για να εκτιμάται η ενεργότητα της νόσου με το χρόνο.

Ο **δείκτης DAS 28** χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου και υπολογίζεται από τον αριθμό των αρθρώσεων με οίδημα, από τον αριθμό των αρθρώσεων με πόνο, την σφαιρική εκτίμηση ασθενών και την τιμή της ΤΚΕ ή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) [63]. Τιμές του δείκτη DAS 28 > 3,2 υποδηλώνουν έντονη ενεργότητα ενώ τιμές < 2,6 σημαίνουν κλινική ύφεση της νόσου.

Υψηλές τιμές ΤΚΕ και CRP στην αρχή της νόσου είναι προγνωστικά στοιχεία υπέρ επιθετικής νόσου και πιθανά πιο κακής πρόγνωσης. Σε ασθενείς με πιθανή PA στον εργαστηριακό έλεγχο πρέπει να συμπεριλαμβάνονται και δύο αυτοαντισώματα, ο ρευματιδής παράγοντας (RF) και τα αντισώματα έναντι του κυκλικού κίτρουλλινοποιημένου πεπτιδίου (anti-CCP). Ο **ρευματοειδής παράγοντας (RF)** αντιστοιχεί σε αντισώματα έναντι του Fc τμήματος της IgG και συχνότερα είναι IgM. Ο ρευματοειδής παράγοντας είναι ανιχνεύσιμος κατά τη διάρκεια της νόσου σε 75% με 85% των ασθενών με PA. Περίπου 50% των ασθενών είναι θετικοί τους πρώτους 6 μήνες και 85% γίνονται θετικοί τα πρώτα 2 χρόνια. Υψηλές τιμές RF είναι πιο ενδεικτικές για PA, ενώ χαμηλές τιμές μπορεί να παρατηρηθούν και σε άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις ή μη καταστάσεις (όπως βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, ηπατίτιδα C, πρωτοπαθής χολική κίρρωση). Σε ασθενείς με PA υψηλά επίπεδα RF είναι ενδεικτικά πιο επιθετικής νόσου. Η ευαισθησία και η ειδικότητα του RF για τη διάγνωση της PA είναι 66% και 82% αντίστοιχα. Τα **αντισώματα anti-CCP** έχουν ευαισθησία παρόμοια με αυτή του RF (70%) αλλά μεγαλύτερη ειδικότητα

(95%). Επιπλέον, 35% των ασθενών με αρνητικό RF κατά την έναρξη της νόσου εμφανίζουν θετικά anti-CCP [64].

Από την ανάλυση του **αρθρικού υγρού** σε ασθενείς με πιθανή PA δεν αναμένονται παθογνωμονικά ευρήματα, αλλά μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση με την ανεύρεση κρυστάλλων ή μικροβίων από άλλες αρθρίτιδες ή τη σηπτική αρθρίτιδα, γιατί οι ασθενείς με PA εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για σηπτική αρθρίτιδα, πιο συχνά στρεπτοκοκκική ή σταφυλοκοκκική [36] .

Γ. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Απλές ακτινογραφίες

Η εκτίμηση οποιασδήποτε νόσου των αρθρώσεων περιλαμβάνει την απεικόνιση των προσβεβλημένων αρθρώσεων με την κατάλληλη (απεικονιστική) μέθοδο.

Ο αρχικός απεικονιστικός έλεγχος αλλά και η παρακολούθηση των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα γίνεται με απλές ακτινογραφίες. Όταν οι απλές ακτινογραφίες στα αρχικά στάδια της νόσου είναι αρνητικές ή τα ευρήματά τους είναι μη ειδικά, τότε μπορεί να γίνει περαιτέρω έλεγχος με μαγνητική τομογραφία ή υπερηχογράφημα.

Τα ακτινολογικά ευρήματα μπορεί να αφορούν τα μαλακά μόρια, το μεσάρθριο διάστημα, τον αρθρικό χόνδρο ή το οστό. Τα στοιχεία που αξιολογούνται στην ακτινολογική εξέταση μιας άρθρωσης είναι:

- α) η σχετική θέση των οστών στην περιοχή της άρθρωσης, σε σύγκριση με το υγιές πλάγιο,
- β) το μεσάρθριο διάστημα, το εύρος του οποίου είναι το άθροισμα του πάχους των αρθρικών χόνδρων των άκρων των δύο οστών και της μικρής ποσότητας υγρού μεταξύ τους. Υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν είναι άμεσα ορατός ο χόνδρος και το αρθρικό υγρό.
- γ) το οστό αμέσως κάτω από τον αρθρικό χόνδρο και οι παρυφές του στα άκρα της άρθρωσης, όπου αντιστοιχεί η κατάφυση του αρθρικού υμένα.
- δ) το συμπαγές οστό και τα μαλακά μόρια της άρθρωσης, τα οποία μπορούν να μελετηθούν με την βοήθεια των διαυγαστικών γραμμών λίπους και σε σύγκριση με το υγιές πλάγιο.
- ε) η ύπαρξη αποτιτανώσεων μέσα ή στην περιοχή της άρθρωσης.

Το πιο πρώιμο σημείο αρθρίτιδας είναι η φλεγμονή του αρθρικού υμένα (υμενίτιδα), που όμως δεν είναι άμεσα ορατή. Η μόνη εκδήλωση της **υμενίτιδας** είναι η αύξηση του αρθρικού υγρού. Αυτό μπορεί να φανεί ως διεύρυνση του μεσαρθρίου διαστήματος σε κατά μέτωπο ακτινογραφία γόνατος ή σε πλάγια ακτινογραφία γόνατος να αναζητηθεί ο υπερεπιγονατιδικός θύλακος. Στις ακτινογραφίες των ισχίων η υμενίτιδα μπορεί να ανιχνευθεί από την κύρτωση της διαυγαστικής γραμμής, που

δημιουργείται από το περιαρθρικό λίπος, συγκριτικά με το υγιές πλάγιο. Στις περισσότερες άλλες αρθρώσεις η αύξηση του αρθρικού υγρού αναγνωρίζεται πιο εύκολα με την κλινική εξέταση.

Στην απλή ακτινογραφία, μία περιαρθρική **οστεοπόρωση** στα οστά κοντά στην άρθρωση θα πρέπει να διακρίνεται από την διάχυτη οστεοπόρωση.

Στην εγκατεστημένη αρθρίτιδα συχνά υπάρχει καταστροφή αρθρικού χόνδρου, που αν είναι σημαντική προκαλεί στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος και διαβρώσεις του φλοιού και του υποχονδρίου οστού, βλάβες που είναι μη αναστρέψιμες.

Ακτινολογικές αλλοιώσεις ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Οι πρώτες ακτινογραφίες που συνήθως γίνονται για να αναδειχθούν οι πρώιμες αλλοιώσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, είναι των άκρων χεριών.

Πραγματοποιούνται ακτινογραφίες κατά μέτωπο ή λοξές, κατά προτίμηση σε θέση υπτιασμού καθώς και πλαγίες ακτινογραφίες. Επιπλέον μπορεί να πραγματοποιηθούν ακτινογραφίες σε δύο επίπεδα κάθε περιοχής ή άρθρωσης, που παρουσιάζει κλινικές εκδηλώσεις.

Οι ακτινολογικές αλλοιώσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας μπορεί να διακριθούν σε πρώιμες και όψιμες. Η αναγνώριση των πρώιμων αλλοιώσεων έχει σημασία για την έγκαιρη διάγνωση της νόσου, καμιά φορά πριν διαγνωσθεί κλινικά και, επομένως, την πρωιμότερη θεραπευτική αντιμετώπιση. Ακτινογραφικά ευρήματα διαπιστώνονται στο 65% των αρρώστων που είχαν συμπτώματα επί 3 μήνες και στο 85% των αρρώστων μετά από τους 6 μήνες. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις όπου η ακτινολογική μελέτη είναι αρνητική επί πολλούς μήνες, έως και 3 χρόνια μετά την έναρξη των κλινικών εκδηλώσεων.

Τα **πρώιμα ακτινολογικά ευρήματα** ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι οίδημα των μαλακών μορίων της άρθρωσης, διεύρυνση και αργότερα στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος, οστεοπόρωση στην περιοχή, περιοστική αντίδραση, οστικές διαβρώσεις και υπεξαρθρήματα (εικόνα 1).

Η ατρακτοειδής διόγκωση των μαλακών μορίων είναι αρκετά χαρακτηριστική και συχνότερη στις κεντρικές μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις. Αποτελεί το αθροιστικό αποτέλεσμα της υμενίτιδας, της παρουσίας υγρού στο μεσάρθριο

διάστημα και του οίδηματος των περιαρθρικών μαλακών μορίων. Η συμμετρική διόγκωση των μαλακών μορίων πέριξ μίας προσβεβλημένης άρθρωσης μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιαδήποτε φλεγμονώδη αρθροπάθεια, αλλά είναι πιο συχνή στην ΡΑ. Αντιθέτως η ασύμμετρη διόγκωση μπορεί να μην αντιστοιχεί σε οίδημα των μαλακών μορίων αλλά να οφείλεται σε υπεξάρθρημα ή / και οστεόφυτα. Το οστεόφυτο μπορεί να καλύπτεται από χόνδρο, που δεν είναι ακτινοσκοπικός. Η ασύμμετρη διόγκωση παρατηρείται σε διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα. Η ατρακτοειδής διόγκωση ενός δακτύλου είναι συχνή στην ψωριασική αρθρίτιδα και στην αντιδραστική αρθρίτιδα (πρώην σύνδρομο Reiter). Όταν η διόγκωση των μαλακών μορίων είναι άμορφη και ανώμαλη συνήθως δημιουργείται από την παρουσία ξένου ως προς τους ιστούς της άρθρωσης υλικού, όπως είναι οι ουρικοί κρύσταλλοι και το αμυλοειδές και μπορεί να παρατηρηθεί κοντά ή μακριά από την άρθρωση.

Η παρουσία υγρού στην αρθρική κοιλότητα προκαλεί και διεύρυνση του μεσαρθρίου διαστήματος. Η διεύρυνση αυτή, στις μεγάλες αρθρώσεις που φέρουν βάρος, αξιολογείται καλύτερα σε ακτινογραφίες σε όρθια θέση, πάντα συγκριτικά στα δύο πλάγια. Αναγνωρίζεται και αξιολογείται πιο δύσκολα στις μικρές αρθρώσεις, ιδίως τις μεσοφαλαγγικές και κροταφογοναθικές, αν και συχνά, κυρίως στις πρώτες, είναι η πιο πρώιμη εκδήλωση της νόσου. Μπορεί επίσης οι αλλοιώσεις αυτές να εμφανιστούν πιο όψιμα.

Το οίδημα της άρθρωσης μπορεί να αναγνωρισθεί υπεύθυνα στα ισχία, τα γόνατα και τις ποδοκνημικές αρθρώσεις, αλλά έχει μικρή πρακτική αξία και άλλωστε αναγνωρίζεται γρηγορότερα από τον κλινικό.

Τοπική υπεραϊμία, σε συνδυασμό με αδράνεια της άρθρωσης οδηγούν σε οστεοπόρωση, η οποία αρχικά περιορίζεται στα άκρα των οστών, στην περιοχή της πάσχουσας άρθρωσης. Με την πρόοδο της νόσου, η οστεοπόρωση επεκτείνεται προς το υπόλοιπο οστό. Η περιαρθρική οστεοπόρωση υποδηλώνει σχετικά οξεία φάση της νόσου, με έντονη υπεραϊμία τοπικά. Η υπεραϊμία πιθανώς ερεθίζει την οστεοκλαστική δραστηριότητα και οδηγεί σε αφαλάτωση. Ο φλοιός στην περιοχή της επίφυσης - μετάφυσης του δακτύλου είναι πάντα λεπτότερος από αυτόν της διάφυσης. Η περιαρθρική οστεοπόρωση είναι μη ειδικό εύρημα και μπορεί να

παρατηρηθεί σε πολλές παθολογικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων των μετατραυματικών αλλοιώσεων.

Διάχυτη οστεοπόρωση σημαίνει πιο χρόνια φάση της νόσου. Χρειάζεται περισσότερο χρόνο να εγκατασταθεί και συνδυάζεται με λέπτυνση του οστικού φλοιού. Η μορφή αυτή εξαρτάται από την ηλικία, το φύλο και τη φυλή του ασθενούς. Άλλοι παράγοντες που ευνοούν την ανάπτυξη διάχυτης οστεοπόρωσης είναι μεταβολικοί, ορμονικοί, ελάττωση της δραστηριότητας του ατόμου. Χαρακτηριστικά λεππύνεται ο φλοιός και απορροφώνται οστικές δοκίδες, έτσι ώστε οι υπόλοιπες να εμφανίζονται τραχείες. Για την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας στο άκρο χέρι ελέγχεται η διάφυση του 2^{ου} ή του 3^{ου} δακτύλου. Το άθροισμα του πάχους των δύο φλοιών στην διάφυση θα πρέπει να είναι ακριβώς το μισό της διαμέτρου της διάφυσης του δακτύλου για να θεωρηθεί ως φυσιολογική η πυκνότητα του οστού και είναι μικρότερο σε περίπτωση διάχυτης οστεοπόρωσης. Η διάχυτη οστεοπόρωση συσχετίζεται μόνο με την ρευματοειδή αρθρίτιδα και παρατηρείται στα προχωρημένα στάδια της νόσου. Όλες οι υπόλοιπες αρθροπάθειες τείνουν να διατηρήσουν φυσιολογική την πυκνότητα του οστού. Αν εμφανιστεί διάχυτη οστεοπόρωση σε ασθενή με άλλης μορφής αρθρίτιδα όπως ουρική αρθρίτιδα, τότε αυτή θα πρέπει να θεωρηθεί δευτεροπαθής και να αποδοθεί στην φαρμακευτική αγωγή ή στη φυσιολογική γήρανση και όχι στην ίδια την αρθρίτιδα.

Στις αρθρώσεις των χεριών, η συχνότητα της οστεοπόρωσης είναι πολύ υψηλή έως 94,5% των περιπτώσεων. Αν η οστεοπόρωση είναι πολύ έντονη, οι διαβρώσεις του οστού δεν αναδεικνύονται με ευκρίνεια.



Εικόνα 1. Ακτινολογικές αλλοιώσεις πρώιμης ΡΑ.

Παρατηρείται διόγκωση των μαλακών ορίων στην 2η και 3η μετακαρποφαλαγγική άρθρωση. Περιαρθρική οστεοπενία στις φαλαγγοφαλαγγικές αρθρώσεις.

Όψιμα ακτινολογικά ευρήματα

Με την πρόοδο της νόσου επέρχεται καταστροφή αρθρικού χόνδρου, η οποία εκδηλώνεται με διάσπαση του οστικού φλοιού και προϊούσα στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος. Ο φλοιός, ο οποίος έχει ήδη λεπτυνθεί, αρχίζει να διασπάται στην επιφάνεια και να δημιουργούνται μικρές διαβρώσεις μέσα στην οστική μάζα.

Η εντόπιση των επιφανειακών διαβρώσεων είναι χαρακτηριστική για κάθε άρθρωση και εξαρτάται από την έκταση του κοκκιωματώδους ιστού, από την θέση κατάφυσης και τις ανακάμψεις του αρθρικού υμένα επί των οστών. Στα μετακάρπια οστά, που αποτελούν από τις κατ' εξοχήν πρώιμες εντοπίσεις της νόσου, η αρχική απορρόφηση αρθρικού οστού παρατηρείται στο κερκιδικό χείλος του περιφερικού τμήματος ιδίως του 2^{ου} και 3^{ου} μετακαρπίου. Το εύρημα αυτό έχει πολύ μεγάλη διαγνωστική αξία, γιατί μπορεί να αναγνωριστεί σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Όμοια ευρήματα μπορεί να διαπιστωθούν στα μετατάρσια οστά, ιδίως την κεφαλή του 3^{ου} και 5^{ου}. Τα κεντρικά άκρα των αντιστοίχων φαλάγγων μπορεί να εμφανίσουν παρόμοιο εύρημα, αλλά και προς τα δύο χείλη του οστού. Διαβρώσεις του ίδιου τύπου μπορεί να παρατηρηθούν και στον οδόντα του A2 σπονδύλου και βαθμιαία να προχωρήσουν σε εκτεταμένη οστική καταστροφή. Λιγότερο συχνές είναι οι διαβρώσεις στις μεγάλες αρθρώσεις και εμφανίζονται πιο όψιμα. Οι διαβρώσεις προκαλούνται από τη φλεγμονή του αρθρικού υμένα και τη διήθηση και επέκταση μέσα στο οστό του κοκκιωματώδους ιστού (pannus), που μπορεί να εισχωρήσει από τις θέσεις κατάφυσης του αρθρικού υμένα, πιθανώς κατά μήκος αγγειακών πόρων, μέσα στο οστό. Οι παρειακές αυτές διαβρώσεις είναι ίσως η πρώτη χρήσιμη εκδήλωση, η οποία υποδηλώνει τον τύπο της αρθρίτιδας. Η συχνότερη εντόπιση των διαβρώσεων είναι αμέσως κάτω από τον αρθρικό χόνδρο, αλλά μπορεί να εντοπίζονται και σε κάποια απόσταση από την άρθρωση. Ο αρθρικός χόνδρος στην περιοχή των διαβρώσεων είναι κατά κανόνα κατεστραμμένος. Η παρυφαία διάβρωση μπορεί να επεκταθεί κάτω από τον αρθρικό χόνδρο και να δημιουργήσει διάβρωση της αρθρικής επιφάνειας. Αν η επιφανειακή αυτή διάβρωση είναι εκτεταμένη, μπορεί να δημιουργηθεί υποχώρηση του οστού από την πίεση του συντασσόμενου οστού, το οποίο εισέρχεται μέσα στο δημιουργούμενο

βόθρο. Έτσι μπορεί να προκληθεί υπεξάρθρημα ή αληθές εξάρθρημα. Άλλες αιτίες δημιουργίας εξάρθρηματος ή υπεξάρθρηματος στην ΡΑ είναι η ρίκνωση τενόντων και συνδέσμων (εικόνα 2).

Οι διαβρώσεις μπορεί να είναι μικρές, μόλις ορατές ή μεγαλύτερες και να φθάσουν μέγεθος 4 - 6mm σε διάμετρο. Ψευδοκουστικές διαυγάσεις (διαβρώσεις) μπορεί να παρατηρηθούν και σε εκφυλιστική αρθροπάθεια. Η διαφορική διάγνωση θα στηριχθεί στα υπόλοιπα ακτινολογικά ευρήματα, αλλά και τα κλινικά και τα υπόλοιπα εργαστηριακά δεδομένα.

Η καταστροφή του αρθρικού χόνδρου χαρακτηρίζεται από στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος, συνήθως ομοιογενή σε όλη την έκταση του διαστήματος. Το εύρημα εξακολουθεί να αποτελεί πρώιμη εκδήλωση ΡΑ και μπορεί να είναι το μόνο εύρημα, ιδίως στις μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις, τους καρπούς, τα γόνατα και τα ισχία. Σχεδόν παθογνωμονικό εύρημα θεωρείται η στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος με τελείως άθικτο υποχόνδριο φλοιώδες οστόν και αποτελεί ένα ισχυρό διαφοροδιαγνωστικό γνώρισμα από τη σηπτική αρθρίτιδα, στην οποία η καταστροφή του χόνδρου συνδυάζεται με διαβρώσεις του υπαρθρικού οστού.

Η απώλεια του χόνδρου μπορεί να δημιουργήσει αγκύλωση, αρχικά ινώδη, που θα καταλήξει σε οστέινη. Το εύρημα είναι σχετικά σύνηθες στους καρπούς, ενώ είναι ασύνηθες στις μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις. Ο πάσχων καρπός παρουσιάζει ελάττωση του μεγέθους στο σύνολό του.

Τοπικές κοκκιωματώδεις αλλοιώσεις μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς με ΡΑ στη σπονδυλική στήλη. Ενδιαφέροντα είναι τα ευρήματα στο επίπεδο της άρθρωσης του άτλαντα με τον επιστροφέα (A1-A2). Ο οδόντας του A2, ως γνωστό, αρθρώνεται με δύο αρθρώσεις που διαθέτουν υμένα, μία μπροστά με το πρόσθιο όγκωμα του άτλαντα και μία πίσω με τον εγκάρσιο σύνδεσμο του άτλαντα. Συχνά υπάρχει θύλακος με υμένα και αμέσως πίσω από τον εγκάρσιο σύνδεσμο και σπάνια στην πρόσθια παρυφή του ινιακού τρήματος. Υμενίτιδα στις θέσεις αυτές επεκτείνεται στο οστό του οδόντα και δημιουργεί χαλάρωση των προσφύσεων του συνδέσμου. Το αποτέλεσμα είναι υπεξάρθρημα, που έχει περιγραφεί σε ΡΑ και σε αγκυλωτική σπονδυλίτιδα. Η επιπλοκή αυτή έχει περιγραφεί μεταξύ των πιο πρώιμων ακτινολογικών ευρημάτων ΡΑ και θα πρέπει να αναζητάται στους αρρώστους, οι οποίοι παραπονούνται για ασαφή άλγη στην αυχενική ή για πόνο κατά τις κινήσεις

στροφής, κάμψης ή έκτασης της κεφαλής. Το υπεξάρθρημα αναγνωρίζεται σε πλάγιες δυναμικές ακτινογραφίες, με αύξηση του εύρους του μεσαρθρίου διαστήματος μεταξύ προσθίου ογκώματος του A1 και οδόντα του A2. Φυσιολογικά, το εύρος του διαστήματος δεν περνά τα 2,5 mm και στις δύο δυναμικές λήψεις (υπέρκαμψη –υπερέκταση). Το εύρημα έχει μεγάλη αξία σαν πρώιμη εκδήλωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αλλά και στην παρακολούθηση του αποτελέσματος της ακολουθούμενης θεραπείας. Έχει ενοχοποιηθεί για πίεση του νωτιαίου μυελού που μπορεί να οδηγήσει σε τετραπληγία ή αιφνίδιο θάνατο. Μπορεί επίσης να προκληθεί συμπίεση των σπονδυλικών αρτηριών, με επεισόδια απώλειας της συνείδησης, ιλίγγους και διαταραχές της όρασης. Ο οδός μπορεί να εμφανίζεται ανώμαλος, διαβρωμένος και οξυκόρυφος. Αλλοιώσεις μπορεί να εμφανιστούν και στις πλάγιες αξονεπιστροφικές αρθρώσεις, οι οποίες επίσης ενδέχεται να παρουσιάζουν υπεξάρθρημα. Σπάνια, έχει περιγραφεί στη PA ινιοεπιστροφική, αξονεπιστροφική συνοστέωση ή εγκολεασμός. Στην υπόλοιπη ΑΜΣΣ μπορεί να παρατηρηθεί στένωση μεσοσπονδυλίων δίσκων και ανωμαλία αρθρικών επιφανειών, ιδίως στα επίπεδα A2-A4, με αστάθεια ή υπεξάρθρημα σωμάτων. Οι μικρές (οπίσθιες) μεσοσπονδύλιες αρθρώσεις παρουσιάζουν επίσης διάβρωση αρθρικών παρυφών και στένωση μεσαρθρίου διαστήματος από καταστροφή χόνδρου. Πάντα υπάρχει πιθανότητα αγκύλωσης των αρθρώσεων αυτών. Δευτεροπαθώς μπορεί να εγκατασταθεί εκφυλιστική νόσος [65] [66].

Η εξέλιξη της αρθρικής νόσου ποικίλει. Λίγοι ασθενείς οδηγούνται σε ακρωτηριαστική αρθρίτιδα, αρκετοί εμφανίζουν αγκυλώσεις και οι υπόλοιποι δευτεροπαθή οστεοαρθρίτιδα. Σε μερικές περιπτώσεις παρατηρείται βαθμιαία ύφεση με μερική πλήρωση των διαβρώσεων με νέο οστό.

Η **ακρωτηριαστική αρθρίτιδα** μπορεί να είναι το τελικό αποτέλεσμα όχι μόνο της PA αλλά και άλλων αρθρίτιδων όπως της νόσου του Still και της ψωριασικής αρθρίτιδας. Αρχικά, είχε περιγραφεί σε ηλικιωμένες γυναίκες και είχε παρομοιασθεί με “ τηλεσκόπιο ή κυάλια θεάτρου ”. Μπορεί να θίγει οποιαδήποτε άρθρωση, αλλά είναι συχνότερη στα δάκτυλα των χεριών, στους αγκώνες και στα ισχία. Στην περιοχή των ώμων δημιουργεί απορρόφηση του περιφερικού τμήματος των κλειδών. Παρόμοιο εύρημα παρατηρείται και σε υπερπαραθυρεοειδισμό. Ακτινογραφικά, διαπιστώνεται έκδηλη απορρόφηση οστού, αρθρικού και παρααρθρικού. [65] [66] (εικόνα 3).

Ο ρόλος των ακτινογραφιών στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Οι απλές ακτινογραφίες κυρίως των χεριών και των καρπών χρησιμεύουν στο να τεθεί η διάγνωση της ΡΑ, στην παρακολούθηση της δομικής βλάβης και την πρόγνωση της πορείας της νόσου στην πρώιμη αρθρίτιδα. Τα χαρακτηριστικά ευρήματα στις απλές ακτινογραφίες αποτελούν ένα από τα διαγνωστικά κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (American College of Rheumatology ή ACR) για τη διάγνωση της ΡΑ [25]. Οι ακτινογραφίες βοηθούν επίσης στη διαφορική διάγνωση της ΡΑ από άλλες παθήσεις των αρθρώσεων όπως την οστεοαρθρίτιδα, την ψωριασική αρθρίτιδα και τα νεοπλάσματα [67]. Οι ακτινογραφίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου και για τον καθορισμό των μακροπρόθεσμων επιδράσεων της θεραπείας.

Οι ακτινογραφίες αντανakλούν το μέγεθος της καταστροφής που έχει συντελεστεί, αφού αποκαλύπτουν την πραγματική τελική έκβαση της νόσου και θεωρούνται ως μία από τις πιο σημαντικές παραμέτρους έκβασης της ΡΑ [68, 69].



Εικόνα 2_Ακτινολογικές αλλοιώσεις όψιμης ΡΑ_

Οστικές διαβρώσεις και υπεξαρθρήματα μετακαρποφαλαγγικών αρθρώσεων.
Στένωση μεσαρθρίου διαστήματος και παρααρθρική οστεοπενία στις
μετακαρποφαλαγγικές και εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές αρθρώσεις.



Εικόνα 3. Ακτινολογικές αλλοιώσεις ακρωτηριαστικής ΡΑ.

Καταστροφικές αλλοιώσεις στα οστά του καρπού, στο άπω τμήμα της κερκίδας και της ωλένης και στις αρθρώσεις των δακτύλων, ιδιαίτερα στις μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις με συνοδά υπεξαρθρήματα αυτών.

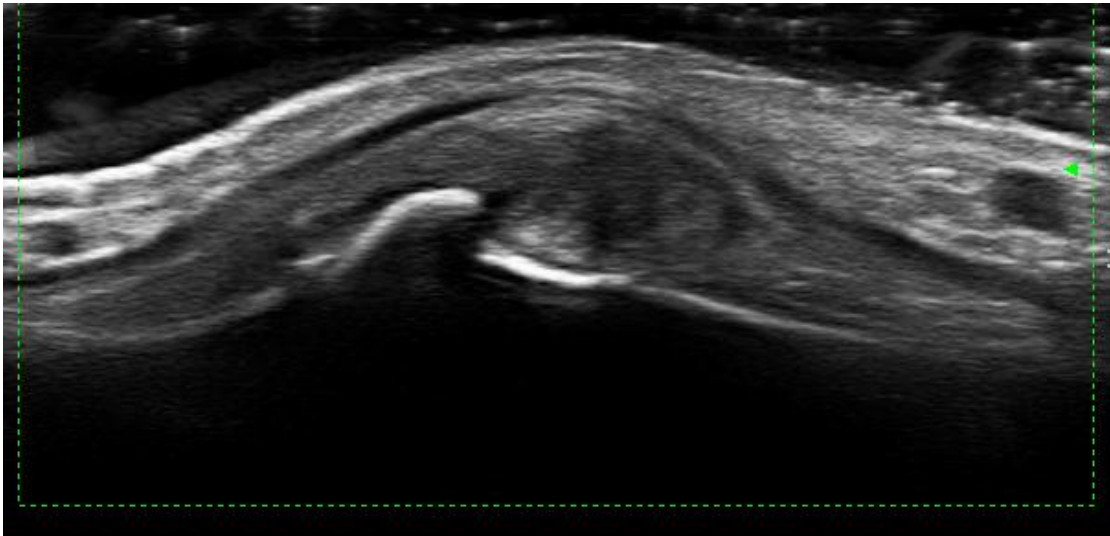
B. Υπέρηχοι

Την τελευταία 10ετία παρατηρείται αυξημένο ενδιαφέρον ως προς την χρήση των υπερήχων για την έγκαιρη αναγνώριση των πρώιμων αλλοιώσεων της PA και των επιπλοκών της.

Το έγχρωμο υπερηχογράφημα με Doppler βασίζεται στο φαινόμενο Doppler, κατά το οποίο, κάθε μετακίνηση μεταξύ μιας πηγής ήχου και ενός σταθερού παρατηρητή προκαλεί μία ανιχνεύσιμη μετατόπιση της συχνότητας του ήχου, σύμφωνα με την εξίσωση: $\Delta f = 2vf_0\sin\theta/c$, όπου Δf η μετατόπιση της συχνότητας, v η ταχύτητα της ροής, f_0 η συχνότητα εκπομπής των υπερήχων, θ η γωνία πρόσπτωσης της δέσμης σε μοίρες, σε σχέση με τη διεύθυνση της ροής και c η ταχύτητα των υπερήχων στο μέσον. Στις υπερηχογραφικές εξετάσεις του μυοσκελετικού συστήματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν δύο μέθοδοι απεικόνισης έγχρωμου Doppler, το έγχρωμο Doppler απεικόνισης ροής και το Doppler ισχύος.

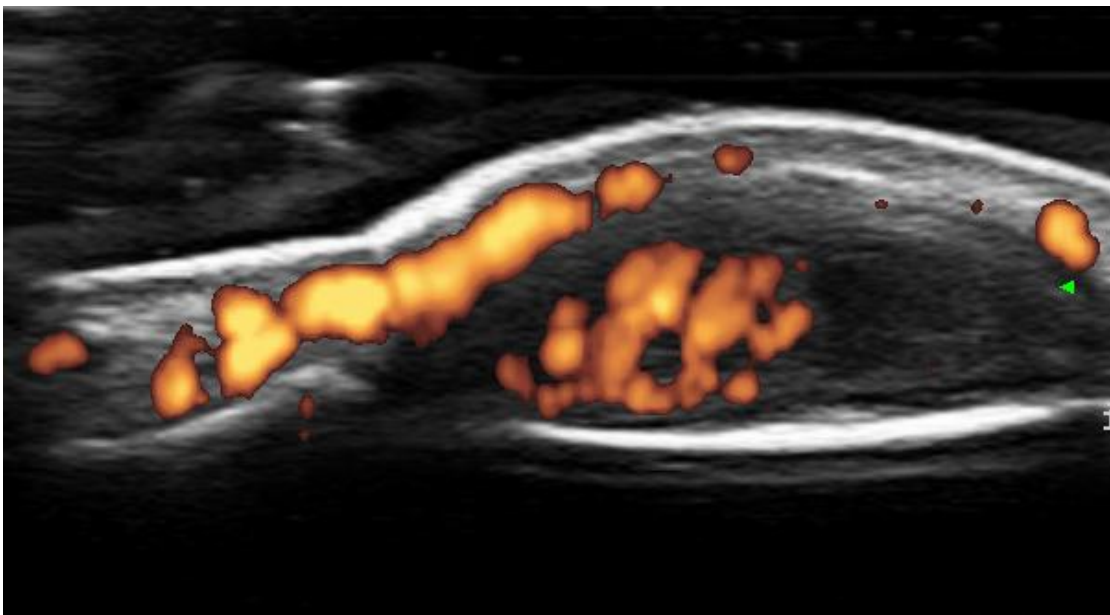
Στο **έγχρωμο Doppler απεικόνισης ροής** (Color Doppler Imaging, CDI), η τελική εικόνα δημιουργείται από τα δεδομένα των μεταβολών συχνοτήτων, που προέρχονται από κινούμενες επιφάνειες (π.χ. ερυθρά αιμοσφαίρια) σε ένα εξεταζόμενο όγκο δείγματος. Τα δεδομένα των τιμών των μετατοπίσεων συχνοτήτων Doppler, μετατρέπονται σε ένα έγχρωμο φάσμα, που κωδικοποιεί τις πληροφορίες της κατεύθυνσης και της συχνότητας ροής.

Στο **έγχρωμο Doppler ισχύος** (Power Doppler Imaging, PDI), απεικονίζουμε τις εντάσεις των λαμβανόμενων σημάτων Doppler αντί για τις μετατοπίσεις συχνότητας. Η μορφή αυτή απεικόνισης της ροής είναι περισσότερο ευαίσθητη, είναι ανεξάρτητη από τη γωνία πρόσπτωσης της δέσμης και δεν εμφανίζει τα παράσιτα ανεπαρκούς δειγματοληψίας (aliasing). Μειονέκτημα της μεθόδου είναι η αδυναμία απεικόνισης της διεύθυνσης της ροής (εικόνες 4, 5).



Εικόνα 4_Υπερηχογράφημα μετακαρποφαλαγγικής άρθρωσης.

Διόγκωση μαλακών μορίων άρθρωσης



Εικόνα 5_Έγχρωμο Doppler ισχύος μετακαρποφαλαγγικής άρθρωσης.

Αυξημένη αγγείωση του υπερπλαστικού αρθρικού υμένα (pannus).

Κλινικές ενδείξεις

Σήμερα οι κύριες ενδείξεις των υπερήχων σε ασθενείς με PA περιλαμβάνουν την απεικόνιση της υποκλινικής υμενίτιδας, την ανάδειξη των οστικών διαβρώσεων (που δεν απεικονίζονται στις απλές ακτινογραφίες), την λεπτομερή εκτίμηση της παθολογίας των τενόντων και την καθοδηγούμενη έγχυση και αναρρόφηση στις αρθρώσεις και στα μαλακά μόρια [70]. Επιπρόσθετα ενδείξεις αποτελούν ο έλεγχος του θεραπευτικού αποτελέσματος και η πρώιμη ανάδειξη αλλοιώσεων στον χόνδρο σε ασθενείς με PA [71].

Με το απλό υπερηχογράφημα μπορεί να διαχωριστεί η συλλογή στην αρθρική κοιλότητα από την υπερπλασία του αρθρικού υμένα, ενώ με το έγχρωμο υπερηχογράφημα με Power Doppler μελετάται η αιμάτωση του αρθρικού υμένα. Οι υπέρηχοι είναι χρήσιμοι στην ανάδειξη παθολογικών αλλοιώσεων που είναι υπεύθυνες για περιφερικά σύνδρομα πόνου σε ασθενείς με PA, όπως άλγος γόνατος ή ώμου και σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα [72].

Οι σύγχρονοι υπέρηχοι υψηλών συχνοτήτων βοηθούν στην αναγνώριση των μικρών αρθρώσεων που φλεγμαίνουν και στην καθοδήγηση της βελόνης για την ενδοαρθρική χορήγηση φαρμάκων, με ελάττωση του κινδύνου τραυματισμού των τενόντων, νεύρων και αγγείων [73].

Υπερηχογραφικά ευρήματα

Το υπερηχογράφημα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη μέθοδος στην ανίχνευση του αυξημένου αρθρικού υγρού από την εξιδρωματική ήδη φάση. Η αύξηση του αρθρικού υγρού αποτελεί μη ειδικό εύρημα. Χαρακτηριστικό υπερηχογραφικό εύρημα της PA αποτελεί ο αγγειοβριθής κοκκιωματώδης ιστός (pannus), που απεικονίζεται ως υποηχογενής μάζα μαλακών μορίων. Με τους υπερήχους μπορεί να γίνει διαχωρισμός της υγρικής συλλογής από την υπερπλασία του υμένα, γιατί η συλλογή μπορεί να συμπιεστεί και να παρεκτοπιστεί, ενώ ο κοκκιωματώδης ιστός όχι. Με το έγχρωμο Power Doppler υπερηχογράφημα, επιτυγχάνεται η απεικόνιση της αιμάτωσης του υμένα, η οποία αντανακλά την δραστηριότητα της φλεγμονής [74].

Διαβρώσεις στις παρυφές των αρθρικών επιφανειών (επιχείλιες) απεικονίζονται ως ελλείμματα στην ακάλυπτη περιοχή του οστού, κατά μήκος της παρυφής του αρθρικού χόνδρου και θα πρέπει να απεικονίζονται

τουλάχιστον σε δύο κάθετα μεταξύ τους επίπεδα. Η μέγιστη διάμετρος της διάβρωσης μετράται στα δύο χείλη του κρατήρα που έχει δημιουργηθεί στο οστό. Τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά του φλεγμονώδους ιστού που γεμίζει την διάβρωση είναι σημαντικά για τον διαχωρισμό μεταξύ ενεργού και ανενεργού διάβρωσης. Στην περίπτωση της ενεργού διάβρωσης υπάρχει υποηχοϊκός και αγγειοβριθής ιστός εντός της κοιλότητας, ενώ στην ανενεργό διάβρωση ελέγχεται ινώδης ιστός, που είναι πιο ηχογενής και δεν εμφανίζει σήμα με το Power Doppler.

Η διεύρυνση του τενοντίου ελύτρου αποτελεί σήμα κατατεθέν της τενοντοελυτρίτιδας. Η πάχυνση του ελύτρου συχνά σχετίζεται με ελάττωση της ηχογένειας του τένοντα και το Power Doppler εντός του τένοντα αναδεικνύει τις περιοχές με αυξημένη αιμάτωση. Μία ρήξη του τένοντα μπορεί να είναι μερική ή πλήρης και απεικονίζεται ως διακοπή της συνέχειας των ινιδίων του τένοντα, η οποία θα πρέπει να φανεί σε δύο κάθετα μεταξύ τους επίπεδα.

Γ. Μαγνητική τομογραφία

Βασικές αρχές μαγνητικού συντονισμού

Βασική μονάδα στον μαγνητικό τομογράφο είναι ο **μαγνήτης** ο οποίος παράγει το κύριο μαγνητικό πεδίο B_0 . Ιδιότητες του κύριου μαγνητικού πεδίου είναι η **ένταση** (που μετράται σε Tesla), η **ομοιογένεια** (που είναι απαραίτητη για τον ακριβή προσδιορισμό της θέσης από την οποία προέρχεται το σήμα) και η **σταθερότητα** της έντασης (που μπορεί να διαταραχθεί όταν υπάρχουν διακυμάνσεις του ηλεκτρικού ρεύματος που τροφοδοτεί τον μαγνήτη).

Με τον όρο **πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός** εννοούμε το φαινόμενο κατά το οποίο οι πυρήνες ατόμων (με περιττό αριθμό πρωτονίων) με **ιδιοστροφορμή (spin)**, όταν βρεθούν εντός μαγνητικού πεδίου και εφόσον δεχθούν ραδιοκύματα (RF), συχνότητας ίσης με τη συχνότητα συντονισμού τους, απορροφούν και επανεκπέμπουν ηλεκτρομαγνητική ενέργεια.

Ο πυρήνας του ατόμου του υδρογόνου (^1H) χρησιμοποιείται στην ιατρική απεικόνιση γιατί έχει μεγάλη βιολογική αφθονία και ισχυρή μαγνητική ροπή..

Οι πυρήνες ατόμων με περιττό αριθμό πρωτονίων, όπως ο πυρήνας του ατόμου του ^1H , όταν τοποθετηθούν εντός μαγνητικού πεδίου η ιδιοστροφορμή τους περιστρέφεται γύρω από τον άξονα του κύριου μαγνητικού πεδίου. Η κίνηση αυτή ονομάζεται **μεταπτωτική κίνηση**. Όταν ένας πληθυσμός πρωτονίων τοποθετηθεί εντός του μαγνητικού πεδίου B_0 τότε τα πρωτόνια θα αποκτήσουν επιμήκη μαγνήτιση. Στη συνέχεια αν στείλουμε ένα **ραδιοπαλμό (RF)** συχνότητας ίσης με την ιδιοσυχνότητα μεταπτωτικής κίνησης των πρωτονίων, τότε τα πρωτόνια θα απορροφήσουν ενέργεια, με αποτέλεσμα να αποκτήσουν την ίδια φάση (κινούμενα συντεταγμένα) και ταυτόχρονα να χάσουν την επιμήκη μαγνήτιση και να αποκτήσουν εγκάρσια μαγνήτιση. Επειδή, για την απόκτηση της εγκάρσιας μαγνήτισης, το άνυσμα της επιμήκους μαγνήτισης στρέφεται κατά 90° , ο ραδιοπαλμός που χρησιμοποιήθηκε και είναι υπεύθυνος γι'αυτή την αλλαγή λέγεται ραδιοπαλμός 90° . Μετά την διακοπή της δράσης του ραδιοπαλμού 90° τα πρωτόνια αποδίδουν την ενέργειά τους στο περιβάλλον. Παράλληλα η εγκάρσια μαγνήτιση ελαττώνεται μέχρι που μηδενίζεται, ενώ αποκαθίσταται σταδιακά η επιμήκης μαγνήτιση. Με τη χρήση κατάλληλων πηνίων είναι δυνατό να ανιχνεύσουμε την εκπεμπόμενη ενέργεια υπό μορφή σήματος. Το

σήμα αυτό ονομάζεται «απόσβεση ελεύθερης επαγωγής» (FID, free induction decay). Ο χρόνος που απαιτείται ώστε η επιμήκης μαγνήτιση να ανακτήσει το 63% της αρχικής της τιμής ονομάζεται **χρόνος T1** (χρόνος επιμήκους χαλάρωσης πρωτονίων- spin lattice relaxation time). Ο χρόνος που απαιτείται ώστε η εγκάρσια μαγνήτιση να μειωθεί στο 37% της αρχικής τιμής ονομάζεται **χρόνος T2** (χρόνος εγκάρσιας χαλάρωσης πρωτονίων –spin-spin relaxation time) και σχετίζεται με τον ρυθμό με τον οποίο η μεταπτωτική κίνηση των πρωτονίων να χάνει τη φάση της.

Κατά τη διενέργεια εξετάσεων με τη μέθοδο του Μαγνητικού Συντονισμού το σήμα που λαμβάνεται άρα και η εικόνα που σχηματίζεται εξαρτάται από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του υπό εξέταση ιστού. Εξαρτάται δηλαδή από τους χρόνους T1 και T2, από την πυκνότητα πρωτονίων του ιστού (αριθμός πρωτονίων ανά μονάδα όγκου). Τέλος, απώλεια ή ενίσχυση του σήματος μπορεί να παρατηρηθεί σε ανατομικές περιοχές όπου υπάρχει κίνηση τύπου ροής (π.χ. αγγεία). Με την κατάλληλη επιλογή ακολουθιών παλμών, είναι δυνατό να μεταβάλλουμε την αντίθεση της εικόνας δημιουργώντας εικόνες βαρύτητας T1 και T2.

Εικόνες T1: Οι εικόνες που παράγονται με τις ακολουθίες αυτές καθορίζονται από το φαινόμενο χαλάρωσης T1 του υπό εξέταση ιστού. Εντούτοις, φαινόμενα T2 και φαινόμενα ροής μπορεί να επηρεάσουν την τελική εικόνα.

Εικόνες T2: Στις ακολουθίες αυτές η εικόνα εξαρτάται από τα φαινόμενα χαλάρωσης T2. Και σ' αυτή τη περίπτωση φαινόμενα T1, αλλά και φαινόμενα ροής μπορεί να επηρεάσουν την εικόνα.

Εικόνες με κορεσμό του κυτταρολιπώδους ιστού (fat saturation): Στις ακολουθίες αυτές εφαρμόζεται τεχνική καταστολής του λίπους, ώστε στην εικόνα να φανεί η κατανομή του ύδατος στον υπό μελέτη ιστό. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες τεχνικές όπως π.χ. SPIR, STIR.

A. SPIR (spectral presaturation with inversion recovery)

Το λίπος και το νερό έχουν διαφορά στη συχνότητα συντονισμού κατά 3,5ppm. Ο κορεσμός του λίπους στηρίζεται σε εφαρμογή σύντομου (10 ms

στο 1,5 T) παλμού RF στενού εύρους συχνοτήτων (περίπου 200 Hz), με κέντρο στη συχνότητα συντονισμού του λίπους. Ο φασματικά επιλεκτικός αυτός παλμός των 90^0 εφαρμόζεται αμέσως πριν από τον παλμό διέγερσης μιας ακολουθίας και προκαλεί κορεσμό μόνο του λίπους. Στη συνέχεια, ακολουθεί οποιαδήποτε ακολουθία, η οποία όμως βασίζεται πλέον μόνο στα πρωτόνια του ύδατος.

B. STIR (short TI inversion recovery)

Πρόκειται για την ακολουθία παλμών ανάκτησης αναστροφής με βραχύ χρόνο TI, που επιτρέπει τον επιλεκτικό μηδενισμό του σήματος που προέρχεται από το λίπος. Ωστόσο, επειδή συνήθως οι περισσότεροι ιστοί έχουν μεγαλύτερους χρόνους χαλάρωσης T1 από το λίπος, προκύπτει όταν σχηματιστεί το σήμα, οι περισσότεροι ιστοί να έχουν αρνητικές τιμές διαμήκους μαγνήτισης, δηλαδή τα υγρά να έχουν ισχυρό σήμα, επειδή τα φαινόμενα T1 και T2 δεν είναι ανταγωνιστικά, αλλά μάλλον προσθετικά [75].

Σκιαγραφικά μέσα

Τα παράγωγα του γαδολινίου είναι τα σκιαγραφικά μέσα που χρησιμοποιούνται περισσότερο στις εξετάσεις με το μαγνητικό τομογράφο. Ανήκουν στην κατηγορία των παραμαγνητικών σκιαγραφικών ουσιών. Οι παραμαγνητικές σκιαγραφικές ουσίες είναι συνήθως σύμπλοκα μεταλλικών ιόντων, που περιέχουν ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια. Το μαγνητικό πεδίο το οποίο παράγεται γύρω από μία παραμαγνητική ουσία έχει φορά ίδια με αυτή του κύριου μαγνητικού πεδίου και έτσι αυξάνει τοπικά την ένταση του κύριου μαγνητικού πεδίου. Τα παράγωγα του γαδολινίου συνήθως προκαλούν ελάττωση του χρόνου T1 των ιστών (υψηλό σήμα) και όταν είναι σε μεγάλη συγκέντρωση μπορεί να προκαλέσουν ελάττωση του χρόνου T2 των ιστών (χαμηλό σήμα). Τα παράγωγα του γαδολινίου διανέμονται στο ενδοαγγειακό χώρο (5% του ιστού) και στον διάμεσο χώρο (15% του ιστού) και απεκκρίνονται με σπειραματική διήθηση από τους νεφρούς [76].

Απεικονιστικά ευρήματα μαγνητική τομογραφίας

A. Υμενίτιδα

Η υμενίτιδα είναι το πρωιμότερο εύρημα στη PA. Ο αρθρικός υμένας, που επαλείφει φυσιολογικές αρθρώσεις, θυλάκους και τενόντια έλυτρα είναι πολύ λεπτός για να απεικονιστεί στη MT [77]. Τα απεικονιστικά ευρήματα της υμενίτιδας στη MT περιλαμβάνουν αύξηση του όγκου του αρθρικού υμένα, αυξημένο υγρικό περιεχόμενο, εμπλουτισμό μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού ή συνδυασμό αυτών. Το πάχος του φλεγμαίνοντος αρθρικού υμένα μπορεί να προσδιοριστεί με τη MT. Η υμενίτιδα απεικονίζεται με χαμηλό σήμα στις T1 ακολουθίες και υψηλό σήμα στις T2 ακολουθίες, που οφείλεται στην αυξημένη περιεκτικότητα του αρθρικού υμένα σε υγρό [78] [79] [80]. Η χρήση τεχνικών καταστολής του σήματος του λίπους επιτρέπει λεπτομερέστερη εκτίμηση της έκτασης της νόσου. Η υμενίτιδα και η παρουσία αρθρικής συλλογής δύσκολα μπορούν να διαχωριστούν χωρίς την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας. Η χρήση σκιαγραφικής ουσίας κατέχει σημαντικό ρόλο στην ανάδειξη και τον χαρακτηρισμό της υμενίτιδας. Οι εικόνες T1 ακολουθίας μετά χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας εκτιμώνται ως πιο ευαίσθητες και πιο ειδικές για τον έλεγχο της οξείας υμενίτιδας (εικόνα 6). Η οξεία υμενίτιδα έχει διαπιστωθεί ότι προσλαμβάνει έντονα και γρήγορα μετά την χορήγηση σκιαγραφικού, σε αντίθεση με την αρθρική συλλογή υγρού, που δεν προσλαμβάνει στην πρώιμη φάση. Η πρώιμη φάση διαρκεί περίπου 5 min μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού. Εικόνες που λαμβάνονται 10 min μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού μπορεί να μην αναδείξουν σαφώς την έκταση της υμενίτιδας, γιατί η σκιαγραφική ουσία μπορεί να διαχυθεί εντός του αρθρικού υγρού [81]. Αυτή η διάχυση προκαλεί ασαφопоίηση των ορίων του φλεγμαίνοντος αρθρικού υμένα και μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση του όγκου αυτού [80]. Η διεθνής ομάδα OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) ορίζει ως υμενίτιδα μία περιοχή του υμένα με αυξημένο πάχος και αυξημένη πρόσληψη σκιαγραφικού χωρίς όμως να προσδιορίζει το πάχος του φυσιολογικού υμένα [81]. Ο ινώδης pannus, που παρατηρείται στα τελικά στάδια της PA, απεικονίζεται με ελαττωμένη αγγείωση μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού [79]. Ειδικότερα, στις T2 ακολουθίες ο ινώδης pannus απεικονίζεται με ενδιάμεσο

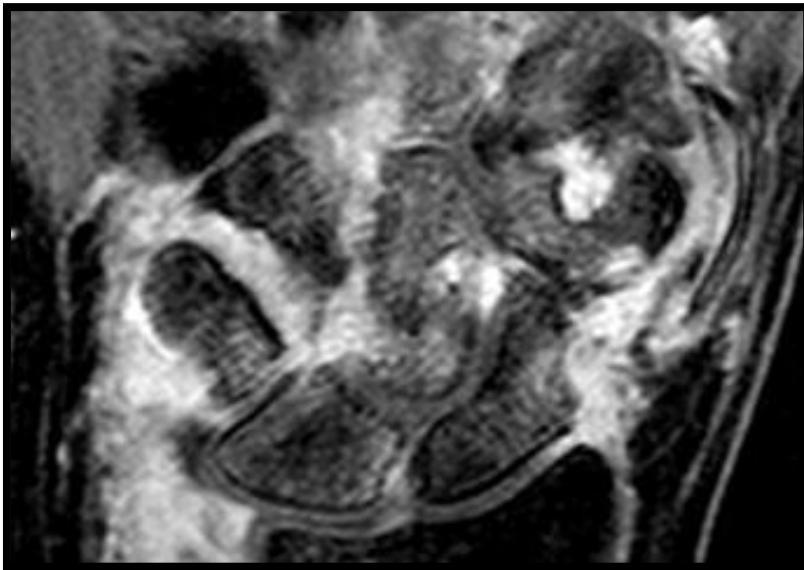
προς χαμηλό σήμα και μπορεί να διαχωριστεί από την οξεία υμενίτιδα και την αρθρική συλλογή υγρού [77].

Η υμενίτιδα μπορεί να εκτιμηθεί με ποσοτικές ή ημιποσοτικές μεθόδους. Με ποσοτικές μεθόδους η φλεγμονώδης δραστηριότητα μπορεί να υπολογιστεί με ποσοτικοποίηση της πρώιμης ενίσχυσης του σήματος μετά από δυναμική χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας [82] [83] [84]. Επίσης ο όγκος του φλεγμαίνοντος αρθρικού υμένα μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με ημιαυτόματες μεθόδους [85] [86]. Αν και ο ποσοτικός έλεγχος θα μπορούσε να αποτελεί μέθοδο αναφοράς λόγω της μεγάλης ακρίβειας των μετρήσεων είναι ιδιαίτερα χρονοβόρος και συνήθως χρησιμοποιείται σε κλινικές και ερευνητικές μελέτες [87].

Οι ημιποσοτικές μέθοδοι βαθμολόγησης του όγκου του αρθρικού υμένα επίσης βασίζονται στην εκτίμηση του ποσού του εμπλουτιζόμενου αρθρικού υμένα και είναι λιγότερο χρονοβόρες σε σχέση με τις ποσοτικές μετρήσεις [88] [89] [90] [91].

Έχουν περιγραφεί διάφορα συστήματα βαθμολόγησης της υμενίτιδας με τη ΜΤ. Με αυτές τις μεθόδους η υμενίτιδα βαθμολογείται είτε σε μία άρθρωση ως σύνολο [90] ή σε πολλαπλές περιοχές της άρθρωσης [88] [89] [92]. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η κατά OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS) [81], που επιτρέπει εκτίμηση της υμενίτιδας σε τρεις περιοχές του καρπού: την άπω κερκιδοωλένια άρθρωση, την κερκιδοκαρπική άρθρωση και τις μεσοκάρπιες, καρπομετακάρπιες και μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις. Η 1^η καρπομετακάρπια και μετακαρποφαλαγγική άρθρωση δεν συμπεριλαμβάνονται στη βαθμολόγηση. Οι αρθρώσεις εκτιμώνται με μία κλίμακα από το 0 μέχρι το 3. Ο βαθμός 0 αντιστοιχεί σε φυσιολογική άρθρωση (χωρίς υμενίτιδα), ο βαθμός 1 σε ήπια υμενίτιδα, ο 2 σε μέτρια και ο 3 σε σοβαρή υμενίτιδα. Οι βαθμοί αντανακλούν τον εκτιμώμενο μέγιστο όγκο του εμπλουτιζόμενου αρθρικού υμένα στην περιοχή που εξετάζεται. Η ΜΤ έχει αποδειχθεί πιο ευαίσθητη μέθοδος από την κλινική εξέταση στην ανάδειξη υμενίτιδας σε ασθενείς με ΡΑ [88] [89]. Ως συνέπεια αυτού, στην κλινική πράξη, η ΜΤ χρησιμοποιείται για να αναδείξει την υποκλινική υμενίτιδα και να γίνει διαχωρισμός των ασθενών με αληθή φλεγμονώδη αρθρίτιδα από τους ασθενείς με μη ειδικό άλγος του χεριού [93]. Η ανεύρεση υμενίτιδας με τη ΜΤ

έχει και προγνωστική αξία για μελλοντική ανάπτυξη διαβρώσεων [88] [89] [94] [83].



Εικόνα 6

Υμενίτιδα. Σε T1 ακολουθία σε μετωπιαίο επίπεδο με καταπίεση του σήματος του λίπους και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού, αναγνωρίζεται με υψηλό σήμα ο εμπλουτιζόμενος κοκκιωματώδης ιστός (pannus) στις αρθρώσεις του καρπού.

B. Οστικό οίδημα

Αν και το οστικό οίδημα είναι ένα μη ειδικό εύρημα και έχει διαπιστωθεί σε τραυματικές, νεοπλασματικές και εκφυλιστικές νόσους, έχει περιγραφεί ως χαρακτηριστικό απεικονιστικό εύρημα στη ΜΤ σε ασθενείς με ΡΑ, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της νόσου [95] [88] [96] [84] [92] [97]. Το οστικό οίδημα αναδεικνύεται ως ασαφώς αφοριζόμενη περιοχή υψηλού σήματος στις STIR ακολουθίες εντός του μυελού των οστών (εικόνα 7). Στις T1 ακολουθίες το οστικό οίδημα εμφανίζει χαμηλό σήμα, ενώ στις T1 ακολουθίες με καταστολή του σήματος του λίπους και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού, απεικονίζεται με υψηλό σήμα, γιατί εμπλουτίζεται, ενώ το σήμα του φυσιολογικού λιπώδους μυελού καταστέλλεται.

Η ομάδα OMERACT ορίζει ως οστικό οίδημα στη ΜΤ μία περιοχή εντός του δοκιδωτού οστού, που έχει ασαφή όρια και χαρακτηριστικά σήματος συμβατά με αυξημένη περιεκτικότητα σε νερό και που μπορεί να βρίσκεται ανεξάρτητα ή να περιβάλλει οστικές διαβρώσεις [81].

Οστικό οίδημα έχει βρεθεί σε 39% - 75% ασθενών με ΡΑ με διάρκεια νόσου μικρότερης του 1 χρόνου [95] [98] [88] [92] [97]. Οστικό οίδημα έχει βρεθεί και σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο [96] [99] [100] [101]. Στην πρώιμη ΡΑ το οστικό οίδημα συνήθως εντοπίζεται στην υποχόνδρια μοίρα του οστού [92]. Αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές στις μετακαρποφαλαγγικές ή εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές αρθρώσεις. Στα οστά του καρπού, που εμφανίζουν πολλές αρθρικές επιφάνειες, το οστικό οίδημα μπορεί να καταλαμβάνει μεγάλο τμήμα του οστού σε κάποια απόσταση από την υποχόνδρια περιοχή. Το οστικό οίδημα θεωρείται ως μία δυνητικά αναστρέψιμη βλάβη [96]. Ιστολογικές μελέτες σε παρασκευάσματα από ολική αρθροπλαστική ασθενών με προχωρημένη ΡΑ, έδειξαν ότι το οστικό οίδημα αντιστοιχεί σε φλεγμονώδη κυτταρική διήθηση και αντιπροσωπεύει οστεΐτιδα [100] [99]. Το οστικό οίδημα θεωρείται ως πολύ πρώιμο στοιχείο φλεγμονής, δεδομένου ότι η παρουσία του συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνων οξείας φάσης (ΤΚΕ και CRP) [87] [102] [93] [103]. Το οστικό οίδημα συσχετίζεται επίσης στενά με τον βαθμό υμενίτιδας και την οστική καταστροφή, ώστε να θεωρείται ως πρόδρομος των οστικών διαβρώσεων [96] [94] [104] [105]. Μελέτες έχουν δείξει ότι η παρουσία οστικού οίδηματος είναι σπάνια όταν απουσιάζει η

υμενίτιδα στην πρώιμη ΡΑ [92]. Ενδιαφέρον αποτελεί ότι σε ασθενείς με αρθραλγίες ή σε υγιείς εξεταζόμενους, που εμφάνισαν ήπιες αλλοιώσεις υμενίτιδας και μικρές οστικές διαβρώσεις, δεν παρατηρήθηκε οστικό οίδημα [97] [106]. Σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης κατά OMERACT, το οστικό οίδημα βαθμολογείται με μία κλίμακα από 0 μέχρι 3, που βασίζεται στον όγκο του οιδήματος. Έτσι, ο βαθμός 0 αντιστοιχεί σε φυσιολογικό οστό (απουσία οιδήματος), ο βαθμός 1=1%-33% (ποσοστό του οστού που εμφανίζει οίδημα), 2=34%-66% και 3=67%-100% αντίστοιχα .



Εικόνα 7

Οστικό οίδημα. Σε μετωπιαία τομή του καρπού, σε STIR ακολουθία, αναδεικνύονται στον μυελό του σκαφοειδούς και μηνοειδούς οστού περιοχές υψηλού σήματος, συμβατές με παρουσία αυξημένου υγρικού περιεχομένου (οστικό οίδημα).

Γ. Οστικές διαβρώσεις

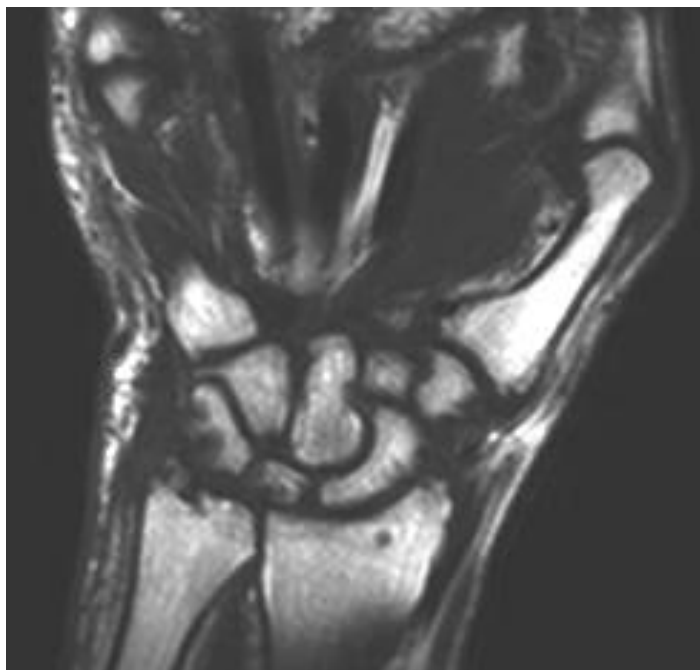
Η ανάδειξη οστικών διαβρώσεων σε ασθενείς με πρώιμη ΡΑ είναι σημαντικό εύρημα, γιατί δηλώνει μη αναστρέψιμη οστική βλάβη [93] [107] [108]. Στις απλές ακτινογραφίες η παρουσία οστικών διαβρώσεων πιθανολογείται όταν δεν διακρίνεται ο οστικός φλοιός (διακοπή της 'λευκής γραμμής' του φλοιού) και οι οστικές δοκίδες απεικονίζονται ακάλυπτες.

Η ΜΤ βοηθά στην ανάδειξη περισσότερων οστικών διαβρώσεων στο χέρι και τον καρπό ασθενών με πρώιμη ΡΑ από ότι οι απλές ακτινογραφίες. Η ΜΤ αναδεικνύει οστικές διαβρώσεις στο 45-72% των ασθενών με διάρκεια νόσου μικρότερης των 6 μηνών [88] [109] συγκρινόμενη με το 8%-40% που αναδεικνύονται με τις απλές ακτινογραφίες [87]. Η ανάδειξη των οστικών διαβρώσεων με τη ΜΤ είναι σημαντική για τη διάγνωση και την πρόγνωση των ασθενών με ΡΑ. Η ΜΤ μπορεί να βοηθήσει στην πρώιμη διάγνωση με την ανάδειξη οστικών διαβρώσεων, που αποτελούν ένα από τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR 1987) [95] [93]. Η παρουσία οστικών διαβρώσεων στην πρώιμη φάση της ΡΑ έχει συσχετιστεί με κακή μακροπρόθεσμη ακτινολογική και λειτουργική έκβαση [107] [108]. Αντιθέτως η απουσία οστικών διαβρώσεων στην ΜΤ, στην πρώιμη φάση της ΡΑ, είναι ενδεικτική μη εξελισσόμενης νόσου. Πράγματι, 82% των ασθενών που δεν εμφάνιζαν οστικές διαβρώσεις στην ΜΤ εισόδου, δεν εμφάνισαν οστικές διαβρώσεις και στις απλές ακτινογραφίες σε επανέλεγχο μετά από 2 χρόνια [89].

Η ομάδα OMERACT ορίζει την οστική διάβρωση ως σαφώς αφοριζόμενη, υπαρθρική οστική αλλοίωση με τυπικούς χαρακτήρες σήματος, η οποία απεικονίζεται σε δύο επίπεδα, με ορατή τουλάχιστον στο ένα επίπεδο, ρήξη του φλοιού [81] (εικόνα 8). Οι χαρακτήρες σήματος είναι οι ακόλουθοι: α) στις T1 ακολουθίες απώλεια του φυσιολογικά χαμηλού σήματος του οστικού φλοιού και απώλεια του φυσιολογικά υψηλού σήματος του μυελού του οστού, εμπλουτισμός μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού και β) υψηλό σήμα στις T2 και STIR ακολουθίες. Ο εμπλουτισμός των οστικών διαβρώσεων αποδεικνύει την παρουσία φλεγμαίνοντος αρθρικού υμένα εντός αυτών και είναι χρήσιμος για την διαφοροδιάγνωση από κύστες, που περιέχουν υγρό [108]. Η αναγκαιότητα της απεικόνισης των διαβρώσεων σε

δύο επίπεδα είναι πολύ σημαντική για την αποφυγή υπερεκτίμησης βλαβών, γιατί υπάρχουν παγίδες από φαινόμενα μερικού όγκου και ανατομικές παραλλαγές [110]. Στα οστά του καρπού, ιδιαίτερα στο μηνοειδές οστό, τρήματα τροφοφόρων αγγείων μπορεί να παρερμηνευτούν ως οστικές διαβρώσεις [110]. Παρομοίως, καταφύσεις συνδέσμων στην παλαμιαία επιφάνεια μπορεί να υποδυθούν και πρέπει να διαχωριστούν από οστικές διαβρώσεις [110]. Οι πρώιμες διαβρώσεις ξεκινούν από τις γυμνές περιοχές της άρθρωσης (που δεν καλύπτονται από αρθρικό χόνδρο), ως αποτέλεσμα της υπερτροφίας του υμένα [79]. Αυτό φαίνεται καλύτερα στις μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις [92], όπου εκεί υπάρχει αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης τόσο υμενίτιδας όσο και οστικής διάβρωσης, στο κερκιδικό χείλος, στην πρώιμη PA [111]. Σε μία πρόσφατη μελέτη ανεδείχθησαν μικρές, τύπου οστικών διαβρώσεων αλλοιώσεις, ορατές σε δύο επίπεδα, στο 2% των μετακαρπίων και των οστών του καρπού σε υγιείς εξεταζόμενους [106]. Σε αντίθεση όμως με τις ενεργείς οστικές διαβρώσεις της PA, αυτές δεν εμπλουτίζονταν μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού και δεν σχετίζονταν με οστικό οίδημα [106]. Για αυτό η διάγνωση της PA δεν μπορεί να βασιστεί στην παρουσία μιας ή δύο οστικών διαβρώσεων, αλλά μπορεί να στοιχειοθετηθεί αν αυτές απεικονίζονται σε δύο επίπεδα, εμπλουτίζονται μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού και συνυπάρχουν με οξεία υμενίτιδα ή οστικό οίδημα [93]. Σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης των οστικών διαβρώσεων κατά OMERACT, τα οστά του καρπού, το άπω άκρο της κερκίδας και της ωλένης και οι βάσεις των μετακαρπίων εκτιμώνται ξεχωριστά το καθένα [96]. Οι οστικές διαβρώσεις βαθμολογούνται με μία κλίμακα από το 0 μέχρι το 10, που βασίζεται στον όγκο της διάβρωσης (σε ποσοστά του 10%), στο εκτιμώμενο κάθε φορά οστό. Έτσι, 0=φυσιολογικό οστό (δεν υπάρχει διάβρωση), 1=1%-10% του οστού ελέγχεται διαβρωμένο, 2=11%-20% του οστού ελέγχεται διαβρωμένο και ούτω καθεξής. Τα μακρά οστά όπως τα μετακάρπια, εκτιμώνται από την αρθρική επιφάνεια μέχρι σε βάθος 1 cm, ενώ τα οστά του καρπού εκτιμώνται στο σύνολό τους. Οι οστικές διαβρώσεις μπορεί να είναι δύσκολο να διαχωριστούν από εστίες οστικού οιδήματος, ιδιαίτερα στις T1 ακολουθίες, όπου και οι δύο απεικονίζονται με χαμηλό σήμα. Τόσο το οστικό οίδημα όσο και οι διαβρώσεις εμφανίζουν υψηλό σήμα στις T2 και STIR ακολουθίες και

εμπλουτίζονται μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού, αν οι διαβρώσεις περιέχουν ενεργό φλεγμονώδη υμένα, αλλά οι διαβρώσεις τείνουν να έχουν σαφώς αφοριζόμενα όρια και ρήξη του φλοιού [81], αλλά μερικές φορές η παρουσία οστικού οιδήματος πέριξ αυτών δυσχεραίνει τον διαχωρισμό μεταξύ των δύο βλαβών.



Εικόνα 8. Οστικές διαβρώσεις.

Σε T1 ακολουθία, μετωπιαίο επίπεδο, στο ύψος του καρπού, παρατηρούνται μικρές, υποχόνδριες διαβρώσεις στην στυλοειδή απόφυση της ωλένης και της κερκίδας και στα οστά του καρπού, ιδιαίτερα στο πυραμοειδές οστό. Οι οστικές διαβρώσεις εμφανίζουν χαμηλό σήμα σε σχέση με το φυσιολογικό μυελό (κυρίως λιπώδη μυελό) των οστών που έχει υψηλό σήμα.

Δ. Τενοντοελυτρίτιδα

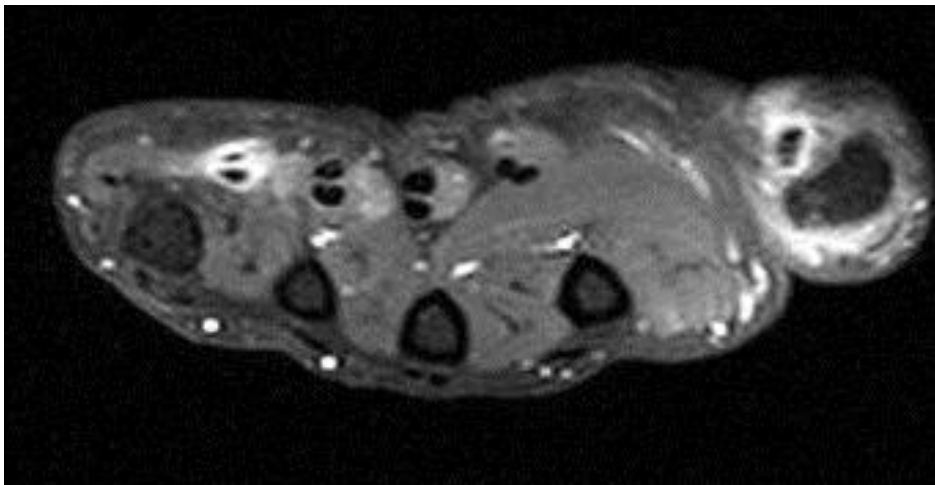
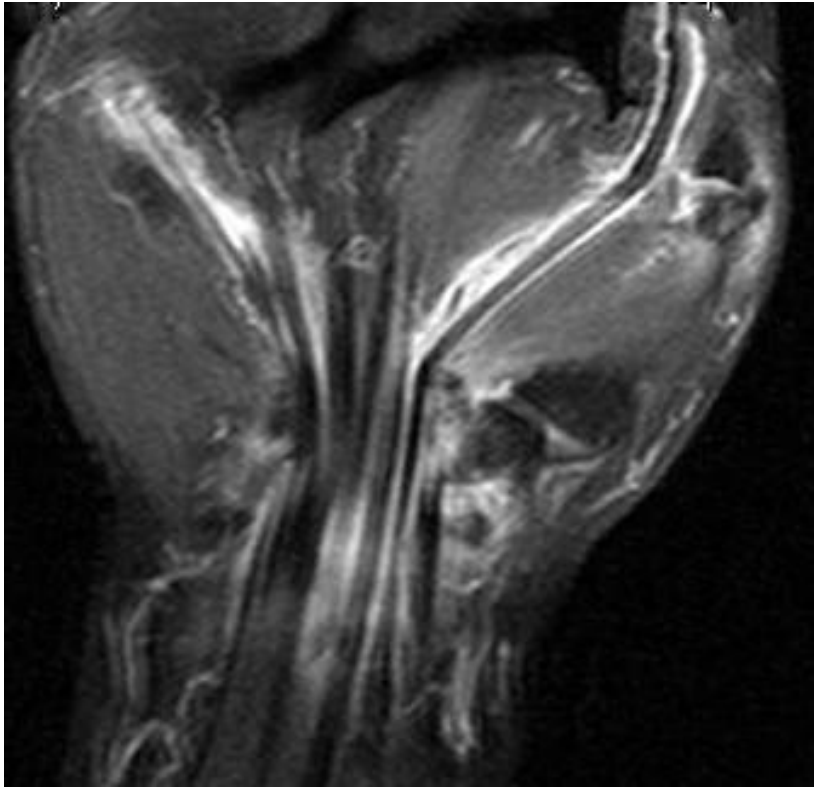
Η τενοντοελυτρίτιδα των άκρων χεριών είναι ένα συχνό εύρημα στην πρώιμη ΡΑ [112]. Τα απεικονιστικά ευρήματα της τενοντοελυτρίτιδας στη ΜΤ είναι η παρουσία υγρού στο τενόντιο έλυτρο, η αύξηση του πάχους ή ο εμπλουτισμός του υμένα στο τενόντιο έλυτρο ή και τα δύο [112] [113] [114] [113, 115] (εικόνες 9, 10). Μικρές ποσότητες υγρού υπάρχουν συνήθως στα τενόντια έλυτρα του καρπού σε υγιείς ανθρώπους, ιδιαίτερα στα διαμερίσματα των εκτεινόντων. Είναι δύσκολο να διαχωρίσει κανείς το φυσιολογικό υγρό από την τενοντοελυτρίτιδα σε μερικούς ασθενείς με πρώιμη ΡΑ καθώς και η τενοντοελυτρίτιδα μπορεί να προσβάλει μόνο μερικά διαμερίσματα και φείδεται των υπολοίπων. Όταν η διάμετρος του υγρού στο τενόντιο έλυτρο είναι μικρότερη από τη διάμετρο του αντίστοιχου τένοντα, το υγρό θα πρέπει να θεωρηθεί φυσιολογικό [113]. Παρομοίως μερικοί συγγραφείς θεωρούν ότι το φυσιολογικό υγρό σε ένα τενόντιο έλυτρο έχει πάχος μικρότερο του 1 mm [114]. Όπως και με τον εμπλουτισμό του αρθρικού υμένα, ο εμπλουτισμός του τενόντιου ελύτρου θεωρείται ειδικό εύρημα της τενοντοελυτρίτιδας και η χρήση T1 ακολουθιών με καταπίεση του σήματος του λίπους αναδεικνύει καλύτερα την έκταση της φλεγμονής του τενοντίου ελύτρου [91] [112] [115]. Στην τενοντοελυτρίτιδα των άκρων χεριών και καρπών δόθηκε μικρότερη προσοχή στη βιβλιογραφία από ότι σε άλλα απεικονιστικά ευρήματα της ΜΤ όπως η υμενίτιδα, οι διαβρώσεις και το οστικό οίδημα και δεν υπάρχει ορισμός της τενοντοελυτρίτιδας από την ομάδα OMERACT. Τα ραχιαία διαμερίσματα των εκτεινόντων του καρπού προσβάλλονται συχνότερα από ότι τα παλαμιαία στην πρώιμη ΡΑ [112]. Η τενοντοελυτρίτιδα είναι κλινικά σημαντική στην πρώιμη ΡΑ για δύο λόγους. Πρώτον, η υμενίτιδα και η τενοντοελυτρίτιδα αντιπροσωπεύουν την ίδια παθολογία και σε μερικούς ασθενείς με πρώιμη ΡΑ η τενοντοελυτρίτιδα υπερισχύει της υμενίτιδας και για αυτό οι δύο αυτές καταστάσεις θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν μαζί στην εκτίμηση του βαθμού της φλεγμονής σε έναν ασθενή [115]. Δεύτερον, η ραχιαία τενοντοελυτρίτιδα του καρπού σχετίζεται με ρήξη τενόντων [112] [114]. Η ρήξη τένοντα έχει συσχετιστεί με διήθηση του τένοντα από την φλεγμονή του τενοντίου ελύτρου και από την τριβή του τένοντα στα χείλη του διαβρωμένου οστού [77] [112]. Φλεγμονώδεις αλλοιώσεις που αντιπροσωπεύουν

τενοντίτιδα μπορεί επίσης να υπάρχουν στον ίδιο τον τένοντα και απεικονίζονται στη ΜΤ με υψηλό σήμα στις T1 και T2 ακολουθίες [112] [114]. Η τενοντίτιδα εμφανίζεται συχνά κοντά σε περιοχές με τενοντοελυτρίτιδα. Πάχυνση, λέπτυνση και πλήρης διακοπή της συνέχειας των τενόντων στην ΜΤ είναι ενδεικτικά ευρήματα μερικής ή πλήρους ρήξης. Αν και η μερική ή πλήρης ρήξη των τενόντων δεν αποτελεί συχνό πρόβλημα στην πρώιμη ΡΑ σε μια σειρά 43 ασθενών με ΡΑ διάρκειας νόσου μικρότερης των 4 ετών, η ΜΤ ανέδειξε μερική ρήξη τενόντων σε ποσοστό 8% των ασθενών και πλήρη ρήξη σε 3% [114].

Σε ασθενείς με σπονδυλαρθροπάθεια με προσβολή των περιφερικών αρθρώσεων, όπως στην ψωριασική αρθρίτιδα, που παρουσιάζουν πολυαρθρίτιδα, μπορεί να υπάρξει πρόβλημα στη διαφορική διάγνωση από ΡΑ. Τα ευρήματα στις απλές ακτινογραφίες που μπορούν να βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση της ψωριασικής αρθρίτιδας από τη ΡΑ είναι: α) λιγότερο συχνή περιαρθρική οστεοπενία και διαβρώσεις, β) παρουσία οστικών προσεκβολών, ακροοστεολύσεων και αγκυλώσεων και γ) εκτεταμένη προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων. Συχνά όμως οι απλές ακτινογραφίες είναι φυσιολογικές στα αρχικά στάδια [116] [117]. Η κατανομή των αλλοιώσεων στην ψωριασική αρθρίτιδα στο άκρο χέρι μπορεί επίσης να διαφέρει από την ΡΑ, με δύο ή τρία δάκτυλα να προσβάλλονται στην ψωριασική αρθρίτιδα και να φεΐδονται τα υπόλοιπα, ενώ στην ΡΑ υπάρχει τάση να προσβάλλονται ομοιόμορφα όλες οι μετακαρποφαλαγγικές ή εγγύς φαλαγγικές αρθρώσεις. Το χαρακτηριστικό εύρημα των περιφερικών σπονδυλαρθροπαθειών είναι η ενθεσίτιδα, η φλεγμονή του οστού στις θέσεις κατάφυσης των τενόντων, συνδέσμων και του αρθρικού θυλάκου. Έτσι, κάποιοι συγγραφείς πιστεύουν ότι οι περισσότερες αρθρικές αλλοιώσεις αποτελούν συνέπεια της ενθεσίτιδας [117] [118].

Τα απεικονιστικά ευρήματα της ΜΤ στην ενθεσίτιδα περιλαμβάνουν διάχυτο οστικό οίδημα γειτονικά της ένθεσης και οξείες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις των μαλακών μορίων σε αυτή τη θέση [118] [119] [120]. Άλλα απεικονιστικά ευρήματα της ΜΤ στην ψωριασική αρθρίτιδα αποτελούν : α) η περιοστίτιδα, με πάχυνση και εμπλουτισμό του περιοστέου και β) οι αλλοιώσεις οστικού οιδήματος στην διάφυση των φαλάγγων, σε απόσταση από το υποχόνδριο οστό και την θέση κατάφυσης του αρθρικού θυλάκου [120]. Σε ασθενείς με ΡΑ

το οστικό οίδημα συνήθως εντοπίζεται στο υποχόνδριο οστό κοντά στον χόνδρο και είναι λιγότερο εκτεταμένο από ότι στους ασθενείς με περιφερική σπονδυλαρθροπάθεια. Η υμενίτιδα δεν είναι κυρίαρχο εύρημα και προσβάλλεται το έλυτρο των καμπτήρων τενόντων στις περιφερικές σπονδυλαρθροπάθειες σε αντίθεση με την ΡΑ, όπου προσβάλλονται κυρίως οι εκτείνοντες τένοντες του χεριού [116] [117] [119] [120] .



Εικόνες 9, 10. Τενοντοελυτρίτιδα

Σε εικόνες T1 ακολουθίας με καταπίεση του σήματος του λίπους και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού σε μετωπιαίο επίπεδο (εικόνα 9) και σε εγκάρσιο (εικόνα 10) παρατηρείται πάχυνση και εμπλουτισμός του ελύτρου των καμπτήρων τενόντων

Ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας στην πρώιμη PA

Η μαγνητική τομογραφία (MT) μπορεί να παίξει έναν σημαντικό ρόλο στη διάγνωση της PA και να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση της πρώιμης αρθρίτιδας. Προτάθηκε να συμπεριληφθεί στα διαγνωστικά κριτήρια για τη PA του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR), η παρουσία στη MT αμφοτερόπλευρης υμενίτιδας των αρθρώσεων του καρπού, των μετακαρποφαλαγγικών και εγγύς φαλαγγικών αρθρώσεων. Σε μία μελέτη που έγινε σε 50 ασθενείς με αρθραλγίες των χεριών, το απεικονιστικό αυτό κριτήριο είχε ειδικότητα 94% και ευαισθησία 96% για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της PA. Η συμπερίληψη του κριτηρίου αύξησε την ευαισθησία των ACR κριτηρίων από 77% σε 96% [121].

Σε μία άλλη μελέτη που συνέκρινε τη διαγνωστική ικανότητα της παρουσίας anti-CCP αντισωμάτων με τη διαγνωστική ικανότητα της MT για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της PA σε μία ομάδα ασθενών με πρώιμη αρθρίτιδα, οι οποίοι παρουσίαζαν το λιγότερο τρία από τα τέσσερα ACR κριτήρια με απουσία του ρευματοειδή παράγοντα, οζιδίων και διαβρώσεων, προτάθηκε η παρουσία υμενίτιδας και οστικών διαβρώσεων ή οστικού οιδήματος στη MT του άκρου χεριού και καρπού ως διαγνωστικό κριτήριο για τη PA. Το κριτήριο αυτό είχε ειδικότητα 78% και ευαισθησία 100% για τη διάγνωση της PA [95].

Αν και τα αποτελέσματα αυτά είναι πολλά υποσχόμενα, δεν έχει βρεθεί ακόμη ποια είναι η θέση της MT στη διάγνωση της PA και στην διαφορική διάγνωση της πρώιμης αρθρίτιδας.

Υπάρχουν πολλές κλινικές περιπτώσεις στις οποίες η MT θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της φλεγμονής των αρθρώσεων, όπως είναι η πρώιμη αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα, η υποκλινική υμενίτιδα καθώς και ο έλεγχος του θεραπευτικού αποτελέσματος [87] [93].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί σε ασθενείς με πολύ πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα:

ΜΕΛΕΤΗ 1: ο επιπολασμός και η βαρύτητα των απεικονιστικών ευρημάτων της μαγνητικής τομογραφίας του πλέον πάσχοντος άκρου χεριού και να συγκριθούν με την πρώιμη και εγκατεστημένη νόσο και

ΜΕΛΕΤΗ 2: το θεραπευτικό αποτέλεσμα της χορήγησης συμβατικών τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων σε ασθενείς με πολύ πρώιμη ΡΑ και να το συγκρίνουμε με ασθενείς με μεγαλύτερη διάρκεια νόσου.

Έως τη συγγραφή αυτής της διατριβής δεν υπήρχαν, όσο μπορούμε να γνωρίζουμε, μελέτες που να εκτιμούν την προσβολή του άκρου χεριού σε ασθενείς με πολύ πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (με διάρκεια νόσου μικρότερης των 3 μηνών) ή που να συσχετίζουν την διάρκεια της νόσου με τα ευρήματα της ΜΤ (οστικό οίδημα, υμενίτιδα και διαβρώσεις) πριν και μετά την θεραπεία με συμβατικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs).

ΜΕΛΕΤΗ 1

Η χρησιμότητα της μαγνητικής τομογραφίας του άκρου χεριού στην διάγνωση της πολύ πρώιμης ρευματοειδούς αρθρίτιδας

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ασθενείς

Από τον Μάρτιο του 2006, έως τον Δεκέμβριο του 2007, μελετήθηκαν προοπτικά και μετά από γραπτή συναίνεση, 62 ασθενείς με ΡΑ, σύμφωνα με τα νέα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας 2010 [37]. Από τους 62 αυτούς ασθενείς 5 αποκλείστηκαν, οι 3 επειδή έπαιρναν μεθοτρεξάτη και οι 2 επειδή έπαιρναν πρεδνιζόνη από το στόμα και έτσι τελικά στην μελέτη 1 συμπεριλήφθησαν 57 ασθενείς.

Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει στο παρελθόν τροποποιητικά της νόσου φάρμακα. Περιλήφθηκαν 37 γυναίκες και 20 άντρες, ηλικίας 17-83 ετών (μέση τιμή 57.52 ± 15.82 έτη).

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, ανάλογα με την διάρκεια της νόσου. Στην **Ομάδα 1** συμπεριλήφθησαν 26 ασθενείς με πολύ πρώιμη νόσο (διάρκεια νόσου < 3μήνες), στην **ομάδα 2** συμπεριλήφθησαν 18 ασθενείς με πρώιμη νόσο (διάρκεια νόσου < 12 μήνες) και στην **ομάδα 3** συμπεριλήφθησαν 13 ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο (διάρκεια νόσου > 12 μήνες). Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Στην παρούσα μελέτη όλοι οι ασθενείς εκτιμήθηκαν πριν την έναρξη θεραπείας με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα. Ο απεικονιστικός έλεγχος των ασθενών με PA στην αρχή της νόσου, είναι σημαντικός, γιατί οι αλλοιώσεις που θα σημειωθούν είναι πιθανό να επηρεάσουν την έκβαση της νόσου. Επιπροσθέτως, τα ευρήματα δεν επηρεάζονται από δευτερογενή φαινόμενα, όπως ελάττωση της φλεγμονής λόγω της θεραπείας με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα. Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε ιστορικό χρόνιων επαναλαμβανόμενων κακώσεων, τραύματος, οστεομυελίτιδας ή άλλων αιτίων οστικού οιδήματος.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία 57 ασθενών με πολύ πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΠΠΡΑ) (διάρκεια νόσου < 3 μήνες), πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΠΡΑ) (διάρκεια νόσου > 3 μήνες), και εγκατεστημένη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΕΡΑ) (διάρκεια νόσου > 12 μήνες)

Παράμετροι	ΠΠΡΑ (αρ=26)	ΠΡΑ (αρ=18)	ΕΡΑ (αρ=13)
Ηλικία (έτη)	56.15 ±16.58*	61.86 ±15.61*	60.40 ±10.57*
Γυναίκες/άντρες	16/10	13/5	8/5
Διάρκεια νόσου (μήνες)	1.65±0.89*	7.83±3.29*	33.30±4.28*
DAS-28	5.55±1.2*	5.25±0.86*	5.50±1*
CRP	24.54±10.50*	17.66±11.62*	20.71±10.80*
Θετικότητα RF	19/26	12/18	9/13
Θετικότητα antiCCP	18/26	12/18	9/13

*Οι τιμές αντιπροσωπεύουν τη μέση τιμή (±σταθερή απόκλιση).

Κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος

Κάθε ασθενής υπεβλήθη σε πλήρη κλινική εξέταση. Στις κλινικές παραμέτρους περιλαμβάνονται: διάρκεια πρωινής δυσκαμψίας (min), συσφιγκτική ικανότητα (mm Hg), συνολικός αριθμός αρθρώσεων με ευαισθησία ή διόγκωση, αριθμός οίδηματωδών αρθρώσεων, αριθμός ευαίσθητων αρθρώσεων και βαθμός πόνου [σε αναλογική κλίμακα - visual analog scale (VAS)] (cm).

Στις εργαστηριακές παραμέτρους περιλαμβάνονται : αιματοκρίτης (Ht), αιμοσφαιρίνη (Hb), C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), C3, C4, ANA, ρευματοειδή παράγοντα (RF) και anti-CCP. Για την εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου, υπολογίστηκε το DAS-28 (Disease Activity Score for 28 joints) [63].

Απεικονιστικός έλεγχος

Όλες οι εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν στον ίδιο Μαγνητικό Τομογράφο ισχύος 1.5 Tesla (Gyrosan ACS NT, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) με τη χρήση επιφανειακού πηνίου (FOV: 20 cm, μήτρα 256 x 256).

Ο ασθενής τοποθετούνταν σε πρηνή θέση με την υπό εξέταση (πλέον πάσχουσα) άκρα χείρα σε έκταση πάνω από την κεφαλή και προς τη μέση γραμμή. Ο λόγος που η εξέταση με τη ΜΤ στους ασθενείς με ΡΑ έγινε στην πλέον πάσχουσα άκρα χείρα και όχι σε άλλη προσβεβλημένη άρθρωση, ήταν γιατί η προσβολή των άκρων χειρών είναι συχνή στην πρώιμη ΡΑ και επίσης η βαρύτητα των αλλοιώσεων στο άκρο χέρι αντανακλά το συνολικό φορτίο της νόσου.

Το **πρωτόκολλο εξέτασης** αποτελούνταν από τις εξής ακολουθίες:

- i) σε στεφανιαίο και σε εγκάρσιο επίπεδο STIR ακολουθίες με 2500,60,160 (repetition time, ms / inversion time ms/echo time, ms), πάχος τομής 3 mm και μεσοδιάστημα (gap) 0.3,
- ii) σε στεφανιαίο επίπεδο T1 spin-echo ακολουθίες με 500, 16 (repetition time, ms/echo time, ms), πάχος τομής 3 mm και μεσοδιάστημα (gap) 0.3 και

iii) σε στεφανιαίο επίπεδο T1 spin-echo ακολουθίες με καταπίεση του σήματος του λίπους με 500,16 (repetition time, ms/echo time, ms), πάχος τομής 3 mm και μεσοδιάστημα (gap) 0.3 πριν την ενδοφλέβια χορήγηση και σε στεφανιαίο και εγκάρσιο επίπεδο μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 0.1 mmol/kg Gd-DTPA.

Η χορήγηση σκιαγραφικού διενεργήθηκε σε φλέβα του αντίθετου από το εξεταζόμενο άνω άκρου. Η διάχυση του σκιαγραφικού εντός της αρθρικής κοιλότητας αποφεύχθηκε στις ακολουθίες σε στεφανιαίο επίπεδο, καθώς η διάρκεια της ακολουθίας μετά την χορήγηση σκιαγραφικού ήταν 2.5 min.

Η προσβολή του άκρου χεριού εκτιμήθηκε με δύο μεθόδους:

α) μια **ογκομετρική** μέθοδο (ANALYZE) για την εκτίμηση του οστικού οιδήματος και της υμενίτιδας [55] και

β) μια **ημιποσοτική** μέθοδο (OMERACT RA MRI scoring system) για την εκτίμηση του οστικού οιδήματος, της υμενίτιδας και των διαβρώσεων [122] [123]. Οι οστικές διαβρώσεις, λόγω του μικρού μεγέθους τους, εκτιμήθηκαν μόνο με την μέθοδο OMERACT.

Η εκτίμηση όλων των μαγνητικών τομογραφιών έγινε από έναν ακτινολόγο, που δεν γνώριζε την ταυτότητα του ασθενούς, την κλινική κατάσταση και τη διάρκεια νόσου.

α) ογκομετρική μέθοδος

Με αυτή τη μέθοδο μετράται ο συνολικός όγκος του φλεγμονώδους υμένα (υμενίτιδας) και ο συνολικός όγκος του οστικού οιδήματος.

Η εκτίμηση του οστικού οιδήματος και της υμενίτιδας με την ογκομετρική μέθοδο έγινε με το πρόγραμμα Analyse 4.0 software (Biomedical Imaging Resources, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA).

Σε προηγούμενες μελέτες εκτιμήσαμε τον συνολικό όγκο του αρθρικού υμένα σε ασθενείς με ανθεκτική PA [55, 124]. Στην παρούσα μελέτη μετρήθηκε εκτός από το συνολικό όγκο του παθολογικού υμένα και ο συνολικός όγκος του οστικού οιδήματος.

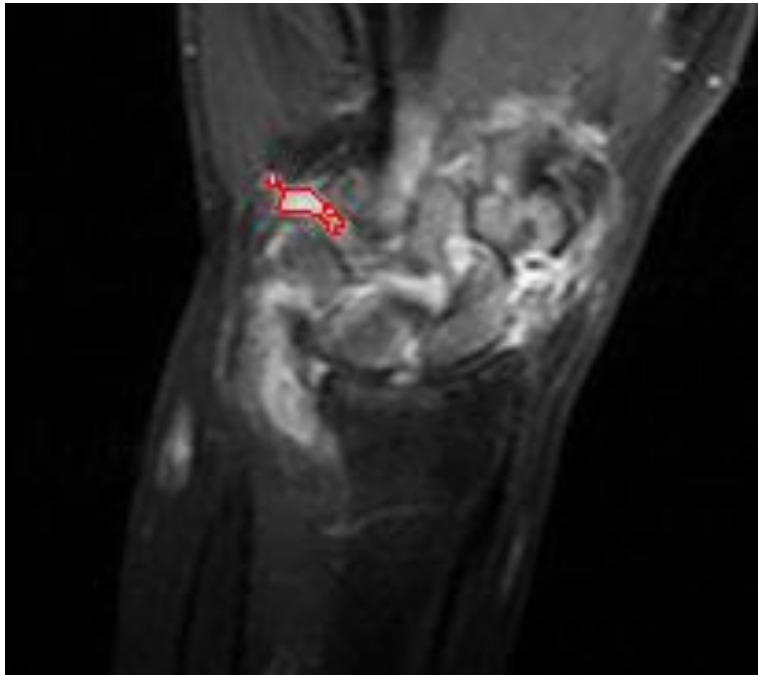
Τεχνική : Οι επιφάνειες με οστικό οίδημα (που εκτιμάται στις STIR ακολουθίες) και οι επιφάνειες με υμενίτιδα (που εκτιμάται στις T1 ακολουθίες, με

καταπίεση του σήματος του λίπους και μετά ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού) περιγράφονται χωριστά, στις αντίστοιχες εικόνες, με τη βοήθεια του εργαλείου Auto Trace του προγράμματος: ο χειριστής επιλέγει ένα σημείο εντός της δομής ενδιαφέροντος και το πρόγραμμα αυτόματα εμφανίζει κλίμακα με τιμές έντασης σήματος πέριξ της τιμής έντασης σήματος του σημείου που επιλέχθηκε (εικόνα 11).

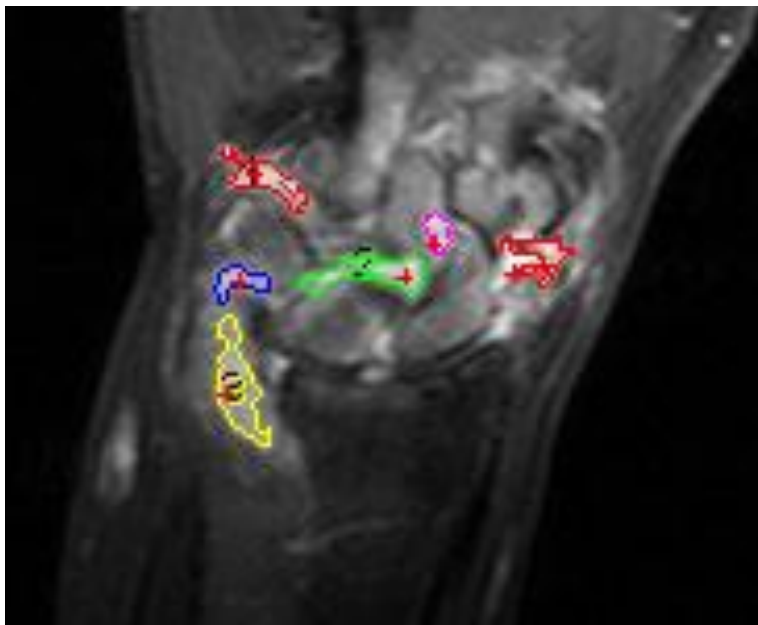
Με την κατάλληλη προσαρμογή τιμών έντασης σήματος στη κλίμακα, όλα τα σημεία της υπό εξέταση δομής πέριξ του σημείου που επιλέχθηκε και με ένταση σήματος εντός των ορίων της κλίμακας αυτομάτως περιγράφονται από το πρόγραμμα (εικόνα 12).

Σε περιπτώσεις που η περιοχή που περιγράφηκε περιλαμβάνει και τμήματα έξω από την εξεταζόμενη δομή, ή το περίγραμμα είχε διασπαστεί σε κάποιο σημείο, ο χειριστής έχει τη δυνατότητα να καθορίσει όρια, ώστε να περιγράψει μόνο την δομή ενδιαφέροντος. Στον υπολογισμό του συνολικού όγκου του οστικού οιδήματος και του συνολικού όγκου του φλεγμονώδους αρθρικού υμένα (υμενίτιδας) χρησιμοποιήθηκαν όλες οι στεφανιαίες τομές των ακολουθιών που απεικονίζονταν το οίδημα και η υμενίτιδα. Το εμβαδό του οιδήματος ή της υμενίτιδας από όλες τις τομές αθροίζεται και το σύνολο πολλαπλασιάζεται με το πάχος της τομής της ακολουθίας (αφού ληφθεί υπ' όψιν και το πάχος του ενδιαμέσου μεταξύ των τομών διαστήματος), προκειμένου να εξαχθεί ο συνολικός όγκος του οστικού οιδήματος και της υμενίτιδας [55].

Σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η ακριβής μέτρηση του συνολικού όγκου της παθολογικής βλάβης (υμενίτιδας ή οστικού οιδήματος), η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Μειονέκτημα αποτελεί η αδυναμία μέτρησης των οστικών διαβρώσεων με αυτή τη μέθοδο, επειδή οι οστικές διαβρώσεις αφ' ενός είναι πολύ μικρές βλάβες και αφ' ετέρου εμφανίζουν ποικιλία σημάτων ανάλογα με την αγγειοβρίθεια και την χρονιότητά τους. Επιπλέον, οι μετρήσεις με την ογκομετρική μέθοδο απαιτούν τον κατάλληλο εξοπλισμό (υπολογιστή, πρόγραμμα, δεδομένα σε ηλεκτρονική μορφή) και απαιτούν πολύ χρόνο, που τις καθιστά δύσκολα εφαρμόσιμες στην καθημερινή πράξη.



Εικόνα 11



Εικόνα 12

Εικόνες 11,12. Ογκομετρική μέθοδος μέτρησης υμενίτιδας (Analyze)

Με τη βοήθεια του εργαλείου Auto Trace περιγράφεται η περιοχή της υμενίτιδας (εικόνα 11) και μετά αυτόματα οι περιοχές που βρίσκονται με παραπλήσιες τιμές έντασης σήματος (εικόνα 12)

β) ημιποσοτική μέθοδος

Οι εικόνες βαθμολογήθηκαν με την ημιποσοτική μέθοδο OMERACT RA MRI scoring system [122] [123]. Η μέθοδος αυτή έχει επικρατήσει τα τελευταία χρόνια στην βαθμολόγηση των αλλοιώσεων της PA στην MT του άκρου χεριού. Υπάρχει δημοσιευμένος άτλαντας αναφοράς με παραδείγματα για την βαθμολόγηση του οστικού οίδηματος, των οστικών διαβρώσεων και της υμενίτιδας και διευκρινήσεις /ορισμοί των αλλοιώσεων.

Σύμφωνα με τις διευκρινήσεις του συστήματος βαθμολόγησης κατά OMERACT,

i) το **οστικό οίδημα** είναι μία αλλοίωση εντός του σπογγώδους οστού, που μπορεί να βρίσκεται ανεξάρτητα ή να περιβάλλει οστικές διαβρώσεις, με ασαφή όρια και χαρακτήρες σήματος συμβατούς με αυξημένη περιεκτικότητα σε νερό (υψηλό σήμα σε T2 ακολουθίες με καταπίεση του σήματος του λίπους ή STIR ακολουθίες και χαμηλό σήμα σε T1 ακολουθίες (εικόνες 13,14)

ii) η **οστική διάβρωση** είναι μία οστική αλλοίωση σε άμεσα υπαρθρική θέση και με σαφή όρια, που αναδεικνύεται σε δύο κάθετα μεταξύ τους επίπεδα και έχει προκαλέσει ρήξη του φλοιού, η οποία να είναι ορατή σε ένα τουλάχιστον επίπεδο. Η οστική διάβρωση έχει τυπικούς χαρακτήρες σήματος: στις T1 ακολουθίες εμφανίζει απώλεια του φυσιολογικά χαμηλού σήματος του φλοιού και απώλεια του φυσιολογικά υψηλού σήματος του δοκιδωτού οστού (εικόνες 15, 16).

Άμεσα, μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού, εμπλουτισμός της οστικής διάβρωσης υποδηλώνει την παρουσία ενεργού, αγγειοβριθούς φλεγμονώδους ιστού (pannus) στην διάβρωση (εικόνες 17 α,β).

iii) η **υμενίτιδα** χαρακτηρίζεται από πάχυνση του αρθρικού υμένα και εμπλουτισμό αυτού μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού (εικόνα 18, 19).

Το οστικό οίδημα εκτιμήθηκε σε στεφανιαίες και εγκάρσιες STIR ακολουθίες και οι οστικές διαβρώσεις και η υμενίτιδα σε στεφανιαίες και εγκάρσιες T1 ακολουθίες με καταπίεση του σήματος του λίπους και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού.

Οι αρθρώσεις του καρπού και οι μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις βαθμολογήθηκαν χωριστά για οστικό οίδημα και για διαβρώσεις. Η κλίμακα

βαθμολόγησης για το οστικό οίδημα ήταν 0-3 και για τις διαβρώσεις 0-10 και βασίζονταν στο ποσοστό του παθολογικού οστού σε σχέση με το συνολικό όγκο του υπό εκτίμηση οστού, σε όλες τις τομές που απεικονίζονταν (Εικόνα 20) .

Η κλίμακα βαθμολόγησης για την υμενίτιδα ήταν 0-3, με 0=φυσιολογικό (όχι υμενίτιδα) και 1 με 3 (ήπια, μέτρια και σοβαρή υμενίτιδα) (Σχήμα 2).

Προσοχή εδόθη για να μην θεωρηθούν ως διαβρώσεις περιοχές από φαινόμενα μερικού όγκου ή καταφύσεις τενόντων ή συνδέσμων [96] (Εικόνα 21).



Εικόνα 13



Εικόνα 14

Εικόνες 13,14. Οστικό οίδημα.

Με υψηλό σήμα απεικονίζεται το οστικό οίδημα (βέλη) σε εικόνες STIR ακολουθίας σε μετωπιαίο επίπεδο σε δύο διαφορετικούς ασθενείς .

Εικόνα 13: στο 1^ο μετακάρπιο οστό και στο μείζον πολύγωνο,

Εικόνα 14: στα οστά του καρπού και στη βάση του 2^{ου} και 3^{ου} μετακαρπίου οστού



Εικόνα 15



Εικόνα 16

Εικόνες 15,16. Οστικές διαβρώσεις

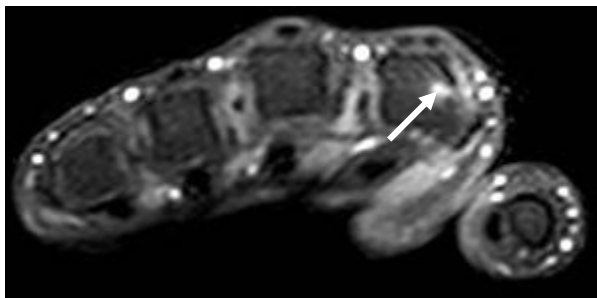
Με χαμηλό σήμα απεικονίζονται οι οστικές διαβρώσεις (βέλη) σε T1 ακολουθία σε μετωπιαίο επίπεδο σε δύο διαφορετικούς ασθενείς.

Εικόνα 15: στην κεφαλή του 2^{ου} και 3^{ου} μετακαρπίου οστού και

Εικόνα 16: στο μηνοειδές οστό (βέλη)



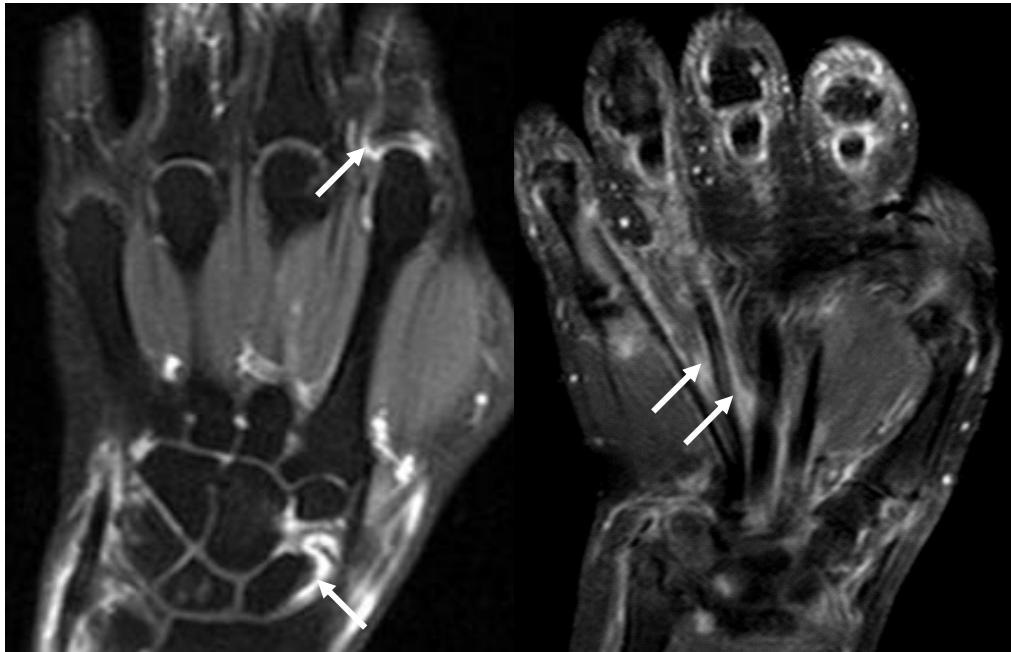
Εικόνα 17α



Εικόνα 17β

Εικόνες 17 α, β. Εμπλουτισμός οστικής διάβρωσης.

Σε εικόνες T1 ακολουθίας με καταπίεση του σήματος του λίπους και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού και σε δύο επίπεδα (α) σε μετωπιαίο και (β) σε εγκάρσιο επίπεδο, ελέγχεται οστική διάβρωση, που εμπλουτίζεται (βέλη)



Εικόνα 18

Εικόνα 19

Εικόνες 18, 19. Υμενίτιδα - τενοντοελυτρίτιδα

Σε εικόνες T1 ακολουθίας με καταπίεση του σήματος του λίπους και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού σε μετωπιαίο επίπεδο σε δύο διαφορετικούς ασθενείς

Εικόνα 18: ελέγχεται πάχυνση και εμπλουτισμός του αρθρικού υμένα στην 2^η ΜΚΦ άρθρωση και στον καρπό (υμενίτιδα) και

Εικόνα 19: ελέγχεται πάχυνση και εμπλουτισμός του τενοντίου ελύτρου των καμπτήρων τενόντων του καρπού (τενοντοελυτρίτιδα) (βέλη)

ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΤΑ ΟΜΕΡΑCT

ΟΝΟΜΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ
ΗΜ/ΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ
ΑΜ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

Βαθμολόγηση υμενίτιδας

	ΜΚΦ ΑΡΘΡΩΣΕΙΣ			
	2η	3η	4η	5η
Υμενίτιδα(0-3)				

	κερκιδωλένια	κερκιδοκαρπική	αρθρώσεις καρπού - ΚΜΚ
Υμενίτιδα(0-3)			

Βαθμολόγηση οστικού οιδήματος και διαβρώσεων

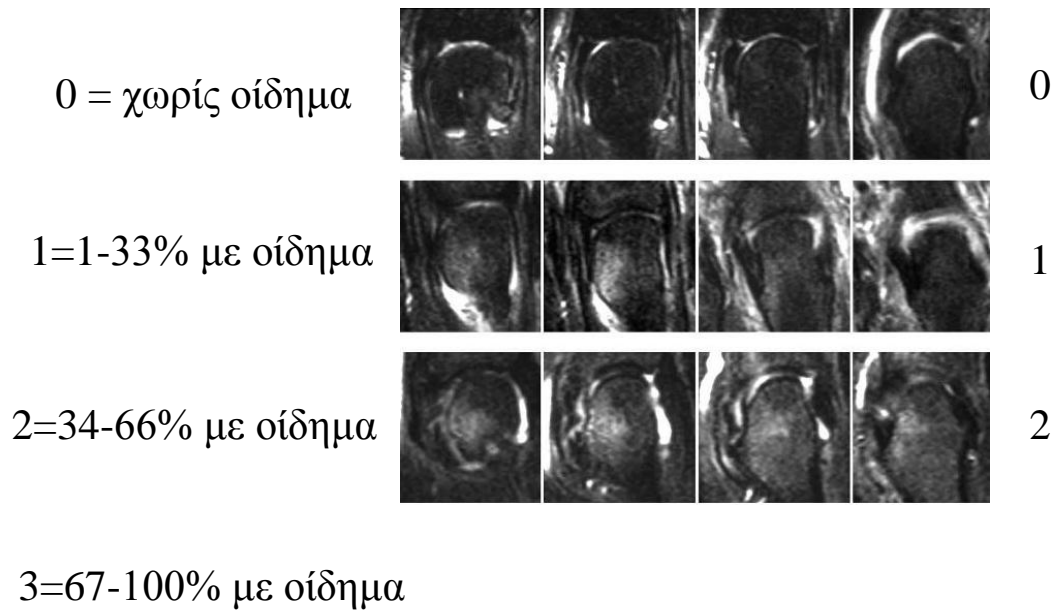
	Βάση μετακαρπίων				
	1	2	3	4	5
Οίδημα(1-3)					
Διαβρώσεις (1-10)					

	Μ.πολύγωνο	Ε.πολύγωνο	κεφαλωτό	αγκιστρωτό
Οίδημα(1-3)				
Διαβρώσεις (1-10)				

	σκαφοειδές	μηνοειδές	πυραμοειδές	πισοειδές
Οίδημα(1-3)				
Διαβρώσεις (1-10)				

	Άπω άκρο κερκίδας	Άπω άκρο ωλένης
Οίδημα(1-3)		
Διαβρώσεις (1-10)		

Σχήμα 3: Πίνακας βαθμολόγησης των αρθρώσεων του άκρου χεριού κατά ΟΜΕΡΑCT



Εικόνα 20: Ημιποσοτική μέθοδος κατά OMERACT.

Βαθμοί οστικού οιδήματος . Εικόνες από άτλαντα*

STIR ακολουθία σε μετωπιαίο επίπεδο σε ΜΚΦ αρθρώσεις.

***Ostergaard, 2005** An introduction to the EULAR–OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas

Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl I):i3–i7



Εικόνα 21: Πιθανά σφάλματα στην εκτίμηση της MT για την παρουσία οστικών διαβρώσεων

(εικόνα από T1 ακολουθία σε μετωπιαίο επίπεδο):

- σε θέσεις κατάφυσης συνδέσμων (διακεκομμένα βέλη)
- τρήματα αγγείων (βέλη)

Στατιστική ανάλυση μελέτης 1

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα SPSS 15 για Windows, χρησιμοποιώντας την ανάλυση διακύμανσης (Analysis of variance -ANOVA), ακολουθούμενη από τον έλεγχο ελάχιστης σημαντικής διαφοράς (Least Significant Difference -LSD) test). Τιμή p μικρότερη του 0.05 εκτιμήθηκε ως στατιστικά σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ 1

Η δοκιμασία διασποράς (Analysis of Variance –ANOVA) έδειξε ότι το οστικό οίδημα, που μετρήθηκε με την ογκομετρική μέθοδο (ANALYZE) και με την ημιποσοτική μέθοδο (OMERACT) και οι οστικές διαβρώσεις, που μετρήθηκαν με την ημιποσοτική μέθοδο (OMERACT), ήταν διαφορετικές μεταξύ των τριών ομάδων και ο έλεγχος ελάχιστης σημαντικής διαφοράς (Least significant Difference test – LSD) ανέδειξε **στατιστικά σημαντικές διαφορές στο οστικό οίδημα και στις οστικές διαβρώσεις μεταξύ των ομάδων ΠΠΡΑ και ΕΡΑ, $p < 0.05$** (πίνακας 2).

Έγινε ανάλυση της κατανομής του οστικού οιδήματος, των διαβρώσεων και της υμενίτιδας (που εκτιμήθηκαν με την μέθοδο OMERACT) στις εξεταζόμενες αρθρώσεις που ήταν: οι μετακαρποφαλαγγκικές αρθρώσεις (ΜΚΦ), η βάση των μετακαρπίων (ΚΜΚ), οι αρθρώσεις του καρπού και η κερκιδωλένια άρθρωση, στις ομάδες των ασθενών με ΠΠΡΑ και ΠΡΑ (Πίνακας 3). Το αποτέλεσμα της ανάλυσης έδειξε **στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο στην κατανομή των οστικών διαβρώσεων στις ΜΚΦ αρθρώσεις μεταξύ των ομάδων ΠΠΡΑ και ΠΡΑ**. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην κατανομή του οστικού οιδήματος και της υμενίτιδας στις ανωτέρω ομάδες (Πίνακας 4).

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των απεικονιστικών ευρημάτων της ΜΤ, των κλινικές παραμέτρων (διάρκεια πρωινής δυσκαμψίας, συσφιγκτικής ικανότητας, συνολικό αριθμό αρθρώσεων με ευαισθησία ή δίογκωση, αριθμό οιδηματωδών αρθρώσεων, αριθμό ευαίσθητων

αρθρώσεων και βαθμό πόνου (VAS) και των εργαστηριακών παραμέτρων (CRP, ΤΚΕ, RF ,και anti-CCP και DAS-28).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Επιπολασμός του οστικού οιδήματος, των διαβρώσεων και της υμενίτιδας (που εκτιμήθηκαν με την μέθοδο OMERACT) στις τρεις ομάδες των ασθενών με πολύ πρόωμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΠΠΡΑ) (διάρκεια νόσου < 3 μήνες), πρόωμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΠΡΑ) (διάρκεια νόσου > 3 μήνες), και εγκατεστημένη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΕΡΑ) (διάρκεια νόσου > 12 μήνες)

	ΠΠΡΑ (%)	ΠΡΑ (%)	ΕΡΑ (%)
Οίδημα	100	93.33	100
Διαβρώσεις	96.15	93.33	100
Υμενίτιδα	92.3	80	100

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Ανάλυση διακύμανσης (Analysis of variance -ANOVA) των απεικονιστικών ευρημάτων της μαγνητικής τομογραφίας του άκρου χεριού, [συνολικός βαθμός του οστικού οίδηματος, των οστικών διαβρώσεων και της υμενίτιδας (που εκτιμήθηκαν με την μέθοδο OMERACT) και συνολικός όγκος του οστικού οίδηματος και της υμενίτιδας που εκτιμήθηκαν με το πρόγραμμα ANALYZE)] στις τρεις ομάδες των ασθενών με πολύ πρόωμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΠΠΡΑ) (διάρκεια νόσου < 3 μήνες), πρόωμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΠΡΑ) (διάρκεια νόσου > 3 μήνες), και εγκατεστημένη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΕΡΑ) (διάρκεια νόσου > 12 μήνες)

	ΠΠΡΑ	ΠΡΑ	ΕΡΑ	P<
Οίδημα OMERACT	15.5 ± 11.8	16.5 ± 9.1	24.4 ± 12.8	0.05
Οίδημα (cm ³) ANALYZE	1.53 ± 1.45	1.93 ± 1.95	1.91 ± 1.91	0.05
Διαβρώσεις OMERACT	6 ± 5.2	7.26 ± 5.09	10.5 ± 7.02	0.05
Υμενίτιδα OMERACT	10.1 ± 5.2	11.2 ± 4.5	12.5 ± 3.3	NS
Υμενίτιδα (cm ³) ANALYZE	10.9 ± 10.08	99.06 ± 364.86	13.67 ± 8.76	NS

Οι τιμές αντιπροσωπεύουν τη μέση τιμή (±σταθερή απόκλιση).

Η ανάλυση της διακύμανσης ανέδειξε ότι οι τρεις ομάδες ήταν στατιστικά διαφορετικές. Ο έλεγχος ελάχιστης σημαντική διαφοράς (Least Significant Difference -LSD) test) παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά στο οστικό οίδημα και στις διαβρώσεις μεταξύ των ομάδων ΠΠΡΑ και ΕΡΑ (που εκτιμήθηκαν με την μέθοδο OMERACT).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Κατανομή του οστικού οιδήματος, των διαβρώσεων και της υμενίτιδας (που εκτιμήθηκαν με την μέθοδο OMERACT) στις μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις (ΜΚΦ), στη βάση των μετακαρπίων (ΚΜΚ), στις αρθρώσεις του καρπού και στην κερκιδωλένια άρθρωση στις τρεις ομάδες των ασθενών με πολύ πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΠΠΡΑ) (διάρκεια νόσου < 3 μήνες) και πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΠΡΑ) (διάρκεια νόσου > 3 μήνες)

	ΜΚΦ		ΚΜΚ		ΚΑΡΠΟΣ		ΚΕΡΚΙΔΩΛΕΝΙΑ	
	ΠΠΡΑ	ΠΡΑ	ΠΠΡΑ	ΠΡΑ	ΠΠΡΑ	ΠΡΑ	ΠΠΡΑ	ΠΡΑ
Οίδημα	5.0 ±5.9	4.0 ±3.8	2.7 ±2.2	2.7±2.5	7.1 ±4.5	8.3 ±3.4	0.6 ±1.2	1.3 ±1.5
Διαβρώσεις	0.8±1.3*	1.9±1.7*	1.3±1.6	1.2 ±1.7	3.4 ±3.0	4.4 ±4.2	0.5 ±0.8	0.9 ±1.6
Υμενίτιδα	5.3 ±3.4	4.4 ±3.5			4.6 ±2.6	4.9 ±3.4		

Οι τιμές αντιπροσωπεύουν τη μέση τιμή (±σταθερή απόκλιση).

Η κατανομή των διαβρώσεων σε διαφορετικές αρθρώσεις στους ασθενείς με ΠΠΡΑ και ΠΡΑ ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο στις ΜΚΦ αρθρώσεις (* $p < 0.05$). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο οστικό οίδημα και στην υμενίτιδα

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΜΕΛΕΤΗΣ 1

Η διάγνωση της ΡΑ μέχρι πρόσφατα βασίζονταν στα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου της Ρευματολογίας 1987, που αποτελούνταν από κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά ευρήματα. Τα ακτινολογικά ευρήματα αφορούσαν καταστροφικές οστικές βλάβες, τυπικές για την ΡΑ, σε ακτινογραφίες άκρων χεριών [25].

Η προσβολή των αρθρώσεων του άκρου χεριού έχει θεωρηθεί ως πολύ συχνό εύρημα και αντανακλά το συνολικό φορτίο της νόσου. Η παρουσία επιχειλίων διαβρώσεων, οι οποίες απεικονίζονται στις απλές ακτινογραφίες του άκρου χεριού, θεωρείται ως ειδικό και σχετικά ευαίσθητο διαγνωστικό εύρημα [25]. Η εμφάνιση αλλοιώσεων στις απλές ακτινογραφίες καθυστερεί, με αποτέλεσμα στα πρώιμα στάδια της νόσου να μην υπάρχουν ευρήματα ή να είναι μη διαγνωστικά της νόσου, όπως το οίδημα των μαλακών μορίων και η περιαρθρική οστεοπόρωση. Τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου της Ρευματολογίας 1987 κατηγορήθηκαν για χαμηλή ευαισθησία στα αρχικά στάδια της νόσου. Σήμερα, επειδή υπάρχουν νέα φάρμακα, που πρέπει να χορηγηθούν στα πολύ αρχικά στάδια της νόσου, η έγκαιρη διάγνωση είναι πολύ σημαντική για να αποφασιστεί η κατάλληλη θεραπεία. Όταν ξεκίνησε η μελέτη μας το 2006, οι περισσότερες δημοσιεύσεις αφορούσαν εργασίες για την ανάδειξη με την μαγνητική τομογραφία (ΜΤ), της βασικής αλλοίωσης της ΡΑ, που είναι η υμενίτιδα. Ήδη είχε αρχίσει να μελετάται και το οστικό οίδημα, ως συχνό εύρημα που παρατηρούνταν στους ασθενείς με ΡΑ και ο ρόλος του. Κύριος στόχος της μελέτης μας αρχικά ήταν να εκτιμήσουμε το οστικό οίδημα σε ασθενείς με πρώιμη ΡΑ.

Τα νέα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας ACR / EULAR 2010 περιλαμβάνουν εκτός από τις απλές ακτινογραφίες και άλλες απεικονιστικές μεθόδους όπως το υπερηχογράφημα με Power Doppler και την ΜΤ. Στόχος τους είναι να διαπιστωθεί η παρουσία υμενίτιδας, με οποιαδήποτε μέθοδο, ήδη από τα αρχικά στάδια της νόσου [37].

Οι απλές ακτινογραφίες δεν μπορούν να αναδείξουν τις βασικές αλλοιώσεις της ΡΑ, που είναι η υμενίτιδα, το οστικό οίδημα (που απεικονίζεται μόνο στην ΜΤ) και οι πρώιμες επιχειλίες διαβρώσεις [90] [88] [92] [121] [104]. Οστικό οίδημα, διαβρώσεις και υμενίτιδα έχουν βρεθεί με την ΜΤ σε ασθενείς με

διάρκεια νόσου μικρότερης του ενός έτους [90] [88] [104] [89] [125] [102] [94] [126] [127] [128]. Η παρουσία οστικών διαβρώσεων και οστικού οιδήματος στη MT θεωρείται σήμερα ως “κόκκινη σημαία” για αυξημένη πιθανότητα οστικής βλάβης στο μέλλον. Η ενεργός παρέμβαση με συμβατικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα ή ακόμα και με βιολογικούς παράγοντες, με την ισχυρή αντιδιαβρωτική τους ικανότητα, είναι σαφώς ενδεδειγμένη σε αυτούς τους ασθενείς. Η σύγχρονη τάση για την αντιμετώπιση της PA είναι η πρώιμη έναρξη επιθετικής θεραπείας, η οποία θα έπρεπε ιδανικά να ξεκινά πριν την ανάδειξη διαβρωτικής νόσου [129] [130] [131] [132] [93].

Σε αυτή τη μελέτη, η ογκομετρική μέθοδος (ANALYZE) και η ημιποσοτική μέθοδος (OMERACT) χρησιμοποιήθηκαν για να εκτιμηθούν διαφορές στο οστικό οίδημα, στις διαβρώσεις και στην υμενίτιδα μεταξύ των ομάδων ΠΠΡΑ, ΠΡΑ και ΕΡΑ.

Τα αποτελέσματα των δύο μεθόδων εμφάνιζαν συνέπεια.

Τα κύρια ευρήματα αυτής της μελέτης ήταν:

- 1) η παρουσία οστικών διαβρώσεων, οστικού οιδήματος και υμενίτιδας στα πολύ πρώιμα στάδια της PA και
- 2) η σημαντική διαφορά του οστικού οιδήματος και των διαβρώσεων στους ασθενείς με ΠΠΡΑ και ΕΡΑ.

Σε ασθενείς με πρώιμη PA η παρουσία οστικών διαβρώσεων στις απλές ακτινογραφίες του αρχικού ελέγχου αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για κακή έκβαση [133] [134]. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι στους περισσότερους ασθενείς η MT ανέδειξε οστικές διαβρώσεις τουλάχιστον 1 χρόνο πριν αυτές απεικονιστούν στις απλές ακτινογραφίες [135]. Ακόμα νωρίτερα και από το άκρο χέρι, πρώιμες οστικές διαβρώσεις μπορεί να φανούν με την MT και στο άκρο πόδι [136].

Η MT έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση της προσβολής του άκρου χεριού σε ασθενείς με PA [90] [86] [92] [121] [126] [127] [128] [129].

Οι περισσότερες μελέτες έχουν γίνει σε ασθενείς με “καθυστερημένη” πρώιμη και με εγκατεστημένη νόσο. Υπάρχει μόνο μία μελέτη σε ασθενείς με πρώιμη νόσο (<4 μήνες), η οποία δείχνει παρουσία οστικών διαβρώσεων σε ποσοστό 45%, αλλά οι μισοί από τους ασθενείς στη μελέτη αυτή ελάμβαναν θεραπεία με DMARDs [88]. Η παρούσα μελέτη έδειξε υψηλό ποσοστό οστικών διαβρώσεων (96%) στα πολύ αρχικά στάδια της νόσου σε ασθενείς

που δεν ελάμβαναν θεραπεία (Πίνακας 1). Αυτή η διαφορά θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι στην αναφερόμενη μελέτη της McQueen η εξέταση της MT περιοριζόταν στον καρπό, ενώ στην παρούσα μελέτη, εκτός από τον καρπό μελετήθηκαν και οι μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις, οι οποίες προσβάλλονται χαρακτηριστικά στην πρώιμη PA [127].

Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες με MT, το οστικό οίδημα αποτελεί μία προ-διαβρωτική αλλοίωση, που αντιπροσωπεύει πραγματική φλεγμονή και μπορεί να απεικονιστεί μόνο του ή να περιβάλλει οστικές διαβρώσεις και θεωρείται ως μία δυνητικά αναστρέψιμη βλάβη [96]. Το οστικό οίδημα είναι ένα συχνό εύρημα στην πρώιμη PA, αλλά μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου και έχει συσχετιστεί με επώδυνη και πιο επιθετική νόσο [100] [137]. Το οστικό οίδημα δεν αποτελεί ειδικό εύρημα, αλλά με το ιστορικό αποκλείστηκαν άλλες αιτιολογίες, όπως χρόνιοι τραυματισμοί.

Ιστολογικές μελέτες έγιναν σε παρασκευάσματα οστών, τα οποία ελήφθησαν από ασθενείς με προχωρημένη PA, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε αφαίρεση αρθρώσεων. Τα ιστολογικά αποτελέσματα συσχετίστηκαν με τα απεικονιστικά της MT, που γίνονταν μία μέρα πριν από την αφαίρεση της άρθρωσης. Η ιστολογική μελέτη έδειξε ότι στις περιοχές όπου αποτυπώνονταν στην MT οστικό οίδημα, υπήρχε αντικατάσταση του λιπώδους μυελού από αραιά, διάχυτα φλεγμονώδη διηθήματα στο ιστολογικό παρασκεύασμα και τα οποία εντοπίζονταν κεντρικά στο οστό. Στις περιοχές που απεικονίζονταν οστικές διαβρώσεις στην MT, υπήρχαν πυκνά φλεγμονώδη διηθήματα στο ιστολογικό παρασκεύασμα καθώς και διηθητικός φλεγμονώδης ιστός (rappus), λεμφοκυτταρικές αθροίσεις και αυξημένη αγγείωση και οι βλάβες αυτές ελέγχονταν περιφερικά στο οστό [100].

Σε προηγούμενες μελέτες, οστικό οίδημα είχε βρεθεί σε 39% -75% ασθενών με PA με διάρκεια νόσου μικρότερης του 1 έτους [95] [98] [88] [117] [97]. Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε οστικό οίδημα σχεδόν σε όλους τους ασθενείς. Το οστικό οίδημα ήταν πιο εκτεταμένο στους ασθενείς με μεγαλύτερη διάρκεια νόσου (πίνακας 2). Οι ασθενείς μας δεν ελάμβαναν θεραπεία και αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει την παρουσία οστικής καταστροφής, με την ανάπτυξη διάχυτων φλεγμονωδών αλλοιώσεων που απεικονίζονται με τη μορφή του οστικού οιδήματος στην MT και εστιακών φλεγμονωδών αλλοιώσεων που

απεικονίζονται ως οστικές διαβρώσεις, με λύση του φλοιού. Η παρουσία των οστικών διαβρώσεων σε ασθενείς με πολύ πρώιμη PA, υποδηλώνει ότι η νόσος ξεκινά πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Αυτό είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, στις οποίες παρατηρήθηκε αύξηση στους βιολογικούς δείκτες anti-CCP και ρευματοειδή παράγοντα (RF) ακόμα και 10 χρόνια πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων [138].

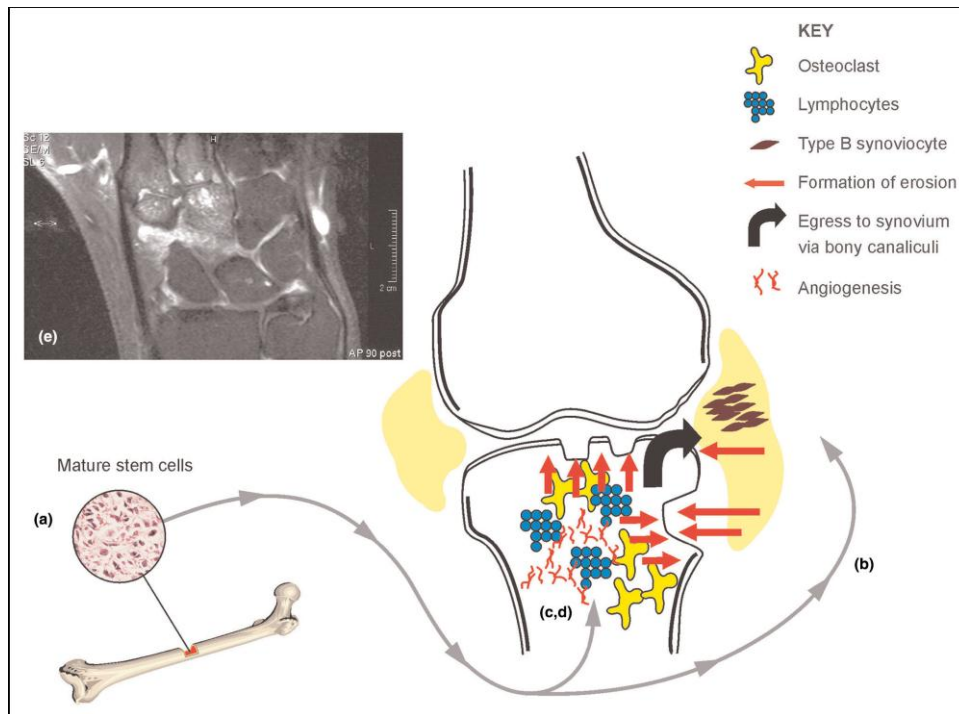
Η ακριβής σχέση μεταξύ της υμενίτιδας και της οστικής βλάβης παραμένει άγνωστη. Ο αρθρικός υμένας φαίνεται να αποτελεί τον κύριο στόχο του φλεγμονώδους μηχανισμού της PA. Ο Conaghan και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι στην πρώιμη PA η υμενίτιδα φαίνεται να αποτελεί το πρωταρχικό εύρημα και η οστική βλάβη να συμβαίνει ως όψιμο αποτέλεσμα ανάλογο του βαθμού της υμενίτιδας, αλλά όχι χωρίς αυτή [94]. Σε αυτή την μελέτη η παρουσία της υμενίτιδας δεν φάνηκε να συσχετίζεται με την διάρκεια της νόσου και η συχνότητά της ήταν υψηλή σε όλες τις ομάδες. Στην ομάδα ασθενών με ΠΠΡΑ η συχνότητα της υμενίτιδας και των οστικών διαβρώσεων ήταν σχεδόν ίδια.

Οι οστικές διαβρώσεις δημιουργούνται από άμεση διήθηση του οστού από τον ραχnus αλλά επίσης και από διαταραχή της οστεκλαστικής δραστηριότητας, που κινητοποιείται από κυτταροκίνες. Ο παθογενετικός μηχανισμός στην πρώιμη φάση της PA μπορεί να είναι διαφορετικός από ότι στην εγκατεστημένη νόσο. Ο Hirohata και συν. περιέγραψαν σε ένα άρθρο που δημοσιεύτηκε το 2006, τα ευρήματα από την μελέτη κυττάρων που αναρροφήθηκαν από το λαγόνιο οστό ασθενών με PA και ασθενών με οστεοαρθρίτιδα. Στους ασθενείς με PA βρέθηκαν CD34+ θεμελιώδη κύτταρα του μυελού των οστών (stem cells) που ήταν παθολογικά ευαίσθητα στον παράγοντα TNFα. Τα κύτταρα αυτά εξέφραζαν υψηλά επίπεδα του πυρηνικού παράγοντα κB (nuklear factor kappa B – NFκB), σε αντίθεση με τά κύτταρα που ελήφθησαν από ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα [139]. Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι στην παθογένεια της PA μπορεί να υποκρύπτεται παθολογία των θεμελιωδών κυττάρων (stem cells) του μυελού των οστών, που είναι ευαίσθητα στον παράγοντα TNFα. Τα κύτταρα αυτά μπορεί να κινηθούν προς τον αρθρικό υμένα, όπου μπορεί να φαίνονται ως τύπου B υμενοκύτταρα και να προάγουν την υπερπλασία και φλεγμονή του αρθρικού υμένα. Εναλλακτικά, και υπό την επίδρασή του παράγοντα TNFα τα κύτταρα μπορεί

να μετακινηθούν μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας στο υποχόνδριο μυελό του οστού, όπου και να διαφοροποιηθούν σε μεσεγχυματικά κύτταρα και να προκαλούν φλεγμονώδεις και προ-διαβρωτικές αλλοιώσεις από τη θέση αυτή, πιθανότατα συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης οστεοκλαστών, όπως περιγράφεται από τον Schwarz και συν. [139] [140] [137] (Σχήμα 4).

Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε σημαντική διαφορά στο οστικό οίδημα και στις διαβρώσεις μεταξύ των ασθενών με ΠΠΡΑ και ΕΡΑ. Αυτό είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες με απλές ακτινογραφίες άκρων χεριών, που έδειξαν ότι πάνω από 60% των ασθενών εμφάνισαν οστικές διαβρώσεις στο τέλος του 1ου χρόνου από την έναρξη της νόσου [141].

Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τις κλινικές παραμέτρους και τα εργαστηριακά ευρήματα μεταξύ των τριών ομάδων των ασθενών ούτε συσχέτιση με τα απεικονιστικά ευρήματα. Η διαφορά μεταξύ των κλινικών, εργαστηριακών ευρημάτων και απεικονιστικών ευρημάτων είναι γνωστή. Είναι γνωστό ότι η ΜΤ έχει παρουσιάσει μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανάδειξη της υποκλινικής υμενίτιδας και των πρώιμων διαβρώσεων από ότι η κλινική εξέταση ή οι απλές ακτινογραφίες και μπορεί να βοηθήσει στην πρώιμη διάγνωση της ΡΑ [90] [88] [86] [92].



Σχήμα 4: Πιθανός ρόλος των θεμελιωδών κυττάρων του μυελού στην ΡΑ.

- a) CD34+ κύτταρα του μυελού εκφράζουν υψηλά επίπεδα NFκB, που οδηγεί σε ασυνήθιστη ευαισθησία στον TNF
- b) Κύτταρα του μυελού διαφοροποιούνται σε κύτταρα παρόμοια με ινοβλάστες και μεταναστεύουν μέσω της κυκλοφορίας στον αρθρικό υμένα όπου διαφοροποιούνται σε τύπου B υμενοκύτταρα και εκεί μπορεί να δημιουργηθούν διαβρώσεις μέσω της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών και μεταλλοπρωτεϊνών
- c) Τα κύτταρα του μυελού μπορούν επίσης να μεταναστεύσουν στο υποχόνδριο οστό όπου μπορούν να διαφοροποιηθούν σε μεσεγχυματικά κύτταρα. Αυτά τα κύτταρα μπορούν να μετακινηθούν προς τον αρθρικό υμένα και να προκαλέσουν φλεγμονώδη αντίδραση
- d) Εναλλακτικά τα κύτταρα του μυελού μπορεί να μετακινηθούν στο υποχόνδριο οστό και από αυτή τη θέση να προκαλέσουν φλεγμονώδη αντίδραση μέσω της δράσης των T/B κυττάρων που σχετίζεται με την αγγειογένεση και την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε διαβρώσεις που ξεκινούν από το εσωτερικό του οστού και κατευθύνονται προς την αρθρική επιφάνεια
- e) T2 ακολουθία σε μετωπιαίο επίπεδο του καρπού σε ασθενή με πρώιμη ΡΑ αναδεικνύει οστικό οίδημα στην βάση του 2^{ου} και 3^{ου} μετακαρπίου και των οστών του καρπού. Συνυπάρχουν μικρές ενδοοστικές διαβρώσεις

McQueen, 2006 What is MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and why does it matter? Arthritis Res Ther, 8:222.

ΜΕΛΕΤΗ 2

Η χρησιμότητα της μαγνητικής τομογραφίας του άκρου χεριού στον έλεγχο του θεραπευτικού αποτελέσματος στην πολύ πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Ασθενείς και μέθοδοι

Ασθενείς:

Από τον Μάρτιο του 2006, έως τον Δεκέμβριο του 2009, μελετήθηκαν προοπτικά και μετά από γραπτή συναίνεση, 22 ασθενείς με ΡΑ, σύμφωνα με τα νέα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας 2010 [37], στους οποίους δεν είχαν χορηγηθεί προηγουμένως τροποποιητικά της νόσου φάρμακα. Ήταν 13 γυναίκες και 9 άντρες, εύρους ηλικίας 30-83 ετών (μέση τιμή 57.09 ± 14.4 έτη). Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν θεραπεία με μεθοτρεξάτη 0.2 mg ανά kg βάρους σώματος /ανά βδομάδα και πρεδνιζόνη 7.5 mg/ανά μέρα και επανέλαβαν την MT μετά από 1 έτος. Η κλινική εκτίμηση έγινε με τη βαθμολόγηση της ενεργότητας της νόσου για 28 αρθρώσεις [disease activity score for 28 joint indices (DAS-28)].

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, ανάλογα με την διάρκεια της νόσου. Στην **Ομάδα 1** συμπεριλήφθησαν 9 ασθενείς με πολύ πρώιμη νόσο (διάρκεια νόσου < 3μήνες), 6 άντρες και 3 γυναίκες, 30-83 ετών (61.22 ± 18.41 έτη), στην **ομάδα 2** συμπεριλήφθησαν 7 ασθενείς με πρώιμη νόσο (διάρκεια νόσου < 12 μήνες), όλες γυναίκες, 41-75 ετών (52.42 ± 11.14 έτη) και στην **ομάδα 3** συμπεριλήφθησαν 6 ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο (διάρκεια νόσου > 12 μήνες), 3 άντρες και 3 γυναίκες, 41-70 ετών (56.33 ± 10.83 έτη).

Οι κλινικές παράμετροι των ασθενών μας παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Απεικονιστικός έλεγχος

Οι εικόνες βαθμολογήθηκαν με την ημιποσοτική μέθοδο OMERACT RA MRI scoring system [122] [123].

Στατιστική ανάλυση μελέτης 2

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα SPSS 15 για Windows. Η κανονικότητα της κατανομής των παραμέτρων εκτιμήθηκε με το Kolmogorov-Smirnov τεστ. Το Unpaired 2-tailed Student t test χρησιμοποιήθηκε για να μελετηθούν διαφορές των απεικονιστικών ευρημάτων της MT (οστικό οίδημα, υμενίτιδα και διαβρώσεις) στις τρεις ομάδες των ασθενών έναν χρόνο μετά την θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ 2

Μετά τη θεραπεία το DAS-28 ελαττώθηκε σημαντικά στους ασθενείς με ΠΠΡΑ, ΠΡΑ και ΕΡΑ.

Στους ασθενείς με ΠΠΡΑ παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση του οστικού οιδήματος (πριν από τη θεραπεία 16.77 ± 13.78 , μετά τη θεραπεία 5.88 ± 6.31 , $p < 0.05$) και της υμενίτιδας (πριν από τη θεραπεία 12.44 ± 6.44 , μετά τη θεραπεία 2.88 ± 3.25 , $p < 0.05$) (εικόνες 12,13).

Στους ασθενείς με ΠΡΑ παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της υμενίτιδας (πριν από τη θεραπεία 7.57 ± 6.32 , μετά τη θεραπεία 1.42 ± 1.81 , $p < 0.05$) (εικόνες 14,15) .

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στις οστικές διαβρώσεις και στις τρεις ομάδες. Πίνακας 2.

Πίνακας 1

Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία 22 ασθενών με πολύ πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΠΠΡΑ) (διάρκεια νόσου < 3 μήνες), πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΠΡΑ) (διάρκεια νόσου > 3 μήνες), και εγκατεστημένη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΕΡΑ) (διάρκεια νόσου > 12 μήνες)

Παράμετροι	ΠΠΡΑ (αρ=9)	ΠΡΑ (αρ=7)	ΕΡΑ (αρ=6)
ηλικία	30-83χρ (61.22±18.41)	41-75χρ (52.42±11.14)	41-70χρ (56.33±10.83)
Γυναίκες/άντρες	3/6	7/0	3/3
Διάρκεια νόσου	1.88±0.78	7.71±2.62	38.66±11.77
DAS-28	6.2±0.9 πριν 2.4±1.2 μετά	5.3±0.8 πριν 2.8±1.0 μετά	5.7 ±8.0 πριν 2.7±0.7 μετά

Οι τιμές αντιπροσωπεύουν τη μέση τιμή (±σταθερή απόκλιση).

Πίνακας 2

OMERACT scoring system, συνολικός βαθμός οστικού οίδηματος, υμενίτιδας και διαβρώσεων που εκτιμήθηκαν με τη MT του άκρου χεριού σε 22 ασθενείς με πολύ πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΠΠΡΑ) (διάρκεια νόσου < 3 μήνες), πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΠΡΑ) (διάρκεια νόσου > 3 μήνες), και εγκατεστημένη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΕΡΑ) (διάρκεια νόσου > 12 μήνες), πριν και μετά την θεραπεία

	ΠΠΡΑ πριν τη θεραπεία	ΠΠΡΑ μετά τη θεραπεία	ΠΡΑ πριν τη θεραπεία	ΠΡΑ μετά τη θεραπεία	ΕΡΑ πριν τη θεραπεία	ΕΡΑ μετά τη θεραπεία
οίδημα	16.77±13.78 p<0.05	5.88±6.31 p<0.05	5.85±7.64 NS	1.28±1.38 NS	8.16±8.35 NS	5.66±6.15 NS
υμενίτιδα	12.44±6.44 p<0.05	2.88±3.25 p<0.05	7.57±6.32 p<0.05	1.42±1.81 p<0.05	6±2.75 NS	3.5±2.66 NS
διαβρώσεις	20.55±17.28 NS	21.44±17.44 NS	13.28±5.49 NS	13.42±5.74 NS	16±7.66 NS	16.83±6.96 NS

Οι τιμές αντιπροσωπεύουν τη μέση τιμή (±σταθερή απόκλιση).

Το Student t test παρουσίασε σημαντική διαφορά πριν και μετά τη θεραπεία στο οστικό οίδημα στους ασθενείς με ΠΠΡΑ και στην υμενίτιδα στους ασθενείς με ΠΠΡΑ και ΠΡΑ. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές (non significant – NS) στις οστικές διαβρώσεις σε όλους τους ασθενείς.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΜΕΛΕΤΗΣ 2

Η Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μία χρόνια νόσος, που χαρακτηρίζεται από την συμμετρική προσβολή των αρθρώσεων. Η διάγνωση της ΡΑ είναι δύσκολη στην αρχή της νόσου, γιατί δεν υπάρχουν ειδικές εξετάσεις [24]. Η Μαγνητική τομογραφία (ΜΤ) χρησιμοποιείται όλο και συχνότερα στην εκτίμηση της ΡΑ λόγω της ιδιότητάς της να αναδεικνύει τα χαρακτηριστικά παθολογικά ευρήματα της νόσου στα αρχικά στάδια [142]. Η ΜΤ έχει παρουσιάσει μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανάδειξη της υμενίτιδας και των διαβρώσεων από ότι η κλινική εξέταση ή οι απλές ακτινογραφίες και μπορεί να βοηθήσει στην πρώιμη διάγνωση της ΡΑ [90] [88] [86] [92].

Η ΜΤ αναδεικνύει το οστικό οίδημα, που πιστεύεται ότι αποτελεί πρόδρομη βλάβη για την δημιουργία διαβρώσεων στην πρώιμη ΡΑ καθώς και δείκτη οξείας φλεγμονής [104] [96].

Πρώιμη επιθετική θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα [disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)] μπορεί να βελτιώσει την έκβαση και να εμποδίσει την αρθρική βλάβη [132]. Οι διαβρώσεις, η περιαρθρική οστεοπόρωση και η απώλεια του αρθρικού χόνδρου είναι γνωστό ότι συμβαίνουν τα δύο πρώτα χρόνια από την έναρξη της νόσου και σε απουσία αποτελεσματικής θεραπείας [132] [47, 143] .

Για να εμποδιστεί η μη αναστρέψιμη βλάβη των αρθρώσεων η διάγνωση θα πρέπει να επιβεβαιωθεί λίγους μήνες από την έναρξη της υμενίτιδας (κατά προτίμηση μεταξύ 3-6 μηνών από την έναρξη των αρθρικών συμπτωμάτων) [142]. Μία υπόθεση στην έρευνα της ΡΑ είναι ότι στην αρχή της νόσου, υπάρχει ένα σύντομο χρονικό περιθώριο, που αναφέρεται ως “ παράθυρο ευκαιρίας ” (“window of opportunity”), όπου η θεραπευτική παρέμβαση με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs) και βιολογικούς παράγοντες έχει μία σημαντική επίδραση στην έκβαση της νόσου [144] [145].

Η ΜΤ έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης στα DMARDs και στους βιολογικούς παράγοντες σε ασθενείς με πρώιμη ΡΑ [146] [7] [147].

Η εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου στην ΡΑ γίνεται με τον δείκτη DAS-28 [63]. Σε αυτή τη μελέτη το DAS-28 ελαττώθηκε σημαντικά μετά τη θεραπεία σε όλες τις ομάδες (ΠΠΡΑ, ΠΡΑ και ΕΡΑ), εύρημα υπέρ κλινικής βελτίωσης .

Ο στόχος της θεραπευτικής προσέγγισης στην ΡΑ είναι να πετύχει όσο το δυνατόν πιο νωρίς ύφεση της νόσου και να προλάβει μελλοντική οστική βλάβη. Σύμφωνα με την ιδέα του ευνοϊκού χρονικού περιθωρίου “window of opportunity” στην αρχή της νόσου, στο διάστημα αυτό αν ξεκινήσει νωρίς η θεραπεία μπορεί να επιτευχθεί δυσανάλογα μακροχρόνια βελτίωση [144] [145]. Η έναρξη της θεραπείας με DMARDs μέσα στους πρώτους 3 με 6 μήνες είναι πλέον η καθιερωμένη τάση στην ΡΑ, με τη μεθοτρεξάτη να αποτελεί την πιο συχνή επιλογή από τα DMARDs [132]. Στην πρώιμη νόσο τα κορτικοστεροειδή μπορεί να χρησιμοποιηθούν για να επιτευχθεί γρήγορα έλεγχος των σημείων και των συμπτωμάτων της νόσου και να χρησιμεύσει ως γέφυρα μεταξύ της εισαγωγής της θεραπείας με DMARD και της έναρξης της δράσης αυτών, που συχνά καθυστερεί μερικούς μήνες [10].

Σε αυτή τη μελέτη το σύστημα βαθμολόγησης κατά OMERACT εφαρμόστηκε για να βρεθούν διαφορές στο οστικό οίδημα, στην υμενίτιδα και στις διαβρώσεις μεταξύ των ασθενών με ΠΠΡΑ, ΠΡΑ και ΕΡΑ πριν και μετά την θεραπεία.

Τα σημαντικότερα ευρήματα αυτής της μελέτης ήταν η ελάττωση του οστικού οιδήματος μετά την θεραπεία στη ΠΠΡΑ, η ελάττωση της υμενίτιδας σε ασθενείς με ΠΠΡΑ και ΠΡΑ και καμία αλλαγή στις οστικές διαβρώσεις.

Από προηγούμενες μελέτες είναι γνωστό ότι η αυξημένη διάρκεια νόσου και η μη χορήγηση αποτελεσματικής θεραπείας έχουν συσχετιστεί με ακτινολογική επιδείνωση σε ασθενείς με ΡΑ. Σε προηγούμενη μελέτη μας (ίδια ομάδα ασθενών) είδαμε ότι το οστικό οίδημα ήταν πιο εκτεταμένο στους ασθενείς με ΡΑ, που δεν ελάμβαναν θεραπεία και είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νόσου [148]. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το οστικό οίδημα έχει αποδειχθεί σε ιστολογικές μελέτες ότι αντιπροσωπεύει πραγματική φλεγμονή εντός του οστού και προ-διαβρωτική αλλοίωση και επίσης έχει συσχετισθεί με πιο επιθετική νόσο [100] [137].

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε **ελάττωση του οστικού οιδήματος μετά από θεραπεία 1 έτους μόνο στην ομάδα με ΠΠΡΑ**, που υποδηλώνει ότι τα αποτελέσματα της θεραπείας είναι μέγιστα στην πολύ πρώιμη νόσο και ελαττώνονται με την πάροδο του χρόνου. Αυτό πιθανότατα έχει να κάνει με αλλαγές στον παθογενετικό μηχανισμό της νόσου ή /και με ανάπτυξη

φαρμακευτικής αντίστασης. Είναι γνωστό ότι πάνω από 30% των ασθενών με ΡΑ αποκτούν αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή μετά από 3 με 6 μήνες [149] .

Οι οστικές διαβρώσεις δεν διαφοροποιήθηκαν σε καμία ομάδα, που υποδηλώνει ότι: 1) αυτές οι αλλοιώσεις όταν εγκατασταθούν είναι μη αναστρέψιμες και 2) ότι δεν υπήρξε επιδείνωση της οστικής βλάβης μετά την θεραπεία. Το τελευταίο είναι πολύ σημαντικό γιατί γνωρίζουμε ότι η μεγαλύτερη οστική βλάβη συμβαίνει στο πρώτο έτος της νόσου, οπότε η σταθερότητα των οστικών διαβρώσεων είναι ένδειξη ύφεσης της νόσου με την θεραπεία .

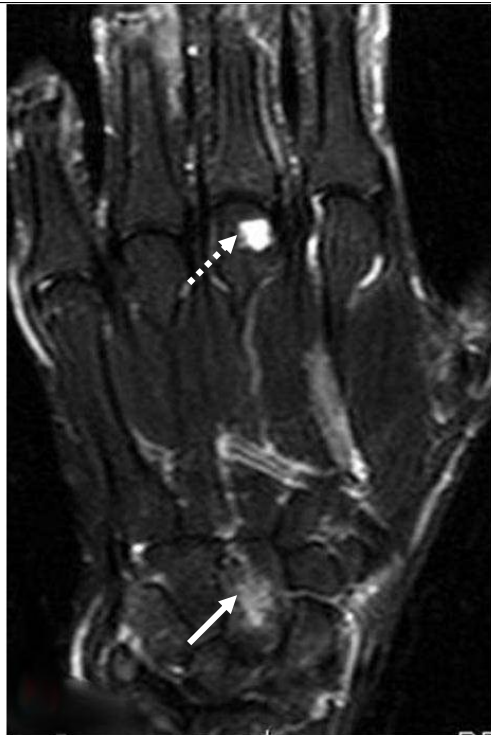
Το οστικό οίδημα στην ΜΤ στην πολύ πρώιμη νόσο, που μπορεί να είναι αναστρέψιμο, μπορεί να έχει διαφορετική δομική σύσταση σε σχέση με τις αλλοιώσεις που εμφανίζονται σε πιο προχωρημένη νόσο. Η μη αναστρεψιμότητα του οστικού οιδήματος όσο αυξάνεται η διάρκεια της νόσου μπορεί να οφείλεται σε οργάνωση της φλεγμονής με δημιουργία πυκνών αγγειομένων διηθημάτων και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών [99]. Η ΜΤ βοηθά στην πολύ πρώιμη ανάδειξη του οστικού οιδήματος και δείχνει ότι μπορεί να είναι αναστρέψιμο όταν η θεραπεία ξεκινά άμεσα.

Στην παρούσα εξέταση **η υμενίτιδα ελαττώθηκε σημαντικά στην ΠΠΡΑ και ΠΡΑ μετά την θεραπεία**. Η σχέση μεταξύ υμενίτιδας και οστικής καταστροφής (που ορίζεται ως η παρουσία διαβρώσεων στις απλές ακτινογραφίες) παραμένει αντιφατική. Μερικές μελέτες έχουν δείξει επιδείνωση της οστικής καταστροφής παρ'όλη την καταστολή της υμενίτιδας [150] [151] [152] [89] [153]. Άλλες μελέτες υπέδειξαν ότι παρά την μη αλλαγή στις μετρήσεις που εκτιμούν την κλινική υμενίτιδα, μερικές θεραπείες καθυστερούν την οστική βλάβη [154]. Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι η καταστολή της ενεργότητας της νόσου καθυστερεί ή σταματά την επιδείνωση της οστικής βλάβης, αν και υπήρχε φτωχή συσχέτιση μεταξύ κλινικής ανταπόκρισης και ακτινολογικής αλλαγής [155] [4]. Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η υμενίτιδα και η οστική βλάβη μπορεί να είναι ανεξάρτητες διαδικασίες [156] , ενώ μία έρευνα σε ασθενείς με πρώιμη ΡΑ, που εκτιμούσε την υμενίτιδα με τον συνολικό αριθμό των ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, παρουσίασε στενή συσχέτιση μεταξύ καταστολής της κλινικής υμενίτιδας και ελάττωσης της επιδείνωσης της οστικής βλάβης [157].

Στην παρούσα μελέτη αξιοσημείωτη είναι η διαφορά μεταξύ της καλής κλινικής ανταπόκρισης και στις τρεις ομάδες των ασθενών με PA (που εκτιμάται με το DAS28), αλλά της υποχώρησης των ευρημάτων της MT (οστικού οιδήματος και υμενίτιδας) μόνο στους ασθενείς με πρώιμη PA. Η διαφορά αυτή θα μπορούσε να εξηγηθεί από την παρουσία υποκλινικής φλεγμονής, που αναδεικνύεται στην MT με την μορφή του οστικού οιδήματος και της υμενίτιδας. Αυτό είναι σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες, που ανέδειξαν υποκλινική υμενίτιδα σε ασθενείς με χρόνια PA, οι οποίοι ενώ βρίσκονταν σε κλινική ύφεση, εμφάνιζαν ακτινολογική επιδείνωση [158] [159] [160].

Το αποτέλεσμα της σημαντικής υποχώρησης του οστικού οιδήματος και της υμενίτιδας μόνο σε ασθενείς με ΠΠΡΑ, ωθεί στη όσο το δυνατόν πιο γρήγορη έναρξη θεραπείας με DMARDs, που είναι προσιτά και φθηνά φάρμακα.

Συμπερασματικά λοιπόν μπορούμε να πούμε ότι η MT βοηθά στην πρώιμη διάγνωση της PA και αποδεικνύει ότι η έγκαιρη χορήγηση θεραπείας με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα μπορεί να αναχαιτίσει την φλεγμονή.



Εικόνα 22

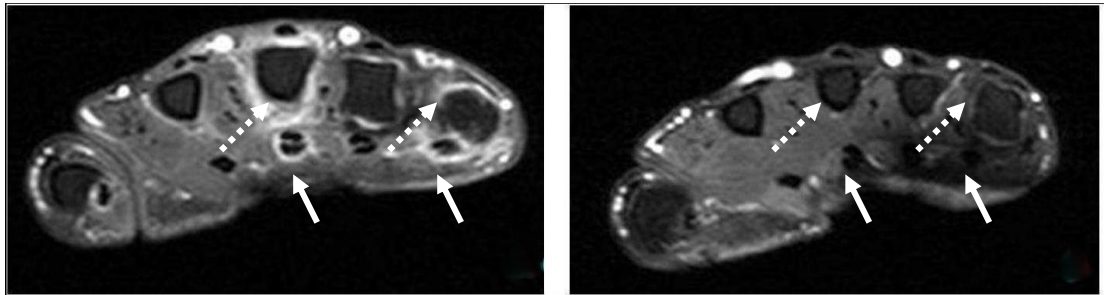


Εικόνα 23

Εικόνες 22,23. Θεραπευτικό αποτέλεσμα –οστικό οίδημα

STIR ακολουθία σε μετωπιαίο επίπεδο, ίδιος ασθενής

Εικόνα 22: πριν τη θεραπεία παρουσία οστικού οιδήματος στο κεφαλωτό οστό και Εικόνα 23: υποχώρηση οστικού οιδήματος 1 χρόνο μετά (βέλη) και αμετάβλητη οστική κύστη στην κεφαλή του 3^{ου} μετακαρπίου οστού (διακεκομμένα βέλη)



Εικόνα 24

Εικόνα 25

Εικόνες 24, 25. Θεραπευτικό αποτέλεσμα - υμενίτιδα

T1 ακολουθία με καταπίεση του σήματος του λίπους και μετά ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού σε μετωπιαίο επίπεδο, ίδιος ασθενής.

Εικόνα 24: Υμενίτιδα στην 3^η και 5^η ΜΚΦ άρθρωση (διακεκομμένα βέλη) και τενοντοελυτρίτιδα (βέλη) στους αντίστοιχους καμπήρες τένοντες

Εικόνα 25: Υποχώρηση υμενίτιδας και τενοντοελυτρίτιδας 1 χρόνο από την αγωγή

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Σε ασθενείς με πολύ πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα η μαγνητική τομογραφία αναδεικνύει την παρουσία οστικού οιδήματος, διαβρώσεων και υμενίτιδας.

2. Ασθενείς με εγκατεστημένη ρευματοειδή αρθρίτιδα, που δεν ελάμβαναν θεραπεία, έχουν σημαντικότερο οστικό οίδημα και οστικές διαβρώσεις απ' ότι ασθενείς με πολύ πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

3. Με τη μαγνητική τομογραφία του άκρου χεριού πέραν της κλινικής διάγνωσης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας μπορεί να εκτιμηθεί ο βαθμός της προσβολής και η επιθετικότητα της νόσου.

4. Η μαγνητική τομογραφία του άκρου χεριού ένα χρόνο από τη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα δείχνει ελάττωση του οστικού οιδήματος και της υμενίτιδας σε ασθενείς με πολύ πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα και ελάττωση της υμενίτιδας σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

5. Η μαγνητική τομογραφία του άκρου χεριού είναι μία χρήσιμη προγνωστική εξέταση στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

6. Η πρώιμη διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με τη μαγνητική τομογραφία και η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της φλεγμονής, με την υποχώρηση του οστικού οιδήματος και της υμενίτιδας στους ασθενείς με πολύ πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός :

Να εκτιμήσουμε: α) τα απεικονιστικά ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας (MT) του άκρου χεριού σε ασθενείς με πολύ πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΠΠΡΑ) και να τα συγκρίνουμε με τα ευρήματα ασθενών με πρώιμη (ΠΡΑ) και εγκατεστημένη (ΕΡΑ) και β) να εκτιμήσουμε 1 χρόνο μετά το θεραπευτικό αποτέλεσμα της χορήγησης συμβατικών τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων (DMARDs).

Ασθενείς και μέθοδοι:

Στην μελέτη συμπεριλήφθησαν 57 ασθενείς, 20 άντρες και 37 γυναίκες, ηλικίας 17-83 χρόνων, με κλινική διάγνωση ΡΑ, βασισμένη στα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR 2010), οι οποίοι δεν ελάμβαναν θεραπεία. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες ανάλογα με την διάρκεια της νόσου. Στην 1η ομάδα συμπεριλήφθησαν 26 ασθενείς με ΠΠΡΑ και διάρκεια νόσου < 3 μήνες. Στην 2η ομάδα συμπεριλήφθησαν 18 ασθενείς με ΠΡΑ και διάρκεια νόσου < 12 μήνες και στην 3η ομάδα 13 ασθενείς με εγκατεστημένη ΕΡΑ και διάρκεια νόσου > 12 μήνες.

Σε 22 από τους ανωτέρω ασθενείς χορηγήθηκαν τροποποιητικά της νόσου φάρμακα και επαναλήφθηκε η MT 1 χρόνο μετά την θεραπεία.

Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε MT του πλέον πάσχοντος άκρου χεριού. Το πρωτόκολλο της εξέτασης περιελάμβανε τις εξείς ακολουθίες STIR, T1 και T1 SPIR μετά ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού σε μετωπιαίο και σε εγκάρσιο επίπεδο. Οι αλλοιώσεις που μελετήθηκαν με την MT ήταν οι οστικές διαβρώσεις, το οστικό οίδημα και η υμενίτιδα. Οι αλλοιώσεις βαθμολογήθηκαν με δύο μεθόδους, μία ημιποσοτική μέθοδο (OMERACT) και μία ποσοτική (ANALYZE).

Αποτελέσματα:

Η στατιστική ανάλυση των ευρημάτων στην πρώτη μελέτη έγινε με τη δοκιμασία διασποράς (analysis of variance-ANOVA) ακολουθούμενη από τον έλεγχο ελάχιστης σημαντικής διαφοράς (least significant test – LSD). Το οστικό οίδημα, που μετρήθηκε με την ογκομετρική μέθοδο (ANALYZE) και με

την ημιποσοτική μέθοδο (OMERACT) και οι οστικές διαβρώσεις, που μετρήθηκαν με την ημιποσοτική μέθοδο (OMERACT), ήταν διαφορετικά μεταξύ των τριών ομάδων. Το LSD τεστ έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στο οστικό οίδημα και στις οστικές διαβρώσεις μεταξύ των ομάδων ΠΠΡΑ και ΕΡΑ, $p < 0.05$.

Το Unpaired 2-tailed Student t test χρησιμοποιήθηκε για να μελετηθούν διαφορές των απεικονιστικών ευρημάτων της ΜΤ (οστικό οίδημα, υμενίτιδα και διαβρώσεις) στις τρεις ομάδες των ασθενών έναν χρόνο μετά την θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs). Μετά τη θεραπεία το DAS-28 ελαττώθηκε σημαντικά στους ασθενείς με ΠΠΡΑ, ΠΡΑ και ΕΡΑ. Στους ασθενείς με ΠΠΡΑ παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση του οστικού οιδήματος και της υμενίτιδας. Στους ασθενείς με ΠΡΑ παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της υμενίτιδας. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στις οστικές διαβρώσεις και στις τρεις ομάδες.

Συμπεράσματα:

1. Σε ασθενείς με ΠΠΡΑ η ΜΤ του άκρου χεριού αναδεικνύει την παρουσία οστικού οιδήματος, διαβρώσεων και υμενίτιδας.
2. Με τη ΜΤ του άκρου χεριού πέραν της κλινικής διάγνωσης της ΡΑ μπορεί να εκτιμηθεί ο βαθμός της προσβολής, η επιθετικότητα της νόσου καθώς και να εκτιμηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα.
3. Η πρώιμη διάγνωση της ΡΑ με τη ΜΤ του άκρου χεριού και η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της φλεγμονής, με την υποχώρηση του οστικού οιδήματος και της υμενίτιδας στους ασθενείς με ΠΠΡΑ.

SUMMARY

Purpose: To evaluate the imaging findings of MRI of the hand in patients with very early rheumatoid arthritis (VERA) and to compare the results with early (ERA) and established disease (ESTRA) and b) to compare the imaging findings of the first MRI with a second, 1 year after therapy with disease-modified drugs (DMARDs).

Patients and methods: Fifty-seven patients fulfilling the new American College of Rheumatology criteria for RA (ACR 2010), 26 with very early RA (VERA), 18 with early RA (ERA), and 13 with established RA (ESTRA), (disease duration < 3 months, < 12 months, and > 12 months, respectively) were enrolled in the study. 22 patients received DMARDs and a second MRI was performed 1 year after therapy.

MRI of the dominant hand and wrist was performed by using fat-suppressed T2-weighted and plain and contrast-enhanced T1-weighted sequences. Evaluation of bone marrow edema, synovitis, and bone erosions were performed with two methods a semiquantitative (OMERACT RA MRI scoring system) and a quantitative (ANALYZE).

Results: Analysis of variance (ANOVA), followed by the least significant difference test, was used to study differences between groups. A P value less than 0.05 was considered statistically significant. Edema, erosions, and synovitis were present in VERA, and the prevalence was 100%, 96.15%, and 92.3%, respectively. Significant differences in edema and erosions were found between VERA and ESTRA ($P < 0.05$). No significant difference was found in synovitis.

Unpaired 2-tailed Student t test was used to study differences of MRI findings (bone edema, synovitis and erosions) in the three groups one year after treatment with DMARDs. After treatment a significant decrease was observed: (a) in DAS-28 of VERA, ERA and ESTRA patients; (b) in bone edema and synovitis of VERA and (c) in synovitis of ERA patients ($P < 0.05$). No significant difference was found in erosions in any group.

Conclusion:

1. MRI of the dominant hand in patients with VERA shows bone edema, erosions and synovitis.
2. MRI of the dominant hand in patients with RA, upon the clinical diagnosis, can help to evaluate the degree of involvement, the aggressiveness of the disease and the therapeutic results.
3. Early diagnosis of RA with MRI and early treatment shows reduction of bone edema and synovitis in patients with VERA

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Smolen JS, Aletaha D. Patients with rheumatoid arthritis in clinical care. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(3):221-5.
2. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O et al. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(6):1530-42.
3. Pincus T, Callahan LF, Sale WG et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum*. 1984;27:864-72.
4. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1594-602.
5. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy; A randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*. 2004 1400;2004(50):5.
6. StClair EW, van der Heijde DM, Smolen JS et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early arthritis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3432-43.
7. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26–37.
8. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, et al. Disease activity early in the course of treatment predicts long-term response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3226-35.
9. Bukhari MA, Wiles NJ, Lunt M, et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: Results from a large observational inception study. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):46-53.
10. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine in early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1997;350:309 –18.
11. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3381-90.

12. Mullan RH, Bresnihan B. Disease-modifying anti-rheumatic drug therapy and structural damage in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21 (Suppl31):S158-S64.
13. Pincus T, Ferraccioli G, Sokka T. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis; Updating a 1983 review. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(12):1346-56.
14. Scott DL, Strand V. The effects of disease-modifying anti-rheumatic drugs on the Health Assessment Questionnaire score. Lesson from the leflunomide clinical trials database. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(8):899-909.
15. Aletaha D, Smolen JS. The rheumatoid arthritis patients in the clinic: Comparing more than 1,300 consecutive DMARD courses. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(12):1367-74.
16. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. *Lancet*. 2002;359(9313):1173-7.
17. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007;370(9602):1861-74.
18. Sokka T, Hannonen P. Healing of erosions in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(8):647-9.
19. Rau R, Wassenberg S, Herborn G et al. Identification of radiologic healing phenomena in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28(12):2608-15.
20. Sharp JT, Van Der Heijde D, Boers M et al. Repair of erosions in rheumatoid arthritis does occur. Results from 2 studies by the OMERACT subcommittee on healing of erosions. *J Rheumatol*. 2003;30(5):1102-7.
21. van der Heijde D, Landewé R. Imaging: do erosions heal? *Ann Rheum Dis*. 2003;62:10-2.
22. Ideguchi H, Ohno S, Hattori H et al. Bone erosions in rheumatoid arthritis can be repaired through reduction in disease activity with conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R76.
23. Narváez JA, Narváez J, De Lama E et al. MR imaging of early rheumatoid arthritis. *Radiographics*. 2010;30:143-65.
24. Bresnihan B. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999;26:717-9.

25. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24.
26. Markatseli TE, Voulgari PV, Alamanos Y et al. Prognostic factors of radiological damage in rheumatoid arthritis: a 10-year retrospective study. *J Rheumatol* 2011;38(1):44-52.
27. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheumatol* 2006;36:182-8.
28. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005;4:130-6.
29. Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, et al. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995. *J Rheumatol.* 1997 24(11):2129-33.
30. Markensen JA. World wide trends in the socioeconomic impact and long-term prognosis of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheumatol.* 1991;212(suppl 1):4-12.
31. Brook A, Corbett M. Radiologic change in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis.* 1971;36:71-3.
32. Pincus T. The paradox of effective therapies but poor long-term outcome in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheumatol.* 1992;21(suppl 3):2-15.
33. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL et al. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 29 years. *Lancet.* 1987;i:1108-11.
34. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990;16:513-37.
35. Scott DL, Huskisson EC. The course of rheumatoid arthritis. *Bailliere's Clin Rheumatol.* 1992;6:1-21.
36. Klippel, ed. *Primer on the rheumatoid diseases* 2008. Springer. Pages 114-121.
37. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-81.
38. Tak PP. Is early rheumatoid arthritis the same disease process as late rheumatoid arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2001;15(1):17-26.

39. Joosten LA, Helsen MM, Saxne T et al. IL-1 alpha beta blockade prevents cartilage and bone destruction in murine type II collagen-induced arthritis, whereas TNF-alpha blockade only ameliorates joint inflammation. *J Immunol* 1999;163(9).
40. Harris ED J. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med*. 1990;322(18):1277-89.
41. Firestein GS. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1991;3(3):398-406.
42. Feldmann M, Maini RN. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(Suppl 2):3-7.
43. Afuwape AO, Kiriakidis S, Paleolog EM. The role of the angiogenic molecule VEGF in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Histol Histopathol*. 2002;17(3):961-72.
44. Kim W, Min S, Cho M et al. The role of IL-12 in inflammatory activity of patients with rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol*. 2000;119(1):175-81.
45. Petrovic-Rackov L, Pejnovic N. Clinical significance of IL-18, IL-15, IL-12 and TNF-alpha measurement in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2006;25(4):448-52.
46. Voulgari PV. Emerging drugs for rheumatoid arthritis. *Expert Opinion*. 2008;13(1):175-96.
47. Lard LR, Visser H, Speyer I et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111(6):446-51.
48. Moreland LW, O'Dell JR. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis: back to the future? *Arthritis Rheum*. 2002;46(10):2553-63.
49. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Papadopoulos IA et al. Disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: a longterm observational study. *J Rheumatol*. 2002;29(2):261-6.
50. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet*. 1999;353(9149):259-66.
51. Drosos AA, Voulgari PV, Katsaraki A, et al. Influence of cyclosporin A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients: a 42-month prospective study. *Rheumatol Int*. 2000;19(3):113-8.

52. Blumberg SN, Fox DA. Rheumatoid arthritis: guidelines for emerging therapies. *Am J Manag Care*. 2001;7(6):617-26.
53. Hulsmans HM, Jacobs JW, van der Heijde DM et al. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(9):1927-40.
54. Nikas SN, Temekonidis TI, Zikou AK et al. Treatment of resistant rheumatoid arthritis by intra-articular infliximab injections: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2004 63(1):102-3.
55. Argyropoulou MI, Glatzouni A, Voulgari PV et al. Magnetic resonance imaging quantification of hand synovitis in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. 2005 72(6):557-61.
56. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2572-81.
57. Kremer JM. Selective costimulation modulators: a novel approach for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2005;11(Suppl3):S55-62.
58. Voll RE, Kalden JR. Do we need new treatment that goes beyond tumor necrosis factor blockers for rheumatoid arthritis? *Ann NY Acad Sci*. 2005;1051:799-810.
59. Hamilton CD. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(4):393-8.
60. Baecklund E, Ekbom A, Sparén P et al. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ*. 1983;317(7152):180-1.
61. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2862-9.
62. Konttinen L, Kankaanpää E, Luosujärvi R et al. Effectiveness of anakinra in rheumatic disease in patients naive to biological drugs or previously on TNF blocking drugs: an observational study. *Clin Rheumatol*. 2006;25(6):882-4.
63. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:44-8.
64. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*. 2000;43:155-63.

65. Brower AC, ed. Arthritis in black and white. W.B. Saunders company 1988. Pages 23-55.
66. Μπενάκης Β, ed. Κλασική ακτινοδιαγνωστική μυοσκελετικού συστήματος Αθήνα, 1994. Σελίδες 653-667.
67. Watt I. Basic differential diagnosis of arthritis. Eur Radiol. 1997;7(3):344-51.
68. Sharp JT. Radiologic assessment as an outcome measure in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1989;32(2):221-9
69. Sharp JT. Assessment of radiographic abnormalities in rheumatoid arthritis: what have we accomplished and where should we go from here? J Rheumatol 1995;22(9):1787-91.
70. Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist VII. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2007;25:5-10.
71. Grassi W, Filippucci E. Is power Doppler sonography the new frontier in therapy monitoring? Clin Exp Rheumatol. 2003;21:424-8.
72. Grassi W, Filippucci E, Carotti M et al. Imaging modalities for identifying the origin of regional musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003;17:17-32.
73. Raza K, Lee CY, Pilling D et al. Ultrasound allows accurate needle placement and aspiration from small joints in patients with early inflammatory arthritis. Rheumatology 2003;42:976-9.
74. Wakefield RJ, Brown AK, O'Connor PJ et al. Power Doppler sonography: improving disease activity assessment in inflammatory musculoskeletal disease. Arthritis Rheum. 2003;48:285-8.
75. Rinck, ed. Magnetic Resonance in Medicine. The basic textbook of the european magnetic resonance forum. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1993.
76. Καραντάνας Α., ed. Μαγνητική Τομογραφία. Φυσικές αρχές - Ερμηνεία της εικόνας. Αθήνα: ΒΗΤΑ Ιατρικές εκδόσεις 1997. Σελίδες 1-12.
77. Narváez JA, Narváez J, Roca Y et al. MR imaging assessment of clinical problems in rheumatoid arthritis. Eur Radiol. 2002;12(7):1819-28.
78. Ostergaard M, Ejbjerg B. Magnetic resonance imaging of the synovium in rheumatoid arthritis. Semin Musculoskelet Radiol. 2004;8(4):287-99.
79. Sommer OJ, Kladossek A, Weiler V et al. Rheumatoid arthritis: a practical guide to state-of-the-art imaging, image interpretation, and clinical implications. RadioGraphics. 2005;25(2):381-98.

80. Farrant JM, Grainger AJ, O'Connor PJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis. I. Synovitis. *Skeletal Radiology*. 2007;36(4):269–79.
81. Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies: core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol*. 2003;30(6):1385–6.
82. Reiser MF, Bongartz GP, Erlemann R et al. Gadolinium-DTPA in rheumatoid arthritis and related diseases: first results with dynamic magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol*. 1989;18(8):591–7.
83. Huang J, Stewart N, Crabbe J et al. A 1-year followup study of dynamic magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis reveals synovitis to be increased in shared epitope-positive patients and predictive of erosions at 1 year. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(4):407–16.
84. Palosaari K, Vuotila J, Takalo R et al. Contrast enhanced dynamic and static MRI correlates with quantitative ⁹⁹Tcm-labelled nanocolloid scintigraphy: study of early rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(11):1364–73.
85. Ostergaard M, Gideon P, Henriksen O et al. Synovial volume: a marker of disease severity in rheumatoid arthritis? quantification by MRI. *Scand J Rheumatol*. 1994;23(4):197–202.
86. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M et al. Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane volume as a marker of disease activity and a predictor of progressive joint destruction in the wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42:918-29.
87. Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(1):91–116.
88. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:350-6.
89. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:156-63.
90. Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE et al. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:521-8.

91. Nakahara N, Uetani M, Hayashi K et al. Gadolinium-enhanced MR imaging of the wrist in rheumatoid arthritis: value of fat suppression pulse sequences. *Skeletal Radiol.* 1996;25(7):639–47.
92. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1706-11.
93. McQueen FM, Dalbeth N, Doyle A. The use of MRI in early RA. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:1597-9.
94. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:64-71.
95. Narváez J, Sirvent E, Narváez JA et al. Usefulness of magnetic resonance imaging of the hand versus anticyclic citrullinated peptide antibody testing to confirm the diagnosis of clinically suspected early rheumatoid arthritis in the absence of rheumatoid factor and radiographic erosions. *Semin Arthritis Rheumatol Int.* 2008;38(2):101–9.
96. McQueen FM, Benton N, Perry D et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1814-27.
97. Savnik A, Malmskov H, Thomsen HS et al. Magnetic resonance imaging of the wrist and finger joints in patients with inflammatory joint diseases. *J Rheumatol.* 2001;28(10):2193–200.
98. Boutry N, Hachulla E, Flipo RM et al. MR imaging findings in hands in early rheumatoid arthritis: comparison with those in systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome. *Radiology.* 2005;236(2):593–600.
99. McQueen FM, Gao A, Ostergaard M, King A et al. High-grade MRI bone oedema is common within the surgical field in rheumatoid arthritis patients undergoing joint replacement and is associated with osteitis in subchondral bone. *Ann Rheum Dis.* 2007 66(12):1581-7.
100. Jimenez-Boj E, Nöbauer-Huhmann I, Hanslik-Schnabel B et al. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1118-24.
101. Narváez JA, Narváez J, de Albert M et al. Bone marrow edema in the cervical spine of symptomatic rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheumatol Int.* 2009;38(4):281–8.

102. Benton N, Stewart N, Crabbe J et al. MRI of the wrist in early rheumatoid arthritis can be used to predict functional outcome at 6 years. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:555-61.
103. Tamai M, Kawakami A, Uetani M et al. Bone edema determined by magnetic resonance imaging reflects severe disease status in patients with early stage rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(11):2154–7.
104. Haavardsholm EA, Bøyesen P, Østergaard M et al. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:794-800.
105. Hetland ML, Ejbjerg B, Hørslev-Petersen K et al. CIMESTRA study group. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):384–90.
106. Ejbjerg B, Narvestad E, Rostrup E et al. Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints in healthy subjects occasionally shows changes resembling erosions and synovitis as seen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1097–106.
107. Guermazi A, Taouli B, Lynch JA et al. Imaging of bone erosion in rheumatoid arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004;8(4):269–85.
108. Farrant JM, Grainger AJ, O'Connor PJ. et al. Advanced imaging in rheumatoid arthritis. II. Erosions. *Skeletal Radiology.* 2007;36(5):381–9.
109. Lindegaard H, Vallø J, Hørslev-Petersen K et al. Low field dedicated magnetic resonance imaging in untreated rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(8):770–6.
110. McQueen F, Østergaard M, Peterfy C et al. Pitfalls in scoring MR images of rheumatoid arthritis wrist and metacarpophalangeal joints. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(suppl 1):i48–i55.
111. Tan AL, Tanner SF, Conaghan PG et al. Role of metacarpophalangeal joint anatomic factors in the distribution of synovitis and bone erosion in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1214–22.
112. McQueen F, Beckley V, Crabbe J et al. Magnetic resonance imaging evidence of tendinopathy in early rheumatoid arthritis predicts tendon rupture at six years. *Arthritis Rheumatol Int.* 2005;52(3):744–51.
113. Rubens DJ, Blebea JS, Totterman SM et al. Rheumatoid arthritis: evaluation of wrist extensor tendons with clinical examination versus MR imaging— a preliminary report. *Radiology.* 1993;187(3):831–8.

114. Valeri G, Ferrara C, Ercolani P et al. Tendon involvement in rheumatoid arthritis of the wrist: MRI findings. *Skeletal Radiol.* 2001;30(3):138–43.
115. Tehranzadeh J, Ashikyan O, Anavim A et al. Enhanced MR imaging of tenosynovitis of hand and wrist in inflammatory arthritis. *Skeletal Radiol.* 2006;35(11):814–22.
116. Schoellnast GA, Visser H, de Jong BA et al. Psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: findings in contrast-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(2):351–7.
117. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P et al. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 1999;42(6):1080–6.
118. McGonagle D, Gibbon W, O'Connor P et al. Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1998;41(4):694–700.
119. Jevtic V, Watt I, Rozman B et al. Distinctive radiological features of small hand joints in rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis demonstrated by contrast-enhanced (Gd-DTPA) magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiology.* 1995;24(5):351–5.
120. McQueen FM. MRI in psoriatic arthritis: insights into pathogenesis and treatment response. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10(4):303–10.
121. Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K. Early-stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology.* 2000;216:569-75.
122. Ejbjerg B, McQueen F, Lassere M et al. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the wrist joint. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 1:i23-i47.
123. Conaghan P, Bird P, Ejbjerg B et al. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the metacarpophalangeal joints. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 1:i11-21.
124. Zikou AK, Argyropoulou MI, Voulgari PV et al. Magnetic resonance imaging quantification of hand synovitis in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *J Rheumatol.* 2006 33(2):219-23.
125. McQueen FM, Benton N, Crabbe J et al. What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis? Tracking individual lesions using x rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:859-68.
126. Tanaka N, Sakahashi H, Ishii S et al. Synovial membrane enhancement and bone erosion by magnetic resonance imaging for prediction of radiologic

progression in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2005;25:103-7.

127. Calisir C, Murat Aynaci AI, Korkmaz C. The accuracy of magnetic resonance imaging of the hands and feet in the diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2007;74:362-7.

128. Ostendorf B, Scherer A, Mödder U et al. Diagnostic value of magnetic resonance imaging of the forefeet in early rheumatoid arthritis when findings on imaging of the metacarpophalangeal joints of the hands remain normal. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2094-102.

129. Aletaha D, Eberl G, Nell VP, et al. Attitudes to early rheumatoid arthritis: changing patterns. Results of a survey. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1269-75.

130. Quinn MA, Green MJ, Marzo-Ortega H et al. Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3039-45.

131. Smolen JS, Aletaha D, Keystone E. Superior efficacy of combination therapy for rheumatoid arthritis: fact or fiction? *Arthritis Rheum.* 2005;52:2975-83.

132. Nell VP, Machold KP, Eberl G et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:906-14.

133. Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:137-46.

134. Dixey J, Solymossy C, Young A. Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J Rheumatol* 2004;69(Suppl):48-54.

135. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M et al. New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. *Arthritis Rheum* 2003;48:2128-31.

136. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M et al. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis, compared with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004;50:2103–12.

137. McQueen FM, Ostendorf B. What is MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and why does it matter? *Arthritis Res Ther.* 2006;2006, 8:222.:222.

138. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW et al. Increased levels of C-reactive protein in serum from blood donors before the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2423-7.

139. Hirohata S, Miura Y, Tomita T et al. Enhanced expression of mRNA for nuclear factor kappaB1 (p50) in CD34+ cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8:R54.

140. Schwarz EM, Looney RJ, Drissi MH et al. Autoimmunity and bone. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1068:275-83.

141. Machold KP, Stamm TA, Nell VP et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:342-9.

142. Narváez JA, Narváez J, De Lama E et al. MR Imaging of Early Rheumatoid Arthritis. *RadioGraphics*. 2010;30:143–65.

143. Heide van der A, Jacobs JW, Bijlsma JW et al. The effectiveness of early treatment with “second-line” antirheumatic drugs: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124(8):699–707.

144. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis [review]. *Arthritis Rheum* 2003 48:1771–4.

145. Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol* 2003. 2003;21 Suppl 31(Suppl 31):S154–7.

146. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:27–35.

147. Durez P, Malghem J, Nzeusseu Toukap A et al. Treatment of Early Rheumatoid Arthritis A Randomized Magnetic Resonance Imaging Study Comparing the Effects of Methotrexate Alone, Methotrexate in Combination With Infliximab, and Methotrexate in Combination With Intravenous Pulse Methylprednisolone. *Arthritis Rheum*. 2007 56(12):3919-27.

148. Kosta PE, Voulgari PV, Zikou AK et al. The usefulness of magnetic resonance imaging of the hand and wrist in very early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3).

149. Adcock IM, Lane SJ. Corticosteroid-insensitive asthma: molecular mechanisms. *J Endocrinol* 2003;178(3):347-55.

150. Mulherin. D, Fitzgerald O, Bresnihan B. Clinical improvement and radiological deterioration in rheumatoid arthritis: evidence that the pathogenesis of synovial inflammation and articular erosion may differ. *Br J Rheumatol.* 1996;35(12):1263-8.
151. Kirwan JR. The relationship between synovitis and erosions in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36(2):225-8.
152. Fujii K, Tsuji M, Tajima M. Rheumatoid arthritis: a synovial disease? *Ann Rheum Dis.* 1999;58(12):727-30. .
153. Maravic M, Bologna C, Daures JP et al. Radiologic progression in early rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *J Rheumatol.* 1999;26(2):262-7.
154. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(3):142-6.
155. Stenger AA, Van Leeuwen MA, Houtman PM et al. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. *Br J Rheumatol* 1998 Nov;37(11):1157-63. 1998;37(11):1157-63.
156. Geiler T, Kriegsman J, Keyszer GM et al. A new model for rheumatoid arthritis generated by engraftment of rheumatoid synovial tissue and normal human cartilage into SCID mice. *Arthritis Rheum* 1994;37(11):1664-71.
157. Boers M. Rheumatoid arthritis. Treatment of early disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2001 May;27(2):405-14. 2001;27(2):405-14.
158. Gandjbakhch F, Conaghan PG, Ejbjerg B et al. Synovitis and osteitis are very frequent in rheumatoid arthritis clinical remission: results from an MRI study of 294 patients in clinical remission or low disease activity state. *J Rheumatol.* 2011;38(9):2039-44
159. Saleem B, Brown AK, Keen H et al. Disease Remission State in Patients Treated With the Combination of Tumor Necrosis Factor Blockade and Methotrexate or With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis Rheum* 2009;60(7):1915–22
160. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al. An Explanation for the Apparent Dissociation Between Clinical Remission and Continued Structural Deterioration in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58(10):2958–67.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

1. Kosta PE, Voulgari PV, Zikou AK, Drosos AA, Argyropoulou MI.
The usefulness of magnetic resonance imaging of the hand and wrist in very early rheumatoid arthritis.
Arthritis Res Ther. 2011 Jun 9;13(3):R84

2. Kosta PE, Voulgari PV, Zikou AK, Tsampoulas K, Drosos AA, Argyropoulou MI.
Effect of very early treatment in rheumatoid arthritis on bone edema and synovitis, using magnetic resonance imaging
Scand J Rheumatol. 2012 May 31. [Epub ahead of print]