

Εξελίξεις στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Α.Α. Δρόσος
Αναπληρωτής Καθηγητής
Παθολογίας / Ρευματολογίας

Ρευματολογικό Τμήμα,
Τομέας Παθολογίας,
Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας
Αλέξανδρος Α. Δρόσος,
Αναπληρωτής Καθηγητής
Παθολογίας/Ρευματολογίας
Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
45 110 Ιωάννινα
Τηλ: 0651-97502
FAX: 0651-45944

Περίληψη

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μία χρόνια συστηματική νόσος που προσβάλλει κυρίως τον αρθρικό υμένα με αποτέλεσμα βλάβη των αρθρώσεων και των οστών. Η νόσος, αν μείνει αθεράπευτη, έχει σοβαρότατες επιπλοκές όχι μόνο από το μυοσκελετικό αλλά και από άλλα όργανα και συστήματα. Παρ' όλο ότι η αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη, εν τούτοις υπάρχουν ενδείξεις ότι κάποιος λοιμώδης παράγοντας, σ' ένα γενετικά προδιαθετιμένο άτομο που φέρει τον "ρευματοειδή επίτοπο" είναι υπεύθυνος για την έναρξη της νόσου. Η διαίωσιση και η χρονιότητα της νόσου γίνονται με την ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος κυρίως των μακροφάγων, CD4+-T και Β λεμφοκυττάρων που διηθούν και καταστρέφουν τον αρθρικό υμένα. Η θεραπευτική παρέμβαση στη ΡΑ πρέπει να είναι πρώιμη και επιθετική χρησιμοποιώντας φάρμακα όπως η μεθοτρεξάτη που αναστέλλει κυρίως τα μακροφάγα και κυκλοσπορίνη-Α που αναστέλλει τα CD4+-T λεμφοκύτταρα ή τον συνδυασμό και των δύο φαρμάκων. Εκτός των παραπάνω φαρμάκων, σήμερα μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε μονοκλωνικά αντισώματα (Mabs) έναντι μορίων σύνδεσης και προσκόλλησης των μονοκυττάρων, CD4+-T και Β λεμφοκυττάρων καθώς και των προϊόντων αυτών. Τα Mabs που περισσότερο έχουν χρησιμοποιηθεί είναι έναντι των CD4+, CD3+ και HLA μορίων ή έναντι του TNFα και έναντι του υποδοχέα των IL-1. Η καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της ΡΑ μας επιτρέπει την καλύτερη θεραπευτική παρέμβαση στη δύσκολη και αθεράπευτη αυτή νόσο.

Λέξεις κλειδιά: Ρευματοειδής αρθρίτιδα, παθογένεια, μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη-Α, ανοσοπαρέμβαση

Εισαγωγή

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μία χρόνια συστηματική νόσος που εκδηλώνεται με φλεγμονή του αρθρικού υμένα με αποτέλεσμα βλάβη των αρθρώσεων και καταστροφή των οστών. Ο επιπολασμός της νόσου δεν είναι απόλυτα γνωστός. Υπάρχουν πολλές διακυμάνσεις ανά την υφήλιο. Προσβάλλονται 1% των Καυκασίων, σε ορισμένες φυλές Ινδιάνων της Αμερικής ο επιπολασμός ανέρχεται στο 3-4%, ενώ στους Μαύρους της Αφρικής η συχνότητα είναι περίπου 5%, συνοδεύεται με ψηλούς τίτλους ρευματοειδή παράγοντα (RF) και η νόσος είναι πολύ καταστροφική (1). Στη χώρα μας η συχνότητα της ΡΑ δεν είναι γνωστή. Μια πρόσφατη μελέτη μας έδειξε ότι η συχνότητα της ΡΑ στη ΒΔ Ελλάδα είναι μικρότερη του 0,5% (2).

Κλινική εικόνα

Προσβάλλονται κυρίως οι γυναίκες σε μία αναλογία 3:1 σε σχέση με τους άνδρες. Η νόσος έχει περιγραφεί σ' όλες τις ηλικίες αλλά προσβάλλονται κυρίως η 4η και 5η δεκαετία. Τα άτομα με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο προσβάλλονται πιο συχνά. Η νόσος αρχίζει κυρίως τον Οκτώβριο ή τον

Μάρτιο ή μετά από λοιμώξεις, τραύματα ή χειρουργικές επεμβάσεις και τέλος μετά από έντονη ψυχολογική φόρτιση (1).

Η νόσος αρχίζει σαν μία συμμετρική πολυαρθρίτιδα, προσβάλλοντας κυρίως τις περιφερικές αρθρώσεις. Δεν προσβάλλεται ο αξονικός σκελετός εκτός από την αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Προσβάλλονται κυρίως οι μικρές αρθρώσεις των άνω και κάτω άκρων, ιδιαίτερα οι μετακαρποφαλαγγικές, οι εγγύς φαλαγγικές και οι μεταταρσοφαλαγγικές. Γενικά, όλες οι περιφερικές αρθρώσεις μπορούν να προσβληθούν. Σπάνια η νόσος αρχίζει σαν ολιγο- ή μονο-αρθρίτιδα. Οι ασθενείς παραπονούνται για πρωινή δυσκαμψία των χεριών και οίδημα αυτών. Παρατηρείται θερμότητα, οίδημα και ευαισθησία των προσβεβλημένων αρθρώσεων κατά την ψηλάφηση. Άλλες φορές η νόσος συνοδεύεται με συστηματικά ενοχλήματα όπως αδυναμία, καταβολή, δεκατική κίνηση και απώλεια βάρους. Στην προχωρημένη και μη θεραπεύσιμη νόσο, εκτός από τις καταστροφές των οστών, παρατηρούνται διάφορες επιπλοκές της νόσου όπως: χάλαση τενόντων, ρήξη τενόντων, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα λόγω πίεσης του μέσου νεύρου, ρήξη κύστης Baker, ατροφία μυών, τοπική και γενικευμένη οστεοπόρωση (3-5).

Η προσβολή της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (ΑΜΣΣ) είναι πολύ σημαντική. Το εξάρθρημα της ατλαντοαξονικής άρθρωσης είναι πολύ συχνό και ανέρχεται σε ποσοστό 25%. Το πιο συχνό εξάρθρημα είναι το πρόσθιο, ενώ μπορεί να υπάρχει οπίσθιο, κατακόρυφο, πλάγιο ή περιστροφικό. Η προσβολή του οδόντα είναι επίσης συχνή (20-30%), καθώς επίσης και το υπαξονικό εξάρθρημα (κάτω από τον 2ο σπόνδυλο) είναι επίσης συχνό (10-50%). Η προσβολή της ΑΜΣΣ είναι πολύ σημαντική, απαιτείται πρώιμη διάγνωση γιατί μπορεί να υπάρχουν σοβαρές επιπλοκές όπως παραπληγία, τετραπληγία ή εγκωλεασμός (6-9).

Εκτός όμως από τις αρθρικές εκδηλώσεις στη ΡΑ παρατηρούνται και εξωαρθρικές επιπλοκές όπως: βλάβες στο δέρμα (ρευματοειδή οζίδια ή νεκρωτική δερματική αγγειίτιδα), στα μάτια (σύνδρομο Sjogren, με έντονα συμπτώματα ξηρότητας των βλεννογόνων), στους πνεύμονες (διάμεση πνευμονική νόσος, νόσος του Caplan, πλευρίτιδα) και στην καρδιά με κύρια εκδήλωση περικαρδίτιδα. Μπορεί όμως να προσβληθούν πολλά όργανα λόγω συστηματικής αγγειίτιδας ή λόγω δευτεροπαθούς αμυλοείδωσης (6-10).

Η διάγνωση της ΡΑ στηρίζεται στα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου της Αμερικής (11) που φαίνονται στον Πίνακα 1. Όμως η διάγνωση είναι κλινική. Έτσι ασθενείς με συμμετρική πολυαρθρίτιδα, με πρωινή δυσκαμψία χεριών και με κλινική σημειολογία αρθρίτιδας για περισσότερο από 6 εβδομάδες κατά πάσα πιθανότητα έχουν ΡΑ.

Η κλινική πορεία της νόσου ποικίλλει. Συνήθως χαρακτηρίζεται από συνεχιζόμενες εξάρσεις και υφέσεις με ενεργό νόσο και αυτό αποτελεί το 70% των περιπτώσεων. Ένα ποσοστό 25% έχει διαλείπουσες εξάρσεις και υφέσεις μικρής διάρκειας. Τέλος, σ' ένα μικρό ποσοστό η νόσος είναι πολύ σοβαρή, με εξωαρθρικές εκδηλώσεις, συστηματική αγγειίτιδα, σχεδόν πάντα σε έξαρση και οι ασθενείς

Πίνακας 1: Κριτήρια για την ταξινόμηση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Κριτήριο	Ορισμός
1. Πρωινή δυσκαμψία	Χεριών για περισσότερο από μία ώρα
2. Αρθρίτιδα σε 3 ή περισσότερες αρθρώσεις	Αρθρίτιδα σε 3 τουλάχιστον αρθρώσεις συγχρόνως εμφανιζόμενη με οίδημα ή υγρό που παρατηρείται από τον ιατρό
3. Αρθρίτιδα χεριών	Αρθρίτιδα σε μια τουλάχιστον περιοχή των χεριών (καρποί, μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις, εγγύς φαλαγγικές αρθρώσεις)
4. Συμμετρική αρθρίτιδα	Συμμετρική αρθρίτιδα, συγχρόνως εμφανιζόμενη
5. Ρευματοειδή οζίδια	Υποδόρια οζίδια στις εκτατικές επιφάνειες που παρατηρούνται από τον ιατρό
6. Θετικός ρευματοειδής παράγοντας	Απόδειξη θετικού ρευματοειδούς παράγοντα στον ορό του ασθενούς
7. Ακτινολογικές αλλαγές	Ακτινολογικές βλάβες χεριών τυπικές της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (καταστροφικές βλάβες)

Διάγνωση: απαιτούνται 4/7 κριτήρια

αυτοί είναι ανθεκτικοί σχεδόν σ' όλες τις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η κλινική πορεία της ΡΑ εξαρτάται από πολλούς παράγοντες που φαίνονται στον Πίνακα 2. Οι παράγοντες αυτοί είναι πρώιμοι, μεταγενέστεροι και οριστικοί και επη-ρεάζουν δυσμενώς την εξέλιξη και την πορεία της νόσου

Πίνακας 2. Παράγοντες που επηρεάζουν δυσμενώς την εξέλιξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Πρώιμοι	Έναρξη νόσου με προσβολή πολλών αρθρώσεων Συστηματικές εκδηλώσεις (πυρετός, κόπωση) Αυξημένη ΤΚΕ, CRP Θετικός ρευματοειδής παράγοντας Παρουσία HLA-DR4 αντιγόνων
Μεταγενέστεροι	Προσβολή πολλών αρθρώσεων Αυξημένη πρωινή δυσκαμψία χεριών Ρευματοειδής παράγοντας > 1/160 Αναιμία Θρομβοκυττάρωση
Οριστικοί	Υποδόρια Οζίδια Ακτινολογικές βλάβες χεριών

(12,13). Η πρόγνωση και η έκβαση των ασθενών με ΡΑ δεν είναι καλή. Οι ασθενείς αυτοί έχουν ελαττωμένη επιβίωση που είναι όμοια με εκείνη των

ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, με στεφανιαία νόσο ή με νόσο του Hodgkin. Η μέση διάρκεια ζωής είναι ελαττωμένη κατά 7 χρόνια για τους άνδρες και κατά 3 χρόνια για τις γυναίκες. Ασθενείς που παρακολουθούνται στα εξωτερικά ιατρεία με PA έχουν πιθανότητα 1-3 φορές να μείνουν ανάπηροι μετά 20 χρόνια, συγκριτικά με άλλους ασθενείς που παρακολουθούνται για το ίδιο χρονικό διάστημα. Στους ασθενείς με PA που νοσηλεύονται συχνά στο νοσοκομείο λόγω της νόσου, η πιθανότητα αυτή αυξάνει κατά 80% και μετά 10 χρόνια ενεργού νόσου 50% απ' αυτούς είναι πλέον ανάπηροι και στοιχίζουν περίπου 1 δισεκατομμύριο δολάρια Αμερικής το χρόνο λόγω συντάξεων, φαρμάκων, χειρουργικών επεμβάσεων, φυσιοθεραπείας, ψυχοθεραπείας κλπ. Οι ασθενείς με PA καταλήγουν κυρίως λόγω λοιμώξεων, ή επιπλοκών της νόσου (5-9, 12, 13).

Παθογένεια

Για να κατανοήσουμε την παθογένεια της νόσου πρέπει να μελετήσουμε τρεις άξονες: 1) τους μηχανισμούς που αρχίζουν την νόσο (initiation), 2) τους μηχανισμούς που οδηγούν στην διαιώνιση και χρονιότητα της νόσου (perpetuation) και 3) τους μηχανισμούς που οδηγούν στην εγκατάσταση της νόσου στις αρθρώσεις και εξωαρθρικά (localization).

1. Μηχανισμοί που αρχίζουν την νόσο

Για την έναρξη της νόσου έχουν ενοχοποιηθεί περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες (λοιμώξεις) σ' ένα γενετικά προδιαθετιμένο άτομο που φέρει το HLA-DR4 μόριο, προκαλούν ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος και φλεγμονώδη διήθηση του αρθρικού υμένα, δημιουργώντας τα συμπτώματα της νόσου και ελαττωμένη λειτουργία του προσβεβλημένου οργάνου (14) (Σχήμα 1). Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορεί να αρχίσουν την νόσο είναι κάποιο λοιμώδες αίτιο. Οι ενδείξεις αυτές έρχονται από την λεγόμενη αντιδραστική αρθρίτιδα (N. Reiter's). Στη νόσο αυτή ως γνωστό ενοχοποιούνται η σαλμονέλα, η σιγγέλα, το καμπυλοβακτηρίδιο κλπ που ορισμένες φορές οδηγούν σε καταστροφική αρθρίτιδα. Άλλες ενδείξεις έχουμε από την νόσο του Lyme που ως γνωστό οφείλεται στην σπειροχαίτη *Borellia Burgdoferi* που μπορεί να προκαλέσει χρόνια καταστροφική αρθρίτιδα. Γνωρίζουμε ακόμη ότι λοιμώξεις από διάφορους ιούς (ιλαρά, ερυθρά, ηπατίτιδα-B, παρβοϊούς) προκαλούν παροδική συμμετρική αρθρίτιδα σαν την PA. Ακόμη, μελέτες έχουν δείξει ότι σε ασθενείς με PA ανεβρέθηκαν αντισώματα έναντι ιών EBV, HTLV-I κατά *proteus Mirabilis* κλπ. Παρ' όλες αυτές τις ενδείξεις όμως, ποτέ μέχρι σήμερα με πολλές και διάφορες τεχνικές δεν αποδείχτηκε κάποιο λοιμώδες αίτιο υπεύθυνο για την νόσο. Παρ' όλο που υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι κάποιος λοιμογόνος παράγοντας μπορεί να δώσει το έναυσμα για την έναρξη της νόσου, όμως δεν είναι γνωστό πως ο παράγοντας αυτός μπορεί να προκαλέσει την διαιώνιση και χρονιότητα της νόσου. Υπάρχουν έπ' αυτού τρεις θεωρίες: α) η λοίμωξη πρέπει να είναι συνεχιζόμενη ή λανθάνουσα ή να προκαλεί απελευθέρωση αντιγόνων με μεγάλη συγγένεια για τον αρθρικό χόνδρο, β) το λοιμώδες

αίτιο μπορεί να τροποποιήσει την ανοσολογική απάντηση με την απελευθέρωση κυτταροκινών που μπορεί να δημιουργήσουν αντιδραστικότητα των T-λεμφοκυτταρικών κλώνων, υπερνικώντας την ανοσολογική ανοχή, γ) το λοιμώδες αυτό αίτιο μπορεί να τροποποιήσει την ανοσολογική απάντηση μέσω του μηχανισμού της μοριακής μίμησης. Προτείνεται λοιπόν ότι υπάρχει μία διασταυρωμένη αντίδραση μεταξύ των βακτηριακής, ή ιικής πρωτεΐνης και μιας πρωτεΐνης του οργανισμού (αυτοαντιγόνο) όπως ο RF ή η Ro(SSA) πρωτεΐνη. Έτσι η ανοσολογική απάντηση έναντι του μικροοργανισμού προκαλεί τη δημιουργία αυτοαντισωμάτων ή αυτοδραστικών T-κυτταρικών κλώνων όχι μόνο έναντι του μικροοργανισμού, αλλά και έναντι του αυτοαντιγόνου (14,15).

Είναι γνωστό ότι όταν ένας λοιμογόνος παράγοντας προσβάλλει τον οργανισμό ένα από τα κύτταρα του οργανισμού που ενεργοποιούνται είναι τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC), τα οποία αφού τροποποιήσουν το αντιγόνο (λοιμογόνο παράγοντα) στο κυτταρόπλασμα τους το εκφράζουν στην επιφάνεια τους "συνδεδεμένο" με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας τάξεως II και το παρουσιάζουν στα T4 βοηθητικά κύτταρα (CD4+). Ακολουθεί η ενεργοποίηση των CD4+-T βοηθητικών κυττάρων με παραγωγή κυτταροκινών (IL-2, INF-γ) που ενεργοποιούν άλλα κύτταρα όπως μακροφάγα, B λεμφοκύτταρα κλπ (14,15).

Μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με αντιγόνα ιστοσυμβατότητας τάξεως II (HLA) και συγκεκριμένα ασθενείς με HLA-DR1 και DR4 μόρια έχουν μεγαλύτερη επίπτωση εκδήλωσης PA. Επίσης ασθενείς που έχουν τους υποτύπους του DR4 (DW4, DW14, DW15) έχουν επίσης μεγαλύτερη επίπτωση εκδήλωσης της νόσου. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα μόρια HLA-DR1, DR4 (DW4, DW14, DW15), έχουν από κοινού στην 3η υπερμεταβλητή περιοχή της DRβ1 αλυσίδας το πενταπεπτιδίο QK/RRAA στη θέση 70-74. Το πεπτιδίο αυτό ονομάζεται "ρευματοειδής επίτοπος" και πιθανολογείται ότι τα άτομα με τον επίτοπο αυτό όχι μόνο έχουν προδιάθεση να αναπτύξουν την νόσο αλλά εκφράζουν πιο βαρεία και καταστροφική νόσο (16-18).

2. Μηχανισμοί που οδηγούν στην διαιώνιση και χρονιότητα της νόσου

Έτσι λοιπόν από την μία μεριά ο λοιμογόνος παράγοντας από την άλλη η γενετική προδιάθεση με τον "ρευματοειδή επίτοπο" αρχίζουν αλλά και διαιωνίζουν την νόσο. Αυτό γίνεται με την ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος (APC, CD4+-T λεμφοκυττάρων, B-λεμφοκυττάρων) που με την περαιτέρω παραγωγή κυτταροκινών θα αρχίσει η χρονιότητα της νόσου και η εγκατάσταση της. Όλα τα παραπάνω ενισχύονται από το γεγονός ότι σε ασθενείς με PA παρατηρούνται: α) παρουσία αυτοαντισωμάτων όπως RF, ή αντισώματα κατά κερατίνης (θεωρία μοριακής μίμησης), β) ανίχνευση B-λεμφοκυττάρων που παράγουν αντισώματα κατά κολλαγόνου τύπου II, γ) συσχέτιση της νόσου με τον "ρευματοειδή επίτοπο" και τα HLA DR1, DR4 μόρια που υποδηλώνουν την παρουσία του αντιγόνου που παρουσιάζεται στα CD4+-T λεμφοκύτταρα, δ) σε βιοψία αρθρικού υμένα παρατηρούνται κύτταρα χρόνιας φλεγμονής (APC, μονοκύτταρα, CD4+, B

λεμφοκύτταρα) που είναι συμβατά με την διαιώνιση και χρονιότητα της νόσου και ε) η χορήγηση στους ασθενείς με PA φαρμάκων όπως η κυκλοσπορίνη-A ή η αζαθειοπρίνη που καταστέλλουν τα CD4+ T-λεμφοκύτταρα προκαλεί βελτίωση ή και ύφεση της νόσου (19,20).

3. Εγκατάσταση της νόσου στο αρθρικό υμένα ή εξωαρθρικά

Δημιουργείται από τα κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος όπως: μονοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρρηνα και δενδριτικά κύτταρα. Η μετανάστευση των κυττάρων αυτών στον αρθρικό υμένα γίνεται διαμέσου του ενδοθηλίου των αγγείων, αποτέλεσμα της προσκόλλησης και διείσδυσης των κυττάρων αυτών. Προσκολλητικά μόρια όπως: E-σελεκτίνη, ICAM-1, VCAM και χημειοτακτικοί παράγοντες (IL-8, παράγοντες συμπληρώματος) βοηθούν στην όλη διεργασία και όλο το σύστημα ρυθμίζεται από κυτταροκίνες όπως IL-1, IL-6 και TNF α που παράγονται τοπικά και συστηματικά. Ακολουθεί η συσσώρευση των κυττάρων αυτών στο ήδη υπερπλαστικό αρθρικό υμένα και αλληλοεπίδραση με τα κύτταρα B του αρθρικού υμένα. Συνεχίζεται έτσι η συσσώρευση των μονοκυττάρων/μακροφάγων στα βαθύτερα στρώματα του αρθρικού υμένα. Ακολουθεί αλληλοεπίδραση με T και B λεμφοκύτταρα καθώς και με ινοβλάστες και ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Τα CD4+ κύτταρα που διηθούν τον αρθρικό υμένα είναι κυρίως Th1 βοηθητικά κύτταρα, δηλαδή κύτταρα που εκλύουν κυρίως IL-2 και INF- γ αυτό έχει σαν αποτέλεσμα περαιτέρω ενεργοποίηση των CD4+ βοηθητικών κυττάρων αλλά και των μακροφάγων μέσω της INF- γ . Η ενεργοποίηση των μακροφάγων θα επιφέρει περαιτέρω παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1, IL-6, TNF- α) και το όλο σύστημα διαιωνίζεται (19-25). Έτσι δημιουργείται ο "rappus" που συνίσταται κυρίως από μακροφάγα, ινοβλάστες και αγγεία. Ακολουθεί η διήθηση του χόνδρου και του οστού και η καταστροφή τους. Σημαντικό ρόλο στην νεοαγγείωση, φλεγμονή και καταστροφή του χόνδρου παίζουν οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-1, IL-6, TNF) οι οποίες ενεργοποιούν: 1) δραστικά μόρια όπως οι προσταγλανδίνες, οι μεταλλοπρωτεϊνάσες, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και το νιτρικό οξείδιο, 2) αναστέλλουν την σύνθεση του συνδετικού ιστού, 3) αναστέλλουν την αναγέννηση και επούλωση του ιστού, οπότε δημιουργείται ίνωση και καταστροφή του οστού (15,21-25). Σχηματικά η παθογένεια της PA φαίνεται στο Σχήμα 2.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Είναι γνωστό από παλιά ότι υπήρχε κάποιος "συντηρητισμός" στην αντιμετώπιση της PA. Η κλασική πυραμίδα θεραπευτικής αντιμετώπισης της PA (Σχήμα 3) μας προτρέπει μετά την ενημέρωση του ασθενούς να χορηγήσουμε ασπιρίνη σε μεγάλες δόσεις ή κάποια αντιφλεγμονώδη μη στεροειδή φάρμακα (NSAID). Αν ο ασθενής δεν αποκρίνεται στην παραπάνω αγωγή θα πρέπει να συμπληρώσουμε την θεραπεία προσθέτοντας κάποιο ανθελονοσιακό φάρμακο συνήθως υδροξυχλωροκίνη. Ακολουθώντας, αν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη νέα αγωγή πρέπει να διακόψουμε την

υδροξυχλωροκίνη και να χορηγήσουμε άλατα χρυσού ή Δ-πενικιλλαμίνη. Και τέλος, αν ο ασθενής δεν έχει απόκριση πρέπει να προχωρήσουμε σ' άλλο φάρμακο όπως η μεθο-τρεξάτη, η αζαθειοπρίνη κλπ (26-28).

Και όλα αυτά γιατί τα παραπάνω φάρμακα δημιουργούν τοξικές αντιδράσεις, σοβαρές παρενέργειες όπως βαρεία μυασθένεια (Δ-πενικιλλαμίνη) (29), μεμβρανώδη σπείρα-ματονεφρίτιδα (χρυσός), ηπατίτιδα και κίρρωση (μεθοτρεξάτη) (30,31). Όλα τα παραπάνω φάρμακα είναι αποτελεσματικά, προκαλούν βελτίωση των συμπτωμάτων και καμιά φορά ύφεση της νόσου, όμως αργά ή γρήγορα οι περισσότεροι ασθενείς διακόπτουν τα φάρμακα μετά από 1-7 χρόνια θεραπείας λόγω μη καλής απόκρισης, είτε λόγω έξαρσης της νόσου είτε λόγω παρενεργειών. Διερωτάται λοιπόν κανείς πως θα πρέπει να θεραπευθεί μία χρόνια νόσος όπως η PA; Αν σκεφτούμε παθοφυσιολογικά, βλέπουμε ότι τρία είναι τα κύτταρα που επικρατούν στον φλεγμονώδη αρθρικό υμένα: τα μονοκύτταρα/μακροφάγα ή APC, τα CD4+-T λεμφοκύτταρα και τα B λεμφοκύτταρα (Σχήμα 2). Θα πρέπει λοιπόν να χορηγήσουμε φάρμακα που αναστέλλουν τα κύτταρα αυτά, αλλά όχι όταν πλέον η νόσος χρονίσει αλλά όταν είναι ακόμη στα αρχικά στάδια, δηλαδή στην πρώιμη φάση της (initiation, perpetuation) πριν εκδηλωθούν επιπλοκές και παραμορφώσεις. Η μεθοτρεξάτη (MTX) είναι το σπουδαιότερο φάρμακο που αναστέλλει την λειτουργία κυρίως των μακροφάγων. Μελέτες έχουν δείξει ότι η MTX είναι αποτελεσματική στη PA σε δόσεις από 10-15 mg μία φορά την εβδομάδα όχι μόνο να καταστείλει την νόσο αλλά και να αναστείλει τις ακτινολογικές βλάβες (30-32). Η MTX εκτός του ότι είναι αποτελεσματική έχει λίγες παρενέργειες που εύκολα μπορεί να ελεγχθούν. Η κυκλοσπορίνη-A (CSA) είναι το φάρμακο εκλογής για την αναστολή των CD4+-T λεμφοκυττάρων. Μελέτες έχουν δείξει ότι η CSA είναι αποτελεσματική στη PA σε δόσεις από 3-5 mg/kg/ημέρα (33). Οι κύριες παρενέργειες της CSA είναι η υπέρταση και η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας οι οποίες παρουσιάζονται όμως όταν χορηγούνται μεγάλες δόσεις CSA > 5 mg/kg/ημέρα και σε χρόνιους ασθενείς με βαριά ανθεκτική αρθρίτιδα (33,34). Όμως πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η πρώιμη χορήγηση μικρών δόσεων CSA (3 mg/kg/ημέρα) με την χρησιμοποίηση μικρών δόσεων στεροειδών (7,5 mg πρεδνιζόνης/ημέρα) έχει πολύ καλά αποτελέσματα με σχεδόν μηδαμινές παρενέργειες (35-37). Οι μικρές δόσεις στεροειδών μέχρι 10 mg/ημέρα που αναστέλλουν τα B-λεμφοκύτταρα σε συνδυασμό με την MTX ή με την CSA είναι ένα άλλο φάρμακο για την πρώιμη θεραπευτική αντιμετώπιση της PA. Αν κάποιος από τους ασθενείς δεν αποκρίθουν στην θεραπεία με MTX ή CSA τότε δεν διακόπτεται το φάρμακο αλλά προστίθεται κάποιο άλλο. Το ιδανικότερο θα ήταν ο ασθενής να θεραπευτεί με MTX, CSA και στεροειδή που σύμφωνα με την παθοφυσιολογία του Σχήματος 2 περιμένει κανείς το καλύτερο αποτέλεσμα (38,39). Όμως στην ιατρική τα πράγματα δεν είναι πάντα έτσι και η επικοινωνία των APC, CD4+-T λεμφοκυττάρων και B λεμφοκυττάρων συνδυάζει και άλλους μεσολαβητές όπως φαίνονται στο Σχήμα 4.

Έτσι η μοντέρνα άποψη είναι ότι εκτός από την MTX, CSA και μικρές δόσεις στεροειδών μπορούμε να χορηγήσουμε μονοκλωνικά αντισώματα (Mabs) έναντι των CD3+ μορίων, των HLA DR μορίων ή έναντι των CD28 ή έναντι των ICAM-1 μορίων (40). Μπορεί ακόμη να χορηγηθούν Mabs έναντι διάφορων συνδετών των κυττάρων αυτών ή των προϊόντων αυτών όπως αντι-TNF, αντι-IL-1, κλπ (Σχήμα 4). Με τα Mabs προσπαθούμε να σταματήσουμε την όλη επικοινωνία των κυττάρων αυτών και έτσι την περαιτέρω ενεργοποίησή τους (40-42). Τα νεότερα φάρμακα και η όλη ανοσοπαρέμβαση στην ΡΑ φαίνονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Ανοσοπαρέμβαση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα	
Φάρμακα	Συνδέτες για ανοσοφιλίνες CSA, FK-506
Πολυσθενικά αντισώματα	IV - IgG
Μονοκλωνικά αντισώματα	Αντι-CD4+ Αντι-sICAM-1 Αντι-TNFα
Κυτταροκίνες και αναστολείς αυτών	TNFα-P55 Fusion protein TNFα-P75 Fusion protein Ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1 IL-4, IL-10
Πεπτιδία / αντιγόνα	Κολλαγόνο II
Συνδυασμένη θεραπεία	CSA + MTX Αντι-TNFα + MTX

Συμπερασματικά: Η καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της ΡΑ μας οδηγεί στην καλύτερη αντιμετώπισή της. Έτσι σήμερα πιστεύουμε ότι η κλασική θεραπευτική πυραμίδα της ΡΑ θα πρέπει να αναστραφεί και θα πρέπει να: 1) θεραπεύουμε τους ασθενείς όσο πιο πρώιμα μπορούμε με MTX ή CSA συγχρηγώνοντας μικρές δόσεις στεροειδών ή NSAIDs, ή ακόμη χορηγώντας τον συνδυασμό των παραπάνω φαρμάκων, 2) δεν πρέπει να διακόπτουμε τα φάρμακα όταν ο ασθενής δεν αποκρίνεται στην θεραπεία αλλά να τα χορηγούμε στις ανώτερες δόσεις τους ή να προσθέτουμε ένα δεύτερο ή τρίτο φάρμακο, 3) θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι όλα τα φάρμακα έχουν τοξικές επιδράσεις και σοβαρές παρενέργειες, όμως η ΡΑ έχει σοβαρότερες παρενέργειες και περισσότερες επιπλοκές και δεν πρέπει να φοβόμαστε τα φάρμακα αλλά τη νόσο, που μπορεί να οδηγήσει τον ασθενή σε αναπηρική καρέκλα. 4) Η σχολαστική παρακολούθηση του ασθενούς και ο συνεχής εργαστηριακός έλεγχος βοηθάνε στην καλύτερη έκβαση της νόσου με λιγότερες παραμορφώσεις και λιγότερες τοξικές επιπλοκές.

A.A. Drosos, Associate Professor of Medicine/Rheumatology

Division of Rheumatology, Department of Internal

Medicine, Medical School, University of Ioannina, Ioannina, Greece

Abstract

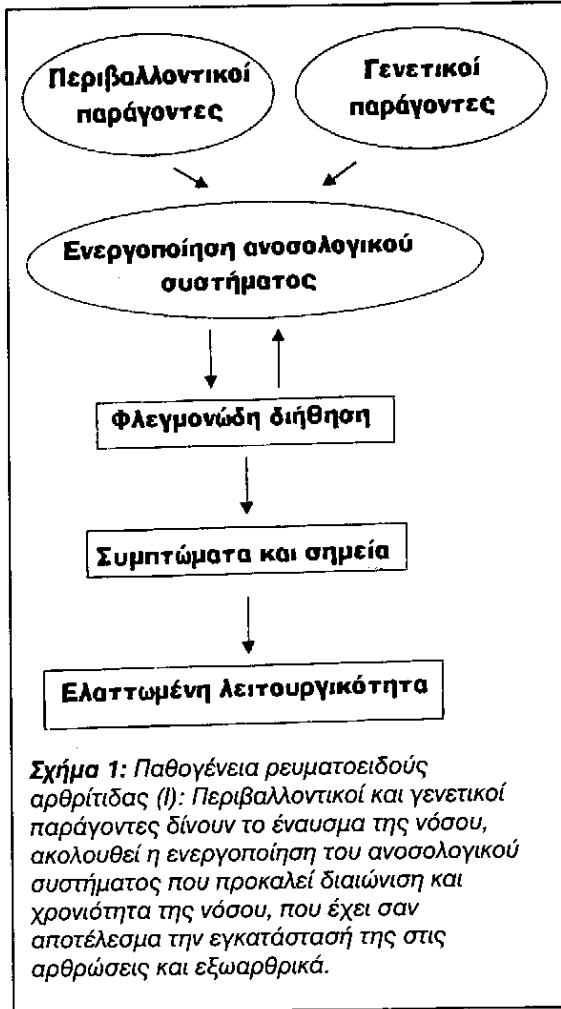
Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic disease affecting primarily the synovium, resulting in joint damage and bone destruction. If the disease remain without cure, it can cause severe bone and systemic complications. Although, the etiology of RA remains unknown, however there are many evidence suggesting that an infectious agent, in a genetically susceptible individual carrying the "rheumatoid epitope", could be responsible for the initiation of the disease. The subsequent activation of the immune system, especially the activation of the monocytes / macrophages, CD4+ T cells and B cells, which evolve the synovial tissue, is responsible for the perpetration and chronicity of the disease. The therapeutic intervention of RA should be early and aggressive using drugs like methotrexate which inhibits monocytes / macrophages, and cyclosporine-A which inhibits CD4+ T cells or the combination of both. Several monoclonal antibodies (Mabs) are available today to be used against CD4+, CD3+ or HLA molecules, or against adhesion molecules, or against cytokines like TNFα and IL-1 receptor antagonists. A better understanding of the pathogenesis of RA will allow us to have a better therapeutic approach of the difficult and untreatable disease.

Key words: Rheumatoid arthritis, pathogenesis, methotrexate, cyclosporine-A, immunointervention

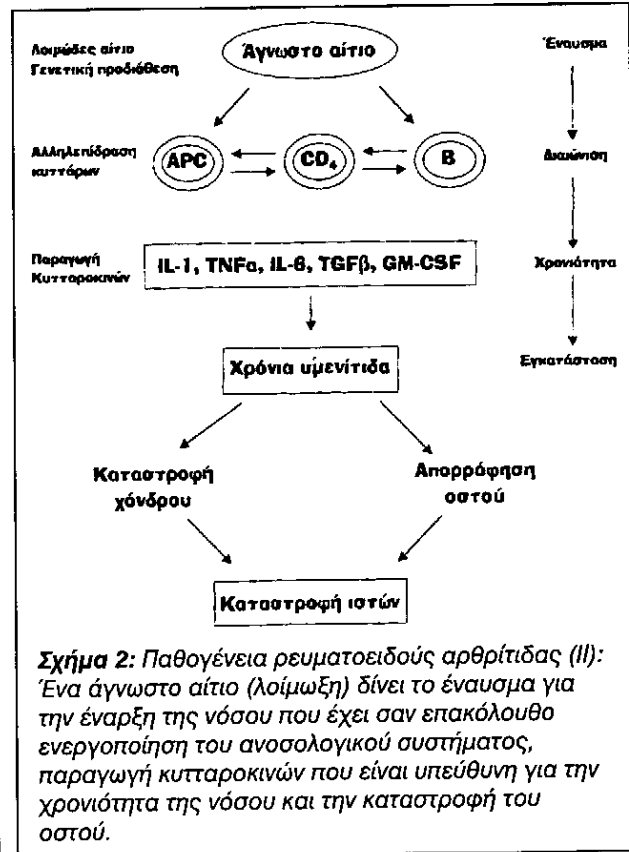
Βιβλιογραφία

- Alarcon GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 589-604.
- Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, Psychos DN, Katsaraki A, Papadopoulos I, et. al. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in North-West Greece 1987-1995. *J Rheumatol* 1997; 24: 2129-2133.
- Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: Results after 20 years. *Lancet* 1990; 1: 1108-1111.
- Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 513-537.
- Scott DL, Huskisson EC. The course of rheumatoid arthritis. *Bailliere's Clin Rheum* 1992; 6: 1-21.
- Markensen JA. World wide trends in the socioeconomic impact and long-term prognosis of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 212 (suppl 1): 4-12.
- Brook A, Corbett M. Radiologic change in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1971; 36: 71-73.
- Pincus T. The paradox of effective therapies but poor long-term outcome in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21 (suppl 3): 2-15.
- Myllikangas-Luosujarvi RA, Abo K, Isomaki HA. Mortality in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 25: 193-202.
- Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Acritidis NC, Moutsopoulos HM. Secondary Sjogren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987; 14: 1098-1103.

11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mc Shane DJ, Fries JF, Cooper NS, et. al. The American Rheumatoid Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
12. Erhardt CC, Mumford PA, Venables PJ, Maini RN. Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 7-13.
13. Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 123-151.
14. Sewell KL, Trentham DE. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1993; 341: 283-286.
15. Odeh M. New insights into pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 83: 103-116.
16. Nepom GT, Hansen JA, Nepom BS. The molecular basis for HLA class II association with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol* 1987; 7: 1-17.
17. Gregersen P. HLA associations with rheumatoid arthritis. A piece of the puzzle. *J Rheumatol* 1992; 19 (suppl 32): 7-11.
18. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1205-1213.
19. Firestein GS, Zvaifler NJ. How important are T cells in chronic rheumatic synovitis? *Arthritis Rheum* 1990; 33: 789-793.
20. Panayi GS, Lansbury JS, Kingsley GH. The importance of the T cell in initiating and maintaining the chronic synovitis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 729-735.
21. Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1277-1289.
22. Lorenzo JA. The role of cytokines in the regulation of local bone resorption. *Crit Rev Immunol* 1991; 11: 195-213.
23. Dinarello CA. Biology of interleukin-1. *FASEB J* 1988; 2: 108-115.
24. Hirano T, Akira S, Toega T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin-6. *Immunol Today* 1990; 11: 443-449.
25. Husby G, Williams RC Jr. Synovial localization of tumor necrosis factor in patients with rheumatoid arthritis. *J Autoimmune* 1988; 1: 363-371.
26. Wolfe F. 50 years of antirheumatic therapy: the prognosis of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990; 22 (suppl): 24-32.
27. Capell HA, Brzeski M. Slow drugs, slow progress: use of slow acting anti-rheumatic drugs (SAARDs) in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 424-429.
28. Fries JF. Evaluating the therapeutic approach to rheumatoid arthritis: the "sawtooth" strategy. *J Rheumatol* 1990; 22 (suppl): 12-15.
29. Drosos AA, Christou L, Galanopoulou V, Tzioufas AG, Tsiakou BK. D-Penicillamine induced myasthenia gravis: clinical, serological and genetic findings. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 387-391.
30. Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: update after a mean of 90 months. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 138-145.
31. Drosos AA, Psychos D, Stefanaki-Nikou S, Andonopoulos AD, Tsianos EB, Moutsopoulos HM. Methotrexate in rheumatoid arthritis. A two year prospective follow-up study. *Clin Rheumatol* 1990; 9: 333-341.
32. Drosos AA, Tsifetaki N, Tsiakou EK, Timpanidou M, Tsampoulas C, Tatsis CK, et. al. Influence of methotrexate on radiological progression in rheumatoid arthritis: A sixty-month prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 263-267.
33. Panayi GS, Tugwell P. The use of cyclosporine-A in rheumatoid arthritis: conclusions of an international review. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 967-969.
34. Forre O and the Norwegian Arthritis Study Group. Radiological evidence of disease modification in rheumatoid arthritis treated with cyclosporine. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1506-1512.
35. Paseri G, Priolo F, Marubini E, Fantini F, Ferracalli G, Magaro M, et. al. Slow progression of joint damage in early rheumatoid arthritis treated with cyclosporine-A. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1006-1015.
36. Drosos AA, Voulgari PV, Papadopoulos IA, Politi EN, Georgiou PE, Zikou AK. Cyclosporine-A in the treatment of early rheumatoid arthritis. A prospective, randomized 24-month study. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 695-701.
37. Drosos AA, Voulgari PV, Georgiou EP, Zikou KA. Retardation of radiological progression in early rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine-A. A 36 months prospective study. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (suppl) S54.
38. Brooks DM. Current issues of methotrexate and cyclosporine. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4: 309-313.
39. Van der Heide A, Jacobs JWJ, Bijlsma JWJ, Heurkens AHM, Van Booma-Frankfort C, Van der Veen MJ, et. al. The effectiveness of early treatment with "second line" antirheumatic drugs: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 699-707.
40. Burmester GR, Horneff G, Emmrich F. Intervention with immunomodulatory agents: monoclonal antibody therapy. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1992; 6: 415-434.
41. Maini RN. A perspective on anti-cytokine and anti-T cell directed therapies in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13 (suppl 12): S35-S40.
42. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, et. al. Randomized double blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (CA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 1105-1110.

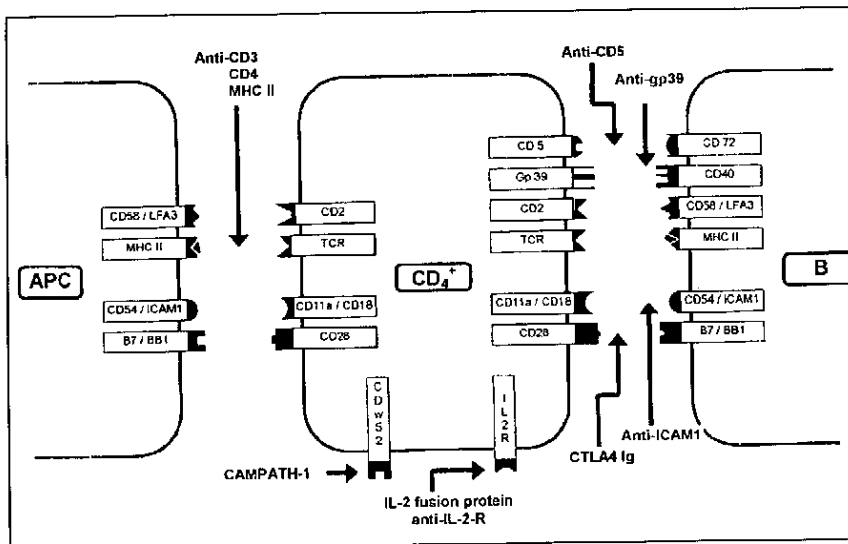
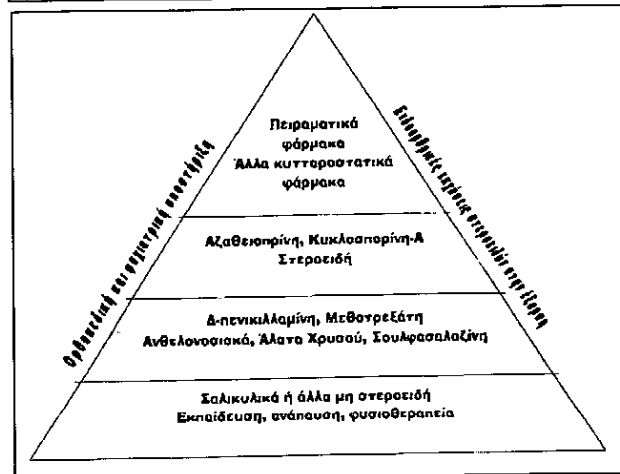


Σχήμα 1: Παθογένεια ρευματοειδούς αρθρίτιδας (I): Περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες δίνουν το έναυσμα της νόσου, ακολουθεί η ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος που προκαλεί διαιώνιση και χρονιότητα της νόσου, που έχει σαν αποτέλεσμα την εγκατάστασή της στις αρθρώσεις και εξωαρθρικά.



Σχήμα 2: Παθογένεια ρευματοειδούς αρθρίτιδας (II): Ένα άγνωστο αίτιο (λοίμωξη) δίνει το έναυσμα για την έναρξη της νόσου που έχει σαν επακόλουθο ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος, παραγωγή κυτταροκινών που είναι υπεύθυνη για την χρονιότητα της νόσου και την καταστροφή του οστού.

Σχήμα 3: Κλασική πυραμίδα θεραπείας ρευματοειδούς αρθρίτιδας: αρχίζοντας από απλά φάρμακα όπως σαλικυλικά, ακολουθώντας χρησιμοποιούνται ανθελονοσιακά ή σουλφασαλαζίνη. Στη συνέχεια χορηγούνται Δ-πενικιλαμίνη ή μεθοτρεξάτη και τέλος αζαθειοπρίνη ή κυκλοσπορίνη-Α ή άλλα πειραματικά φάρμακα.



Σχήμα 4: Ανοσοπαρέμβαση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα: μπορεί να χρησιμοποιηθούν μονοκλωνικά αντισώματα κατά CD3, HLA μορίων ή έναντι διαφόρων συνδεδετών (ICAM-1, CD4) ή τέλος έναντι των προϊόντων αυτών (TNFα, IL-1).