



# **Introducere în reumatologie. Simptome și sindroame.**

# Originea Reumatologiei

- **Reumatologia** – este o ramură a medicinei dedicate cercetării și tratării bolilor reumatice și tulburărilor ale funcției și/sau structurii sistemului musculo-scheletal.
- În secolul I î.Hr. pentru prima dată în literatura de specialitate a apărut conceptul de reumatism (rheuma). Cuvântul „rheuma”, de origine greacă, se referă la „o substanță care curge”, probabil format din flegmă (spută). Aceasta este „suc primar”, prin definiția anticilor, care a era format în creier și curgea în diferite părți ale corpului, cauzând boli.

# Originea Reumatologiei



- În 1642, termenul de „reumatism”, a fost introdus în literatura de specialitate, de către medicul francez Dr. **G. Baillou**, care a subliniat faptul că artrita poate fi o manifestare de boală sistemică.

# Originea Reumatologiei

□ În 1928, în SUA **Dr. Pemberton** (R. Pemberton) a organizat Comitetul American pentru tratarea reumatismului, care a fost redenumit în Asociația Americană pentru Studiul și tratamentul bolilor reumatice (1934), urmat de Asociația Americană de Reumatism (1937) și, în cele din urmă, Colegiul American de Reumatologie (1985).



# Originea Reumatologiei

- În 1940, **Bernard Comroe** a sugerat termenul de „**reumatolog**”.
- În 1949, **Hollander** utilizează termenul „**reumatologie**” în manualul său privind artrita și condițiile aliate (Arthritis and Allied Conditions).



# **Istoria descoperirii unor boli reumatice**

# Febra reumatismală acută (reumatismul)

- Doctrina de reumatism are o istorie de lungă durată. Pentru prima dată, informații despre reumatism au apărut în scrierile lui Hipocrate. A apărut teoria umorală (*Lat. Humor - Fluid*) – procese curge prin articulații. La începutul secolului XX, toate bolile articulare erau considerate ca și reumatism.
- Lucrări consacrate FRA, au fost elaborate de **Jean-Baptiste Bouillaud** și **Walter B. Cheadle** și publicată în 1836, care au detaliat „artrita reumatismală” și cardita.
- La momentul dat Lasegue a spus: „Reumatismul linge articulațiile, dar mușcă inima”.
- S.P. Botkin a demonstrat faptul că reumatismul afectează multe organe: rinichi, piele, sistemul nervos, ficatul și plămânii.

# Febra reumatismală acută (reumatismul)

- În 1904 Ludwig Aschoff a descoperit și a descris substratul morfologic al FRA – un de granulom celular. În 1929 Talalayev a arătat că granuloamele Aschoff au 3 faze: exsudativă, proliferativă și sclerozantă. Deci, acum granulomul este numit Aschoff (Ashoff-Talalayev).
- În 1933, Rebecca Lancefield descrie streptococii hemolitici, ce ajută pe cercetători să clarifice etiologia bolii.
- Pentru prima dată criteriile de diagnostic al FRA au fost elaborate de Dr. Duckett Jones și publicate în 1944. Mai târziu acestea au fost adoptate și revizuite de către **American Heart Association (AHA, 1987)**.





# Artrita reumatoidă

- Cele mai timpurii semne ale artritei reumatoide au fost găsite în 4500 î.Hr. Ele au fost găsite pe rămășițele scheletice ale indienilor din Tennessee, SUA.
- Prima lucrare care descrie simptomele artritei reumatoide datează la anul 123.
- Prima descriere clinică a acestei patologii s-a efectuat de Augustin-Jacob Landre-Beauvais în 1800. Autorul numește boala „guta astenică simplă” (goutte asthenique primitif).
- Benjamin Brodie a descris progresia lentă a sinovitei prin implicarea capsulei articulare și tecii tendonului.



# Artrita reumatoidă



- A. Garrod a sugerat termenul de „artrită reumatoidă”, în 1858 diferențiând-o de gută, în 1892.

# Lupus eritematos sistemic

- Numele de lupus, versiunea latină ca lupus eritematos, vine din latinescul „lupus”, care înseamnă lup și „eritematozus” - roșu, din cauza similitudinii sale cu leziuni din mușcătura de lup.
- Această boală este cunoscută pentru medici din 1828, după ce dermatologul francez Bielt a descris simptomele cutanate.
- 45 ani mai târziu dermatologul Kaposhi a observat că unii pacienți cu simptome cutanate sunt, de asemenea, cu afectări ale organelor interne.
- În 1845, Ferdinand von Hebra a descris o erupția de tipul „fluture” de la nas și obraji.



# Lupus eritematos sistemic

- În 1948, William Hargraves a descris LE-celulele. Această descoperire a permis medicilor să identifice pacienții cu lupus eritematos sistemic.
- În 1956, Peter Miescher a descris absorbția factorului nucleic de către LE-celulele.
- În 1958, George Friou a descris metoda de identificare a anticorpilor antinucleari.

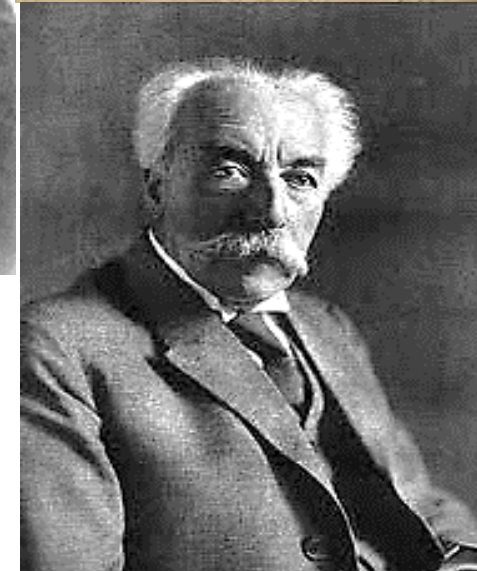
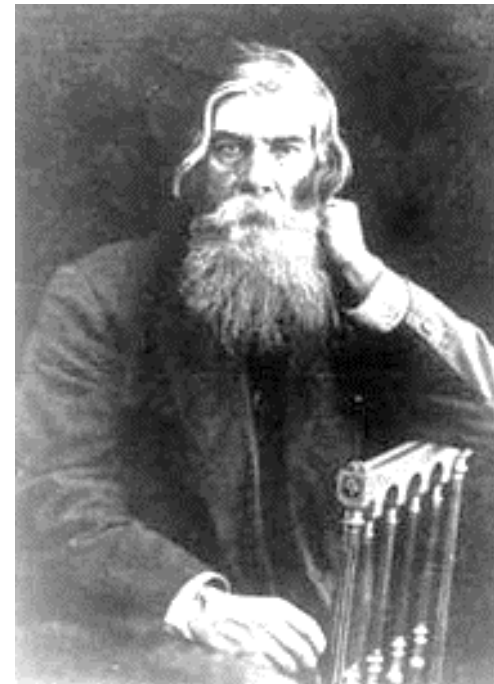
# Spondiloartrite (Spondilita anchilozantă)

- Studiul arheologic al mumiilor egiptene a depistat prezența bolii, care este numită acum spondilita anchilozantă.
- Prima descriere istorică a bolii în literatura de specialitate se referă la 1559, atunci când Realdo Colombo a descris două schelete cu modificări tipice de spondilită anchilozantă în cartea sa „Anatomia”.
- 100 ani mai târziu, în 1693, un medic irlandez Bernard Connor a descris scheletul unui om cu semne de scolioza, în care sacrul, osul coxal, vertebrele lombare și 10 vertebre toracice cu coaste sunt contopite într-un singur os.



# Spondiloartrite (Spondilita anchilozantă)

- La sfârșitul anilor 1890, medicul rus, Vladimir Bekhterev și medicii francezi Adolf Strumpell și Pierre Marie descriu spondilita anchilozantă.
- Depistarea conjugării boli la HLA-B27 aparține americanilor Lee Schlosstein, Rodney Bluestone și Paul Terasaki.



# Guta

- Identificată pentru prima dată de egipteni în 2640 î.Hr., podagra (guta acută care apare în prima articulație metatarsofalangiană) a fost ulterior recunoscută de Hipocrate în secolul al V-lea î.Hr., care a denumit-o „**boala nesigură**” a observat că era legată de stilul de viață bogat numind-o „**artrita celor bogați**”.
- Galen a descris tofii, depozite de urat monosodic cristalizat prezente în gută. El a enumerat desfrânarea, intemperanța și ereditatea ca și factori etiologici asociați cu gută.
- Călugărul dominican, Randolphus of Bocking (1197–1258), a fost prima persoană care a folosit termenul de gută. Termenul de guta este derivat din cuvântul latin gutta (sau picătură) și referit la credința medievală predominantă că guta rezultă dintr-un exces al unuia dintre cei patru „umori” care „cad” sau curg în o articulație, care provoacă durere și inflamație.

# Osteoartrita

- „Nodozitățile articulațiilor” a fost discutată pentru prima dată de John Haygarth (1740-1827) din Chester cu Thomas Percival (1740-1804) din Manchester și Matthew Dobson (1784) din Liverpool la întâlnirea trimestrială a Societății Medicale din Warrington din 1779
- La sfârșitul secolului 18, William Heberden, a descris „*digitorum nodi*”, acum *noduli Heberden* - o caracteristică clasică a OA. Mai mult, el a ajuns la concluzia că acestea reprezintă o evoluție a bolii distinctă de gută.
- Termenul de artroză a fost propus în 1886 de medicul englez, John Kent Spender.
- Evaluarea clinică pentru a distinge OA de RA și alte afecțiuni similare a fost acceptată pe scară largă în prima decadă a secolului XX, datorită eforturilor depuse de Archibald E. Garrod, medic englez și profesor de medicină la Universitatea din Oxford.



# Osteoporoza

- Osteoporoza a fost suspectată la femei încă din zorii istoriei – la mumiile egiptene cu 4.000 de ani în urmă au fost găsite „cocoșa văduvei”.
- Un pionier al medicinei timpurii, chirurgul englez John Hunter din secolul al XVIII-lea a descoperit că pe măsură ce noul os este așezat în corp, osul vechi este distrus sau reabsorbit. Acest proces este acum cunoscut sub numele de remodelare și s-a dovedit mai târziu că joacă un rol esențial în osteoporoză, deși nu a fost chiar o boală recunoscută timp de peste 100 de ani de la moartea sa.
- În anii 1830, patologul francez Jean Georges Chretien, a observat că oasele unor pacienți erau pline de găuri mai mari decât cele normale, propunând termenul de osteoporoză (os poros) pentru a descrie un astfel de os uman deteriorat.



# **Clasificarea bolilor reumatice**

# Reumatologia ca specialitate

- Reumatologia ca o disciplină științifică și practică independentă a fost formată acum 45 de ani.
- Bolile reumatice sunt una dintre cele mai frecvente patologii ale organismului uman.
- Termenul „boli reumatice”, include o varietate de origine a bolii predominant cu caracter sistemic, mai puțin locale, cu sindrom articular persistent sau tranzitoriu.

# Originea clasificării

- Bază teoretică pentru combinarea acestor diverse boli în același grup a fost faptul că în cadrul lor este o afectare preferențială de țesut conjunctiv, care includ derma, tendoanele, ligamentele, cartilajele, oasele și altele, dar și tipurile sale speciale (sinovial și seros, membranele bazale a vaselor și a epiteliului, etc).

# Clasificarea bolilor reumatice

- **Febra reumatismală acută.**
- **Maladiile difuze ale țesutului conjunctiv**
  - Lupusul eritematos sistemic.
  - Sclerodermia sistemică
  - Polimiozita și dermatomiozita.
  - Boala Sjögren.
  - Boala mixtă a țesutului conjunctiv.
  - Artrita reumatoidă.
  - Artrita juvenilă idiopatică

# Clasificarea bolilor reumatice

- **Vasculitele sistemice.**
  - Poliarterita nodoasă.
  - Angiita alergică și granulomatoasă (boala Churg Strauss).
  - Granulomatoza Wegener.
  - Vasculita hemoragică.
  - Artrita Takaysu.
  - Boala Kawasaki.
  - Boala Horton (artrita gigantocelulară).
  - Trombangeita obliterantă (boala **Winiwarter-Buerger**).
  - Boala Behçet.

# Clasificarea bolilor reumatice

- **Spondiloartritele seronegative.**
  - Spondilita anchilozantă.
  - Artrita psoriazică.
  - Artritele reactive.
- **Artritele infecțioase.**

# Clasificarea bolilor reumatice

- **Bolile microcristaline ale articulațiilor**
  - Guta.
  - Condrocalcinoza.
  - Bolile cu depuneri de cristale de apatită.
- **Osteoartrita.**
- **Fibromialgia.**
- **Maladiile mușchilor scheletici.**



# Clasificarea bolilor reumatice

- **Maladiile fasciilor și aponevrozelor.**
  - Tendinitele și tenosinovita.
  - Bursite.
  - Capsulita.
- **Osteoporoza.**
- **Artrite asociate dislipidemiilor.**
- **Artritele secundare. Manifestări reumatice în alte boli.**
- **Bolile ereditare a țesutului conjunctiv și scheletului.**

# Cercetările de laborator

# Semnificația testelor de laborator

- Testele de laborator au un rol de a suplini diagnosticul și a confirma datele obținute la culegerea anamneșticului și examenul clinic, dar nu au o valoare diagnostică primară.
- În afara de aceasta, investigațiile de laborator permit monitorizarea activității afecțiunii, dar au o valoare clinică doar când sunt într-o corelație cu datele examenului clinic.

# Componente sistem imun

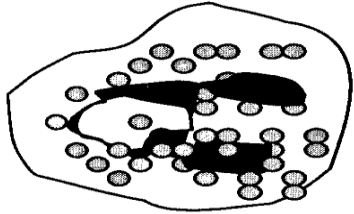
## Innate Immunity



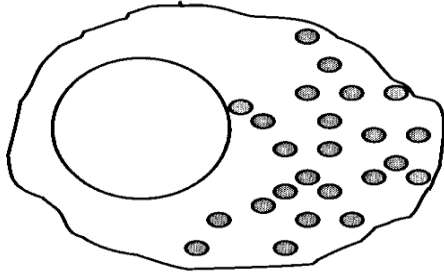
Epithelial Cells



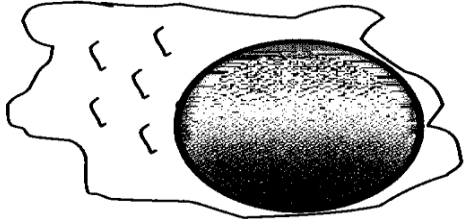
Complement



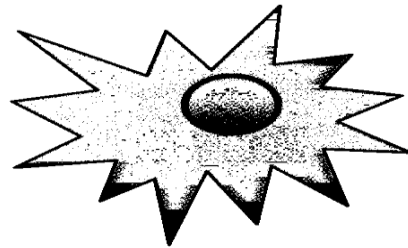
Neutrophil



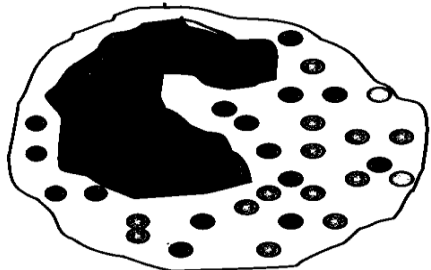
Natural Killer Cell



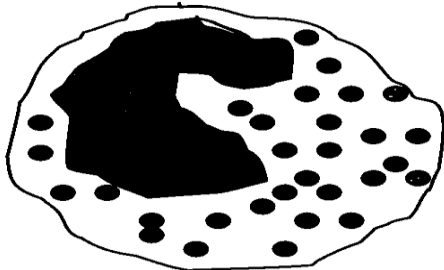
Macrophage



Dendritic Cell

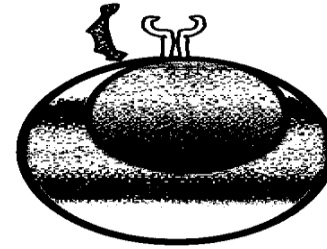


Eosinophil

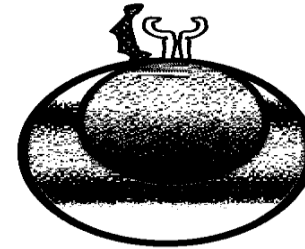


Mast Cell

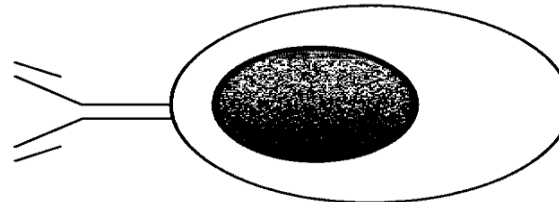
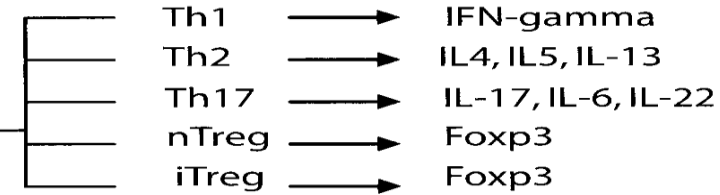
## Adaptive Immunity



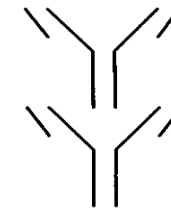
CD8+ T Cell



CD4+ T cell



B Cell



Immunoglobulins

# Datele de laborator în bolile reumatice

Indicatoare	Caracterul patologiei	Interpretarea
Anemie	Normocromnă	Corelează cu activitatea bolii
	Deficit de fier	Patologia TGI asociată AIN
	Hemolitică	LES, sindrom antifosfolipidic
	Aplastică	Tratamentul DMARD
Leucocite	Leucocitoză	Activitate înaltă a procesului inflamator, sindromul Still, infecția
	Leucopenie	LES (limfopenie), sindrom Felty (neutropenia)
Trombocite	Trombocitoză	Activitatea înaltă a bolii
	Trombocitopenie	LES, sindrom antifosfolipidic
CFK	Creștere	Miopatii inflamatorii

# Datele de laborator în bolile reumatice

<b>Indicatoare</b>	<b>Caracterul patologiei</b>	<b>Interpretarea</b>
Transaminaze, bilirubin	Creștere	Afectare hepatică în cadrul bolilor de sistem, toxicitate medicamentoasă (Mtx, AINS).
Acid uric	Creștere	Gută.
Marcheri ai inflamației	VSH crescut	Activitatea infamației; criteriu de diagnostic în polimialgia reumatică și arterita gigantocelulară; infecții concomitente.
	PCR crescută	AR – activitate inflamație; LES – inflamație, infecție.
Analiza urinei	Microhematurie	Nefrită (LES, vasculite sistemice); toxicitate medicamentoasă.
	Proteinurie	Nefrită (LES, vasculite sistemice, amiloidoză); toxicitate medicamentoasă.

# Rolul testelor imunologice în maladiile reumatologice

Testul	Maladia	Rol în diagnostic	Rol în diagnostic diferențial	Screening	Monitorizare
<b>ANA</b>	LES	+++	++	-	?
<b>Anti-ADN</b>	LES	+++	+	-	+++
<b>Anti-Sm Anti-RNP</b>	LES, MMȚC	+++	+++	-	-
<b>C3, C4</b>	Nefrita din LES	++	++	-	+++
<b>CH50</b>	LES	+	+	-	+
<b>Factor reumatoid</b>	AR	+++	+	?	+

# Rolul testelor imunologice în maladiile reumatologice

Testul	Maladia	Rol în diagnostic pozitiv	Rol în diagnostic diferențial	Screening	Monitorizare
<b>PCR</b>	AR	+	+	-	+++
<b>Crioglobuline</b>	AR, LES	+	-	?	+
<b>ASL-o</b>	FRA	++	++	-	+
<b>ANCA</b>	Vasculite	+++	++	-	+
<b>Anticorpi anti-fosfolipidici</b>	SAFL	+++	++	-	+
<b>HLA B-27</b>	SA	++	-	-	-
<b>Anticorpi contra Ag Borrelia</b>	Boala Lyme	+++	++	-	+



# Maladii asociate cu FR seric în valori crescute

- Endocardită infecțioasă
- Lepra
- Maladii inflamatorii cronice de etiologie necunoscută
- Tuberculoză
- Sifilis
- Sarcoidoză
- Boala Lyme
- Afecțiuni ale periodontului
- Maladii pulmonare interstițiale
- Infecții virale
- Afecțiuni hepatice
- Rujeola
- Boli virale (Citomegalovirus)
- Crioglobulinemia mixtă
- Mononucleoza infecțioasă
- Gripa
- Purpura hipergamaglobulinemică

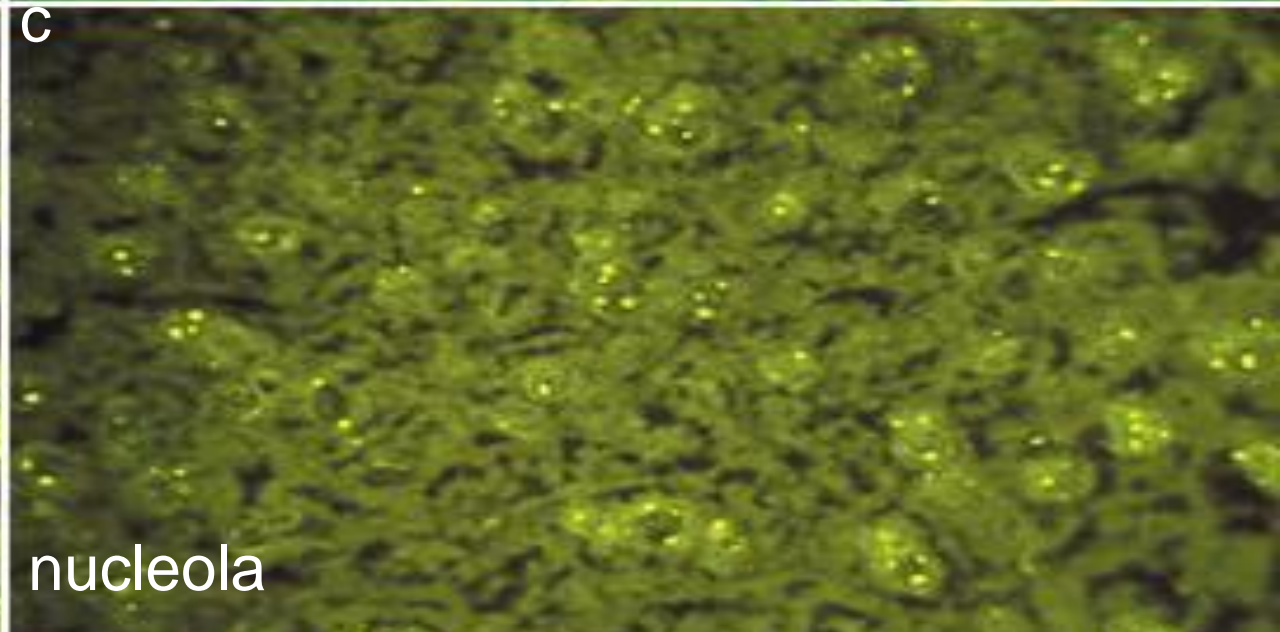
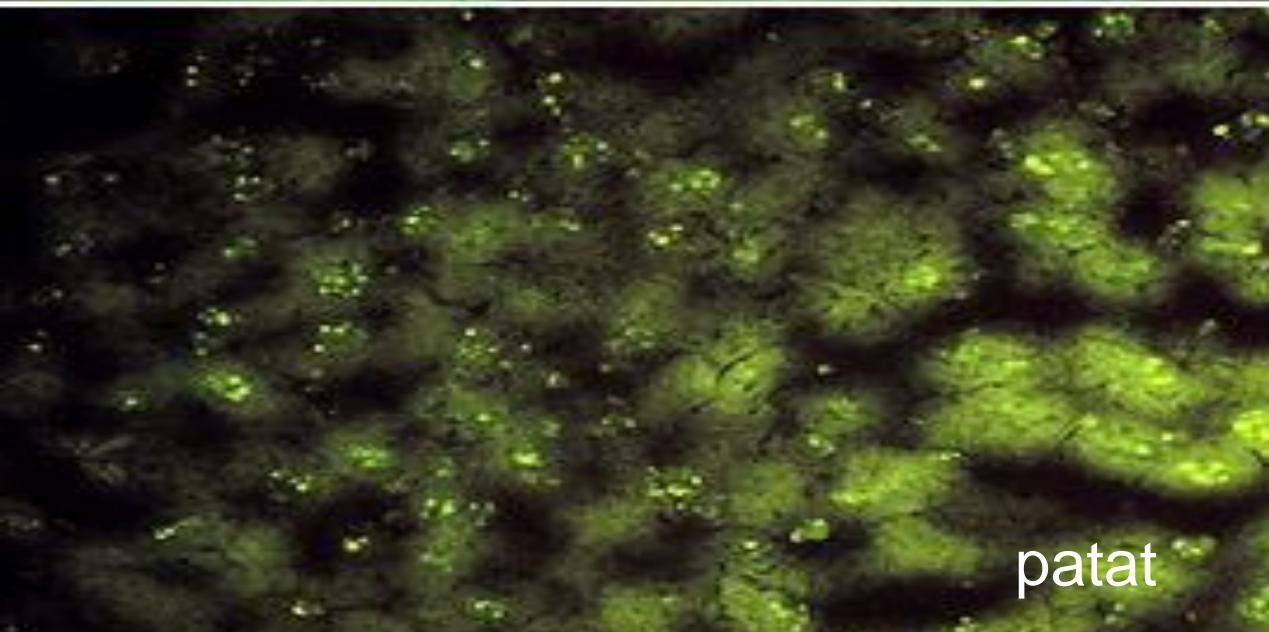
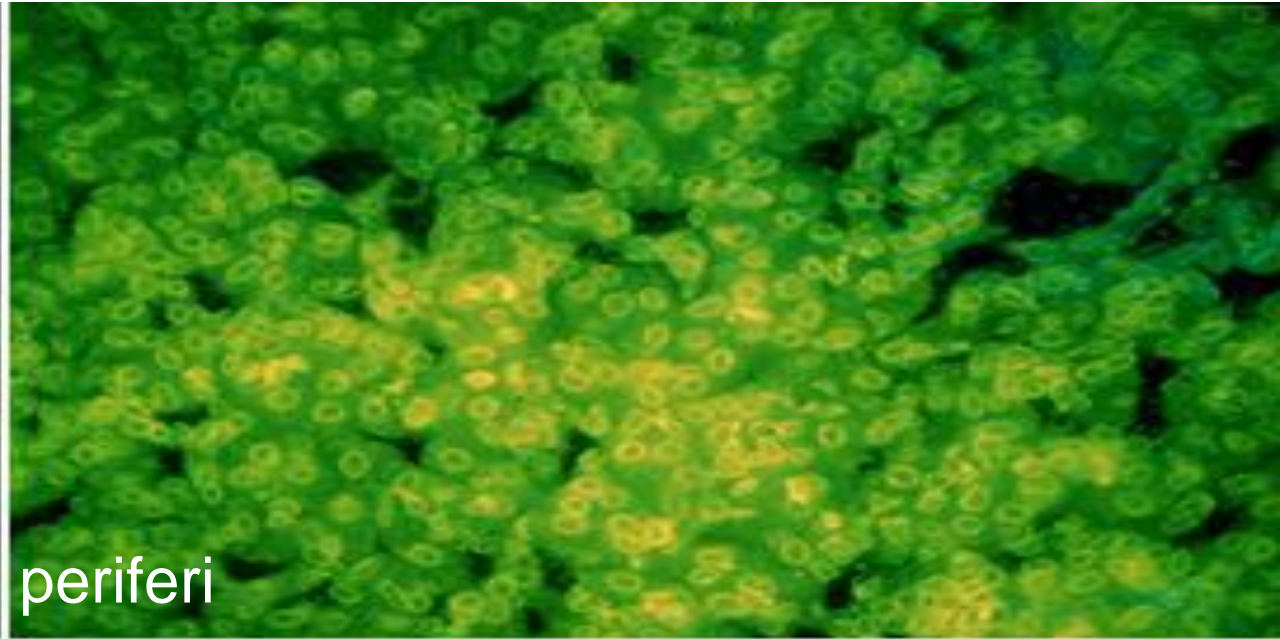
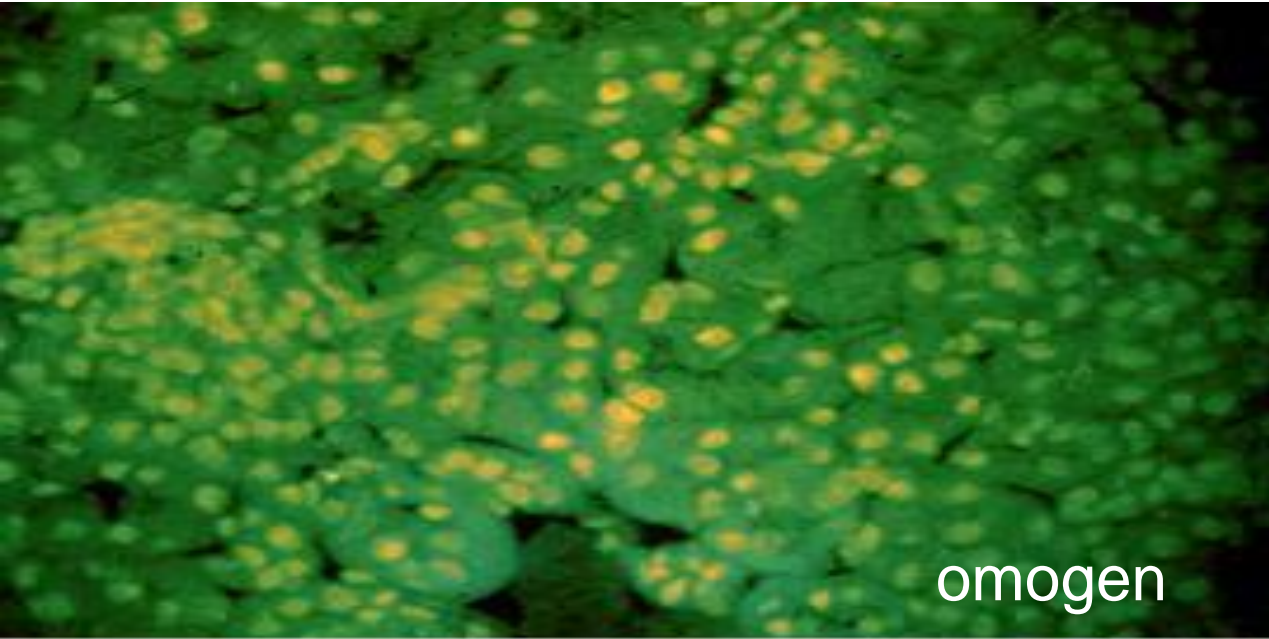
# Autoanticorpi în afecțiunile reumatismale

Tipul	Descrierea	Valoarea clinică
<b>Anti-ADNdc</b>	Anticorpi către lanțul bicatenar al ADN, cu specificitate mai înaltă, decât anticorpi către ADN unicatenar	Specificitatea înaltă pentru LES, rar se apreciază în cazul altor afecțiuni și la persoane sănătoase
<b>Antii-histone</b>	Majoritatea investigatorilor nu separă anticorpi către 5 tipuri de bază a histonelor	LES, lupus medicamentos, alte afecțiuni autoimune
<b>Anti-ENA</b>	Determină 2 anticorpi către componenți nucleari (Sm și RNP – ribonucleoproteina)	Posedă o specificitate înaltă către LES și afectarea de sistem a țesutului conjunctiv
<b>Anti-SSA/Ro</b>	Ribonucleoproteina	LES (în special lupus cutanat subacut), LES a nou-născutului, sindromul Sjögren
<b>Anti-SSB/La</b>	Ribonucleoproteina	Sindrom Sjögren, LES, LES a nou-născutului

# Autoanticorpi în afecțiunile reumatismale

Tipul	Descrierea	Valoarea clinică
Anti-centromer	Anticorpi către regiunea centromer/chinetohorn al cromozomului	Sclerodermia limitată (CREST)
Anti-Sc1 70	Anticorpi către topoizomeraza ADN	Sclerodermia
Anti-Jo-1	Anticorpi către transfer-ARN-sintetază	Poli/dermatomiozita sistemică, mai ales la pacienți cu afecțiunile interstițiale a plămânului, fenomen Raynaud (pielea mâinilor fisurată „mâini mecanice”, artrita, rezistența la tratament)
Anti-PM-Scl	Anticorpi către componente granuloși ai nucleului	Polimiozita, sclerodermia, overlap sindrom
Anti-Mi-2	Anticorpi către antigeni nucleari cu funcția nedeterminată	Dermatomiozita

# Eşantioane ANA



# Indicații pentru puncția articulară cu scop diagnostic

- Monoartrită
- Traumă cu efuzii în cavitatea articulară
- Suspecție la artrită septică
- Suspecție la artrită microcristalină (urați, hidroxiapatită)
- Diagnostic neclar

# Rolul analizei lichidului sinovial în maladiile reumatologice

Maladia	Indici de diagnostic	Diagnostic diferențial
Artrită reumatoidă	FR, ragocite	Artrită septică, OA
Osteoartrită	Leucocite $<2000/\text{mm}^3$	Artropatii inflamatorii
Spondilita anchilozantă	VSH, CRP	Artrită septică, OA, AR
Boala Reiter	Infecții urogenitale	Artrita septică, OA, AR
LES	ANA, Anti-ADN dc, Anti-Sm	AR
Sclerodermia	ANA, Anti-RNP, anti-Sc170	AR
Guta	Cristale de urați, uricemie crescută	Toate

# Rolul investigațiilor radiologice în maladiile reumatologice

Maladia	Cutia toracică	Mâini și plante	Bazin	Art. genunchilor	Altele
AR	+	+++	+	+	Regiunea cervicală a coloanei vertebrale
OA	-	++	+++	+++	-
SA	-	-	+++	-	Regiunea lombară a coloanei vertebrale
Boala Reiter	-	++	+++	-	Oasele calcaneene
LES	+++	++	++	-	-
Sclerodermia	+++	++	-	-	Esofag
Guta	-	++	-	-	-
Osteoporoza	-	-	-	-	Densitometria osoasă, Rg vertebrală

# Setul minimal al investigațiilor necesare pentru stabilirea diagnosticului reumatologic

- Analiza generală a sângelui
- VSH
- Bilirubina
- Transaminaze
- CK
- Creatinina, urea
- Acidul uric
- Analiza generală a urinei, proteinuria nictemerală
- Analiza microscopică a lichidului sinovial
- PCR
- FR
- ANA
- Anti-ADN dc
- Anticorpi antinucleari (RNP, Scl70)
- ANCA
- ASLO
- Testarea infecțiilor urogenitale (Chlamydia, Mycoplasma, Ureaplasma)
- Anticorpi anti-*B.burgdorferi*
- HLA B-27

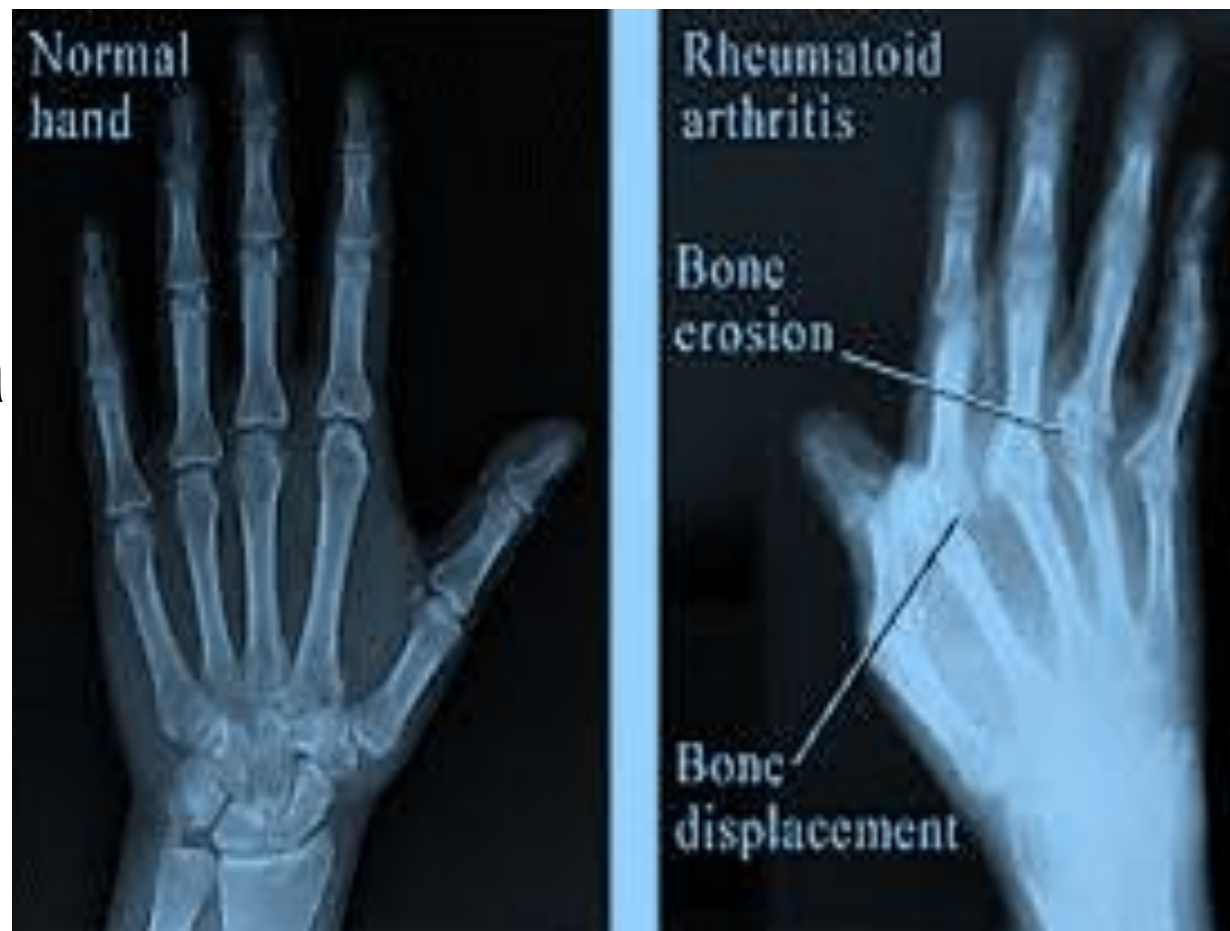


# Investigațiile instrumentale

- Investigațiile instrumentale se practică doar în acele cazuri când se prevede de a obține un răspuns la întrebările clinice apărute.
- Un clinician conlucrează cu radiologul în vederea aprecierii informației, ce se așteaptă de la imaginea obținută și pentru a determina tehnica ce v-a oferi o astfel de informație.
- Multe investigații încep de la o Rg-grafie articulară.

# Radiografia

- Este un punct de debut a tuturor investigațiilor ce vor urma.
- Rezoluția – oferă o rezoluție spațială înaltă cu vizualizarea detaliilor osoase trabeculare și a eroziunilor osoase minore.
- Radiația – investigațiile structurilor periferice oferă o doză de iradiere mică. Dar investigațiile structurilor centrale (coloana vertebrală, articulațiile sacroiliace) supun pacienții la doze înalte de iradiere.



# Diagnosticul imagistic

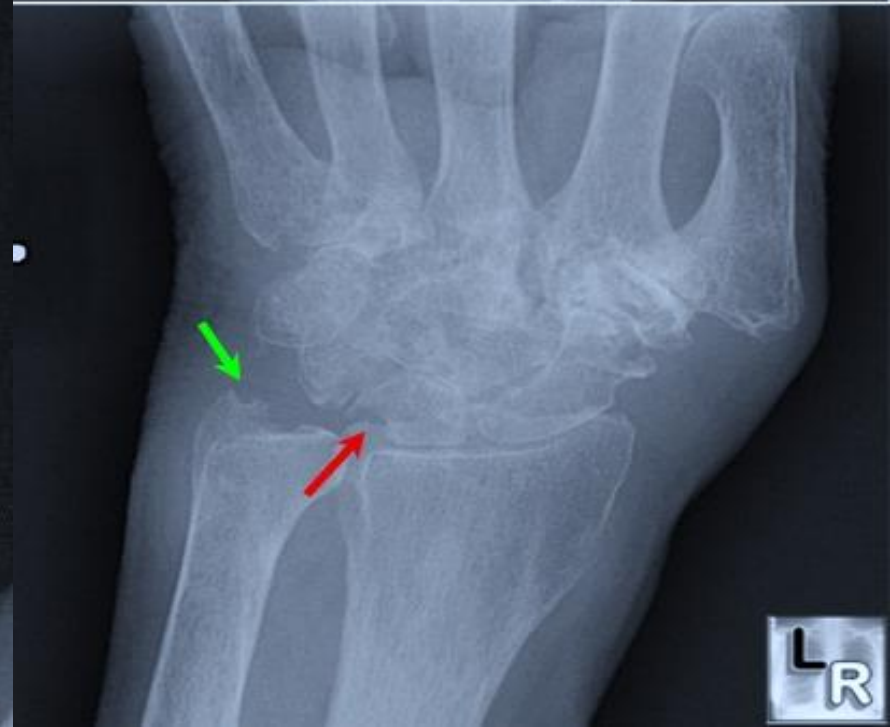
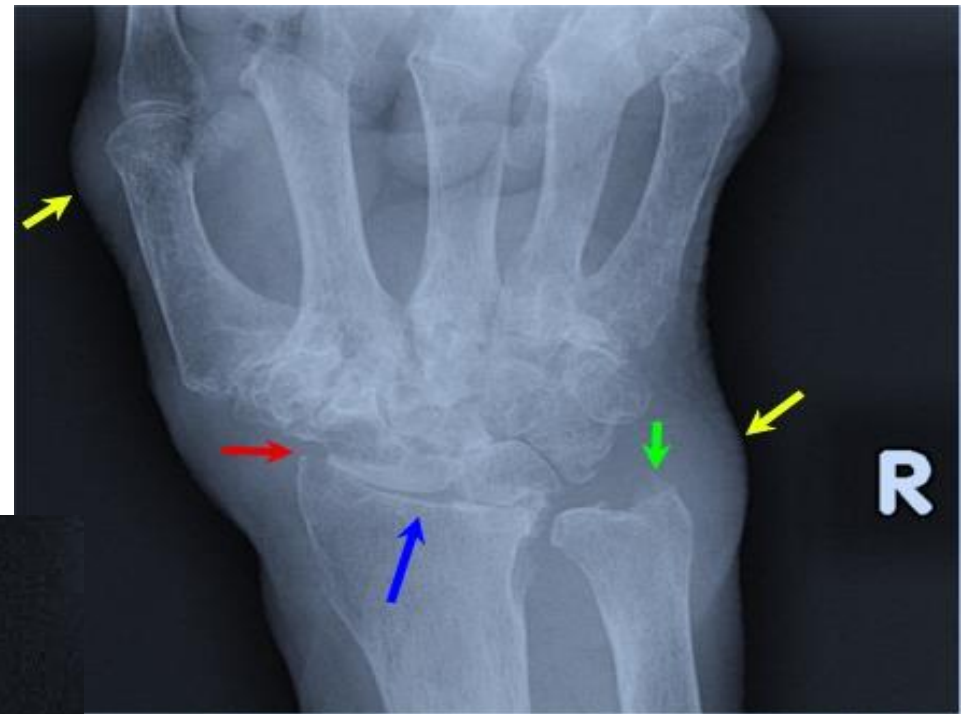
## Examenul radiologic



- *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 chisturile osoase ce apar în artroză nu sunt delimitate de un lizereu scleros.

# Diagnosticul imagistic

*eroziunile marginale, geodele și microgeodele apar în stadiile avansate.*

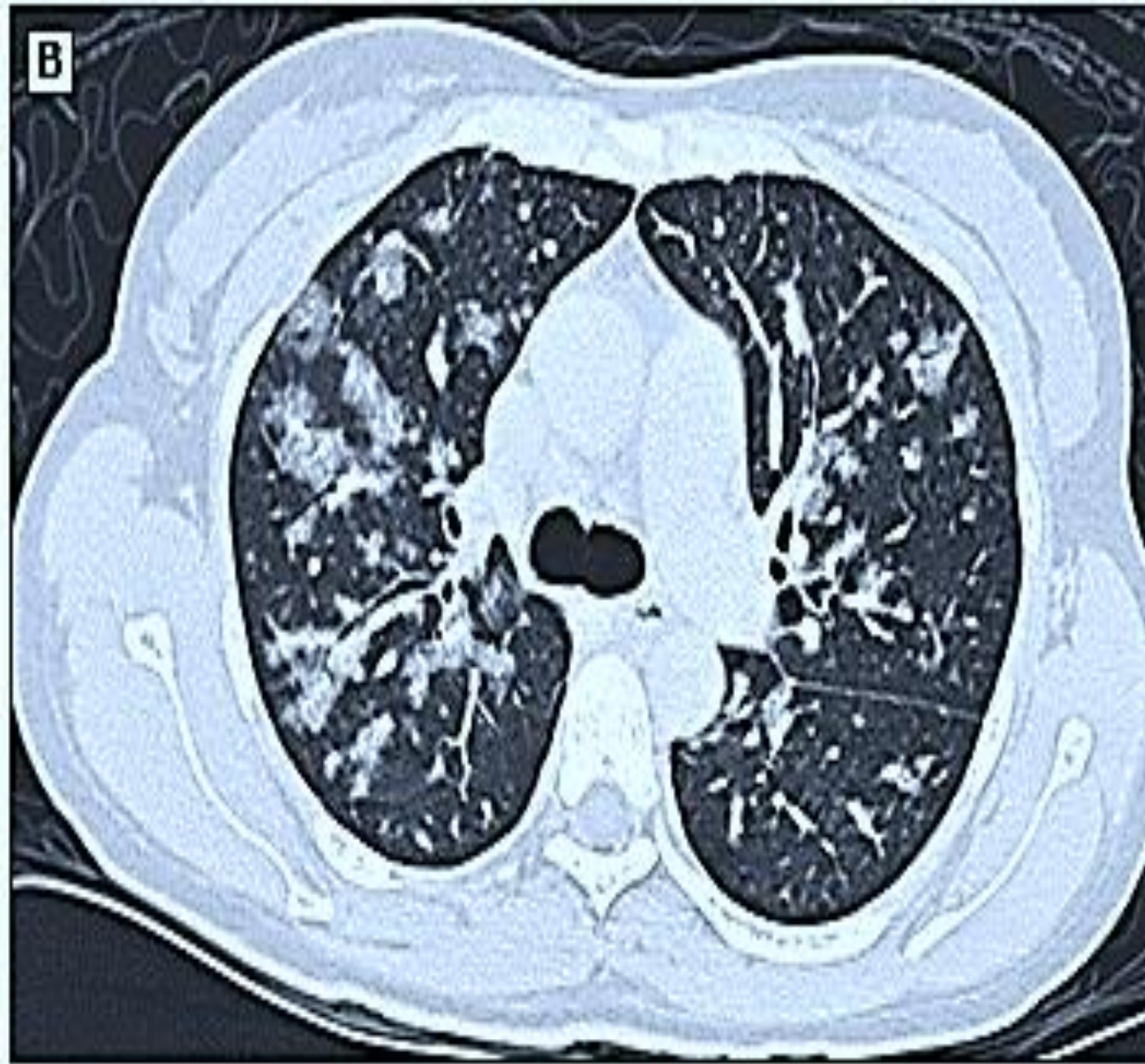


Aspect normal



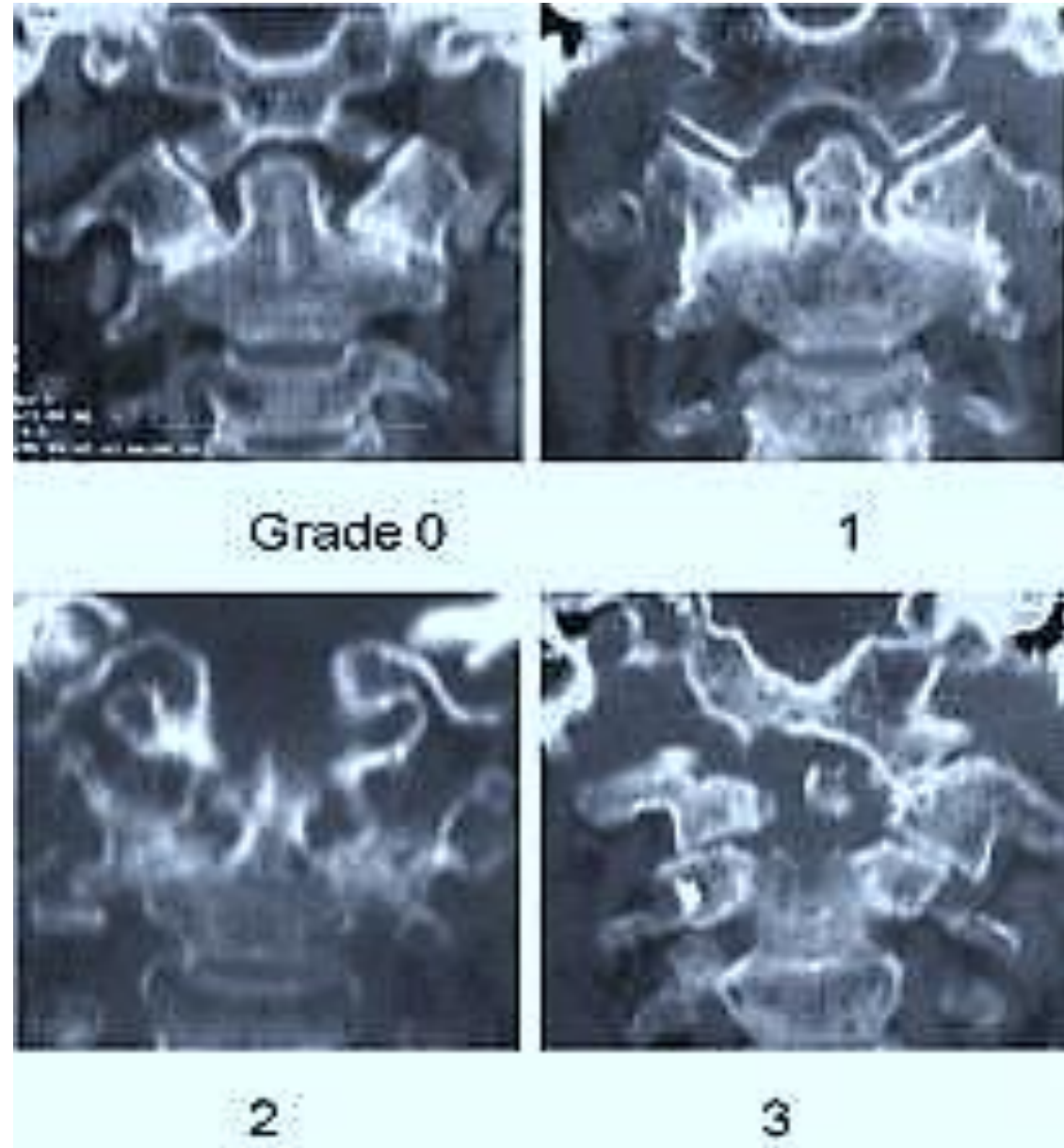
Sacroiliită mai exprimată pe stânga.  
Scleroză subcondrală și contururi  
neregulate



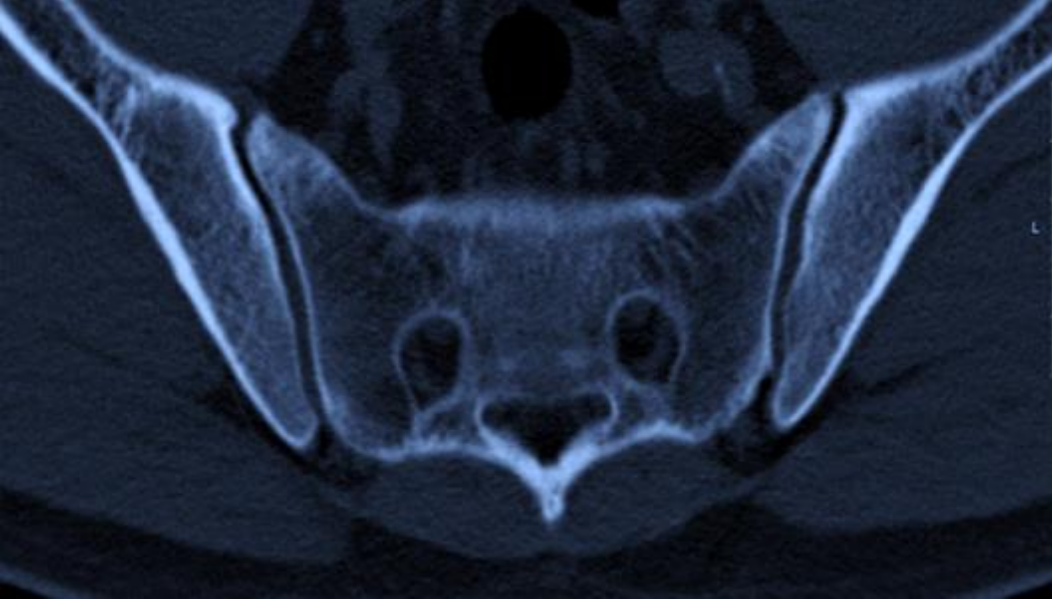


# Tomografia computerizată (TC)

- Rezoluția spațială este mai mică decât la RMN, dar mai înaltă decât în cazul radiografiei.
- Radiația – doza de iradiere este înaltă comparativ cu radiografia simplă a aceleași regiuni, dar este comparabilă în cazul efectuării a câteva radiografii.
- Țesuturile moi – TC apreciază patologia țesuturilor moi cu mult mai bine decât radiografia simplă, dar mai inferior decât RMN.
- TC este utilă în aprecierea structurilor cu o dispoziție anatomică dificilă, unde structurile superficiale acoperă imaginile obținute la radiografiile obișnuite.

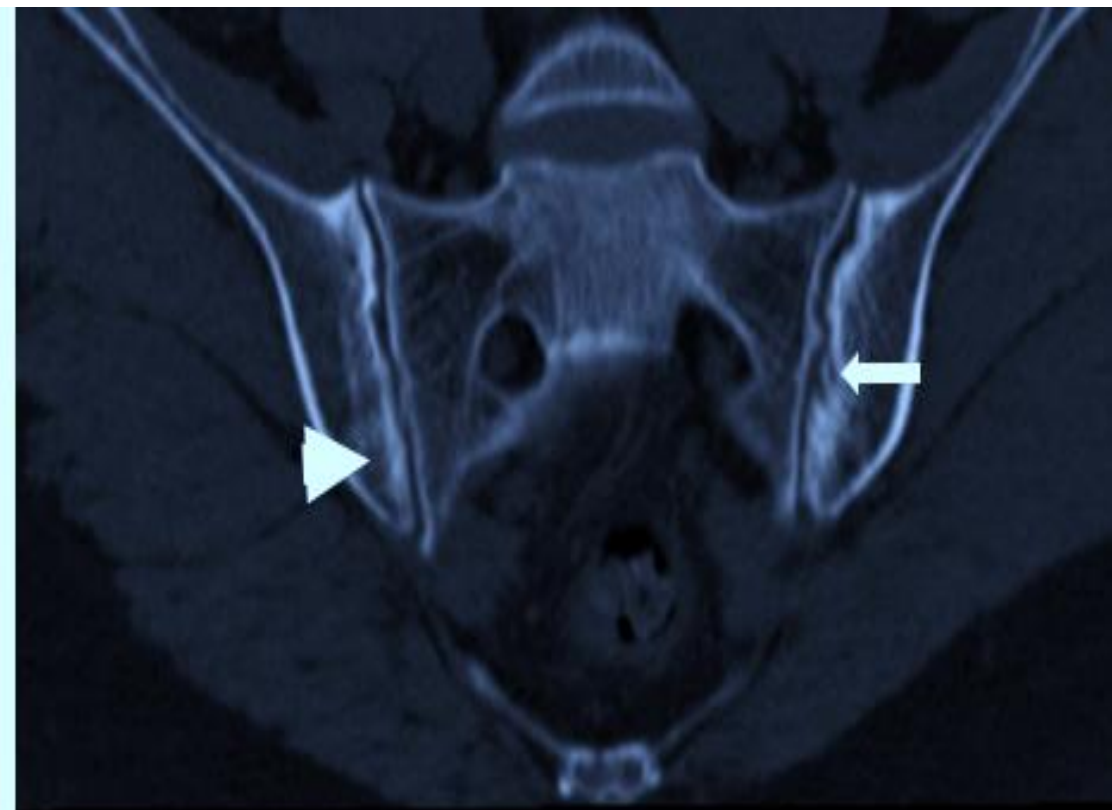
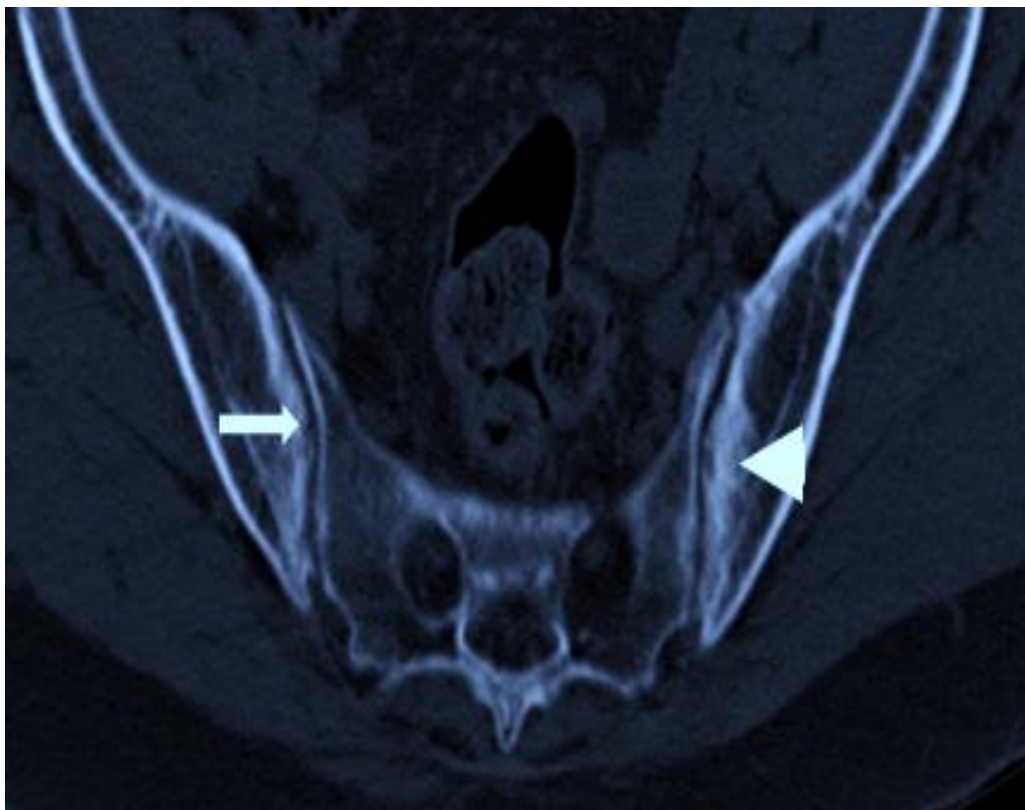


# TC axială



Aspect normal

Sacroiliită: scleroză subcondrală, eroziuni



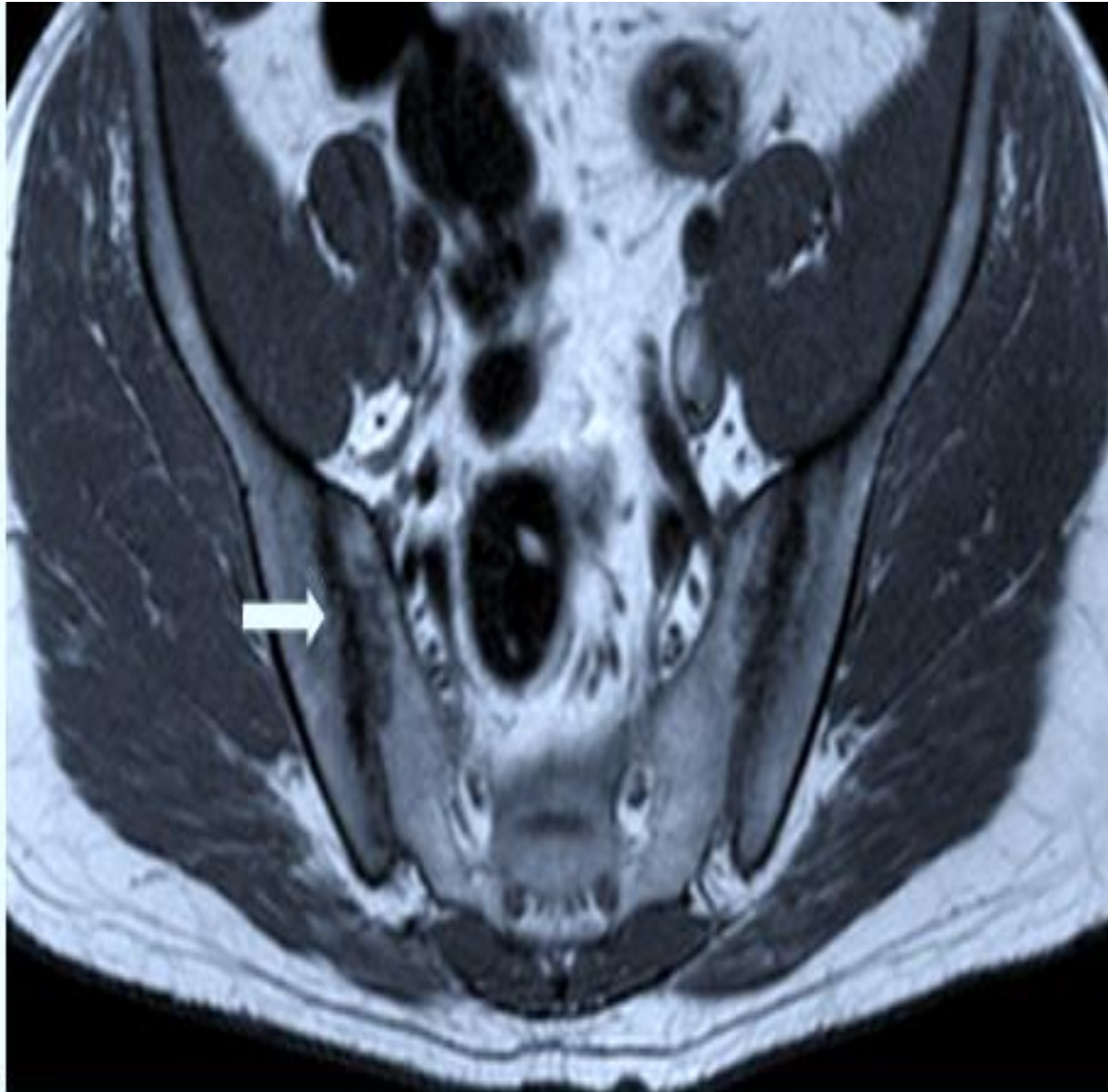


# Rezonanță magnetică nucleară (RMN)

- Rezoluția spațială la ultimele modele a RMN este mai superioară TC, iar rezoluția de contrast la nivelul țesuturilor moi este superioară tuturor metodelor existente la moment.
- Radiația – RMN nu are risc de iradiere, ce și este un avantaj esențial a acestei metode de investigație.
- Țesuturile moi – RMN este capabilă de a demonstra structurile țesuturilor moi, ce nu se vizualizează la radiografie. RMN clar vizualizează exsudatul articular, meniscurile și ligamentele încrucișate, chisturile subpoplitie, bursitele și chisturile meniscului.
- Osteonecroza (necroza aseptică) - RMN este metoda de elecție în diagnosticul precoce a osteonecrozei.



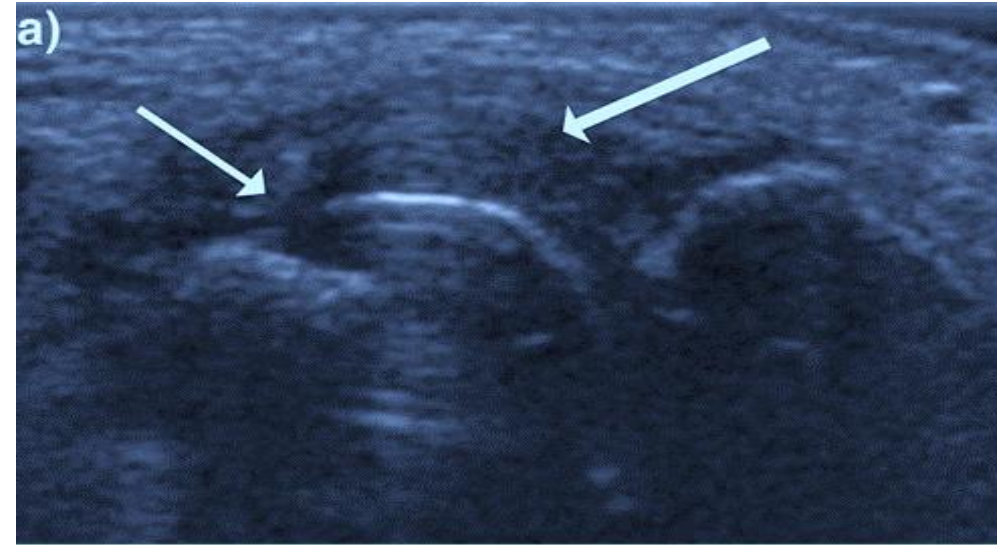
# RMN: sacroiliită bilaterală



# Diagnosticul imagistic

## Ecografia articulară

- Este o metodă pe larg accesibilă.
- Are un grad de rezoluție similar TC și RMN, dar este limitată în investigațiile structurilor profunde ale organismului.
- Iradiere nu este.
- Este o metodă extrem de sensibilă pentru aprecierea lichidului intraarticular și chistului subpopliteu. Puncția și aspirația lichidului din articulații poate fi ecoghidată



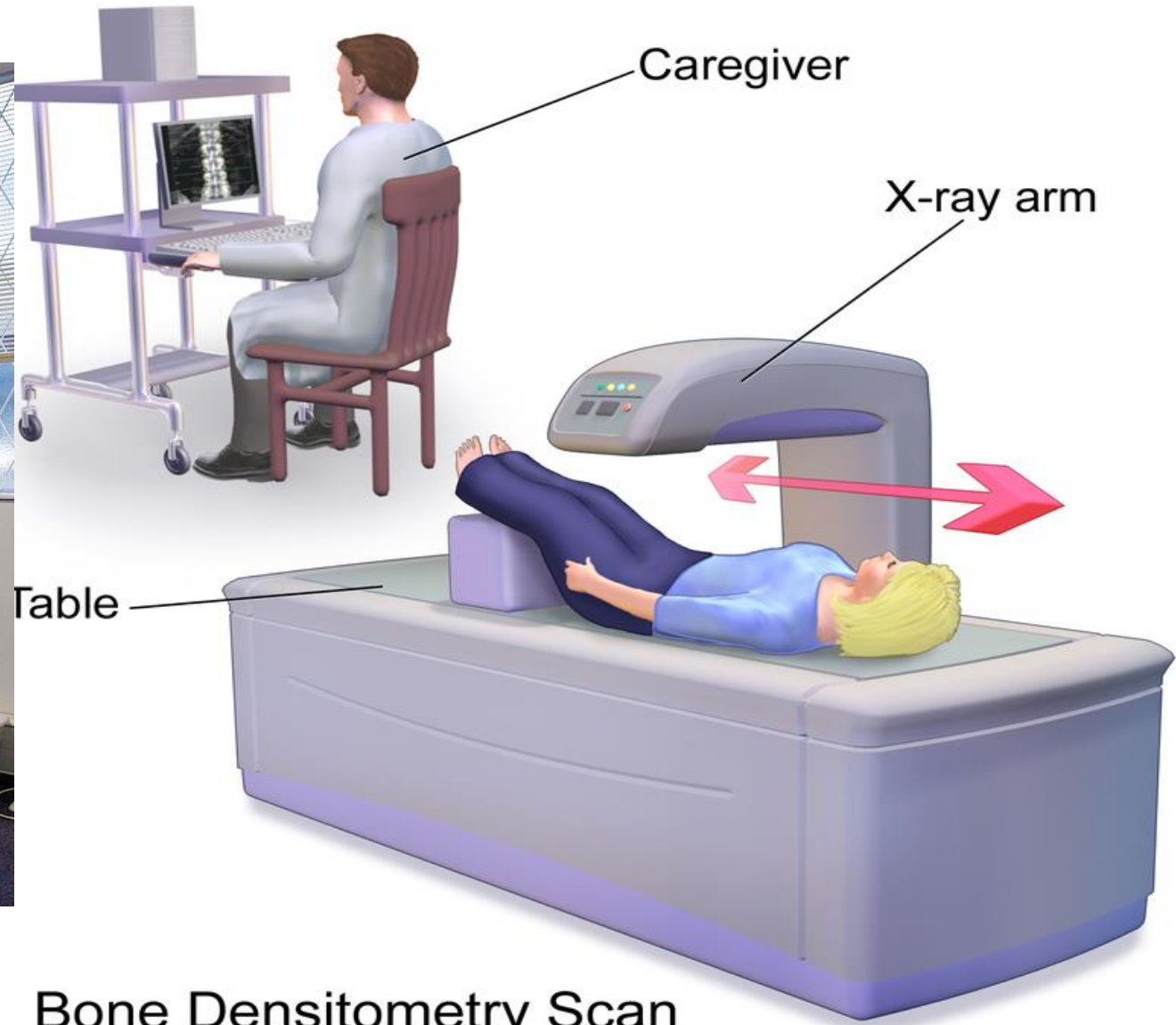
# Densitometria osoasă

Există mai multe tehnici de măsurare a DMO, dar cel mai frecvent se utilizează absorbtimetria duală cu raze X (DEXA).

Densitometria osoasă oferă 2 rezultate:

- ✓ **scorul T** (furnizează rezultatul prin compararea densității osoase a pacientului față de o persoană ce prezintă DMO maximă – un tânăr sănătos de 30 de ani) și
- ✓ **scorul Z** (compară densitatea osoasă a pacientului cu cea a unei persoane de aceeași vârstă, pentru a aprecia gradul pierderii osoase).

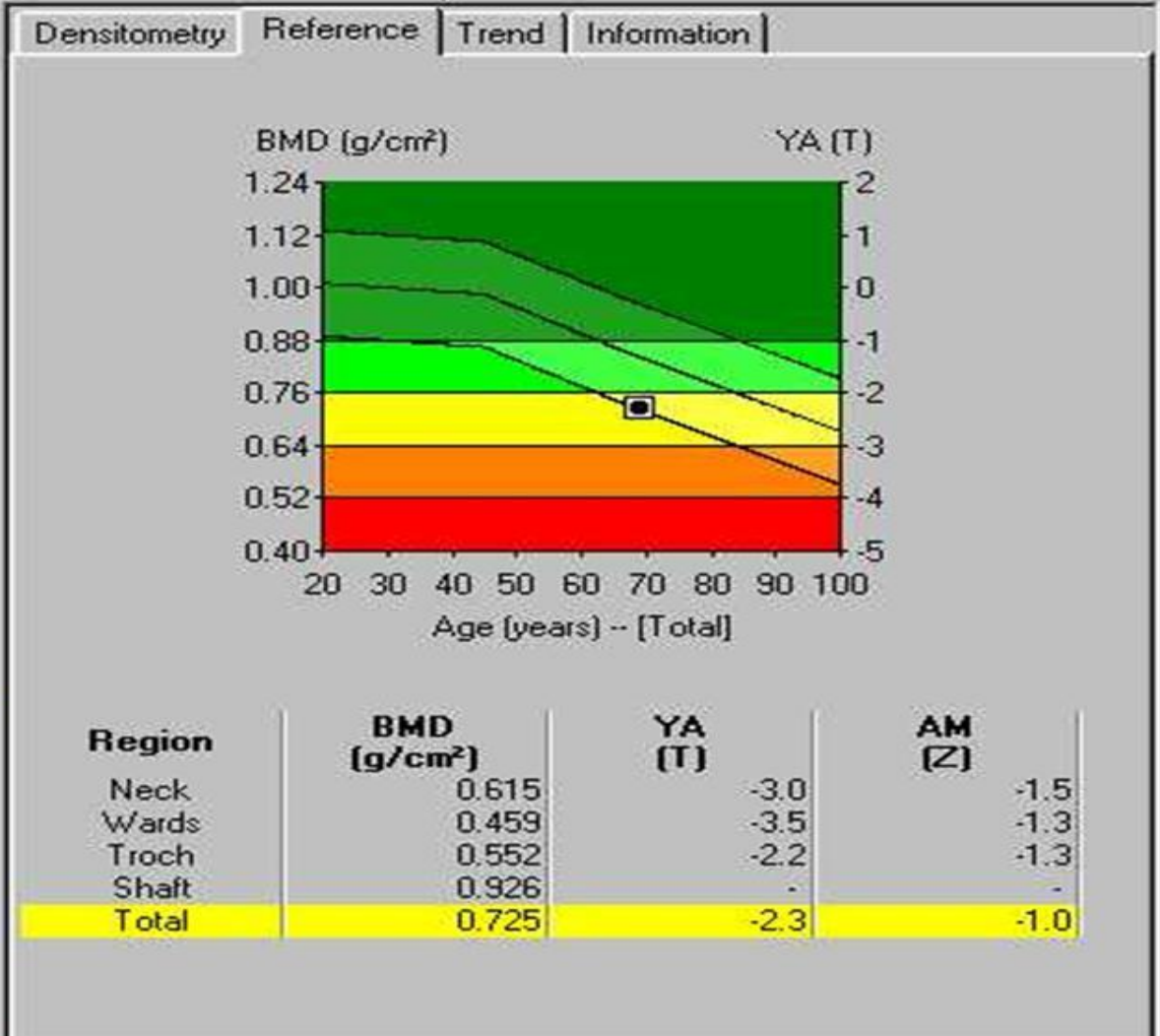
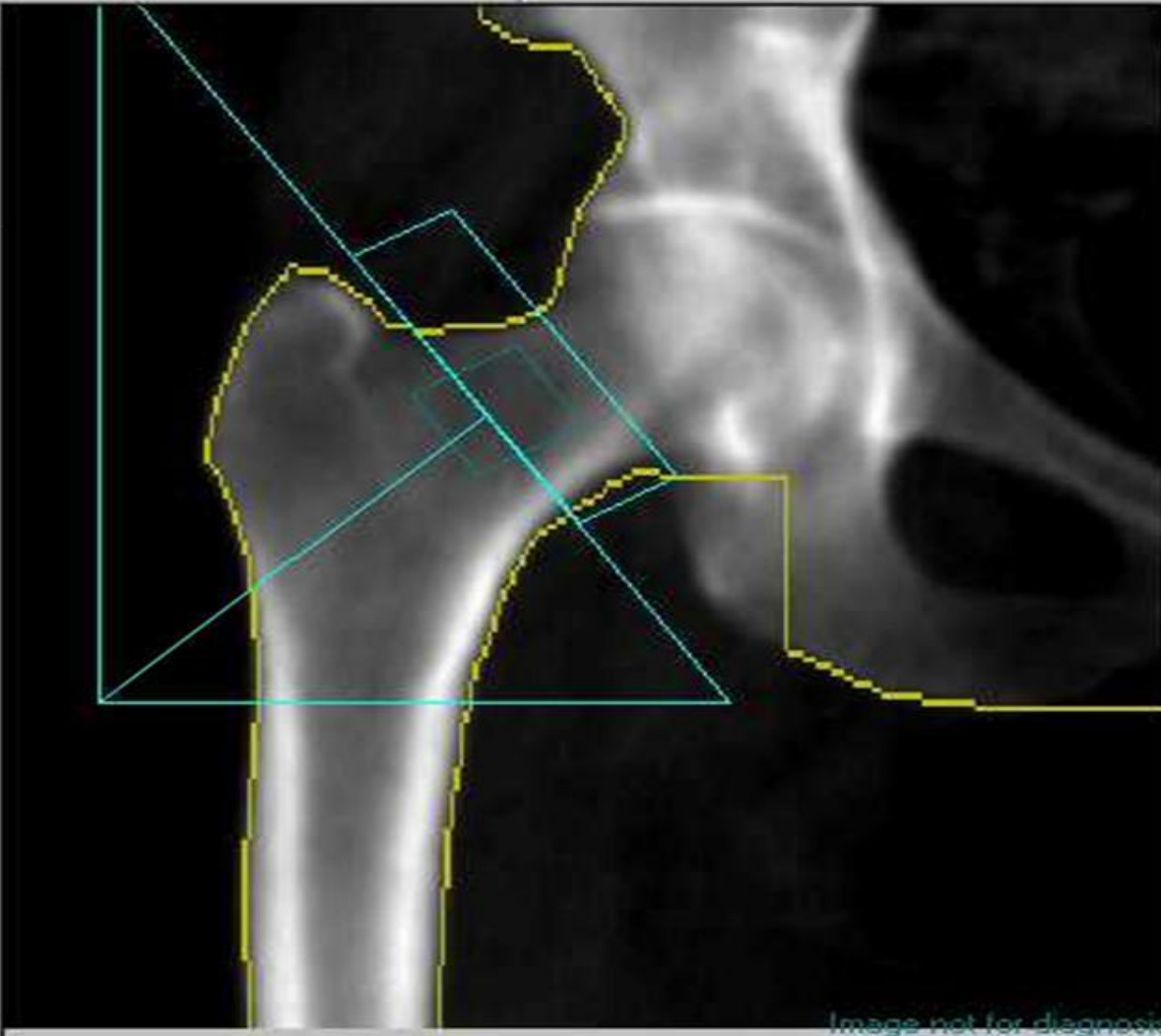
# DEXA



Bone Densitometry Scan

Measure Analyze Directory QA Imaging ROIs Points Compare Print Save Close

Mouse cursor, Magnifying glass, Hand icon



**Standard Results**

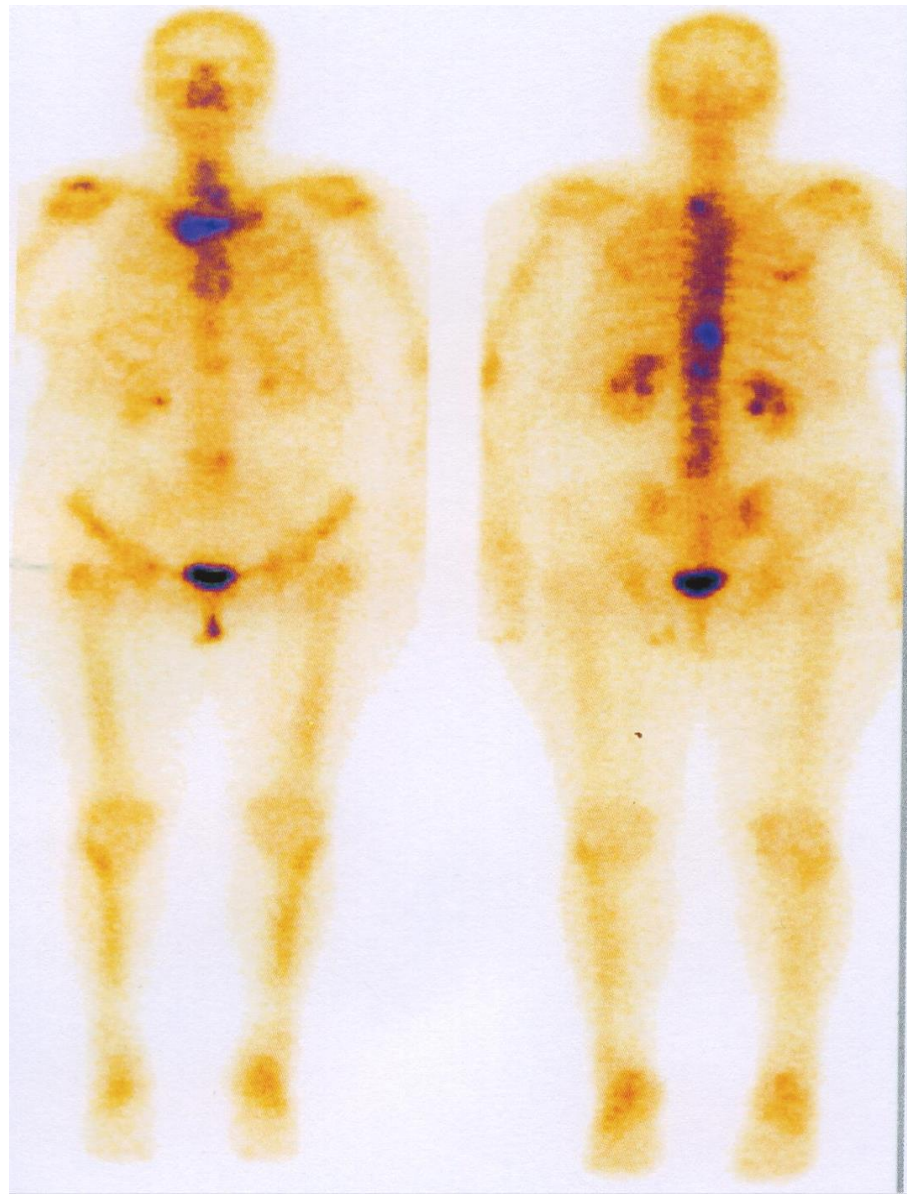
Select region: up/down arrows  
Change results tab: left/right arrows

**116. BLO**  
 Born 12/10/1928 61.0 in. 120.0 lbs. White Female  
 51

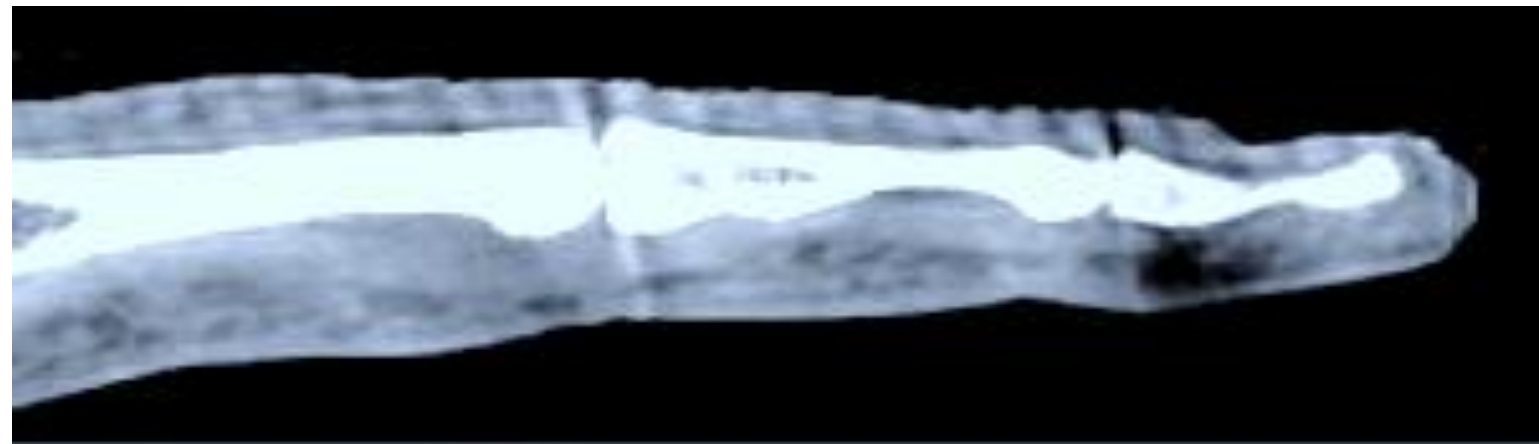
Image not for diagnosis

# Evaluare imagistică

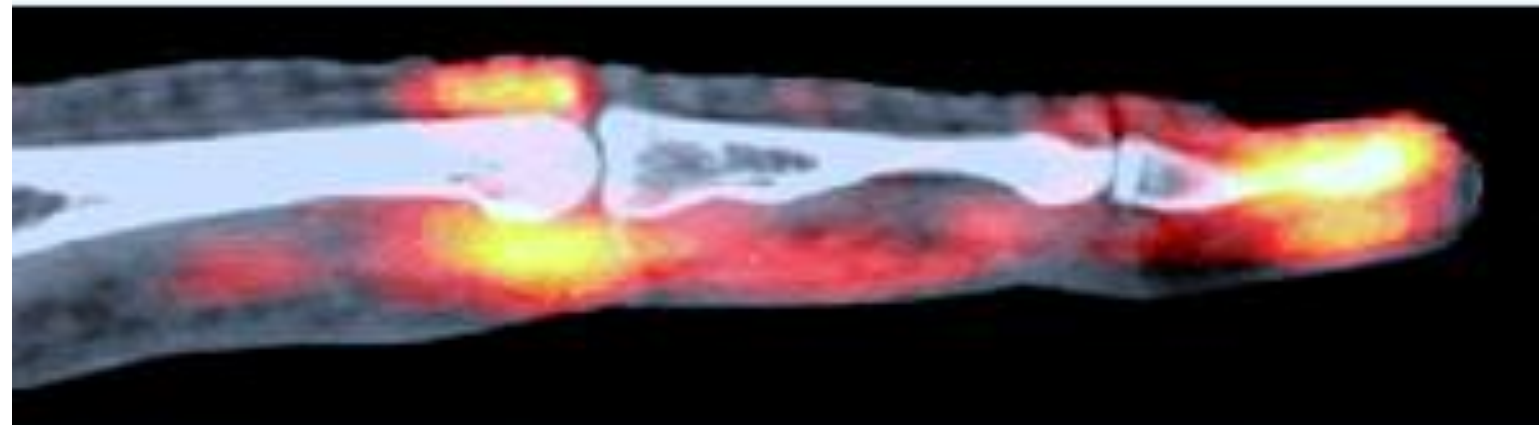
- Scintigrafia articulară
- Technetiu 99m metilen difosfonat – se cumulează în regiunile de formare a oaselor, acumulărilor de calciu și torentului sanguin intens. Se practică pe larg pentru diagnosticul precoce a osteomielitei, metastazelor, precum și a proceselor articulare inflamatorii precoce.



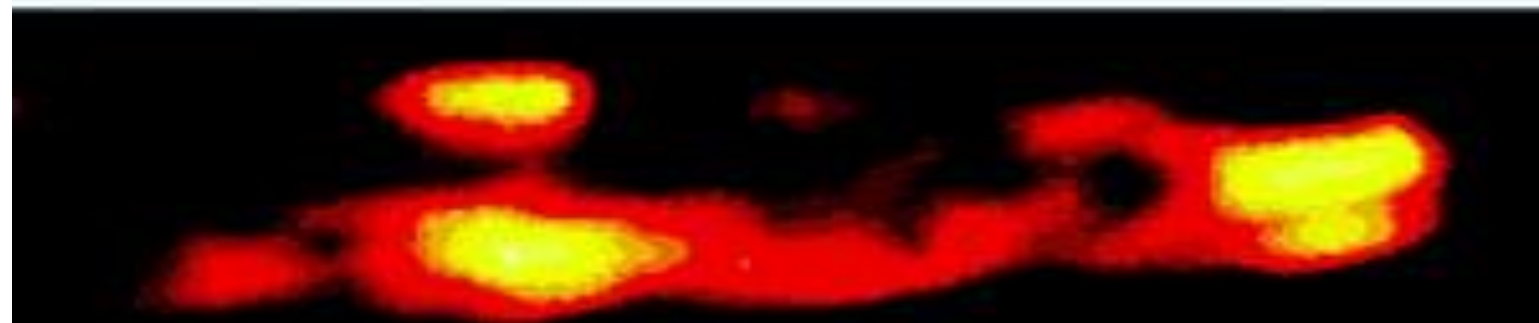
# PET/CT scanare



Imagine TC



Imagine combinată PET/CT



Imagine PET



# Setul minimal de investigații imagistice necesare pentru diagnosticul cauzelor durerilor articulare

- Cutia toracică
- Mâinile și regiunile distale ale plantelor în proiecție frontală
- Bazinul în proiecție frontală
- Articulațiile genunchilor în proiecție frontală și laterală
- Regiunea cervicală a coloanei vertebrale în proiecție frontală și laterală
- Regiunea lombară a coloanei vertebrale în proiecție frontală și laterală
- Oasele calcaneee
- Esofagul
- Densitometria

# Aplicarea diagnosticului morfologic prin biopsii în bolile reumatice

- Polimiozita
- Boala Sjögren
- Fasciita difuză eozinofilică
- Vasculitele de sistem
- Amiloidoza secundară
- Diagnosticul diferențial al nodulilor subcutanați
- Diagnosticul diferențial al tumorilor sinoviale

**Remediile  
medicamentoase utilizate  
în reumatologie**

# Tratamentul

## **Obiectivele:**

- 1) *Educarea pacientului,*
- 2) *Reducerea durerii,*
- 3) *Menținerea mobilității articulare,*
- 4) *Combaterea inflamației, atingerea remisiunii*
- 5) *Stoparea progresiei bolii și*
- 6) *Reducerea incapacității funcționale articulare (ameliorarea calității vieții).*

## ***Tratament:***

- **Nonfarmacologic,**
- **Farmacologic,**
- **Complementar / alternativ și**
- **Chirurgical**

# AINS

✘ Preparatele AINS au 2 efecte ce necesită o deosebită atenție:

- a) *supreseză biosinteza proteoglicanilor și accentuează modificările degenerative în cartilajul artrozic deși ele nu afectează cartilajul normal;*
- b) *inhibă sinteza prostaglandinelor, scad fluxul plasmatic renal, ceea ce conduce la retenție azotată la pacienții cu boli renale intrinseci, frecvente la bolnavii vârstnici. Alterează mecanismele protective gastrice.*

# 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
- Namubeton

## D. Inhibitorii ultraselectivi COX-2 (Coxibii)

- Celecoxib
- Rofecoxib
- Valdecoxib

# 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

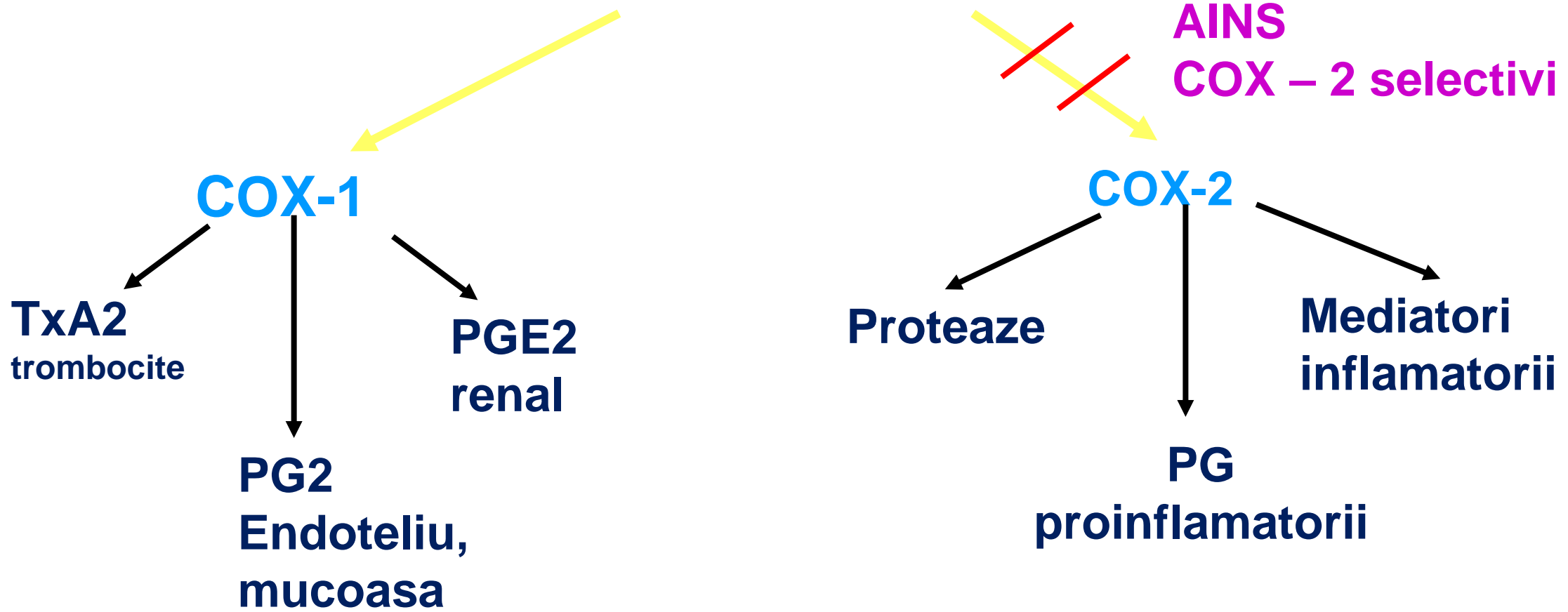
- Meloxicam 15-7,5 mg/zi, 1 priză 6-7 săptămâni
- Nimesulid 100 mg de 2 ori /zi 6-7 săptămâni

## D. Inhibitorii ultraselectivi COX-2 (Coxibii)

- Etoricoxib 30-90 mg/zi 1 priză 6-7 săptămâni

# Inflamația

**Acidul arahidonic**



---

**Funcții fiziologice**

---

**Inflamație**



# AINS: reacții adverse

Digestive	Greață, vomă, dispepsie, diaree, constipație Eroziuni gastroduodenale, ulcer peptic Hemoragie, perforație Hepatotoxicitate
Renale	Glomerulopatie, nefrită interstițială Inhibarea eliberării reninei, inducerea edemului Dereglarea funcției aparatului tubular
Sistemul nervos central	Cefalee, halucinații, obnubilare, depresie, tremor Meningită aseptică, neuropatie
Sistemul hematopoetic	Anemie, supresia măduvei osoase, anemie autoimună, inhibarea agregării trombocitelor
Hipersensibilizare	Astm bronșic, fotosensibilizare, sindrom Stevens-Johnson
Altele	Interacțiuni medicamentoase – cu antidiabeticele orale, beta blocantele și unele diuretice

# Profilaxia și tratamentul patologiei TGI apărute pe fundalul administrării AINS

- **Antiacide** (*Nu sunt date despre eficacitate*)
- **H<sub>2</sub>-blocatori histaminici** (Famotidin). În doze mari sunt eficiente la nivelul stomacului și reduc simptomele induse de AINS (*Nu sunt date clare despre eficacitate*).  
Îmbunătățesc simptomatologia digestivă.
- **Inhibitorii pompei protonice** (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol). Efective pentru tratament și profilaxia afectării TGI prin AINS. Sunt folosite pe scară largă în caz de risc de toxicitate digestivă a AINS.

# Factorii de risc pentru dezvoltarea insuficienței renale pe fundalul administrării AINS

## **Risc înalt**

Reducerea volumului sângelui circulant, cum ar fi hemoragie severă sau dereglări hemodinamice de tip șoc

Insuficiență cardiacă severă

Ciroza hepatică cu sau fără ascită

Deshidratarea clinic semnificativă

## **Risc mic-mediu**

Afectări renale

Nefropatia diabetică

Sindromul nefrotic

Nefropatia hipertensivă

Începutul anesteziei

## **Riscul dubios (mic)**

Vârsta înaintată

# Corticosteroizii

- Corticosteroizii pe larg se aplică pentru tratamentul sindromului inflamator din artrite sau alte maladii autoimune sistemice.
- Pe lângă efectul lor antiinflamator extrem de pronunțat, ei reglează un spectru larg de reacții metabolice și imune, cât și funcția SNC.
- Pentru tratament sistemic au fost produse multe derivate sintetice, însă **prednisonul, prednisolonul și metilprednisolonul** se aplică cel mai pe larg.

# 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 puseele 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 utilizați în tratamentul sistemic

---

<b>Forma</b>	<b>Potențial antiinflamator relativ</b>	<b>Doza echivalentă (mg)</b>	<b>Timpul de înjumătățire (ore)</b>
Hidrocortisona	1	20	8-12
Cortison	0,8	25	8-12
Prednison	4	5	12-36
Metilprednisolon	5	4	12-36
Prednisolon	5	4	12-36
Dexametason	20-30	0,75	36-54

---

# Efectele secundare ale tratamentului steroid de lungă durată

## *Frecvente*

- HTA
- Bilanț negativ de calciu și hiperparatireoza secundară
- Bilanț azotat negativ
- Obezitate, față în „lună plină”, obezitate după tip central, lipomatoza mediastinală
- Încetinirea cicatrizării plăgilor, eritemul feței, piele fină, gingașe, striuri cianotice, peteșii, echimoze
- Acnee
- Încetinirea creșterii în perioada copilăriei
- Insuficiența suprarenală în rezultatul supresiei sistemului hipotalamo-hipofizo-suprarenal
- Hiperglicemia, diabetul zaharat
- Dislipidemie, ateroscleroza
- Retenție de natriu, hipokaliemie
- Risc pentru infecții, neutrofilie, limfopenie
- Osteoporoza, fracturi vertebrale prin compresie
- Osteonecroza
- Labilitatea emoțională – euforie, depresie, instabilitate emoțională, insomnie, creșterea poftei de mâncare
- Cataracta sub-capsulară

# Efectele secundare ale tratamentului steroid de lungă durată

## De frecvență medie

- Alcaloza metabolică
- Cetoacidoza diabetică; coma diabetică hiperosmolară
- Ulcer peptic (de obicei gastric); hemoragie gastrică
- Perforație intestinală silențioasă
- Creșterea presiunii intraoculare, glaucomul
- Hipertensiune moderată intracraniană, pseudotumoare cerebrală
- Fracturi spontane
- Psihoze



# Efectele secundare ale tratamentului steroid de lungă durată

## ***Rare***

- Moarte subită la introducerea rapidă de doze mari (puls-terapia)
- Afectările valvulare în LES
- La pacienții predispuși, poate să se dezvolte insuficiența cardiacă
- Paniculita (după suspendare)
- Hirsutism sau virilism, impotență, amenoree secundară
- Hepatomegalia ca rezultat al distrofiei grăsoase hepatice
- Exoftalm
- Alergie la steroizi sintetici

# Tratamentul remisiv - DMARD

- Tratamentul remisiv include medicamente numite: „antireumatice care modifică boala” (DMARD - Disease modifying antirheumatic drugs). Sunt numite astfel deoarece încetinesc progresia bolii și, astfel, îi modifică trăsăturile.
- Preparatele antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) – preparate de fond, constituie un grup eterogen, care minimalizează evoluția artritei reumatoide și a altor maladii inflamatorii autoimune de sistem.
- Actualmente, apar date că tratamentul DMARD, mai ales dacă se indică în stadiile precoce ale maladiei, poate să stopeze progresia deteriorării osoase și cartilajinoase.

# Tratamentul remisiv - DMARD

- **Când de început tratamentul?** – din cauza depistării că modificările în articulații pot surveni în cazul artritei reumatoide deja în primele 12 luni de la debut – s-a decis aplicarea cât mai precoce al tratamentului DMARD.
- **Monoterapia** – Metotrexatul este standardul de „aur” în tratamentul remisiv al AR.
- **Tratamentul combinat** – asocierea unuia sau mai multe DMARD la tratamentul de fond cu Mtx – deseori se aplică pentru îmbunătățirea efectului clinic la acei pacienți, care nu răspund la monoterapie cu Metotrexat. De obicei, se aplică combinarea triplă DMARD (Mtx + sulfasalazin + hidroxiclorochin) sau Mtx + agent biologic.

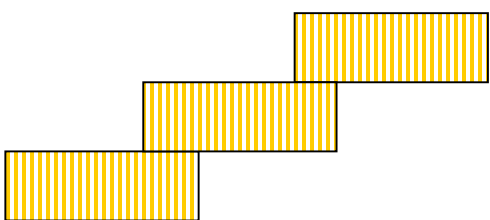
# Preparatele remisive - DMARD

Preparatul	Doza	Efecte adverse posibile
<b>Azatioprina</b>	50-150 mg/zi, 1-3 prize	Leucopenia, creșterea nivelului transaminazelor
<b>Wobenzym</b>	9 – 15 drajeuri în 3 prize	Meteorism, modificarea culorii și mirosului urinei, mai rar reacții alergice tip urticarie
<b>Ciclofosfamid</b>	50-150 mg/zi într-o priză	Hematuria, alopecia, leucopenia, amenoreea, grețuri, vome
<b>Ciclosporin A</b>	100-400 mg/zi, în 2 prize	HTA, virilism, scăderea funcției renale, hipertrofia gingivală, tremor
<b>Hidroxicloro- chin</b>	200-600 mg/zi, în 1-2 prize	Dereglarea văzului, diaree, erupții tegumentare

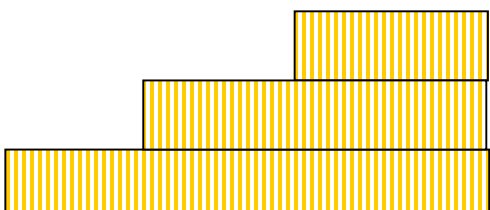
# Preparatele remisive - DMARD

Preparatul	Doza	Efectele adverse posibile
Leflunomid	20 mg/zi	Diaree, vertij, alopecie, HTA, creșterea nivelului transaminazelor, leucopenie, erupții tegumentare
Metotrexat	7,5-20 mg/săptămână	Disconfort abdominal, erupții tegumentare, cefalee, fotosensibilitate, creșterea nivelului transaminazelor, leucopenie, afte bucale, astenie, fatigabilitate
Mofetil micofenolat	500-150 mg/zi	Diaree, Leucopenie moderată
Sulfasalazin	500-3000 mg/zi	Dureri abdominale, diaree, fotosensibilitate, inapetență, grețuri, vome, erupții tegumentare
Wobenzym	9-15 draje/zi	Meteorism, schimbarea culorii și mirosului maselor fecale, mai rar, reacții alergice sub formă de urticarii.

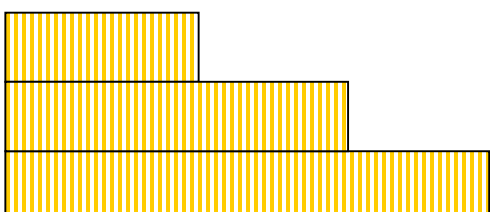
# Strategiile tratamentului DMARD



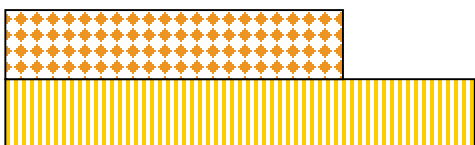
1. Monoterapie consecutivă



2. Step-up (ascendentă) tratament combinat



3. Step-down (descendentă) tratament combinat



4. Combinația cu tratament biologic

# Tratamentul biologic

- Tratamentul biologic al bolilor reumatice constituie principala achiziție din ultimii 10 ani. Acest tratament este folosit de mai mulți ani în tratamentul artritei reumatoide și de mai puțină vreme în tratamentul altor boli reumatice (SA, APs).
- Spre deosebire de medicamentele DMARD, a căror acțiune asupra sistemului imun este nespecifică, noua clasă de medicamente – modificatori ai răspunsului biologic – acționează direct asupra substanțelor considerate responsabile pentru inflamație și distrucția articulară – citokine pro-inflamatorii.

# Efectele imunomodulatorii și proinflamatorii ale citokinelor în patogeneza maladiilor reumatologice inflamatorii (1)

- ***Celulele endoteliului vascular*** – sporesc expresia moleculelor de adeziune (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina) prin intermediul activării NF-κB; stimulează angiogeneza; duc la dereglarea activității anticoagulante (stimularea sintezei factorului tisular, inhibarea sintezei trombomodulinei).
- ***Limfocitele*** – contribuie la dezvoltarea țesutului limfoid, modificarea CD44 și capacității de a se lega cu ligandul.
- ***Celulele dendritice*** – contribuie la maturizarea celulelor și migrarea lor din organe non-limfoide spre organe limfoide secundare.
- ***Neutrofile și trombocite*** – promovează activarea mecanismelor anti-inflamatorii.



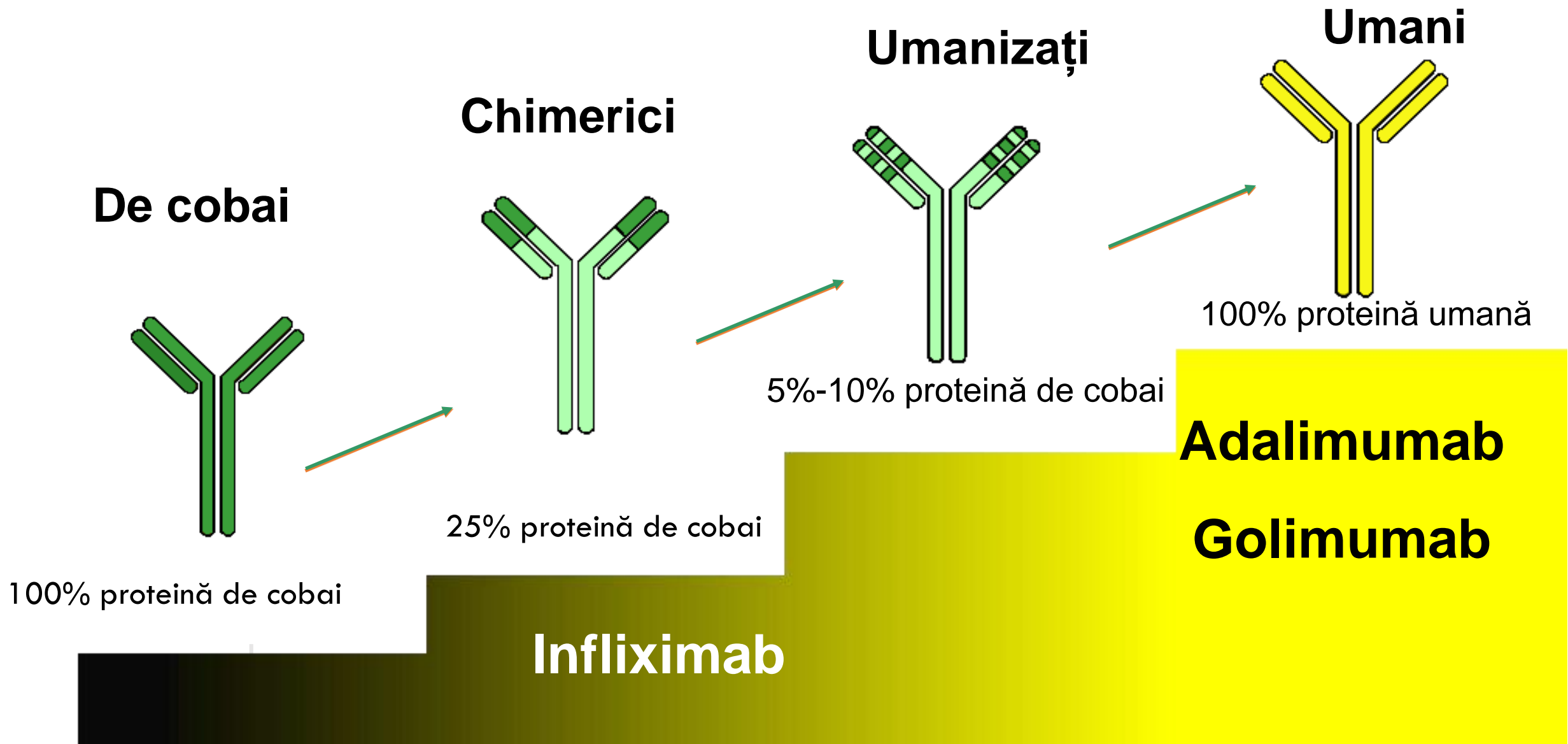
## Efectele imunomodulării și proinflamatorii ale citokinelor în patogeneza maladiilor reumatologice inflamatorii(2)

- **Fibroblaste și sinoviocite** - conduc la proliferare.
- **Citokine pro-inflamatorii** – adițional induc sinteza IL-1, IL-6, GM-CSF.
- **Alți mediatori proinflamatori** – induc sinteza PGE2, prin intermediul activării COCS-2, leucotrienelor, factorului activării trombocitare, oxidului de azot și speciilor reactive de oxigen.
- **Metaloproteinaze** induc sinteza colagenazei, gelatinazei, stromelizinei.
- **Alte efecte** – sporesc durerea; induc cașexia; mobilizează calciul din oase; modulează apoptoza.

# Terapia biologică

- De interes sporit se bucură anticorprii monoclonali.
- Aşa substanţe medicamentoase posedă specificitate foarte înaltă, ce asigură acţiune selectivă asupra anumitor verigi din imunopatogeneza maladiilor, atingând în măsură minimală mecanismele normale ale sistemului imun.
- Aceasta permite de a reduce semnificativ riscul „imunopresiei” generalizate, caracteristică pentru multe substanţe medicamentoase, în primul rând glucocorticoizilor, şi citostaticelor.

# Anticorpi monoclonali la TNF- $\alpha$



# Terapia biologică

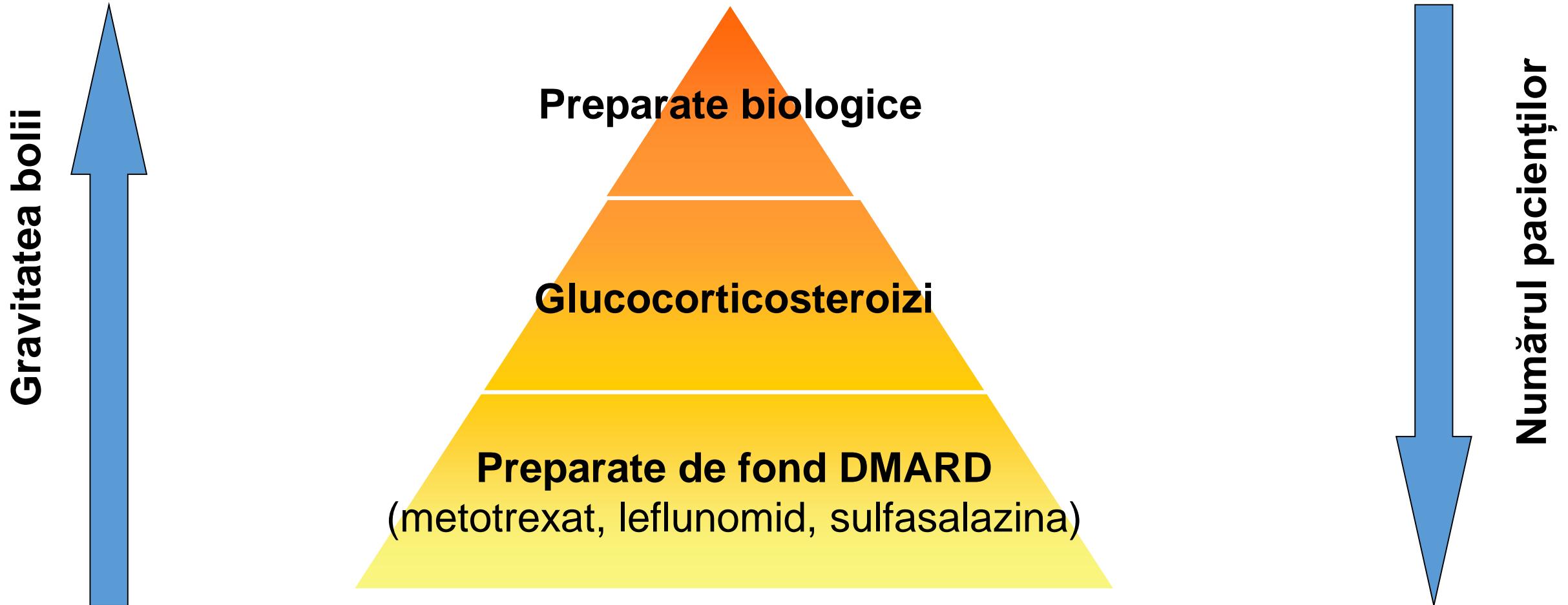
Țintele de bază a terapiei anti-citokinice cu anticorpi monoclonali:

- TNF- $\alpha$  (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab pegol),
- IL-6 (Tocilizumab),
- CD-20 B-limfocitar (Rituximab),
- IL-1, IL-2 ș. a.

## **Contraindicațiile terapiei biologice**

- Insuficiența cardiacă congestivă,
- Infecții severe,
- Tuberculoza latentă,
- Neoplazii maligne,
- Sarcina și lactația.

# Necesitatea tratamentului biologic



# Tratamentul OA

***Patogenice***, sau modificatoare de boală - (***Structure Modifying*** sau ***Disease Modifying Osteoarthritis Drugs - DMOADs***), cu acțiune lentă, capabile să întârzie sau să minimalizeze deteriorările structurale artrozice, să contribuie la protejarea și regenerarea cartilajului, posedând capacități condrotrofice sau condroprotectoare.

- Derivați ai acidului hialuronic
- Glucozamin sulfat sau hidroclohid
- Condroitin sulfat
- Enzime naturale

# Tratamentul intraarticular al OA

- ✘ **Corticoizi intraarticulari:** sunt utili mai ales dacă există sinovită și reacție inflamatorie - 2-3 administrări pe an (*Betametazonă, Triamcinolon – Susp. Diprosan, Flosteron 7 mg, Susp. Methylprednisolon 40 mg, Susp. Kenalog 40 mg*), tratamentul trebuie urmat de repaus timp de 24 ore.
- ✘ **Hialuronatul:** se știe că în articulațiile artrozice, concentrația și dimensiunile hialuronatului sunt reduse, administrarea intraarticulară a acestuia sau a derivaților săi, este justificată, studiile clinice arătând o reducere semnificativă a durerilor în cazul gonartrozei.
- ✘ **Anticorpilor monoclonali anti-IL-1 sau antagoniștii receptorilor de IL-1** reprezintă o nouă perspectivă în terapia artrozei, bazată pe rolul important pe care IL-1 îl are în procesul patogenic al acestei boli. *Studiile cu acești agenți biologici sunt la început, dar primele rezultate arată o ameliorare semnificativă a simptomatologiei după o lună de tratament și un profil de siguranță excelent.*



# Tratamentul topic

- Capsaicina precum și AINS – agenții nesteroidieni topici s-au dovedit a fi la fel de efectivi ca și AINS sistемice, cu o incidență semnificativ redusă a reacțiilor adverse gastrointestinale.
- Se utilizează sub formă de aplicații sub formă de comprese, zilnic 20-25 zile (Dimexid 50 % 5,0 ml + Diclofenac 3,0 + Heparină 2,0) sau
- Aplicarea locală a AINS sub formă de unguent sau gel: zilnic, 10-15 minute (Diclofenac etc).

# Osteoporoza - tratament

## Tratament medicamentos antiosteoporotic

### Medicație anti-resorbtivă

- Calciu și vitamina D3
- Estrogeni
- Bisfosfonați – *Alendronat (Fosamax)*, *Risendronat (Actonel)*, *Ibandronat (Bonviva)*, *Acid zoledronic (Aclasta)*
- Calcitonina
- Modulatori selectivi ai receptorilor de estrogeni – *Raloxifen (Evista)*
- Anticorpi anti-RANKL – *Denosumab (Prolia)*

### Medicație osteoformatoare

- Fluoruri
- Parathormon – *Teriparatide (Forteo)*
- Factori de creștere, steroizi anabolizanți – *Nandrolon decanoat (Decanofort)*

### Medicație osteoformatoare și anti-resorbtivă

- *Ranelat de stronțiu (Osseor)*

### Alte substanțe medicamentoase antiosteoporotice

- Tibolon
- Diuretice tiazidice
- Statine

# Tratamentul balneo-fizical

Tratamentul balneo-fizical trebuie aplicat cu mare prudență pacienților cu artrită inflamatorie și trebuie rezervat doar perioadelor de remisiune ale bolii (în caz contrar poate prelungi puseele evolutive).

Constă mai ales în kineto- și hidroterapie, care pot:

- ameliora durerea
- reduce inflamația
- tonifica musculatura
- preveni osteoporoza
- preveni atrofiile musculare.

# Terapia fizicală

- Educația pacienților
- Kinetoterapia - gimnastica medicală
- Hidroterapia - înot
- Terapia cu agenți fizici





**Mulțumesc pentru atenție!**