

REFERAT

POLIARTRITA REUMATOIDA

MEDIC INTERN :
SOLOMITCHI RODICA

2002

POLIARTRITA REUMATOIDA

Poliartrita reumatoida, intalnita in literatura si sub numele de poliartrita cronica evolutiva, este o suferinta caracterizata de o inflamatie cronica infiltrativ-proliferativa a sinovialei articulare. Ea se exprima clinic prin artrita prezenta la mai multe articulatii, de unde si numele de poliartrita.

Prevalenta bolii este apreciata a fi intre 0,3 si 2%, iar incidenta ei variaza intre 0,9 si 1,5%/an. Varful incidentei se intalneste in decadele a patra si a cincea ale vietii. Femeile fac aceasta boala de 2-3 ori mai des ca barbatii.

ETIOLOGIE

Cauza poliartritei reumatoide este necunoscuta. Ca si in cazul altor boli cronice, reumatice sau nereumatice, etiologia este probabil multifactoriala, situatie in care factorii de mediu interactioneaza cu un genotip susceptibil.

Susceptibilitatea genetica este argumentata de studii familiale si de corelari cu antigenele de histocompatibilitate.

Agregarea familiala a suferintei cu boli inrudite sau cu anomalii imune, cu sau fara expresie clinica, este semnificativ mai mare decat cea constatata la membrii unei familii martor.

În ceea ce privește HLA, tipurile DR4 și DR1 se întâlnesc mai frecvent la bolnavi. Reamintim că HLA DR4 și HLA DR1 sunt antigene din clasa II ale complexului major de histocompatibilitate. Ca toate aceste antigene, ele sunt compuse din două lanțuri polipeptidice denumite α și β . Lanțul α se întâlnește într-un număr foarte mic de tipuri, pe când lanțul β este prezent în multiple variante, ceea ce da diferențele dintre indivizi (polimorfism alelic). Două dintre subtipurile rezultate (Dw4 și Dw14 - subtipuri DR4) prezintă un risc relativ de boală semnificativ pentru poliartrita reumatoidă. Suportul biochimic al acestei susceptibilități este reprezentat de secvențele aminoacizilor între pozițiile 70-74 ale celei de-a treia porțiuni hipervariabile a lanțului polipeptidic β și care sunt Glu-Leu-Arg-Ala-Ala și respectiv Glu-Arg-Arg-Ala-Ala.

Incidența la bolnavi a antigenelor de histocompatibilitate menționate este variată în funcție de zona geografică și de rasă.

Terenul genetic a fost căutat și prin cercetarea altor markeri, cum sunt antigenele de grup sanguin în sistemele ABO, MNs, K, Rh dar rezultatele nu au fost sugestive pentru vreo legătură.

Frecvența mai mare a bolii la femei ridică și problema rolului factorilor endocrieni în geneza suferinței. Femeile care au purtat o sarcină au o susceptibilitate mai mică de a face boala. De asemenea în timpul sarcinii, semnele clinice ale bolii sunt mult reduse.

Factorii agresori sunt socotiți a fi exogeni și endogeni. Între factorii de mediu, cei mai importanți și mai discutați sunt cei infecțioși. Microorganismele implicate în etiologia poliartritei reumatoide sunt multiple, dar pentru nici unul dintre ele nu s-au adus argumente convingătoare, deși cu unii dintre ei s-a reușit inducerea experimentală a bolii.

În decursul timpului au fost luate în discuție multiple bacterii, micoplasma, virusuri.

În prezent, atenția este concentrată asupra producerii și întreținerii procesului inflamator sinovial de către virusul Epstein-Barr, datorită următoarelor observații:

- la 80% dintre bolnavi s-au identificat în ser anticorpi antivirali specifici; unii precipitați cu antigene prezente în celulele umane limfoblastoide B infectate cu virusul Epstein-Barr (RANA-Rheumatoid Arthritis Nuclear Antigen).

- bolnavii au un număr crescut de limfocite B circulante infectate viral;

- limfocitele B au pe membrana lor receptori pentru virus;

-Virusul are proprietati de activator policlonal pentru limfocitele B,inducand o supraproductie de imunoglobuline,inclusiv factor reumatoid;
-asemanarea structurala intre polipeptide ale proteinei virale gp 110 si secventa de aminoacizi de pe lantul β a moleculelor HLA Dw4,HLA Dw14 si HLA DR1 este identificata ca suport biochimic al susceptibilitatii la boala.

In ultimul timp se discuta despre rolul pe care il pot juca in mecanismul de productie al bolii proteinele de soc termic(Heat Shock Proteins=HSP) si superantigenele.

HSP sunt proteinele care se gasesc in mod normal in toate celulele vii.Ele sunt de greutate moleculara medie,60-80kD.Au rol protector pentru celule,in sensul ca in cazul de agresiune(termica,eschemica,bacteriana,radicali oxigen, etc.) ele intervin in procesul de supravietuire celulara prin plicaturarea si conservarea proteinelor existente.La om sunt de doua tipuri:HSP 70 kD si HSP 60 kD denumite si chaperones sau chapironines.Mai exista o alta categorie cu greutate moleculara mai mica,ubiquitina,denumita si proteina de degradare,care intervine in indepartarea proteinelor deteriorate.

Unii bolnavi cu poliartrita reumatoida au in sinoviala HSP 60 kD.Ele pot juca rol patogenic prin mecanism imun mediat de anticorpi,prin mimetism molecular avand in vedere ca 65% dintre aminoacizi constituinti ai HSP umane se regasesc in structura HSP din Mycobacterium-tuberculosis.Alta ipoteza este ca acestea din urma pot functiona ca superantigene.La unii bolnavi cu poliartrita reumatoida se identifica in lichidul sinovial anticorpi fata de HSPdin bacilul Koch.In plus,limfocitele T izolate din lichidul sinovial(TCR de tip $\gamma\delta$ nu $\alpha\beta$,ca in mod majoritar) raspund prompt proliferativ la fractii antigenice de micobacterie tuberculoasa,dar nu raspund la alte tipuri de antigene.

In ceea ce priveste rolul superantigenelor in etiopatogenia suferintei,s-a cercetat la limfocitele T din sinoviala,frecventa unui aceluiasi tip de lant $V\beta$ au TCR.Tipurile 14 si in alte studii tipurile 6,8,14,16 si 18 au fost gasite cu o frecventa mare,sugerand ca exista un tip de superantigen care "selecteaza" limfocitele respective.Baza teoretica a acestor studii este afinitate specifica intre anumite tipuri de lanturi $V\beta$ ale TCR si anumite super antigene.De exemplu la bolnavii cu soc toxicoseptic aparut in cazul infectiei cu stafilococ,s-a observat ca aceste aparate, mai ales la indivizii al caror TCR are

in structura lor lantul V β de tip 2. In acest caz indivizii V β 2+ au o mare susceptibilitate la astfel de stari clinice, iar toxinele stafilococice joaca rol de superantigene.

Implicarea HPS si a superantigenelor in patogenia bolii are inca nevoie de studii suplimentare.

Lista agentilor cauzali extrinseci ramane deschisa, fiecarui element aducandu-i-se argumente si contraargumente.

Intre cauzele endogene sunt de retinut colagenul si moleculele de IgG al caror rol major pare a fi cel de intretinere a bolii si mult mai putin de initiere a ei. Posibilitatea de declansare a suferintei de catre elementele endogene este mai repede legata de un posibil defect in functionalitatea aparatului imun.

In serul bolnavilor cu poliartrita reumatoida se gasesc anticorpi anticolagen de tip II (nativ sau denaturat) la titruri ridicate. Este probabil ca distrugerea cartilajului de catre sinovita proliferativa sa determine aparitia acestor anticorpi.

In ceea ce priveste molecula de IgG, s-a demonstrat ca la bolnavii de poliartrita reumatoida glicozilarea proteinei este mult redusa fata de normal, ca urmare a lipsei enzimei specifice (galactozil-transferaza) din echipamentul enzimatic al limfocitelor B ale bolnavilor cu poliartrita reumatoida. Aceasta anomalie ar putea fi la originea aparitiei anticorpilor IgM (factor reumatoid) impotriva acestei molecule anormale sau a unor fragmente ale sale. Ei reactioneaza cu domeniile CH2 si CH3 ale moleculei de IgG (izotipurile IgG1,2,4).

PATOGENIA

Mecanismul de producere al bolii nu este pe deplin cunoscut. Se considera ca antigenul cauzal este un element declansator numai la un individ cu o mare susceptibilitate genetica. Procesul incepe cu o sinovita inflamator-exsudativa ce progreseaza spre o forma proliferativa si infiltrativa. Rareori leziunile inflamatoare regreseaza, cel mai deseori boala avand un mers progresiv.

La dezvoltarea si progresia bolii concursa o serie de celule si de sisteme biologice humorale. Celulele (localizate mai ales in sinoviala) contribuie in

mod principal la evenimentele inflamatoare articulare acute si cronice. Intre ele se numara:

Celule sinoviale de tip A (cu proprietati macrofagice) si de tip B (ce au caractere fibroblastice);

Celulele care prezinta antigenul limfocitelor T (macrofage si celule dendritice sinoviale);

Limfocite T (Helper si Suppressor), limfocite B si plasmocite responsabile de secretia de limfokine sau de imunoglobuline;

Leucocite polimorfonucleare purtatoare de enzime proteolitice ce pot ajunge in cavitatea articulara;

Celule endoteliale vasculare care in timpul inflamatiei se inmultesc si migreaza formand o retea de neovascularizatie.

Sistemele biologice humorale angajate in diverse momente ale evolutiei bolii isi au originea in celulele prezente in articulatie in stare de activitate sau provin din sange prin exsudare. Cele mai importante dintre ele sunt urmatoarele:

Sistemul complementului care poate fi activat intraarticular pe cale clasica sau de proteina Crelativa care se gaseste la titruri ridicate in lichidul sinovial;

Produsii acidului arahidonic (leucotriene si prostaglandine);

Elementele sistemului coagularii si fibrinolizei;

Produse ale cailor kininelor;

Substante intracelulare eliberate in mediu de diverse celule (macrofage, limfocite, sinoviocite, celule endoteliale etc.) ca monokine, limfokine, proteaze, imunoglobuline, diversi factori de stimulare a proliferarii si cresterii celulare.

In patogenia poliartritei reumatoide este greu de definit o succesiune riguroasa a evenimentelor, deoarece celulele si sistemele biologice humorale actioneaza complex, simultan si au un mare grad de interdependenta. Ele se desfasoara in doua planuri, in structura sinovialei si in cavitatea articulara, intre cele doua compartimente existand multiple influente reciproce. Se poate aprecia ca celulele ofera suportul evolutiei cronice progresive, pe cand elementele humorale sunt responsabile de inflamatia acuta exsudativa.

Schematic, in suferinta articulara din pliartrita reumatoida se deosebesc trei momente evolutive: sinovita inflamatorie, distructia cartilajului si fibroza.

In primele momente de sinovita inflamatorie se produce o lezare minimala a celulelor endoteliale, cu edem consecutiv si cu infiltrare modesta ce celule mononucleare. Apoi are loc o infiltrare limfocitara marcata, cu o distributie celulara fie in aglomerari foliculare, fie difuza, dar cu concentrari celulare perivasculara mai ales in jurul venulelor postcapilare. Initial se identifica limfocite Th si limfocite cu memorie (CD45RO). Limfocitele B sunt ultimele care apar in infiltratul mononuclear sinovial ceea ce explica probabil faptul ca la inceput majoritatea cazurilor de poliartrita reumatoida sunt seronegative, adica nu prezinta factor reumatoid.

Un alt eveniment important al sinovitei care este declansat simultan sau uneori chiar precede infiltratul inflamator este procesul de angiogeneza, proces care este esential nu numai pentru declansarea bolii dar si pentru intretinerea ei. Factorii care induc neovascularizatia sunt determinati in mare parte de procesul de ischemie locala (microtrombozare, compresiune vasculara prin exsudare articulara, raport care ofera pentru oxigen, deficitar prin cresterea cererii datorate infiltrarii celulare etc.). Calea hipoxica angajeaza factori ca VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) cu proprietati mitogene pentru celula endoteliala si de stimulare a sintezei de colageneza ce degradeaza matricea extracelulara. Alti mediatorii implicati in neovascularizatie sunt IL-8, FGF (Fibroblast Growth factor), TNF- α . Celulele endoteliale, mai ales cele ale venulelor postcapilare sunt activate de citokine (in special IL-1 si TNF- α) si exprima multe molecule de adeziune. Aceasta crestere a exprimarii moleculelor de adeziune este responsabila de atractia celulara si de infiltrarea mononucleara sinoviala.

In afara de inducerea formarii de noi vase sanguine si de producerea infiltratului mononuclear, monokinele stimuleaza multiplicarea neocontrolata a sinoviocitelor, fapt ce da procesului un caracter proliferativ. In mod normal aceste celule sunt dispuse in 1-2 straturi. In poliartrita reumatoida ele apar in cel putin 3-5 straturi care, prin proliferari ulterioare, dau nastere la micro- si macrovilozitati. Fenomenul se petrece atat la suprafata cat si in grosimea sinovialei. Aceasta inmultire necontrolata poate fi favorizata si de faptul ca *sinoviala este lipsita de membrana bazala*, structura histologica dotata cu proprietatea de a controla proliferarile celulelor supraiacente. In plus, lipsa membranei bazale usureaza difuziunea produselor biologice active dar si a medicamentelor in spatiul articular.

Toate aceste procese, infiltrare limfocitara, neoangiogeneza, proliferare sinoviocitara sunt initiate si intretinute de secretiile tuturor acestor celule dar mai ales a celulelor apartinand liniei monocit/macrofag si fibroblastului (IL-1, TNF- α , IL-6, TGF, PDGF, FGF etc.). Toate aceste citokine actioneaza autocrin, paracrin si chiar endocrin, fiind responsabile de aparitia semnelor generale ale bolii (febra, alterarea starii generale etc.).

Alte urmasi importante ale secretiei de monokine de catre macrofagele activate sunt proliferarea si stimularea functiilor fibroblastilor, de crestere a resorbției osului.

Efectul local cel mai important al sinovitei este progresia procesului infiltrativ-proliferativ realizat prin multiplicari ale celulelor sinoviale si limfoplasmocitare cat si prin recrutari de noi limfocite din torrentul circulator. Tesutul sinovial hipertrofiat, amplu vascularizat, poarta numele de panus articular, putand cantari de 100 ori greutatea masei originare. El invadeaza articulatia de la periferie, primele leziuni aparand la jonctiunea osului cu cartilajul. Panusul articular, prin cresterea lui, afecteaza cartilajul si osul subcondral, capsula si ligamentele si mai rar tecile tendinoase si bursele. De aceste discutii sunt responsabile in mare parte metalproteinazele (enzime care participa la degradarea si remodelarea matricei extracelulare), enzime sintetizate de celulele sinoviale sub influenta multitudinii citokinelor din mediu, mai ales PDGF, IL-1 si TNF- α . Printre cele mai importante proteinaze se numara collagenaza. La distructiile cartilaginoase mai contribuie si enzimele degradative eliberate de condrocite sub influenta unor citokine eliberate in cavitatea articulara, in principal IL-1. In plus enzimele teaurizate in granulele PMN si deversate in articulatie odata cu moartea celulelor au de asemenea un efect catabolic asupra cartilajului.

In cazul unor articulatii cu capsula puternica, inextensibila (sold de exemplu), acumularea de lichid intraarticular, datorita cresterii de presiune intracavitara, afecteaza irigarea sanguina a tesuturilor, uneori chiar a panusului. Pot sa apara nicroe tisulare si corpi straini intraarticulari. Deteriorarea articulatiilor prin afectarea cartilajului si a osului subcondral perturba profund mecanica si stabilitatea lor.

In evolutia tarzie a suferintei, fenomenele scute si sting si se formeaza un tesut fibros, urmare a activitatii excesive a fibroblastilor sub stimulare macrofagica. Miscarile articulare sunt limitate din ce in ce mai mult, ducand la

semianchiloza sau la anchiloza totala,mai ales atunci cand s-au format adeziuni fibroase ce au suferit calcificari.

Intre multiplele celule implicate in patogenia bolii,macrofagul apare ca o placa turnanta in procesul inflamator articular.El este celula care raspunde intre primele la contactul cu antigenul si apoi intretine un proces cronic inflamator datorita conexiunilor functionale reciproce cu celelalte celule,mai ales cu limfocitele dar si cu fibroblastii.

Al doilea loc de activitate biologica este cavitatea articulara.Aici elementul central este factorul reumatoid care a fost secretat de plasmocitele din sinoviala si eliberat atat in articulatie cat si in sange,fiind cel mai frecvent de tip IgM mai rar de tip IgG sau IgA.El are proprietati de anticorp fata de moleculele de IgG care sunt fie anormale structural(deficit in galactoza prin absenta de glicozilare),fie sunt agregate, fie sunt cuplate cu un antigen.Factorul reumatoid este policlonal.In urma reactiei factor-reumatoid-molecula de IgG (alterata structural,agregata sau cuplata cu antigen) se formeaza complexe imune.Prin fizarea complementului,acestea devin mult mai vulnerabile la fagocitoza de catre leucocitele polimorfonucleare,macrofage si sinoviocitele de tip A.Se explica astfel atat nivelul scazut al complementului cat si prezenta ragocitelor in lichidul sinovial reumatoid.Ragocitele sunt celule polimorfonucleare care au fagocitat complexe imune ce se vizualizeaza ca granulatii intracelulare

Prezenta leucocitelor polimorfonucleare in cavitatea articulara este urmare a chemotactismului dezvoltat de fractii active ale complementului (C3a,C5a) si de leucotriene(LTB₄).Fractiile de complement existente in lichidul articular sunt de productie locala sau provin din ser.Ele devin active in urma declansarii sistemului complementului de catre complexe intraarticulare.

Fagocitoza complexelor imune de catre polimorfonucleare ca si conexiunile sistemului complement cu cel al kininelor si cu cel de coagulare-fibrinoliza explica in mare parte inflamatia acuta.Aceasta este cauzata de fractiile biologic active ale sistemelor amintite si de enzimele lizozomale care deversate in mediul extracelular manifesta proprietati iritante, proinflamatoare si litice. Complexul de inhibitori naturali (format in principal dintr-o α 2 macroglobulina si un inhibitor de α 1 proteinaza) se opune acestor efecte dar,cand numarul leucocitelor este mai mare de 50.000/mm³,capacitatea este

depasita.La geneza inflamatiei acute mai concura leucotrienele si prostaglandinele care se nasc in urma dezintegrarilor celulare.

Evenimentele ce se petrec in cavitatea articulara sunt in mare parte rezultatul functional al procesului patologic ce are loc in sinoviala dar in acelasi timp reprezinta stimuli pentru activarea infiltratului celular sinovial.Se formeaza astfel un cerc vicios imun care da bolii un caracter cronic,autointretinut,dar declansat de un stimul care este inca ignorat.Evolutia cronica este marcata de perioade de acutizare care de asemenea nu-si dezvaluie cauza.

Efectele extraarticulare sunt dominate de prezenta nodulilor reumatoizi. Cele mai frecvente localizari in ordine descrescatoare sunt cele periarticulate(mai ales la cot),seroase(pleura,pericard),parenchim pulmonar, sclera,miocard.Nodulii reumatoizi sunt consecinta unui proces de vasculita ce apare mai ales atunci cand complexele imune circulante sunt prezente la un titru ridicat.In venulese descrie o inflamatie intensa cu depunere de fibrina in peretele vascular si perivascular.Fibroblastii si histiocitele rezidente sufera o proliferare intensa.Central,apare necroza determinata de microinfarctizari posttrombotice si de o enorma cantitate de proteaze si colagenaze produse de celulele mono- si polinucleare din jur care degradeaza matricea tesutului conjunctiv.

In timpul evolutiei poliartritei reumatoide pot sa apara si alte fenomenevasculitice,mai ales la extremitati.Patogenia lor recunoaste tot un mecanism prin complexe imune circulante,in special cele bogate in IgG.Bolnavii cu vasculita au titrul de factor reumatoid frecvent ridicat,valori scazute ale complementului seric,detectari tisulare de IgG,IgM,C3.

Deseori se intalneste adenopatie in statiile ganglionare aferente articulatiilor cel mai afectate,mai ales de o inflamatie acuta,confirmand caracterul imun al patogeniei bolii.

ANATOMIE PATOLOGICA

Principala leziune in poliartrita reumatoida este o inflamatie a sinovialei articulatiilor diartroidale.Sinovitei I se descriu 3 caractere anatomo-patoloice care concorda cu etape evolutive ale bolii.

I. La început sinovita este de tip edematos cu interesare în special a zonelor de la marginea cartilajului articular și cu exsudare intracavitara.

II. Se descrie apoi o perioadă infiltrativă în care calitatea și cantitatea celulelor se modifică în timp. Polinuclearele, care la început sunt mai numeroase, sunt înlocuite de limfocite care sunt în special de tip T helper. Limfocitele B apar mai târziu și numărul lor crește progresiv. În forma lor secretorie, plasmocitara se pot identifica intracitoplasmatic molecule de IgG sau IgM. Celulele care infiltrază sinoviala se găsesc distribuite în special perivascular. În fazele avansate ale bolii limfocitele pot fi aglomerate, creând uneori aspect de folicul limfatic.

Simultan cu fenomenele descrise se marchează o suferință a vaselor mici. Se observă distensii venoase, obstrucții capilare, arii de tromboze și chiar hemoragii perivasculare. În final se pot identifica depozite extracelulare de hemosiderina.

În același timp sinoviala se îngroașă prin multiplicarea straturilor celulare și se extinde în suprafață. Pot apărea ulceratii și detașări de mici fragmente în cavitatea articulară. Fundul ulceratiilor este acoperit de fibrină.

Dezvoltarea țesutului de granulație semnifică îngroșarea sinovialei, proliferarea vasculară și apariția și înmulțirea fibroblastilor.

Suferința cartilajului este consecutivă inflamației sinoviale și apare odată cu dezvoltarea panisului. Cndrocitele superficiale sunt necrozate și se marchează condroliza cu subțierea și fisurarea cartilajului.

În os se descriu zone de osteoliza chistică subcondrală și osteoporoza difuză.

Leziunile extraarticulare se întâlnesc mai rar.

1. *Nodulii reumatoizi* apar la o cincime dintre bolnavi. Ei prezintă o arie centrală de necroză cu resturi celulare, fibre de reticulina și colagen. În jur sunt celule gigante multinucleate și fibroblști, distribuite în palisadă iar periferic o coroană de limfocite. Nodulii reumatoizi cresc prin acumulare de celule putând ajunge la dimensiuni mari (cm) și pot fi multicentrice.

2. Afectarea vasculară de tip inflamator, *vasculitic*, este comună dar modificările ischemice sunt minime. Suferința proliferativă a mediei endarteriolelor patului unghial este ilustrativă. Rareori apar vasculite ale arterelor de calibru mare. În acest caz ele nu se deosebesc cu nimic de alte tipuri de vasculite imune. Mai des sunt interesate venele și capilarele

dermice. Consecintele vasculitelor pot fi si de ordin necrotic, mai ales cand se produc si procese trombotice. Cele mai frecvente tulburari trofice apar pe tegumente (ulceratii), dar se descriu chiar si perforatii intestinale.

3. Modificarile musculare se caracterizeaza prin atrofii care sunt urmare a afectarii primare a miofibrilelor (in cazuri severe) sau pot sa apara ca o consecinta a imobilizarii.

Leziunile viscerale au expresie clinica intr-un numar redus de cazuri, mai frecvent existand numai modificari microscopice.

Pericardita relatata a fi intalnita histologic in 40% din cazuri, se face simtita clinic foarte rar. Este cea mai frecventa leziune cardiaca.

In miocard se pot intalni noduli reumatoizi, infarcte (date de arterita coronara) si mai rar miocardita interstitiala. Simptomatologia clinica poate fi prezenta sau nu.

Localizarea valvulara a nodulilor reumatoizi este rara dar, cand apare, se face mai des pe valvulele aortice pe care le deformeaza.

Noduli reumatoizi pot sa apara in parenchimul pulmonar si in pleura. Cand afectarea pulmonara se asociaza cu pneumoconioza (cu fibroza aferenta), combinatia poarta numele de sindrom Caplan.

In splina si in ganglionii limfatici periarticulari se inscrie o hiperplazie reactiva nespecifica, rareori intalnindu-se noduli reumatoizi.

MANIFESTARI CLINICE

La o anamneza amanuntita, la multi bolnavi se poate gasi un eveniment care sa fie interpretat ca elementul declansator al suferintei. Cel mai des se intalnesc stresul emotional, expuneri la frig, traumatisme, tratamente variate, in special cu produse biologice.

De obicei suferinta incepe la articulatie, dar la scurt interval se extinde si la altele. Ea este expresia inflamatiei sinovialei. Printre simptomele de debut, cel mai frecvent intalnite sunt urmatoarele:

- Redoare articulara matinala prelungita;
- Poliartralgii episodice;
- Tumefieri articulare;
- Mialgii, slabiciune musculara in special la umeri;

Oboseala;
Pierdere ponderala;
Stare de disconfort.

Acestea apar in succesiuni, combinatii, durate si intensitati variate. Instalarea, cel mai deseori, este gradata, ea facandu-se in luni, mai rar in ani. Debutul acut, fulminant, nu este frecvent; cand se produce, el apare mai ales la copil. Evolutia suferintei locale este uneori destul de rapida, iar cand se adauga febra si/sau pierderea ponderala, orientarea diagnostica este mai usoara. Dintre elementele clinice caracteristice debutului, o mare valoare diagnostica o are simetria suferintei articulare si respectarea articulatiilor interfalangiene distale.

Artritele au anumite particularitati topografice.

Articulatiile mainii, cea radiocarpiana, genunchii si articulatiile piciorului sunt cel mai des interesate, dar poliartrita reumatoida poate afecta orice alta articulatie diartrodiala. Faptul ca sinovita este considerata elementul cheie al suferintei, face ca articulatiile cu sinoviala mare si/sau cu solicitare mecanica importanta sa fie cel mai sever afectate. Distructia cartilajului, afectarea osului, inflamatiile capsulei si a tendoanelor, impreuna cu presiunile mecanice si tractiunile tendinoase nefiziologice determinate de eroziunile excentrice ale suportului solid, duc la deformari osteoarticulare.

La *mana*, semnul caracteristic este sinovita articulatiei interfalangiene proximale, fapt care da articulatiei un aspect fusiform. Aceasta deformare articulara poate sa apara la inceputul bolii. Ea este insa aproape constanta dupa un an de evolutie. Deseori sunt prinse simultan si simetric articulatiile metacarpofalangiene. In timp, distructia osteocartilaginoasa, laxitatea articulara, modificarile pozitionale consecutive ale tendoanelor dau aspect caracteristic articulatiilor (forma in M, in "butoniera", deviatie ulnara). Forma in "butoniera" este urmare a sinovitei cu ruperea tendonului extensorului comun al degetelor la locul de insertie al acestuia pe cea de-a doua falanga. Ruperea tendoanelor este de fapt un proces ce poate succeda unei tendinte. Simultan se pierde capacitatea de prehensiune digito-palmara. Articulatiile interfalangiene distale sunt de cele mai multe ori neinteresate.

Sinovita *cotului* este intalnita frecvent.Prin exsudantul articular miscarea de extensie este mult limitata.Tarziu si rar se produc eroziuni majore cartilajinoase.

Artrita *umarului* poate fi prezenta subiectiv dar semnele paraclinice se inscriu foarte tarziu.

Articulatiile *piciorului* sunt deseori atinse la inceputul bolii simultan cu cele ale mainii.Sunt afectate mai ales articulatiile metatarsofalangiene. Eroziunile cartilajelor si deformatiile articulare consecutive determina greutate la mers.In acelasi timp presiunea exercitata de greutatea corporala este redistribuita nefiziologic pe suprafata talpii,ceea ce duce la aparitia de durioane plantare,amplificand astfel mersul dificil.Dintre articulatiile tarsului cea astragalo-calcaneana si cea astragalo-scafoidiana sunt interesate mai des.Alaturi de afectarea gleznelor data de eroziunile cartilajinoase, tenosinovitele retromaleolare externe si interne participa la inducerea unui mers instabil.Destul de des se produce bursita retrocalcaneana.

Genunchii sunt foarte frecvent afectati,sinovita fiind la inceput exsudativa si apoi proliferativa.Eroziunile cartilajinoase si ale osului sunt insa mai tardive si de intensitate mai mica.

Artrita *soldului* (coxita) nu este frecventa.Ea se manifesta clinic mai ales prin dificultate la mers.

Afectarea articulatiilor *coloanei vertebrale* este rara.Cand se produce, segmentul cervical sufera cel mai des.Inflamatiile mici burse care se regasesc intre axis si ligamentul transvers poate determina subluxatii in articulatia atlanto-axoidiana. Durerile cervicale inalte si mai ales cele cervico-occipitale pot sugera aceasta bursita.Artrita articulatiilor interapofizare se produce mai ales intre vertebrele C3,C4,C5 si poate fi cauza de spondilolistezis.

Artrita *temporo-mandibulara* este frecventa,dar rareori este grava impiedicand alimentarea.Intre articulatiile interesate cel mai rar se numara cele cricoartenoidiene, sternoclaviculare, acromioclaviculare, datorita existentei unei sinoviale reduse.

Desi este o boala predominant articulara,in timpul evolutiei ei se pot intalni si manifestari extraarticulare determinate de infiltrate limfoplasmocitare (uneori organizate in noduli) si/sau de procese vasculitice.Aceste modificari histopatologice pot avea localizari variate si produc o

simptomatologie clinica specifica organului afectat.Nu intotdeauna insa prezenta de leziuni histologice are o expresie clinica corespunzatoare.

De obicei manifestarile extraarticulare apar in cazurile mai severe de boala si aproape constant bolnavii prezinta titruri mai de factor reumatoid, crioglobulinemie,hipocomplementemie,complexe imune circulante si/sau factori antinucleari.

Tegumentele pot prezenta noduli reumatoizi,elemente purpurice, tulburari trofice.

Nodulii reumatoizi subcutani apar la aproximativ 20-25% dintre bolnavi.Ei se intalnesc cel mai des pe suprafetele de extensie sau de presiune(cot,occiput,sacru),burse serioase sau tendoane.Se dezvolta insidios,persista timp indelungat si pot regresa spontan.Sunt fermi si uneori aderenti la periost,tendon,sau tecile tendinoase.Rareori se pot infecta si fistuliza.Biopsia lor este uneori necesara pentru a-i deosebi de tofii gutosi,xantoame sau chiste sebacee.

Elementele purpurice care pot sa apara pe tegumente sunt urmare a unor procese vasculitice ce intereseaza venulele.

Vasculita reumatoida a arterelor mici si mijlocii poate fi insotita de fenomene sgcemice ce pot merge pana la necroze tisulare.In aceste cazuri se asociaza frecvent febra si leucocitoza.

Manifestarile cardiovasculare sunt foarte rar exprimate clinic.Se apreciaza ca la 40% dintre bolnavi se gasesc modificari anatomopatologice infiltrative pericardice, rareori detectandu-se ecografic prezenta de lichid.In cazurile foarte rare de pericardita acuta, lichidul are caracter exudativ, prezinta valori mici de glucoza,(sub 15 mg %)reduceri importante ale fractiilor complementului, cresteri de Ig si prezenta de factor reumatoid.

Celelalte structuri cardiace sunt foarte rar afectate.In miocard se pot intalni aglomerari limfoplasmocitare (uneori adevarati noduli reumatoizi) ce pot determina tulburari de conducere,iar valvulele (mai ales aortice)pot deveni incompetente(insuficiente valvulare) datorite prezentei nodulilor.

Foarte rar se produce vasculita coronara ce se poate manifesta clinic prin diverse grade de insuficienta coronariana,mergand pana la infart miocardic acut.

Arterele periferice pot fi sediul unor procese de vasculita obliteranta.Cand este localizata la vasele digitale,modificarile histologice

vizibile sub unghial sunt identice celor prezente in scleroza sistemica sau In alte boli ale tesutului conjunctiv.Afectarea arterelor sistemului mezenteric poate conduce la perforatii intestinale.

Afectarea respiratorie este de obicei de tip infiltrativ.

Ca si in cazul afectarii pericardice,pleura este interesata foarte frecvent dar clinic foarte rar.In cazul prezentei exudatului(cu instalare indolora) , caracterile lichidului sunt identice celor din pericardita.Producerea rara a pneumotoraxului este urmare a ruperii in cavitatea pleurala a unui nodul reumatoid plasat sub pleural.

Localizarea pulmonara a nodulilor determina aparitia de infiltrate circumscrise(cu diametrul 0.5-3 cm)care atunci cand apar pe un pulmon cu pneumoconioza constituie sindromul Caplan.

In poliartrita reumatoida, fibroza pulmonara difuza interstitiala si boala obstructiva a cailor respiratorii (mai ales suferinta bronsiolitica) sunt considerate a avea o incidenta mai mare in populatia generala.

Laringele poate suferi prin artrite cricoaritinoidiene.

Manifestarile neurologice de tip polinevrita sunt urmare a vasa nervorum.Expresia clinica este comuna,cu parestezii, paralizii, areflexie, amiotrofie, etc.Alte ori neuropatia periferica este urmare a compresiunii prin inflamatie sau edem(de exemplu:complexia nervului median in tunelul carpian datorita tenosinovitelor de vecinatate).

Mielopatia cervicala,cand se produce,este urmare a distructiei prin inflamatie a ligamentului transvers al atlasului sau subluxatiei posterioare a axisului cu compresia maduvei spinarii.

Cointeresarea sistemului nervos central se produce extrem de rar, meningele fiind structura afectata de procese vasculitice si/sau infiltrative.

Manifestarile oculare apar mai frecvent la femei si constau in irita,iridociclita,sclerita sau mai rar scleromalacia perforans.Aceasta din urma este urmare a dezvoltarii de infiltrate nodulare in regiunea sclerala superioara,inconjurate de o zona hiperemica a venelor profunde ale sclerei.Progresia suferintei face ca zona sa capete o culoare albastru inchis datorita vizualizarii prin transparenta a coroidei.Aceasta este posibil datorita subtierii sclerei prin distructia texturii sale si usoara hierniere a zonei afectate in afara globului ocular.

Sindromul Felty apare de obicei in boli cu evolutie prelungita.El se caracterizeaza prin asocierea obligatorie la poliartrita reumatoida a splenomegaliei si neutropeniei.Se mai pot intalni adenopatii,anemie si trombocitopenie.Foarte des se asociaza febra,oboseala,anorexia,pierderea ponderala.Citopenia sanguina este interpretata a fi urmare a unui hipersplenism sau a unor fenomene autoimune.Splenectomia are deseori rezultate benefice asupra evolutiei bolii si asupra infectiilor bacteriene care scad in incidenta,acestea fiind datorate neutropeniei.

Prezenta adenopatiei este consemnata la 30 % dintre bolnavi.Sunt interesate in special statiile ganglionare vecine articulatiilor inflamate, ganglionii epitrohlieni si cei axilari fiind cel mai des mariti.

Amiloidoza este o complicatie considerata clasica.La biopsiile renale este intalnita la 15 % ,iar la cele rectale la 5 % dintre bolnavi.Cel mai des expresia sa clinica este de ordin renal.

MODIFICARI PARACLINICE

Desi apar mai tarziu in evolutia bolii,ele pot ajuta la rezolvarea unui diagnostic diferential.

Dintre anomaliiile hematologice,viteza de sedimentare a hematiilor este cel mai des ridicata,semnificand inflamatia.Fara a avea un caracter de specificitate,se poate considera ca sunt putine cazuri in care un bolnav cu artrita acuta sa aiba o viteza normala.In mare,VSH poate fi corelata cu gradul de activitate al bolii si este un indicator al eficientei tratamentului.

Anemia de grad clinic mediu este prezenta la peste 25% dintre bolnavi.Ea poate fi intalnita in perioadele de activitate a bolii,mai ales la bolnavii febrili sau la cei cu atingeri poliarticulare.Anemia (de tip normocitar,normocrom sau hipocrom) se considera a fi urmare a unei insuficiente a Fe din celulele sistemului reticuloendotelial,mecanism recunoscut si in alte boli cronice.Alte mecanisme posibile de producere a anemiei sunt:pierderea de sange printr-o suferinta digestiva agravata iatrogen,proces hemolitic autoimun,reactie toxica medicamentoasa sau alta boala fara legatura cu poliartrita reumatoida.

Anomaliile biochimice traduc o stare de inflamatie si sunt de asemenea lipsite de specificitate.Modificarile serice inscriu in grade diferite cresterea

de α_2 și de γ -globuline, de proteina C reactivă, și mai rar de haptoglobina. Aceste modificări sunt în general paralele cu starea de activitate clinică.

O explorare serică cu un grad ridicat de specificitate este detectarea și aprecierea cantitativă a factorului reumatoid. Prezența lui la un titru de peste 1/80 este considerată pozitivă. Valori foarte ridicate ale sale dau o pondere diagnosticului de poliartrită. Ele se înscriu de obicei la bolnavii care prezintă și manifestări extraarticulare. Factorul reumatoid este detectabil în ser la 75-80% dintre bolnavi. El apare însă și în cazul altor boli autoimune și chiar la populația sănătoasă (5%). În acest caz frecvența detectării sale crește odată cu vârsta.

Anticorpii antinucleari sunt prezenți la 10-15 % dintre bolnavi, neavând un grad de specificitate. Prezența lor la începutul bolii pretează însă la confuzii diagnostice.

Valorile complementului seric sunt normale, uneori ușor crescute. Foarte rarele situații de hipocomplementemie se înscriu mai ales la bolnavii cu manifestări extraarticulare (cel mai des vasculitice) sau la cei cu un titru foarte ridicat de factor reumatoid.

Cercetarea lichidului sinovial arată un lichid de obicei opac care are un număr variabil de leucocite ($50000-60000/\text{mm}^3$) care în majoritate (75 %) sunt polimorfonucleare. Între acestea se găsesc așa-numitele ragocite care sunt polimorfonucleare care în interiorul lor au granulații care devin vizibile la o colorație vitală cu albastru cresyl. Existența ragocitelor nu reprezintă un criteriu de specificitate, ele găsindu-se și în alte suferințe articulare inflamatoare. Granulele sunt constituite din complexe imune formate din moleculele de IgG, factor reumatoid și fracții de complement ceea ce explică valorile scăzute ale acestora în lichidul sinovial.

Testul cheagului de mucină fiind negativ indică distrucția de proteine hialuronidate. Acest test este pozitiv de obicei în alte tipuri de suferințe.

Ca și în unele artrite infecțioase, valorile glucozei în lichidul articular sunt uneori foarte scăzute.

Biopsia sinovială este rareori indicată. Se practică mai ales în cazul unor afectări monoarticulare, situație în care ar exclude alte suferințe ca sarcoidoza, tuberculoza articulară, sinovită vilonodulară pigmentată, examenul histologic fiind sugestiv.

Artroscopia are o valoare diagnostica limitata.Se recomanda mai mult pentru a se aprecia extensia leziunilor in vederea evaluarii si aprecierea felului operatiei.

Radiografia osioarticulara are pondere diagnostica mare,mai ales intr-un context clinic sugestiv.In examinarea unei radiografii se urmareste:

-tumefierea partilor moi periarticulare ale articulatiilor periferica care este precoce si precede modificarile cartilaginoase si osoase;se produce prin acumulare de lichid,proliferare sinoviala si/sau prin edem al partilor moi in care niciodata nu se constituie calcificari;

-ingustarea spatiului articular este urmareta deshidratarii si distrugerii cartilajului care se produce in principal sub influenta enzimelor din lichidul sinovial si mai putin ca urmare a eroziunii directe prin panus,se inscrie la scurt timp dupa tumefierea partilor moi;

-ostioporoza initial subcondrala se extinde in timpul evolutiei bolii si spre zonele corticale;se produce daorita bolii,imobilizarii sau este urmareta corticoterapiei;

-eroziunile marginale reprezinta cel mai caracteristic semn al bolii;se produc la locul de insertie al sinovialei pe cartilaj si sunt urmareta resorbției osoase produse sub influenta de vecinatate a panusului.Imaginea radiografica a eroziunilor este de geoden sau pseudochisten.Dupa o evolutie indelungata a bolii,conturul osului poate fi profund deteriorat.Este de remarcat absentia totala a reactiei periostale si ostiofitice;

-deformarea articulara cu dezaxarea ulterioara a oaselor componente se intalneste tardiv si este urmareta dizlocarilor si subluxatiilor permise de slabirea si/sau distructia capsulei,tendoanelor,ligamentelor si resorbției extremitatii osului.Se intalnesc in special devieri laterale,deformari in flexie;

-anchiloza apare la un numar restrans de bolnavi si afecteaza mai ales oasele carpului si tarsului.

Aceste modificari pot fi intalnite la orice articulatie,dar cu precadere sunt interesate articulatiile mici ale mainii si piciorului si cea a genunchiului.Leziunile sunt in general simetrice,desi debutul bolii poate sa fie monoarticular.

La mana cele mai precoce modificari se inscriu la apofiza stiloida ulnara (osteoporoza,geode),la articulatiile metacarpofalangiene ale degetelor

1,2,3, la articulațiile interfalangiene proximale ale degetelor 2,3. Uneori este nevoie de radiografii marite ale zonelor interesate precoce a leziunilor.

La articulațiile piciorului, modificările sunt de asemenea foarte timpurii, dar frecvent ele nu au un echivalent subiectiv, algic. Articulațiile metatarsofalangiene ale degetelor 4,5 sunt de obicei interesate primele.

Genunchii deși sunt afectați de la începutul bolii, înscriu modificările radiologice mai tardiv. Ostiofitoza este minimă sau absentă. Câte odată este nevoie de practicarea unei artografii pentru a diferenția o tromboflebită profundă de un chist Baker care diseca mușchii gambei.

Coloana cervicală, atunci când este afectată, prezintă cel mai des subluxații în articulația atlanto-axială, datorate laxității sau rupturii ligamentului transvers al atlasului sau eroziunilor suferite de apofiza odontoidă a axisului.

În celelalte articulații se pot înscrie leziuni de intensități diferite, în funcție de timpul de evoluție și de gradul de agresivitate a bolii.

În poliartritele seronegative suferința are mai frecvent un debut asimetric cu interesarea predominantă a carpalului. Eroziunile subcondrale sunt mai reduse, iar reacția reparatorie osteosclerotică subcondrală este mai intensă.

Trebuie subliniat faptul că deși modificările structurale ale cartilajului se produc timpuriu, uneori sub un an de la debutul bolii, semnele radiologice devin vizibil mult mai târziu uneori după 1-2 ani. Primele alterări cartilajinoase pot fi însă sesizabile prin rezonanță magnetică nucleară.

DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul de poliartrita reumatoidă necesită confirmare, solicită diferențierea de alte suferințe cu care ar avea puncte comune și impune aprecierea stadiului de evoluție și de activitate al bolii.

Diagnosticul pozitiv este ușor de făcut în stadiile avansate ale bolii, aspectul clinic și cel radiologic fiind suficient de sugestiv.

Un diagnostic precoce este însă foarte util, deoarece măsurile terapeutice pot să fie instituite rapid, împiedicându-se astfel apariția leziunilor specifice de boala care de obicei sunt ireversibile. Foarte des debutul real al bolii este

ignorat de bolnav,el fiind cu dificultate reconstituit dupa o perioada de evolutie mai ales ca datele de laborator sunt foarte rar modificate la inceputul bolii si in plus au un mare grad de nespecificitate.

Cele mai frecvente modificari clinice de debut sunt:

-poliartrita intermitenta sau persistenta la un numar limitat de articulatii ce pastreaza caracterul specific al simetriei;articulaatiile cele mai des interesate la debut sunt cele ale maini sau cele ale piciorului;

-artrita cronica progresiva deformanta ,care inca de la inceput are o evolutie rapida si grava;

-poliartrita acuta,exploziva si migratorie,foarte asemanatoare reumatismului articular acut Bouillaud;

-reumatismul polindromic;

-in timpul juvenil ,debutul poate fi pauciarticular si asimetric;

-in cazul debutului la varsnic,(dupa varsta de 60 ani) atingerea asimetrica a unui numar mic de articulatii este mai frecventa.Se semnaleaza afectarea intr-o incidenta superioara a articulatiei umarului;

-debutul oligoarticular ,dar mai ales cel visceral se intalnesc mai rar.

Pentru studii populationale s-au facut in scop de cercetare,Asociatia Americana de Reumatologie (ARA-American Rheumatism Association) a stabilit o serie de criterii clinice,biologice,histologice si/sau radiologice pentru stabilirea diagnosticului.Ele au fost de mai multe ori revizuite.Ultima reconsiderare a fost in 1988.Criteriile acestea sunt urmatoarele:

1.redoarea articulara matinala de cel putin o ora;

2.artrita simultana la minim trei arii articulare observata de medic(cu tumefiere de parti moi sau sinuvita);

3.artrita articulatiilor mainii cu afectarea articulatiilor metacarpofalangiene sau interfalangiene proximale;

4.artrita simetrica cu afectare simultana,bilaterala aceleasi articulatii;

5.prezenta nodulilor reumatoizi observata de medic;

6.prezenta serica de factor reumatoid in conditiile unei reactii pozitive intalnita la mai putin de 5% dintre normali.

7.modificari radiografice tipice bolii cu eroziuni si decalcifieri juxtarticulare la oasele mainii;

Criteriile 1-4 trebuie sa dureze cel putin sase saptamani.

Bolnavul este considerat a avea poliartrita reumatoida in cazul in care indeplineste patru dintre aceste criterii.

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

Diagnosticul diferential se impune mai ales in etapele initiale ale suferintei cand boala poate fi confundata cu o multitudine de alte afectiuni reumatice sau nereumatice care prezinta manifestari artralgice. Poliartrita reumatoida in stadii avansate de evolutie nu ridica probleme de diagnostic diferential.

Cele mai frecvente confuzii se creaza cu spondilita anchilopoetica, reumatism articular acut, osteoartrita, guta, lupus eritimos sistemic, alte boli de collagen:

Afectarea initiala a unor articulatii mici ale membrului inferior poate sugera uneori debutul unei spondilite anchilopoetice, mai ales daca suferinta apare la un barbat tanar. Diferentierea o face apartenenta bolnavului cu spondilita la grupul HLA B-27. In plus la radiografia articulatiilor sacroiliace, a coloanei vertebrale dorsolombare, pot aparea interesari caracteristice ale acestor segmente, interesari sugestive pentru diagnosticul de spondilita anchilopoetica.

Reumatismul articular acut poate fi confundat cu debutul exploziv la mai multe articulatii al poliartritei reumatoide. Titrul ASLO (element putin discriminatoriu) si cointeresarea cardiaca (clinica sau electrocardiografica), cat si evolutia ulterioara a simptomelor, indreapta diagnosticul spre boala Bouillaut.

Artritele degenerative pot fi confundate cu poliartrita reumatoida, mai ales cand durerile articulare se insotesc cu tumefiere. Elementele care deosebesc cele doua suferinte sunt legate in special de caracterul durerii care dispare dupa repaus (in artroza), numarul mic de articulatii interesate, lipsa de simetrie a articulatiilor, respectarea articulatiilor metacarpofalangiene (exceptie cele ale degetelor 1 si 2). Examenul radiografic arata prezenta osteofitelor marginale iar explorarile sanguine nu au nimic specific in cazul osteoartritelor.

Guta ca si pseudoguta pot fi asemanatoare poliartritei reumatoide mai ales in forma lor cronica. Examenul lichidului sinovial cu evidentierea

diferitelor cristale ca si evaluarea acidului uric un sange si in urina de 20 de ore permit transarea diagnosticului.

Reumatismul psoreazic este de obicei pauciarticular si asimetric si intereseaza de obicei articulatiile interfalangiene distale,localizare neobisnuita pentru poliartrita.Manifestarile sistemice sunt de obicei absente ca si dezvoltarea nodulilor subcutani.Factorul reumatoid este negativ,iar radiografia poate arata ascutirea sau resorbtiia totala a ultimei falange.

Dar unu dintre cele mai dificile diagnostice diferentiale este cu lupusul eritematos sistemic,mai ales cand acesta are un tablou clinic incomplet,dar in care domina sindromul poliartralgic.Identificarea unor cointeresari viscerale(mergandu-se pana la punctia renala) ca si identificarea in sange de abticatorpi nucleare la titruri ridicate orienteaza diagnosticul spre boala lupica.

In cazul in care sindromul reumatoid apare in cadrul altor boli ca sarcoidoza,amiloidoza,boli inflamatoare digestive,boli infectioase(hepatita epidemica,rubeola,mononucleoza infectioasa),tumori solide,contextul clinic si probele de laborator specifice usureaza foarte mult diagnosticul.

In formularea diagnostica a poliartritei reumatoide se impune si stabilirea momentului evolutiv.In prezent este acceptata stadializarea sugerata de ARA care se poate face in functie de starea clinico-functionala sau de starea anatomica.

Clasificarea clinico-functionala:

Clasa I capacitate nealterata de efectuare a tuturor activitatilor zilnice.

Clasa II activitatile zilnice pot fi efectuate dar cu durere si cu reducerea mobilitatii articulare.

Clasa III capacitatea de a se ingriji singur.

Clasa IV imobilizare la pat sau in scaun cu rotile si incapacitate de autoingrijire.

Clasificare in functie de starea anatomica:

Stadiul I precoce.

Lipsa radiografica a leziunilor erozive dar cu posibila prezenta a osteoporozei.

Stadiul II moderat.

Osteoporoza vizibila radiologic,cu sau fara distructii osoase,dar cu posibila deteriorare usoara a cartilajului.

Absenta deformatiilor articulare desi miscarile sunt limitate.

Atrofia muschilor adiacenti articulatiei.

Prezenta facultativa de leziuni ale partilor moi extraarticulare cu noduli si tenosinovite.

Stadiul III sever.

Osteoporoza si distructiile osului si cartilajului sunt vizibile radiografic.

Deformare articulara cu subluxatii,deviere ulnara sau hiperextensie,dar fara fibroza sau anchiloza osoasa.

Atrofie musculara marcata si extinsa.

Prezenta de noduli si tenosinovite.

Stadiul IV terminal.

Criteriile stadiului III si

Fibroza articulara si anchiloza.

TRATAMENT

Tratamentul poliartritei reumatoide are ca scopuri reducerea inflamatiei si a durerilor articulare,oprirea evolutiei leziunilor distructive ale osului si cartilajului,corectarea mecanicii si functiei articulare.El cuprinde modalitati medicamentoase,fizioterapice,radioterapice,chirurgical-ortopedice si alte peoceduri de exceptie.

In *tratamentul general* ,cel mai frecvent se utilizeaza medicamente din clasele:antialgice,antiinflamatoare(nesteroidiene si cortizonice), imunosupresive(azatioprina,ciclofosfamida,metotrexat),remitive(saruri de aur, d-penicilamina ,antipaludice de sinteza).

Substantele antiinflamatoare nesteroidiene,prin blocarea ciclooxigenazei,deprima sinteza de prostaglandine,prostaciline si

tromboxani,fiind astfel analgetice,antipiretice si antiinflamatoare.Cele mai folosite sunt aspirina si indometacinul.

Actiunea antiinflamatoare a aspirinei se exprima la doze mai mari de 3 g/24h.Aceasta posologie produce intoleranta gastricala peste 25% dintre bolnavi.De aceea ea este folosita in asociere cu preparate de protectie gastrica.Recent au fost introduse forme medicamentoase solubile micronizate,forme tamponate sau cu eliberare intestinala.Cu toate precautiile luate,se apreciaza ca la 75 % dintre bolnavi aspirina produce micohemoragii digestive care nu modifica totusi echilibrul hematologic.Uneori se produc insa hemoragii digestive abundente.

Indometacinul este folosit la doze intre 50-150 mg/24h sub forma de preparate orale sau supozitoare.In afara de intoleranta gastrica,ca efecte secundare se inscriu ameteli,cefalee,somnolenta.Fragmentarea dozei zilnice si administrarea ei in ambele forme de prezentare a medicamentului reduce mult riscul intolerantei digestive.

In afara celor doua medicamente mentionate si folosite in mod frecvent,in tratamentul poliartritei reumatoide sunt utilizate oricare dintre drogurile antiinflamatoare nesteroidiene.Eficienta lor este variata de la un bolnav la altul dar niciunul dintre ele nu s-a dovedit pana in prezent a fi superior aspirinei.Asocierile lor facute in scopul cresterii eficacitatii si diminuarii efectelor secundare,mai ales digestive,nu s-au dovedit a fi reale,chiar daca unii bolnavi apreciaza combinatiile a mai multe droguri.Trebuie mentionat faptul ca aspirina scade nivelul seric al indometacinului si naproxenului atunci cand este administrata simultan cu acestea.

Efectele digestive ulcerigene ale antiinflamatoarelor nesteroidiene este anulat prin administrarea simultana a unei medicatii de protectie.Intre substantele recomandate in prezent se numara famotidina sau misoprostolul ca avand indicatie prioritara.

Corticoterapia pe cale generala,desi este foarte eficace in ameliorarea simptomatologiei clinice si biologice,trebuie evitata pentru ca nu influenteaza evolutia bolii(distructiile cartilajului si osului),iar fenomenele secundare la cure prelungite sunt redutabile,mai ales cel de accelerare a osteoporozei.

Indicatiile corticoterapiei in poliartrita reumatoida ar putea fi urmatoarele:

-prezenta vasculitei, indiferent de expresia clinica, tegumentara, neurologica, pulmonara, coronariana sau stare clinica grava cu febra, dureri violente;

-ca o terapie de legatura cand AINS au efect insuficient si medicamentele de linia a doua nu si-au instalat inca eficacitatea; in acest caz dozele recomandate de prednison sub 7 mg/zi;

-in tratarea efectelor secundare ale altor medicamente ca rash-ul cutanat aparut in timpul terapiei cu D-penicilamina;

-in cure scurte de prednison cu doze peste 60 mg/zi pentru atacurile acute de boala sau complicatii sistemice.

Orice preparat cortizonic care este eficace clinic in 24-36 ore va incepe sa si exprime efectele secundare la un interval mai mic de o luna de la prima administrare. Prin contrast rareori apar modificari secundare la bolnavii carora le administreaza un supliment de 5 mg prednisun la AINS cand acesta din urma singur nu corecteaza situatia, in absenta administrarii medicamentelor de linia a doua.

Preparatele frecvent folosite sunt prednisonul si prednisolonul.

Schema de administrare a prednisonului prin care se incepe cu 20-30 mg prednison, doza ce se mentine pana la obtinerea unei ameliorari clinice si apoi se scade lent (1 mg la 10-14 zile) nu mai este in prezent recomandata din cauza reacutizarii frecvente a inflamatiei la scaderea cantitatii de medicament.

Ca si medicatia antiinflamatoare nesteroidiana, prednisonul trebuie administrat cu medicamente de protectie gastrica, data fiind incidenta ridicata a ulcerului gastric si duodenal la bolnavii sub corticoterapie (5-10%). Trebuie avut in vedere si faptul ca bolnavii care prezinta una dintre complicatiile majore ale ulcerului, perforatia, pot fi total asimptomatice.

Pentru prevenirea osteoporozei ce se produce in timpul tratamentului, se recomanda administrarea suplimentara de anabolizante, saruri de calciu cu vitamina D, bifosfonati sau preparate cu florura de sodiu. Instalarea fiziologica a menopauzei in timpul corticoterapiei impune tratament suplimentar cu hormoni extrogeni. Osteoporoza care prezinta tasari vertebrale contraindica corticoterapia. O alternativa la prednison in tratamentul poliartritei reumatoide poate fi deflazacortul, un derivat oxazolinic al prednisonului. Acesta suprime influenta negativa a prednisonului asupra absorbtiei intestinale a calciului si induce hipercalciuria la cote mult inferioare prednisonului.

Pentru protejarea functionarii axului hipofizo-suprarenalian. S-a imaginat administrarea alternanta a prednisonului(dublul dozei zilnice administrat la 48 ore).In cazul poliartritei reumatoide,aceasta modalitate are o aplicabilitate redusa pentru ca in ziua fara prednison se produc deseori tumefieri articulare cu dureri.In acelasi scop se recomanda in timpul corticoterapiei prelungite administrarea intermitenta a ACTH sau tetracosactid,medicamente care se indica si in perioada de oprire a tratamentului.Aceasta atitudine nu este insa unanim acceptata.

O alta solutie de administrare a cortizonicelor este in cura lunga cu doza de 5-7,5 mg/zi,doza care se considera a avea efecte adverse minime sau nule chiar si asupra functiei hipofizare.Eventualele recrudescențe de boala se corecteaza cu AINS sau minipulsterapie.

Recent,pentru cazurile foarte severe se preconizeaza o noua metoda de administrare a unor preparate cortizonice denumita pulsterapia.In acest caz se foloseste metilprednisolon in administrare i.v.(1 g in perfuzie lenta),una sau mai multe prize(2 maxim,4 administrari) zilnic sau la doua zile.Se asigura astfel o ameliorare ce dureaza 1-3 luni.Acelasi efect clinic se obtine si cu minipulsterapia(100mg metilprednisolon zilnic,3 zile) in cazul unor acutizari ale bolii la pacientii care sunt sub un tratament cu AINS si cu un medicament de linia a doua .

Medicamentele folosite la bolnavii care nu raspund adecvat la AINS sau la doze mici de prednison se numesc “medicamente de linia a doua”.

Sarurile de aur au efect terapeutic mai ales atunci cand sunt administrate la inceputul bolii.Ameliorarea clinica incepe sa se observe dupa aproximativ doua luni de tratament.Remisiunile sunt complete la cca 25% dintre bolnavi,30-40% beneficiaza de recuperari incomplete,iar ineficacitatea crizoterapiei se inscrie la ceilalti.Remisiunile pot dura cativa ani dupa oprirea tratamentului.La toate preparatele,principiul este ca inceputul tratamentului sa se faca cu doze progresive pentru a testa toleranta bolnavului la drog.In prezent se recomanda cure lungi cu administrari rare(lunare) a unor doze de intretinere,ceea ce prelungeste foarte mult perioada de remisiune.Fenomenele secundare pot sa apara oricand in timpul tratamentului.Marea lor majoritate dispar insa la oprirea drogului sau la scurt timp dupa aceasta.Un preparat larg utilizat la noi este Tauredon-ul care se administreaza in prize saptamanale de 10,20,30,50mg si apoi se repeta saptamanal aceasta doza pana la sumarea

cantitatii totale de 1g. Un bilant favorabil recomanda continuarea tratamentului cu doze de 50mg la doua saptamani (timp de 3,4 luni) si apoi lunar ,pentru o perioada lunga de timp.

In ultimii ani au fost realizate preparate de aur de administrare orala (auranufine) ,cu eficacitate similara,dar cu efecte secundare mai reduse.

D-penicilamina este prescrisa frecvent in cazul esecului sarurilor de aur, cu care nu trebuie insa asociata datorita sumarii efectelor secundare. Si-n acest caz posologia este progresiva, incepandu-se cu 300mg pe zi timp de o luna, si apoi crescandu-se lunar cu 150mg pana la doza totala zilnica de 750-900mg/zi. La o toleranta buna a medicamentului si daca starea clinica o cere, se poate majora cantitatea pana la 1200mg/zi. Experienta ultimilor ani ficseaza cantitatea optima pe zi la 750mg. La 60% dintre bolnavi efectul favorabil se observa la 3-6 luni si se poate intinde pentru inca 1-2 ani. Din pacate, la peste 25% dintre bolnavi, cura trebuie intrerupta din cauza efectelor secundare digestive, cutanate, renale (ca si in cazul sarurilor de aur suferinta renala apare mai frecvent la indivizii HLA DR3), citopenii, pierderea temporala a gustului.

Antipalucidele de sinteza sunt indicate in suferinta de intensitate submedie. Efectele se observa la un interval de 1-3 luni si sunt destul de inconstante. Cel mai folosit preparat este hidroxiclochina. Si in acest caz se recomanda o posologie progresiva, incepandu-se cu 200 mg/zi si apoi se creste cu inca 200mg la 7-10 zile, pana la doza de 600mg/zi. In timpul curei de 1-2 ani de tratament se recomanda controale frecvente oftalmologice (la 2-3 luni) printru a preveni aparitia unei retinopatii cu pierderea ireversibila a vederii; depozitele corneene sunt insa reversibile odata cu oprirea tratamentului. Teama de retinopatie a redus foarte mult folosirea antipalucidicelor iar cand se recomanda se prescriu 200-300mg/zi.

Terapia imunosupresiva isi gaseste o indicatie majora in cazurile in care este o vie activitate imunologica manifestata printr-un titru ridicat de factor reumatoid, prin existenta unei adenopatii, sau a unui panus abundent. Medicamentele care se folosesc in prezent in acest scop sunt azatioprina, clorambucilul, ciclofosfamida, methotrexatul, ciclosporina.

Azatioprina in doze de 2,5 mg/kg/zi in cure de cateva luni da rezultate bune, mai ales in combinatie cu corticoterapia careia ii permite scaderea dozelor.

Ciclofosfamida se foloseste in doze de 50-100mg/zi pana la sumarea dozei de 2,5-3g,riscul efectelor secundare crescand foarte mult cand aceasta posologie este depasita.

In ultimul timp a fost introdus in terapeutica poliartritei reumatoide metotrexatul care se administreaza in doze de 5-15mg in una sau doua prize pe zi,o data pe saptamana.Efectele clinice favorabile sunt vizibile la 4-6 saptamani,dar efectul maximal se evidentiaza dupa 6 luni.Durata tratamentului poate fi indelungata(2-5 ani) cu un control obligatoriu periodic al numarului celulelor sanguine.In literatura se citeaza cazul unui bolnav care a luat metotrexat saptamanal timp de 11 ani,el prezentandu-se apoi la medic pentru anemie megaloblastica.Toleranta foarte mare a acestui medicament in posologia mentionata ca si eficienta lui deosebita au largit mult sfera indicatiilor sale,mai ales ca utilizarea lui indelungata nu produce meoplazii.

Recent se sugereaza asocierea metotrexatului cu un alt imunodeprimant (azatioprina,clorambucil,ciclosporina),ajungandu-se uneori la o administrare chiar de trei droguri.

Indiferent pentru care dintre preparatele imunosupresive se opteaza,trebuie urmarite indeaproape constantele care ilustreaza eventualele reactii adverse comune ca si cele specifice fiecarui medicament.

Intre medicamentele care se mai folosesc trebuie mentionata salazopirina, mai ales pentru cazurile care au si o cointeresare digestiva de tip suferinta colonica,sau pentru bolile care apar dupa realizarea unui by-pass intestinal facut in scop terapeutic pentru obezitate.

Tratamentul local al articulatiilor suferinde se aplica mai ales in cazul unor boli pauarticulare sau monoarticulare.

Administrarea locala (intraarticular in burse sau in tecile sinoviale ale endoanelor) de preparate cortizonice se practica dupa evacuarea exudatului si intr-o cantitate proportionala cu marimea articulatiei.In cazul administrarii unor cantitati mari de medicament,este posibil ca acesta sa manifeste si efecte generale,dar a caror intensitate si durata sunt greu de prevazut.

In cazul in care exista un panus articular abundent,se poate practica sinovioorteza,procedeu prin care se urmareste sclerozarea acestuia.In acest scop se injecteaza intraarticular substante iritante(moruat) sau izotopi radioactivi ai sarurilor de aur,de litiu etc.

Avand ca adresa tot panusul articular,se poate practica radioterapia locala.

Procedurile fizioterapice calde(impachetari cu parafina,bai locale etc.) amelioreaza durerea,reduce inflamatiile,produc relaxarea musculara si diminueaza redoarea matinala in cazul aplicarii lor imediat dupa sculare.

Gimnastica medicala blanda care sa intereseze toate articulatiile suferinde trebuie aplicata zilnic.Exercitiile fizice de intensitate mare sunt interzise.Miscarile si tractiunile subacvatice ajuta la relaxarea musculaturii si la indepartarea contracturilor mai ales cand sunt practicate dupa administrare de antialgice si miorelaxante.

Procedurile ortopedo-chirurgicale se adreseaza in special situatiilor cu deteriorari mari articulare ,cu anchiloze sau semianchiloze,mai ales in pozitii vicioase.In aceste cazuri,pentru castigarea unei mobilitati articulare se fac alungiri de tendoane sau se monteaza proteze articulare.In cazul sinovitelor proliferative,o mare cantitate de panus articular se practica sinovectomia,mai ales in cazul suferintelor pauciarticulare.

Limfoplasmafereza este un procedeu terapeutic eroic in situatiile refractare la terapiile comune si care au un titru mare seric de factor reumatoid.

Conduita terapeutica generala practicata la inceputul bolii consta in special in administrarea de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene si de preparate remitive intre care experienta personala apreciaza sarurile de aur iar in ultimii ani metotrexatul chiar de la debutul bolii in cazul unui diagnostic cert.Terapia imunosupresiva(exceptand metotrexatul) este recomandat in etape evolutive avansate mai ales cand sunt semne evidente morfologice si functionale ale unei hiperactivitati imune.Tratamentele locale pot fi practicate oricand in evolutia bolii,iar cele ortopedico-chirurgicale in stadiile avansate de suferinta.

Corectarea starilor patologice adiacente (anemie, osteoporoza, infectii, afectari de organ etc.) se face conform medicatiilor specifice.

In ultimul timp se vorbeste din ce in ce mai mult de folosirea de agenti imunoterapeutici ce tintesc anume verigi ale procesului imun.Anticorpii monoclonali antiTNF- α sunt cei mai folositi dar,ca toate aceste solutii de tratament,ele insule pot induce un raspuns imun.In aceeași linie de influentare a aparatului imun se foloseste ca solutie terapeutica administrarea de imunoglobuline i.v. dar rezultatele nu sunt optimiste.