

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 reumatoida 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.

In ceea ce priveste HLA, tipurile DR4 si DR1 se intalnesc mai frecvent la bolnavi. Reamintim ca HLA DR4 si HLA DR1 sunt antigene din clasa II ale complexului major de histocompatibilitate. Ca toate aceste antigene, ele sunt compuse din doua lanturi polipeptidice denumite α si β . Lantul α se intalneste intr-un numar foarte mic de tipuri, pe cand lantul β este prezent in multiple variante, ceea ce da diferentele dintre indivizi (polimorfism alelic). Doua dintre subtipurile rezultate (Dw4 si Dw14 - subtipuri DR4) prezinta un risc relativ de boala semnificativ pentru poliartrita reumatoida. Suportul biochimic al acestei susceptibilitati este reprezentat de secventele aminoacizilor intre pozitiile 70-74 ale celei de-a treia portiuni hipervariabile a lantului polipeptidic β si care sunt Glu-Leu-Arg-Ala-Ala si respectiv Glu-Arg-Arg-Ala-Ala.

Incidenta la bolnavi a antigenelor de histocompatibilitate mentionate este variata in functie de zona geografica si de rasa.

Terenul genetic a fost cautat si prin cercetarea altor markeri, cum sunt antigenele de grup sanguin in sistemele AB0, MNs, K, Rh dar rezultatele nu au fost sugestive pentru vreo legatura.

Frecventa mai mare a bolii la femei ridica si problema rolului factorilor endocrini in geneza suferintei. Femeile care au purtat o sarcina au o susceptibilitate mai mica de a face boala. De asemenea in timpul sarcinii, semnele clinice ale bolii sunt mult reduse.

Factorii agresori sunt socotiti a fi exogeni si endogeni. Intre factorii de mediu, cei mai importanti si mai discutati sunt cei infectiosi. Microorganismele implicate in etiologia poliartritei reumatoida sunt multiple, dar pentru nici unul dintre ele nu s-au adus argumente convingatoare, desi cu unii dintre ei s-a reusit inducerea experimentală a bolii.

In decursul timpului au fost luate in discutie multiple bacterii, mico-plasma, virusuri.

In prezent, atentia este concentrata asupra producerii si intretinerii procesului inflamator sinovial de catre virusul Epstein-Barr, datorita urmatoarelor observatii:

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

-bolnavii au un numar 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 producere 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.Tipul 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 $V\beta$ de tip 2.In acest caz indivizii $V\beta 2+$ 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 deminstrat ca la bolnavii de poliartrita reumatoida glicozilarea proteinei este mult redusa fata de normal,ca urmare a lipsei enzimei specifice(galactozil-transferaza) din echipamnetul enzimatic al limfocitelor B ale bolnavilor cu poliartrita

reumatoida. Această anomalie ar putea fi la originea apariției anticorpilor IgM (factor reumatoid) împotriva acestei molecule anormale sau a unor fragmente ale sale. Ei reacționează cu domeniile CH2 și CH3 ale moleculei de IgG (izotipurile IgG1,2,4).

PATOGENIA

Mecanismul de producere al bolii nu este pe deplin cunoscut. Se considera că antigenul cauzal este un element declanșator numai la un individ cu o mare susceptibilitate genetică. Procesul începe cu o sinovită inflamator-exsudativă ce progresează spre o formă proliferativă și infiltrativă. Rareori leziunile inflamatoare regresează, cel mai desori boala având un mers progresiv.

La dezvoltarea și progresia bolii concurează o serie de celule și de sisteme biologice humorale. Celulele (localizate mai ales în sinovială) contribuie în mod principal la evenimentele inflamatoare articulare acute și cronice. Între ele se numără:

Celule sinoviale de tip A (cu proprietăți macrofagice) și de tip B (ce au caractere fibroblastice);

Celulele care prezintă antigenul limfocitelor T (macrofage și celule dendritice sinoviale);

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

Leucocite polimorfonucleare purtătoare de enzime proteolitice ce pot ajunge în cavitatea articulară;

Celule endoteliale vasculare care în timpul inflamației se înmulțesc și migrează formând o rețea de neovascularizație.

Sistemele biologice humorale angajate în diverse momente ale evoluției bolii își au originea în celulele prezente în articulație în stare de activitate sau provin din sânge prin exsudare. Cele mai importante dintre ele sunt următoarele:

Sistemul complementului care poate fi activat intraarticular pe cale clasică sau de proteina C reactivă care se găsește la titruri ridicate în lichidul sinovial;

Produsul acidului arahidonic (leucotriene și prostaglandine);

Elementele sistemului coagularii și fibrinolizei;

Produse ale căii kininelor;

Substanțe intracelulare eliberate în mediu de diverse celule (macrofage, limfocite, sinoviocite, celule endoteliale etc.) ca monokine, limfokine, protei-naze, imunoglobuline, deversivi factori de stimulare a proliferării și creșterii celulare.

În patogeneza poliartritei reumatoide este greu de definit o succesiune riguroasă a evenimentelor, deoarece celulele și sistemele biologice humorale acționează complex, simultan și au un mare grad de interdependență. Ele se desfășoară în două planuri, în structura sinovialei și în cavitatea articulară, între cele două compartimente existând multiple influențe reciproce. Se poate aprecia că celulele oferă suportul evoluției cronice progresive, pe când elementele humorale sunt responsabile de inflamația acută exsudativă.

Schematic, în suferința articulară din pliartrita reumatoidă se deosebesc trei momente evolutive: sinovită inflamatorie, distrucția cartilajului și fibroza.

În primele momente de sinovită inflamatorie se produce o lezare minimală a celulelor endoteliale, cu edem consecutiv și cu infiltrare modestă de celule mononucleare. Apoi are loc o infiltrare limfocitară marcată, cu o distribuție celulară fie în aglomerări foliculare, fie difuză, dar cu concentrări celulare perivascularare mai ales în jurul venulelor postcapilare. Inițial se identifică limfocite Th și limfocite cu memorie (CD45RO). Limfocitele B sunt ultimele care apar în infiltratul mononuclear sinovial

cea 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 mediatori 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 multiplicare 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 colagenaza. 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 tezaurizate 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 in-tracavitara, afecteaza irigarea sanguina a tesuturilor, uneori chiar a panusului. Pot sa apara necroze tisulare si corpi straini intraarticulari. Deteriorarea articulatiilor prin afectarea cartilajului si a osului subcondral perturba profund mecanica si stabilitatea lor.

În evoluția tardivă a suferinței, fenomenele scute și sting și se formează un țesut fibros, urmare a activității excesive a fibroblastilor sub stimulare macrofagică. Mișcările articulare sunt limitate din ce în ce mai mult, ducând la semianchiloză sau la anchiloză totală, mai ales atunci când s-au format adeziuni fibroase ce au suferit calcificări.

Între multiplele celule implicate în patogenia bolii, macrofagul apare ca o placă turnantă în procesul inflamator articular. El este celula care răspunde întâi la contactul cu antigenul și apoi întretine un proces cronic inflamator datorită conexiunilor funcționale reciproce cu celelalte celule, mai ales cu limfocitele dar și cu fibroblastii.

Al doilea loc de activitate biologică este cavitatea articulară. Aici elementul central este factorul reumatoid care a fost secretat de plasmocitele din sinovială și eliberat atât în articulație cât și în sânge, fiind cel mai frecvent de tip IgM mai rar de tip IgG sau IgA. El are proprietăți de anticorp față de moleculele de IgG care sunt fie anormale structural (deficit în galactoză prin absența de glicozilare), fie sunt agregate, fie sunt cuplate cu un antigen. Factorul reumatoid este policlonal. În urma reacției factor-reumatoid-molecula de IgG (alterată structural, agregată sau cuplată cu antigen) se formează complexe imune. Prin fuziunea complementului, acestea devin mult mai vulnerabile la fagocitoză de către leucocitele polimorfonucleare, macrofage și sinoviocitele de tip A. Se explică astfel atât nivelul scăzut al complementului cât și prezența fagocitelor în lichidul sinovial reumatoid. Fagocitele sunt celule polimorfonucleare care au fagocitat complexe imune ce se vizualizează ca granulații intracelulare.

Prezența leucocitelor polimorfonucleare în cavitatea articulară este urmarea chemotactismului dezvoltat de fracții active ale complementului (C3a, C5a) și de leucotriene (LTB₄). Fracțiile de complement existente în lichidul articular sunt de producție locală sau provin din ser. Ele devin active în urma declanșării sistemului complementului de către complexe intraarticulare.

Fagocitoza complexelor imune de către polimorfonucleare ca și conexiunile sistemului complement cu cel al kininelor și cu cel de coagulare-fibrinoliză explică în mare parte inflamația acută. Aceasta este cauzată de fracțiile biologice active ale sistemelor amintite și de enzimele lizozomale care deversate în mediul extracelular manifestă proprietăți iritante, proinflamatoare și litice. Complexul de inhibitori naturali (format în principal dintr-o α₂ macroglobulină și un inhibitor de α₁ proteinază) se opune acestor efecte dar, când numărul leucocitelor este mai mare de 50.000/mm³, capacitatea este depășită. La geneza inflamației acute mai concurează leucotrienele și prosta-glandinele care se nasc în urma dezintegrării celulare.

Evenimentele ce se petrec în cavitatea articulară sunt în mare parte rezultatul funcțional al procesului patologic ce are loc în sinovială dar în același timp reprezintă stimuli pentru activarea infiltratului celular sinovial. Se formează astfel un cerc vicios imun care da bolii un caracter cronic, autointretinut, dar declanșat de un stimul care este încă ignorat. Evoluția cronică este marcată de perioade de acutizare care de asemenea nu-și dezvăluie cauza.

Efectele extraarticulare sunt dominate de prezența nodulilor reumatoizi. Cele mai frecvente localizări în ordine descrescătoare sunt cele periarticulare (mai ales la cot), seroase (pleură, pericard), parenchim pulmonar, sclera, miocard. Nodulii reumatoizi sunt consecința unui proces de vasculită ce apare mai ales atunci când complexe imune circulante sunt prezente la un titru ridicat. În venulese descrie o inflamație intensă cu depunere de fibrină în peretele vascular și perivascular. Fibroblastii și histiocitele rezidente suferă o proliferare intensă. Central, apare necroza determinată de microinfarctizări posttrombotice și de o enormă cantitate de proteaze și colagenaze produse de celulele mono- și polinucleare din jur care degradează matricea țesutului conjunctiv.

În timpul evoluției poliartritei reumatoide pot să apară și alte fenomene vasculitice, mai ales la extremități. Patogenia lor recunoaște tot un mecanism prin complexe imune circulante, în 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-patologice care concorda cu etape evolutive ale bolii.

I. La inceput sinovita este de tip edematos cu interesare in special a zonelor de la marginea cartilajului articular si cu exsudare intracavitara.

II. Se descrie apoi o perioada infiltrativa in care calitatea si cantitatea celulelor se modifica in timp. Polinuclearele, care la inceput sunt mai numeroase, sunt inlocuite de limfocite care sunt in special de tip T helper. Limfocitele B apar mai tarziu si numarul lor creste progresiv. In forma lor secretorie, plasmocitara se pot identifica intracitoplasmatic molecule de IgG sau IgM. Celulele care infiltreaza sinoviala se gasesc distribuite in special perivascular. In fazele avansate ale bolii limfocitele pot fi aglomerate, creand uneori aspect de folicul limfatic.

Simultan cu fenomenele descrise se marcheaza o suferinta a vaselor mici. Se observa distensii venoase, obstructii capilare, arii de tromboze si chiar hemoragii perivascularare. In final se pot identifica depozite extracelulare de hemosiderina.

In acelasi timp sinoviala se ingroasa prin multiplicarea straturilor celulare si se extinde in suprafata. Pot aparea ulceratii si detasari de mici fragmente in cavitatea articulara. Fundul ulceratiilor este acoperit de fibrina.

Dezvoltarea tesutului de granulatie semnifica ingrosarea sinovialei, proliferarea vasculara si aparitia si inmultirea fibroblastilor.

Suferinta cartilajului este consecutiva inflamatiei sinoviale si apare odata cu dezvoltarea panisului. Cndrocitele superficiale sunt necrozate si se marcheaza condroliza cu subtierea si fisurarea cartilajului.

In os se descriu zone de osteoliza chistica subcondrala si osteoporoza difuza.

Leziunile extraarticulare se intalnesc mai rar.

1. *Nodulii reumatoizi* apar la o cincime dintre bolnavi. Ei prezinta o arie centrala de necroza cu resturi celulare, fibre de reticulina si collagen. In jur sunt celule gigante multinucleate si fibroblasti, distribuite in palisada iar periferic o coroana de limfocite. Nodulii reumatoizi cresc prin acumulare de celule putand ajunge la dimensiuni mari (cm) si pot fi multicentrice.

2. Afectarea vasculara de tip inflamator, *vasculitic*, este comuna dar modificarile ischemice sunt minime. Suferinta proliferativa a mediei endarteriolelor patului unghial este ilustrativa. Rareori apar vasculite ale arterelor de calibru mare. In acest caz ele nu se deosebesc cu nimic de alte tipuri de vasculite imune. Mai des sunt interesate venele si 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 nodulilorreumatoizi 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 amneza 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 sollicitare mecanica importanta sa fie cel mai sever afectate.Distructia cartilajului,afectarea osului,inflamatiia 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 articularapoate 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 articu-lara , modificarile pozitionale consecutive ale tendoanelor dau aspect caracteristic articulatiilor(forma in M,in "butoniera",deviatie ulnara).Forma in "butoniera" este urmareea 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 succede unei tendinte. Simultan se pierde capacitatea de prehensiune digito-palmara. Articulațiile interfalangiene distale sunt de cele mai multe ori neinteresate.

Sinovita *cotului* este întâlnită frecvent. Prin exsudatul articular mișcarea de extensie este mult limitată. Tarziu și rar se produc eroziuni majore cartilajinoase.

Artrita *umarului* poate fi prezentă subiectiv dar semnele paraclinice se înscriu foarte tarziu.

Articulațiile *piciorului* sunt deseori atinse la începutul bolii simultan cu cele ale mâinii. Sunt afectate mai ales articulațiile metatarsofalangiene. Eroziunile cartilajelor și deformările articulare consecutive determină greutatea la mers. În același timp presiunea exercitată de greutatea corporală este redistribuită nefiziologic pe suprafața talpii, ceea ce duce la apariția de durioane plantare, amplificând astfel mersul dificil. Dintre articulațiile tarsului cea astragalo-calcaneană și cea astragalo-scafoidiană sunt interesate mai des. Alături de afectarea gleznelor data de eroziunile cartilajinoase, tenosinovite retroaleolare externe și interne participă la inducerea unui mers instabil. Destul de des se produce bursita retrocalcaneană.

Genunchii sunt foarte frecvent afectați, sinovita fiind la început exsudativă și apoi proliferativă. Eroziunile cartilajinoase și ale osului sunt însă mai tardive și de intensitate mai mică.

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

Afectarea articulațiilor *coloanei vertebrale* este rară. Când se produce, segmentul cervical suferă cel mai des. Inflamația micilor burse care se regăsește între axis și ligamentul transvers poate determina subluxații în articulația atlanto-axoidiană. Durerile cervicale înalte și mai ales cele cervico-occipitale pot sugera această bursă. Artrita articulațiilor interapofizare se produce mai ales între vertebrele C3, C4, C5 și poate fi cauza de spondilolistezis.

Artrita *temporo-mandibulară* este frecventă, dar rareori este gravă împiedicând alimentarea. Între articulațiile interesate cel mai rar se numără cele cricoartenoideene, sternoclaviculare, acromioclaviculare, datorită existenței unei sinoviale reduse.

Deși este o boală predominant articulară, în timpul evoluției ei se pot întâlni și manifestări extraarticulare determinate de infiltrate limfoplasmo-citice (uneori organizate în noduli) și/sau de procese vasculitice. Aceste modificări histopatologice pot avea localizări variate și produc o simptomatologie clinică specifică organului afectat. Nu întotdeauna însă prezenta de leziuni histologice are o expresie clinică corespunzătoare.

De obicei manifestările extraarticulare apar în cazurile mai severe de boală și aproape constant bolnavii prezintă titruri mai de factor reumatoid, crioglobulinemie, hipocomplementemie, complexe imune circulante și/sau factori antinucleari.

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

Nodulii reumatoizi subcutani apar la aproximativ 20-25% dintre bolnavi. Ei se întâlnesc cel mai des pe suprafețele de extensie sau de presiune (cot, occiput, sacru), burse serioase sau tendoane. Se dezvoltă insidios, persistă timp îndelungat și pot regresa spontan. Sunt fermi și uneori aderenti la periost, tendon, sau țesuturile tendinoase. Rareori se pot infecta și fistuliza. Biopsia lor este uneori necesară pentru a-i deosebi de tofii gutoși, xantoame sau chiste sebacee.

Elementele purpurice care pot să apară pe tegumente sunt urmarea unor procese vasculitice ce interesează venulele.

Vasculita reumatoidă a arterelor mici și mijlocii poate fi însoțită de fenomene septicemice ce pot merge până la necroze tisulare. În aceste cazuri se asociază frecvent febra și leucocitoza.

Manifestările cardiovasculare sunt foarte rar exprimate clinic. Se apreciază că la 40% dintre bolnavi se găsesc modificări anatomopatologice infiltrative pericardice, rareori detectându-se ecografic prezenta de lichid. În cazurile foarte rare de pericardită acută, 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) , caracterele 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 su 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,inconjurata 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 inflamatiia.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.

Anomaliiile biochimice traduc o stare de inflamatie si sunt de asemenea lipsite de specificitate.Modificarile serice inscriu in grade diferite cresterea de α_2 si de γ -globuline,de proteina C reactiva,si mai rar de haptoglobina.Aceste modificari sunt in general paralele cu starea de activitate clinica.

O explorare serica cu un grad ridicat de specificitate este detectarea si aprecierea cantitativa a factorului reumatoid.Prezenta lui la un titru de peste 1/80 este considerata pozitiva.Valori foarte ridicate ale sale dau o pondere diagnosticului de poliartrita .Ele se inscriu de obicei la bolnavii care prezinta si manifestari extraarticulare.Factorul reumatoid este detectabil in ser la 75-80%dintre bolnavi.El apare insa si in cazul altor boli autoimune si chiar la populatia sanatoasa(5%).In acest caz frecventa detectarii sale creste odata cu varsta.

Anticorpii antinucleari sunt prezenti la 10-15 % dintre bolnavi,neavand un grad de specificitate.Prezenta lor la inceputul bolii preteaza insa la confuzii diagnostice.

Valorile complementului seric sunt normale,uneori usor crescute.Foarte rarele situatii de hipocomplementemie se inscriu mai ales la bolnavii cu manifestari extraarticulare(cele mai des vasculitice) sau la cei cu un titru foarte ridicat de factor reumatoid.

Cercetarea lichidului sinovial arata un lichid de obicei opac care are un numar variabil de leucocite(50000-60000/mm³)care in majoritate (75 %) sunt polimorfonucleare.Intre acestea se gasesc asanumitele ragocite ce sunt polimorfonucleare care in interiorul lor au granulatii ce devin vizibile la o coloratie vitala cu albastru cresyl .Existenta ragicitelor nu reprezinta un criteriu de specificitate,ele gasindu-se si in alte suferinte articulare inflamatoare.Granulele sunt constituite din complexe imune formate din moleculele de IgG,factor reumatoid si fractii de complement ceea ce explica valorile scazute ale acesteia in lichidul sinovial.

Testul cheagului de mucina fiind negativ indica distructia de proteine hialuronidate.Acest test este pozitiv de obicei in alte tipuri de suferinte.

Ca si in unele artrite infectioase,valorile glucozei in lichidul articular sunt uneori foarte scazute.

Biopsia sinoviala este rareori indicata.Se oractica mai ales in cazul unor afectari monoarticulare,situatie in care ar exclude alte suferinte ca sarcoidoza, tuberculoza articulara,sinovita vilonodulara pigmentata, 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 periferice care este precoce si precede modificarile cartilajinoase 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 urmare a 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 datorita bolii,imobilizarii sau este urmare a corticoterapiei;

- eroziunile marginale reprezinta cel mai caracteristic semn al bolii;se produc la locul de insertie al sinovialei pe cartilaj si sunt urmare a 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 absenta totala a reactiei periostale si ostiofite;

- deformarea articulara cu deaxarea ulterioara a oaselor componente se intalneste tardiv si este urmare a 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 (osteoporoză,geode),la articulatiile metacarpofalangiene ale degetelor 1,2,3,la articulatiile interfalangiene proximale ale degetelor 2,3.Uneori este nevoie de radiografii marite ale zonelor interesate precoce a leziunilor.

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

Genunchii desi sunt afectati de la inceputul bolii,inscriu modificarile radiologice mai tardiv.Ostiofiteza este minima sau absenta.Cateodata este nevoie de practicarea unei artografii pentru a diferentia o tromboflebita profunda de un chist Baker care diseca muschii gambei.

Coloana cervicala,atunci cand este afectata,prezinta cel mai des subluxatii in articulatia atlanto-axiala,datorate laxitatii sau rupturii ligamentului transvers al atlasului sau eroziunilor suferite de apofiza odontoida a axisului.

In celelalte articulatii se pot inscrie leziuni de intensitati diferite,in functie de timpul de evolutie si de gradul de agresivitate a bolii.

In poliartritele seronegative suferinta are mai frecvent un debut asimetric cu interesarea predominanta a carpului.Eroziunile subcondrale sunt mai reduse, iar reactia reparatorie osteosclerotica subcondrala este mai intensa.

Trebuie subliniat faptul ca desi modificarile structurale ale cartilajului se produc timpuriu,uneori sub un an de la debutul bolii,semnele radiologice devin vizibil mult mai tarziu uneori dupa 1-2 ani.Primele alterari cartilajinoase pot fi insa sesizabile prin rezinana magnetica nucleara.

DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul de poliartrita reumatoida necesita confirmare,solicita diferentierea de alte suferinte cu care ar avea puncte comune si impune aprecierea stadiului de evolutie si de activitate al bolii.

Diagnosticul pozitiv este usor de facut in stadiile avansate ale bolii,aspectul clinic si cel radiologic fiind suficient de sugestiv.

Un diagnostic precoce este insa foarte util,deoarece masurile terapeutice pot sa fie instituite rapid,impiedicandu-se astfel aparitia 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 reumatis-mului 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 metacarpofalan-giene 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

artralgie.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 colagen:

Afectarea initiala a unor articulatii mici ale membrilor inferioare 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 pauciartricular 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 resorbtia 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 anticorpi 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, chirurgicale-ortopedice si alte proceduri de exceptie.

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

Substantele antiinflamatoare nesteroidiene, prin blocarea ciclooxigenazei, deprimă 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 microhemoragii 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 dacă unii bolnavi apreciază combinațiile a mai multe droguri. Trebuie menționat faptul că aspirina scade nivelul seric al indometacinului și naproxenului atunci când este administrată simultan cu acestea.

Efectele digestive ulcerogene ale antiinflamatoarelor nesteroidiene este anulat prin administrarea simultană a unei medicații de protecție. Între substanțele recomandate în prezent se numără famotidina sau misoprostolul ca având indicație prioritară.

Corticoterapia pe cale generală, deși este foarte eficientă în ameliorarea simptomatologiei clinice și biologice, trebuie evitată pentru că nu influențează evoluția bolii (distrucțiile cartilajului și osului), iar fenomenele secundare la cure prelungite sunt redutabile, mai ales cel de accelerare a osteoporozei.

Indicațiile corticoterapiei în poliartrita reumatoidă ar putea fi următoarele:

- prezența vasculitei, indiferent de expresia clinică, tegumentară, neurologică, pulmonară, coronariană sau stare clinică gravă cu febră, dureri violente;
- ca o terapie de legătură când AINS au efect insuficient și medicamentele de linia a doua nu și-au instalat încă eficacitatea; în acest caz dozele recomandate de prednison sub 7 mg/zi;
- în tratamentul efectelor secundare ale altor medicamente ca rash-ul cutanat apărut în timpul terapiei cu D-penicilamina;
- în cure scurte de prednison cu doze peste 60 mg/zi pentru atacurile acute de boală sau complicații sistemice.

Orice preparat cortizonic care este eficient clinic în 24-36 ore va începe să-și exprime efectele secundare la un interval mai mic de o lună de la prima administrare. Prin contrast rareori apar modificări secundare la bolnavii cărora le administrează un supliment de 5 mg prednison la AINS când acesta din urmă singur nu corectează situația, în absența administrării medicamentelor de linia a doua.

Preparatele frecvent folosite sunt prednisonul și prednisolonul.

Schema de administrare a prednisonului prin care se începe cu 20-30 mg prednison, doza ce se menține până la obținerea unei ameliorări clinice și apoi se scade lent (1 mg la 10-14 zile) nu mai este în prezent recomandată din cauza reactualizării frecvente a inflamației la scăderea cantității de medicament.

Ca și medicația antiinflamatoare nesteroidiană, prednisonul trebuie administrat cu medicamente de protecție gastrică, data fiind incidentă ridicată a ulcerului gastric și duodenal la bolnavii sub corticoterapie (5-10%). Trebuie avut în vedere și faptul că bolnavii care prezintă una dintre complicațiile majore ale ulcerului, perforația, pot fi total asimptomatice.

Pentru prevenirea osteoporozei ce se produce în timpul tratamentului, se recomandă administrarea suplimentară de anabolizante, săruri de calciu cu vitamina D, bifosfonati sau preparate cu florura de sodiu. Instalarea fiziologică a menopauzei în timpul corticoterapiei impune tratament suplimentar cu hormoni estrogenici. Osteoporoza care prezintă tasări vertebrale contraindică corticoterapia. O alternativă la prednison în tratamentul poliartritei reumatoide poate fi deflazacortul, un derivat oxazolinic al prednisonului. Acesta suprimă influența negativă a prednisonului asupra absorbției intestinale a calciului și induce hiper calciuria la cote mult inferioare prednisonului.

Pentru protejarea funcționării axului hipofizo-suprarenalian. S-a imaginat administrarea alternantă a prednisonului (dublul dozei zilnice administrat la 48 ore). În cazul poliartritei reumatoide, această modalitate are o aplicabilitate redusă pentru că în ziua fără prednison se produc deseori tumefieri articulare cu dureri. În același scop se recomandă în timpul corticoterapiei prelungite administrarea intermitentă a ACTH sau tetracosactid, medicamente care se indică și în perioada de oprire a tratamentului. Această atitudine nu este însă unanim acceptată.

O altă soluție de administrare a cortizonicelor este în cura lungă cu doza de 5-7,5 mg/zi, doza care se consideră a avea efecte adverse minime sau nule chiar și asupra funcției hipofizare. Eventualele recrudescențe de boală se corectează cu AINS sau minipulsterapie.

Recent, pentru cazurile foarte severe se preconizează o nouă metodă de administrare a unor preparate cortizonice denumită pulsterapia. În acest caz se folosește metilprednisolon în administrare i.v. (1 g în perfuzie lentă), una sau mai multe prize (2 maxim, 4 administrări) zilnic sau la două zile. Se asigură astfel o ameliorare ce durează 1-3 luni. Același efect clinic se obține și cu minipulsterapia (100 mg metilprednisolon zilnic, 3 zile) în cazul unor acutizări ale bolii la pacienții care sunt sub un tratament cu AINS și cu un medicament de linia a doua.

Medicamentele folosite la bolnavii care nu răspund 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 când sunt administrate la începutul bolii. Ameliorarea clinică începe să se observe după aproximativ două luni de tratament. Remisiunile sunt complete la cca 25% dintre bolnavi, 30-40% beneficiază de recuperări incomplete, iar ineficacitatea crizoterapiei se înscrie la ceilalți. Remisiunile pot dura câțiva ani după oprirea tratamentului. La toate preparatele, principiul este ca începutul tratamentului să se facă cu doze progresive pentru a testa toleranța bolnavului la drog. În prezent se recomandă cure lungi cu administrări rare (lunare) a unor doze de întreținere, ceea ce prelungeste foarte mult perioada de remisiune. Fenomenele secundare pot să apară oricând în timpul tratamentului. Marea lor majoritate dispar însă la oprirea drogului sau la scurt timp după aceasta. Un preparat larg utilizat la noi este Tauredon-ul care se administrează în prize săptămânale de 10, 20, 30, 50 mg și apoi se repetă săptămânal această doză până la sumarea cantității totale de 1 g. Un bilanț favorabil recomandă continuarea tratamentului cu doze de 50 mg la două săptămâni (timp de 3, 4 luni) și apoi lunar, pentru o perioadă lungă de timp.

În ultimii ani au fost realizate preparate de aur de administrare orală (auranufine), cu eficacitate similară, dar cu efecte secundare mai reduse.

D-penicilamina este prescrisă frecvent în cazul eșecului sarurilor de aur, cu care nu trebuie însă asociată datorită sumării efectelor secundare. Și în acest caz posologia este progresivă, începându-se cu 300 mg pe zi timp de o lună, și apoi crescându-se lunar cu 150 mg până la doza totală zilnică de 750-900 mg/zi. La o toleranță bună a medicamentului și dacă starea clinică o cere, se poate majora cantitatea până la 1200 mg/zi. Experiența ultimilor ani ficsează cantitatea optimă pe zi la 750 mg. La 60% dintre bolnavi efectul favorabil se observă la 3-6 luni și se poate întinde pentru încă 1-2 ani. Din păcate, la peste 25% dintre bolnavi, cura trebuie întreruptă din cauza efectelor secundare digestive, cutanate, renale (ca și în cazul sarurilor de aur suferința renală apare mai frecvent la indivizii HLA DR3), citopenii, pierderea temporală a gustului.

Antipalucidele de sinteză sunt indicate în suferința de intensitate submedie. Efectele se observă la un interval de 1-3 luni și sunt destul de inconstante. Cel mai folosit preparat este hidroxiclochina. Și în acest caz se recomandă o posologie progresivă, începându-se cu 200 mg/zi și apoi se crește cu încă 200 mg la 7-10 zile, până la doza de 600 mg/zi. În timpul curei de 1-2 ani de tratament se recomandă controale frecvente oftalmologice (la 2-3 luni) pentru a preveni apariția unei retinopatii cu pierderea ireversibilă a vederii; depozitele corneene sunt însă reversibile odată cu oprirea tratamentului. Teama de retinopatie a redus foarte mult folosirea antipalucidicelor iar când se recomandă se prescriu 200-300 mg/zi.

Terapia imunosupresivă își găsește o indicație majoră în cazurile în care este o vie activitate imunologică manifestată printr-un titru ridicat de factor reumatoid, prin existența unei adenopatii, sau a unui panus abundent. Medicamentele care se folosesc în prezent în acest scop sunt azatioprina, clorambucilul, ciclofosfamida, metotrexatul, ciclosporina.

Azatioprina în doze de 2,5 mg/kg/zi în cure de câteva luni da rezultate bune, mai ales în combinație cu corticoterapia care îi permite scăderea 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 inflamatiia,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.

Limfoplasmafereză 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 starilir 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 insile 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.