

ARTRITA REUMATOIDĂ

DEFINIȚIE

- Artrita reumatoidă (AR) este o boală **imunoinflamatorie** sistemică cronică, cu etiologie necunoscută și patogenie **autoimună**, caracterizată prin afectare articulară simetrică cu evoluție progresivă, deformantă și distructivă precum și prin **manifestări sistemice** multiple.

EPIDEMIOLOGIE

- AR reprezintă aproximativ 10% din totalul bolilor reumatice.
- Incidența bolii este de aproximativ 0.5/1000 la femei și 0.2/1000 la bărbați
- Prevalența este aproximativ 1.7% pentru femei și 0.7% pentru bărbați.
- Afectează persoanele de vârstă tânără

EPIDEMIOLOGIE

- raportul femeii: bărbați este de 2,2-2,5:1
- pentru vârsta medie (de la 35 la 55 ani) ajunge la 5:1
- către vârsta de 70 ani femeii = bărbați

OMS, *World Health Report, 2002*

Etiologie

- Etiologia bolii nu este cunoscută
- Se consideră că etiologia AR este multifactorială, factorii favorizanți fiind:
 - **genetici**
 - **hormonali**
 - **infecțioși**
 - **autoimunitatea**

Factori favorizanți: factorii genetici

Susceptibilitatea genetică este susținută de:

- studiile de agregare familială
- studii gemelare.
- Astfel a fost determinată o asocieră strânsă între AR și antigenele de histiocompatibilitate **HLA clasa II**. Cele mai frecvente fiind **DR1 și DR4**.

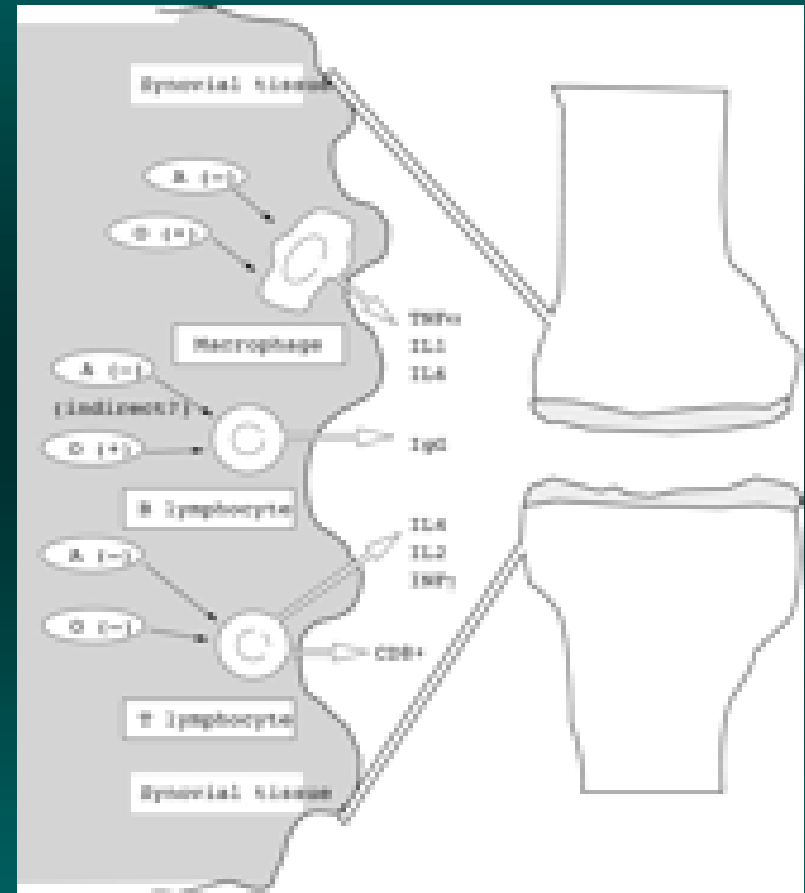
Factori favorizanți:

Sexul

- Încă în 1938 Hench P.S., a menționat ameliorarea simptomelor clinice la 90% dintre paciente în timpul sarcinii și o exacerbare marcată a activității AR în perioada postpartum
- Femeilor le este caracteristic un răspuns imun mai exagerat, cu o hiperactivitate a verigii umorale a imunității

Factori favorizanți: sexul

- Androgenii au acțiune supresoare asupra verigii umorale a imunității. Este stabilit că scăderea activității răspunsului imun umoral și a celui celular la bărbați are loc imediat după maturizarea sexuală, când crește nivelul testosteronului



Factori favorizanți: agenți infecțioși

- Multe modele experimentale de artrită la animale, asemănătoare AR au fost obținute prin imunizări cu Ag bacteriene.
- Totuși, nu există dovezi convingătoare asupra implicării unei bacterii. Unele studii au incriminat **mycobacterii și streptococul** în apariția AR.
- Mai multe tipuri de virusuri au fost luate în considerare ca posibili agenți etiologici în AR: **virusul Epstein-Barr, parvovirusurile** (la unii pacienți s-au găsit dovezi serologice de infecție cu parvo-virusul B19), **lentivirusuri, HTLV-1, virusul rujeolei**, dovezile rămânând în continuare incerte

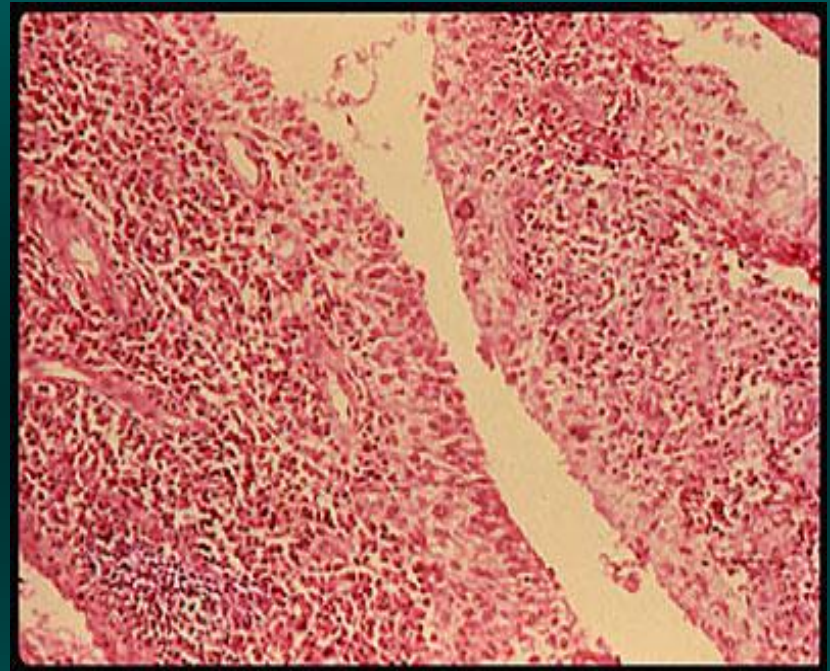
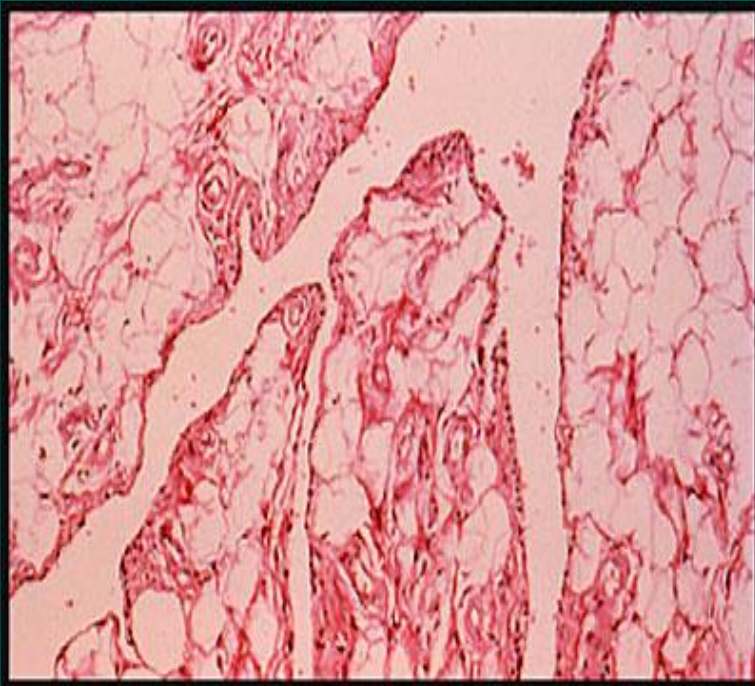
Factori favorizanți: autoimunitatea

- Principalii candidați la autoantigene menționați de cercetători sunt: colagenul tip II, proteoglicanii, antigenele condrocitare, imunoglobulinele și proteinele de șoc termic (hsp60).
- O atenție deosebită se acordă în ultimul timp **superantigenelor**, care reprezintă proteine virale sau bacteriene capabile să activeze un număr sporit de T-limfocite
- **Factorii reumatoizi (FR)** - reprezentat prima dovadă de autoimunitate în AR. FR activează complementul și contribuie la formarea complexelor immune, exacerband sinovită și procesele vasculitice. Astfel, la ora actuală FR sunt considerați o consecință, nu o cauză în imunopatogenia PR.

HISTOLOGIA

- *Sinoviala reumatoidă în evoluția parcurge 3 etape:*
- Etapa **exsudativă** - In primele săptămâni-luni
- Etapa **infiltrativ-proliferativă**, în care domină hiperplazia intimei. Celulele inițial dispuse în 1-2 straturi ajung să formeze până la 10-20 straturi. Se adaugă și procesul de **angiogeneză**, sub influența a numeroși factori; VEGF (vascular endothelial growth-factor), TNF- α , IL-1, IL-8, cu proprietăți mitogene față de celula endotelială. Acest lucru adaugă sinovitei reumatoide încă un caracter de proliferare de tip tumoral.

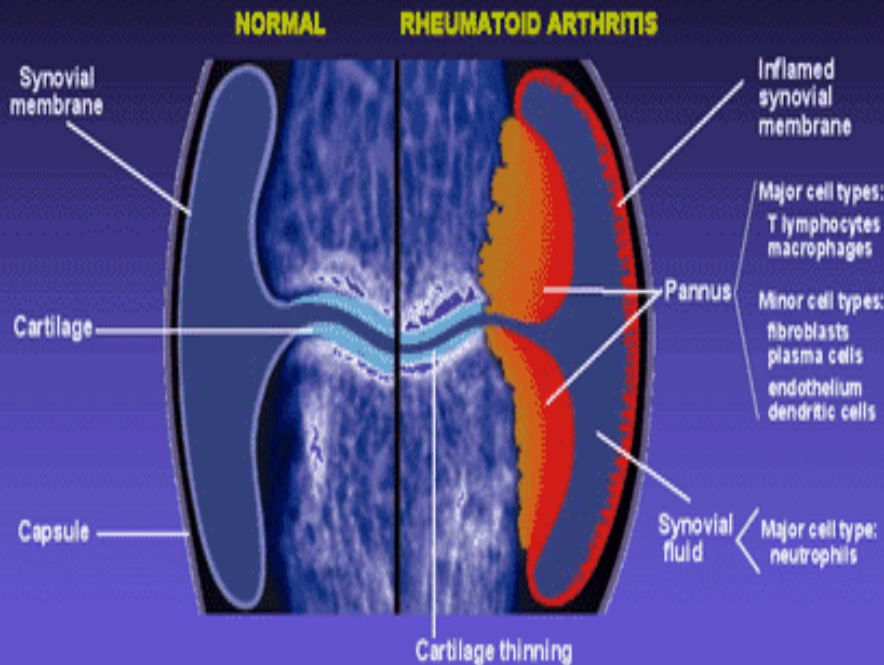
HISTOLOGIA



- A – sinoviala normală
- B – sinoviala reumatoidă (hipertrofiată cu 8-10 straturi)

HISTOLOGIE

The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis



Adapted from Feldmann M, et al. *Annu Rev Immunol*. 1996;14:397-440.

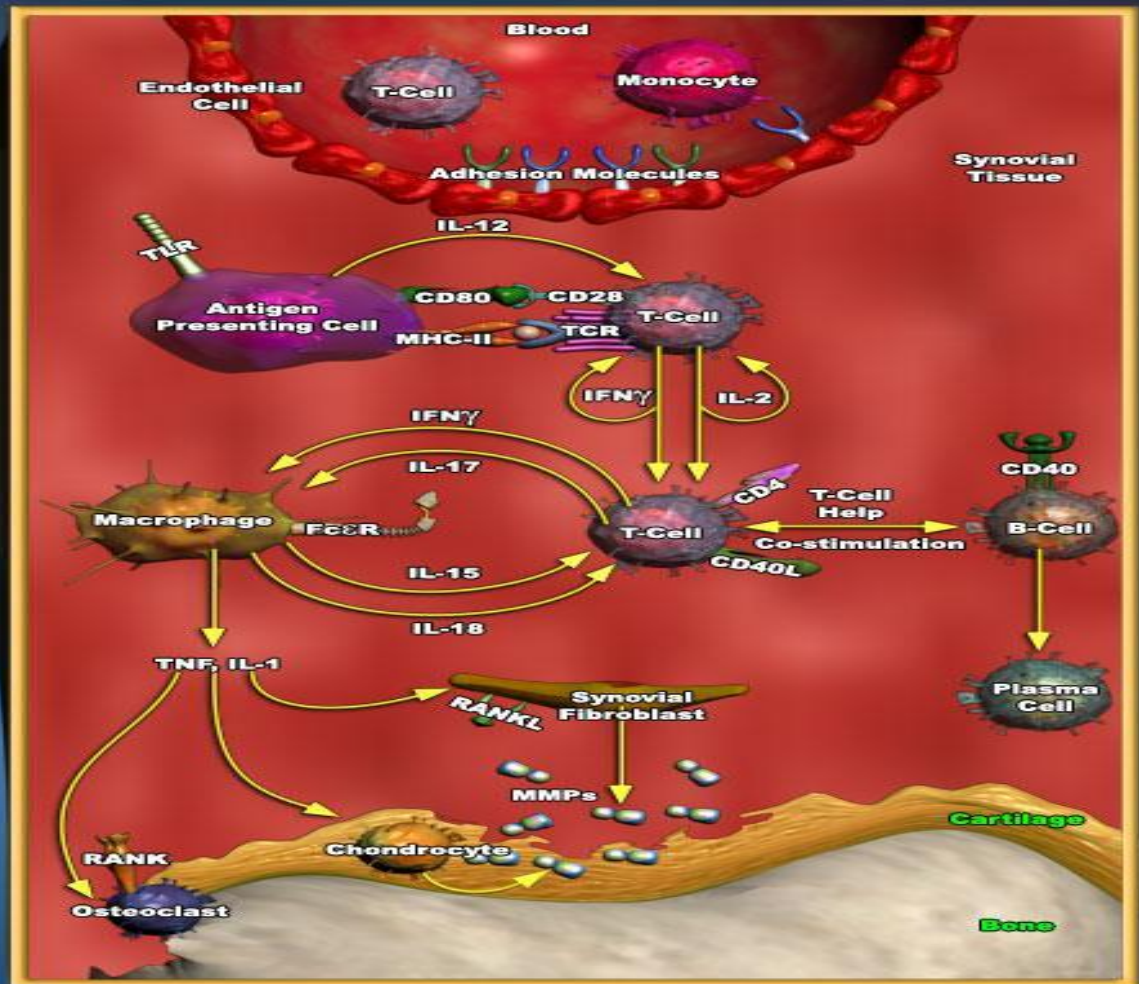
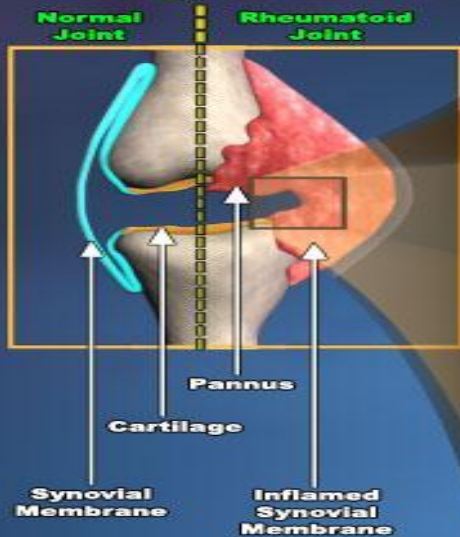
• Faza *granulomatoasă*, formarea unui țesut de granulație hipertrofiat și hipervascularizat numit **panus sinovial**, care poate cântări de 10 ori greutatea țesutului inițial.

HISTOLOGIE

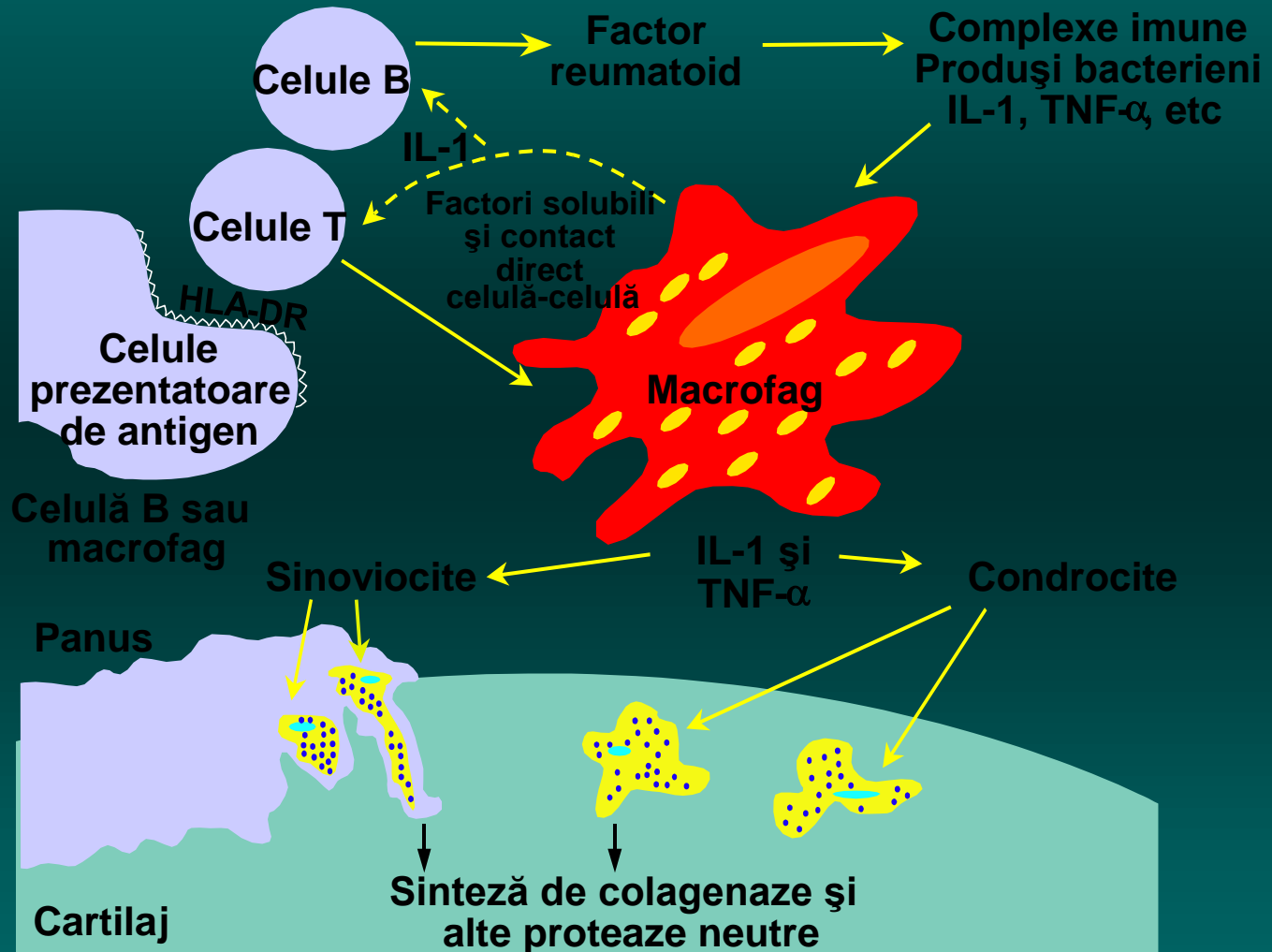
- **Panusul** are capacitatea de a deveni extrem de invaziv la interfața os-cartilaj, invazia panusului este mai mare la nivelul articulațiilor mici, în timp ce la șold sau la genunchi există un strat de fibroblaste care separă panusul de cartilaj.

PATOGENIA AR

Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis



ARTRITA REUMATOIDĂ



PATOGENIA AR

- **Sinovita infiltrativ proliferativă**
- Primul eveniment care are loc este *activarea limfocitului T*, probabil de un Ag rămas încă necunoscut.
- Această activare este urmată de recrutarea crescută a celulelor T, de activarea și proliferarea lor (expansiune clonală).
- Odată declanșat, răspunsul imun scapă mecanismelor normale de supresie, devenind excesiv și conducând la inflamație.

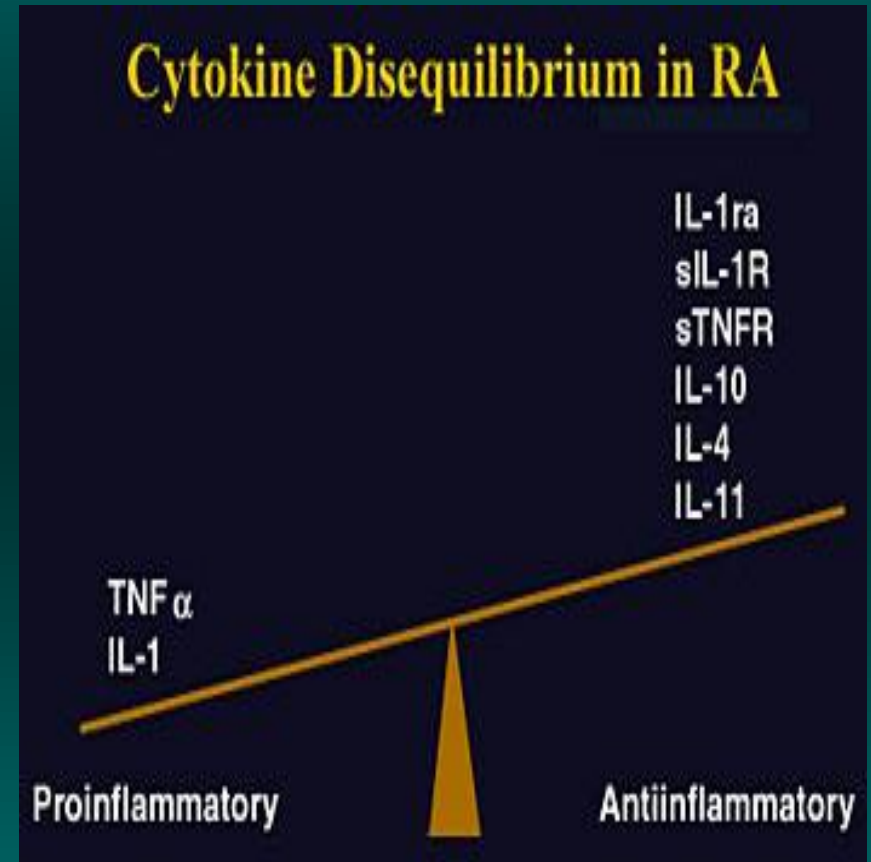
PATOGENIA AR

Urmările infiltrării sinoviale cu limfocite T activate sunt:

- Celulele sinoviale și endoteliale sunt activate și proliferază;
- Celule adiționale proinflamatorii sunt recrutate din circulație și sunt activate;
- Sinoviocitele de tip A (macrofag-like) și B (fibroblast-like) își cresc producția de citokine;
- Crește producția de autoanticorpi ca urmare a activării limfocitelor B.

PATOGENIA AR

- Evidențierea implicării citokinelor în AR este cea mai valoroasă achiziție produsă în ultimul deceniu.
- Rolul citokinelor în patogenie rezultă din producția exagerată a unora dintre ele (proinflamatori) asociată cu inhibiția inadecvată a citokinelor antiinflamatori.



PATOGENIA AR

Principala sursă de citokine în AR o constituie:

- *macrofagele*
- *fibroblaștii*
- *celulele endoteliale*
- *Condrocitele*

Cele mai importante citokine pro-inflamatorii din AR sunt: IL-1, TNF- α , IL-6, unii factori de creștere.

PATOGENIA AR

- **In concluzie**, mecanismul imunopatogeniei AR se bazează pe interacțiunile celulare din sinoviala reumatoidă, favorizate de contactul intercelular și mediu citokinic local. De la debut și până în stadiile finale boala parcurge următoarele etape mediate prin mecanisme diferite:

PATOGENIA AR

Etapa inițială de inducere a bolii este secundară activării sistemului imun la o gazdă genetic determinată. Expresia sinovială a acestei faze este reprezentată de leziunile microvasculare și proliferări ale celulelor sinoviale;

Etapa intermediară de inducere a inflamației este produsă prin activarea celulei T (CD4+) autoreactive și intervenția citokinelor proinflamatoare, la care se adaugă producția de FR;

Etapa finală de distrucție osteo-cartilaginoasă este mediată de formarea panusului, activarea locală a osteoclastelor și formarea eroziunilor cartilaginoase și osoase.

Tabloul clinic

- Debutul bolii se produce la vârste tinere, de obicei în decadele 3-5, dar boala poate debuta practic la orice vârstă.
- **Debutul insidios (primar cronic)** este cel mai frecvent întâlnit, apărând la 60-65% dintre cazuri.
- **Debutul acut sau subacut** apare la aproximativ 15-20% dintre cazuri.

Manifestările articulare

- **Afectarea articulară** este de tip **inflamator**:
- **Durerea și redoarea matinală** Redoarea matinală poate apărea înaintea durerii propriuzise și e datorată edemului și acumulării de lichid sinovial din timpul somnului. în AR redoarea matinală durează cel puțin 1 oră.
- **Tumefacția și căldura** locală sunt cauzate de: edem, infiltrat inflamator, creșterea cantității de lichid sinovial, proliferarea sinovialei etc.
- **Înroșirea tegumentelor** suprainiacente este singurul element al inflamației care lipsește
- **Lezarea funcțională** apare treptat.

SINDROMUL ARTICULAR



Caracteristicile importante ale afectării articulare din AR sunt:

- **Simetricitatea** - prinderea unei articulații este urmată de afectarea articulației simetrice într-un interval mai mic de 3 luni;
- **Aditivitatea** - o nouă articulație este afectată înainte ca afectarea celei precedente să fie ameliorată;
- **Evolutivitatea** - afectarea articulară evoluează cronic spre eroziuni, deformări, anchiloze.

SINDROMUL ARTICULAR

- Articulațiile cel mai frecvent afectate sunt articulațiile diartrodiale și mai ales articulațiile mici ale mâinilor:
- metacarpofalangiene (MCF), interfalangiene proximale (IFP) (91%)
- radiocubitocarpiene (RCC)
- carpiene (78%)
- interfalangiene distale (IFD) rămân indemne



SINDROMUL ARTICULAR (mîinile)

- Tumefacția articulației IFP și lipsa afectării celei distale duc la apariția „degetelor fuziforme”.



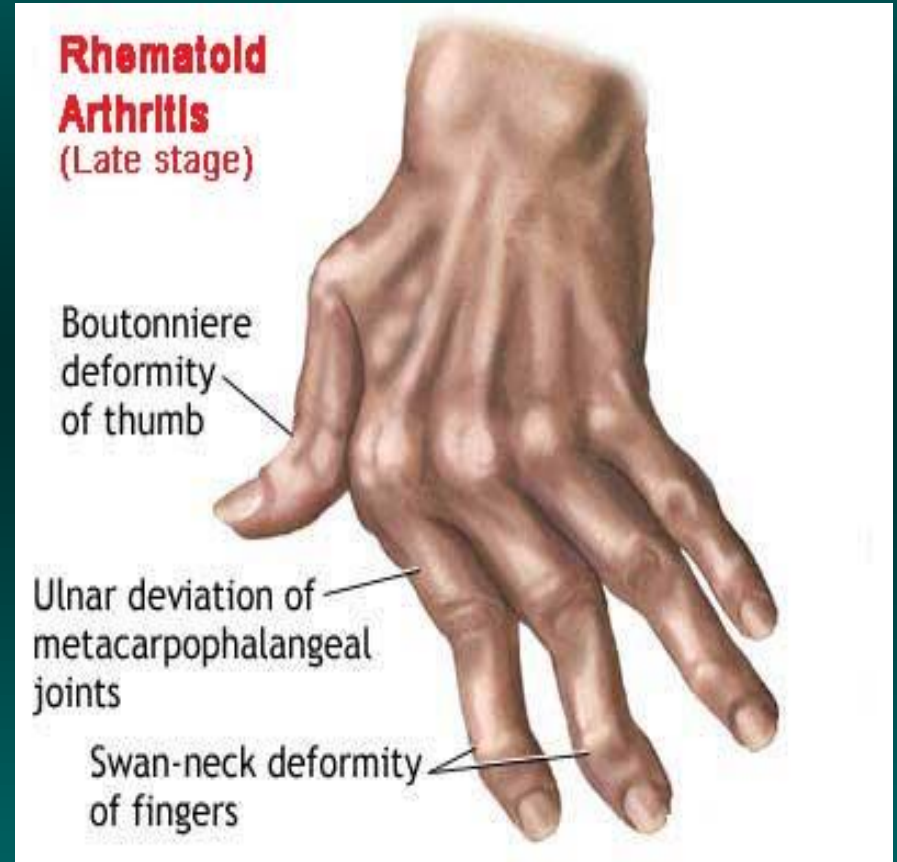
SINDROMUL ARTICULAR (mîinile)



- Tumefacția artic. RCC și MCF (m.a. II și III) asociată cu atrofia mușchilor interosoși duce la apariția modificării numite „mână în spate de cămilă”.

SINDROMUL ARTICULAR (mîinile)

- La nivelul degetelor pot apărea mai multe modificări:
- • „în gât de lebădă” - flexia IFD, hiperextensia IFP, dată de scurtarea mușchilor interosoși care exercită o tracțiune asupra tendoanelor extensorilor și produce
- hiperextensia IFP „în butonieră” - tendonul extensorului comun al degetelor se rupe longitudinal, prin ruptură herniind articulația IFP, iar cea IFD fund în hiperextensie. Afectarea policelui - adducția exagerată a primului metacarpian, flexia MCF, hiperextensia IF.



SINDROMUL ARTICULAR (mîinile)

- Inflamația carpului și lipsa de elasticitate a ligamentului transvers al carpului provoacă compresia nervului median la trecerea sa prin canalul carpian, generând „**sindromul de canal carpian**”, caracterizat prin dureri și parestezii în teritoriul nervului median (degetele I, II, III și jumătate din IV), dureri ce pot fi exacerbate de percuția pe fața palmară a carpului (semnul Tinnel) și în timp poate apărea atrofia eminentei tenare.
- Pe măsură ce boala avansează, distrucțiile severe cartilajinoase și osoase conduc la deformări importante, cu rezorbții osoase ce pot determina telescopări ale degetelor.

SINDROMUL ARTICULAR

- *Coloana cervicală* reprezintă singurul segment al coloanei vertebrale interesat în AR. Cel mai frecvent afectată este articulația atlanto-axială.
- Se manifestă prin durere iradiată ascendent spre occiput, parestezii la nivelul umerilor și brațelor apărute la mișcările capului, sau în cazuri severe, tetrapareză spastică lent progresivă.
- La examenul clinic se observă pierderea lordozei occipito-cervicale, limitarea mobilității
- *Articulația temporo-mandibulară* este frecvent afectată, apar dureri exacerbate de masticatie, afectarea mobilității (dificultate la închiderea gurii), crepitații, iar tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară evidențiază eroziuni.

SINDROMUL ARTICULAR



- *Picioarele* sunt interesate la peste 1/3 din pacienții cu AR.
- Mai frecvent: MTF, talocrurale
- Deviația laterală a degetelor și fixarea în flexie a articulațiilor IFP (degetul „în ciocan”), precum și hallux valgus pot apărea în formele evaluate.
- Repartiția nefiziologică a sarcinilor pe suprafața tălpii poate duce la formarea durioamelor.

SINDROMUL ARTICULAR

- *Genunchii* sunt frecvent afectați:
- În stadiile inițiale, pe lângă durere apare tumefacția și șocul rotulian (expresie a acumulării de lichid sinovial);
- Presiunea intraarticulară crescută poate conduce la împingerea lichidului spre compartimentul articular posterior, de unde nu se mai poate întoarce (printr-un mecanism de supapă), formându-se astfel un chist popliteu numit chistul Baker. Limitarea extensiei și fixarea în flexie pot fi, de asemenea, prezente.
- *Șoldul* - în timp poate apărea coxita reumatoidă, cu limitarea rotației interne sau bursită trohanteriană.

SINDROMUL ARTICULAR



- Articulațiile mari (genunchi, șold, coate, umeri) sunt de obicei mai târziu afectate, ele rămânând asimptomatice mai mult timp.
- Articulații fără sinovială (manubrio-sternală, simfiza pubiană, disco-vertebrale) nu sunt interesate de procesul reumatoid.

Afectările extra-articulare

- Manifestările extra-articulare din AR sunt foarte diferite ca expresie și severitate.
- Numărul și severitatea manifestărilor extra-articulare depind de durata și severitatea bolii.
- Ele sunt determinate de infiltrate limfoplasmocitare sau procese vasculitice și apar, de obicei, la bolnavii cu titru mare de FR, complement seric scăzut, complexe imune circulante în concentrație crescută, crioglobuline.

Afectările extraarticulare

Nodulii reumatoizi reprezintă cea mai frecventă manifestare extra-articulară

- Nodulii reumatoizi sunt situați subcutan, au o consistență variabilă (de la moale la elastică), pot fi mobili sau aderenți la periost sau tendoane
- Au dimensiuni variabile (de la câțiva mm la câțiva centimetri) sau pot fi multicentrici. Se pot infecta sau pot fistuliza uneori.

Afectările extraarticulare

- Ei apar la 20-35% dintre pacienții cu AR și sunt localizați cel mai des pe suprafețele de extensie (olecranon, ulna proximală), de presiune, burse, tendoane și în vecinătatea articulațiilor afectate
- Uneori pot avea și alte localizări: la nivelul laringelui, sclerelor, cordului, plămânilor, pleurei, rinichilor, și extrem de rar la nivelul leptomeningelui sau corpurilor vertebrale.
- Pacienții care prezintă noduli reumatoizi au aproape întotdeauna FR în ser.



Afectările extraarticulare

- **Vasculita** - inflamația vaselor din diferite teritorii, se poate exprima prin mai multe moduri:
 - Arterită distală cu eroziuni, ulcerații punctiforme sau chiar gangrene;
 - Ulcerații cutanate;
 - Purpură palpabilă;
 - Neuropatie periferică (vasculită de *vasa nervorum*);
 - Arterite viscerale (la nivel cardiac, pulmonar, digestiv, renal, hepatic etc).

Afectările extraarticulare



Histologic, vasculită reumatoidă este o panarterită, în infiltratul inflamator domină mononuclearele, iar necroza fibrinoidă se întâlnește în leziunile active.

Această complicație apare mai frecvent la bărbați, cu titru mare de FR, în formele severe, erozive, ce asociază și alte manifestări extraarticulare.

Afectările extraarticulare

Afectarea pulmonară se poate manifesta în mai multe moduri:

- Pleurezia este rar diagnosticată clinic, fiind mult mai frecvent întâlnită necroptic.
- Fibroza interstițială se datorează, probabil, unei reactivități crescute a celulelor mezenchimale sau poate fi secundară tratamentului cu metotrexat (MTX);
- Sindromul Caplan reprezintă asocierea dintre AR și pneumoconioză;
- Nodulii pulmonari pot fi unici sau multipli, diagnosticul lor diferențial impunând biopsia lor;
- Pneumotoraxul poate fi determinat de situarea subpleurală a nodulilor pulmonari, ceea ce poate produce ruptura pleurei;
- Bronșiolita ce poate duce la insuficiență respiratorie severă;
- Arterită de vase pulmonare cu dezvoltarea hipertensiunii pulmonare;
- Obstrucție respiratorie înaltă prin afectarea articulațiilor cricoaritenoidiene.

Afectările extraarticulare

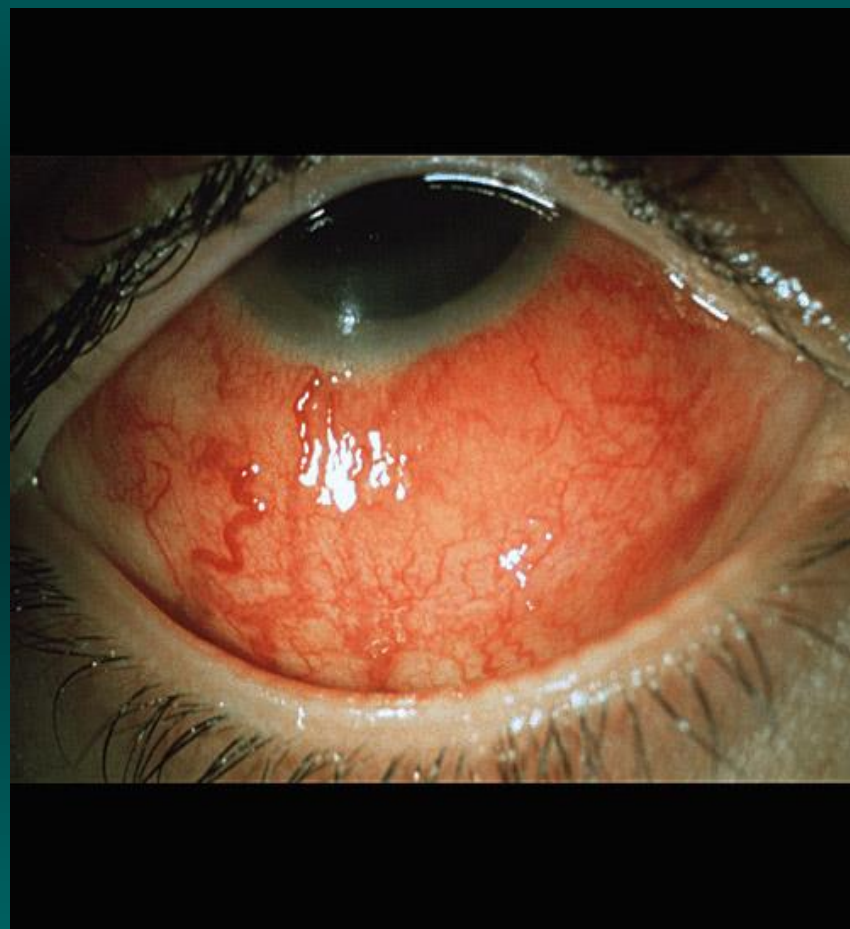
- **Afectarea cardiacă** poate fi astăzi mai ușor pusă în evidență prin ecocardiografie sau biopsie miocardică prin cateterism cardiac.
- Pericardita se întâlnește în 50% din cazuri la necropsie, fiind rar evidențiable clinic. Tamponada sau pericardita constrictivă sunt extrem de rare;
- Miocardita poate fi granulomatoasă sau interstițială. Nodulii reumatoizi localizați la nivel miocardic pot genera tulburări de ritm sau conducere;
- Endocardita este consecința localizării nodulilor reumatoizi la nivelul valvelor și poate genera stenoze sau insuficiențe (mai ales de valvă aortică);
- Vasculita coronară poate conduce la angină sau chiar infarct miocardic. Ca în toate bolile inflamatorii cronice, procesul de ateroscleroză este mai sever și mai precoce.

Afectările extraarticulare

- **Afectarea renală**, deși rară, se poate produce prin vasculita, prezența nodulilor reumatoizi la nivelul parenchimului renal și mai ales ca urmare a tratamentului (AINS, săruri de Au, D-penicillamina, ciclosporina). Totodată, AR este cea mai importantă cauză de amiloidoză secundară, aceasta putând să apară îndeosebi în formele severe, cu evoluție îndelungată și manifestându-se cel mai frecvent prin sindrom nefrotic.
- **Afectarea neurologică** se poate produce prin vasculita de *vasa nervorum* (polinevrite senzitive, motorii exprimate prin parestezii, paralizii, areflexie, amiotrofie), prin procese compresive (sindromul de canal carpian, compresie medulară ca urmare a subluxației atlanto-axiale) sau prin infiltrarea meningelui.

Afectările extraarticulare

- **Afectarea oculară** este mai frecventă la femei și constă în: episclerită, sclerită, scleromalacia perforans ca urmare a localizării unui nodul reumatoid sub scleră, cu perforarea acesteia și hernierea nodulului în afara globului ocular), keratoconjunctivita sicca în cazul asocierii cu sindromul Sjogren și mai rar irită sau iridociclită. Afectarea oculară poate fi și consecința tratamentului cu hidroxiclorochină.



Afectările extraarticulare

- **Afectarea digestivă** este cel mai frecvent urmarea terapiei cu AINS și cortizonice. MTX, lefiunomidul, ciclosporina pot produce afectare hepatică. Rar pot apărea vasculita mezenterică, hepatomegalie.
- **Sindromul Felty** este o complicație redutabilă, care apare în formele cu evoluție îndelungată și asociază AR cu splenomegalia, neutropenia (+/- anemie, trombopenie, hepatomegalie, adenopatie). Citopenia este determinată de hipersplenism. În cazul infecțiilor severe datorate neutropeniei, splenectomia poate avea efecte benefice.
- **Afectarea osoasă** din AR constă în: osteopenie juxtaarticulară, eroziuni subcondrale (marginale sau focale) precum și osteoporoză generalizată, toate responsabile de durere, deformare articulară și afectare funcțională, precum și cu risc crescut de fracturi.
- **Afectarea musculară** constă în: atrofia fibrelor musculare, miozită inflamatorie nespecifică

Explorări paraclinice

Modificări hematologice:

- **Anemia** este cronică simplă, caracteristică tuturor suferințelor inflamatoare cronice, produsă prin blocarea fierului în macrofage. Anemia hemolitică autoimună este o manifestare rară a AR.
- Numărul de **leucocite** este în general normal; leucopenia poate apărea în sindromul Felty sau poate fi consecința tratamentului imunosupresor. La pacienții aflați sub corticoterapie cronică poate apărea o ușoară leucocitoză, dar formula leucocitară rămâne normală.
- **Trombocitoza** poate fi întâlnită în formele foarte active de boală.

Explorări paraclinice

Sindromul inflamator nespecific

- creșterea VSH-ului
- PCR
- Fibrinogen
- Gama-globulinele

Explorări paraclinice

Modificări imunologice:

- **FR este pozitiv la 65-80%** dintre pacienții cu AR. Titrul FR se corelează cu activitatea bolii, iar manifestările extra-articulare apar numai la cazurile seropozitive.
- Recent au fost descriși **Ac împotriva peptidelor citrullinate**, au cea mai mare specificitate în AR (aproximativ 95%) și o sensibilitate comparabilă cu a FR. Ei apar precoce în evoluția AR, se găsesc în titruri mai mari în formele severe de boală

Explorări paraclinice

Examenul lichidului sinovial

- lichid seros sau ușor opalescent
- cu caracter de exsudat
- concentrația de proteine poate ajunge 6 g/mm³
- celularitate bogată cu predominarea PMN reprezintă 75%.
- Uneori pot fi evidențiate PMN care au fagocitat complexe imune (formate din FR, complement, IgG) celule numite ragocite.
- FR este întotdeauna prezent
- concentrația complementului este scăzută
- **Biopsia sinovială** poate fi necesară în cazul formelor mono- sau oligoarticulare pentru a permite diagnosticul diferențial cu alte artropatii inflamatorii.

Diagnosticul imagistic

Examenul radiologic

- În primele luni de boală, examenul radiologie al articulațiilor afectate poate fi normal. Ulterior se pot evidenția:
- *tumefacția de părți moi periarticulare* în special în jurul articulațiilor IFP, RCC, genunchilor și este expresia edemului părților moi, creșterii cantității de lichid sinovial, modificărilor inflamatorii de la nivel sinovial.
- *osteoporoză juxta-articulară*, epifizară și ulterior difuză este produsă prin mai multe mecanisme: activarea osteoclastelor, imobilizarea prelungită, unele medicamente, statusul postmenopauzal.
- *îngustarea spațiilor articulare* se face treptat și este consecința distrugerii cartilajului articular. În timp, spațiile articulare sunt complet compromise.

Diagnosticul imagistic

Normal
hand



Rheumatoid
arthritis

Bone
erosion

Bone
displacement



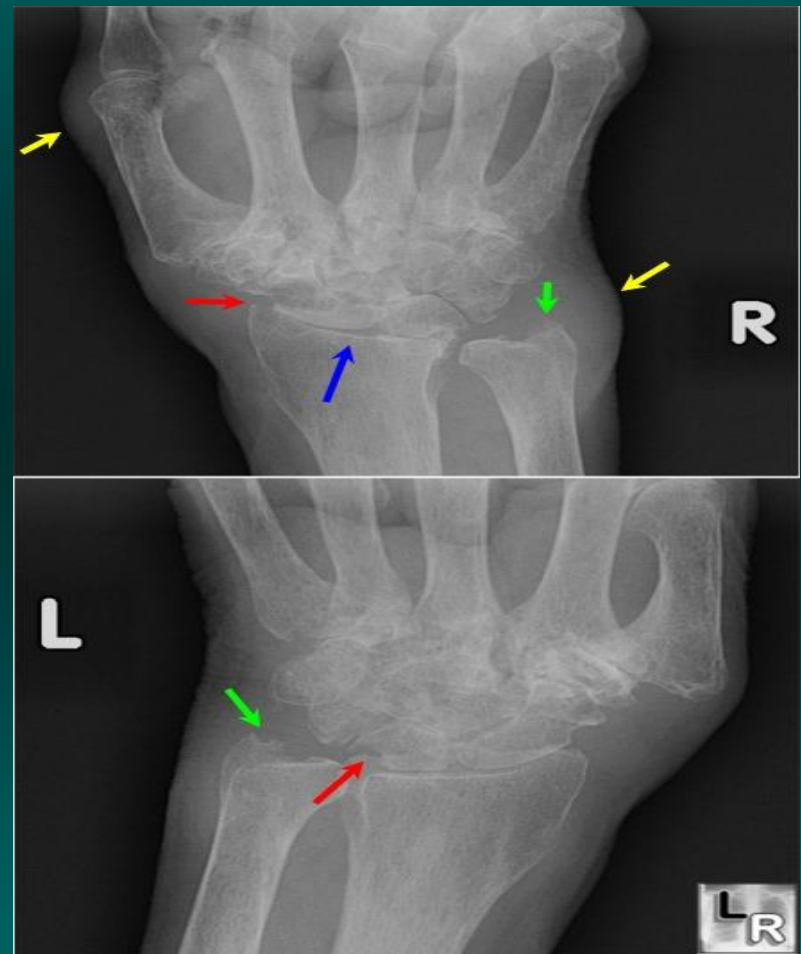
Diagnosticul imagistic



- **Examenul radiologic**
- *eroziunile marginale, geodele și microgeodele* apar în stadiile avansate. Eroziunile se evidențiază la interfața os-cartilaj, sunt prost delimitate și au dimensiuni variabile.
- Geodele și microgeodele - zone de liză osoasă situate la nivelul osului subcondral, care spre deosebire de chistele osoase ce apar în artroză nu sunt delimitate de un lizereu scleros.

Diagnosticul imagistic

- **anchilozele** reprezintă consecința compromiterii totale osteo-articulare și interesează mai ales carpul, articulațiile MCF, IFP tarsul. Pe lângă dispariția completă a spațiului articular, în acest stadiu se observă punți osoase care contribuie substanțial la alterarea funcției articulare.



Diagnosticul imagistic



- **Examenul radiologic**
- La articulațiile mari, cum sunt genunchii sau articulațiile coxo-femorale, modificările radiologice apar mai târziu și constau în special în îngustarea spațiului articular și mai rar în eroziuni marginale.

Diagnosticul imagistic

- Subluxația anterioară la nivelul articulației atlanto-axiale este cea mai frecventă modificare radiologică ce poate apărea la coloana cervicală și se exprimă prin lărgirea spațiului dintre arcul anterior al atlasului și procesul odontoid al axisului pe radiografia de profil.



Diagnosticul imagistic

- **Ecografia articulară** pune precoce în evidență lichidul sinovial, inflamația de la nivelul sinovialei și tecilor tendinoase, prezența chistelor sinoviale și panusul. Ecografia regiunii poplitee permite diagnosticul diferențial între ruptura de chist Baker și tromboflebita profundă de gambă.
- **Rezonanța magnetică nucleară (RMN)** este o metodă imagistică performantă care evidențiază precoce eroziunile osoase, chistele osoase subcondrale, alterarea cântilajului articular, hipertrofia sinovialei, starea structurilor periarticulare

Criteriile de diagnostic elaborate de American Rheumatism Association (ARA) 1987 (varianta revizuită)

- **Redoare matinală** - articulară sau periarticulară cu durata de minim 1 oră
- **Artrită a 3 sau mai multe arii articulare**, cu tumefiere pe seama țesuturilor moi, detectată prin observație de medic
- **Artrita articulațiilor mâinii:**
 - Artrita ce ar include articulațiile interfalangiene proximale(IFP), metacarpofalangiene(MCF) sau radiocarpene (RC)
- **Artrita simetrică:**
Includerea simultană a ariilor articulare similare bilateral
- **Nodulii reumatoizi:**
Noduli subcutanați localizați în regiunea proeminențelor osoase pe suprafața extensorie sau în apropierea articulațiilor
- **Factorul reumatoid** în serul sanguin
- **Modificări radiologice:**
Osteoporoză juxtaarticulară și /sau eroziuni la nivelul articulațiilor afectate

Diagnosticul de AR este considerat veritabil la prezența a cel puțin 4 dintre cele 7 criterii sus-numite. Criteriile 1-4 trebuie să persiste cel puțin 6 săptămâni

Criteriile de diagnostic ACR/EULAR 2010

- 1. Artrita (numărul și tipul articulațiilor afectate)***
 - ▶ 1 articulație mijlocie sau mare – 0 puncte***
 - ▶ 2-10 articulații mijlocii/mari – 1 punct***
 - ▶ 1-3 articulații mici – 2 puncte***
 - ▶ 4-10 articulații mici – 3 puncte***
 - ▶ >10 articulații mici – 5 puncte***

- 2. Serologia (factorul reumatoid - FR sau anticorpii anti-peptid ciclic citrulinat - antiCCP)***
 - ▶ Ambele negative – 0 puncte***
 - ▶ Cel puțin una pozitivă la titru mic * – 2 puncte***
 - ▶ Cel puțin una pozitivă la titru mare ** – 3 puncte***

3. Durata artritei

- ▶ **< 6 săptămâni – 0 puncte**
- ▶ **>6 săptămâni – 1 punct**

4. Reacțiile de fază acută (VSH și Proteina C reactivă)

- ▶ **Ambele normale – 0 puncte**
- ▶ **Oricare din acestea pozitive – 1 punct**

- **Notă: Pacientul primește punctajul maxim pe care îl realizează în fiecare domeniu. Diagnosticul de AR se consideră veritabil la acumularea a minim 6 puncte.**

Clasificarea

Evoluția maladiei este clasificată în conformitate cu criteriile de evoluție a procesului reumatoid elaborate de ARA, astfel:

- **Evoluție lent-progresivă:** deformare articulară moderată, 2-3 articulații noi afectate, stadiul radiologic I-II, clasa funcțională I, activitatea maladiei gradul 1-2 și lipsa atingerii sistemice
- **Evoluție rapid-progresantă:** deformare articulară gravă, afectarea a 3 și mai multe articulații în procesul reumatoid, stadiul radiologic are o avansare de două trepte în decursul unui an, clasa funcțională II-III, activitatea procesului reumatoid 2-3, prezența afectărilor extraarticulare.

În funcție de detectarea factorului reumatoid în serul pacienților, AR se clasifică în:

- Seropozitivă
- Seronegativă

Clasificarea

Clasificarea afectării structurale a articulațiilor, depistate radiologic, s-a efectuat conform criteriilor unanim acceptate, propuse de Steinbrocker O.:

Stadiul I (precoce)

- Nici un semn radiologic de distrugere
- Aspectul de osteoporoză poate fi prezent

Stadiul II (moderat)

- Osteoporoză cu sau fără leziuni ușoare cartilaginoase sau osoase
- Absența deformațiilor (limitarea mobilității poate fi prezentă)
- Atrofie musculară de vecinătate
- Leziuni periarticulare, prezența posibilă a nodulilor sau a tenosinovitei

Stadiul III (sever):

- Destrucții cartilaginoase sau osoase
- Deformări axiale, fără anchiloză fibroasă sau osoasă
- Atrofie musculară extinsă
- Leziuni periarticulare, prezența posibilă a nodulilor sau a tenosinovitei

Stadiul IV (terminal)

- 1. Anchiloză fibroasă sau osoasă
- 2. Criteriile stadiului III

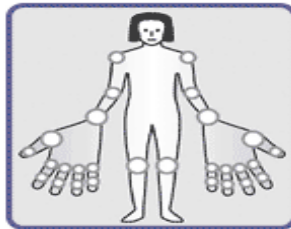
Clasificarea

- **Clasificarea clinico-funcțională:**
- Clasa I: activitate fizică normală, capacitate nealterată de efectuare a tuturor activităților zilnice;
- Clasa II: activitățile zilnice pot fi efectuate, dar cu durere și cu reducerea mobilității articulare;
- Clasa III: capacitate de auto îngrijire;
- Clasa IV: imobilizare la pat sau în scaun cu roțile, incapacitate de autoîngrijire.

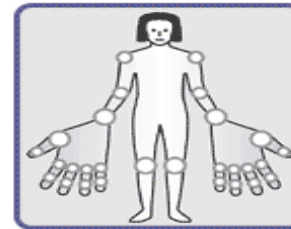
Disease Activity Score (DAS 28)

Joint Status - 28 Joint Count

Tenderness



Swelling



① Joint Count TEN28 ② Joint Count SW28

③ ESR (after 1 hour in mm)

④ **General Health** or patient's global assessment of disease activity
How active has your rheumatoid arthritis been during the last 7 days?*

no activity

highest activity possible



*Please let patient assess this by drawing a vertical line.

Patient's assessment in mm

Formulas for DAS 28 calculation

$$\begin{aligned}
 & 0,56 \times \sqrt{\textcircled{1} \text{ TEN28}} + 0,28 \times \sqrt{\textcircled{2} \text{ SW28}} \\
 & + 0,70 \times \ln(\textcircled{3} \text{ ESR (after 1 hour in mm)}) + 0,014 \times (\textcircled{4} \text{ Patient's assessment in mm}^2) \\
 & = \underline{\quad}, \underline{\quad} \text{ DAS 28}
 \end{aligned}$$

Evaluation DAS 28

Current DAS 28	DAS 28: Difference to initial value		
	> 1,2	> 0,6 and ≤ 1,2	≤ 0,6
≤ 3,2 Inactive	Good improvement	Moderate Improvement	No Improvement
> 3,2 ≤ 5,1 Moderate	Moderate Improvement	Moderate Improvement	No Improvement
> 5,1 Very active	Moderate Improvement	No Improvement	No Improvement

ARTRITA REUMATOIDĂ

determinarea activității bolii (DAS)

DAS 28 calculat conform fișei de evaluare, are următoarele semnificații:

$DAS\ 28 \leq 2,6$ = remisiune

$DAS\ 28 \leq 3,2$ = activitate scăzută

$DAS\ 28 < 5,1$ = activitate medie

$DAS\ 28 \geq 5,1$ = activitate intensă.

Diagnosticul diferențial

- **Lupusul eritematos sistemic (LES)**
- **FRA**
- **Spondilartropatiile seronegative**
- **Artroza**
- **Guta**

TRATAMENTUL

Grupele de preparate

- **SMARD** (symptom modifying antirheumatic drugs) care includ:
 - antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)
 - corticoizii
- **DMARD** (disease-modifying antirheumatic drugs) care cuprinde:
 - Metotrexatul
 - Leflunomidul
 - sărurile de aur
 - antimalaricele de sinteză
 - sulfasalazina
 - D-penicilamina
 - Ciclofosfamidei
 - Azathioprina
- **Terapie biologică**

Anti-inflamatoarele non-steroidiene (AINS)

- reduc durerea și inflamația,
- nu modifică progresia eroziunilor articulare
- nu influențează apariția manifestărilor extra-articulare
- au efectul pur simptomatic și se manifestă numai pe durata tratamentului

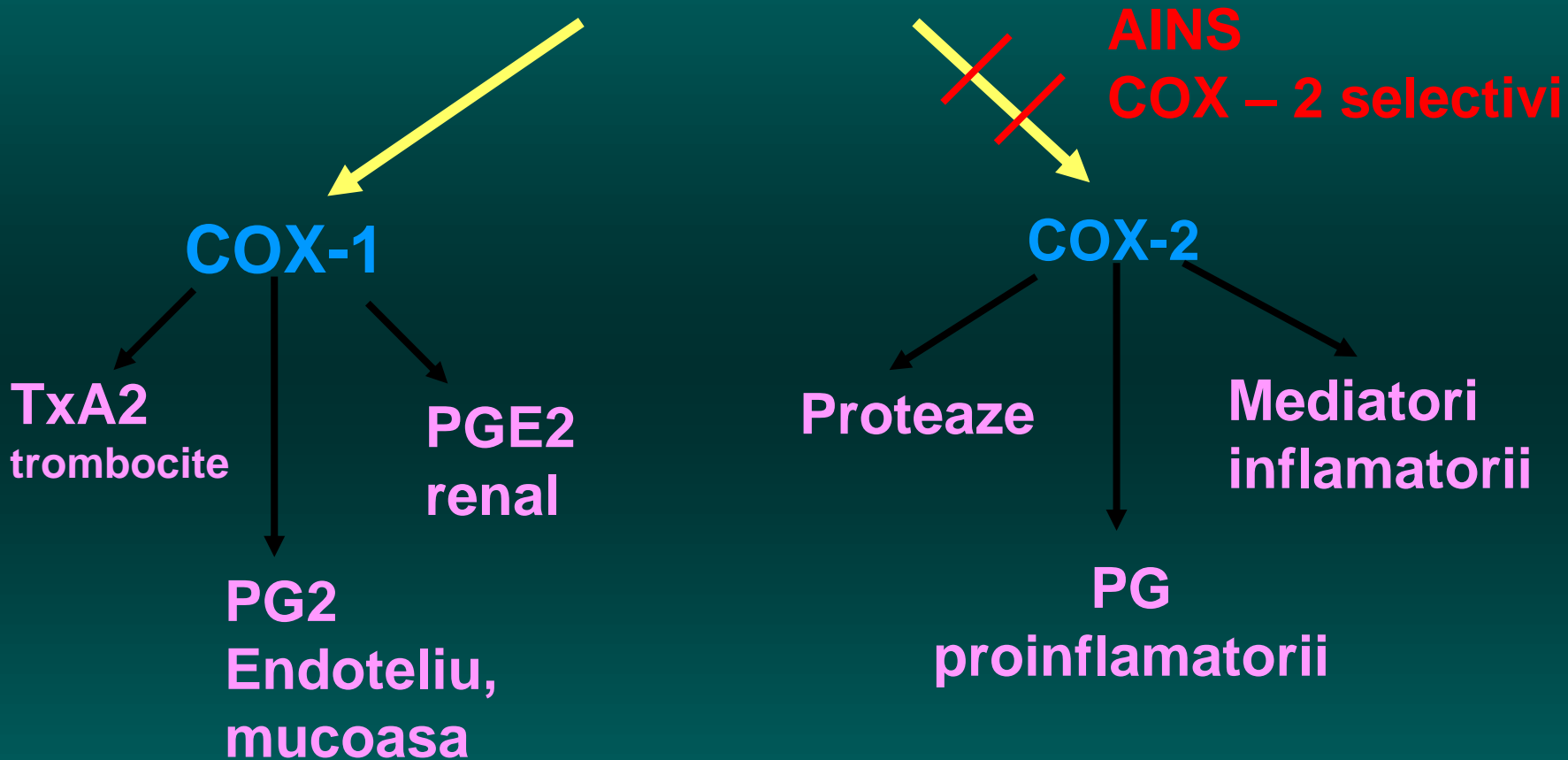
AINS

- CLASIFICAREA J.FROLICH (1997)

- **A. Inhibitorii selectivi de COX-1**
- Acidul acetilsalicilic în doze mici
- **B. Inhibitorii neselectivi COX-1, COX-2**
- Diclofenac
- Ibuprofen
- Indometacina
- Naproxen
- **C. Inhibitorii selectivi COX-2**
- Meloxicam
- Etodolac
- Nimesulid
- **D. Inhibitorii ultraselectivi COX-2 (Coxibii)**
- Celecoxib
- Rofecoxib
- Valdecoxib

INFLAMAȚIA

ACIDUL ARAHIDONIC



Funcții fiziologice

INFLAMAȚIE

AINS

- **B. Inhibitorii neselectivi COX-1, COX-2**
- Diclofenac 150 mg/zi în 2 prize – 6-7 săptămâni
- Ibuprofen 400 mg de 4 ori în zi, 4-6 săptămâni
- **C. Inhibitorii selectivi COX-2**
- Meloxicam 15-7,5 mg/zi, 1 priză 6-7 săptămâni
- Nimesulid 100 mg de 2 ori /zi 6-7 săptămâni
- **D. Inhibitorii ultraselectivi COX-2 (Coxibii)**
- Celecoxib 100 -200 mg/zi 1 priză 6-7 săptămâni

Corticoterapia

- **Locală** - este foarte eficientă în ameliorarea simptomelor, dar utilizarea ei trebuie făcută judicios
- **Sistemică** - are un efect simptomatic cu instalare rapidă
- poate fi administrată pe termen scurt, în doze mari, în caz de toxicitate medicamentoasă
- în caz de vasculită sau în alte tipuri de manifestări sistemice ale bolii, se preferă administrarea sub formă de puls-terapie;
- este indicată în puseiele evolutive severe ale bolii sau în formele cu manifestări clinice severe, febră, astenie fizică importantă;
- se poate indica ca monoterapie, dacă este cazul, în timpul sarcinii;
- administrarea în doze mici și pe termen scurt, la inițierea terapiei remisive, până la instalarea efectului acesteia („bridge-therapy”);
- de menționat că administrarea orală zilnică este asociată cu cele mai frecvente reacții adverse.

Corticosteroizii sistemici

- inhibă sinteza citokinelor ceea ce modifică proliferarea, diferențierea și interacțiunea celulelor inflamatorii;
- inhibă producerea leucotrienelor, a prostaglandinelor și tromboxanului;
- reduce diferențierea monocitelor în macrofage, micșorarea chemotaxisului, adeziunii celulare și a fagocitozei;
- inhibă limfocitele T și a diferențierea limfocitelor B în plasmocite;
- modifică procesarea antigenului și expresiei moleculelor de histocompatibilitate;
- micșorează exsudarea plasmatică
- previne remodelarea tisulară.

Corticosteroizii sistemici

Efectele adverse sistemice deseori limitează corticoterapia; sânt dependente de doză. Cele mai frecvente efecte adverse sunt:

- fața în lună plină cu acnee
- Hirsutismul
- obezitatea trunculară
- flatulența și alte simptome gastrointestinale
- retenția hidrosalină cu hipopotasiemie
- hipertensiunea arterială
- infecțiile recurente
- Amenoreea

Corticosteroizii sistemici

- diabetul steroidic
- ulcerații și hemoragii gastroduodenale
- Osteoporoza
- osteonecroza aseptică
- Miopatia
- cataracta subcapsulară
- tulburările psihice.
- La copii poate fi oprită creșterea.
- Problema principală a tratamentului cortizonic de durată o reprezintă deprimarea funcției corticosuprarenalelor proprii (care începe deja de la o doză de aproximativ 10 mg/zi de prednisolon).

Terapia remisivă (DMARD)

- Are potențialul de a păstra integritatea și funcționalitatea aparatului osteo-articular,
- S-a dovedit că aproximativ 75% din pacienții cu AR prezintă eroziuni articulare în primii 2 ani de evoluție, iar inițierea unui tratament agresiv în primul an ameliorează substanțial potențialul distructiv al bolii.
- În cazul în care aceste leziuni s-au produs deja, iar sinovita este activă și persistentă, terapia remisivă trebuie de asemenea începută pentru a încetini evoluția distrucțiilor și a preveni apariția altora noi.

Terapia remisivă (DMARD)

Medicamente	Contraindicații	Reacții adverse	Monitorizarea siguranței	
			Testele necesare	Frecvența monitorizării
Metotrexat	Afectare hepatică, insuficiență renală avansată, insuficiență medulară, sarcina, alăptarea	Pneumopatie interstițială, hepatită, ciroză reacții dispeptice, infecții recurente, citopenii	ALT, AST, creatin, HLG	1/lună la debutul tratamentului, apoi 1 la 3 luni
Leflunomid	Imunodeficiențe severe, insuficiență hepatică, renală sau medulară avansate, sarcina, alăptarea	Diaree, hepatite, HTA, alopecie	HLG, ALT, AST	La debut 1 la 15-30 zile timp de 6 luni apoi 1 la 1-2 luni
Sulfasalazina	Intoleranță la sulfasalazină, deficit de G6PD	Deregări dispeptice, hepatite, sd. Lyell, citopenie sanguină	HLG, AST, ALT	1/lună

Methotrexatul

- Methotrexatul (MTX) cel mai utilizat, “standardul de aur” în tratamentul AR.
- MTX este un analog structural de acid folic, care se leagă de dihidrofolat-reductaza și o inactivează, inhibând astfel metabolismul purinic și a acizilor nucleici.
- MTX stimulează activitatea ecto-5-nucleotidazei, enzimă ce convertește adenina în adenzină. Adenzina are efecte antiinflamatoare puternice și inhibă funcția neutrofililor.
- Efectele terapeutice ale MTX sunt determinate atât de acțiunile sale citostatice, imunosupresoare cât și de cele antiinflamatoare
- Administrarea MTX (orală sau parenterală) se face săptămânal. Doza poate fi dată într-o singură administrare sau poate fi spațiată în 24-48 ore.
- Doza de întreținere este cuprinsă între 7.5-25 mg/săptămână.
- Administrarea unei doze de 5 mg/săpt. de acid folic îi scade toxicitatea fără a-i reduce eficacitatea.

Methotrexatul

- MTX este metabolizat hepatic, fiind excretat împreună cu metabolitul său prin filtrarea glomerulară și secreție tubulară
- Efectul terapeutic al MTX începe să se manifeste după 4-6 săptămâni de tratament. El este eficient la aproximativ 80% dintre pacienți, fiind indicat la pacienții cu boală ușoară, moderată sau foarte activă, precum și în asocieri medicamentoase.
- Contraindicații absolute: hipersensibilitatea la MTX, sarcina, lactația, depresia medulară severă, iar cele relative sunt: boală hepatică preexistentă, insuficiență renală, boală pulmonară severă. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în caz de infecții acute sau intervenții chirurgicale majore.

Leflunomida (LF)

- Constituie o nouă perspectivă terapeutică și o alternativă pentru pacienții care nu mai răspund sau nu mai tolerează tratamentul cu MTX.
- El inhibă dihidro-orotat-dehidrogenaza (DHODH), enzimă mitocondrială necesară sintezei *de novo* a nucleotidelor pirimidinice. Astfel este blocată proliferarea limfocitelor.
- LF se administrează în doză de 100 mg/zi timp de 3 zile, urmată de o doză de întreținere de 20 mg/zi.
- LF poate fi folosit atât în formele precoce cât și în cele tardive ale bolii.
- Răspunsul terapeutic se instalează rapid, fiind maxim după 4 săptămâni.

Hidroxiclorochina

- Hidroxiclorochina are locul în terapia AR îndeosebi în formele ușoare de boală sau în combinații terapeutice. Ea este utilizată în formele precoce, ușoare sau medii, ca o punte spre alte DMARDs.
- Nu există date care să dovedească că hidroxiclorochina are efect pe rata de progresie a leziunilor distructive osteo-cartilaginoase.
- Beneficiile terapeutice apar la aproximativ 40% din bolnavi.
- Schemele terapeutice utilizând doze de până la 400 mg/zi se acompaniază cu o frecvență redusă a reacțiilor adverse (oculare, hematologice, renale).

Sulfasalazina (SSZ)

- Mecanismul de acțiune al SSZ este antiinflamator (prin acidul 5-aminosalicilic), antibacterian (prin sulfapiridină) și imunomodulator.
- Dozele utilizate în prezent (2000-3000 mg/zi)
- SSZ este indicată la pacienții cu boală ușoară sau moderată, la care MTX este contraindicat sau în combinații terapeutice cu MTX, LF sau hidroxiclorochina.
- Reacții adverse cele mai frecvente ale SSZ sunt: digestive (greață, vărsături, dureri abdominale, diaree), cutanate (rash, prurit), hematologice (leucopenie cu neutropenie, anemie macrocitară, anemie aplastică), hepatice (creșterea transaminazelor), neuropsihice (depresie).

Ciclofosfamida

- Ciclofosfamida este un agent alchilant cu acțiune de inhibiție a sintezei acizilor nucleici și prin aceasta cu efect depresor atât pe limfocitul T cât și B.
- Se indică în puls-terapie în doză de 1g lunar, până la doza totală de 10 g, de obicei asociat cu un corticosteroid, în formele severe de boală, intens active, cu determinări extra-articulare, amenințătoare de viață.

Tratamentul biologic în AR

- Agenții biologici sunt substanțe care posedă capacitatea de a interacționa cu componentele specifice ai inflamației, fiind evidențiate următoarele grupuri:
 - **anticorpi monoclonali (MAB)**
 - **antagoniștii de receptor**
 - **receptorii solubili**

Tratamentul biologic în AR

- **Anticorpi monoclonali** – este produsul unei clone de limfocite. Primii anticorpi monoclonali sintetizați erau în majoritatea sa de origine murinică, cu un potențial sporit pentru reacții anafilactice și a infecțiilor, în special la reluarea tratamentului. Ceva mai târziu, datorită progreselor de inginerie genetică s-a reușit de a obține anticorpi chimerici (imunoglobulină murinică la care fragmentul Fc este de origine umană), umanizați (la care și fragmentul Fab este de origine umană) sau anticorpi monoclonali în întregime umani.
- **Antagoniști de receptori** – sunt proteine biologic inactive care intră în competiție cu citokinele față de receptorii lor membranari.
- **Receptorii solubili** - reprezintă porțiuni extramembranare sau intracitoplasmatică a receptorului de membrană, care își menține afinitatea sporită față de citokina respectivă. Astfel, leagă citokina dată înainte ca aceasta să ajungă la celula țintă.
- În funcție de țintele atacate, agenții biologici sunt clasificați în:
 - **agenți biologici împotriva unor ținte citokinice**
 - **agenți biologici împotriva unor ținte non-citokinice**

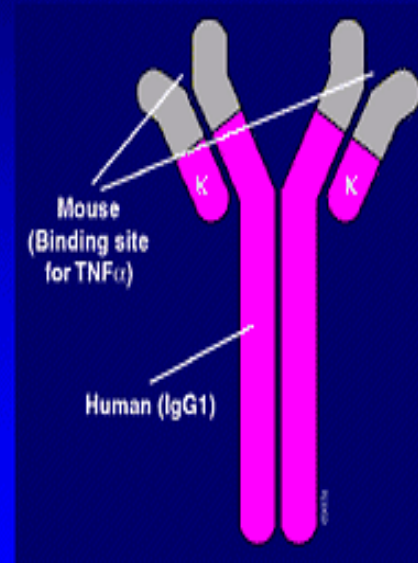
Tratamentul biologic în AR

Medicament	Contraindicații	Efecte adverse	Monitorizare paraclinică	
			Testele necesare	Frecvența monitorizării
Anti-TNF α (Infliximab, Adalimumab, Etanercept)	Infecții recurente, tuberculoză, maladiile demielinizante, neoplasme, insuficiența cardiacă, sarcina, alăptarea, imunizarea cu vaccinuri vii	Complicații infecțioase, tuberculoza, inducerea maladiilor autoimune, neoplasmelor	Anticorpi antinucleari	În caz de semne clinice și paraclinice de lupus
Anti-IL 1-RA (Anakinra)	Sarcina, alăptarea, insuficiența renală severă, alergie la medicament	Riscul infecțiilor severe, exacerbaria artritei, neutropenie, iritarea la locul injectiei	HLG	1/lună primele 6 luni, apoi 1 la 3 luni
Anti-CD20 (Rituximab)	Sarcina, alăptarea	Reacții postinfuzionale (la prima infuzie): frisoane, hipotensiune, febră, citopenie sanguină	HLG	regulat

Infliximab

- Este un anticorp monoclonal chimeric (murinic-uman) de tip IgG1, care se leagă de TNF- α și îi blochează activitatea.

Remicade® (Infliximab)



- Chimeric IgG1 monoclonal antibody
- High affinity binding to TNF α ($K_a = 10^{10}M^{-1}$)
- Neutralizes only TNF α
- Highly stable complexes
- Selective lysis of activated TNF α expressing cells

Infliximab

- Doza uzuală este de 3 mg/kg administrată în săptămâna 0, 2, 6-și ulterior la 8 săptămâni. Dacă răspunsul nu este corespunzător se poate mări doza (până la 10 mg/ kg) sau se pot reduce intervalele dintre administrări.
- Efectele tratamentului se observă după o săptămână și sunt maxime la 3 săptămâni. Asocierea tratamentului cu MTX prelungeste durata remisiunii, MTX împiedicând formarea anticorpilor împotriva porțiunii murinice a infliximabului.

Infliximab

- Reacțiile adverse au fost minore: urticarie, somnolență, astenie, prurit, febră, cefalee, vertij, greață. Incidența infecțiilor (mai ales a căilor respiratorii și urinare) a fost ușor mai mare decât în grupul placebo. S-au observat însă și apariția anticorpilor anti-ADNdc și chiar a sindromului lupus-like. Riscul apariției infecției tuberculoase sau a reactivării unei tuberculoze (pulmonare sau extra-pulmonare) impune monitorizarea atentă a pacienților. Rata de apariție a cancerului este similară celei prevăzute statistic pentru populația generală.

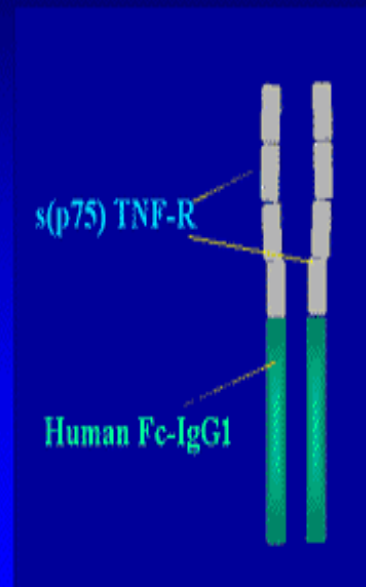
Adalimumab

- A fost realizat prin inginerie genetică un Ac monoclonal IgG1 anti-TNF-a complet umanizat.
- Își exercită efectul prin blocarea TNF-a și împiedicarea legării sale de receptorii celulari specifici.
- Fiind complet umanizat, adalimumabul este mai puțin imunogen, de aceea nu necesită administrarea obligatorie cu un alt agent imunosupresor (de exemplu MTX).
- Doza uzuală este de 40 mg s.c. la 2 săptămâni.

Etanercept

- **Receptori solubili de TNF-a** este o proteină de fuziune obținută prin inginerie genetică, formată prin combinarea a două lanțuri identice de receptori recombinanți de TNF-a (p75- tip II) cu fragmentul Fc al IgG.

Enbrel® (Etanercept)



- Human s(p75) TNF-R linked to Fc γ 1
- Dimer binding affinity to TNF α and Lt α : $K_a = 10^{10}$
- Dissociation of TNF-complexes in the presence of free TNF or receptor
- No cell lysis

Etanercept

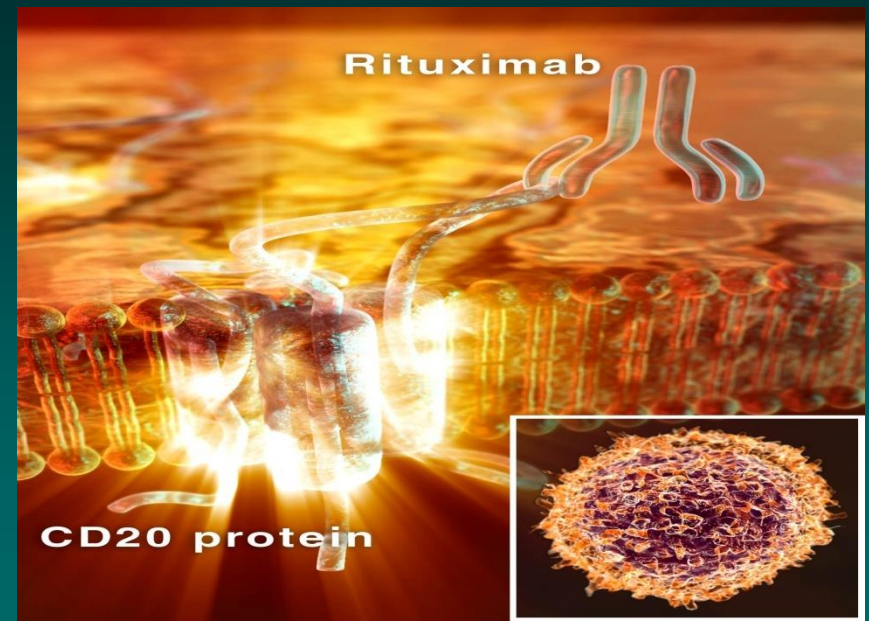
- A fost folosit atât ca monoterapie la pacienți cu AR, cu efecte favorabile, cât și în asociere cu MTX . Produsul se administrează 25 mg s.c. de 2 ori/săptămână. Efectele favorabile se obțin la 71% din pacienți și apar după primele două săptămâni.
- Reacțiile adverse sunt minore (iritație la locul injectării și infecții de tract respirator superior) și în general se rezolvă fără să fie necesară întreruperea terapiei. Majoritatea reacțiilor adverse apar în prima lună de tratament.
- Infecții severe au apărut la 2.9% din pacienți, 16% au dezvoltat Ac față de receptorul solubil și la 15% au apărut Ac antinucleari sau anti-ADNdc.

Anakinra

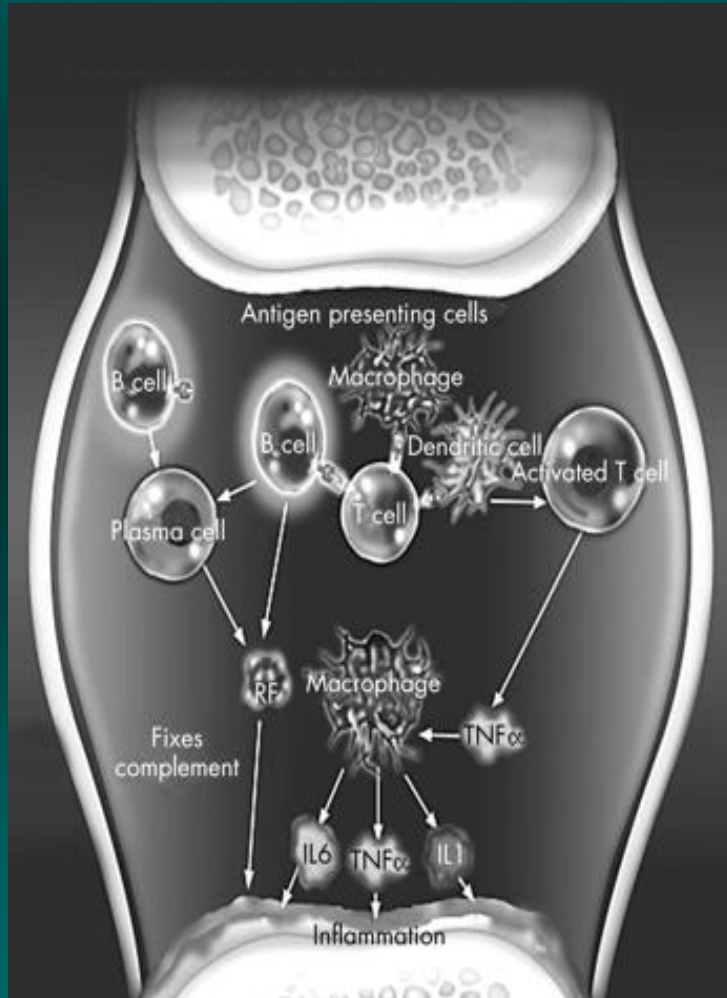
- Antagonistul de receptor de IL-1.
- Efectul terapeutic se obține rapid, după aproximativ 2 săptămâni, rezultate optime fiind obținute cu doza de 2 mg/kgc/zi.
- Toleranța preparatului a fost de asemenea bună, cea mai frecventă reacție adversă fiind iritarea la locul injecției. Alte reacții adverse întâlnite au fost: exacerbară artritei, artralgi, dureri abdominale, infecții de tract respirator superior.

Rituximab (Mabthera)

- Anticorpi monoclonali creați pentru a acționa asupra limfocitelor B la cei CD20 pozitive
- Regiune fixă, de origine umană, regiunea variabilă de origine murină



Rituximab (Mabthera)



Se administrează în 2 infuzii i/v de 1000 mg la 1 și 15 zi cu durata infuziilor de 3-4 ore.

Concomitent pacienții administrează și steroizi după schemă pentru a minimaliza reacțiile postinfuzionale.

Terapia combinată

- Indicația acestei terapii este reprezentată de lipsa de eficiență a monoterapiei.
- Efectele terapeutice sunt aditive sau sinergice, eficiența fiind reală, dar nu spectaculoasă. Reacțiile adverse sunt comparabile cu cele ale monoterapiei.
- MTX este cel mai utilizat în combinațiile terapeutice. Rezultate bune s-au raportat în cazul asocierii MTX cu LF, infliximab, etanercept, SSZ, hidroxiclorochină și ciclosporină.
- Există adepți atât pentru o abordare de tip „step-up”, în care drogurile se introduc treptat, cât și pentru o abordare de tip „step-down”, în care se începe cu o schemă de 2-3 medicamente care, în funcție de răspunsul terapeutic se reduce ulterior.

Tratamentul chirurgical

- În stadiile precoce se poate apela la tratament chirurgical pentru realizarea unei sinovectomii (în cazul unei articulații rezistente la tratamentul medicamentos), intervenții pentru sindromul de canal carpian, rupturi tendinoase, subluxația atlanto-axiala, ruptura chistului Baker.
- În stadiile tardive, în care s-a ajuns la anchiloză, artroplastia cu protezarea totală a articulației respective este singura metodă terapeutică care poate ameliora statusul funcțional al pacientului.

Tratamentul balneo-fizical

- Tratamentul balneo-fizical trebuie aplicat cu mare prudență pacienților cu AR și trebuie rezervat doar perioadelor de remisiune ale bolii (în caz contrar poate prelungi puseele evolutive).
- El constă mai ales în kineto- și hidroterapie, care pot:
 - ameliora durerea
 - reduce inflamația
 - tonifica musculatura
 - previne osteoporoza
 - previne atrofiile musculare.