

A



468

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Δ/ντης: Καθηγητής Α.Α. Δρόσος

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΗ  
ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ**

ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ Γ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ

ΙΑΤΡΟΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2006



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



Ημερομηνία αιτήσεως : 22 – 5 – 2001

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: αρ. 447<sup>ο</sup>/14 – 6 – 2001

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Δρόσος Αλέξανδρος, καθηγητής Παθολογίας / Ρευματολογίας, επιβλέπων

Ελισάφ Μωυσής, Καθηγητής Παθολογίας, μέλος

Αλαμάνος Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής, μέλος

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 27 – 6 – 2001

Ημερομηνία καταθέσεως διατριβής: 6 – 2 – 2006

### **ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ**

Επαμεινώνδας Τσιάνος, Καθηγητής Παθολογίας / Γαστρεντερολογίας

### **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Αλέξανδρος Δρόσος: Καθηγητής Παθολογίας / Ρευματολογίας

Μωυσής Ελισάφ: Καθηγητής Παθολογίας

Σταύρος Η. Κωνσταντόπουλος: Καθηγητής Πνευμονολογίας

Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος: Καθηγητής Παθολογίας / Γαστρεντερολογίας

Μαρία Ι. Αργυροπούλου: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας

Ιωάννης Αλαμάνος: Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής

Δημήτριος Κιόρτσης: Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας

### **ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: Άριστα**

Η γραμματέας

Ευαγγελία Τσαγγαλά



Στη σύζυγό μου Μαίρη

Στην οικογένειά μου



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ανάθεση της διδακτορικής διατριβής με θέμα την «επίδραση του καπνίσματος στην ενεργότητα και βαρύτητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας», ήταν για εμένα μια ενδιαφέρουσα πρόκληση, για να ασχοληθώ αναλυτικά τόσο με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα όσο και με μια συνήθεια τόσο διαδεδομένη στον πληθυσμό όπως το κάπνισμα. Η διαδικασία της εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής εξελίχθηκε σε μια πολύτιμη εμπειρία, κατά το τέλος της οποίας έγινε αντιληπτό ότι άξιζε τόσο ο κόπος όσο και χρόνος που δαπανήθηκε για την εκπόνησή της. Ελπίζω τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής να βοηθήσουν στην προώθηση της έρευνας για τη μελέτη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στην Ελλάδα.

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά όλους όσους βοήθησαν στην πραγματοποίηση της διατριβής αυτής.

Ιδιαίτερα αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Παθολογίας και Ρευματολογίας κ. Αλέξανδρο Α. Δρόσο για την ανάθεση της διατριβής και για το συνεχές ενδιαφέρον του κατά τον σχεδιασμό, την εκτέλεση καθώς και την ανάλυση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της διατριβής. Επίσης θα ήθελα να τον ευχαριστήσω θερμά για τη συμβολή του στην εκπαίδευσή μου, την επιστημονική κατάρτιση και τη σταδιοδρομία μου.

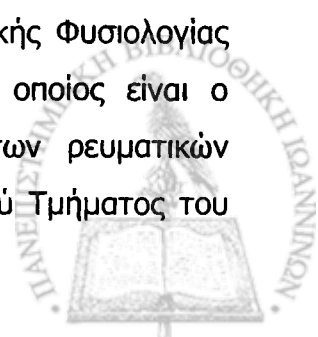
Θερμές ευχαριστίες οφείλω στον Επίκουρο Καθηγητή Υγιεινής κ. Ιωάννη Αλαμάνο για την πολύτιμη βοήθειά του στην στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των αποτελεσμάτων της διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Παθολογίας κ. Μωυσή Ελισάφ, για τη συμμετοχή του στην τριμελή συμβουλευτική επιτροπή.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στο προσωπικό του ανοσολογικού εργαστηρίου και ιδιαίτερα στην κα Κλεοπάτρα Χ???? για την εκτέλεση των ανοσολογικών εξετάσεων των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συναδέλφους της Ρευματολογικής Κλινικής για τη βοήθειά τους στη συλλογή των στοιχείων της μελέτης, καθώς και σε όλους όσους κατά το παρελθόν εργάστηκαν στο ρευματολογικό τμήμα για την άφηση των αρχείων των ασθενών.

Τέλος ιδιαίτερες ευχαριστίες υποβάλλω στον Καθηγητή Παθολογικής Φυσιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Χαράλαμπο Μ. Μουτσόπουλο, ο οποίος είναι ο θεμελιωτής της Ρευματολογίας και της έρευνας των αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων στην Ελλάδα και υπήρξε ο ιδρυτής του Ρευματολογικού Τμήματος του





# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## I. Γενικό Μέρος

### ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Ορισμός.....	17
Ιστορική αναδρομή.....	17
Κριτήρια ταξινόμησης της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας.....	18
Επιδημιολογικά στοιχεία της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας.....	20
1. Επιπολασμός και επίπτωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	20
2. Ηλικία, φύλο, τρόπος ζωής (life style).....	21
3. Νοσηρότητα και θνησιμότητα της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας.....	22
Αιτιολογία της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας.....	24
1. Ορμονικοί παράγοντες.....	24
2. Γενετικοί παράγοντες.....	26
3. Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	27
Παθογένεια της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας.....	30
1. Κυτταρικοί μεσολαβητές της φλεγμονής και αρθρική βλάβη.....	30
2. Διαλυτοί μεσολαβητές της φλεγμονής και αρθρική βλάβη.....	32
3. Κύριες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες.....	33
4. Αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες.....	35
5. Η αρθρική βλάβη στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα.....	36
6. Συμπερασματικά.....	36
Στάδια Νόσου.....	37
Κλινικές εκδηλώσεις.....	38
1. Αρθρικές εκδηλώσεις.....	38



1. Περιφερικές αρθρώσεις.....	39
2. Αξονικός σκελετός.....	41
2. Εξωαρθρικές εκδηλώσεις.....	41
• Δερματικές εκδηλώσεις.....	41
• Πνευμονική προσβολή.....	42
• Προσβολή καρδιάς και αγγείων.....	44
• Αιματολογικές διαταραχές στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα.....	45
• Προσβολή των ματιών στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα.....	46
• Ήπαρ και γαστρεντερικό σύστημα.....	47
• Νευρολογικές εκδηλώσεις.....	47
• Εκδηλώσεις από το μυϊκό σύστημα.....	48
• Νεφρικές εκδηλώσεις.....	48
• Αμυλοείδωση.....	48
• Ρευματοειδής αγγειίτιδα.....	49
• Φαινόμενο Raynaud's.....	49
Εργαστηριακά ευρήματα στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα.....	50
1. Αυτοαντισώματα στη ΡΑ.....	50
2. Αιματολογικά και βιοχημικά ευρήματα στη ΡΑ.....	51
Θεραπεία της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας.....	52
1. Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση.....	52
2. Φαρμακευτική αντιμετώπιση.....	53
• Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.....	53
• Κορτικοστεροειδή.....	53
• Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα.....	54
• Βιολογικοί παράγοντες.....	56
• Συμπέρασμα.....	58





## Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Το Κάπνισμα.....	59
Κάπνισμα και ρευματοειδής αρθρίτιδα.....	61
1. Η επίδραση του καπνίσματος στο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ.....	61
2. Επίδραση του καπνίσματος στην παθογένεια της ΡΑ.....	65
• Κάπνισμα και αυτοαντισώματα.....	65
○ Ρευματοειδείς παράγοντες.....	66
○ Ο ρευματοειδής παράγοντας ως διαγνωστικός δείκτης.....	66
○ Φυσιολογικές λειτουργίες και πιθανός παθογενετικός ρόλος του ΡΠ... ..	67
○ Κάπνισμα και ρευματοειδείς παράγοντες.....	67
○ Μηχανισμός δράσης του καπνίσματος στη παραγωγή του ΡΠ.....	68
• Κάπνισμα και CD40 ligand.....	70
• Κάπνισμα και ογκογονίδιο p53.....	71
• Κάπνισμα και αγγειακή νόσος στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα.....	72
• Κάπνισμα και ορμόνες του φύλου.....	73
• Κάπνισμα και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες.....	73
3. Η επίδραση του καπνίσματος στην ενεργότητα και βαρύτητα της ΡΑ....	73
• Προγνωστικοί παράγοντες για την έκβαση της ΡΑ.....	74
• Κάπνισμα και αρθρική νόσος.....	77
• Κάπνισμα και εξωαρθρική νόσος.....	79
4. Η επίδραση του καπνίσματος σε άλλα φλεγμονώδη νοσήματα.....	80

## II. Ειδικό μέρος

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	85
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	89
I. Ασθενείς.....	89



II. Μέθοδοι.....	90
Α. Καταγραφή δημογραφικών και προσωπικών δεδομένων.....	91
Β. Φυσική Εξέταση.....	91
Γ. Εργαστηριακός έλεγχος.....	93
Δ. Ακτινολογικός έλεγχος.....	94
Ε. Υπολογισμός ενεργότητας νόσου.....	95
ΣΤ. Εξωαρθρικές εκδηλώσεις.....	97
Ζ. Στατιστική.....	98
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	101
1. Δημογραφικά στοιχεία.....	101
2. Θεραπευτικά δεδομένα.....	102
3. Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών.....	103
• Κατά την παρουσίαση των ασθενών.....	103
• Κατά την τελευταία επίσκεψη.....	105
• Εξωαρθρικές εκδηλώσεις.....	107
• Λογιστική Παλινδρόμηση (Logistic regression).....	108
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	115
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	123
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	125
SUMMARY.....	131
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	133



# ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

## 1. Ορισμός

Αυτό το επιχειρησιακό πρόγραμμα αφορά την υλοποίηση των δράσεων που προκύπτουν από την εφαρμογή του προγράμματος για την ανάπτυξη της οικονομίας και την απασχόληση των πολιτών. Η δράση αφορά την υλοποίηση του έργου που αφορά την ανάπτυξη της οικονομίας και την απασχόληση των πολιτών. Η δράση αφορά την υλοποίηση του έργου που αφορά την ανάπτυξη της οικονομίας και την απασχόληση των πολιτών.

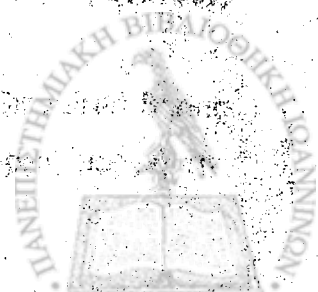
## I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Αυτό το επιχειρησιακό πρόγραμμα αφορά την υλοποίηση των δράσεων που προκύπτουν από την εφαρμογή του προγράμματος για την ανάπτυξη της οικονομίας και την απασχόληση των πολιτών. Η δράση αφορά την υλοποίηση του έργου που αφορά την ανάπτυξη της οικονομίας και την απασχόληση των πολιτών. Η δράση αφορά την υλοποίηση του έργου που αφορά την ανάπτυξη της οικονομίας και την απασχόληση των πολιτών.

### 2. Γενικά χαρακτηριστικά

Αυτό το επιχειρησιακό πρόγραμμα αφορά την υλοποίηση των δράσεων που προκύπτουν από την εφαρμογή του προγράμματος για την ανάπτυξη της οικονομίας και την απασχόληση των πολιτών. Η δράση αφορά την υλοποίηση του έργου που αφορά την ανάπτυξη της οικονομίας και την απασχόληση των πολιτών. Η δράση αφορά την υλοποίηση του έργου που αφορά την ανάπτυξη της οικονομίας και την απασχόληση των πολιτών.

Ο παρών Προγραμματικός Διακρίβεται υλοποιείται το 2020 και του 2021. Η δράση αφορά την υλοποίηση του έργου που αφορά την ανάπτυξη της οικονομίας και την απασχόληση των πολιτών.



# **ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**

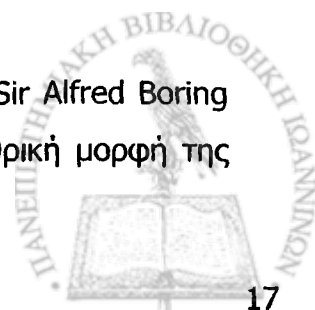
## **1. Ορισμός**

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μία χρόνια, αυτοάνοση, φλεγμονώδης, συστηματική νόσος, αγνώστου αιτιολογίας, που προσβάλλει κυρίως τον αρθρικό υμένα των διαρθρώσεων<sup>1</sup>. Η χρόνια φλεγμονή που αναπτύσσεται οδηγεί σε υπερτροφία του αρθρικού υμένα και καταστροφή του υποκείμενου χόνδρου, του υποχόνδριου οστού, καθώς και των συνδέσμων της άρθρωσης. Η διαδικασία αυτή οδηγεί σε προοδευτική καταστροφή των προσβεβλημένων αρθρώσεων, με συνέπεια την απώλεια της λειτουργικότητάς τους. Η χρόνια φλεγμονή που αναπτύσσεται έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση πολυάριθμων εξωαρθρικών εκδηλώσεων. Γενετικοί, ορμονικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη, εγκατάσταση και διαίωνιση της φλεγμονής. Ένας από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που εμπλέκεται σε αυτή τη διαδικασία είναι και το κάπνισμα.

## **2. Ιστορική Αναδρομή**

Είναι άγνωστο το πότε και που εμφανίσθηκε η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Πολλοί θέωρούν ότι πρόκειται για σύγχρονη νόσο με εμφάνιση περίπου τον 17<sup>ο</sup> αιώνα, όταν ο Sydenham το 1676, περιγράφει αρθρική νόσο που χαρακτηρίζεται από παραμορφώσεις και χρονιότητα<sup>2</sup>. Αν και η πρώτη τεκμηριωμένη περιγραφή γίνεται το 1800 από τον Laudre-Beauvais<sup>3</sup>, υπάρχουν αναφορές για παραμορφωτική αρθρίτιδα, σε συγγράμματα αρχαίων Ελλήνων και Ρωμαίων ιατρών<sup>2</sup>, όπως ο Γαληνός<sup>4</sup>, ενώ και ο αυτοκράτορας του Βυζαντίου Κωνσταντίνος ΙΧ, φαίνεται ότι έπασχε από πολυαρθρίτιδα<sup>5</sup>. Βεβαίως όλες οι αναφορές που σχετίζονται με πολυαρθρίτιδα πριν την αναφορά του Laudre-Beauvais και αφορούν Ευρωπαϊκό πληθυσμό, δεν τεκμηριώνουν την ύπαρξη ΡΑ. Αντιθέτως στο Νέο Κόσμο, διαπιστώνονται σε σκελετούς αυτοχθόνων ηλικίας 3000 – 5000 ετών, ευρήματα με συμμετρικές διαβρώσεις σε μικρές και μεγάλες αρθρώσεις δηλωτικές για ΡΑ<sup>6,7</sup>. Οι διαπιστώσεις αυτές οδήγησαν στη θεωρία ότι η ΡΑ ήταν νόσος του Νέου Κόσμου και μεταφέρθηκε στην Ευρώπη από τους συντρόφους του Χριστόφορου Κολόμβου. Αυτή η θεωρία προϋποθέτει πιθανότατα την ύπαρξη ενός περιβαλλοντικού (λοιμογόνου;) παράγοντα ο οποίος επιδρά στην αιτιοπαθογένεια της νόσου.

Ο όρος Ρευματοειδής αρθρίτιδα χρησιμοποιείται το 1859 από τον Sir Alfred Boring Garrod<sup>8</sup> ο οποίος στον όρο αυτό συμπεριλαμβάνει και την πολυαρθρική μορφή της



οστεοαρθρίτιδας. Στα 1878 ο Weichselbaum περιγράφει τον ραμππυς, ενώ το 1922 χρησιμοποιείται ο όρος φλεγμονώδης πολυαρθρίτιδα<sup>9,10</sup>. Το 1958 γίνεται αποκλεισμός των οροαρνητικών αρθρίτιδων από τη ΡΑ<sup>11</sup>, ενώ το 1987 η Αμερικανική Εταιρεία Ρευματολογίας (ARA) ανακοινώνει τα αναθεωρημένα κριτήρια κατάταξης της νόσου<sup>12</sup>.

### 3. Κριτήρια ταξινόμησης της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

Η ΡΑ είναι μια νόσος, η διάγνωση της οποίας είναι κυρίως κλινική. Δεν υπάρχει παθογνωμονική εκδήλωση ή ειδική εξέταση για τη νόσο. Για το λόγο αυτό υπήρξαν πολλά προβλήματα για την κατάταξή της. Τα πρώτα κριτήρια αναπτύχθηκαν από την Αμερικανική Εταιρεία Ρευματολογίας (ARA) το 1956 και ακολούθησαν αρκετές αναθεωρήσεις, για να καταλήξουμε στην υιοθέτηση των αναθεωρημένων κριτηρίων της ΑΡΑ του 1987 που χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα<sup>12</sup>.

Σύμφωνα με αυτά (**πίνακας 1**), χρησιμοποιούνται επτά κριτήρια, εκ των οποίων τα πέντε είναι κλινικά και τα δύο εργαστηριακά. Η πολυαρθρίτιδα, κυρίως των άκρων χεριών και η συμμετρικότητα της προσβολής είναι βασικά κλινικά χαρακτηριστικά των κριτηρίων του 1987, επιβεβαιώνοντας το γεγονός ότι η διάγνωση της ΡΑ είναι κυρίως κλινική.

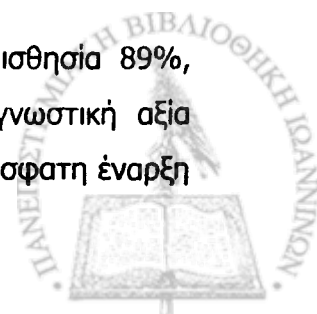
**Πίνακας 1.** Τα αναθεωρημένα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας του 1987 για τη διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας\*

- 
- Πρωινή δυσκαμψία τουλάχιστον για μία ώρα
  - Αρθρίτιδα τουλάχιστον σε τρεις αρθρώσεις με οίδημα ή υγρό\*\*
  - Αρθρίτιδα των αρθρώσεων των χεριών (τουλάχιστον μία άρθρωση με οίδημα στον καρπό, μετακαρποφαλαγγικές ή εγγύς φαλαγγικές αρθρώσεις)
  - Συμμετρική αρθρίτιδα με οίδημα
  - Υποδόρια οζίδια
  - Ακτινολογικές αλλοιώσεις τυπικές της ρευματοειδούς αρθρίτιδας
  - Θετικός ρευματοειδής παράγοντας
- 

\*Τα παραπάνω κριτήρια πρέπει να έχουν διάρκεια τουλάχιστον για 6 εβδομάδες.

\*\*Για τη διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας απαιτείται η παρουσία τουλάχιστον 4 από τα παραπάνω 6 κριτήρια.

Τα κριτήρια αυτά, στη μελέτη του Gabriel, βρέθηκε ότι έχουν ευαισθησία 89%, ειδικότητα 74%, θετική προγνωστική αξία 57% και αρνητική προγνωστική αξία 94%<sup>13</sup>, ενώ στη μελέτη του Dugowson, που αφορούσε γυναίκες με πρόσφατη έναρξη



ΡΑ, τα παραπάνω κριτήρια φαίνεται να έχουν χαμηλή ευαισθησία<sup>14</sup>. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί και από το γεγονός ότι τα ρευματικά οζίδια και οι τυπικές ακτινολογικές αλλοιώσεις της ΡΑ μπορεί να μην υπάρχουν από την έναρξη της νόσου, ελαττώνοντας έτσι την ευαισθησία των κριτηρίων στη πρώιμη ΡΑ. Άλλος πάλι παράγοντας που μειώνει την ευαισθησία των κριτηρίων αυτών είναι και οι διαφορές στην κατανόηση και εφαρμογή τους από τους ίδιους τους ρευματολόγους<sup>15</sup>.

Προοπτικές μελέτες ασθενών με φλεγμονώδη πολυαρθρίτιδα πρώιμης έναρξης, δείχνουν ότι τα παραπάνω κριτήρια δεν έχουν ειδικότητα στην πρόβλεψη της μελλοντικής ανάπτυξης και εγκατάστασης ΡΑ<sup>16</sup>. Αυτό οδηγεί στην υπόθεση ότι η κατάταξη της πρώιμης νόσου θα πρέπει να γίνεται με την ανάπτυξη κριτηρίων απόρριψης (*exclusion criteria*)<sup>17</sup>.

Άλλη δυσκολία είναι η προσαρμογή των κριτηρίων σε μελέτες ασθενών με νόσο εγκατεστημένη ή σε ύφεση. Μια λύση ευρείας αποδοχής στην περίπτωση αυτή είναι η υιοθέτηση των κριτηρίων του 1987 με την αντικατάσταση των οίδηματων αρθρώσεων από παραμορφώσεις και την αποδοχή τυχόν ιστορικού παρουσίας ρευματοειδούς παράγοντα και οζιδίων (**πίνακας 2**)<sup>18</sup>.

**Πίνακας 2.** Τα αναθεωρημένα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας του 1987 για τη διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, τροποποιημένα για εγκατεστημένη νόσο\*.

- 
- Πρωινή δυσκαμψία τουλάχιστον για μία ώρα
  - Αρθρίτιδα τουλάχιστον σε τρεις αρθρώσεις με οίδημα ή υγρό ή παραμορφώσεις
  - Αρθρίτιδα των αρθρώσεων των χεριών (τουλάχιστον μία άρθρωση με οίδημα ή παραμορφώσεις στον καρπό, μετακαρποφαλαγγικές ή εγγύς φαλαγγικές αρθρώσεις)
  - Συμμετρική αρθρίτιδα με οίδημα ή παραμορφώσεις
  - Υποδόρια οζίδια εμφανή ή ιστορικό παρουσίας τους
  - Ακτινολογικές αλλοιώσεις τυπικές της ρευματοειδούς αρθρίτιδας
  - Θετικός ρευματοειδής παράγοντας ή ιστορικό παρουσίας του

---

\*Για τη διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας απαιτείται η παρουσία τουλάχιστον 4 από τα παραπάνω 6 κριτήρια.

Συνοψίζοντας, θα μπορούσαμε να πούμε ότι τα κριτήρια της ΑΡΑ του 1987 απλοποιήσανε κατά πολύ την προσπάθεια κατάταξης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.



Έχουν όμως περιορισμούς στην ταξινόμηση της πρώιμης ΡΑ και απαιτούν τροποποίηση στην αναγνώριση της εγκατεστημένης καθώς και της ανενεργούς νόσου, σε επιδημιολογικές μελέτες.

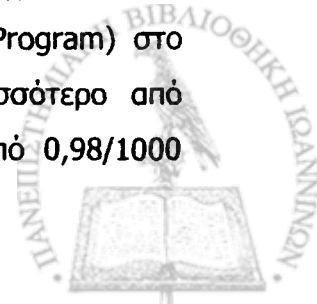
#### **4. Επιδημιολογικά στοιχεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας**

##### **4.1. Επιπολασμός και επίπτωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας**

Η ΡΑ είναι νόσος που συναντάται σε όλο τον κόσμο, σε όλες τις φυλές, στα δύο φύλα και σε όλες τις ηλικίες<sup>19,20</sup>. Αν και ο μέσος όρος του επιπολασμού της θεωρείται 0,5- 1% περίπου, υπάρχει σημαντική διαφορά του ποσοστού μεταξύ διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών και διαφορετικών φυλών. Ο υψηλότερος επιπολασμός έχει βρεθεί σε φυλές ινδιάνων της Αμερικής, όπως τους Yakima (6%)<sup>21</sup>, Chippewa (5,3%)<sup>22</sup> και Pima (5,3%)<sup>23</sup>, ενώ τα χαμηλότερα ποσοστά συναντούνται σε Ασιατικούς<sup>24,25,26</sup> και Αφρικανικούς πληθυσμούς<sup>22,28</sup>. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από το χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης που συναντάται στους λαούς των περιοχών αυτών. Ενδιάμεσα ποσοστά συναντούνται στις ΗΠΑ, (Sudbury 0,9%, Rochester Minnesota 0,9%)<sup>29,30,31</sup>, στο Ηνωμένο Βασίλειο (1,1%)<sup>32,33</sup>, στην Ολλανδία (0,9%)<sup>34</sup>. Στη μελέτη ESORDIG<sup>35,36</sup> που αφορούσε Ελληνικό πληθυσμό ενηλίκων, η συχνότητα εμφάνισης της φλεγμονώδους ρευματικής νόσου βρέθηκε στο 2,1%, ενώ σε επιδημιολογική μελέτη στην βορειοδυτική Ελλάδα ο επιπολασμός της ΡΑ βρέθηκε 0,5% στους άνδρες και 0,2% στις γυναίκες<sup>37</sup>.

Όσον αφορά την επίπτωση της ρευματοειδούς στον πληθυσμό, στις λίγες μελέτες που υπάρχουν, βρίσκονται μεγάλες διακυμάνσεις. Από 26/10.000 κατοίκους που διαπιστώνει ο O' Sullivan<sup>29</sup> σε 2-4/10.000 που διαπιστώνει η Linos<sup>30</sup>. Σε μελέτη στη βορειοδυτική Ελλάδα η επίπτωση της νόσου βρέθηκε ότι είναι χαμηλή 0,15-0,36/1000<sup>37</sup> κατοίκους που συμφωνεί περισσότερο με τη μελέτη της Linos.

Διαφορετικές μελέτες σε ίδιους πληθυσμούς, έχουν θέσει το θέμα της πιθανής πτωτικής τάσης της επίπτωσης της ΡΑ. Η μελέτη της Linos<sup>30</sup>, ήταν η πρώτη που ανέφερε ότι υπήρχε μείωση της επίπτωσης της ΡΑ, επίσης στο Seattle βρέθηκε ότι η συχνότητα της ΡΑ στις γυναίκες ήταν στο ένα τρίτο της αντίστοιχης της Linos<sup>38</sup>, ενώ η μελέτη των Jacobsson και συν. δείχνει 50% μείωση της συχνότητας της ΡΑ στους ινδιάνους Pima, ύστερα από 25 χρόνια παρατήρησης<sup>39</sup>. Στοιχεία από το επιδημιολογικό πρόγραμμα του Rochester (Rochester Epidemiology Program) στο οποίο χρησιμοποιούνται παρόμοιες μέθοδοι επιβεβαίωσης για περισσότερο από τριάντα χρόνια, επιβεβαιώνουν μείωση της επίπτωσης της νόσου από 0,98/1000



κατοίκους σε 0,68/1000 κατοίκους μεταξύ 1955 και 1985. Η διαφορά αυτή αφορά κυρίως τις γυναίκες<sup>40</sup>. Μείωση της συχνότητας της PA στις γυναίκες διαπιστώθηκε και στο Ηνωμένο Βασίλειο, μεταξύ 1976 και 1987<sup>41</sup>. Παρομοίως και ο Silman διαπιστώνει ηπιότερη συμπτωματολογία μεταξύ ασθενών με PA που εμφάνισαν τη νόσο κατά τη δεκαετία του '60 και μετέπειτα<sup>42</sup>. Δεν βρέθηκε όμως κάποια μείωση στη μελέτη των Cha και συν, στη Central Massachusetts, όπου ο ρυθμός επίπτωσης της PA για τα χρόνια 1987-1990, ήταν συγκρίσιμος με αυτόν της Minnesota για τα χρόνια 1950-1974, με τη χρήση παρόμοιας μεθοδολογίας<sup>43</sup>. Με βάση τις παραπάνω αμφιλεγόμενες μελέτες, αλλά και της θέσπισης νέων αναθεωρημένων κριτηρίων κατάταξης της PA<sup>12</sup> στις νεώτερες επιδημιολογικές μελέτες, θα πρέπει να θεωρήσουμε ότι είναι πρώιμο να μιλάμε για μείωση της συχνότητας της PA τα τελευταία χρόνια.

#### **4.2. Ηλικία, Φύλο, τρόπος ζωής (lifestyle)**

Η PA προσβάλλει όλες τις ηλικίες με μέγιστο όμως μεταξύ 4<sup>ης</sup> και 6<sup>ης</sup> δεκαετίας της ζωής. Σε σχέση με τα δύο φύλα, οι γυναίκες προσβάλλονται 2 με 3 φορές συχνότερα από ότι οι άνδρες. Αυτή η διαφορά μειώνεται με την πρόοδο της ηλικίας, αλλά δεν εξαφανίζεται τελείως, ούτε στη PA των ηλικιωμένων<sup>19,44,45,46</sup>.

Έως τώρα, έχουν μελετηθεί αρκετοί παράγοντες που έχουν σχέση με τον τρόπο ζωής (lifestyle). Το κάπνισμα βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης PA στους άνδρες, αλλά όχι στις γυναίκες<sup>47,48</sup>, ενώ βρέθηκε να συσχετίζεται και με την εμφάνιση PA σε ασθενείς χωρίς οικογενειακό ιστορικό<sup>49</sup>. Η κατανάλωση καφέ επίσης έχει συσχετισθεί από τον Helioonaara με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου<sup>50</sup>, ενώ σε πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη 121.701 γυναικών νοσοκόμων δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης κλασικού καφέ, καφέ χωρίς καφεΐνη και τσαγιού με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PA<sup>51</sup>. Η κατανάλωση αλκοόλ έχει υποτεθεί ότι προστατεύει, χωρίς όμως ουσιαστική απόδειξη<sup>20</sup>.

Όσον αφορά τις διατροφικές συνήθειες, αν και υπάρχει μελέτη για τη βελτίωση της κλινικής εικόνας σε ασθενείς με PA που χρησιμοποιούν τους κανόνες της μεσογειακής διαίτας<sup>52</sup>. Όμως, δεν έχει διαπιστωθεί ειδική διαίτα που να σχετίζεται με υψηλότερο ή χαμηλότερο επιπολασμό και επίπτωση της PA<sup>53</sup>, πλην ίσως της συχνής κατανάλωσης φαριών και ελαιολάδου. Στενά συνδεδεμένη με τις διατροφικές συνήθειες, είναι και η μελέτη των Symmons και συν, όπου συσχετίζεται η παχυσαρκία με τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης PA<sup>54</sup>.

Αν και αρκετές μελέτες ασχολήθηκαν με την κοινωνικοοικονομική κατάσταση των ασθενών με PA στη πορεία και έκβαση της νόσου, λίγες έχουν ασχοληθεί με την



επιδημιολογική συσχέτιση του παράγοντα αυτού και της ΡΑ. Σε αυτές τις μελέτες τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Μελέτη στις ΗΠΑ δείχνουν χαμηλότερη συχνότητα της ΡΑ σε άνδρες υψηλής κοινωνικής τάξης<sup>55</sup>, ενώ παρόμοια μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο έδειξε χαμηλή συχνότητα σε γυναίκες χαμηλής κοινωνικής τάξης<sup>56</sup>. Προοπτική μελέτη από το Norfolk Arthritis Register, πάλι στο Ενωμένο Βασίλειο, δεν έδειξε συσχέτιση της νόσου με τις κοινωνικές τάξεις ή την οικονομική κατάσταση των ασθενών με ΡΑ<sup>57</sup>. Αν όμως η κοινωνική τάξη και η οικονομική κατάσταση δεν φαίνεται να συσχετίζονται άμεσα με την εμφάνιση της ΡΑ, το μορφωτικό επίπεδο και το έντονο ψυχολογικό stress, φαίνεται να έχουν προδιαθεσικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου<sup>58</sup>.

Τέλος, όσον αφορά το επάγγελμα των ασθενών με ΡΑ, υπάρχουν αναφορές για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε έκθεση στη σιλικόνη, μεταξύ εργατών γρανίτη, μεταξύ εργατών σε εργοστάσια αλιείας, καθώς και μεταξύ εργατών που ασχολούνται με οργανικούς διαλύτες<sup>20</sup>. Παρ' όλες τις συσχετίσεις, μέχρι στιγμής δεν έχει ενοχοποιηθεί κάποιο επάγγελμα για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ.

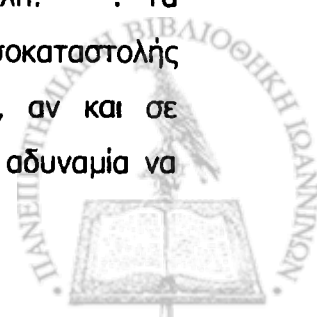
#### **4.3. Νοσηρότητα και θνησιμότητα της ΡΑ**

Η νοσηρότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, οφείλεται τόσο στην ίδια τη νόσο, όσο και στις παρενέργειες της θεραπευτικής αγωγής.

Όσον αφορά την ίδια τη νόσο, έχει αποδειχθεί ότι όσο βαρύτερη είναι η ΡΑ και όσο περισσότερες οι εξωαρθρικές της εκδηλώσεις, τόσο η νοσηρότητά της αυξάνει<sup>19,59,60</sup>. Επίσης είναι γενικά παραδεκτό ότι οι ασθενείς με θετικό ρευματοειδή παράγοντα (RF), δηλαδή οι οροθετικοί, έχουν βαρύτερη νόσο από τους οροαρνητικούς<sup>61</sup>.

Άλλος παράγοντας που επηρεάζει τη γενική κατάσταση των ασθενών με ΡΑ, είναι η κακή θρέψη, που μπορεί να είναι αποτέλεσμα της προοδευτικής αναπηρίας των ασθενών, ή της αυξημένης έκκρισης προφλεγμονωδών κυτταροκινών<sup>62,63</sup>.

Ένα μεγάλο μερίδιο στη νοσηρότητα της ΡΑ έχει και η θεραπεία της νόσου. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAID'S) ευθύνονται για γαστροπάθεια κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς<sup>64,65,66</sup>. Τα κορτικοειδή ευθύνονται για καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, για παθολογικά κατάγματα, αυξημένη οστεοπόρωση, άσηπτη νέκρωση, πρόωρο καταρράκτη, σακχαρώδη διαβήτη, λοιμώξεις, μυοπάθεια, εκχυμώσεις, καταβολικές δράσεις κλπ.<sup>67,68</sup>. Τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARD's), λόγω της ανοσοκαταστολής ενοχοποιούνται για λοιμώξεις και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>69</sup>, αν και σε πρόσφατη μελέτη φαίνεται ότι ο κύριος λόγος διακοπής τους είναι η αδυναμία να



ελέγξουν τη νόσο και λιγότερο οι παρενέργειές τους <sup>70</sup>. Επίσης η ευρεία χρήση των βιολογικών παραγόντων έχει συσχετισθεί με την αύξηση του κινδύνου λοιμώξεων στους ασθενείς που θεραπεύονται με τους παράγοντες αυτούς <sup>71,72</sup>.

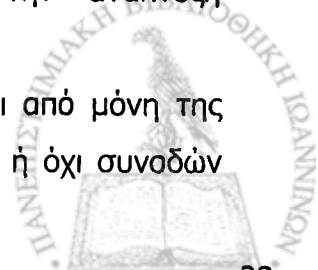
Από τη μελέτη των Doran και συν φαίνεται ότι οι ασθενείς με PA προδιατίθενται στην εμφάνιση λοιμώξεων συχνότερα από τα άτομα χωρίς PA, της ίδιας ηλικίας και φύλου και ότι οι λοιμώξεις στους ασθενείς αυτούς έχουν σοβαρότερη εξέλιξη από ότι στο γενικό πληθυσμό <sup>73</sup>. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε στην ανοσολογική διαταραχή της ίδιας της νόσου, είτε στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της <sup>74</sup>. Παράγοντες που να συσχετίζονται με την αυξημένη εμφάνιση λοιμώξεων στη PA και θεωρούνται ισχυροί προγνωστικοί δείκτες, είναι η παρουσία RF, η αυξημένη Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών (ΤΚΕ), η χαμηλή λειτουργική ικανότητα του ασθενούς, η παρουσία ρευματοειδών οζιδίων καθώς και άλλων εξωαρθρικών εκδηλώσεων <sup>75</sup>.

Η νοσηρότητα της PA επηρεάζεται και από την συνύπαρξη και άλλων συνοδών νόσων ή καταστάσεων (co morbidities). Σε διάφορες μελέτες καταδείχθηκε ότι μεταξύ 24-54% ασθενών με PA συνυπάρχει και άλλη συνοδός νόσος. Οι συχνότερα αναφερόμενες είναι καρδιαγγειακές, αναπνευστικές, δερματολογικές νόσοι, ψυχοσθένειες ή πεπτικό έλκος <sup>76,77</sup>. Το ανδρικό φύλο, η υψηλή ηλικία και η συνύπαρξη κάποιας συνοδού παθήσεως κατά την έναρξη της PA, θεωρούνται σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για την παραπέρα αύξηση της νοσηρότητας στους ασθενείς με PA, σε σχέση με αυτούς χωρίς τη νόσο <sup>78</sup>.

Αρκετές μελέτες την προηγούμενη δεκαετία διαπίστωσαν αυξημένη θνησιμότητα στους ασθενείς με PA και έδειξαν ότι ασθενείς με βαριά μορφή νόσου πέθαιναν 10-15 χρόνια νωρίτερα από το αναμενόμενο. Τα αίτια θανάτου, που ήταν δυσανάλογα αυξημένα σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό στις ΗΠΑ, ήταν λοιμώξεις, πνευμονικές και νεφρικές νόσοι, λεμφουπερπλαστικά νοσήματα, αιμορραγία γαστρεντερικού και καρδιαγγειακά νοσήματα <sup>79,80,81</sup>.

Σύγχρονες μελέτες, μετά από παρακολούθηση ασθενών με PA έως και σαράντα χρόνια, έδειξαν μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών αυτών, έναντι του γενικού πληθυσμού. Η μέση μείωση της επιβίωσης ήταν για τους άνδρες τα 10 χρόνια και για τις γυναίκες τα 11 χρόνια <sup>82</sup>, με κύριο αίτιο θανάτου τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Η μακροχρόνια PA συνδυάζεται με δυσλειτουργία του ενδοθελίου <sup>83</sup>, αυξάνοντας την τάση που έχουν οι ασθενείς αυτοί για την ανάπτυξη αθηροσκληρώσεως <sup>84</sup>.

Πάντως πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι η βαρύτητα της PA είναι από μόνη της σημαντικός παράγοντας θνησιμότητας, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι συνοδών



παθήσεων<sup>85</sup>. Η χαμηλή λειτουργική ικανότητα των ασθενών, όπως μετρείται με την αύξηση του Health Assessment Questionnaire (HAQ) score, είναι κακός προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας τόσο στους ασθενείς με RA όσο και στο γενικό πληθυσμό. Άνθρωποι με παρόμοια επίπεδα ανικανότητας φαίνεται να έχουν παρόμοια πιθανότητα θανάτου ύστερα από δύο χρόνια παρακολούθησης<sup>86</sup>.

## **5. Αιτιολογία της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας**

Αν και έχουν γίνει σημαντικά βήματα για την κατανόηση της παθογένειας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, το αίτιο της νόσου παραμένει αδιευκρίνιστο. Θεωρείται ότι η νόσος είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης πολλών παραγόντων, όπως ορμονικών, γενετικών, περιβαλλοντικών και ψυχολογικών παραγόντων.

### **5.1. Ορμονικοί παράγοντες**

Από τις πρώτες επιδημιολογικές μελέτες ήταν φανερό ότι η RA ήταν συχνότερη στις γυναίκες. Ήδη από τα τέλη του 19<sup>ου</sup> αιώνα, ο Garrod διαπίστωσε τη βελτίωση των συμπτωμάτων της RA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και έκανε αναφορά στη πιθανή συμμετοχή των ορμονών του φύλου στη παθογένεια της νόσου<sup>87</sup>.

Ο James WH το 1993 είχε διατυπώσει ότι η RA συναντάται συχνότερα στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, ότι υφέσεις συνήθως συναντούνται στις κυήσεις και συνήθως πάλι εμφανίζονται εξάρσεις μετά τον τοκετό, ενώ και οι ασθενείς με RA είχαν χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων. Οι θέσεις αυτές υποθέτουν εμπλοκή των ορμονών του φύλου<sup>88</sup>.

Υποστηρίζεται ότι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός από την αύξηση των ορμονών του φύλου, παράγεται από τον πλακούντα μια ουσία με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Η ουσία αυτή είναι η σχετιζόμενη με την κύηση γλυκοπρωτεΐνη (pregnancy-associated glycoprotein ή PAG). Αλλαγές στα επίπεδα της PAG μετά τον τοκετό προδιαθέτουν σε έξαρση της νόσου<sup>89</sup>. Άλλος πιθανός παράγοντας ύφεσης είναι τα επίπεδα γαλακτόζης. Έχει δειχθεί ότι οι ασθενείς με RA έχουν υψηλά επίπεδα γαλακτόζης<sup>90</sup>. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρατηρείται μείωση των επιπέδων αυτών, τα οποία επανέρχονται μετά τον τοκετό στα αρχικά επίπεδα<sup>91</sup>. Άλλο σημείο που ερευνήθηκε είναι η διέγερση του ανοσολογικού συστήματος της γυναίκας από τα πατρικά αντιγόνα, που μπορεί να οδηγήσει σε ύφεση της νόσου κατά τη διάρκεια της



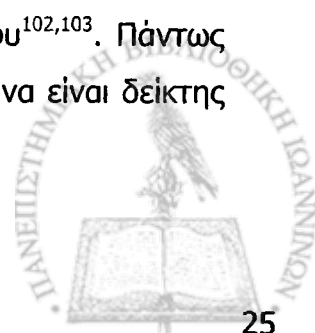
κύησης<sup>92,93</sup>. Όλες οι παραπάνω μεταβολές είναι παροδικές και η επάνοδος στα αρχικά στάδια, μετά τον τοκετό, αυξάνει τον κίνδυνο έξαρσης της νόσου.

Η χρήση, των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών δισκίων, έχει δείξει ότι δρα προστατευτικά στην εμφάνιση της νόσου. Η Linos και συν, διαπίστωσαν μείωση της επίπτωσης της νόσου στις γυναίκες, ύστερα από την ευρεία κυκλοφορία και χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων<sup>30</sup>, ενώ και η μελέτη του Royal College of Physicians το 1978, επιβεβαίωσε την προηγούμενη μελέτη. Μια θεωρία για το φαινόμενο αυτό είναι ότι όχι τα ίδια τα αντισυλληπτικά δισκία, αλλά η καθυστέρηση της ηλικίας κύησης ή και η μειωμένη πιθανότητα εγκυμοσύνης είναι αυτό που μετράει, καθόσον η περίοδος μετά τον τοκετό, είναι σημαντικό χρονικό σημείο για την έναρξη της PA<sup>94</sup>.

Η κύηση από μόνη της συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ύφεσης της νόσου με έξαρση μετά τον τοκετό<sup>95</sup>, που μπορεί να οφείλεται στο θηλασμό<sup>96</sup>, λόγω αυξημένων επιπέδων προλακτίνης<sup>97</sup>.

Πρόσφατη μελέτη των Drossaers και συν, συμπεραίνει, ότι ανεξάρτητα από τον αυξημένο αριθμό των αναφορών για αρνητική (προστατευτική) συσχέτιση των αντισυλληπτικών δισκίων με την εμφάνιση της PA, η λήψη τους δεν επηρεάζει μακροπρόθεσμα την έκβαση της νόσου. Υπάρχει όμως μια διαφοροποίηση, όσον αφορά τις ασθενείς με πολλαπλές κυήσεις (περισσότερες από τρεις), καθώς και αυτές με μακροχρόνια λήψη αντισυλληπτικών δισκίων. Οι παραπάνω ασθενείς φάνηκε ότι έχουν λιγότερες ακτινολογικές βλάβες και καλύτερο λειτουργικό επίπεδο<sup>98</sup>. Τα μειονεκτήματα της μελέτης αυτής είναι ο μικρός αριθμός του δείγματος (μόνο 132 ασθενείς) και τα ευρεία διαστήματα εμπιστοσύνης της στατιστικής ανάλυσης. Πιθανόν σε αυτά τα σημεία να ερμηνεύεται και η μη στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των ομάδων της μελέτης<sup>94</sup>.

Με βάση τις παρατηρήσεις της μελέτης των Drossaers και συν και του ότι δεν υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις συσχέτισης των υψηλών επιπέδων οιστρογόνων με την έκβαση της PA, αναπτύχθηκε η υπόθεση ότι πιθανόν τα χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων να είναι μια αιτία εμφάνισης της νόσου<sup>99</sup>. Αυτό στηρίζεται από το ότι άνδρες και γυναίκες ασθενείς με PA έχουν χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες<sup>88</sup>. Η παρατήρηση αυτή δείχθηκε και από άλλες μελέτες<sup>100,101</sup>, ενώ χορήγηση ανδρογόνων σε ασθενείς με PA μειώνει τη δραστηριότητα της νόσου<sup>102,103</sup>. Πάντως θα πρέπει να αναγνωρισθεί και η πιθανότητα τα χαμηλά ανδρογόνα να είναι δείκτης και όχι αίτιο της PA.



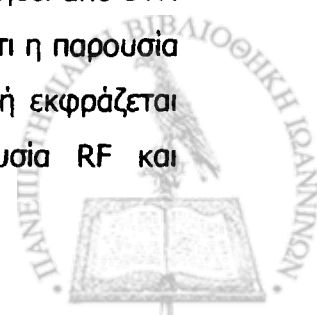
Από τα παραπάνω συνάγεται το συμπέρασμα ότι οι ορμόνες παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην έναρξη και έκβαση της νόσου, χωρίς όμως να έχει επακριβώς ξεκαθαριστεί ο τρόπος δράσης τους.

## 5.2. Γενετικοί παράγοντες

Οικογενείς μελέτες και μελέτες σε διδύμους έδειξαν ότι απόγονοι ατόμων που έχουν προσβληθεί από ΡΑ, έχουν δύο έως τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν και οι ίδιοι νόσο, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να οφείλεται είτε σε κοινό γενετικό υπόστρωμα, είτε σε κοινούς περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι επιδράσεις αυτές μπορούν να διακριθούν σε μελέτες διδύμων μονοζυγωτών ή διζυγωτών οι οποίοι μοιράζονται σε γενικές γραμμές, το ίδιο περιβάλλον. Δύο μελέτες διδύμων, μια από τη Φινλανδία και μια από το Ενωμένο Βασίλειο με μεγάλο αριθμό δειγμάτων, έδειξαν μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου μεταξύ των μονοζυγωτών διδύμων<sup>104</sup>. Οι Αho και συν, εξετάσανε την παρουσία ΡΑ σε 13299 ζεύγη διδύμων, χρησιμοποιώντας το Φινλανδικό σύστημα οικογενειακής καταγραφής. Η επίπτωση της ΡΑ στους μονοζυγώτες διδύμους ήταν 12%, ενώ στους διζυγώτες ήταν 4%<sup>105</sup>. Αντίστοιχα στη Βρετανική μελέτη όπου εξετάστηκαν 203 ζεύγη διδύμων προσβεβλημένα από ΡΑ, η αναλογία ήταν 15% στους μονοζυγώτες και 4% στους διζυγώτες διδύμους<sup>106</sup>. Η μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου στους μονοζυγώτες διδύμους, υποδηλώνει γενετική επίδραση στην παθογένεια της ΡΑ.

Η γενετική επίδραση στην παθογένεια της ΡΑ συσχετίστηκε με την ποικιλία της περιοχής των ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (Human leukocyte antigen-HLA) τάξεως II. Ο Stastny το 1978, αναφέρει αυξημένη συχνότητα του HLA-DRw4, μεταξύ ασθενών με σοβαρή ΡΑ<sup>107</sup>. Αργότερα τα HLA-DR4 γονίδια σχετίστηκαν με την επίπτωση της νόσου σε Καυκάσιους και μη πληθυσμούς<sup>108-112</sup>, ενώ σε Ισπανούς και Εβραίους διαπιστώθηκε συσχέτιση με το HLA-DR1<sup>113</sup>. Επιδημιολογική μελέτη στην Ελλάδα δεν έδειξε συσχέτιση της ΡΑ με τα HLA-DR1 και HLA-DR4 αντιγόνα<sup>114</sup>.

Σήμερα η συσχέτιση αυτή επικεντρώνεται σε αλληλία που κωδικοποιούν ένα κοινό επίτοπο (Ρευματοειδής επίτοπος – Shared epitope), στο μόριο του HLA-DRB1. Η αλληλουχία αυτή βρίσκεται στην τρίτη υπερμεταβλητή περιοχή της α-έλικας του DRB1 γονιδίου<sup>104,115,116</sup>. Ο ρευματοειδής επίτοπος μπορεί να κωδικοποιηθεί από DR4 και μη, αλληλία (DR1, DR10, DRw6). Μελέτες ασθενών με ΡΑ έδειξαν ότι η παρουσία του επιτόπου συσχετίζεται με συμπτώματα σοβαρής νόσου, όπως αυτή εκφράζεται με περισσότερες αρθρικές διαβρώσεις, θετικότητα για την παρουσία RF και



συχνότερη εμφάνιση οζιδίων και άλλων εξωαρθρικών εκδηλώσεων<sup>117,118</sup>. Στους Έλληνες ασθενείς με ΡΑ, ο ρευματοειδής επίτοπος συναντάται σε μικρό ποσοστό<sup>114,119</sup>, ενώ σε μελέτη από τη Χιλή ο ρευματοειδής επίτοπος ήταν παρών στο 53% των ασθενών, δεν συσχετιζόταν με τους υπότυπους του DR4, αλλά συσχετιζόταν με υψηλή επίπτωση του Dw13\*0403 γονιδίου<sup>120</sup>.

Η ποικιλία της συχνότητας των κωδικοποιημένων αλληλίων του ρευματοειδούς επιτόπου, έχει μεγάλο επιδημιολογικό ενδιαφέρον, αφού μπορεί να εξηγήσει, ως ένα βαθμό, την ετερογένεια της γεωγραφικής κατανομής της νόσου<sup>104</sup>, αλλά μπορεί να συσχετισθεί μόνο με το 30-50% των ασθενών με ΡΑ<sup>121</sup>.

Τελευταία γίνονται προσπάθειες για συσχέτιση της νόσου με μη HLA τόπους, όπως ο τόπος της ιντερλευκίνης 1, της corticotropin realising hormone και άλλους.

Το ερώτημα εάν οι γενετικοί παράγοντες καθορίζουν την επιδεκτικότητα ενός ατόμου να νοσήσει από ΡΑ ή τη βαρύτητα της νόσου μετά την εκδήλωσή της παραμένει υπό συζήτηση.

Μελέτες που αφορούν μονοζυγώτες διδύμους ασθενείς με ΡΑ, δείχνουν ότι αυτοί παρουσιάζουν μεταξύ τους, διαφορετική μορφή νόσου, όσον αφορά τον αριθμό των διαβρώσεων, τις εξωαρθρικές εκδηλώσεις και τη λειτουργική κατάσταση<sup>122</sup>. Αυτό υποδηλώνει ότι αν και η γενετική επίδραση στη ΡΑ είναι σημαντική, δεν μπορεί να θεωρηθεί αποκλειστικός παράγοντας στην παθογένεια της νόσου.

### 5.3. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η αποτυχία να συνδεθεί η αιτιοπαθογένεια της ΡΑ μόνο με τους ορμονικούς ή και τους γενετικούς παράγοντες, προϋποθέτει και την ύπαρξη άλλων παραγόντων, όπως είναι οι περιβαλλοντικοί. Οι παράγοντες αυτοί πιθανόν να συμμετέχουν ή και να πυροδοτούν την έναρξη και τη διαίωνιση της νόσου. Αυτοί μπορεί να είναι λοιμώδεις, κοινωνικοί, οικονομικοί, επαγγελματικοί ή τρόπου διαβίωσης. Το μεγαλύτερο βάρος των ερευνών πέφτει στις λοιμώξεις, αφού είναι γνωστό ότι λοιμογόνοι παράγοντες προκαλούν αρθρίτιδα (αντιδραστικές αρθρίτιδες, νόσος του Lyme, βρουκέλλωση, νόσος του Pater κλπ).

Το ότι από ιστορικής πλευράς, υπάρχουν αποδείξεις ύπαρξης της νόσου στην Αμερικανική ήπειρο πριν 4000 χρόνια, ενώ παρόμοιες αποδείξεις απουσιάζουν στην Ευρώπη, θέτει την υπόνοια ότι κάποιος λοιμώδης παράγοντας μετέδωσε τη νόσο από τους ιθαγενείς πληθυσμούς της Αμερικής στους αποίκους<sup>7,123</sup>.



Επίσης πρόσφατη μελέτη συνδέει το σύνδρομο Sjogren με προηγούμενη λοίμωξη από *Y. coxsaekie*<sup>124</sup>. Με παρόμοιους μηχανισμούς θα μπορούσε στο μέλλον να συσχετισθεί κάποιος λοιμογόνος οργανισμός με τη ΡΑ.

Θα πρέπει όμως να σκεφθούμε και τις πιθανές «οδούς», μέσω των οποίων μια λοίμωξη θα μπορούσε να συσχετισθεί με τη ΡΑ<sup>125</sup>. Η έρευνα αυτή πρέπει να έχει σχέση με τους παρακάτω παράγοντες:

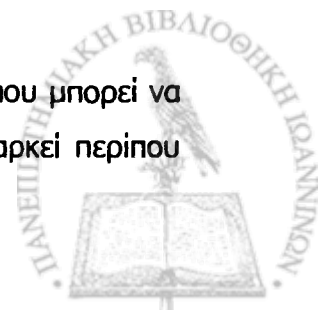
- α) τη φύση του μικροοργανισμού. Είναι ο πιθανός μικροοργανισμός ένας νέος ή ένας που ήδη έχει περιγραφεί;
- β) τη μοναδικότητα του μικροοργανισμού. Είναι η νόσος αποτέλεσμα προσβολής από έναν ή περισσότερους μικροοργανισμούς;
- γ) τη σχέση προσβολής (attack rate). Πρόκειται για κοινή λοίμωξη που προκαλεί ΡΑ σε μια προδιατεθειμένη γενετικά μειονότητα ασθενών ή ένας παράγοντας που οδηγεί σε νόσο όλους τους προσβεβλημένους από αυτόν ασθενείς;
- δ) την καθυστέρηση έναρξης της νόσου. Το διάστημα μεταξύ λοίμωξης και έναρξης της νόσου είναι μικρό ή διαρκεί χρόνια;
- ε) τη διατήρηση του μικροοργανισμού. Ο πιθανός παθογόνος μικροοργανισμός είναι παρών σε ενεργή μορφή κατά την έναρξη και διαίωνιση της νόσου ή δρα ως έναυσμα για μια αυτοάνοση διαδικασία και μετά εξαφανίζεται;
- στ) τη θέση προσβολής. Ο μικροοργανισμός εγκαθίσταται στην άρθρωση ή δρα εξ' αποστάσεως;

Αρκετές μελέτες χρησιμοποιώντας ορολογικές μεθόδους, καλλιέργειες ή μοριακές μεθόδους, για την ανίχνευση οργανισμών ή του γενετικού τους υλικού, ενοχοποίησαν κατά καιρούς διάφορα βακτήρια και ιούς, ως αίτιο της ΡΑ.

### I Βακτήρια

Περίπου πριν 70 χρόνια, ο Forestier και άλλοι ερευνητές, βλέποντας την ιστολογική ομοιότητα μεταξύ της φυματίωσης και της ΡΑ, θεώρησαν ότι η τελευταία θα μπορούσε να οφείλεται σε λοίμωξη από μυκοβακτήρια, τα οποία είναι γνωστό ότι είναι αρθριτογόνα<sup>126</sup>. Μελέτες έδειξαν αυξημένα αντισώματα από πρωτεΐνες θερμικού shock (heat shock proteins) μυκοβακτηριδίων στον ορό ασθενών με ΡΑ, υποθέτοντας έναν διασταυρούμενο επίτοπο (cross reactive epitope)<sup>127</sup>. Περαιτέρω όμως μελέτες απέτυχαν να παρουσιάσουν αποδείξεις λοίμωξης από μυκοβακτήρια με καλλιέργειες ή με μοριακές τεχνικές<sup>128</sup>, ενώ και η αντιμυκοβακτηριακή χημειοθεραπεία δεν απέδωσε στον έλεγχο της νόσου<sup>129</sup>.

Τα μυκοπλάσματα προκαλούν αρθρίτιδα σε ορισμένα πειραματόζωα, που μπορεί να συνοδεύεται από διαβρώσεις, συνδυάζεται με την παρουσία RF και διαρκεί περίπου



ένα χρόνο. Μελέτες με την χρήση αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (polymerase chain reaction – PCR) στο αίμα και στον αρθρικό υμένα, έδειξαν επίπτωση λοίμωξης από μυκόπλασμα της τάξης του 5-30 %<sup>130,131,132</sup>, γεγονός που δεν προσδίδει ισχυρό έρεισμα όσον αφορά την εμπλοκή των μυκοπλασμάτων στην παθογένεια της νόσου. Κλινικές μελέτες έδειξαν μερική απάντηση ασθενών με PA στις τετρακυκλίνες. Αυτό όμως, πολύ πιθανό να οφείλεται στη δράση των φαρμάκων αυτών έναντι κυτταροκινών, όπως και στην ικανότητά τους να απενεργοποιούν τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs)<sup>133</sup>.

Βρίσκοντας ομοιότητες μεταξύ μιας πρωτεΐνης του *Proteus Mirabilis* και του ρευματοειδούς επίτοπου, ο Ebringer ανέπτυξε την υπόθεση, ότι θα μπορούσε ο πρωτέας να είναι ο λοιμογόνος παράγοντας που πυροδοτεί την έναρξη της PA<sup>134</sup>. Και σε αυτή τη περίπτωση όμως δεν υπήρξαν πειστικές αποδείξεις<sup>135</sup>. Παρόμοια ομοιότητα με την αλληλουχία του ρευματοειδούς επιτόπου φαίνεται να έχει και η *E. Colli*<sup>136</sup>.

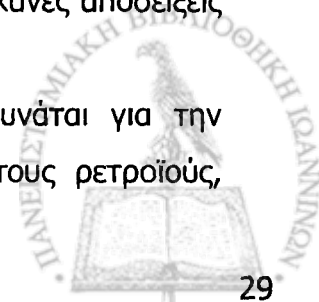
Άλλα βακτήρια που κατά καιρούς ερευνήθηκαν ως πιθανά αίτια έναρξης της PA είναι ο *Hemophilus*, η *Bordetella* και ο *Acinetobacter*.

## II. Ιοί

Ο παρβοϊός B19 (parvovirus B19) συσχετίζεται με αρθρίτιδα που έχει κλινική ομοιότητα με τη PA. Ορολογικές όμως μελέτες, έδειξαν πολύ μικρή συχνότητα του ιού στους ασθενείς με πρόσφατη έναρξη της νόσου<sup>137</sup>.

Ο ιός Epstein-Barr (EBV) είναι ισχυρός ενεργοποιητής πολυκλωνικού πολλαπλασιασμού των B κυττάρων και με αυτή την ιδιότητα μπορεί να ενεργοποιήσουν τον πολλαπλασιασμό πλασματοκυττάρων, ανάμεσα τους και αυτά που παράγουν RF. Ορολογικές μελέτες υποθέτουν ότι τα αντισώματα που ανιχνεύονται σε ασθενείς με PA θα μπορούσαν να έχουν διασταυρούμενη αντίδραση με το πυρηνικό αντιγόνο του EBV. Επίσης έχει περιγραφεί ομοιότητα στην αλληλουχία μιας γλυκοπρωτεΐνης του ιού με τον ρευματοειδή επίτοπο. Υπάρχουν αποδείξεις για συνύπαρξη λοίμωξης με EBV και PA από ορολογικές και μοριακές μελέτες. Ένα άλλο σημείο που αξίζει διερεύνησης είναι η συχνή ανίχνευση του EBV στον αρθρικό υμένα ασθενών με PA και η απουσία του από τον αρθρικό υμένα ασθενών με οστεοαρθρίτιδα<sup>138</sup>. Όμως λόγω της μεγάλης επίπτωσης του EBV στη πλειοψηφία του γενικού πληθυσμού, τα παραπάνω δεν θεωρούνται ικανές αποδείξεις για να στηρίξουν τη θεωρία της αιτιοπαθογένειας της νόσου<sup>139,140</sup>.

Οι ρετροϊοί (retroviruses) είναι επίσης μια ομάδα ιών που ερευνάται για την πιθανότητα να συμμετέχουν στην έναρξη της PA. Κάποιοι από τους ρετροϊούς,





αποδεδειγμένα προκαλούν αρθρίτιδα. Ο Caprine arthritis-encephalitis virus (CAE) συσχετίζεται με αρθρίτιδες και τενοντίτιδες στα αιγοπρόβατα<sup>141</sup>, ενώ ο ιός των ανθρώπινων Τ λεμφοκυττάρων (human T leukocytes virus 1 – HTLV 1) συσχετίζεται με χρόνια αρθρίτιδα, κυρίως σε Ιάπωνες<sup>142</sup>. Βεβαίως, κανένας από τους δύο αυτούς ιούς δεν συσχετίζεται με τη ΡΑ. Ένας νέος ρετροϊός που μελετήθηκε είναι ο ανθρώπινος ρετροϊός 5 (human retrovirus-5 – HRV-5). Μελέτες με PCR έδειξαν ότι ο ιός συναντάται κατά 53%, στον αρθρικό υμένα ασθενών με ΡΑ και κατά 10% στο περιφερικό αίμα ασθενών με ΡΑ και Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ). Δεν συναντάται όμως σε ιστούς και αίμα ασθενών με άλλα ρευματολογικά νοσήματα<sup>143</sup>.

Από τις παραπάνω μελέτες θα μπορούσαμε να συμπεράνουμε ότι αν και υπάρχουν πολλοί λοιμογόνιοι παράγοντες, που θεωρούνται ύποπτοι για την έναρξη της νόσου, κανένας μέχρι στιγμής δεν μπορεί να συσχετισθεί άμεσα με την παθογένεια της ΡΑ.

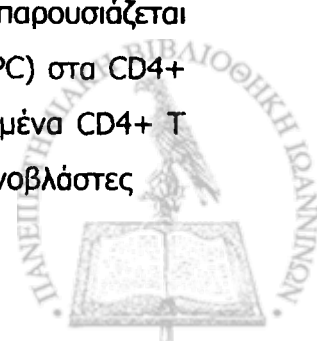
## **6. Παθογένεια της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας**

Ο αρθρικός υμένας των ασθενών με ΡΑ, χαρακτηρίζεται από υπερπλασία, αυξημένη αγγείωση και διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων, κυρίως των CD4+ Τ λεμφοκυττάρων, τα οποία θεωρούνται ως ο ενορχηστρωτής της κυτταρικής ανοσιακής απάντησης.

Όπως είναι γνωστό από γενετικές μελέτες, η ρευματοειδής αρθρίτιδα συνδέεται στενά με το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας τάξεως II και τα HLA-DRB1\*0401 και DRB1\*0401<sup>144</sup>. Η κύρια λειτουργία των αντιγόνων τάξης II είναι η παρουσίαση αντιγονικών πεπτιδίων στα CD4+ Τ κύτταρα, θέτοντας με αυτό τον τρόπο σοβαρή υπόνοια ότι η ΡΑ οφείλεται σε ένα μη αναγνωρίσιμο αρθριτογόνο αντιγόνο<sup>145</sup>. Το αντιγόνο αυτό θα μπορούσε να είναι ένα εξωγενές, όπως μια πρωτεΐνη ιού ή ενδογενές. Πρόσφατα ανιχνεύθηκε ένας αριθμός πιθανών ενδογενών αντιγόνων, ανάμεσα στα οποία συμπεριλαμβάνονται οι κιτρουλλινομένες πρωτεΐνες (citrullinated proteins), η γλυκοπρωτεΐνη 39 του ανθρώπινου χόνδρου (human cartilage glycoprotein 39), τα αντιγόνα έναντι κολλαγόνου τύπου II και η πρωτεΐνη δέσμευσης της βαριάς αλυσίδας (heavy-chain binding protein)<sup>146</sup>.

### **6.1. Κυτταρικοί μεσολαβητές της φλεγμονής και αρθρική βλάβη**

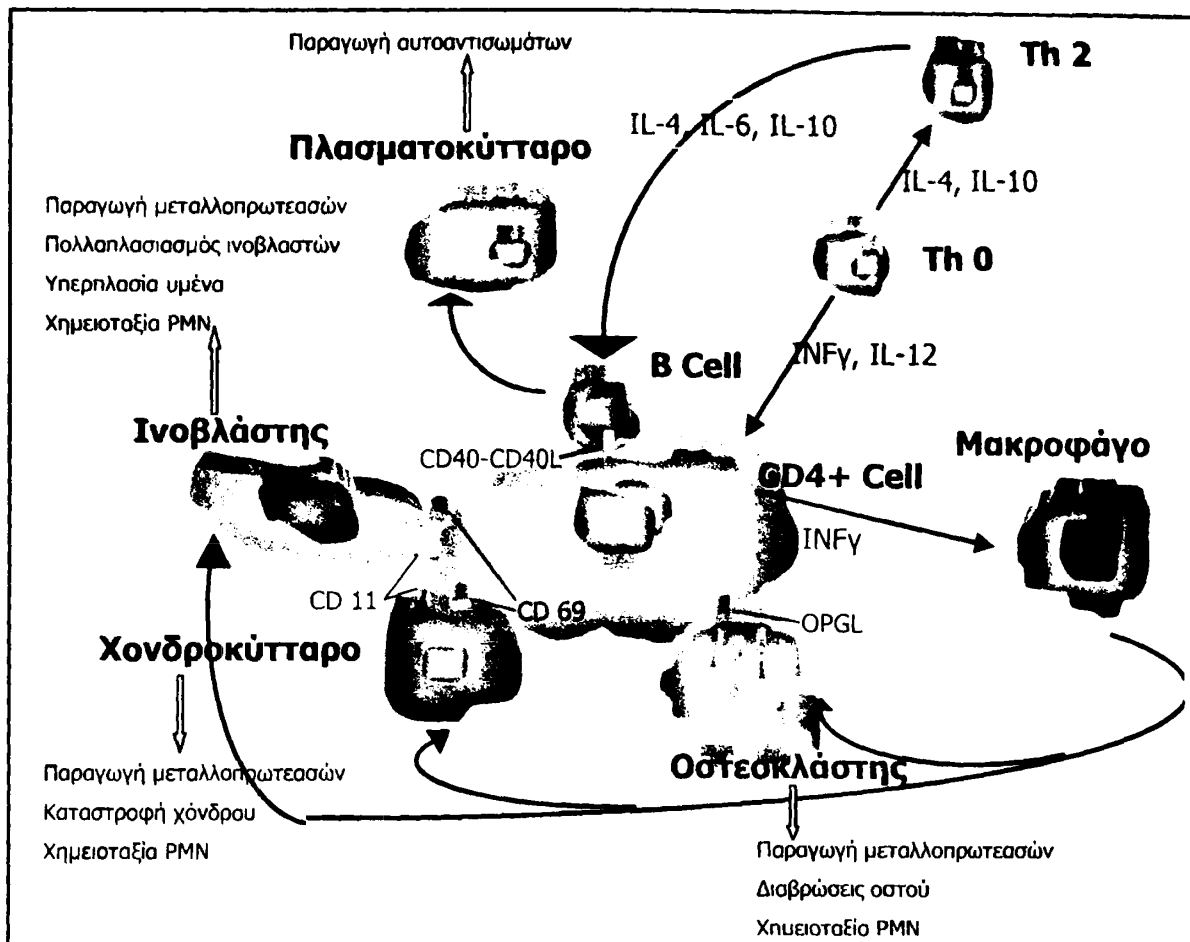
Όποιος και αν είναι τελικά ο παράγοντας έναρξης της νόσου, αυτός παρουσιάζεται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Antigen Presenting Cells – APC) στα CD4+ Τ κύτταρα τα οποία και ενεργοποιούνται. Τα αντιγονικώς ενεργοποιημένα CD4+ Τ κύτταρα με τη σειρά τους ενεργοποιούν μονοκύτταρα, μακροφάγα και ινοβλάστες



του αρθρικού υμένα να παράγουν τις κυτταροκίνες Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) και τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) και να εκκρίνουν μεταλλοπρωτεϊνάσες θεμέλιας ουσίας (Matrix Metalloproteinases – MMPs). Οι IL-1, IL-6 και TNF $\alpha$  είναι οι κυτταροκίνες κλειδιά, που καθοδηγούν τη φλεγμονή στη ΡΑ. Τα ενεργοποιημένα CD4+ Τ κύτταρα, ερεθίζουν τα Β κύτταρα να παράγουν αντισώματα, ανάμεσα στα οποία και ο RF. Ο ακριβής παθογενετικός ρόλος του RF δεν είναι γνωστός, αλλά μπορεί να εμπλέκεται στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος, μέσω του σχηματισμού ανοσοσυμπλεγμάτων. Η ενεργοποίηση των Β κυττάρων γίνεται μέσω επαφής των κυτταρικών επιφανειών (cell surface intact) και διαμέσου δεσμεύσεων (binding) με μόρια προσκόλλησης όπως οι  $\alpha_1\beta_2$  ιντεγκρίνες (integrines), CD154 (CD40 ligand) και CD28. Επιπλέον τα ενεργοποιημένα Τ κύτταρα εκφράζουν συνδέτες οστεοπροτεγερίνης (osteoprotegerin ligands) που ενεργοποιούν την οστεοκλαστογένεση. Τοιουτοτρόπως ενεργοποιημένα Τ κύτταρα προκαλούν αρθρική βλάβη σε πειραματόζωα.

Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, λεμφοκύτταρα και ινοβλάστες, καθώς και τα προϊόντα τους, προάγουν την αγγειογένεση. Με αυτό τον τρόπο εξηγείται η αυξημένη αγγείωση που συναντάται στον υμένα ασθενών με ΡΑ. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αρθρικού υμένα ενεργοποιούνται και εκφράζουν στην επιφάνειά τους μόρια προσκόλλησης που προάγουν τη συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων μέσα στην άρθρωση. Η διαδικασία αυτή μεγιστοποιείται από την απελευθέρωση χημοκινών όπως η IL-8, από φλεγμονώδη κύτταρα στην άρθρωση. Οι ακριβείς μηχανισμοί αυτών των περίπλοκων κυτταρικών αντιδράσεων, παραμένουν σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστοι<sup>147</sup>.

Η δράση των κυτταροκινών στην παθογένεια της ΡΑ απεικονίζεται στο **σχήμα 1**.



**Σχήμα 1.** Παθογένεια ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η οδός των κυτταροκινών.

## 6.2. Διαλυτοί μεσολαβητές της φλεγμονής και αρθρική βλάβη

Κατά την ενεργοποίησή τους τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, οι ινοβλάστες και τα T κύτταρα, απελευθερώνουν πολυάριθμες κυτταροκίνες. Πολλές από αυτές, όπως ο TNF $\alpha$  και η IL-1 ανιχνεύονται στο αρθρικό υγρό ασθενών με RA. Και οι δύο αυτές κυτταροκίνες φαίνεται να έχουν κυρίαρχο ρόλο στη παθογένεση της RA, ενώ οι συγκεντρώσεις τους είναι υψηλές τόσο στον ορό, όσο και στο αρθρικό υγρό των ασθενών με ενεργή νόσο<sup>148,149,150</sup>. Επιπλέον, οι TNF $\alpha$  και IL-1 είναι ισχυροί διεγέρτες των μεσεγχυματικών κυττάρων, όπως οι ινοβλάστες του αρθρικού υμένα, οι οστεοκλάστες και τα χονδροκύτταρα, που μετά την ενεργοποίησή τους απελευθερώνουν καταστρεπτικές για τους ιστούς μεταλλοπρωτεϊνάσες. Ακόμα οι TNF $\alpha$  και IL-1, προκαλούν τη διακοπή της παραγωγής ιστικών αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνάσων από τους ινοβλάστες του αρθρικού υμένα<sup>151</sup>. Αυτές οι δύο δράσεις θεωρείται ότι οδηγούν σε αρθρική βλάβη. Πιθανόν προτρέποντας την παραγωγή IL-11, ο TNF $\alpha$  ερεθίζει την ανάπτυξη των οστεοκλαστών, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την καταστροφή του οστού<sup>152</sup>.



### 6.3. Κύριες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες

#### TNF $\alpha$

Πρόκειται για διαλυτή πρωτεΐνη 17-kd, που αποτελείται από τρεις ξεχωριστές υποομάδες. Παράγεται κυρίως από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, αλλά επίσης και από τα B και T κύτταρα και τους ινοβλάστες. Ο νέο συντιθέμενος TNF $\alpha$  εισέρχεται μέσα στην κυτταρική μεμβράνη και ακολούθως απελευθερώνεται αφού αποκοπεί το δεσμευμένο στη μεμβράνη τμήμα του (membrane-anchoring domain), από μία μεταλλοπρωτεΐνωση του ορού. Έτσι η έκκριση του TNF $\alpha$  μπορεί να κατασταλεί από αναστολείς αυτού του ενζύμου.

Ίσως η καλύτερα μελετημένη λειτουργία του παράγοντα αυτού είναι η ικανότητά του στην προαγωγή της φλεγμονής. Ο TNF $\alpha$  έχει αυτοκρινή δράση, ενώ μπορεί να εισάγει την απελευθέρωση και άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών μέσω ισχυρής παρακρινικής δράσης. Ανάμεσα σε αυτές συμπεριλαμβάνονται οι IL-1, IL-6, IL-8 και ο παράγοντας ενεργοποίησης αποικιών των κοκκιοκυττάρων-μονοκυττάρων (granulocyte-monocyte colony stimulator factor – GM-CSF). Επίσης προάγει τη φλεγμονή, διεγείροντας τους ινοβλάστες να εκφράσουν μόρια προσκόλλησης, όπως το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης (intracellular adhesion molecule 1 – ICAM1). Αυτά τα μόρια αλληλεπιδρούν με τους αντίστοιχους συνδέτες (ligands) στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων, με αποτέλεσμα τη μεταφορά τους στη θέση της φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένων και των αρθρώσεων των ασθενών με RA<sup>147</sup>.

Έμμεσα ο TNF $\alpha$  καταστέλλει τη φλεγμονή ερεθίζοντας την απελευθέρωση κορτικοτροπίνης από την υπόφυση. Η ορμόνη αυτή δρα στο φλοιό των επινεφριδίων απελευθερώνοντας κορτιζόλη, που καταστέλλει τη φλεγμονή. Βέβαια αυτή η αντιφλεγμονώδης δράση είναι πολύ μικρή σε σχέση με τη προφλεγμονώδη<sup>153</sup>.

Ως μια προφλεγμονώδη κυτταροκίνη, ο TNF $\alpha$  έχει σημαντικό, ίσως και κυρίαρχο ρόλο, στην ανάπτυξη της ρευματοειδούς υμενίτιδας. Σε καλλιέργειες υμενοκυττάρων, ασθενών με RA, ο αποκλεισμός του TNF $\alpha$  με αντισώματα, ελαττώνει σημαντικά την παραγωγή IL-1, IL-6, IL-8 και GM-CSF<sup>154</sup>. Τα αποτελέσματα των μελετών σε πειραματόζωα, δίνουν περισσότερες αποδείξεις για τη σημασία του παράγοντα στη RA. Σε διαγονιδιακά ποντίκια που εκφράζουν ένα απορυθμισμένο ανθρώπινο γονίδιο για τον TNF $\alpha$ , αναπτύσσεται αυτόματα μία καταστροφική πολυαρθρίτιδα όπως η RA. Πρόωρη έναρξη θεραπείας των ποντικών αυτών με μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF $\alpha$  προλαμβάνει την ανάπτυξη αρθρίτιδας<sup>155</sup>. Επίσης σε διαγονιδιακά ποντίκια, που εμφανίζουν αρθρίτιδα ύστερα από την έγχυση κολλαγόνου τύπου II, η αναστολή του TNF $\alpha$  προκαλεί μείωση της ενεργότητας της νόσου<sup>156,157</sup>.

## Interleukin-1

Η IL-1 είναι μια πρωτεΐνη 17 Kd, η οποία κυρίως παράγεται από μονοκύτταρα και μακροφάγα, αλλά και από ενδοθηλιακά κύτταρα, B και ενεργοποιημένα T κύτταρα<sup>158</sup>. Το σύστημα σηματοδότησης (signaling system) της IL-1 είναι πιο περίπλοκο από αυτό του TNFα. Η IL-1 δεσμεύει δύο τύπους επιφανειακών υποδοχέων. Μόνο ο τύπος I έχει κυτταροπλασματικό τμήμα και είναι ικανός να μεταδώσει το σήμα. Οι τύπου II υποδοχείς είναι ανενεργείς. Δεσμεύουν την κυκλοφορούσα IL-1, αλλά δεν μπορούν να μεταδώσουν το σήμα στο εσωτερικό των κυττάρων<sup>159</sup>. Οι τύπου I υποδοχείς βρίσκονται σε μικρούς αριθμούς πάνω σε πολλά κύτταρα, ενώ οι τύπου II εκφράζονται πρωταρχικά στα ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και B κύτταρα.

Η βιολογική δράση της IL-1, εξαρτάται από τον ικανό αριθμό πολλών αλληλοεπιδρούντων μορίων. Σε πειραματόζωα έχει δειχθεί ότι ενδοαρθρική έγχυση IL-1 σε γόνατα κουνελιών οδηγούν σε εκφύλιση του χόνδρου<sup>160</sup>. Επίσης στα ποντίκια με αρθρίτιδα από έγχυση κολλαγόνου τύπου II, η χορήγηση αντισωμάτων έναντι της IL-1 ελαχιστοποιεί την αρθρίτιδα και ελαττώνει τη βλάβη του χόνδρου<sup>161</sup>. Τα μακροφάγα του αρθρικού υμένα ασθενών με ΡΑ φαίνεται ότι είναι σημαντική πηγή IL-1<sup>162</sup>. Όπως ο TNFα έτσι και η IL-1 μπορεί να προκαλέσει βλάβη ενεργοποιώντας την απελευθέρωση μεταλλοπρωτεϊνών από τους ινοβλάστες και τα χονδροκύτταρα<sup>151,163</sup>.

Οι διαλυτές μορφές των δύο τύπων υποδοχέων της IL-1, ανταγωνίζονται με τους επιφανειακούς υποδοχείς των κυττάρων, μειώνοντας επιπλέον την ενεργοποίηση των κυττάρων μέσω της IL-1. Επιπλέον, ένας φυσιολογικά εμφανιζόμενος ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1, δεσμεύει τους υποδοχείς τύπου I με μεγάλη συγγένεια (affinity) χωρίς να μεταδίδουν σήμα<sup>164</sup>.

Οι συγκεντρώσεις ανταγωνιστών των υποδοχέων της IL-1 είναι υψηλές στο αρθρικό υγρό ασθενών με ΡΑ, αλλά όχι τόσο, ώστε να καταστείλουν τη φλεγμονή<sup>165</sup>.

## Interleukin-6

Η IL-6 είναι μια πλειοτρόπος φλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται από τα T κύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα και τους ινοβλάστες του αρθρικού υμένα. Αν και πρωταρχικά ανιχνεύεται σαν παράγοντας ωρίμανσης των B κυττάρων σε πλασματοκύτταρα, η IL-6 εμπλέκεται σε διάφορες βιολογικές διαδικασίες, όπως είναι η ενεργοποίηση των T κυττάρων, η εισαγωγή απάντησης οξείας φάσης, ο ερεθισμός ανάπτυξης και διαφοροποίησης των αιμοποιητικών πρόδρομων κυττάρων και η ανάπτυξη των ινοβλαστών του αρθρικού υμένα<sup>166</sup>.



### **Interleukin-17**

Η IL-17 παράγεται από τα CD4+ T κύτταρα. Είναι ένα γλυκοζυλιωμένο πεπτίδιο 155 αμινοξέων με προφλεγμονώδη δράση τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Παράγεται κατά την πρώιμη φάση της ενεργοποίησης των T κυττάρων και πειράματα αποκλεισμού, έχουν δείξει το σοβαρό της ρόλο στην έναρξη της T απάντησης. Η IL-17, διαμέσου αλληλεπιδράσεων με μακροφάγα, χονδροκύτταρα και ινοβλάστες του αρθρικού υμένα, προκαλεί την παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών και αιμοποιητικών παραγόντων, όπως η IL-1, η IL-6, ο TNFα, ο GM-CSF και το νιτρικό οξύ. Μελέτες έχουν δείξει ότι η IL-17 έχει επίσης καταβολική δράση στο οστό και στο χόνδρο, δείχνοντας ισχυρή συνέργια με την IL-1 και τον TNFα σε αυτές τις λειτουργίες. *In vivo* μελέτες σε πειραματόζωα με αρθρίτιδα, απέδειξαν ότι αποκλεισμός της IL-17 προκαλεί σημαντική υποστροφή της φλεγμονής και της αρθρικής βλάβης. Επίσης η IL-17 εκτός από τον αρθρικό υμένα και κύτταρα του αρθρικού υγρού ασθενών με RA, έχει ανιχνευθεί στο άσθμα, τη μυοσίτιδα και τη νόσο του φλεγμονώδους εντέρου<sup>167</sup>.

### **6.4. Αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες**

Ενώ κάποιες κυτταροκίνες αρχίζουν και διατηρούν τη φλεγμονώδη διεργασία, άλλες την καταστέλλουν. Οι δύο καλύτερα μελετημένες κυτταροκίνες είναι οι IL-10 και IL-4. *In vitro*, οι παραπάνω κυτταροκίνες συνεργάζονται για την αναστολή της παραγωγής των φλεγμονωδών κυτταροκινών.

### **Interleukin-10**

Η IL-10 παράγεται από μονοκύτταρα, μακροφάγα, B κύτταρα και T κύτταρα. Αναστέλλει την παραγωγή διάφορων κυτταροκινών μεταξύ των οποίων η IL-1 και ο TNFα, καθώς επίσης αναστέλλει *in vitro* τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων<sup>168</sup>. Αναστρέφει επίσης την καταστροφή του χόνδρου που προκαλείται από ενεργοποιημένα μονοκύτταρα σε ασθενείς με RA. Αν και η IL-10 συναντάται στο αρθρικό υγρό ασθενών με RA, η ποσότητά της δεν επαρκεί για την καταστολή της φλεγμονής<sup>169</sup>.

### **Interleukine-4**

Η IL-4 παράγεται από τα CD4+ τύπου 2 βοηθητικά κύτταρα και συμμετέχει στη διαφοροποίηση και ανάπτυξη των B κυττάρων<sup>168</sup>. *In vitro* η IL-4 αναστέλλει την ενεργοποίηση των τύπου 1 βοηθητικών κυττάρων και αυτό με τη σειρά του μειώνει την παραγωγή της IL-1 και του TNFα, εμποδίζοντας την καταστροφή του χόνδρου<sup>170</sup>.

Αναστέλλει επίσης την παραγωγή της IL-6 και της IL-8<sup>171</sup>. Σε καλλιέργειες αρθρικού υμένα ασθενών με RA, η IL-4 αναστέλλει την παραγωγή της IL-1 και αυξάνει την έκφραση του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1, μειώνοντας έτσι τη φλεγμονή με διαμέσου δύο οδών<sup>165</sup>.

### **6.5. Η αρθρική βλάβη στη ρευματοειδή αρθρίτιδα**

Η RA χαρακτηρίζεται από προοδευτική βλάβη της άρθρωσης, που γίνεται με διάφορους μηχανισμούς. Πρώιμες διαβρώσεις του χόνδρου και του οστού συνδυάζονται από την ανάπτυξη του ραππυς. Η επιφάνεια μεταξύ του ραππυς και του χόνδρου καταλαμβάνεται κυρίως από ενεργοποιημένα μακροφάγα και ινοβλάστες του αρθρικού υμένα που εκφράζουν μεταλλοπρωτεϊνάσες και καθεψίνες.

Οι IL-1 και TNF $\alpha$  διεγείρουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα και αυξάνουν τη συγκέντρωση των ουδετερόφιλων στις αρθρώσεις (χημειοταξία). Τα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν ελαστάση και πρωτεάσες, οι οποίες εκφυλίζουν τις πρωτεογλυκάνες του επιφανειακού στρώματος του χόνδρου<sup>172</sup>. Η έκπλυση των πρωτεογλυκανών επιτρέπει την καθίζηση ανοσοσυμπλεγμάτων στο επιφανειακό στρώμα του κολλαγόνου και εκθέτουν τα χονδροκύτταρα στη δράση των κυτταροκινών<sup>173</sup>. Χονδροκύτταρα και ινοβλάστες απελευθερώνουν MMPs όταν διεγερθούν από IL-1 και TNF $\alpha$ , ή από ενεργοποιημένα CD4+ κύτταρα. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες και κυρίως η στρομελυσίνη και οι κολλαγενάσες, είναι ένζυμα που προκαλούν καταβολισμό της θεμέλιας ουσίας (matrix) του συνδετικού ιστού και θεωρούνται οι κυριότεροι μεσολαβητές της αρθρικής καταστροφής στη RA. Σε πειραματόζωα τα ενεργοποιημένα CD4+ T κύτταρα προάγουν την οστεοκλαστογένεση και μπορούν να προκαλέσουν αρθρική βλάβη ανεξάρτητα από την IL-1 και τον TNF $\alpha$  σε ασθενείς με RA<sup>147</sup>.

### **6.6. Συμπερασματικά**

Η RA αρχίζει από τα CD4+ T κύτταρα, τα οποία διευρύνουν την άνοση απάντηση διεγείροντας άλλα μονοκύρηνα κύτταρα, ινοβλάστες, χονδροκύτταρα και οστεοκλάστες. Η απελευθέρωση κυτταροκινών, κυρίως TNF $\alpha$ , IL-1 και IL-6, προκαλεί αρθρική φλεγμονή. Η αρθρική βλάβη προκαλείται από εκφύλιση του συνδετικού ιστού από μεταλλοπρωτεϊνάσες και από την διέγερση της οστεοκλαστογένεσης από ενεργοποιημένα CD4+ T κύτταρα<sup>147</sup>.



## 7. Στάδια Νόσου

Οι αρθρικές εκδηλώσεις της νόσου μπορούν να διακριθούν σε δύο κατηγορίες. Στις αναστρέψιμες βλάβες, που σχετίζονται με τη φλεγμονώδη υμενίτιδα στα αρχικά στάδια της νόσου και τις μη αναστρέψιμες που οφείλονται στη χρόνια υμενίτιδα. Με βάση αυτή τη διάκριση η νόσος μπορεί να καταταχθεί σε στάδια. Αυτή η κατάταξη μπορεί να καθορίσει τη πρόγνωση της νόσου, καθώς και την επιλογή της φαρμακευτικής ή και της χειρουργικής αντιμετώπισης της νόσου. Οι δομικές βλάβες των αρθρώσεων στις τυπικές περιπτώσεις RA, συνήθως αρχίζουν μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου χρόνου από την έναρξη της νόσου<sup>174</sup>.

### Πρώιμη νόσος (Early disease)

Ασθενείς με RA που δεν εμφάνισαν κλινικά αρθρική καταστροφή ή ακτινολογικές σημεία καταστροφής του χόνδρου και διαβρώσεις στα οστά περιγράφονται ως ασθενείς με πρώιμη νόσο. Συνήθως η χρήση του όρου πρώιμη νόσος είναι συνώνυμη με την ήπια νόσο. Αν και δεν μπορεί να γίνει πρόγνωση για την ακριβή πορεία των ασθενών με πρώιμη RA, οι περισσότεροι παρουσιάζουν μια μέση δραστηριότητα νόσου που χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις και έχουν σχετικά καλή ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα. Αυτόματη ύφεση μπορεί να παρουσιασθεί σε μερικούς ασθενείς, κυρίως σε αυτούς με σχετικά αιφνίδια είσοδο της πολυαρθρίτιδας. Κάποιοι ασθενείς πάλι εμφανίζουν πολύ επιθετική νόσο, με μικρή ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή που οδηγούν σε ταχεία εμφάνιση αρθρικών βλαβών.

Οι ασθενείς με διάγνωση πρώιμης RA, θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά γιατί αν και κατά τη στιγμή της διάγνωσης πληρούν τα κριτήρια του ACR για τη RA, στην πορεία εμφανίζουν συμπτώματα άλλης νόσου, όπως συστηματικού ερυθρεματώδους λύκου, ψωριασικής αρθρίτιδας, μεικτής νόσου συνδετικού ιστού, κλπ.

### Προοδευτική νόσος (progressive disease)

Μερικοί ασθενείς συνεχίζουν να παρουσιάζουν χρόνια ενεργό νόσο παράλληλη τη θεραπευτική αντιμετώπιση. Επιπρόσθετα της πολυαρθρίτιδας και των συστηματικών εκδηλώσεων, τα άτομα αυτά συνήθως έχουν αυξημένη ΤΚΕ, θετικό RF και πρώιμη ακτινογραφική εμφάνιση των διαβρώσεων.



### Όψιμη νόσος (late disease)

Η κατηγορία αυτή περιγράφει ασθενείς που οδηγήθηκαν σε οριστικές βλάβες των αρθρώσεων με όλες τις συνακόλουθες επιπλοκές. Στις περισσότερες περιπτώσεις η νόσος είναι μεγάλης διάρκειας και η νόσος είναι ανθεκτική στη χορήγηση αγωγής. Οι ασθενείς της κατηγορίας αυτής χαρακτηρίζονται από λειτουργική ανικανότητα<sup>175</sup>.

## **8. Κλινικές Εκδηλώσεις**

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα χαρακτηρίζεται από φλεγμονή των αρθρώσεων και από εξωαρθρικές εκδηλώσεις.

### **8.1. Αρθρικές εκδηλώσεις**

Η προσβολή των αρθρώσεων χαρακτηρίζεται από πόνο και οίδημα. Η έναρξη της νόσου μπορεί να είναι προοδευτική σε διάστημα εβδομάδων ή αιφνίδια μέσα σε λίγες ημέρες.

Χαρακτηρίζεται από συμμετρική προσβολή των μικρών αρθρώσεων των άνω και κάτω άκρων, καθώς και από προσβολή μεγάλων αρθρώσεων. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθεί ως μονοαρθρίτιδα<sup>176</sup>. Αν και θεωρητικά προσβάλλονται όλες οι διαρθρώσεις, συχνότερη είναι η εντόπιση της νόσου στις πηχεοκαρπικές, μετακαρποφαλαγγικές, εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές, αγκώνες, ώμοι, ποδοκνημικές, γόνατα μεταταρσοφαλαγγικές και ισχία. Από τη σπονδυλική στήλη συχνότερη είναι η προσβολή της αυχενικής μοίρας. Η χρονιότητα της φλεγμονής οδηγεί σε ακινητοποίηση της άρθρωσης με αποτέλεσμα την απώλεια της κινητικότητάς της, ενεργητικής και παθητικής. Παρατηρείται σύσπαση των μυών και της αρθρικής κάψας, βράχυνση των τενόντων ή και ρήξη αυτών. Οι σύνδεσμοι προσβάλλονται και αυτοί, με αποτέλεσμα την αστάθεια της άρθρωσης και την δημιουργία υπεξαρθρημάτων<sup>177</sup>.

Άλλο χαρακτηριστικό της αρθρικής προσβολής είναι η πρωινή δυσκαμψία. Ορίζεται ως η αδυναμία του ασθενούς να κλείσει τα δάκτυλα σε γροθιά, έχει διάρκεια μεγαλύτερης της μιας ώρας και παρατηρείται τις πρωινές ώρες. Συνοδεύεται από αδυναμία και εύκολη κόπωση και αποτελεί ένα δείκτη ενεργότητας της νόσου. Θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα της ακινητοποίησης του ασθενούς κατά τη διάρκεια του ύπνου και της αυξημένης κυκλοφορίας των προφλεγμονωδών κυτταροκινών τις πρωινές ώρες<sup>178</sup>.



## Προσέγγιση των εκδηλώσεων σε διάφορες αρθρώσεις

### Περιφερικές αρθρώσεις

#### *Άκρα χέρια*

Το συμμετρικό οίδημα των πηχεοκαρπικών (ΠΧΚ), μετακαρποφαλαγγικών (ΜΚΦ) και εγγύς φαλαγγοφαλαγγικών (ΕΦΦ) είναι η κλασική εικόνα της ΡΑ. Η ευαισθησία στην πίεση καθορίζει ποιες από τις αρθρώσεις αυτές είναι ενεργείς. Το διάχυτο οίδημα των άκρων χεριών (σαν γάντι πυγμαχίας) συνοδεύει οξεία έναρξη, ενώ οίδημα που αφήνει εντυπώματα, σε άκρο χέρι ηλικιωμένου με πολυαρθρίτιδα συνήθως υποδηλώνει καλοήγη οροαρνητική ΡΑ των ηλικιωμένων. Η προσβολή των ΜΚΦ, μπορεί να οδηγήσει σε υπεξάρθρωμα της ραχιαίας τους επιφάνειας, δίνοντας την εικόνα της ωλένιας απόκλισης, ενώ η προσβολή των ΕΦΦ μπορεί να δώσει την εικόνα του λαιμού κύκνου (swan neck), όπου έχουμε σύσπαση των ΜΚΦ, υπερέκταση των ΕΦΦ και σύσπαση των ΑΦΦ ή την εικόνα της κουμπότρυπας (bouttonnière) με σύσπαση των ΕΦΦ και υπερέκταση των ΑΦΦ.

Η συμμετρική προσβολή των καρπών είναι σχεδόν σταθερό εύρημα. Λόγω της προσβολής των ΠΧΚ, μπορεί να συμβεί παγίδευση ή συμπίεση περιφερικών νεύρων, στον καρπιαίο σωλήνα ή στο χώρο του Guyon.

#### *Αγκώνες*

Το οίδημα από τη φλεγμονή του αγκώνα ψηλαφάται εύκολα, ενώ η μείωση της έκτασης της άρθρωσης είναι πρώιμο σημείο της προσβολής της από τη νόσο. Άλλο χαρακτηριστικό της προσβολής του αγκώνα είναι η φλεγμονή του ορογόνου θύλακα του ωλέκranου, που λόγω της επιφανειακής του θέσης αποτελεί εύκολο σημείο ανάπτυξης σηπτικής αρθρίτιδας.

Λόγω της φλεγμονής του αγκώνα, μπορεί να παρατηρηθεί παγίδευση του ωλένιου και του μέσου νεύρου.

#### *Ωμοί*

Η προσβολή των ώμων συνήθως παρατηρείται σε προοδευτική ή εγκατεστημένη νόσο. Λόγω του ότι η κάψα της άρθρωσης καλύπτεται από τους μύες του ώμου, το οίδημα δεν είναι εύκολα ψηλαφητό, παρά μόνο εάν είναι πολύ μεγάλο, οπότε ανιχνεύεται κάτω από το ακρώμιο.

Σε καταστάσεις φλεγμονής ο ασθενείς περιορίζει τις κινήσεις της άρθρωσης και σχετικά γρήγορα αναπτύσσεται το σύνδρομο του παγωμένου ώμου (frozen shoulder).

### *Ισχία*

Συνήθως η προσβολή των ισχίων δεν συναντάται σε πρώιμη νόσο.

Η άρθρωση του ισχίου καλύπτεται από μύες και έχει βαθιά εντόπιση. Τα πρώιμα σημεία της φλεγμονής είναι η δυσφορία κατά το βάδισμα ή το αφύσικο βήμα. Με την πρόοδο της φλεγμονής μειώνεται το εύρος της κίνησης της άρθρωσης.

Μια άλλη βλάβη που συναντάται στα ισχία είναι η οστεονέκρωση της κεφαλής του μηριαίου, ειδικά σε άτομα με ιστορικό λήψης κορτιζόνης.

### *Γόνατα*

Θεωρείται συχνή θέση προσβολής της νόσου. Η άρθρωση προσεγγίζεται εύκολα και η φλεγμονή του υμένα της άρθρωσης γίνεται εύκολα αντιληπτή. Η αρθρική κάψα μπορεί να παρουσιάσει κήλη προς τον ιγνυακό βόθρο, σχηματίζοντας με αυτό τον τρόπο την κύστη Baker. Ρήξη της κύστης στη γαστροκνημία, προκαλεί οίδημα και δίνει κλινική εικόνα που μοιάζει με εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα.

### *Άκρα πόδια*

Όπως στα άκρα χέρια, έτσι και στα άκρα πόδια είναι συχνή η συμμετρική προσβολή με οίδημα και πόνο των ποδοκνημικών (ΠΔΚ), των μεταταρσοφαλαγγικών (ΜΤΦ), καθώς και των ασταγαλοσκαφειδών αρθρώσεων. Οι ΕΦΦ των κάτω άκρων προσβάλλονται και αυτές, αλλά σε μικρότερο βαθμό από τις αντίστοιχες των άνω άκρων. Οι κεφαλές των μεταταρσίων παρουσιάζουν υπεξαρθρήματα, που οδηγούν σε παραμορφώσεις των κάτω άκρων και σε δυσκολία στο βάδισμα. Συχνή επίσης είναι και η εικόνα του ραιβού μεγάλου δακτύλου, που συναντάται και σε άτομα χωρίς ΡΑ. Κατά αντιστοιχία με το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, στα άκρα πόδια συναντάμε την παγίδευση του οπίσθιου κνημιαίου νεύρου στον ταρσαίο σωλήνα.

### *Κροταφογναθική άρθρωση*

Συχνή είναι η προσβολή της κροταφογναθικής άρθρωσης, με εμφάνιση πόνου κατά το άνοιγμα του στόματος.

## **Άλλες θέσεις προσβολής**

Προσβολή της κρικοαρτενοειδούς άρθρωσης οδηγεί σε βράγχος φωνής, ενώ η χρόνια της φλεγμονής μπορεί να οδηγήσει σε εύκολες λοιμώξεις αναπνευστικού.

Όπως όλες οι διαρθρώσεις έτσι και οι αρθρώσεις των οσταρίων του αυτιού μπορεί να προσβληθούν και να οδηγηθούν σε αγκύλωση με αποτέλεσμα την απώλεια της ακοής.

Προσβολή της στερνοκλειδικής άρθρωσης μπορεί να οδηγήσει σε υπεξαρθρημα και μετατόπιση των οστών της άρθρωσης.



## **ΑΞΟΝΙΚΟΣ ΣΚΕΛΕΤΟΣ**

Η συνηθέστερα προσβεβλημένη μοίρα της σπονδυλικής στήλης είναι η αυχενική, κυρίως στο επίπεδο A<sub>1</sub>-A<sub>2</sub>, όπου η οδοντοειδής απόφυση του A<sub>2</sub> διαπερνάει από το τόξο του άτλαντα. Ο χώρος του τόξου του άτλαντα χωρίζεται σε τρία μέρη. Ένα τρίτο προορίζεται για την οδοντοειδή απόφυση, ένα τρίτο για το νωτιαίο μυελό, ενώ ένα τρίτο είναι ελεύθερο. Το διάστημα μεταξύ της οδοντοειδούς απόφυσης και του τόξου του άτλαντα φυσιολογικά είναι 3 mm ή και λιγότερο. Εάν το διάστημα αυτό ξεπεράσει τα 3 mm τότε έχουμε τη δημιουργία ατλαντοαξονικού υπεξαρθρήματος. Αν το διάστημα αυτό φθάσει τα 10 mm, τότε χάνεται ο ελεύθερος χώρος και ο οδόντας μπορεί να εισέλθει στο ινιακό τρήμα προκαλώντας εγκολεασμό της βασικής αρτηρίας και του νωτιαίου μυελού με αποτέλεσμα την εμφάνιση μυελοπάθειας, συγκοπτικών επεισοδίων, ακόμα και αιφνίδιου θανάτου.

Συχνά είναι επίσης τα υπεξαρθρήματα και σε άλλα σημεία της αυχενικής μοίρας, που πλησιάζει το 30% των ασθενών.

## **8.2. Εξωαρθρικές εκδηλώσεις**

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μία συστηματική νόσος και οι περισσότεροι ασθενείς αναφέρουν γενική αδιαθεσία ή κόπωση. Επίσης συχνά συναντούνται φλεγμονώδεις διεργασίες και άλλα σε όργανα εκτός των αρθρώσεων. Οι εκδηλώσεις που εμφανίζονται σε όργανα πέραν των αρθρώσεων λέγονται εξωαρθρικές και παρατηρούνται κυρίως στους ασθενείς με θετικό RF. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη εξωαρθρικών εκδηλώσεων είναι η παρουσία ρευματοειδών οζιδίων, η σοβαρή αρθρική προσβολή και πιθανά η παρουσία του HLA-DRB1\*0401 αλληλίου<sup>179</sup>.

Οι συνηθέστερες εξωαρθρικές εκδηλώσεις αφορούν το δέρμα, τους πνεύμονες, την καρδιά, τα μάτια, το ήπαρ, το νευρικό σύστημα, το αιμοποιητικό σύστημα και τους νεφρούς. Τα κύρια παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα που συναντούνται στους ασθενείς με εξωαρθρικές εκδηλώσεις είναι χαμηλός αιματοκρίτης, υψηλές τιμές ΤΚΕ και C- αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), θρομβοκυττάρωση και επηρεασμένες τιμές ηπατικής και νεφρικής βιολογίας.

## **Δερματικές Εκδηλώσεις**

Συνηθέστερη δερματική εκδήλωση στους ασθενείς με ΡΑ είναι η εμφάνιση ρευματοειδών οζιδίων (rheumatoid nodules). Πρόκειται για υποδόρια οζίδια, τα οποία συναντούνται περίπου στο 25-50% των ασθενών με ΡΑ. Οι ασθενείς αυτοί έχουν θετικό RF (σπάνια εντοπίζονται σε οροαρνητικούς) και συνήθως ενεργό νόσο.

Παρατηρούνται κατά ομάδες και η εντόπισή τους είναι σε περιοχές πίεσης, στους θυλάκους και κατά μήκος των ελύτρων των τενόντων. Τέτοιες περιοχές είναι το ωλέκραιο, ο Αχιλλεύς τένοντας, το ισχίο, τα δάκτυλα και η εκτατική επιφάνεια των άνω άκρων. Τα οζίδια είναι σταθερά, ανώδυνα και συχνά συμφύονται με το υποκείμενο περίσπυο. Μπορεί να υποχωρήσουν αυτόματα με τον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου. Εκτός από το δέρμα τα ρευματοειδή οζίδια μπορεί να εμφανισθούν και στα σπλάγγνα, όπως πνεύμονες, μάτια κλπ<sup>179</sup>. Οι βλάβες μπορεί να επιπλακούν με λοίμωξη και να παρατηρηθούν εξελκώσεις.

Ιστολογικά, παρατηρείται εστιακή κεντρική ινδοειδής νέκρωση, αποτέλεσμα χρόνιας αγγειίτιδας μικρών αγγείων από τη μεσολάβηση ανοσοσυμπλεγμάτων, ενώ περιφερικά παρατηρείται πολλαπλασιασμός ινοβλαστών<sup>180,181</sup>.

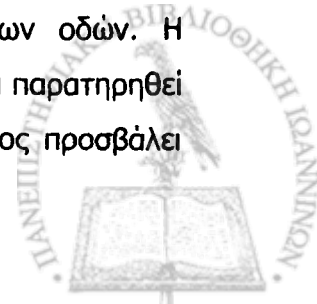
Η μεθοτρεξάτη (ΜΤΧ), η οποία είναι το φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της νόσου, έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση και την επιτάχυνση της ανάπτυξης των οζιδίων<sup>182</sup>.

Οι βλάβες αγγειίτιδικού τύπου είναι επίσης μια δερματική εξωαρθρική εκδήλωση της ΡΑ. Μπορεί να παρατηρηθεί δερματική αγγειίτιδα του τύπου της λευκοκυτταροκλαστικής, μικρά έμφρακτα στις ράγες των δακτύλων και στο επωνύχιο, ψηλαφητή πορφύρα, έλκη κάτω άκρων και γάγγραινα. Αρκετές φορές η δερματική αγγειίτιδα στους ασθενείς με ΡΑ, συνοδεύεται και με συστηματική αγγειίτιδα.

Δερματικές βλάβες προκαλούνται και από τη χρήση των φαρμάκων για τη ΡΑ. Ο χρυσός, η Δ-Πενικιλλαμίνη και η Σουλφασαλαζίνη προκαλούν πετέχειες λόγω θρομβοπενίας, ενώ εκχυμώσεις προκαλούνται από την ευθραυστότητα των αγγείων λόγω λήψης κορτιζόνης ή από θρομβοπενία λόγω λήψης μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμάκων. Κυανωτική χροιά του δέρματος μπορεί να εμφανισθεί από τη χρόνια λήψη χρυσού και την εναπόθεσή του στο δέρμα (χρυσίαση)<sup>183</sup>, ενώ η εμφάνιση ερυθήματος είναι συχνή στα σημεία ένεσης του αναστολέα της IL-1, που διαρκεί περίπου για ένα μήνα<sup>184</sup>.

### **Πνευμονική προσβολή**

Η πνευμονική προσβολή, είναι μια σχετικά συχνή εξωαρθρική εκδήλωση της νόσου και περιλαμβάνει την εμφάνιση πλευριτικής συλλογής, παρεγχυματικών οζιδίων, διάμεσης πνευμονικής νόσου καθώς και παθήσεων των αεροφόρων οδών. Η πνευμονική αγγειίτιδα είναι σπάνια στη ΡΑ. Πνευμονική νόσος μπορεί να παρατηρηθεί και ως τοξικό επακόλουθο της φαρμακευτικής αγωγής. Αν και η νόσος προσβάλλει

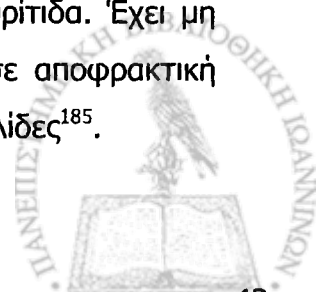


συχνότερα τις γυναίκες, οι πνευμονικές εκδηλώσεις συναντούνται συχνότερα στους άνδρες. Οι ασθενείς με πνευμονική προσβολή συνήθως έχουν χρόνια νόσο, θετικό RF και υποδόρια οζίδια<sup>185</sup>.

Η πλευριτική συλλογή είναι συχνή και συνήθως ασυμπτωματική. Συναντάται μόνη της ή σε συνδυασμό με πνευμονικά οζίδια (pulmonary nodulosis) ή διάμεση νόσο. Σε μελέτες από νεκροψίες, βρέθηκε να υπάρχει στο 50% των νεκροτομηθέντων ασθενών με RA<sup>186</sup>. Η συλλογή που παρατηρείται στους ασθενείς με RA είναι εξιδρώμα με χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων, χαμηλά επίπεδα γλυκόζης, μειωμένα επίπεδα συμπληρώματος και θετικό ρευματοειδή παράγοντα<sup>187,188</sup>.

Περίπου το 33% των ασθενών έχουν παρεγχυματική πνευμονική νόσο που να συσχετίζεται με RA<sup>185</sup>, με συχνότερο εκπρόσωπο τα πνευμονικά ρευματοειδή οζίδια. Τα πνευμονικά ρευματοειδή οζίδια είναι ασυμπτωματικά και συναντώνται σε οροθετικούς ασθενείς, με εκτεταμένη αρθρίτιδα και παρουσία ρευματοειδών οζιδίων στο δέρμα και σε άλλα όργανα. Πρόκειται για οζίδια μονήρη ή πολλαπλά, ίδιας σύστασης με τα δερματικά, ενώ η εντόπισή τους είναι περιφερική. Το μέγεθός τους ποικίλει από 1-8 cm. Ενδέχεται να φλεγμαίνουν και να σχηματίσουν κοιλότητες ή βρογχοπλευριτικά συρίγγια τα οποία με τη σειρά τους να επιπλακούν με εμπύημα ή πνευμοθώρακα. Ο έλεγχος της δραστηριότητας της νόσου βοηθάει και στην υποχώρηση των οζιδίων. Η διαφορική διάγνωση πρέπει να συμπεριλαμβάνει νεοπλάσματα, φυματίωση και μυκητιασικές λοιμώξεις<sup>189</sup>. Πνευμονικά οζίδια με ρευματοειδή αρθρίτιδα και πνευμονοκονίαση συναντάται σε ασθενείς που δουλεύουν σε ορυχεία άνθρακα (σύνδρομο Caplan)<sup>190</sup>. Σε ορισμένες περιπτώσεις τα πνευμονικά οζίδια μπορεί να προηγηθούν της εμφάνισης της αρθρικής νόσου<sup>191</sup>.

Διάμεση πνευμονική ίνωση αναφέρεται στο 28% ασθενών με RA, ενώ σε μελέτες με χρήση υπολογιστικής τομογραφίας το ποσοστό βρέθηκε να κυμαίνεται από 10 έως 47%<sup>192,193</sup>. Η αρθρική νόσος προηγείται της πνευμονικής ίνωσης, αν και στην βιβλιογραφία αναφέρεται περίπτωση Ιάπωνα ασθενούς όπου η διάμεση ίνωση προηγήθηκε κατά τρία χρόνια της έναρξης της αρθρίτιδας<sup>194</sup>. Τα κλινικά σημεία και η πορεία της πνευμονικής ίνωσης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι παρόμοια με αυτά της ιδιοπαθούς νόσου. Συναντάται σε συχνότερα σε άνδρες καπνιστές, οροθετικούς και με οζώδη νόσο<sup>185,195</sup>. Αποφρακτική βρογχιολίτιδα που οργανώνει πνευμονία, πρόσφατα περιγράφηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Έχει μη ειδικά κλινικά χαρακτηριστικά και η ιστολογική εικόνα αντιστοιχεί σε αποφρακτική βρογχιολίτιδα στους αεραγωγούς και οργάνωση πνευμονίας στις κυψελίδες<sup>185</sup>.



Η αποφρακτική πνευμονική νόσος στη ΡΑ, περιλαμβάνει την αποφρακτική βρογχιολίτιδα, τις βρογχεκτασίες και την απόφραξη των αεροφόρων οδών από φλεγμονή του κρικοαρτενοειδούς χόνδρου<sup>196</sup>. Η αποφρακτική βρογχιολίτιδα μπορεί να οφείλεται και στην αγωγή με Δ-Πενικιλλαμίνη ή με ενδομυϊκά χορηγούμενα σκευάσματα χρυσού.

Άλλη μια πνευμονική εκδήλωση που να οφείλεται στη θεραπευτική αγωγή των ασθενών με ΡΑ, είναι η πνευμονίτιδα από χορήγηση ΜΤΧ. Είναι ασυνήθιστη επιπλοκή της θεραπείας με ΜΤΧ, ενώ η κλινική εικόνα δεν είναι ειδική και η διάγνωση τίθεται ύστερα από τον αποκλεισμό άλλων αιτιών πνευμονικής νόσου<sup>185</sup>.

### **Προσβολή καρδιάς και αγγείων**

Τα τελευταία 25 χρόνια άρχισε η συστηματική έρευνα για την εκτίμηση του βαθμού προσβολής της καρδιάς και των αγγείων από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η οξεία και η χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία μπορεί να οδηγήσει σε προσβολή της καρδιάς λόγω αγγειίτιδας, σχηματισμού οζιδίων, ορογονίτιδας, βαλβιδοπάθειας, ίνωσης ή αμυλοείδωσης<sup>197</sup>. Μεταξύ των καρδιαγγειακών νοσημάτων, η περικαρδίτιδα είναι η συχνότερη εκδήλωση στους ασθενείς με ΡΑ<sup>198</sup>. Σε υπερηχογραφικές μελέτες καθώς και σε εξέταση νεκροτομικού υλικού διαπιστώθηκε σημαντική περικαρδιακή προσβολή στους ασθενείς με ΡΑ, σε συχνότητα 50%<sup>199,200</sup>. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως είναι οροθετικοί και εμφανίζουν δερματικά οζίδια<sup>201</sup>. Ανάλυση του περικαρδιακού υγρού, αποκαλύπτει αλλοιώσεις παρόμοιες με αυτό των ρευματικών πλευριτικών συλλογών<sup>202</sup>. Είναι εξιδρωμα, με ποικίλο αριθμό λευκοκυττάρων, χαμηλά επίπεδα γλυκόζης, υψηλά επίπεδα πρωτεϊνών, ελαττωμένα συμπληρώματα και θετικό RF. Επίσης όταν η νόσος βρίσκεται σε ύφεση παρατηρείται και υποχώρηση της περικαρδίτιδας. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να συμβεί επιπωματισμός και να χρειασθεί η εκτέλεση περικαρδιεκτομής<sup>203</sup>.

Το μυοκάρδιο μπορεί να προσβληθεί από κοκκιωματώδη νόσο (ρευματοειδή οζίδια) ή ίνωση. Μη ειδική μυοκαρδίτιδα μπορεί να αναπτυχθεί. Συνήθως δεν εμφανίζει συμπτώματα και σπάνια επηρεάζει το μέγεθος της καρδιάς ή τη λειτουργικότητά της. Υπερηχογραφικές μελέτες έδειξαν ότι σε ασυμπτωματικούς άνδρες ασθενείς με ΡΑ, η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας ήταν επηρεασμένη περισσότερο από αυτούς χωρίς ΡΑ<sup>204</sup>. Το ενδοκάρδιο προσβάλλεται συχνά στη ΡΑ, αλλά συνήθως χωρίς κλινική σημασία. Επίσης έχουν περιγραφεί και διαταραχές αγωγιμότητας σε ασθενείς με ΡΑ.



Οι βαλβίδες προσβάλλονται στη ΡΑ σε ποσοστό 30% περίπου, αλλά σπάνια προκαλούν αιμοδυναμικές διαταραχές, ενώ μπορεί να προσβληθεί και η αορτή σχηματίζοντας ανευρύσματα<sup>205</sup>.

Η ΡΑ από μόνη της θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου<sup>206,207</sup>, λόγω πρόωρης αθηροσκλήρυνσης<sup>208</sup> στην οποία συμβάλουν τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης<sup>209</sup> και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων που παρατηρείται στους ασθενείς με χρόνια ΡΑ<sup>210</sup>.

### **Αιματολογικές διαταραχές στη ρευματοειδή αρθρίτιδα**

Η αναιμία είναι συχνή εξωαρθρική εκδήλωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η συχνότητά της ποικίλει στη βιβλιογραφία από 27 έως 70%<sup>211,212,213</sup>. Η αναιμία μπορεί να είναι μικροκυτταρική ή ορθοκυτταρική, υπόχρωμη ή ορθόχρωμη.

Ο πιο συχνός τύπος είναι η αναιμία χρόνιας νόσου, η οποία παρουσιάζει συνήθως ορθοχρωματικά και ορθόχρωμα ερυθροκύτταρα (τιμές μέσου όγκου ερυθρών κάτω από 72fl είναι σπάνιες), χαμηλό σίδηρο ορού, χαμηλή ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα και κορεσμό τρανσφερίνης, καθώς και φυσιολογικές ή αυξημένες αποθήκες σιδήρου στο μυελόγραμμα ή αυξημένη φερριτίνη ορού<sup>214</sup>. Σε μικρότερη συχνότητα παρουσιάζονται η σιδηροπενική και μεγαλοβλαστική αναιμία ενώ έχουν περιγραφεί απλασία της ερυθράς σειράς, αιμολυτική και σιδηροβλαστική αναιμία. Η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική<sup>215</sup>. Συμμετέχουν η ενεργότητα της νόσου, η διατροφή, η επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής και τυχόν απώλειες από το γαστρεντερικό σωλήνα. Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ανάμεσα στις οποίες είναι ο TNFα, η IL-1β και η IL-6, παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναιμία της ΡΑ, κυρίως δρώντας στα πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς σειράς στο μυελό των οστών<sup>216,217</sup>.

Σε Ελληνική μελέτη<sup>220</sup>, η συχνότητα της αναιμίας στους Έλληνες ασθενείς βρέθηκε να είναι 27,4%, ποσοστό χαμηλότερο από τα αντίστοιχα των άλλων λαών. Ο κυριότερος τύπος αναιμίας στην παραπάνω μελέτη ήταν αυτός της χρόνιας νόσου (68,57%).

Η θρομβοκυττάρωση είναι συχνό εύρημα στην ενεργό ΡΑ<sup>218</sup>. Ο βαθμός της συσχετίζεται με τον αριθμό των ενεργά προσβεβλημένων αρθρώσεων και την συνύπαρξη άλλων εξωαρθρικών εκδηλώσεων. Ο μηχανισμός της θρομβοκυττάρωσης είναι αδιευκρίνιστος. Πιθανολογείται αυξημένη ενδοαγγειακή πήξη με αντισταθμιστική αύξηση της παραγωγής αιμοπεταλίων. Η θρομβοκυττάρωση αυτή δεν προδιαθέτει σε αυξημένα θρομβωτικά επεισόδια και δεν συσχετίζεται με νεοπλασματικές αλλοιώσεις



στο μυελό των οστών. Η θρομβοπενία είναι σπάνια στη ΡΑ, εκτός και εάν οφείλεται σε λήψη φαρμάκων ή σε εμφάνιση συνδρόμου Felty<sup>219</sup>.

Ηωσινοφιλία μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΡΑ, της οποίας ο παθογενετικός μηχανισμός είναι άγνωστος. Πιθανόν ανοσοσυμπλέγματα να έχουν χημειοτακτική δράση για τα ηωσινόφιλα, ενώ πιθανόν να διεγείρεται και η παραγωγή τους από τη δράση κυτταροκινών. Η ηωσινοφιλία συνδυάζεται με αυξημένους τίτλους RF, αυξημένα επίπεδα γάμμα σφαιρινών στον ορό και μειωμένα επίπεδα συμπληρώματος. Πολλά φάρμακα και ιδιαίτερα ο χρυσός προκαλούν ηωσινοφιλία<sup>219</sup>. Επίσης η ηωσινοφιλία της ΡΑ συνδυάζεται με πνευμονικές επιπλοκές<sup>220</sup>.

Άλλη αιματολογική εξωαρθρική εκδήλωση είναι η λεμφαδενοπάθεια, η οποία παρατηρείται σε ασθενείς με ενεργό νόσο. Οι λεμφαδένες είναι μικροί, κινητοί, ανώδυνοι και τείνουν να υποχωρήσουν με τον έλεγχο της δραστηριότητας της νόσου<sup>219</sup>. Συχνά συνοδεύεται από σπληνομεγαλία, διαπιστούμενη κλινικά στο 5-10% των ασθενών με ΡΑ και με τη βοήθεια σπινθηρογραφήματος στο 58% των ασθενών με ΡΑ και λεμφαδενοπάθεια<sup>221</sup>. Συνύπαρξη λεμφαδενοπάθειας με σύνδρομο Sjogren, αυξάνει το κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος<sup>222</sup>.

Το σύνδρομο Felty δημιουργείται από το συνδυασμό της ΡΑ, με σπληνομεγαλία και λευκοπενία. Μπορεί να συνυπάρχουν έλκη ποδιών και θρομβοπενία. Παρατηρείται σε οροθετικούς ασθενείς με χρόνια, παραμορφωτική νόσο και με ρευματοειδή οζίδια<sup>219</sup>.

### **Προσβολή των ματιών στη ρευματοειδή αρθρίτιδα**

Η συχνότερη εξωαρθρική εκδήλωση της ΡΑ από τα μάτια είναι η ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα, που προσβάλλει περίπου το 35% των ασθενών. Χαρακτηριστική είναι η εκδήλωση της με ξηροφθαλμία, αίσθηση ξένου σώματος ή καψίματος στα μάτια. Διαπιστώνεται κατά τον έλεγχο ξηρότητας ματιών με χρώση Rose Bengal, με το Schiermer test ή με τη δοκιμασία του χρόνου διάσπασης της στιβάδας των δακρύων (break up time). Η βαρύτητα των συμπτωμάτων δεν εξαρτάται από επίπεδο της δραστηριότητας της νόσου. Μπορεί να εμφανίζεται μόνη της ή σε συνδυασμό με ξηρότητα στοματικού, ρινικού ή κολπικού βλεννογόνου (δευτεροπαθές σύνδρομο Sjogren)<sup>223</sup>.

Η επισκληρίτιδα συνήθως συσχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου. Μπορεί να είναι οζώδης ή διάχυτη, εμφανίζεται απότομα και προκαλεί ερυθρότητα και πόνο στα μάτια. Σπάνια ενδέχεται να επηρεάσει την οπτική οξύτητα του ασθενούς. Η σκληρίτιδα είναι λιγότερο συχνή, αλλά συσχετίζεται με αγγειίτιδα, μακρόχρονη και ενεργή νόσο. Αν δεν θεραπευτεί οδηγεί σε σκληρομαλακία<sup>219</sup>.



Λιγότερο συχνές οφθαλμικές εκδηλώσεις είναι η ιριδοκυκλίτιδα, η ελκωτική κερατίτιδα, τα επισκληρίδια οζίδια, η ελκωτική κερατίτιδα. Οι παραπάνω εκδηλώσεις συσχετίζονται με υψηλή θνησιμότητα και άσχημη πρόγνωση για την όραση<sup>224</sup>. Άλλη σπάνια εκδήλωση είναι το σύνδρομο Brown που εκδηλώνεται με διπλωπία στην άνω και έξω στροφή του βλέμματος, λόγω φλεγμονής και πάχυνσης των τενόντων του κάτω λοξού οφθαλμικού μυός<sup>225</sup>.

Επηρεασμό των οφθαλμών των ασθενών με RA συναντάμε και από τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής για τον έλεγχο της νόσου. Τα γλυκοκορτικοειδή προκαλούν καταρράκτη και γλαύκωμα, ο χρυσός και τα ανθελανοσοιακά μπορεί να προκαλέσουν κερατοειδοπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια (ωχροπάθεια)<sup>226</sup>.

### **Ήπαρ και γαστρεντερικό σύστημα**

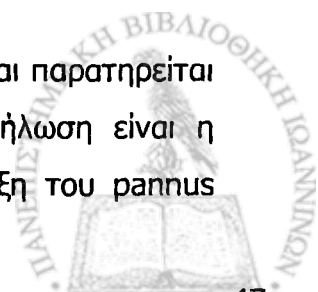
Η ενεργός RA συνδυάζεται με αυξημένα ηπατικά ένζυμα και ιδιαίτερα της γλουταμικής οξαλοξικής τρανσαμινάσης (SGOT) και της αλκαλικής φωσφατάσης. Τα ένζυμα αυτά επανέρχονται στις φυσιολογικές τιμές με τον έλεγχο της δραστηριότητας της νόσου. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs), προκαλούν ηπατική δυσλειτουργία που βελτιώνεται με τη διακοπή των φαρμάκων. Επίσης από τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, η MTX και η Λεφλουνομίδη (LEF) μπορεί να επηρεάσουν την ηπατική λειτουργία.

Εμπλοκή του βλεννογόνου του στόματος με εμφάνιση ξηροστομίας παρατηρείται στο δευτεροπαθές σύνδρομο Sjogren<sup>223</sup>, ενώ επιπλέκεται με ισχαιμία σε συνύπαρξη αγγειίτιδας. Γαστρίτιδα και πεπτικό έλκος είναι οι κύριες επιπλοκές των ΜΣΑΦ που χρησιμοποιούνται στη RA και που αυξάνουν τη νοσηρότητα και θνησιμότητα της νόσου<sup>219</sup>.

### **Νευρολογικές εκδηλώσεις**

Συχνές νευρολογικές εκδηλώσεις είναι τα σύνδρομα παγίδευσης περιφερικών νεύρων, που συμβαίνει όταν τα νεύρα πιέζονται από αρθρικό υμένα που φλεγμαίνει και τένοντες κατά την πορεία τους από συγκεκριμένα διαμερίσματα. Τα συνηθέστερα νεύρα που προσβάλλονται είναι το μέσο, το ωλένιο, το οπίσθιο κνημιαίο και ο οπίσθιος ενδοοστικός κλάδος του κερκιδικού νεύρου. Άλλη επιπλοκή της νόσου είναι η εμφάνιση πολλαπλής μονονευρίτιδας λόγω ισχαιμίας από αγγειίτιδα.

Το ατλαντοαξονικό υπεξάρθρωμα οδηγεί σε αυχενική μυελοπάθεια και παρατηρείται σε χρόνια, εγκατεστημένη και καταστρεπτική νόσο<sup>227</sup>. Σπάνια εκδήλωση είναι η ανάπτυξη συνδρόμου ιπιουρίδας που προκαλείται από την ανάπτυξη του raphus



στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και την πίεση της ιηπουρίδας από αυτόν<sup>228</sup>.

Προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος μπορεί να εκδηλωθεί σαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), εγκεφαλική αιμορραγία, εγκεφαλοπάθεια και μηνιγγίτιδα. Είναι αποτέλεσμα αγγειίτιδας, αμυλοείδωσης και ανάπτυξης ρευματοειδών οζιδίων. Επίσης οι ασθενείς με PA βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ, λόγω πρόωρης αθηρομάτωσης<sup>207</sup>.

### **Εκδηλώσεις από το μυϊκό σύστημα**

Η μυϊκή αδυναμία των ασθενών με PA είναι συνήθως αποτέλεσμα μυϊκής ατροφίας λόγω ατροφίας που συμβαίνει δευτεροπαθώς από τη φλεγμονή των αρθρώσεων. Σπάνια παρατηρείται φλεγμονώδης μυοπάθεια με κυτταρική διήθηση των μυϊκών ινών και αναγέννησή τους. Ατροφία μυών μπορεί να παρατηρηθεί σαν αποτέλεσμα παγίδευσης περιφερικών νεύρων, αλλά και από αχρησία της προσβεβλημένης άρθρωσης.

Αλλά και τα φάρμακα για την αντιμετώπιση της PA μπορεί δευτεροπαθώς να προκαλέσουν μυϊκές επιπλοκές. Η Δ-Πενικιλλαμίνη μπορεί να προκαλέσει μυοσίτιδα, ενώ η υδροξυχλωροκίνη και τα στεροειδή μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια<sup>219</sup>.

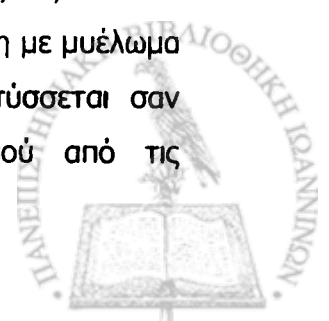
### **Νεφρικές εκδηλώσεις**

Τα νεφρικά σπειράματα σπάνια προσβάλλονται από τη PA, αν και μικρού βαθμού μεμβρανώδης ή εστιακή σπειραματονεφρίτιδα, αγγειίτιδα και δευτεροπαθής αμυλοείδωση έχουν περιγραφεί<sup>229</sup>. Η παρουσία p-ANCA θεωρείται ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την ανάπτυξη σπειραματονεφρίτιδας ακόμα και σε απουσία αγγειίτιδας<sup>230</sup>.

Νεφρική προσβολή παρατηρείται κυρίως σαν παρενέργεια της θεραπευτικής αγωγής. Τα κυριότερα φάρμακα που επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία είναι τα ΜΣΑΦ, η ακεταμινοφαίνη, ο χρυσός, η Δ-Πενικιλλαμίνη και η κυκλοσπορίνη<sup>231,232</sup>.

### **Αμυλοείδωση**

Η αμυλοείδωση σπάνια μπορεί να επιπλακεί με μακροχρόνια PA. Μελέτες σε πληθυσμούς με PA υπολογίζουν τη σπλαγγνική αμυλοείδωση σε 0,7-5,8% των ασθενών<sup>233</sup>. Η αμυλοείδωση μπορεί να είναι πρωτοπαθής (συσχετιζόμενη με μυέλωμα και συναφή νοσήματα) ή δευτεροπαθής όπως στη PA, που αναπτύσσεται σαν αποτέλεσμα της χρόνιας ενεργούς φλεγμονής και του ερεθισμού από τις



προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες<sup>234</sup>. Κάθε όργανο μπορεί να προσβληθεί από δευτεροπαθή αμυλοείδωση, όπως η καρδιά, τα νεφρά, το ήπαρ, ο σπλήνας, το δέρμα και το έντερο. Το πιο συνηθισμένο εύρημα της αμυλοείδωσης είναι η πρωτεϊνουρία που συναντάται στο 70% των περιπτώσεων<sup>235</sup>. Εναπόθεση αμυλοειδούς στο λίπος της κοιλιακής χώρας ανιχνεύεται στο 15-20% των ασθενών με αμυλοείδωση και στο 75% των περιπτώσεων είναι ασυμπτωματική. Η διάγνωση τίθεται με βιοψία του προσβεβλημένου ιστού, ενώ η τετραετής επιβίωση των ασθενών είναι μικρή και αναφέρεται στο 58%<sup>236</sup>.

### **Ρευματοειδής αγγειίτιδα**

Πολλές από τις κλινικές εκδηλώσεις που συναντούμε στη PA, προέρχονται ή συσχετίζονται με αγγειίτιδα μικρών αγγείων. Στη PA προσβάλλονται μικρού και μεσαίου μεγέθους αρτηρίες με μια κατανομή που μοιάζει αυτή της οζώδους πολυαρτηρίτιδας, αλλά η νεφρική προσβολή είναι σπάνια. Ασυνήθιστη είναι η συστηματική αγγειίτιδα στη PA. Συνήθως παρουσιάζεται σε ασθενείς με χρόνια νόσο, μεγαλύτερη των 10 ετών. Οι άνδρες προσβάλλονται εξ' ίσου με τις γυναίκες. Οι ασθενείς έχουν βαριά παραμορφωτική νόσο, με παρουσία ρευματοειδών οζιδίων και υψηλά επίπεδα RF<sup>219</sup>. Η παρουσία p-ANCA στον ορό των ασθενών με PA μπορεί να είναι χρήσιμος δείκτης για παρουσία συστηματικής αγγειίτιδας<sup>237</sup>. Συνήθως προσβάλλονται το δέρμα και τα νεύρα, ενώ σε μερικούς ασθενείς εμπλέκονται τα στεφανιαία αγγεία, οι μεσεντέριες και οι εγκεφαλικές αρτηρίες. Το εργαστηριακό προφίλ των ασθενών με PA και συστηματική αγγειίτιδα εμφανίζει υψηλούς τίτλους RF, χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος, κρουσφαιρίνες, κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα, υψηλή ΤΚΕ, αναιμία, θρομβοκυττάρωση και ελαττωμένες συγκεντρώσεις αλβουμίνης στον ορό<sup>238</sup>. Η παρουσία συστηματικής αγγειίτιδας σε ασθενείς με PA συνδυάζεται με κακή πρόγνωση<sup>233,239</sup>. Πρόσφατη μελέτη των Watts και συν, διαπιστώνει θεαματική μείωση της επίπτωσης της συστηματικής αγγειίτιδας στους ασθενείς με PA μετά τη δεκαετία του 1980. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στη σύγχρονη φαρμακευτική αντιμετώπιση της νόσου<sup>240</sup>.

### **Φαινόμενο Raynaud's**

Με αυτό τον όρο περιγράφονται επεισόδια παροδικής ισχαιμίας από αγγειοσπασμό των δακτυλικών αρτηριών, προτριχοειδικών αρτηριολίων και των δερματικών αρτηριοφλεβικών αναστομώνσεων. Εκλύεται με το ψύχος ή τη συναισθηματική φόρτιση. Η ισχαιμική φάση ξεκινάει με ωχρότητα ή κυάνωση περιορισμένη στο δέρμα

των δακτύλων για να τελειώσει με γρήγορη επανεισροή του αίματος στα δάκτυλα και τη εμφάνιση ερυθήματος (υπεραιμική φάση)<sup>241</sup>. Στον Ελληνικό υγιή πληθυσμό, βρέθηκε ότι είναι στο 5,2%<sup>242</sup>. Μπορεί να είναι πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές. Η συχνότητα εμφάνισης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα ποικίλει στη βιβλιογραφία. Από 4,6 % σε Ιταλική μελέτη έως 23% σε μελέτη στη Χιλή<sup>242,243,244</sup>. Πάντως αν και είναι σχετικά συχνή εκδήλωση στη ΡΑ, δεν υπάρχουν μελέτες που να συσχετίζουν την εμφάνισή του με τη βαρύτητα της νόσου.

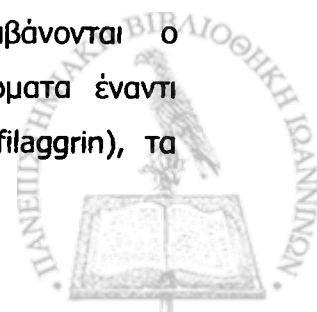
## **9. Εργαστηριακά ευρήματα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα**

Δεν υπάρχει ειδική εργαστηριακή, ιστολογική ή ακτινολογική εξέταση, τα ευρήματα της οποίας να τεκμηριώνουν από μόνα τους τη διάγνωση της ΡΑ, η οποία βασίζεται σε μια σειρά κλινικών αλλά και εργαστηριακών ευρημάτων<sup>12,18</sup> (πίνακες 1,2).

### **9.1 Αυτοαντισώματα στη ΡΑ**

Το γνωστότερο αυτοαντίσωμα που συναντάται στη ΡΑ είναι ο RF, ο οποίος είναι αντίσωμα έναντι του Fc τμήματος της IgG ανοσοσφαιρίνης. Ο RF βρίσκεται στον ορό των δύο τρίτων περίπου των ασθενών με ΡΑ και είναι ένα από τα κριτήρια της ARA για τη κατάταξη της νόσου<sup>12</sup>. Συνήθως είναι IgM-RF, αλλά μπορεί να ανιχνευθεί και IgG-RF ή IgA-RF. Μελέτες έχουν δείξει ότι υψηλοί τίτλοι ρευματοειδούς παράγοντα συνδυάζονται με βαρύτερη νόσο, οζίδια και εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Αυτό φαίνεται να ισχύει πολύ περισσότερο για μια υποομάδα ασθενών με IgM-RF, οι οποίοι είναι θετικοί και στην ταυτόχρονη παρουσία είτε IgA είτε IgG RF<sup>246</sup>. Ο IgM-RF ενδέχεται να ανιχνεύεται στον ορό του 40% των ασθενών με πρώιμη νόσο ή και να προηγείται της εμφάνισης νόσου κατά πολλά χρόνια<sup>247</sup>. Εφόσον ένας ασθενής βρεθεί να είναι οροθετικός σε μία εξέταση, δεν έχει ιδιαίτερο προγνωστικό χαρακτήρα η συχνή παρακολούθηση του ρευματοειδούς παράγοντα. Σε μικρό ποσοστό ασθενών οι οποίοι στα πρώιμα στάδια της νόσου είναι οροαρνητικοί, ενδέχεται να παρουσιαστεί στην πορεία της νόσου θετικός ρευματοειδής παράγοντας. Αυτοί οι ασθενείς έχουν την ίδια πρόγνωση με τους οροθετικούς<sup>179</sup>. Ο ρευματοειδής παράγοντας δεν είναι παθογνωμονικός για τη ΡΑ. Συναντάται και σε άλλες νόσους ή καταστάσεις, ανάμεσα στις οποίες και αρκετές φλεγμονώδεις παθήσεις που συνοδεύονται από αρθρίτιδα<sup>248</sup> (πίνακας 3).

Άλλη μια ομάδα αυτοαντισωμάτων στην οποία συμπεριλαμβάνονται ο αντιπεριπυρηνικός παράγοντας (anti perinuclear factor), τα αντισώματα έναντι κερατίνης (antikeratin) και τα αντισώματα έναντι φιλαγγρίνης (antifilaggrin), τα



antiSa, βρέθηκε ότι είναι πιο ειδική για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα<sup>249,250</sup>. Αυτή η ομάδα αντισωμάτων στοχεύει επιτόπους στους οποίους η αργινίνη μετατρέπεται από την αποαμινάση της πεπτιδουλαργινίνης σε κιτρολλίνη κατά τη διάρκεια μιας μετα-μεταγραφικής μετατροπής (post-translational modification)<sup>251,252</sup>. Έκτοτε η ομάδα αυτή των συσχετιζόμενων με τη PA αυτοαντισωμάτων πήρε το όνομα αυτοαντισώματα έναντι κυκλικών κιτρολλινομένων πρωτεϊνών (anti-CCP). Έχουν αναπτυχθεί δοκιμασίες ELISA για την ανίχνευση αυτών των αντισωμάτων. Οι μέθοδοι ανίχνευσης των anti-CCP, αποδεικνύουν τη μεγάλη ειδικότητα και ευαισθησία των αντισωμάτων αυτών για τη PA, αφού ανιχνεύονται στον ορό των δύο τρίτων των ασθενών με PA και μόνο στο 5% των μαρτύρων<sup>249,253,254</sup>. Πρόσφατα οι De Rycke και συν, μελέτησαν την ειδικότητα και την ευαισθησία των anti-CCP, σε σχέση με τον ρευματοειδή παράγοντα, τη συσχέτισή τους με την παρουσία του ρευματοειδούς επιτόπου, τις ακτινολογικές βλάβες και τις εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τα antiCCP έχουν μεγαλύτερη ειδικότητα και ευαισθησία για τη διάγνωση της PA, από ότι ο RF. Επίσης, ότι η παρουσία των συσχετιζόμενων με τη PA αντισωμάτων και του ρευματοειδούς επιτόπου συνιστούν χειρότερη πρόγνωση για τους ασθενείς με PA, ενώ οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις σχετίζονται κυρίως με τη παρουσία του RF και λιγότερο με την παρουσία των antiCCP και του ρευματοειδούς επιτόπου<sup>255</sup>.

Τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), κατευθύνονται έναντι διαφόρων πρωτεϊνών του πυρήνα, ανάμεσα στις οποίες και οι ιστόνες. Συνήθως εκφράζονται στο συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο, το σκληρόδερμα και το σύνδρομο Sjogren. Στη PA, εκφράζονται σε χαμηλούς συνήθως τίτλους στο 20-30% των ασθενών. Δεν έχουν διαγνωστική και προγνωστική αξία στη PA. Επίσης σε χαμηλή συχνότητα και χωρίς διαγνωστική ή προγνωστική αξία, εμφανίζονται τα αντισώματα έναντι πρωτεϊνών stress και θερμικού shock, καθώς και ορισμένα ENA, όπως RNP και antiLa, ενώ τα Ro αντισώματα συσχετίζονται με δευτεροπαθές σύνδρομο Sjogren.

## 9.2. Αιματολογικά και βιοχημικά ευρήματα στη PA

Η ΤΚΕ τυπικά συσχετίζεται με το βαθμό της αρθρικής φλεγμονής. Αυτή όμως η συσχέτιση ποικίλει από ασθενή σε ασθενή, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις και ένας ασθενής με ενεργό αρθρίτιδα μπορεί να έχει φυσιολογική ΤΚΕ. Θεωρείται καλός δείκτης παρακολούθησης της ενεργότητας της νόσου<sup>179</sup>.



Η CRP, είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης η οποία συσχετίζεται και αυτή με το βαθμό της αρθρικής φλεγμονής. Από ορισμένους συγγραφείς θεωρείται το ίδιο αξιόπιστος δείκτης όσο και η ΤΚΕ για την παρακολούθηση των ασθενών<sup>256</sup>.

Άλλες εργαστηριακές διαταραχές που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΡΑ περιλαμβάνουν την υπεργαμμασφαιριναιμία, τα χαμηλά συμπληρώματα, τη θρομβοκυττάρωση και την ηωσινοφιλία. Τα παραπάνω ευρήματα συναντώνται συχνά σε ασθενείς με σοβαρή νόσο, θετικό RF, ρευματοειδή οζίδια και εξωαρθρικές εκδηλώσεις<sup>179</sup>.

## **10. Θεραπεία της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας**

Η ΡΑ προσβάλλει περίπου το 1% του πληθυσμού και οδηγεί σε προοδευτική καταστροφή των αρθρώσεων, παραμορφώσεις, ανικανότητα προς εργασία ή και αυτοεξυπηρέτηση, καθώς και σε πρόωρη θνησιμότητα<sup>19</sup>. Οδηγίες για την παρακολούθηση των ασθενών και τη θεραπευτική τους αντιμετώπιση, άρχισαν να δίδονται, από το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας (ACR), από το 1996<sup>257</sup> και να ανανεώνονται κατά καιρούς. Το ουσιαστικότερο βήμα στην προσέγγιση και αντιμετώπιση του ασθενούς με ΡΑ, είναι η πρώιμη διάγνωση της νόσου, ο καθορισμός των προγνωστικών δεδομένων και ακολούθως η έγκαιρη έναρξη της θεραπευτικής αγωγής<sup>258</sup>.

Κύριοι στόχοι της θεραπευτικής αγωγής είναι:

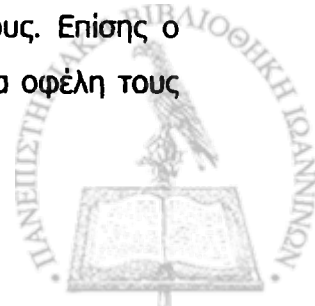
- α) η ανακούφιση των ασθενών από τον πόνο και το οίδημα,
- β) η διακοπή της καταστροφής της άρθρωσης,
- γ) η αντιμετώπιση των εξωαρθρικών εκδηλώσεων και των συνοδών καταστάσεων,
- δ) η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και η μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας της νόσου.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου, διακρίνεται στη μη φαρμακευτική, στην φαρμακευτική και στη χειρουργική αποκατάσταση.

### **10.1 Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση**

Αποτελεί έναν από τους βασικούς άξονες της αντιμετώπισης του ασθενούς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και αφορά:

- α) Την εκπαίδευση του ασθενούς στο να γνωρίσει την ασθένειά του και τον κίνδυνο να καταστραφούν οι αρθρώσεις και να μειωθεί η λειτουργικότητά τους. Επίσης ο ασθενής θα πρέπει να είναι ενήμερος για τις υφιστάμενες θεραπείες, τα οφέλη τους και τις παρενέργειές τους.



β) Την χρήση βοηθητικών μηχανισμών για την αποφυγή της καταπόνησης των αρθρώσεων και τη διευκόλυνση της καθημερινής ζωής των ασθενών.

γ) Την ψυχολογική υποστήριξη από εξειδικευμένη ομάδα.

δ) Τη φυσιοθεραπεία για την αποφυγή αγκυλώσεων και την ανακούφιση από τον πόνο.

## 10.2. Φαρμακευτική αντιμετώπιση

### Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)

Χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και καλό είναι να διακόπτονται στους ασυμπτωματικούς ασθενείς. Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν την παραγωγή των προσταγλανδινών, μέσω της αναστολής της μίας ή και των δύο ισομορφών του ενζύμου της κυκλοοξυγενάσης (της COX-2 ή της COX-1). Η COX-1 παράγεται φυσιολογικά και είναι παρούσα σε πολλά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων, των κυττάρων του γαστρικού και εντερικού βλεννογόνου και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η παραγωγή της COX-2 είναι επαγωγική και αυξάνεται κατά πολλές φορές ιδιαίτερα από κύτταρα σε θέσεις φλεγμονής. Μελέτες έχουν δείξει ότι αν και οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 έχουν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών από ότι τα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ, δεν είναι πιο δραστικά στην αντιμετώπιση της φλεγμονής, ενώ ενέχουν και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών<sup>258</sup>. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση συσχετιζόμενων με τα ΜΣΑΦ γαστροδωδεκαδακτυλικών ελκών είναι η προχωρημένη ηλικία των ασθενών (πάνω από 65 ετών), προηγούμενο ιστορικό έλκους, σύγχρονη χορήγηση στεροειδών ή αντιπηκτικών σκευασμάτων, υψηλές δόσεις ΜΣΑΦ, χορήγηση ποικιλίας ΜΣΑΦ ή σοβαρή υποκείμενη νόσος<sup>259</sup>. Συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων, υψηλών δόσεων H<sub>2</sub> αναστολέων ή μισοπροστόλης για γαστρική προστασία.

### Κορτικοστεροειδή

Καταστέλλουν τη φλεγμονή και βελτιώνουν το άλγος των ασθενών. Χρησιμοποιούνται στην αρχή της θεραπείας για να γεφυρώσουν το χρόνο που χρειάζεται για να δράσουν τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα και σε μικρές δόσεις (μικρότερες από 10 mg πρεδνιζόνης ημερησίως) ή σε τοπική έγχυση, είναι πολύ αποτελεσματικά για την ανακούφιση των συμπτωμάτων των ασθενών. Πρόσφατες μελέτες υποθέτουν ότι μικρές δόσεις γλυκοκορτικοειδών μειώνουν το ρυθμό της



αρθρικής βλάβης, δείχνοντας με αυτό τον τρόπο μια τροποποιητική της νόσου δράση<sup>260</sup>. Τα οφέλη της συστηματικής χορήγησης χαμηλών δόσεων γλυκοκορτικοειδών θα πρέπει να ζυγίζονται απέναντι στις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η μακροχρόνια χορήγηση ακόμα και μικρών δόσεων κορτικοειδών μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η οστεοπόρωση, η υπέρταση, η αύξηση του βάρους σώματος, η κατακράτηση υγρών, η υπεργλυκαιμία, ο καταρράκτης, η ευθραυστότητα του δέρματος καθώς και η πιθανότητα πρώιμης εμφάνισης αρτηριοσκλήρυνσης<sup>258</sup>.

### **Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARD's)**

Τα DMARD's έχουν την ικανότητα να μειώνουν ή και να προλαμβάνουν την αρθρική βλάβη, να διατηρούν την ακεραιότητα και τη λειτουργικότητα της άρθρωσης και να ελαττώνουν τις εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου. Η καθυστέρηση της έναρξης της αγωγής με DMARD δεν θα πρέπει να ξεπεράσει τους τρεις μήνες, σε ασθενή με τεκμηριωμένη διάγνωση ΡΑ, που παρόλη τη χορήγηση ικανής δόσης ΜΣΑΦ, εμφανίζουν πρωινή δυσκαμψία, πόνο στις αρθρώσεις, υψηλή ΤΚΕ ή CRP, κόπωση ή ακτινολογικές αρθρικές βλάβες. Η χορήγησή τους είναι μακροχρόνια<sup>258</sup>.

Τα κυριότερα είναι:

#### Μεθοτρεξάτη (MTX)

Θεωρείται το ασφαλέστερο και δραστικότερο τροποποιητικό της νόσου φάρμακο και είναι σήμερα το πλέον διαδεδομένο στη θεραπεία της ΡΑ. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι περίπου το 50% των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο συνέχισαν την αγωγή τους για πάνω από 10 χρόνια<sup>70</sup>. Χορηγείται μια φορά την εβδομάδα και η συνηθέστερη παρενέργεια είναι η έντονη ναυτία. Οι συνηθισμένες παρενέργειες της MTX, αφορούν τη στοματίτιδα, τη ναυτία, τη διάρροια και την αλωπεκία και μπορούν να αντιμετωπισθούν με τη σύγχρονη χορήγηση φυλικού ή φυλινικού οξέος<sup>261</sup>. Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι η ηπατοτοξικότητα, η καταστολή του μυελού, η ανάπτυξη μη Hodgkin Β-λεμφωμάτων, η πνευμονίτιδα από MTX και η ανάπτυξη ευκαιριακών λοιμώξεων. Σχετική αντένδειξη για τη χορήγηση της MTX είναι η ύπαρξη ηπατικής νόσου, νεφρικής προσβολής, σημαντικής πνευμονικής νόσου και η κατάχρηση αλκοόλ<sup>258</sup>.



### Κυκλοσπορίνη (CSA)

Η κύρια δράση της είναι μέσω της ελάττωσης της μεταγραφής της IL-2. Είναι αποτελεσματικό φάρμακο για τη RA, τόσο σαν μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό DMARD's. Μελέτες σε ασθενείς με πρώιμη RA, έδειξαν ότι παρουσιάζει ισοδύναμη δράση με αυτή της MTX, ενώ έδειξε ότι αναστέλλει την ακτινολογική πρόοδο των βλαβών και δεν παρουσίασε σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>262,263</sup>. Μακροχρόνια μελέτη σε ασθενείς με πρώιμη RA, έδειξε ότι η θεραπεία με CSA είχε τον καλύτερο χρόνο βιωσιμότητας (drug's survival time), περισσότερο από 6 χρόνια, μεταξύ των DMARD's, που βρέθηκε ισάξιος με τη MTX και καλύτερος από αυτόν της υδροξυχλωροκίνης, της D-πενικιλλαμίνης και των αλάτων χρυσού<sup>70</sup>. Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι ο επηρεασμός της νεφρικής λειτουργίας, που δεν υποστρέφει πλήρως με τη διακοπή της αγωγής. Πολλά φάρμακα αυξάνουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα, αυξάνοντας έτσι τη νεφροτοξικότητά της<sup>258</sup>. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η υπερτρίχωση, η υπέρταση και η υπερτροφία των ούλων.

### Λεφλουνομίδη (LEF)

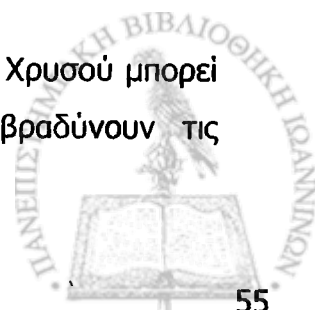
Θεωρείται ως καλή εναλλακτική λύση της MTX για τη μονοθεραπεία της RA. Η ελάττωση της κλινικής δραστηριότητας της νόσου και η επιβράδυνση των ακτινολογικών αλλοιώσεων δείχνει να είναι παρόμοια της MTX. Τα μειονεκτήματα της LEF είναι η αύξηση των ηπατικών ενζύμων (περίπου στο 60% των ασθενών)<sup>264</sup>, η ισχυρή τερατογόνος δράση της, ενώ η απομάκρυνση του φαρμάκου από τον ορό διαρκεί περίπου δύο χρόνια<sup>258</sup>.

### Υδροξυχλωροκίνη

Αν και από μόνη της δεν επιβραδύνει τις ακτινολογικές βλάβες, η πρώιμη χορήγηση μπορεί να βελτιώσει την κλινική εικόνα των ασθενών. Είναι καλά ανεκτή από τους ασθενείς και δεν χρειάζεται ιδιαίτερη εργαστηριακή παρακολούθηση. Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η εμφάνιση εξανθήματος, τα κοιλιακά άλγη και η εμφάνιση διάρροιας. Λόγω της πιθανότητας ανάπτυξης τοξικότητας στον αμφιβληστροειδή χρειάζεται τακτικός οφθαλμολογικός έλεγχος<sup>258</sup>.

Άλλα DMARD's

Η Σουλφασαλαζίνη, η Αζαθειοπρίνη, η Δ-Πενικιλλαμίνη και τα Άλατα Χρυσού μπορεί να βοηθήσουν στον έλεγχο της νόσου κλινικά, αλλά δεν επιβραδύνουν τις ακτινολογικές αλλοιώσεις. Δεν χρησιμοποιούνται πλέον ευρέως.



### Συνδυασμένη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα

Η συμβατική θεραπεία με ένα DMARD συχνά αποτυγχάνει να ελέγξει τα κλινικά συμπτώματα ή να περιορίσει την πρόοδο της νόσου. Σαν αποτέλεσμα αυτού του γεγονότος εμφανίσθηκε η συνδυασμένη θεραπεία. Παλαιότερες μελέτες έδειξαν ελπιδοφόρα αποτελέσματα, αλλά συχνά υπήρξε αυξημένη τοξικότητα χωρίς καθαρό καθορισμό της συνεργικής δράσης των πολλαπλών DMARDs<sup>265</sup>. Ο συνδυασμός CSA με MTX, βρέθηκε να είναι περισσότερο αποτελεσματικός από ότι η MTX μόνη της, αλλά μακροχρόνια παρακολούθηση αποκάλυψε την ανάπτυξη υπέρτασης και αυξημένων επιπέδων κρεατινίνης<sup>266</sup>. Επίσης τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη τριπλού συνδυασμού με MTX, HCQ και SSZ έδειξε καλύτερα αποτελέσματα από ότι η MTX μόνη της ή σε συνδυασμό με ένα από τα παραπάνω DMARDs<sup>267</sup>.

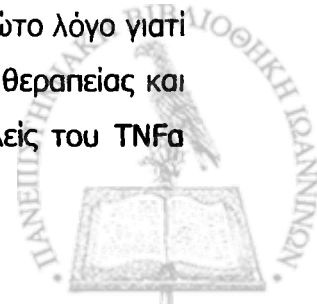
Δεν είναι γνωστό γιατί υπάρχει τέτοια ετερογένεια στην απάντηση της θεραπείας με DMARDs. Ενώ έχουν διαπιστωθεί οι κακοί προγνωστικοί δείκτες της νόσου, φαίνεται ότι αυτοί δεν επηρεάζουν και την απάντηση στη θεραπεία με τα DMARDs. Είναι πιθανόν ότι η απάντηση στα φάρμακα, επηρεάζεται από ένα συνδυασμό ειδικών παραγόντων, τόσο των ασθενών (π.χ. γενετικοί), όσο και της νόσου. Έως σήμερα οι κύριοι παράγοντες φτωχής απάντησης φαίνεται ότι είναι η μακρά διάρκεια της νόσου και η χρήση πολλαπλών DMARDs. Επίσης γενετικοί παράγοντες όπως η παρουσία του ρευματοειδούς επίτοπου, δείχνουν να επηρεάζουν κάποια φάρμακα και ιδιαίτερα την MTX<sup>268</sup>.

### **Βιολογικοί παράγοντες**

Οι βιολογικοί παράγοντες που σήμερα βρίσκονται σε χρήση, διακρίνονται στους αναστολείς του TNFα και στους αναστολείς της IL-1, ενώ ήδη βρίσκονται σε ανάπτυξη και αναστολείς άλλων κυτταροκινών.

### Παράγοντες που αναστέλλουν τον TNFα

Διαφέρουν μεταξύ τους στη σύνθεση, στους ακριβείς μηχανισμούς δράσης, στη φαρμακοκινητική και τις βιοφαρμακευτικές ιδιότητες. Συνιστώνται στη θεραπεία της ενεργούς αρθρίτιδας, ύστερα από την αποτυχία άλλων DMARDs να ελέγξουν τη νόσο, μεταξύ των οποίων και η MTX<sup>258,269</sup>. Οι παραπάνω παράγοντες μπορεί να προστεθούν στη θεραπεία με DMARDs ή και να αντικαταστήσουν κάποιο. Η χρήση τους σαν πρώτης γραμμής φάρμακα, προς το παρόν είναι περιορισμένη. Κατά πρώτο λόγο γιατί είναι περιορισμένες οι γνώσεις για τα αποτελέσματα της μακρόχρονης θεραπείας και κατά δεύτερο λόγο γιατί έχουν υψηλό κόστος θεραπείας. Οι αναστολείς του TNFα



όταν δοθούν σε ικανοποιητική δοσολογία, οδηγούν σε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων, καθώς και των κλινικών όπως και των εργαστηριακών ευρημάτων σε δώδεκα εβδομάδες, ενώ θα πρέπει να διακοπούν εάν δεν υπάρξει απάντηση του ασθενούς<sup>269</sup>. Παρατηρήσεις υποθέτουν ότι σε ασθενείς με μη καλή απάντηση στη θεραπεία, αύξηση της δόσης ή μείωση των μεσοδιαστημάτων χορήγησης της αγωγής μπορεί να επιφέρουν καλύτερη ανταπόκριση. Συνιστάται επίσης η προσθήκη ή αντικατάσταση κάποιου DMARD<sup>270</sup>. Σπάνιες περιπτώσεις νόσου ομοιάζουσας με Λύκο (Lupus-like) έχει παρατηρηθεί σε dsDNA θετικούς ασθενείς που έλαβαν αναστολείς του TNFα. Για το λόγο αυτό συνιστάται παρακολούθηση του ανοσολογικού προφίλ των ασθενών που λαμβάνουν αναστολείς του TNFα και διακοπή της αγωγής στην εμφάνιση lupus-like νόσου. Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι ασθενείς με RA, που γίνονται θετικοί για ANA, αντικαρδιολιπινικά και dsDNA αντισώματα είναι σε στατιστικά σημαντικό σχετικό κίνδυνο να αναπτύξουν Λύκο, λόγω της χορήγησης αντί TNFα παράγοντα<sup>258,269,270</sup>. Αρκετές ασθενείς που έλαβαν αντί TNFα παράγοντα έμειναν έγκυες. Οι παρατηρήσεις αυτών των περιστατικών έδειξαν ότι η σχέση των φυσιολογικών νεογνών, των αποβολών και των θεραπευτικών εκτρώσεων ήταν παρόμοιος με αυτούς του γενικού πληθυσμού. Πάντως, επειδή θεωρούνται ανεπαρκείς οι πληροφορίες που υπάρχουν για το θέμα αυτό, δεν ενθαρρύνονται οι ασθενείς να συνεχίσουν τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης<sup>268</sup>. Σε ασθενείς που έλαβαν αντί TNFα παράγοντες, περιγράφηκαν σοβαρές και ευκαιριακές λοιμώξεις, αλλά δεν ήταν ξεκάθαρο, εάν η επίπτωση τους ήταν μεγαλύτερη από τους ασθενείς με RA που έλαβαν άλλου είδους DMARD ή κορτικοειδή<sup>271</sup>. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντί TNFα παράγοντες βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης πρωτοπαθούς φυματίωσης ή και επαναδραστηριοποίησης μιας προηγούμενης λοίμωξης. Για το λόγο αυτό πριν την έναρξη της αγωγής, οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται με ακτινογραφία θώρακα και δοκιμασία φυματίνης, ενώ σε ύποπτα περιστατικά θα πρέπει να χορηγείται αντιφυματική αγωγή<sup>268</sup>.

Άλλες καταστάσεις που μπορεί να συναντηθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν αντί TNFα παράγοντες είναι απομυελινωτικές νόσοι, οπτική νευρίτιδα, παγκυτταροπενία, απλαστική αναιμία και κακοήθειες (κυρίως λεμφώματα). Παρόλες τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες, η σχέση κινδύνου / όφελος είναι πολύ καλή στη θεραπεία με αντί TNFα παράγοντες. Πάντως μόνο μακροχρόνιες μελέτες παρατήρησης θα μπορέσουν να βοηθήσουν στον τομέα αυτό<sup>272</sup>.

Οι αντί TNFα παράγοντες που βρίσκονται σε χρήση είναι:

Infliximab. Χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα που χορηγείται ενδοφλεβίως<sup>273</sup>.



Etanercept. Ανασυνδυασμένος υποδοχέας του ανθρώπινου TNF $\alpha$ <sup>274</sup>. Χορηγείται υποδόρια.

Adalimumab. Πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι υποδοχέων TNF $\alpha$ <sup>275</sup>. Χορηγείται υποδόρια.

Οι τρεις παραπάνω βιολογικοί παράγοντες φαίνεται ότι έχουν παρόμοια ικανότητα όταν προστίθενται στη MTX στη θεραπεία ασθενών με ενεργή RA<sup>276</sup>, ενώ και όσον αφορά τη βιωσιμότητα των παραπάνω φαρμάκων και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή τους, αυτές ήταν παρόμοιες<sup>277</sup>. Επίσης η χορήγηση μικρών δόσεων κυκλοσπορίνης Α με infliximab, φαίνεται ότι βελτιώνει τα συμπτώματα ασθενών με βαριά RA και είναι καλός συνδυασμός για τους ασθενείς που δεν ανέχονται τη MTX<sup>278</sup>.

Παρ' όλες τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες, η σχέση κινδύνου / όφελος είναι πολύ καλή στη θεραπεία με αντί TNF $\alpha$  παράγοντες. Πάντως μόνο μακροχρόνιες μελέτες παρατήρησης θα μπορέσουν να βοηθήσουν στον τομέα αυτό.

### Αναστολείς Ιντερλευκίνης I

Σε χρήση βρίσκεται ένας παράγοντας το Anakinra, το οποίο χορηγείται σε καθημερινές υποδόριες ενέσεις<sup>184</sup>. Και για το φάρμακο αυτό ισχύουν περίπου οι ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται και στους αντί TNF $\alpha$  παράγοντες.

Η καλύτερη κατανόηση των συστημάτων μετάδοσης του σήματος και της ρύθμισης των γονιδίων, από μεταγραφικούς παράγοντες που εμπλέκονται στη παραγωγή των κυτταροκινών άνοιξαν το δρόμο για την ανακάλυψη νέων θεραπευτικών παραγόντων για τη θεραπεία της RA<sup>279</sup>.

### **10.3. Συμπέρασμα**

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δέκα ετών, η πρόοδος στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της RA, οδήγησε σε αρκετές αλλαγές, κλειδιά, στην θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών. Πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών είναι η πρώιμη διάγνωση και έναρξη της αγωγής. Δεύτερο βήμα είναι η εκλογή του κατάλληλου τροποποιητικού της νόσου φαρμάκου για τον ασθενή, που θα χορηγηθεί αρχικά μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα DMARD's. Τρίτο βήμα η χορήγηση κάποιου βιολογικού παράγοντα εάν η χορήγηση των DMARD's αποτύχει να ελέγξει τη νόσο. Τέταρτο η αντιμετώπιση συνυπάρχουσων καταστάσεων όπως η οστεοπόρωση η υπέρταση ο σακχαρώδης διαβήτης και τα καρδιαγγειακά νοσήματα<sup>280</sup>.



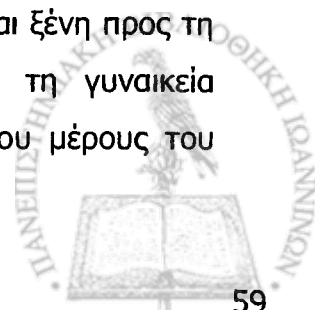
## **Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**

Η ΡΑ είναι μια πολυπαραγοντική νόσος στην παθογένεια της οποίας παίζουν ρόλο ορμονικοί, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Σχετικά λίγα είναι γνωστά ή έχουν αποδειχθεί σχετικά με την επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανάπτυξη της νόσου. Μελέτες έχουν δείξει, ότι έκθεση σε παράγοντες όπως το μονοξείδιο του άνθρακα, η σιλικόνη, η άσβεστος και το κάπνισμα, οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα RF, ο οποίος θεωρείται ως το ακρογωνιαίο αντίσωμα της ΡΑ και ως ένας από σημαντικότερους προγνωστικούς δείκτες για την εξέλιξη της νόσου. Η διεθνής βιβλιογραφία για πολλά χρόνια έδειχνε σταθερά, ότι αν και η νόσος επικρατεί στις γυναίκες, οι σοβαρές επιπλοκές και εξωαρθρικές της εκδηλώσεις εμφανίζονται εξίσου στα δύο φύλα. Αυτή η σημαντική διαφορά ανάμεσα στο φύλο και τη βαρύτητα της νόσου, οδήγησε στην άποψη ότι στο εργασιακό περιβάλλον ή στις συνήθειες των ανδρών υπάρχουν παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την πορεία της ΡΑ. Ένας τέτοιος παράγοντας είναι και η συνήθεια του καπνίσματος.

### **11. Το κάπνισμα**

Η συνήθεια του καπνίσματος, γνωστή στους ιθαγενείς του Νέου Κόσμου, ήρθε στην Ευρώπη από τους πρώτους άποικους. Θεωρούμενη αρχικά ως αισχρή και ανάρμοστη συνήθεια για τον πολιτισμένο κόσμο, δεν άργησε να γίνει συνήθεια και προνόμιο των ευγενών της Ευρώπης, για να γίνει κατόπιν η πλέον διαδεδομένη συνήθεια σε όλες τις κοινωνικές τάξεις, σε όλο τον κόσμο. Η συνήθεια του καπνίσματος άρχισε να παίρνει μεγάλες διαστάσεις μετά την ανάπτυξη της καπνοβιομηχανίας στα τέλη του 19<sup>ου</sup> αιώνα και της διάδοσης του βιομηχανοποιημένου τσιγάρου. Στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα υπήρχε η άποψη ότι το κάπνισμα είχε επίδραση στο κεντρικό νευρικό σύστημα, επιφέροντας μείωση του άγχους και διέγερση, ενώ παράλληλα προκαλούσε καταστολή του αισθήματος της πείνας. Οι απόψεις αυτές οδήγησαν κατά τη διάρκεια του Α΄ Παγκόσμιου Πολέμου, τις κυβερνήσεις των εμπλεκομένων χωρών να χορηγούν, κατά μέσο όρο, 50 τσιγάρα εβδομαδιαίως στους στρατιώτες τους.

Ενώ αρχικά το κάπνισμα θεωρούνταν ως μια συνήθεια ανάρμοστη και ξένη προς τη γυναικεία συμπεριφορά, μετά το 1920, έγινε συνυφασμένη με τη γυναικεία χειραφέτηση, κερδίζοντας με αυτό τον τρόπο τη προτίμηση μεγάλου μέρους του γυναικείου πληθυσμού.

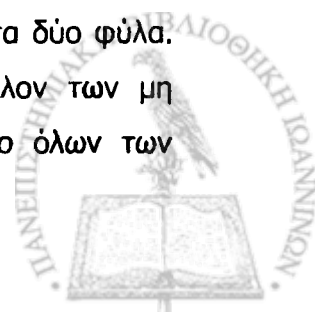


Η συνήθεια του καπνίσματος γνώρισε τη μεγαλύτερη άνθιση κατά τη διάρκεια του Β΄ Παγκόσμιου Πολέμου, όταν σε ορισμένες περιπτώσεις τα τσιγάρα είχαν αποκτήσει και το ρόλο νομίσματος για την αγορά αγαθών. Υπολογίζεται ότι στο τέλος του πολέμου, στο Ενωμένο Βασίλειο, το 82% του ανδρών ήταν καπνιστές.

Μεταπολεμικά, η συνήθεια του καπνίσματος θεωρούνταν αθώα και πολλές φορές μάλιστα συνιστούσαν και από τους θεράποντες ιατρούς. Το 1950, δημοσιεύθηκε από τον Richard Doll η πρώτη επιδημιολογική μελέτη που έφερνε τον καρκίνο του πνεύμονα στην πρώτη θέση μεταξύ των θανάτων από καρκίνο, εκτοπίζοντας από τη θέση αυτή τον καρκίνο του πεπτικού σωλήνα<sup>281</sup>. Η πρώτη συσχέτιση του καπνίσματος με την αύξηση των κρουσμάτων καρκίνου του πνεύμονα έγινε πάλι από τον Doll και τους συνεργάτες του, οι οποίοι διαπίστωσαν αύξηση κατά 50 φορές του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα σε όσους κάπνιζαν περισσότερο από 25 τσιγάρα ημερησίως<sup>282</sup>. Αν και αρχικά δεν κρίθηκαν από την ιατρική κοινότητα ως επαρκή τα παραπάνω δεδομένα, η ίδια ομάδα ερευνητών επιβεβαίωσε την παρατήρηση αυτή ένα χρόνο αργότερα<sup>283</sup>. Η ιδέα ότι το κάπνισμα θα μπορούσε να επιφέρει καρκίνο αντιμετωπίστηκε με σκεπτικισμό και μόλις την τελευταία δεκαετία έγινε αποδεκτή από όλους. Μέχρι τότε υπήρξαν περισσότερες αποδείξεις από μελέτες πληθυσμών (cohort-studies) και γνωστές καρκινογόνες ουσίες ανιχνεύθηκαν στην πίσσα του τσιγάρου. Με την πάροδο των ετών το κάπνισμα συσχετίστηκε με την παθογένεια και την εξελικτική πορεία πολλών νοσημάτων, κυρίως των καρδιαγγειακών.

Σε πρόσφατη αμερικανική μελέτη που διενεργήθηκε μεταξύ 2000 και 2001, σε έλεγχο 82.918 ατόμων το ποσοστό των καπνιστών βρέθηκε 22,4%, έναντι 24,1% των πρώην και 53,6% των μη καπνιστών. Στην παραπάνω μελέτη ελέγχθηκε η συσχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής ( Health-Related Quality of Life- HRQOL) των αμερικανών πολιτών. Διαπιστώθηκε ότι οι καπνιστές έχουν φτωχότερο δείκτη HRQOL, ενώ συνήθως ήταν βαρύτεροι πότες, παρουσίαζαν συχνότερα άγχος κατάθλιψη και διαταραχές ύπνου, ενώ ανέφεραν συχνότερα πόνους<sup>284</sup>.

Το κάπνισμα πλέον παρουσιάζει θετική συσχέτιση με περίπου 40 αιτίες θανάτου και αρνητική συσχέτιση με 8 ή 9 αιτίες. Μερικά από τα παραπάνω αίτια οφείλονται σε συνυπάρχουσες καταστάσεις, αλλά η πλειοψηφία τους παρουσιάζει άμεση συσχέτιση. Σε πολλές περιπτώσεις αυξάνει το σχετικό κίνδυνο θανάτου μέχρι δέκα φορές, ενώ γενικά διπλασιάζει το ετήσιο κίνδυνο θανάτου όλων των ηλικιών και στα δύο φύλα. Το κάπνισμα επίσης επηρεάζει σε μικρότερο βαθμό και το περιβάλλον των μη καπνιστών κυρίως κατά την παιδική ηλικία. Περίπου το ένα τέταρτο όλων των



θανάτων στους άνδρες και το ένα δέκατο των θανάτων στις γυναίκες των βιομηχανοποιημένων χωρών το 1990 οφείλονταν στο κάπνισμα, δίνοντας ένα σύνολο 1,8 εκατομμυρίων θανάτων σε ένα χρόνο. Υπάρχει η εκτίμηση ότι αν δεν αλλάξει η αύξηση της συνήθειας του καπνίσματος, σε 20 με 30 χρόνια, το παραπάνω σύνολο θα φθάσει τα 10 εκατομμύρια θανάτους το χρόνο, με μεγαλύτερη έξαρση στις χαμηλότερα οικονομικά χώρες<sup>285</sup>.

Το κάπνισμα τσιγάρων πιθανόν να είναι ο ισχυρότερος αλλά και αναστρέψιμος παράγοντας κινδύνου της δημόσιας υγείας. Ανακοινώσεις σχετικά με τη σημαντική αύξηση του κινδύνου από το κάπνισμα, για την εμφάνιση καρδιαγγειακών και αναπνευστικών νοσημάτων, καθώς και ανάπτυξης καρκίνου σε πολλές θέσεις, οδήγησε στο να θεωρηθεί η συνήθεια αυτή, ως ο νούμερο ένα στόχος της προληπτικής ιατρικής. Το κάπνισμα είναι ένα από τα καλύτερα παραδείγματα παράγοντα ανάπτυξης νόσου, ολοκληρωτικά κάτω από τον έλεγχο του ατόμου και για το λόγο αυτό έχει γίνει ένα ελκυστικό πεδίο μελέτης από ερευνητές όλων των ειδικοτήτων της ιατρικής, με την ελπίδα ότι θα βρεθούν αποτελέσματα με θετική συσχέτιση. Έτσι άρχισε και η εμφάνιση μελετών για την επίδραση του καπνίσματος στα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα και ιδιαίτερα στη ΡΑ<sup>48</sup>.

## **12. Κάπνισμα και ρευματοειδής αρθρίτιδα**

### **12.1. Η επίδραση του καπνίσματος στο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας.**

Αν και η βιβλιογραφία για την επίδραση του καπνίσματος στον καρκίνο, τα καρδιαγγειακά και τα πνευμονικά νοσήματα είναι τεράστια, παραξενεύει το γεγονός ότι η αναφερόμενη στην επίδραση του καπνίσματος στη ΡΑ είναι τόσο λίγη. Παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες που αναζητούσαν στα "τυφλά" τους πιθανούς περιβαλλοντικούς παράγοντες που εμπλέκονταν στην παθογένεια της νόσου, δεν είχαν συμπεριλάβει το κάπνισμα<sup>286</sup>, ενώ και σε πιο πρόσφατες μελέτες τα στοιχεία είναι τόσο λίγα, ώστε είναι δύσκολο να καθορισθεί, εάν αυτό οφείλεται σε αρνητικές δημοσίευτες μελέτες ή στην έλλειψη ενδιαφέροντος από πλευράς των ερευνητών για τη συσχέτιση αυτή.

Από επιδημιολογικής πλευράς, αυτή η έλλειψη ενδιαφέροντος θα μπορούσε να εξηγηθεί από τις αντιφάσεις που προκύπτουν όταν κάποιος επιχειρεί να αναλύσει τη συσχέτιση του καπνίσματος με την εμφάνιση της ΡΑ.





α) Η ΡΑ είναι ουσιαστικά συχνότερη στις γυναίκες<sup>32</sup>, σε αντίθεση με τη σχεδόν παγκοσμίως παρατηρούμενη αυξημένη επίπτωση του καπνίσματος στους άνδρες.

β) Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα υπάρχει μείωση της επίπτωσης της νόσου τα τελευταία τριάντα χρόνια<sup>287</sup>, σε αντίθεση με την αύξηση της επίπτωσης του καπνίσματος στον γενικό πληθυσμό και ιδίως στις γυναίκες κατά την ίδια χρονική περίοδο.

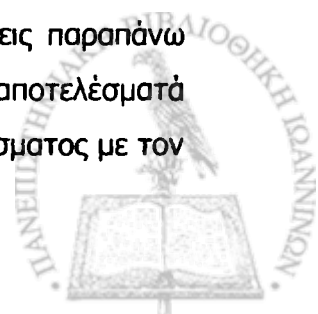
γ) Σε πολλούς πληθυσμούς παρατηρείται αύξηση της συνήθειας του καπνίσματος στις χαμηλότερες κοινωνικοοικονομικές τάξεις. Αντίθετα παλαιότερη μελέτη στο Ενωμένο Βασίλειο υποθέτει, έστω και ασθενώς, μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου στα ανώτερα κοινωνικά στρώματα<sup>56</sup>.

Αντίθετα με τα όσα παρατηρούνται στη ΡΑ, σειρές μελετών σε νόσους άμεσα συσχετιζόμενες με το κάπνισμα, δείχνουν αυξημένη επίπτωση των νοσημάτων αυτών στο γενικό πληθυσμό που αντανάκλαει την αυξημένη επίπτωση του καπνίσματος κατά την ίδια χρονική περίοδο.

Ανεξάρτητα από αυτό το θεωρητικό υπόστρωμα, παρουσιάζει ενδιαφέρον να παρατηρήσουμε τα αποτελέσματα μελετών που κατευθύνθηκαν στη σχέση καπνίσματος και ΡΑ. Οι πρώτες πληροφορίες που αποκτήθηκαν για τη συσχέτιση αυτή δεν ήταν από μελέτες που άμεσα ενδιέφεραν το κάπνισμα αλλά ήταν αποτέλεσμα μελετών που σχεδιάστηκαν για να αναλύσουν άλλους παράγοντες και απλά συμπεριέλαβαν και το κάπνισμα σε αυτές. Κυρίως αφορούσαν τον πιθανό προστατευτικό ρόλο των αντισυλληπτικών δισκίων στην ανάπτυξη της ΡΑ.

Από αυτές, δύο πρόδρομες μελέτες πληθυσμιακών ομάδων, παρουσίασαν αποδείξεις για μικρή αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση ΡΑ στους καπνιστές, ενώ μια αναδρομική μελέτη περιστατικών, υποθέτει προστατευτικό ρόλο του καπνίσματος. Στη Nurse Health Study<sup>288</sup> ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση ΡΑ, ήταν μικρός (OR 1,3) και στατιστικά μη σημαντικός. Αντίθετα στην Oxford Family Planning Clinics Survey<sup>289</sup> ο σχετικός κίνδυνος ήταν υψηλότερος (OR 2,4) για όσους κάπνιζαν πάνω από 15 τσιγάρα ημερησίως. Στην Ολλανδική αναδρομική μελέτη, το κάπνισμα συσχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΡΑ μόνο στο 60% του αντίστοιχου των μη καπνιστών<sup>290</sup>.

Αν και αυτού του είδους οι αντιθέσεις τονώνουν το ενδιαφέρον των επιδημιολόγων, βοηθούν πολύ λίγο αυτούς που αναζητούν τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που εμπλέκονται στη παθογένεια της ΡΑ. Η αλήθεια είναι ότι και στις τρεις παραπάνω μελέτες υπάρχουν μεθοδολογικά προβλήματα που περιορίζουν τα αποτελέσματά τους. Έτσι, στις δύο πρώτες μελέτες, που υπάρχει συσχέτιση του καπνίσματος με τον



κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου, η επιβεβαίωση της PA υπήρξε μόνο μέσω ερωτηματολογίων και διαθέσιμων ιατρικών αρχείων, ενώ στην Ολλανδική μελέτη, αν και χρησιμοποιήθηκαν αυστηρά κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου, το ιστορικό του καπνίσματος αναφέρονταν μόνο κατά το χρονικό σημείο της διάγνωσης. Όπως υπέθεσαν και οι συγγραφείς, θα μπορούσε η ίδια η ανάπτυξη της νόσου να οδηγήσει τους ασθενείς σε ελάττωση ή και διακοπή της συνήθειας του καπνίσματος<sup>48</sup>. Το 1993, οι Heliovaara και συν<sup>47</sup>, δημοσίευσαν μια πρόδρομη μελέτη Φιλανδικού πληθυσμού σχεδιασμένη άμεσα για τη διερεύνηση της επίδρασης του καπνίσματος στον κίνδυνο εμφάνισης PA. Η μελέτη άρχισε την περίοδο 1966-1972 και συμμετείχαν 24.445 γυναίκες και 28.364 άνδρες. Η παρακολούθηση της παραπάνω ομάδας τελείωσε το 1989. Διαπιστώθηκε αύξηση του σχετικού κινδύνου για εμφάνιση PA 2,6 στους πρώην καπνιστές και 3,8 στους καπνιστές άνδρες, για ανάπτυξη οροθετικής νόσου. Δεν παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο για οροθετική νόσο οι γυναίκες, ούτε διαπιστώθηκε αύξηση του σχετικού κινδύνου για ανάπτυξη οροαρνητικής νόσου τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

Σημαντική προσφορά στην έρευνα της επίδρασης του καπνίσματος στο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης PA είχε η μελέτη των Silman και συν, στην οποία μελετήθηκαν ζεύγη διδύμων με ασυμφωνία ως προς την εμφάνιση της νόσου. Η μελέτη έγινε μέσω ερωτηματολογίων και αφορούσαν 79 μονοζυγώτες και 71 διζυγώτες ιδίου φύλου. Τα ζεύγη των διδύμων μελετήθηκαν ως προς το ιστορικό του καπνίσματος. Διαπιστώθηκε ισχυρή συσχέτιση του καπνίσματος με την εμφάνιση PA, τόσο στους μονοζυγώτες (OR 12) όσο και στους διζυγώτες (OR 2,5). Η ασυμφωνία στο ιστορικό του καπνίσματος για άτομα που έχουν κοινή γενετική προδιάθεση για PA, υποστηρίζει την υπόλοιπη βιβλιογραφία, που υποθέτει κάποιον ρόλο του καπνίσματος στην επιδεκτικότητα της νόσου<sup>291</sup>.

Αυξημένο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης PA στους άνδρες, διαπιστώθηκε από τον Uhlig και τους συνεργάτες του, σε μελέτη που αφορούσε Νορβηγικό πληθυσμό<sup>292</sup>. Στην μελέτη αυτή εκτός από το κάπνισμα ερευνήθηκαν και τα κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού, ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση PA. Το κάπνισμα βρέθηκε να έχει συνολικό σχετικό κίνδυνο (OR) 1,46, ενώ όταν αναλύθηκε ως προς το φύλο βρέθηκε αυξημένος στους άνδρες (OR 2,38), ενώ ήταν ακόμα υψηλότερος ως προς την εμφάνιση οροθετικής νόσου (OR 4,77). Ανάλυση ως προς το γυναικείο φύλο δεν έδειξε στατιστικά σημαντικό σχετικό κίνδυνο (OR 1,14). Στην ίδια μελέτη αναλύθηκαν και άλλοι πιθανοί παράγοντες κινδύνου, όπως το επίπεδο εκπαίδευσης, η οικογενειακή και οικονομική κατάσταση καθώς και ο δείκτης μάζας

σώματος, χωρίς να συσχετισθούν σημαντικά με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Παρόμοιος αυξημένος σχετικός κίνδυνος εμφάνισης PA, βρέθηκε και σε μελέτη του Ενωμένου Βασιλείου<sup>293</sup>, όπου διερευνήθηκαν και αρκετοί άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την εμφάνιση της νόσου. Στη μελέτη αυτή, εκτός από το κάπνισμα βρέθηκε να συσχετίζεται με τη PA και η μετάγγιση αίματος, καθώς και η παχυσαρκία (Δείκτης Μάζας Σώματος >30).

Στις παραπάνω μελέτες αν και υπήρχε συσχέτιση της νόσου με το κάπνισμα στους άνδρες, δεν υπήρξε μέτρηση της ποσότητας των τσιγάρων στην οποία εκτίθονταν οι ασθενείς με PA. Σε άλλα νοσήματα, όπως το εμφύσημα, ο καρκίνος του πνεύμονα και η ισχαιμική καρδιακή νόσος, ο σχετικός κίνδυνος της νόσου αυξάνει, όσο αυξάνει και η έκθεση των ασθενών στο κάπνισμα τσιγάρων. Πιθανόν σε αυτό το σημείο να οφείλεται και ο μειωμένος σχετικός κίνδυνος εμφάνισης PA στις γυναίκες, μια και θεωρείται κοινό φαινόμενο να καπνίζουν λιγότερα τσιγάρα από ότι οι άνδρες.

Προσπαθώντας να ερευνήσουν τον σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης της PA στις γυναίκες καπνίστριες, οι Karlson και συν, μελέτησαν 377.481 γυναίκες επαγγελματιών υγείας στη Womens Health Cohort Study<sup>294</sup>. Η μελέτη ήταν αναδρομική και σε αυτή διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης PA και κυρίως οροθετικής PA στις καπνίστριες. Οι γυναίκες που κάπνιζαν περισσότερα από 25 τσιγάρα ημερησίως, για περισσότερα από είκοσι χρόνια παρουσίαζαν κατά 39% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης PA, ενώ για την εμφάνιση οροθετικής νόσου ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος κατά 49%. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση της ίδιας μελέτης διαπιστώθηκε ότι η διάρκεια, αλλά όχι και η βαρύτητα, του καπνίσματος συσχετίζεται με ήπια αυξημένο κίνδυνο PA στις γυναίκες. Σε αντίθεση με την παραπάνω μελέτη, οι Hutchinsonson και συν, μελέτησαν τις βαριές περιπτώσεις PA, που χρειάστηκαν νοσοκομειακή παρακολούθηση. Διαπίστωσαν ότι το βαρύ κάπνισμα τσιγάρων και όχι το κάπνισμα από μόνο του έχει στενή συσχέτιση με την εμφάνιση PA που χρειάζεται νοσοκομειακή παρακολούθηση<sup>49</sup>. Μια εργασία που δημοσιεύτηκε το 2002, συνδυάζει τα αποτελέσματα των δύο προηγούμενων μελετών. Ερευνήθηκε ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης PA σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Όσες κάπνιζαν για διάστημα μεγαλύτερο των δέκα ετών, είχαν μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο να εμφανίσουν PA (OR 2), από ότι οι μη καπνίστριες και αυτές που διέκοψαν το κάπνισμα για περισσότερο από δέκα χρόνια. Μελετήθηκε επίσης και η βαρύτητα του καπνίσματος. Οι συγγραφείς της παραπάνω μελέτης υποστηρίζουν ότι η διάρκεια και η ένταση του καπνίσματος συσχετίζεται με την εμφάνιση της νόσου<sup>295</sup>.



Σε αντίθεση με τις δύο παραπάνω μελέτες έρχεται αυτή των Krishnan και συν, όπου επιβεβαιώνεται η άποψη παλαιότερων μελετών ότι το κάπνισμα είναι παράγοντας εμφάνισης οροθετικής νόσου στους άνδρες αλλά όχι στις γυναίκες<sup>296</sup>.

Ανακεφαλαιώνοντας, θα πρέπει να τονισθεί, ότι η βιβλιογραφία που υποστηρίζει αιτιολογική σχέση μεταξύ καπνίσματος και άλλων νοσημάτων, είναι περισσότερο πειστική από ότι η αντίστοιχη που αφορά το κάπνισμα και τη ΡΑ. Ήδη παλαιότερες μελέτες που ερεύνησαν τη συσχέτιση του καπνίσματος με τον καρκίνο του πνεύμονα βρήκαν σχετικό κίνδυνο περίπου 10, ενώ και η συσχέτιση του καπνίσματος με την εμφάνιση καρδιακών νοσημάτων βρέθηκε θετική σε πολλές μελέτες και μάλιστα σε αναστρέψιμη κατάσταση. Αντίθετα, το κάπνισμα φαίνεται να έχει κάποια ελαφρά συσχέτιση με την εμφάνιση της ΡΑ και αυτή δείχνει να είναι ισχυρότερη στους άνδρες και να αφορά κυρίως την εμφάνιση οροθετικής νόσου. Η σταθερότητα αυτής της συσχέτισης υποστηρίζεται από διάφορους τύπους μελετών (case-control, cohort, cross-sectional και twins studies)<sup>297</sup>. Θα ήταν πολύ πρόωρο να υποθέσουμε ότι το κάπνισμα προκαλεί τη ΡΑ, κυρίως γιατί δεν έχει βρεθεί ο παθογενετικός μηχανισμός που θα οδηγούσε στην εμφάνιση της νόσου. Από συγγραφείς παρουσιάζονται μόνο υποθέσεις ότι αυτό θα μπορούσε να συμβεί μέσω της παραγωγής αυτοαντισωμάτων και ιδιαίτερα του ρευματοειδούς παράγοντα<sup>298</sup>.

## **12.2. Επίδραση του καπνίσματος στην παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας**

### **Κάπνισμα και Αυτοαντισώματα**

Η παρουσία αυτοαντισωμάτων, είναι ένα από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της ΡΑ, που τη διακρίνουν από άλλα φλεγμονώδη ή και εκφυλιστικά νοσήματα των αρθρώσεων όπως η ψωριασική αρθρίτιδα, η αντιδραστική ή η οστεοαρθρίτιδα και την φέρνουν πιο κοντά στα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, το Σκληρόδερμα ή το Σύνδρομο Sjogren. Το πρώτο αυτοαντίσωμα της νόσου, περιγράφηκε από τον E. Waaler το 1940 και ήταν ο RF, ο οποίος ακολούθως αναγνωρίστηκε ως αντίσωμα έναντι της IgG. Η αντίληψη ότι η ΡΑ ανήκει στα αυτοάνοσα νοσήματα, ενδυναμώθηκε από την ανακάλυψη ότι όπως και τα άλλα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, έτσι και αυτή δείχνει σημαντική συσχέτιση με αλληλία της τάξης II του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας και ιδιαίτερα με αυτά που φέρουν τον ρευματοειδή επίτοπο, μία διατηρούμενη αλληλουχία στην τρίτη υπερμεταβλητή περιοχή του HLA-DRB1 γονιδίου. Ακολούθησε η ανακάλυψη μιας

σειράς αυτοαντισωμάτων που συσχετίζονται μη ειδικά με τη νόσο και συναντιούνται και σε άλλα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα (ANA, ENA, αντισώματα κατά φωσφολιπιδίων, κλπ), τα οποία πιθανόν να συμβάλλουν στη διαδικασία της παθογένεσης της νόσου<sup>247</sup>. Τέλος το τελευταίο διάστημα γίνεται η ανίχνευση πιο ειδικών για τη νόσο αυτοαντισωμάτων, τα καλούμενα anti-CCP.

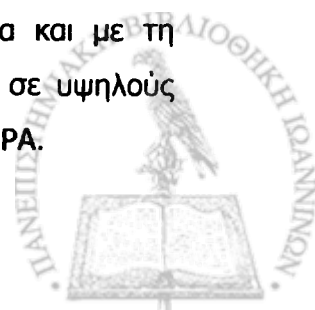
Αν και υπάρχουν ενδείξεις για την επίδραση του καπνίσματος στα μη ειδικά για τη νόσο αντισώματα (όπως τα ANA), η προσοχή των ερευνητών εστιάσθηκε στο ρευματοειδή παράγοντα.

### **Ρευματοειδείς Παράγοντες**

Είναι αυτοαντισώματα έναντι του σταθερού (Fc) τμήματος της IgG. Το τμήμα αυτό του μορίου είναι βασικό για την σύνδεση του συμπληρώματος και συνεπώς για το σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων. Αν και θεωρείται το πιο μελετημένο αντίσωμα, η αιτιολογία του και ο ακριβής ρόλος του στην παθογένεια της PA δεν έχει αποκαλυφθεί. Οι RF, πιθανών να κατευθύνονται και στις τέσσερις υποτάξεις της IgG. Τα Β λεμφοκύτταρα του αίματος ασθενών με PA, εκκρίνουν RF που δείχνουν εκλεκτικότητα για τις IgG<sub>1</sub> και IgG<sub>2</sub>, ενώ τα Β λεμφοκύτταρα, των ίδιων ασθενών, που βρίσκονται στον αρθρικό υμένα δείχνουν εκλεκτικότητα για την IgG<sub>3</sub>. Το κυριότερο είδος RF που μετράται είναι ο IgM-RF, αλλά και οι IgG-RF και IgA-RF, συναντούνται συχνά στον ορό και το αρθρικό υγρό των ασθενών με PA<sup>299</sup>.

### **Ο ρευματοειδής παράγοντας ως διαγνωστικός δείκτης**

Ο RF θεωρείται ακόμα το μοναδικό αντίσωμα που αποδεδειγμένα αποτελεί δείκτη της νόσου και είναι το μοναδικό ορολογικό κριτήριο, ανάμεσα στα επτά κριτήρια του ACR για την κατάταξη της PA<sup>12</sup>. Ανιχνεύεται στο 60-80% των ασθενών με PA, αλλά εάν συγκριθεί με αυτοαντισώματα άλλων ρευματικών νοσημάτων, η ειδικότητά του είναι χαμηλή. Εκτός από τη PA, υψηλοί τίτλοι RF συναντιούνται σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren ή στη μεικτή κρουοσφαιριναιμία και μπορεί να βρεθεί σε μικρότερη συχνότητα και χαμηλότερους τίτλους σε όλα τα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, ακόμα και στην οστεοαρθρίτιδα. Επίσης συναντιούνται σε χρόνιες λοιμώξεις όπως η υποξεία βακτηριδιακή ενδοκαρδίτιδα, η ηπατίτιδα, η φυματίωση και η λέπρα. Πρέπει να σημειωθεί ότι RF, συναντάται και σε φυσιολογικές καταστάσεις, σε ηλικιωμένους, ενώ η παρουσία του έχει συσχετισθεί με το κάπνισμα και με τη μόλυνση του περιβάλλοντος. Η ειδικότητα του RF αυξάνει σημαντικά σε υψηλούς τίτλους, οι οποίοι όμως συναντιούνται μόνο στο 40-50% των ασθενών με PA.



Ο IgM-RF μπορεί να είναι παρόν στα αρχικά στάδια της νόσου, ή και να προηγείται της νόσου κατά πολλά χρόνια.

### **Φυσιολογικές λειτουργίες και πιθανός παθογενετικός ρόλος του ρευματοειδούς παράγοντα**

α) Οι ρευματοειδείς παράγοντες αυξάνουν την ικανότητα σύνδεσης αλλά και το μέγεθος των ανοσοσυμπλεγμάτων, βοηθώντας με αυτό τον τρόπο την κάθαρσή τους.

β) Επίσης τα Β-κύτταρα που εκφράζουν στην επιφάνειά τους RF, έχουν την ικανότητα πρόσληψης ανοσοσυμπλεγμάτων αποκτώντας έτσι ικανότητες αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Με αυτό τον τρόπο μπορούν να παρουσιάζουν ξένα ή ίδια αντιγόνα στα Τ-κύτταρα. Η παρουσίαση του αντιγόνου από τα Β-κύτταρα είναι βασικής σημασίας στις ανοσολογικές απαντήσεις μνήμης, γιατί μπορούν να οδηγήσουν τα βοηθητικά Τ κύτταρα σε χρόνιο αντιγονικό ερεθισμό.

γ) Άλλος τρόπος δράσης είναι ότι αυξάνουν την ικανότητα σύνδεσης του συμπληρώματος. Ανοσοσυμπλέγματα είναι παρόντα στην άρθρωση και η σύνδεση του συμπληρώματος σε ανοσοσυμπλέγματα που περιέχουν IgG, αυξάνεται διαμέσου της σύνδεσης των IgM-RF. Επειδή συστατικά του συμπληρώματος ανευρίσκονται στον αρθρικό υμένα ασθενών με ΡΑ, πιθανόν να σημαίνει ότι η οδός ενεργοποίησης του συμπληρώματος συμβάλλει στην ενεργότητα και χρονιότητα της νόσου.

δ) Τα ΝΚ-κύτταρα έχουν πολλαπλές ρυθμιστικές λειτουργίες, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η επαγωγή κυτταροκινών και ο έλεγχος της αιματοποίησης και της παραγωγής αντισωμάτων. Τα συμπλέγματα που περιέχουν IgG-RF, ενεργοποιούν τα ΝΚ-κύτταρα στο να προάγουν τη σύνθεση των TNFα και Ιντερφερόνη γ (INFγ). Granzyme-B-θετικά ΝΚ-κύτταρα βρίσκονται αυξημένα στον αρθρικό υμένα των ασθενών με ΡΑ και ιδιαίτερα αυτών με πρώιμη νόσο, πιθανολογώντας ότι πραγματικά μπορεί να παίζουν ένα ρόλο στη παθογένεια της ΡΑ.

### **Κάπνισμα και ρευματοειδείς παράγοντες**

Σχεδόν όλες οι μελέτες που αναφέρονταν στη συσχέτιση του καπνίσματος με το σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης ΡΑ, εστίαζαν τα συμπεράσματά τους στην ανάπτυξη οροθετικής νόσου<sup>290-296</sup>. Επίσης σε cross-sectional μελέτη σε ευρύ πληθυσμό των Η.Π.Α., ο Wolfe διαπίστωσε ποσοτικές συσχετίσεις μεταξύ της διάρκειας του καπνίσματος και της θετικότητας του RF, των συγκεντρώσεων του RF, του σχηματισμού οζιδίων, της ακτινολογικής προόδου και της πνευμονικής νόσου<sup>300</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά την παρουσία θετικού RF, διαπιστώθηκε και σε

μελέτη ασθενών με πρώιμης έναρξης πολυαρθρίτιδα<sup>301</sup>. Οι καπνιστές ασθενείς της παραπάνω μελέτης, ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό οροθετικοί έναντι των μη καπνιστών, τόσο κατά την έναρξη της νόσου όσο και μετά από τρία χρόνια παρακολούθησης. Αυτό οδηγεί στη σκέψη ότι πιθανόν το κάπνισμα να επάγει την παραγωγή του RF και ίσως διαμέσου αυτού να εμφανίζεται η νόσος.

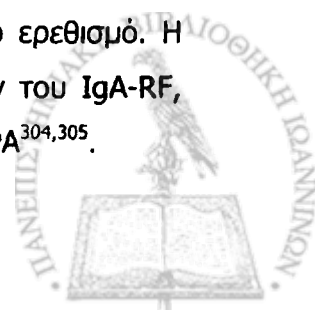
Το ερώτημα που θα έπρεπε να απαντηθεί σε αυτή τη περίπτωση είναι εάν το κάπνισμα είναι ανεξάρτητος παράγοντας εμφάνισης RF, τόσο σε ασθενείς με PA, όσο και στο γενικό πληθυσμό.

Το 1973, μια επισκόπηση πληθυσμού από τη Δυτική Αυστραλία, έδειξε ότι οι νέοι άνδρες καπνιστές έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν θετικό RF, κάτι που δεν παρατηρήθηκε στους ηλικιωμένους άνδρες και στις γυναίκες<sup>302</sup>. Ακολούθως, το 1990 μια Σκανδιναβική μελέτη, δημοσίευσε δεδομένα από ανάλυση 7200 ατόμων, όπου επίσης έδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης RF στους καπνιστές. Στην παραπάνω μελέτη δεν υπήρξε συσχέτιση με αυτούς που ήταν οροθετικοί λόγω PA. Οι συγγραφείς θεώρησαν ως «ψευδώς θετικό» τον εμφανιζόμενο RF και τον απέδωσαν σε συνύπαρξη αναπνευστικών νοσημάτων<sup>303</sup>.

Η επίδραση του καπνίσματος στην παραγωγή των ρευματοειδών παραγόντων σε άτομα χωρίς ρευματικό νόσημα, επιβεβαιώθηκε και από μια πρόδρομη μακροχρόνια μελέτη των Jonsson και συν<sup>304</sup>. Η παραπάνω μελέτη έδειξε ότι οι καπνιστές εμφανίζουν σταθερά, μακροχρόνια και σε υψηλότερους τίτλους ρευματοειδείς παράγοντες της τάξης IgM και IgA, αποδεικνύοντας έτσι την επίδραση του καπνίσματος στο ανοσοποιητικό σύστημα. Παρόμοια επίδραση του καπνίσματος στην παραγωγή των παραπάνω ισotyπων του RF, διαπιστώθηκε και ανάμεσα στους ασθενείς με PA, ενώ επίσης διαπιστώθηκε ότι η συνύπαρξή τους προσδίδει μεγαλύτερη διαγνωστική ειδικότητα για τη νόσο<sup>305</sup>.

### **Μηχανισμός δράσης του καπνίσματος στην παραγωγή του ρευματοειδούς παράγοντα**

Από τις παραπάνω μελέτες διαπιστώνεται ότι υπάρχει ένας άμεσος δεσμός μεταξύ του καπνίσματος και της παρουσίας του RF στον ορό των ασθενών με PA. Τα υπάρχοντα δεδομένα, ότι όσο μεγαλύτερη είναι η βαρύτητα του καπνίσματος, τόσο μεγαλύτερη είναι και η παρουσία του RF θα μπορούσε να εξηγηθεί από το ότι το κάπνισμα προκαλεί στο αναπνευστικό σύστημα ένα χρόνιο αντιγονικό ερεθισμό. Η άποψη αυτή ενισχύεται και από το γεγονός των αυξημένων επιπέδων του IgA-RF, μιας εκκριντικής ανοσοσφαιρίνης, στον ορό των καπνιστών ασθενών με PA<sup>304,305</sup>.



Οι Matthey και συν, ερεύνησαν τη πιθανότητα να επηρεάζεται η συσχέτιση μεταξύ της παραγωγής του RF και του καπνίσματος, από την ύπαρξη του ρευματοειδούς επιτόπου. Τα δεδομένα της μελέτης τους επιβεβαίωσαν το ότι η παραγωγή του RF επηρεάζεται από το κάπνισμα, αλλά αυτό δεν φαίνεται ότι εξαρτάται αυστηρά, από κάποια HLA-DR ανοσολογική απάντηση. Η συσχέτιση του ρευματοειδούς επιτόπου με την οροθετικότητα κυρίως οφείλεται στο HLA-DRB1\*0401. Αυτό φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητο από τη συσχέτιση με το κάπνισμα, αν και το τελευταίο αυξάνει περαιτέρω την πιθανότητα της παραγωγής του RF σε ασθενείς με την παρουσία του DRB1\*0401<sup>306</sup>.

Φαίνεται ότι η παραγωγή του RF εξαρτάται από τη διέγερση των ειδικών για την έκκριση RF B λεμφοκυττάρων από διεγερμένα T κύτταρα μέσω της σύνδεσης των συνδιεγερτικών μορίων CD40-CD40 Ligand (CD40L).

Η ικανότητα των T κυττάρων να μεταδίδουν σήματα σε άλλα είδη κυττάρων, μέσω κυτταρικής επαφής, έχει ερευνηθεί για περισσότερο από μια δεκαετία. Η «συνομιλία» αυτή των T κυττάρων με άλλα κύτταρα, γίνεται μέσω μιας γλυκοπρωτεΐνης 33 kDa, η οποία εκφράζεται παροδικά μόνο στα ενεργοποιημένα CD4+ T κύτταρα και όχι στα μη ενεργοποιημένα. Το μόριο αυτό ονομάζεται συνδέτης του CD40 (CD40 Ligand) και η παρουσία του είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την διακυτταρική επικοινωνία, η οποία πραγματοποιείται μέσω της σύνδεσής του με το μόριο CD40<sup>307</sup>. Το CD40, είναι μια φωσφορυλιωμένη γλυκοπρωτεΐνη που ανήκει στην υπεροικογένεια του υποδοχέα του TNF (TNFR) και εκφράζεται σε διάφορου τύπου κύτταρα, όπως τα B κύτταρα, τα ενδοθηλιακά, τα δενδριτικά κύτταρα και τους ινοβλάστες. Η αλληλεπίδραση των CD40L+CD4+ T κυττάρων ( τα οποία είναι T βοηθητικά κύτταρα) με το CD40 μόριο των B κυττάρων, οδηγεί σε πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των παραπάνω κυττάρων, παραγωγή ανοσοσφαιρινών, αλλαγή των ισοτύπων και σχηματισμό B κυττάρων μνήμης<sup>308</sup>.

Τα B κύτταρα που παράγουν υψηλής χημικής συγγένειας RF συναντιούνται στα αυτοάνοσα νοσήματα όπως η PA, αλλά εξαλείφονται στα υγιή άτομα. Οι λόγοι για τους οποίους επιβιώνουν και διαφοροποιούνται αυτά τα αυτοδραστικά κύτταρα στη PA δεν είναι γνωστοί. Μελέτες σε διαγονιδιακά ποντίκια που παράγουν ανθρώπινο IgM-RF έδειξαν ότι η παραγωγή του ανθρώπινου RF εξαρτάται από τη σύνδεση του CD40 και του CD40 L<sup>309</sup>. Επίσης είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με PA εκφράζουν λειτουργικό μόριο CD40L στα ενεργοποιημένα T κύτταρα<sup>308,310</sup>. Το μόριο αυτό μπορεί να ανιχνευθεί σε διάστημα 1-2 ωρών από την ενεργοποίησή τους, φθάνει στο μέγιστο στις 3-9 ώρες και δεν ανιχνεύεται ύστερα από 24-72 ώρες<sup>310,311</sup>. Πρόσφατη



μελέτη των Harding και συν, που αφορούσε έρευνα για τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων διαπίστωσε υψηλότερα επίπεδα της δυάδας CD40/CD40L στους καπνιστές από ότι στους μη καπνιστές<sup>312</sup>.

### **Κάπνισμα και CD40 Ligand**

Από τις προηγούμενες μελέτες έγινε γνωστό ότι τα ενεργοποιημένα T κύτταρα εκφράζουν στην επιφάνειά τους το μόριο CD40L και ότι οι καπνιστές έχουν αυξημένη έκφραση του μορίου αυτού. Επίσης η σύνδεση του CD40L, με το CD40 των B κυττάρων είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη μετάδοση του σήματος στα B κύτταρα και για την παραγωγή ανοσοσφαιρινών. Όμως το μόριο CD40 δεν συναντάται μόνο στα B κύτταρα.

Σύνδεση του CD40L με το CD40 των μονοκυττάρων αυξάνει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και την παραγωγή Μονοξειδίου του Αζώτου (NO)<sup>313</sup>. Ενώ τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος μόλις και εκφράζουν CD40, ερεθισμός τους *in vitro* με INF $\gamma$ , GM-CSF, ή IL-3 αυξάνει σημαντικά την έκφραση του CD40. Περαιτέρω ερεθισμός των κυττάρων αυτών με το συνδιεγερτικό μόριο CD40L επάγει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών συμπεριλαμβανομένων των TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8 και IL-1 $\beta$ <sup>313,314</sup>. Μελέτη των Sakine και συν, διαπίστωσε ότι τα μονοκύτταρα του αρθρικού υμένα ασθενών με RA, εκφράζουν λειτουργικό CD40, που εμπλέκεται στην αυτόματη παραγωγή TNF $\alpha$ . Αποκλεισμός της αντίδρασης CD40-CD40L με μονοκλωνικό αντίσωμα, είχε ως αποτέλεσμα την αναστολή της παραγωγής TNF $\alpha$  από τα μονοκύτταρα του αρθρικού υμένα<sup>315</sup>.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του CD40 των ινοβλαστών και του CD40L που εκφράζεται στα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα εμπλέκονται άμεσα στη νεοαγγειογένεση της ρευματοειδούς υμενίτιδας, αυξάνοντας την παραγωγή του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων (vascular endothelial growth factor – VEGF)<sup>316</sup>.

Σύνδεση με το CD40 των δενδριτικών κυττάρων αυξάνει τη διαφοροποίηση και ενεργοποίησή τους. Αυτό φαίνεται από την αυξημένη έκφραση των συνδιεγερτικών μορίων CD80 και CD86, την αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών και την αναστολή της απόπτωσης<sup>317</sup>.

Το ότι παρατηρήθηκαν και υψηλότερα επίπεδα CRP στους ασθενείς με αυξημένη έκφραση CD40L, δείχνει ότι η παρουσία του συσχετίζεται με ενεργό νόσο και πιθανά με κακή πρόγνωση<sup>307</sup>.



Έτσι ο χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός των T κυττάρων από τα συστατικά του τσιγάρου, θα μπορούσε να επιφέρει αυξημένη έκφραση του μορίου CD40L στην επιφάνειά τους την διαιώνιση και περαιτέρω αύξηση της φλεγμονής στη PA.

### **Κάπνισμα και ογκογονίδιο p53**

Το κατασταλτικό γονίδιο των όγκων p53, κωδικοποιεί μια πυρηνική φωσφοπρωτεΐνη 53 kDa, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνθεση, επιδιόρθωση και στις αποπτωτικές λειτουργίες του κυτταρικού κύκλου. Οι μηχανισμοί αυτοί αναπτύχθηκαν για να διατηρήσουν τη σταθερότητα του γονιδιόματος (genome) κατά τη διάρκεια του κυτταρικού στρες από βλάβη του DNA και ενεργοποιημένα ογκογονίδια. Όταν το κυτταρικό DNA βλάπεται, η πρωτεΐνη p53 σταματάει την ανάπτυξη του κυττάρου μεταξύ των φάσεων G1/S (interface), μέχρις ότου επιδιορθωθεί η ζημιά. Εναλλακτικά, εάν η βλάβη είναι σοβαρή, η p53 εισάγει την απόπτωση του κυττάρου<sup>318</sup>. Μεταλλάξεις στο p53, εκδηλώνονται με μεγαλύτερη κυτταρική ημιζωή και χαρακτηρίζεται από υπερέκφραση του p53 και ανώμαλη απόπτωση. Οι μεταλλάξεις του p53 είναι η συχνότερη γενετική μεταβολή που συσχετίζεται με κακοήθειες<sup>319</sup>.

Η παρατήρηση ότι η αυξημένη επίπτωση του καρκίνου του ανώτερου αναπνευστικού, του πνεύμονα και του γαστρεντερικού συσχετίζεται με έκθεση στο κάπνισμα, υποστηρίζει περαιτέρω την υπόθεση ότι το γονίδιο p53 είναι στόχος της μεταλλαξιόγону δράσης του τσιγάρου<sup>320</sup>.

Ο καπνός του τσιγάρου είναι ένα μείγμα από ισχυρά μεταλλαξιόγωνα συστατικά, μερικά από τα οποία προκαλούν βλάβη στο DNA, μέσω μεταβολών του p53. Καλύτερα μελετημένη ουσία είναι για παράδειγμα, το βενζο(α)πυρένιο, το οποίο κατηγορείται για μια από τις καλύτερα μελετημένες μεταλλάξεις, την εναλλαγή του ζεύγους G:C σε T:A.

Στη PA, τα κύτταρα που κυρίως επηρεάζονται από τη μετάλλαξη του p53 είναι οι ινοβλάστες του αρθρικού υμένα και κυρίως αυτοί που βρίσκονται στη θέση της εισβολής της φλεγμονής στον αρθρικό χόνδρο.

Οι Tak και συν, ανίχνευσαν με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους την παρουσία μεταλλάξεων της πρωτεΐνης στην πλειοψηφία των ασθενών με πρώιμη καθώς και όψιμη νόσο. μικρές ποσότητες της p53 παρατηρήθηκαν σε ιστό αρθρικού υμένα ασθενών με οστεοαρθρίτιδα και αντιδραστικής αρθρίτιδας, αλλά σε σημαντικά μικρότερη ποσότητα σε σύγκριση με αυτούς που έπασχαν από PA<sup>321</sup>.



## Κάπνισμα και αγγειακή νόσος στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

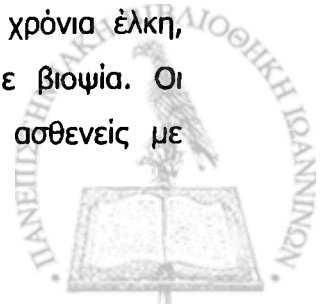
Η επίδραση του καπνίσματος στο αγγειακό σύστημα έχει γίνει αντικείμενο έρευνας πολυάριθμων μελετών, οι οποίες εστίασαν το ενδιαφέρον τους στις αλλαγές που επιφέρουν οι εισπνεόμενες από το κάπνισμα ουσίες στο ενδοθήλιο των αγγείων και στη γλοιότητα του αίματος. Οι αλλαγές αυτές επιδρούν άμεσα ή έμμεσα τόσο στην παθογένεια της ΡΑ (έναρξη και διαιώνιση της φλεγμονής), όσο και στη γενική πορεία και εξέλιξη της νόσου, επηρεάζοντας τις εξωαρθρικές εκδηλώσεις και αυξάνοντας τη νοσηρότητα και θνησιμότητα της νόσου μέσω καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Βιοχημικές έρευνες έδειξαν ότι το κάπνισμα διαταράσσει την ισορροπία μεταξύ της θρομβοξαίνης Α2 που είναι μια αγγειοσυσπαστική και προθρομβωτική ουσία και της προστακυκλίνης η οποία αντιθέτως είναι μια αγγειοδιασταλτική και αντιθρομβωτική ουσία. Η ισορροπία διαταράσσεται προς όφελος της θρομβοξαίνης Α2<sup>322,323</sup>. Επίσης οι Newby και συν, διατύπωσαν ότι το κάπνισμα προκαλεί *in vivo* αναστολή της ουσίας Ρ, η οποία επάγει την απελευθέρωση του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου στους ανθρώπους, με αποτέλεσμα την ελάττωση της ικανότητας για άμεση ινοδόλυση και την εγκατάσταση προθρομβωτικών γεγονότων<sup>324</sup>. Όλη αυτή η προθρομβωτική διάθεση υποβοηθείται και από την αύξηση της γλοιότητας του αίματος που προκαλείται από το κάπνισμα<sup>325</sup>.

Μελέτες που διερεύνησαν τις αλλαγές στο ενδοθήλιο που προκαλούνται από το κάπνισμα, διαπίστωσαν ότι αυτό επάγει τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η οποία είναι ένα πρώιμο σύμπτωμα στην αρτηριοσκλήρυνση<sup>326,327</sup>. Βλάβη της ενδοθηλιακής λειτουργίας μπορεί να οδηγήσει σε μη φυσιολογικές αντιδράσεις μεταξύ του αγγειακού τοιχώματος και των κυττάρων του αίματος (αιμοπετάλια, ουδετερόφιλα και μακροφάγα) συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο στην αγγειακή βλάβη και στα αρχικά στάδια της αρτηριοσκλήρυνσης<sup>328</sup>. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου που οφείλεται στο κάπνισμα είναι δόσοεξαρτώμενη και παρατηρείται αναστροφή του φαινομένου με τη διακοπή του καπνίσματος<sup>327</sup>.

Αλλαγές στο μεταβολισμό των λιπιδίων στους καπνιστές, οδηγούν σε μείωση των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας και αύξηση αυτών της χαμηλής πυκνότητας. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε πρόωρη και επιταχυνόμενη αρτηριοσκλήρυνση<sup>329,330</sup>.

Επίσης το κάπνισμα εμπλέκεται στην παθογένεια της ρευματοειδούς αγγειίτιδας. Ο Struthers και οι συν, μελέτησαν 211 ασθενείς με ΡΑ χωρίς αγγειίτιδα και 45 με αγγειίτιδα, που είχε εκδηλωθεί με μικροέμφρακτα ονύχων, οξεία ή χρόνια έλκη, αγγειίτιδικό εξάνθημα και συστηματική αγγειίτιδα αποδεδειγμένη με βιοψία. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι το κάπνισμα ήταν συχνότερο στους ασθενείς με



αγγειίτιδα ( $p < 0,02$ ) και ιδιαίτερα η αγγειίτιδα των ονυχοφόρων φαλάγγων<sup>331</sup>. Υποτίθεται ότι τοπικές αλλαγές μεσολαβούνται από το μονοξειδίο του άνθρακα και άλλες αγγειοδραστικές ουσίες που εισπνέονται κατά τη διάρκεια του καπνίσματος και διανέμονται με τη ροή του αίματος σε όλο το σώμα<sup>319,332</sup>.

Τέλος, έχει παρατηρηθεί ότι το κάπνισμα αυξάνει το συνολικό αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος και ότι οι βαριοί καπνιστές παρουσιάζουν ανωμαλίες στα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα<sup>333,334</sup>.

### **Κάπνισμα και ορμόνες του φύλου**

Το κάπνισμα έχει ως ένα βαθμό επίδραση στις ορμόνες του φύλου, που με τη σειρά τους επιδρούν στη δραστηριότητα της νόσου. Οι δράσεις αυτές είναι σύνθετες και μπορεί να διαφέρουν μεταξύ ανδρών και γυναικών. Για παράδειγμα είναι γνωστό ότι χορήγηση οιστρογόνων σε διαγονιδιακά ποντίκια, μπορεί να καταστείλει την οφειλόμενη στο κολλαγόνο αρθρίτιδα<sup>335</sup>. Παρόμοια και στον άνθρωπο τα οιστρογόνα βοηθούν στο περιορισμό της δραστηριότητας της νόσου<sup>336</sup>. Το κάπνισμα έχοντας αντιοιστρογονικές ιδιότητες είναι αναμενόμενο ότι μπορεί να προκαλέσει έξαρση της ΡΑ.

Από την άλλη μεριά, οι καπνιστές εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων<sup>337</sup> και μιά σφαιρίνη δεσμεύουσα την ορμόνη του φύλου (sex-hormone binding globuline) που με τη σειρά τους θα μπορούσαν να καταστείλουν την ανοσολογική απάντηση και να μετριάσουν την ενεργότητα της νόσου<sup>338</sup>.

### **Κάπνισμα και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες**

Οι καπνιστές συνήθως είναι άνδρες και νεότεροι από τους μη καπνιστές. Επίσης ένας αριθμός συνθηκών και τρόπου ζωής συνδυάζονται με το κάπνισμα, όπως η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, η φτωχή διατροφή και η χαμηλή κοινωνική τάξη. Οι καπνιστές τείνουν να είναι πιο αδύνατοι και λιγότερο κινητοποιημένοι από τους μη καπνιστές με αποτέλεσμα να καταπονούν λιγότερο τις αρθρώσεις τους και να επιβραδύνουν τη καταστροφή τους<sup>339</sup>.

### **12.3. Η επίδραση του καπνίσματος στην ενεργότητα και βαρύτητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας**

Από προηγούμενες μελέτες καταδείχθηκε το γεγονός ότι το κάπνισμα αυξάνει το σχετικό κίνδυνο ενός ατόμου να νοσήσει από ΡΑ<sup>289-296</sup>. Επιπλέον έχει διαπιστωθεί ότι το κάπνισμα εμφανίζει άμεση βιολογική δράση στην παθογένεια της νόσου,

αυξάνοντας τα επίπεδα του RF στον ορό των ασθενών<sup>47,303,305,319</sup> και τροποποιεί τη λειτουργία του ανοσοποιητικού τόσο στους πνεύμονες όσο και συστηματικά<sup>340,341</sup>. Για παράδειγμα, το κάπνισμα βρέθηκε να αυξάνει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων<sup>334</sup> και οι βαριοί καπνιστές έχουν ανωμαλίες στα κυκλοφορούντα T λευκοκύτταρα, που μπορεί να προδιαθέσει σε εμφάνιση λοιμώξεων ή κακοηθειών<sup>333,342</sup>. Παραμένει όμως αδιευκρίνιστη η τυχόν επίδραση του καπνίσματος στην ενεργότητα και τη βαρύτητα της νόσου.

Αν αναλογισθούμε τους μηχανισμούς με τους οποίους θα μπορούσε να εμπλακεί το κάπνισμα τσιγάρων στη παθογένεια της ΡΑ, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι πιθανόν αυτό να αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα για τη βαρύτητα της νόσου. Έτσι τα τελευταία χρόνια δημοσιεύθηκαν μελέτες που σκοπό είχαν τη σύγκριση της βαρύτητας της νόσου μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών.

Επειδή οι ασθενείς με ΡΑ όπως και οι ασθενείς σχεδόν όλων των νοσημάτων αποτελούν ένα ανομοιογενές σύνολο, έπρεπε να αναπτυχθεί ένα μέτρο σύγκρισης της ενεργότητας, της βαρύτητας και της πιθανής έκβασης της νόσου. Για το λόγο ύστερα από πολλές μελέτες διατυπώθηκαν διάφορες παράμετροι, βάση των οποίων έμμεσα θα μπορούσε να 'μετρηθεί' η δραστηριότητα της νόσου.

### **Προγνωστικοί παράγοντες για την έκβαση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας**

Η πρόγνωση προβλέπει γεγονότα και βασίζεται σε συνδυασμό πληροφοριών, γύρω από τη νόσο και από παράγοντες που μπορεί να φαίνονται άσχετοι με αυτή<sup>343</sup>. Η πρόγνωση δεν είναι κάτι στατικό, αλλά ενδέχεται να αλλάξει ανά πάσα στιγμή, ανάλογα με τα δεδομένα που χρησιμοποιούμε.

Η έκβαση της ΡΑ, εξαρτάται από διάφορους παράγοντες και η προσπάθεια να βρεθούν προγνωστικοί δείκτες γίνεται μέσα από μελέτες πληθυσμού. Οι Young και van der Heijde<sup>344</sup> προσπάθησαν να καθορίσουν τις ιδιότητες ενός ιδανικού προγνωστικού δείκτη (**πίνακας 3**).

**Πίνακας 3.** Κύριες ιδιότητες ιδανικού προγνωστικού δείκτη, σύμφωνα με τους Young και van der Heijde (Baillière's Clin Rheumatol 1997)

- Ανεξάρτητος
- Αξιόπιστος
- Απλός
- Ακριβής
- Εύκολα ανιχνεύσιμος



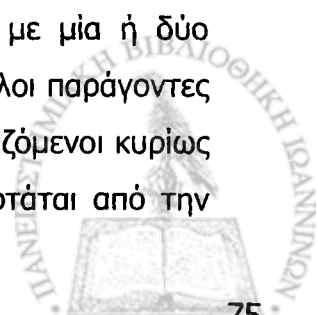
Η ΡΑ ως γνωστόν είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων, που οδηγεί σταδιακά σε καταστροφή αυτών με αποτέλεσμα μείωση της λειτουργικότητάς της και κατά συνέπεια και μείωση της λειτουργικής κατάστασης του ασθενούς. Επομένως η βαρύτητα της νόσου αντανακλάται στην αρθρική βλάβη και το μέγεθος των ακτινολογικών βλαβών είναι ένας δείκτης της προόδου και ενεργότητας της ΡΑ.

Κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η ακτινογραφική προσέγγιση των οστικών διαβρώσεων είναι μία ευαίσθητη, ισχυρή και αξιόπιστη τεχνική που μπορεί να επαναλαμβάνεται κατά περιόδους στον ασθενή. Εκτεταμένες διαβρώσεις σχετίζονται με φτωχή έκβαση της νόσου και πρόωρη θνησιμότητα<sup>345</sup>. Πρόσφατη μελέτη από την Ολλανδία, ερεύνησε τη μακροχρόνια σχέση μεταξύ ενεργότητας της νόσου και της επακόλουθης ακτινολογικής προόδου. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι διακυμάνσεις στη δραστηριότητα της νόσου σχετίζονται άμεσα με αλλαγές στην ακτινολογική πρόοδο, γεγονός που υποθέτει ότι η ενεργότητα της νόσου προκαλεί ακτινολογική βλάβη. Αυτή η σχέση διαπιστώθηκε μόνο σε οροθετικούς ασθενείς<sup>346</sup>.

Εκτός των απλών ακτινογραφιών και άλλες απεικονιστικές τεχνικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Για παράδειγμα, η απεικόνιση της φλεγμονής μέσου μαγνητικού συντονισμού (MRI) των άκρων χεριών, δίνει ένα καλό προγνωστικό εργαλείο για την πορεία της πρώιμης ΡΑ. Η φλεγμονώδης διεργασία στην αυτοπεριοριζόμενη νόσο έχει κάτανομή, κυρίως, έξω από τον αρθρικό θύλακο. Αντίθετα η «γνήσια» και εμμένουσα ΡΑ πρωτίστως, έχει κατανομή στον αρθρικό υμένα<sup>347</sup>.

Άλλος παράγοντας πάνω στον οποίο μπορούμε να στηριχτούμε για τη δημιουργία προγνωστικών δεικτών για τη ΡΑ είναι ο έλεγχος της λειτουργικής κατάστασης του ασθενούς. Για την κατανόηση αυτής της κατάστασης αναπτύχθηκε από το 1980 ένα ερωτηματολόγιο, απλό στη συμπλήρωσή του που βασίζεται στις καθημερινές ασχολίες του ασθενούς. Το Health Assessment Questionnaire (HAQ) σχεδιάστηκε ώστε να αποτελέσει ένα εργαλείο έρευνας προσανατολισμένο στις παραμέτρους των ασθενών και αποδείχθηκε ένα αξιόπιστο, δραστικό και ευαίσθητο όργανο για την μέτρηση της κατάστασης της υγείας των ασθενών<sup>348</sup>. Η σημασία του δεν έγκειται μόνο στον έλεγχο της ποιότητας ζωής των ασθενών και της ανταπόκρισής τους στη θεραπεία, αλλά έχει και την ικανότητα πρόβλεψης της ανικανότητας προς εργασία και της θνησιμότητας<sup>344</sup>.

Επειδή η πρόγνωση της πορείας της νόσου δεν μπορεί να γίνει με μία ή δύο μεταβλητές, έγινε προσπάθεια από τους ερευνητές να βρεθούν και άλλοι παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη βαρύτητα της νόσου. Έτσι βασιζόμενοι κυρίως στις ακτινολογικές βλάβες φαίνεται ότι η επιθετικότητα της ΡΑ εξαρτάται από την



παρουσία υψηλών τίτλων RF και ιδιαίτερα από τη παρουσία του IgA-RF. Δεν εξαρτάται όμως από την παρουσία των ισομορφών της, δηλαδή των IgA<sub>1</sub> και IgA<sub>2</sub>. Δυσμενέστερη όμως πρόγνωση έχει η συνδυασμένη παρουσία των ισοτύπων IgM-RF και IgA-RF<sup>349</sup>. Η παρουσία των ρευματοειδών παραγόντων χρησιμοποιείται ευρέως σαν διαγνωστικός και προγνωστικός δείκτης της PA, αν και η ειδικότητά τους είναι χαμηλή (~70%). Τα τελευταία χρόνια μια σειρά νέων αντισωμάτων αναγνωρίστηκαν ως περισσότερο ειδικά για τη νόσο. Τα αντί RA33, τα αντί Sa, τα αντικερατίνης, τα αντί ρ-68 αυτοαντισώματα και τα έναντι κιτρουλινομένων πεπτιδίων έδειξαν να έχουν ειδικότητα μεγαλύτερη από 90%, ενώ ερευνάται πλέον ο ρόλος τους στη παθογένεια της νόσου<sup>350</sup>. Πρόσφατη μελέτη συσχετίζει την παρουσία των αντί-CCP με την ακτινολογική εικόνα των ασθενών με PA και συμπεραίνει ότι εκτός από χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για τη νόσο, η παρουσία των παραπάνω αυτοαντισωμάτων είναι ανεξάρτητος παράγοντας της ακτινολογικής προόδου της PA<sup>351</sup>.

Η παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων και ιδιαίτερα η παρουσία των ρευματοειδών οζιδίων είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για τη βαρύτητα της νόσου. Τα ρευματοειδή οζίδια ανευρίσκονται κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή και μη ελεγχόμενη νόσο, οι οποίοι κατά κανόνα έχουν υψηλούς τίτλους RF. Επίσης σε μελέτη των Turesson και συν, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με σοβαρές εξωαρθρικές εκδηλώσεις παρουσίαζαν υψηλή θνησιμότητα. Οι παραπάνω ερευνητές υπέθεσαν ότι η εξωαρθρική νόσος είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για τη βαρύτητα και τη θνησιμότητα της νόσου<sup>352</sup>.

Η παρουσία του RF έχει συνδυασθεί με επιθετική μορφή PA και θεωρείται και αυτή ένας σημαντικός γενετικός προγνωστικός παράγοντας. Μη γενετικοί παράγοντες που συσχετίστηκαν με πτωχή πρόγνωση της νόσου, είναι η μεγάλη ηλικία των ασθενών, το γυναικείο φύλο, το χαμηλό βιοτικό και μορφωτικό, η ανεργία και η εργένικη ζωή<sup>353</sup>. Αν και οι τελευταίοι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες σχετίζονται με υψηλή νοσηρότητα και μπορεί να υπεισέρχονται στην αυξημένη δραστηριότητα της νόσου, κανένας από αυτούς δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα επιδείνωσης της ακτινολογικής εικόνας<sup>354</sup>.

Οι μέχρι στιγμής αναγνωριζόμενοι προγνωστικοί παράγοντες παρουσιάζονται στον **(πίνακα 4)**.



#### **Πίνακας 4.** Προγνωστικοί δείκτες για τη βαρύτητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

- Αυτοαντισώματα – ρευματοειδής παράγοντας / αντισώματα έναντι CCP
- Γενετικοί παράγοντες – Ρευματοειδής επίτοπος
- Υψηλοί δείκτες φλεγμονής οξείας φάσης – CRP / TKE / PV
- Υποδόρια οζίδια και άλλες εξωαρθρικές εκδηλώσεις
- Γυναικείο φύλο
- Πρώιμες απεικονιστικές βλάβες – ακτινογραφίες / MRI / Υπερηχογραφικά
- Επιδεινωμένη λειτουργική ικανότητα – Χαμηλό HAQ score
- Μεγάλη ηλικία των ασθενών

\* Quinn MA, Green MJ, Emery P <sup>353</sup>

Το κάπνισμα αν και δεν συμπεριλαμβάνεται στους παραπάνω αναγνωρισμένους προγνωστικούς παράγοντες, φαίνεται ότι έχει επίδραση στην κλινική εργαστηριακή και ακτινολογική εικόνα των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα<sup>300,319</sup>.

#### **Κάπνισμα και αρθρική νόσος**

Είναι πλέον γενικά αποδεκτό ότι το κάπνισμα είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της ΡΑ, ενώ επίσης επηρεάζει άμεσα τη παθογένεια της νόσου μέσω της παραγωγής RF, των μεταλλάξεων στο ογκογονίδιο p53, της μεταβολής των ανοσολογικών λειτουργιών, της επίδρασης στις ορμόνες του φύλου και στο ενδοθήλιο των αγγείων. Αναμενόμενο είναι λοιπόν να προσπαθήσουν οι ερευνητές να διαλευκάνουν το κατά πόσο το κάπνισμα επηρεάζει τη βαρύτητα και την ενεργότητα της νόσου.

Ο Wolfe είχε διαπιστώσει ότι το κάπνισμα ήταν σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την αυξημένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα στους ασθενείς με ΡΑ (RR 1,5), χωρίς όμως να αναφέρει κάποια επίδραση του καπνίσματος στις ακτινολογικές βλάβες<sup>80</sup>.

Η πρώτη μελέτη που προσπάθησε να διερευνήσει την επίδραση του καπνίσματος στην κλινική και εργαστηριακή εικόνα των ασθενών με ΡΑ αυτή ήταν των Saag και συν<sup>354</sup>, οι οποίοι προσπάθησαν να καθορίσουν τη σχέση του καπνίσματος και των παραγόντων βαρύτητας της νόσου. Μελέτησαν 336 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια της ΡΑ και που επιλέχθηκαν από τα αρχεία των ερευνητών. Διαπιστώθηκε μία εξαρτημένη συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της ακτινολογικής προόδου, που ήταν ανεξάρτητη από δημογραφικούς, κοινωνικούς και άλλους παράγοντες συμπεριφοράς. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι το κάπνισμα έχει σχέση με την



παρουσία θετικού RF, τον αυξημένο αριθμό επώδυνων αρθρώσεων, την αυξημένη πρωινή δυσκαμψία, την παρουσία ρευματοειδών οζιδίων και τις περισσότερες ακτινολογικές αλλοιώσεις. Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) βρέθηκε αντιστρόφως συσχετιζόμενος με τις ακτινολογικές βλάβες, ενώ η συσχέτιση της παρουσίας του RF με τις ακτινολογικές αλλοιώσεις βρέθηκε ισχυρότερη από ότι το κάπνισμα με αυτές. Αυτό αναφερόταν και σε παλαιότερη μελέτη που είχε ως αντικείμενο τον RF και την παρουσία ακτινολογικών διαβρώσεων<sup>355</sup>.

Ο Wolfe προσπάθησε να διερευνήσει τη συσχέτιση ανάμεσα στη βαρύτητα και τη διάρκεια του καπνίσματος με την παρουσία του RF και τη συσχέτιση του καπνίσματος με μια σειρά παραγόντων που επηρεάζουν τη βαρύτητα και ενεργότητα της νόσου<sup>300</sup>. Η ενεργότητα της νόσου ελέγχθηκε με βάση την ΤΚΕ, το συνολικό αριθμό επώδυνων αρθρώσεων και το HAQ score, ενώ η βαρύτητα της νόσου με βάση την παρουσία πνευμονολογικών προβλημάτων, το HAQ score και το ακτινολογικό score κατά Larsen. Ελέγχθηκαν 640 ασθενείς και διαπιστώθηκε ότι το κάπνισμα είχε ποσοτική συσχέτιση με την παρουσία θετικού RF, υψηλών τίτλων RF, ρευματοειδών οζιδίων, πνευμονικής νόσου και ακτινολογικών διαβρώσεων. Δεν υπήρξε συσχέτιση με την υψηλή ΤΚΕ, τον αριθμό των επώδυνων αρθρώσεων και το HAQ score. Η σχέση του καπνίσματος με την παρουσία θετικού RF βρέθηκε να είναι ποσοτική, ενώ διαπιστώθηκε ότι οι καπνιστές αυξάνουν τους τίτλους του RF κατά 43 I.U. για κάθε 10 χρόνια καπνίσματος. Το κάπνισμα έδειξε να μην μεταβάλλει την ενεργότητα της νόσου, αλλά συμμετέχει στη συνολική βαρύτητά της.

Ακολούθησε η μελέτη της Harrison<sup>301</sup>, η οποία μελέτησε 486 ασθενείς με πρώιμη έναρξη φλεγμονώδους πολυαρθρίτιδας, από τους οποίους το 67% πληρούσε τα κριτήρια του ACR για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Μελετήθηκαν παράμετροι αρθρικής φλεγμονής, λειτουργικής ικανότητας και ακτινολογικής προόδου. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για τρία χρόνια και η επίδραση του καπνίσματος αναλύθηκε μέσω τεχνικών λογιστικής παλινδρόμησης με τους μη καπνιστές ως ομάδα αναφοράς. Κατά τη μελέτη αυτή, οι καπνιστές φάνηκε να έχουν καλύτερη έκβαση νόσου στο διάστημα των τριών ετών. Βέβαια πρέπει να σημειωθεί ότι δεν είχαν όλοι οι ασθενείς PA και πιθανόν το κάπνισμα να μην επηρεάζει άλλες οροαρνητικές φλεγμονώδεις ή αντιδραστικές αρθρίτιδες.

Ο Másdottír, μελέτησε 63 γυναίκες με PA. Διαπίστωσε ότι το βαρύ κάπνισμα έχει σχέση με την παρουσία των ισotypών IgM-RF και IgA-RF, η οποία χαρακτηρίζει σοβαρή νόσο. Οι βαριές καπνίστριες εμφάνισαν βαρύτερη νόσο, όπως αυτή χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη επιβάρυνση του HAQ score, αυξημένους τίτλους



ισοτύπων RF, παρουσία ρευματοειδών οζιδίων, μειωμένη συσφικτική ικανότητα και μεγαλύτερες ακτινολογικές βλάβες<sup>305</sup>.

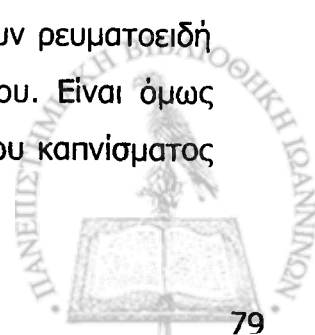
Πρόσφατη μελέτη των Matthey και συν<sup>356</sup>, ερεύνησε την επίδραση του καπνίσματος στη βαρύτητα της PA και προσπάθησε τη συσχετίσει με την παρουσία πολυμορφισμού στη θέση M1 της γλουταθειόνης S – Τρανσφεράσης (GSTM1).

Οι GST είναι μια ευρέως εκφραζόμενη ενζυμική ομάδα η οποία καταλύει τις αντιδράσεις που στόχο έχουν να διώξουν τις τοξικές ουσίες από των οργανισμό μέσω σύνδεσής τους με τη γλουταθειόνη. Επίσης παίζουν σημαντικό ρόλο στην απομάκρυνση των τοξικών προϊόντων από τη δράση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Πολυμορφισμός του ενζύμου GSTM1 μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα της απομάκρυνσης τοξικών και καρκινογόνων ουσιών του τσιγάρου, όπως το βενζο(α)πυρένιο και άλλους πολυκυκλικούς υδρογονάνθρακες. Το γονίδιο του GSTM1, έχει δύο λειτουργικά αλληλία (το GSTM1\*A και το GSTM1\*B) και ένα μη λειτουργικό (null) αλληλία που προέρχεται από εξάλειψη (deletion) στη ακολουθεία του GSTM1. Ομοζυγώτες για το GSTM1-null γονίδιο παρατηρούνται στο ~45-55% των καυκάσιων και η παρουσία του συνδυάζεται με σχετιζόμενο από το κάπνισμα καρκίνο και αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης δείχνουν ότι οι γυναίκες ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος έχουν σημαντικά χειρότερη πρόγνωση από αυτές που δεν καπνίζουν. Επίσης το κάπνισμα συνδυάζεται με χειρότερη νόσο σε ασθενείς που φέρουν τον GSTM1-null πολυμορφισμό. Αυτός ο συνδυασμός θα μπορούσε να οφείλεται σε συγγενεια μεταξύ του GSTM1-null πολυμορφισμού και της παραγωγής RF στους καπνιστές.

Ο Hutchinson προτείνει την υπόθεση ότι σε υγιή άτομα όπως και σε ασθενείς με PA, το βαρύ και εκτεταμένο χρονικά κάπνισμα και όχι απλά το κάπνισμα συσχετίζεται με την παραγωγή RF και συνακόλουθα με την εμφάνιση οροθετικής νόσου<sup>357</sup>. Σε προηγούμενη μελέτη διαπίστωσαν ότι το βαρύ κάπνισμα (40-50 πακέτα ετών – pack years) συσχετίζονταν ισχυρά με τη νόσο και ηπιότερα το ελαφρύ κάπνισμα (<20 pack years)<sup>49</sup>.

### **Κάπνισμα και εξωαρθρική νόσος**

Προηγούμενες μελέτες σταθερά συμφωνούν ότι οι καπνιστές και ειδικά εκείνοι που κάπνισαν για πολλά χρόνια είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ρευματοειδή οζίδια. Το γεγονός αυτό θεωρείται παράγοντας βαρύτητας της νόσου. Είναι όμως αναμενόμενη εξωαρθρική εκδήλωση λόγω της μεγάλης συσχέτισης του καπνίσματος με την παραγωγή των RF<sup>339</sup>.



Οι Matthey και συν, δημοσίευσαν το 2002, μια μελέτη όπου διερεύνησαν τη συσχέτιση της εμφάνισης οζώδους PA με το κάπνισμα, την οροθετικότητα και την ύπαρξη πολυμορφισμού στους τόπους των HLA-DRB1 και TNF. Το αποτέλεσμα της μελέτης ήταν ότι η οζώδης νόσος στη PA, συσχετίζεται με τη συνήθεια του καπνίσματος, την οροθετικότητα και την ομοζυγότητα για το γονίδιο HLA-DRB1\*0401<sup>358</sup>.

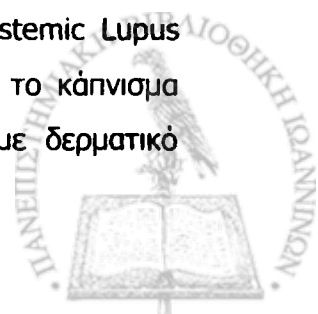
Η παθογένεια της πνευμονικής νόσου στη PA δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί. Ο Westedt<sup>359</sup> προσπάθησε να ερευνήσει πιθανούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης διάμεσης πνευμονικής νόσου (ILD) σε ασθενείς με PA. Στη μελέτη εξετάστηκαν 40 ασθενείς με PA, χωρίς εμφανή πνευμονική νόσο. Μια μειωμένη διαχυτική ικανότητα του μονοξειδίου του άνθρακα (CO), ενδεικτική της ILD, ήταν η κύρια επηρεασμένη πνευμονική λειτουργία. Η εμφάνισή της συσχετίστηκε με τη σύγχρονη κατανάλωση τσιγάρων. Στην παραπάνω μελέτη θεωρήθηκε ότι η έναρξη της ILD στη PA διεγείρεται από το κάπνισμα και πιθανολογείται το ενδεχόμενο ότι διακοπή του καπνίσματος θα μπορούσε να οδηγήσει τους ασθενείς με PA σε λιγότερες επιπλοκές της νόσου.

Επίσης οι καπνιστές πιο συχνά αναπτύσσουν ρευματοειδή αγγειίτιδα<sup>319</sup>.

### **12.3. Η επίδραση του καπνίσματος σε άλλα φλεγμονώδη νοσήματα**

Η αποφρακτική θρομβοαγγειίτιδα ( v. Burger), είναι μια μη αθηροσκληρωτική, φλεγμονώδης, τμηματική, αγγειακή αποφρακτική νόσος, αγνώστου αιτιολογίας που προσβάλλει μεσαίου και μικρού μεγέθους αρτηρίες και φλέβες<sup>319</sup>. Προσβάλλει κυρίως άνδρες κλασικά βαρείς καπνιστές και θεωρείται ως μια ενδαρτηρίτιδα που προκαλείται ύστερα από ενεργοποίηση των μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων του έσω χιτώνα από τα Β και Τ κύτταρα<sup>360</sup>. Η συσχέτιση της εμφάνισης της νόσου του Burger και του καπνίσματος, θεωρείται άμεση.

Αν και δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που να ερευνούν τη πιθανή συσχέτιση του καπνίσματος με το Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ), φαίνεται, ότι ενώ δεν παρουσιάζει ισχυρή σχέση με τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου<sup>361</sup>, επηρεάζει την ενεργότητα και βαρύτητα των συμπτωμάτων των ασθενών με ΣΕΛ. Στη μελέτη των Ghaussy και συν, μέχρι στιγμής μοναδική μελέτη για τη συσχέτιση του καπνίσματος και την κλινική εικόνα των ασθενών με ΣΕΛ, βρέθηκε ότι η συνήθεια του καπνίσματος αυξάνει τον δείκτη ενεργότητας της νόσου SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)<sup>362</sup>. Επίσης μελέτες έδειξαν ότι το κάπνισμα ελαττώνει τη δράση των ανθελανοσοιακών φαρμάκων σε ασθενείς με δερματικό



λύκο<sup>363</sup> και επηρεάζει δυσμενώς τη πρόγνωση των ασθενών με νεφρίτιδα του Λύκου<sup>364</sup>. Άλλα νοσήματα που παρουσιάζουν έξαρση με το κάπνισμα θεωρούνται η νόσος του Graves και το σύνδρομο Goodpasture<sup>365</sup>.

Αντιθέτως, το κάπνισμα φαίνεται να προστατεύει τους ασθενείς από τη βαρύτητα της οστεοαρθρίτιδας<sup>366</sup>. Οι καπνιστές έχουν χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης οζιδίων του Heberden's, ενώ το κάπνισμα δεν δείχνει να επηρεάζει τις ακτινολογικές βλάβες των χεριών στην οστεοαρθρίτιδα<sup>367</sup>. Μία πιθανή εξήγηση αυτού του φαινομένου είναι ότι οι καπνιστές είναι πιο αδύνατοι και λιγότερο φυσικά ενεργείς και με αυτό τον τρόπο δεν φθείρουν τις αρθρώσεις τους<sup>339</sup>. Παρόμοια εξήγηση έδωσε η Harrisson και για την καλύτερη έκβαση των καπνιστών με PA που βρήκε σε πρόσφατη μελέτη<sup>301</sup>.

Ο Manthorpe ερευνώντας ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren, διαπίστωσε αρνητική συσχέτιση του καπνίσματος τσιγάρων με την εστιακή σιελαδενίτιδα σε βιοψίες κάτω χείλους, καθώς και αρνητική συσχέτιση με την παρουσία anti-Ro (SSA) και anti-La (SSB) αντισωμάτων<sup>368</sup>.

Αν και το κάπνισμα επιδεινώνει την κλινική εικόνα των ασθενών με φαινόμενο Raynaud's, μελέτη των Palesch και συν, δεν διαπίστωσε επίδραση του καπνίσματος και του αλκοόλ στη συχνότητα των επεισοδίων<sup>369</sup>.

Επίσης το κάπνισμα φαίνεται να βελτιώνει την πορεία και άλλων φλεγμονωδών νοσημάτων, όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η ακμή, τα στοματικά έλκη, την αλλεργική κυψείτιδα (extrinsic allergic alveolitis) και πιθανά τη σαρκοείδωση<sup>370</sup>. Αυτό ίσως επιτυγχάνεται μέσω κάποιων ανοσοκατασταλτικών ιδιοτήτων των προϊόντων του καπνίσματος τσιγάρων<sup>339,371</sup>.

## II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

---

Η ΡΑ είναι μια χρόνια, αυτοάνοση και συστηματική νόσος αγνώστου αιτιολογίας, που προσβάλλει τον αρθρικό υμένα των διαρθρώσεων. Η χρόνια φλεγμονή που αναπτύσσεται οδηγεί σε διάβρωση του αρθρικού χόνδρου και του υποχόνδριου οστού, με αποτέλεσμα την προοδευτική καταστροφή των προσβεβλημένων αρθρώσεων. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων και από αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Προσβάλλει περίπου το 0,3-1% του πληθυσμού των ενηλίκων και στην παθογένειά της φαίνεται ότι εμπλέκονται γενετικοί, ορμονικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Ένας περιβαλλοντικός παράγοντας που ή συσχέτισή του με τη νόσο άρχισε πρόσφατα να ερευνάται είναι και η συνήθεια του καπνίσματος.

Οι πρώτες αναφορές που ασχολήθηκαν με την πιθανότητα να είναι το κάπνισμα παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΡΑ, είχαν αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα. Από αυτές, δύο παρουσίασαν αποδείξεις για μικρή αύξηση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης ΡΑ στους καπνιστές<sup>288,289</sup> και μια υπέθετε προστατευτικό ρόλο του καπνίσματος<sup>290</sup>. Βέβαια θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι παραπάνω μελέτες δεν είχαν σχεδιασθεί άμεσα για την επίδραση του καπνίσματος και επομένως παρουσίαζαν αρκετά μεθοδολογικά προβλήματα για το θέμα αυτό. Ισχυρότερες αποδείξεις για την επίδραση του καπνίσματος στο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ, έδωσε μελέτη διδύμων<sup>291</sup> ενώ άλλες πρόδρομες μελέτες διαπίστωσαν ότι το κάπνισμα προκαλούσε αύξηση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση οροθετικής νόσου κυρίως στους άνδρες<sup>47,292,293,294</sup>.

Αν και αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έδωσαν ισχυρές ενδείξεις ότι το κάπνισμα τσιγάρων είναι ένας παράγοντας κινδύνου εμφάνισης ΡΑ κυρίως σε άνδρες, η επίδραση του στην ενεργότητα και βαρύτητα της νόσου παραμένει σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστη.

Κάποιες μελέτες υποθέτουν ότι συνήθεια του καπνίσματος μπορεί να σχετίζεται με τη βαρύτητα της ΡΑ, αλλά είναι επίσης βέβαιο ότι και η αυξημένη ενεργότητα της νόσου, μπορεί να οδηγήσει σε τροποποίηση της συνήθειας αυτής. Έτσι σε μελέτες χρονικής στιγμής (cross sectional studies) μπορεί να εμφανισθεί μια ψευδής έλλειψη συσχέτισης μεταξύ του καπνίσματος και της ενεργότητας της νόσου. Επομένως, μια πιο ακριβή εικόνα της επίδρασης του καπνίσματος στην ενεργότητα και βαρύτητα της νόσου, θα μπορούσαμε να έχουμε μέσω προοπτικών μελετών κατά τις οποίες η βαρύτητα της νόσου και η συνήθεια του καπνίσματος θα μελετούνταν τόσο κατά την έναρξη της νόσου, όσο και κατά την πορεία της στο χρόνο.

Επίσης θα ήταν ενδιαφέρουσα η σύγκριση της πορείας της νόσου μεταξύ των καπνιστών και των μη καπνιστών, όσον αφορά την ανταπόκρισή τους στη θεραπευτική αγωγή καθώς και η μελέτη άλλων παραγόντων που επιδρούν στην έκβαση της νόσου. Αυτοί οι παράγοντες έχουν σχέση με την ηλικία και το φύλο των ασθενών. Έτσι, μελέτες έχουν δείξει ότι οι καπνιστές συνήθως είναι άνδρες και πιο νέοι σε ηλικία σε σχέση με τους μη καπνιστές.

Άλλα χαρακτηριστικά του τρόπου διαβίωσης (life style) καθώς και κοινωνικοί και οικονομικοί παράγοντες που εμπλέκονται τόσο με το κάπνισμα όπως και με τη βαρύτητα της νόσου είναι το αλκοόλ, η κατανάλωση καφέ, η διαίτα, το επάγγελμα και το μορφωτικό επίπεδο και άλλοι παράγοντες<sup>292,274,275</sup>. Επομένως, είναι σημαντικό να μελετούμε την πιθανή συσχέτιση του καπνίσματος με τη βαρύτητα της ΡΑ και την έκβασή της, ανεξάρτητα από τους παραπάνω παράγοντες.

Επιπλέον, οι περισσότερες μελέτες που ερεύνησαν τη συσχέτιση του καπνίσματος με την βαρύτητα της νόσου ήταν μελέτες χρονικής στιγμής και αφορούσαν ασθενείς με εγκατεστημένη ΡΑ<sup>300,305,354</sup>. Οι μελέτες αυτές μπορεί να εμφανίσουν πιθανά λάθη, όπως λανθασμένη κατάταξη της έκθεσης των ασθενών στον καπνό, αδυναμία προσδιορισμού της αρχικής ενεργότητας της νόσου καθώς και ανομοιογένεια της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών. Επιπλέον μια μελέτη αφορούσε ασθενείς με πρώιμη φλεγμονώδη πολυαρθρίτιδα, όχι όμως αποκλειστικά με ΡΑ<sup>301</sup>. Επομένως είναι σημαντικό να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση του καπνίσματος με τη βαρύτητα της ΡΑ, σε ασθενείς με πρώιμη νόσο.

Άλλο σημαντικό γεγονός είναι ότι οι καπνιστές παρουσιάζονται σε μεγαλύτερη συχνότητα με θετικό RF<sup>300,319</sup> από ότι οι μη καπνιστές. Ίσως οι διαφορές στην ενεργότητα και βαρύτητα της νόσου που παρατηρούνται μεταξύ των καπνιστών και των μη καπνιστών να εξηγούνται από αυτή τη σχέση. Θα ήταν επομένως ενδιαφέρων



να εξετασθεί η βαρύτητα και η ενεργότητα της νόσου ξεχωριστά για τους οροθετικούς και τους οροαρνητικούς ασθενείς.

Σκοπός της μελέτης μας είναι να διερευνηθεί η σχέση της συνήθειας του καπνίσματος με την ενεργότητα και βαρύτητα της ΡΑ σε έναν πληθυσμό Ελλήνων ασθενών με πρώιμη νόσο, με σεβασμό στη παρουσία άλλων πιθανών παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της μελέτης.



# ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

---

## I. ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η μελέτη έλαβε χώρα στην Ρευματολογική Κλινική του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΠΓΝΙ) και συμπεριελήφθησαν ασθενείς με πρώιμη RA που παρακολουθήθηκαν από τον Ιανουάριο του 1993 έως το Δεκέμβριο του 2002.

Το υλικό της μελέτης ήταν ασθενείς με RA, στην πλειοψηφία τους κάτοικοι της Βορειοδυτικής Ελλάδας, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια κατάταξης του ACR για τη νόσο **πίνακας 5**.

**Πίνακας 5.** Τα αναθεωρημένα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας του 1987 για τη διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας\*

- 
- Πρωινή δυσκαμψία τουλάχιστον για μία ώρα
  - Αρθρίτιδα τουλάχιστον σε τρεις αρθρώσεις με οίδημα ή υγρό\*\*
  - Αρθρίτιδα των αρθρώσεων των χεριών (τουλάχιστον μία άρθρωση με οίδημα στον καρπό, μετακαρποφαλαγγικές ή εγγύς φαλαγγικές αρθρώσεις)
  - Συμμετρική αρθρίτιδα με οίδημα
  - Υποδόρια οζίδια
  - Ακτινολογικές αλλοιώσεις τυπικές της ρευματοειδούς αρθρίτιδας
  - Θετικός ρευματοειδής παράγοντας
- 

\*Τα παραπάνω κριτήρια πρέπει να έχουν διάρκεια τουλάχιστον για 6 εβδομάδες.

\*\*Για τη διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας απαιτείται η παρουσία τουλάχιστον 4 από τα παραπάνω 6 κριτήρια.



Επίσης οι παραπάνω ασθενείς είχαν διάρκεια νόσου μικρότερη του ενός έτους πριν τη διάγνωση, χωρίς τη λήψη στεροειδών ή αγωγής με κάποιο DMARD και ήταν ενήλικες. Έλαβαν φαρμακευτική αγωγή με τουλάχιστον ένα DMARD σύμφωνα με κοινό θεραπευτικό πρωτόκολλο και παρακολουθήθηκαν ως εξωτερικοί ασθενείς της Ρευματολογικής Κλινικής κατά τακτά χρονικά διαστήματα. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη είχαν μια επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία (Ε.Ι.) κατά το 2002.

Για τη διερεύνηση της επίδρασης του καπνίσματος στην ενεργότητα και βαρύτητα της ΡΑ, μελετήθηκαν 293 ασθενείς που διαγνώστηκαν διαδοχικά στα Ε.Ι. και πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια εισόδου στη μελέτη (**πίνακας 6**).

#### **Πίνακας 6.** Κριτήρια εισόδου στη μελέτη 293 ασθενών με ΡΑ.

- 
- Πλήρωση κριτηρίων ACR για την κατάταξη της ΡΑ
  - Πρώιμη νόσος (Διάρκεια νόσου μικρότερη του ενός έτους, χωρίς προηγούμενη λήψη αγωγής με DMARD ή στεροειδή)
  - Ηλικία μεγαλύτερη των 18 ετών
  - Λήψη φαρμακευτικής αγωγής σύμφωνα με κοινό θεραπευτικό πρωτόκολλο
  - Παρακολούθηση κατά τακτά χρονικά διαστήματα
  - Συγκατάθεση ασθενούς
- 

## **II. ΜΕΘΟΔΟΙ**

Κατά την είσοδό τους στη μελέτη, σε όλους τους ασθενείς έγινε:

- α) πλήρης καταγραφή των δημογραφικών και προσωπικών δεδομένων,
- β) φυσική εξέταση
- γ) εργαστηριακός έλεγχος που περιελάμβανε αιματολογικές, βιοχημικές και ανοσολογικές εξετάσεις,
- δ) ακτινολογικός έλεγχος, και
- ε) εκτίμηση ενεργότητας και βαρύτητας νόσου.

Οι ασθενείς τέθηκαν σε φαρμακευτική αγωγή με τουλάχιστον ένα DMARD και παρακολουθήθηκαν ως εξωτερικοί ασθενείς. Η επίσκεψή τους στα Ε.Ι. γινόταν κάθε 3-4 μήνες και σε κάθε επίσκεψη γινόταν καταγραφή των κλινικών, εργαστηριακών και φαρμακευτικών δεδομένων.



Στο τέλος της μελέτης έγινε επανεκτίμηση των δημογραφικών, κλινικών, εργαστηριακών, ακτινολογικών και φαρμακευτικών δεδομένων, έγινε καταγραφή των εξωαρθρικών εκδηλώσεων και επαναπροσδιορίστηκε η ενεργότητα και η βαρύτητα της νόσου.

#### **A) Καταγραφή δημογραφικών και προσωπικών δεδομένων**

Στην καταγραφή των δημογραφικών περιλαμβάνονταν η ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση, η ηλικία των ασθενών κατά την έναρξη των συμπτωμάτων, η διάρκεια της νόσου και το φύλο.

Τα προσωπικά δεδομένα τα οποία συλλέχτηκαν και κατόπιν αναλύθηκαν, περιελάμβαναν:

#### **Το επάγγελμα των ασθενών.**

**Το μορφωτικό τους επίπεδο.** Οι ασθενείς καταγράφηκαν ανάλογα με το επίπεδο εκπαίδευσης σε αυτούς που είχαν εκπαίδευση έως 6 χρόνια και σε αυτούς που είχαν εκπαίδευση μεγαλύτερη των 6 ετών.

#### **Η οικογενειακή τους κατάσταση.**

**Η κατανάλωση αλκοόλ.** Οι ασθενείς κατατάχθηκαν σε αυτούς που καταναλώνουν λιγότερο από ένα ποτό ημερησίως και σε αυτούς που καταναλώνουν περισσότερα του ενός ποτού την ημέρα.

**Η συνήθεια του καπνίσματος.** Οι ασθενείς διακρίθηκαν σε μη καπνιστές, σε πρώην καπνιστές και σε ενεργούς καπνιστές. Οι ενεργοί καπνιστές με τη σειρά τους διακρίθηκαν σε αυτούς που καπνίζουν i) 1-9 πακέτα ετών (pack years), ii) 10-19 πακέτα ετών και iii) περισσότερα από 20 πακέτα ετών.

#### **B) Φυσική Εξέταση**

Σε κάθε ασθενή έγινε πλήρης φυσική εξέταση κατά συστήματα. Από τον έλεγχο του μυοσκελετικού και για τον προσδιορισμό της ενεργότητας της νόσου έγινε καταγραφή των παρακάτω παραμέτρων:



**Πρωινή δυσκαμψία.** Χαρακτηρίστηκε ως η αδυναμία του ασθενούς να κλείσει τα δάκτυλά του σε γροθιά κατά την πρωινή έγερση. Χαρακτηρίζει ενεργό και μη ρυθμιζόμενη νόσο και είναι αποτέλεσμα της ακινητοποίησης των ασθενών κατά τη διάρκεια του ύπνου και της αυξημένης κυκλοφορίας των προφλεγμονώδων κυτταροκινών κατά τις πρωινές ώρες<sup>178</sup>. Ο χρόνος υπολογισμού της πρωινής δυσκαμψίας έγινε σε λεπτά της ώρας και ως θετικό αποτέλεσμα, θεωρήθηκε αναφερόμενη δυσκαμψία πλέον των 60 λεπτών.

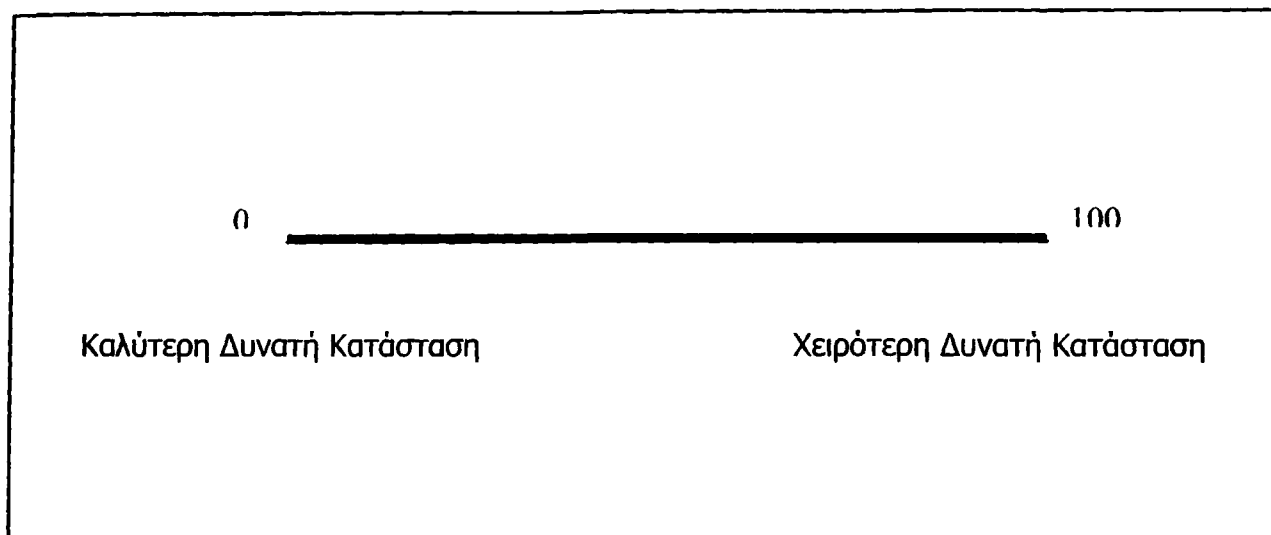
**Συσφιγκτική ικανότητα.** Προσδιορίστηκε η συσφιγκτική ικανότητα και στα δύο χέρια με τη βοήθεια ειδικού μανομέτρου. Η βαρύτερη και ενεργότερη νόσος, χαρακτηρίζεται από χαμηλή συσφιγκτική ικανότητα, η οποία συνήθως είναι αποτέλεσμα ενεργούς αρθρίτιδας, παραμορφώσεων ή παγίδευσης του μέσου νεύρου στον καρπιαίο σωλήνα.

**Αριθμός επώδυνων αρθρώσεων (Tender Joint Count).** Προσδιορίστηκε ως ο απόλυτος αριθμός των αρθρώσεων που κατά την ψηλάφησή τους προκαλούνταν το αίσθημα του πόνου.

**Αριθμός οίδηματώδων αρθρώσεων (Swollen Joint Count).** Προσδιορίστηκε ως ο απόλυτος αριθμός των αρθρώσεων που κατά την ψηλάφησή τους γίνεται αντιληπτή πάχυνση και φλεγμονώδης διήθηση του αρθρικού υμένα.

**Οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analogue Scale – VAS)** υποκειμενικής εκτίμησης του ασθενούς. Πρόκειται για μια σχεδιασμένη κλίμακα 10 εκατοστών, διαιρεμένη σε χιλιοστά από 0 έως 100. Ο ασθενής κατά τη δοκιμασία αυτή καλείται να προσδιορίσει την υποκειμενική του εκτίμηση, για την κατάσταση της υγείας του κατά την προηγούμενη εβδομάδα. Σημειώνει επάνω στην κλίμακα την συνολική του κατάσταση, θεωρώντας ότι το σημείο 0 δηλώνει την καλύτερη δυνατή κατάσταση που θα μπορούσε να έχει και ότι το σημείο 100 δηλώνει την αντίστοιχη χειρότερη **(σχήμα 2)**.





**Σχήμα 2:** Οπτική Αναλογική Κλίμακα (VAS)

### Γ) Εργαστηριακός Έλεγχος

Σε όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη έγινε πλήρης εργαστηριακός έλεγχος: αιματολογικός, βιοχημικός, μικροβιολογικός και ανοσολογικός.

Συγκεκριμένα προσδιορίστηκαν:

**Γενική αίματος**, με καθορισμό των: αιματοκρίτη (Ht), αιμοσφαιρίνης (Hb), αριθμού ερυθρών, μέσου όγκου ερυθρών (MCV), του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), του τύπου των λευκών και των αιμοπεταλίων (PLT).

**Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ)** υπολογιζόμενη σε mm/ώρα σύμφωνα με την μέθοδο Westergren.

**Βιοχημικός έλεγχος.** Κατά τον έλεγχο αυτό μετρήθηκαν οι τιμές στον ορό της γλυκόζης, ουρίας, κρεατινίνης, ασπαραγινικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αλανικής αμινοτρανσφεράσης (ALT), γ-γλουταμινικής τρανσφεράσης (γ-GT), αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), γαλακτική δευδρογενάση (LDH), κρεατινοφωσφοκινάσης, ολικής και άμεσης χολερυθθίνης, ολικού αριθμού πρωτεϊνών και αλβουμίνης, ολικής χοληστερίνης, υψηλής (HDL) και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL), τριγλυκεριδίων και ηλεκτρολυτών καλίου, νατρίου, ασβεστίου, φωσφόρου και μαγνησίου.

**Γενική ούρων.**

**Ανοσολογικός έλεγχος.** Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε ανοσολογικός έλεγχος, που περιέλαβε:

Επίπεδα C – αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Η ανίχνευση και ο ποσοτικός προσδιορισμός της CRP έγινε με νεφελομετρία. Το αποτέλεσμα εκφράστηκε σε  $\text{mg}^0/_{00}$ .

Παραγόντων συμπληρώματος C<sub>3</sub> και C<sub>4</sub> με ανοσοδιάχυση.

Ρευματοειδούς Παράγοντα (RF)–IgM. Έγινε προσδιορισμός με συγκολλητινοαντίδραση σε υπόστρωμα Latex. Θετικό θεωρήθηκε κάθε δείγμα με αραιώση ίση ή μεγαλύτερη από 1:40.

Ρευματοειδούς Παράγοντα (RF) – IgA. Έγινε προσδιορισμός με ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA και θετικό θεωρήθηκε κάθε αποτέλεσμα ίσο ή μεγαλύτερο των 20 I.U. σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή του αντιδραστήριου.

Αντιπυρηνικών Αντισωμάτων (ANA) με έμμεσο ανοσοφθορισμό σε Hep2 υπόστρωμα και αναλόγως προσδιορισμό. Θετική θεωρήθηκε κάθε αραιώση ίση ή μεγαλύτερη από 1:80.

Αντισώματα έναντι εκχυλίσματος πυρήνα (ENA). Έγινε προσδιορισμός των αντισωμάτων έναντι αντιγόνων Ro(SSA), La(SSB), Sm, U<sub>1</sub>RNP με αντίθετη ανοσοηλεκτροφόρηση.

Αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης με ELISA.

#### **Δ) Ακτινολογικός Έλεγχος**

Σε όλους τους ασθενείς που πήραν μέρος στη μελέτη, πραγματοποιήθηκε απλή ακτινογραφία άκρων χεριών κατά την είσοδό τους σε αυτή, καθώς και σε τακτά διαστήματα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους. Όλοι οι ασθενείς είχαν απλή ακτινογραφία άκρων χεριών και κατά το τέλος της μελέτης, δηλαδή μέσα στο έτος 2002.

Οι ακτινογραφίες όλων των ασθενών ελέγχθηκαν από δύο ανεξάρτητους ρευματολόγους και ο βαθμός ακτινολογικής προσβολής της νόσου αξιολογήθηκε σύμφωνα με τη μέθοδο Larsen<sup>276</sup>.

Σύμφωνα με την παραπάνω μέθοδο, συγκρίνονται οι ακτινολογικές βλάβες των άκρων χεριών και ποδιών των ασθενών, με σταθερές πρωτότυπες ακτινογραφίες και υπολογίζονται οι ακτινολογικές βλάβες. Η αξιολόγηση των βλαβών σε κάθε άρθρωση λαμβάνει βαθμό από το 0 έως 5, σύμφωνα πάντα με τις βλάβες στις πρωτότυπες ακτινογραφίες. Οι βλάβες στους καρπούς και στις ποδοκνημικές πολλαπλασιάζονται επί πέντε και το σύνολο των βλαβών αποτελεί το ακτινολογικό Larsen-score.

Για πρακτικούς λόγους στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε μόνο ακτινογραφίες από τα άνω άκρα.



## Ε) Υπολογισμός Ενεργότητας Νόσου

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος η οποία ως γνωστό προκαλεί πόνο, καταστροφή των αρθρώσεων και λειτουργική ανικανότητα των ασθενών. Στην καθημερινή κλινική πράξη, καθώς και σε κλινικές μελέτες, έχουν αναπτυχθεί αρκετές μεταβλητές για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου. Η προσέγγιση όμως της ενεργότητας της νόσου μέσω μεμονωμένων παραμέτρων οδήγησαν σε μεθοδολογικά προβλήματα. Για το λόγο αυτό αναπτύχθηκαν αρκετοί δείκτες που αποτελούνταν από περισσότερες της μίας παραμέτρων<sup>277,278</sup>. Ένας από αυτούς είναι και ο δείκτης ενεργότητας της νόσου (disease activity index) DAS, ο οποίος συμπεριλαμβάνει δύο κλινικές και αντικειμενικές ταυτόχρονα παραμέτρους, το συνολικό αριθμό των επώδυνων και των οιδηματωδών αρθρώσεων, μια εργαστηριακή παράμετρο την ΤΚΕ και μια υποκειμενική παράμετρο, την συνολική εκτίμηση του ασθενούς για την κατάσταση της υγείας του (GH), αξιολογούμενη σε μια οπτική αναλογική κλίμακα (VAS)<sup>279</sup>. Η παραπάνω μέθοδος αρχικά εκτιμούσε το συνολικό αριθμό των επώδυνων και οιδηματωδών αρθρώσεων. Για λόγους πρακτικής όμως επικράτησε και η τροποποιημένη μέθοδος με τον έλεγχο 28 αρθρώσεων, DAS-28. Η μέθοδος αυτή αξιολογήθηκε το ίδιο αξιόπιστη με την αρχική<sup>280</sup>.

Ο υπολογισμός του DAS-28, με τέσσερις μεταβλητές, βασίζεται στην παρακάτω μαθηματική σχέση:

$$\text{DAS-28 T+S (4v)} = 0,56 \times \sqrt{28T} + 0,28 \times \sqrt{28S} + 0,70 \times \ln \text{ESR} + 0,014 \times \text{GH}$$

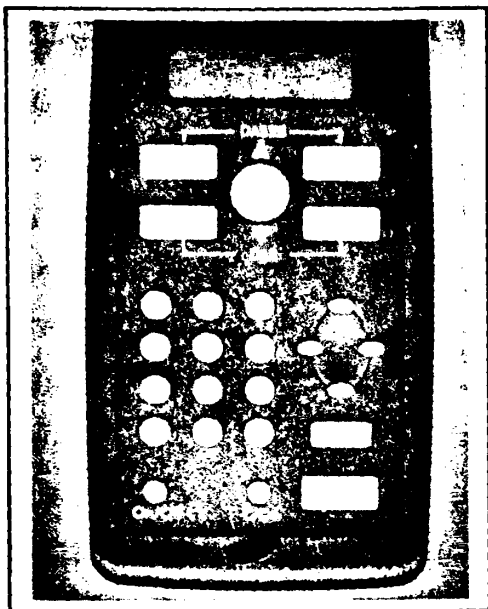
Οι 28 αρθρώσεις που αξιολογούνται στην παραπάνω μέθοδο περιγράφονται στον **πίνακα 7**.

**Πίνακας 7.** Κατάλογος των αρθρώσεων που μετριοούνται για τον υπολογισμό του τροποποιημένου DAS-28

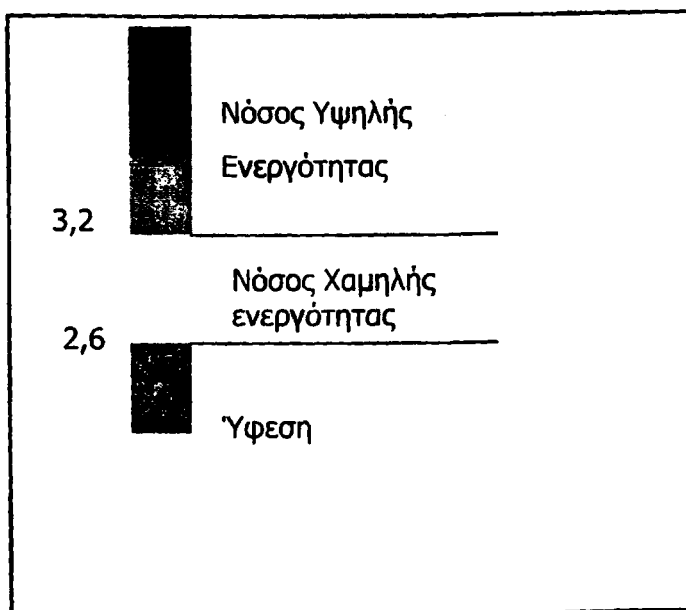
Αρθρώσεις	Αριθμός
– Εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές άνω άκρων	10
– Μετακαρποφαλαγγικές	10
– Πηχεοκαρπικές	2
– Αγκώνες	2
– Ώμοι	2
– Γόνατα	2

Στη μελέτη μας η εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου έγινε με τον υπολογισμό u DAS-28. Σε όλους τους ασθενείς έγινε μέτρηση του DAS-28 τόσο κατά την είσοδό τους στη μελέτη, όσο και κατά την τελευταία τους επίσκεψη στα Ε.Ι κατά το 2002.

Για τον υπολογισμό του DAS-28, χρησιμοποιήθηκε υπολογιστής ειδικά προγραμματισμένος για τον υπολογισμό της παραπάνω μαθηματικής σχέσης (εικόνα 1).



**Εικόνα 1.** Υπολογιστής, ειδικά προγραμματισμένος για τη μέτρηση του DAS28



**Σχήμα 3.** Συσχέτιση του DAS – 28 (4v) με την ενεργότητα της νόσου.



Αποτέλεσμα DAS-28, κάτω από 2,6 θεωρείται ύφεση της νόσου, μεταξύ 2,6 και 3,2 θεωρείται ότι πρόκειται για νόσο χαμηλής ενεργότητας, ενώ πάνω από 3,2 θεωρείται ως νόσος υψηλής ενεργότητας<sup>281</sup> (**Σχήμα 3**).

### **ΣΤ) Εξωαρθρικές Εκδηλώσεις**

Στους ασθενείς με RA, συχνά εμφανίζονται φλεγμονώδεις διεργασίες και σε άλλα όργανα, πέραν των αρθρώσεων. Οι εκδηλώσεις αυτές καλούνται εξωαρθρικές και η παρουσία τους θεωρείται δείκτης βαρύτητας της νόσου.

Όλοι οι ασθενείς που πήραν μέρος στη μελέτη ελέγχθηκαν τόσο κατά την είσοδό τους σε αυτή όσο και σε κάθε επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία για την παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων της νόσου.

Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις που διαπιστώθηκαν αφορούσαν την αναιμία χρόνιας νόσου, το δευτεροπαθές σύνδρομο Sjogren, η δερματική αγγειίτιδα, το φαινόμενο Raynaud's και τα υποδόρια ρευματικά οζίδια. Κανένας από τους ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη δεν παρουσίασε σύνδρομο Felty. Η διαπίστωση των εξωαρθρικών εκδηλώσεων έγινε από δύο ρευματολόγους.

Η αναιμία χρόνιας νόσου ελέγχθηκε με Ht, MCV, φεριπτίνη, φυλικό οξύ, B12.

Σε όλους τους ασθενείς που ανέφεραν σημεία ξηρότητας βλεννογόνου στόματος ή επιπεφυκότων, έγινε έλεγχος παρουσίας δευτεροπαθούς συνδρόμου Sjogren.

Στους ασθενείς αυτούς έγινε:

α) Οφθαλμολογικός έλεγχος με:

- i) χρώση Rose Bengal παθολογική εάν το Bijstertveld scoring system είναι μεγαλύτερο ή ίσο του 4),
- ii) Schiermer test (παθολογικό εάν είναι λιγότερο από 5mm στα 5') και
- iii) δοκιμασία Break-Up Time.

β) Βιοψία ελάσσονος σιελογόνου αδένα κάτω χείλους στόματος. Παθολογική θεωρήθηκε κάθε βιοψία με εστιακό αποτέλεσμα (focus score) μεγαλύτερο ή ίσο προς ένα. Ως εστία θεωρήθηκε η συγκέντρωση τουλάχιστον 50 μονοπύρηνων κυττάρων σε λόβιο του σιαλογόνου αδένου. Το εστιακό αποτέλεσμα διαμορφώθηκε από τη συγκέντρωση των εστιών σε 4 mm<sup>2</sup> αδενικού ιστού.

γ) Έλεγχος για την παρουσία αντισωμάτων έναντι Ro(SSA), La(SSB), ANA, RF είχαν γίνει σε όλους ανεξαιρέτως τους ασθενείς.

Η διάγνωση βασίστηκε στην πλήρωση των Ευρωπαϊκών κριτηρίων για το σύνδρομο Sjogren<sup>389</sup>

Η διαπίστωση της δερματικής αγγειίτιδας και των υποδορίων οζιδίων έγινε κλινικά αλλά και με βιοψία δέρματος όπου υπήρχε αμφιβολία.

Το φαινόμενο Raynaud's διαπιστώθηκε κλινικά κατά την επίσκεψη των ασθενών και όπου δεν ήταν δυνατή η κλινική εκτίμηση, λόγω απουσίας των συμπτωμάτων τη δεδομένη χρονική στιγμή, η διάγνωση τέθηκε με βάση την επίδειξη φωτογραφιών του φαινομένου στους ασθενείς.

### III. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλα τα δεδομένα που αφορούσαν τα κλινικά, εργαστηριακά, θεραπευτικά, δημογραφικά και προσωπικά χαρακτηριστικά προήλθαν από ιατρικούς φακέλους της Ρευματολογικής κλινικής του ΠΠΓΝΙ, από δύο ρευματολόγους, σύμφωνα με ακριβές ερευνητικό πρωτόκολλο. Όλες οι παραπάνω παράμετροι συγκρίθηκαν με βάση τη συνήθεια του καπνίσματος. Οι ασθενείς ομαδοποιήθηκαν σε ενεργούς καπνιστές, σε πρώην καπνιστές και σε μη καπνιστές, τόσο στην αρχή της μελέτης όσο και στο τέλος αυτής.

Οι στατιστικές συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων της μελέτης πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του  $\chi^2$ -test για κατηγορικές παραμέτρους (*categorical parameters*), ή ανάλυση μεταβλητότητας για συνεχείς παραμέτρους (*analysis of variance for continuous parameters*).

Ο έλεγχος της ανεξάρτητης συσχέτισης της συνήθειας του καπνίσματος με την ενεργότητα και βαρύτητα της νόσου έγινε μέσω παλινδρομής λογιστικής ανάλυσης (*logistic regression analysis*). Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε έχοντας ως ανεξάρτητες μεταβλητές κατά την έναρξη της μελέτης, την ηλικία, το φύλο, τα χρόνια εκπαίδευσης, και την κατανάλωση αλκοόλ. Παρομοίως, κατά το τέλος της μελέτης η αντίστοιχη ανάλυση είχε ως ανεξάρτητες μεταβλητές την ηλικία, το φύλο και τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών. Η συνήθεια του καπνίσματος κατά την έναρξη της μελέτης κατηγοριοποιήθηκε ως καπνιστές και μη καπνιστές. Επειδή οι πρώην καπνιστές ασθενείς ήταν σε μικρό αριθμό, δεν συμπεριλήφθηκαν ως ομάδα στην παραπάνω ανάλυση. Επίσης οι καπνιστές κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με τον αριθμό των πακέτων-ετών (*pack-years*) σε τρεις ομάδες. Η πρώτη ομάδα



περιελάμβανε αυτούς που κατανάλωναν 0-9 pack-years, η δεύτερη αυτούς με 10-19 και η τρίτη αυτούς με περισσότερα από 20 pack-years.

Η παλινδρομη ρύθμιση (*regression analysis*) πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του DAS-28 score και του ακτινολογικού Larsen score ως δείκτες ενεργότητας και βαρύτητας της νόσου τόσο κατά την έναρξη, όσο και κατά το τέλος της μελέτης. Η λογιστική παλινδρόμηση που αφορούσε την παρουσία των ρευματοειδών οζιδίων, έγινε κατά το τέλος της μελέτης και αναφέρονταν στη συνολική παρουσία των οζιδίων κατά τη διάρκεια της μελέτης.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

---

Για τη διεξαγωγή της μελέτης συλλέχθηκαν στοιχεία από τον Ιανουάριο του 1993 μέχρι το Δεκέμβριο του 2002. Κατά το διάστημα αυτό διαγνώστηκαν, παρακολουθήθηκαν και μελετήθηκαν 293 διαδοχικοί ασθενείς με ΡΑ και με διάρκεια νόσου μικρότερη του ενός έτους.

### 1. Δημογραφικά Στοιχεία .

Στη μελέτη έλαβαν μέρος διαδοχικοί 293 ασθενείς, άνω των 18 ετών οι οποίοι πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια του ACR του 1987 για την κατάταξη της νόσου (**πίνακας 5**) και τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη (**πίνακας 6**). Από αυτούς κατά το τέλος της μελέτης εκτιμήθηκαν 287 ασθενείς. Έξι ασθενείς απορρίφθηκαν γιατί δεν είχαν μια τελευταία επίσκεψη κατά τη διάρκεια του 2002. Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν διαπιστώθηκε θάνατος ασθενών.

Από τους παραπάνω ασθενείς 200 ήταν γυναίκες (69,7%) και 87 άνδρες (30,3%). Όσον αφορά τη συνήθεια του καπνίσματος, κατά την είσοδό τους στη μελέτη 82 (28,6%) ήταν ενεργείς καπνιστές, 21 (7,3%) ήταν πρώην καπνιστές και 184 (64,1%) ήταν μη καπνιστές. Στατιστικά σημαντική βρέθηκε ότι ήταν η υπεροχή των ανδρών καπνιστών έναντι των αντίστοιχων γυναικών ( $p < 0,001$ ).

Μεταξύ των καπνιστών, 12 ασθενείς καπνίζανε λιγότερα από 20 τσιγάρα ημερησίως, 60 ασθενείς καπνίζανε 21-40 τσιγάρα και 10 ασθενείς καπνίζανε πάνω από 41 τσιγάρα ημερησίως. Η πλειοψηφία των ενεργών καπνιστών ήταν άνδρες και φαίνεται ότι αναπτύσσουν τη νόσο σε νεώτερη ηλικία από ότι οι μη καπνιστές.

Όσον αφορά το επίπεδο εκπαίδευσης διαπιστώθηκε ότι οι καπνιστές είχαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό υψηλότερη εκπαίδευση από ότι οι πρώην και οι μη

καπνιστές ( $p < 0.05$ ), ενώ και στη κατανάλωση αλκοόλ, οι καπνιστές φαίνεται ότι προηγούνται με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p < 0,05$ ).

Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.

Τα δημογραφικά στοιχεία των παραπάνω ασθενών περιγράφονται στον **πίνακα 8**.

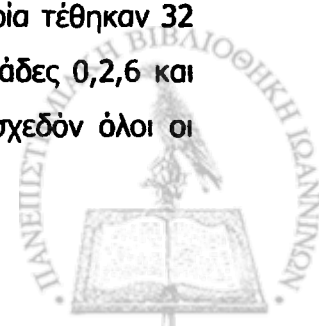
**Πίνακας 8.** Δημογραφικά, προσωπικά και κλινικά δεδομένα σε σχέση με τη συνήθεια του καπνίσματος, μεταξύ 287 ασθενών με πρώιμη RA

	Καπνιστές Μη καπνιστές Πρώην καπνιστές			p Value
	n=82	n=184	n=21	
Ηλικία έναρξης νόσου (έτη) (μέση $\pm$ SD*)	52.0 (13.3)	56.6 (17.0)	59.6 (13.0)	<0.05
Διάρκεια νόσου (μήνες) (μέση $\pm$ SD)	0.7 (0.4)	0.8 (0.3)	0.7 (0.3)	NS**
Γυναίκες / Άνδρες	0.5	10.5	6	<0.001
Διάρκεια παρακολούθησης	46.8 (37.9)	45.1 (33.6)	40.8 (30.0)	NS
Επίπεδο εκπαίδευσης				
<6 έτη	23 (28.0)	95 (51.6)	7 (33.3)	
$\geq 6$ έτη	59 (71.9)	89 (48.4)	14 (66.7)	<0.05
Κατανάλωση αλκοόλ				
<1 ποτήρι ημερησίως	50 (61.0)	176 (95.7)	17 (81.0)	
$\geq 1$ ποτήρι ημερησίως	32 (39.0)	8 (4.3)	4 (19.0)	<0.05

\*Standard Deviation (Σταθερή απόκλιση) \*\*Not statistically significant (Μη στατιστικά σημαντικό)

## 2. Θεραπευτικά δεδομένα

Το θεραπευτικό πρωτόκολλο που τηρήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης, περιελάμβανε αγωγή με τουλάχιστον ένα DMARD, που σε περίπτωση μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης της νόσου, γινόταν συνδυασμός θεραπείας με DMARDs ή με βιολογικό παράγοντα. Η χορηγηθείσα αγωγή περιελάμβανε τη Μεθοτρεξάτη (12,5 – 20,00 mg/εβδομάδα) στην οποία τέθηκαν συνολικά 257 ασθενείς, τη Λεφλουνομίδη (20 mg/ημέρα) στην οποία τέθηκαν 30 ασθενείς, τη Κυκλοσπορίνη Α (2,5-3 mg/ημέρα) σε συνδυασμό με τα παραπάνω φάρμακα, στην οποία τέθηκαν 32 ασθενείς και την Ινφλιξιμάμπη (3mg/Kg βάρους σώματος στις εβδομάδες 0,2,6 και μετά κάθε 8 εβδομάδες), που χορηγήθηκε σε 15 ασθενείς. Τέλος, σχεδόν όλοι οι



ασθενείς έλαβαν μικρές δόσεις πρεδνιζολόνης (λιγότερο από 7,5 mg/ημέρα). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τα θεραπευτικά τους δεδομένα.

### 3. Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών κατά την έναρξη και κατά το τέλος της μελέτης

Οι ασθενείς ανάλογα με τη συνήθεια του καπνίσματος διαιρέθηκαν σε ενεργούς καπνιστές, σε πρώην καπνιστές και σε μη καπνιστές. Οι κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι των ασθενών ελέγχθηκαν τόσο κατά την είσοδό τους στη μελέτη, όσο και κατά το τέλος αυτής.

#### Κατά την παρουσίαση των ασθενών

Κατά την έναρξη της μελέτης οι καπνιστές παρουσιάστηκαν με περισσότερες προσβεβλημένες αρθρώσεις από ότι οι πρώην και οι μη καπνιστές. Ο μέσος όρος των επώδυνων αρθρώσεων (TJC) των καπνιστών ήταν  $17,09 \pm 6,2$  έναντι  $12,05 \pm 7,13$  των πρώην καπνιστών και  $9,38 \pm 4,31$  των μη καπνιστών ( $p < 0,001$ ). Η ίδια εικόνα παρουσιάζεται και στον αριθμό των οίδηματων αρθρώσεων (SJC), όπου οι καπνιστές παρουσιάζονται με μέσο όρο  $12,13 \pm 4,58$  αρθρώσεων με οίδημα, έναντι  $7,38 \pm 5,16$  των πρώην καπνιστών και  $6,10 \pm 3,16$  των μη καπνιστών ( $p < 0,001$ ). Η ανάλυση της πρωινής δυσκαμψίας και της συσφικτικής ικανότητας των ασθενών και των τριών ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Πίνακας 9).

**Πίνακας 9.** Κλινικά χαρακτηριστικά, σε σχέση με τη συνήθεια του καπνίσματος, κατά τη διάγνωση των 287 ασθενών με πρώιμη RA

	Καπνιστές n=82	Μη καπνιστές n=184	Πρώην καπνιστές n=21	p Value
Επώδυνες αρθρώσεις (μέση $\pm$ SD)	17,09 (6,2)	9,38 (4,31)	12,05 (7,13)	<0.001
Οίδηματων αρθρώσεις (μέση $\pm$ SD)	12,13 (4,58)	6,10 (3,16)	7,38 (5,16)	<0,001
Πρωινή δυσκαμψία Λεπτά (μέση $\pm$ SD)	65 (28)	60 (25)	63 (26)	NS*
Συσφικτική ικανότητα Bar (μέση $\pm$ SD)	0,24 (0.22)	0,26 (0,22)	0,25 (0,21)	NS

\*Not statistically significant (Μη στατιστικά σημαντικό)

Από τον εργαστηριακό έλεγχο των ασθενών κατά την παρουσίασή τους, διαπιστώθηκε αυξημένη ΤΚΕ των καπνιστών με μέσο όρο  $61,22 \pm 25,37$ , έναντι  $56,76 \pm 32,42$  των πρώην καπνιστών και  $48,16 \pm 26,87$  των μη καπνιστών ( $p < 0,001$ ). Παρομοίως και για τη CRP, τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλότερο μέσο όρο στους καπνιστές  $43,23 \pm 22,09$ , ενώ στους πρώην καπνιστές ήταν  $38,57 \pm 29,93$  και στους μη καπνιστές  $26,46 \pm 23,93$  ( $p < 0,001$ ).

Ο ανοσολογικός έλεγχος έδειξε ότι οι καπνιστές ασθενείς σε στατιστικά σημαντικό βαθμό είναι περισσότερο οροθετικοί σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες. Ο IgM RF, βρέθηκε θετικός στο 84,1% των καπνιστών, έναντι 28,6% των πρώην και 32,6% των μη καπνιστών ( $p < 0,001$ ). Στα ίδια περίπου επίπεδα κυμάνθηκε και ο IgA RF. Το 85,4% των καπνιστών βρέθηκε θετικό για την παρουσία του παραπάνω ισοτύπου, ενώ το αντίστοιχο στους πρώην καπνιστές ανέρχονταν στο 28,6% και στους μη καπνιστές στο 18,5% ( $p < 0,001$ ). Η παρουσία των ANA βρέθηκε υψηλότερη στους καπνιστές σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, ενώ η ανάλυση των αποτελεσμάτων ως προς την παρουσία των ENA, δεν έδειξε διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων **(Πίνακας 10)**

**Πίνακας 10.** Εργαστηριακά χαρακτηριστικά σε σχέση με τη συνήθεια του καπνίσματος, μεταξύ 287 ασθενών με πρώιμη RA

	Καπνιστές n=82	Μη καπνιστές n=184	Πρώην καπνιστές n=21	p Value
ΤΚΕ (mm/1 <sup>η</sup> ώρα)				
(μέση $\pm$ SD*)	61,22 (25,37)	48,16 (26,87)	56,76 (32,42)	<0.001
CRP (mg/l)				
(μέση $\pm$ SD)	43,23 (22,09)	26,46 (26,87)	38,57 (29,23)	<0,001
IgM RF (%)	69 (84,1)	60 (32,6)	12 (57,1)	<0.001
IgA RF (%)	70 (85,4)	34 (18,5)	6 (28,6)	<0,001

\*Standard Deviation (Σταθερές αποκλίσεις)

Η ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε με βάση τον δείκτη DAS-28. Σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση οι καπνιστές φαίνεται ότι εμφανίζονται στην αρχή της νόσου με στατιστικά σημαντικά υψηλότερο δείκτη. Ο μέσος όρος του DAS-28 στους καπνιστές βρέθηκε να είναι  $6,82 \pm 0,74$ , ενώ στους πρώην καπνιστές βρέθηκε  $5,97 \pm 0,96$  και στους μη καπνιστές  $5,42 \pm 0,74$  ( $p < 0,001$ ) **(Πίνακας 11)**.



**Πίνακας 11.** Ακτινολογικά χαρακτηριστικά και μέτρηση της ενεργότητας της νόσου, σε σχέση με τη συνήθεια του καπνίσματος, μεταξύ 287 ασθενών με πρώιμη PA

	Καπνιστές n=82	Μη καπνιστές n=184	Πρώην καπνιστές n=21	p Value
DAS - 28				
(μέση $\pm$ SD)	6,82 (0,74)	5,42 (0,74)	5,97 (0,96)	<0,001
Larsen's score				
(μέση $\pm$ SD*)	23,63 (10,84)	13,06 (10,42)	14,33 (10,59)	<0.001

\*Standard Deviation (Σταθερές αποκλίσεις)

Η ανάλυση των ακτινογραφιών κατά Larsen, κατά την είσοδο των ασθενών στη μελέτη, έδειξε ότι οι καπνιστές παρουσιάστηκαν με μέσο όρο  $23,63 \pm 10,84$ , ενώ οι πρώην καπνιστές με μέσο όρο  $14,33 \pm 10,59$  και οι μη καπνιστές  $13,06 \pm 10,42$  ( $p < 0,001$ ). **(Πίνακας 11)**

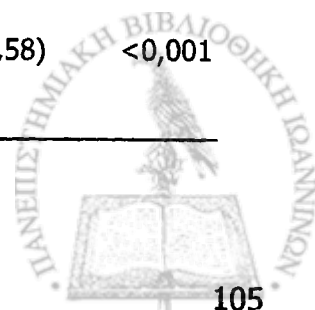
#### **Κατά την τελευταία επίσκεψη**

Στο τέλος της μελέτης οι καπνιστές εμφανίστηκαν με περισσότερες επώδυνες και οίδηματώδεις αρθρώσεις σε σχέση με τις άλλες ομάδες. Ο μέσος όρος των επώδυνων αρθρώσεων των καπνιστών βρέθηκε να είναι  $4,79 \pm 4,46$ , έναντι  $3,71 \pm 3,54$  των πρώην καπνιστών και  $2,94 \pm 3,54$  των μη καπνιστών ( $p < 0,001$ ). Παρομοίως, ο μέσος όρος των οίδηματώδων αρθρώσεων των καπνιστών βρέθηκε να είναι  $2,76 \pm 2,77$ , των πρώην καπνιστών  $1,81 \pm 2,58$ , ενώ των μη καπνιστών  $1,14 \pm 1,99$  ( $p < 0,001$ ) **(πίνακας 12)**.

**Πίνακας 12.** Κλινικά χαρακτηριστικά, σε σχέση με τη συνήθεια του καπνίσματος, κατά το τέλος της μελέτης, των 287 ασθενών με πρώιμη PA

	Καπνιστές n=82	Μη καπνιστές n=184	Πρώην καπνιστές n=21	p Value
Επώδυνες αρθρώσεις				
(μέση $\pm$ SD*)	4,79 (4,46)	2,94 (3,54)	3,71 (3,54)	<0.001
Οίδηματώδεις αρθρώσεις				
(μέση $\pm$ SD)	2,76 (2,77)	1,14 (1,99)	1,81 (2,58)	<0,001

\*Standard Deviation (Σταθερή απόκλιση)





Σχετικά με τους δείκτες φλεγμονής, οι καπνιστές, αν και συνεχίζουν να εμφανίζουν υψηλότερο μέσο όρο ΤΚΕ, αυτός δεν είναι στατιστικά σημαντικός σε σχέση με τον αντίστοιχο μέσο όρο των άλλων ομάδων. Έτσι βλέπουμε ότι ο μέσος όρος της ΤΚΕ στους καπνιστές είναι  $37,61 \pm 29,08$ , στους πρώην καπνιστές  $29,38 \pm 18,00$  και στους μη καπνιστές  $32,10 \pm 20,93$  (NS). Στα επίπεδα της CRP, διατηρείται η στατιστική σημαντικότητα. Ο μέσος όρος της CRP των καπνιστών είναι  $24,60 \pm 20,74$ , των πρώην καπνιστών  $14,57 \pm 14,29$  και των μη καπνιστών  $10,34 \pm 14,37$  ( $p < 0.001$ ) (Πίνακας 13).

**Πίνακας 13.** Εργαστηριακά χαρακτηριστικά, σε σχέση με τη συνήθεια του καπνίσματος, κατά το τέλος της μελέτης, των 287 ασθενών με πρώιμη PA

	Καπνιστές n=82	Μη καπνιστές n=184	Πρώην καπνιστές n=21	p Value
ΤΚΕ (mm/1 <sup>η</sup> ώρα)				
(μέση $\pm$ SD*)	37,61 (29,08)	32,10 (20,93)	29,38 (18,00)	NS**
CRP (mg/l)				
(μέση $\pm$ SD)	24,6 (20,74)	10,34 (14,37)	14,57 (14,29)	<0,001

\*Standard Deviation (Σταθερή απόκλιση) \*\* Μη στατιστικά σημαντικό

Ο δείκτης ενεργότητας της νόσου DAS-28, παραμένει υψηλότερος στην ομάδα των καπνιστών ασθενών, με μέσο όρο  $4,37 \pm 1,13$ . Αντίστοιχα στους πρώην καπνιστές, ο μέσος όρος του δείκτη DAS-28 βρέθηκε να είναι  $3,64 \pm 1,41$  ενώ στους μη καπνιστές βρέθηκε  $3,46 \pm 1,13$  ( $p < 0,001$ ) (πίνακας 14).

**Πίνακας 14.** Ακτινολογικά χαρακτηριστικά και μέτρηση της ενεργότητας της νόσου, σε σχέση με τη συνήθεια του καπνίσματος, κατά το τέλος της μελέτης, μεταξύ 287 ασθενών με πρώιμη PA

	Καπνιστές n=82	Μη καπνιστές n=184	Πρώην καπνιστές n=21	p Value
DAS - 28				
(μέση $\pm$ SD)	4,37 (1,13)	3,46 (1,13)	3,64 (1,41)	<0,001
Larsen's score				
(μέση $\pm$ SD*)	32,37 (18,96)	17,11 (12,50)	19,10 (11,23)	<0.001

\*Standard Deviation (Σταθερή απόκλιση)



Η ακτινολογική αξιολόγηση κατά Larsen, στο τέλος της μελέτης παραμένει υψηλότερη στους καπνιστές, με μέσο όρο  $32,37 \pm 18,96$ , ενώ η αντίστοιχη στους πρώην καπνιστές είναι  $19,10 \pm 11,23$  και στους μη καπνιστές  $17,11 \pm 12,50$  ( $p < 0,001$ ). **(Πίνακας 14)**

Βλέπουμε λοιπόν ότι όλοι οι παράμετροι που μελετήθηκαν, διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων. Οι καπνιστές εμφανίζονται κατά τη διάγνωση, να παρουσιάζουν περισσότερο ενεργή και σοβαρή νόσο από ότι οι πρώην και οι μη καπνιστές, όπως αυτό μπορεί να εκφραστεί μέσω του συνολικού αριθμού των επώδυνων και των οίδηματων αρθρώσεων, της ΤΚΕ, της CRP, της παρουσίας θετικού RF, της ακτινολογικής κατά Larsen εκτίμησης, καθώς και του δείκτη ενεργότητας της νόσου DAS-28. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να αναφερθεί ότι και οι πρώην καπνιστές εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα των παραπάνω παραμέτρων σε σχέση με τους μη καπνιστές. Παρόμοια εικόνα φαίνεται ότι διατηρείται και κατά τη τελευταία επίσκεψη, με εξαίρεση τα επίπεδα της ΤΚΕ, τα οποία δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων των ασθενών.

### **Εξωαρθρικές Εκδηλώσεις**

Όπως φαίνεται και στον **πίνακα 15**, οι καπνιστές εμφάνισαν σε στατιστικά σημαντικό ποσοστό ρευματοειδή δερματικά οζίδια. Συγκεκριμένα το 40,2% των καπνιστών εμφάνισαν οζίδια, έναντι 4,8% των πρώην καπνιστών και 4,9% των μη καπνιστών ( $p < 0,001$ ). Επίσης οι καπνιστές εμφάνισαν συχνότερα δερματική αγγειίτιδα 6,1%, έναντι 1,6% των μη καπνιστών. Λόγω όμως του μικρού αριθμού των ασθενών που εμφάνισαν αυτή την εκδήλωση το αποτέλεσμα δεν θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό. Θα πρέπει να αναφέρουμε επίσης ότι οι μη καπνιστές εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό δευτεροπαθές σύνδρομο Sjogren, με το αποτέλεσμα όμως να θεωρείται στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ( $p = 0,09$ ). Το ποσοστό αυτό στους καπνιστές ήταν 11% και στους μη καπνιστές 15,8%.

**Πίνακας 15.** Εξωαρθρικές εκδηλώσεις σε σχέση με τη συνήθεια του καπνίσματος, μεταξύ 287 ασθενών με πρώιμη RA

Εξωαρθρικές εκδηλώσεις (%)	Καπνιστές n=82	Μη καπνιστές n=184	Πρώην καπνιστές n=21	p Value
Ρευματοειδή οζίδια	33 (40,2)	9 (4,9)	1 (4,8)	<0.001
Αναιμία Χρόνιας Νόσου	29 (35,4)	72 (39,1)	8 (38,1)	NS*
Φαινόμενο Raynaud's	11 (13,4)	26 (14,1)	2 (9,5)	NS
Σύνδρομο Sjogren	9 (11)	29 (15,8)	0	0,09
Δερματική αγγειίτιδα	5 (6,1)	3 (1,6)	0	NS
Κάθε εκδήλωση	56 (68,3)	110 (59,8)	9 (42,9)	<0.09

\*Not statistically significant (Μη στατιστικά σημαντικό)

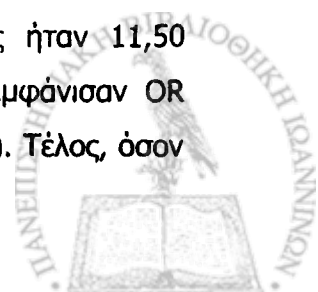
### Λογιστική Παλινδρόμηση (Logistic Regression)

Τα αποτελέσματα της εργασίας επεξεργάστηκαν με λογιστική παλινδρόμηση (logistic regression), έχοντας ως ανεξάρτητες μεταβλητές το φύλο, την ηλικία, την εκπαίδευση, την κατανάλωση αλκοόλ και τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών. Οι ασθενείς ελέγχθηκαν έχοντας ως βάση αναφοράς τους μη καπνιστές, ενώ δημιουργήθηκαν δύο ομάδες ελέγχου. Η πρώτη αφορούσε τη σύγκριση καπνιστών και μη καπνιστών και η άλλη τη σύγκριση μεταξύ πρώην καπνιστών και μη καπνιστών. Οι ομάδες ελέγχθηκαν τόσο κατά την είσοδο των ασθενών στη μελέτη όσο και κατά το τέλος αυτής.

### Κατά την παρουσίαση των ασθενών

Ελέγχθηκε ο σχετικός κίνδυνος της παρουσίασης των ασθενών με περισσότερες από έξι επώδυνες αρθρώσεις (TJC 6<), περισσότερες από έξι οίδηματώδεις αρθρώσεις (SJC 6<), ΤΚΕ μεγαλύτερη από 31mm την πρώτη ώρα, CRP υψηλότερη από 10 mg/l. Τέλος ελέγχθηκε και το Larsen score που εμφάνισαν οι ασθενείς κατά την είσοδό τους στη μελέτη.

Κατά τη σύγκριση των καπνιστών με τους μη καπνιστές, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι πρώτοι παρουσιάζονται κατά τη μελέτη με περισσότερες επώδυνες και οίδηματώδεις αρθρώσεις. Ο σχετικός κίνδυνος (Odds Ratio - OR) να παρουσιασθούν με περισσότερες από έξι επώδυνες αρθρώσεις βρέθηκε να είναι 8,42 ( $p < 0,05$ ), ενώ ο αντίστοιχος OR για περισσότερες από έξι οίδηματώδεις αρθρώσεις ήταν 11,50 ( $p < 0,001$ ). Όσον αφορά τα εργαστηριακά δεδομένα, οι καπνιστές εμφάνισαν OR 5,58 για υψηλή ΤΚΕ ( $p < 0,001$ ) και OR 12,36 για υψηλή CRP ( $p < 0,001$ ). Τέλος, όσον



αφορά το Larsen score, οι καπνιστές είχαν OR 3,17 σε σχέση με τους μη καπνιστές να παρουσιαστούν κατά τη διάγνωση με υψηλότερο ακτινολογικό αποτέλεσμα, αλλά αυτό ήταν στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ( $p=0,074$ ) **(πίνακας 16)**.

Ο αντίστοιχος έλεγχος μεταξύ των μη καπνιστών και των πρώην καπνιστών, έδειξε ότι αν και οι πρώην καπνιστές έχουν υψηλότερο σχετικό κίνδυνο για τα παραπάνω δεδομένα σε σχέση με τους μη καπνιστές, αυτός δεν είναι στατιστικά σημαντικός. Συγκεκριμένα ο OR των πρώην καπνιστών για περισσότερες από έξι επώδυνες αρθρώσεις βρέθηκε 2,20 ( $p=NS$ ) και για περισσότερες από 6 οίδηματώδεις αρθρώσεις βρέθηκε 0,76 ( $p=NS$ ). Όσον αφορά τα εργαστηριακά δεδομένα, ο OR ήταν 1,44 για υψηλή ΤΚΕ ( $p=NS$ ) και 1,27 για υψηλή CRP ( $p=NS$ ). Ο σχετικός κίνδυνος των μη καπνιστών για υψηλότερο δείκτη Larsen, έναντι των μη καπνιστών, ήταν 1,43 ( $p=NS$ ) **(πίνακας 16)**.

**Πίνακας 16.** Λογιστική παλινδρόμηση (Logistic regression), ανεξάρτητη μεταβλητή για φύλο, ηλικία, εκπαίδευση, κατανάλωση αλκοόλ και διάρκεια παρακολούθησης σε ασθενείς με πρώιμη ΡΑ

Μεταβλητές	Καπνιστές/Μη καπνιστές		Πρώην/Μη καπνιστές	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Επώδυνες αρθρώσεις <6	8,42 (2,56-27,68)	<0,05	2,20 (0,60-8,08)	NS*
Οίδηματώδεις αρθρώσεις <6	11,50 (4,64-28,51)	<0,001	0,76 (0,24-2,38)	NS
ΤΚΕ (<31 mm/1 <sup>η</sup> ώρα)	5,58 (1,99-15,58)	<0,001	1,44 (0,41-5,70)	NS
CRP (<10 mg/l)	12,36 (2,46-61,99)	<0,001	1,27 (0,30-5,33)	NS
Larsen's score	3,17 (0,89-11,24)	0,074	1,43 (0,22-9,17)	NS

\*Not statistically significant (Μη στατιστικά σημαντικό)

### **Κατά το τέλος της μελέτης**

Ο έλεγχος των δύο ομάδων έγινε χρησιμοποιώντας πάλι τις ίδιες παραμέτρους, που χρησιμοποιήσαμε και κατά την παρουσίαση των ασθενών. Όσον αφορά τα κλινικά δεδομένα, σύγκριση έγινε ως προς τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης περισσότερων των έξι επώδυνων και οίδηματώδων αρθρώσεων, ενώ όσον αφορά τα εργαστηριακά δεδομένα ως βάση σύγκρισης για την ΤΚΕ ήταν τιμή υψηλότερη των 31mm την πρώτη ώρα και για την CRP ήταν τιμή μεγαλύτερη των 10mg/l. Στο τέλος της μελέτης ελέγχθηκε και ο σχετικός κίνδυνος των ασθενών να έχουν υψηλότερο ακτινολογικό δείκτη Larsen **(πίνακας 17)**.

**Πίνακας 17.** Λογιστική παλινδρόμηση (Logistic regression), ανεξάρτητη μεταβλητή για φύλο, ηλικία, εκπαίδευση, κατανάλωση αλκοόλ και διάρκεια παρακολούθησης σε ασθενείς με πρώιμη ΡΑ κατά το τέλος της μελέτης

Μεταβλητές	Καπνιστές/Μη καπνιστές		Πρώην/Μη καπνιστές	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Επώδυνες αρθρώσεις <6	2,44 (1,01-5,88)	<0,001	2,00 (0,59-6,76)	NS*
Οιδηματώδεις αρθρώσεις <6	1,69 (0,34-8,43)	NS	0,70 (0,06-8,06)	NS
ΤΚΕ (<31 mm/1 <sup>η</sup> ώρα)	1,39 (1,39-2,83)	NS	1,32 (0,46-3,77)	NS
CRP (<10 mg/l)	17,83 (7,34-43,31)	<0,001	3,44 (1,11-10,46)	<0,05
IgM RF	8,26 (3,62-8,88)	<0,001	1,93 (0,65-5,75)	NS
IgA RF	19,86 (8,13-48,62)	<0,001	1,21 (0,36-4,07)	NS
DAS-28	4,77 (2,03-11,24)	<0,001	1,88 (0,62-5,69)	NS
Larsen's score	8,46 (3,27-21,89)	<0,001	1,33 (0,30-5,92)	NS

\*Not statistically significant (Μη στατιστικά σημαντικό)

Επίσης οι ομάδες συγκρίθηκαν στο ως προς το σχετικό κίνδυνο εμφάνισης θετικού IgM-RF και IgA-RF, καθώς και για την παρουσία ενεργούς νόσου, όπως αυτή εκφράζεται από DAS-28 μεγαλύτερο του 3,2.

Η λογιστική παλινδρόμηση κατά το τέλος της μελέτης έδειξε ότι οι καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές, έχουν OR 2,44 για την εμφάνιση περισσότερων επώδυνων αρθρώσεων ( $p < 0,001$ ) και OR 1,69 για την εμφάνιση περισσότερων οιδηματωδών αρθρώσεων ( $p = NS$ ). Όσον αφορά τη ΤΚΕ ο OR ήταν 1,39 ( $p = NS$ ), ενώ για την εμφάνιση υψηλότερης CRP ο OR ήταν 17,83 ( $p < 0,001$ ). Στο τέλος της μελέτης οι καπνιστές είχαν OR 8,46 ( $p < 0,001$ ) για την εμφάνιση υψηλότερου Larsen score, ενώ όσον αφορά την οροθετικότητα, ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση θετικού IgM-RF βρέθηκε να είναι OR 8,26 ( $p < 0,001$ ) και OR 19,86 για την εμφάνιση θετικού IgA-RF ( $p < 0,001$ ). Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές των παραπάνω παραμέτρων, αντανακλούνται και στη βαρύτητα της νόσου, όπου ο σχετικός κίνδυνος των καπνιστών να έχουν υψηλότερο DAS-28, είναι OR 4,77 ( $p < 0,001$ ). Επίσης, οι καπνιστές είχαν OR 2,36 ( $p < 0,001$ ) για την εμφάνιση εξωαρθρικών εκδηλώσεων σε σχέση με τους μη καπνιστές και κυρίως ρευματικών οζιδίων με OR 8,11 ( $p < 0,001$ ).

Η αντίστοιχη σύγκριση των μη καπνιστών με τους πρώην καπνιστές, έδειξε ότι οι δύο αυτές ομάδες δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, πλην του σχετικού



κινδύνου για την εμφάνιση υψηλότερης CRP. Αναλυτικότερα, για την παρουσία περισσότερων επώδυνων αρθρώσεων ο OR ήταν 2,00 (p=NS) και για την παρουσία περισσότερων οίδηματωδών αρθρώσεων ήταν 0,70 (p=NS). Για την εμφάνιση υψηλότερης TKE βρέθηκε OR 1,32 (p=NS), ενώ για την παρουσία υψηλότερης CRP βρέθηκε OR 3,44 (p<0,001). Για το δείκτη Larsen βρέθηκε OR 1.33 (p=NS), για την παρουσία οροθετικής νόσου βρέθηκε OR 1,93 για θετικό IgM-RF (p=NS) και OR 1,21 για θετικό IgA-RF (p=NS), ενώ για το DAS-28 ο σχετικός κίνδυνος ήταν OR 1,88 (p=NS).

Οι ομάδες των ασθενών ελέγχθηκαν και ως προς το σχετικό κίνδυνο εμφάνισης εξωαρθρικών εκδηλώσεων (πίνακας 18).

Σύμφωνα με την ανάλυση των δεδομένων των εξωαρθρικών εκδηλώσεων με λογιστική παλινδρόμηση, οι καπνιστές είχαν σχετικό κίνδυνο OR 2,36 (p<0,001) για την εμφάνιση εξωαρθρικών εκδηλώσεων σε σχέση με τους μη καπνιστές. Οι εκδηλώσεις αυτές αφορούσαν κυρίως την εμφάνιση ρευματικών οζιδίων με OR 8,11 (p<0,001). Η ανάλυση των παραπάνω δεδομένων μεταξύ των μη καπνιστών και των πρώην καπνιστών, δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση εξωαρθρικών εκδηλώσεων ήταν OR 0,88, ενώ για την παρουσία ρευματοειδών οζιδίων ήταν OR 0,41 .

**Πίνακας 18.** Εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Λογιστική παλινδρόμηση (Logistic regression), ανεξάρτητη μεταβλητή για φύλο, ηλικία, εκπαίδευση, κατανάλωση αλκοόλ και διάρκεια παρακολούθησης σε ασθενείς με πρώιμη PA

Μεταβλητές	Καπνιστές/Μη καπνιστές		Πρώην/Μη καπνιστές	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις	2,36 (1,10-5,07)	<0,05	0,88 (0,30-2,56)	NS*
Ρευματοειδή οζίδια	8,11 (2,82-23,37)	<0,001	0,41 (0,04-3,80)	NS

\*Not statistically significant (Μη στατιστικά σημαντικό)

Έγινε προσπάθεια να συσχετισθεί η βαρύτητα του καπνίσματος με το DAS-28 και τον δείκτη Larsen, καθώς και να καθορισθεί η σχέση αυτή με βάση την οροθετικότητα ή μη, τόσο για τον IgM-RF όσο και για τον IgA-RF.

Σε σχέση με την παρουσία του IgM-RF, η ανάλυση με λογιστική παλινδρόμηση, έχοντας ως ανεξάρτητες μεταβλητές το φύλο, την ηλικία, το επίπεδο εκπαίδευσης και

την κατανάλωση αλκοόλ, έδειξε μια ανεξάρτητη και στατιστικά σημαντική συσχέτιση των ενεργών καπνιστών με το DAS-28 score (**πίνακας 19**) και τον ακτινολογικό δείκτη Larsen (**πίνακας 20**) κατά την παρουσίαση των ασθενών.

Οι ασθενείς που παρουσιάστηκαν με περισσότερα από 20 pack-years καπνίσματος εμφάνισαν την ισχυρότερη συσχέτιση.

Για το DAS-28, αυτή η συσχέτιση παρατηρήθηκε εξίσου στους οροθετικούς και στους οροαρνητικούς ασθενείς, ενώ όσον αφορά τον δείκτη Larsen παρατηρήθηκε μόνο στους οροθετικούς ασθενείς.

**Πίνακας 19.** Συσχέτιση της βαρύτητας του καπνίσματος με τα ευρήματα 287 ασθενών με πρώιμη RA κατά τη διάγνωση (ανεξάρτητες μεταβλητές, φύλο, ηλικία, εκπαίδευση και κατανάλωση αλκοόλ)

Κατάσταση καπνίσματος	DAS-28 score OR (95% CI)		
	RF IgM θετικός	RF IgM αρνητικός	Όλοι οι ασθενείς
Μη καπνιστές	1	1	1
Καπνιστές	2,7 (1,6-3,8)	4,7 (2,9-6,4)	3,5 (2,6-4,4)
1-9 pack years	2,3 (1,0-3,6)	3,0 (1,3-4,7)	2,7 (1,7-3,7)
10-19 pack years	1,8 (0,5-3,1)	5,0 (2,5-7,5)	2,7 (1,6-3,7)
≥20 pack years	3,5 (2,1-4,9)	4,8 (2,2-7,4)	4,0 (2,9-5,1)

**Πίνακας 20.** Συσχέτιση της βαρύτητας του καπνίσματος με τα ευρήματα 287 ασθενών με πρώιμη RA κατά τη διάγνωση (ανεξάρτητες μεταβλητές, φύλο, ηλικία, εκπαίδευση και κατανάλωση αλκοόλ)

Κατάσταση καπνίσματος	Larsen score OR (95% CI)		
	RF IgM θετικός	RF IgM αρνητικός	Συνολικά
Μη καπνιστές	1	1	1
Καπνιστές	2,1 (1,1-3,1)	1,4 (0,1-2,7)	2,2 (1,5-3,0)
1-9 pack years	1,3 (0,1-2,5)	0,7 (0,1-2,6)	1,1 (0,3-2,0)
10-19 pack years	1,7 (0,5-2,9)	3,0 (1,1-5,0)	2,1 (1,1-3,1)
≥20 pack years	2,7 (1,4-4,0)	0,9 (0,1-2,3)	2,5 (1,6-3,5)

Η επίδραση της βαρύτητας του καπνίσματος στην ενεργότητα της RA, όπως αυτή εκφράζεται μέσω του DAS-28, αλλά και στη βαρύτητα της νόσου όπως αποτυπώνεται στο ακτινολογικό δείκτη Larsen, έγινε και για την παρουσία του IgA-RF.

Και σε αυτήν την ανάλυση, οι καπνιστές που είχαν κατανάλωση τσιγάρων μεγαλύτερη από 20 pack-years, εμφάνισαν τη μεγαλύτερη συσχέτιση τόσο για το



αυξημένο DAS-28 (**πίνακας 21**), όσο και για το υψηλότερο Larsen score (**πίνακας 22**).

**Πίνακας 21.** Συσχέτιση της βαρύτητας του καπνίσματος με τα ευρήματα 287 ασθενών με πρώιμη RA κατά τη διάγνωση (ανεξάρτητες μεταβλητές, φύλο, ηλικία, εκπαίδευση και κατανάλωση αλκοόλ)

Κατάσταση καπνίσματος	DAS-28 score OR (95% CI)		
	RF IgA θετικός	RF IgA αρνητικός	Συνολικά
Μη καπνιστές	1	1	1
Καπνιστές	2,2 (1,0-3,5)	3,4 (1,9-4,9)	3,5 (2,6-4,4)
1-9 pack years	2,4 (0,8-3,9)	2,5 (1,1-3,9)	2,7 (1,7-3,7)
10-19 pack years	1,8 (0,4-3,2)	2,9 (0,8-4,9)	2,7 (1,6-3,7)
≥20 pack years	2,6 (1,1-4,1)	4,3 (1,5-7,0)	4,0 (2,9-5,1)

**Πίνακας 22.** Συσχέτιση της βαρύτητας του καπνίσματος με τα ευρήματα 287 ασθενών με πρώιμη RA κατά τη διάγνωση (ανεξάρτητες μεταβλητές, φύλο, ηλικία, εκπαίδευση και κατανάλωση αλκοόλ)

Κατάσταση καπνίσματος	Larsen score OR (95% CI)		
	RF IgA θετικός	RF IgA αρνητικός	Συνολικά
Μη καπνιστές	1	1	1
Καπνιστές	1,9 (0,7-3,1)	0,8 (0,1-2,0)	2,2 (1,5-3,0)
1-9 pack years	1,3 (0,1-2,7)	0,9 (0,1-2,1)	1,1 (0,3-2,0)
10-19 pack years	1,6 (0,3-2,9)	1,8 (0,1-3,6)	2,1 (1,1-3,1)
≥20 pack years	2,2 (0,8-3,6)	0,2 (0,1-2,1)	2,5 (1,6-3,5)

Δεν παρατηρήθηκε καμία ανεξάρτητη συσχέτιση της κατανάλωσης αλκοόλ ή του επιπέδου εκπαίδευσης με τις παραπάνω μετρήσεις.

Ο **πίνακας 23**, παρουσιάζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης με λογιστική παλινδρόμηση κατά το τέλος της μελέτης, με ανεξάρτητη μεταβλητή το φύλο, την ηλικία, τη διάρκεια παρακολούθησης και την παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα.



**Πίνακας 23.** Συσχέτιση της βαρύτητας του καπνίσματος με τη κλινική έκβαση 287 ασθενών με πρώιμη ΡΑ κατά τέλος της μελέτης (ανεξάρτητες μεταβλητές, φύλο, ηλικία και διάρκεια παρακολούθησης)

Κατάσταση καπνίσματος	DAS-28 score OR (95% CI)	Larsen score OR (95% CI)	Οζίδια OR (95% CI)
Μη καπνιστές	1	1	1
Καπνιστές	0,9 (0,1-1,6)	1,2 (0,3-2,0)	8,1 (2,9-22,9)
1-9 pack years	0,8 (0,1-1,7)	0,4 (0,2-1,4)	1,7 (0,4-7,5)
10-19 pack years	0,4 (0,1-1,3)	0,8 (0,1-2,0)	5,9 (1,6-22,3)
≥20 pack years	1,1 (0,2-2,0)	1,8 (0,7-2,9)	13,1 (3,8-45,1)

Υπάρχει μια σημαντική συσχέτιση του καπνίσματος με το DAS-28, τον δείκτη Larsen και τα ρευματοειδή οζίδια. Αυτή η σχέση είναι ισχυρότερη για ασθενείς που εμφανίζονται με 20 ή περισσότερα pack-years καπνίσματος.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

---

Η ΡΑ, είναι μια συστηματική, αυτοάνοση και φλεγμονώδης νόσος αγνώστου αιτιολογίας, η οποία προσβάλλει τον αρθρικό υμένα, το χόνδρο και το υποχόνδριο οστό των διαρθρώσεων. Η χρονιότητα της φλεγμονής έχει ως αποτέλεσμα την προοδευτική καταστροφή της άρθρωσης και τη λειτουργική ανικανότητα του ασθενούς.

Όσον αφορά την επίπτωση και τον επιπολασμό της νόσου μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών, έχει παρατηρηθεί ότι παρουσιάζεται σημαντική ποικιλία των μεγεθών αυτών στις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες. Πάντως φαίνεται ότι τις τελευταίες δεκαετίες υπάρχει μια σχετική πτώση της παρουσίας της νόσου<sup>382</sup>.

Αν και το αίτιο της νόσου παραμένει άγνωστο, θεωρείται ότι στην παθογένεια της νόσου εμπλέκονται πολλοί παράγοντες, όπως γενετικοί, ορμονικοί και περιβαλλοντικοί. Ένας περιβαλλοντικός παράγοντας, η επίδραση του οποίου στη νόσο ερευνάται τα τελευταία χρόνια είναι και το κάπνισμα.

Η συσχέτιση του καπνίσματος με την παθογένεια και την πορεία διαφόρων νοσημάτων άρχισε από τη δεκαετία του 1950, όταν ο R Doll και οι συνεργάτες του συσχέτισαν το κάπνισμα με την ανάπτυξη καρκίνου των πνευμόνων<sup>281</sup>, από το τότε μέχρι σήμερα, το κάπνισμα συσχετίστηκε θετικά με την εμφάνιση και την κακή πρόγνωση πολλών νοσημάτων, κυρίως καρδιαγγειακών και διαφόρων τύπων καρκίνου. Ανάμεσα στα νοσήματα που ερευνήθηκαν για πιθανή συσχέτιση με το κάπνισμα ήταν και τα αυτοάνοσα, με κύριο εκπρόσωπο τη ΡΑ.

Ένας σημαντικός αριθμός μελετών υπέθεσαν ότι το κάπνισμα είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της ΡΑ. Ορισμένοι ερευνητές έδωσαν αποδείξεις για την επίδραση του καπνίσματος στην έκβαση της νόσου, ενώ

πρόσφατες μελέτες υποθέτουν ότι το βαρύ κάπνισμα επηρεάζει τη συνολική βαρύτητα της ΡΑ.

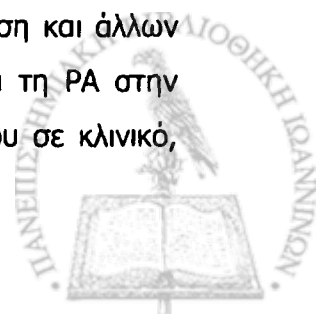
Επίσης είναι γνωστό ότι το κάπνισμα έχει σημαντικές δράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα και στις ορμόνες του φύλου, που με τη σειρά τους επηρεάζουν την ενεργότητα της ΡΑ.

Μελέτες που αφορούσαν το γενικό πληθυσμό, έδειξαν ότι οι καπνιστές έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να είναι θετικοί για την παρουσία RF. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και μελέτες που αφορούσαν ασθενείς με ΡΑ. Η συσχέτιση όμως, μεταξύ του καπνίσματος και της φλεγμονής των αρθρώσεων παραμένει αδιευκρίνιστη. Τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών που προσπάθησαν να ερευνήσουν την επίδραση του καπνίσματος στην αρθρική προσβολή της ΡΑ, είναι αλληλοσυγκρουόμενα. Όσον αφορά τις εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου, προηγούμενες μελέτες υποθέτουν ότι οι καπνιστές είναι πιθανότερο να εμφανίσουν ρευματοειδή οζίδια, ρευματοειδή αγγειίτιδα, καθώς και διάμεση πνευμονική νόσο<sup>300,301</sup>.

Επίσης και διάφοροι άλλοι παράγοντες εμπλέκονται σε μια μελέτη που αφορά τη συσχέτιση του καπνίσματος με την βαρύτητα της ΡΑ. Έτσι οι καπνιστές είναι πιθανότερο να είναι άνδρες και ηλικιακά νεότεροι από τους μη καπνιστές. Από την άλλη μεριά, η ηλικία και το φύλο φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητοι παράγοντες για τη βαρύτητα της νόσου<sup>47,265</sup>. Επίσης διάφοροι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες, όπως και χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής των καπνιστών μπορεί να επηρεάζουν τη βαρύτητα της ΡΑ. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν τη κατανάλωση αλκοόλ και καφέ, τη φυσική δραστηριότητα, τη διαίτα, το μορφωτικό επίπεδο και τη κοινωνική τάξη<sup>290,292,293</sup>.

Επιπλέον έχει υποθεθεί ότι η επίδραση του καπνίσματος στην ενεργότητα, βαρύτητα και έκβαση της νόσου πιθανόν να είναι διαφορετική στην πρώιμη και στην εγκατεστημένη ΡΑ<sup>301,339</sup>.

Σε αυτή τη μελέτη έγινε προσπάθεια να ερευνηθεί η επίδραση του καπνίσματος στην ενεργότητα και βαρύτητα της ΡΑ, σε μια ομάδα ασθενών με πρώιμη νόσο. Οι ασθενείς της μελέτης μας ήταν κάτοικοι του ίδιου γεωγραφικού διαμερίσματος και της ίδιας εθνικής καταγωγής. Αυτό σημαίνει ότι εκτίθενται περίπου στους ίδιους περιβαλλοντικούς παράγοντες και έχουν παρόμοια επίδραση γενετικών παραγόντων. Με αυτόν τον τρόπο ελαχιστοποιούνται οι πιθανότητες για την επίδραση και άλλων παραγόντων στην έκβαση της νόσου, καθώς παλαιότερες μελέτες για τη ΡΑ στην Ελλάδα, αποκάλυψαν ότι υπάρχουν διαφορές στην έκφραση της νόσου σε κλινικό,



ορολογικό και γενετικό επίπεδο<sup>37,114,119,383</sup>, μεταξύ των Ελλήνων και άλλων Βορειοευρωπαίων<sup>384</sup>.

Οι ασθενείς της μελέτης διαιρέθηκαν σε καπνιστές, μη καπνιστές και πρώην καπνιστές. Οι καπνιστές ασθενείς με PA στη μελέτη μας είναι κυρίως άνδρες. Αυτό εν μέρει εξηγείται από το γεγονός ότι και διεθνώς οι καπνιστές κυρίως είναι άνδρες<sup>372</sup>, αλλά και από το ότι η Βορειοδυτική Ελλάδα είναι μια συντηρητική αγροτική επαρχία και το κάπνισμα δεν συνηθίζεται μεταξύ των γυναικών κυρίως μέσης και προχωρημένης ηλικίας. Από την άλλη πλευρά, για τους παραπάνω κοινωνικούς λόγους, είναι πολύ πιθανό ορισμένες γυναίκες καπνίστριες να μην έδωσαν ακριβές ιστορικό για τη συνήθεια αυτή.

Η μέση ηλικία έναρξης της νόσου στους καπνιστές βρέθηκε να είναι  $52 \pm 13,3$  χρόνια, έναντι  $56,6 \pm 17$  χρόνια των μη καπνιστών και  $59,6 \pm 13$  χρόνια των πρώην καπνιστών. Φαίνεται δηλαδή ότι οι καπνιστές εμφανίζουν τη νόσο σε μικρότερη ηλικία ( $p < 0,001$ ).

Από τους υπόλοιπους δημογραφικούς παράγοντες, φαίνεται ότι οι καπνιστές ασθενείς έχουν υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο ( $p < 0,001$ ), ενώ καταναλώνουν περισσότερο αλκοόλ από ότι οι πρώην και οι μη καπνιστές ( $p < 0,001$ ).

Όσον αφορά το ανοσολογικό προφίλ των ασθενών, διαπιστώσαμε ότι οι καπνιστές είναι σε σημαντικό βαθμό θετικοί στην παρουσία του RF, πράγμα που έχει αναφερθεί και σε πολλές άλλες μελέτες. Η οροθετικότητα αφορά τόσο τον IgM όσο και τον IgA ισότυπο και η παρατήρηση αυτή είναι σε συμφωνία με την αντίστοιχη του Masdottir. Έτσι στη μελέτη μας βρέθηκε ότι το 84,1% των καπνιστών ήταν θετικοί για IgM-RF, έναντι 32,6% των μη καπνιστών και 57,1% των πρώην καπνιστών ( $p < 0,001$ ). Αντίστοιχα και για την παρουσία θετικού IgA-RF, βρέθηκε ότι το 85,4% των καπνιστών ήταν θετικοί στην παρουσία του παραπάνω ισότυπου, έναντι 18,5% των μη καπνιστών και 28,6% των πρώην καπνιστών ( $p < 0,001$ ).

Στον κλινικό και εργαστηριακό τομέα, διαπιστώσαμε ότι οι καπνιστές παρουσιάζονται κατά τη διάγνωση της νόσου με βαρύτερη κλινική εικόνα και υψηλότερους δείκτες φλεγμονής. Επειδή ένα από τα κριτήρια εισόδου των ασθενών στη μελέτη ήταν η απουσία λήψης αγωγής για τη νόσο, πλην των ΜΣΑΦ, η σύγκριση των ομάδων έγινε χωρίς τη συμμετοχή του παράγοντα θεραπεία. Η βαρύτερη κλινική εικόνα προκύπτει από το γεγονός ότι οι καπνιστές εμφανίσθηκαν με περισσότερες επώδυνες ( $p < 0,001$ ) και οίδηματώδεις αρθρώσεις ( $p < 0,001$ ), ενώ εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα TKE ( $p < 0,001$ ) και CRP ( $p < 0,001$ ). Υπολογίζοντας το DAS-28, διαπιστώθηκε ότι οι καπνιστές ασθενείς με PA, είχαν πιο ενεργή νόσο από τους μη

καπνιστές. Συγκεκριμένα οι καπνιστές παρουσιάσθηκαν κατά τη διάγνωση της νόσου με μέσο DAS-28  $6,82 \pm 0,74$ , έναντι  $5,42 \pm 0,74$  των μη καπνιστών και  $5,97 \pm 0,96$  των πρώην καπνιστών ( $p < 0,001$ ). Η ανάλυση των δεδομένων με λογιστική παλινδρόμηση, έχοντας ανεξάρτητες μεταβλητές το φύλο, την ηλικία, την εκπαίδευση, την κατανάλωση αλκοόλ και τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών έδειξε παρόμοια αποτελέσματα. Οι καπνιστές είχαν μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο να παρουσιασθούν με περισσότερες από 6 επώδυνες αρθρώσεις (OR 8,42 και  $p < 0,05$ ) και περισσότερες από 6 οίδηματώδεις αρθρώσεις (OR 11,50 και  $p < 0,001$ ) από ότι οι μη καπνιστές. Επίσης, όσον αφορά τους δείκτες φλεγμονής, οι καπνιστές παρουσίασαν μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο να έχουν θετική CRP (OR 12,36 και  $p < 0,001$ ) καθώς υψηλότερη ΤΚΕ (OR 5,58 και  $P < 0,001$ ).

Η ανάλυση των παραπάνω δεδομένων κατά το τέλος της μελέτης έδειξε ότι πάλι οι καπνιστές εμφανίσθηκαν με βαρύτερη και ενεργότερη νόσο σε σχέση με τους πρώην και τους μη καπνιστές. Οι καπνιστές παρουσίασαν περισσότερες επώδυνες ( $p < 0,001$ ) και περισσότερες οίδηματώδεις αρθρώσεις ( $p < 0,001$ ), ενώ όσον αφορά τους δείκτες φλεγμονής, αν και εμφανίσθηκαν με υψηλότερη CRP ( $p < 0,001$ ), δεν παρατηρήθηκε το ίδιο και στην ΤΚΕ. Η μέτρηση της ενεργότητας της νόσου με το DAS-28, έδειξε πάλι υπεροχή των καπνιστών έναντι των άλλων ομάδων. Ο μέσος όρος του DAS-28 στους καπνιστές ήταν  $4,37 \pm 1,13$ , ενώ το αντίστοιχο στους μη καπνιστές ήταν  $3,46 \pm 1,13$  και στους πρώην καπνιστές  $3,64 \pm 1,41$  ( $p < 0,001$ ). Η ανάλυση των δεδομένων με λογιστική παλινδρόμηση έχοντας ως ανεξάρτητες μεταβλητές το φύλο, την ηλικία, το επίπεδο εκπαίδευσης, την κατανάλωση αλκοόλ και τη διάρκεια παρακολούθησης, έδειξε ότι οι καπνιστές είχαν μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο (OR 4,77 και  $p < 0,001$ ) σε σχέση με τους μη καπνιστές, να παρουσιασθούν στο τέλος της μελέτης με ενεργή νόσο (DAS-28  $> 3,1$ ).

Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η ανάλυση των ασθενών ως προς την ακτινολογική εκτίμηση κατά Larsen. Τόσο κατά τη διάγνωση της νόσου, όσο και κατά το τέλος της μελέτης, οι καπνιστές παρουσίασαν υψηλότερο Larsen-score σε σχέση με τους πρώην και τους μη καπνιστές ( $p < 0,001$ ). Θα πρέπει βεβαίως να τονισθεί το γεγονός ότι η μέτρηση του ακτινολογικού Larsen-score αφορούσε για πρακτικούς λόγους, μόνο τα άκρα χέρια. Πιστεύουμε όμως ότι το γεγονός αυτό δεν επηρεάζει τη στατιστική ανάλυση, καθόσον σε σημαντικό βαθμό οι ακτινολογικές βλάβες των άκρων χεριών αντανακλούν και την βαρύτητα των βλαβών στα άκρα πόδια, ενώ συνήθως και οι πρώιμες ακτινολογικές βλάβες εμφανίζονται στα άκρα χέρια.

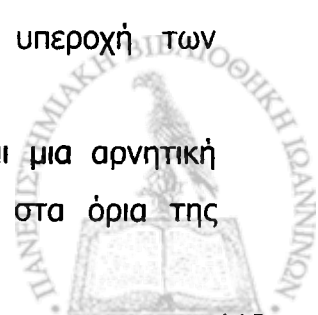


Τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης, συνηγορούν ότι το κάπνισμα συσχετίζεται με αυξημένη ενεργότητα της νόσου και περισσότερες ακτινολογικές βλάβες, σε μια ομάδα Ελλήνων ασθενών. Αυτή η συσχέτιση είναι ανεξάρτητη από πιθανούς άλλους παράγοντες, όπως το φύλο, η ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο και η λήψη αλκοόλ. Τα αποτελέσματά μας, είναι παρόμοια με αυτά που αναφέρονται από τους Saag, Wolfe και Masdottir, οι οποίοι αναφέρουν ότι οι καπνιστές έχουν μεγαλύτερες ακτινολογικές βλάβες<sup>300,305,354</sup> και διαφέρουν από αυτά της Harrison, η οποία αναφέρει χαμηλότερες ακτινολογικές βλάβες στους μακροχρόνιους καπνιστές. Θα πρέπει βεβαίως να τονισθεί ότι μελέτη της Harrison αφορά ασθενείς με πρώιμη πολυαρθρίτιδα, αλλά δεν έχουν όλοι ρευματοειδή αρθρίτιδα<sup>301</sup>.

Οι καπνιστές ασθενείς στην παρούσα μελέτη, φαίνεται ότι εμφανίζουν συχνότερα εξωαρθρικές εκδηλώσεις, πράγμα αναμενόμενο λόγω της περισσότερο ενεργούς νόσου. Η συχνότερη εξωαρθρική εκδήλωση που παρατηρείται στους καπνιστές είναι η παρουσία ρευματοειδών οζιδίων. Το 40,2% των καπνιστών εμφάνισε ρευματοειδή οζίδια, έναντι μόνο του 4,9% των μη καπνιστών και του 4,1% των πρώην καπνιστών ( $p < 0,001$ ). Αυτή η παρατήρηση έρχεται σε συμφωνία με τις περισσότερες μελέτες που ασχολούνται με την επίδραση του καπνίσματος στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι οι καπνιστές είναι σε σημαντικό βαθμό θετικοί στην παρουσία του ρευματοειδούς παράγοντα. Ο σχετικός κίνδυνος να εμφανίσει ένας καπνιστής ρευματοειδή οζίδια σε σχέση με τους μη καπνιστές βρέθηκε πολύ αυξημένος OR 8,1 (με CI 95%) και αυξάνει περισσότερο με την αύξηση του αριθμού των καταναλισκομένων τσιγάρων. Έτσι για ασθενείς με 1-9 pack-years ο σχετικός κίνδυνος (OR με CI 95%) είναι μόνο 1,7, για να γίνει OR (με CI 95%) 5,9 ασθενείς με 10-19 pack-years και να φθάσει το 13,1 σε ασθενείς με περισσότερα από 20 pack-years.

Το φαινόμενο Raynaud δεν φαίνεται να συσχετίζεται με το κάπνισμα και αυτό έχει παρατηρηθεί και σε παλαιότερη μελέτη, ενώ παρόμοια μη στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρείται και στην αναιμία χρόνιας νόσου. Οι καπνιστές αν και σε μεγαλύτερο ποσοστό εμφανίζουν αγγειίτιδα δέρματος (6,1%), σε σχέση με τους μη καπνιστές (1,6%), εντούτοις αυτό δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικό, πιθανόν λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών που εμφάνισαν την παραπάνω εξωαρθρική εκδήλωση. Προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει υπεροχή των καπνιστών στην εμφάνιση αγγειίτιδας δέρματος.

Όσον αφορά το δευτεροπαθές σύνδρομο Sjogren, διαπιστώνεται μια αρνητική συσχέτιση με τη συνήθεια του καπνίσματος, η οποία βρίσκεται στα όρια της



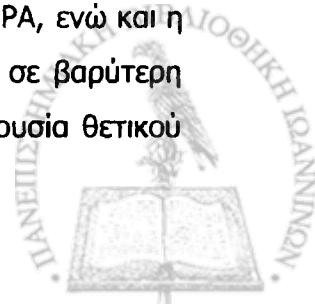
στατιστικής σημαντικότητας. Αυτή η αρνητική συσχέτιση, έχει ανακοινωθεί σε προηγούμενη μελέτη από τον Manthorpe, ο οποίος διαπίστωσε χαμηλότερο εστιακό αποτέλεσμα (focus-score) σε βιοψίες χείλους καπνιστών ασθενών με σύνδρομο Sjogren.

Προηγούμενες μελέτες υπέθεσαν ότι ενεργότητα και η βαρύτητα της νόσου δεν επηρεάζεται από το κάπνισμα αφ' εαυτού, αλλά από τη βαρύτητα του καπνίσματος. Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι η βαρύτητα του καπνίσματος επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό την ενεργότητα, τη βαρύτητα, αλλά και την παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων στους καπνιστές ασθενείς με πρώιμη RA. Έτσι βρέθηκε ότι οι βαρείς καπνιστές (pack-years > 20) έχουν μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο από ότι οι υπόλοιποι καπνιστές να εμφανίσουν ενεργό DAS-28, OR 4 (με 95% CI) και υψηλότερο ακτινολογικό δείκτη κατά Larsen, OR 2,5 (με 95% CI). Η αύξηση αυτή του σχετικού κινδύνου για τις παραπάνω καταστάσεις παρατηρείται τόσο στους θετικούς για την παρουσία RF, όσο και στους αρνητικούς για την παρουσία RF ασθενείς με πρώιμη νόσο.

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι παρόμοια με τα αντίστοιχα των Saag, Wolfe και Masdottir και διαφέρουν από τα αντίστοιχα της Harrison. Βεβαίως πρέπει να αναφερθεί ότι οι παραπάνω δημοσιευθείσες μελέτες παρουσιάζουν αρκετές μεθοδολογικές διαφορές, σαν αποτέλεσμα της συλλογής των δεδομένων, των παραμέτρων που μελετήθηκαν, της επιλογής των ασθενών και της στατιστικής ανάλυσης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δυσκολία της ερμηνείας των αποτελεσμάτων και της μεταξύ τους σύγκρισης<sup>339</sup>.

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το κάπνισμα θα μπορούσε να επηρεάσει την ενεργότητα και τη σοβαρότητα της RA, προς το παρόν είναι ασαφής. Θα μπορούσε να υποθεθεί μια άμεση επίδραση στην παθογένεια και την μετέπειτα εξέλιξη της νόσου μέσω της εισαγωγής ή της αυξημένης παραγωγής του RF, όπως και μέσω ενεργοποίησης του ανοσολογικού συστήματος.

Πραγματικά, σε μελέτες πληθυσμού ατόμων χωρίς RA, το κάπνισμα συσχετίστηκε με την παραγωγή RF. Παρομοίως, μελέτες που αφορούσαν ασθενείς με RA, διαπίστωσαν ότι οι καπνιστές είναι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό οροθετικοί. Αυτή η συσχέτιση είναι εντονότερη για την παρουσία του εκκριτικού IgA-RF ισοτύπου<sup>319</sup>. Από την άλλη πλευρά, αρκετές μελέτες έδειξαν ότι ο RF είναι ένας μείζων παράγοντας για την αυξημένη παρουσία ακτινολογικών διαβρώσεων σε ασθενείς με RA, ενώ και η συνδυασμένη παρουσία των IgM-RF και IgA-RF ισοτύπων προδιαθέτει σε βαρύτερη και ενεργότερη νόσο<sup>386</sup>. Στους ασθενείς της παρούσας μελέτης, η παρουσία θετικού



RF ήταν όπως θα αναμενόταν άλλωστε συχνότερη μεταξύ των καπνιστών και ιδιαίτερα αυτή του IgA ιστοτύπου. Επίσης το υψηλό αποτέλεσμα του DAS-28, συσχετίστηκε με τη βαρύτητα του καπνίσματος τόσο στους οροθετικούς, όσο και στους οροαρνητικούς ασθενείς. Αυτό το εύρημα θα μπορούσε να οφείλεται στο γεγονός ότι το κάπνισμα είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την πρόκληση δυσλειτουργίας στο ανοσοποιητικό σύστημα, προκαλώντας ανωμαλίες στα T-λεμφοκύτταρα<sup>333</sup>, ελάττωση των κυττάρων φυσικών φονέων (NK cells)<sup>387</sup>, και μεταβολές της κυτταρικής ανοσίας<sup>388</sup>.

Άλλος πιθανός τρόπος επίδρασης του καπνίσματος στην παθογένεια και τη βαρύτητα της RA, ίσως είναι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο p53, η προκαλούμενη από αυτό δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων και η επίδρασή του στην αύξηση της έκφρασης του μορίου CD40L<sup>319</sup>.

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε δεδομένα που αφορούσαν τα κλινικά, εργαστηριακά, δημογραφικά και προσωπικά χαρακτηριστικά, τα οποία αντλήσαμε από τους ιατρικούς φακέλους της Ρευματολογικής Κλινικής του ΠΠΓΝΙ. Η ανάλυση των δεδομένων, αφορούσε μόνο κατά την είσοδο των ασθενών στη μελέτη και κατά την τελευταία επίσκεψή τους στην κλινική. Η μεθοδολογία αυτή βάζει κάποιους περιορισμούς στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Πάντως όλοι οι ασθενείς που σύμπεριλήφθηκαν στη μελέτη είχαν μια επίσκεψη με πλήρη φυσική και εργαστηριακή εκτίμηση κατά τη διάρκεια του 2002, η οποία θεωρήθηκε και το τέλος της μελέτης των ασθενών. Μόνο έξι ασθενείς δεν μετείχαν σε αυτή τη τελευταία επίσκεψη. Επιπρόσθετα, όλοι οι ασθενείς που παρακολουθούνται στη κλινική έχουν μια πλήρη κλινική και εργαστηριακή εκτίμηση κατά την προσέλευσή τους, η οποία ακολουθεί συγκεκριμένο πρωτόκολλο. Συνεπεία των ανωτέρω εκτιμάται ότι τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για την παραπάνω μελέτη είναι αξιόπιστα.

Άλλο ένα μεθοδολογικό θέμα που ανέκυψε, σχετίζεται με τον καθορισμό της κατάστασης και της βαρύτητας του καπνίσματος. Για τον καθορισμό των καπνιστών χρησιμοποιήθηκε ερωτηματολόγιο που χορηγήθηκε σε κάθε έναν ασθενή. Το ερωτηματολόγιο αυτό απαντήθηκε κατά την είσοδο των ασθενών στη μελέτη και κατά την τελευταία επίσκεψη. Δεν γνωρίζουμε σε πιο βαθμό τα στοιχεία που αντλήθηκαν είναι ολοκληρωμένα. Επιπρόσθετα δεν έχουμε πληροφορίες για την κατάσταση της συνήθειας του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, ενώ δεν ελήφθησαν υπόψη τυχόν διακοπές καπνίσματος για μικρό χρονικό διάστημα. Θεωρούμε πάντως ότι η προσέγγιση της κατάστασης του καπνίσματος έδωσε σχετικά αξιόπιστα δεδομένα.



Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι σε ασθενείς με πρώιμη ΡΑ, το κάπνισμα τσιγάρων συσχετίζεται με αυξημένη ενεργότητα της νόσου και μεγαλύτερες ακτινολογικές βλάβες, ανεξάρτητα από την παρουσία αρκετών πιθανών συμπαραγόντων και παρά την πρώιμη έναρξη της θεραπευτικής αγωγής.

Θα πρέπει να επανεκτιμηθεί, εάν αυτή η επίδραση του καπνίσματος που παρατηρήθηκε στην ομάδα των ασθενών μας θα εξακολουθήσει να υπάρχει και στο μέλλον.

Είναι ανάγκη να γίνουν περισσότερες πρόδρομες μελέτες, προκειμένου να θεμελιωθεί η συσχέτιση του καπνίσματος με τη βαρύτητα και την ενεργότητα της ΡΑ, ενώ πολύ δουλειά ακόμη χρειάζεται πάνω στην επίδραση του καπνίσματος στο ανοσοποιητικό σύστημα.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

---

1. Οι καπνιστές εμφανίζουν τη νόσο σε μικρότερη ηλικία από ότι οι πρώην και οι μη καπνιστές.
2. Οι καπνιστές παρουσιάζονται κατά τη διάγνωση με περισσότερο ενεργή νόσο, από ότι οι πρώην και μη καπνιστές. Η ενεργότητα αυτή της νόσου, εκφράζεται από τις περισσότερες επώδυνες και οίδηματώδεις αρθρώσεις που εμφανίζουν οι καπνιστές, από τους υψηλότερους δείκτες φλεγμονής (CRP και ΤΚΕ) και από το μεγαλύτερο αποτέλεσμα στο DAS-28.
3. Κατά τη διάγνωση, οι καπνιστές ασθενείς με πρώιμη ΡΑ, παρουσιάζονται με μεγαλύτερο ακτινολογικό Larsen-score, που υποδηλώνει και βαρύτερη νόσο σε σχέση με τους πρώην και μη καπνιστές.
4. Παρόλη την πρώιμη έναρξη της θεραπευτικής αγωγής, οι καπνιστές συνεχίζουν να εμφανίζουν κατά την εξέλιξη της νόσου, βαρύτερη και περισσότερο ενεργό ΡΑ.
5. Η παρουσία θετικού ρευματοειδούς παράγοντα τόσο της τάξης της IgM, όσο και της τάξης της IgA ανοσοσφαιρίνης είναι συχνότερη στους καπνιστές ασθενείς με πρώιμη ΡΑ. Η συνδυασμένη παρουσία των παραπάνω δύο ισοτύπων είναι κακός προγνωστικός δείκτης για τη νόσο.
6. Η συχνότερη παρουσία του ρευματοειδούς παράγοντα, καθώς και των άλλων αυτοαντισωμάτων στους καπνιστές πιθανόν υποδηλώνει αυξημένη επίδραση του καπνίσματος στη λειτουργία των Β κυττάρων. Επιπλέον η ιδιαίτερα σημαντική αύξηση στους καπνιστές του ισοτύπου IgA-RF, μιας εκκριτικής ανοσοσφαιρίνης πιθανόν να υποδηλώνει ότι το κάπνισμα δρα ως χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός στο βλεννογόνο του αναπνευστικού συστήματος.
7. Οι καπνιστές ασθενείς με πρώιμη ΡΑ, εμφανίζουν συχνότερα υποδόρια ρευματοειδή οζίδια, που μπορεί να εξηγηθεί από τη συχνότερη εμφάνιση του ρευματοειδούς παράγοντα στους παραπάνω ασθενείς.
8. Η αυξημένη ενεργότητα και βαρύτητα της ΡΑ, εξαρτάται όχι μόνο από την συνήθεια του καπνίσματος αλλά και από τη βαρύτητά του. Βαρείς καπνιστές

(με κατανάλωση μεγαλύτερη των 20 pack-years), παρουσιάζουν υψηλότερο DAS-28 και μεγαλύτερο ακτινολογικό Larsen-score, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι του ρευματοειδούς παράγοντα.

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μέρος της μελέτης EULAR, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα. Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα. Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα.

Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα. Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα. Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα.

Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα. Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα. Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα.

Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα. Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα. Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα.

Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα. Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα. Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα.

Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα. Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα. Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα.

Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα. Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα. Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα.

Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα. Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα. Η μελέτη EULAR είναι μια μελέτη παρακολούθησης, η οποία διεξάγεται σε 10 κέντρα στην Ελλάδα.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

---

Η ΡΑ είναι μια χρόνια, συστηματική, φλεγμονώδης και αυτοάνοση νόσος, άγνωστης αιτιολογίας, η οποία προσβάλλει περίπου το 1% του πληθυσμού των ενηλίκων. Κύριο όργανο στόχος της νόσου είναι ο αρθρικός υμένας των διαρθρώσεων. Η χρονίζουσα φλεγμονή οδηγεί σε διάβρωση του αρθρικού χόνδρου και του γειτονικού υποχόνδριου οστού με αποτέλεσμα τη σταδιακή καταστροφή της άρθρωσης και της λειτουργικής ανικανότητας των ασθενών.

Η προοδευτική καταστροφή των αρθρώσεων, η παράλληλη εμφάνιση εξωαρθρικών εκδηλώσεων και οι διάφορες παρενέργειες της θεραπευτικής αγωγής, οδηγούν σε αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών με ΡΑ.

Αν και το αίτιο της ΡΑ παραμένει αδιευκρίνιστο, η νόσος θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα συνδυασμένης επίδρασης πολλών παραγόντων, γενετικών, ορμονικών και περιβαλλοντικών. Ένας περιβαλλοντικός παράγοντας που ενδέχεται να επιδρά στην παθογένεια και την εξέλιξη της νόσου είναι και η συνήθεια του καπνίσματος.

Από πολλά χρόνια το κάπνισμα τσιγάρων έχει αναγνωρισθεί ως σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και καρκίνου του πνεύμονα. Μόλις πρόσφατα όμως το κάπνισμα άρχισε να μελετάται ως πιθανό αίτιο εμφάνισης ΡΑ και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων. Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν προτείνει το κάπνισμα ως παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΡΑ, ιδιαίτερα στους άνδρες. Επίσης η συνήθεια του καπνίσματος τσιγάρων συσχετίζεται με την εμφάνιση θετικού ρευματοειδούς παράγοντα τόσο ανάμεσα στο γενικό πληθυσμό, όσο και μεταξύ των ασθενών με ΡΑ. Η επίδραση όμως του καπνίσματος στην αρθρική προσβολή, δεν έχει μελετηθεί αρκετά και οι ήδη υπάρχουσες μελέτες παρουσιάζουν αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα.

Η παρούσα μελέτη προσπαθεί να διερευνήσει την επίδραση του καπνίσματος τσιγάρων στην ενεργότητα και τη βαρύτητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε μια

ομάδα Ελλήνων ασθενών, τόσο κατά τη διάγνωση της νόσου, όσο και κατά την εξέλιξή της.

Στη μελέτη πήραν μέρος 298 διαδοχικοί ασθενείς που ήταν κάτοικοι της ΒΔ Ελλάδας και πληρούσαν το κριτήριο κατάταξης για τη RA του 1987, από το ACR. Οι ασθενείς που ελέγχθηκαν δεν είχαν λάβει κορτιζόνη ή άλλη θεραπευτική αγωγή πριν τη προσέλευση στα ΕΙ της Ρευματολογικής Κλινικής του ΠΠΓΝΙ. Σε όλους τους ασθενείς κατά την πρώτη επίσκεψη έγινε πλήρης κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος, ακτινολογικός έλεγχος των άκρων χεριών και συμπληρώθηκαν τα προσωπικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά τους. Για τον υπολογισμό της ενεργότητας της νόσου χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης DAS-28.

Οι ασθενείς τέθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με κάποιο DMARD, στα πλαίσια προκαθορισμένου θεραπευτικού πρωτοκόλλου και παρακολουθούνταν ως εξωτερικοί ασθενείς της Ρευματολογικής Κλινικής κατά τακτά χρονικά διαστήματα.

Τέλος της μελέτης θεωρήθηκε ο Δεκέμβριος του 2002 και τη μελέτη θεωρήθηκε ότι συμπλήρωσαν, όσοι ασθενείς είχαν μια τελευταία επίσκεψη κατά τη διάρκεια του ίδιου έτους. Έξι ασθενείς δεν εμφανίστηκαν στα ΕΙ κατά το διάστημα αυτό και βγήκαν από τη μελέτη. Σε όσους ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη, έγινε επανεκτίμηση των παραπάνω παραγόντων και αναλύθηκαν τα δεδομένα με βάση τη συνήθεια του καπνίσματος.

Παρατηρήθηκε ότι οι καπνιστές εμφανίζουν τη νόσο σε μικρότερη ηλικία από τους πρώην και τους μη καπνιστές.

Οι καπνιστές εμφανίζουν σε μεγαλύτερα ποσοστά θετικό RF, τόσο του IgM όσο και του IgA ισotyπου.

Επίσης οι καπνιστές παρουσιάζονται κατά τη διάγνωση με περισσότερο ενεργή νόσο, καθόσον εμφανίζουν περισσότερες επώδυνες και οιδηματώδεις αρθρώσεις, υψηλότερες τιμές TKE και CRP, ενώ και ο δείκτης ενεργότητας της νόσου DAS-28 είναι σαφώς μεγαλύτερος των υπολοίπων ασθενών. Παρά την πρώιμη έναρξη της θεραπευτικής αγωγής οι καπνιστές εμφανίζουν και κατά την εξέλιξη της νόσου υψηλότερες τιμές του δείκτη DAS-28, υποδηλώνοντας πιο ενεργή νόσο από τους μη καπνιστές.

Υψηλότερα αποτελέσματα εμφανίζουν οι καπνιστές και στο ακτινολογικό Larsen-score, ενώ εμφανίζουν συχνότερα και υποδόρια ρευματοειδή οζύδια. Οι μεγαλύτερες ακτινολογικές βλάβες και οι συχνότερες εξωαρθρικές εκδηλώσεις συνηγορούν υπέρ βαρύτερης μορφής RA στην ομάδα αυτή των ασθενών.



Η αυξημένη ενεργότητα και βαρύτητα της ΡΑ που παρατηρείται στους καπνιστές ασθενείς με πρώιμη νόσο είναι ανεξάρτητες από την οροθετικότητα των ασθενών, ενώ επηρεάζονται περισσότερο από τη βαρύτητα του καπνίσματος.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συνηγορούν, ότι στους ασθενείς με πρώιμη ΡΑ, το κάπνισμα τσιγάρων συσχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα της νόσου και μεγαλύτερες ακτινολογικές βλάβες, ανεξάρτητα από την παρουσία και άλλων πιθανών συμπαραγόντων και παρά την πρώιμη έναρξη της θεραπευτικής αγωγής.

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

**THE INFLUENCE OF CIGARETTE SMOKING ON ACTIVITY  
AND SEVERITY OF EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS**

NIKOLAOS G. PAPADOPOULOS, MD  
RHEUMATOLOGIST

IOANNINA 2006



## SUMMARY

---

Rheumatoid arthritis is a chronic, systemic, inflammatory and autoimmune disease of unknown etiology, which affects approximately 1% of the adult population. The main target organ is the synovium of the diarthrodial joints. Chronic inflammation of the synovial lining, causes erosions in articular cartilage and in subchondral bone, which leads to joint destruction and to functional disability of the patients.

Subsequent joint destruction, the presentation of numerous extraarticular manifestations, and the side effects of disease's medications, may cause to altered morbidity and mortality of rheumatoid arthritis patients.

Even the causative factor remains unknown, rheumatoid arthritis is considered as a multifactorial disease, and results from the interaction of genetic, hormonal, and environmental factors. Cigarette smoking is an environmental factor, which seems to contribute in disease's pathogenesis and course.

From many years smoking has been considered as an important etiological factor to the development of cardiovascular disease and lung cancer. Only recently cigarette smoking became to investigated as a causative factor to the development of RA or other autoimmune diseases. A significant number of studies have suggested that smoking is a risk factor in the susceptibility to RA, particularly in men. Also cigarette smoking was associated with the presents of positive rheumatoid factor among individuals without RA, as well as among RA patients. The impact of smoking on disease activity, severity and outcome remains uncertain and the results of previous studies investigating the possible association between smoking and articular disease in RA are controversial.

The aim of the present study was to investigate the association of smoking with disease expression, activity and severity in a cohort of Greek patients with early RA, with respect to possible confounders, which could influence the association studied.

In this study were participated 293 consecutive patients, habitants of the area of Northwest Greece, with early RA, who were diagnosed and followed up, since 1992,



in the outpatient rheumatology clinic of the university hospital of Ioannina. All of them fulfilled the American College of Rheumatology criteria for RA, had disease duration less than one year and they did not receive any treatment with DMARDs or steroids before admission. Clinical, laboratory, and radiological features, as well as demographic and personal parameters were considered at baseline. For assessing disease activity, the disease activity for 28 joint indices score (DAS-28) was calculated for each patient.

All patients were treated by standard therapeutic protocol and they were followed up as outpatients every three months.

December of 2002 was considered as endpoint of the study. All patients who have a last follow up during this year were considered as they completed the study. Six patients did not have a last follow up during 2002 and they were excluded from the study. All data concerning the clinical, laboratory, therapeutic, demographic and personal parameters were compared between current smokers, ex-smokers and never smokers.

The majority of current smokers was male and seems to develop RA at a younger age.

Smokers were presented more frequent with positive rheumatoid factor. This positivity concerned both IgM and IgA isotypes.

At diagnosis, current smokers presented with more active and severe disease, as this was indicated by the more painful and swollen articular index, higher values of CRP and ESR and higher DAS-28-score than ex- and never smokers with RA. Despite the early onset of treatment, current smokers presented at the end of the study with more active disease than never smokers, as it was indicated by the higher DAS-28.

Current smokers also presented with higher radiological Larsen-score and more often rheumatoid nodes than ex- and never smokers. The higher Larsen-score and the presentation of rheumatoid nodes mean more severe disease in this group of patients.

Higher activity and severity which is occurred in current smokers with early RA are independent from the present of RF but depends from the gravity of cigarette smoking.

The results of the present study suggest that in early RA patients, cigarette smoking is associated with increased disease activity, and radiological damage, independently from several possible confounders and despite the early disease treatment.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

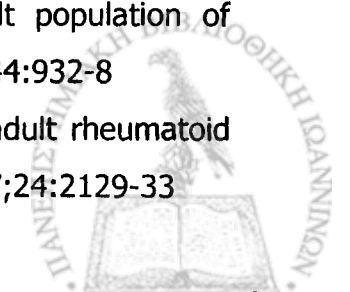
1. Rheumatoid arthritis. Etiology. Diagnosis and Treatment. Edited by PD Utsinger, NJ Zvaifler, GE Ehrlich. Philadelphia, JB Lippincott Co, pp 1985; 1-934
2. Short CL. The antiquity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1974; 17:193-205
3. Snorrason E. Laundre-Beauvais and his goutte asthenique primitive. *Acta Med Scand* 1952; 142 (suppl 266): 115-8
4. Dieppe PA. Did Galen describe rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 84-5
5. Caughey DE. The arthritis of Constantin IX. *Ann Rheum Dis* 1974;33:77-80
6. Rothschild BM, Turner KR, Deluca MA. Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the late archaic period of Alabama. *Science* 1988; 241:1498-501
7. Rothschild BM, Woods RJ. Symmetrical erosive disease in archaic Indians: The origin of rheumatoid in New World. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 19:278-84
8. Garrod AB. The nature and treatment of gout and rheumatoid gout. London: Walton and Maberley; 1859



9. Parish LC. A historical approach to the nomenclature of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1963; 6:138-158
10. Fraser KJ. Anglo-French contributions to the recognition of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1982;41:335-343
11. Ropes MW, Bennett GA, Cobb S et al. Revision of the diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1958;9:175-176
12. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-324
13. Gabriel SE. The sensitivity and specificity of computerized databases for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:821-3
14. Dugowson CE, Nelson JL, Koepsell TD. Evaluation of the 1987 revised criteria for rheumatoid arthritis in a cohort of newly diagnosed female patients. *Arthritis Rheum* 1990;33:1042-6
15. Berthelot JM, Bernelot-Moens HJ, Klarlund M, et al. Differences in understanding and application of 1987 ACR criteria for rheumatoid arthritis and 1991 ESSG criteria for spondyloarthropathy. A pilot survey. *Clin Exp Rheumatol* 2002 ;20 (2): 145-50
16. Harrison BJ, Symmons DP, Barret EM, Silman AJ. The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *American Rheumatism Association. J Rheumatol* 1988;25:2324-30
17. Saraux A, Berthelot JM, Chales G, et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001;44:2485-2491
18. Mac Gregor AJ. Classification criteria for rheumatoid arthritis. *Bailliers Clin Rheumatol* 1995;9:287-304
19. Hochberg MC, Spector TD. Epidemiology of rheumatoid arthritis. Update. *Epidemiol Rev* 1990;12:247-52
20. Silman AJ, Hochberg MC. *Epidemiology of the rheumatic disease's*, 2<sup>nd</sup> edn. Oxford: Oxford University Press; 2001
21. Beasley RP, Wilkens RF, Bennett PH. High prevalence of rheumatoid arthritis in Yakima Indians. *Arthritis Rheum* 1973;16:743-7



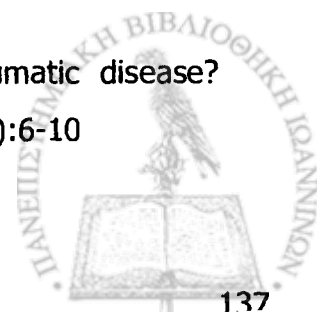
22. Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ et al. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. *Am J Epidemiol* 1989;129:1170-8
23. Harrey J, Arnett FC, Bias WB et al. Heterogeneity of HLA-DR<sub>4</sub> in the rheumatoid arthritis in a Chippewa band. *J Rheumatol* 1981;8:797-803
24. Lau E, Symmons D, Bankhead C, et al. Low prevalence of rheumatoid arthritis in the urbanized Chinese of Hong Kong. *J Rheumatol* 1993;20:1133-7
25. Darmawan J, Muirden KD, Valkenburg HA, et al. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Indonesia. *Br J Rheumatol* 1993;32:537-40
26. Beasley RP, Bennett PH, Lin CC. Low prevalence of rheumatoid arthritis in Chinese prevalence survey in rural community. *J Rheumatol* 1983;10(suppl):11-5
27. Lawrence JS. Rheumatoid arthritis in a subtropical population. *Ann Rheum Dis* 1966;25:59-66
28. Silman AJ, Ollier W, Holligan S. et al. Absence of rheumatoid arthritis in a rural Nigerian population. *J Rheumatol* 1993;20:618-22
29. O' Sullivan JB, Cathcart ES, Bolzan JA. Diagnostic criteria and the incidence of rheumatoid arthritis in Sudbury: population studies of the rheumatic diseases. *Excerpta Med Int Cong Series* 1968;148:109-13
30. Linos A, Worthmington JW, O' Fallon WM. et al. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester Minnesota: A study of incidence, prevalence and mortality. *Am J Epidemiol* 1980;111:87-98
31. Gabriel SE, Crowson CS, O' Fallon NM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum* 1999;42:415-420
32. Laurence JS. Prevalence of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1961;20:11-7
33. Symmons DM, Barrett EM, Bankhead CR. Et al. The occurrence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol* 1994;33:735-39
34. Valkenburg HA. *Epoz Report*. Ed4, 1997;12-3
35. Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Greece : a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. *J Rheumatol* 2003;30:1589-601
36. The burden of the rheumatic diseases in the general adult population of Greece: the ESORDIG study. *Rheumatology (oxford)* 2005;44:932-8
37. Drosos AA, Alamanos Y, Voulgari PV. et al. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece. 1987-1995. *J Rheumatol* 1997;24:2129-33



38. Dugowson CE, Koepsell TD, Voight LF, et al. Rheumatoid arthritis in women. Incidence rates in group health cooperative, Seattle, Washington, 1987-1989. *Arthritis Rheum* 1991;34:1502-7
39. Jacobsson LTH, Hanson RL, Knowler WC, et al. Decreasing incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians over a twenty five year period. *Arthritis Rheum* 1994;37:1158-65
40. Gabriel SE, Crowson CS, O' Fallow WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester Minnesota 1955-1985. *Arthritis Rheum* 1999;42:415-20
41. Silman AJ. Has the incidence of rheumatoid arthritis declined in the United Kingdom? *Br J Rheumatol* 1988;27:77-78
42. Silman AJ, Davies P, Currey HF, Evans SW. Is rheumatoid arthritis becoming less severe? *J Chron Dis* 1983;36:891-897
43. Chan KW, Felson DT, Yood RA, et al. Incidence of rheumatoid arthritis in Central Massachusetts. *Arthritis Rheum* 1993;36:1691-6
44. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:513-37
45. Markenson JA. World trends in the socioeconomic impact and longterm prognosis of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:4-12
46. Papadopoulos IA, Katsimbri P, Alamanos Y, et al. Early rheumatoid arthritis patients: relationship of age. *Rheum Int* 2003;23:70-74
47. Heliövaara M, Aho K, Aromaa A, et al. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1830-5
48. Silman A. Smoking and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20:1815-6
49. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, et al. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis* 2001;60:223-7
50. Heliövaara M, Aho K, Knekt P, et al. Coffee consumption, rheumatoid factor and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:631-35
51. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, et al. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3055-60
52. Sarzi-Puttini P, Comi D, Boccassini L, et al. Diet therapy for rheumatoid arthritis: a controlled double-blind study of two different dietary regimens. *Scand J Rheumatol* 2000;29:302-07



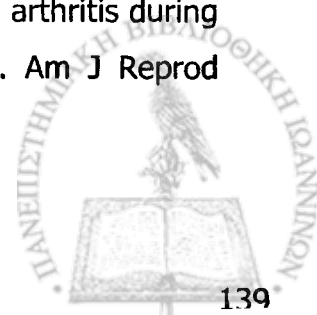
53. Alarcon GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:592
54. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis : results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum* 1997;40:1955-61
55. Engel A. Rheumatoid arthritis in US adults 1960-2 In: Bennett PH, Wood PN eds. *Population studies of the rheumatic diseases*. Amsterdam: Excerpta Medica;1968
56. Laurence JS. *Rheumatism in populations*. London: Heinemann,1977
57. Bankhead C, Silman A, Barrett B, et al. Incidence of rheumatoid arthritis is not related to indications of socioeconomic deprivation. *J Rheumatol* 1996;23:2039-42
58. Mitchell DM. *Epidemiology, Rheumatoid arthritis, Etiology, Diagnosis and Treatment*. Edited by PD Utsinger, NJ Zvaifler, GE Ehrlich. Philadelphia JB Lippincott Co, 1985;133-50
59. Hochberg MC. Predicting the prognosis of patients with rheumatoid arthritis: Is there a crystal ball? *J Rheumatol* 1994;20:1265-7
60. Van Zeben D, Hazes JMW, Zwiderman AH, et al. Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a follow-up study. *J Rheumatol* 1993;20:1288-96
61. Von Sschaardenbourg D, Hazes IMW, de Boer A, et al. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factors at diagnosis. *J Rheumatol* 1993;20:45-52
62. Collins RD, Dunn TL, Walthaw J, et al. Malnutrition in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1987;6:391-8
63. Roubenoff R, Rubenoff RA, Ward LM, et al. Rheumatoid cachexia: Depletion of lean body mass in rheumatoid arthritis: Possible association with tumor necrosis factor. *J Rheumatol* 1992;19:1505-10
64. Pincus T, Callahan LF. The "side effects" of rheumatoid arthritis: Joint destruction, disability and early mortality [review]. *Br J Rheumatol* 1993;32 (suppl)1:28-37
65. Fries JF. NSAID gastropathy. The second most deadly rheumatic disease? *Epidemiology and risk appraisal*. *J Rheumatol* 1991;28(suppl):6-10



66. Fries JF, Miller SR, Spitz PW, et al. Identification of patients at risk for gastropathy associated with NSAID use. *J Rheumatol* 1990;20 (suppl):12-9
67. Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, et al. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 1993;36:1510-6
68. Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM, et al. Catabolic effects of high dose corticosteroids persist despite therapeutic benefit in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 1990;52:1113-7
69. Cannon GW, Holden WL, Juhaeri J, et al. Adverse events with disease modifying antirheumatic drugs (DMARD): a cohort study of Leflunomide compared with other DMARD. *J Rheumatol* 2004;31:1905-11
70. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Papadopoulos IA, et al. Disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis. A long term observational study. *J Rheumatol* 2002;29:261-6
71. Aparna MK, Cote TR, Siegel JN, et al. Infectious complications of biologic treatments of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:179-84 (71)
72. Slifman NR, et al. *Arthritis Rheum* 2003 ;48 :319-324 L. Monocytogenes RA
73. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. A population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287-93
74. Doran MF, Gabriel SE. Infections in rheumatoid arthritis – A new phenomenon? *J Rheumatol* 2001;28:1942-3
75. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2294-300
76. Kroot EJ, van Gestel AM, Swinkels HL, et al. Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis: a descriptive study. *J Rheumatol* 2001;28:1511-17
77. Berkanovic E, Hurwicz ML. Rheumatoid arthritis and comorbidity. *J Rheumatol* 1990;17:888-92
78. Gabriel SE, Crowson CS, O' Fallow WM. Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:2475-79
79. Pincus T, Callahan LF. Early mortality in rheumatoid arthritis predicted by poor clinical status. *Bull Rheum Dis* 1992;41:1-4



80. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94
81. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *ANN Intern Med* 1994;120:26-34
82. Minaur NJ, Jacoby RK, Cosh JA, et al. Outcome after 40 years with rheumatoid arthritis : a prospective study of function, disease activity, and mortality. *J Rheumatol* 2004;69 (suppl):3-8
83. Hansel S, Lassig G, Pistrosch F, Passauer J. Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity. *Atherosclerosis* 2003; 170 (suppl):177-80
84. Del Rincon I, Escalante A. Atherosclerotic cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:278-86
85. Navarro-Cano G, del Rincon I, Pogolian S, et al. Association of mortality with disease severity in rheumatoid arthritis, independent of comorbidity. *Arthritis Rheum* 2003;48:2425-33
86. Sokka T, Hakkinen A, Irishnan E, Hannonen P. Similar prediction of mortality by the health assessment questionnaire in patients with rheumatoid arthritis and the general population. *Ann Rheum Dis* 2004;63:494-7
87. Garrod AE. A treatise of rheumatism and rheumatoid arthritis. London, Charles Griffin, 1890
88. James WH. Rheumatoid arthritis, the contraceptive pill, and adrogens. *Ann Rheum Dis* 1993;52:470-4
89. Quinn C, Mulpeter K, Casey EB, et al. Changes in levels of IgM RF and alpha 2 PAG correlate with increased disease activity in rheumatoid arthritis during the puerperium. *Scand J Rheumatol* 1993;22:273-79
90. Rademacher TW, Williams P, Dwek RA. A galactosyl glycoforms of IgG autoantibodies are pathogenic. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:6123-7
91. Rook GA, Steele J, Brealey R, et al. Changes in IgG glycoform levels are associated with remission of arthritis during pregnancy. *J Autoimmune* 1991;4:779-94
92. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, et al. Remission of rheumatoid arthritis during pregnancy and maternal-fetal class II alloantigen disparity. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:226-27

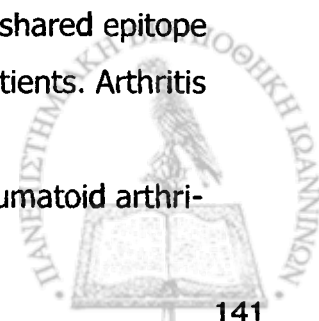




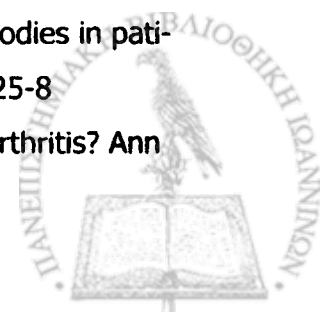
93. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, et al. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy: Induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1993;329:466-71
94. Silman AJ. Contraceptives, pregnancy, and RA. *Ann Rheum Dis* 2002;61:383
95. Barret J, Brennan P, Ftdler M, Silman A. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum* 1999;42:1219-27
96. Barret J, Brennan P, Ftdler M, Silman A. Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1010-15
97. Brennan P, Silman A. Breast feeding and the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:808-13
98. Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, van Zeben D et al. Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:405-08
99. James WH. Oral contraceptives, rheumatoid arthritis, and androgens. *Ann Rheum Dis* 2003;62:279
100. Masi AT. Sex hormones and rheumatoid arthritis: cause or effect relationships in complex of pathophysiology? *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:227-40
101. Tengstrand B, Carlstrom K, Hafstrom I. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis: high frequency of hypogonadism. *Rheumatology* 2002;41: 285-89
102. Booij A, Biewenga-Booij CM, Cornelis C, et al. Androgen as adjuvant treatment in postmenopausal female patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:811-15
103. Cutolo M. Sex hormone adjuvant therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:881-95
104. MacGregor AJ, Silman AJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders. Classification and epidemiology. *Rheumatology*, Mosby 2003;757-63
105. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol* 1986;13:899-02
106. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993;32:903-07



107. Stastny P. Association of B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1978;298:869-71
108. Alarcon GS, Koopman WJ, Acton RT, et al. DR antigen distribution in blacks with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1983;10:579-83
109. Alarcon GS, Koopman WJ, Acton RT, et al. Seronegative rheumatoid arthritis: A distinct immunogenetic disease? *Arthritis Rheum* 1982;25:502-07
110. Benarides G, Silva B, Cerrantes A, et al. HLA-DR4 and rheumatoid arthritis in Mexican mestizos. *Arthritis Rheum* 1984;27:1317-18
111. Gao X, Brautbar C, Gazit E, et al. A variant of HLA-DR4 determines susceptibility in rheumatoid arthritis in a subset of Israeli Jews. *Arthritis Rheum* 1991;34:547-51
112. Ohta N, Busbunra TK, Tanimoto K, et al. Association between HLA and Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 1982;5:123-32
113. Smith CA, Arnett F. Epidemiologic aspects of rheumatoid arthritis: Current immunogenetic approach. *Clin Orthop* 1991;265:23-35
114. Papasteriades CA, Kappou ID, Skopouli F, et al. Lack of HLA-antigen association in Greek rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* 1985;5:201-03
115. Senglias J, Li EK, Cohen MG, et al. Linkage between rheumatoid arthritis susceptibility and the presence of HLA-DR4 and DRB allelic third hypervariable region sequences in Southern Chinese persons. *Arthritis Rheum* 1992;35:163-7
116. Weyand CM, Goronzy W. Seropositive rheumatoid arthritis is associated with T-cell epitopes encoded within the third hypervariable region of the HLA-DR4 haplotype. In Dupont BI (ed): *Immunology of HLA. Immunogenetics and Histocompatibility*. New York. Springer-Verlag 1989;422
117. Van Zeben D, Hazes JMW, Zwinderman AH, et al. Association of HLA-DR4 with more progressive disease course in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:822-30
118. MacGregor A, Ollier W, Thomson W, et al. HLA-BRB1\*0401/0404 genotype and rheumatoid arthritis: increased association in men, young age at onset and disease severity. *J Rheumatol* 1995;22:1032-36
119. Boki KA, Panayi GS, Vaughan RW, et al. HLA class II sequence polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in Greeks. The HLA-DRB shared epitope hypothesis accounts for the disease in only a minority of Greek patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:749-55
120. Massardo L, Aguirre V, Garcia ME, et al. Clinical expression of rheumatoid arthri-

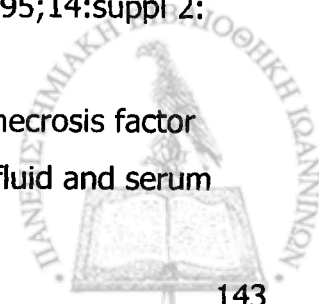


- tis in Chilean patients. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25:203-13
- 121.Seldin MF, Amos CI, Ward R, Gregersen PK. The genetics revolution and the assault on rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1071-79
- 122.MacGregor AJ, Bamber S, Carthy D, et al. Heterogeneity of disease phenotype in monozygotic twins concordant for rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34:215-20
- 123.Buchanan WW. Rheumatoid arthritis: another new world disease? *Semin Arthritis Rheum* 1994;23:289-94
- 124.Triantafyllopoulou A, Tapinos N, Moutsopoulos HM. Evidence for coxackievirus infection in primary Sjogrens syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:2897-2902
- 125.Carty SM, Snowden N, Silman AJ. Should infection still be consider as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 2003;30:425-29
- 126.Rook GA, Lydyard PM, Stanford JL. Reappraisal of the evidence that rheumatoid arthritis and several other idiopathic diseases are slow bacterial infections. *Ann Rheum Dis* 1993;52(suppl 1):S30-8
- 127.Bahr G, Rook GAV, Al-Saffar M, et al. Antibody levels to mycobacteria in relation to HLA-linked high levels of antibody to the 65kD heat shock protein of *M. Bovis* in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1988;74:211-15
- 128.Pras E, Schumacher HR, Kasten DL, Wilder RL. Lack of evidence of mycobacteria in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:2080-1
- 129.Borg A, Davis M, Fowler PD, et al. Rifampicin in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993;22:39-42
- 130.Schaefferbeke T, Renaudin H, Clerk M, et al. Systematic detection of mycoplasmas by culture and PCR in 209 synovial fluid samples. *Br J Rheumatol* 1997;36: 310-14
- 131.Haier J, Narsalla M, Franco R, Nicolson G. Detection of mycoplasma infections in blood of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Oxford* 1999;38:504-9
- 132.Hoffman RW, O'Sullivan FX, Schafemyer KR, et al. Mycoplasma infection and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1219-28
- 133.Tilley BC, Alarcon GC, Heyse SP, et al. Minocycline in RA: a 48 week double-blind placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 1995;122:81-9
- 134.Subair H, Tiwana H, Fielder M, et al. Elevation of anti-Proteus antibodies in patients with RA from Bermuda and England. *J Rheumatol* 1995;22:1825-8
- 135.Gaston JSH. Proteus-Is it a likely aetiological factor in chronic polyarthritis? *Ann*



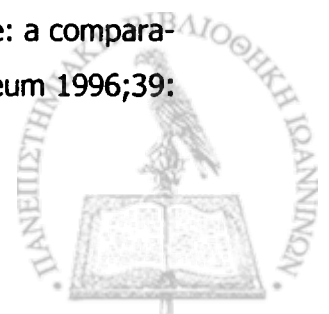
Rheum Dis 1995;54:157-8

136. Albari S, Keystone EC, Nelson JL, et al. Positive selection in autoimmunity: abnormal immune responses to a bacterial DNA antigenic determinant in patients with early rheumatoid arthritis. *Nature Medicine* 1995;1:448-52
137. Harrison B, Silman A, Barrett E, Symmons D, et al. Low frequency of parvovirus infection in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1998;57:375-7
138. Takeda T, Mizugaki Y, Matsubara L, et al. Lytic Epstein-Barr virus infection in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1218-25
139. Saal J, Krimmel M, Steidle M, et al. Synovial Epstein-Barr virus infection increases the risk of rheumatoid arthritis in individuals with the shared HLA-DR4 epitope. *Arthritis Rheum* 1999;42:1485-96
140. Niedobitek G, Lisner R, Swoboda B, et al. Lack of evidence for involvement of EBV infection of synovial membranes in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1218-25
141. Michaels FH, Banks KL, Reitz MS Jr. Lessons from caprine and ovine retrovirus infections. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17:5-23
142. Hasunuma T, Sumida T, Nishioka K. Human T cell Leukemia virus type-1 and rheumatoid arthritis. *Int Rev Immunol* 1998;17:291-307
143. Griffiths DJ, Cooke S, Herve C, et al. Detection of HRV-5 in patients with arthritis and SLE. *Arthritis Rheum* 1999;42:448-54
144. Lanchbury JS. The HLA association with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:301-4
145. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis: An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13
146. Bläß S, Engel JM, Burmester GR. The immunologic homunculus in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:2499-506
147. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16
148. Houssiau FA. Cytokines in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1995;14:suppl 2:10-3
149. Saxne T, Palladino MA Jr, Heinegard D, et al. Detection of tumor necrosis factor  $\alpha$  but not tumor necrosis factor  $\beta$  in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum



Arthritis Rheum 1988;31:1041-5

150. Chikanza I, Kingsley G, Panayi GS. Peripheral blood and synovial fluid monocyte expression of interleukine 1 $\alpha$  and 1 $\beta$  during active rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1995;22:600-06
151. Shingu M, Nagai Y, Isdayama T, et al. The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by synovial cells and endothelial cells. Clin Exp Immunol 1993;94:145-9
152. Girasole G, Passeri G, Jilka RL, Manolagas C. Interleukine-11: a new cytokine critical for osteoclast development. J Clin Invest 1994;93:1516-24
153. Tilders FJ, De Rijk RH, Van Dam AM, et al. Activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis by bacterial endotoxines: routes and intermediate signals. Psychoneuroendocrinology 1994;19:209-32
154. Butler DM, Maini RN, Feldmann M, Brennan FM. Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures: comparison of monoclonal anti TNF $\alpha$  antibody with interleukine 1 receptor antagonist. Eur Cytokine Netw 1995;6:225-30
155. Keffer J, Probert L, Cazlaris H, et al. Transgenic mice expressing human tumor necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. EMBO J 1991;10:4025-31
156. Williams RO, Feldmann M, Maini RN. Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:9784-8
157. Wooley PH, Dutcher J, Widmer MB, Gillis S. Influence of a recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein on type II collagen induced arthritis in mice. J Immunol 1993;151:6602-07
158. Koch AE, Kunkel SL, Strieter RM. Cytokines in rheumatoid arthritis. J Invest Med 1995;43:28-38
159. Sims JE, Gayle MA, Slack JL, et al. Interleukine-1 signaling occurs exclusively via the type I receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:6155-9
160. Pettipher E, Higgs GA, Henderson B. Interleukine 1 induces leukocyte infiltration and cartilage proteoglycan degradation in the synovial joint. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:8749-53
161. Joosten LAB, Helsen MMA, van de Loo FAJ, van den Berg WB. Anicytokine treatment of established type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice: a comparative study using anti TNF $\alpha$ , anti-IL-1 $\alpha/\beta$ , and IL-1Ra. Arthritis Rheum 1996;39:797-809

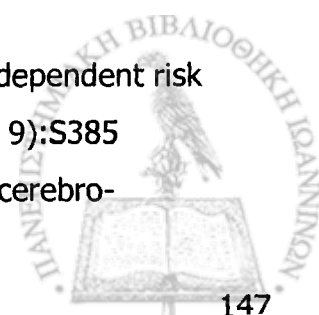


162. Arend WP, Dayer JM. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor  $\alpha$  in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38: 151-60
163. MacNaul KL, Chartain N, Lark M, et al. Discoordinate expression of stromelysin, collagenase, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in rheumatoid human synovial fibroblasts: synergistic effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor  $\alpha$  on stromelysin expression. *J Biol Chem* 1990;265:17238-45
164. Svenson M, Nedergaard S, Heegaard PMH, et al. Differential binding of human interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist to natural and recombinant soluble and cellular IL-1 type receptors
165. Chomarat P, Vannier E, Dechanet J, et al. Balance of IL-1 receptor antagonist/IL-1 $\beta$  in rheumatoid synovium and its regulation by IL-4 and IL-10. *J Immunol* 1995;1432-9
166. Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Ann Rev Immunol* 1990;8:253-78
167. Kirkham B. Interleukin-17 and arthritis: a T cell cytokine that damages joints. *Int J Adv Rheumatol* 2004;2:57-61
168. Isomaki P, Punnonen J. Pro- and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Med* 1997;29:499-507
169. Katsikis PD, Chu CQ, Brenan FM, et al. Immunoregulatory role of interleukin-10 in rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 1994;179:1517-27
170. Van Roon JAG, van Roy JLAM, Duits A, et al. Pro-inflammatory cytokine production and cartilage damage due to rheumatoid synovial T helper-1 activation is inhibited by interleukin-4. *Ann Rheum Dis* 1995;54:836-40
171. Sugiyama E, Kuroda A, Taki H, et al. Interleukin 10 cooperates with interleukin 4 to suppress inflammatory cytokine production by freshly prepared adherent rheumatoid synovial cells. *J Rheumatol* 1995 ;22 :2020-6
172. Moore AR, Iwamura H, Larbe JP, et al. Cartilage degradation by polymorphonuclear leukocytes: in vitro assessment of the pathogenic mechanisms. *Ann Rheum Dis* 1993;52:27-31
173. Jasin HE, Taurog JD,. Mechanisms of disruption of the articular cartilage surface in inflammation: neutrophil elastase increases availability of collagen type II epitopes for binding with antibody on the surface of articular cartilage. *J Clin Invest* 1991;87:1531-6
174. Van der Heide DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, et al. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A pro-

- spective study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992;31:519-25
- 175.Gordon DA, Hastings DE. Clinical features of rheumatoid arthritis. In *Rheumatology*, edited by Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al; Mosby 2003:765-80
- 176.Fleming A, Benn RT, Corbett M, et al. Early rheumatoid disease: patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis* 1976;35:361
- 177.Schumacher HR Jr, Klippel JH, Koopman WJ. *Primer on the rheumatic diseases*. Tenth edition. Arthritis Foundation; 87-99, 1993
- 178.Arvidson NG, Gudbjorsson B, Elfman L, et al. Circadian rhythm of serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:521-24
- 179.Anderson RJ. Rheumatoid arthritis. Clinical and laboratory features. In *Primer of the rheumatic diseases*, Edition 12, 2001;Arthritis Foundation:218-25
- 180.Sokoloff L, Mc Cluskey RT, Bunim JJ. Vascularity of the early subcutaneous nodules of RA. *Arch Pathol* 1953;55:475
- 181.Zelger B. Skin nodules in the differential diagnosis of the rheumatic diseases with particular emphasis on the hand. *Rheumatol Eur* 1998;27:84-89
- 182.Kerstens PJ, Boerbooms AM, Jeurissen ME, et al. Accelerated nodulosis during long term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: an analysis of 10 cases. *J Rheumatol* 1992;19:867-71
- 183.Schumacher HR Jr, Klippel JH, Koopman Wj. *Primer on the rheumatic diseases*. Tenth edition. Arthritis Foundation 1993:87-99
- 184.Bendele A, Chipala E, Scherer J, et al. Combination benefit of treatment with the cytokine inhibitors interleukin-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor type I in animals models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2648-59
- 185.Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, et al. Pulmonary involvement in RA. *Semin Arthr Rheum* 1995;24:242-54
- 186.Walker WC, Wright V. Pulmonary lesions in rheumatoid arthritis. *Medicine* 1968;47:501
- 187.Dieppe PA. Empyema in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1975;34:181
- 188.Dodson WH, Hollingsworth JW. Pleural effusion in rheumatoid arthritis: Impaired transport of glucose. *N Engl J Med* 1966;275:697
- 189.Portner MM, Gracie WA. Rheumatoid lung disease with cavity nodules, pneumothorax and eosinophilia. *N Engl J Med* 1966;275:697
- 190.Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest coalminers suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax* 1953;8:29



191. Albersen AM. Pulmonary rheumatoid nodules. A rare disease onset in rheumatoid arthritis. *Ugeskr Laeger* 1993;155:3211-2
192. Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, et al. Lung changes in rheumatoid arthritis: computerized tomography findings. *Radiology* 1994;193:375-82
193. Mc Donagh J, Concaves M, Wright AR, et al. High resolution computerized tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br J Rheumatol* 1994;33:118-22
194. Kawamura T, Mochizuki Y, Nakahara Y, et al. A case of rheumatoid lung disease in which lung involvement precedes arthritis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zashi* 2001; 39:131-4
195. Shadick NA, Fanta CH, Weinblatt M, et al. Bronchiectasis: a late feature of RA.
196. Geddes DM, Webley M, Emerson PA. Airways obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1979 ;38 :222-25
197. Bely M, Apathy A, Beke-Martos E. Cardiac changes in rheumatoid arthritis. *Acta Morphol Hun* 1992;40:149-86
198. Kelly CA, Bourke JP, Malcolm A, Griffiths ID. Chronic pericardial disease in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Q J Med* 1990;75:461-70
199. John JT Jr, Hough A, Sergeant JS. Pericardial disease in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1979;66:385
200. Bonfiglio T, Atwater EC. Heart disease in patients with seropositive RA. *Arch Int Med* 1969;124:714-19
201. Hara KS, Ballard DJ, Ilstrum DM, et al. Rheumatoid pericarditis: clinical features survival. *Medicine* 1990;69:81-91
202. Franco AE, Levine HD, Hall AP. Rheumatoid pericarditis: report of 17 cases diagnosed clinically. *Ann Intern Med* 1972;77:837
203. Thadani U, Iveson JMI, Wright V. Cardiac tamponade, constrictive pericarditis and pericardial resection in rheumatoid arthritis. *Medicine* 1975;54:261
204. Mustonen J, Laakso M, Hirvonen T, et al. Abnormalities in left ventricular diastolic function in male patients with RA, without clinically evident cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* 1993;23:246-53
205. Corrao S, Salli L, Arnonne S, et al. Cardiac involvement in RA; Evidence of silent heart disease. *Eur Heart J* 1995;16:253-56
206. Banks M, Flint J, Bacon PA, Kittas G. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for ischaemic heart disease. *Arthritis Rheum* 2000;43(suppl 9):S385
207. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebro-



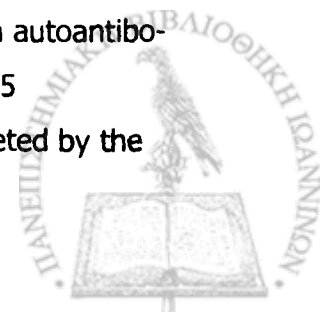


- vascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;30:36-40
- 208.del Ricon I, Escalante A. Atherosclerotic cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2003;4:278-86
- 209.Cisternas M, Gutiérrez MA, Klaassen J, et al. Cardiovascular risk factors in Chilean patients with RA. *J Rheumatol* 2002;29:1619-22
- 210.Hansel S, Lassig G, Pistrosch F, Passauer J. Endothelial dysfunction in young patients with long term RA and low disease activity. *Atherosclerosis* 2003;170:177-80
- 211.Rajapakse CAN, Holt PJT, Perera B. Diagnosis of true iron deficiency in RA. *Ann Rheum Dis* 1980;39:596-619
- 212.Peeters HRM, Jongen-Lavrencic M, Raja AN, et al. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis* 1996;55:162-8
- 213.Miller RK, Altz-Smith M. Usefulness of serum ferritin in detecting iron-deficiency in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1982;25:S114
- 214.Cartwright G, Lee GR. Anemia of chronic disorders. *Br J Haematol* 1971;21:147-52
- 215.Bently DP. Anaemia and chronic disease. *Clin Haematol* 1982;11:465
- 216.Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, et al. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999;92:153-60
- 217.Davis D, Charles PJ, Potter A, et al. Anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis: in vivo effects of tumor necrosis factor alpha blockade. *Br J Rheumatol* 1997;36:950-56
- 218.Hernandez LA, Rowan RM, Kennedy AC, et al. Thrombocytosis in RA : a Clinical study of 200 patients. *Arthritis Rheum* 1975;6:635:
- 219.Matteson EL. Extra-articular features of rheumatic arthritis and systemic involvement. *Rheumatology*. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Wesman MH, 2003:781-92
- 220.Crisp AJ, Armstrong RD, Grahame R, et al. Rheumatoid lung disease, pneumothorax and eosinophilia. *Ann Rheum Dis* 1982;41:137-40
- 221.Isomaki H, Koivisto O, Kiviniiti K. Splenomegaly in rheumatoid arthritis. *Acta Rheumatol Scand* 1971;17:23-61
- 222.Kassan SS, Chused TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in



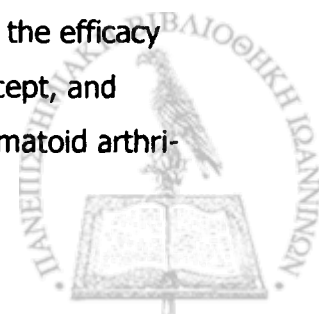
- sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:888-92
223. Andonopoulos A, Drossos AA, Skopouli FN, et al. Secondary Sjogren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987 ;14 :1098-103
224. Foster CS, Forstot SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis: effects of systemic immunosuppression. *Ophthalmol* 1984;91:1253-63
225. Cooper C, Kirwan JR, Mc Gill NW, et al. Brown's syndrome: an unusual ocular complication of RA. *Ann Rheum Dis* 1990;49:188-89
226. Henkind P. Ocular complications of drug treatment of rheumatic disorders. *Ann Physical Med* 1963;7:258
227. Lipson SJ. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. *Clin Orthop* 1984;182:143-49
228. White KP, Harth M. Lumbar pannus presenting as cauda equina syndrome in a patient with longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:627-30
229. Boers M, Dijkmans AC, Breeveld FC, et al. Subclinical renal dysfunction in RA. *Arthritis Rheum* 1990;33:95-101
230. Mustila A, Korpela M, Mustonen J, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody in rheumatoid arthritis: a marker of severe disease with associated nephropathy. *Arthritis Rheum* 1997;710-17
231. Lawson AAH, Mc Lean N. Renal disease and drug therapy in RA. *Ann Rheum Dis* 1966;25:441
232. Gremese E, Ferraccioli GF. Benefit/Risk of cyclosporine in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S101-106
233. Turesson C, O'Fallon M, Crowson CS, Gabriel SE. Occurrence of extra-articular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:62-67
234. Tiitinen S, Kaarela K, Helin H, et al. Amyloidosis: incidence and early risk factors in patients with RA. *Scand J Rheumatol* 1993;22:158-61
235. Hazenberg BP, van Rijswijk MH. Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Clin Rheumatol* 1994;8:661-90
236. Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, et al. Amyloidosis in rheumatoid arthritis-clinical study of 124 histologically proven cases. *Ryumachi* 1994;34:939-46
237. Minota S, Horie S, Yamada A, et al. Circulating myeloperoxidase and antimyeloperoxidase antibody in patients with vasculitis. *Scand J Rheum* 1999;28:94-99
238. Scott DGI, Bacon PA, Allen C, et al. IgG rheumatoid factor, complement, and

- immune complexes in the rheumatoid synovitis and vasculitis: comparative and serial studies during cytotoxic therapy. *Clin Exp Immunol* 1981;43:54-63
- 239.Vollertsen RS, Conn DL, Ballard DJ, et al. Rheumatoid vasculitis: survival and associated risk factors. *Medicine* 1986;65:365-75
- 240.Watts RA, Mooney J, Lane S, Scott DG. Rheumatoid vasculitis: becoming exting? *Rheumatology* 2004;43:920-23
- 241.Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002;347:1001-08
- 242.Voulgari PV, Alamanos Y, Papazisi D, et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Greek population. *Ann Rheum Dis* 2000;59:206-10
- 243.Grassi W, Blasetti P, Core P, Cervini C. Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33:139-41
- 244.Saraux A, Allan J, Guedes C, et al. Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996 ;35 :752-54
- 245.Kaliski S, Bustos L, Artigas C, et al. Rheumatoid arthritis among mapuche aborigines. A 16 years experience in the IX Region of the Chile. *Rev Med Chil* 2001; 129:253-8
- 246.Jonsson T, Steinsson K, Jonsson H, et al. Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1998;18:119-22
- 247.Steiner G. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*. Toronto 2003; 833-41
- 248.Koopman WJ, Schrohenber RE. Rheumatoid factor. In: Utsinger PD, Zvaifler NJ, Ehrlich GE (eds). *Rheumatoid arthritis: Etiology, Diagnosis and therapy*. Philadelphia: JB Lippincott, 1985;pp 217-41
249. Vincent C, De Keyser F, Masson-Bessière C, et al. Antiperinuclear factor compared with the so called antikeratin antibodies and antibodies to human epidermal filaggrin, in the diagnosis of arthritides. *Ann Rheum Dis* 1999;58:42-8
- 250.Vincent C, Simon M, Selbag M, et al. Immunoblotting detection of autoantibodies to human epidermic filaggrin: a new diagnostic test for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:838-46
- 251.Union A, Maheus L, Humbel R, et al. Identification of citrullinated rheumatoid arthritis-specific epitopes in natural filaggrin relevant for antifilaggrin autoantibody detection by line immunoassay. *Arthritis Rheum* 2002;46:1185-95
- 252.Girbal-Neuhauser E, Durieux JJ, Arnaud M, et al. The epitopes targeted by the

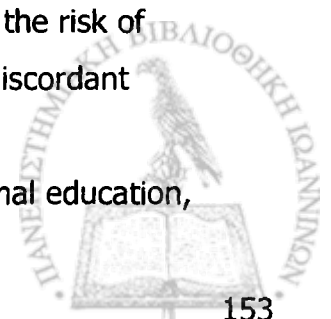


- rheumatoid arthritis-associated antifilagrin autoantibodies are post translationally generated on various sites of (pro) flagrin by deamination of arginine residues. *J Immunol* 1999;585-94
253. Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-63
254. Suzuki K, Sawada T, Murakami A. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scan J Rheumatol* 2003 ;32 :197-204
255. De Rycke L, Peene I, Hoffman IG, et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: Diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1587-93
256. Paulus HE, Ramos B, Wong WK, et al. Equivalence of the acute phase reactants C-reactive protein, plasma viscosity, and Western erythrocyte sedimentation rate when used to calculate American College of Rheumatology 20% improvement criteria or the disease activity score in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:2324-31
257. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:713-22
258. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46
259. Singh G, Triantafolopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol Suppl* 1999;26:18-24
260. Kirwan GR and the Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:142-6
261. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al. The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:9-18
262. Drosos AA, Voulgari PV, Papadopoulos A, et al. Influence of cyclosporine A in the treatment of early rheumatoid arthritis. A prospective randomized 24 – month study. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:695-701

263. Drosos AA, Voulgari P, Katsaraki A, et al. Influence of cyclosporine A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients: a 42-months prospective study. *Rheumatol Int* 2000;19:113-18
264. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999; 159:2542-50
265. Pincus T, O'Dell JR, Kremer JM. Combination therapy with multiple disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. *Ann Intern Med* 1999;131:768-74
266. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:137-41
267. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulphasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-91
268. Hider SL, Buckley C, Silman AJ, et al. Factors influencing response to disease modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. [editorial]. *J Rheumatol* 2005;32:11-16
269. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (May 2003). *Ann Rheum Dis* 2003;62(suppl):ii2-ii9
270. Markham A, Lamb HM. Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2000;59:1341-59
271. Mohan AK, Coté TR, Siegel JN, Braun MM. Infections complications of biologic treatments of rheumatoid arthritis. *Cur Opin Rheumatol* 2003;15:179-84
272. Keystone EC. Advances in targeted therapy: Safety of biological agents. *Ann Rheum Dis* 2003;62(suppl II):ii34-ii36
273. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:149-55
274. Moreland LW, Schiff MH, Scott BW. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Int Med* 1999;130:478-86
275. Bang LM, Keating GM. Adalimumab: a review of its use in rheumatoid arthritis. *Biodrugs* 2004;18:121-39
276. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Half M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumor necrosis factor  $\alpha$  blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthri-



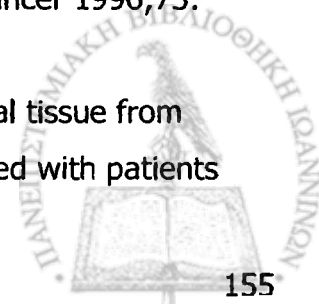
- tis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(suppl II):ii13-ii16
277. Flendrie M, Creemens MCW, Welsing PMJ, et al. Survival during treatment with tumor necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(suppl II):ii30-ii33
278. Temekonidis TI, Georgiadis AN, Alamanos Y, et al. Infliximab treatment in combination with cyclosporine A in patients with severe refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:822-5
279. Drosos AA. Newer immunosuppressive drugs. Their potential role in rheumatoid arthritis therapy. *Drugs* 2002;62:891-907
280. Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:627-33
281. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. *Br Med J* 1950;2(4682):739-48
282. Doll R. On the etiology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1950;11(3):638-40
283. Daff ME, Doll R, Kennaway EL. Cancer of the lung in relation to tobacco. *Br J Cancer* 1951;5(1):1-20
284. Strive TN, Okoro CA, Chapman DP, et al. Health related quality of life and health risk behaviors among smokers. *Am J Prev Med* 2005;28:182-87
285. Doll R. Risk from tobacco and potentials for health gain. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:90-9
286. Lewis-Fanning E. Report of enquiry into the aetiological factors of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1950;9:1-94
287. Silman AJ. Trends in the incidence and severity of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;(suppl)19:71-3
288. Hernandez-Avila M, Liang M, Willett W, et al. Reproductive factors, smoking, and the risk for rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 1990;1:285-91
289. Vassey M, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception* 1987;35:457-65
290. Hazes JMW, Dijkmans BAC, Vandenbroucke JP, et al. Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption. *Ann Rheum Dis* 1990;49:980-2
291. Silman AJ, Newman J, McGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum* 1996;39:732-35
292. Uhlig T, Birger Hagen K, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education,



- and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:47-54
293. Simmons DPM, Bankhead CR, Harrison BJ, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1955-64
294. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, et al. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum* 1999;42:910-17
295. Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Am J med* 2002;112:465-71
296. Krishnan E, Sokka T, Hannonen P. Smoking - gender interaction and risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003;5:R158-R162
297. Wilson K, Goldsmith CH. Does smoking cause rheumatoid arthritis? [editorial]. *J Rheumatol* 1999;26:1-3
298. Houssien DA, Scott DL. Smoking, rheumatoid factors, and rheumatoid arthritis. [letter]. *Ann Rheum Dis* 1998;57:175-6
299. Moore TL, Dorner RW. Rheumatoid factors. *Clin Biochem* 1993;26:75-84
300. Wolfe F. The effect of cigarette smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:630-37
301. Harrison BJ, Silman AJ, Wiles NJ, et al. The association of cigarette smoking with disease outcome in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:323-30
302. Mathews JD, Whittingham S, Hooper BM, Mackay JR. Associations of autoantibodies with smoking, cardiovascular morbidity, and death in the Busselton population. *Lancet* 1973;2:754-8
303. Tuomi T, Heliovaara M, Palosuo T, Aho K. Smoking lung function and rheumatoid factors. *Ann Rheum Dis* 1990;49:753-6
304. Jonsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Does smoking stimulate rheumatoid factor production in non rheumatic individuals? *APMIS* 1998;106:970-4
305. Masdottir B, Jonsson T, Manfredottir V, et al. Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1202-05
306. Mathey DL, Dawes PT, Clarke S, et al. Relationship among the HLA-DRB1 shared epitope, smoking, and rheumatoid factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47:403-07

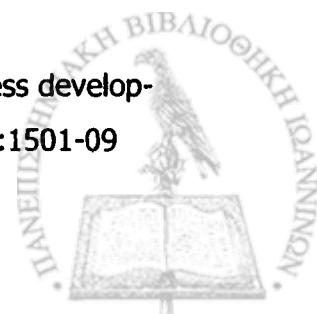


307. Berner B, Wolf G, Hummel KM, Muller GA. Increased expression of CD40 ligand (CD 154) on CD4+ T cells as a marker of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:190-95
308. Clark LB, Foy TM, Noelle RJ. CD40 and its ligand. *Adv Immunol* 1996;63:43-78
309. Kyburz D, Corr M, Brinson DC, et al. Human rheumatoid factor production is dependent on CD40 signaling and autoantigen. *Immunology* 1999;163:3116-22
310. MacDonald KPA, Nishioka Y, Lipsky PE, Thomas R. Functional CD40 Ligand is expressed by T cells in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1997;100:2404-14
311. Castle BE, Kishimoto K, Stearns ML, et al. Regulation of expression of the ligand for CD40 on T helper lymphocytes. *J Immunol* 1993;151:1777-88
312. Harding SA, Sarma J, Josephs DH, et al. Upregulation of the CD40/CD40 ligand dyad and platelet-monocyte aggregation in cigarette smokers. *Circulation* 2004; 109:1926-9
313. Alderson MR, Armitage RJ, Tough TW, et al. CD40 expression by human monocytes: regulation by cytokines and activation of monocytes by the ligand for CD40. *J Exp Med* 1993;178:669-74
314. Kiener PA, Moran-Davis P, Rankin BM, et al. Stimulation of CD40 with purified soluble gp39 induces proinflammatory responses in human monocytes. *J Immunol* 1995;155:4917-25
315. Sekine C, Yagita H, Miyasaka N, Okumura K. Expression and function of CD40 in rheumatoid arthritis synovium. *J Rheumatol* 1998;25:1048-53
316. Cho CS, Cho ML, Min SY, et al. CD40 engagement on synovial fibroblast up regulates production of vascular endothelial growth factor. *J Immunol* 2000;164: 5055-61
317. Caux C, Massacrier C, Vanbervliet B, et al. Activation of human dendritic cells through CD40 cross-linking. *J Exp Med* 1994;180:1263-72
318. Sionov RV, Haupt Y. Apoptosis by p53: mechanisms, regulation, and clinical implications. *Springer Semin Immunopathol* 1998;19:345-62
319. Albano S, Santana-Sahagun E, Weisman MH. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2001;31:146-59
320. Freedman AN, Michalek AM, Marshall JR. The relationship between smoking exposure and p53 Overexpression in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1996;73: 902-08
321. Tak PP, Smeets TJ, Boyle DL, et al. p53 overexpression in synovial tissue from patients with early and longstanding rheumatoid arthritis compared with patients

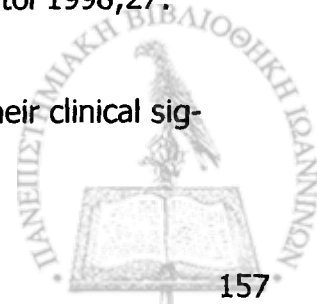




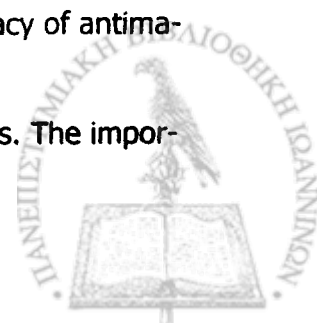
- with reactive arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:948-53
322. Barrow SE, Ward PS, Sleightholm MA, et al. Cigarette smoking: profiles of thromboxane and prostacycline - derived products in human urine. *Biochim Biophys Acta* 1989;993:121-27
323. Murray JJ, Nowak J, Oates J, et al. Platelet-vessel wall interactions in individuals who smoke cigarettes. *Ann Exp Med Biol* 1990;273:449-55
324. Newby DE, Wright RA, Lainjoh C, et al. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1411-15
325. Ernst E, Matrai A, Magyarosy I. Dose effect relationship between smoking and blood rheology. *Br J Haematol* 1987;65:485-87
326. Davis JW, Shelton L, Eigenberg DA, et al. Effects of tobacco and non tobacco cigarette smoking on endothelium and platelets. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:529-33
327. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-55
328. Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126
329. Axelsen M, Eliasson B, Joheim E, et al. Lipid intolerance in smokers. *J Intern Med* 1995;237:449-55
330. Blache DD, Bouthilier D, Davignon J. Acute influence of smoking on platelet behaviour, endothelium and plasma lipids and normalization by aspirin. *Atherosclerosis* 1992;93:179-88
331. Struthers GR, Scott DL, Delamere JP, et al. Smoking and rheumatoid vasculitis. *Rheumatol Int* 1981;1:145-6
332. Astrup P. Some physiological effects of moderate carbon monoxide exposure. *Br Med J* 1972;4:447-52
333. Hughes DA, Haslam PL, Townsend PJ, Turner-Warwick M. Numerical and functional alterations in circulatory lymphocytes in cigarette smokers. *Clin Exp Immunol* 1985;61:459-66
334. Swartz J, Weiss ST. Host and environmental factors influencing the peripheral blood leukocyte count. *Am J Epidemiol* 1991;134:1402-09
335. Holmdahl R, Jansson L, Andersson M. Female sex hormones suppress development of collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis Rheum* 1986;29:1501-09



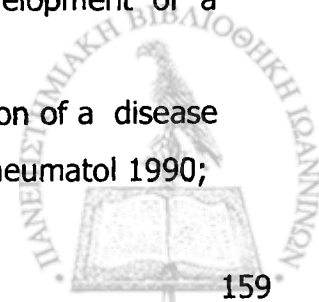
- 336.Hall GM, Daniels M, Huskinsson EC, et al. A randomized controlled trial of the effect of hormone replacement therapy on disease activity in postmenopausal rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:112-116
- 337.Khaw KT, Tazuke S, Barrett-Connor E. Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1988;318:1705-09
- 338.Grossman CJ. Regulation of the immune system by sex steroids. *Endocrin Rev* 1984;5:435-55
- 339.Harisson BJ. Influence of cigarette smoking on disease outcome in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:93-97
- 340.Ware GA, Martin RR, Sharp RM, Rossen RD. Normal human bronchial immunoglobulin and proteins: effects of cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:25-30
- 341.Spector TD, Blake DR. Effect of cigarette smoking on Langerhan's cells. *Lancet* 1988;ii:1028
- 342.Tollerud DJ, Clark JW, Brwn LM, et al. The effects of cigarette smoking on T cells subsets: a population based survey of healthy Caucasians. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1445-51
- 343.Kirwan JR. A theoretical frame work for process, outcome, and prognosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19:333-336
- 344.Young A, van Heidje MFM. Can we predict aggressive disease? *Baillière's Clin Rheumatology* 1997;11:27-47
- 345.Sharp JT. Radiologic assessment as an outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:221-28
- 346.Welsing PMJ, Ladewé RBM, van Riel PLCM, et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2082-93
- 347.McGonagle D, Gibbon WW, O'Conor P, et al. An anatomical explanation of good prognosis rheumatoid arthritis. *Lancet* 1999;353:123-24
- 348.Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol* 2003;30:167-78
- 349.Houssien DA, Jonsson T, Davies E, Scott D. Rheumatoid factor isotypes, disease activity and the outcome of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998;27:46-53
- 350.Steiner G, Smolen J. Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. *Arthritis Res* 2002;4 Suppl 2: S1-5



351. Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafstrom I, Svensson B, BARFOT study group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (antiCCP). *Ann Rheum Dis* 2004;63:1090-5
352. Turesson C, O'Fallon MW, Crowson CS, et al. Occurrence of extra-articular disease manifestation is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:62
353. Quinn MA, Green MS, Emery P. Evaluation and management of early inflammatory arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 1997;56:463-69
354. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, et al. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 1997;56:463-69
355. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, et al. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the two years of disease. *J Rheumatol* 1989;16:585-92
356. Mathey DL, Hutchinson D, Dawes PT, et al. Smoking and disease severity of rheumatoid arthritis: association with polymorphism at Glutathione S – Transferase M1 locus. *Arthritis Rheum* 2002 ;46 :640-46
357. Hutchinson D, Moots R. Cigarette smoking and severity of rheumatoid arthritis. [letter] *Rheumatology* 2001;40:1426-27
358. Mathey DL, Dawes PT, Fisher J, et al. Nodular disease in rheumatoid arthritis: association with cigarette smoking and HLA-DRB1/TNF gene interaction. *J Rheumatol* 2002;29:2313-18
359. Westedt ML, Hazes JM, Breedveld F. Cigarette smoking and pulmonary diffusion defects in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1998;18:1-4
360. Kobayashi M, Ito M, Nakagawa A, et al. Immunohistochemical analysis of arterial wall cellular infiltration in Burger's disease (endarteritis obliterans). *J Vasc Surg* 1999;29:451-58
361. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, et al. Smoking and use of hair treatments in relation to risk of developing systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001 ;28:2653-6
362. Ghaussy NO, Sibbitt W Jr, Bankhurst A, Qualls C. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:1215-21
363. Rahman P, Gladman DD, Urowitz M. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J Rheumatol* 1998;25:1716-9
364. Ward MM, Studenski S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The impor-



- tance of hypertension and smoking. *Arch Intern Med* 1992;152:2082-88
365. George J, Levy Y, Shoenfeld Y. Smoking and immunity: an additional player in the mosaic of autoimmunity. *Scand J Immunol* 1997;45:1-6
366. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, et al. Does smoking protect against osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 1989;32:166-72
367. Jones G, Cooley HM, Stankowich JM. Across sectional study of the association between sex, smoking, and other lifestyle factors and osteoarthritis of the hand. *J Rheumatol* 2002;29:1719-24
368. Manthrope R, Benoni C, Jacobsson L, et al. Lower frequency of local sialadenitis (focus score) in smoking patients. Can tobacco diminish the salivary gland involvement as judged by histological examination and anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies in Sjogren syndrome? *Ann Rheum Dis* 2000;59:54-60
369. Palesch YY, Valter I, Carpentier PH, Marieq H. Association between cigarette and alcohol consumption and Raynaud's phenomenon. *J Clin Epidemiol* 1999;52:321-28
370. Baron JA. Beneficial effects of nicotine and cigarette smoking : the real, the possible and the spurious. *Br Med Bull* 1996;52:58-73
371. Kalra R, Singh SP, Pena-Philippides JC, et al. Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of nicotine administered by patch in an animal model. *Clin Diagn Lab Immunology* 2004;563-68
372. Mackay J, Eriksen M. The tobacco atlas. Geneva: WHO, 2002
373. Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL, et al. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 1994;5:525-32
374. Olson AR, Skogh T, Winger G. Comorbidity and life style, reproductive factors and environmental exposure associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:934-9
375. Alarcon GS. Predictive factors in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1997;103(6A): 19S-24S
376. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1977; 18:481-91
377. Van der Heidje DMF, van't Hoff MA, van Riel PLCM, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49:916-20
378. Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, et al. Comparison and evaluation of a disease activity index for use in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1990;



29:111-15

379. Prevo MLL, van Riel PLCM, van't Hof MA, et al. Validity and reliability of joint indices: a longitudinal study in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32:589-94
380. Prevo ML, van't Hof MA, Kuper MA, 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;38:44-48
381. *Ann Rheum Dis* 2000;59:504-05
382. Alamanos Y, Drosos A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmune Rev* 2005 ;4 :130-36
383. Drosos AA, Luchbury JS, Panayi GS, Moutsopoulos HM. rheumatoid arthritis in Greek and British patients. A comparative clinical, radiological, and serological Study. *Arthritis Rheum* 1992;35:745-48
384. Drosos AA, Moutsopoulos HM. rheumatoid arthritis in Greece: clinical, serological and genetic considerations. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:S7-S12
385. Voulgari PV, Papadopoulos I, Alamanos Y, et al. Early rheumatoid arthritis. Does sex influence the disease expression? *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:165-70
386. Houssien DA, Jonsson T, Davies E, Scott DL. Clinical significance of IgA rheumatoid factor subclasses in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:2119-22
387. Ginns LC, Pyu JH, Rogal PR, et al. Natural Killer cell affinity in cigarette smokers and asbestos workers. *Ann Rev Respir Dis* 1985;131:831-34
388. Hersey P, Prendergast D, Edwards A. Effects of cigarette smoking on the immune system. Follow up studies in normal subjects after cessation of smoking. *Med J Aust* 1983;29:425-29
389. European criteria of Sjogren

