

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ



XVII
Πανελλήνιο
Συνέδριο
Ρευματολογίας

ΤΟΜΟΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

Επιμέλεια έκδοσης:
Κ.Α. Μποκή - Α. Ηλιόπουλος

Αθήνα 27 - 30 Νοεμβρίου 2002
Ξενοδοχείο Athenaeum Intercontinental



**ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΑ
ΔΙΑΛΕΞΗ**



ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟΥ. ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Κ.Π. Μαυραγάνη, Χ.Μ. Μουτσόπουλος

Τμήμα Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ), το πρότυπο των αυτοανόσων συστηματικών νοσημάτων, θεωρούνταν για χρόνια το κλασικό μοντέλο νοσήματος από ανοσοσυμπλέγματα. Νεώτερα όμως δεδομένα εμπλέκουν τη δυσλειτουργία τόσο του χυμικού όσο και του κυτταρικού σκέλους της ανοσολογικής απάντησης στην παθογένεια του. Χαρακτηρίζεται από πολυμορφία και ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων, προσβολή πολλών οργάνων και ποικίλη κλινική πορεία, από ήπια μέχρι πολύ βαριά, όπου διακυβεύεται η λειτουργία ζωτικών οργάνων, όπως ο νεφρός^[1].

Τα τελευταία χρόνια αναγνωρίζονται νέες κλινικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ, όπως αυτές που προκύπτουν από το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Η νεφρική προσβολή στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από διάμεση σωληναριακή ή σπειραματική βλάβη οφειλόμενη σε απόφραξη μεγάλου, μεσαίου ή μικρού μεγέθους αγγείων^[2]. Σε μελέτη του Βλαχογιαννόπουλου και συνεργατών^[3] μελετήθηκε η νεφρική προσβολή 248 ασθενών με θετικό τίτλο αντισωμάτων κατά καρδιολιπίνης με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και ΣΕΛ. Το 40% των ασθενών είχαν κλινικές ενδείξεις νεφρικής προσβολής, και το 79% αυτών υποβλήθηκε σε νεφρική βιοψία. Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο εμφάνισαν υπέρταση (59%), σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς το σύνδρομο. Αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης, πρωτεϊνουρία και αιματουρία με ή χωρίς την παρουσία κυλίνδρων ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Ανάλυση των νεφρικών βιοψιών έδειξε ότι το κυριότερο χαρακτηριστικό παθολογοανατομικό εύρημα στους ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο συγκριτικά με τους μάρτυρες ήταν η υπερπλασία του έσω χιτώνα (64% vs 19%, p<0.001). Συχνά επίσης ευρήματα αποτελούσαν η παρουσία θρόμβων και η ατροφία των νεφρικών σωληναρίων. Τα ευρήματα της βιοψίας νεφρού είναι γνώμονας για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών: α. όταν είναι συμβατά με νεφρίτιδα του λύκου (ταξινόμηση κατά WHO) ακολουθείται η κλασική θεραπεία με ενδοφλέβιες ώσεις κυκλοφωσφαμίδης σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή^[4]. β. όταν κυριαρχεί η παρουσία θρόμβων ή/και η υπερπλασία του έσω χιτώνα των αγγείων, τότε ο ασθενής θα πρέπει να υποβλήθει σε εφ' όρου ζωής από του στόματος αντιπηκτική αγωγή.

Η προσβολή του νεφρού αποτελεί θεραπευτική πρόκληση για όσους ασχολούνται με το ΣΕΛ, αφού η έγκαιρη παρέμβαση μπορεί να αλλάξει δραματικά την πορεία της νόσου. Στη

δεκαετία του 1970, η θνητότητα ασθενών με ΣΕΛ λόγω νεφρικής προσβολής ανερχόταν σε 67%^[1]. Στη δεκαετία του 1990, μετά την εισαγωγή της κυκλοφωσφαμίδης στη θεραπευτική φάρετρα της νεφρίτιδας του λύκου, η νεφρική προσβολή δεν επηρεάζει πια την επιβίωση των ασθενών αυτών^[5]. Σε πρόσφατη μελέτη τονίζεται ο ρόλος του συνδυασμού ώσεων κυκλοφωσφαμίδης και μεθυλπρεδνιζολόνης στη βελτίωση της έκβασης της νεφρίτιδας του λύκου^[4]. Παρόλα αυτά, η τοξικότητα από τη μακροχρόνια χρήση της κυκλοφωσφαμίδης και των κορτικοστεροειδών, οι υποτροπές της νόσου υπό ή μετά από θεραπεία καθιστούν επιτακτική την ανάγκη για την ανεύρεση εναλλακτικών θεραπευτικών λύσεων.

Σε μελέτη του Ιωαννίδη και συνεργατών^[6] έγινε προσπάθεια καθορισμού των μακροχρόνιων ποσοστών ύφεσης, των προγνωστικών παραγόντων υποτροπής, και δεύτερης ύφεσης μετά από υποτροπή μετά από κλασική θεραπεία με ενδοφλέβιες ώσεις κυκλοφωσφαμίδης. Ο μέσος χρόνος από την έναρξη της θεραπείας μέχρι την ύφεση ήταν 10 μήνες, ενώ το 22% των ασθενών δεν ετέθη σε ύφεση ύστερα από δύο χρόνια από την έναρξη της θεραπείας. Ο μέσος χρόνος υποτροπής ήταν 79 μήνες και ο μέσος χρόνος ύφεσης μετά από υποτροπή 32 μήνες. Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες ύφεσης ανεδείχθησαν η καθυστέρηση άνω των τριών μηνών από τη διάγνωση και η παρουσία πρωτεϊνουρίας άνω του 1 gr από την κλινική διάγνωση, ενώ προγνωστικοί παράγοντες υποτροπής η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) κατά την έναρξη της νόσου, το χρονικό διάστημα μέχρι την ύφεση και η παρουσία σπειραματονεφρίτιδας τύπου IV, με βάση την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO). Τέλος, παράγοντες που επιμυκνούν το χρόνο ύφεσης μετά από υποτροπή αποτελούν η απουσία χρονιότητας στη βιοψία νεφρού και ο χρόνος που μεσολαμβάνει από την πρώτη ύφεση μέχρι την υποτροπή.

Η μέχρι σήμερα αποδεκτή θεραπεία για την αντιμετώπιση της νεφρίτιδας του λύκου αποτελεί η χορήγηση ενδοφλέβιων ώσεων κυκλοφωσφαμίδης, με κλασικές παρενέργειες τη μυελοτοξικότητα, την αιμορραγική κυστίτιδα και τη δευτεροπαθή αμνηρόρροια. Σε πρόσφατη μελέτη του Κατσιφή και συνεργατών^[7] έγινε προσπάθεια α. ανίχνευσης προγνωστικών παραγόντων ωθητικής ανεπάρκειας ασθενών με ΣΕΛ μετά από ενδοφλέβιες ώσεις κυκλοφωσφαμίδης και β. καθορισμού της συνολικής δόσης της κυκλοφωσφαμίδης, που οδηγεί σε εμμένουσα αμνηρόρροια στο 50% (D50) και 90% (D90) των ασθενών αυτών. Βρέθηκε ότι η ηλικία είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξη δευτεροπαθούς αμνηρόρροιας. Σε σύνολο 23 γυναικών άνω των 32 ετών, οι 16 (69.5%) ανέπτυξαν εμμένουσα αμνηρόρροια διάρκειας άνω των 12 μηνών. Αντίθετα, σε γυναίκες κάτω των 32 ετών, το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 11.3%. Σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, οι κυριότεροι δυσμενείς παράγοντες ωθητικής ανεπάρκειας ανεδείχθησαν η παρουσία των αντιRo/SSA και αντί-U1RNP αντισωμάτων, και η διάρκεια της νόσους τους από ΣΕΛ.

Οι παρατηρούμενοι περιορισμοί από τη χορήγηση των θεραπευτικών σχημάτων με ενδοφλέβιες ώσεις κυκλοφωσφαμίδης λόγω της ανεπάρκειας διατήρησης μακροχρόνου ύφεσης της νόσου και των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση τους οδήγησε σε ανάγκη αναζήτησης νέων θεραπευτικών λύσεων. Σε δύο μελέτες του τμήματός μας, η χορήγηση

ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης^[8] και μικοφενολικού οξέος^[9] φάνηκε ότι πιθανά είναι αποτελεσματικές και σχετικά ασφαλείς εναλλακτικές θεραπευτικές λύσεις σε περιπτώσεις αποτυχίας ή ανάπτυξης παρενεργειών από τη χρήση της κυκλοφωσφαμίδης.

Συγκεκριμένα, 14 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβιες ώσεις κυκλοφωσφαμίδης (1g/m²) και πρεδνιζολόνης (0,5 mg/KgB) τυχαιοποιήθηκαν ως εξής: 5 έλαβαν ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη 400 mg/KgB για 18 μήνες και 9 κυκλοφωσφαμίδα ανά δίμηνο, για έξι μήνες και στη συνέχεια ανά τρίμηνο για τους επόμενους 12 μήνες.

Όλοι οι ασθενείς, που συμμετείχαν στη μελέτη ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο της θεραπείας χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι μεταβολές στα επίπεδα της κρεατινίνης, της κάθαρσης της κρεατινίνης και της πρωτεϊνουρίας στις δύο ομάδες των ασθενών ήταν σε παρόμοια επίπεδα. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα από τη χρήση του mycophenolate mefotil (MMF) (ημερήσια δόση 2 gr) σε συνδυασμό με στεροειδή, σε ασθενείς με διάχυτη υπερπλαστική αλλοίωση και με μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα του λύκου. Οι ενδείξεις χορήγησής του ήταν αποτυχία (15%), ή τοξικότητα (60%) από τη χρήση της κυκλοφωσφαμίδης σε 15 ασθενείς, ενώ σε πέντε ασθενείς αποτελούσε το φάρμακο πρώτης εκλογής. Δύο ασθενείς ανέπτυξαν γαστρεντερικές διαταραχές, γεγονός που οδήγησε σε μείωση της δόσης του MMF σε 1.5 gr στον ένα ασθενή και παροδική διακοπή στον άλλο. Θεραπευτική αποτυχία παρατηρήθηκε στο 20% των ασθενών (όλοι με μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα του λύκου) και μερική ύφεση σε άλλο 20%, ενώ το 60% οδηγήθηκε σε πλήρη ύφεση. Ο βαθμός της πρωτεϊνουρίας και τα επίπεδα της κρεατινίνης μειώθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στην ομάδα III/IV, αλλά όχι στην ομάδα V. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, φαίνεται πως η χορήγηση του MMF είναι ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία στις υπερπλαστικές μορφές της νεφρίτιδας του λύκου, σε περιπτώσεις τοξικότητας ή αποτυχίας από τη χρήση της κυκλοφωσφαμίδης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cameron J. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 4132-434.
2. Tektonidou MG, Ioannidis JPA, Boki KA, ET AL. Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid syndrome. *Q J Med* 2000; 93:523-530.
3. Vlachoyiannopoulos PG, Kanellopoulos P, Tektonidou M. et al. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:60-62.
4. Illei GG, Austin HA, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001; 135:248-57.
5. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314:614-619.
6. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME, et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int* 2000; 57:258-6.
7. Ioannidis JP, Katsifis GE, Tzioufas AG, et al. Parameters modulating the risk of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002 In press.
8. Boletis, Ioannidis JPA, Boki KA, et al. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet*, 1999; 354:569-560.
9. Boletis JN, Capitsinou PP, Boki KA, et al. Lupus nephritis: Treatment with mycophenolate mefotil. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20; 267.

ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ



ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕΝΗ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Γ.Δ. Κήτας και Δ. Καρόκνς

Department of Rheumatology, Dudley Group of Hospitals NHS Trust (Teaching) and Division of Immunity and Infection, University of Birmingham, UK

Εισαγωγή

Η Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι η πιο συχνή φλεγμονώδης πάθηση του μυοσκελετικού, με παγκόσμια διασπορά και συχνότητα που ποικίλλει μεταξύ 0,5% και 2%. Η πιο πρόσφατη εκτίμηση για το Ηνωμένο Βασίλειο είναι περίπου 0,8%. Η αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη, και έτσι παραμένει «ανίατη», με χρόνια πορεία. Η ΡΑ προσβάλλει κυρίως τις αρθρώσεις, όπου η επίμονη χρονίζουσα φλεγμονή προκαλεί προοδευτική καταστροφή, παραμόρφωση και αυξανόμενη αναπηρία. Οι προσπάθειες της επιστημονικής κοινότητας έχουν εστιαστεί κυρίως στον έλεγχο των συμπτωμάτων, την επιβράδυνση της οστικής καταστροφής, τη βελτίωση της λειτουργικότητας και την ελάττωση της αναπηρίας.

Η ΡΑ επίσης σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα και ελαττωμένο προσδόκιμο επιβίωσης. Για την βαριά ΡΑ, τα μεγέθη αυτά είναι συγκρίσιμα με αυτά της ισχαιμικής καρδιοπάθειας 3 αγγείων, και μερικών τύπων λεμφώματος^[1,2]. Είναι αρκετά ανησυχητικό ότι η θνησιμότητα στη ΡΑ δεν έχει βελτιωθεί κατά τις τελευταίες δεκαετίες^[3], μια περίοδο κατά την οποία έχει σημειωθεί εντυπωσιακή βελτίωση στη θνησιμότητα του γενικού πληθυσμού από άλλες αιτίες. Οι αιτίες της θνησιμότητας στη ΡΑ ποικίλλουν από λοιμώξεις έως γαστρεντερικές και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές. Παρ' όλα αυτά, όπως και στο γενικό πληθυσμό, η κύρια μονήρης αιτία θανάτου είναι η καρδιαγγειακή νόσος. Παρακάτω θα συζητήσουμε το μέγεθος και τη σπουδαιότητα του προβλήματος, και το ρόλο της ισχαιμικής καρδιοπάθειας σαν κύρια αιτία θανάτου στη ΡΑ. Παρουσιάζουμε επίσης δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η ισχαιμική καρδιοπάθεια στη ΡΑ ίσως είναι πιο συχνή και πιο σοβαρή εξαιτίας επιταχυνόμενης αθηροσκληρωτικής στεφανιαίας νόσου (ΣΝ). Συζητούμε επίσης τη σημασία των παραγόντων κινδύνου για την ισχαιμική καρδιοπάθεια, και μερικές από τις προκλήσεις που αντιμετωπίζει η ρευματολογική κοινότητα.

Καρδιαγγειακή θνησιμότητα στη ΡΑ

Η καρδιαγγειακή νόσος ευθύνεται συνολικά για ποσοστό ως 55% των θανάτων στη ΡΑ. Τα τελευταία 30-40 χρόνια έχουν δημοσιευτεί περίπου 20 μελέτες πάνω στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα στη ΡΑ. Η πλειονότητα αυτών υποστηρίζει ότι η καρδιαγγειακή θνησιμότητα

είναι αυξημένη στη ΡΑ, με κίνδυνο θνησιμότητας (standardised mortality ratio) από 1,13 έως 5,25. Αυξημένος αριθμός καρδιαγγειακών θανάτων είναι η κύρια αιτία της αυξημένης συνολικής θνησιμότητας στη ΡΑ. Μόνο ελάχιστες μελέτες δεν βρήκαν αυξημένο αριθμό καρδιαγγειακών θανάτων στη ΡΑ^[4,5]. Αυτό πιθανώς οφείλεται στην χρήση πληθυσμών ασθενών με πρώιμη αρθρίτιδα και όχι κλασσική εγκατεστημένη ΡΑ, καθώς και ασθενών με ηπιότερη νόσο^[6]. Η πιο πρόσφατη ανάλυση σε ένα δείγμα ασθενών με φλεγμονώδη πολυαρθρίτιδα στη δεκαετία του 1990 στο Ηνωμένο Βασίλειο υποστηρίζει ότι γυναίκες ασθενείς που είναι οροθετικές για ρευματοειδή παράγοντα στην έναρξη της νόσου, έχουν διπλάσια καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου^[7]. Προφανώς, τα αποτελέσματα έχουν πολύ μεγάλο εύρος, δείχνοντας οτιδήποτε μεταξύ μηδενικού και 5πλάσιου αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακής θνησιμότητας στη ΡΑ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Αυτές οι διαφορές μπορεί να οφείλονται σε διάφορους παράγοντες, όπως: διαφορετική σχεδίαση των μελετών, ποικίλη προδιάθεση σε καρδιαγγειακή νόσο οφειλόμενη σε γενετικούς, γεωγραφικούς, κοινωνικο-οικονομικούς ή διαιτητικούς (για να αναφέρουμε μόνο μερικούς) παράγοντες μεταξύ των πληθυσμών που μελετήθηκαν, διαφορετικά συστήματα περίθαλψης, και διαφορετικές πρακτικές αντιμετώπισης τόσο της ΡΑ όσο και της καρδιαγγειακής νόσου. Προς το παρόν, οι περισσότεροι ειδικοί δέχονται ότι η καρδιαγγειακή θνησιμότητα είναι αυξημένη στη ΡΑ και οι πιθανές αιτίες του προβλήματος προσελκύουν όλο και μεγαλύτερη προσοχή.

Ποιά καρδιαγγειακή παθολογία προκαλεί το θάνατο στη ΡΑ?

Συνολικά, οι καρδιαγγειακές διαταραχές ευθύνονται για σημαντικό ποσοστό συννοσηρότητας στη ΡΑ^[8]. Η ρευματική καρδιοπάθεια (περι-, ενδο- και μυοκαρδίτιδα) δεν είναι συχνά εμφανής κλινικά, αλλά ανευρίσκεται σε περίπου 40% των ασθενών με ΡΑ, σαν υπερηχοκαρδιογραφικό ή νεκροτομικό εύρημα. Όμως, προκαλεί αιμοδυναμική διαταραχή πολύ σπάνια, και έτσι δεν υπολογίζεται ως πιθανή ή συχνή αιτία αυξημένης καρδιαγγειακής θνησιμότητας στη ΡΑ^[9]. Η ομάδα μας, και άλλοι, έχουμε βρει ότι περίπου 1/3 τυχαίων ασθενών με ΡΑ που παρακολουθούνται από δευτεροβάθμια ρευματολογικά τμήματα, έχουν γνωστό καρδιαγγειακό ιστορικό (συμπεριλαμβανομένων καρδιακού εμφράγματος (ΕΜ), στηθάγχης, υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας, εγκεφαλικής ή περιφερικής αγγειοπάθειας). Πάνω από τους μισούς από τους υπόλοιπους ασθενείς έχουν συστολική ΑΠ >140 mmHg, ενώ οι ασθενείς με ΡΑ γενικά έχουν ψηλότερη διαστολική ΑΠ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό^[10]. Η υπέρταση είναι ένας από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για ισχαιμική καρδιοπάθεια. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η επίπτωση και ο επιπολασμός ισχαιμικών καρδιακών συμβαμάτων όπως ΕΜ, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή και θάνατος από στεφανιαίο επεισόδιο, είναι αυξημένα στη ΡΑ σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου^[4,5]. Μη σταθής ισχαιμική καρδιοπάθεια, που ανιχνεύεται με τη χρήση SPECT scans μυοκαρδιακής

διάχυσης μετά από φαρμακευτική κόπωση, έχει επίσης βρεθεί σε διπλάσια συχνότητα σε ασθενείς με PA (50%) από ότι σε συγκρίσιμο πληθυσμό ελέγχου με οστεοαρθρίτιδα (27%). Στη μελέτη αυτή, περίπου οι μισοί από τους ασθενείς με PA που βρέθηκαν να έχουν ισχαιμική καρδιοπάθεια, είχαν κλινικά σιωπηλή νόσο^[11]. Υψηλή συχνότητα σιωπηλής ισχαιμίας στη PA έχει επίσης καταδειχθεί με τη χρήση 24ωρου Holter^[12]. Επιπρόσθετα, ασθενείς με PA που εισάγονται στη στεφανιαία μονάδα με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, είναι πιο πιθανό να υποστούν νέο παρόμοιο επεισόδιο ή να καταλήξουν, από ό,τι παρόμοιοι ασθενείς χωρίς PA^[13]. Έτσι, τα δεδομένα δείχνουν ότι: α) η πιο σημαντική αιτία καρδιαγγειακής θνησιμότητας στη PA είναι η ισχαιμική καρδιοπάθεια παρά άλλες καρδιακές διαταραχές, β) η ισχαιμική καρδιοπάθεια είναι πιο συχνή και πιο πιθανό να οδηγήσει σε θάνατο (δηλ. πιο σοβαρή) από ό,τι στο γενικό πληθυσμό, γ) η ισχαιμική καρδιοπάθεια μπορεί να είναι σιωπηλή και δύσκολο να ανιχνευθεί σε ασθενείς με PA. Αυτό εγείρει δύο σημαντικά ζητήματα: 1) Πρέπει να ξέρουμε τι προκαλεί την αυξημένη και ίσως πιο πρώιμη ανάπτυξη της ισχαιμικής καρδιοπάθειας στη PA. Αυτό θα διευκολύνει την ανάπτυξη προληπτικών στρατηγικών σ'αυτόν τον πληθυσμό υψηλού κινδύνου. 2) Αφού μεγάλο ποσοστό ισχαιμικής καρδιοπάθειας στη PA δείχνει να είναι κλινικά σιωπηλή, ίσως χρειάζεται να αναπτύξουμε πρωτόκολλα διερεύνησης και αντιμετώπισης ειδικά για τον πληθυσμό των ασθενών αυτών.

Ισχαιμική καρδιοπάθεια στη PA:

Αποτέλεσμα επιταχυνόμενης αθηροσκλήρωσης;

Η συνθέστερη αιτία ισχαιμικής καρδιοπάθειας στο γενικό πληθυσμό είναι η ανάπτυξη αθηροθρομβωτικής νόσου στη στεφανιαία κυκλοφορία, δηλ. η ισχαιμική καρδιοπάθεια. Όλες οι παρατηρήσεις που έχουν γίνει όσον αφορά τη συχνότητα και το αποτέλεσμα της ισχαιμικής καρδιοπάθειας στη PA, θα μπορούσαν να εξηγηθούν με βάση την υπόθεση ότι στη PA –σε σχέση με το γενικό πληθυσμό– επιταχύνεται η δημιουργία στεφανιαίων αθηροσκληρωτικών πλάκων (προκαλώντας υψηλότερη επίπτωση «σταθερής» ισχαιμικής καρδιοπάθειας), οι οποίες είναι επίσης είναι πιο εύκολο να ραγούν (προκαλώντας περισσότερα πρωτογενή και υποτροπιάζοντα οξεία στεφανιαία επεισόδια). Υπάρχουν ενδείξεις γι αυτό; Μια μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της πρώιμης αθηροσκλήρωσης, και την παρακολούθηση της προόδου της, είναι η μέτρηση του πάχους του έσω ελαστικού χιτώνα των καρωτίδων, με υπερηχογράφο υψηλής ευκρίνειας. Με τη χρήση της μεθόδου αυτής, έχουν συγκεντρωθεί δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η αθηροσκλήρωση επισυμβαίνει νωρίτερα σε ασθενείς με PA, σε σχέση με πληθυσμό ελέγχου παρόμοιας ηλικίας και φύλου^[14]. Αν και η μέθοδος αυτή δεν μπορεί να αξιολογήσει τη στεφανιαία κυκλοφορία, το μέγεθος του έσω ελαστικού χιτώνα των καρωτίδων είναι ένας προγνωστικός δείκτης για μελλοντικά αγγειακά επεισόδια στο γενικό

πληθυσμό. Νεότερη τεχνολογία, όπως για παράδειγμα η υπολογιστική τομογραφία με τη χρήση ακτίνας ηλεκτρονίων (Electron Beam Computed Tomography, EBCT), μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξέταση και αξιολόγηση της στεφανιαίας επασβέστωσης απευθείας. Η EBCT έχει πρόσφατα εφαρμοστεί σε γυναίκες ασθενείς με PA και επιβεβαίωσε την παρουσία στεφανιαίας επασβέστωσης, η έκταση της οποίας σχετιζόταν με τους κλασσικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, αλλά και με το βαθμό (φορτίο) της φλεγμονής^[15]. Όμως η μελέτη αυτή δεν ήταν ελεγχόμενη και δεν έδωσε ενδείξεις επιταχυνόμενης ή πιο σοβαρής στεφανιαίας αθηροσκληρωτικής νόσου σε ασθενείς με PA σε σχέση με πληθυσμό ελέγχου. Όσον αφορά την πιθανή αυξημένη αστάθεια των στεφανιαίων αθηροσκληρωτικών πλάκων στη PA, οι ενδείξεις είναι πολύ έμμεσες. Ασθενείς με στηθάγχη από το γενικό πληθυσμό, έχουν ένα συγκεκριμένο πληθυσμό T κυττάρων (CD4+CD28-), που παρατηρήθηκε πρώτη φορά σε ασθενείς με PA, και ειδικά αυτούς με αγγείτιδα^[16]. Παρόλα αυτά, υπάρχουν 2 κατευθύνσεις ενδείξεων που υποστηρίζουν ότι τα πράγματα ίσως είναι κάπως έτσι. Αυτές περιλαμβάνουν: α) το γεγονός ότι η χρόνια φλεγμονή είναι ένας μείζων παθογενετικός μηχανισμός στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης, και β) την παρουσία ενός πολύ επιβαρυντικού προφίλ κλασσικών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στη PA.

Φλεγμονή και αθηροσκλήρωση στη PA

Η χρόνια φλεγμονή θεωρείται σήμερα ένας από τους κυριότερους μηχανισμούς που ευθύνονται για τη δημιουργία και ρήξη των αθηρωματικών πλάκων. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει καθαρά ότι οι ορολογικοί δείκτες της συστηματικής φλεγμονής, όπως η CRP, είναι καλοί προγνωστικοί δείκτες για καρδιαγγειακά επεισόδια (πχ. ΕΜ ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) στο γενικό πληθυσμό, ανεξάρτητα αν προϋπάρχει καρδιαγγειακή νόσος ή όχι. Τα επίπεδα της CRP που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες αυτές είναι γενικά μέσα στα φυσιολογικά όρια και απαιτούν πολύ ευαίσθητες μεθόδους για να μετρηθούν επακριβώς^[17]. Ο σημαντικός ρόλος της φλεγμονής στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης υποστηρίζεται περαιτέρω από μελέτες σε πειραματικά μοντέλα, ανοσο-ιστοχημικές και ορολογικές μελέτες. Στην πραγματικότητα, η κυτταρική διήθηση, τα φαινόμενα προσκόλλησης, το περιβάλλον των κυτταροκινών, και η ιστική καταστροφή μέσω ελευθέρων ριζών ή ενζύμων αποδόμησης, που φαίνεται να παίρνουν μέρος στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης, είναι παρόμοια με τους μηχανισμούς που πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνοι για τη χρόνια υμενίτιδα και οστική καταστροφή στη ρευματοειδή αρθρωση^[5,16,18,19]. Φαίνεται λογικό ότι το υψηλό επίπεδο συστηματικής φλεγμονής που σχετίζεται με τη PA, μπορεί να είναι υπεύθυνο για την εμφάνιση επιταχυνόμενης ή πιο σοβαρής στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με PA, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ειδικά στη PA, το υψηλότερο φλεγμονώδες φορτίο φαίνεται να σχετίζεται με

χειρότερα αποτελέσματα όπως καρδιαγγειακά επεισόδια και καρδιαγγειακή ή συνολική θνησιμότητα^[4,5]. Αντίθετα, ο αποτελεσματικός έλεγχος της φλεγμονής με τη χρήση των τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων (DMARDs), εμφανίζεται να επιφέρει βελτίωση της επιβίωσης, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις δεν είναι εμφανές αν αυτό οφείλεται σε καλύτερα καρδιαγγειακά αποτελέσματα^[4,5]. Στην παρούσα φάση, η πιο άμεση ένδειξη ότι το φλεγμονώδες φορτίο στη PA (και σε ένταση και σε διάρκεια) σχετίζεται με στεφανιαία και αορτική αθηροσκλήρωση, προέρχεται από την πρόσφατη μελέτη με τη χρήση EBCT που αναφέρθηκε προηγουμένως. Αυτή έδειξε ότι αυτοί οι παράγοντες, μαζί με μερικούς κλασσικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, είναι ιδιαίτερα σημαντικοί σε προεμνηνοπαυσιακές ασθενείς με PA. Οι κλασσικοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου ήταν πιο σημαντικοί στη μετεμνηνοπαυσιακή ομάδα^[15]. Θα περίμενε λοιπόν κανείς, ότι οι παραδοσιακοί στόχοι του ρευματολόγου, να ελέγξει τα φλεγμονώδη συμπτώματα, να επιβραδύνει την αρθρική καταστροφή και να βελτιώσει τη λειτουργικότητα του/της ασθενούς (δηλαδή, συνολικά, να ελέγξει τη νόσο), θα έπρεπε –αν επιτυχάνονταν– να έχουν ένα παρόμοιο επιθημητό αποτέλεσμα και στους τομείς της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Αυτό παραμένει ασαφές. Σ' αυτή τη βάση, η απουσία σαφούς ελάττωσης της θνητότητας στη PA κατά τις τελευταίες 3 δεκαετίες, παρά τις σημαντικές αλλαγές στη θεραπευτική προσέγγιση (π.χ. πιο γρήγορη και επιθετική χρήση των DMARDs), είναι αιτία προβληματισμού και απαιτεί εξήγηση. Πιθανές αιτίες είναι: α) Ότι οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου δεν έχουν λάβει την προσοχή που επιβάλλεται, και β) ότι η θεραπεία της PA

επηρεάζει αντίδρομα τους παράγοντες αυτούς και κατα συνέπεια το αγγειακό δέντρο. Ο κατάλληλος είναι μακρύς, και θα συζητήσουμε μερικά παραδείγματα.

Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου στη PA

Μελέτες στο γενικό πληθυσμό έχουν προσδιορίσει κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Οι κυριότεροι μεταβλητοί παράγοντες είναι το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, υψηλή ολική ή LDL χοληστερόλη και χαμηλή HDL χοληστερόλη. Υπάρχουν επίσης σημαντικοί μη-μεταβλητοί παράγοντες όπως το φύλο και η ηλικία. Σε συνδυασμό, οι κλασσικοί αυτοί παράγοντες ευθύνονται για το 1/2 του συνολικού αριθμού καρδιαγγειακών επεισοδίων στο γενικό πληθυσμό. Για το υπόλοιπο 1/2 ίσως ευθύνονται «νεότεροι», πρόσφατα περιγραφέντες παράγοντες κινδύνου, όπως η συστηματική φλεγμονή που αναφέρθηκε παραπάνω, προθρομβωτικοί παράγοντες και η υπερομοκυτταραιμία, για να αναφέρουμε μόνο μερικούς.

Όπως αναφέρθηκε ήδη, και η συστολική και η διαστολική υπέρταση είναι συχνές στη PA. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), που χρησιμοποιούνται ευρέως στην PA,

μπορεί να προκαλέσουν κλινικά σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία^[20]. Ακόμα και μικρή αύξηση της τάξης των 5-6 mmHg μπορεί να επιφέρει σημαντική αύξηση του κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών αγγειακών επεισοδίων. Παρόμοια προβλήματα μπορεί να προκληθούν και με τη χρήση των νεότερων εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2)^[21], καθώς και η COX-1 και η COX-2 επιδρούν στη νεφρική λειτουργία. Η υπέρταση είναι επίσης μια σαφώς αναγνωρισμένη ανεπιθύμητη ενέργεια της συστηματικής χορήγησης κορτικοστεροειδών, αλλά και κάποιων DMARDs, όπως η κυκλοσπορίνη και η λεφλουνομίδη.

Η δυσλιπιδαιμία έχει επίσης σαφώς καταγραφεί στη PA και φαίνεται να σχετίζεται με την αντίδραση οξείας φάσης^[4,5,22]. Στο γενικό πληθυσμό, υψηλή ολική ή LDL χοληστερόλη, χαμηλή HDL χοληστερόλη και λόγος ολικής/HDL χοληστερόλης >5, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για αγγειακά επεισόδια. Όταν η PA είναι ενεργός, η ολική ή η HDL χοληστερόλη έχουν βρεθεί είτε αυξημένες είτε ελαττωμένες, αλλά η HDL έχει επανειλημμένα βρεθεί χαμηλή, οδηγώντας έτσι σε ανεπιθύμητα υψηλό λόγο ολικής/HDL χοληστερόλης. Ο έλεγχος της ενεργότητας της νόσου με διάφορα DMARDs μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων όλων των λιπιδίων, δεν είναι όμως ξεκάθαρο αν θα βελτιώσει το λόγο ολικής/HDL χοληστερόλης. Η μόνη εξαίρεση φαίνεται να είναι τα ανθελινοστατικά, που έχουν αναφερθεί ότι χαμηλώνουν την ολική και τη LDL χοληστερόλη και αυξάνουν τη HDL χοληστερόλη, δημιουργώντας έτσι ένα ευνοϊκό λιπιδαιμικό προφίλ^[5]. Η ομοκυτταραιμία είναι ένας προσφάτως περιγραφείς ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη δημιουργία καρδιαγγειακής νόσου στο γενικό πληθυσμό. Τα επίπεδα της ομοκυτταίνης έχουν βρεθεί αυξημένα σε ασθενείς με PA, ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη και/ή σουλφασαλαζίνη, πιθανώς λόγω της επίδρασης των φαρμάκων αυτών στο μεταβολισμό του φολικού οξέος. Προς το παρόν, είναι ασαφές αν αυτό έχει κάποια σημασία στο θέμα του καρδιαγγειακού κινδύνου. Μια μελέτη έχει δείξει σημαντική αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας σε ασθενείς με PA και προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο οι οποίοι πήραν μεθοτρεξάτη, σε σύγκριση με άλλα DMARDs^[23]. Αντίθετα, μια άλλη μελέτη έδειξε σημαντικά μειωμένη καρδιαγγειακή θνητότητα σε ασθενείς με PA που λάμβαναν μεθοτρεξάτη, και στους οποίους δεν είχε ληφθεί υπόψη η κατάσταση του καρδιαγγειακού^[24]. Η φλεγμονή στη PA μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στα επίπεδα διαφόρων παραγόντων της θρόμβωσης, όπως π.χ. του ινωδογόνου, και αυτό μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στο συνολικό αποτέλεσμα της αθηροθρομβωτικής καρδιαγγειακής νόσου. Αρκετά από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα στη PA μπορεί να επηρεάσουν τους παράγοντες αυτούς. Τα ΜΣΑΦ πιστεύεται ευρέως ότι έχουν αντι-αιμοπεταλιακή δράση παρόμοια της ασπιρίνης, και αυτό μπορεί να είναι καρδιαγγειακά ωφέλιμο. Αυτό μπορεί να είναι αλήθεια για μερικά ΜΣΑΦ, όπως η ναπροξένη^[25]. Άλλα ΜΣΑΦ όμως (π.χ. Ιμπουπροφαίνη), έχουν

αναφερθεί ότι ανταγωνίζονται το αντι-αιμοπεταλιακό αποτέλεσμα της ασπιρίνης, ενώ άλλα (πχ. Δικλοφενάκη) όχι^[26]. Οι αναστολείς της COX-2 μπορεί να έχουν προθρομβωτικά αποτελέσματα από μόνοι τους^[27]. Δεν είναι ξεκάθαρο αν επηρεάζουν ή όχι τα αποτελέσματα της ασπιρίνης.

Προκλήσεις για τη ρευματολογική κοινότητα

Είναι ξεκάθαρο ότι η συνολική θνητότητα στη ΡΑ είναι ένα σημαντικό πρόβλημα και θα έπρεπε από μόνο του να είναι δείκτης της επιτυχίας ή της αποτυχίας των θεραπευτικών προσπαθειών μας. Ο έλεγχος της καρδιαγγειακής θνησιμότητας θα μπορούσε να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της συνολικής θνητότητας της ΡΑ. Αντιμετωπίζουμε πολλές προκλήσεις, οι οποίες αν ελπίσουμε θα αντιμετωπιστούν συστηματικά στα επόμενα λίγα χρόνια. Μερικές από αυτές είναι:

- Η ανάπτυξη και αξιολόγηση μεθόδων διάγνωσης της εγκατεστημένης ισχαιμικής καρδιοπάθειας στον πληθυσμό αυτό, λόγω της υψηλής συχνότητας κλινικά «σιωπηλής» ισχαιμικής καρδιοπάθειας, αλλά και της αδυναμίας χρήσης των συνήθων δοκιμασιών κόπωσης σε πολλούς από αυτούς τους ασθενείς.
- Η ανάπτυξη αλγορίθμων για την εκτίμηση των κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, που να βασίζονται όχι μόνο στους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου, αλλά και σε παράγοντες ειδικούς για τη νόσο, όπως πχ. το φλεγμονώδες φορτίο.
- Η απομόνωση και αναγνώριση της ξεχωριστής συνεισφοράς καθενός από αυτούς τους πολλαπλούς παράγοντες, έτσι ώστε να καθορίσουμε πιθανές παρεμβάσεις. Ιδιαίτερα, πρέπει να αναπτύξουμε θεραπευτικές προσεγγίσεις που να ελέγχουν τη φλεγμονή χωρίς να επιβαρύνουν τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου ή να επηρεάζουν το αγγειακό δένδρο.

Στο μεταξύ, ο ρευματολόγος πρέπει να υιοθετήσει μια λογική προσέγγιση με:

- Την απόδοση ιδιαίτερης προσοχής στην αναγνώριση και έλεγχο των κλασσικών παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου, σύμφωνα με τις εκάστοτε οδηγίες για το γενικό πληθυσμό και ομάδες υψηλού κινδύνου^[28].
- Την προσεκτική αξιολόγηση και συνεχή επανεκτίμηση της ανάγκης για συνεχή χρήση ΜΣΑΦ ή κοξιμπών σε κάθε ασθενή με ΡΑ ξεχωριστά, είτε έχει γνωστό καρδιαγγειακό ιστορικό είτε όχι.
- Τη διατήρηση υψηλού βαθμού υποψίας για καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με ΡΑ που παρουσιάζονται με νέα συμπτώματα (πχ. καρδιακό πόνο, δύσπνοια κλπ.), όσο άτυπα και αν είναι αυτά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pincus T, Callahan LF. Rheumatology function tests: grip strength, walking time, button test and questionnaires document predict longterm morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19:1051-7
2. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously: predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986; 13:841-5.
3. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol* 1999; 26:2529-33
4. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002; 14: 115-120
5. van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of Rheumatoid Arthritis? *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 862-73
6. Ward MM. Recent improvements in survival in patients with rheumatoid arthritis: better outcomes or different study designs? *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1467-9
7. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, et al. Increased mortality in seropositive patients during the early years of inflammatory polyarthritis [abstract]. *Rheumatology* 2001; 40(suppl 1): 71
8. Mikuls TR, Saag KG. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2001; 27: 283-303
9. Kitas GD, Banks MJ, Bacon PA. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med JRCPL* 2001; 1: 18-21
10. McEntegart A, Capell HA, Creran D, et al.: Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 640-4
11. Banks M, Flint J, Bacon PA, Kitas GD. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for ischaemic heart disease [abstract]. *Arthritis Rheum* 2000; 43 Suppl 9: S385
12. Wislowska M, Sypula S, Kowalick I. Echocardiographic findings, 24 hour electrocardiographic holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler-Rose titer and duration of disease. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 369-77
13. Banks MJ, Pace A, Kitas GD. Acute coronary syndromes present atypically and recur more frequently in rheumatoid arthritis than matched controls [abstract]. *Arthritis Rheum* 2001; 44(Suppl):S53
14. Jonsson SW, Backman C, Johnson O, Karp K et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2597-602
15. Kao A, Manzi S, Cunningham A et al. Atherosclerosis in RA women: Inflammatory risk factors for vascular calcification [abstract]. *Arthritis Rheum* 2002; 46 Suppl. 9: S512
16. Pasceri V, Yeh ETH. A tale of two diseases. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999; 100: 2124-26
17. Morrow DA, Ridker PM. C-reactive protein, inflammation and coronary risk. *Med Clin N Am* 2000; 84: 149-61
18. Kitas GD, Banks MJ, Bacon PA. Accelerated Atherosclerosis as a cause of cardiovascular death in RA. *Pathogenesis* 1998; 1 (2): 73-83
19. Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. *N Eng J Med* 2000; 343: 1179-82
20. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300
21. Simon LS, Smolen JS, Abramson SB et al. Controversies in COX-2 selective inhibition. *J Rheumatol* 2002; 29: 1501-10
22. Situnayake RD, Kitas GD. Dyslipidaemia and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 341-2
23. Landewe RBM, van den Borne BEEM, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet* 2000; 355: 1616-7
24. Choi HK, Herman MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1173-7
25. Watson DJ, Rhodes T, Cai B, Guess HA. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with Naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1105-10
26. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Eng J Med* 2001; 345: 1809-17.
27. Lipsky PE, Brookes P, Crofford L, et al.: Unresolved issues in the role of cyclooxygenase-2 in normal physiologic processes and disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 913-20
28. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. *Br Med J* 2000; 320: 705-8.



ΕΠΩΔΥΝΟΣ ΩΜΟΣ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ, ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Κωνσταντίνος Γεωργανάς

Ρευματολόγος

Ρευματολογικό Τμήμα 251 ΓΝ Αεροπορίας

Ο επώδυνος ώμος είναι ένα από τα συχνότερα συμπτώματα στην καθημερινή κλινική πράξη, ιδιαίτερα σε ασθενείς άνω των 40 ετών και συχνά προκαλεί σημαντική λειτουργική ανικανότητα. Σε νεώτερους ασθενείς είναι συχνό αποτέλεσμα αθλητικών κακώσεων. Η ωμαλγία τις περισσότερες φορές οφείλεται σε καταστάσεις που προσβάλλουν τους περιαρθρικούς ιστούς του ώμου, μπορεί όμως να αποτελεί αντανάκλαση άλλους από παθήσεις της ΑΜΣΣ (στην περίπτωση αυτή υπάρχει συνήθως άλλος και στην υπερωμοπλάτια περιοχή), του θώρακα (όγκοι κορυφής του πνεύμονα-Pancoast), της καρδιάς (στηθάγχη, Ο.Ε.Μ.), των χοληφόρων και του ήπατος, καθώς και από ερεθισμό του διαφράγματος, ή σύνδρομο θωρακικής εξόδου. Επίσης, το άλγος στον ώμο μπορεί να οφείλεται σε εντόπιση πολλαπλού μυελώματος ή οστικής μετάστασης σε οστά του ώμου (πχ νεοπλασμάτα πνεύμονα, μαστού, νεφρού, κτλ). Οι αρθρώσεις, οι θύλακοι, ή οι τένοντες του ώμου προσβάλλονται με άηλιτε άηλη συχνότητα από παθήσεις όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, οι οροαρνητικές αρθρίτιδες, η ουρική, ή άλλες κρυσταλλογενείς αρθρίτιδες, η ρευματική πολυμυαλγία, η οστεοαρθρίτιδα, η οστεονέκρωση και οι λοιμώδεις αρθρίτιδες. Επί υποψίας λοιμώδους αρθρίτιδας η άμεση διαγνωστική παρακέντηση είναι απαραίτητη για την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία.

Η γνώση της ανατομίας και της λειτουργίας του ώμου, μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς με ωμαλγία. Η γληνοβραχιόνια διάρθρωση καλύπτεται από τον αρθρικό θύλακο, πάνω από τον οποίο περνούν οι μύες και οι τένοντες του τενοντώδους καλύμματος των στροφών του ώμου (rotator cuff, πίνακας 1) που καταφύονται στα βραχιόνια ογκώματα. Στο χώρο μεταξύ αυτών και του ακρωμίου υπάρχει ο υπακρωμιακός θύλακος που επικοινωνεί με τον υποδελτοειδή θύλακο. Η οροφή του υπακρωμιακού χώρου σχηματίζεται από το ακρώμιο και τον ακρωμιοκορακοειδή σύνδεσμο. Ο δελτοειδής μύς καλύπτει επί τα εκτός τον ώμο και καταφύεται στο δελτοειδές φύμα, στη μεσότητα της διάφυσης του βραχιονίου. Ο τένοντας της μακράς κεφαλής του δικεφάλου βραχιονίου μύος εκφύεται από το υπεργλήνιο φύμα της ωμοπλάτης, περνά μέσα από τη γληνοβραχιόνια άρθρωση, εξέρχεται από την αύλακα του δικεφάλου (που σχηματίζεται μεταξύ του μείζονος και του ελάσσονος βραχιονίου ογκώματος) και φέρεται προς τα κάτω, όπου ενώνεται με την βραχεία κεφαλή του δικεφάλου. Το τένοντιο έλυτρο

του αποτελεί προέκταση του αρθρικού υμένα.

Ο ώμος έχει το μεγαλύτερο εύρος κινήσεων από όλες τις αρθρώσεις του σώματος, το οποίο επιτυγχάνεται με τη σύγχρονη κίνηση της γληνοβραχιόνιας, της ακρωμιοκλειδικής, της στερνοκλειδικής και της ωμοπλάτοθωρακικής άρθρωσης. Λόγω της χαλαρότητας του θυλάκου της γληνοβραχιόνιας άρθρωσης και της ανεπαρκούς συγκράτησης της κεφαλής του βραχιονίου από την ωμογλήνη, η σταθεροποίηση της κεφαλής του βραχιονίου στην ωμογλήνη επιτυγχάνεται σε μεγάλο βαθμό από τους συνδέσμους, τους μύες και τους τένοντες της περιοχής. Έτσι, η τάση του δελτοειδούς να προκαλέσει εξάρθρωμα κατά την απαγωγή του ώμου, αντισταθμίζεται από τους στροφείς, οι οποίοι σταθεροποιούν το βραχιόνιο στην ωμογλήνη, ενώ συνεχίζουν την απαγωγή. Μετά τις πρώτες 30ο, η απαγωγή συνεχίζεται με σταθερό ρυθμό 1:2 μεταξύ της κίνησης της ωμοπλάτης και αυτής του βραχιονίου οστού (ωμοπλάτοβραχιόνιος ρυθμός).

Στα πλαίσια μιας σύντομης γενικής εξέτασης του μυοσκελετικού συστήματος, η ικανότητα του ασθενούς να τοποθετήσει τα χέρια πίσω από το κεφάλι του, συμμετρικά, με τους αγκώνες στα πλάγια, σημαίνει ότι η λειτουργία της γληνοβραχιόνιας, της ακρωμιοκλειδικής και της στερνοκλειδικής άρθρωσης είναι φυσιολογική. Όμως, σε ασθενείς με συμπτώματα από τον ώμο πρέπει να γίνεται λεπτομερέστερη εξέταση, η οποία μπορεί να δώσει περισσότερες πληροφορίες για την προέλευση των ενόχλημάτων του ασθενούς. Με την επισκόπηση ελέγχεται η συμμετρία των ώμων και η ύπαρξη διόγκωσης, ερυθρότητας, ή μυικής ατροφίας. Στη συνέχεια γίνεται έλεγχος για την ανεύρεση ευαισθησίας στην πίεση σε μύες, τένοντες και ενθέςεις. Ευαισθησία στο πλάγιο άνω μέρος του ώμου παρατηρείται σε τενοντίτιδα του υπερακανθίου, ή του υπακρωμιακού θυλακίτιδα, ενώ ευαισθησία πάνω από την αύλακα του δικεφάλου παρατηρείται σε τενοντίτιδα της μακράς κεφαλής του δικεφάλου (η πίεση της αύλακας του δικεφάλου προκαλεί και φυσιολογικά ήπιο άλγος, γιαυτό πρέπει να γίνεται πάντα σύγκριση με την υγιή πλευρά). Σε αρθρίτιδα της ακρωμιοκλειδικής ανευρίσκεται ευαισθησία ακριβώς πάνω από αυτήν και προκαλείται άλγος κατά την έκταση του βραχίονα. Σε αστάθεια του ώμου, κατά την έλξη του βραχίονα προς τα κάτω, ενώ ο ασθενής έχει χαλαρώσει τους μύες του, σχηματίζεται ευρεία αύλακα μεταξύ της πλάγιας επιφάνειας του ακρωμίου και της κεφαλής του βραχιονίου (sulcus sign, συχνό σε νεαρούς αθλητές με ωμαλγία).

Η κλινική διάγνωση των περιαρθρικών παθήσεων του ώμου βασίζεται σε μια σειρά φυσικών δοκιμασιών, που έχουν σκοπό να αυξήσουν τη συμπίεση του τενοντώδους καλύμματος των στροφών από τα τοιχώματα του υπακρωμιακού χώρου, ή να εντοπίσουν τους πάσχοντες τένοντες, εξετάζοντας τις ενεργητικές κινήσεις στις οποίες εμπλέκονται, υπό αντίσταση. Μερικές από αυτές τις δοκιμασίες περιγράφονται παρακάτω.

Οι κινήσεις που επιτελεί ο ώμος είναι: κάμψη (180°), έκταση (60°), απαγωγή (180°), προσαγωγή, έσω και έξω στροφή (90°). Περιορισμός όλων των ενεργητικών κινήσεων παρατηρείται σε αρθρίτιδα της γληνοβραχιόνιας άρθρωσης και σε παγωμένο ώμο. Αντίθετα, περιορισμός της ενεργητικής κίνησης σε ένα επίπεδο, αλλά όχι στα υπόλοιπα, οφείλεται σε

Πίνακας 1. Κυριότεροι Μύες της Ωμικής Ζώνης

Mus	Νεύρωση	Κινήσεις που εκτελεί
Δελτοειδής	Μασχαλιαίο ν.	Απαγωγή 0°-90°
Υπερακάνθιος*	Υπερπλάτιο ν.	Απαγωγή >30°
Υπακάνθιος*	Υπερπλάτιο ν.	Έξω στροφή
Ελάσσων στρογγύλιος*	Μασχαλιαίο ν.	Έξω στροφή
Υποπλάσιος*	Υποπλάτιο ν.	Έσω στροφή

*Οι τένοντες των μυών αυτών αποτελούν το Τενοντώδες Κάλυμμα των Στροφέων του Ωμου (rotator cuff)

βλάβη νεύρου (πίνακας 1) ή, συχνότερα, σε τενοντίτιδα. Σε τενοντίτιδα του υπερακανθίου και σε υπακρωμιακή θυλακίτιδα το άλγος είναι εντονότερο κατά την απαγωγή από τις 60° ως τις 120° (επώδυνο τόξο), ενώ τυπικά δεν υπάρχει στις 0°- 45° και 120°-180° (σε ορισμένες οξείες περιπτώσεις βέβαια ο ασθενής δεν ανέχεται καμμία κίνηση). Σε τενοντίτιδα των υπακωνθίων το άλγος προκαλείται κατά την ενεργητική έξω στροφή. Στην τενοντίτιδα της μακράς κεφαλής του δικεφάλου παράγεται άλγος στην κάμψη του ώμου, ενώ ασκείται αντίσταση από τον εξετάζοντα στο υπτιασμένο αντιβράχιο (Speed's test), ή στο αντιβράχιο με τον αγκώνα σε κάμψη και έσω στροφή (Yergason test).

Στην περίπτωση ρήξης κάποιου τένοντα, υπάρχει αδυναμία εκτέλεσης της κίνησης που επιτελεί αυτός. Για να διευκρινιστεί αν η δυσκολία ή η αδυναμία εκτέλεσης μιας κίνησης οφείλεται σε ρήξη του τένοντα ή σε άλγος λόγω τενοντίτιδας, μπορεί να γίνει διαγνωστική έγχυση 1 ml τοπικού αναισθητικού στην περιοχή (π.χ. στον υπακρωμιακό θύλακο επί υποψίας τενοντίτιδας του υπερακάνθιου). Αν ο ασθενής πάσχει από τενοντίτιδα θα μπορέσει να εκτελέσει την κίνηση (απαγωγή) αφού ανακουφιστεί από το άλγος, ενώ αν υπάρχει ρήξη του τένοντα η αδυναμία θα παραμείνει και μετά την ύφεση του άλγους.

Εκτός από τις ενεργητικές κινήσεις πρέπει να ελέγχεται και το εύρος των παθητικών κινήσεων. Αν οι παθητικές κινήσεις είναι περιορισμένες στον ίδιο περίπου βαθμό με τις ενεργητικές, τότε μάλλον πρόκειται για παθολογική κατάσταση που αφορά τη γληνοβραχιόνια άρθρωση (αρθρίτιδα), ή τον αρθρικό θύλακο (παγωμένος ώμος). Αντίθετα, αν μια κίνηση εκτελείται παθητικά σε σημαντικά μεγαλύτερο εύρος από όσο μπορεί να εκτελεστεί ενεργητικά, τότε πρόκειται για πρόβλημα του τένοντα που εμπλέκεται στην κίνηση αυτή. Για τον έλεγχο της ύπαρξης υπακρωμιακής πρόσκρουσης γίνεται παθητική απαγωγή του βραχίονα από τον εξετάζοντα (ο οποίος σταθεροποιεί με το άλλο του χέρι τον ώμο για να μην ανασκωθεί). Η δοκιμασία είναι θετική αν προκληθεί άλγος κατά την απαγωγή (ήπιο σύνδρομο πρόσκρουσης στις 90°, μέτριο στις 60°-70°, σοβαρό στις 45°). Και αυτή και άλλες δοκιμασίες υπακρωμιακής πρόσκρουσης δεν είναι ειδικές (είναι θετικές και σε κάθε φλεγμονώδη πάθηση στον υπακρωμιακό χώρο). Οι περισσότερες παθήσεις των περιαρθρικών ιστών του ώμου συνυπάρχουν με κάποιο βαθμό υπακρωμιακής

πρόσκρουσης. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι, πολύ συχνά, σε έναν ασθενή με επώδυνο ώμο, πάσχουν ταυτόχρονα περισσότερα από ένα ανατομικά μέρη. Αν δεν υπάρχουν σημαντικά ευρήματα από την κλινική εξέταση του ώμου, τότε το άλγος μπορεί να προέρχεται από την ακρωμιοκλειδική, τον αυχένα, το θωρακικό κλωβό, ή το διάφραγμα.

Τενοντίτιδα του Τενοντώδους Καλύμματος των Στροφέων του Ωμου.

Το τενοντώδες κάλυμμα των στροφέων του ώμου αποτελείται από 4 τένοντες (του υπερακάνθιου, του υπακάνθιου, του ελάσσονος στρογγύλιου και του υποπλάτιου μυός) οι οποίοι καταφύονται στο μείζον και ελάσσον βραχιόνιο όγκωμα. Σημαντικότερος από αυτούς είναι ο υπερακάνθιος μύς. Η τενοντίτιδα των στροφέων, που είναι η συχνότερη παθολογική κατάσταση του ώμου, είναι φλεγμονή των τενόντων του υπερακάνθιου και/ή των υπακάνθιων μυών, στην περιοχή του υπακρωμιακού χώρου, ενώ συχνά φλεγμαίνει (συνήθως δευτεροπαθώς) και ο υπακρωμιακός θύλακος. Αυτός βρίσκεται πάνω από τους τένοντες των στροφέων και τους προστατεύει από τις πιέσεις που δέχονται από το ακρώμιο και το βραχιόνιο κατά την απαγωγή του ώμου. Διάφορες επαναλαμβανόμενες δραστηριότητες (παρατεταμένη εργασία με τα άνω άκρα ψηλά, σπρώξιμο, έλξη κτλ) προδιαθέτουν σε σύνδρομο πρόσκρουσης των τενόντων των στροφέων (προστριβή δηλαδή στα τοιχώματα του υπακρωμιακού χώρου), ισχαιμία και τενοντίτιδα. Σύνδρομο πρόσκρουσης μπορεί επίσης να προκληθεί από στένωση του υπακρωμιακού χώρου λόγω του σχήματος του ακρώμιο, οστεόφυτα του κάτω τμήματος της ακρωμιοκλειδικής, τραύμα ή φλεγμονή (πχ ΡΑ) στην περιοχή κτλ. Σε όλες τις περιπτώσεις τενοντίτιδας των στροφέων συνυπάρχει σύνδρομο πρόσκρουσης. Οι ασθενείς (συνήθως μεγαλύτεροι των 30 ετών) παραπονούνται για άλγος σε κινήσεις του ώμου, αλλά και στην ηρεμία και συχνά για νυχτερινό άλγος. Σε οξεία τενοντίτιδα, το άλγος εμφανίζεται ξαφνικά και μπορεί να είναι εντονότατο. Στις περιπτώσεις αυτές, που εμφανίζονται σε νεαρότερα σχετικά άτομα, συχνά βρίσκονται ασβετώσεις στην κατάφυση του υπερακάνθιου στις ακτινογραφίες του ώμου. Οι ασβετώσεις μπορεί να διαλυθούν με την πάροδο του χρόνου. Παρόμοιες ασβετώσεις βρίσκονται αρκετά συχνά και σε ασυμπτωματικούς ώμους. Σε χρόνια τενοντίτιδα οι ασθενείς παραπονούνται για χρόνια άλγος ή επαναλαμβανόμενα επεισόδια. Στην αντικειμενική εξέταση βρίσκεται ευαισθησία στην πίεση κάτω από το ακρώμιο, θετική δοκιμασία υπακρωμιακής πρόσκρουσης, άλγος στην υπό αντίσταση εκτέλεση απαγωγής (στο επώδυνο τόξο) και/ή έξω στροφής, ενώ το εύρος κινήσεων της γληνοβραχιόνιας άρθρωσης είναι φυσιολογικό, εφόσον δεν συνυπάρχει πρόβλημα και από αυτή.

Ρήξη του Τενοντώδους Καλύμματος των Στροφέων του Ωμου.

Μπορεί να συμβεί επί τραυματισμού, σε έδαφος εκφυλισμένου ή φυσιολογικού τένοντα (πτώση με τεντωμένο χέρι, ή άμεση κάκωση του ώμου, ή κάταγμα του βραχιονίου). Στις μισές περιπτώσεις όμως δεν έχει προηγηθεί κάκωση, αλλά οφείλεται σε σταδιακή εκφύλιση του τένοντα που καταλήγει σε μερική ή πλήρη ρήξη του. Οι ρήξεις κατατάσσονται σε μικρές

(< 1cm), μέτριες (1-3 cm), μεγάλες (3-5 cm) και μαζικές (> 5 cm). Κλινικά εκδηλώνονται με άλγος (ήπιο έως έντονο), νυχτερινό άλγος, αδυναμία απαγωγής (ήπια έως σημαντική), άλγος κατά την ενεργητική απαγωγή και τοπική ευαισθησία.

Τενοντίτιδα της Μακράς Κεφαλής του Δικεφάλου.

Πρόκειται για φλεγμονή του τένοντα της μακράς κεφαλής του δικεφάλου στη διαδρομή του διαμέσου της αύλακας του δικεφάλου. Εμφανίζεται με άλγος στο πρόσθιο μέρος του ώμου, ιδιαίτερα κατά την άρση βάρους. Ο πάσχων τένοντας διατρέχει μεγάλο κίνδυνο να υποστεί αυτόματη ρήξη (10%). Παράγοντες κινδύνου για ρήξη είναι η υποτροπιάζουσα τενοντίτιδα, το ιστορικό ρήξης του καλύμματος των στροφένων, ή του τένοντα του δικεφάλου του αντίθετου άκρου, η άνω των 50 ετών ηλικία και η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Η διάγνωση συνήθως τίθεται από τη φυσική εξέταση, κατά την οποία θα πρέπει να ελέγχεται και η συνύπαρξη συνδρόμου πρόσκρουσης και τενοντίτιδας ή ρήξης των στροφένων. Σε περίπτωση ρήξης παρατηρείται διόγκωση της γαστέρας του δικεφάλου (σημείο του Popeye), αλλά δεν επηρεάζεται σημαντικά η μυική ισχύς, δεδομένου ότι η κάμψη του αγκώνα επιτελείται κατά κύριο λόγο από την βραχεία κεφαλή του δικεφάλου και από τον βραχιονοκερκιδικό μύ.

Συμφυτική Θυλακίτιδα ή Παγωμένος Ωμος (ΠΩ).

Ο ΠΩ εμφανίζεται κυρίως σε άτομα άνω των 40 ετών και χαρακτηρίζεται από σημαντικό περιορισμό όλων των ενεργητικών και παθητικών κινήσεων του πάσχοντος ώμου. Συνυπάρχει άλγος (και τη νύχτα, ιδιαίτερα στο πρώτο στάδιο), τοπική ευαισθησία και συχνά μυική ατροφία. Μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής. Τα αίτια του δευτεροπαθούς ΠΩ είναι πολλα, τοπικά (συνήθως παθήσεις του τενοντώδους καλύμματος των στροφένων, ή τραυματικά αίτια) ή μη τοπικά (εγχειρήσεις θώρακα και μαστού, Ο.Ε.Μ., ρευματική πολυμυαλγία, Ρ.Α. σπονδυλοαρθροπάθειες, σακχαρώδης διαβήτης, νόσοι θυρεοειδούς, Α.Ε.Ε., μεταβολικά αίτια και φάρμακα-βαρβιτουρικά, ΙΝΗ, αναστολείς πρωτεάσης του HIV). Οι ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο Σ.Δ. είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε ΠΩ.

Στον ΠΩ, ο αρθρικός θυλάκος συμπύεται στον ανατομικό αυχένα του βραχιονίου και οι επιφάνειες του μασχαλιαίου κοιλώματος του θυλάκου συμπύονται μεταξύ τους. Η χωρητικότητα της γληνοβραχιόνιας περιορίζεται από τα 28-35ml, που είναι φυσιολογικά, σε <10ml (συνήθως 5-7ml ή και λιγότερα).

Η φυσική πορεία του ΠΩ^[1] διαρκεί κατά μέσο όρο 30 μήνες (12-42 μήνες) και διαιρείται σε 3 φάσεις που μπορεί να επικαλύπτονται σε κάποιο βαθμό: επώδυνη φάση (2,5-9 μήνες), συμφυτική φάση (4-12 μήνες) και φάση αποδρομής (5-26 μήνες). Μετά την αποδρομή παραμένει κάποιος βαθμός περιορισμού των κινήσεων του ώμου στο 39-76% των ασθενών. Προσβολή και του άλλου ώμου συμβαίνει στο 6-17% των ασθενών. Υποτροπή στον ίδιο ώμο είναι σπάνια (3%).

Η διάγνωση συνήθως μπορεί να τεθεί από την κλινική εξέταση σε συνδυασμό με την

απουσία ακτινολογικών βλαβών από τη γληνοβραχιόνια. Το αρθρογράφημα επιβεβαιώνει τη διάγνωση, αλλά τις περισσότερες φορές δεν είναι απαραίτητο να γίνει. Η MRI μπορεί επιπλέον να δείξει αλλοιώσεις που είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία δευτεροπαθούς ΠΩ.

Απεικονιστικές μέθοδοι

Δεν υπάρχουν ειδικά ακτινολογικά ευρήματα στις απλές ακτινογραφίες σε τενοντίτιδα των στροφένων ή του δικεφάλου και δεν είναι απαραίτητο να γίνονται στο πρώτο επεισόδιο τενοντίτιδας, αν τα κλινικά ευρήματα είναι τυπικά. Αντίθετα, καλό είναι να γίνονται σε αυτούς που έχουν χρόνια συμπτώματα ή επαναλαμβανόμενα επεισόδια. Ασβεστώσεις μπορεί να παρατηρηθούν σε αρκετούς από αυτούς. Στένωση του διαστήματος μεταξύ της κατώτερης επιφάνειας του ακρωμίου και του ανώτερου μέρους του βραχιονίου οστού κάτω από 0,5 cm (φυσιολογικά είναι 1 cm), είναι ενδεικτική συνδρόμου πρόσκρουσης και λήπτυνσης ή ρήξης του τενοντώδους καλύμματος των στροφένων. Σε ασθενείς με μακροχρόνιο ιστορικό μπορεί να βρεθούν οστεοαρθρικές αλλοιώσεις της γληνοβραχιόνιας άρθρωσης.

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι τα συμπεράσματα της κλινικής εξέτασης του ώμου δεν είναι πάντα ακριβή ως προς τον εντοπισμό του αιτίου του άλγους, συγκρινόμενα με απεικονιστικές μεθόδους, όπως η MRI και το υπερηχογράφημα^[2]. Λόγω του μεγάλου κόστους, η απόφαση για διενέργεια MRI θα πρέπει να εξαρτάται από τα αναμενόμενα αποτελέσματα και τους στόχους της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Δεν υπάρχει λόγος να γίνεται MRI στις περιπτώσεις που τα ευρήματα της κλινικής εικόνας και των απλών ακτινογραφιών αρκούν για την αντιμετώπιση του ασθενούς. Η MRI δίνει πληροφορίες για πολλά ανατομικά μέρη της περιοχής του ώμου. Η ικανότητά της να διακρίνει πλήρεις ρήξεις του τενοντώδους καλύμματος είναι πολύ καλή (ευαισθησία 100%-ειδικότητα 95%), ενώ οι μερικές ρήξεις συχνά δεν μπορούν να διαφοροδιαγνωστούν από την τενοντίτιδα. Σε μία μελέτη ασυμπτωματικών ώμων, βρέθηκαν ρήξεις του τενοντώδους καλύμματος στο 34% των ατόμων ανεξαρτήτως ηλικίας, και στο 54% των ατόμων άνω των 60 ετών^[3]. Γιαυτό, τα ευρήματα της MRI πρέπει να αξιολογούνται σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα. Σε δύσκολες περιπτώσεις το αρθρογράφημα απλής ή διπλής αντίθεσης, ή το αρθρογράφημα με MRI μπορεί να διευκρινίσει τη διάγνωση, αποκαλύπτοντας επικοινωνία του υπακρωμιακού θυλάκου με την αρθρική κοιλότητα επί πλήρους ρήξης του τενοντώδους καλύμματος, ή απεικονίζοντας έληκη που οφείλονται σε μερικές ρήξεις της κάτω επιφάνειας του τενοντώδους καλύμματος. Η αξονική τομογραφία (CT) είναι λιγότερο ακριβής από την MRI στη διάγνωση των περισσότερων καταστάσεων του ώμου. Το αρθρογράφημα με CT όμως είναι αξιόπιστο για την απεικόνιση ρήξεων του επιχείλιου χόνδρου της ωμογλήνης. Το υπερηχογράφημα είναι πολύ καλή μέθοδος για την ανίχνευση βλαβών των τενόντων (85% ευαισθησία για πλήρεις ρήξεις του τενοντώδους καλύμματος) και συλλογών στους θυλάκους και στην αρθρική κοιλότητα, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για κατευθυνόμενη διαγνωστική ή θεραπευτική παρακέντηση. Λόγω του σχετικά χαμηλού κόστους του, είναι λογικό να προηγείται της MRI στη διερεύνηση του επώδυνου ώμου, αν

και η τελευταία υπερτερεί στην απεικόνιση ορισμένων βλαβών^[4]. Τα νεώτερη τεχνολογία μηχανήματα υπερηχογραφίας αυξάνουν κατά πολύ τις διαγνωστικές δυνατότητες της μεθόδου^[5]. Περιορισμοί είναι η προς το παρόν όχι ευρεία διαθεσιμότητά του υπερηχογραφήματος του μυοσκελετικού στην Ελλάδα και το γεγονός ότι τα αποτελέσματα εξαρτώνται από την εμπειρία του χειριστή.

Θεραπεία

Αν και οι παθήσεις του ώμου είναι πολύ συχνές, η πλειονότητα των δημοσιευμένων μελετών για τη θεραπεία τους πάσχουν από μεθοδολογικά προβλήματα^[6,7,8] και συχνά εξάγουν αντικρουόμενα συμπεράσματα. Έτσι, η θεραπεία βασίζεται κυρίως σε εμπειρικές πρακτικές και στα αποτελέσματα των λίγων καλώς σχεδιασμένων μελετών.

Η αρχική αντιμετώπιση της τενοντίτιδας των στροφέων και του δικεφάλου συνίσταται σε ψυχρά επιθέματα, ΜΣΑΦ και αποφυγή κινήσεων που επιδεινώνουν το αντίστοιχο πρόβλημα. Όταν το επιτρέψουν τα συμπτώματα, πρέπει να αρχίζει πρόγραμμα ασκήσεων διάτασης (με μικρές εκκρεμοειδείς κινήσεις του άνω άκρου το οποίο κρατάει βάρος 2,5-5 kg), διατήρησης του εύρους κινήσεων και ισομετρικές ασκήσεις για ενδυνάμωση των μυών. Αν τα συμπτώματα δεν βελτιωθούν γίνεται τοπική έγχυση κορτικοειδούς στον υπακρωμιακό θύλακο, εφόσον πρόκειται για τενοντίτιδα των στροφέων. Η τοπική έγχυση κορτικοειδών είναι η αποτελεσματικότερη θεραπεία για τη βραχυπρόθεσμη ανακούφιση από το άλγος. Τονίζεται ότι πρέπει να αποφεύγεται η έγχυση μέσα στον τενόντιο ιστό (γίνεται αντιληπτή από την ύπαρξη μέτριας ή μεγάλης αντίστασης κατά την έγχυση), γιατί μπορεί να προκληθεί ρήξη του τένοντα. Η θεραπεία με υπερήχους είναι επίσης αποτελεσματική^[9]. Σε τενοντίτιδα του δικεφάλου μπορούν να εγχυθούν κορτικοειδή στην αύλακα του δικεφάλου, σε ασθενείς <50 ετών, ή στον υπακρωμιακό θύλακο (λόγω του αυξημένου κινδύνου ρήξης του τένοντα) σε ασθενείς >50 ετών. Η ρήξη της μακράς κεφαλής του δικεφάλου δεν χρειάζεται χειρουργική αποκατάσταση, παρά μόνο για αισθητικούς λόγους.

Οι μικρές ολικού πάχους και οι μερικές ρήξεις του τενοντώδους καλύμματος αντιμετωπίζονται συντηρητικά με ΜΣΑΦ, και φυσικοθεραπεία. Οι τοπικές εγχύσεις κορτικοειδών βοηθούν σε ορισμένες περιπτώσεις στην αντιμετώπιση του άλγους. Η απόφαση για χειρουργική αποκατάσταση εξαρτάται από την εμμονή των συμπτωμάτων (παρά την εφαρμογή συντηρητικής θεραπείας για τουλάχιστο 6 μήνες), το μέγεθος της ρήξης, αλλά και τη δραστηριότητα και την ηλικία του ασθενούς. Πρώιμη χειρουργική αποκατάσταση μπορεί να γίνει σε οξεία ολικού πάχους ρήξη με λειτουργικές διαταραχές σε νεαρά άτομα^[10].

Σε περιπτώσεις σοβαρού συνδρόμου πρόσκρουσης με χρόνια συμπτώματα που δεν υφίστανται με συντηρητικά μέσα, μπορεί να γίνει ανοιχτή ή αρθροσκοπική αποσυμπίεση του υπακρωμιακού χώρου.

Η θεραπεία του παγωμένου ώμου περιλαμβάνει κυρίως την έγχυση 1-3 δόσεων κορτικοειδών ενδαρθρικά (ή και στον υπακρωμιακό θύλακο) και ασκήσεις/φυσικοθεραπεία

για ανάκτηση του εύρους κινήσεων του ώμου. Η αποτελεσματικότητα των εγχύσεων κορτικοειδών εξαρτάται και από τη σωστή έγχυσή τους στο επιθυμητό σημείο^[11]. Δεδομένου ότι μεγάλο ποσοστό των εγχύσεων στον ώμο (μέχρι και 60%) δεν επιτυγχάνει να γίνει στον ενδαρθρικό χώρο^[11], θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα διενέργειας τους υπό απεικονιστικό έλεγχο. Η διάταση του αρθρικού θύλακου με ενδαρθρική έγχυση φυσιολογικού ορού (υδροπληστική) έχει δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα, πιθανά λόγω της ποικιλίας των χρησιμοποιούμενων τεχνικών. Σε επίμονες περιπτώσεις μπορεί να γίνει αρθροσκοπική λύση των συμφύσεων. Οι χειρισμοί υπό γενική αναισθησία ενέχουν μεγάλο κίνδυνο επιπλοκών (π.χ. κάταγμα βραχιονίου).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Noel E, Thomas T, Schaefferbeke T, et al: Frozen shoulder. *Joint Bone Spine* 2000;67:393-400
- Naredo E, Aguado P, Miguel De E, et al: Painful shoulder: comparison of physical examination and ultrasonographic findings. *Ann Rheum Dis* 2002;61:132-6
- Sher JS, Uribe JW, Posada A, et al: Abnormal findings on magnetic resonance images of asymptomatic shoulders. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77:10
- Alasaarela E, Takalo R, Tervonen O, et al: Sonography and MRI in the evaluation of painful arthritic shoulder. *Br J Rheumatol* 1997;36:996-1000
- Brasseur JL. Advances in osteoarticular ultrasonography. *Joint Bone Spine* 2001;68:6-9
- Green S, Buchbinder R, Glazier R et al: Systematic review of randomised controlled trials of interventions for painful shoulder: selection criteria, outcome assessment, and efficacy. *BMJ* 1998; 316:354-60
- Speed CA: Corticosteroid injections in tendon lesions. *BMJ* 2001;323:382-6
- Heijden vd G, Windt vd D, Winter d A: Physiotherapy for patients with soft tissue shoulder disorders: a systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 1997;315:25-30
- Ebenbichler GR, Erdogmus C, Resch K, et al: Ultrasound therapy for calcific tendinitis of the shoulder. *N Engl J Med* 1999;340:1533-8
- Tytherleigh-Strong G, Hirahara A, Miniaci A. Rotator cuff disease. *Curr Opin Rheumatol*: 2001;13:135-45
- Eustace JA, Brophy DP, Gibney RP, et al. Comparison of the accuracy of steroid placement with clinical outcome in patients with shoulder symptoms. *Ann Rheum Dis* 1997;56(1):59-63



SYNOVIAL FLUID ANALYSIS AND SYNOVIAL BIOPSY FOR THE RHEUMATOLOGIST

H. Ralph Schumacher, M.D.

University of Pennsylvania and VA Medical Center, Philadelphia

.....

I. Practical Approach to Synovial Fluid

A. What aspects of SF analysis are likely to change diagnoses and treatments?

1. Gross appearance
2. Wet drop preparation
 - Regular light
 - Polarized light
3. Gram stain and cultures
4. Leukocyte count and estimate

B. Triaging by gross appearance

C. Wet drop preparations

1. Miscellaneous findings
2. Crystals and artifacts

D. Stained preparations

E. Leukocyte counts

F. What tests are not of much current value and why?

II. When to do a synovial biopsy

A. Indications

1. Suspected infection
2. Consideration of tumor or foreign body
3. Search for a deposition disease
 - a. Hemochromatosis, amyloidosis, multicentric reticulohistiocytosis, crystals
4. Subtle findings to try to support synovitis
5. Differential diagnosis of polyarthritis (less often)
 - a. Crohn's disease, lymphoma, Whipple's, sarcoidosis
6. Research

B. How to get synovium

1. Needle biopsy, arthroscopy, surgery, fragments in SF
2. Be sure to ask a specific question
3. Process tissue appropriately and look with the pathologists

III. Looking at SF synovium does change diagnoses and treatments if you know what question you are asking.



WHAT IS NEW IN CRYSTAL INDUCED ARTHRITIS? GOUT AND OTHER MICROCRYSTALLINE DISSEASES: WHY ARE THESE STILL SO HARD TO DIAGNOSE AND TREAT??

H. Ralph Schumacher

University of Pennsylvania and VA Medical Center

A. Gout

I. What is new and/or controversial in diagnosis?

a. How accurate is diagnosis?

ACR gout criteria are still "preliminary" since 1977.

Can ACR criteria for RA misdiagnose gout?

Crystal diagnosis is definite, but how accurate is it? Errors are common

Even rheumatologists often do not examine SF for crystals

Crystals are not dissolved by Gram or Wright stains

Serum urate may be low during attacks

b. Is it important to look for causes of hyperuricemia?

Under-excretion most common. Are there clues to a genetic basis?

New interest in syndrome X, insulin resistance

Gout is seasonal. Why?

New reports of role of macrophage differentiation

II. Are there controversies about management? How much is evidence-based?

Are there new approaches?

a. Acute arthritis

Is there still a role for colchicine?

Review of controlled trials. Only 1 placebo-controlled

May the coxibs be useful?

Non-pharmacologic measures

Could biologics ever have a role?

b. Chronic disease

When to start urate lowering agents

When can you stop colchicine prophylaxis?

Allopurinol vs. uricosurics

Will there be other choices for the allopurinol allergic patient?

Role of diet. Include low carbohydrate diet

Effect of low dose ASA on uric acid

B. Crystal Identification

I. Regular light microscopy

a. Can see crystals and often distinguish by shape, etc.

b. Apatite clumps

c. Hematoidin

II. Compensated polarized light. Theory

a. MSU vs. CPPD

b. What to do for quality control

c. Potential artifacts

Lipids, Broken glass, Depot corticosteroids, Other

d. Also other rare pathologic crystals

Oxalate, Liquid lipid crystals

C. CPPD

Often not considered

Can cause fever

Mixed CPPD & MSU

Neurologic compression syndromes

Common in OA. Cause or effect?

Some ideas for chronic treatment

Look for metabolic causes

D. Apatite (Basic calcium phosphates)

Shoulder peri-arthritis and many other sites

Podagra

Other unusual locations

Role in Milwaukee shoulder and rapidly destructive OA

Mixed crystals. CPPD & Apatite. Why if they inhibit each other?

Look for associated diseases

No good long term treatment except for lowering phosphate in dialysis patients

REFERENCES

1. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 895-900.
2. Petrocelli A, Wong AL, Swezey RL. Identification of pathologic synovial fluid crystals on gram stains. *J Clin Rheumatol* 1998; 4:103-105.
3. Groff GD, Franch WA, Raddady DA. Systemic steroid therapy for acute gout: a clinical trial and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 19: 329-336.
4. Axelrod D, Preston S. Comparison of parenteral adreno-corticotrophic hormone with oral indomethacin in the treatment of acute gout. *Arthritis Rheum* 1988; 31:803-805.
5. Ferraz MB, O'Brien B. A cost effectiveness analysis of urate lowering drugs in non-tophaceous recurrent gouty arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:908-914.
6. Vasquez-Mellado J, Guzmán Vázquez S, Cazarán Barrientos J, Gómez-Ríos V, Burgos-Vargas R. Desensitization to allopurinol after allopurinol hypersensitivity syndrome with renal involvement in gout. *J Clin Rheumatol* 200;6:266-268.
7. Schlesinger N, Baker DG, Schumacher HR. How well have diagnostic tests and therapies for gout been evaluated? *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:441-445.
8. Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, McCredie M, Brooks PM, Jones M. Does colchicine work? The result of the first controlled study in acute gout. *Aust NZ J Med* 1987;17:301-301.
9. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI, Ramogadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 539-543.
11. Fam AG, Dunne SM, Jazzeza J, Paron TW. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. *Arthritis Rheum* 2001; 44:231-238.
11. Arnold MH, Preston SJ, Buchanan WW. Comparison of the natural history of untreated acute gouty arthritis vs acute gouty arthritis treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs [letter]. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:488-489.
12. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:48-59.
13. Perez-Ruiz F, Calaaboza M, Fernandez-Lopez J, Herrero-Beites A, Ruiz-Lucea E, Garcia-Erauskin G, Duruelo J, Alonso-Ruiz A. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: an open, randomized, actively controlled study. *J Clin Rheumatol* 1999;5:49-55.
14. Schumacher HR, Sieck MS, Rothfuss S, et al. Reproducibility of synovial fluid analyses. A study among four laboratories. *Arthritis Rheum* 1986;29:770-774.
15. Schlesinger N, Detry MA, Holland BK, Baker DG, Beutler AM, Rull M, Hoffman BI, Schumacher HR. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 331-334.
16. Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, Beutler A, Rull M, Eisner E, Schumacher HR. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J Rheumatol* 2001;28:577-580.
17. Hasselbacher P, Schumacher HR, Simkin PA. Gout: Applying current knowledge. *Patient Care* 1998;10: 125-139.
18. Schlesinger N, Gowin KM, Baker DG, Beutler AM, Hoffman BI, Schumacher HR: Acute gouty arthritis is seasonal. *J Rheumatol* 1998; 25:342-344.
19. Meng ZH, Hudson AP, Schumacher HR, Baker JF, Baker DG. Monosodium urate, hydroxyapatite, and calcium pyrophosphate crystals induce tumor necrosis factor-α expression in a mononuclear cell line. *J Rheumatol* 1997; 24:2385-2388.
20. Eisenberg JM, Schumacher HR, Davidson PK, Kauffman L. Usefulness of synovial fluid analysis in the evaluation of joint effusions. Use of threshold analysis and likelihood ratios to assess a diagnostic test. *Arch Int Med* 1984; 144:715-719.



Η ΡΑΓΟΕΙΔΙΤΙΔΑ ΣΤΑ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Νίκος Ν. Μαρκομιχελάκης

Οφθαλμίατρος

Ιατρείο Φλεγμονών και Ανοσολογίας Οφθαλμού

Οφθαλμολογικό Τμήμα, Π.Γ.Ν.Αθηνών «Γ.Γεννηματάς»

Ο ραγοειδής χιτώνας περιλαμβάνει την ίριδα, το ακτινωτό σώμα και τον χοριοειδή. Εν τούτοις ως ραγοειδίτιδα ορίζεται όχι μόνο η φλεγμονή του ραγοειδή, αλλά όλων των ενδοφθάλμιων ιστών, επομένως και του υαλοειδούς σώματος, του αμφιβληστροειδή ή της ενδοβοήθιας μοίρας του οπτικού νεύρου. Η Διεθνής Ομάδα Μελέτης των Ραγοειδίτιδων (International Uveitis Study Group-IUSG) κατέταξε τις ενδοφθάλμιες φλεγμονές με βάση την τοπογραφική εντόπιση σε πρόσθιες, διάμεσες, οπίσθιες και γενικευμένες ραγοειδίτιδες^[1]. Στις πρόσθιες η φλεγμονή αφορά στην ίριδα ή/και στο ακτινωτό σώμα, εξ ου και αναφέρονται ως ιρίτιδες και ιριδοκυκλίτιδες. Στις διάμεσες φλεγμαίνει το κυκλικό, η pars plana, η περιφέρεια του αμφιβληστροειδή και το υαλοειδές σώμα και ως εκ τούτου αναφέρονται και ως οπίσθιες κυκλίτιδες, περιφερικές ραγοειδίτιδες ή pars planitis. Στις οπίσθιες η φλεγμονή εντοπίζεται στον κεντρικό αμφιβληστροειδή, στον χοριοειδή και στο οπτικό νεύρο, με αποτέλεσμα να αναφέρονται ως αμφιβληστροειδίτιδες, χοριοειδίτιδες, χοριοαμφιβληστροειδίτιδες, νευροαμφιβληστροειδίτιδες ή αγγειίτιδες αμφιβληστροειδή. Η ταξινόμηση αυτή, αφενός προσφέρει σημαντική διαγνωστική βοήθεια και αφετέρου καθορίζει την θεραπευτική αντιμετώπιση. Για παράδειγμα οι οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες σχεδόν αποκλειστικά προκαλούν πρόσθια ραγοειδίτιδα, η νόσος Αδαματιάδη-Βεχζέτ συννηθέστερα οπίσθια ή γενικευμένη ραγοειδίτιδα και οι αυτοάνοσες συστηματικές αγγειίτιδες κατεξοχήν αγγειίτιδα αμφιβληστροειδή. Οι πρόσθιες και διάμεσες ραγοειδίτιδες, όπου συνήθως δεν απειλείται ουσιαστικά ζωτικός ιστός, όπως ο αμφιβληστροειδής ή το οπτικό νεύρο, αντιμετωπίζονται με τοπική χορήγηση, ενώ οι οπίσθιες ή γενικευμένες με συστηματική χορήγηση ανοσοκατασταλτικών ή ανοσοτροποποιητικών.

Πρόσφατα η IUSD πρότεινε, με βάση την αιτιολογία της ραγοειδίτιδας, νέα συμπληρωματική κατάταξη σε λοιμώδεις, αυτοάνοσες μη σχετιζόμενες με συστηματικό νόσημα, αυτοάνοσες σχετιζόμενες με συστηματικό νόσημα, μετατραυματικές και μετεγχειρητικές. Με τη νέα αυτή κατάταξη εστιάζεται η προσοχή στην ακριβή διάγνωση της ραγοειδίτιδας που αποτελεί ακόμα και στις μέρες μας σοβαρό και δυσεπίλυτο πρόβλημα. Ακόμα και στα πιο ειδικά κέντρα οριστική διάγνωση κατά την πρώτη εκτίμηση των ασθενών τίθεται μόνο στο 17% των περιπτώσεων ραγοειδίτιδας^[2].

Οι οφθαλμίατροι παραδοσιακά θεωρούν ότι μια ραγοειδίτιδα συσχετίζεται σχεδόν πάντα με ρευματικό νόσημα και παραπέμπουν όλους τους ασθενείς σε ρευματολόγο προς εξακρίβωση

του νοσήματος που υποκρύπτεται. Αποτέλεσμα της πρακτικής αυτής είναι οι ασθενείς να υποβάλλονται σε μεγάλο αριθμό δαπανηρών εξετάσεων και να καταλαμβάνονται από άγχος. Εν τούτοις πολυπληθές επιδημιολογικές μελέτες^[2,3] δείχνουν ότι μη λοιμώδεις συστηματικό νόσημα συνυπάρχει στο 11%-31.4% του συνόλου των ασθενών με ραγοειδίτιδα και ρευματικό νόσημα στο 8.4%-20.8%. Εμείς στο Ιατρείο Φλεγμονών και Ανοσοολογίας Οφθαλμού του Π.Γ.Ν.Αθηνών «Γ.Γεννηματάς» διαπιστώσαμε συσχέτιση με συστηματικό νόσημα στο 28.4% των ασθενών μας με ραγοειδίτιδα και με ρευματική νόσο στο 13.2%^[4]. Βεβαίως η ύπαρξη ενός υποκείμενου ρευματικού νοσήματος μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την ίδια τη ζωή του ασθενούς και επομένως η εξακρίβωση και η κατάλληλη αντιμετώπιση του καθίσταται αναγκαία. Δεν πρέπει επίσης να μας διαφεύγει ότι η ραγοειδίτιδα μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση μιας συστηματικής νόσου και ως εκ τούτου να είναι καθοριστικής σημασίας για την διάγνωση της νόσου.

Η διαγνωστική προσέγγιση της ραγοειδίτιδας απαιτεί ιδιαίτερη προσπάθεια και στηρίζεται κυρίως, όπως εξήγησα σε όλα τα νοσήματα, αφενός στην λήψη ενός λεπτομερούς οφθαλμικού και συστηματικού ιστορικού και αφετέρου στην πλήρη οφθαλμική εξέταση και την προσεκτική ανασκόπηση των συστημάτων (εμείς χρησιμοποιούμε ένα εκτεταμένο ερωτηματολόγιο) και δευτερευόντως στην εργαστηριακή και παρακλινική διερεύνηση. Ο εργαστηριακός έλεγχος θα επεκταθεί, πέραν των βασικών εξετάσεων, μόνο αν ο ασθενής έχει πάνω από τρία επεισόδια ραγοειδίτιδας, αν βρεθούν θετικές απαντήσεις στο ερωτηματολόγιο της ανασκόπησης των συστημάτων, αν υπάρχουν σημεία αγγειίτιδας στον αμφιβληστροειδή ή αν η ραγοειδίτιδα δεν ανταποκρίνεται στην θεραπεία με στεροειδή. Ο έλεγχος οφείλει πάντα να είναι κατευθυνόμενος με βάση τα οφθαλμικά και συστηματικά κλινικά ευρήματα. Αν υπάρχουν ισχυρές υποψίες για την ύπαρξη υποκείμενου νοσήματος, η συνεργασία με γιατρούς άλλων ειδικοτήτων, μεταξύ των οποίων και ρευματολόγος, θεωρείται εκ των ων ουκ άνευ. Σε περιπτώσεις, που η ραγοειδίτιδα επιμένει, ανεξάρτητα από το αν ο κλινικός, εργαστηριακός και παρακλινικός έλεγχος ήταν αρνητικός κατά την πρώτη εκτίμηση, οι ασθενείς θα πρέπει να επανεκτιμούνται κατά διαστήματα.

Στις επόμενες σελίδες θα αναφερθούν συνοπτικά οι οφθαλμικές εκδηλώσεις, που μπορεί να παρατηρηθούν στα συνθεστέρα ρευματικά νοσήματα.

Αρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες

Όλα τα νοσήματα, που περιλαμβάνονται στην ομάδα των οροαρνητικών σπονδυλαρθροπαθειών, είναι δυνατόν να συνοδεύονται από εκδήλωση ραγοειδίτιδας και μάλιστα χαρακτηριστικά πρόσθια.

Η *αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα* (ΑΣ) είναι η πιο συχνή συστηματική νόσος που σχετίζεται με πρόσθια ραγοειδίτιδα στους άνδρες. Το 17% με 31% των ανδρών με πρόσθια ραγοειδίτιδα πάσχουν από ΑΣ^[5]. Η πρόσθια ραγοειδίτιδα είναι η πιο συχνή εξωαρθρική εκδήλωση της νόσου και συμβαίνει στο 25% περίπου των ασθενών, είτε πριν την έναρξη, είτε κατά την πορεία. Η πρόσθια ραγοειδίτιδα ξεκινά είναι τυπικά στον ένα οφθαλμό, αλλά υποτροπιάζει και προσβάλλει και τον άλλο οφθαλμό. Σπανίως μπορεί να εκδηλωθεί

οπίσθια ραγοειδίτιδα και αγγειίτιδα αμφιβληστροειδή^[6] και σκληρίτιδα^[7]. Η εκδήλωση οφθαλμικής προσβολής δεν εξαρτάται από την βαρύτητα της σπονδυλίτιδας.

Στο *σύνδρομο Reiter* η συχνότερη οφθαλμική εκδήλωση είναι η επιπεφυκίτις, ωστόσο πρόσθια ραγοειδίτιδα συμβαίνει στο 3% με 12% των ασθενών^[8]. Το οπίσθιο ημιμόριο του οφθαλμού τυπικά δεν προσβάλλεται.

Η *ψωριασική αρθρίτιδα* μπορεί να συνοδεύεται από πρόσθια ραγοειδίτιδα σε ποσοστό που φτάνει το 20% και είναι συχνότερη σε ασθενείς HLA-B27+ ή έχουν εκδηλώσει ιερολαγονίτιδα^[9].

Στα *φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου* η οφθαλμική προσβολή είναι συχνότερη όταν έχουν εμφανιστεί εξωεντερικές εκδηλώσεις και ιδίως αρθρίτιδα, οζώδες ερύθημα ή στοματικές εξελκώσεις. Η οφθαλμική φλεγμονή συμβαδίζει με την βαρύτητα της νόσου και συμβαίνει συχνότερα στην νόσο Crohn παρά στην ελκώδη κολίτιδα^[10]. Από τους οφθαλμούς συχνότερες εκδηλώσεις είναι η επισκληρίτιδα και η σκληρίτιδα. Πρόσθια ραγοειδίτιδα εκδηλώνεται στο 2% με 11% των ασθενών και συνήθως εμφανίζεται με αμβλυχρά συμπτώματα και στους δύο οφθαλμούς, έχει δε την τάση να χρονίζει. Οπίσθια ραγοειδίτιδα και φλεγμονή των αγγείων του αμφιβληστροειδή σπάνια εμφανίζεται, αλλά όταν συμβαίνει είναι σοβαρή και αντιμετωπίζεται δύσκολα.

Στην νόσο Whipple συνθεστέρα προκαλούνται νευρο-οφθαλμικές εκδηλώσεις και μόνο στο 5% των ασθενών οπίσθια ραγοειδίτιδα^[11].

Η συσχέτιση όλων των οροαρνητικών σπονδυλαρθροπαθειών με τον απλότυπο HLA-B27 είναι γνωστή. Εν τούτοις μόνο στο 1/4 των HLA-B27(+) ασθενών, που πάσχουν από ραγοειδίτιδα, συνυπάρχει συστηματικό νόσημα. Η πρόσθια ραγοειδίτιδα, που σχετίζεται με HLA-B27, αποτελεί ιδιαίτερη κλινική οντότητα, με διαφορετική εμφάνιση αλλά όχι και πρόγνωση σε σύγκριση με τις ιδιοπαθείς HLA-B27(-) πρόσθιες ραγοειδίτιδες.

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Περίπου το 20% των παιδιών με ολιγοαρθρική και 5% των παιδιών με πολυαρθρική μορφή της νόσου εκδηλώνουν πρόσθια ραγοειδίτιδα^[12]. Πρόκειται για χρόνια, αμφοτερόπλευρη ιριδοκυκλίτιδα, συνήθως ασυμπτωματική κατά την έναρξη και για αυτό ιδιαίτερα επικίνδυνη, αφού διαγιγνώσκεται μόνο όταν εμφανιστούν επιπλοκές, που πολλές φορές είναι μη αναστρέψιμες. Η ραγοειδίτιδα μπορεί να προηγείται της αρθρίτιδας. Η έναρξη της νόσου πριν την ηλικία των 7 ετών, η εμφάνιση της ραγοειδίτιδας πριν την αρθρίτιδα, η ολιγοαρθρική μορφή, η παρουσία αντιπυρηνικών αντισωμάτων και το θήλυ φύλο αποτελούν κακούς προγνωστικούς παράγοντες για την όραση. Επειδή η ραγοειδίτιδα είναι 'σιωπηλή' ο τακτικός έλεγχος από οφθαλμίατρο είναι απαραίτητος. Παιδιά ANA+ με ολιγοαρθρική μορφή και έναρξη της νόσου πριν την ηλικία των 6 ετών ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για εκδήλωση ραγοειδίτιδας και θα πρέπει να εξετάζονται ανά 3 μήνες για ένα έτος και στη συνέχεια ανά εξάμηνο. Παιδιά ANA+ με πολυαρθρική μορφή ή ολιγοαρθρική αλλά με έναρξη της νόσου μετά την ηλικία των 6 ετών ανήκουν στην ομάδα μέσου κινδύνου και θα

πρέπει να εξετάζονται ανά εξάμηνο για 5 έτη και μετά ανά έτος. Όλα τα άλλα παιδιά με οραοαρνητική πολυαρθρίτιδα, που εμφανίστηκε πριν την ηλικία των 11 ετών έχουν μικρό κίνδυνο να εμφανίσουν ραγοειδίτιδα και θα πρέπει να εξετάζονται ανά έτος. Η οφθαλμική εξέταση θα πρέπει να γίνεται μέχρι τα παιδιά να φτάσουν στην ηλικία των 12 ετών

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ)

Η προσβολή των οφθαλμών είναι συχνή και μάλιστα μπορεί να προηγείται των συστηματικών εκδηλώσεων. Επισκληρίτιδα, σκληρίτιδα, ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα, αγγειίτιδα και νευρο-οφθαλμικές διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν στους ασθενείς με ΣΕΛ. Αληθής ραγοειδίτιδα δεν εμφανίζεται. Η αμφιβληστροειδοπάθεια είναι αρκετά συχνή και εκδηλώνεται στο 7.5% των ασθενών με ικανοποιητικό έλεγχο της νόσου τους^[13]. Οι αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες και οι ποληλαπλές βαμβακόμορφες κηλίδες είναι το χαρακτηριστικό εύρημα της νόσου.

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις του συνδρόμου είναι πολλαπλές, αλλά η αποφρακτική αγγειοπάθεια του αμφιβληστροειδούς και οι νευρο-οφθαλμικές εκδηλώσεις είναι χαρακτηριστικές. Η απόφραξη των αγγείων μπορεί να αφορά σε οποιοδήποτε σκέλος του αγγειακού δικτύου του αμφιβληστροειδούς και εμφανίζεται στο 8% μέχρι 17% των ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο. Οι νευρο-οφθαλμικές εκδηλώσεις συνήθως είναι παροδικές και εμφανίζονται ως θόλωση της όρασης, διπλωπία, απώλεια οπτικού πεδίου, φωτοπίες ή πλήρη απώλεια όρασης (amaurosis fugax)^[14].

Κοκκιωμάτωση Wegener

Οφθαλμική προσβολή συμβαίνει στο 43% των περιπτώσεων με θετική βιοψία. Η προσβολή των οφθαλμών μπορεί να προηγείται των συστηματικών εκδηλώσεων ή να είναι το μόνο σημείο της νόσου. Η οφθαλμική προσβολή της νόσου συνήθως αφορά στον κόγχο και τον σκληρό. Επώδυνη πρόπτωση του βολβού και σκληρίτιδα με συνοδό κερατίτιδα μπορεί να οδηγήσουν σε τύφλωση. Ραγοειδίτιδα σπανίως εμφανίζεται και δεν έχει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Παραδόξως η προσβολή των αγγείων του αμφιβληστροειδούς είναι εξαιρετικά σπάνια, σε αντίθεση με την αγγειίτιδα του οπτικού νεύρου^[15].

Οζώδης πολυαρθρίτιδα

Η προσβολή των οφθαλμών είναι συχνή (10-20%) και μπορεί να αφορά σε όλους τους ιστούς. Υπόσφαγμα, νεκρωτική σκληρίτιδα, περιφερική ελκώδης κερατίτιδα, ραγοειδίτιδα, νευρο-οφθαλμικές διαταραχές αποτελούν εκδηλώσεις της νόσου. Η πλέον όμως συχνή οφθαλμική εκδήλωση είναι η αγγειίτιδα του οπισθίου ημιμορίου. Χαρακτηριστικά προσβάλλονται οι χοριοειδικές αρτηρίες ενώ οι αρτηρίες του αμφιβληστροειδούς μπορεί να προσβληθούν σπανιότερα και συνοδεύουν ραγοειδίτιδα^[16].

Υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα

Μη ειδικές οφθαλμικές εκδηλώσεις μπορεί να αποτελούν την πρώτη εκδήλωση της νόσου, ενώ συνοδικά εμφανίζονται στο 20% με 30% των ασθενών^[17]. Συχνότερα εκδηλώνονται επιπεφυκίτιδα, σκληρίτιδα και επισκληρίτιδα, λιγότερο συχνά προσβολή των αγγείων του αμφιβληστροειδούς και σπανιότερα ιρίτιδα και ξηροφθαλμία.

Σκληρόδερμα

Συχνότερα προσβάλλονται τα βλέφαρα και οι περικογχικοί ιστοί. Ξηροφθαλμία είναι συχνή εκδήλωση της νόσου. Η μικροαγγειοπάθεια είναι χαρακτηριστική της νόσου. Από τα οφθαλμικά αγγεία προσβάλλονται χαρακτηριστικά τα χοριοειδικά και όχι τα αμφιβληστροειδικά^[18]. Αμφιβληστροειδοπάθεια με βαμβακόμορφες κηλίδες, αιμορραγίες, και σκληρά εξιδρώματα διαπιστώνεται στα προχωρημένα στάδια της νόσου και μάλλον είναι αποτέλεσμα σοβαρής αρτηριακής υπέρτασης.

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Η νόσος προσβάλλει τις μεσαίου ή μεγάλου μεγέθους αρτηρίες. Αποτέλεσμα της απόφραξης της οφθαλμικής αρτηρίας και των οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών είναι η πρόκληση πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας και σπανιότερα απόφραξης της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς και οπίσθιας ισχαιμικής οπτικοπάθειας^[19]. Ραγοειδίτιδα είναι εξαιρετικά σπάνια ως εκδήλωση της νόσου και μόνο ως αποτέλεσμα ισχαιμίας του πρόσθιου ημιμορίου του οφθαλμού.

Σύνδρομο Sjögren

Ασθενείς με αυτοαντισώματα έναντι του συνδόμου Sjögren A αντιγόνου (SS-A) μπορεί να εκδηλώσουν, εκτός της κλασσικής ξηροφθαλμίας και αμφιβληστροειδική αγγειίτιδα. Τυπικά προσβάλλονται τα αρτηρίδια στην περιφέρεια με τελικό αποτέλεσμα ισχαιμία και νεοαγγείωση στην κεφαλή του οπτικού νεύρου και τον αμφιβληστροειδούς^[20]. Συνηθέστερα η αρτηριοίτιδα εμφανίζεται στους ασθενείς, που εκδηλώνουν ασθένεια ομοιάζουσα με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο.

Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet

Στους ασθενείς, που παρακολούθησαμε τα τελευταία 7 έτη στο Ιατρείο Φλεγμονών και Ανοσολογίας Οφθαλμού, η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet καταλαμβάνει την πρώτη θέση μεταξύ των συστηματικών νοσημάτων, που συσχετίζονται με ραγοειδίτιδα. Το 9% των ασθενών μας εμφανίζει τις πλήρεις εκδηλώσεις της νόσου. Η συχνότητα εμφάνισης οφθαλμικής προσβολής σε ασθενείς με νόσο είναι περί το 90% στους άνδρες και 70% στις γυναίκες. Οι άνδρες μάλιστα φαίνεται να εκδηλώνουν βαρύτερης μορφής οφθαλμική νόσο. Σε ποσοστό άνω του 10% η οφθαλμική προσβολή αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της συστηματικής νόσου. Η ραγοειδίτιδα είναι αμφοτερόπλευρη, οξεία, υποτροπιάζουσα. Κάθε προσβολή υποχωρεί αυτόματα μέσα σε 2 με 3 εβδομάδες, όμως προκαλεί σοβαρές βλάβες,

που αν η νόσος παραμείνει χωρίς θεραπεία θα οδηγήσουν σε τύφλωση μέσα σε μια πενταετία. Η εκδήλωση μόνο πρόσθιας ραγοειδίτιδας δεν είναι πολύ συχνή, η κλασική ιριδοκυκλίτιδα με υπόψο παρατηρείται μόνο στο 20% των ασθενών. Διάμεση ραγοειδίτιδα παρατηρείται στο 15% και οπίσθια ή γενικευμένη ραγοειδίτιδα στο 65% των ασθενών^[21]. Από την άλλη πλευρά η νόσος αναγνωρίζεται ως αίτιο στο 5% των προσθίων ραγοειδίτιδων, στο 10% των διάμεσων και στο 26% των οπίσθιων και γενικευμένων. Βασικό αμφιβληστροειδικό εύρημα της νόσου είναι η αποφρακτική, νεκρωτική αγγειίτιδα, που προσβάλλει συνήθως τις φλέβες, αλλιώς επίσης και τις αρτηρίες και τα χοριοτριχοειδή^[22]. Η αγγειίτιδα συνήθως συνοδεύεται από έντονη φλεγμονώδη αντίδραση στο υαλοειδές και τον αμφιβληστροειδή. Εν τούτοις σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί μόνο θρόμβωση κλάδου της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή χωρίς συνοδό φλεγμονή των άλλων ιστών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bloch-Michel E, Nussenblatt RB: International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol* 1987;103:234
- Rodriguez A, Calogne M, Pedroza-Sres M, et al: Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol* 1996;114:593
- McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, et al: Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. *Am J Ophthalmol* 1996;121:35
- Μαρκομιχελάκης ΝΝ, Χρυσομαλάκου Ε, Καραβέλα Μ, και συν : Οφθαλμολογικά Χρονικά 1998;8(35):43
- Brewerton DA, Caffrey M, Hart FD, et al: Ankylosing spondylitis and HLA-B27. *Lancet* 1973;1:904
- Rodriguez A, Akova YA, Pedroza-Seres M, et al: Posterior segment ocular manifestations in patients with HLA-B27-associated uveitis. *Ophthalmology* 1994;101:1267
- Sainz de la Maza M, Jabbur NS, Foster CS: Severity of scleritis and episcleritis. *Ophthalmology* 1994;101:389
- Lee DA, Barker SM, Su WPD, et al: The clinical diagnosis of Reiter's syndrome. *Ophthalmology* 1986;93:350
- Lambert JR, Wright V: Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1976;35:354
- Lyons J, Rosenbaum J: Uveitis associated with inflammatory bowel diseases. *Arch Ophthalmol* 1997;115:61
- Avila M, Jalkh AE, Feldman E, et al: Manifestations of Whipple's disease in the posterior segment of the eye. *Arch Ophthalmol* 1984;102:384-390
- Kanski JJ: Juvenile arthritis and uveitis. *Surv Ophthalmol* 1990;31:253
- Stafford-Brady F, Urowitz MB, Gladman DD, et al: Lupus retinopathy. Patterns, associations and prognosis. *Arthritis Rheum* 1988;31:1105
- Miserocchi E, Baltatzis S, Foster CS: Ocular features associated with anticardiolipin antibodies: a descriptive study. *Am J Ophthalmol* 2001;131:451
- Harman I, Margo C: Wegener's granulomatosis. *Surv Ophthalmol* 1998;42:458
- Morgan C, Foster CS, D'Amico DJ, et al: Retinal vasculitis in polyarteritis nodosa. *Retina* 1986;6:205
- Issak BL, Liesgang TJ, Michel CJ Jr: Ocular and systemic findings in relapsing polychondritis. *Ophthalmology* 1986;93:681
- Serup L, Serup J, Hagdrup H, et al: Funus fluorescein angiography in generalized scleroderma. *Ophthalmic Res* 1987;19:303
- Fineman MS, Savino PJ, Federman JL, et al: Branch retinal artery occlusion as the initial sign of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol* 1996;122:428
- Farmer S, Kinsua JL, Nelson JL, et al: Retinal vasculitis associated with autoantibodies to Sjogren's syndrome A antigen. *Am J Ophthalmol* 1985;100:814
- Zafirakis P, Foster CS: Adamantiades-Behçet's disease. In: Foster CS, Vitale At, eds: *Diagnosis and Treatment in Uveitis*. Philadelphia, W.B.Saunders. 2002, pp.632
- Ehrlich GE: Vasculitis in Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997;14:81



NEW TREATMENTS FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Michelle Petri, MD MPH

Professor of Medicine Department of Rheumatology
Johns Hopkins University School of Medicine

Morbidity/Mortality of SLE

In most countries, the ten year survival after the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) has leveled off at 80%. In fact, the Center for Disease Control in the United States recently reported an increase in mortality. No new drug has been approved for SLE in the last twenty-five years. The initial improvement in SLE survival, in part due to supportive care for renal failure, renal transplant, and better antibiotics, has not continued, largely due to the fact that over 50% of SLE patients have permanently damaged one or more organ systems. In most countries, cardiovascular disease is the most frequent cause of death.

Corticosteroid Toxicity

Corticosteroids contribute to cardiovascular disease by increasing the levels of traditional cardiovascular risk factors, such as weight, blood pressure, lipids, and glucose. The SLE patient at greatest risk for coronary artery disease is the one on daily prednisone for many years; the patient who requires pulse methylprednisolone or high-dose daily prednisone (for one or a few months) is not at greater risk. Traditional cardiovascular risk factors however, only explain part of the risk of coronary artery disease in SLE, as elegantly shown in the study of Esdaile et al.^[1]

Tolerance

To completely avoid corticosteroids, it would be necessary to re-establish tolerance. La Jolla Pharmaceuticals has developed LJP 394, a B-cell toleragen that reduces anti-dsDNA titers. A randomized clinical trial is underway to determine if it reduces renal flares. In an earlier, interrupted trial, patients on LJP 394 reported a better quality of life.

Immunomodulators

Immunomodulatory drugs that do not immunosuppress have a good long-term safety

profile. The favorite immunomodulatory drug for SLE has been hydroxychloroquine. In the Canadian randomized withdrawal study, hydroxychloroquine use reduced mild-moderate flares^[2]. In the Hopkins Lupus Cohort study, SLE patients who take hydroxychloroquine are less likely to develop renal lupus or cognitive impairment.

Two recent multicenter trials in the United States have examined the potential of DHEA (prasterone) in SLE. This mild male hormone has an immunomodulatory role on cytokines. In the first DHEA trial, SLE women taking 200 mg daily were more likely to have their prednisone successfully tapered to 7.5 mg daily or less^[3]. In the second trial, SLE patients in the DHEA arm were more likely than those taking placebo to remain stable/improved over a one year follow-up. In a Taiwan study, SLE patients on DHEA had a longer time to "flare", and a significantly improved patient visual analog scale. DHEA has also been shown to lead to significant improvement in lumbar bone mineral density over one year.

New Immunosuppressives

Mycophenolate mofetil is a popular new immunosuppressive for both lupus nephritis and cutaneous lupus. In a clinical trial, patients with diffuse proliferative glomerulonephritis did as well on mycophenolate mofetil as the group on daily oral cyclophosphamide^[4]. A FDA-sponsored trial of mycophenolate mofetil versus monthly IV cyclophosphamides in diffuse proliferative glomerulonephritis is underway.

Two trials of anti-CD40 ligand were done in the United States. One trial (IDEC) showed no benefit. The other trial (BIOGEN) demonstrated efficacy in lupus nephritis, but was terminated because of unexpected arterial thrombosis. Several studies of anti-CD20 are underway; in one, human anti-chimeric antibodies were found.

Variations on Cyclophosphamide

A regimen that gives less cyclophosphamide, but more often (every two weeks) may be as effective as monthly IV cyclophosphamide. Giving Lupron two weeks before IV cyclophosphamide can help to protect ovarian function.

At Johns Hopkins Hospital we have found 30-40% durable complete responses with high-dose immunoablative cyclophosphamide. Late relapses can occur, and autoantibodies frequently persist, so this should not be considered a cure. The mechanism is not directly due to the initial profound Immunosuppression. Slow, steady improvement over eighteen months is the usual pattern.

Prevention of Cardiovascular Disease

Both ACE-inhibitors and statins are being studied to determine if they can prevent atherosclerosis in SLE.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44(10):2331-7.
2. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 1991;324:150-154.
3. Petri M, Lahita R, McGuire J, van Vollenhoven R, Strand V, Kunz A, et al. Results of the GL701 (DHEA) multicenter steroid-sparing SLE study. *Arthritis Rheum.* 1997;40(Supplement, No. 9):S327.
4. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(16):1156-62.



ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME: THE HOPKINS LUPUS COHORT

Michelle Petri, MD MPH

*Professor of Medicine Department of Rheumatology
Johns Hopkins University School of Medicine*

.....

The Hopkins Lupus Cohort is a prospective longitudinal study, with over 1200 participants. The cohort is balanced between Caucasians and African-Americans. It is now in its eighteenth year. Patients are seen quarterly regardless of disease activity. As part of the cohort protocol, a modified Russell viper venom time test (for the lupus anticoagulant) and a polyclonal anticardiolipin assay are done at each visit. This dataset has allowed us to address important issues regarding antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus (SLE).

Epidemiology of Antiphospholipid Antibodies

Over a five year period, we found that about 50% of SLE patients will make at least one antiphospholipid antibody (measured using two assays for the lupus anticoagulant and the polyclonal anticardiolipin assay). Caucasians are more likely than African-Americans to be positive for antiphospholipid antibodies. Over time, several factors were found that modulate production of antiphospholipid antibodies. Antiphospholipid antibodies are more frequent if there is disease activity or if prednisone is lowered. Patients taking hydroxychloroquine are less likely to be antiphospholipid positive, and less likely to have a future thrombosis.

Incidence of and Risk Factors for Thrombosis

The incidence of thrombosis in SLE is about 2.9 per 100 person-years. The risk of a venous or arterial thrombosis in a patient with the lupus anticoagulant approaches 40% to 50% over a 20 year period. The lupus anticoagulant, anticardiolipin and anti-b2 glycoprotein 1 are all predictive of later thrombosis, but anti-prothrombin is not. Anti-heat shock protein is associated with antiphospholipid antibodies and with thrombosis.

Pregnancy Loss

The lupus anticoagulant or anti-cardiolipin status at the first visit of a pregnancy is highly

predictive of a pregnancy loss. However, antiphospholipid antibodies were not found to be predictive of pre-eclampsia or intrauterine growth retardation.

Atherosclerosis

Over 600 SLE patients have had a carotid duplex ultrasound. Traditional cardiovascular risk factors are highly predictive of carotid plaque. However, neither the lupus anticoagulant nor anticardiolipin are associated with plaque. Anti-OxLDL is not predictive of carotid plaque, but OxLDL is predictive. There is possibly indirect relationship: sICAM-1 is predictive of carotid plaque. Patients with antiphospholipid antibodies have higher levels of sICAM-1.

Conclusions

Antiphospholipid antibodies are frequent in SLE. Titers fluctuate over time. Both the lupus anticoagulant and anti-cardiolipin predict future thrombosis, but their relationship with atherosclerosis is more difficult to ascertain. Hydroxychloroquine use protects against later thrombosis, likely because of a reduction in antiphospholipid antibodies.



ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Π. Γ. Βλάχογιαννόπουλος

Εργαστήριο και κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας,
Ιατρική Σχολή Παν. Αθηνών.

Βασικές πληροφορίες

Τί είναι η Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ)?

Η Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση είναι μια προοδευτική νόσος, που χαρακτηρίζεται από παθολογικά υψηλές πιέσεις αίματος στα αιμοφόρα αγγεία που προμηθεύουν με αίμα τους πνεύμονες. Οι ασθενείς με ΠΑΥ ορίζονται κλινικά, ως τα άτομα με μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση >25 mmHg σε ηρεμία ή με >30 mmHg κατά την άσκηση^[1], με φυσιολογική πίεση ενσφονώσεως πνευμονικών τριχοειδών (ΠΕΠΤ)^[2]. Η ΠΑΥ είναι σπάνια και αθεράπευτη νόσος, που συνήθως παραμένει αδιάγνωστη, μέχρι να φτάσει σε σοβαρό στάδιο. Καθώς η νόσος επηρεάζει τους πνεύμονες και καταστρέφει την καρδιά, οι ασθενείς αδυνατούν να φέρουν σε πέρας, ακόμη και συνήθη καθημερινά καθήκοντα χωρίς σημαντική αναπνευστική δυσχέρεια (δύσπνοια), κακουχία και αδυναμία. Αν παραμείνει αθεράπευτη, η ΠΑΥ οδηγεί σε πρόωρο θάνατο^[3] και συνεπώς η πρώιμη διάγνωση είναι σημαντική.

Η υπολογισθείσα ετήσια επίπτωση ΠΑΥ είναι μια με δύο περιπτώσεις το χρόνο και της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης που σχετίζεται με σκληρόδερμα είναι 8 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο άτομα το χρόνο^[4,5]. Περίπου 100,000 άτομα στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ, πάσχουν από ΠΑΥ^[6].

Ενώ είναι σπάνια νόσος, η πρόβλεψη για τους αθεράπευτους ασθενείς είναι зоφeρή. Η απειλητική για τη ζωή αυτή νόσος κυρίως αφορά νεαρές γυναίκες και αν παραμείνει αθεράπευτη, περίπου 45%-60% των ασθενών θα πεθάνουν μέσα σε 2 χρόνια από τη διάγνωση.

Η ενδοθηλίνη, μια νευροορμόνη που συντίθεται στο ενδοθήλιο έχει ενοχοποιηθεί στην ανάπτυξη ΠΑΥ, μια που τα επίπεδα ενδοθηλίνης βρέθηκαν αυξημένα στο αίμα και στους ιστούς ασθενών με ΠΑΥ. Η ενδοθηλίνη δρα μέσω δύο τύπων υποδοχέων, των ET_A & ET_B και οδηγεί σε σύσπαση λείων μυϊκών ινών, καθώς και πάχυνση των αγγειακών τοιχωμάτων (ίνωση), κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αύξηση του μεγέθους των κυττάρων (υπερτροφία) και κυτταρική αναδόμηση.

Η ΠΑΥ οφείλεται σε συνδυασμό ελαττωμένης αγγειακής ροής μέσα στους πνεύμονες, λόγω συσπάσεως των λείων μυϊκών ινών των πνευμονικών αγγείων και αλληλαγών στη δομή των αιμοφόρων αγγείων. Με το χρόνο, η δεξιά κοιλία της καρδιάς είναι ανίκανη να διατηρήσει επαρκή αιματική ροή, χωρίς συνακόλουθη βλάβη και ο ασθενής αναπτύσσει καρδιακή ανεπάρκεια.

Κατανοώντας τους διαφορετικούς τύπους ΠΥ

Το 1998, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ)* έθεσε υπό την αιγίδα του μία συνάντηση ειδικών για την ΠΥ με στόχο να δημιουργηθεί ένα δοκιμασμένο σύστημα ορισμού των διαφόρων τύπων ΠΥ. Η επιτροπή πρότεινε ότι η νόσος πρέπει να ταξινομηθεί στις ακόλουθες πέντε κατηγορίες:

1. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ)

Η πνευμονική αρτηρία είναι το μεγάλο αγγείο που μεταφέρει αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες, το οποίο έτσι μπορεί να οξυγονωθεί. Οι περισσότερες αιτίες ΠΥ προσβάλλουν αυτή την αρτηρία και τους εκατοντάδες μικρούς κλάδους αγγείων που εξορμούνται από αυτή. Αυτή η κατηγορία περιέχει δύο τύπους ΠΥ:

Πρωτοπαθής Πνευμονική Υπέρταση (ΠΠΥ), που μπορεί να εμφανισθεί αυτόματα, χωρίς καμμία εμφανή αιτία. Μερικές φορές η νόσος μπορεί να είναι κληρονομική. Έχει υπολογισθεί ότι τουλάχιστον 10 τοις εκατό των περιπτώσεων ΠΠΥ εμφανίζονται σε οικογένειες όπου τουλάχιστον ένα άλλο άτομο έχει προσβληθεί.

Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση, συνδεδεμένη με άλλες αιτίες που φαίνεται να είναι όμοια με την ΠΠΥ, αλλά στην ουσία σχετίζεται με άλλες αιτίες, όπως έκθεση σε τοξίνες, ή ως αποτέλεσμα άλλων νόσων. Αυτές οι αιτίες μπορεί να είναι:

- Χρήση φαρμάκων για δίαιτα, όπως φαινφλουραμίνη ή δεοξυφαινφλουραμίνη
- Χρήση κοκκαίνης, μεθαμφεταμίνης, ή άλλων ναρκωτικών που πωλούνται στο δρόμο
- Έκθεση σε τοξίνες των τροφών ή του περιβάλλοντος
- Λοίμωξη με τον ιό του AIDS
- Νοσήματα του συνδετικού ιστού, (όπως σκληρόδερμα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και ρευματοειδής αρθρίτιδα)
- Χρόνια ηπατική νόσος με απόφραξη της πυλαίας φλέβας

2. Πνευμονική Υπέρταση που συνδέεται με νόσους του αναπνευστικού συστήματος

- Εμφύσημα
- Ασθματική βρογχίτιδα
- Άπνοια του ύπνου

3. Πνευμονική Υπέρταση οφειλόμενη σε χρόνια θρομβωτική ή εμβολική νόσο

- Θρόμβοι αίματος στις πνευμονικές αρτηρίες
- Πνευμονική εμβολή (που οφείλεται σε θρόμβο, όγκο ή ξένο σώμα στους πνεύμονες)
- Δρεπανοκυτταρική αναιμία

4. Πνευμονική Υπέρταση που οφείλεται σε νόσους που προσβάλλουν απ'ευθείας τα πνευμονικά αιμοφόρα αγγεία

- Φλεγμονώδης ή λοιμώδης νόσος, όπως η σχιστοσωμίαση (οφείλεται σε παράσιτο) ή η σαρκοείδωση (φλεγμονώδης νόσος άγνωστης αιτιολογίας).
- Νόσος των πνευμονικών τριχοειδών

Πνευμονική Φλεβική Υπέρταση (ΠΦΥ), που οφείλεται σε νόσους που προσβάλλουν το αριστερό τμήμα της καρδιάς, όπως βλάβη της μιτροειδούς βαλβίδας ή μια αριστερή κοιλιά της καρδιάς, που έχει φτωχή κινητικότητα. Αυτό οδηγεί σε αυξημένες πιέσεις στην πνευμονική αρτηρία, αλληλά σπάνια σε βαρεία ΠΑΥ.

Επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση

Η ΠΥ συχνά διαγιγνώσκεται με μια χρονική καθυστέρηση, επειδή τα αρχικά της συμπτώματα συγχέονται με εκείνα πολλών άλλων καταστάσεων. Μερικά από τα πρώιμα συμπτώματα της ΠΥ περιλαμβάνουν:

- Αίσθημα ότι δεν μας αρκεί ο αέρας, κοντανάσα
- Αίσθημα κόπωσης, εξάντλησης, που είναι συνεχές
- Ζαλάδα, ιδίως όταν ανεβαίνουμε σκάλες ή όταν παραμένουμε όρθιοι
- Λιποθυμία – συχνά είναι το σύμπτωμα που φέρνει τον ασθενή στο γιατρό
- Οίδημα αστραγάλων και κνημών
- Θωρακικός πόνος, ιδίως κατά τη φυσική δραστηριότητα
- Για να επιβεβαιώσουμε τη διάγνωση της ΠΥ κάνουμε μια σειρά από εξετάσεις που δείχνουν πόσο καλά δουλεύουν η καρδιά και ο πνεύμονας ενός ατόμου. Αυτές περιλαμβάνουν:
- Υπέρηχος καρδιάς
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)
- Καθητηριασμό δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων (δεξιός κόλπος, δεξιά κοιλιά)
- Δοκιμασία βαδίσσεως 6 λεπτών
- Εκτίμηση της ικανότητας να εκτελεί συγκεκριμένες εργασίες της καθημερινής ζωής

Αν αυτές οι δοκιμασίες δείξουν ότι ένα άτομο έχει οριστικά ΠΥ, άλλες εξετάσεις πρέπει να παραγγελθούν με στόχο να αναγνωρισθεί η αιτία και αυτές περιλαμβάνουν:

- Μια αξονική τομογραφία θώρακα (CT scan) για να αποκλεισθεί πνευμονική εμβολή ή όγκος που αποφράσσει την πνευμονική αρτηρία ή πνευμονική νόσος (π.χ. πνευμονική ίνωση ή σαρκοείδωση)
- Πνευμονικές δοκιμασίες για να αποκλεισθεί η αποφρακτική νόσος του πνεύμονα
- Μελέτη ύπνου για να αποκλεισθεί η άπνοια του ύπνου
- Εργαστηριακές δοκιμασίες για να αποκλεισθεί η ηπατίτιδα, νοσήματα του συνδετικού ιστού, το AIDS ή άλλα νοσήματα
- Όταν δεν βρίσκεται καμία νόσος, τότε η διάγνωση είναι αυτή της πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης (ΠΠΥ).

Ταξινόμηση κατά WHO

Μετά τη διάγνωση, οι ασθενείς ταξινομούνται σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (World Health Organization – WHO) για τη βαρύτητα της ΠΑΥ (WHO-IV)

Τάξη I: Ασθενείς χωρίς συμπτώματα, και για τους οποίους συνηθισμένη φυσική δραστηριότητα δεν οδηγεί σε κακουχία, αίσθημα παλημών, δύσπνοια, ή στηθαγικό πόνο

Τάξη II: Ασθενείς που είναι χωρίς δυσφορία σε ηρεμία, αλλά οι οποίοι έχουν συμπτώματα[με λιγότερη από τη συνήθη φυσική δραστηριότητα.

Τάξη III: Ασθενείς που είναι χωρίς δυσφορία σε ηρεμία, αλλά που έχουν συμπτώματα[με ελάχιστη φυσική προσπάθεια.

Τάξη IV: Ασθενείς με συμπτώματα σε ηρεμία.

Συμπτώματα-κλειδιά για ΠΑΥ είναι: κακουχία, ζάλη και προληποθυμική (προσυγκοπτική) κατάσταση.

Οι ειδικοί χρησιμοποιούν την ταξινόμηση κατά WHO για να προβλέψουν τη διάρκεια επιβίωσης ενός ασθενούς με ΠΑΥ. Όσο περισσότερο η νόσος βαίνει αδιάγνωστη και όσο υψηλότερη είναι η τάξη λειτουργικής βαρύτητας κατά WHO, τόσο βαρύτερη είναι η πρόγνωση του αρρώστου.

Ασθενείς με λειτουργική τάξη II και Τάξη III έχουν ένα μέσο επίπεδο επιβίωσης 3,5 χρόνια, ενώ ασθενείς με λειτουργική τάξη IV έχουν ένα μέσο επίπεδο επιβίωσης μόνο έξι μηνών.

Η ΠΑΥ στα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα

ΠΑΥ, αναπτύσσεται δευτεροπαθώς στα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα. Οι μηχανισμοί ανάπτυξής της, δεν είναι επαρκώς γνωστοί. Ο μαθηματικός τύπος που δίνει την πίεση της πνευμονικής αρτηρίας είναι ο ακόλουθος

$Π_{πα} = (Q \times A_{αδ}) + Π_{πρ}$

Όπου :

Ππα= Πίεση πνευμον. αρτηρίας

Q = Πνευμονική ροή αίματος

Ααδ = Αντίσταση στο αγγειακό δέντρο του πνεύμονος

Ππφ = Πίεση πνευμονικών φλεβών

Ο ανωτέρω μαθηματικός τύπος δίδει τους αδρούς μηχανισμούς ανάπτυξης ΠΑΥ στα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα. Νοσήματα που οδηγούν σε υποξαιμία, είτε λόγω αποφρακτικής είτε λόγω περιοριστικής νόσου του πνεύμονος οδηγούν σε αγγειόσπασμο και αύξηση της Ααδ. Νοσήματα που χαρακτηρίζονται από θρομβοφιλία, όπως, π.χ. το σύνδρομο αντιφωσφολιπιδίων, αυξάνουν την Ππφ, μέσω φλεβοαποφρακτικής νόσου, ενώ νοσήματα που ευοδώνουν την ίνωση και πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος όπως π.χ. το συστηματικό σκληρόδερμα, αυξάνουν την Ααδ και οδηγούν επίσης σε αύξηση της Ππα.

Πρέπει να χαθεί περίπου το 70% της αγγειακής κοίτης του πνεύμονα, για να προκύψει πνευμονική υπέρταση. Στα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, η αγγειακή κοίτη ελαττώνεται με τρεις μηχανισμούς: α) θρόμβωση, β) φλεγμονή και ίνωση, γ) αγγειόσπασμος με επακόλουθη υποξία και υπερδιέγερση λείων μυϊκών ινών και ινοβλαστών με τελικό αποτέλεσμα πάχυνση και ίνωση των αγγείων. Το φαινόμενο αυτό της υπερπλασίας των ενδοθηλιακών κυττάρων και πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών ινών, καλείται αναδόμηση των αρτηριολίων και αυξάνει κυρίως την Ααδ. Ένα σύνολο μηνυμάτων ρυθμίζουν την αναδόμηση: Διέγερση του ενδοθηλιακού κυττάρου και αγγειοσύσπασση προκαλούν οι παράγοντες: ενδοθηλίνη - 1 (ET-1), θρομβοξάνη Α, σεροτονίνη, μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης, ενώ η ET-1 και ο μετατρεπτικός αναπτυξιακός παράγων β (transforming growth factor -β- TGF-β) προάγουν επίσης τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών που επιφέρει πάχυνση και σκλήρυνση του αγγειακού τοιχώματος και συνεπώς αύξηση της Ααδ.^[11] Έχουμε δείξει ότι η βλάβη του ενδοθηλίου στο ΣΣκ. Προηγείται της πνευμονικής και υπέρτασως αλλά και της ινώσεως του πνεύμονος.^[12]

Επιδημιολογία

Η ΠΑΥ έχει αναγνωρισθεί ως μία από τις εκδηλώσεις των νόσων του φάσματος του συστηματικού σκληροδέρματος (ΣΣκ) του συστηματικού ερυθματώδους λύκου (ΣΕΛ) και του συνδρόμου αντιφωσφολιπιδίων (ΣΑΦ).

Σπανιότερα εμφανίζεται στην ρευματοειδή αρθρίτιδα, πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren και στη δερματομυοσίτιδα.

Στη ΣΣκ, η ΠΑΥ εκφράζεται ως μεμονωμένη αγγειακή νόσος στην μορφή του περιορισμένου ΣΣκ (φ ΣΣκ) ενώ εκφράζεται δευτεροπαθώς στην πνευμονική ίνωση ή στην προσβολή της καρδιάς, που εκδηλώνεται στην μορφή του διαχύτου ΣΣκ (δ ΣΣκ). (πιν.1)

Η αναγνώριση της πνευμονικής υπέρτασως στο ΣΣκ, έχει ανάγκη υψηλού βαθμού υποψίας και συστηματικής παρακολούθησης των ασθενών. Η μη εφαρμογή ενός ενιαίου πρωτοκόλλου παρακολούθησης των ασθενών, έχει σαν αποτέλεσμα διαφορές στην συχνότητα εμφάνισης ΠΑΥ στις διάφορες μελέτες. Μεμονωμένη ΠΑΥ φαίνεται να εμφανίζεται σε ποσοστά που ποικίλλουν μεταξύ 16% και 4% σε ασθενείς με ΣΣκ.^[13,14,15] Παρόμοια ποσοστά ΠΑΥ αναπτύσσονται μεταξύ ασθενών με ΣΕΛ.^[13,14,15] Είναι σημαντικό, στις μελέτες να εξηγούνται τα ακόλουθα: α) ελέγχονται περιοδικά όλοι οι ασθενείς, ακόμη και ασυμπτωματικοί, ή όταν έχουν συμπτώματα; β) κατετηριασμός ή διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία Doppler; γ) ποιά είναι τα όρια της μέσης Ππα, άνω των οποίων θεωρείται θετικός ο ασθενής; Για να έχει κανείς μέση Ππα 25mmHg θα πρέπει να έχει συστολική Ππα περίπου 35-40mmHg. Η εξέταση Doppler δίδει μόνο μέση Ππα. Δεν υπάρχουν ειδικοί δείκτες για πρόγνωση ΠΑΥ. Ασθενείς με περιορισμένο ΣΣκ και αντισώματα κατά κεντρομεριδίου (ACA), ή ασθενείς με ΣΣκ και αυξημένα επίπεδα IgG, Ταχύτητα καθιζήσεως ερυθρών (ΤΚΕ) και υψηλή συχνότητα ελκών θηλών δακτύλων, έχουν αυξημένη πιθανότητα αναπτύξεως πνευμονικής υπέρτασως. Ασθενείς με πΣΣκ έχουν μεμονωμένη ΠΑΥ, ενώ αυτοί με δ.ΣΣκ έχουν ΠΑΥ δευτεροπαθή στην ίνωση. Η ΠΑΥ συσχετίζεται σε όλες τις σειρές ασθενών με ΣΣκ, με ελαττωμένη επιβίωση.

Η ΠΑΥ στον ΣΕΛ είναι δευτεροπαθής σε διάμεση νόσο του πνεύμονα, βαλβιδική νόσο και πνευμονική εκβολή, ιδιαίτερα στους ασθενείς με ΣΑΦ, ή είναι αποτέλεσμα αγγειοπάθειας της πνευμονικής αρτηρίας. Οι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΠΑΥ σε ασθενείς με ΣΕΛ/ΣΑΦ είναι: Φαινόμενο Raynaud, RF θετικός, αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης -1 και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, για τα οποία όμως υπάρχουν αντικρουόμενα επιδημιολογικά δεδομένα. Επί βεβαιωμένους ΠΑΥ υπάρχει 50% θνητότητα στα 5 χρόνια μετά τη διάγνωση, στους ασθενείς με ΣΕΛ.

Θεραπεία της Πνευμονικής Αρτηριακής Υπέρτασης

Πρώιμη διάγνωση και κατάλληλη θεραπεία της ΠΑΥ μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τη ζωή των ασθενών και να αυξήσει την επιβίωση, συνεπώς πρώτοι στόχοι της θεραπείας της ΠΑΥ είναι να βελτιώσουμε τα συμπτώματα, με στόχο αύξηση της ικανότητας ασκήσεως του ασθενούς, οδηγώντας σε βελτίωση της ποιότητας ζωής και μια καλύτερη ευκαιρία για επιβίωση.

Θεραπευτικές επιλογές

Η πορεία της ΠΑΥ χαρακτηρίζεται από σταθερή επιδείνωση και ελαττωμένη επιβίωση έχουν οδηγήσει σε συνεχείς προσπάθειες για δημιουργία αποτελεσματικών θεραπειών, εν τούτοις, πολλές από τις σήμερα διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές, είναι εξαιρετικά πολυπλοκές,

απαιτούν πολύ στενή και συνεχή παρακολούθηση, μπορεί να μην είναι αποτελεσματικές για την πλειοψηφία των ασθενών και μπορεί να αναστείλουν σημαντικά την ποιότητα ζωής του αρρώστου. Για εκείνους τους ασθενείς που δεν αποκρίνονται σε κανένα διαθέσιμο φαρμακευτικό μέτρο, μπορεί να συστηθεί σαν έσχατη λύση μεταμόσχευση καρδιάς και πνεύμονα.

Οι σύγχρονες φαρμακευτικές θεραπείες της ΠΑΥ περιλαμβάνουν:

Αντιπηκτικά

Οι ασθενείς με ΠΑΥ τείνουν να αναπτύσσουν μικρούς θρόμβους στην πνευμονική κυκλοφορία και τα αντιπηκτικά, όπως η συαρφαρίνη, προλαμβάνουν τη δημιουργία αυτών των θρόμβων.

Αγγειοδιασταλτική θεραπεία

Οι θεραπείες αυτού του τύπου επιφέρουν διεύρυνση του αυλού των αγγείων (κάνουν αγγειοδιαστολή). Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι:^[19]

Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (ΑΔΑ)

Οι παράγοντες αυτοί χρησιμοποιούνται να ελαττώσουν το σπασμό στις πνευμονικές αρτηρίες. Αν και είναι υποβοηθητικά σε μερικούς ασθενείς, αυτά τα φάρμακα έχουν αποδειχθεί αναποτελεσματικά στην πλειοψηφία των ασθενών με ΠΑΥ (μόνο 15% των θεραπευόμενων ασθενών σημειώνουν βελτίωση) και σχετίζονται με παρενέργειες, όπως υπόταση και λιποθυμία. Αυτά τα φάρμακα είναι αναποτελεσματικά σε ασθενείς με σκληρόδερμα και ΠΑΥ, επειδή αυτοί δεν έχουν αντιδραστικότητα των αγγείων στην αγγειοδιαστολή.^[19]

Ενδοφλέβια προστακυκλίνη

Ενδοφλέβια έγχυση προστακυκλίνης (epoprostenol), έχει δειχθεί ότι σε ασθενείς με ΠΑΥ, βελτιώνει τη διάρκεια ασκήσεως, την υποκειμενική αίσθηση βελτίωσης και την επιβίωση. Παρά τα πλεονεκτήματά της, η θεραπεία εξαρτάται από ένα σύνθετο σύστημα χορηγήσεως, επειδή η εποπροστενόλη είναι ευαίσθητη στη θερμοκρασία και πρέπει να χορηγείται συνεχώς και χρονίως. Αυτό απαιτεί εμφύτευση ενός μόνιμου κεντρικού φλεβικού καθετήρα, χρήση μιας εξωτερικώς τοποθετημένης αντλίας εγχύσεως, προσεκτική εκπαίδευση του ασθενούς την καθημερινή χορήγηση του φαρμάκου και ευφυέστατη παρακολούθηση από πλήρως εκπαιδευμένο ιατρικό προσωπικό. Οι ασθενείς που λαμβάνουν εποπροστενόλη συμπεριλαμβάνονται στους βαρύτερα πάσχοντες και η θεραπεία γενικώς επιφυλάσσεται για

εκείνους με λειτουργική τάξη IV κατά WHO.

Πολυάριθμες επιπλοκές έχουν συσχετισθεί με την προστακυκλίνη που περιλαμβάνουν δυσκολίες στη χορήγηση και παρενέργειες όπως λοιμώξεις των καθετήρων, πόνοι στη σαγόνα, πόνος στο βραχίονα, διάρροια και εξάψεις.^[19]

Ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης

Η έρευνα για πιο βολικές και από του στόματος χορηγούμενες θεραπείες συνεχίζεται και η έρευνα έχει αναδείξει τους ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης (AYE), ως έναν ελπιδοφόρο νέο τύπο θεραπείας για ασθενείς με ΠΑΥ. Οι AYE αναστέλλουν τα καταστροφικά αποτελέσματα της ενδοθηλίνης, δεσμεύοντας ανταγωνιστικά προς την ενδοθηλίνη τους υποδοχείς της. Ο μοναδικός αυτός μηχανισμός επιτρέπει στους γιατρούς να θεραπεύουν τα συμπτώματα της ΠΑΥ και επίσης να επιβραδύνουν την πρόοδο της νόσου.^[20] Το TracleerR (bosentan) είναι ένας διπλός AYE και η μόνη από του στόματος εγκεκριμένη θεραπεία της ΠΑΥ. Είναι διαθέσιμο στις ΗΠΑ από το 2001 και από τότε έχει λανσαρισθεί στον Καναδά και στην Ελβετία. Ενώ γρήγορα πρόκειται να λανσαρισθεί σε όλη την Ευρώπη, το Tracleer έχει λάβει μια αρχική θετική γνώμη για έγκριση εισόδου στην αγορά, από την επιτροπή για τα Δικαιώματα Ιατρικών Προϊόντων, στις 21 Φεβρουαρίου 2002 και αναμένεται να είναι διαθέσιμο στην Ευρώπη στα μέσα του 2002.^[20]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. Lancet 1998; 352: 719-725
- Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1997; 336: 111-117
- D'Alonzo GE et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national progressive registry. Ann Intern Med 1991;15: 345-9
- Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. Lancet 1998; 352: 719-725
- Actelion Pharmaceuticals. Application for medicinal product designation. In: Actelion Pharmaceuticals; 2000
- Zaret BL et al. Yale University School of Medicine Heart Book. New York: Hearst Books, 1992. P.178
- Scleroderma is a rare, chronic autoimmune disease which can affect any part of the body including skin, blood vessels, and internal organs
- Lupus is a chronic autoimmune disease where the immune system for unknown reasons, becomes hyperactive and attacks normal tissue
- Rich S et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Intern Med 1978; 107:216-23
- Rich S, Dantsker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: A national prospective study. Ann Intern Med 1987; 107: 216-23
- Magliano M. et al, Pulmonary hypertension in Autoimmune Rheumatic Diseases, Arthritis & Rheum, 2002; 46: 1997-2002
- Orfanos et al, Pulmonary Capillary endothelial dysfunction in early Systemic sclerosis. Arthritis & Rheum, 2001; 44: 902-911
- Yamane K et al, Clinical and laboratory features of scleroderma patients with pulmonary hypertension, Rheumatology (Oxford) 2000; 39: 1269-71
- Stupi AM et al, Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis, Arthritis & Rheum, 1986; 29: 515-24
- Vlachoyiannopoulos PG. et al, Systemic Scleroderma in Greece: low mortality and strong linkage with

- HLA-DRB1*1104 allele. *Ann Rheum Dis*, 2000; 59: 359-367
16. Badui E. et al, Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 100 patients, *Angiology* 1985; 36: 431-441
 17. Li EK et al, Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: clinical associations and survival in 18 patients, *J Rheum* 1999; 26: 1923-9
 18. Ling-Te Pan T et al, Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus, *Lupus* 2000; 9: 338-42
 19. Magliano M. et al, Pulmonary hypertension in Autoimmune Rheumatic Diseases, *Arthritis & Rheum*, 2002; 46: 1997-2009
 20. Chamick RN et al, Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study, *Lancet* 2001; 358:1119-1123



THE RATIONALE OF IL-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1Ra) IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS (RA)

Jean-Michel Daye

Division of Immunology & Allergy, University Hospital, 1211 Geneva 14, Switzerland

.....

Destruction of bone, cartilage and adjacent structures are the hallmarks of RA, they occur progressively but sometimes rapidly, and ultimately lead to significant disability. The first signs of joint disease appear in the synovial lining layer, with proliferation of synovial fibroblasts and their attachment to the articular surface at the joint margin. Subsequently, macrophages, T cells and other inflammatory cells are recruited into the joint. There is a possibility that some bone marrow-derived cells can migrate to the synovial tissue. The proteolytic activity remains the principal noxious process and so far attempts at inhibiting such processes at the clinical level have been unsuccessful. However, it has been observed that IL-1 to a greater extent than TNF at similar molar concentrations, is the main cytokine inducing the production of matrix metalloproteinases (MMPs) and aggrecanases. Both IL-1 and TNF play a distinct part with regard to the principal manifestations of RA such as inflammation, pain, tissue destruction and absence of tissue repair. TNF fulfills an important function on endothelial cells through the entire organism including the central nervous system, one of the consequences being increased vessel permeability, cellular migration and expression of adhesion molecules. The surprisingly rapid effect of anti-TNF therapy on the patient's condition may be explained in part by the effect on the CNS. With regard to pain, both TNF and IL-1 may have similar effects in that they induce various chemokines and kinines. In addition to the importance of IL-1 in its induction of MMPs, this cytokine affords the marked inhibition of the neosynthesis of new collagen and proteoglycan resulting in a lack of repair. This effect is less marked with TNF. It appears in general that TNF is more important than IL-1 for the systemic manifestations while IL-1 is more important at the local level as far as tissue destruction is concerned.

Many natural mechanisms interfere with the biologic activity of IL-1 (1) the natural receptor antagonist (IL-1Ra) which competes with IL-1 for binding to type I IL-1 receptors, binding of IL-1Ra does not allow the formation of a heterodimer with the other chain, the accessory protein (IL-1RAcP); (2) the trapping of IL-1 to the type II IL-1 receptor ("decoy" receptor), this receptor being unable to signal to the cell; (3) the inactivation of IL-1 by the

type II soluble receptor; (4) possibly the inactivation by a soluble molecule similar to the IL-1RAcP; (5) possibly to the inactivation by blocking autoantibodies to IL-1 α .

The role of IL-1 has been well documented in arthritis. The Intraarticular expression of human IL-1 gene transfection into human synoviocytes and their transfer into rabbit knee joint was accompanied by the production of endogenous rabbit IL-1 and TNF. This produces many systemic and local characteristic features resembling RA. In IL-1 β -deficient arthritic SCW mice no cartilage destruction is observed. Deletion of the IL-1Ra gene leads to the spontaneous development of chronic polyarthropathy in BALB/cA mice and IL-1 β levels were 10-fold higher in the IL-1Ra-deficient animals than in controls. Of interest, depending on their background, mice depleted of IL-1Ra can develop either arthritis or vasculitis.

The clinical use of IL-1Ra (Kineret[®]) induces a marked decrease in the levels of T lymphocytes (CD3) and monocyte-macrophages (CD68) in synovial biopsies of patients after 48 weeks. Up to now, more than 4,000 patients have been treated with IL-1Ra. Some major lessons can be learnt and will be discussed. In many patients a beneficial effect was observed with regard to erosion assessed by Sharp scores. The HAQ was also improved significantly.

When comparing (with all the caveats applying to studies that have not been performed by the same investigators and same cohort of patients) patients treated in addition to MTX with either Kineret[®], Remicade[®] or Enbrel[®], no vast differences were observed in accordance with the ACR criteria. However, only studies comparing all three products at the same time will definitely clarify the situation. No major adverse effects set in with Kineret[®] so far, in particular no tuberculosis, pathogen reactivation, demyelination, sepsis or double-stranded DNA antibodies were observed. Skin reactions at the site of injection, never serious, were observed but seen to disappear after repeat injection. Development of anti-Kineret antibodies was transient and not of clinical significance.

A strong synergism exists between IL-1 and TNF in many of their biological activities. The simultaneous blockade of both cytokines in arthritic animal models has resulted in a striking decrease in bone resorption and cartilage destruction. However, some inflammation remained. Blocking either of the two cytokines resulted only in 50% of inhibition of bone resorption and cartilage destruction. It therefore appears more rational to combine the two inhibitors, although it may be wise to use lower doses to avoid side effects and infection.

Other therapeutic approaches may be efficacious by using factors controlling the balance between IL-1 and IL-1Ra. The control of IL-1 production depends on the activity of the IL-1 β -converting enzyme (ICE or caspase-1) which itself needs autoprocessing. Many other cytokines decrease IL-1-production in the experimental system and include IL-4, IL-10,

TGF β , GM-CSF. Cytokines which increase IL-1Ra are essentially IFN- β , IL-4, IL-10, TGF- β and, interestingly, leptin which binds to receptors of the IL-6 family.

Since both IL-1 and TNF play an important part in the pathogenesis and since both are produced by monocyte-macrophages, the stimuli responsible for their production need to be fully identified. At present it is well established that in experimental systems stimulated T lymphocytes are due to direct contact the principal pathway inducing monocyte-macrophages to produce both IL-1 and TNF. Both IL-2 and IL-15 strongly increase the biological effects of this cell-cell interaction. Cell-cell contact is independent of cell-associated IL-1 and TNF. Focussing on the ligands and counterligands involved in this process, we found this to apply, at least in part, to CD69, the β 2-integrins (CD11b, CD11c), and CD40-CD40L. More recently we discovered that a negative acute-phase protein - (HDL) apolipoprotein A-I - was strongly inhibitory to this cell-cell interaction. The inhibitory effect of (HDL) Apo-AI is due to its binding to the stimulated T lymphocytes, and it thus appears to block preferentially IL-1 β production, without affecting the production of IL-1Ra. By decreasing the production of Apo A-I produced by hepatocytes, IL-1 and TNF may favor more cell-cell interaction and thus maintain a vicious circle. Hypothetically, the action of (HDL) Apo A-I - in that it spreads into the tissue during inflammation - may constitute an attempt to block the deleterious cell-cell interaction. This needs to be proven in animal models.

In conclusion, biologics including anti-IL-1 and anti-TNF are a major advance in the treatment of RA and probably other chronic immuno-inflammatory diseases. Their respective use has to be examined with caution, depending on the target and the stage of the disease, IL-1 and TNF having distinct characteristics in terms of inflammation, pain, tissue destruction and tissue repair. IL-1 appears to be more important for the two latter manifestations.

In future, we have to emulate other disciplines such as Oncology and start to use biologics bearing in mind the concept of induction, cyclic therapy and consolidation.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Balavoine J.-F., de Rochemonteix B., Williamson K., Seckinger P., Cruchaud A., Dayer J.-M. Prostaglandin E2 and collagenase production by fibroblasts and synovial cells is regulated by urine-derived human interleukin 1 and inhibitor(s). *J. Clin. Invest.* 78: 1120 - 1124, 1986.
- Bendele A.M., E.S. Chlipala, J. Scherrer, et al. Combination benefit of treatment with the cytokine inhibitors interleukin-1 receptor antagonist and PEGylated soluble tumor necrosis factor receptor type I in animal models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 43: 2648 - 2659, 2000.
- Bresnihan B., J.-M. Dayer. IL-1Ra in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. London, Dunitz, 2001, pp. 1 - 64.
- Bresnihan B., J.M. Alvaro-Gracia, M. Cobby, M.

- Doherty, Z. Domljan, P. Emery, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 41: 2196 - 2204, 1998.
5. Burger D., R. Chicheportiche, J. Giri, J.-M. Dayer. The inhibitory activity of human interleukin-1 receptor antagonist is enhanced by type II interleukin-1 soluble receptor and hindered by type I interleukin-1 soluble receptor. *J. Clin. Invest.* 96: 38 - 41, 1995.
 6. Burger D., J.-M. Dayer. The role of human T-lymphocyte-monocyte contact in inflammation and tissue destruction. *Arthritis Res.* 4(suppl. 3): S169 - S176, 2002.
 7. Burger D., R. Rezzonico, J.-M. Li, C. Modoux, R.A. Pierce, H.G. Welgus, J.-M. Dayer. Imbalance between interstitial collagenase (MMP-1) and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) in synoviocytes and fibroblasts upon direct contact with stimulated T lymphocytes: involvement of membrane-associated cytokines. *Arthritis Rheum.* 41: 1748 - 1759, 1998.
 8. Campion G.V., M.E. Lebsack, J. Lookabaugh, G. Gordon, M. Catalano. Dose-range and dose-frequency study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. The IL-1Ra Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum.* 39: 1092 - 1101, 1996.
 9. Chizzolini C., R. Chicheportiche, D. Burger, J.-M. Dayer. Human Th1 cells preferentially induce interleukin (IL-1) while Th2 cells induce IL-1 receptor antagonist production upon cell/cell contact with monocytes. *Eur. J. Immunol.* 27: 171-177, 1997.
 10. Cohen S., E. Hurd, J. Cush, M. Schiff, M.E. Weinblatt, L.W. Moreland, J. Kremer, M.B. Bear, W.J. Rich, D. McCabe. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 46: 614 - 624, 2002.
 11. Cunnane G., A. Madigan, E. Murphy, O. Fitzgerald, B. Bresnihan. The effects of treatment with interleukin-1 receptor antagonist on the inflamed synovial membrane in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 40: 62 - 69, 2001.
 12. Dayer J.M. The saga of the discovery of IL-1 and TNF and their specific inhibitors in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 69: 207 - 17, 2002.
 13. Dayer J.M., B. Beutler, A. Cerami. Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J. Exp. Med.* 162: 2163 - 2168, 1985.
 14. Dayer J.-M., U. Feige, C.K. Edwards III, D. Burger. Anti-interleukin-1 therapy in rheumatic diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.* 13: 170 - 176, 2001.
 15. Goldring S.R., E.M. Gravallese. Pathogenesis of bone erosion in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 12: 195 - 199, 2000.
 16. Hirsch E., V.M. Irikura, S.M. Paul, D. Hirsh. Functions of interleukin 1 receptor antagonist in gene knockout and over-producing mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 11008-11013, 1996.
 17. Horai R., S. Saijo, H. Tanioka, et al. Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice. *J. Exp. Med.* 191: 313 - 320, 2000.
 18. Hyka N., J.-M. Dayer, C. Modoux, T. Kohno, C.K. Edwards III, P. Roux-Lombard, D. Burger. Apolipoprotein A-I inhibits the production of interleukin-1 and tumor necrosis factor by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Blood* 97: 2381 - 2389, 2001.
 19. Lebsack M.E., C.C. Paul, C.C. Bloedow, F.X. Burch, M.A. Sack, W. Chase, et al. Subcutaneous IL-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 34(suppl): 67- 67, 1991.
 20. Ma Y., S. Thornton, G.P. Boivin, D. Hirsh, R. Hirsch, E. Hirsch. Altered susceptibility to collagen-induced arthritis in transgenic mice with aberrant expression of interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 41: 1798 - 1805, 1998.
 21. McInnes I.B., B.P. Leung, R.D. Sturrock, M. Field, F.Y. Liew. Interleukin-15 mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor production in rheumatoid arthritis. *Nature Med.* 3: 189 - 195, 1997.
 22. Nicklin M.J., D.E. Hughes, J.L. Barton, et al. Arterial inflammation in mice lacking the interleukin-1 receptor antagonist gene. *J. Exp. Med.* 191: 303 - 312, 2000.
 23. Prieur A.-M., Kaufmann M.-T., Griscelli C., Dayer J.-M. Specific interleukin-1 inhibitor in serum and urine of children with systemic juvenile chronic arthritis. *Lancet* II: 1240 - 1242, 1987.
 24. Seckinger P., Lowenthal J.W., Williamson K., Dayer J.-M., Mac-Donald H.R. A urine inhibitor of interleukin 1 activity that blocks ligand binding. *J. Immunol.* 139: 1546 - 1549, 1987.
 25. Seckinger P., Yaron I., Meyer F.A., Yaron M., Dayer J.-M. Modulation of the effects of interleukin-1 on glycosaminoglycan synthesis by the urine-derived interleukin-1 inhibitor, but not by interleukin-6. *Arthritis Rheum.* 33: 1807 - 1814, 1990.
 26. Van den Berg W.B. Uncoupling of inflammatory and destructive mechanisms in arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 30(suppl. 2): 7 - 16, 2001.
 27. Vey E., Zhang J.-H., Dayer J.-M. IFN-g and 1,25(OH)2D3 induce on THP-1 cells distinct patterns of cell surface antigen expression, cytokine production, and responsiveness to contact with activated T cells. *J. Immunol.* 149: 2040 - 2046, 1992.



ΑΝΤΙΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Σπυρίδων Ν. Νίκας, *Επιστημονικός Συνεργάτης Ρευματολογικής Κλινικής*

Αλέξανδρος Α. Δρόσος, *Καθηγητής Παθολογίας/Ρευματολογίας*

Ρευματολογική Κλινική, Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Περίληψη

Τα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα είναι χρόνια και δυσίατα νοσήματα και προσβάλλουν κυρίως γυναίκες της μέσης και τελευταίας περιόδου της αναπαραγωγικής ηλικίας. Δεν είναι λίγες οι ασθενείς που θα βρεθούν κατά τη διάρκεια της νόσου τους σε κατάσταση εγκυμοσύνης, κατά την οποία ο κλινικός θα πρέπει να αντιμετωπίσει τρία κύρια προβλήματα. Την πιθανή τερατογένεση από τα φάρμακα που ήδη λαμβάνει η μητέρα, την πιθανή επιδείνωση της νόσου τόσο από την εγκυμοσύνη όσο και από τη διακοπή των φαρμάκων καθώς και προβλήματα κυρίως για το νεογνό (αποβολή, νεογνικός λύκος) που συνοδεύουν την κύηση ασθενών με ρευματικά νοσήματα. Από τα φάρμακα που σήμερα χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων, η ασπιρίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα φαίνεται να είναι αρκετά ασφαλή φάρμακα, θα πρέπει όμως να αποφεύγονται κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης, λόγω κινδύνου αιμορραγιών και πρώιμης σύγκλησης του αρτηριακού πόρου. Ασφαλή φαίνεται να είναι και τα γλυκοκορτικοειδή, αν και η χορήγησή τους κατά την κύηση συνοδεύεται από σχετικά μικρό κίνδυνο για ανάπτυξη λυκοστόματος καθώς και από καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης. Η τοξικότητα των ανθελινοστακών στο έμβρυο είναι δόσοεξαρτώμενη. Η χορήγησή τους κατά την εγκυμοσύνη έχει συσχετισθεί με ορισμένα περιστατικά κώφωσης, διανοητικής καθυστέρησης, εναποθέσεων στον αμφιβληστροειδή και κοχλίο-αιθουσαίας πάρεσης. Παρόλα αυτά θεωρούνται ασφαλή φάρμακα. Η χορήγηση χρυσού δεν συνιστάται και αυτό γιατί δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα όσον αφορά την ασφάλειά του. Έχουν πάντως περιγραφεί περιστατικά με λυκοστόμα και διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Η χορήγηση Δ-πενικιλλιλίνης επίσης δεν συνιστάται κατά τη κύηση, αφού το φάρμακο είναι τερατογόνο τόσο σε πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο. Αν και τα δεδομένα δεν είναι πολλά, η Δ-πενικιλλιλίνη έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση διαταραχών του συνδετικού ιστού αλλά και άλλων ανωμαλιών όπως λυκοστόμα, χαλαρό δέρμα, κήλες, σκελετικές δυσμορφίες, υποπλαστικοί πνεύμονες και διαταραχές ΚΝΣ. Η σουλφασαλαζίνη έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση κάποιων δυσμορφιών, είναι όμως σχετικά ασφαλές φάρμακο, αν και θα πρέπει

να διακόπτεται στο τέλος της κύησης, αφού συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο νεογνικού ικτέρου. Η κυκλοσπορίνη-Α είναι ένα επίσης σχετικά ασφαλές φάρμακο κατά την εγκυμοσύνη. Σχετίζεται κυρίως με καθυστέρηση σωματικής ανάπτυξης και πρόωρο τοκετό, ενώ η πιθανότητα πρόκλησης τερατογένεσης είναι μικρή, αφού μόνο μεμονωμένα περιστατικά έχουν περιγραφεί. Αντίθετα, η συνταγογράφηση της αζαθειοπρίνης κατά την κύηση θα πρέπει να γίνεται με πολύ προσοχή και μόνο εκεί που το πιθανό όφελος υπερκεράζει το γνωστό κίνδυνο. Αν και η πιθανότητα τερατογένεσης είναι μικρή, η αζαθειοπρίνη έχει ενοχοποιηθεί για πρόκληση προωρότητας και ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης όπως και παροδικής ανοσοκαταστολής. Την ίδια προσοχή απαιτεί και η χορήγηση του ενεργού της μεταβολίτη, της 6-μερκαπτοπουρίνης. Το φάρμακο είναι τερατογόνο τόσο στα πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο, ενώ έχει συσχετισθεί και με διαταραχές ενδομήτριας ανάπτυξης. Η μεθοτρεξάτη, μαζί με τη λεφλουνομίδη είναι τα φάρμακα των οποίων η χορήγηση κατά την κύηση αντενδεικνύεται αυστηρά. Το πρώτο είναι υπεύθυνο για πρόκληση εκτρώσεων, δυσμορφιών όπως λυκοστόμα και δισχιδής ράχη καθώς και εμβρυϊκού συνδρόμου. Η λεφλουνομίδη έχει τερατογόνες ιδιότητες. Ιδιαίτερη προσοχή και χορήγηση μόνο στις απολύτως απαραίτητες καταστάσεις χρήζει η κυκλοφωσφαμίδη, αφού έχει συσχετισθεί με πρόκληση τερατογένεσης, κυρίως κατά το 1ο τρίμηνο, καθώς και διαταραχών ενδομήτριας ανάπτυξης. Το ίδιο ισχύει και για τη χλωραμβουκίλη, για την οποία αν και δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία, έχουν περιγραφεί δυσμορφίες ουρογενετικού και σκελετικές διαταραχές. Η χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης είναι συμβατή με την κύηση, αντίθετα με τη μυκοφαινολήτη, η οποία δεδομένου ότι έχει επιδείξει τερατογόνες ιδιότητες στα πειραματόζωα, θα πρέπει να αποφεύγεται κατά την εγκυμοσύνη, έστω και αν τα δεδομένα στον άνθρωπο δεν είναι επαρκή. Τέλος, όσον αφορά τη βιολογική θεραπεία που στρέφεται κατά των κυτταροκινών, τα δεδομένα στον άνθρωπο δεν είναι επίσης πολλά, η εικόνα όμως που έχουν ως τώρα επιδείξει, τόσο σε μελέτες με πειραματόζωα όσο και στην καθημέρα κλινική πράξη, τα καθιστά ασφαλή για την κύηση φάρμακα.

Εισαγωγή

Τα περισσότερα ρευματικά νοσήματα προσβάλλουν κυρίως γυναίκες. Η επίπτωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) είναι από 1 έως 4 φορές μεγαλύτερη στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες. Στο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ), η αναλογία γυναικών / ανδρών (Γ/Α) είναι περίπου 7:1, ενώ η ίδια αναλογία στο σύνδρομο Sjogren (SS) φθάνει το 9:1. Υπεροχή των γυναικών παρατηρείται και στο σκληρόδερμα (SSc), όπου η αναλογία Γ/Α στη μέση και τελευταία περίοδο γονιμότητας φθάνει το 7-9:1. Αντίθετα δε από την κοινή αντίληψη, τα ρευματικά νοσήματα δεν προσβάλλουν ηλικιωμένους αλλά γυναίκες της αναπαραγωγικής κυρίως ηλικίας. Και αν η κορυφαία τιμή επίπτωσης της ΡΑ βρίσκεται μεταξύ των 40-60 ετών

και στο SS και στο SSc μεταξύ της 4ης και 5ης δεκαετίας, στον ΣΕΛ η νόσος εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες ηλικίας 15–40 ετών.

Είναι σαφές λοιπόν ότι ο ρευματολόγος συχνά θα χρειασθεί να αντιμετωπίσει γυναίκες με ρευματικά νοσήματα, πολλής από τις οποίες θα βρίσκονται κάποια στιγμή και σε κατάσταση εγκυμοσύνης. Άλλωστε, σήμερα οι γυναίκες τεκνοποιούν και σε μεγαλύτερες ηλικίες.

Η εγκυμοσύνη αποτελεί ένα πολύπλοκο πρόβλημα για τον κλινικό ιατρό, δεδομένου ότι τα ρευματικά νοσήματα είναι χρόνια και δυσίατα, για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτείται μακροχρόνια και μη διακοπόμενη χορήγηση φαρμάκων. Τα φάρμακα αυτά, στην περίπτωση της κυοφορίας, μπορεί να αποδειχθούν επικίνδυνα για το έμβρυο^[1]. Σημαντικό λοιπόν σημείο αποτελεί η επιλογή της κατάλληλης αντιρευματικής αγωγής προκειμένου να εξασφαλισθεί ο έλεγχος της νόσου της μητέρας αλλά και η υγεία του εμβρύου (αποφυγή τερατογένεσης). Θα πρέπει να τονισθεί ότι το έμβρυο είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο κατά την περίοδο της οργανογένεσης, κυρίως δηλαδή από τη 2η–4η εβδομάδα κύησης^[2].

Από την άλλη πλευρά, η ίδια η εγκυμοσύνη συνοδεύεται από ορμονικές αλλαγές (πχ αύξηση των οιστρογόνων) και κατά συνέπεια από ανοσολογικές αλλαγές. Αν και έχουν περιγραφεί διάφορες μεταβολές όπως αύξηση των επιπέδων του συμπληρώματος και μείωση των κυκλοφορούντων CD4+ T λεμφοκυττάρων, θα πρέπει να έχει κανείς υπόψη του ότι η εγκυμοσύνη μειώνει τα επίπεδα της ιντερφερόνης γ (IFN-γ) και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNF-α), κυτταροκίνες δηλαδή της Th1 ανοσολογικής αντίδρασης^[3]. Αυτός είναι και ο λόγος που η εγκυμοσύνη βελτιώνει συνήθως την κλινική εικόνα μερικών ρευματικών νοσημάτων, όπως συμβαίνει στη ΡΑ, πιθανώς όμως επιδεινώνει την πορεία άλλων, όπως του ΣΕΛ, του SSc, της δερματομυοσίτιδας και της υποτροπιάζουσας πολυχονδρίτιδας^[4]. Η αντιμετώπιση τέτοιων εξάρσεων της νόσου κατά την εγκυμοσύνη απαιτεί ίσως τη χορήγηση πιο επιθετικής θεραπείας. Δεν θα πρέπει να ξεχνά κανείς, ότι τα ίδια τα ρευματικά νοσήματα συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο για την ενδομήτρια υγεία του εμβρύου. Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο για παράδειγμα σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα αποβολών και ενδομήτριας νοσηρότητας, ενώ γυναίκες με ΣΕΛ και θετικά Ro(SSA) αντισώματα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ώστε τα παιδιά να πάσχουν από νεογνικό λύκο και διαταραχές καρδιακού ρυθμού^[5]. Πρόκειται για δύο χαρακτηριστικές επιπλοκές της εγκυμοσύνης που ο κλινικός ιατρός είναι υποχρεωμένος να προλάβει ή και να αντιμετωπίσει.

Είναι σαφές ότι τα διάφορα αντιρευματικά φάρμακα στο πλαίσιο της θεραπείας των αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων, συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο για το έμβρυο. Τέτοια φάρμακα, από την απλή ασπιρίνη μέχρι τα ανοσοτροποποιητικά και τα ανοσοκατασταλτικά, χρησιμοποιούνται πολύ συχνά και πολλές φορές για μεγάλο χρονικό διάστημα σε ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα.

Στο κεφάλαιο που ακολουθεί θα αναπτύξουμε την τοξικότητα, τους κινδύνους και τις προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνει ο κλινικός ιατρός με τη χρήση των αντιρευματικών φαρ-

μάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Έτσι στον πίνακα 1 παρουσιάζουμε την ταξινόμηση και τις επεξηγήσεις του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (ΗΠΑ), ενώ στους πίνακες 2α, 2β, 2γ, 2δ και στον πίνακα 3 αναφέρονται συνοπτικά τα φάρμακα, η τοξικότητά τους και οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ασπιρίνη και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Η ασπιρίνη δεν χρησιμοποιείται ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια στα ρευματικά νοσήματα. Παλαιότερα χρησιμοποιόταν σε υψηλές δόσεις κυρίως στη ΡΑ. Οι υψηλές δόσεις ασπιρίνης έχουν δείξει ότι έχουν τερατογόνο δράση σε πειραματόζωα^[6]. Στους ανθρώπους, η χορήγηση υψηλών δόσεων ασπιρίνης, αν και έχει συσχετισθεί με ορισμένα περιστατικά εμβρυακών δυσμορφιών, σύμφωνα με μια μεγάλη μελέτη παρακολούθησης 5128 κύσεων, δεν φαίνεται να προκαλεί αύξηση των περιστατικών τερατογένεσης^[7].

Πίνακας 1. Ταξινόμηση αντιρευματικών φαρμάκων σύμφωνα με τη βαθμολόγηση του FDA

A: Ελεγχόμενες μελέτες δεν έδειξαν κάποιο κίνδυνο

Ικανοποιητικός αριθμός καλά ελεγχόμενων μελετών σε έγκυες δεν έδειξαν κάποιο κίνδυνο για το έμβρυο

B: Δεν υπάρχουν στοιχεία για κίνδυνο στους ανθρώπους

- α) ευρήματα σε ζώα έδειξαν κίνδυνο, αλλά σε ανθρώπους όχι, ή
- β) έστω και αν δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες σε ανθρώπους, ευρήματα από ζώα είναι αρνητικά

C: Ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλεισθεί

- α) Μελέτες σε ανθρώπους δεν υπάρχουν και
- β) μελέτες σε πειραματόζωα είτε > είναι θετικές για κίνδυνο στο έμβρυο είτε > απουσιάζουν
- γ) πιθανά πάντως οφέλη μπορεί να δικαιολογούν τη χρήση

D: Θετικές ενδείξεις για κίνδυνο

- α) ερευνητικά δεδομένα και post-marketing αναφορές παρουσιάζουν κίνδυνο για το έμβρυο
- β) πιθανά πάντως οφέλη είναι δυνατό να υπερκεράσουν τον κίνδυνο

X: Αντενδείκνύεται στην εγκυμοσύνη

Μελέτες σε ζώα ή ανθρώπους / ερευνητικά δεδομένα και post-marketing αναφορές παρουσιάζουν σαφή κίνδυνο για το έμβρυο, ανεξάρτητα από κάθε όφελος για την ασθενή

Πίνακας 2α. Ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιρευματικών φαρμάκων στην εγκυμοσύνη και η ταξινόμησή τους σύμφωνα με την κατάταξη FDA						
Φάρμακο	Παραματόζωα	Γονιμότητα	Παρενέργειες στη μητέρα	Δέρχεται τον πλάκούντα	Παρενέργειες στο έμβryo	Εθλασμός FDA κατάταξη
Ασπιρίνη	Σε υψηλές δόσεις τερατογόνο	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Αναμία, περιγεννητική αιμορραγία, παράταση τοκετού	Ναι	Πρώιμη σύγκλιση αρτηριακού πόρου, πνευμονική υπέρταση, ενδοκράνια αιμορραγία	Με προσοχή, εκκρίνεται σε μικρές συγκεντρώσεις 3ο 3μηνο Σε δόση >325 mg υψηλές συγκεντρώσεις στο έμβryo
ΜΣΑΦ	Σε υψηλές δόσεις τερατογόνα	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Αναμία, περιγεννητική αιμορραγία, παράταση τοκετού	Ναι	Πρώιμη σύγκλιση αρτηριακού πόρου, πνευμονική υπέρταση, ενδοκράνια αιμορραγία	B , D για το μικρές συγκεντρώσεις 3ο 3μηνο
Στεροειδή	Λυκόσταμα Διαταραχές συμπεριφοράς	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, πρώιμη ρήξη μεμβρανών	Μακράς δράσης στεροειδή	Μικρά για την κύηση, υποπίεση επινεφριδίων πνευμονική ωριμότητα, λυκόσταμα, ενδομήτρια ανάπτυξη	B (μέσος δράσης) C (μακράς δράσης)
Ανθελονοσπικά	Προσβολή χορειοειδή & αμφιβληστροειδή	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Όχι	Ναι (50% των μητρικών επιπέδων)	Περιστατικά με αμφιβληστροειδικές εναποθέσεις, κοχλιοαιθουσία πάρεση, διανοητική καθυστέρηση	C

Πίνακας 2β. Ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιρευματικών φαρμάκων στην εγκυμοσύνη και η ταξινόμησή τους σύμφωνα με την κατάταξη FDA						
Φάρμακο	Παραματόζωα	Γονιμότητα	Παρενέργειες στη μητέρα	Δέρχεται τον πλάκούντα	Παρενέργειες στο έμβryo	Εθλασμός FDA κατάταξη
Άλλα χουρού	Τερατογένεση (ποντίκια)	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Όχι	Ναι	1 περιστατικό με ρυκόστομα και διαταραχές ΚΝΣ	C
DP	Τερατογένεση (ποντίκια)	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Ναι	Διαταραχές συνδετικού ιστού	D
SSZ	Τερατογένεση (ποντίκια)	Μόνο σε άνδρες (οδηγοσπερμία διάρκειας 2 m)	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Ναι	Λυκόσταμα, έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφραγματος, μακροκεφαλία, εμβρυϊκός ίκτερος	B D (στο τέλος της κύησης)
CsA	Βλάβη νεφρικών σωληναρίων	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Νεφρική ανεπάρκεια	Ναι	Καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης, προωρότητα, 1 περιστατικό με υποπίεση δεξιού κάτω άκρου	C

Πίνακας 2γ. Ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιρευματικών φαρμάκων στην εγκυμοσύνη και η ταξινόμησή τους σύμφωνα με την κατάταξη FDA							
Φάρμακο	Παραμιάζωα	Γονιμότητα	Παρενέργειες στη μητέρα	Διέρχεται τον πλακούντα	Παρενέργειες στο έμβryo	Θηλασμός	FDA κατάταξη
AZA	Σκελεπικές διαταραχές, λυκόστομα, διαταραχές ανάπτυξης θύμου και σιμοποίησης	Δεν έχει μελετηθεί	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Ναι	Καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης, προωρότητα, παροδική ανοσοκαταστολή, Διαταραχές γονιμότητας	Δεν υπάρχουν δεδομένα, πιθανή ανοσοκαταστολή	D
6-MPN	Λυκόστομα	Παροδική ολιγοσπερμία	κίνδυνος αποβολής (1ο 3μηνο)		Μικρά για την κύηση, προωρότητα, καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης, λυκόστομα	Δεν υπάρχουν δεδομένα (θα πρέπει να αποφεύγεται)	D
MTX	Σκελεπικές διαταραχές, λυκόστομα	Αναστέψιμη ολιγοσπερμία (άνδρες)	Αυτόματες εκτρώσεις	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Λυκόστομα, υδροκέφαλος	Ανεπιδεκνύεται	X

AZA=αζαθειοπρίνη, MPN=μερκαπτοπουρίνη, MTX=μεθοτρεξάτη

Πίνακας 2δ. Ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιρευματικών φαρμάκων στην εγκυμοσύνη και η ταξινόμησή τους σύμφωνα με την κατάταξη FDA							
Φάρμακο	Παραμιάζωα	Γονιμότητα	Παρενέργειες στη μητέρα	Διέρχεται τον πλακούντα	Παρενέργειες στο έμβryo	Θηλασμός	FDA κατάταξη
Cyc	Μικρά για την κύηση, σκελεπικές διαταραχές, λυκόστομα, εξοφθαλμιασ, διαταραχές γονιμότητας	Διαταραχές γονιμότητας	Διαταραχές γονιμότητας	Ναι (25% των μητρικών επιπέδων)	Μικρά για την κύηση Σκελεπικές διαταραχές (άκρων) Αγενεσία	Ανεπιδεκνύεται (καταστολή μαστού) στεφανιαίων Όγκοι	D
Χρωφαιβουκίλη	Μικρά για την κύηση, σκελεπικές διαταραχές, αγενεσία νεφρού	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Δεν υπάρχουν δεδομένα		Διαταραχές νεφρικής αγγειογένεσης, μικρά για την κύηση, σκελεπικές διαταραχές	Ανεπιδεκνύεται	D
IV IgG	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Δεν υπάρχουν δεδομένα εβδομάδα	Κυρίως μετά την 30η	Μικρά για την κύηση, αυτοαντισώματα		C

Cyc=κυκλοφωσφαμίδη, IV IgG=IV ανοσοσφαιρίνη

Πίνακας 2γ. Ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιρευματικών φαρμάκων στην εγκυμοσύνη και η ταξινόμησή τους σύμφωνα με την κατάταξη FDA						
Φάρμακο	Πειραματόζωα	Γονιμότητα	Παρενέργειες στη μητέρα	Διέρχεται τον πλακούντα	Παρενέργειες στο έμβryo	FDA κατάταξη
Λεφλουνομίδη	Τερατογένεση		Δεν υπάρχουν δεδομένα		Τερατογένεση	X
Infliximab	Χωρίς τερατογένεση	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Δεν υπάρχουν δεδομένα		Συμβατά με τον υγιή πληθυσμό	B
Etanercept	Χωρίς τερατογένεση	Δεν υπάρχουν δεδομένα (όχι σε πειραματόζωα)	Δεν υπάρχουν δεδομένα		Δεν υπάρχουν δεδομένα	B
MMF	Τερατογένεση (δυσμορφίες σε κρανίο και μάτια)	Δεν υπάρχουν δεδομένα (όχι σε πειραματόζωα)	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Δεν υπάρχουν δεδομένα	C

MMF=μυκοφαινολικό οξύ

Μικρές δόσεις ασπιρίνης (παιδική ασπιρίνη, 60–80 mg), αν και θεωρητικά συνοδεύονται από κίνδυνο για ενδοκρανιακή αιμορραγία, χρησιμοποιούνται για την πρόληψη επιπλοκών της κύησης στο αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, χωρίς κάτι τέτοιο να συνοδεύεται και από εμβρυϊκές δυσμορφίες^[8]. Προσοχή χρειάζεται γιατί τα σαλικυλικά αναστέλλουν την σύνθεση προσταγλαδινών, με συνέπεια πιθανή παράταση της κύησης και της διάρκειας του τοκετού, αλλά και επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων προκαλώντας έτσι αιμορραγίες τόσο στη μητέρα όσο και στο νεογνό^[9]. Πιθανώς τα μη ακετυλιωμένα σαλικυλικά να είναι πιο ασφαλή, τουλάχιστον στο θέμα της αιμορραγίας. Συνιστάται επίσης η διακοπή της χορήγησής τους μία εβδομάδα πριν τον αναμενόμενο τοκετό. Η ασπιρίνη ανήκει στην κατηγορία C και D (για το 3ο τρίμηνο) του FDA. Η ασπιρίνη εκκρίνεται σε μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα. Μόνο ένα περιστατικό τοξικότητας έχει αναφερθεί, γι' αυτό και η χορήγηση ασπιρίνης δεν αντενδείκνυται κατά το θηλασμό^[10].

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) αποτελούν κύριο μέρος της αντιμετώπισης των ρευματικών νοσημάτων. Το περισσότερο καλά μελετημένο φάρμακο είναι η ινδομεθακίνη, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί και ως τοκολυτικό. Τα αποτελέσματα πάντως των μελετών σε πειραματόζωα ποικίλουν, αφού μερικά ΜΣΑΦ όπως η ιβουπροφαίνη είναι ασφαλή, ενώ άλλα, όπως η ινδομεθακίνη, έχουν τερατογόνες ιδιότητες.

Στον άνθρωπο, τα ΜΣΑΦ αν και διέρχονται το πλακούντα, δεν φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμβρυϊκών δυσμορφιών. Προσοχή όμως απαιτείται κατά το 3ο τρίμηνο της κύησης όπου τα ΜΣΑΦ σχετίζονται με την πρόωρη σύγκληση του αρτηριακού πόρου, γι' αυτό και θα πρέπει να αποφεύγονται^[11]. Έχουν επίσης αναφερθεί περιστατικά νεογνών με διαταραχές πνευμονικής δυσλειτουργίας και συγκεκριμένα πνευμονικής υπέρτασης όπως και παράταση της διάρκειας κύησης. Ανήκουν στην κατηγορία B και D (για το 3ο τρίμηνο) του FDA.

Σχετικά με τους ειδικούς αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης 2 (COX-2), ο κίνδυνος τερατογένεσης είναι άγνωστος, όμως τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με προβλήματα γονιμότητας, αφού πιστεύεται ότι εμποδίζουν τη διαδικασία της εμφύτευσης. Τα ΜΣΑΦ, αν και εκκρίνονται σε μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα, είναι καλά ανεκτά και δεν αντενδείκνυται.

Γλυκοκορτικοειδή

Πρόκειται για φάρμακα απαραίτητα στην αντιμετώπιση ρευματικών νοσημάτων, για τη χρήση των οποίων στην εγκυμοσύνη υπάρχει πλέον αρκετή κλινική εμπειρία. Χρησιμοποιούνται κυρίως τα μέσης και παρατεταμένης ενέργειας κορτικοστεροειδή.

Τα παρατεταμένης ενέργειας (η διάκριση αφορά το βαθμό καταστολής του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια), όπως η δεξαμεθαζόνη και η βηταμεθαζόνη, είναι φθοριομέ-

να, γι' αυτό και μεταβολίζονται ελάχιστα στον πλακούντα και φτάνουν έτσι σε μεγάλες σχετικά συγκεντρώσεις στο έμβρυο. Αυτός είναι και ο λόγος που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση ή και πρόληψη εμβρυϊκών διαταραχών, όπως η ανωριμότητα στον πνεύμονα, ή συγγενής καρδιακός αποκλεισμός. Αντίθετα, τα μέσος ενέργειας κορτικοστεροειδή (πρεδνιζόνη, πρεδνιζολόνη, μεθυλπρεδνιζολόνη) ανευρίσκονται στο μητρικό ορό σε επίπεδα 8–10 φορές μεγαλύτερα από αυτά του ομφάλιου λώρου (απενεργοποιούνται στον πλακούντα από την 11–β–υδροξυγενάση), γι' αυτό και χρησιμοποιούνται συνήθως στην αντιμετώπιση διαταραχών της μπίρας^[12].

Πειραματόζωα που κατά την ενδομήτρια ζωή τους οι μπίρες είχαν εκτεθεί σε στεροειδή, παρουσίασαν ηλικόστομα. Στον άνθρωπο έχουν αναφερθεί περιστατικά με ηλικόστομα, ή ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης όπως και άλλα με διανοητική καθυστέρηση ή ακόμη με θανατηφόρο υποπλασία επινεφριδίων^[13]. Αν και ορισμένες ελεγχόμενες μελέτες τόσο σε ασθενείς με άσθμα όσο και με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο απέτυχαν να δείξουν αυξημένη επίπτωση συγγενών δυσμορφιών σε παιδιά των οποίων οι μπίρες έλαβαν στεροειδή κατά την εγκυμοσύνη, μια μετά-ανάληψη 20.000 γεννήσεων παρουσιάζει αυξημένο σχετικό κίνδυνο για την ανάπτυξη ηλικόστοματος. Γενικά όμως, τα κορτικοστεροειδή δεν είναι τερατογόνα. Κίνδυνος υπάρχει και για τη μπίρα που εκτίθεται σε στεροειδή κατά την εγκυμοσύνη και αφορά επιπλοκές όπως η προεκλαμψία, η υπέρταση της κύησης, η πρώιμη ρήξη του υμένα και ο σακχαρώδης διαβήτης. Εγκυμονούσες που βρίσκονται υπό κορτικοστεροειδική θεραπεία και παρουσιάζουν προβλήματα στον τοκετό (καθυστέρηση, επιπλοκές, καισαρική), πρέπει να αντιμετωπισθούν με την *in* χορήγηση νατριούχου υδροκορτιζόνης (100 mg ανά 8 ώρες), ενώ τα νεογέννητα πρέπει να παρακολουθηθούν για πιθανή ανεπάρκεια επινεφριδίων. Ανήκουν στην κατηγορία Β (μέσος δράσης) και C (μακράς δράσης) του FDA. Η χορήγηση των γλυκοκορτικοειδών είναι συμβατή με το θηλασμό, αφού μόνο το 10% της συγκέντρωσης στο αίμα των στεροειδών μέσος ενέργειας εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Προσοχή απαιτείται σε ασθενείς που λαμβάνουν δόσεις μεγαλύτερες των 20 mg πρεδνιζόνης. Στην περίπτωση αυτή συνιστάται ο θηλασμός να γίνεται 4 ώρες μετά τη χορήγηση των στεροειδών^[10].

Ανθελνοσασκά

Η υδροξυκλωροκίνη και η κλωροκίνη χρησιμοποιούνται ευρύτατα στην αντιμετώπιση ρευματικών νοσημάτων, όπως ο ΣΕΛ, η ΡΑ και το SS. Πολλά από τα δεδομένα που αφορούν τη χορήγηση των φαρμάκων αυτών στην εγκυμοσύνη προέρχονται από χώρες που ενδημεί η ελονοσία και συνταγογραφούνται εκεί κυρίως ως προφύλαξη.

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει πως τα ανθελνοσασκά διέρχονται τον πλακούντα και προκαλούν τοξική βλάβη στο χοριοειδή και αμφιβληστροειδή, καθώς και διαταραχές

ανάπτυξης ή σκελετικές ανωμαλίες. Παρόμοια είναι τα ευρήματα και στον άνθρωπο, όπου τα επίπεδα στο έμβρυο φαίνεται να φτάνουν το 50% των μητρικών επιπέδων. Η τοξικότητα όμως στο έμβρυο είναι δόσοεξαρτώμενη. Τα φάρμακα αυτά για παράδειγμα, είναι απολύτως ασφαλή όταν χορηγούνται κατά την εγκυμοσύνη σε δόσεις χημειοπροφύλαξης για την ελονοσία (300 mg εβδομαδιαία). Η χορήγηση τους όμως στο πλάισιο της αντιρευματικής θεραπείας απαιτεί ημερήσιες δόσεις των 200–400 mg, με τις οποίες έχουν αναφερθεί περιστατικά με συγγενείς ανωμαλίες όπως κώφωση, μελαχρωστικές εναποθέσεις στον αμφιβληστροειδή, κοκκλιο–αιθουσαία πάρεση, δισχιδής ράχη, αποβολές και διανοητική καθυστέρηση^[14]. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν μελέτες παρακολούθησης εγκύων ρευματοπαθών ασθενών που δεν διέκοψαν τη λήψη ανθελνοσασκών. Τα φάρμακα αυτά φαίνεται να μην σχετίζονται με τερατογένεσεις ή οφθαλμικές και ακουστικές διαταραχές^[15,16]. Η πιθανή μάλιστα χορήγησή τους κατά τη κυοφορία ενισχύεται ακόμη περισσότερο μετά τις ευεργετικές δράσεις που φαίνεται να έχουν σε πειραματόζωα με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Τα ανθελνοσασκά ανήκουν στην κατηγορία C, σύμφωνα με την ταξινόμηση του FDA. Θα πρέπει πάντως να έχει κανείς υπόψη του πως ο χρόνος ημιζωής των φαρμάκων αυτών είναι μεγάλος, οπότε η διακοπή τους πριν τη σύλληψη δεν σημαίνει υποχρεωτικά και αναστολή της έκθεσης του εμβρύου σε αυτά. Σε ασθενείς με ΣΕΛ, των οποίων η νόσος βρίσκεται σε ύφεση με ανθελνοσασκά, συνιστάται η πλήρης ενημέρωση για τους πιθανούς κινδύνους και η συνέχιση της χορήγησής τους. Αντίθετα, σε ασθενείς με ΡΑ, των οποίων η νόσος πιθανώς θα υφεθεί κατά την εγκυμοσύνη, συνιστάται η διακοπή των φαρμάκων αυτών. Διχογνωμία υπάρχει σχετικά και με τη χορήγηση των ανθελνοσασκών κατά το θηλασμό. Αν και γενικά τα φάρμακα αυτά θεωρούνται ασφαλή στο θηλασμό, το γεγονός ότι στα ρευματικά νοσήματα χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις, οδήγησε το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας στη γνώμη ότι πρόκειται για φάρμακα «μη συμβατά» με το θηλασμό^[10].

Άλατα χρυσού

Πρόκειται για φάρμακα που κυρίως έχουν χρησιμοποιηθεί στη ΡΑ και στη ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ). Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν πως η χορήγηση σουραμίνης και θειομαθητικού χρυσού συνοδεύεται από διαταραχές στη θρέψη του λεκιθικού σάκου και κατά συνέπεια από αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσμορφιών.

Στον άνθρωπο ο χρυσός διέρχεται τον πλακούντα. Αν και έχει αναφερθεί ένα περιστατικό εμβρυϊκής τοξικότητας [ηλικόστομα και διαταραχές κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)], μια σειρά παρακολούθησης 128 παιδιών των οποίων οι μπίρες λόγω άσθματος έλαβαν χρυσό κατά την εγκυμοσύνη απέτυχε να δείξει αυξημένο κίνδυνο τερατογένεσης^[17]. Τα φάρμακα αυτά έχουν μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, άρα η διακοπή της χορήγησής τους πριν την εγκυμοσύνη δεν αποτρέπει την έκθεση του εμβρύου. Παρόλα αυτά και δεδομένου της

έλληψης επαρκών στοιχείων, συνιστάται η αποφυγή της χορήγησης χρυσού κατά την εγκυμοσύνη. Ανήκει στην κατηγορία C του FDA.

Αν και εκκρίνεται σε ανιχνεύσιμα επίπεδα στο μητρικό γάλα (20% των μητρικών επιπέδων) συμπεριλαμβάνεται στα «συμβατά» με το θηλασμό φάρμακα^[10]. Έχουν πάντως αναφερθεί περιστατικά με εξάνθημα, ηπατίτιδα και αιματολογικές διαταραχές.

Δ-Πενικιλλαμίνη

Έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως στη PA αλλήλα και στο SSc. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει τερατογόνες δράσεις, η συχνότητα των οποίων μειώθηκε όταν συγχορηγήθηκε στη δίαιτα σίδηρος^[18]. Όσον αφορά τον άνθρωπο, τα δεδομένα είναι περιορισμένα. Αν και υπάρχουν αναφορές σχετικά με την ασφάλεια της πενικιλλαμίνης στην εγκυμοσύνη (στις περισσότερες κηύσεις η έκβαση είναι φυσιολογική), έχουν αναφερθεί και περιστατικά πρόκλησης διαταραχών του συνδετικού ιστού αλλήλα και άλλων ανωμαλιών όπως ηλυκόστομα, χαλαρό δέρμα, κήλες, σκελετικές δυσμορφίες, υποπλαστικοί πνεύμονες, διαταραχές ΚΝΣ^[19]. Ανήκει στην κατηγορία D, κατά την κατάταξη του FDA και η συνταγογράφησης της κατά την εγκυμοσύνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

Στοιχεία που να αφορούν την έκκριση της πενικιλλαμίνης στο γάλα του θηλασμού δεν υπάρχουν, γι' αυτό και η χορήγησή της στις θηλάζουσες μητέρες θα πρέπει επίσης να αποφεύγεται.

Σουλφασαλαζίνη

Έχει ευρύτητα χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της PA, της ΨΑ αλλήλα και στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Τόσο η σουλφασαλαζίνη όσο και οι μεταβολίτες αυτής, η σουλφαπυριδίνη και το 5-άμινο-σακιλυκό οξύ, διέρχονται αμέσως τον πλάκουντα. Σε ποντίκια η σουλφασαλαζίνη είναι τερατογόνος.

Στον άνθρωπο, αν και έχουν αναφερθεί περιστατικά δυσμορφιών όπως ηλαγώχειλος, ηλυκόστομα, υδροκέφαλος, μακροκέφαλος, ελλείμματα κοιλιακού διαφράγματος και στένωση αορτής, μελέτες με μεγάλο αριθμό μητέρων με φλεγμονώδες νόσημα του εντέρου που έλαβαν κατά την εγκυμοσύνη σουλφασαλαζίνη, απέτυχαν να δείξουν κάποια αυξημένη επίπτωση συγγενών ανωμαλιών^[20,21]. Σε κάθε πάντως περίπτωση, η συνταγογράφηση των φαρμάκων αυτών στην εγκυμοσύνη, θα πρέπει να συνοδεύεται από παράλληλη χορήγηση φυλικού οξέως σε δόσεις μεγαλύτερες αυτών που συνήθως χρησιμοποιούνται, αφού η σουλφασαλαζίνη εμπιέεται στην απορόφηση του φυλικού από το πεπτικό.

Η σουλφασαλαζίνη προκαλεί ολιγοσπερμία και επηρεάζει την κινητικότητα του σπέρματος. Οι δράσεις αυτές αναστρέφονται 3 μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου^[22]. Σε άνδρες λιοπόν που λαμβάνουν σουλφασαλαζίνη συνιστάται η διακοπή του φαρμάκου 3 μήνες πριν

την σύλληψη. Για τις γυναίκες που χρειάζεται να βρίσκονται υπό αγωγή κατά την εγκυμοσύνη, η σουλφασαλαζίνη φαίνεται να είναι ένα σχετικά ασφαλές φάρμακο, αν και ο κίνδυνος για ανάπτυξη νεογνικού ίκτερου επιβάλλει τη διακοπή του φαρμάκου στο τέλος της κύησης^[23]. Ανήκει στην κατηγορία B και D (στο τέλος της κύησης) του FDA.

Η σουλφασαλαζίνη εκκρίνεται σε μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα και σε μικρές επίσης ποσότητες ανευρίσκεται στον ορό των αντίστοιχων νεογνών που θηλάζουν. Η αναφορά όμως ενός περιστατικού με αιματηρή διάρροια οδήγησε τη Παιδιατρική Ακαδημία της Αμερικής στη σύσταση για χορήγηση με ιδιαίτερη προσοχή.

Κυκλοσπορίνη-A

Πρόκειται για κυκλικό ολιγοπεπτίδιο. Επιστρατεύθηκε μεταξύ των ανοσοκατασταλτικών που χρησιμοποιούνται στις μεταμοσχεύσεις οργάνων και χορηγείται σήμερα κυρίως στη PA, στη ΨΑ, αλλήλα και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα (μυοσίτιδα). Μελέτες σε ποντίκια με ραδιοσημασμένη κυκλοσπορίνη-A (CsA) έδειξαν πως το φάρμακο αυτό δεν διέρχεται τον πλάκουντα. Στον άνθρωπο όμως, η μέτρηση CsA στον ομφάλιο λώρο και τον πλάκουντα 2 εγκύων που λάμβαναν CsA έδειξε υψηλά επίπεδα (24).

Σχετικά με τις συγγενείς ανωμαλίες, τα αποτελέσματα μελετών σε ποντίκια είναι αντιφατικά. Σε μια μελέτη, η χορήγηση υψηλών δόσεων (20 mg/kg/ημέρα για διάστημα 20 ημερών από τη σύλληψη) συνοδεύτηκε από αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα καθώς και από νεφρικές διαταραχές (βλάβη νεφρικών σωληναρίων)^[25]. Άλλες πάλη μελέτες, σε θεραπευτικές δόσεις, δεν έδειξαν διαταραχές οργανογένεσης.

Στον άνθρωπο, τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από τμήματα μεταμοσχεύσεων. Τα αποτελέσματα μιας μελέτης παρακολούθησης 154 εγκύων υπό αγωγή με CsA, συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα εγκύων που βρισκόταν υπό αγωγή με αζαθειοπρίνη (AZA), με ή χωρίς στεροειδή. Στην ομάδα της CsA υπήρχε αυξημένος κίνδυνος για προωρότητα και χαμηλό βάρος γέννησης, ενώ επιπλοκές, όπως σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας κυρίως και πιο σπάνια, έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος, νεφρικές διαμαρτίες και παρουσιάστηκαν στο 22% των περιπτώσεων^[26]. Την ίδια χρονιά, μια άλλη μελέτη από τη Νορβηγία επιβεβαίωσε τα παραπάνω. Αν και δεν παρατηρήθηκαν δυσμορφίες, υπήρχε ένας αυξημένος κίνδυνος για αποβολές και πρόωρο τοκετό^[27]. Τέσσερα χρόνια πριν, μια άλλη μελέτη εγκύων με μεταμόσχευση ήπατος, σύγκρινε τη δράση της CsA με αυτή του tacrolimus. Στην ομάδα της CsA οι έγκυες είχαν αυξημένη πιθανότητα να παρουσιάσουν προεκλαμψία ή υπέρταση, ενώ τα νεογνά να είναι μικρά σχετικά με την κύηση^[28]. Τέλος, σύμφωνα με στοιχεία του National Transplantation Pregnancy Registry των ΗΠΑ, αν και η χορήγηση CsA αποτελεί επιλογή για τα πιο «δύσκολα» περιστατικά, η γέννηση ζωντανών νεογνών ήταν ελάχιστη μικρότερη σε σχέση με άλλα ανοσοκατασταλτικά.

Από την άλλη πλευρά, έχει εκφραστεί η σκέψη πως η έκθεση ενός εμβρύου σε CsA κατά τη ενδομήτρια ζωή, την περίοδο δηλαδή της ανάπτυξης του θύμου, συνοδεύεται και από αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη αυτοάνοσου νοσήματος. Κάτι τέτοιο έχει επιβεβαιωθεί σε πειραματικά μοντέλα, όπου παρουσιάστηκαν περιστατικά με μείωση μερικών T-κυτταρικών υποπληθυσμών, ή περιπτώσεις με κυτταρικές διηθήσεις του γαστρικού βλεννογόνου. Στον άνθρωπο μόνο μεμονωμένα περιστατικά έχουν περιγραφεί, νεογνά δηλαδή που είτε είχαν διαφορές σε T-κυτταρικούς υποπληθυσμούς, είτε παροδική μείωση των επίπεδων όλων των λεμφοκυττάρων^[29].

Φαίνεται λοιπόν πως η CsA είναι ένα σχετικά ασφαλές φάρμακο κατά την εγκυμοσύνη. Σχετίζεται κυρίως με καθυστέρηση σωματικής ανάπτυξης και πρόωρο τοκετό. Η πιθανότητα τερατογένεσης είναι μικρή αφού μεμονωμένα περιστατικά (πχ με υποπλασία δεξιού κάτω άκρου) έχουν περιγραφεί. Ανήκει στην κατηγορία C του FDA.

Η CsA εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεδομένου του κινδύνου πρόκλησης ανοσοκαταστολής σε νεογνά που θηλάζονται από μητέρες που λαμβάνουν CsA, το φάρμακο αυτό θεωρείται μη συμβατό με το θηλασμό.

Αζαθειοπρίνη

Πρόκειται για ανάλογο των πουρινών και χρησιμοποιείται σε δόσεις των 2–3 mg/kg κυρίως στο ΣΕΛ και τη ΡΑ και τη μυοσίτιδα. Στον οργανισμό μεταβολίζεται στο ενεργό συστατικό 6–μερκαπτοπουρίνη και αυτή με τη σειρά της ενδοκυττάρια μετατρέπεται στον ανενεργό οξειδωμένο μεταβολίτη, θειουρικό οξύ.

Πειραματικές μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων (20 mg/kg/ημέρα) προκαλούν μείωση στο μέγεθος τόσο του εμβρύου όσο και του πλακούντα καθώς και συγγενείς δυσμορφίες (ηλικόστομα, οφθαλμικές και σκελετικές ανωμαλίες). Αντίθετα, η χορήγηση μικρότερων δόσεων (2–4 mg/kg/ημέρα) δεν συνοδεύθηκε από διαταραχές στην ανάπτυξη της τροφοβλάστης^[30].

Στον άνθρωπο έχει χορηγηθεί σεσημασμένη AZA, η οποία διέρχεται τον πλακούντα. Στο έμβρυο όμως ανεβρέθηκε με την ανενεργή μορφή του θειουρικού οξέος, κάτι που οδήγησε τους μελετητές στο συμπέρασμα ότι το έμβρυο δεν μεταβολίζει επαρκώς την AZA σε 6–μερκαπτοπουρίνη. Κάτι τέτοιο οφείλεται στο γεγονός ότι το εμβρυϊκό ήπαρ στερείται του ενζύμου ισονική πυροφωσφορυλάση, το οποίο και είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή της AZA στον ενεργό μεταβολίτη της.

Η χορήγηση AZA κατά της εγκυμοσύνης συνοδεύεται από την αναφορά μερικών περιστατικών με τοξικότητα στο έμβρυο. Για παράδειγμα, έχει αναφερθεί ένα περιστατικό με σοβαρού βαθμού πανκυτταροπενία και ανοσοκαταστολή, όπως και άλλα με χρωμοσωμικές διαταραχές και μικροκεφαλία, περίεργα χαρακτηριστικά προσώπου και μικρό πέος^[31]. Άλλες πάλη

αναφορές περιλαμβάνουν νεογνά με IgA ανεπάρκεια, με παροδική λεμφοπενία και χαμηλά επίπεδα IgG και IgM αλλά και με διαταραχές γονιμότητας^[32]

Μάλλον διαφορετικά και πιο αισιόδοξα είναι τα αποτελέσματα σειρών που προέρχονται από κέντρα μεταμοσχεύσεων, αν και το γεγονός ότι οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν συνδυασμούς ανοσοκατασταλτικών δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Η παρακολούθηση 146 εγκύων που έλαβαν AZA σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη έδειξε κυρίως υψηλό ποσοστό προωρότητας (52%) και χαμηλού σωματικού βάρους (40%) των νεογνών, καθώς και μεμονωμένα περιστατικά κρανιοσυνοστέωσης, υποπλασίας του μετωπιαίου λοβού και καρδιομεγαλίας^[26]. Παρόμοια αποτελέσματα έφερε στο φως την ίδια χρονιά και μια μελέτη από τη Νορβηγία. Παρατηρήθηκαν και εδώ υψηλά ποσοστά προωρότητας και χαμηλού σωματικού βάρους (καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης) χωρίς όμως την παρουσία τερατογένεσης^[27]

Δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της AZA κατά την εγκυμοσύνη εξάγονται και από μελέτες σε ασθενείς με ρευματικά και άλλα φλεγμονώδη νοσήματα. Συγγενείς διαταραχές δεν παρατηρήθηκαν, σε μια όμως μελέτη 9 κύσεων αναφέρθηκε μία αποβολή, ένας ενδομήτριος θάνατος, 2 πρόωρες κύσεις, ενώ 2 νεογνά ήταν μικρά για την κύση^[33].

Αν και κίνδυνος τερατογένεσης δεν τεκμαίρεται, τα υψηλά ποσοστά προωρότητας και ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης όπως και οι αναφορές περί παροδικής ανοσοκαταστολής κατατάσσουν την AZA στην κατηγορία D. Γι' αυτό λοιπόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στις καταστάσεις εκείνες της κύησης που απαιτούν ανοσοκαταστολή.

Ο ρόλος της AZA στο θηλασμό δεν έχει μελετηθεί, ο κίνδυνος όμως πρόκλησης ανοσοκαταστολής στο νεογνό υπερκεράζει κάθε πιθανό όφελος. Χωρίς να αποτελεί κοινή αποδοχή, η χορήγηση της AZA αντενδεικνύεται στο θηλασμό.

6–Μερκαπτοπουρίνη

Είναι ο ενεργός μεταβολίτης της AZA. Πρόκειται για φάρμακο με σαφείς ιδιότητες τερατογένεσης, τόσο σε μελέτες σε πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο. Σε ζώα έχει σαφώς ενοχοποιηθεί για την πρόκληση δυσμορφιών όπως ηλικόστομα^[34]. Στον άνθρωπο τα δεδομένα δεν είναι πολλά. Αν και μόνο ένα περιστατικό δυσμορφιών με ηλικόστομα, μικροφθαλμία, υποπλασία θυρεοειδή και ωθηκών, θολερότητα κερατοειδή έχει περιγραφεί, εντούτοις, η 6–μερκαπτοπουρίνη δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά την εγκυμοσύνη^[35]. Άλλωστε, έχει ακόμη ενοχοποιηθεί για πρόκληση διαταραχών στην ανάπτυξη, για προωρότητα και καθυστέρηση στην ενδομήτρια ανάπτυξη. Ανήκει στην κατηγορία D.

Όπως η AZA, έτσι και η 6–Μερκαπτοπουρίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ο πιθανός κίνδυνος πρόκλησης ανοσοκαταστολής στο νεογνό καθιστά και το φάρμακο αυτό μη συμβατό με το θηλασμό.

Μεθοτρεξάτη

Είναι ανταγωνιστής του φυλικού οξέος και έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα στη ΡΑ, αλλά και σε άλλα ρευματικά νοσήματα όπως η ΨΑ, αγγειίτιδες, μυοσίτιδα, SSc. Προκαλεί διακοπή της κύησης γι' αυτό και σήμερα χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση τροφολαστικών όγκων κατά την κύηση, έκτοπων κυήσεων και γενικά καταστάσεων που απαιτούν πρόωρη διακοπή της εγκυμοσύνης.

Η χορήγησή της κατά την κύηση σε πειραματόζωα συνοδεύεται από νεογνά με δυσμορφίες άκρων και κρανιοπροσωπικές διαταραχές^[36]. Οι ανωμαλίες στα οστά αποδίδονται στην πιθανή δράση της μεθοτρεξάτης (MTX) στους οστεοβλάστες και συγκεκριμένα στη μείωση παραγωγής θεμέλιας ουσίας (matrix) που αυτή προκαλεί. Υψηλός είναι και ο κίνδυνος για απορρόφηση του εμβρύου (fetal resorption).

Η δράση της MTX στην ανθρώπινη κύηση προέρχονται από αναφορές, σύμφωνα με τις οποίες, νεογνά που επέζησαν μετά από απόπειρες έκτρωσης με ενέσιμη MTX παρουσίασαν εμβρυϊκό σύνδρομο MTX^[37]. Το σύνδρομο αυτό περιλαμβάνει κρανιοπροσωπικές διαταραχές, ανωμαλίες στα δάκτυλα και καθυστέρηση στην ανάπτυξη. Αν και το σύνδρομο αυτό έχει παρατηρηθεί μόνο μετά από τη χορήγηση υψηλών δόσεων MTX, πιστεύεται ότι το κρίσιμο διάστημα για την πρόκληση βλάβης είναι η χορήγηση MTX σε δόση τουλάχιστον 10 mg/εβδομάδα κατά την 6η – 8η εβδομάδα μετά τη σύλληψη.

Διάφορες μελέτες αναφέρουν πως η χορήγηση MTX κατά την κύηση συνοδεύεται από αυξημένα ποσοστά δισχιδής ράχης και αυτόματες ή προκλητές εκτρώσεις ακόμη και σε γυναίκες που λάμβαναν MTX πριν τη σύλληψη και σταμάτησαν κατά την εγκυμοσύνη^[38]. Ασφαλές φαίνεται να είναι η διακοπή της MTX 12 εβδομάδες πριν τη σύλληψη, αν και το ένθετο των οδηγιών συνιστά διακοπή για ένα μόνο γυναικείο κύκλο. Άλλοι συγγραφείς πάλι προτείνουν διακοπή διάρκειας 2 κύκλων, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί κάθε πιθανή τοξική δράση στον πνεύμονα του εμβρύου, και συνεχής χορήγηση φυλικού οξέως κατά την κύηση. Η χορήγηση MTX θα πρέπει να συνοδεύεται από αυστηρά μέτρα αντισύλληψης και οι γονείς θα πρέπει σε κάθε περίπτωση κύησης να ενημερώνονται για τον υψηλό κίνδυνο τερατογένεσης. Ανήκει στην κατηγορία X του FDA.

Σχετικά με τους άνδρες, επαρκή δεδομένα για πιθανή τερατογένεση δεν υπάρχουν. Σαφώς πάντως το φάρμακο προκαλεί ολιγοσπερμία, η οποία είναι πλήρως αναστρέψιμη 3 μήνες μετά τη διακοπή της χορήγησής του^[39].

Αν και η MTX εκκρίνεται σε μικρό ποσοστό στο μητρικό γάλα, αντενδεικνύεται στο θηλασμό, κυρίως λόγω του θεωρητικού κινδύνου συνάθροισής της στους ιστούς του νεογνού.

Κυκλοφωσφαμίδη

Αλκυλιωτικός και χημειοθεραπευτικός παράγοντας που έχει με επιτυχία χρησιμοποιηθεί στη

νεφρίτιδα του ΣΕΛ, σε αγγειίτιδες αλλά και σε σοβαρές μορφές της ΡΑ καθώς και στην πνευμονική προσβολή του SSc.

Η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης (Cyc) σε αρσενικά ποντίκια οδήγησε σε διαταραχές των κυτάρων της έσω στιβάδας και κατά συνέπεια αδυναμία εμφύτευσης. Άλλες μελέτες αναφέρουν πως η χορήγηση υψηλών δόσεων Cyc σε θηλυκά ποντίκια συσχετίστηκε με τερατογένεση και συγκεκριμένα με ανωμαλίες άκρων και ηλικόστομα^[40]. Έχουν τέλος περιγραφεί περιστατικά σε πειραματόζωα με διαταραχές ανάπτυξης, εξόφθαλμο, όπως και διαταραχές γονιμότητας.

Η Cyc διέρχεται τον πηλακούντα εγκύων γυναικών και τα επίπεδα αυτής φτάνουν στο αμνιακό υγρό το 25% των επιπέδων της μητέρας. Τα δεδομένα όσον αφορά την τοξικότητα στο έμβρυο προέρχονται κυρίως από αναφερόμενα περιστατικά. Σύμφωνα με αυτά, έχουν περιγραφεί παιδιά με ανωμαλίες στα άκρα και διαταραχές στα στεφανιαία καθώς και ένα νεογνό, το οποίο κατά τη διάρκεια της ζωής του ανέπτυξε αρχικά θηλοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς και στη συνέχεια νευροβλάστωμα^[41]. Από την άλλη πλευρά έχουν αναφερθεί και περιστατικά όπου μητέρες έλαβαν Cyc, κυρίως κατά το 2ο και 3ο τρίμηνο της κύησης, και έφεραν στη ζωή είτε πρόωρα είτε όχι, φυσιολογικά νεογνά.

Δεδομένου λοιπόν του κινδύνου της τερατογένεσης (16–22%) κυρίως κατά το 1ο τρίμηνο αλλά και των διαταραχών ενδομήτριας ανάπτυξης (40%) που προκαλεί, η Cyc θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός από καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή της μητέρας. Ανήκει στην κατηγορία D. Επειδή δε εκκρίνεται στο μητρικό γάλα, θα πρέπει να αποφεύγεται και κατά τον θηλασμό, αφού έχει συσχετισθεί με περιστατικά καταστολής μυελού. Τέλος, προσοχή χρειάζεται η χορήγησή της και στους άνδρες, αφού σχετίζεται με δοσο-εξαρτώμενη ολιγο- και αζω-σπερμία.

Χλωραμβουκίλη

Αλκυλιωτικός παράγοντας που έχει χρησιμοποιηθεί σε σοβαρές μορφές ΡΑ, αλλά και στο ΣΕΛ και σε αγγειίτιδες. Μελέτες σε ποντίκια έδειξαν πως το φάρμακο είναι τοξικό για το έμβρυο, προκαλώντας δυσμορφίες στο σκελετό και νεφρική νόσο. Αν και έχουν αναφερθεί γεννήσεις υγιών παιδιών από μητέρες που έλαβαν χλωραμβουκίλη κατά την κύηση, το φάρμακο θεωρείται τερατογόνο και για το ανθρώπινο έμβρυο, γι' αυτό και θα πρέπει να αποφεύγεται κατά την εγκυμοσύνη. Τα δεδομένα δυστυχώς δεν είναι πολλά, έχουν όμως περιγραφεί περιστατικά με αγενεσία νεφρού καθώς και άλλα περιστατικά με ανωμαλίες στο ουρογενετικό, με μικρά για την κύηση έμβρυα ή με σκελετικές διαταραχές^[42]. Ανήκει στην κατηγορία D. Επαρκή στοιχεία δεν υπάρχουν επίσης σχετικά με τη δράση της στο θηλασμό, δεδομένης όμως της τοξικότητας του φαρμάκου, η χορήγηση της χλωραμβουκίλης θα πρέπει να αποφεύγεται σε μητέρες που θηλάζουν.

Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη

Η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (iv IgG) έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως στην αντιμετώπιση της δερματομυοσίτιδας, αλλήλα και στη νεανική ΡΑ, στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και στη νόσο του Kawasaki. Έχει χορηγηθεί σε ζώα με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και φάνηκε να είναι καλά ανεκτή.

Η iv IgG διέρχεται τον ανθρώπινο πλάκουντα. Τα δεδομένα από τη χορήγησή της σε έγκυες με αντιφωσφολιπιδικό, με θρομβοπενία ή με Rhesus ανοσοποίηση, είναι ενθαρρυντικά^[43]. Το φάρμακο φαίνεται να είναι μη τοξικό για το έμβρυο ή τη μητέρα, αν και έχουν αναφερθεί περιστατικά με ανεπιθύμητες δράσεις τόσο στη μητέρα (ορομετατροπή HCV σε γυναίκες που έλαβαν iv IgG) όσο και σε νεογνά (αιμολυτική νόσο ή διαταραχές ανάπτυξης) που εκτέθηκαν κατά την ενδομήτρια ζωή τους σε iv IgG. Ανήκει στην κατηγορία C.

Το φάρμακο λοιπόν είναι συμβατό με την κύηση, δεν είναι όμως γνωστή ποια είναι η δράση του κατά το θηλασμό.

Αντι-TNF-α παράγοντες

Το etanercept είναι πρωτεΐνη που περιλαμβάνει το εξωκυττάριο τμήμα του ανθρώπινου υποδοχέα p75 του TNF-α, το οποίο είναι συνδεδεμένο με το Fc τμήμα μιας IgG1. Χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της ΡΑ. Ο TNF διευκολύνει τη ωορρηξία, οπότε η παρουσία αντι-TNF παραγόντων θεωρητικά έχει μια ανεπιθύμητη δράση στην ωορρηξία και εγκυμοσύνη^[44].

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν πως η χορήγηση etanercept ακόμη και σε 60-100 φορές μεγαλύτερη δόση από αυτή που χορηγείται στον άνθρωπο, δεν σχετίζεται με διαταραχές γονιμότητας ή με βλάβη στο έμβρυο. Αν και μελέτες σε έγκυες γυναίκες δεν υπάρχουν, πρόσφατα το FDA έχει κατατάξει το etanercept στην κατηγορία Β. Ο ρόλος του στο θηλασμό δεν είναι γνωστός, όμως οι ανοσοσφαιρίνες εκκρίνονται στο μητρικό γάλα και δεδομένου του κινδύνου πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών, συνιστάται είτε διακοπή της θεραπείας είτε του θηλασμού.

Το Infliximab είναι χιμαρικό IgG μονοκλωνικό αντίσωμα που αδραντοποιεί τον TNF-α. Χρησιμοποιείται κυρίως στην αντιμετώπιση της ΡΑ αλλήλα και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και η ΨΑ. Μελέτες σε ποντίκια έδειξαν πως η χορήγηση του infliximab δεν συνοδεύεται από διαταραχές γονιμότητας, η δε χορήγησή του κατά την κύηση ήταν απολύτως ασφαλή, χωρίς ενδείξεις τερατογένεσης ή εμβryo-τοξικότητας.

Το infliximab έχει πρόσφατα ταξινομηθεί στην κατηγορία Β σύμφωνα με την κατάταξη του FDA. Δεδομένα δεν υπάρχουν αρκετά. Στοιχεία πάντως από τη βάση δεδομένων ασφαλείας του φαρμάκου, όπου παρουσιάζεται η παρακολούθηση της έκβασης 36 εγκύων με νόσο του Crohn και ΡΑ, παρουσιάζουν φυσιολογική έκβαση κύησης σε 72%, 14% αποβολές και

5% θεραπευτικός τερματισμός της κύησης. Αν και δύο από τα φυσιολογικά νεογνά εμφάνισαν επιπλοκές (το 1ο ήταν πρόωρο και απεβίωσε, το 2ο γεννήθηκε με τετραλογία Fallot), τα αποτελέσματα γενικά είναι ενθαρρυντικά και ανάλογα με αυτά των υγιών γυναικών^[45].

Δεδομένα σχετικά με την έκκριση του φαρμάκου στο μητρικό γάλα δεν υπάρχουν. Μετρήσεις των συγκεντρώσεων έχουν γίνει μόνο σε μια θηλάζουσα μητέρα με νόσο του Crohn όπου διαπιστώθηκε ότι, είτε το infliximab δεν εκκρίνεται στο μητρικό γάλα είτε δεν ανιχνεύεται με τις παρούσες μεθόδους.

Λεφλουονομίδη

Περιλαμβάνεται στα νεότερα αντιρευματικά φάρμακα. Πρόκειται για αναστολέα της σύνθεσης των πυριμιδινών και χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της ΡΑ.

Έχει χαρακτηριστεί εξαιρετικά τερατογόνο φάρμακο και αυτό έχει αποδειχθεί κυρίως σε πειραματόζωα^[46,47]. Μελέτες σε ποντίκια έδειξαν αυξημένα περιστατικά με ανοφθαλμία, μικροφθαλμία και υδροκέφαλο. Μελέτες σε άνθρωπο δεν υπάρχουν. Ανήκει μαζί με τη MTX στην κατηγορία Χ, σύμφωνα με την κατάταξη του FDA. Σε κάθε περίπτωση, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν σοβαρά μέτρα αντισύλληψης. Έχει μακρύ χρόνο ημιζωής, αφού η λεφλουονομίδη χρειάζεται περίπου 2 χρόνια από τη στιγμή της διακοπής της χορήγησής της, ώστε τα επίπεδά της να φτάσουν σε ασφαλή όρια για μια πιθανή κύηση. Έτσι, αν μια ασθενής θέλει να μείνει έγκυος, θα πρέπει πρώτα να διακόψει το φάρμακο και στη συνέχεια να ακολουθήσει το πρόγραμμα ελαχιστοποίησης των επιπέδων στον ορό με τη χορήγηση χολυστεραμίνης, 8 gr τρεις φορές την ημέρα για 11 ημέρες. Στη συνέχεια απαιτείται η μέτρηση δύο φορές, με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων, στον ορό του ενεργού μεταβολίτη και εφόσον τα επίπεδα είναι <0,02 mg/L, τότε η ασθενής μπορεί να προχωρήσει με ασφάλεια στην επιθυμητή εγκυμοσύνη. Ανάλογη προετοιμασία, διακοπή δηλαδή της θεραπείας και λήψη επί 11 ημέρες χολυστεραμίνης, συνιστάται και στους άνδρες που επιθυμούν να αποκτήσουν παιδί. Διαταραχές πάντως γονιμότητας δεν έχουν αναφερθεί, τουλάχιστον σε μελέτες με πειραματόζωα. Δεν είναι τέλος γνωστό αν η λεφλουονομίδη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα, η χορήγησή της πάντως πρέπει να αποφεύγεται κατά το θηλασμό.

Μυκοφαινολάτη μοφετίλ ή μυκοφαινολικό οξύ

Αναστέλλει την σύνθεση της γουανοσίνης. Χρησιμοποιείται στο ΣΕΛ αλλήλα και στη ΡΑ. Μελέτες χορήγησης μυκοφαινολικού οξέος (MMF) σε ποντίκια και κουνέλια κατά την περίοδο της οργανογένεσης παρουσίασαν διαταραχές ανάπτυξης των εμβρύων και δυσμορφίες κυρίως κρανίου και οφθαλμών. Στις ίδιες μελέτες δεν παρατηρήθηκαν πάντως διαταραχές γονιμότητας.

Αν και επαρκείς ή καλά ελεγχόμενες μελέτες σε ανθρώπους δεν υπάρχουν, το γεγονός ότι το φάρμακο αυτό είναι τερατογόνο στα πειραματόζωα επισύρει ιδιαίτερη προσοχή κατά τη

χορήγησή του την περίοδο της κύησης. Συγκεκριμένα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται παρά μόνο αν το υποθετικό όφελος υπερτερεί το πιθανού κινδύνου. Σύμφωνα πάντως με αναφορά του National Transplantation Pregnancy Registry, δυσμορφίες σε τέκνα των οποίων οι γονείς έλαβαν MMF δεν έχουν παρατηρηθεί, αν και ο αριθμός των ασθενών είναι μικρός (5 γυναίκες και 29 άνδρες)^[48]. Παρόλα αυτά, έναρξη της θεραπείας με MMF θα πρέπει να γίνεται μόνο εφόσον υπάρχει αρνητικό τεστ κύησης (σε ούρα και ορό) και αν συνεχίζεται εφόσον λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα αντισύλληψης, ακόμη και 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Ανήκει στην κατηγορία C.

Το MMF εκκρίνεται στο μητρικό γάλα, όπως τουλάχιστον έχει αποδειχθεί σε πειραματόζωα. Για τον ανθρώπινο θηλασμό δεν υπάρχουν δεδομένα, συνιστάται πάντως είτε η διακοπή του θηλασμού είτε του φαρμάκου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ramsey-Goldman R, Schilling E. Immunosuppressive drug use during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:149-67.
- Schardein JL. Principles of teratogenesis applicable to drug and chemical exposure. In Schardein JL (ed): *Chemically induced birth defects*. New York: Marcel Dekker, Inc. 1993;1-59.
- Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997;18:478-82.
- Cerere PA, Persellin RH. The interaction of pregnancy and the rheumatic diseases. *Clin Rheumatol* 1981;7:747-68.
- Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 1994;6:523-9.
- Warkary J, Takacs E. Experimental production of congenital malformations in rats by salicylate poisoning. *Am J Pathol* 1959;35:315-9.
- Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S. Aspirin and congenital malformations. *Lancet* 1976;1:1373-5.
- Rumack CM, Guggenheim MA, Rumack BH, Peterson RG, Johnson ML, Braithwaite WR. Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin. *Obstet Gynecol* 1981;58:525-65.
- Hauth JC, Coldenberg RL, Parker CR Jr, Philips JB 3rd, Copper RL, DuBard MB, Cutter GR. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1083-91.
- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1989;84:924-936.
- Schoenfeld A, Bar Y, Merlob P, Ovadia Y. NSAIDs: maternal and fetal considerations. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:141-7.
- Blanford AT, Murphy BE. In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone, and cortisol by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:264-7.
- Harris JWS, Ross IP. Cortisone therapy in early pregnancy: Relation to cleft palate. *Lancet* 1956;1:1045-7.
- Ullberg S, Lindquist NG, Sjostrand SE. Accumulation of chorio-retinotoxic drugs in the foetal eye. *Nature* 1970;227:1257-8.
- Khamashta MA, Buchanan NM, Hughes GR. The use of hydroxychloroquine in lupus pregnancy: the British experience. *Lupus* 1996;5(suppl 1):S65-6.
- Parke AL, Rothfield NF. Antimalarial drugs in pregnancy - The North American experience. *Lupus* 1996;5(suppl 1):S67-9.
- Miyamoto T, Miyaji S, Horiuchi Y, Hara M, Ishihara K. Gold therapy in bronchial asthma with special emphasis upon blood levels of gold and its teratogenicity. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1974;63:1190-7.
- Keen C, Mark-Savage P, Lonnerdal B, Hurley LS. Teratogenic effects of D-penicillamine in rats: relation to cooper deficiency. *Drug Nutr Interact* 1983;2:17-34.
- Scheinberg I, Sternlieb I. Pregnancy in penicillamine-treated patients with Wilson's disease. *N Engl J Med* 1975; 65:293.
- Hoo JJ, Hadro TA, Von Behren P. Possible teratogenicity of sulfasalazine. *N Engl J Med* 1988; 318:1128.
- Mogadam M, Dobbins WO 3rd, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: Effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981;80:72-6.
- Chatzinoff M, Guarino JM, Corson SL, Batzer FR, Friedman LS. Sulfasalazine-induced abnormal sperm penetration assay reversed on changing to 5-aminosalicylic acid enemas. *Dig Dis Sci* 1988;33:108-10.
- Brent LH, Beckman DA, Brent RL. The effects of antirheumatic drugs on reproductive function. *Reprod Toxicol* 1997;11:561-77.
- Venkataraman R, Koneru B, Wang CC, Burckart GJ, Caritis SN, Starzl TE. Cyclosporine and its metabolites in mother and baby. *Transplantation* 1988;46:468-9.
- Mason RJ, Thomson AW, Whiting PH, Gray ES, Brown PA, Catto GR, Simpson JG. Cyclosporine-induced fetotoxicity in the rat. *Transplantation* 1985;39:9-12.
- Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, Jarrell BE, Moritz MJ, Burke JF. National Transplantation Pregnancy Registry - outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994;57:502-6.
- Haugen G, Fauchald P, Sodal G, Leivestad T, Moe N. Pregnancy outcome in renal allograft recipients in Norway. The importance of immunosuppressive drug regimen and health status before pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:541-6.
- Casele HL, Laifer SA. Pregnancy after liver transplantation. *Semin Perinatol* 1998;22:149-55.
- Rose ML, Dominguez M, Leaver N, Lachno R, Yacoub MH. Analysis of T cell subpopulations and cyclosporine levels in the blood of two neonates born to immunosuppressed heart-lung transplant recipients. *Transplantation* 1989;48:223-6.
- Gross A, Fein A, Serr DM, Nebel L. The effect of Imuran on implantation and early embryonic development in rats. *Obstet Gynecol* 1977;50:713-8.
- DeWitte DB, Buick MK, Cyran SE, Maisels MJ. Neonatal pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone. *J Pediatr* 1984;105:625-8.
- Cote CJ, Meuwissen HJ, Pickering RJ. Effects on the neonate of prednisone and azathioprine administered to the mother during pregnancy. *J Pediatr* 1974;85:324-8.
- Ramsey-Goldman R, Mientus JM, Kutzer JE, Mulvihill JJ, Medsger TA Jr. Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressive drugs. *J Rheumatol* 1993;20:1152-7.
- Reimers TH, Sluss PM. 6-Mercaptopurine treatment of pregnant mice: effects on second and third generations. *Science* 1978;201:65-7.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
- Wilson JG, Scott WJ, Ritter EJ, Fradkin R. Comparative distribution and embryotoxicity of methotrexate in pregnant rats and rhesus monkeys. *Teratology* 1979;19:71-9.
- Bawle E, Conard J, Weiss L. Adult and two children with fetal methotrexate syndrome. *Teratology* 1998;57:51-5.
- Donnenfeld AE, Pastuszak A, Noah JS, Schrick B, Rose NC, Koren G. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology* 1994;49:79-81.
- Sussman A, Leonard JM. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Arch Dermatol* 1980;116:215-7.
- Francis BM, Rogers JM, Sulik KK, Alles AG, Elstein KH, Zucker RM, Massaro EJ, Rosen MB, Chernoff N. Cyclophosphamide teratogenesis: evidence for compensatory responses to induced cellular toxicity. *Teratology* 1990;42:473-82.
- Toledo TM, Harper RC, Moser RH. Fetal effects during cyclophosphamide and irradiation therapy. *Ann Intern Med* 1971;74:87-91.
- Steege JF, Galdwell DS. Renal agenesis after first trimester exposure to chlorambucil. *South Med J* 1980;73:1414-5.
- de la Camara C, Arrieta R, Gonzalez A, Iglesias E, Omenaca F. High-dose intravenous immunoglobulin as the sole prenatal treatment for severe Rh immunization. *N Engl J Med* 1988;318:519-20.
- Sills ES, Perloe M, Tucker MJ, Kaplan CR, Palermo GD. Successful ovulation induction, conception, and normal delivery after chronic therapy with etanercept: a recombinant fusion anti-cytokine treatment for rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 2001;46:366-8.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

45. Antoni CE, Furst D, Manger B, Katz JA, et al. Outcome of pregnancy in woman receiving Remicade (Infliximab) for the treatment of Crohn's disease or rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(Suppl)
46. Kozar E, Moretti ME, Koren G. Leflunomide: new antirheumatic drug. Effect on pregnancy outcomes. *Can Fam Physician* 2001;47:721-2.
47. Kaplan MJ. Leflunomide Aventis Pharma. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2:222-30.
48. Armentl VT, Wilson GA, Radomski JS, Moritz MJ, McGrory CH, Coscia LA. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 1999;111-9.



Η ΛΕΦΛΟΥΝΟΜΙΔΗ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ. ΝΕΟ ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ;

Κώστας Π. Βουδούρης

Ρευματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Άγιος Παύλος Θεσσαλονίκης

Η έγκαιρη και αποτελεσματική θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) και μάλιστα σε πρώιμο στάδιο, αποτελεί πλέον μία καλή εδραιωμένη επιστημονική αντίληψη στη διεθνή ρευματολογική κοινότητα (1). Τα θεραπευτικά μέσα και η στρατηγική εφαρμογής τους εξακολουθούν, ωστόσο, να παραμένουν τελικά στην πρωτοβουλία και τις επιλογές του θεράποντα ρευματολόγου ιατρού. Αντίθετα, οι στόχοι της θεραπείας είναι γνωστοί και δεν αφήνουν περιθώρια επιλογών.

Στόχοι θεραπείας

Τρεις είναι οι στόχοι της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ΡΑ, όχι πάντοτε και όχι απολύτα αλληλοεξαρτώμενοι :

1. Ανοσική αντίδραση και φλεγμονή (δραστηριότητα νόσου)
2. Δομική βλάβη και
3. Λειτουργικότητα/ποιότητα ζωής ασθενούς

Όπως είναι γνωστό, οι μετρήσεις των παραγόντων αυτών και ο συναρτώμενος έλεγχος παρακολούθησης του θεραπευτικού αποτελέσματος διαφέρουν και είναι:

Για την δραστηριότητα της νόσου και το βαθμό της φλεγμονής : κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία, όπως ο αριθμός των προσβεβλημένων και διογκωμένων αρθρώσεων, οι δείκτες βελτίωσης ACR και δραστηριότητας DAS, η ΤΚΕ, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) , οι τίτλοι των ρευματοειδών παραγόντων (ΡΠ), κ. ά.

Για την δομική βλάβη των αρθρώσεων : διάφοροι ακτινολογικοί δείκτες, όπως του Larsen και του Sharp (αρχικός και τροποποιημένος κατά van der Heijde) και άλλες απεικονιστικές μέθοδοι, όπως η μέτρηση του όγκου του αρθρικού υμένα ή η πρόσληψη ραδιενεργού ισότοπου από τον μυελό των οστών και τον αρθρικό υμένα με μαγνητική τομογραφία (οι μετρήσεις αυτές προσμετρούν επίσης το βαθμό της φλεγμονής).

Για τη λειτουργικότητα και ποιότητα ζωής του ασθενούς : τα διάφορα ερωτηματολόγια καθημερινών δραστηριοτήτων HAQ (Health Assessment Questionnaire), SF-36, PET (Problem Elicitation Technique), κ.ά.

Στο βάθος του χρόνου, οι τρεις παράγοντες αυτοί είναι από τη μία πλευρά αλληλεπένδεται αλληλά από την άλλη εμφανίζουν κάποια «αυτονομία» σε σχέση με το βαθμό που επηρεάζουν την τελική έκβαση της νόσου. Αυτονόητο συνεπώς είναι ότι οποιαδήποτε ιδεατή θεραπεία θα πρέπει να επιδρά εξίσου αποτελεσματικά και στους τρεις παραπάνω παράγοντες. Για παράδειγμα, ο βαθμός της φλεγμονής και η δραστηριότητα της νόσου, όπως εκφράζονται κλινικά με τις πρωτείνες οξείας φάσεως προάγουν την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου, δηλαδή εμφάνιση διαβρώσεων και στένωση του μεσάρθριου διαστήματος^[2]. Ωστόσο, η δομική βλάβη αυτή εξελίσσεται σταθερά στη διάρκεια της νόσου παρά τον έλεγχο της φλεγμονής και την κλινική βελτίωση του ασθενούς και ευθύνεται τελικά για το 25% της λειτουργικής ανικανότητας και τούτο όψιμα, δηλαδή 8-12 χρόνια μετά την έναρξη της νόσου ενώ η δυσλειτουργία των ασθενών, στην αρχή τουλάχιστο, οφείλεται στη δραστηριότητα της νόσου και περισσότερο στην ένταση του πόνου^[3]. Με άλλα λόγια, αυτό που ενδιαφέρει τον θεράποντα ιατρό σε τελευταία ανάλυση, δηλαδή η λειτουργικότητα και ο βαθμός της «αναπηρίας» του ασθενούς, εξαρτάται στην αρχή της νόσου από την ένταση της φλεγμονής και αργότερα από τις δομικές (ακτινολογικές) βλάβες των αρθρώσεων.

Αδιευκρίνιστα - αμφιλεγόμενα θέματα

Παρά τον σαφή προσδιορισμό των στόχων και την πληθώρα μεταβλητών για την παρακολούθηση της θεραπείας, υπάρχουν ορισμένα ζητήματα προς επίλυση πριν από την εφαρμογή οποιασδήποτε θεραπείας^[4]:

1. *Ορισμός της έννοιας «πρώιμη PA»*. Οι περισσότερες κλινικές μελέτες φαρμάκων την ορίζουν χρονικά μεταξύ 1-3 ετών και ο μελετώμενος πληθυσμός συχνά είναι μεικτός με ένα ποσοστό μέχρι 2 χρόνια και το υπόλοιπο με μέση διάρκεια νόσου 5-7 χρόνια ή και περισσότερο. Η τάση σήμερα είναι η χρονική διάρκεια της «πρώιμης» νόσου να κυμαίνεται μεταξύ 6-12 μηνών
2. Στρατηγικές συντόμευσης του χρόνου μεταξύ πρώτης εμφάνισης των σημείων και συμπτωμάτων και εξέτασης από ρευματολόγο. Η λογική πίσω από το ζήτημα αυτό είναι η εγκαίριστη δυνατή εφαρμογή ειδικής θεραπείας καθώς είναι από παλιά γνωστό ότι η αδιάπτωτη και έγκαιρη εφαρμογή θεραπείας «βάσεως» ή «δεύτερης γραμμής» ή «τροποποιητική», επηρεάζει θετικά την τελική εμφάνιση δυσλειτουργίας των πασχόντων^[5]. Σήμερα έχει πλέον επιβεβαιωθεί ότι η πρώιμη θεραπεία συνδέεται με καλύτερη έκβαση νόσου, όπως μικρότερη ακτινολογική βλάβη στα 2 χρόνια, και, μακροπρόθεσμα, καλύτερη ποιότητα ζωής, 30% βελτίωση λειτουργικότητας και ελάττωση θνησιμότητας
3. Η συχνά μη ειδική εμφάνιση της πρώιμης νόσου, δηλαδή η δυσχέρεια ακριβούς διάγνωσης και άρα εφαρμογής της κατάλληλης θεραπείας. Στο θέμα αυτό είναι χρήσιμο να υπομνησθεί ότι, σε μία πρωτοεμφανιζόμενη ολιγο- ή πολυαρθρίτιδα κατά καιρούς προ-

τείνονται διάφορες μεταβλητές που μπορούν να προδικάσουν την μελλοντική εμφάνιση PA. Για παράδειγμα, ως μεταβλητές του είδους αυτού έχουν προταθεί στον παλίνδρομο ρευματισμό οι μεγαλύτερες ηλικίες, η πρώιμη προσβολή των χεριών, το γυνακείο φύλο και η θετικότητα των IgM ΡΠ^[6] ενώ σε πρόσφατη μελέτη σχετική με την «αδιαφοροποιητή πολυαρθρίτιδα» προτείνονται ως δείκτες προοδευτικής εξέλιξης οι ίδιοι παράγοντες και ο δείκτης δραστηριότητας νόσου DAS 28^[7].

Σε περιπτώσεις σαφούς PA, ως μεταβλητές που προδικάζουν δυσμενή πρόγνωση θεωρούνται σήμερα: ο αριθμός των διογκωμένων αρθρώσεων, η CRP, η οροθετικότητα των IgG και IgA ΡΠ^[4,6,8] και, πλέον πρόσφατα, εκτός από τη διαγνωστική τους αξία, τα αντισώματα προς αντι-κιτροηλινοποιημένα κυκλικά πεπτιδία (anti-CCP) τα οποία ταυτίζονται με τα αντι-φιλαγγρινικά αντιπεριπυρηνικά και αντι-κερατινικά αντισώματα^[9].

4. Τα σχετικά μικρά ποσοστά βελτίωσης (π.χ. ACR 20%) που εκλαμβάνονται ως σημαντικά σε φαρμακευτικές μελέτες .

Θεραπεία με φάρμακα τροποποιητικά της εξέλιξης της νόσου

Τρεις είναι οι σύγχρονες στρατηγικές θεραπευτικής εφαρμογής «τροποποιητικών φαρμάκων» από τις οποίες ο θεράπων ρευματολόγος θα επιλέξει με δική του πρωτοβουλία, όπως αναφέρθηκε και στην αρχή:

1. Αρχική μονοθεραπεία και μέσα σε 3-6 μήνες (λόγω μερικής ανταπόκρισης που συμβαίνει στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων) συνδυασμένη θεραπεία (step-up strategy)
2. Συνδυασμός τροποποιητικών από την αρχή και σε περίπτωση ύφεσης, σταδιακή διακοπή ενός ή περισσότερων φαρμάκων (step-down strategy)
3. Νέες «βιολογικές» θεραπείες (anti-TNF, IL-1ra αγωγές, κ.ά.)

Το παρελθόν, το παρόν και το μέλλον του θεραπευτικού πανοράματος της PA δίνεται συνοπτικά στον Πίνακα. Όπως φαίνεται, οι θεραπευτικές προσεγγίσεις μπορούν να διαιρεθούν – ανάλογα με τους μηχανισμούς δράσεως και την επίδραση στη PA – σε σφαιρικές ή γενικευμένες και σε κατευθυνόμενες ή «στοχευτικές». Σημαντικό είναι να τονισθεί ότι και οι δύο ομάδες θεραπειών συνδυάζονται, η μία με την άλλη όσο και μεταξύ τους.

Λεφλουνομίδη

Σημαντική θεραπευτική κατάκτηση της τελευταίας 5ετίας της οποίας η αξία εδραιώθηκε πρόσφατα, θεωρείται η λεφλουνομίδη (ΛΕΦ), ένα ισοξαζολινικό παράγωγο. Ο ενεργός μεταβολίτης του φαρμάκου A77 1726 έχει διανοιγμένο δακτύλιο ισοξαζόλης που ασκεί τη βιολογική δράση.

Μηχανισμοί δράσεως

1. Σε επίπεδο Τ λεμφοκυττάρων . Ο στόχος του φαρμάκου είναι η αναστολή ενός ενζύμου, της αφυδρογονάσης του δι-υδρο-οροτικού οξέος (DHODH-Di-Hydro-Orotate-Dehydrogenase). Το ένζυμο αυτό είναι απαραίτητο για την de novo σύνθεση πυριμιδινών και στη συνέχεια του κυτταρικού RNA και DNA. Η αναστολή του οδηγεί σε αναστρέψιμη έλλειψη νουκλεοτιδίων και διακοπή του κυτταρικού κύκλου διαμέσου ενεργοποίησης του p53^[10]. Τονίζεται ότι η επίδραση αυτή της ΛΕΦ, δηλαδή η κλινική αναστολή λεμφοκυττάρων, ασκείται βασικά σε ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα τα οποία, όπως είναι γνωστό, κυριαρχούν στην παθογένεση της ΡΑ και την αρθρική φλεγμονή^[11].
2. Σε επίπεδο Β λεμφοκυττάρων . Με τους ίδιους μηχανισμούς, η ΛΕΦ αναστέλλει και τον πολλαπλασιασμό των Β λεμφοκυττάρων και συνεπώς την παραγωγή αυτοαντισωμάτων^[4].
3. Σε επίπεδο κυτταροκινών. Η ΛΕΦ αναστέλλει επίσης την ενεργοποίηση και γονιδιακή έκφραση του πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα κΒ (NFκΒ-Nuclear Factor κΒ)^[12] ο οποίος, ενεργοποιούμενος από φλεγμονώδη ερεθίσματα προάγει τη γονιδιακή έκφραση πολλών κυτταροκινών και, στην περίπτωση της ΡΑ, ιδιαίτερα των φλεγμονωδών κυτταροκινών TNF-α και IL-1. Οι κυτταροκίνες αυτές ενεργοποιούν μόρια προσκολλησίσεως και συνεπώς την είσοδο πολυμορφοκυττάρων (που παράγουν , μεταξύ άλλων και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου), λεμφοκυττάρων και μακροφάγων στην άρθρωση, καθώς επίσης και την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών από τα υμενοκύτταρα.

Το αθροιστικό αποτέλεσμα όλων των ανασταλτικών επιδράσεων της ΛΕΦ είναι η επιβράδυνση της δραστηριότητας της νόσου, της δομικής βλάβης (ακτινολογικής εξέλιξης) και τελικά της απώτερης έκβασης της ΡΑ^[4,10].

Αποτελεσματικότητα στην κλινική πράξη

Η κλινική αποτελεσματικότητα της ΛΕΦ στη ΡΑ, σε τυποποιημένες δόσεις (αρχική δόση 100 mg για 3 ημέρες και 20 mg/ημέρα στη συνέχεια) έχει επιβεβαιωθεί με πολλές μελέτες από τις οποίες θα αναφερθούν οι πλέον πρόσφατες και οι πλέον μακροπρόθεσμες που έχουν και τη μεγαλύτερη σημασία για μια μακροχρόνια νόσο όπως η ΡΑ. Σημειώνεται ότι στις τυποποιημένες διπλές-τυφλές μελέτες αυτές περιλαμβάνονται: α) τόσο όψιμες όσο και πρώιμες (διάρκεια νόσου <2 χρόνια) περιπτώσεις ΡΑ και β) ασθενείς με ή και χωρίς προγενέστερη θεραπεία με τροποποιητικά φάρμακα.

Ένας χρόνος θεραπείας. Οι Strand και συν.^[13] συνέκριναν για 12 μήνες την ΛΕΦ με μεθοτρεξάτη (ΜΘΞ) και εικονικό φάρμακο (placebo) και αναφέρουν ισόβαθμα αποτελέσματα με δόσεις από 7.5 μέχρι 15 mg/εβδομαδιαίως ΜΘΞ σε σχέση στη βελτίωση κλινικών σημείων και συμπτωμάτων, την επιβράδυνση της ακτινολογικής εξέλιξης της νόσου και τη βελτίω-

ση της λειτουργικότητας και ποιότητας ζωής. Οι συγγραφείς μάλιστα σημειώνουν ότι οι δείκτες βελτίωσης ACR 50% και 70% είναι παρόμοιοι με τους λαμβανόμενους σε μελέτες των νέων βιολογικών παραγόντων και συγκεκριμένα την ετανερσέπτη. Αθροιστικά με τη μελέτη αυτή, άλλες 2 μελέτες (σύνολο 3) επιβεβαίωσαν την ακτινολογική επιβράδυνση των αλλοιώσεων της ΡΑ κατόπιν θεραπείας με ΛΕΦ επί 12 μήνες^[14] και το ίδιο παρατηρήθηκε και σε μελέτες σχετικές με τη λειτουργικότητα και ποιότητα ζωής^[15].

Δύο χρόνια θεραπείας. Συνέχεια της 12μηνιας μελέτης των Strand και συν.^[13], αποτελεί η πολυκεντρική μελέτη από την Αμερική των Cohen και συν.^[16] στην οποία διαπιστώθηκε ότι η αποτελεσματικότητα της ΛΕΦ (κλινική βελτίωση και επιβράδυνση ακτινολογικής εξέλιξης) διατηρείται και μετά από 2 χρόνια θεραπείας. Στη μελέτη αυτή η ΛΕΦ υπερέιχε με στατιστικά σημαντική διαφορά της ΜΘΞ στη βελτίωση των φυσικών δραστηριοτήτων των ασθενών και οι ερευνητές τονίζουν ότι η επίδραση αυτή είναι ουσιώδης γιατί η όχι καλή λειτουργικότητα των πασχόντων στα πρώτα 2 χρόνια προδικάζει μεγαλύτερη αναπηρία και αυξημένο οικονομικό κόστος στα 3 αλλά και στα 8 χρόνια της πορείας της ΡΑ. Τονίζεται ακόμη ότι η ΛΕΦ αποτελεί μία πολύ καλή πρώτη επιλογή στη θεραπεία της νόσου.

Η διατήρηση του θεραπευτικού οφέλους της ΛΕΦ και μετά από 2 χρόνια θεραπείας εδραιώθηκε με ακόμη δύο πολυκεντρικές μελέτες από την Ευρώπη. Στην πρώτη, αυτή των Emery και συν.^[17] συγκρίθηκε η ΛΕΦ και πάλη με τη ΜΘΞ με ισάξια αποτελεσματικότητα και στη δεύτερη των Scott και συν.^[18] έγινε σύγκριση του φαρμάκου με την σουλφασαλαζίνη. Στη δεύτερη αυτή μελέτη τονίζονται δύο σημαντικά δεδομένα: α) ότι η ΛΕΦ ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη της σουλφασαλαζίνης στη σφαιρική εκτίμηση ιατρού και ασθενούς, την κλινική βελτίωση (στην παράμετρο ACR 20%) και τη λειτουργικότητα και β) η καλή λειτουργικότητα των ασθενών παρατηρήθηκε από την αρχή, δηλαδή στους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας σε ασθενείς που είτε παρουσίαζαν ταυτόχρονα και κλινική βελτίωση είτε όχι, αντίθετα με τη σουλφασαλαζίνη. Η τελευταία παρατήρηση θυμίζει την παρόμοια επίδραση της αντι-TNF αγωγής. Υπενθυμίζεται ότι, όπως αναφέρθηκε και στην αρχή, η λειτουργικότητα των πασχόντων από ΡΑ εμφανίζει στα πρώτα στάδια της νόσου συνάρτηση με τη δραστηριότητα της νόσου (κλινική βελτίωση) και πολύ αργότερα, στα 12 χρόνια, με τις δομικές αλλοιώσεις των αρθρώσεων^[3].

Με δεδομένο ότι η αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου και η αντίστοιχη κλινική βελτίωση, δηλαδή η δραστηριότητα της φλεγμονής, όπως επίσης ήδη αναφέρθηκε, δεν συμβαδίζει απόλυτα με τη δομική (ακτινολογικά διαπιστούμενη) αρθρική βλάβη^[19], αξίζει να αναφερθεί η επίδραση της ΛΕΦ στις οστικές διαβρώσεις μετά από δύο χρόνια θεραπείας. Σε μελέτη των Larsen και συν.^[20] συγκρίθηκε η ΛΕΦ με τη σουλφασαλαζίνη και διαπιστώθηκε ότι ενώ στην αρχή (6-12 μήνες) τα δύο φάρμακα παρουσίασαν παρόμοια επιβράδυνση των ακτινολογικών ευρημάτων, η επίδραση της ΛΕΦ, αντίθετα με τη σουλφασαλαζίνη, διατηρήθηκε και στα δύο χρόνια.

Η σταθερή ανασταλτική επίδραση της ΛΕΦ στην απώτερη ακτινολογική εξέλιξη της ΡΑ επιβεβαιώθηκε εξάλλου και με πρόσφατη ανακοίνωση στην οποία διαπιστώνεται ότι και σε μακροχρονιότερη θεραπεία, μέχρι 5.8 έτη, το φάρμακο εξακολουθεί να επιβραδύνει τις ακτινολογικές βλάβες^[21].

Παρενθετικά, μπορεί όπως αναφέρθηκε αμέσως παραπάνω να μην υπάρχει γραμμική συνάρτηση μεταξύ φλεγμονής και δομικής αρθρικής βλάβης αλλά αυτό δεν σημαίνει καθόλου ότι η μία παράμετρος δεν επηρεάζει την άλλη^[2]. Συναφής ίσως - σχετικά πάντοτε με την κλινική αποτελεσματικότητα της ΛΕΦ- είναι και η συγκριτική εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος ΛΕΦ και ΜΘΞ με σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους «μετρήσεως» της φλεγμονής, όπως με δυναμική ενισχυόμενη με γαδολίνιο μαγνητική τομογραφία (DEMRI-Dynamic gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging). Σε σχετική πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε σημαντικά μεγαλύτερη υποχώρηση της υμενίτιδας με ΛΕΦ απ' ότι με ΜΘΞ, κατόπιν 4μηνων θεραπείας^[22].

Ασφάλεια

Σε όλες τις μέχρι τώρα μελέτες διαπιστώθηκε πολύ καλή ανοχή της ΛΕΦ. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) στην πράξη είναι όλες αναστρέψιμες και περιλαμβάνουν διάρροια, αλωπεκία, ναυτία, εξάνθημα, κεφαλαλγία, επιγαστραλγία, εύκολη κόπωση, απώλεια βάρους, τρανσαμινασαιμία και υπέρταση. Σε πρόσφατη αναλυτική συγκριτική εκτίμηση των ΑΕ που προκαλούνται από ΛΕΦ, ΜΘΞ και άλλα τροποποιητικά φάρμακα και σε βάση δεδομένων που περιλάμβανε 40.594 πάσχοντες από ΡΑ, αναφέρεται ότι «το προφίλ ασφάλειας της ΛΕΦ είναι παρόμοιο ή και καλύτερο από εκείνο της ΜΘΞ και άλλων τροποποιητικών στη θεραπεία της ΡΑ»^[23].

Όπως και με τη ΜΘΞ, επιβάλλεται η παρακολούθηση των τρανσαμινασών και εφόσον αυτές υπερβαίνουν το διπλάσιο των φυσιολογικών τιμών η δόση ελαττώνεται σε 10 mg ημερησίως. Σε τυχόν εκδήλωση τοξικών ΑΕ και λόγω της μεγάλης ημιπεριόδου ζωής του φαρμάκου (2 εβδομάδες) χορηγείται κολεστυραμίνη.

Λεφλουνομίδη ή μεθοτρεξάτη ως πρώτη επιλογή ;

Η ΛΕΦ αναδεικνύεται ως ένα νέο ανοσοτροποιοτικό αναφοράς στη θεραπεία της ΡΑ καθώς εμφανίζει την ίδια με ή και μεγαλύτερη επίδραση από την ΜΘΞ τόσο στη δραστηριότητα της φλεγμονής όσο και στην ακτινολογική εξέλιξη της νόσου, καθώς και το ίδιο ή και καλύτερο προφίλ ασφάλειας^[13,15-17,22,23]. Ωστόσο, η σύγκριση αδικεί τη ΛΕΦ που είναι ένα νέο φάρμακο συγκρινόμενο με τη ΜΘΞ με την οποία η εμπειρία υπερβαίνει τα 20 έτη. Άλλα συγκριτικά μειονεκτήματα είναι η συχνότερη εμφάνιση διάρροιας, η παρατεταμένη χορήγηση κολεστυραμίνης μετά τη διακοπή της θεραπείας σε πάσχουσες που επιθυμούν κύηση και το υψηλότερο κόστος.

Παρά τα δεδομένα αυτά, από πολλούς ερευνητές η ΛΕΦ συνιστάται ως ισάξιο με τη ΜΘΞ φάρμακο πρώτης επιλογής^[16]. Τα συγκριτικά πλεονεκτήματά της είναι η ταχύτερη έναρξη δράσεως – 74 ημέρες σε σύγκριση με 101 ημέρες της ΜΘΞ^[17] αλλά και σε σύγκριση με τη σουλφασαλαζίνη^[18], η μεγαλύτερη βελτίωση στη λειτουργικότητα των ασθενών^[13,16] και η παντελής απουσία διάμεσης πνευμονίτιδας, στοματικών ελκών και κυτταροπενίας^[4].

Συνδυασμοί λεφλουνομίδης ;

Ο διαφορετικός μηχανισμός δράσεως της ΛΕΦ με εκείνους της ΜΘΞ και των αντι-TNF παραγόντων οδήγησε σε προσπάθειες συνδυασμένης θεραπείας ΛΕΦ-ΜΘΞ (24) και ΛΕΦ-αντι-TNF αγωγής^[25]. Οι προσπάθειες αυτές φαίνεται να μην ευοδώνονται καθώς συνοδεύονται από ένα παράδοξο δίπτυχο μεγάλης κλινικής βελτιώσεως και πολλών ανεπιθυμητών ενεργειών

Πίνακας 1. Φαρμακευτική θεραπεία ΡΑ

Γενικευμένη	« Στοχευτική» ή «κατευθυνόμενη»
- Κορτικοστεροειδή	- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
- Τροποποιητικά	- Ανταγωνιστής υποδοχέα IL-1(IL-1Ra)
Κυκλοσπορίνη	- Αντι-TNF θεραπείες
Μινοκυκλίνη	infliximab (Remicade) (χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα)
Μεθοτρεξάτη	etanercept (Enbrel) (διαλυτός υποδοχέας)
Αζαθειοπρίνη	adalimumab (πλήρως μονοκλωνικό αντίσωμα (D2E7)
Κυκλοφωσφαμίδη	Σύζευξη πολυαιθυλενογλυκόλης με αντισώματα ή υποδοχείς TNF (CDP870, PEGylated s TNFR1)
Ανθελιθοσασικά	- Ενδοκυττάρια αναστολή σημάτων παραγωγής TNF/IL-1
Σουλφασαλαζίνη	- Δοκιμαζόμενες/Αναμενόμενες
Mycophenolate	Στόχοι σε T λεμφοκύτταρα
Χρυσός	Άλλες κυτταροκίνες-στόχοι
Πενικιλλαμίνη	Αναστολείς μεταλλοπρωτεϊνών
- Συνδυασμοί	Αντι-αγγειογενετικοί παράγοντες
	- Συνδυασμοί
	Μη φαρμακευτικές θεραπείες
	πλάσμαφαίρεση, γονιδιακή, αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, κ.ά

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis: treat now, not later! *Ann Intern Med* 1996, 124: 773-774
2. Stenger AA, Van Leeuwen MA, Houtman PM et al. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. *Br J Rheumatol* 1998, 37: 1157-1163
3. Drossaers-Bakker W, de Buck M, van Zeben D et al. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum* 1999, 42: 1854-1860
4. Smolen JS, Graninger WB, Emery P. Leflunomide, a new disease modifying anti-rheumatic drug and the never ending rheumatoid arthritis story. *Rheumatology* 2000, 39: 692-695
5. Fries JF, Spitz P, Kraines RG et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980, 23: 137-145
6. Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Jhangri G et al. Prognostic factors for the development of rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases in patients with palindromic rheumatism. *J Rheumatol* 1999, 26: 540-545
7. Jansen LMA, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma IE et al. One year outcome of undifferentiated polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002, 61:700-703
8. Van Leeuwen MA, van Rijwijk MH, Sluiter WJ et al. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *J Rheumatol* 1997, 24:20-27
9. Genevay S, Hayem G, Verpillat P et al. An eight year prospective study of outcome prediction by antiperinuclear factor and antikeratin antibodies at onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002, 61: 734-736
10. Fox RI. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998, 53 (suppl): 20-26
11. Steiner G, Tohidast-Akrad M, Witzmann G et al. Cytokine production by synovial T cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999, 38: 202-213
12. Manna SK, Aggarwal BB. Immunosuppressive leflunomide metabolite (A177 1726) blocks TNF-dependent nuclear factor-kappa B activation and gene expression. *J Immunol* 1999, 162: 2095-2102
13. Strand V, Cohen S, Schiff M et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999, 159: 2542-2550
14. Sharp JT, Strand V, Leung H et al, on behalf of the Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000, 43:495-505
15. Tugwell P, Wells G, Strand V et al, on behalf of the Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Clinical improvement as reflected in measures of function and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: sensitivity and relative efficiency to detect a treatment effect in a twelve- month, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2000, 43: 506-514
16. Cohen S, Cannon GW, Schiff M et al. Two year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2001, 44: 1984-1992
17. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000, 39: 655-665
18. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 2001, 60: 913-923
19. Mulherin D, Fitzgerald O, Bresnihan B. Clinical improvement and radiological deterioration in rheumatoid arthritis: evidence that the pathogenesis of synovial inflammation and articular erosion may differ. *Br J Rheumatol* 1996, 35: 1263-1268
20. Larsen A, Kvien TK, Schattenkirchner M et al. Slowing of disease progression in rheumatoid arthritis patients during long-term treatment with leflunomide or sulfasalazine. *Scand J Rheumatol* 2001, 30: 135-142
21. van der Heijde D, Kalden J, Scott D et al. Long-term evaluation of radiographic disease progression in patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with leflunomide (LEF) beyond 2 years. Annual European Congress of Rheumatology-EULAR, 12-15th June 2002 (abstract)
22. Reece RJ, Kraan MC, Radjenovic A et al. Comparative assessment of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis, by dynamic enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2002, 46: 366-372
23. Emery P, Cannon G, Holden W et al. Results from a cohort of over 40.000 rheumatoid arthritis (RA) patients: adverse event (AE) profiles of leflunomide (LEF), methotrexate (MTX) and other disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Annual European Congress of Rheumatology-EULAR, 12-15th June 2002 (abstract)
24. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999, 42: 1322-1328
25. Kiely PDW, Johnson DM. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study. *Rheumatology* 2002, 41: 631-637



GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS

Socrates E. Papapoulos

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

.....

Glucocorticoids (GC) are widely used in therapeutics, especially in patients with inflammatory diseases including rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, asthma, chronic lung disease and in organ transplantation. Bone loss and increased risk of fractures are common and serious complications of GC treatment. The overall incidence of osteoporosis in patients receiving GC for more than 6 months approaches 50%, making these drugs the most common cause of secondary osteoporosis. The daily dose and the duration of treatment (total dose) are important determinants of bone loss and the development of osteoporosis. Doses of prednisone > 7.5 mg/d (or equivalent doses of other glucocorticoids) induce significant bone loss, but recent evidence indicates that lower doses can also adversely affect the skeleton. Bone loss following GC treatment is biphasic with an early rapid component (during the first 6 months) and a slower component thereafter. The axial skeleton is more frequently and more severely affected. Evaluation of the precise action of GC on the skeleton is frequently difficult due to additional effects of the primary disease, for which these are prescribed for, on the skeleton and to the presence of risk factors other than GC which may contribute to bone loss and skeletal fragility. At the tissue level GC alter the balance between bone formation and bone resorption leading to decreased width and loss of trabeculae. Although bone resorption, especially during the early phase of GC exposure, can contribute to these changes, the main mechanism responsible for the deleterious effects of GC on bone is thought to be decreased bone formation. Classically, the effects of GC on bone are attributed to alteration in the secretion of systemic hormones induced either directly or indirectly by GC excess leading to a negative calcium balance. In addition, GC decrease the secretion of adrenal and gonadal steroids by suppressing the secretion of pituitary hormones. While such changes may help, to some extent, in the interpretation of clinical findings, they cannot fully explain the findings at the tissue level. Additional evidence indicates that GC can alter the production of cytokines and growth factors in the bone microenvironment leading to changes in the bone balance. For example, GC suppress

osteoprotegerin (OPG) and stimulate the expression of RANKL in osteoblastic cells which might explain the initial rapid phase of bone loss with treatment. Recent evidence showed that a major mechanism responsible for the decreased bone formation induced by GC treatment is an increase in the rate of osteoblast and osteocyte apoptosis.

Glucocorticoid-induced bone loss is reversible, as has been demonstrated in patients with Cushing's syndrome and increased endogenous production of GC. Moreover, epidemiological data indicate that the risk of fractures in GC-treated patients is dramatically reduced upon cessation of treatment.

Pharmacological interventions for prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis are based on our current knowledge of the pathogenesis of the disorder. They aim at increasing the intestinal absorption of calcium (calcium and vitamin D) and suppressing bone resorption. No agents for stimulating bone formation successfully are yet available. However, only few controlled studies have been published. Well-designed, relatively large studies have been performed only with bisphosphonates (cyclic etidronate, alendronate, risedronate) which were shown to be effective in the prevention and treatment of GIOP. It may be that bisphosphonates, apart from reducing bone resorption, have additional effects on bone such as reduction in the rate of apoptosis of osteocytes as shown in vitro studies.

As a rule a patient on chronic treatment with GC who has sustained an osteoporotic fracture should be treated, the treatment of choice being the bisphosphonates, while in those with no fractures a BMD measurement will determine further action.



STEM CELL TRANSPLANTATION IN SEVERE AUTOIMMUNE DISEASE - CURRENT STATUS AND FUTURE DIRECTIONS

Prof. Alan Tyndall

Head, Dept. of Rheumatology, Basel/Switzerland

Immunoablation and rescue with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has been applied to around 600 patients world wide suffering from severe autoimmune disease (AD). The combined EBMT/EULAR data base (107 transplant teams in 21 countries) contains 468 reports, 15 allogeneic (mostly hematological ADs) and the rest autologous.

Of the 449 mobilised patients, 439 proceeded to transplant, the others either improving such that transplant was not undertaken, or dying due to AD or transplant related factors. Autologous HSCT was performed in the following ADs: multiple sclerosis (MS) n=135, systemic sclerosis (SSc) n=72, rheumatoid arthritis (RA) n=72, juvenile idiopathic arthritis (JIA) n=51, systemic lupus erythematosus (SLE) n=55, dermatomyositis/polymyositis (DM/PM) n=7, idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) n=12, pure red cell aplasia (PRCA) n=4, and other rarer disorders in small numbers including myasthenia gravis, Sjogren's syndrome, ankylosing spondylitis, vasculitis, cryoglobulinaemia, relapsing polychondritis, Evans syndrome, autoimmune haemolytic anaemia and inflammatory bowel disease.

Median follow-up is 20 months (1-81) with an interval diagnosis to HSCT of 6 years (1-28). 65% were females with a median age of 34 (2-69).

All patients were treated within the context of phase I/II pilot studies using a limited number of protocols, as recommended in a consensus statement (1). Most received HSCT from a peripheral blood source and 45 from bone marrow, mostly children with the systemic form of JIA (Stills Disease). Mobilisation was mostly performed with a combination of cyclo-phosphamide (Cy) 2-4 g/ m² and G-CSF with half as many G-CSF alone and a few GM-CSF or other regimens.

The graft was purged with CD34 selection only in 195, CD34 selection plus T-cell depletion in 33 and unmanipulated in 130. The most frequent conditioning regime was Cy 200-150 mg/kg body weight (n=110), followed by Cy plus ATG/ALG (n=90), BEAM +/- ATG (n= 75), Cy plus radiation +/- ATG (n=40) and Busulphan plus Cy +/- ATG. Ten patients received fludarabine plus other agents.

An actuarially adjusted one year transplant (procedure) related mortality (TRM) of 7% (4-10) was observed, with a trend toward more toxicity with the more severe regimens. A parallel increased efficacy regarding either remission induction or maintenance has not yet emerged. Complications and causes of death have been as expected from previous HSCT experience (mostly infection, bleeding and organ toxicity), apart from a suggestion that the heart in SSc is especially sensitive to chemotherapeutic agents.

Outcome was different for the different ADs, and generalisations are not possible.

In SSc 70% of patients achieved a > 25% improvement of the initial skin score (in most cases durable), with a tendency to stabilisation of lung function (2). The TRM of the first 45 cases was 17%, which fell to 12.5% in a second analysis of 65 cases and is predicted at 7.5% using the new selection criteria. Patients with a mean pulmonary artery pressure (PAP) of > 50 mm Hg did poorly, both in terms of transplant related adverse events and lack of response. However, in some patients the mean PAP fell after HSCT with symptomatic improvement. Based on the phase I/II data a randomised prospective controlled trial has commenced: Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma (ASTIS) Trial, comparing HSCT (Cy 4g/m² mobilisation, Cy 200mg/kg and rabbit ATG 7.5mg/kg conditioning with a CD34 selected graft versus monthly pulse Cy 750mg/m² for 12 months. (See website: www.astistrial.com). The primary end point is event free 2 year survival.

An analysis of the first 85 MS patients showed a progression free survival of 74% (+/- 12) at three years overall, being higher in secondary progressive (78%) than primary progressive (66%) MS. In 78 patients data were available concerning MRI gadolinium enhancing or expanding lesions. In those patients with active lesions preHSCT, these resolved. Three patients experienced transient disease flare during mobilisation with G-CSF, and 22 following HSCT. These were mostly transient in all but 6. There were 7 deaths, 5 TRM and 2 progressive disease. A randomised controlled trial is being planned: Autologous Stem cell Transplantation International Multiple Sclerosis (ASTIMS) Trial, comparing BEAM and ATG and an unmanipulated graft against mitoxantrone.

In RA and SLE most patients responded to HSCT but relapse was seen in around two thirds. In the first 76 RA patients, all of whom had failed multiple disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs), 67% achieved a 50% improvement in a panel of response parameters (ACR50), and in those relapsing, a response to DMARDs which were ineffective pre-transplant, was often observed. Most received Cy 200mg/kg as conditioning with an unmanipulated graft in 28. There was only one TRM, a patient with Busulphan / Cy and an incidental lung carcinoma. A randomised controlled trial: Autologous Stem cell International Rheumatoid Arthritis (ASTIRA) Trial will soon begin in which all patients are mobilised with Cy 4g/m² and then either HSCT (Cy 200mg /kg and an unmanipulated

graft) or continued DMARD treatment.

A preliminary review of the SLE data (48 evaluable patients) showed that all respond, with a relapse in around 40%. As with RA, many relapses responded to simple agents, and average daily corticosteroid dose could be reduced in many. A TRM of 11% in this first series was seen, probably reflecting the fact that such patients are seriously ill with vital organ involvement at the time of transplant. More phase II data concerning patient selection and maintenance therapy post transplantation will be undertaken.

JIA patients have shown a sensitivity to toxicity (macrophage activation syndrome) if systemically active at the time of transplant. Many responded well (15 complete and 3 partial remissions) and further phase II data is being generated concerning non radiation-based regimens and patient selection.

Data on 16 cases of refractory autoimmune cytopenias showed a response in 8, four of whom experienced complete remission. There were 3 deaths, 2 from haemorrhage and 1 haemolysis.

The EBMT collects data on all non USA autoimmune disease patients undergoing HSCT.



IMMUNOMODULATION WITHOUT IMMUNOSUPPRESSION FOR THE TREATMENT OF AUTOIMMUNE DISEASES THE HOLY GRAIL

Prof. Alan Tyndall

Head, Dept. of Rheumatology, Basel/Switzerland

Autoimmune diseases have been defined as "a clinical syndrome relating from the activation of T and/or B cells in the absence of discernible infectious agents"^[1]. However, this paradigm based on the adaptive immune system underestimates the role of the innate immune system initiation and perpetuation of autoimmune reactions^[2]. In fact, there is little difference between self- and non-self-antigenic epitopes, apart from the circumstances and environment in which they are presented, the so-called "Danger model"^[3].

In the 1970's plasmapheresis was begun to remove putative antibodies and/or factors from the blood. Apart from Goodpasture's syndrome and Guillain-Barré's syndrome, no lasting positive effects were established despite attempts to couple plasmapheresis with pulsed cyclophosphamide in SLE.

During the next decade pooled immunoglobuline therapy was expanded from the original observation in idiopathic thrombocytopenic purpura (mechanism Fc receptor blockade) to Kawasaki syndrome (super antigen neutralisation) and dermatomyositis (complement inactivation). These mechanisms are also not quite clear, but since then nearly every autoimmune disease has been treated with variable anecdotal success. However, prospective multicenter randomised placebo-controlled trials are few. An international consensus meeting will take place in Berne/Switzerland in February 2003 in an attempt to define the role of this expensive but relatively non-toxic therapy.

Also in the 1980's and 1990's targeted therapy to factors considered important in autoimmune disease pathogenesis blossomed. First attempts with anti-CD4 (helper T cell) monoclonal antibody in rheumatoid arthritis were disappointing, possibly related to depleting versus blocking effects, batch variability and problems with delivery of the monoclonal antibody to the synovium. Less specific agents such as the panlymphocyte monoclonal antibody CAMPATH 1H (anti CD52) were effective in small series (rheumatoid arthritis, Wegener's granulomatosis, multiple sclerosis), but despite prolonged lymphopenia, autoimmune disease often returned. In addition, second organ specific

autoimmune disease such as thyroid disease, often appeared (in one series 30% of MS patients). This emergence of second autoimmunity organ-specific has also been observed after treatment with non-specific antihuman lymphocyte serum from rabbit or horse.

The most successful targeted therapy has been in the 1990's and 2000 with anti-TNF-alpha antibodies and receptor trapping. However, being downstream from the initiation of the autoimmunity disease tends to return as soon as the blockade is ceased.

Modulating the T cells step of "go or stop", i.e. activation versus apoptosis / anergy is currently being tried with the CTLA4-Ig construct. CTLA4 (CD152) is a co-receptor with CD28 on lymphocytes, the so-called second signal without which a T cell will undergo apoptosis or anergy. The antigen presenting cell (APC) will engaged this second signal through its B71 and B72 (CD80 and CD86 ligands). If CD28 is activated, the T cell receives a positive signal, but with CTLA4 a negative "stop" signal occurs. The CTLA4 receptor has been engineered combined with an immunoglobuline chain and binds with high affinity to the APC CD80 and CD86 ligands. This prevents any second signal and is of higher affinity than the CD28 receptor on the T cell. This strategy has been successfully used in psoriasis and rheumatoid arthritis and is moving forward to phase II placebo double-blind randomised controlled trials in rheumatoid arthritis.

Another approach has been to ablate the autoaggressive immune system and reconstitute it with autologous haemopoietic stem cell transplant in an attempt to reset the process back to the pre-autoimmune disease state. Some 600 patients world wide have received an autologous haemopoietic stem cell transplantation for the treatment of a severe autoimmune disease resistant to conventional treatment. Most of these have had progressive multiple sclerosis, scleroderma, rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis or SLE. Results so far have been encouraging with around 2/3 of patients responding, but with some relapse and a transplant related mortality of around 7%, different between the different autoimmune diseases. Randomised prospective controlled trials are proceeding.

While the cause of autoimmune disease remains unknown, treatment strategies will by definition continue to be non-specific with control rather than cure.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. N Engl J Med 2001; 345(5): 340-350.
2. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. Science 2002; 296 (5566): 298-300.
3. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. Science 2002; 296(5566): 301-305.



THE CLINICAL SPECTRUM OF GIANT CELL (TEMPORAL) ARTERITIS

Gene G Hunder, MD

Professor, Consultant, Internal Medicine and Rheumatology,
Mayo Clinic and Mayo Medical School, Past Chair, Division of Rheumatology

Giant cell (temporal) arteritis is a chronic vasculitis of large and medium size vessels which most commonly occurs among individuals over 50 years of age^[1]. In this age group, the prevalence is approximately 200 per 100,000 persons^[2]. Although it may be generalized, vessel inflammation most frequently involves the cranial branches of the arteries originating from the aortic arch^[3,4]. the different vasculitic disorders).

CLINICAL MANIFESTATIONS – Although many of the clinical and laboratory manifestations of GCA are nonspecific, some characteristic findings may suggest the disorder.

Symptoms – The onset of the symptoms in GCA tends to be gradual, but can be abrupt. Systemic symptoms are often present and include fever (in up to one-half of cases), fatigue, and weight loss. Although the fever is usually low grade, it can reach 39°C to 40°C in about 15 percent of affected individuals, suggesting an infectious process^[5].

Most patients have symptoms due to inflammation, narrowing, and/or occlusion of characteristic arteries at some time during the course of the illness. Common findings include^[6]:

Head pain – A new headache occurs in two-thirds of affected individuals. The pain tends to be located over the temporal areas but may be frontal or occipital in location. The headaches may be mild or severe with a variable course. They may become progressively worse, but can subside before treatment is started in some cases. Tender temporal or occipital arteries are found in approximately one-third of patients.

Jaw claudication – Nearly one-half of patients suffer from jaw claudication. In some cases, a trismus-like symptom occurs, rather than fatigue of the chewing muscles. Other findings that can be seen include tongue or throat pain, or claudication with eating.

Visual loss – Permanent partial or complete loss of vision in one or both eyes has been observed in 15 to 20 percent of patients in most series^[7]. Impaired vision is often an early manifestation of the disease. Affected patients typically note an abrupt partial field defect in one eye, which may progress to total blindness. If untreated, the second eye is likely to become affected within one to two weeks. It is rare, however, for patients to become

completely blind in both eyes. Transient visual loss or diplopia is less frequent but may precede permanent visual loss.

In patients with visual loss, fundoscopic examination shows changes of ischemic optic neuropathy with a swollen pale disc and blurred margins. In those with permanent visual loss, later findings include optic atrophy with a pale, flat disc.

Arm claudication – In approximately 15 percent of cases, the branches of the aortic arch, particularly the subclavian and axillary arteries, become sufficiently narrowed to produce arm claudication^[4,8]. Such patients may be clinically distinct from those with classic cranial artery involvement. One study characterized the clinical features of 74 patients with angiographically diagnosed subclavian/axillary GCA (large-vessel GCA) and 74 patients with biopsy-proven temporal artery GCA (cranial artery GCA) [8]. Compared to those with cranial artery GCA, patients with large-vessel GCA had the following clinical characteristics (all comparisons were $p < 0.001$):

- The mean age at disease onset was younger (66 versus 72 years).
- The percentage of females was greater (88 versus 78 percent).
- The presence of arm claudication at presentation was more common (51 versus zero percent).
- Headaches were less frequent (14 versus 57 percent).

Among the 57 patients with large-vessel GCA in whom a temporal artery biopsy was eventually performed, positive findings were found in only 33 (58 percent).

Polymyalgia – Polymyalgia rheumatica (PMR) is characterized by aching and morning stiffness in the shoulder, hip girdles, neck and torso; an erythrocyte sedimentation rate over 40 mm/h (Westergren) is also usually included in its definition^[9]. The presence of fever in PMR is less common than in GCA. A high spiking fever occurs in 10 to 15 percent of patients with GCA, but is rare in cases of "pure" polymyalgia rheumatica who do not also have overt GCA.

Polymyalgia rheumatica is closely linked to GCA, occurring in about one-half of patients. On the other hand, GCA is found in about 15 percent of patients with PMR^[1,10]. The exact nature of the relationship between these two syndromes is not completely understood. The population of patients affected and the genetic susceptibility are identical. However, some patients have symptoms and findings limited to GCA or to PMR throughout the course of their illness, while others have manifestations of both, either simultaneously or at different times.

Tenosynovitis – Musculoskeletal symptoms, in addition to those of PMR, have been observed in patients with GCA. In a cohort of 128 patients, for example, peripheral synovitis, distal extremity swelling with pitting edema, swelling without pitting edema, tenosynovitis, and carpal tunnel syndrome developed in 23, 13, 5, 6, and 2 patients, respectively^[11]. The onset of most symptoms occurred within two years of the initial

diagnosis.

Upper respiratory – About 10 percent of patients have upper respiratory symptoms. These include a cough which is usually nonproductive, and sore throat which may be very severe^[12]. Pulmonary symptoms are rare.

Aneurysms – The development of thoracic aortic aneurysms is a late and potentially serious complication of GCA that warrants ongoing monitoring.

Cancer risk – It is unclear if there is an association between GCA and malignancy. A prospective, controlled study of 185 patients with PMR and GCA and 925 matched controls found no increase in cancer risk for the whole patient population but 2.35-fold higher risk in those with a temporal artery biopsy demonstrating vasculitis^[13]. Malignancy occurred at a mean of 6.5 years after the diagnosis of PMR or GCA, making a paraneoplastic syndrome unlikely. The latter is a potentially important issue because occasional patients with tumors have a paraneoplastic syndrome with diffuse muscle and joint pains that can mimic polymyalgia^[14,15]. Such patients do not respond to prednisone but do respond to removal of the tumor^[15].

Others – Other presentations are unusual. GCA may rarely present as a tumor-like mass, as the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), as mononeuritis multiplex, or as nonocular central nervous system ischemia, including transient ischemic attacks (TIA) and stroke^[16-20].

Physical examination – The patient with GCA often appears chronically ill on physical examination. Specific findings related to involvement of characteristic arteries may be present:

- Tender or thickened temporal or other cranial arteries which may be visibly swollen and erythematous.
- Bruits may be heard on auscultation of the carotid or supraclavicular areas, over the brachial or axillary arteries, or rarely over the orbits.
- In patients with PMR, active range of motion of the shoulders, neck, and hips is limited due to pain. The shoulders may be tender to palpation but these findings are usually less prominent than expected given the severity of the symptoms. Approximately 15 to 20 percent of cases have mild to moderate synovitis, especially in the wrists and knees^[21].

Laboratory findings – A characteristic laboratory abnormality seen in most patients with GCA is a very high erythrocyte sedimentation rate, which often reaches 100 mm/h or more according to the Westergren method. Less striking elevation or even normal values may occasionally be seen. However, rates of less than 30 mm/hr are associated with a likelihood ratio of GCA of only 0.02^[22].

Other acute phase changes may also be present, such as increases in C-reactive protein, fibrinogen, and alpha-2 globulins, and a decrease in the serum albumin concentration^[23,24].

Occasional patients with symptoms typical of PMR including a rapid response to steroid therapy have a normal ESR (see below).

Other findings include:

- A normochromic anemia (generally present prior to therapy), a normal leukocyte count, and, in most cases, a reactive thrombocytosis.
- Microscopic hematuria in as many as one-third of patients^[25]. The hematuria is thought to be of glomerular origin but renal biopsies have not been performed in these patients.
- Normal or slightly elevated complement and immunoglobulin levels. Other immunologic tests are occasionally abnormal, such as elevated antinuclear antibody titers, but are not diagnostically helpful.
- Increased hepatic enzymes, such as AST and alkaline phosphatase, occur in 25 to 35 percent of patients. These tests revert back to normal with glucocorticoid therapy. Liver biopsy has shown nonspecific changes.
- Increased plasma factor VIII/von Willebrand factor levels. This finding is possibly related to vascular inflammation. The levels remain elevated after the initiation corticosteroid therapy and then tend to slowly return toward normal over a period of months^[26].
- Elevated interleukin-6 levels in serum which appear to be closely related to the clinical disease activity^[27]. This test is not routinely available and its clinical utility remains to be proven. (See "Pathogenesis of giant cell (temporal) arteritis").

The presence of certain symptoms and/or laboratory abnormalities suggestive of a heightened inflammatory status may be associated with a greatly reduced risk of developing cranial ischemic events. In one retrospective study, the presence of fever, weight loss, ESR greater than 85 mm/hr or a hemoglobin level less than 11.0 gm/dL was correlated with the presence or absence of ischemic complications in 200 consecutive patients with biopsy proven GCA^[28]. Patients without a strong acute phase inflammatory response had a high risk of developing ischemic events (odds ratio of 5). If these findings are verified in subsequent reports, they may form the rationale for the development of different treatment regimens in patient subsets. The presence of a low inflammatory response in patients with GCA may therefore add risk and prompt a rapid therapeutic intervention.

DIAGNOSIS – The diagnosis of GCA should be considered in a patient over the age of 50 who complains of:

- Headache
- Abrupt loss of vision
- Symptoms of polymyalgia rheumatica, which can occur without signs of vasculitis
- Unexplained fever or anemia

- High erythrocyte sedimentation rate

Although a substantially elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) is considered one of the hallmarks of the disease, values below 40 mm/h can occasionally occur^[29,30]. This is most likely to occur in patients with limited disease (particularly polymyalgia rheumatica) and those who have been treated with corticosteroids.

The manifestations of GCA, however, can vary and may be transient. As a result, patients in whom the disease is suspected should be questioned carefully about both current and recent symptoms. The arteries of the head, neck, upper torso, and arms should be palpated for tenderness, enlargement, or thrombosis; these arteries should also be auscultated for the presence of bruits.

Arterial biopsy – Temporal artery biopsy is suggested in all cases of suspected GCA. The necessity for biopsy is less clear in patients with polymyalgia rheumatica who do not have specific clinical findings of arteritis such as headache, temporal artery tenderness, and jaw claudication. The chances of a positive temporal artery biopsy are low (10 to 15 percent) and vascular complications such as blindness are infrequent if musculoskeletal symptoms are mild and of recent onset, or if symptoms are stable and of long duration^[1]. As a result, it may be possible to closely follow such patients without biopsy. In one prospective study of 287 patients with GCA, for example, only 3 of 68 patients (4.4 percent) with a clinical diagnosis of "pure" polymyalgia rheumatica had positive findings on temporal artery biopsy^[30].

A tender or swollen segment of the temporal artery should be chosen for biopsy if present, since inflammatory involvement may be focal. Although the temporal arteries are most accessible for biopsy, the occipital or facial artery can be biopsied if it is clearly abnormal.

When biopsying an artery that is visibly abnormal on examination, only a small specimen may be needed for histopathologic review. It is important, however, to biopsy a longer segment of the temporal artery (3 to 5 cm) and to sample histologic sections at several levels when the extracranial arteries are not obviously abnormal. In addition, if the first biopsy is normal, consideration should be given to a biopsy of the contralateral artery^[31]. Whenever possible, it is advisable to perform a temporal artery biopsy prior to the initiation of treatment in order to maximize the possibility of an accurate diagnosis. However, resolution of the inflammatory infiltrate occurs slowly after treatment; as a result, temporal artery biopsy specimens may show a persistent arteritis several weeks after the initiation of glucocorticoid therapy^[32,33]. In a report of 535 patients from the Mayo Clinic, the incidence of a positive biopsy was similar in those who had not and who had been treated with corticosteroids (31 and 35 percent, respectively)^[32]. The patients who had been treated had more clinical features suggestive of vasculitis. As noted above, biopsy can be deferred in PMR when no symptoms or signs of GCA are present. However,

close follow-up is important because a small proportion of such patients evolve to GCA within several months.

Mathematical models, based upon clinical and laboratory data which suggest a clinical diagnosis of GCA, have not been successful in predicting a positive temporal artery biopsy. However, in another analysis of the 535 patients with temporal artery biopsies, the presence of the following findings correlated with a 95 percent probability of a negative temporal artery biopsy^[6]:

- The presence of synovitis, which suggests an alternative diagnosis
- A normal or mildly elevated erythrocyte sedimentation rate (<40 mm/h)
- Absence of jaw claudication
- Absence of temporal artery tenderness

Although a negative temporal artery biopsy poses the same clinical dilemmas as any negative test result, the results of a temporal artery biopsy can help predict the subsequent need for glucocorticoid treatment in patients suspected of having GCA, and correlates with the severity of disease at presentation:

- In one study of 134 patients in whom a temporal artery biopsy had been performed, 46 patients had a positive biopsy^[34]. Among the remaining 88 patients with negative biopsy results, only eight were considered to have GCA at admission or during the follow-up period on the basis of classical clinical findings, subsequent additional temporal artery biopsy, or autopsy. Thus, the temporal artery biopsy correctly predicted subsequent glucocorticoid requirements in approximately 94 percent of all patients in whom the procedure was performed.
- In a prospective study, the clinical findings at disease presentation of 207 biopsy-positive and 85 biopsy-negative patients with GCA were compared^[35]. Visual problems, blindness, and jaw claudication were more frequent in biopsy-positive cases, while headache and PMR were more common in those with negative biopsies. A positive biopsy is therefore associated with more severe initial disease.

Ultrasonography – Abnormalities have been found on ocular pneumoplethysmography (reduced ocular blood flow) or ultrasound examination of the temporal artery in patients with GCA^[36-39]. Data on the diagnostic usefulness of ultrasonography for prediction of temporal artery biopsy results are mixed:

One prospective study evaluated the sensitivity and specificity of color duplex high-frequency ultrasonography in 82 consecutive patients suspected of having GCA or PMR^[38]. Ultrasonographic abnormalities included stenoses, occlusions, and a 'halo' surrounding the lumen of the vessel. Imaging results were compared to the final clinical diagnosis, results on temporal artery biopsy in 49 patients, and ultrasonographic findings in 30 control individuals. The principal results were as follows:

- An abnormal finding on ultrasonography was observed in 28 of the 30 patients with

a diagnosis of GCA (93 percent) compared to only 6 of 82 patients (7 percent) without temporal arteritis.

- A halo was found in 22 of the 30 patients with GCA, but in none of those without the disorder (specificity of 100 percent).

Since the specificity of a 'halo' was 100 percent, the authors concluded that finding a halo on ultrasonographic examination of the temporal artery may preclude the requirement of a biopsy for the diagnosis of GCA.

Another prospective study of duplex ultrasonography in 86 patients with suspected PMR or GCA who later had temporal artery biopsy found that the sensitivity of the finding of a hypoechoic halo was only 40 percent^[40]. None of the 15 patients with positive biopsies had temporal arteries that were normal to palpation yet had an ultrasonographic halo. Thus, ultrasonography appears to offer little advantage over careful physical examination. The results of ultrasonography have yet to change our recommendation concerning the requirement for a diagnostic biopsy^[39].

Other studies – An angiographic examination of the aortic arch and its branches may show abnormalities among those with symptoms or findings of large artery involvement^[3,4]. Computerized tomographic scanning and magnetic resonance angiography can also detect large artery involvement, but overall vascular changes are not defined as clearly as they are by angiography.

Results using positron emission scanning suggest the presence of subclinical inflammation of the great vessels (as shown by increased uptake of radiolabeled glucose analog) in some patients with GCA or PMR^[41]. Among 25 patients with either PMR or GCA, 56 percent had increased uptake of the radioisotope in the great vessels as compared with only 2 percent of healthy controls. The clinical significance of this finding is unclear.

Classification criteria – Criteria for the classification of GCA have been formulated by the American College of Rheumatology in an attempt to differentiate it from other forms of vasculitis^[42]; these criteria should be used in any study of this disease. The symptoms and findings of 214 patients with the diagnosis of GCA were compared to the clinical findings of 593 patients with other forms of vasculitis. In a patient with vasculitis, the finding of **three of the following five criteria** was associated with a 94 percent sensitivity and a 91 percent specificity for the diagnosis of GCA:

- Age greater than or equal to 50 years at time of disease onset
- Localized headache of new onset
- Tenderness or decreased pulse of the temporal artery
- Erythrocyte sedimentation rate greater than 50 mm/h (Westergren)
- Biopsy which includes an artery, and reveals a necrotizing arteritis with a predominance of mononuclear cells or a granulomatous process with multinucleated giant cells

If an elevated ESR is excluded, but scalp tenderness and claudication of the jaw, tongue, or with deglutition are added as criteria, sensitivity for the diagnosis is now 95 percent with a specificity of 91 percent. The criteria for the diagnosis of PMR are discussed elsewhere. (See "Polymyalgia rheumatica").

Differential diagnosis – The symptoms, findings, or histopathology of polyarteritis nodosa, Wegener's granulomatosis, Takayasu's arteritis and other vasculitides may overlap with those of temporal arteritis, possibly confounding the diagnosis.

- There is generally little difficulty in distinguishing GCA from polyarteritis nodosa, hypersensitivity vasculitis, and Wegener's granulomatosis because of the different distribution of lesions, histopathology, and organ involvement. In occasional cases, however, these forms of necrotizing vasculitis have appeared to involve the temporal artery and, in rare instances, there is some overlapping histopathology^[43].
- GCA can be distinguished from isolated angiitis of the central nervous system, Takayasu arteritis, and other similar arteritides by the age of the patient and the distribution of lesions^[44,45]. However, the histopathologic findings and roentgenographic changes among these vasculitides may be indistinguishable in selected patients.

In rare cases, nonvasculitic disorders can mimic some of the major findings in GCA. As an example, jaw claudication or arm claudication occur in patients with amyloidosis and vascular involvement^[46]. Lyme disease can also mimic some of the findings in GCA.

Another useful diagnostic feature is the typically rapid response to steroid therapy in GCA or polymyalgia rheumatica. The diagnosis of GCA should be **reevaluated** in a patient who is resistant to steroids. One such patient has been reported who was eventually shown to have Lyme disease by the detection of *B. burgdorferi* in the cerebrospinal fluid^[47]. The patient's symptoms improved dramatically after the institution of ceftriaxone.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Salvarani C, Cantini F, Bioardi L, Hunder, GG. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *N Engl J Med*; 2002;347:261
2. Lawrence, RC, Helmick, CG, Arnett, FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41:778.
3. Evans, JM, Bowles C, Bjornsson J, et al. Thoracic aortic aneurysm and rupture in giant cell arteritis: A descriptive study of 41 cases. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1539.
4. Klein, R, Hunder, GG, Stanson, AW, et al. Large artery involvement in giant cell (temporal) arteritis. *Ann Intern Med* 1975; 83:806.
5. Calamia, KT, Hunder, GG. Giant cell arteritis (temporal arteritis) presenting as fever of undetermined origin. *Arthritis Rheum* 1981; 24:1414.
6. Gabriel, SE, O'Fallon, WM, Achkar, A, et al. The use of clinical characteristics to predict the results of temporal artery biopsy among patients with suspected giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1995; 22:93.

7. Aiello, PD, Trautmann, JC, McPhee, TJ, et al. Visual prognosis in giant cell arteritis. *Ophthalmology* 1993; 100:550.
8. Brack, A, Martinez-Taboada, V, Stanson, A, et al. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:311.
9. Salvarani C, Gabriel, SE, O'Fallon, WM, et al. Epidemiology of polymyalgia rheumatica in Olmsted County, Minnesota, 1970-1991. *Arthritis Rheum* 1995; 38:369.
10. Brooks, RC, McGee, SR. Diagnostic dilemmas in polymyalgia rheumatica. *Arch Intern Med* 1997; 157:1162.
11. Salvarani, C, Hunder, GG. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1259.
12. Olopade, CO, Sekosan, M, Schraufnagel, DE. Giant cell arteritis manifesting as chronic cough and fever of unknown origin. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:1048.
13. Haga, HG, Eide, GE, Brun, J, et al. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol* 1993; 20:1335.
14. Brooks, RC, McGee, SR. Diagnostic dilemmas in polymyalgia rheumatica. *Arch Intern Med* 1997; 157:1162.
15. Sidhom, OA, Basalae, M, Sigal, LH. Renal cell carcinoma presenting as polymyalgia rheumatica. Resolution after nephrectomy. *Arch Intern Med* 1993; 153:2043.
16. Kariv, R, Sidi, Y, Gur, H. Systemic vasculitis presenting as a tumorlike lesion. Four case reports and an analysis of 79 reported cases. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:349.
17. Healey, LA, Wilske, KR. Presentation of occult giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23:641.
18. Levine, SM, Hellmann, DB. Giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:3.
19. Caselli, RJ, Hunder, GG, Whisnant, JP. Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology* 1988; 38:352.
20. Caselli, RJ, Hunder, GG. Neurologic complications of giant cell (temporal) arteritis. *Semin Neurol* 1994; 14:349.
21. Chuang, TY, Hunder, GG, Ilstrup, DM, et al. Polymyalgia rheumatica. A 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med* 1982; 97:672.
22. Kachroo, A, Tello, C, Bais, R, Panush, RS. Giant cell arteritis: Diagnosis and management. *Bull Rheum Dis* 1996; 45:2.
23. Bengtsson, BA, Malmvall, BE. The epidemiology of giant cell arteritis including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1981; 24:899.
24. Bengtsson, BA, Malmvall, BE. Giant cell arteritis. *Acta Med Scand Suppl* 1982; 658:1.
25. Manna, R, Cristiano, G, Todaro, L, et al. Microscopic haematuria: A diagnostic aid in giant cell arteritis. *Lancet* 1997; 350:1226.
26. Persellin, ST, Daniels, TM, Rings, LJ, et al. Factor VIII-von Willebrand factor in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:457.
27. Roche, NE, Fulbright, JW, Wagner, AD, et al. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1286.
28. Cid, MC, Font, C, Oristrell, J, et al. Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell [temporal] arteritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:26.
29. Jundt, JW, Mock, D. Temporal arteritis with normal erythrocyte sedimentation rates presenting as occipital neuralgia. *Arthritis Rheum* 1991; 34:217.
30. Myklebust, G, Gran, JT. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: clinical and laboratory manifestations at onset of disease and at the time of diagnosis. *Br J Rheumatol* 1996; 35:1161.
31. Boyev, LR, Miller, NR, Green, WR. Efficacy of unilateral versus bilateral temporal artery biopsies for the diagnosis of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol* 1999; 128:211.
32. Achkar, AA, Lie, JT, Hunder GG, et al. How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? *Ann Intern Med* 1994; 120:987.
33. Evans, JM, Batts, KP, Hunder, GG. Persistent giant cell arteritis despite corticosteroid treatment. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:1060.
34. Hall, S, Persellin, S, Kurland, L, et al. The therapeutic impact of temporal artery biopsy. *Lancet* 1983; 2:1217.
35. Duhaut, P, Pinede, L, Bornet, H, et al. Biopsy proven and biopsy negative temporal arteritis: differences in clinical spectrum at the onset of the disease. *Groupe de Recherche sur l'Arterite a Cellules Geantes. Ann*

- Rheum Dis 1999; 58:335.
36. Puechal, X, Chauveau, M, Menkes, CJ. Temporal Doppler-flow studies for suspected giant cell arteritis. *Lancet* 1995; 345:1437.
 37. Ho, AC, Sergott, RC, Regillo, CD, et al. Color Doppler hemodynamics of giant cell arteritis. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:938.
 38. Schmidt, WA, Kraft, HE, Vorpahl, K, et al. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997; 337:1336.
 39. Hunder, GG, Weyand, CM. Sonography in giant-cell arteritis [editorial; comment]. *N Engl J Med* 1997; 337:1385.
 40. Salvarani, C, Silingardi, M, Chirarduzzi, A, et al. Is duplex ultrasonography useful for the diagnosis of giant-cell arteritis? *Ann Intern Med* 2002; 137:232.
 41. Blockmans, D, Stroobants, S, Maes, A, Mortelmans, L. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med* 2000; 108:246.
 42. Hunder, GG, Bloch, DA, Michel, BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1122.
 43. Lie, JT. When is arteritis of the temporal arteries not temporal arteritis? *J Rheumatol* 1994; 21:186.
 44. Calabrese, LH. Vasculitis of the central nervous system. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21:1059.
 45. Kerr, GS. Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21:1041.
 46. Lakhanpal, S, Li, CY, Gertz, MA, et al. Synovial fluid analysis for diagnosis of amyloid arthropathy. *Arthritis Rheum* 1987; 30:419.
 47. Fontana, PE, Gabutti, L, Piffaretti, JC, Marone, JC. Antibiotic treatment of giant-cell arteritis? *Lancet* 1996; 348:1630.



POLYMYALGIA RHEUMATICA: CLINICAL MANIFESTATIONS, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS, AND MANAGEMENT

Gene G. Hunder, MD

Professor, Consultant, Internal Medicine and Rheumatology, Mayo Clinic and Mayo Medical School, Past Chair, Division of Rheumatology

Giant cell (temporal) arteritis is a chronic vasculitis of large and medium size vessels which most commonly occurs among individuals over 50 years of age^[1]. In this age group, the prevalence is approximately 200 per 100,000 persons^[2]. Although it may be generalized, vessel inflammation most frequently involves the cranial branches of the arteries originating from the aortic arch^[3,4]. the different vasculitic disorders).

Polymyalgia rheumatica is a clinical syndrome that affects persons who are middle-aged and older^[1]. Its frequency increases progressively in persons older than 50 years. Occasional patients develop this condition in their late 40's, but 80% to 90% are older than 60 years when symptoms begin. This syndrome is characterized by aching and morning stiffness in the proximal portions of the extremities and torso, and a systemic inflammatory reaction is usually present^[2,3]. In severe cases, pain may confine patients to bed. The course of polymyalgia rheumatica is variable, but in most instances, the symptoms tend to resolve gradually within 1 to 2 years^[4].

Incidence

Polymyalgia rheumatica has been reported to occur most frequently in central and northern Europe and in the United States. The incidence, however, appears to vary in different locations. In the United States, for example, an epidemiological survey done in Olmsted County, MN, identified 252 cases over a 22-year period^[2]. The average annual incidence among persons 50 years and older was 53 new cases per 100,000. The incidence varied over the period of observation, but no significant upward or downward trend was found. An increasing incidence after the age of 50 was noted, with the highest being about 130 persons between 70 and 80 years old. The prevalence of polymyalgia rheumatica, both active and remitted, was approximately 6 in 1,000 persons 50 years or older, or about 1 in 160 persons in this age group. It is about half as common as rheumatoid arthritis.

Recent reports from Scandinavia describe even higher annual incidence rates. A

Norwegian county reported an annual rate of 68 per 100,000 persons over the age of 50 years[3]. In a further study, a seasonal variation was noted, which suggested a possible relationship to an infectious precipitating agent^[5]. In southern Europe, the conditions appear to be less common. In Italy, for example, an annual rate of 12 per 100,000 was observed.

Etiology and Pathogenesis

The cause of polymyalgia rheumatica is uncertain. Although the increasing frequency among persons older than 50 years indicates a relationship to the aging process, the factors underlying this observation are not yet understood. The reports of familial aggregations and of the high incidence in northern Europe and the United States among populations with similar ethnic backgrounds indicate a genetic or hereditary predisposition. The frequency of polymyalgia rheumatica in black populations has been very low.

Studies of human leukocyte antigens (HLAs) in polymyalgia rheumatica have shown a significant association between the clinical syndrome and HLA-DR4^[6]. Investigations have identified a polymorphic sequence within the second hypervariable region of the HLA-DRB1 gene. The gene sequence is present in both HLA-DR4 and several other HLA-DR types that are commonly found in these patients. This sequence stretch appears to be located on the floor of the antigen-binding cleft of the HLA-DR molecule on the surface of antigen-presenting cells. Thus, it could have implications concerning a specific type of antigen related to initiating the disease.

Although joint swelling is not a prominent finding in most patients with polymyalgia rheumatica, small effusions occur in many individuals. Moreover, over the past 20 years or more, a number of authors have reported the results of biopsies of symptomatic joints, such as wrists, shoulders, and knees that have shown synovitis. Most investigators have concluded that inflammation in proximal joints and periarticular structures and tenosynovitis are major causes of the symptoms in polymyalgia rheumatica. On examination, however, there often seems to be a paucity of findings in proportion to the severity of the symptoms. Muscle testing, electromyograms, and muscle biopsies have not shown abnormalities that could adequately account for the musculoskeletal discomfort. On the other hand, some there is also some evidence that arteritis in proximal vessels is a likely contributor to the aching and stiffness. The Nordborgs among others have noted that approximately 15% of patients with polymyalgia rheumatica who have no symptoms of vasculitis did, upon thorough study of specimens, show positive temporal artery biopsies.^[7] But patients with giant cell arteritis (temporal arteritis) who have an aortic arch syndrome with prominent involvement of the arm arteries often have no

musculoskeletal pains. Although the finding strengthened a link between vasculitis and polymyalgia rheumatica, vasculitis in symptomatic proximal areas has seldom been demonstrated histologically.

Nevertheless, the finding of the Nordborgs and others suggest that in many cases of polymyalgia rheumatica some degree of scattered vasculitic involvement could be present. The findings of Weyand and colleagues document this more firmly^[8]. These investigators first identified messenger RNA (mRNA) specific for macrophage and T-cell-derived cytokines in temporal artery specimens from patients with giant cell arteritis. Macrophage activation was indicated by intramural production of interleukin-1B, interleukin-6, and transforming growth factor-β. T-cell activation was indicated by the production of interleukin-2 and interferon-γ. The cytokine pattern was that of a TH1 response. Perhaps somewhat unexpectedly, biopsy specimens from patients with polymyalgia rheumatica also showed evidence of mRNA of most cytokines, even when histologic examination of the biopsy specimens showed no evidence of vasculitis. An important difference, however, was that polymyalgia rheumatica artery specimens did not contain interferon-γ, suggesting that this cytokine may be crucial to the development of overt vasculitis. These findings support the concepts that an active immune response is present in the blood and the vessel walls of patients with giant cell arteritis, and that some vascular involvement is present in patients with polymyalgia rheumatica. Other studies have identified soluble forms of endothelial leukocyte adhesion molecule (ELAM-1) and interleukin-2 receptors in sera from patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis, further documenting vascular tissue involvement in an immune response.

Clinical Features

In most series of cases of polymyalgia rheumatica the mean age at onset is approximately 70 years, with a range, as previously defined, about 50 years or slightly younger to more than 90 years. Patients are usually in good health before developing polymyalgia rheumatica, and the onset is generally gradual, although occasionally it is abrupt. Women are affected approximately twice as often as men are. Fatigue and malaise are common. A minority of individuals has a low-grade fever. High-spiking fevers, although rare in polymyalgia rheumatica, are occasionally seen in giant cell arteritis.

The aching may be asymmetric early in the course of the syndrome but later involves both sides of the body. In the majority of patients, the shoulders and arms are the first areas to become painful – the arm pain is usually referred pain from the shoulders. With time, the symptoms extend from the initial involvement to other proximal regions and sometimes to distal areas of the body. Morning stiffness and stiffness after other periods

of inactivity are usually prominent.

Morning stiffness is similar to that seen in rheumatoid arthritis and is accentuated during minor movements of the affected joint areas. For example, turning over in bed, getting up from a chair, or putting on a shirt or other clothing may become very difficult. With severe symptoms, aching is more continuous and patients may become quite disabled. Although movement of the proximal joints produces the discomfort, it is often sensed by or, as noted above, referred to the proximal extremities rather than the joints themselves. The pain characteristically disturbs sleep, and movement during the night may awaken the patient.

Muscle testing usually reveals reasonably normal muscle strength, although testing is difficult because pain with movement often causes a less than maximal effort by the patient. Isometric testing yields the best results. Later in the course of the disease, muscle atrophy with attendant weakness results from lack of muscle use. Shoulder capsule contractures may result in restricted passive and active movement.

A careful physical examination may reveal small effusions in the knees, wrist, and sternoclavicular joints. In hips and shoulders, however, which are covered by larger muscles, minimal effusions or mild synovitis cannot be detected on physical examination. Synovitis has been documented by biopsies, synovial fluid analysis, and joint scintiscans^[9,10]. Diffuse distal extremity swelling and pitting edema have been described in polymyalgia rheumatica. In the Olmsted County, MN population-based cohort of 252 patients with polymyalgia rheumatica described earlier, 19 patients (13 women and 6 men) had one or more episodes of painful distal extremity swelling with pitting edema^[11]. In 11 of these patients, the swelling and edema developed concurrently with proximal polymyalgia rheumatica symptoms. In 2 patients, distal swelling was the initial manifestation, and in 6, the distal symptoms developed during a relapse or recurrence of the syndrome. Both lower and upper extremities were affected, usually symmetrically. The swelling appears to represent tenosynovitis and synovitis of regional structures, although an element of lymphedema may also be present.

Distal extremity symptoms respond promptly to glucocorticoids. Patients with these symptoms should be distinguished from those with the syndrome of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE syndrome) first described by Daniel McCarty and coworkers.

Relation of Polymyalgia rheumatica to Giant Cell Arteritis

Early investigators reported occasionally finding temporal artery biopsies positive for giant cell arteritis in patients with polymyalgia rheumatica who had no obvious symptoms or

signs of vasculitis. Later reports show a great variability in the frequency of arteritis in patients with polymyalgia rheumatica. In some studies no cases were found, and others as many as 80% of patients had arteritis. These differences were most likely due to case-selection bias. In more inclusive recent surveys of patients with polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis has been found in 15% to 20% of patients based on clinical findings and temporal artery biopsy results. When no symptoms or signs of arteritis are present, the frequency of giant cell arteritis is lower and may differ from one population to another. Work that I believe is most reliable indicates that 10 to 15% of patients with polymyalgia rheumatica without overt signs or symptoms of vasculitis have positive biopsies (blind biopsies) for the condition^[5].

In studies focusing on patients with giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica has been noted in about 40% to 60% of individuals and has been an initial presentation in 20% to 40%. Thus, in the approximately 50% of patients with giant cell arteritis who also developed polymyalgia rheumatica, aching and stiffness may appear as the first manifestation or at any time later in the course of the disease. Mild aching and stiffness may persist for months or years after signs of giant cell arteritis have remitted and drug therapy is reduced or discontinued. Aside from the symptoms related to the vessels, few differences have been noted between patients with polymyalgia rheumatica who have been shown to have giant cell arteritis and patients whose temporal artery biopsies are normal.

The intimate relationship between these two conditions suggests the likelihood that an etiologic trigger might elicit either one or both pathologic processes in a host who has a genetic or an unknown susceptibility.

Laboratory Studies

Hematologic tests: The following nonspecific findings related to the inflammatory process are common among patients with polymyalgia rheumatica:

- A mild-to-moderate normochromic anemia is usually present during the active phase of the disease.
- The platelet count is increased.
- Leukocyte and differential counts are generally normal
- A markedly elevated erythrocyte sedimentation rate is characteristic. Levels reaching higher than 100 mm per hour (Westergren method) are not uncommon. In a minority of cases, however, the sedimentation rate is normal in untreated cases of polymyalgia rheumatica. The frequency of normal sedimentation rates has varied in different reports, but some series have reported normal rates in as many as 10% to 20% of cases.

The variations have resulted in a search for better markers of active disease. Interleukin-6 measurements in serum have been found to more closely reflect the degree of inflammation, but this cytokine assay is available in most clinical laboratories^[12,13].

- An elevated C-reactive protein generally parallels the sedimentation rate, but may be more sensitive in some instances^[14]. The sedimentation rate is influenced by a variety of factors unassociated with inflammation and the C-reactive protein is another convenient test to help support the presence of an inflammatory process.
- Plasma protein changes include a decreased concentration of albumin and increased concentrations of alpha-2 globulins, fibrinogen and other acute phase reactants. Concentrations of plasma factor VIII/von Willebrand's factor are also elevated.
- Antinuclear antibodies and rheumatoid factor are generally negative. Some sera contain an antineutrophil cytoplasmic antibody against an unidentified antigen. The presence of serum anticardiolipin has been reported in some patients with polymyalgia rheumatica. Its significance is unknown, but patients do not have vascular thromboses.
- Liver tests are mildly abnormal in up to 25% of patients with polymyalgia rheumatica. The most common abnormality is increased alkaline phosphatase.
- Renal function test and urinalyses are normal.
- Muscle evaluation shows no evidence of inflammation. This includes serum creatine kinase, electromyograms, and muscle biopsies. Muscle atrophy may develop, probably as a result of inactivity.
- Synovial fluid analyses when done in patients with joint effusions shows evidence of mild inflammation, including leukocyte counts of 1,000 to 20,000 and 40% to 50% neutrophils. Synovial biopsies reveal lymphocytic synovitis.

Diagnosis

Definitions of polymyalgia rheumatica frequently include the presence of aching and morning stiffness in two of the three commonly affected areas (shoulder girdle, hip girdle, neck and torso) for 1 month or longer, accompanied by evidence of systemic inflammation – usually an elevated erythrocyte sedimentation rate elevated above 40 to 50 mm per hour determined by the Westergren method. Some diagnostic criteria have also included a rapid response to small doses of glucocorticoids, such as 10 to 15 mg of prednisone per day.

In some respects, the diagnosis of polymyalgia rheumatica is a process of exclusion. Conditions to consider in the differential diagnosis of polymyalgia rheumatica include

rheumatoid arthritis, viral myalgia, polymyositis, osteoarthritis, fibromyalgia, depression, occult infection, occult malignance, hypothyroidism.

Typical polymyalgia rheumatica may occasionally develop in person in their late 40s or in persons with a normal sedimentation rate as noted. Such patients should be managed similarly to more usual cases.

Drug Therapy

Once polymyalgia rheumatica is diagnosed, most patients should be started on glucocorticoid treatment. Patients who have additional symptoms of giant cell arteritis should have a temporal artery biopsy performed. If a biopsy cannot be done promptly, glucocorticoid treatment may be started immediately to prevent vascular complications. Although glucocorticoid treatment alters the vasculitis, the inflammatory infiltrate persists for days or weeks^[15].

The initial dose of prednisone can be varied according to the severity of symptoms. In mild cases of polymyalgia rheumatica, 10 mg/d of prednisone can be given; in more severe cases, 20 mg/d can be initiated. Musculoskeletal aching and stiffness usually begin to improve within hours.

With the administration of prednisone, the erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level and other acute phase reactant levels drop rapidly toward normal. Hemoglobin concentration rises. Although the syndrome tends to resolve in 1 to 2 years, there is considerable variation in the duration of individual cases and there are currently no markers that reliably indicate the duration of individual cases. Those with normal sedimentation rates did not have a briefer duration in one report. In another study, more severe cases as assessed by serum interleukin-6 levels appeared to last longer and needed larger doses of prednisone. The prednisone dose can be reduced once a patient's symptoms have reached a maximum state of improvement. Dose reduction should be gradual to avoid the clinical ups and downs of recurring symptoms.

Clinical status can be monitored by testing hemoglobin concentration and the sedimentation rate or C-reactive protein level. Controlling the discomfort of polymyalgia rheumatica, however, is the primary intent of using glucocorticoids. Generally, it is our practice to reduce the dose about 10% every 2 to 4 weeks, as tolerated. When the daily dose of prednisone is less than 10mg, the reduction is generally 1 mg/month to allow a gradual adjustment to each level. Should an exacerbation develop, it is generally mild; however, if necessary, it can be controlled by raising the daily dose by 1 to 2 mg, rather than by larger increments. Preliminary data suggest that the level of interleukin-6 or C-reactive protein initially or after a month of treatment may predict the duration of disease^[13-16].

Eventually the glucocorticoids can be reduced and discontinued in most patients, as polymyalgia rheumatica tends to run a self-limited course over several months to several years, commonly 1 to 2 years. A more chronic course occurs in a smaller proportion of patients and requires low doses of prednisone for several years or longer to control musculoskeletal symptoms. In addition, a minority of patients have exacerbation at some later time and may need treatment again.

In mild cases of polymyalgia rheumatica, non-steroidal anti-inflammatory drugs have proven effective, although adverse reactions occur as commonly as they do during treatment with low-dose glucocorticoids.

Adverse Drug Reactions

Because patients with polymyalgia rheumatica are older than 50 years and the required treatment is of long duration, adverse drug reactions pose a serious challenge. In a study of polymyalgia rheumatica, Gabriel and coworkers found a high incidence of adverse outcomes with therapy^[4]. Of the 232 patients with polymyalgia rheumatica in the study, at least one adverse event was experienced by 65% of the 124 patients treated with glucocorticoids alone, 67% of the 57 patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs alone, and 80% of the 51 patients treated with both glucocorticoids and non-steroidal drugs. The time from the initiation of therapy to the first adverse event was 1.6 years.

Adverse outcomes of therapy were associated with the following risk factors:

- The patient's increasing age
- The cumulative dose of prednisone
- The patient being female

Person-year analysis revealed that the risk of developing diabetes mellitus, GI bleeding, vertebral fractures, or hip fractures was two to five times greater among patients with polymyalgia rheumatica than among individuals of similar age in the same population who did not have the condition. Vertebral fractures did not occur among the patients treated with non-steroidal drugs alone, and GI bleeding was least frequent among the patients treated with both types of drugs. Thus, even the relatively low doses of prednisone used for polymyalgia rheumatica over longer periods and the non-steroidal drugs were associated with important morbidity. The combination of prednisone and non-steroidal drugs, rather than being protective was associated with overall adverse rates that were higher than those found when either drug was used alone. A program to prevent osteoporosis should be started for patients with polymyalgia rheumatica who are taking long-term glucocorticoid therapy.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG: Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Engl J Med* 2002;347:261
2. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, et al: Epidemiology of polymyalgia rheumatica in Olmsted County, Minnesota, 1970-1991. *Arthritis Rheum.*1995;38:369.
4. Mykelbust G, Gran JT. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. Clinical and laboratory manifestations at onset of disease and at time of diagnosis. *Br J Rheumatol.* 1996;35:1161.
6. Gabriel SE, Sunku J, Salvarani C, et al. Adverse outcomes of anti-inflammatory therapy among patients with polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.*1997;40:1873.
8. Elling P, Olsson AT, Elling H. Synchronous variations of incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark: Association with epidemics of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Rheumatol.* 1996;23:111.
9. Weyand CM, Hunder NN, Hick KC, et al. HLA-DRB1 alleles in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*1994;37:514.
10. Nordborg E, Nordborg C. The influence of sectional interval on the reliability of temporal arterial biopsies in polymyalgia rheumatica. *Clin Rheumatol.* 1995;14:330
11. Weyand CM, Hick KC, Hunder GG, et al. Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;121:484.
12. Salvarani C, Cantini F, Macchioni P, et al. Distal musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica: A prospective follow-up study. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1221.
13. Salvarani C, Hunder GG. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1259.
14. Salvarani C, Gabriel SE, Hunder G. Distal extremity swelling with pitting edema in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 1995;39:73.
15. Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, et al. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1286.
16. Weyand CM, Fulbright JW, Evans JM, et al. Corticosteroid requirements in polymyalgia rheumatica. *Arch Intern Med.* 1999;159:577.
17. Pountain GD, Calvin J, Hazleman BL. Alpha-1 antitrypsin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Br J Rheumatol.* 1994;33:550.
18. Achkar AA, Lie JT, Hunder GG, et al. How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? *Ann Intern Med.* 1994;120:987.16.
19. Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, et al. Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1041.
20. Aiello PD, Trautmann JC, McPhee TJ, et al. Visual prognosis in giant cell arteritis. *Ophthalmology.* 1993;100:550. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis: A population-based study. *Ann Intern Med.* 1995;122:502.
21. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis: A population-based study. *Ann Intern Med.* 1995;122:502.
22. Hall S, Persellin, Kurland L, et al. The therapeutic impact of temporal artery biopsy. *Lancet.*1983;2:1217.



THE ROLE OF CALCITONIN IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

Professor Jean-Yves Reginster

Director, WHO Collaborating Center on Public Health aspects of Rheumatic diseases, University of Liege, Belgium.

.....

Calcitonin is a natural modulator of osteoclastic activity. The antiresorptive effect of calcitonin is exercised on the surface of the osteoclast, which is abundant in calcitonin receptors. The effect of calcitonin on the osteoclast is dose related and reversible. Also calcitonin seems to act directly on the osteoblasts and osteocytes preventing their apoptosis and prolonging their life span. The antiresorptive effect of calcitonin has been demonstrated in numerous clinical trials, where it was found that the ideal dose for the treatment of postmenopausal osteoporosis is 200IU salmon calcitonin nasal spray/ day.

Bone quality

The positive effect of calcitonin on bone strength and microarchitecture has been demonstrated in experimental studies. In order to confirm these data the QUEST (Qualitative Effects of Salmon Calcitonin Therapy) study was initiated. Bone quality was measured by iliac crest bone biopsy (histomorphometry and micro CT). Bone quality was also measured with high-resolution non invasive magnetic resonance imaging techniques in terms of trabecular microarchitecture, at os calcis, radius, and hip.

Fracture reduction

The PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures) study, a double blind randomised trial of 5-years duration demonstrated the efficacy and safety of salmon calcitonin nasal spray (SCNS) in preventing recurrence of vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. A 36% reduction in the relative risk of new fractures was observed in patients with 1-5 prevalent fractures. Using the post-hoc stratification analysis, women over 70 years showed a reduced risk of

53% in new vertebral fractures, increasing to 62% in women over 75 years. According to the same analysis there was a 72% reduction in hip fractures over 3 years. This reduction was sustained with a relative risk reduction 68% at 5-years.

Analgesic effect

Salmon calcitonin powerful analgesic effect-related to an increase in beta-endorphine levels- encourages patients compliance to the treatment and enables them to avoid the negative impact of immobilization on their bones. Salmon calcitonin nasal spray is extremely well tolerated which is an important consideration especially for the elderly, where polypharmacy and the ability to tolerate chronic medicines for osteoporosis are of concern.



**ΣΤΡΟΓΓΥΛΑ
ΤΡΑΠΕΖΙΑ**



ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ - ΒΕΗΣΕΤ (Α-Β)

Νίκη Δ. Τσιφετάκη

Επιμελήτρια Ρευματολογίας, Ρευματολογικό Τμήμα Παν. Ιωαννίνων

Η νόσος Αδαμαντιάδη-Bechet (A-B) είναι αρκετά σπάνια, με ευρεία κατανομή, αλλά με επίπτωση που ποικίλλει ανά τον κόσμο. Εμφανίζεται ενδημικά στην ανατολική Μεσόγειο καθώς στην κεντρική και ανατολική Ασία. Η κατανομή αυτών των γεωγραφικών περιοχών - κατά μήκος του θαλασσιού δρόμου του μεταξιού - καθώς και ανοσογενετικές συσχετίσεις, ενισχύουν την υπόθεση ότι η νόσος εξαπλώθηκε μέσω της μετανάστευσης νομαδικών φυλών^[1].

Επίπτωση

Τα στοιχεία για την επίπτωση της νόσου είναι μάλλον λίγα και αμφιλεγόμενα. Αυξημένη επίπτωση καταγράφεται στην Ιαπωνία, όπου υπάρχει καλή οργανωμένη καταγραφή των περιστατικών, με μια σταθεροποίηση του ρυθμού αύξησης της επίπτωσης περίπου το 1990. Επίσης, αυξημένη επίπτωση αναφέρεται για την Κορέα, την Κίνα, την Τουρκία και το Ιράν^[2,3]. Η επίπτωση μειώνεται σημαντικά καθώς απομακρυνόμαστε ακτινικά από το δρόμο του μεταξιού.

Επιπολασμός

Ο υψηλότερος επιπολασμός της νόσου παρατηρείται σε Τούρκους της Ανατολίας (370 ασθενείς/100000 κατοίκους), ενώ ο συνολικός επιπολασμός της νόσου στην Ασία είναι 10-150 φορές χαμηλότερος, και στην Ευρώπη και την Αμερική περισσότερες από 150 φορές χαμηλότερος από αυτόν της Ανατολίας. Μεμονωμένες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σε όλες τις ηπείρους. Είναι ενδιαφέρον ότι σε περιοχές όπου διαμένουν διάφορες εθνικές μειονότητες, ορισμένες εθνικές ομάδες εμφανίζουν πολύ μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου. Σε πληθυσμό με την ίδια εθνική προέλευση, ο επιπολασμός της νόσου φαίνεται να έχει σαφή συσχέτιση με το γεωγραφικό μήκος και πλάτος του τόπου κατοικίας. Μελέτες έδειξαν ότι διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες πιθανά πυροδοτούν την εμφάνιση ή την έξαρση της νόσου^[4,5].

Κατανομή κατά φύλο

Σύγχρονες επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ίση συχνότητα προσβολής μεταξύ ανδρών και γυναικών σε διάφορους πληθυσμούς, σε αντίθεση με παλαιότερες αναφορές από την Τουρκία και την Ιαπωνία, οι οποίες επισημαίνουν την υπεροχή των ανδρών^[7]. Αυξημένη επίπτωση στον ανδρικό πληθυσμό παρατηρείται ακόμα στις αραβικές χώρες, ενώ η υπεροχή

των γυναικών είναι εμφανής σε κάποιες βόρειες ευρωπαϊκές χώρες και στις ΗΠΑ^[2].

Οικογενής κατανομή

Η αυξημένη οικογενής επίπτωση είναι ένα από τα μείζονα επιδημιολογικά στοιχεία της νόσου. Ασθενείς με αραβική ή τουρκική καταγωγή εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα οικογενούς επίπτωσης (2,0-18,2%) σε σχέση με Ευρωπαίους (0,0-4,5%, $p < 0,001$)^[5,7]. Σε ασθενείς νεαρής ηλικίας υπάρχει υψηλότερη συχνότητα οικογενούς επίπτωσης σε σχέση με τους ενήλικες^[8]. Πρόσφατες γενετικές μελέτες υποστηρίζουν ότι τα παιδιά γονέων με νόσο A-B εμφανίζουν πρώιμη έναρξη νόσου, σε σχέση με τους γονείς τους γεγονός που εξηγεί την υψηλότερη συχνότητα οικογενούς επίπτωσης σε νέους συγκριτικά με τους ενήλικες και την πιθανότητα γενετικής προδιάθεσης για την νόσο^[5].

Κλινικές εκδηλώσεις έναρξης

Αφθώδη έλκη στόματος είναι το σύμπτωμα έναρξης της νόσου στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών σε όλες τις σειρές (47-86%)^[4,9]. Έλκη γεννητικών οργάνων (0-18%), δερματικές βλάβες (0-27%) [κυρίως οζώδες ερύθημα (0-19%)], προσβολή οφθαλμού (0-35%), αρθροπάθεια (0-24%), νευρολογικές εκδηλώσεις (0-12%) και αγγειακή προσβολή (0-3%) είναι δυνατόν επίσης να εμφανίζονται σαν εναρκτήρια συμπτώματα^[5].

Κλινικές εκδηλώσεις

Αφθώδη έλκη στόματος (92-100%), έλκη γεννητικών οργάνων (57-93%), δερματικές βλάβες (38-99%), οφθαλμική προσβολή (29-100%) και αρθροπάθεια (16-84%) είναι οι πιο συχνές κλινικές εκδηλώσεις της νόσου παγκοσμίως. Οζώδες ερύθημα (15-78%) και ακμοειδές εξάνθημα (28-66%) είναι οι πιο συχνές βλάβες του δέρματος. Θετική δοκιμασία παθηργίας (pathergy test) αναφέρεται σε ποσοστό 6-71% σε διάφορες ομάδες ασθενών^[5,6,9]. Μικρότερη συχνότητα θετικού pathergy test παρατηρείται σε ασθενείς στην Ευρώπη, ΗΠΑ και Βραζιλία (32%) σε σχέση με τον υπόλοιπο κόσμο (54%), σε αντίθεση με την συχνότητα αρθροπάθειας που είναι υψηλότερη στη βόρεια Ευρώπη, ΗΠΑ και Βραζιλία (62%) συγκριτικά με τον υπόλοιπο κόσμο (41%)^[5].

Η οφθαλμική προσβολή είναι σημαντικά πιο συχνή στην νοτιοανατολική Ευρώπη σε σχέση με την νοτιοδυτική και βόρεια Ευρώπη^[4]. Η προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος είναι πιο συχνή στην Ιαπωνία και την Ευρώπη (16%) σε σύγκριση με Κορεάτες και Τούρκους (3%)^[4,5]. Η συχνότητα νευρολογικών εκδηλώσεων κυμαίνεται από 1-48% σε ευρωπαϊκό πληθυσμό, ενώ στη νοτιοανατολική Ασία και Τουρκία παρατηρείται χαμηλή συχνότητα προσβολής^[5]. Η προσβολή της καρδιάς, των νεφρών και των πνευμόνων είναι σπάνια^[10].

Συσχέτιση της νόσου με HLA-B51

Η νόσος A-B είναι γνωστό ότι συσχετίζεται σημαντικά με το αντιγόνο ιστοσυμβατότητας HLA-B51 σε πολλές διαφορετικές ομάδες. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι το HLA-B51 δεν συμμετέχει άμεσα στην αιτιολογία της νόσου, αλλά δύναται να συνδέεται στενά με γονίδια που

συσχετίζονται με τη νόσο. Από την άλλη πλευρά, το HLA-B51 είναι κακός προγνωστικός δείκτης όσον αφορά την πρώιμη έναρξη της νόσου, την προσβολή των οφθαλμών και των αγγείων. Άτομα θετικά για HLA-B51 από βόρειες ευρωπαϊκές χώρες βρέθηκε να έχουν χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου σε σύγκριση με νότιους Ευρωπαίους^{1,4-6]}.

Πορεία και πρόγνωση

Η νόσος πολλές φορές διαγιγνώσκεται με καθυστέρηση έως και δεκαπέντε ετών από την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων. Επίσης διαδράμει με εξάρσεις και υφέσεις. Η βαρύτητα των εκδηλώσεων συνήθως μειώνεται με την πάροδο του χρόνου. Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), των πνευμόνων και των μεγάλων αγγείων, καθώς και η διάτρηση του εντέρου, θεωρούνται σημεία φτωχής πρόγνωσης.

Από την άλλη πλευρά, η τύφλωση και οι επιπλοκές από την προσβολή του ΚΝΣ είναι αυτές που προκαλούν τη σοβαρότερη αναπηρία.

Κακοί προγνωστικοί παράγοντες

- θετικό HLA-B51
- ανδρικό φύλο και
- η πρώιμη έναρξη συστηματικών εκδηλώσεων

Αντίθετα, η έναρξη σε νεαρή ηλικία δεν προδιαθέτει σε κακή πρόγνωση. Αυτόματη ύφεση κάποιων ή όλων των εκδηλώσεων παρατηρείται σε ποσοστό ασθενών πολλαπλά χρόνια μετά την έναρξη της νόσου^{6-8]}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moutsopoulos HM: Behcet's Syndrome, in: Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th edition; vol 2: 1910.
2. Nakae K, Masaki F, Hashimoto T et al: Recent epidemiological features of Adamandiates-Behcet's disease in Japan. In: Weschler B, Godeau P eds; Behcet's Disease International Congress Series; 1037 Amsterdam. Excerpta Medica, 1993: 145-51.
3. Yazici H, Yurdakul S, Hmuryudan V: Behcet's syndrome, in: Klippel S and Dieppe P (eds), Rheumatology, London Mosby 1998 pp 7.26.1-7.26.6.
4. Zouboulis C, Kotter I, Djamzri D et al: Epidemiological features of Adamandiates-Behcet's Disease in Germany and in Europe. Yonsei Med J, 1997; 38: 411-422.
5. Zouboulis C: Epidemiology of Adamandiates Behcet's Disease. Ann Med Interne, 1999; 50:488-498.
6. Krause I, Uziel Y, Grueds D et al: Mode of Presentation and Multisystem Involvement in Behcet's Disease. Influence of Sex and Age of Disease onset. J Rheumatol 1998; 25: 1566-1569.
7. Shahram F, Chams C, Davachi F et al: Familial study in Behcet's disease. Analysis of 1242 patients. In: Olivieri I, Salvarani C, Cantini F (eds), 8th International Congress On Behcet's Disease. Milano: Prex 1998: 103.
8. Treudler R, Orfanos CE, Zouboulis C: Twenty Cases of Juvenile onset Adamandiates-Behcet's disease in Germany. Dermatology 1999; 199: 15-19.
9. Gurler A, Boyvat A, Tursen U: Clinical Manifestations of behcet's disease. An anzlysis of 2147 patients. Yonsei Med J 1997; 38: 423-427.
10. Zervas J, Vayopoulos G et al: HLA antigens and adamantiades - Behcet's Didease in Greeks. Clin Exp Rheumatol 1988; 6: 277-280.
11. Kaklamani VG, Vayopoulos G, Kaklamanis PG: Bechet's Disease. Arthritis Rheum 1998; 27:197-217.
12. Papis SA, Moutsopoulos HM: Rare Rheumatic Disorders: Behcet's disease. Baillierre's Clin Rheumatol 1993; 7 :173-178.



ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗCΕΤ

Βαϊόπουλος Γιώργος

Παθολόγος-Ρευματολόγος

Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών

Η νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet (A-B) είναι χρόνια φλεγμονώδης πολυσυστηματική παναγγειίτις αγνώστου, πολυπαραγοντικής ενδεχομένως, αιτιολογίας. Όμως, ανοσογενετικοί παράγοντες, βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις, ανοσοολογική διαταραχή ή αγγειακές ανωμαλίες ίσως παίζουν κάποιο ρόλο.

Οι **επιδημιολογικές** μελέτες έχουν δείξει ότι: α) η νόσος επικρατεί κατά μήκος της "οδού της μετάξης" ('Απω Ανατολή, Κίνα, Μέση Ανατολή και Ανατολική Μεσόγειος) και β) ότι το αντιγόνο HLA-B51 συσχετίζεται με τη νόσο σ'αυτές τις εθνότητες^{1]}. Η νόσος παρατηρείται κυρίως σε νέους ενήλικες και σπάνια σε παιδιά ή/και νεογνά^{2]}. Στα νέα άρρενα άτομα παρατηρείται βαρύτερη νόσος. Σημαντική συσχέτιση μεταξύ της νόσου και του HLA-51 έχει αναφερθεί σε αρκετές εθνολογικές ομάδες, ειδικά μεταξύ ασθενών με οφθαλμική ή/και νευρολογική προσβολή^{3]}.

Η **αιτιολογία** της νόσου είναι άγνωστη, αν και η γενετική προδιάθεση φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο αφού η νόσος έχει αναφερθεί σε οικογένειες, σε αμφιθαλείς αδελφούς καθώς και σε μονοζυγώτες διδύμους^{4,5]}. Περιβαλλοντικοί παράγοντες (ίσως λοιμώδεις) συμβάλλουν ενδεχομένως στην εμφάνιση της, κυρίως σε γενετικά επιρρεπή άτομα. Υπάρχουν μερικές ενδείξεις οι οποίες συνηγορούν για πιθανή συσχέτιση της νόσου με μερικούς βακτηριδιακούς^{6]} ή ιογενείς παράγοντες, όπως είναι τα άτυπα είδη στρεπτοκόκκων ή ο ιός του απλού έρπητα τύπου I^{7]}. Άλλοι ενοχοποιούμενοι πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες είναι οι πρωτεΐνες θερμικού shock των μικροοργανισμών καθώς^{8]} και οι λιποσακχαρίδες Gram αρνητικών βακτηριδίων^{9]}.

Πιθανή αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ νόσου και χρόνιας ηπατίτιδος C έχει αναφερθεί σε σποραδικές περιπτώσεις, που σημαίνει ότι η νόσος μπορεί να είναι μια άλλη HCV-σχετιζόμενη αυτοάνοση παθολογική κατάσταση^{10]}.

Ο ανθρώπινος παρβοϊός B19, που έχει ενοχοποιηθεί για συμμετρικές πολυαρθροπάθειες και μερικές συστηματικές αγγειίτιδες, δεν φαίνεται να σχετίζεται αιτιοπαθογενετικά με τη φλεγμονώδη ολιγοαρθρίτιδα ή την αγγειίτιδα της νόσου^{11]}.

Η **παθολογοανατομία** είναι μη ειδική αγγειίτις των μεγάλων και μικρών αγγείων (αρτηριών, φλεβών, αρτηριολίων, φλεβιδίων και τριχοειδών) της συστηματικής και πνευμονικής

κυκλοφορίας.

Η βασική παθολογοανατομική εικόνα στη νόσο φαίνεται να είναι μια ανοσολογικής φύσεως, πιθανώς CD4+ T μεσοθαλούμενη αγγειίτις^[12].

Η άσηπτη λευκοκυτταρική διήθηση ουδετεροφίλων στις αθηροσκλήσεις θεωρείται ως χαρακτηριστικό παθολογοανατομικό εύρημα, τα δε διάφορα in vitro tests της λειτουργίας των ουδετεροφίλων φαίνεται να είναι διαταραγμένα. Τα δεδομένα αυτά συνηγορούν ότι η υπερβολική λειτουργική δραστηριότητα των ουδετεροφίλων ενδεχομένως να παίζει κάποιο ζωτικό ρόλο στην εμφάνιση και την κλινική πορεία της νόσου^[13].

Η νόσος A-B είναι κυρίως φλεγμονώδης διαταραχή προσβάλλουσα μικρά αγγεία, ιδιαίτερα δε φλεβίδια. Οι περιοχές της εξέλιξης αρχικά δείχνουν έντονη μονοκυτταρική διήθηση περίξ των αγγείων. Όμως, καθώς η βλάβη εξελίσσεται επικρατούν κυρίως πολυμορφονύκηννα και πλάσματοκύτταρα. Οι πρώιμες αθηροσκλήσεις ομοιάζουν με αντίδραση επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας, οι δε μεταγενέστερες με ανοσοσυμπληγματικές - αντίδραση τύπου Arthus. Ο ρόλος των ανοσοσυμπληγμάτων στην πρόκληση αγγειίτιδος είναι ωστόσο αμφισβητούμενος, αφού ανοσοσφαιρίνες δεν ανευρίσκονται συνήθως στα τοιχώματα των αγγείων.

Η **παθογένεια** της νόσου είναι επίσης άγνωστη. Η αυτοανοσία ή η διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ μικροοργανισμών και αντιγόνων του στοματικού βλεννογόνου θεωρούνται ως πιθανοί αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί.

Στους ασθενείς που έχουν το HLA-51 αντιγόνο, η νόσος είναι βαρύτερη συγκριτικά με τους HLA-51 αρνητικούς, η δε χημειοταξία των ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων φαίνεται ότι είναι σημαντικά ενισχυμένη. Τα αντιγόνα αυτά ενδεχομένως ασκούν ρυθμιστικό ρόλο στη λειτουργία των ουδετεροφίλων κυττάρων^[13]. Στα διαγονιδιακά ποντίκια φάνηκε, ότι το HLA-51 γονίδιο συσχετίζεται με αυξημένη απάντηση των ουδετεροφίλων, όπως εκτιμάται από την παραγωγή του H₂O₂, στον χημειοτακτικό παράγοντα φορμυλ-μεθυονιλ-λεβαυλ-φαινυλαλανίνη^[13]. Η παθολογική (διαταραγμένη) υπερλειτουργία (ενεργοποίηση) των ουδετεροφίλων του αίματος ενδεχομένως συντηρείται από την υπερβολική παραγωγή από τα ουδετερόφιλα αυτά των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1, IL-6, IL-8, TNF, GM-CSF), οι οποίες βρίσκονται αυξημένες στον ορό των ασθενών^[13]. Οι ιντερλευκίνες (IL-10, IL-12 και IL-8) ανευρέθησαν αυξημένες σε ασθενείς πάσχοντες από τη νόσο.

Πρόσφατες δε μελέτες δείχνουν ότι τα επίπεδα, ειδικά της IL-8, είναι υψηλότερα στους ασθενείς με ενεργό νόσο (άφθες, νευρολογικές εκδηλώσεις) και επειδή η ιντερλευκίνη αυτή έχει δυνητική χημειοτακτική δράση στα ουδετερόφιλα, είναι πολύ πιθανόν να συμμετέχει στη φλεγμονώδη απάντηση της νόσου^[14]. Υποστηρίζεται δε ότι η IL-8 εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των μικρών αγγείων^[15].

Το θετικό pathergy test δέρματος χαρακτηρίζει τη νόσο. Η ιστοπαθολογία της δερματικής αντίδρασης χαρακτηρίζεται από την επικράτηση των ουδετεροφίλων σε διάφορα στάδια

ενεργοποίησης^[16].

Αν και αρκετά ανοσολογικώς δραστικά κύτταρα καθώς και τα ουδετερόφιλα μπορούν μετά από διέγερση να παράγουν τις κυτταροκίνες αυτές, η κυριότερη πηγή των μεσοθαλβίων αυτών είναι τα μονοκύτταρα, τα οποία όντως έχουν αυξημένη χημειοτακτική δραστηριότητα στους ασθενείς με νόσο, όπως τεκμαίρεται και από την αύξηση του διαλυτού CD14, δείκτη ενεργοποίησης των μονοκυττάρων^[17].

Η αιτία της ενεργοποίησης πάντως των ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων δεν είναι επί του παρόντος γνωστή. Μερικοί λοιμώδεις παράγοντες ενδεχομένως πυροδοτούν τα μονοκύτταρα καθώς και το ενδοθήλιο των αγγείων, μέσω των πεπτιδίων των πρωτεϊνών του θερμικού shock, στα γενετικώς επιρρεπή HLA-51 θετικά άτομα. Κατά το τελικό στάδιο, διάφοροι φλεγμονώδεις μεσοθαλβιές, που εκλύονται από τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και το ενδοθήλιο είναι δυνατόν στη συνέχεια να ενεργοποιούν τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα με αποτέλεσμα τη φλεγμονώδη αγγειίτιδα. Άλλοι επίσης παράγοντες, που ακόμη είναι άγνωστοι, είναι δυνατόν να εμπλέκονται στα διάφορα στάδια της νόσου.

Οι **αγγειακές εκδηλώσεις**, ειδικά οι φλεβικές θρομβώσεις, η αρτηρίτις και ο σχηματισμός των ανευρυσμάτων, δεν είναι σπάνιες. Στις μεγάλες αρτηρίες η εκφύλιση των vasa vasorum σε συνδυασμό με την κυτταρική διήθηση προδιαθέτουν για το σχηματισμό ανευρυσμάτων. Οι θρομβώσεις, κυρίως οι φλεβικές, που παρατηρούνται στο 33% περίπου των ασθενών δεν ερμηνεύονται επαρκώς, παρόλο που υπάρχουν αρκετοί υποτιθέμενοι μηχανισμοί, όπως π.χ., η δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και η μειωμένη βιοσύνθεση των προσταγλανδινών E₂.

Η προστακυκλίνη 2 (PG₂) είναι ένας ισχυρός φυσικός αντισυγκολλητικός παράγων των αιμοπεταλίων που συντίθεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Στους ασθενείς με νόσο A-B αναφέρεται μείωση των επιπέδων της προστακυκλίνης 2 και ειδικά σ'αυτούς που εμφανίζουν αγγειακές επιπλοκές^[12].

Οποιοσδήποτε και αν είναι ο αρχικός μηχανισμός, η δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων θεωρείται αδιαμφισβήτητη.

Οι προηγούμενες παρατηρήσεις των αυξημένων επιπέδων του von Willebrand αντιγόνου και της ελαττωμένης έκλυσης (βιοσύνθεσης) των προσταγλανδινών E₂ έχουν σήμερα επεκταθεί στα αυξημένα κυρίως επίπεδα των ενδοθηλινών 1 και 2 που παρατηρούνται στους ασθενείς με ενεργό αγγειακή νόσο.

Η ενδοθηλίνη-1 (ET-1), δυνητικό αγγειοσυσπαστικό πεπτίδιο παραγόμενο από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, βρίσκεται αυξημένη σε ενεργό αγγειακή νόσο και ειδικά σε ασθενείς που εμφανίζουν και οζώδες ερύθημα^[18]. Επί προσβολής του πνευμονικού αγγειακού δένδρου (συχνότης 10-15%), η παρατηρούμενη αύξηση της ET-1 στο βρογχοκυψελιδικό έκπλημα, ενδεχομένως συμβάλλει με διάφορους μηχανισμούς στο βρογχοσπασμο και στην επίταση της φλεγμονής των αεροφόρων οδών^[19].

Η δυσλειτουργία των ενδοθηλίων πιστεύεται, ως ανεφέρθη, ότι προκαλείται από ανοσολογικούς μηχανισμούς, οι οποίοι έχουν ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή σύνθεση ή έκλυση ενεργοποιημένου του ιστικού πλάσμινογόνου (t-PA) και πιθανώς και την ανεπαρκή έκλυση εκ των ενδοθηλίων ουσιών με ιδιότητες ηπαρίνης. Επιπλέον, χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης S και C έχουν επίσης αναφερθεί στους ασθενείς αυτούς που συνηγορούν για την ευόδωση της θρόμβωσης. Η μειονεκτική ινωδόλυση, που σχετίζεται με την μειωμένη παραγωγή του t-PA από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και την αυξημένη συγκέντρωση του αναστολέως-1 του ενεργοποιημένου του πλάσμινογόνου (PAI-1), πιστεύεται ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την εμφάνιση των θρομβώσεων^[20].

Στο ινωδολυτικό σύστημα ενδεχομένως, ανταγωνίζοντας το πλάσμινογόνο, δρα και η λιποπρωτεΐνη α (Lpα). Η Lpα έχει αθηρωματογόνες και θρομβογόνες ιδιότητες, καθορίζεται κυρίως γενετικά, επηρεάζεται από τη διαίτα, την ηλικία, το φύλο και τα αντιλιπιδαιμικά φάρμακα και θεωρείται πρωτεΐνη οξείας φάσεως. Τα αυξημένα επίπεδα ορού της Lpα, ευνοούν την εμφάνιση των θρομβώσεων λόγω της πιθανής συμβολής της στη μειονεκτική ινωδόλυση^[21].

Στην παθογένεια της νόσου ενδεχομένως εμπλέκονται και διάφορα αυτοαντισώματα. Ο ρόλος των αντιενδοθηλιακών αντισωμάτων (AECA), στην παθογένεια των αγγειακών και αυτοανόσων νοσημάτων καθώς και στη νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet, δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί. Τα AECA είναι δυνατόν να συμβάλλουν στην παθογένεια της αγγειακής βλάβης, είτε άμεσα σαν ένα πρωτογενές συμβάν με απ'ευθείας κυτταροτοξική δράση στα αγγεία, είτε να δημιουργούνται δευτερογενώς ως αποτέλεσμα της αναφερθείσας αγγειακής βλάβης^[22]. Έτσι, η ύπαρξη των AECA και μάλιστα τα αυξημένα επίπεδα αυτών, στην αγγειοπάθεια αυτή θα μπορούσε να ερμηνευθεί ως ένα επιφανόμενο που παρατηρείται μετά τη δημιουργία της αγγειακής βλάβης^[23].

Η συχνότης των θετικών αντισωμάτων έναντι καρδιολιπίνης (ACA) ποικίλλει ευρέως στις διάφορες μελέτες (8-50%). Αναφέρονται μόνον μετρίως αυξημένα επίπεδα και είναι κυρίως IgM σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50%. Η ύπαρξη αυτών των αντισωμάτων δεν φαίνεται να συσχετίζεται με συχνότερη προσβολή μεγάλων αγγείων ή/και θρομβωτικών επεισοδίων απ' ό,τι σε ACA -αρνητικούς ασθενείς, ούτε και με θρομβοπενία ή αυτόματες αποβολές. Πιθανώς τα ACA να μην παίζουν ρόλο στην παθογένεια της νόσου, πλην όμως ίσως να έχουν κάποια σημασία σε ότι αφορά τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οζώδους ερυθήματος και δερματικής αγγειίτιδος^[24] ή και οξέων θρομβωτικών επεισοδίων καθώς και αγγειίτιδος του αμφιβληστροειδούς^[23].

Τα αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των πολυμορφοκυττάρων (ANCA), μάλιστα δεν θα πρέπει αιτιοπαθογενετικά να ενοχοποιούνται αφού είναι αρνητικά στη νόσο και μόνον μερικές φορές έχουν περιγραφεί ως θετικά^[25].

Οι ασθενείς με ενεργό νόσο φαίνεται ότι εκφράζουν την πρωτεΐνη του πρωτο-ογκογονιδίου

bcl-2 στα κύτταρα, παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται στον ενεργό συστηματικό ερυθροματώδη ήλυκο, στοιχεία ενδεικτικά ότι η υπερέκφρασή του είναι ενδεχομένως χαρακτηριστικό των φλεγμονωδών νοσημάτων. Παρόμοια, και οι ασθενείς με ανενεργό νόσο είχαν επίσης αυξημένη έκφραση, όχι όμως όσο αυτοί με ενεργό νόσο, συγκριτικά με άλλους που έπασχαν από μη φλεγμονώδες νόσημα. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ κάποιας ενδογενούς μειονεξίας παρατηρούμενης στη νόσο. Η bcl-2 πρωτεΐνη που ρυθμίζει (επιβραδύνει), τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) σε αρκετά είδη κυττάρων^[26], εκφράζεται στα φυσιολογικά Β και Τ λεμφοκύτταρα, επίσης και σε μη λεμφικούς ιστούς. Επομένως, η έκφραση της πρωτεΐνης bcl-2 στα κύτταρα ενδεχομένως παίζει κάποιο κριτικό ρόλο στη διαφυγή της απόπτωσής τους με αποτέλεσμα την μακρύτερη επιβίωση και την ευκαιρία παραγωγής αυτοαντισωμάτων και διαλυτών κυτταροκινών και τον πολλαπλασιασμό των μονοκυττάρων. Παραμένει να διασαφηνισθεί εάν τα αυξημένα επίπεδα του bcl-2 ανηροσωπεύουν μια προσπάθεια για τη διατήρηση ενός ενεργού πληθυσμού λεμφοκυττάρων δρώντων κατά του αιτιολογικού αντιγόνου ή εάν αντιπροσωπεύουν κάποια πρωτοπαθή διαταραχή μιας αυτοάνοσης διεργασίας^[27].

Οι ανοσογενετικές μελέτες έχουν δείξει, όπως αναφέρθηκε, ότι η νόσος σχετίζεται με το HLA αντιγόνο B51, που εκτός του ότι επηρεάζει την επιδεκτικότητα για τη νόσο θεωρείται και ως δείκτης της οφθαλμικής προσβολής. Όμως, η συσχέτιση αυτή δεν είναι απόλυτη με αποτέλεσμα να εγείρεται το ενδεχόμενο ενοχοποίησης επιδεκτικότητας (επιρρέειας) για την εμφάνιση της νόσου και άλλων αλληλίων (τόπων), που εδράζονται στο MHC. Στην τάξη II περιοχική εδράζονται επίσης γονίδια που κωδικοποιούν για μόρια, τα οποία σχετίζονται με την ενδοκυττάρια επεξεργασία και μεταφορά του αντιγονικού πεπτιδίου, όπως είναι και τα TAP1/TAP2 (Transporters associated with Antigen Processing). Τα δύο αυτά γονίδια κωδικοποιούν τη σύνθεση πρωτεϊνών που σχηματίζουν ένα ετεροδιμερές διαμεμβρανικό μόριο στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου (ΕΔ) και βοηθούν στη μεταφορά του αντιγονικού πεπτιδίου από το κυτταρόπλασμα στο ΕΔ. Έτσι, η σταθερή παρουσίαση των πεπτιδίων στην κυτταρική μεμβράνη από τα HLA τάξης I μόρια, που απαιτεί ενεργό μεταφορά των αντιγονικών πεπτιδίων δια μέσου του ΕΔ, γίνεται με τη βοήθεια των προϊόντων των γονιδίων TAP1 και TAP2.

Πρόσφατη μελέτη επί του TAP πολυμορφισμού στους ασθενείς με τη νόσο A-B, έδειξε πλήρη απουσία των TAP1 C αλληλίων που συνηγορεί ότι ο πολυμορφισμός TAP1 δεν θα πρέπει να στερείται κάποιας σημασίας για την ανάπτυξη της νόσου. Η απουσία των TAP1 C στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να ερμηνευθεί μέσω της λειτουργίας των μορίων αυτών. Τα άτομα που φέρουν το TAP1 C αλληλίο ενδεχομένως να έχουν μειωμένη ικανότητα μεταφοράς μερικών πεπτιδίων που εμπλέκονται στην εμφάνιση της νόσου και έτσι εξασφαλίζουν κάποια προστασία έναντι της νόσου. Τα δεδομένα αυτά παρέχουν ένα επιπλέον "εργαλείο" για την εξακρίβωση των ατόμων που έχουν αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο^[28].

Τελευταία μελετήθηκε επίσης και ο ρόλος των γδ Τ κυττάρων στην παθογένεια και διάγνωση της νόσου A-B. Τα κύτταρα αυτά αποτελούν ξεχωριστή κυτταρική σειρά. Παρουσιάζουν περιορισμένη δομική πολυμορφία και τα περισσότερα είναι CD4- CD8-, αν και υπάρχουν CD8+, ειδικά στο εντερικό επιθήλιο του ποντικού, όπου το CD8 μόριο εκφράζεται σαν ομοδιμερές ή ετεροδιμερές. Δεν υπάρχουν φαινοτυπικοί δείκτες ωρίμανσης και ο ρόλος της επιλογής στη δημιουργία του ρεπερτορίου τους είναι σκοτεινός. Δεν εμφανίζουν κλασικό MHC περιορισμό και ασκούν μη ειδική κυτταρολυτική δραστηριότητα. Λόγω της σύνδεσης με το CD3 μόριο σημαίνει ότι και εδώ συμβαίνει μεταβίβαση του μηνύματος και ενεργοποίηση όπως στα αβ+ Τ κύτταρα. Επικρατούν στους λεμφοκυτταρικούς πληθυσμούς των επιθηλίων στον ποντικό, στο δε κοτόπουλο τα λεμφοκύτταρα του εντερικού βλεννογόνου είναι όλα σχεδόν γδ+. Επίσης, ο πληθυσμός των Τ λεμφοκυττάρων στην επιδερμίδα του ποντικού αποτελείται από επιδερμικά γδ+. Παρόμοιοι πληθυσμοί, όχι όμως τόσο άφθονοι, παρατηρούνται στους επιθηλιακούς ιστούς του ανθρώπου και αποτελούν το 0.5-10% των Τ κυττάρων του περιφερικού αίματος. Πιστεύεται ότι τα γδ+ Τ κύτταρα αντιπροσωπεύουν ένα τμήμα του μηχανισμού της ανοσοεπιτήρησης αρχίζοντας την ανοσολογική απάντηση έναντι μικροβιακών αντιγόνων των επιθηλιακών φραγμών ή αναγνωρίζοντας τροποποιημένα αντιγόνα των επιθηλιακών ιστών. Ωστόσο, ο ακριβής βιολογικός τους ρόλος παραμένει σκοτεινός και θα πρέπει να διευκρινισθεί περισσότερο^[29]. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει αντιγονική διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ της πρωτεΐνης του streptococcus sanguinis και της μυκοβακτηριδιακής πρωτεΐνης 65 kDa του θερμικού shock, η οποία είναι μια από τους στόχους των γδ+ Τ κυττάρων^[30]. Στη νόσο των Αδαμαντιάδη-Behcet βρέθηκε ότι υπάρχει αύξηση των γδ+ Τ κυττάρων καθώς και των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων (NK cells) στο περιφερικό αίμα των ασθενών (31). Σε πιο πρόσφατη μελέτη^[32] δείχθηκε ότι η ενεργοποίηση των μονοκυττάρων του αίματος με πεπτίδια μυκοβακτηριδιακών πρωτεϊνών θερμικού shock (εχόντων κοινή ομοιότητα με ανθρώπινα πεπτίδια) προκαλεί (75%) αντιδράσεις πολλαπλασιασμού των γδ Τ κυττάρων σε σύγκριση με τους μάρτυρες που αυξάνει μόνον κατά 3.5%. Επειδή τα πεπτίδια αυτά έχουν υψηλή ειδικότητα για την νόσο, θα μπορούσαν ίσως τα δεδομένα αυτά να χρησιμοποιηθούν και ως διαγνωστικά της νόσου.

Πρόσφατες ανοσογενετικές μελέτες^[33] δείχνουν ότι το γονίδιο της νόσου A-B πιθανώς δεν είναι το B51 (αφού η νόσος παρατηρείται και στους αρνητικούς B51), αλλά κάποιο άλλο γονίδιο που εντοπίζεται κοντά στο HLA-B. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι η περιοχή μεταξύ των γονιδίων TNF και HLA-B ή HLA-C ενδεχομένως κρύβει πολλά σημαντικά γονίδια, όπως είναι τα MICA, MICB (MIC: MHC class I related gene) και PERB. Η περιοχή αυτή δεν έχει ακόμη πλήρως ερευνηθεί και ενδεχομένως περιέχει και άλλα μη διευκρινισθέντα προς το παρόν γονίδια, ενώ είναι ήδη γνωστό ότι πιθανώς εμπλέκεται στην επιρρέπεια άλλων αυτοανόσων νοσημάτων, όπως είναι η μυασθένεια gravis και ο ινσουλινο-εξαρτώμενος διαβήτης. Το γεγονός ότι η αμινοξική αλληλουχία της MICA αλύσου σχηματίζει πτυχές κατά τον

ίδιο τρόπο όπως οι τυπικές αλυσίδες της τάξεως I MHC δείχνει ότι ενδεχομένως έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν πεπτίδια ή άλλους μικρούς συνδέτες (ligands). Αυτό συνηγορεί ότι η MICA πιθανώς να έχει κάποια εξειδικευμένη λειτουργία στην αντιγονοπαρουσίαση ή στην αναγνώριση του Τ κυττάρου, όπως είναι η αντιγονική παρουσίαση στα γδ Τ κύτταρα.

Συμπερασματικά, λοιμώδης βακτηριακός παράγων δεν έχει σταθερά απομονωθεί στη νόσο A-B, αν και πιθανολογείται η ιογενής αιτιολογία. Η νόσος δεν είναι μολυσματική και ούτε σεξουαλικά μεταδιδόμενη. Όμως, βακτηριακά αντιγόνα τα οποία έχουν διασταυρούμενη αντίδραση με ανθρώπινα πεπτίδια, ενδεχομένως πυροδοτούν μια ανοσολογική αντίδραση βασισμένη στη μοριακή μίμηση. Υποστηρίζεται ότι ανοσολογικές διαταραχές οι οποίες επάγονται πιθανώς από παθογόνα μικρόβια σε γενετικώς επιρρεπή άτομα παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Ο ιός του απλού έρπητα, είδη στρεπτοκόκκων και υπεραντιγόνα (εξωτερικά αντιγόνα) καθώς και πρωτεΐνες του θερμικού shock -65 kDa (εσωτερικά αντιγόνα) ίσως να πυροδοτούν την έναρξη των εκδηλώσεων της νόσου. Συχνά ανευρίσκονται στον ορό κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα IgG και IgA καθώς και αυξημένη χημειοτακτική δραστηριότητα για τα λευκοκύτταρα. Αντισώματα που στρέφονται κατά των κυττάρων του στοματικού βλεννογόνου έχουν βρεθεί, οι δε παραγόμενες ουσίες από τα λεμφοκύτταρα των ασθενών είναι τοξικές για τα βλεννογόνια κύτταρα του στόματος. Όμως, τα ευρήματα αυτά υπάρχουν επίσης και σε άτομα που έχουν μόνο υποτροπιάζουσα αφθώδη στοματίτιδα. Το συμπλήρωμα του ορού είναι συνήθως αυξημένο, ιδιαίτερα το κλάσμα C9. Η πλειονότητα των ασθενών με νευρολογική προσβολή έχουν στον ορό απομυελινωτικά αντισώματα. Αυτόματη ή/και επαγόμενη υπερέκφραση των προφλεγμονωδών τύπου Th1 κυτταροκινών (TNF, IL-2, IFN-γ) από διάφορες κυτταρικές πηγές φαίνεται να ευθύνονται για την αυξημένη φλεγμονώδη αντίδραση, που ενδεχομένως να σχετίζεται με τη γενετική επιρρέπεια για τη νόσο. Οι ασθενείς έχουν αυξημένο αριθμό γδ Τ κυττάρων στο αίμα, τα οποία επάγονται από την ιντερφερόνη γ και τον TNF-α. Τόσο ο TNF-α όσο και η ιντερφερόνη-γ (Th1 κυτταροκίνες) είναι σημαντικές επίσης στην παθογένεια της νόσου. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση του μορίου HLA-B5 (B51) με τη νόσο, που ο ακριβής μηχανισμός δράσεως του μορίου δεν είναι γνωστός. Η έκθεση στα βαρέα μέταλλα, σε ορισμένες τροφές (ιδιαίτερα είδη καρυδιών) καθώς και σε τοξικούς παράγοντες, π.χ οργανοφωσφορικές ενώσεις, ενοχοποιούνται για την πυροδότηση της έναρξης των προσβολών σε μερικούς επιρρεπείς για τη νόσο ασθενείς, ιδιαίτερα όταν υπάρχει διαταραχή του ανοσιακού συστήματος. Η ενεργοποίηση (βλάβη) των ενδοθηλίων με αποτέλεσμα την αποφρακτική αγγειοπάθεια ίσως επίσης συμβάλλουν στην ιστική καταστροφή^[34,35,36].

Στα δε παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου περιλαμβάνονται: α) η υπερπηκτική κατάσταση, β) η υπερλειτουργία των ουδετεροφίλων κυττάρων, γ) το θετικό pathergy test, δ) η διήθηση των δερματικών βλαβών από ουδετερόφιλα επί απουσίας λοιμώξεως και ε) η αγγείτις των μεγάλων αγγείων ως αποτέλεσμα προσβολής των vasa vasorum^[37].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. O'Duffy JD. Behcet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 39-43.
2. Fain O, Mathieu E, Lachassinne E, Bruisson P, Bodemer C, Gaudelus J, et al. Neonatal Behcet's disease. *Am J Med* 1995; 98: 310-11.
3. Arber N, Klein T, Meiner Z, Pras E, Weinberger A. Close association of HLA-B51 and B52 in Israeli patients with Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 351-353.
4. Vaiopoulos G, Sfrikakis PP, Hatzinikolaou, Stamatelos G, Kaklamanis Ph. Adamantiadis-Behcet's disease in sisters. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 382-84.
5. Hamuryudan V, Yurdakul S, Ozbakir F, Yazici H, Hekin H. Monozygotic twins concordant for Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1071-2.
6. Mizushima Y. Behcet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 1991; 3: 32-35.
7. Eglin RP, Lehner T. Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus mononuclear cells from patients with Behcet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* 1982; 2: 1356-60.
8. Pervin K, Childerstone A, Shinnick T, et al. T cell epitope expression of mycobacterial and homologous human 65 kD heat shock protein peptides in short term cell lines from patients with Behcet's disease. *J Immunol* 1993; 151: 2273-82.
9. Nohuchi Y, Furusawa S. Study of anti-LPS antibodies in Behcet's disease. In Inaba G, ed. *Behcet's Disease*. Tokyo: University of Tokyo Press, 1982: 369-75.
10. Munke H, Stockmann F, Ramadori G. Possible association between Behcet's syndrome and chronic hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 1995; 332: 400-401.
11. Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Calguneri M. Parvovirus B19 infection in Behcet's disease. *Clin Exper Rheumatol* 1996; 14: 71-73.
12. Kansu E. Endothelial cell dysfunction in Behcet's disease. *EULAR Rheumatology in Europe, Symposium on Vasculitis, Istanbul, 1994 (Abs)*: 30.
13. Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguchi M, Mizushima Y, Kaneoka H, Sakane T. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behcet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 426-33.
14. Al-Dalaan A, Al-Sedairy S, Al-Balaa S, Al-Janadi M, Elramahi K, Bahabri S, Siddiqui S. Enhanced Interleukin 8 secretion in circulation of patients with Behcet's disease. *J Rheumatol* 1995; 22: 904-7.
15. Zouboulis Ch, Katsantonis J, Ketteler R et al. Adamantiades-Behcet's disease: Interleukin-8 is increased in serum of patients with active oral and neurological manifestations and is secreted by small vessel endothelial cells. *Arch Dermatol Res* 2000; 292: 279-284.
16. Mizushima Y. Chemotaxis and phagocytosis of leukocytes in Behcet's disease: an overview. In Lehner T, Baranes CG, eds. *Recent advances in Behcet's disease*. London: Royal Society of Medicine Services, 1986; p 85-7.
17. Sahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazici H, Akoglu T. Monocyte activity in Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 424-29.
18. Ural AU, Yalcin A, Beyan C, et al. Plasma endothelin-1 concentrations in patients with Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 332-35.
19. Hamzaoui H, Hamzaoui K, Chabbou A, Ayed K. Endothelin-1 expression in serum and bronchoalveolar lavage from patients with active Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 357-58.
20. Hampton KK, Chamberlein MA, Menon DK, Davies JA. Coagulation and fibrinolytic activity in Behcet's disease. *Thromb Haemost* 1991; 66: 292-94.
21. Orem A, Deger O, Memis O, Behadir S, Ovali E, Cimsit G. Lp(a) lipoprotein levels as a predictor of risk for thrombotic events in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 726-29.
22. Direskeneli H, Keser G, D'Dcruz D, Khamashta MA, Akoglu T, Yazici H, et al. Anti-Endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and Von Willenbrand Factor Antigen in Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 55-61.
23. Aydintug Ao, Tokgoz G, Cruz DP et al. Antibodies to endothelial cells in patients with Behcet's disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 67: 157-162.
24. Zouboulis Ch. C, Buttner P, Tebbe B, Orfanos CE. Anticardiolipin antibodies in Adamantiades-Behcet's disease. *Br J Dermatol* 1993; 128: 282-284.
25. Vaiopoulos G, Hatzinikolaou P, Tsiroyanni A, Economidou J, Kaklamanis Ph. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Adamantiades-Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 406-407.
26. Vaux DL, Cory S, Adams JM. Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. *Nature* 1988; 335: 440-42.
27. Hamzaoui A, Hamzaoui K, Kooli C, Chabbou A, Hentati F, Ayed K. High levels of bcl-2 protein in the T lymphocytes of patients with Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 106-107.
28. Gonzalez-Escribano MF, Morales J, Garcia-Lozano JR, Castillo MJ et al. TAP polymorphism in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 386-88.
29. Haas W, Tonegawa S. Development and selection of $\gamma\delta$ T cells. *Cur Opin Immunol* 1992; 4: 147-55.
30. Direskeneli H, Shinnick T, Hasan A, et al. B cell epitope mapping of the 65 kD heat shock protein peptides in Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 386 (abs).
31. Suzuki Y, Hoshi K, Matsuda T, Misushima Y. Increased Peripheral Blood $\gamma\delta$ + T Cells and Natural Killer Cells in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 588-92.
32. Hasan A, Fortune F, Wilson A, Warr K, Shinnick T, Mizushima Y, et al. Role of $\gamma\delta$ T cells in pathogenesis and diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1996; 347: 789-94.
33. Mizuki N, Ohno S. Immunogenetic studies of Behcet's disease. *Rev Rhum (Engl ed)* 1996; 63: 520-27.
34. Gull A. Behcet's disease. An update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (Suppl. 24): S6-S12.
35. Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behcet disease. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 18-22.
36. Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 996-1002.
37. Kaklamanis VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis Ph. Behcet's disease. *Sem Arthritis Rheum* 1998; 27: 197-217.



ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

Βαρβάρα Βιδαλάκη-Κόλλια

Ρευματολόγος

Επιμελήτρια Ρευματολογικού Τμήματος Γ.Ν. «Γ. Γεννηματάς»

Η νόσος του Αδαμαντιάδη-Behcet είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος, αγνώστου αιτιολογίας, η οποία χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα έλκη στόματος αηλιά και από άλλες συστηματικές εκδηλώσεις όπως, έλκη γεννητικών οργάνων, οφθαλμικές εκδηλώσεις, δερματικές βλάβες, νευρολογική νόσο, αγγειακή νόσο καθώς και αρθρίτιδα.

Περιγράφηκε αρχικά στα κείμενα του Ιπποκράτη, σαν μία ενδημική νόσος. Το 1936, ο Τούρκος δερματολόγος Hulusi Behcet περιέγραψε ένα χρόνια υποτροπιάζων σύνδρομο, που χαρακτηριζόταν από έλκη στόματος και γεννητικών οργάνων καθώς και ραγοειδίτιδα και φέρει το όνομά του^[1]. Ήδη ο Αδαμαντιάδης, το 1931, είχε αναφερθεί σε αυτήν.

Η νόσος είναι συχνότερη στις Μεσογειακές χώρες, Τουρκία, Ελλάδα, Ιταλία, Ισραήλ, Λίβανο και άλλες Αραβικές χώρες, στην Ιαπωνία και στην Κορέα. Προσβάλλει άντρες και γυναίκες, η συχνότητα ποικίλλει στους διάφορους πληθυσμούς^[2]. Η μέση ηλικία προσβολής είναι 40 χρόνια, 1-2% των περιπτώσεων εμφανίζεται σε παιδιά.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Άφθες στόματος.

Πρόκειται για υποτροπιάζοντα, επώδυνα έλκη στόματος. Εμφανίζονται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet και αποτελούν συνήθως την πρώτη εκδήλωση. Μπορεί να εμφανισθούν στα χείλια, τα ούλα, την γλώσσα, την υπερώα, τις αμυγδαλές ή και τον φάρυγγα. Συνήθως είναι στρογγυλά, ποικίλουν σε μέγεθος από λίγα χιλιοστά μέχρι δύο εκατοστά. Μοιάζουν μακροσκοπικά και ιστολογικά με τα κοινά έλκη στόματος, αλλά συνήθως είναι περισσότερα και πιο εκτεταμένα. Επουλώνονται προοδευτικά μέσα σε μία έως τρεις εβδομάδες, υποτροπιάζουν όμως και κάποιοι ασθενείς έχουν τελικά συνεχώς άφθες. Θα πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από έλκη που προκαλεί ο απλός έρπης, από καλοήγη έλκη στόματος, από τα έλκη του συνδρόμου Stevens-Johnson, από τα έλκη των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, αηλιά και από τα έλκη άλλων ρευματολογικών παθήσεων όπως του Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου και του συνδρόμου Reiter.

Έλκη γεννητικών οργάνων.

Μοιάζουν με τα έλκη του στόματος. Συχνότερα εμφανίζονται στο όσχεο στους άντρες και στο αιδοίο στις γυναίκες. Μπορούν να εμφανισθούν στο πέος, τον κόλπο, την περιπρωκτική περιοχή, αηλιά και σε οποιαδήποτε βλεννογόνια μεμβράνη. Υποτροπιάζουν λιγότερο συχνά από τα έλκη στόματος, είναι όμως βαθύτερα, μπορεί δε να αφήσουν ουλή. Συχνά τα έλκη του αιδοίου εμφανίζονται πριν την έμμηνου ρύση. Η νόσος του Αδαμαντιάδη-Behcet μπορεί να προκαλέσει επιδιδυμίτιδα, σαλπινγίτιδα και ουρηθρίτιδα^[3].

Παρά το ότι τα έλκη γεννητικών οργάνων, εμφανίζονται σε ποσοστό 80-100% των ασθενών με νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet, η συχνότερη αιτία ελκών είναι τα αφροδίσια: απλούς έρπης, σύφιλη, αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα, μαλακό έλκος και βουβωνικό κοκκίωμα. Άλλα μη αφροδίσια αίτια είναι: το τραύμα (μηχανικό ή χημικό), οι λοιμώξεις, αντιδράσεις σε φάρμακα, νεοπλασμάτα (προκαρκίνωμα-Bowen's disease και καρκίνωμα) και το σύνδρομο Reiter.

Δερματικές βλάβες.

Εμφανίζονται σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς με νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet. Φλύκταινες, βλατίδες, φυσαλίδες, βλάβες τύπου ακμής, οζώδες ερύθημα, βλάβες που μοιάζουν με πυόδερμα γαγγραινώδες και ψηλαφητή πορφύρα, μπορεί να εμφανισθούν. Στους ασθενείς με νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet, παρατηρείται μια ανώμαλη υπερευερευθιστότητα του δέρματος έναντι ειδικού ερεθισμού, γνωστή ως Pathergy test. Πρόκειται για την εμφάνιση ερυθράς βλατίδας ή φλύκταινας, μεγαλύτερης από πέντε χιλιοστά σε διάμετρο, 24-48 ώρες μετά από άσηπτο ερεθισμό του δέρματος με βελόνα. Το Pathergy test είναι θετικό σε 50-70% των ασθενών από την Ανατολή και λιγότερο συχνό σε ασθενείς από την Βόρεια Αμερική και Βόρεια Ευρώπη (10-20%). Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1935 και θεωρείται από πολλούς παθογνωμονικό για την νόσο. Ο μηχανισμός είναι άγνωστος, φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένη χημειοταξία των ουδετερόφιλων.

Οφθαλμική νόσος.

Ο οφθαλμός προσβάλλεται στην νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet, σε ποσοστό που κυμαίνεται από 25-75%, ανάλογα με το είδος του πληθυσμού που μελετάται. Η οφθαλμική νόσος είναι λιγότερο σοβαρή στην Βόρεια Αμερική και οδηγεί σπανιότερα σε τύφλωση.

Πρόσθια ραγοειδίτιδα, συνήθως αμφοτερόπλευρη, αποτελεί κυρίαρχη εκδήλωση της νόσου. Έχει το χαρακτηριστικό να υποτροπιάζει, χωρίς να εμφανίζεται απαραίτητα πλήρης ύφεση στα διαστήματα μεταξύ των επεισοδίων. Χαρακτηριστικό των ασθενών με νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet είναι η εμφάνιση σοβαρής πρόσθιας ραγοειδίτιδας με παρουσία πυώδους υλικού στον πρόσθιο θάλαμο (υπόπουον). Οπίσθια ραγοειδίτιδα, αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς, οπτική νευρίτις και απόφραξη αγγειακή, αποτελούν σοβαρές εκδηλώσεις

της νόσου, μπορεί δε να προκαλέσουν διαταραχές όρασης ακόμη και τύφλωση εάν δεν αντιμετωπισθούν έγκαιρα με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Επιπεφυκίτιδα, έλκη επιπεφυκότος, επισκληρίτιδα, σκληρίτιδα, κερατίτιδα, νεοαγγείωση, δευτερογενής καταρράκτης και γλαύκωμα, μπορεί να εμφανισθούν^[4].

Νευρολογική νόσος.

Εμφανίζεται σε λιγότερο από τους μισούς ασθενείς με νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet^[5,6]. Είναι συχνότερη στους άντρες. Μπορεί να εμφανισθούν: άσηπτη μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, περιφερική νευρίτιδα, παραλύσεις κρανιακών νευρών καθώς και εστιακά ελλείμματα όπως παράλυση ή αταξία, διαταραχές προσωπικότητας, ψυχιατρικές διαταραχές ακόμη και άνοια. Τα εστιακά ελλείμματα μπορεί να οφείλονται σε βλάβες στα βασικά γάγγλια, στον φλοιό του εγκεφάλου, στο στέλεχος, περικοιλιακή λευκή ουσία, παρεγκεφαλίδα και στον νωτιαίο μυελό. Οι ανωτέρω βλάβες ανιχνεύονται με την μαγνητική τομογραφία^[5]. Παθολογοανατομικά ανιχνεύεται διήθηση με φλεγμονώδη κύτταρα γύρω από τα φλεβίδια, γήλοση, νέκρωση και απώλεια νευρώνων. Παρά το ότι αληθής αγγειίτιδα δεν ανιχνεύεται πάντα στις παρεγχυματικές βλάβες, μπορεί να ανευρεθεί σε μεγαλύτερα αγγεία του εγκεφάλου, όπως αρτηρίες και φλέβες. Η αρτηρίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμικά επεισόδια, ανευρυσματική διάταση, ή υπαραχνοειδή αιμορραγία. Η MRI εγκεφάλου και ενίοτε η αγγειογραφία βοηθούν την διάγνωση^[5]. Θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών μπορεί επίσης να εμφανισθεί. Εκδηλώνεται με κεφαλαλγία, οίδημα οπτικής θηλής και αυξημένη πίεση ΕΝΥ^[5,7]. Μπορεί να εμφανισθεί και θρόμβωση των εγκεφαλικών αρτηριών.

Σε μία σειρά 200 ασθενών με νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet και νευρολογική συμμετοχή, αναφέρεται μια μέση περίοδος 5-6 χρόνων μεταξύ της πρώτης κλινικής εκδήλωσης της νόσου και της εμφάνισης του πρώτου συμπτώματος από το νευρικό σύστημα^[5]. Σε ένα ποσοστό 7,5% των ασθενών, τα συμπτώματα από το νευρικό σύστημα μπορεί να εμφανισθούν ταυτόχρονα με την έναρξη της νόσου και σε ένα ποσοστό 3% να προηγηθούν. Αναφέρεται και ένα ποσοστό ασθενών 20% που ενώ έχει προσβολή νευρικού, είναι ασυμπτωματικοί.

Η πρόγνωση εξαρτάται από το είδος της προσβολής. Ασθενείς με άσηπτη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα έχουν κακή πρόγνωση, ενώ ασθενείς με φλεβική θρόμβωση της σκληράς μήνιγγας ή άλλη παρεγχυματική βλάβη, έχουν μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν υποτροπή, ανικανότητα ή θάνατο^[5,8]. Τα ευρήματα του ΕΝΥ, βοηθούν στον καθορισμό της πρόγνωσης. Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα λευκώματος και αυξημένο αριθμό κυττάρων στο ΕΝΥ, εμφανίζουν, σε παρακολούθηση τριών χρόνων μετά το αρχικό επεισόδιο, σε ποσοστό 90% και νέα εκδήλωση από το νευρικό, καθώς και προοδευτική ανικανότητα αλλιώς και θάνατο. Από αυτούς με φυσιολογικό λεύκωμα στο ΕΝΥ, μόνο 25-30% εμφανίζουν άλλο επεισόδιο^[5].

Αγγειακή νόσος.

Εμφανίζεται περίπου στο 1/3 των ασθενών με νόσο Αδαμαντιάδη- Behcet^[9]. Όπως προκύπτει από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, η αγγειακή προσβολή, είναι συχνότερη στους άντρες, και κυρίως σε αυτούς με προσβολή οφθαλμού και θετικό το Pathergy test. Μπορεί να εμφανισθεί αγγειίτιδα μικρών και μεγάλων αγγείων, ανευρύσματα, θρόμβωση αρτηριών ή φλεβών και κίρσοι. Αγγειίτιδα αρτηριών με σχηματισμό ανευρυσμάτων μπορεί να προσβάλλει την αορτή ή άλλα μεγάλα αγγεία, συμπεριλαμβανομένης και της πνευμονικής αρτηρίας και μπορεί να είναι απειλητική για την ζωή. Αιμόπτυση μπορεί να οφείλεται σε συρίγγιο μεταξύ αρτηρίας και βρόγχου, εάν δε εμφανισθεί παράλληλα με θρόμβωση φλεβική αλλοίου, μπορεί να οδηγήσει τον γιατρό σε λάθος διάγνωση πνευμονικής εμβολής, σε έναρξη αντιπηκτικής αγωγής, με αποτέλεσμα επιδείνωση της κλινικής εικόνας^[10]. Η αγγειογραφία της πνευμονικής αρτηρίας βοηθά στην διάγνωση. Πνευμονικό έμφρακτο, σπάνια εμφανίζεται. Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου αλλιώς και άσφυγμη νόσος τύπου Takayasu, μπορεί να εμφανισθεί λόγω αγγειίτιδας.

Απόφραξη επιπολής και εν τω βάθει φλεβών, αλλιώς και απόφραξη άηλων φλεβών, όπως άνω και κάτω κοίλης φλέβας, σύνδρομο Budd-Chiari, μπορεί να εμφανισθούν. Πολλές φορές εκδηλώσεις από το νευρικό, μπορεί να οφείλονται σε αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση^[7].

Αρθρίτιδα.

Συνήθως προκαλεί μια ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα, μη διαβρωτική, μη παραμορφωτική. Προσβάλλονται περίπου οι μισοί ασθενείς στην φάση έξαρσης της νόσου. Προσβάλλονται μέσου και μεγάλου μεγέθους αρθρώσεις, κύρια γόνατα, ποδοκνημικές, ώμοι και καρποί. Ιερολαγονίτιδα, πολύ σπάνια μπορεί να εμφανισθεί. Το υγρό είναι φλεγμονώδες και η βιοψία του αρθρικού υμένα δείχνει φλεγμονή^[11]. Μπορεί να εμφανισθούν μυαλγίες ή αρθραλγίες.

Νεφρική νόσος.

Η νεφρική προσβολή είναι σπάνια και συνήθως εάν εμφανισθεί είναι ήπια. Μπορεί να εκδηλωθεί με αιματουρία, πρωτεϊνουρία ή ήπια νεφρική ανεπάρκεια. Σπάνια οδηγεί σε βαρεία νεφρική βλάβη^[12]. Έχει αναφερθεί στην νόσο του Αδαμαντιάδη-Behcet, εστιακή υπερπλαστική, διάχυτη υπερπλαστική και μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα. Μπορεί επίσης να εμφανισθούν αμυλοείδωση και θρόμβωση της νεφρικής φλέβας^[13].

Καρδιακή νόσος.

Η προσβολή της καρδιάς στην νόσο του Αδαμαντιάδη-Behcet, είναι σπάνια. Μπορεί να

εμφανισθούν περικαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα, στεφανιαία νόσος, διαταραχές του συστήματος αγωγιμότητας, κοιλιική αρρυθμία, ενδοκαρδίτιδα, ανεπάρκεια βαλβίδων και ίνωση μυοκαρδίου^[14].

Έλκη γαστρεντερικού.

Έλκη στον τελικό ειλεό, στο τυφλό και στο ανιόν κόλον, έχουν αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς. Πρέπει πάντα να γίνεται διαφορική διάγνωση από τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, οι οποίες προκαλούν επίσης και έλκη στόματος τα οποία δεν διαφέρουν από τα έλκη της νόσου του Αδαμαντιάδη-Behcet.

Άλλες εκδηλώσεις.

Πυρετός, καταβολή και κακουχία. Προβλήματα με την λειτουργία της ουροδόχου κύστεως και του εντέρου μπορεί να εμφανισθούν και να οφείλονται σε προσβολή νευρολογική ή αγγειακή.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Δεν υπάρχουν διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα. Σαν αποτέλεσμα η διάγνωση στηρίζεται περισσότερο σε κλινικά δεδομένα. Στην έξαρση της νόσου, οι δείκτες φλεγμονής μπορεί να είναι αυξημένοι (ΤΚΕ, CRP, λευκά αιμοσφαίρια, α2 και γ σφαιρίνες). Ο ρευματοειδής παράγων και τα ANA είναι συνήθως αρνητικά. Οι ανοσοσφαιρίνες είναι συνήθως αυξημένες, ανοσοσυμπλέγματα και κρυσσφαιρίνες μπορεί να ανιχνευθούν.

Οι ασθενείς με νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet από την Ιαπωνία και την Ανατολική Μεσόγειο, εμφανίζουν 3-6 φορές μεγαλύτερη συχνότητα του HLA B5^[15], σε σχέση με τον φυσιολογικό πληθυσμό. Η παρουσία του συσχετίζεται με σοβαρότερη νόσο.

Διάφορα διαγνωστικά κριτήρια έχουν κατά καιρούς θεσπισθεί. Τα παλαιότερα κριτήρια του O'Duffy, απαιτούν την παρουσία αφθών στόματος συν τουλάχιστον δύο από τα κατωτέρω: έλκη γεννητικών οργάνων, υμενίτιδα, οπίσθια ραγοειδίτιδα, και θετικό Pathergy test, ή μνηνιγοεγκεφαλίτιδα, εφόσον αποκλεισθούν φλεγμονώδης νόσος του εντέρου ή άλλη αυτοάνοση νόσος^[15]. Νέα κριτήρια δημοσιεύθηκαν το 1990 από την Διεθνή ομάδα μελέτης για την νόσο του Αδαμαντιάδη-Behcet (International Study Group- ISG)^[16]. Τα κριτήρια αυτά φαίνεται να είναι πολύ ευαίσθητα και ειδικά (95% και 98% αντίστοιχα)^[17]. Απαιτούν την παρουσία, τουλάχιστον τρεις φορές τον χρόνο, αφθών στόματος, συν δύο από τα ακόλουθα και εφόσον αποκλεισθεί η παρουσία άλλης συστηματικής νόσου:

- Υποτροπιάζοντα έλκη γεννητικών οργάνων.
- Οφθαλμική βλάβη (συμπεριλαμβανομένων πρόσθιας και οπίσθιας ραγοειδίτιδας, κυττάρων στο υαλοειδές με την σχισμοειδή ρυχνία ή αγγείτιδα αμφιβληστροειδούς διαπι-

στωμένη από οφθαλμίατρο).

- Δερματικές βλάβες (συμπεριλαμβανομένων οζώδους ερυθήματος, ψευδοαγγείτιδα, βλατιδοφλυκταίνωδεις βλάβες, τύπου ακμής βλάβες).
- Θετικό Pathergy test (βλατίδα 2χιλ ή περισσότερο σε μέγεθος, η οποία εμφανίζεται 24-48 ώρες μετά από πλάγια είσοδο βελόνης 20-25 gauge στο δέρμα, σε βάθος 5mm).

Το σύνδρομο Reiter, ο ΣΕΛ, οι φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου και οι αγγείτιδες, μοιράζονται πολλά κοινά σημεία με την νόσο του Αδαμαντιάδη-Behcet. Ειδικότερα:

Α) Οι ασθενείς με σύνδρομο Reiter, εμφανίζουν παρόμοια αρθρική προσβολή, δερματικές βλάβες, έλκη στόματος και γεννητικών οργάνων, οφθαλμική προσβολή και προσβολή γαστρεντερικού. Όμως ουρηθρίτιδα, ιερολαγονίτιδα, συνδεσμοφύτα ΣΣ και ενθεσοπάθεια, B27 αντιγόνο, υπερκερατινοποίηση δέρματος, δεν παρατηρούνται στους ασθενείς με νόσο Αδαμαντιάδη- Behcet.

Β) Οι ασθενείς με ΣΕΛ εμφανίζουν αρθρίτιδα, δερματικές βλάβες, έλκη στόματος, νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις και οφθαλμικές εκδηλώσεις. Όμως οι ασθενείς με ΣΕΛ, είναι συχνότερα γυναίκες, εμφανίζουν συνήθως πολυαρθρίτιδα συμμετρική, φωτοευαισθησία και φαινόμενο Raynaud, έχουν αυτοαντισώματα θετικά (ANA-DNA-ENA), η νεφρική προσβολή είναι συχνότερη και σοβαρότερη, μπορεί δε να εμφανίσουν θρομβοπενία, λευκοπενία και αιμολυτική αναιμία.

Γ) Οι ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου εμφανίζουν, περιφερική αρθρίτιδα, έλκη στόματος, δερματικές βλάβες, οφθαλμικές εκδηλώσεις και γαστρεντερικές διαταραχές. Όμως δεν εμφανίζουν έλκη γεννητικών οργάνων, νευροψυχιατρικές διαταραχές, επιδιδυμίτιδα και αγγειακές διαταραχές, έχουν δε συχνότερα ιερολαγονίτιδα, προσβολή ΣΣ τύπου αγκυλωτικής και B27 θετικό.

Δ) Οι ασθενείς με αγγείτιδα εμφανίζουν έλκη στόματος, δερματικές βλάβες, αρθρίτιδα, οφθαλμική προσβολή, νευρολογικές εκδηλώσεις και προσβολή γαστρεντερικού. Δεν εμφανίζουν έλκη γεννητικών οργάνων, η προσβολή του οφθαλμού είναι σπάνια και λιγότερο σοβαρή, ενώ η προσβολή του νεφρού είναι συχνότερη και σοβαρότερη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Multu, S, Scully, C. The person behind the eponym: Hulusi Behcet (1889-1948). J. Oral Pathol. Med. 1994;23:289.
2. Sakane, T, Takeno, M, Suzuki et al. Behcet's disease. N Engl J Med 1999; 341:1284
3. Kaklamani, VG, Vaiopoulos, G, Markomichelakis et al. Recurrent epididymo-orchitis in patients with Behcet's disease. J Urol 2000;163:487.
4. Matsuo, T, Itami, M, Nakagawa et al. The incidence and pathology of conjunctival ulceration in Behcet's syndrome. Br J Ophthalmol 2002;86:140
5. Akman-Demir, G, Serdaroglu, P, Tasci et al. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet's Study Group. Brain 1999;122 (Pt 11) :2171.
6. Serdaroglu, P. Behcet's disease and the nervous

- system. J Neurol 1998;245:197.
7. Farah, S, Al-Shubaili, A, Hussein, JM, et al. Behcet's syndrome: A report of 41 patients with an emphasis on neurologic manifestations. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64:382.
 8. Kidd, D, Steuer, A, Denman, AM et al. Neurological complications in Behcet's syndrome. Brain 1999; 122(Pt 11):2183.
 9. Koc, Y, Gullu, I, Akpek, G, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. J Rheumatol 1992; 19:402.
 10. Erkan, F. Pulmonary involvement in Behcet disease. Curr Opin Pulm Med 1999;5:314.
 11. Kim, HA, Choi, KW, Song, YW, et al. Arthropathy in Behcet's disease. Scand J Rheumatol 1997; 26:125.
 12. Benekli, M, Haznedaroglu, IC, Erden, Y. Glomerular involvement in Behcet's disease. Nephro Dial Transplant 1998; 13:1351.
 13. Kaklamani, VG, Nikolopoulou, N, Sotsiou, F, et al. Renal involvement in Adamantiades-Behcet's disease. Case report and review of the literature. Clin Exp Rheumatol 2001; 19:555.
 14. Huong, DL, Wechsler, B, Papo, T, et al. Endomyocardial fibrosis in Behcet's disease. Ann Rheum Dis 1997; 56:205.
 15. O'Duffy, JD. Suggested criteria for diagnosis of Behcet's disease (abstract). J Rheumatol 1974; 1(suppl 1) :18.
 16. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. Lancet 1990;335:1078.
 17. Ferraz, MB, Walter, SD, Heymann, R, et al. Sensitivity and specificity of different diagnostic criteria for Behcet's disease according to the latent class approach. Br J Rheumatol 1995; 34:932.



ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕCΗΕΤ: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Π.Π. Σφηκάκης

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας, Α΄Προπ. Παθολογική Κλινική Παν/μίου Αθηνών, Λαϊκό Νοσοκομείο

Η νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet (ΑΒ) είναι χρόνια, υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδης νόσος που κατατάσσεται στις συστηματικές αγγειίτιδες. Χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα στοματικά έλκη, έλκη γεννητικών οργάνων, αρθρίτιδα/αρθραλγία, δερματικές βλάβες και οφθαλμική προσβολή (ραγοειδίτιδα, αγγειίτιδα). Σε αρκετούς ασθενείς προσβάλλεται και το γαστρεντερικό σύστημα (εικόνα φλεγμονώδους νόσου του εντέρου), τα μεγάλα αγγεία (θρομβοφλεβίτιδα), ενώ σε ορισμένους συνυπάρχει σοβαρή προσβολή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος^[1,2,3]. Ως γνωστό, η νόσος έχει ιδιαίτερη γεωγραφική κατανομή και η Ελλάδα συμπεριλαμβάνεται στις χώρες με την υψηλότερη επίπτωση νόσου ΑΒ, παγκοσμίως.

Λόγω της φύσεως της νόσου η θεραπεία είναι απολύτως εξατομικευμένη. Ετσι, την επιτυχή θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών πρέπει πάντα να εκτιμώνται τα εξής: α) η νόσος δυνατόν να παρουσιάζει αυτόματες εξάρσεις, αλλά και αυτόματες υφέσεις, β) τόσο ο ρυθμός, όσο και η ένταση των υποτροπών, αλλά και η επούλωση των βλαβών, διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των ασθενών, και γ) παρα την 'κλινικά' διαλείπουσα φλεγμονώδη πορεία, η νόσος 'σταθεροποιείται' σε ορισμένους ασθενείς και μετατρέπεται σε χρόνια σε κάποιο όργανο (π. χ. οφθαλμοί). Συνεπώς, ο στόχος της αντιμετώπισης πρέπει να είναι η άμεση έναρξη θεραπείας, ώστε να αποφευχθούν οι υποτροπές και η εγκατάσταση μόνιμων βλαβών σε ζωτικά όργανα. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι περίπου 80% των ασθενών με οφθαλμική προσβολή, εάν μείνουν χωρίς θεραπεία, καταλήγουν σε τύφλωση μέσα σε 3.6 έτη^[1,2,3].

Αν και δεν υπάρχει οριστική θεραπεία της νόσου, στην πλειοψηφία των ασθενών οι κλινικές εκδηλώσεις υφίστανται με ανοσοκατασταλτική αγωγή με εξαίρεση την οφθαλμική προσβολή που είναι και η σοβαρότερη επιπλοκή από πλευράς νοσηρότητας^[4]. Ακόμη και σήμερα ωστόσο, η θεραπεία παραμένει ουσιαστικά συμπτωματική και η επιλογή των συγκεκριμένων φαρμάκων είναι εμπειρική^[4,5,6]. Λεπτομερής περιγραφή και ανάλυση των διαφόρων θεραπευτικών στρατηγικών που δυνατόν να χρησιμοποιηθούν δημοσιεύτηκε πρόσφατα ^[4]. Σε γενικές γραμμές, και παρά την έλλειψη μεγάλων και καλά σχεδιασμένων μελετών, φαίνεται ότι η κολιχικίνη^[7], και η θαλιδομίδη^[8] είναι αποτελεσματικά φάρμακα για τις εκδηλώ-

σεις από τους βλενογόνους και το δέρμα. Συνδυασμοί κορτικοστεροειδών και διαφόρων, μη-ειδικών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, όπως η αζαθειοπρίνη^[9], μεθοτρεξάτη^[4], κυκλοσπορίνη-A^[10,11], tacrolimus^[12], χλωραμβουκίλη ή κυκλοφωσφαμίδη^[4,11], χρησιμοποιούνται όταν απειλούνται ζωτικά όργανα. Η ιντερφερόνη-α είναι επίσης αποτελεσματική για την θεραπεία των βλενογονοδερματικών εκδηλώσεων^[13], και ενδεχομένως για την θεραπεία της οφθαλμικής προσβολής^[14,15]. Ωστόσο, τονίζεται ότι κανένα από τα ανωτέρω φάρμακα ή συνδυασμούς δεν έχει αποδειχθεί να υπερéχει μεταξύ των áλλων.

Εως πρόσφατα, στους ασθενείς μας με σοβαρή προσβολή οφθαλμών, εντέρου ή ΚΝΣ, χρησιμοποιείτο συνδυασμός κορτικοστεροειδών (πρεδνιζόνη, 0.25 mg/Kgr, ημερησίως), κυκλοσπορίνης (5 mg/Kgr, ημερησίως), και αζαθειοπρίνης (3 mg/Kgr, ημερησίως), τόσο σε αρχική προσβολή, όσο και στις υποτροπές, ενώ ο ίδιος συνδυασμός χρησιμοποιείτο σε μικρότερες δόσεις σαν θεραπεία συντηρήσεως. Στους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά ή δεν ανταποκρίνονται καθόλου, χρησιμοποιείται επιπρόσθετα (όχι πάντοτε επιτυχώς) και κυκλοφωσφαμίδη. Εν τούτοις, παρά την χορήγηση των παραπάνω συνδυασμών, ορισμένοι ασθενείς π.χ. με ανθεκτική οφθαλμική προσβολή καταλήγουν σε τύφλωση.

Τον τελευταίο χρόνο δοκιμάζεται η δυνατότητα θεραπευτικής αντιμετώπισης σοβαρών περιπτώσεων νόσου ΑΒ με διακοπή/τροποποίηση των δράσεων του TNF χρησιμοποιώντας κατάλληλους βιολογικούς παράγοντες. Η οξεία χορήγηση αντι-TNF αντισώματος οδήγησε σε άμεση και πλήρη ύφεση σοβαρών και ανθεκτικών σε συμβατική θεραπεία ελκών δέρματος και βλενογόνων^[16,17], εντερικής προσβολής^[18,19], αλλήλ και πανραγοειδίτιδος^[20]. Επίσης, σε ελεγχόμενη μελέτη Τούρκων ερευνητών, που δεν έχει δημοσιευθεί προς το παρόν, η χορήγηση διαλυτών υποδοχέων TNF επί ένα μήνα είχε ευεργετικά αποτελέσματα στις βλενογονοδερματικές εκδηλώσεις^[6]. Συνοδικά φαίνεται ότι η αντι-TNF θεραπεία αποτελεί μία νέα, αποτελεσματική προσέγγιση για τους ασθενείς με ΑΒ. Τρεις, τουλάχιστον, προοπτικές μελέτες που εξελίσσονται πρόκειται να απαντήσουν το ερώτημα κατά πόσον αυτή η προσέγγιση είναι αποτελεσματικότερη των ήδη χρησιμοποιούμενων^[6].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behcet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:197-217.
2. Yazici H et al. Behcet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:53-57.
3. Yazici H et al. Behcet's syndrome. The Cerrahpasa experience. Members of the Behcet's syndrome research centre. *Adv Exp Med Biol* 1999;455:135-140.
4. Kaklamani VG, Kaklamanis PG. Treatment of Behcet's disease: an update. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 299-312.
5. Yazici H. Behcet's syndrome: Where do we stand? *Am J Med* 2002;112:75-6
6. Sfikakis PP. Behcet's disease: a new target for anti-tumor necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: (suppl 2): 51-53.
7. Yardacul S, Mat C, Tuzun Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum*

- 2001;44:2686-92
8. Hamaryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet's syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:443-50
9. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:281-5
10. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *Lancet* 1989;1(8647):1093-6.
11. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, et al. Low dose cyclosporin-A versus pulsed cyclophosphamide Behcet's syndrome: a single-masked trial. *Br J Ophthalmol* 1992;76:241-3.
12. Ishioka M, Ohno S, Nakamura S, et al. FK506 treatment of noninfectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 1994;118: 723-9.
13. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet's disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002;138:467-71.
14. Kotter I, Eckstein AK, Stubiger N, Zierhut M. Treatment of ocular symptoms of Behcet's disease with Interferon alfa-2a: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 1998;82:488-94.
15. Wechsler B, Bodaghi B, Huong DL, et al. Efficacy of Interferon alfa-2a in severe and refractory uveitis associated with Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2000;8:293-301.
16. Robertson LP, Hickling P. Treatment of recalcitrant orogenital ulceration of Behcet's syndrome with Infliximab. *Rheumatology* 2001; 40: 473-4.
17. Rosenbaum M, Rosner I, Portnoy E. Remission of Behcet's syndrome with TNFa blocking treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; 61, 283-4.
18. Hassard PV, Binder SW, Nelson V, Vasiliauskas EA. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for gastrointestinal Behcet's disease: a case report. *Gastroenterology* 2001; 120: 995-9.
19. Travis SP, Czajkowski M, McGovern DP, Watson RG, Bell AL. Treatment of intestinal Behcet's syndrome with chimeric tumor necrosis factor alpha antibody. *Gut* 2001; 49: 725-8.
20. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001; 358:295-6.25.



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΥΧΕΝΑΛΓΙΑ

Δρ Σπύρος Ασλανίδης

Αναπληρωτής Διευθυντής ΕΣΥ, Β'ΠΠ Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Η αυχενάλγία είναι εξαιρετικά συχνό ιατρικό πρόβλημα, καθώς πόνος στον αυχένα αναφέρεται στο 13% περίπου του πληθυσμού των ενηλίκων, ενώ περίπου 50% του ενήλικου πληθυσμού αναφέρουν ιστορικό αυχενάλγίας με συνοδούς διαταραχές λειτουργικότητας^[1]. Είναι συχνότερη στην ηλικία των 50 ετών και συχνότερη στις γυναίκες. Η κλινική πορεία της αυχενάλγίας είναι απρόβλεπτη και μπορεί να προκαλέσει έντονη αναπηρία⁽²⁾, ενώ θεραπευτική αντιμετώπισή της με διάφορες τεχνικές χειρισμών της σπονδυλικής στήλης αναφέρεται ακόμη από την εποχή του Ιπποκράτη και αργότερα του Γαληνού^[1]. Παρόλο που το ιστορικό και η διαγνωστική εκτίμηση μπορεί να υποδηλώνουν την αιτία της αυχενάλγίας, στις περισσότερες περιπτώσεις η παθολογοανατομική εξεργασία δεν είναι ξεκάθαρη και έτσι χαρακτηρίζεται «μη ειδική» αυχενάλγία^[2].

Η κλινική προσέγγιση στους ασθενείς με οσφυαλγία έχει στόχο να προσδιορίσει την προέλευση των συμπτωμάτων, την έκταση της βλάβης και την ανάγκη συντηρητικής αντιμετώπισης ή χειρουργικής παρέμβασης. Εάν το ιστορικό και η ρευματολογική – νευρολογική εκτίμηση υποδηλώνει την ύπαρξη βλάβης, τότε είναι απαραίτητες παρακλινικές δοκιμασίες και, ειδικότερα, νευροφυσιολογικές και νευροαπεικονιστικές μέθοδοι διερεύνησης για τον ακριβή διαγνωστικό προσδιορισμό του προβλήματος.

Τα αυχενικά προβλήματα διακρίνονται σε δύο μεγάλες ομάδες: αυτά που οφείλονται κυρίως στις αρθρώσεις και τους συναφείς συνδέσμους και μύες του αυχένα και αυτά που αφορούν τις αυχενικές ρίζες ή τον νωτιαίο μυελό^[3]. Αίτια που μπορεί να προκαλούν τα παραπάνω προβλήματα είναι^[3,4]:

- Κάκωση (αντιτυπίας) ή εκφύλιση που αφορά αρθρώσεις, μύες και συνδέσμους (αυχενική σπονδύλωση)
- Φλεγμονώδες νόσημα (ρευματοειδής αρθρίτιδα, αγκυλωτική σπονδυλίτιδα, ρευματική πολυμυαλγία)
- Λοίμωξη (δισκίτιδα, επισκληρίδιο απόστημα, μηνιγγίτιδα)
- Διήθηση (μεταστατικό καρκίνωμα, οστεοειδές οστέωμα, όγκοι νωτιαίου μυελού, πολλαπλούν μυέλωμα)



Εικόνα 1. Διακαρθροπάθεια αυχένος με πρόσθια και οπίσθια οστεόφυτα



Εικόνα 2. Στένωση νευρικών τρημάτων από οστεόφυτα (βέλη)



Εικόνα 3. Πίεση του νωτιαίου μυελού από δισκοκήλη^[11]

Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού και η πλήρης κλινική εξέταση συνήθως είναι επαρκείς ώστε να προσδιοριστεί το αίτιο της αυχενάλγίας, η διευκρίνιση όμως συνήθως απαιτεί και παρακλινική διερεύνηση με απεικονιστικές μεθόδους, νευροφυσιολογική μελέτη, αιματολογικό – βιοχημικό έλεγχο και δοκιμασίες αναπαραγωγής του πόνου.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Οι απεικονιστικές μέθοδοι περιλαμβάνουν τις απλές ακτινογραφίες, την αξονική και την μαγνητική τομογραφία, τα σπινθηρογραφήματα με ραδιοϊσότοπα και τη μυελογραφία. Θα πρέπει βέβαια να τονισθεί εδώ ότι στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν υπάρχει ένδειξη διενέργειας καμίας απεικονιστικής εξέτασης^[5].

Απλές ακτινογραφίες

Η απλές ακτινογραφίες «ρουτίνας» της ΑΜΣΣ περιλαμβάνουν: (1) προσθιοπίσθια λήψη άτλαντα και άξονα μέσω ανοικτού στόματος, (2) προσθιοπίσθια λήψη των κατώτερων αυχενικών σπονδύλων, (3) πλάγιες λήψεις σε κάμψη, ουδέτερη θέση και έκταση και (4) αριστερή και δεξιά λοξή θέση. Για την εξέταση βέβαια των ακτινογραφιών απαιτείται και κλινική συνεκτίμηση, καθώς σαφή ακτινολογικά ευρήματα μπορεί να συνοδεύονται από ελάχιστα ενοχλήματα και το αντίθετο^[6].

Οι ακτινογραφίες πρέπει αρχικά να εξετάζονται για κατάγματα και υπεξαρθρήματα - όπου υπάρχει σχετικό ιστορικό - και να ελέγχονται για εικόνα αστάθειας, με σύγκριση των λήψεων σε κάμψη και έκταση. Ειδικότερα πρέπει να αναζητείται τυχόν αστάθεια της ατλαντοαξονικής άρθρωσης, που συμβαίνει σχεδόν αποκλειστικά στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά μπορεί να συμβεί και σε άλλες καταστάσεις που προσβάλλουν τον οδόντα ή τους συνδέσμους της ατλαντοαξονικής άρθρωσης και η οποία ελέγχεται με σύγκριση της απόστασης μεταξύ οδόντος και προσθίου τόξου του άτλαντα σε κάμψη και έκταση. Με τις απλές ακτινογραφίες επίσης μπορεί να αποκλεισθούν πρωτοπαθή νοσήματα των οστών όπως η νόσος Paget, σκληρυντικές διηθήσεις από κακοήθειες και οστεομυελίτιδα ή δισκίτιδα. Οι οστικές δομές πρέπει να ελέγχονται για οστεοπόρωση, ή συγγενείς ανωμαλίες όπως οι συντήξεις των σπονδύλων, ενώ οι αρθρώσεις μπορεί να εμφανίζουν οστεόφυτα, ή και διαβρώσεις στις φλεγμονώδεις αρθροπάθειες. Η αυχενική δισκαρθροπάθεια με συνοδά οστεόφυτα (εικ. 1) συχνά μπορεί να είναι ασυμπτωματική, ιδίως μετά την ηλικία των 50, ενώ στις ηλξές λήψεις μπορεί να παρατηρηθεί στένωση των τρημάτων από προσβάλλοντα οστεόφυτα (εικ.2). Έτσι, η ερμηνεία των ευρημάτων αυχενικής σπονδύλωσης, που είναι ακτινολογική διάγνωση, σε ασθενή με αυχενικό πόνο, θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή, καθώς είναι από γνωστό από μακρού ότι τα ευρήματα αυτά δεν συσχετίζονται με την ένταση των ενοχλημάτων¹⁷. Επασβεστώσεις των συνδέσμων μπορεί να απαντώνται σε αγκυλωτική σπονδυλίτιδα (όπου βέβαια απαντώνται και συνδεσμοφύτα), εκφύλιση, τραυματισμό ή διάχυτη αγκυλωτική υπερόστωση. Η αστάθεια, που διαπιστώνεται στις πλάγιες λήψεις κάμψης - έκτασης, τέλος, μπορεί να οφείλεται σε αθλητική κάκωση, συχνότερα όμως απαντάται λόγω χαλαρότητας των συνδέσμων σε αγύμναστα άτομα.

Μαγνητική και αξονική τομογραφία

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) συνδυάζει τις μεγαλύτερες δυνατότητες των τεχνικών αυτών και μπορεί να απεικονίζει σπονδύλους, μεσοσπονδύλιους δίσκους, τον επισκληρίδιο χώρο, νευρικά στοιχεία, αγγεία και παρασπονδυλικά στοιχεία, χωρίς τη χρήση σκιαστικών μέσων. Οι ασθενείς που εξετάζονται με MRI αυχένος πρέπει να υποβάλλονται τουλάχιστον σε δύο ακολουθίες σημάτων, συνδυασμό T1 και T2 ακολουθίας¹⁸. Οι οβελιαίες εικόνες συμπληρώνονται με αξονικές τομές στο επίπεδο όπου κλινικά εντοπίζεται το ενδιαφέρον. Η MRI θεωρείται μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση πιθανής αυχενικής ριζοπάθειας, στένωσης του σπονδυλικού σωλήνα, συγγενών ανωμαλιών, συριγγομυελίας και πρώιμης εκφύλισης του δίσκου¹⁹ και εμφανίζει εξαιρετικά υψηλή ευαισθησία και εξειδίκευση ως προς την ανίχνευση κήλης μεσοσπονδύλιου δίσκου¹⁰ (εικ. 3). Η MRI είναι επίσης ιδιαίτερα χρήσιμη στην απεικόνιση εμφράκτων, απομυελίνωσης ή ενδομυελικών όγκων.

Η συμβολή της MRI στη διερεύνηση της αυχενικής μηχανικής αιτιολογίας δεν έχει επαρκώς εκτιμηθεί, καθώς το ένα πέμπτο των ασυμπτωματικών ασθενών έχουν παθολογικά

ευρήματα στην MRI, ενώ το 60% των ηλικιωμένων ασθενών παρουσιάζουν παθολογική απεικόνιση των μεσοσπονδύλιων δίσκων^{10,11}. Στις κακώσεις αντιτυπίας (whiplash injuries) απεικονίζονται ενδοδισκικές βλάβες στον πρόσθιο ινώδη δακτύλιο, που αντιστοιχούν στα παθολογοανατομικά ευρήματα ασθενών που πεθαίνουν από τροχαία ατυχήματα, δεν έχει όμως διευκρινισθεί αν αποτελούν αιτία αυχενικού πόνου^{14,10}, καθώς λεπτομερείς μελέτες έχουν δείξει ότι τα μαλακά μόρια των αποφυσιακών αρθρώσεων δεν απεικονίζονται ικανοποιητικά, ώστε να αντλούνται πληροφορίες με κλινική χρησιμότητα. Η MRI πρέπει να εφαρμόζεται όταν υπάρχει υπόνοια ενδομυελικής παθολογικής εξεργασίας ή νευρολογικής διαταραχής και δεν πρέπει να αποτελεί εξέταση ρουτίνας σε ασθενείς με κλινικό ιστορικό ανεπίπλεκτης μηχανικής αυχενικής.

Η αξονική τομογραφία (CT) είναι ισοδύναμη με την MRI στην απεικόνιση εξωμυελικών όγκων και τραυμάτων¹², με πλεονέκτημα όταν οι ασθενείς δεν είναι σε σταθερή κατάσταση ή σε ύπαρξη υποστηρικτικών συσκευών, όπως του βηματοδότη, που καθιστούν αδύνατη τη χρήση MRI. Η CT έχει ιδιαίτερη αξία στην απεικόνιση και εκτίμηση των οστικών δομών που βρίσκονται σε συνάφεια με νεύρα, όπως τα νευρικά τμήματα. Η διακριτική ικανότητα επαυξάνεται με τη χρήση σκιαστικού (αξονική μυελογραφία), που επιτρέπει την άμεση απεικόνιση των νευρικών ριζών, των ελιύτρων και του ωτιαίου μυελού. Η συμβολή της CT στην εκτίμηση μαλακών μορίων είναι περιορισμένη και θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο όταν διερευνάται πιθανή πίεση του μυελού, πίεση νευρικής ρίζας ή αυχενική μυελοπάθεια¹⁰. Έτσι, στη διερεύνηση αυχενικού πόνου χωρίς νευρολογικά συμπτώματα ή σημεία και χωρίς κλινική ή ακτινολογική ένδειξη μη μηχανικής βλάβης ο ρόλος της CT είναι μάλλον μικρός και πρέπει να εφαρμόζεται μόνο όταν χρειάζεται περαιτέρω διευκρίνιση κάποιο εύρημα απλής ακτινογραφίας ή όταν πιθανολογείται πίεση νεύρου.

Σπινθηρογράφημα με ισότοπα

Λόγω της μεγάλης τους ευαισθησίας, τα σπινθηρογραφήματα με ραδιοϊσότοπα χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση οστικών βλαβών, όπως σε φλεγμονώδεις αρθροπάθειες, λοιμώξεις, μεταβολικά νοσήματα ή μεταστάσεις όγκων (πνευμόνων, μαστού, προστάτη, θυρεοειδούς, νεφρών), ενώ δεν ανιχνεύουν λυτικές βλάβες, όπως π.χ. ποληλαπλούν μυέλωμα. Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο είναι το σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό μεθυληνοδιφωσφονικό τεχνίτιο (^{99m}Tc MDP). Πολλές φορές είναι χρήσιμη η εξέταση τριών φάσεων, ενώ τα σημεία αυξημένης πρόσληψης πρέπει να διερευνώνται περαιτέρω με ακτινογραφίες ή τομογραφίες.

Μυελογραφία

Με την έγχυση σκιαστικού στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) ελέγχεται το περίγραμμα του

υπαρακνοειδούς χώρου και ειδικότερα ο νωτιαίος μυελός και οι νευρικές ρίζες. Όλες οι βλάβες που ανιχνεύονται με τη μυελογραφία δίνουν νευρολογικά συμπτώματα και σημεία και σπάνια έως ποτέ απλή αυχεναλγία.

ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Η νευροφυσιολογική μελέτη χρησιμοποιείται για τη διάκριση κινητικής και αισθητικής δυσλειτουργίας των περιφερικών νευρών. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση μεταξύ βλαβών στην περιφέρεια και βλαβών στις νευρικές ρίζες όταν συνδυαστούν ηλεκτρομυογράφημα, μελέτη νευρικής αγωγιμότητας και σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά^[13]. Το ΗΜΓ και η νευρική αγωγιμότητα χρησιμεύουν τέλως για τη διάκριση φυσιολογικών καταστάσεων από διάχυτη πολλαπλή νευροπάθεια, περιφερική πίεση («παγίδευση») νευρών, μυοπάθειες, διαταραχές της νευρομυϊκής σύναψης (μυασθένεια) και νόσο των προσθίων κεράτων^[9]

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΣ-ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο αιματολογικός-βιοχημικός έλεγχος σπάνια βοηθάει στη εκτίμηση μηχανικής αιτιολογίας πόνου στον αυχένα. Όταν υπάρχει υπόνοια ύπαρξης λοίμωξης ή όγκου μπορεί να υποβοηθήσει τη διάγνωση ο αριθμός των λευκών, η ΤΚΕ, η CRP και η αλκαλική φωσφατάση. Εξέταση του ΕΝΥ πρέπει να γίνεται όταν υπάρχει υπόνοια λοίμωξης (μηνιγγίτιδα) ή υπαρακνοειδούς αιμορραγίας.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ / ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

Όταν στις μορφολογικές απεικονίσεις δεν υπάρχει εύρημα που να συσχετίζεται αξιόπιστα με μηχανικό αυχενικό πόνο, σε μερικές περιπτώσεις κρίνεται απαραίτητο η διαγνωστική διαδικασία να κατευθύνεται στον ίδιο τον πόνο, ώστε να ταυτοποιηθεί η προέλευσή του. Χρησιμοποιείται η αυχενική δισκογραφία, με έγχυση σκιαστικού στον δίσκο με επακόλουθο την αναπαραγωγή του πόνου, τα αποτελέσματά της μεθόδου αυτής όμως δεν θεωρούνται πολύ αξιόπιστα^[14].

Η διήθηση των αποφυσιακών αρθρώσεων είναι η πιο συνηθισμένη δοκιμασία αναστολής, με τη λογική ότι αναισθητοποίηση της υπεύθυνης περιοχής θα ανακουφίσει από τα συμπτώματα. Μελέτες με αυτές τις τεχνικές έχουν δείξει επίπτωση 54% του πόνου που εξορμάται από αποφυσιακές αρθρώσεις στις περιπτώσεις κακώσεων από αντιστομία (τροχαία ατυχήματα)^[15], ούτε όμως και αυτή η προσπέλαση θεωρείται ικανοποιητική, καθώς δεν προσδιορίζει τους ασθενείς με πόνο που εξορμάται από περισσότερα του ενός ανατομικά στοιχεία ή περιοχές^[9,13].

Το ιστορικό και η κλινική ρευματολογική / νευρολογική εξέταση παραμένουν οι πρωταρχικές και πλέον αξιόπιστες μέθοδοι διερεύνησης του αυχενικού πόνου, καθώς θα αποκλείσει

κλινικές καταστάσεις εκτός αυχένος που προκαλούν ενοχλήματα που προβάλλονται σε αυτή την περιοχή. Η εφαρμογή και των πλέον εξελιγμένων παρακλινικών μεθόδων διερεύνησης δεν αποκαλύπτει την αιτία του πόνου στον αυχένα σε σημαντικό αριθμό πασχόντων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Posner J, Glew C. Neck pain. *Ann Intern Med* 2002; 136:758-9.
2. Hoving JL, Koes BW, de Vet HCW, et al. Manual therapy, physical therapy, or continued care by a general practitioner for patients with neck pain. *Ann Intern Med* 2002; 136:713-22
3. Tsang I. Pain in the neck. *CMAJ* 2001; 164(8): 1182-7
4. Barry M, Jenner JR. Pain in neck, shoulder and arm. *BMJ* 1995; 310:183-6
5. Bogduk N. The neck. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999;13(2):261-85
6. Gore DR. Roentgenographic findings in the cervical spine in asymptomatic persons: a ten-year follow-up. *Spine* 2001; 26(22):2463-6
7. Friedenber ZB, Miller WT. Degenerative disc disease of the cervical spine: a comparative study of symptomatic and asymptomatic patients. *J Bone Jnt Surg (Am)* 1963; 45A:1171-8
8. Murayama S, Numaguchi Y, Robinson AE. The diagnosis of herniated intervertebral discs with MR imaging: a comparison of gradient-refocused-echo and spin-echo pulse sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11: 17-22
9. Nakano KK. Neck pain. In Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge CB, Eds. *Kelley's textbook of Rheumatology*, WB Saunders Co, Philadelphia 2001, pp 457-74
10. Barnsley L. Neck pain. In Klippel JH, Dieppe PA, Eds. *Rheumatology* Mosby, London, 1998, pp 4.4.1-12
11. Bentley PI, Grigor CJ, McNally JD, et al. Degenerative cervical disc disease causing cord compression in adults under 50. *BMJ* 2001; 322:414-5
12. Nussbaum ES, Sebring LA, Wolf AL, et al. Myelographic and enhanced computed tomographic appearance of acute traumatic spinal cord avulsion. *Neurosurgery*. 1992;30(1):43-8
13. Chiappa KH. Evoked potentials in clinical medicine, 2nd ed, Raven Press, New York 1990
14. Bogduk N, Aprill C. On the nature of neck pain, discography and cervical zygapophysial joint blocks. *Pain* 1993; 54:213-7
15. Barnsley L, Lord SM, Wallis BJ, et al. The prevalence of chronic cervical zygapophysial joint pain after whiplash. *Spine* 1995; 20:20-6



THE ASSESSMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN CLINICAL TRIALS: «REMISSION VS RESPONSE» CRITERIA

Piet L.C.M. van Riel

*Professor of Rheumatology
University Medical Center Nijmegen
The Netherlands*

.....

In the past years the approach to the treatment of Rheumatoid Arthritis (RA) has changed dramatically. While earlier there was a policy of restraint when treating patients with RA with second-line agents, nowadays patients are not only treated as early as possible after the diagnosis has been made but the strategy itself has also changed. Second-line agents are often given in combination, corticosteroids are frequently given as bridge therapies or as additional treatment. Promising are the results of the anticytokine therapies like the TNF α blocking agents. The principle aim of these strategies is to decrease the disease activity as soon as possible and through this to prevent structural damage. Mandatory for this approach is to monitor the disease process of the patients as accurately as possible. As disease activity is the target of our second-line treatments we should measure it on a regular base. Although less frequently, next to this the consequences of disease activity like functional capacity, structural damage or more patient oriented measurements should be assessed as well.

Due to the heterogeneous presentation of RA disease activity can not be measured with one single variable. This was reason to develop a combined index, the Disease Activity Score (DAS) which includes the number of swollen and tender joints, an acute phase response and a general health measure. In combination with criteria for change in disease activity individual improvement criteria have been developed: the EULAR response criteria which are extensively validated. Although it is important in clinical trials to assess change in disease activity this should not be the only outcome measurement with this respect. The ultimate goal of our treatments is to suppress disease activity to the lowest possible level. With the DAS the activity of the disease can be described from no disease activity at all (remission) upto very active disease and could therefore be a usefull additional endpoint. Cut off points on the DAS have been validated which represent moderate, low or no disease activity. The number of patients fulfilling these criteria at different time points can be assessed and compared between different treatments. In addition the mean DAS over a certain period or the Area under the curve can be calculated and compared.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. www.das-score.nl
2. Gestel van AM, Anderson JJ, Riel van PLCM, Boers M, Haagsma CJ, Rich B, Wells G, Lange MLM, Felson DT. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. *J Rheumatol* 1999; 26:705-711
3. Gestel van AM, Riel van PLCM. Improvement criteria-clinical and statistical significance: comment on the article by Pincus and Stein. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1658-1660
4. Riel van PLCM, Gestel van AM. Area under the curve for the American College of Rheumatology improvement criteria: a valid addition to existing criteria in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1719-1722



THE MANAGEMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Gabriel S. Panayi, ScD, MD, FRCP

*Arthritis Research Campaign Professor of Rheumatology
Department of Rheumatology Guy's, King's and St Thomas' School of Medicine
King's College London - Guy's Hospital - London SE1 9RT*

Rheumatoid arthritis (RA) is the commonest human autoimmune disease. It is a serious disease. It imposes severe socio-economic and medical burdens on patients. These burdens are the consequence of immune-mediated inflammation in joints and in extra-articular sites. A particularly severe extra-articular problem is that of vascular disease. This is the major determinant of the increased mortality in RA. As we have demonstrated, RA is less severe in Greece than it is in the UK. This applies both to the joint disease itself as well as to extra-articular features such as nodules, vasculitis and secondary Sjogren's syndrome. However, it is not known whether there is increased vascular pathology and mortality in Greek patients with RA.

The Rheumatoid Arthritis Centre @ GSTT

Such a common and serious disease demands a serious and goal directed approach to its management. At Guy's and St Thomas' Hospital, I and Dr Bruce Kirkham, in collaboration with our other rheumatology colleagues, have set up a Rheumatoid Arthritis Centre dedicated to the management solely of patients with RA. The RA Centre has clearly defined treatment goals:

1. The achievement of disease remission, defined as a Disease Activity Score (DAS) equal to or less than 2.2
2. The identification and management of risk factors for cardiovascular disease
3. No further requirement for analgesics including COX-2 inhibitors or NSAIDs
4. Return to work
5. Improvement in the quality of life, defined by several validated instruments, to as near normality as possible

Of course, these aims are more likely to be achieved in patients with early disease rather than in those with chronic disease and widespread and severe joint destruction. Nevertheless, even in those patients it is possible to significantly reduce pain and fatigue and to improve their quality of life. Only time will tell whether this holistic approach will

prevent or reduce the need for joint replacements and increase the likelihood of remaining in gainful employment. This applies to the vascular outcome although the recent demonstration of a halving of cardiovascular mortality in patients taking methotrexate suggests that may also be an achievable goal.

The RA Centre, in common with all other well-organised Rheumatology Departments, is run on a multidisciplinary basis. We are fortunate that our orthopaedic surgeons not only specialise in anatomical regions but some are specialist RA surgeons. There is always a nurse specialist in attendance at the Centre.

Evidence based management

All management decisions are evidence-based and are applied by all the consultants by agreement. In addition to discussion of individual patients during the clinic itself, there is a meeting of all the participating doctors, including the trainees, nursing staff and others at the end of clinic when all the patients are briefly presented and management debated. These procedures ensure not only uniformity of management but management of the highest standard and most recent knowledge.

The basis of management

The management of patients is determined by our pre-defined goals (see above). These goals are achieved by the application of standard measuring instruments such as the DAS, the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and SF-36, and appropriate laboratory tests such as the erythrocyte sedimentation rate and lipid levels, amongst others. These standardised measurements not only allow meaningful comparison of disease management of patients being seen by different doctors but also involve the patients themselves in monitoring their disease. This is a very important aspect of integrating patients into their management – to take control of their disease. As part of this effort we are developing a programme of graded aerobic exercises for patients to undertake as a group activity in their local health centres or gymnasium.

Common treatment and monitoring protocols

We have developed common treatment protocols in several areas and others are being developed. These included:

1. The use of monotherapy
2. The introduction of combination therapy
3. The use of biologics and the registering and follow-up of patients on the British Society of Rheumatology Biologics Register

4. Common protocols for the monitoring of drug toxicity
5. Protocols for the prevention of vascular disease based on the guidelines of the British Cardiac Society.

Teaching and research

The RA Centre has proved an invaluable method by which to deliver high quality teaching to trainees in Rheumatology as well as allied health professionals such as nurses. We are hoping, provided the funding can be found, to integrate patient education into the work of the Centre. The nurse practitioner already undertakes a teaching function in terms of drugs and their monitoring but a dedicated person who has formal teaching skills would be a most welcome additional resource.

The research potential of the Centre is self-evident. Two areas of immediate application are drug trials and genetic research. The Centre lends itself to audit, one form of research, so that we shall be able to judge whether we are keeping to our treatment goals and that any local, national or international guidelines validated for the management of patients with RA are being used correctly.

Summary and conclusion

The institution of the Rheumatoid Arthritis Centre has been for me the most exciting treatment innovation with which I have been associated. Research only acquires value when it is applied effectively to the treatment of patients. I would urge you to institute such Centres in your institutions.



Η ΑΚΡΑ ΧΕΙΡΑ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Δήμος Κ Πατρίκος

Ρευματολόγος

Επιμελητής Ρευματολογικού Τμήματος ΝΙΜΤΣ

Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ) αποτελεί την πιο συχνή φλεγμονώδη ρευματολογική νόσο. Η κλασική μορφή της, χαρακτηρίζεται από συμμετρική προσβολή όλων των αρθρώσεων και ιδιαίτερα των περιφερικών αρθρώσεων των άκρων χειρών και ποδών, που εξελίσσεται σε καταστροφή τους, προκαλώντας χαρακτηριστικές παραμορφώσεις και απώλεια της λειτουργικότητάς τους. Η συχνότητα της είναι περίπου 0.5 %.

Η πλήρης έκφραση της νόσου προκαλεί εικόνα, που δύσκολα διαφεύγει από τη διαγνωστική σκέψη. Οι πρώτες αντικειμενικά αναγνωρίσιμες εκδηλώσεις της εντοπίζονται κυρίως στις εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές αρθρώσεις (ΕΦΦ), τις μετακαρποφαλαγγικές (ΜΚΦ) και τους καρπούς. Η ΡΑ συνήθως φείδεται των άπω φαλαγγοφαλαγγικών (ΑΦΦ) αρθρώσεων εκτός του αντίχειρα. Όπως προκύπτει από διάφορες μελέτες η άκρα χείρα – καρπός αποτελούν τη συχνότερη θέση εντόπισης της νόσου, ενώ οι χαρακτηριστικές εκδηλώσεις και παραμορφώσεις που αναπτύσσονται όπως θα αναφερθεί, την καθιστούν τον καθρέφτη της ΡΑ.

Η πιο πρώιμη κλινική εκδήλωση της είναι η **πρωινή δυσκαμψία**. Αποτελεί υποκειμενική ενόχληση αλλήλα και αντικειμενικό εύρημα αφού διαπιστώνεται ανικανότητα του ασθενούς για πλήρη σχηματισμό γρόνθου. Συνηθέστερα παρατηρείται πλήρης σχεδόν κάμψη των ΜΚΦ αρθρώσεων, που δεν ακολουθείται από αντίστοιχη των ΕΦΦ, οι οποίες κάμπτονται μέχρι περίπου 20-30°. Η διάρκεια της δυσκαμψίας υπερβαίνει κατά μέσο όρο τα 30 λεπτά συχνά δε και την 1 ώρα. Ο ασθενής κατά τη διάρκεια του συμπτώματος αυτού έχει απώλεια της συλλληπτικής και συσφιγκτικής ικανότητας.

Άλλη αρχική εκδήλωση της νόσου αποτελεί το **συμμετρικό οίδημα** των περιαρθρικών μαλακών μορίων, που προφανώς συμβάλλει και στην πρόκληση της δυσκαμψίας. Εντοπίζεται κυρίως κατά σειρά συχνότητας στις ΜΚΦ αρθρώσεις, τις ΕΦΦ όπου παίρνει και ατρακτοειδή μορφή, την στυλοειδή απόφυση της κερκίδας και της ωλένης, τις πηχεοκαρπικές (ΠΧΚ) αλλήλα και τη ραχιαία επιφάνεια του καρπού. Στα σημεία του οιδήματος οι ασθενείς αναφέρουν ευαισθησία στην πίεση ενώ μπορεί να καταλείπει εντύπωμα. Οφείλεται: α) στην υπερτροφία του αρθρικού υμένα (ΑΥ) λόγω της υμενίτιδας αφού όπως είναι γνωστό ο ΑΥ

αποτελεί το πρώτο σημείο-στόχο της ανοσοολογικής διαταραχής, που αναπτύσσεται στη ΡΑ και β) στην ανάπτυξη του πάννου.

Η **ατροφία των μεσοστέων μυών** είναι μια άλλη εκδήλωση της νόσου, όπως και η προσβολή των ελύτρων των τενόντων αηλιά και των ίδιων των τενόντων με αποτέλεσμα την εκδήλωση τενοντοεπιτρίτιδων και τενοντίτιδων. Όλα αυτά έχουν σαν αποτέλεσμα την απώλεια λειτουργικότητας των αρθρώσεων και τον έντονο περιορισμό της κινητικότητας. Επιπλέον συμβάλλουν στην πρόκληση υπεξαρθρημάτων και εξαρθημάτων και των χαρακτηριστικών παραμορφώσεων της ΡΑ. Αναλυτικότερα κατά αρθρική ομάδα στην άκρα χείρα και τον καρπό συμβαίνουν:

Ακτινολογικές και ανατομικές μεταβολές της άκρας χείρας

Οι ακτινολογικές αλλοιώσεις των ΦΦ και ΜΚΦ αρθρώσεων στη ΡΑ έχουν μελετηθεί πολύ καλά. Οφείλονται συνήθως σε υπερτροφία του αρθρικού υμένα, αύξηση του αρθρικού υγρού, οίδημα των μαλακών μορίων και καταστροφή του χόνδρου και του οστού. Γίνονται καλύτερα αντιληπτές σε ορισμένες θέσεις, όπως στη 2^η, 3^η ΜΚΦ και την 3^η ΕΦΦ, όπου συνήθως εμφανίζονται και πιο πρώιμα. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικό εύρημα είναι η παρατηρούμενη ασάφεια του οστικού περιγράμματος στην κερκιδοραχιαία επιφάνεια του εγγύς τμήματος των εγγύς φαλάγγων στην περιοχή κατάφυσης της αρθρικής κάψας. Το εύρημα αυτό πολλές φορές συγχέεται με μια ανωμαλία του φλοιού στην περιοχή, που όμως δεν αποτελεί παθολογική κατάσταση. Σύντομα ακολουθούν οι υπόλοιπες ακτινολογικές εκδηλώσεις με οίδημα στα μαλακά μόρια, παρααρθρική οστεοπόρωση, στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος και επιχείλιες διαβρώσεις. Οι επιχείλιες διαβρώσεις των ΕΦΦ και ΜΚΦ στις περιοχές που δεν καλύπτονται από χόνδρο, είναι μεγαλύτερες στις κεφαλές του μετακαρπίου και της εγγύς φάλαγγας. Στις ΜΚΦ η κερκιδική πλευρά και ιδιαίτερα η κερκιδοπαλαμιαία εμφανίζει τις πιο έκδηλες διαβρώσεις. Στον αντίχειρα βαθιά διάβρωση παρατηρείται συνήθως στην ωλενιοπαλαμιαία πλευρά της βάσης της άπω φάλαγγας, κοντά στην κατάφυση του μακρού καμπήρα τον αντίχειρα. Εκτός από τις επιχείλιες διαβρώσεις, προκαλούνται επίσης και άλλες από συμπίεση του οστεοπορωτικού οστού υπό την επίδραση των δυνάμεων των μυών με αποτέλεσμα τη διείσδυση του ενός οστού στο άλλο, αηλιά και από απορρόφηση του φλοιού ιδιαίτερα στις διαφύσεις των οστών.

Παραμορφώσεις και αποκλίσεις των δακτύλων

Είναι συχνές στη ΡΑ πολλές φορές οδηγούν στη διάγνωση, χωρίς όμως να είναι παθογνωμονικές.

1. Δάκτυλος σφύρα. (Mallet finger)

Δημιουργείται μετά από υμενίτιδα στις ΑΦΦ και επακόλουθη αποκόλληση ή ρήξη της άπω

κατάφυσης του τένοντα του εκτείνοντα τις τελικές φάλαγγες. Η κατάσταση αυτή προκαλεί αστάθεια των ΑΦΦ. Είναι σπάνια παραμόρφωση και δεν πρέπει να συγχέεται με τις αποκλίσεις των ΑΦΦ, που συνοδεύουν άλλες παραμορφώσεις.

2. Παραμόρφωση κομβιοδόχνης.

Η παραμόρφωση αυτή προκαλείται από υπερέκταση της ΑΦΦ και κάμψη της ΕΦΦ. Κύριος μηχανισμός είναι η φλεγμονή και υπερπλασία του αρθρικού υμένα καθώς και η διάταση της αρθρικής κάψας, που συνοδεύονται από ολίσθηση του κεντρικού τμήματος του εκτείνοντα τένοντα από τη βάση της μέσης φάλαγγας με αποτέλεσμα να μη γίνεται η έκταση της, οπότε η ΕΦΦ προεξέχει μέσα από τα πλάγια τμήματα του τένοντα σαν κουμπί μέσα από την κουμπότρυπα. Η ανώμαλη παλαμιαία θέση των πλάγιων τμημάτων των τενόντων μετατρέπει τους εκτείνοντες σε καμπήρες των ΕΦΦ, που λόγω βράχυσης που υφίστανται, έλκουν τις άπω φάλαγγες, προκαλώντας υπερέκταση των ΑΦΦ.

3. Παραμόρφωση λαιμού κύκνου

Η παραμόρφωση αυτή συνίσταται σε υπερέκταση των ΕΦΦ και κάμψη των ΑΦΦ. Για την παθογένεση της έχουν ενοχοποιηθεί πολλοί μηχανισμοί, όπως η υμενίτιδα των ΕΦΦ, η διάταση των μακρών εκτεινόντων τενόντων, η παραμόρφωση της ΜΚΦ καθώς και η παραμόρφωση της αρχιτεκτονικής των οστών του καρπού. Η πρωταρχική όμως αιτία είναι η υμενίτιδα του ελύτρου του καμπήρα τένοντα, που περιορίζει την κάμψη της ΦΦ και έχει σαν αποτέλεσμα τη βράχυση του τένοντα όπως και των μεσοστέων μυών. Η βράχυση των μυών αυτών επιτείνει την τάση στο έλυτρο του ραχιαίου τένοντα οδηγώντας σε υπερέκταση τις ΕΦΦ. Αντίθετα η σύσπαση του εν τω βάθει τένοντα ή σπάνια η προσβολή της ΑΦΦ καταλήγει σε κάμψη των ΑΦΦ. Στην παραμόρφωση αυτή μπορεί να οδηγήσει και η ρήξη του επιπολής τένοντα, που μειώνει την ικανότητα κάμψης της ΕΦΦ.

4. Παραμορφώσεις των ΜΚΦ

Η ωλένια απόκλιση, το υπεξάρθρημα του τένοντα των εκτεινόντων, το παλαμιαίο υπεξάρθρημα και κάμψη είναι μερικές από τη μεγάλη ποικιλία παραμορφώσεων, που εμφανίζονται στις ΜΚΦ αρθρώσεις στη ΡΑ.

Η ωλένια απόκλιση σημειώθηκε σε 27% των πασχόντων ενώ σε άτομα με μεγάλης διάρκειας νόσο, η ακτινολογικά διαπιστωθείσα συχνότητα, ήταν μεγαλύτερη, περίπου 47%.

Ο πρωταρχικός παράγων για την εμφάνιση της παραμόρφωσης αυτής, φαίνεται ότι είναι η υμενίτιδα των ΜΚΦ και η αύξηση της ενδαρθρικής πίεσης. Η άρθρωση χάνει τη σταθερότητα της μετά από την καταστροφή των συνδεσμικών, μυϊκών και θυλακικών ιστών. Στην εικόνα αυτή συμβάλλει και η αστάθεια όπως και η ωλένια απόκλιση των εκτεινόντων τενόντων. Ένας επιπρόσθετος παράγων είναι η πτώση των μετακαρπίων λόγω της συνδεσμικής χαλά-

ρωσης της 4ης και 5ης ΚΜΚ.

5. Παραμόρφωση ζικ-ζακ

Σε πολλούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί σχέση ανάμεσα στην κερκιδική απόκλιση του καρπού και την ωλένια απόκλιση της άκρας χείρας, που δημιουργούν την παραμόρφωση ζικ-ζακ. Η ωλένια απόκλιση στην κερκιδοκαρπική άρθρωση επιτρέπει μια πιο άμεση ευθυγράμμιση των καμπτήρων τενόντων εγγύς και άπω των ΜΚΦ αρθρώσεων ελαττώνοντας τις ωλενιοαποκλιτικές τους τάσεις. Με την κερκιδική απόκλιση του καρπού, ένα συχνό εύρημα στη ΡΑ, μεγαλύτερες δυνάμεις με παλαμιαία φορά στα στόμια των θηκών των καμπτήρων, έχουν σαν αποτέλεσμα την ωλένια απόκλιση των ΜΚΦ.

Κάθε σχέση ανάμεσα στην κερκιδική απόκλιση του καρπού και της ωλένιας απόκλισης των ΜΚΦ έχει, όπως είναι φανερό θεραπευτική σημασία. Η γωνία της κερκιδοκαρπικής απόκλισης, που επιλέγεται από τους χειρουργούς κατά τη διάρκεια της αρθρόδεσης του καρπού μπορεί να καθορίζει το μετεγχειρητικό αποτέλεσμα. Φαίνεται ότι η χειρουργική εκμετάλλευση της ωλένιας απόκλισης του καρπού κατά τη διάρκεια της αρθρόδεσης μπορεί να διορθώσει την ωλένια μετατόπιση των ΜΚΦ σε μερικούς ασθενείς με ΡΑ.

6. Παραμορφώσεις του αντίχειρα.

Τρεις παραμορφώσεις συμβαίνουν στον αντίχειρα: η ΦΦ άρθρωση σαν κόπανος (flail), ο αντίχειρας κουμπότρυπα και ο σχετικά σπάνιος σαν ράμφος πάπιας (duckbill) αντίχειρας. Η πρώτη παραμόρφωση προκύπτει από υμενίτιδα, που προκαλεί καταστροφή των πηλαγίων συνδέσμων. Η διαδικασία τσιμπήματος-σύλληψης (pinching) ωθεί την τελική φάλαγγα μακριά και ο ασθενής αρχίζει να συλλαμβάνει-τσιμπά με τη βοήθεια της εγγύς φάλαγγος. Ο αντίχειρας κουμπότρυπα είναι η ίδια παραμόρφωση όπως περιγράφηκε στους υπολοίπους δακτύλους. Υμενίτιδα της ΜΚΦ εξασθενίζει την κατάφυση του βραχύ εκτείνοντα τον αντίχειρα στην βάση της εγγύς φάλαγγος και προκαλεί καμπτική παραμόρφωση της ΜΚΦ και δευτερογενώς υπερέκταση της ΦΦ λόγω της μη ισορροπημένης δράσης του μακρού εκτείνοντα τον αντίχειρα. Ο αντίχειρας duckbill προκύπτει όταν η βασική παθολογία εντοπίζεται στην 1η ΚΜΚ άρθρωση. Αυτή είναι ένα υπεξάρθρωμα, που συνοδεύεται από παραμόρφωση - προσαγωγή του πρώτου μετακαρπίου. Η ΜΚΦ υπερεκτείνεται και η ΦΦ κάμπτεται ώστε η παραμόρφωση να μοιάζει με αυτή του λαιμού κύκνου στα υπόλοιπα δάκτυλα.

Ακτινολογικές και κλινικές μεταβολές του καρπού

Η προσβολή του καρπού είναι ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της ΡΑ. Αν και γενικά συνοδεύεται από ανωμαλίες των δακτύλων υπάρχει ενδεχόμενο στην αρχή κλινική και ακτινολογική προσβολή του καρπού να συμβαίνει χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές στους δακτύλους. Έχει αναφερθεί ότι η προσβολή του μπορεί να προηγηθεί κατά τα 5 πρώτα χρόνια της νόσου, αν και

τελικά οι αλλοιώσεις της άκρας χείρας υπερσκελίζουν αυτές του καρπού. Τα κλινικά ευρήματα σχετίζονται με υμενίτιδα σε οποιοδήποτε διαμέρισμα του καρπού, τενοντοελιτρίτιδα, εξασθένιση ή βλάβη κάποιων μαλακών μορίων, τενόντων ή συνδέσμων. Το οίδημα των μαλακών μορίων είναι συχνό και στις δύο πλευρές, τη ραχιαία λόγω της υπερτροφίας του υμένα της άρθρωσης του καρπού ή των ελιύτρων των εκτείνοντων, και στην παλαμιαία λόγω τενοντοελιτρίτιδας των καμπτήρων. Η τενοντοελιτρίτιδα του εκτείνοντα ωλενίως τον καρπό δημιουργεί ανώδυνο οίδημα στην ωλένια πλευρά του καρπού, που μπορεί να εμφανισθεί πρώιμα στην πορεία της νόσου. Ανώδυνη αμφοτερόπλευρη τενοντοελιτρίτιδα του εκτείνοντα τους δακτύλους επίσης προκαλεί οίδημα μαλακών μορίων σε πρώιμα στάδια της νόσου. Το οίδημα των ΜΚΦ και του καρπού δημιουργούν την εντύπωση κοιλότητας στη ράχη της άκρας χείρας μπροστά από τον καρπό. Παλαμιαίο υπεξάρθρωμα των οστών του καρπού και ατροφία των ενδόστων μυών δημιουργούν κοιλώματα μεταξύ των μετακαρπίων.

Μεταγενέστερο κλινικό χαρακτηριστικό του καρπού είναι το ραχιαίο υπεξάρθρωμα της κεφαλής της ωλένης. Το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα αποδίδεται σε υμενίτιδα στον καρπιαίο σωλήνα με εκδηλώσεις από πίεση του μέσου νεύρου όπως αιμωδίες και ατροφία θέναρος και οπισθέναρος. Η παθογένεση της ρήξης του τένοντα του εκτείνοντα τον καρπό έχει συσχετισθεί με ρευματοειδή προσβολή του κατώτερου κερκιδοωλενίου διαμερίσματος με την παραγωγή ανώμαλων εξοστόσεων, που τραυματίζουν τους τένοντες ή με υπερκινητικότητα της ωλένιας κεφαλής. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι νέκρωση του τένοντα σαν αποτέλεσμα τοπικής κοκκιωματώδους διήθησης.

Ποικίλες ανωμαλίες στον καρπό μπορεί να εκδηλωθούν κατά τη διάρκεια της πορείας της ΡΑ. Κάθε μια σχετίζεται με τυπικές αρθρικές θέσεις που μπορούν να ανιχνευθούν κλινικά. Επιπλέον αρθρικές κύστες που δημιουργούνται κατά την πορεία της νόσου μπορεί να δημιουργήσουν μάζες στα μαλακά μόρια.

Οι πρώιμες ακτινολογικές και παθολογοανατομικές αλλοιώσεις της νόσου έχουν περιγραφεί πολύ καλά.

Κεφαλή και στυλοειδής απόφυση της ωλένης

Διάβρωση και οίδημα γύρω από την κεφαλή και τη στυλοειδή απόφυση της ωλένης είναι πρώιμες εκδηλώσεις της ΡΑ και σχετίζονται με ανωμαλίες στην προστυλοειδή εντομή του κερκιδοκαρπιαίου διαμερίσματος. Ο φλεγμέντων αρθρικός ιστός ανάμεσα στην προστυλοειδή εντομή, έρχεται σε επαφή και προκαλεί διαβρώσεις στο άκρο της στυλοειδούς απόφυσης. Αυτές οι διαβρώσεις αρχίζουν σαν τοπικές ακτινοδιαφανείς περιοχές ανάμεσα στο υποχόνδριο οστού. Καθώς αυξάνονται οι διαβρώσεις το άκρο της ωλένιας στυλοειδούς απόφυσης γίνεται όλο και πιο ανώμαλο.

Τενοντίτιδα και τενοντοθυλακίτιδα του τένοντα του εκτείνοντα ωλενίως τον καρπό αποτελεί έναν άλλο παράγοντα που συμβάλλει στις ανωμαλίες της άπω ωλένης και της στυλοειδούς

της απόφυσης. Αυτή έχει σαν αποτέλεσμα οίδημα των μαλακών μορίων στην περιοχή κατά μήκος της έξω επιφάνειας της ωλένιας κεφαλής. Υποκείμενη απορρόφηση του οστού και του περιστέου συμβαίνει κατά μήκος του έσω χείλους του άπω τμήματος της ωλένης κάτω από τον φλεγμαίνοντα τένοντα και έλυτρο.

Η υμενίτιδα ανάμεσα στο κερκιδοκαρπιαίο διαμέρισμα έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία διαβρώσεων στο άπω τμήμα της κερκίδας και του σκαφοειδούς. Αν και δεν είναι τόσο συχνό εύρημα όσο της ωλένιας απόφυσης, η διάβρωση της στυλοειδούς απόφυσης της κερκίδας έχει παρατηρηθεί σε 11% των καρπών με PA. Αλληλώσεις στο πλάγιο μέσο τμήμα του σκαφοειδούς επίσης είναι χαρακτηριστικές και έχουν σημειωθεί στο 36% των καρπών με PA. Αυτές οι θέσεις δεν καλύπτονται από χόνδρο και είναι ευαίσθητες σε διαβρώσεις.

Παλαμιαία επιφάνεια της άπω κερκίδας

Σε κερκιδοκαρπιαίο αρθρογράφημα φυσιολογικών καρπών φαίνονται πολλές γραμμοειδείς προεκτάσεις, που εκτείνονται για μικρή απόσταση κάτω από το άπω άκρο της κερκίδας. Αυτές οι προεξοχές είναι τα παλαμιαία κερκιδικά ογκώματα. Σε αρθρογράφημα καρπών ασθενών με PA είναι ορατό μεταξύ αυτών των ογκωμάτων το περίγραμμα ενός πολύπτυχου υμένα. Οι ακτινογραφίες του καρπού με PA συχνά αποκαλύπτουν διαβρώσεις του γειτονικού οστού.

Πυραμοειδές και πισοειδές

Διαβρώσεις στο πυραμοειδές και το πισοειδές είναι συχνές στην πρώιμη PA και συμβαίνουν σε τρεις θέσεις: την εγγύς μέση θέση του πυραμοειδούς, την άπω μέση του και τις απέναντι επιφάνειες του πυραμοειδούς και του πισοειδούς. Ανωμαλίες στις τρεις αυτές περιοχές έχουν παρατηρηθεί σε 38%, 23%, και 41% αντίστοιχα των ασθενών με PA.

Το έσω όριο του μέσου καρπιαίου διαμερίσματος είναι ένα άλλο σημείο όπου επιχείλιες διαβρώσεις του πυραμοειδούς μπορεί να συμβούν. Συχνά παρατηρείται και συνοδός επιχείλια διάβρωση του παρακείμενου αγκιστρωτού.

Μεσοκάρπιο, καρπομετακάρπιο και ενδομετακάρπια διαστήματα.

Αν και πρώιμες διαβρωτικές αλληλώσεις πιο συχνά συμβαίνουν στις θέσεις που ήδη περιγράφηκαν και σε άλλες θέσεις του καρπού δεν είναι ασυνήθεις οι αλληλώσεις. Έχουν διαπιστωθεί επιχείλιες διαβρώσεις του τραπεζοειδούς δίπλα από την κατάφυση του κερκιδικού πλάγιου συνδέσμου και στην κερκιδική πλευρά του κεφαλωτού. Επιχείλιες διαβρώσεις της κερκιδικής πλευράς της βάσης του 1ου μετακαρπίου είναι ενδεικτικές προσβολής από τη PA του 1ου KMK διαμερίσματος. Οδοντωτές διαβρώσεις της βάσης ενός ή περισσοτέρων των άλλων τεσσάρων μετακαρπίων αντανakλούν υπερηλιασία του υμένα μεταξύ των ενδομετακαρπιαίων διαμερισμάτων.

Άλλες αλληλώσεις

Η συνεχιζόμενη φλεγμονή του υμένα ανάμεσα στον καρπό σύντομα καταλήγει σε σημαντική μεταβολή σε όλα τα διαμερίσματα που χαρακτηρίζεται από προοδευτική απώλεια και εξάλειψη του αρθρικού διαστήματος, επιπλέον οστικές διαβρώσεις και οστική αγκύλωση. Αυτή η γενικευμένη κατανομή είναι χαρακτηριστική της PA και επιτρέπει τη διαφοροποίηση από επιλεγμένες εντοπισμένες αλληλώσεις άλλων νόσων που προσβάλλουν τον καρπό.

Η οστική αγκύλωση είναι τελικά η κατάληξη της πορείας της νόσου. Πιο συχνά τέτοια αγκύλωση προσβάλλει το μεσοκαρπιαίο διαμέρισμα και σε μικρότερο βαθμό το κοινό καρπομετακάρπιο διαμέρισμα του καρπού. Λιγότερο συχνή είναι η αγκύλωση του κερκιδοκαρπιαίου διαμερίσματος, όπου όπως και σε άλλες θέσεις είναι πιο τυπική η ινώδης αγκύλωση.

Παρέκκλιση (Παρεκτόπιση) και παραμόρφωση του καρπού.

Ασυμμετρία σε χόνδρινες και οστικές επιφάνειες, χαλαρότητα της αρθρικής κάψας και των συνδέσμων και διαταραχή της ισορροπίας των μυών και τενόντων μπορεί να προκαλέσουν παρεκτόπιση του καρπού.

Η καταστροφή του τριγωνικού χόνδρου και ραχιαίο υπεξάρθρωμα του άπω άκρου της ωλένης διαταράσσει την φυσιολογική κοιλότητα του κερκιδοκαρπικού διαμερίσματος. Η εγγύς σειρά των οστών του καρπού ολισθαίνει ωλένια και παλαμιαία κατά μήκος της αρθρικής επιφάνειας της άπω κερκίδας. Όταν το σκαφοειδές και το μνηοειδές ολισθαίνουν προς το κέντρο και τα δύο κάμπτονται παλαμιαία. Η κερκιδική απόκλιση στο κερκιδοκαρπιαίο διαμέρισμα, που είναι αποτέλεσμα της προς το κέντρο κίνησης του σκαφοειδούς και του μνηοειδούς μπορεί να εμφανίσει μέχρι και σε 70% των ασθενών με PA.

Αστάθεια κατά την ραχιαία κάμψη του καρπού είναι πιο συχνή από την παρατηρούμενη κατά την παλαμιαία. Η αστάθεια κατά την παλαμιαία κάμψη δημιουργείται με κεντρική προς τα έσω μετακίνηση των εγγύς οστών του καρπού με αποτέλεσμα την παλαμιαία κάμψη του μνηοειδούς και σκαφοειδούς. Η αστάθεια της ραχιαίας κάμψης έχει σχέση κάποιες φορές με ανωμαλία των άπω καταφύσεων των παλαμιαίων κερκιδοκαρπικών συνδέσμων και ρήξη του σκαφομνηοειδούς συνδέσμου. Η σκαφομνηοειδής γωνία αυξάνει και απομακρύνεται το σκαφοειδές από το μνηοειδές. Αυτό έχει παρατηρηθεί σε 25% των ασθενών με PA μακράς διάρκειας.

Οι παραμορφώσεις της PA στην ωλένια πλευρά του καρπού περιλαμβάνουν άπω και ραχιαίο υπεξάρθρωμα της ωλένης και διάσταση του κατώτερου κερκιδωλένιου διαμερίσματος. Η διάσταση του άπω τμήματος της κερκίδας και της ωλένης με ραχιαίο υπεξάρθρωμα της ωλένης δεν είναι σταθερό ακτινολογικό εύρημα, λόγω του ότι η πρόσθια παρεκτόπιση της κεφαλής της ωλένης δεν δημιουργεί πάντα ανιχνεύσιμη διεύρυνση στο κατώτερο κερκιδοκαρπιαίο διαμέρισμα στις προσθιοπίσθιες ακτινογραφίες.

Η υμενίτιδα στον καρπό στην PA καταστρέφει τον τριγωνικό σύνδεσμο, τον ωλένιο πλάγιο

σύνδεσμο και την αρθρική κάψα τις υποστηρικτικές δομές του άπω τμήματος της ωλένης. Επιπλέον ο εκτείνων ωλενίως τον καρπό τένοντας υφίσταται παλαμιαίο και έσω κεντρικό υπεξάρθρωμα με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του, σαν ραχιαίος σταθεροποιητής του άπω άκρου της ωλένης. Παλαμιαία κάμψη και παλαμιαία παρεκτόπιση της κερκίδας και της άκρας χείρας σε σχέση με την ωλένη επίσης παρατηρείται. Η παλαμιαία παρεκτόπιση της ωλένης είναι σπάνια.

Το σύνδρομο κεφαλής της ωλένης που περιλαμβάνει πόνο περιορισμό κινητικότητας και ραχιαία προσεκβολή του άπω τμήματος της ωλένης μπορεί να παρατηρηθεί στους ασθενείς με ΡΑ. Η ανώμαλη θέση και η διαβρωμένη κεφαλή της ωλένης προβάλλει στο διαμέρισμα των εκτεινόντων τενόντων στη ράχη του καρπού και προκαλεί κακώσεις στις επιφάνειες των τενόντων. Η μηχανική κάκωση μαζί με την τενοντοελυτρίτιδα μπορεί να καταλήξει αδυναμία των τενόντων. Επακόλουθα μπορεί να συμβεί ρήξη των εκτεινόντων τενόντων στην ωλένια πλευρά του καρπού που απαιτεί χειρουργική επέμβαση.

Η θεραπεία είναι αυτή της ΡΑ και περιλαμβάνει: α) τη φαρμακευτική με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα κορτικοειδή, τα ανοσοτροποποιητικά, τα ανοσοκατασταλτικά, και τελευταία τους πολλή υποσχόμενους βιολογικούς παράγοντες (αντιΤΝF, αντι IL) β) τη φυσικοθεραπεία και γ) τη χειρουργική αποκατάσταση ιδιαίτερα στις κατεστραμμένες και μη λειτουργικές αρθρώσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Harris DE. Clinical futures of Rheumatoid Arthritis. In Textbook of Rheumatology, 5th edition Kelley – Harris . Saunders eds 1997 .
2. Resnick D., Niwayama G. Rheumatoid Arthritis . In Diagnoses of bone and joint disorders 3d edition Resnick – Niwayama WB Saunders eds 1998.
3. Gordon DA, Hastings DE. Rheumatoid arthritis. Clinical features of early, progressive and late disease. Individual joint- a regional approach. In: CD-ROM Version 2.0 Rheumatology Klippel J. Dieppe P. Mosby eds 1998.
4. www.uptodate.com Clinical features of Rheumatoid arthritis Venables PJW, Maini RN. In uptodate clinical reference library Version 10.2 2002.



ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΓΟΝΑΤΟΣ: ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ηρακλής Δ. Κρητικός, Ειρήνη Γεργιανάκη

*Πανεπιστημιακή Κλινική Ρευματολογίας, Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργιολογίας
Πανεπιστημίου Κρήτης*

Η οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) είναι μια διαταραχή των διαρθρώσεων, που χαρακτηρίζεται από απώλεια του αρθρικού χόνδρου και αλλοιώσεις του υποχόνδριου οστού, τα οποία οδηγούν στο σχηματισμό νέου οστού στα όρια των αρθρικών επιφανειών.

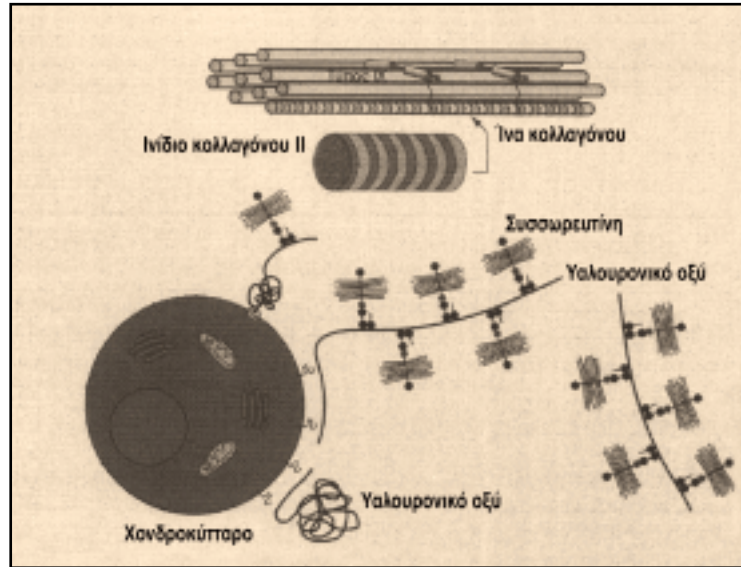
Είναι η πιο συχνή πάθηση των αρθρώσεων. Προσβάλλει πάνω από το 50% των ανθρώπων ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών. Ειδικότερα η ΟΑ του γόνατος προσβάλλει το 5-15% των ανθρώπων ηλικίας 35-74 ετών. Αρκετοί παράγοντες θεωρούνται επιβαρυντικοί για την εμφάνιση ΟΑ. Τέτοιοι παράγοντες είναι το επάγγελμα, η βαριά άσκηση, η παχυσαρκία, ο τραυματισμός της άρθρωσης, η γενετική προδιάθεση, το φύλο, η φυλή, μεταβολικές (ουρική αρθρίτιδα, χονδρασβέστωση, οχρωνοσία) και ενδοκρινικές διαταραχές (υπερπαραθυρεοειδισμός, ακρομεγαλία).

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΟΑ χαρακτηρίζεται από προοδευτική εκφύλιση και απώλεια του αρθρικού χόνδρου, πάχυνση του υποχόνδριου οστού, ανάπτυξη νέου οστού (οστεοφύτων στις παρυφές της άρθρωσης και ήπια, χρόνια μη ειδική αρθρική φλεγμονή).

Αρθρικός χόνδρος

Ο φυσιολογικός αρθρικός χόνδρος αποτελείται από δύο κύρια συστατικά την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και τα χονδροκύτταρα (Σχήμα 1). Η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία αποτελείται από κολλαγόνο (κυρίως τύπου II, IX, και XI) και πρωτεογλυκάνες [κυρίως συσσωρευτίνη (aggrecan)]. Η συσσωρευτίνη αποτελείται από μια κεντρική πρωτεΐνη, στα πλάγια της οποίας συνδέονται πολυάριθμες γλυκοζαμινογλυκανικές αλυσίδες από θειική χονδροϊτίνη και θειική κερατάνη. Όλες αυτές οι αλυσίδες έχουν την ικανότητα να συγκρατούν μόρια νερού. Η κατακράτηση του νερού έχει ως αποτέλεσμα να καθιστά το χόνδρο ικανό να ανθίσταται και να μην καταστρέφεται από τις διάφορες πιέσεις που δέχεται. Κατά την πίεση του αρθρικού χόνδρου τα μόρια του νερού απελευθερώνονται και επαναρροφούνται με την άρση της πίεσης.



Σχήμα 1. Σύσταση του αρθρικού χόνδρου. Ο αρθρικός χόνδρος αποτελείται από χονδροκύτταρα και εξωκυττάρια ουσία (κολληγόνο, κυρίως τύπου II και πρωτεογλυκάνες με κύρια την συσσωρευτίνη). Στην ΟΑ η δομική αυτή σύσταση διαταράσσεται.

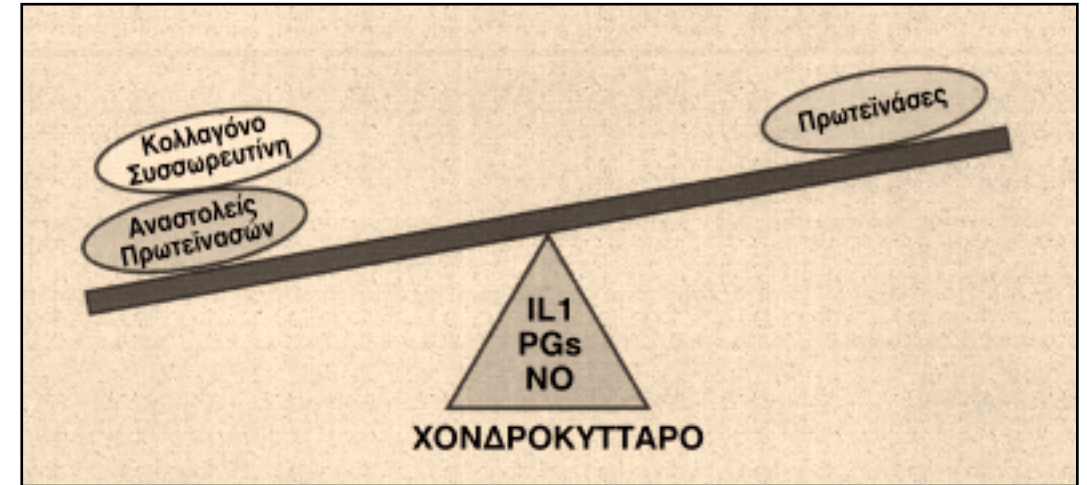
Τα χονδροκύτταρα, τα οποία βρίσκονται διάσπαρτα εντός της θεμέλιας ουσίας και είναι υπεύθυνα για την διατήρηση της φυσιολογικής ομοιοστασίας του αρθρικού χόνδρου και παράγουν κολληγόνο, πρωτεογλυκάνες και πρωτεΐνες.

Τα χονδροκύτταρα έχουν υποδοχείς για κυτταροκίνες, όπως για την ιντερλευκίνη (IL-1), τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-α), την ιντερλευκίνη 4 (IL-4), την ιντερλευκίνη 10 (IL-10) και για αυξητικούς παράγοντες, όπως ο αυξητικός παράγοντας της ινσουλίνης (IGF). Η ενεργοποίηση των χονδροκυττάρων προκαλεί παραγωγή μεσοκυττάριας ουσίας και ενζύμων, των μεταλλοπρωτεασών (MMP). Από τα ίδια κύτταρα παράγονται οι αναστολείς αυτών των αναστολέων είναι να ελέγχουν τη δράση των αντίστοιχων ενζύμων. Έτσι, επιτυγχάνεται ισορροπία μεταξύ των διεργασιών σύνθεσης και αποδόμησης, για την διατήρηση φυσιολογικής της σύστασης του αρθρικού χόνδρου.

Ο χόνδρος στην οστεοαρθρίτιδα

Η ΟΑ είναι αποτέλεσμα ανεπάρκειας των χονδροκυττάρων να παράγουν θεμέλια ουσία επαρκούς ελαστικότητας και ανθεκτικότητας και να διατηρούν την ισορροπία μεταξύ της σύνθεσης και της εκφύλισης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας.

Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της σύνθεσης και της εκφύλισης της εξωκυττάριας ουσίας, προκαλείται από την αυξημένη παραγωγή των πρωτεΐναισών που διασπούν το κολληγόνο και τη συσσωρευτίνη και μειώνουν τη σύνθεση των φυσικών αναστολέων αυτών των πρωτεΐναισών, δηλαδή του (TIMP). Αυτή η διαταραχή είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των χονδροκυττάρων από κυτταροκίνες, προσταγλανδίνες και ελεύθερες ρίζες (NO, H₂O). Η

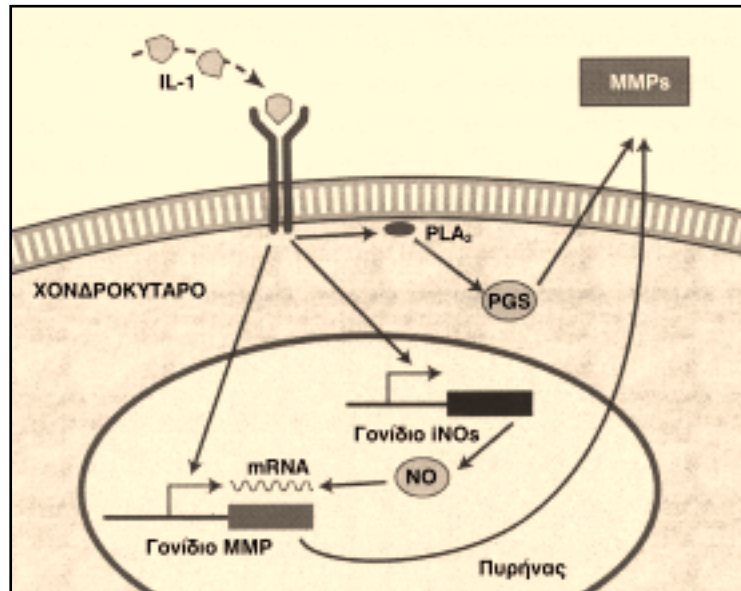


Σχήμα 2. Η φυσιολογική σύσταση του χόνδρου είναι αποτέλεσμα ισορροπίας μεταξύ σύνθεσης και αποδόμησης της εξωκυττάριας ουσίας. Στην ΟΑ η ισορροπία αυτή διαταράσσεται αφού η αυξημένη παραγωγή πρωτεΐναισών και η μείωση των αναστολέων τους προκαλούν διάσπαση του κολληγόνου και της συσσωρευτίνης.

ενεργοποίηση των χονδροκυττάρων τα καθιστά ικανά να παράγουν ορισμένες πρωτεΐναισες και προφλεγμονώδεις παράγοντες, που προκαλούν καταβολισμό της θεμέλιας ουσίας του αρθρικού χόνδρου. (Σχήμα 2)

Οι κύριες πρωτεΐναισες που ενοχοποιούνται για την εκφύλιση του χόνδρου στην ΟΑ είναι οι MMPs, οι οποίες παράγονται από τα χονδροκύτταρα και τα υμενοκύτταρα, κάτω από την δράση των κυτταροκινών. Άλλα ένζυμα που προκαλούν εκφύλιση του κολληγόνου τύπου II και των πρωτεογλυκανών είναι οι καθεψίνες (cathepsins). Αυτές είναι αποθηκευμένες στα χονδροκύτταρα και απελευθερώνονται στο περικυτταρικό μικροπεριβάλλον.

Οι κυτταροκίνες συνεισφέρουν σε μεγάλο βαθμό στην παθογένεια της ΟΑ, αφού συμμετέχουν στην εκφύλιση του αρθρικού χόνδρου, στις μεταβολές του υποχόνδριου οστού (υποχόνδριες κύστες) και στη φλεγμονή, στο βαθμό που υπάρχει, του αρθρικού υμένα. Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες συντίθενται στα χονδροκύτταρα και στα υμενοκύτταρα και δεσμεύονται σε ειδικούς υποδοχείς των χονδροκυττάρων. Αυτές οι δεσμευμένες κυτταροκίνες προκαλούν μεταγραφή των γονιδίων των MMPs και τα προϊόντα των γονιδίων εξέρχονται από τα κύτταρα στην θεμέλια ουσία, όπου εκδηλώνουν την καταβολική τους δράση. Είναι καθολικώς αποδεκτό, ότι η IL-1 έχει τη μεγαλύτερη δράση (Σχήμα 3) και ακολουθεί το TNFα. Η IL-1 μεταβάλλει τη σύνθεση της θεμέλιας ουσίας προκαλώντας μείωση της σύνθεσης του κολληγόνου τύπου II και IX και αύξηση της σύνθεσης του κολληγόνου τύπου I και III. Ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1 και οι ιντερλευκίνες IL-4, IL-10 και IL-13 εμποδίζουν την έκκριση μερικών MMPs και μπορεί να αυξάνουν τη σύνθεση των TIMPs. Άλλες



Σχήμα 3. Η δράση της ιντερλευκίνης-1 στην παθογένεια της οστεοαρθρίτιδας. Η IL-1 διαδραματίζει κεντρικό ρόλο μεταξύ κυτταροκινών στην παθογένεια της ΟΑ. Η IL-1 διεγείρει την μεταγραφή του γονιδίου των μεταλλαπωρτεϊνών (MMPs) με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή τους. Επίσης, διεγείρει την παραγωγή προσταγλανδινών (PGs) από τη φωσφολιπάση A2 (PLA2)- οι οποίες αυξάνουν με τη σειρά τους τις MMPs. Πιθανώς μηχανισμός δράσης είναι τέλος η αύξηση μεταγραφής του γονιδίου της συνθέσεως του νιτρικού οξειδίου (iNOS), αφού το παραγόμενο NO επιδρά στο mRNA των MMPs.

κυτταροκίνες που απελευθερώνονται στη ΟΑ έχουν ρυθμιστικό ρόλο (IL-6, IL-8 και ο ανασταλτικός παράγοντας των λεμφοκυττάρων (lymphocyte inhibitory factor – LIF) και άλλες ανασταλτικές (IL-4, IL-10, IL-13).

Στην ενεργοποίηση των χονδροκυττάρων, ρόλο έχουν και τα εικοσανοειδή (eicosanoids). Προσταγλανδίνες, που παράγονται μετά από ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A2, της κυτταρικής μεμβράνης των χονδροκυττάρων και κυκλοοξυγενάσες (COX) κυρίως Cox-2 αλλά και Cox-1 κατόπιν ενεργοποίησης των χονδροκυττάρων και υμενοκυττάρων από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, προκαλούν την παραγωγή πρωτεϊνών και άλλων διαβιβαστών της φλεγμονής.

Το νιτρικό οξείδιο (NO) είναι ένα αέριο που προέρχεται από την οξείδωση της L-αργινίνης. Τα χονδροκύτταρα παράγουν μεγάλες ποσότητες NO από ενεργοποίησή τους από τις κυτταροκίνες. Οι περισσότερες in vitro μελέτες δείχνουν ότι το NO είναι μερικώς υπεύθυνο για την αναστολή της σύνθεσης των γλυκοζαμινογλυκανών και του κολλαγόνου. Επίσης, πιθανώς συμμετέχει στην ενεργοποίηση λανθανόντων μορφών MMPs. Εν τούτοις, το NO μπορεί να έχει αναβολικά και αντικαταβολικά αποτελέσματα στο χόνδρο κάτω από ορισμένες καταστάσεις.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η παθογένεια της ΟΑ οφείλεται σε διάφορα αυτοκρινή και παρακρινή σήματα, τα οποία διεγείρουν τα χονδροκύτταρα, οδηγώντας έτσι στη σύνθεση πολλών διαβιβαστών φλεγμονής και εκφύλισης που μεταβάλλουν τη σύθεση της θεμέλιας

Πίνακας 1. Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΟΑ

- **Εκπαίδευση ασθενών**
 - Ατομικά προγράμματα
 - Κοινωνικά προγράμματα
- **Φυσικοθεραπεία**
 - Ασκήσεις εύρους κινήσεως αρθρώσεων
 - Ασκήσεις ενισχύσεως μυών
 - Αερόβια γυμναστική
 - Υδροθεραπεία
- **Εργασιοθεραπεία**
 - Εκτίμηση της καθημερινής δραστηριότητας του ασθενούς
 - Οδηγίες – βοήθεια για την κινητικότητα και την καθημερινή δραστηριότητα
- **Απώλεια βάρους**

ουσίας. Είναι βέβαιο ότι η συνεχιζόμενη έρευνα στον τομέα αυτό θα διαλευκάνει περισσότερο την αλληλεπίδραση μεταξύ βιομηχανικών και μοριακών παραγόντων στην παθογένεια της ΟΑ.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι στόχοι στην θεραπεία της ΟΑ είναι:

- 1) Η ανακούφιση από τα συμπτώματα
- 2) Η διατήρηση και η βελτίωση της λειτουργικότητας της άρθρωσης
- 3) Η αναστολή ή επιβράδυνση της πορείας καταστροφής της άρθρωσης

Το 1995 το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολόγων (ACR) δημοσίευσε συστάσεις για την αντιμετώπιση της ΟΑ, του ισχίου και του γόνατος με μη χειρουργικά μέσα. Το 2000 πάλι από το ACR επανεξετάστηκαν, τροποποιήθηκαν σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα και δημοσιεύ-

Πίνακας 2. Φαρμακευτική θεραπεία ασθενών με ΟΑ

I. Συστηματική θεραπεία	II. Τοπική θεραπεία
<ul style="list-style-type: none"> • Αναλγητικά <ul style="list-style-type: none"> - Απλά αναλγητικά - Ναρκωτικά αναλγητικά • Αντιφλεγμονώδη <ul style="list-style-type: none"> - Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα - Ειδικά αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 	<ul style="list-style-type: none"> • Ενδοαρθρικά <ul style="list-style-type: none"> - Κορτικοειδή - Υαλουρονικό οξύ • Τοπικά <ul style="list-style-type: none"> - Καψαΐκίνη - Μεθυλσαλικυλικό

τηκαν συστάσεις για το ίδιο θέμα. Επίσης το 2000 δημοσιεύτηκαν συστάσεις για το ίδιο θέμα και από την Επιτροπή της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά των Ρευματισμών (EULAR), με ορισμένες διαφορές μεταξύ των δύο φορέων. Πάντως τονίζεται ότι οι υστάσεις δεν είναι άκαμπτες και ότι η τελική θεραπευτική επιλογή επαφίεται στον θεράποντα γιατρό.

Στη συντηρητική αντιμετώπιση της ΟΑ περιλαμβάνονται μη αρμακευτικά και φαρμακευτικά μέσα. Τέλος, χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να επιλεγεί επί αποτυχίας της συντηρητικής θεραπείας και επί ειδικών ενδείξεων.

ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αποτελεί κύριο στοιχείο της θεραπευτικής παρέμβασης και πρέπει να συστήνεται πάντα. Περιλαμβάνει την ενημέρωση, εκπαίδευση και κοινωνική στήριξη των ασθενών. Επίσης φυσικοθεραπεία με ασκήσεις ενισχύσεως των μυών και του εύρους κινήσεων των αρθρώσεων, αεροβική γυμναστική και υδροθεραπεία.

Η εργασιοθεραπεία, εκτιμά τη δυσκολία του ασθενούς στην καθημερινή του δραστηριότητα και του παρέχει τις κατάλληλες συμβουλές (χρήση μπαστουιού, διόρθωση υποδημάτων, χρήση μέσων σταθεροποιητικών γόνατος, ειγονατίδας κ.λπ.), που σκοπό έχουν να προστατεύουν τις αρθρώσεις, να αναδείξουν άλλες ικανότητες των ατόμων και να αυξήσουν τη συνολική λειτουργικότητα του ασθενούς.

Τέλος, η απώλεια βάρους, όπου χρειάζεται, είναι απαραίτητη και αποτελεσματική (Πίνακας 1).

Πίνακας 3. Παράγοντες κινδύνου παρενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα με τη λήψη ΜΣΑΦ

1. Μακρά χρήση των κλασικών ΜΣΑΦ στη μέγιστη συνιστώμενη δόση τους.
2. Ηλικία > 65 ετών
3. Προηγούμενο ιστορικό πεπτικού έλκους, αιμορραγίας ή διάτρησης
4. Λήψη άλλων φαρμάκων που αυξάνουν την πιθανότητα παρενεργειών από το γαστρεντερικό (αντιπηκτικά, κορτικοειδή)
5. Άλλες συνυπάρχουσες παθήσεις

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα φάρμακα που χορηγούνται για την αντιμετώπιση της ΟΑ μπορούν να καταταγούν σε αυτά που έχουν συστηματική ή τοπική δράση.

Μια άλλη κατάταξη αναφέρεται σε φάρμακα που αντιμετωπίζουν τα συμπτώματα και σε φάρμακα που θεωρούνται τροποποιητικά της νόσου (Πίνακας 2).

Αναλγητικά

Τα απλά αναλγητικά είναι φάρμακα πρώτης εκλογής για την ανακούφιση από τον πόνο της ΟΑ. Το περισσότερο χρησιμοποιούμενο είναι η ακεταμινοφένη (παρακεταμόλη) η οποία χορηγείται σε δόση μέχρι 4 gr/ημέρα.

Ήπιος έως μέτριος οστεοαρθρικός πόνος αντιμετωπίζεται επαρκώς με την ακεταμινοφένη, όσο και με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Δύο παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η αποτελεσματικότητα της ακεταμινοφένης είναι συγκρίσιμη με αυτή της ναπροξένης και της ιβουπροφένης. Αυτό έχει αμφισβητηθεί από πρόσφατη μελέτη. Πάντως, οι οδηγίες του ACR συνιστούν την ακεταμινοφένη ως φάρμακο πρώτης επιλογής λόγω και της χαμηλής της τοξικότητας. Ναρκωτικά αναλγητικά δεν έχουν αποτέλεσμα και η χρήση ΜΣΑΦ αντενδείκνυται. Πάντως η χρήση τους πρέπει να αποτελεί το έσχατο μέσον αντιμετώπισης του πόνου σε ασθενείς με ΟΑ.

Μη στερινοειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)

Τα ΜΣΑΦ είναι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται εάν τα συμπτώματα δεν αντιμετωπίζονται με τα αναλγητικά. Τα κλασικά ΜΣΑΦ αναστέλλουν κυρίως την κυκλοοξυγενάση-1 (Cox-1) και πολύ λιγότερο την κυκλοοξυγενάση-2 (Cox-2).

Η Cox-1 είναι απαραίτητη για την παραγωγή προσταγλανδινών, οι οποίες συμμετέχουν στη ρύθμιση φυσιολογικής λειτουργίας του στομάχου, των νεφρών και των αιμοπεταλίων.

Επειδή τα διάφορα ΜΣΑΦ έχουν περίπου την ίδια αποτελεσματικότητα στην ανακούφιση από τον πόνο, η επιλογή του ΜΣΑΦ σημαντικά επηρεάζεται από την τοξικότητα και το κόστος του φαρμάκου και τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου του ασθενούς (Πίνακας 3).

Η μεγαλύτερη ανησυχία για τη χρήση των ΜΣΑΦ σε ασθενείς με ΟΑ αφορά τον αυξημένο κίνδυνο παρενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα (γαστρικό, δωδεκαδακτυλικό έλκος, αιμορραγία). Άλλες παρενέργειες προέρχονται από τους νεφρούς (αναστρέψιμη νεφρική ανεπάρκεια, κατακράτηση υγρών και υπερκαλιαιμία) και από διαταραχή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Οι πρόσφατες (2000) οδηγίες του ACR συνιστούν την χορήγηση μισοπροσόλης ή αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, εάν τα κλασικά ΜΣΑΦ χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικών παρενεργειών. Σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου οι οδηγίες συνιστούν τις χαμηλότερες αποτελεσματικές δόσεις ΜΣΑΦ χωρίς γαστροπροστασία. Όσον αφορά άλλους κινδύνους τα ΜΣΑΦ αντενδείκνυται σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση και θεραπεία με διουρητικά ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης.

Οι παρενέργειες των ΜΣΑΦ από το γαστρεντερικό αποφεύγονται ή περιορίζονται με τη χρήση ΜΣΑΦ με μεγαλύτερη εκλεκτικότητα αναστολής της Cox-2, η οποία είναι η κύρια πρωτεΐνη παραγωγής των προσταγλανδινών που επάγουν τη φλεγμονή. Σήμερα υπάρχουν δύο βασικές ομάδες φαρμάκων αναστολής της Cox-2. Στην πρώτη ανήκουν τα φάρμακα που αναστέλλουν κυρίως την Cox-2 και λιγότερο την Cox-1. Λόγω του μικρότερου βαθμού αναστολής της Cox-1, παρατηρούνται λιγότερες παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα και τους νεφρούς. Τέτοια φάρμακα είναι η νιμεσουλίδη, η μελοξικάμη και η ναμπουμετόνη και άλλα.

Στην δεύτερη ομάδα ανήκουν φάρμακα με εκλεκτική αναστολή της Cox-2. Τα φάρμακα αυτά λέγονται κοξίμπες και είναι η ροφεκοξίμη και η σελεκοξίμη. Οι εκλεκτικοί αναστολείς της Cox-2 παρέχουν κλινική αποτελεσματικότητα όμοια με τα κλασικά ΜΣΑΦ, αλλά με λιγότερες παρενέργειες κυρίως από το γαστρεντερικό. Μελέτες σε ασθενείς με ΟΑ και υγιείς ανθρώπους έχουν δείξει ότι η ενδοσκοπικώς αποδειχθείσα τοξικότητα στο γαστρεντερικό σωλήνα των εκλεκτικών αναστολέων της Cox-2 και μικρών δόσεων ασπιρίνης, ενέχει αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικών επιπλοκών. Στις περιπτώσεις αυτές, εάν συνυπάρχουν και παράγοντες αυξημένου κινδύνου γαστρεντερικών επιπλοκών από ΜΣΑΦ, είναι απαραίτητη η χορήγηση προστατευτικής αγωγής για τον γαστρικό βλεννογόνο.

Ενδοαρθρική φαρμακευτική θεραπεία

Κορτικοειδή

Ενδοαρθρικές εγχύσεις κορτικοστεροειδούς έχουν θέση σε ασθενείς με ΟΑ οι οποίοι έχουν φλεγμονή του αρθρικού υμένα ή ενδοαρθρική συλλογή υγρού. Οι ενδοαρθρικές εγχύσεις μπορούν να γίνουν με συχνότητα 2-3 φορές το χρόνο στην ίδια άρθρωση, και βέβαια με επιμελή τήρηση των κανόνων αντισηψίας.

Υαλουρονικό οξύ

Η υαλουρονάνη ή υαλουρονικό οξύ είναι μια μεγάλη μοριακού βάρους γλυκοζαμινογλυκάνη που αποτελείται από επαναλαμβανόμενους δισακχαρίτες γλυκουρονικού οξέος και Ν-ακετυλογλυκοζαμίνης. Παράγεται από τα υμενοκύτταρα και τα χονδροκύτταρα και προσδίδει γλοιότητα στο αρθρικό υγρό. Στην ΟΑ η συγκέντρωση και το μέγεθος του υαλουρονικού οξέος είναι μειωμένα.

Τα αποτελέσματα μελετών σχετικά με την αποτελεσματικότητα των ενδοαρθρικών εγχύσεων υαλουρονικού οξέος είναι αντικρουόμενα. Μελέτες έχουν δείξει βελτίωση των αρθρικών συμπτωμάτων, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και παρόμοια με την αποτελεσματικότητα των ΜΣΑΦ. Όμως, άλλες μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική κλινική βελτίωση, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση των μελετών σχετικά με την ενδοαρθρική χορήγηση υαλουρονικού οξέος, συμπεραίνεται ότι αυτό μειώνει τον πόνο, η δράση του μπορεί να διαρκέσει πολλούς μήνες, όμως δεν φαίνεται να τροποποιεί την εξέλιξη της νόσου.

Συμπτωματικώς βραδέως δρώντα φάρμακα για την ΟΑ (symptomatic slow acting drugs for OA – SYSADOA)

Με τον όρο αυτόν αναφέρονται η διασερίνη, η θειϊκή χονδροϊτίνη και η θειϊκή γλυκοζαμίνη. Τα φάρμακα αυτά περιλαμβάνονται στις συστάσεις της EULAR για την αντιμετώπιση της ΟΑ, όχι όμως και στις συστάσεις του ACR. Από άλλους στην ίδια ομάδα περιλαμβάνεται και το υαλουρονικό οξύ.

Η διασερίνη αναστέλλει in vitro την παραγωγή και δραστηριότητα της IL-1 και την έκκριση των μεταλλοπρωτεϊνών, χωρίς να επηρεάζει τη σύνθεση των προσταγλανδινών. Σε αρκετές μελέτες σε πειραματόζωα, η διασερίνη έδειξε ευεργετικά αποτελέσματα όσον αφορά την πρόληψη και περιορισμό μακροσκοπικών και μικροσκοπικών αλλοιώσεων του αρθρικού χόνδρου. Περαιτέρω, σε κλινικές μελέτες, η διασερίνη μείωσε σημαντικά, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, τον πόνο και βελτίωσε τη λειτουργικότητα σε ασθενείς με ΟΑ ισχίου ή γόνατος. Πρόσφατη μελέτη από τους Dougados M και συν. επιβεβαίωσε τα προηγούμενα κλινικά ευρήματα και έδειξε ότι η θεραπεία με διασερίνη επί 3 χρόνια είχε στατιστικώς σημαντική τροποποιητική της δομής του χόνδρου δράση, συγκρινόμενη με το εικονικό φάρμακο και παράλληλα έδειξε πολύ καλή ασφάλεια.

Η θειϊκή χονδροϊτίνη και η θειϊκή γλυκοζαμίνη είναι φυσικά συστατικά των γλυκοζαμινογλυκανών του αρθρικού χόνδρου. Η χορήγηση αυτών από το στόμα υπό μορφήν φαρμάκων φάνηκε να βελτιώνει τα συμπτώματα και ακόμα να περιορίζει την ακτινολογική εξέλιξη των αλλοιώσεων της ΟΑ. Είναι βέβαιο ότι απαιτούνται ακόμη μακροχρόνιες μελέτες επί ικανού αριθμού ανθρώπων, ούτως ώστε να επιβεβαιωθεί με ασφάλεια η δράση τους.

Πειραματικές θεραπείες

Πειραματικές μελέτες έχουν επιχειρήσει την ανακατασκευή του αρθρικού χόνδρου με μεταμόσχευση χονδροκυττάρων, μοσχεύματα του περισστέου ή του περιχονδρίου, οστεοτομία και χρήση αυξητικών παραγόντων. Δυστυχώς, αυτές οι προσπάθειες δεν έχουν δώσει επιτυχή αποτελέσματα.

Συμπερασματικά, η αντιμετώπιση της ΟΑ στηρίζεται σε μη φαρμακευτικά μέσα, σε φαρμακευτικά και σε επεμβατικές/χειρουργικές παρεμβάσεις. Στην πρώτη ομάδα, η χρησιμότητα της οποίας είναι σημαντική, περιλαμβάνονται η εκπαίδευση του ασθενούς, η φυσικοθεραπεία και η εργασιοθεραπεία. Η φαρμακευτική θεραπεία συνίσταται σε χορήγηση απλών αναλγητικών, ΜΣΑΦ κλασικών ή αναστολέων της Cox-2 και ενδοαρθρικές εγχύσεις. Φάρ-

μακα τα οποία φέρονται ως τροποποιητικά της νόσου, έχουν αποτέλεσμα στη μείωση του αρθρικού πόνου, αν και δεν έχει όμως ακόμη πλήρως επιβεβαιωθεί η τροποποιητική τους δράση επί της πορείας της ΟΑ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Felson DT. NIH Conference: Osteoarthritis: New insights part 1: The disease and its risk factor. Ann. Intern. Med. 2000, 133: 635-646.
2. Golding MB. The role of chondrocyte in osteoarthritis. Arthritis Rheum 2000, 43: 1916-1926.
3. Carlo M, Loeser R: Nitric oxide - mediated chondrocyte cell death requires the generation of additional reactive oxygen species 2002, 46: 394-403.
4. Yasuda T, Poole AR: A fibronectin fragment induces type II collagen degradation by collagenase through an interleukin-1-mediated. Pathway, Arthritis Rheum 2002, 46: 138-148.
5. American College of Rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 Update Arthritis Rheum 2000, 43: 1905-1915.
6. Pandleton A, Arden N, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). Ann. Rheum. Dis. 2000, 59: 936-944.
7. Felson DT, NIH Conference: Osteoarthritis: new insights. Part 2: Treatment approaches. Ann. Intern. Med. 2000, 133: 726-737.
8. Whelton A, Fort JG, Puma JA et al. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. Am. J. Therapeutics 2001, 82: 85-95.
9. Fries JF, Carey C, McShane DJ. Patient education in arthritis: randomized controlled trial of a mail-delivered program. J. Rheumatol. 1997, 24: 1378-1383.
10. Hochberg M, Altman R, Brandt K et al. Cuidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum 1995, 11: 1535-1540.
11. Hochber M, Aaltman R, Brandt K et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum. 1995, 11: 1541-1546.
12. Amin AR, Attur M, Patel RN et al. Superinduction of cyclooxygenase-2 actiity in human osteoarthritis affected cartilage. Influence of nitrix oxide. J. Clin. Invest. 1997, 99: 1231.
13. Brandt KD, Smith GN Jr, Simon L.S. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence; Arthritis Rheum 2000, 43: 1192-1203.
14. McAlindon TE, Lavalley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: A systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA 2000, 283: 1469-1475.
15. Buckwatter JA, Mankin HJ. Articular cartilage repair and transplantation. Arthritis Rheum. 1998, 41: 1331-1342.
16. Jubb RW. Oral and intra-articular remedies: Review of papers published from March 2001 to February 2002, Curr Opin Rheumatol 2002, 14: 597-602.
17. Fransen M, Crosbie J, Edmonds J. Physical therapy is effective for patients with osteoarthritis of the knee: a randomizd controlled clinical trial. J. Rheumatol. 2001, 28: 156-164.
18. van Baar MT, Assendeltt WJJ, Dekker J et al. The effectiveness of exercise therapy inpatients with osteoarthritis of the hip or knee: nine months follow-up. Arthritis Rheum. 1999, 42: 1361-1369.



ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΤΟΥ ΓΟΝΑΤΟΣ

E. Μηλιώτης MchOrth

Διευθυντής Β΄ Ορθοπαιδικής Κλινικής, Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

Η οστεοαρθρίτις του γόνατος προσβάλλει το 25-30% των ανθρώπων ηλικίας 45-65 ετών και περί το 60% αυτών που είναι πάνω από 65 ετών. Η συμπτωματολογία της οστεοαρθρίτιδος δεν συμβαδίζει πάντα με την ακτινολογική εικόνα.

Αιτιολογικά η οστεοαρθρίτιδα είναι πάθηση πολυπαραγοντική και η συχνότητά της αυξάνεται με την ηλικία.

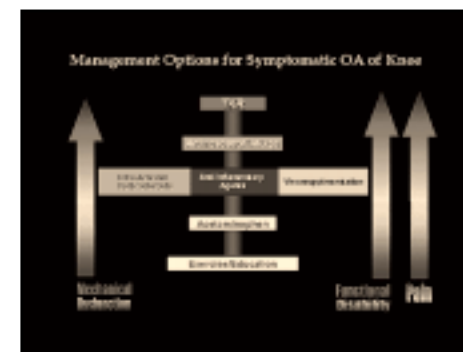
Το γήρας αυτό καθ'εαυτό δεν προκαλεί οστεοαρθρίτιδα αλλα αυξάνει τον κίνδυνο εκφύλισης από άλλα αίτια και ελαττώνει την δυνατότητα του αρθρικού χόνδρου να προλαμβάνει την επιδείνωση.

Μηχανικοί παράγοντες που πιθανολογείται ότι επηρεάζουν την εκδήλωση και επιδείνωση της οστεοαρθρίτιδος σε προδιαθετικά άτομα είναι

1. Αξονική παρέκλιση ραιβόττος ή βλαισότητα του γόνατος
2. Αστάθεια συνδεσμική ή μετά μηνισκεκτομή
3. Διαταραχή της παραλληλότητας αρθρικών επιφανειών από κάταγμα ή μηνισκική εμπλοκή.

Τα συμπτώματα της οστεοαρθρίτιδος του γόνατος είναι κυρίως ο πόνος και η λειτουργική ανεπάρκεια του μέλους που εκδηλώνεται με **δυσκαμψία και αστάθεια στην κίνηση**, όπως και με πιθανή **αξονική παραμόρφωση του σκέλους**.

Η θεραπεία της οστεοαρθρίτιδος ιεραρχείται ανάλογα με την βαρύτητα της παθήσεως και είναι συντηρητική και χειρουργική όπως φαίνεται στην διαφάνεια 1.

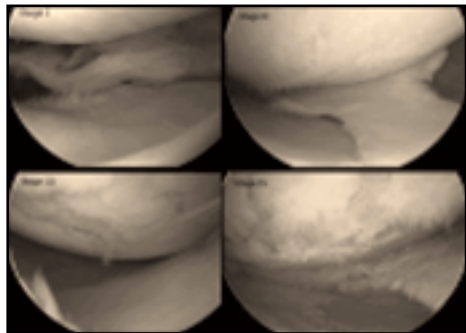


Διαφάνεια 1: Opposing Views in the Treatment of OA of the Knee: Chairperson: Robert D'Ambrosia, MD; Faculty: Joseph Lane, MD; Douglas W. Jackson, MD; K. Wayne Marshall, MD, PhD, FRCS(C); Joseph Buckwalter, MD; Henry Mankin, MD; Robert Jackson, OC, MD, FRCS(C) Release Date: June 29, 2001

Η χειρουργική θεραπεία μπορεί να εφαρμοσθεί μετά την αποτυχία της συντηρητικής αγωγής αλλήλα και σε συνδυασμό με συντηρητική θεραπεία όπως π.χ. με φαρμακευτική αγωγή και ενδοαρθρική έγχυση ιξοδοελαστικών διαλυμάτων ή κορτιζόνης.

Η βαρύτητα της παθήσεως διακρίνεται αρθροσκοπικά σε 4 στάδια με αντιστοιχία των κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Στάδια βαρύτητας της εκφυλιστικής οστεοαρθρίτιδος του γόνατος				
	ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΑΦΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΑΡΘ/ΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΕΝΔΕΙΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΣΤΑΔΙΟ I	Ελάχιστα	Όχι ή Ελάχιστα	Ελάττωση σκληρότητας χόνδρου	Έκπλυση της άρθρωσης
ΣΤΑΔΙΟ II	Ελαφρά	Ελάττωση αρθρικής σχισμής	Ινιδισμός χόνδρου	Έκπλυση και καθαρισμός
ΣΤΑΔΙΟ III	Σοβαρά	+ δημιουργία οστεοφύτων	Κατακερματισμός του χόνδρου	Καθαρισμός και χονδροπλαστική
ΣΤΑΔΙΟ IV	Πολύ έντονα	+ αξονική παραμόρφωση	Αποκάλυψη του υποχονδρίου οστού ή	Αρθροπλαστική Οστεοτομία



Εικόνα 1. Αρθροσκοπικά στάδια βαρύτητας της οστεοαρθρίτιδος του γόνατος.

Η χειρουργική θεραπεία της οστεοαρθρίτιδος περιλαμβάνει επομένως την αρθροσκοπική χειρουργική θεραπεία, τις οστεοτομίες και την μερική ή ολική αρθροπλαστική του γόνατος (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Χειρουργική θεραπεία της οστεοαρθρίτιδος
<ol style="list-style-type: none"> 1. Αρθροσκοπική χειρουργική θεραπεία 2. Οστεοτομίες 3. Μερική και Ολική Αρθροπλαστική του γόνατος

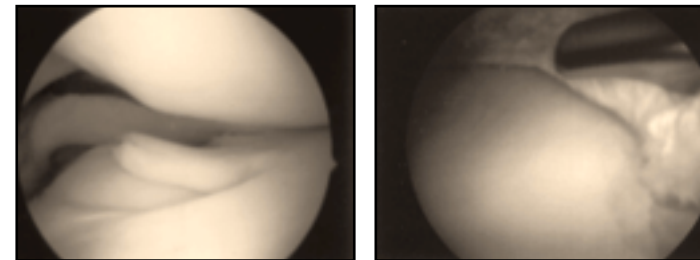
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΡΘΡΟΣΚΟΠΙΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η αρθροσκόπηση έχει πολλούς ρόλους στην αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδος και είναι οι ακόλουθοι:

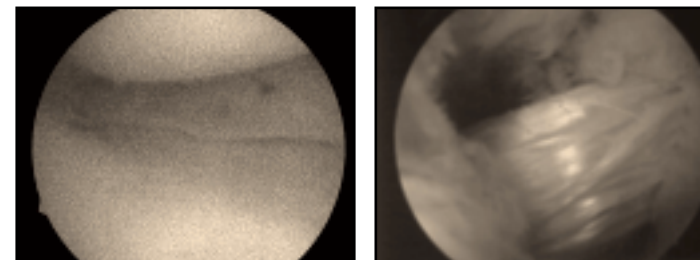
1. Πρόληπτικός
2. Διαγνωστικός
3. Θεραπευτικός

Πρόληψη

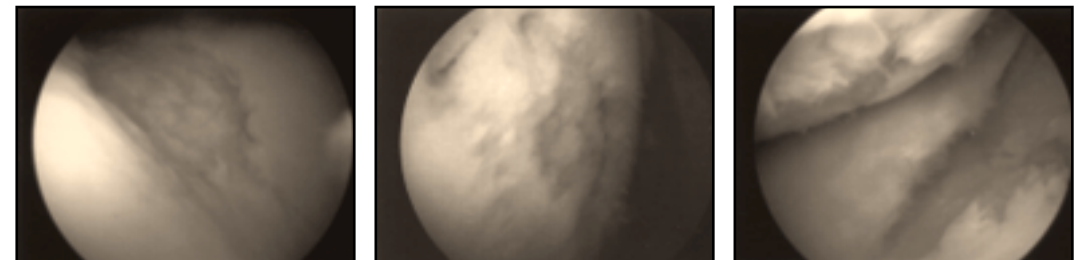
Σε ότι αφορά την πρόληψη, μηχανικοί πιθανοί προδιαθετικοί παράγοντες της οστεοαρθρίτιδος όπως η **συνδεσμική αστάθεια** και η **μηνισκική ρήξη** μπορούν να διαγνωσθούν πρώιμα και να θεραπευθούν αρθροσκοπικά. Μερική μηνισκεκτομή, μηνισκική συρραφή, συνδεσμοπλαστική, χονδροπλαστική.



Εικόνα 2,3: Μηνισκική βλάβη, μερική μηνισκεκτομή



Εικόνα 4,5: Συρραφή μηνίσκου, Συνδεσμοπλαστική Προσθίου Χιαστού



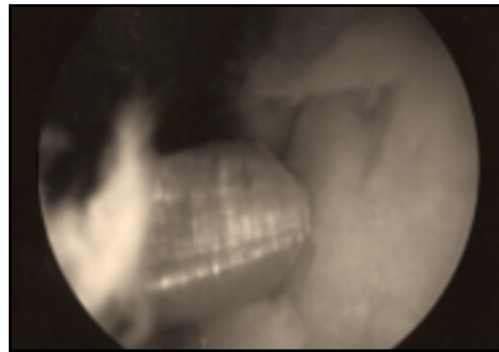
Εικόνες 6,7,8: Αρθρίτιδα σταδίου III μεσοκονδυλίου εντομής και IV έσω μηριαίου κονδύλου και έσω μηριαίου και κνημιαίου κονδύλου.

Διάγνωση

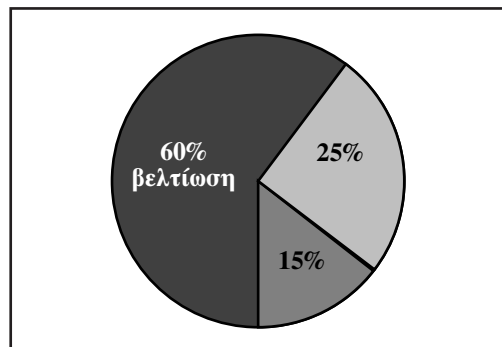
Διαπίστωση της βαρύτητας και της έκτασης της αρθρικής βλάβης



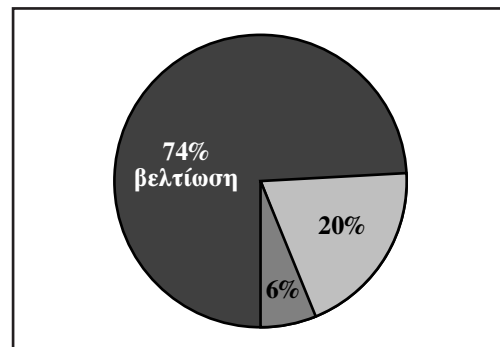
Εικόνα 9: Συντρίμια χόνδρου



Εικόνα 10: Debridement



Σχ. 1 Μόνο με έκπλυση, 60% βελτιώθηκαν, 25% βελτιώθηκαν προσωρινά και 15% δεν βελτιώθηκαν.



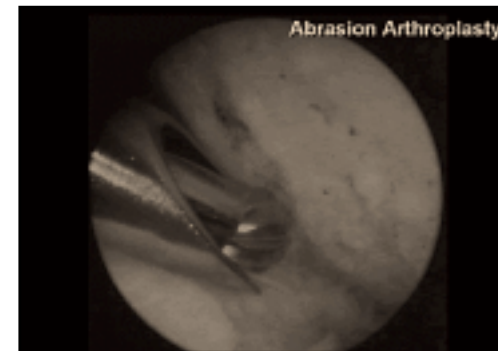
Σχ. 2 Με έκπλυση και debridement, 74% βελτιώθηκαν, 20% βελτιώθηκαν προσωρινά και 6% δεν βελτιώθηκαν.

Πίνακας 3. Opposing Views in the Treatment of OA of the Knee. ΕΚΠΛΥΣΗ και DEBRIDEMENT 130 ΓΟΝΑΤΑ 6 ΧΡΟΝΙΑ FU		
ΣΤΑΔΙΑ ΒΑΡΥΤΗΤΟΣ	ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΟΧΙ ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
I & II	17%	83%
III & IV	42%	58%

Θεραπεία

Έκπλυση και debridement

Η έκπλυση (**lavage**) του γόνατος μπορεί να απομακρύνει θραύσματα χόνδρου και παράγοντες φλεγμονής από την άρθρωση με αποτέλεσμα ύφεση των συμπτωμάτων και ο καθαρισμός του χαλαρού χόνδρου από τις αρθρικές επιφάνειες (**debridement**) επιμηκύνει την περίοδο ύφεσης.



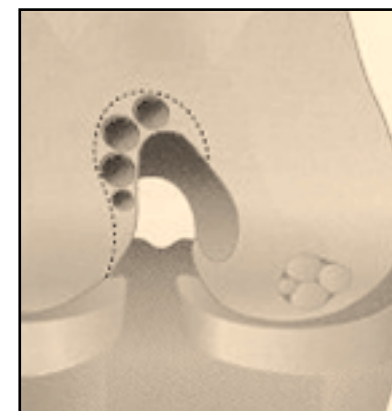
Εικόνα 11: Απόξεση του υποχονδρίου οστού (abrasion arthroplasty)



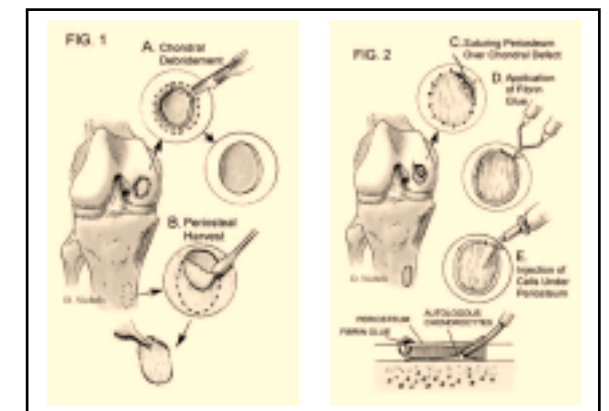
Εικόνα 12: Μικροκατάγματα υποχονδρίου οστού

Σε μία μελέτη των Jackson και συν. 1988 με 172 ασθενείς και μέσο όρο παρακολούθησης 4 χρόνια, μόνο με έκπλυση, 15% δεν βελτιώθηκαν, 60% βελτιώθηκαν και 25% βελτιώθηκαν προσωρινά.

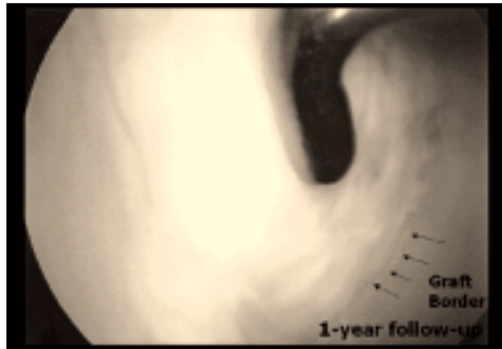
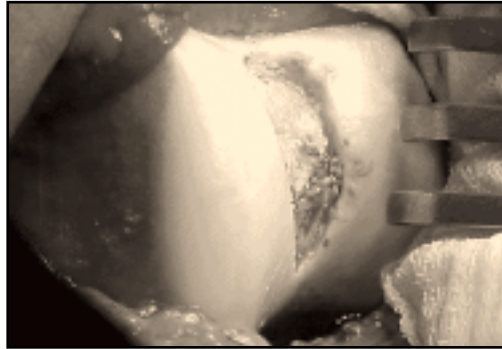
Με έκπλυση και debridement 6% δεν βελτιώθηκαν, 74% βελτιώθηκαν και 20% βελτιώθηκαν προσωρινά.



Εικόνα 13: Οστεοχόνδρινη αυτομεταμόσχευση OATS



Εικόνα 14: Μεταμόσχευση καλλιτεργημένων ομολόγων χονδροκυττάρων ACI



Εικόνες, 15, 16, 17: Μεταμόσχευση καλλιιεργημένων ομοιόγων χονδροκυττάρων (ACI)

Τεχνικές διέγερσης της επανόρθωσης του αρθρικού χόνδρου

Αρθροσκοπικές

1. Απόξεση του υποχονδρίου οστού (abrasion arthroplasty)
2. Μικροκατάγματα του υποχονδρίου οστού (Microfracture)

Η απόξεση του υποχονδρίου οστού (abrasion arthroplasty) έχει χειρότερα αποτελέσματα από το debridement (51% καλά έναντι 71% καλά, Bert 1988). Τα μικροκατάγματα σύμφωνα με τον Steadman βελτίωσαν την κλινική εικόνα σε 75% των ασθενών με παρακολούθηση 7 ετών.

Αρθροτομή

3. Οστεοχόνδρινη αυτομεταμόσχευση (Osteochondral Autograft Transfer System, OATS or Mosaicplasty)
4. Μεταμόσχευση καλλιιεργημένων ομοιόγων χονδροκυττάρων (autologous chondrocyte implantation , ACI)

Οι δύο αυτές τεχνικές είναι πρόσφατες και απευθύνονται κυρίως σε περιορισμένης έκτασης βλάβες του χόνδρου ή τραυματικές.

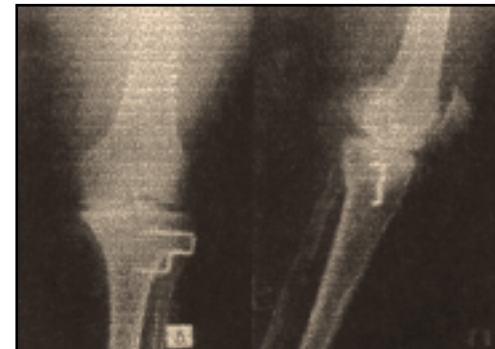
ΟΣΤΕΟΤΟΜΙΕΣ – ΜΕΡΙΚΗ ΚΑΙ ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΤΟΥ ΓΟΝΑΤΟΣ

ΟΣΤΕΟΤΟΜΙΕΣ

Ένδειξη για οστεοτομία είναι η αξονική παραμόρφωση του γόνατος με σύστοιχη μονοδιαμερισματική οστεοαρθρίτιδα.

Η οστεοτομία με τη διόρθωση της αξονικής παραμόρφωσης αναδιανέμει τα φορτία από την πάσχουσα περιοχή του γόνατος σε υγιέστερη έτσι ώστε με την αποφόρτιση της πάσχουσας περιοχής να υφίστανται τα συμπτώματα και να βελτιώνεται η αναγεννητική ικανότητα του χόνδρου και η λειτουργία της άρθρωσης.

Η οστεοτομία του γόνατος δεν βελτιώνει το εύρος κινήσεως της άρθρωσης.



Εικόνα 18: Έξω κλειστή οστεοτομία τύπου Coventry



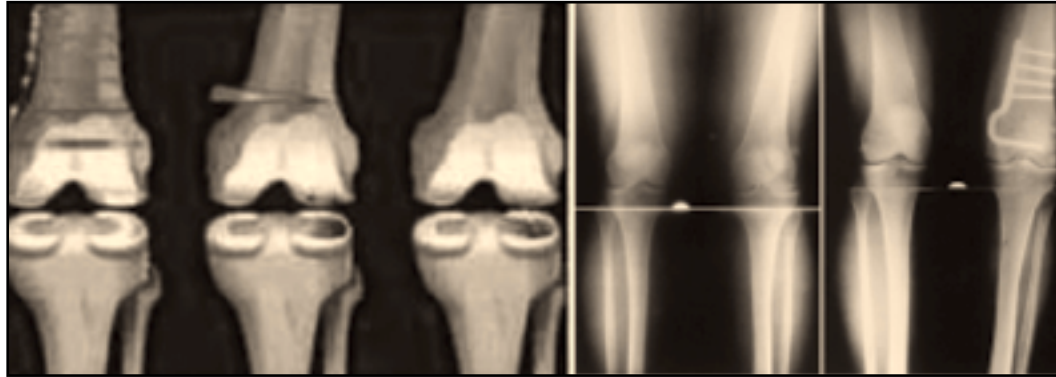
Εικόνα 19: Έσω ανοικτή οστεοτομία της κνήμης

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

1. Μονοδιαμερισματική οστεοαρθρίτιδα ακτινολογικά ή αρθροσκοπικά διαπιστωμένη
2. Σωματικό βάρος >80 kg
3. Ηλικία μικρότερη των 60-70 ετών
4. Ικανοποιητικό εύρος κίνησης του γόνατος (έκταση <15ο, κάμψη >90ο)
5. Αξονική παραμόρφωση >15ο
6. Όχι άλλες παραμορφώσεις του σκέλους ή περιορισμός της προσαγωγής – απαγωγής του ισχίου
7. Δραστήριο επάγγελμα ή ασχολίες



Εικόνα 20: Οστεοτομία με εφαρμογή εξωτερικής οστεοσύνθεσης



Εικόνα 21: Οστεοτομία έσω κλειστής γωνίας του κατώτερου μηριαίου.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

1. Υπεξάρθρομα της κνήμης >1cm
2. RA ή φλεγμονώδης αρθρίτις
3. Ρήξη του προσθίου χιαστού με αστάθεια
4. Οστεοχόνδρινες κακώσεις > 1/3 της αρθρικής επιφανείας ή οστεοχόνδρινες βλάβες με βάθος >0,5cm

ΕΞΩ ΜΟΝΟΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ – ΡΑΙΒΟΓΟΝΙΑ

Υψηλή οστεοτομία βλαισότητας της κνήμης

1. Έξω κλειστή οστεοτομία τύπου Coventry: Αφαίρεση σφήνας με την βάση έξω, διόρθωση του μηχανικού άξονα και σταθεροποίηση με εσωτερική ή εξωτερική οστεοσύνθεση.
 2. Έσω ανοικτή οστεοτομία της κνήμης με τοποθέτηση μοσχεύματος και εσωτερική οστεοσύνθεση
 1. Θολωτή υψηλή οστεοτομία της κνήμης – οστεοτομία περόνης, διόρθωση του μηχανικού άξονα και συγκράτηση με εξωτερική οστεοσύνθεση (Charnley clamp)
- Η ιδανική διόρθωση του μηχανικού άξονα είναι υπερδιόρθωση κατά 3ο

Επιπλοκές

1. Υποδιόρθωση άξονα
2. Υπερδιόρθωση άξονα
3. Διάτρηση αρθρικής επιφάνειας
4. Άσηπτος νέκρωση κνημιαίου κονδύλου
5. Χαμηλή επιγονατίδα (Patella Baja)

6. Κάκωση περνιαίου v.
7. Σύνδρομο προσθίου διαμερίσματος κνήμης
8. Δυσκολεύει τεχνικά την ολική αρthroπλαστική



Εικόνες 22, 23: Προθέσεις χωρίς σύνδεση μηριαίας και κνημιαίας πρόθεσης (Unconstrained)

ΕΞΩ ΜΟΝΟΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ – ΒΛΑΙΣΟΓΟΝΙΑ

Για βλαισότητα <12° συνιστάται υψηλή οστεοτομία ραιβότητας της κνήμης
Για βλαισότητα >12ο συνιστάται οστεοτομία έσω κλειστής γωνίας του κατώτερου μηριαίου.



Εικόνες 23,24: Προθέσεις Semi constrained

Αποτελέσματα Υψηλή οστεοτομία βλαισότητας της κνήμης

10 έτη fu • 70% καλά • 30% κακά
Καλύτερα αποτελέσματα με υπερδιόρθωση 2-3% πάνω από το φυσιολογική βλαισότητα του γόνατος των 7°.

Odenbring et al 1990

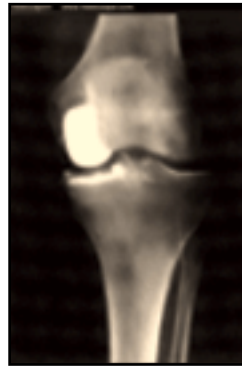
75% καλά αποτελέσματα σε 11 χρόνια σε ασθενείς <50 ετών με ήπια οστεοαρθρίτιδα

Billings et al 1999

67% καλά αποτελέσματα σε 8,5 χρόνια
επιβίωση οστεοτομίας 85% σε 5 χρόνια και 53% σε 10 χρόνια



Εικόνα 25: Πρόθεση Fully Constrained



Εικόνα 26, 27: Ημιαρθροπλαστική ενός διαμερίσματος του γόνατος

Εικόνα 28: Αρθροπλαστική της επιγονατιδομηριαίας αρθρώσεως

ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΤΟΥ ΓΟΝΑΤΟΣ (ΟΛΙΚΗ Ή ΗΜΙΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ)

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΤΟΥ ΓΟΝΑΤΟΣ

1. Αποτυχία συντηρητικής αγωγής
2. Αποτυχία προηγηθείσας αρθροσκοπικής χειρουργικής θεραπείας
3. Αποτυχία προηγηθείσας οστεοτομίας

ΣΤΟΧΟΙ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΤΟΥ ΓΟΝΑΤΟΣ

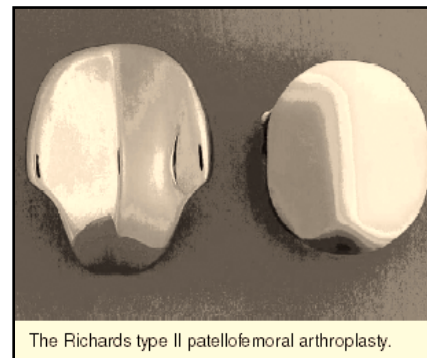
1. Απαλλαγή από τον πόνο
2. Εξασφάλιση σταθερότητας
3. Εξασφάλιση λειτουργικού εύρους κίνησης
4. Διόρθωση αξονικής παραμόρφωσης

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΤΟΥ ΓΟΝΑΤΟΣ

1. Πρόσφατη ή ενεργός φλεγμονή-σήψη
2. Συνυπάρχουσα νευρολογική βλάβη του σκέλους
3. Πολύ σοβαρή αγγειοπάθεια του σκέλους
4. Πολύ μεγάλη ηλικία (σχετική)

ΤΥΠΟΙ ΠΡΟΘΕΣΕΩΝ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

1. Χωρίς σύνδεση μηριαίας και κνημιαίας πρόθεσης (**Unconstrained**) - Γόνατα χωρίς συν-



The Richards type II patellofemoral arthroplasty.
Εικόνα 29: Αρθροπλαστική της επιγονατιδομηριαίας αρθρώσεως

δεσμική αστάθεια ή σοβαρή χαλαρότητα και με μικρή αξονική παρέκκλιση.

2. Με σύνδεση σχετικού περιορισμού της κίνησης μεταξύ μηριαίας και κνημιαίας πρόθεσης (**Semi constrained**) – Α. Γόνατα με συνδεσμική αστάθεια ή σοβαρή χαλαρότητα και με σοβαρή αξονική παρέκκλιση.
Β. Αναθέωρηση αρθροπλαστικής
3. Με σύνδεση προσδιορισμένης κίνησης μεταξύ μηριαίας και κνημιαίας πρόθεσης (**Fully Constrained**) - Γόνατα με πολύ σοβαρή συνδεσμική αστάθεια ή χαλαρότητα και με μεγάλη αξονική παρέκκλιση όπως αλλήλ κυρίως σε περιπτώσεις αναθέωρησης προηγηθείσας ολικής αρθροπλαστικής.
4. Ημιαρθροπλαστική ενός διαμερίσματος του γόνατος – Γόνατα με μονοδιαμερισματική οστεοαρθρίτιδα και υγιές το αντίθετο διαμέρισμα όπως και την επιγονατιδομηριαία άρθρωση, χαμηλού σωματικού βάρους, με καθιστική απασχόληση, σύγκαμψη <15° και συνδεσμική ακεραιότητα του γόνατος.
5. Αρθροπλαστική της επιγονατιδομηριαίας αρθρώσεως - Γόνατα με μονοδιαμερισματική οστεοαρθρίτιδα της επιγονατιδομηριαίας αρθρώσεως χαμηλού σωματικού βάρους και με καθιστική απασχόληση

Γενικές διαπιστώσεις

1. Ο χρυσός κανόνας του τύπου αρθροπλαστικής για αρχική επέμβαση όπως προκύπτει από τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα είναι η χρήση της αρθροπλαστικής επιφανείας με αφαίρεση του οπισθίου χιαστού και οπίσθια σταθεροποίηση.
2. Σε ότι αφορά τον τύπο της κνημιαίας πρόθεσης, η χρήση συμπαγούς πρόθεσης ελαττώνει την δημιουργία ψηγμάτων πολυαιθυλενίου και οστικής απορρόφησης.
3. Σε ότι αφορά την αντικατάσταση της επιγονατίδος ή όχι υπάρχει διχογνωμία και υπάρχουν εργασίες με αντικατάσταση της επιγονατίδος με αποτυχία έως και 33% και στη μελέτη των Ogon M. και συν. Arch Orthop Trauma Surg. 2002 May; 122(4): 229-34, διαπιστώθηκαν επιπλοκές σε 20,5% με αντικατάσταση της επιγονατίδος και μόνο 9,6% χωρίς αντικατάστασή της.
4. Σύμφωνα με τους Phillips AM, και συν. (Current techniques in total knee replacement: results of a national survey. Ann R Coll Surg Engl. 1996 Nov;78(6):515-20), σε πανεθνική μελέτη των χειρουργών της Μεγάλης Βρετανίας τσιμέντο χρησιμοποιούν οι 95,2% των χειρουργών ενώ αρθροπλαστική της επιγονατίδος εφαρμόζοταν πάντα από το 32% των χειρουργών και ποτέ από το 19%. Κριτήριο για την αρθροπλαστική της επιγονατίδος ήταν η διεγχειρητική εκτίμηση της βαρύτητας της οστεοαρθρίτιδος της επιγονατιδομηριαίας άρθρωσης. 98% των χειρουργών χρησιμοποιούσαν κνημιαία πρόθεση με μεταλλική βάση και 80% αυτών χρησιμοποιούσαν αρθρωτό σύστημα κνημιαίας βάσης και πολυαιθυλενίου (modular tibial components). Επιγονατίδα με μεταλλική βάση χρησιμοποιείτο

από το 13% και χωρίς μεταλλική βάση από το 51%.

5. Σε ό,τι αφορά την καθήλωση της προθέσεως σε 7.174 περιστατικά του Νορβηγικού Μητρώου Αρθροπλαστικής τσιμέντο χρησιμοποιήθηκε σε 87% των περιπτώσεων, 10% ήταν υβρίδια και 2% χωρίς τσιμέντο.
6. Σε ό,τι αφορά το μοντέλο-εταιρία παραγωγής ολικών αρθροπλαστικών του γόνατος η πενταετής επιβίωση μεταξύ 6 γνωστών μοντέλων ήταν παρόμοια κυμαινόμενη από 95-99%. AGC 97% (n 279), Duracon 99% (n 101), Genesis I 95% (n 654), Kinemax 98% (n 213) and Tricon 96%(n 454), LCS 97% (n 476).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. "Opposing Views in the Treatment of OA of the Knee" symposium held at The Fairmont Hotel, San Francisco, California on March 1, 2001. Chairperson: Robert D'Ambrosia, MD; Faculty: Joseph Lane, MD; Douglas W. Jackson, MD; K. Wayne Marshall, MD, PhD, FRCS(C); Joseph Buckwalter, MD; Henry Mankin, MD; Robert Jackson, OC, MD, FRCS(C) ACCME Release Date: June 29, 2001
2. Michael C. Nevitt, PhD: Symposium on Recent Advances in Osteoarthritis International Osteoporosis Foundation World Congress on Osteoporosis May 10 - 14, 2002, Lisbon, Portugal
3. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of the community burden and the current use of primary health care. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:91-97.
4. Woo J, Ho S, Lau J, Leung PC. Musculoskeletal complaints and associated consequences in elderly Chinese age 70 years and older. *J Rheumatol.* 1994;21:1927-1931.
5. Felson DT, Zhang Y. Update on the epidemiology of knee and hip OA with a view to prevention. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1343-1355.
6. van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis.* 1989;48:271-280.
7. Baker P, Coggon D, Reading I, Barrett D, McLaren M, Cooper C. Sports injury, occupational physical activity, joint laxity, and meniscal damage. *Rheumatol* 2002 Mar;29(3):557-63
8. Sharma L. Local factors in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001 Sep;13(5):441-6
9. Manninen P, Heliovaara M, Riihimaki H, Suoma-Iainen O. Physical workload and the risk of severe knee osteoarthritis. *Scand J Work Environ Health* 2002 Feb;28(1):25-32
10. Jackson RW. Arthroscopic surgery and a new classification system. *Am J Knee Surg* 1998 Winter;11(1):51-4
11. Baumgaertner-MR; Cannon-WD Jr; Vittori-JM; Schmidt-ES; Maurer-RC : Arthroscopic debridement of the arthritic knee. *Clin-Orthop.* 1990 Apr(253): 197-202
12. Gibapman-V-M. Strachan-R-K. : Arthroscopic lavage and debridement for osteoarthritis of the knee. *J Bone-Joint-Surg-[Br].* 1992 Jul. 74(4). P 534-7.
13. Goldman RT, Scuderi GR, Kelly MA. Arthroscopic treatment of the degenerative knee in older athletes. *Clin Sports Med* 1997 Jan;16(1):51-68
14. Livesley-P-J. Doherty-M. Needoff-M. Moulton-A. : Arthroscopic Lavage for Osteoarthritic Knees]-Bone-Joint-Surg- [m[Br]. 1991 [1mNov [m. 73(6). P 922-6.
15. Baumgaertner-MR; Cannon-WD Jr; Vittori-JM; Schmidt-ES; Maurer-RC : Arthroscopic debridement of the arthritic knee. *Clin-Orthop.* 1990 Apr(253): 197-202
16. Bert JM, Maschka K.: The arthroscopic treatment of unicompartmental gonarthrosis: a five-year follow-up study of abrasion arthroplasty plus arthroscopic debridement and arthroscopic debridement alone. *Arthroscopy* 1989;5(1):25-32
17. Bert JM.: Role of abrasion arthroplasty and debridement in the management of osteoarthritis of the knee. *Rheum Dis Clin North Am* 1993 Aug;19(3):725-39
18. Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK, Rodrigo JJ The microfracture technic in the management of complete cartilage defects in the knee joint. *Orthopade* 1999 Jan;28(1):26-32
19. Jakob RP, Franz T, Gautier E, Mainil-Varlet P. : Autologous osteochondral grafting in the knee: indication, results, and reflections. *Clin Orthop* 2002 Aug;(401):170-84
20. Solheim E. :Mosaicplasty in articular cartilage injuries of the knee. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1999 Nov 10;119(27):4022-5
21. Robert H, Bahuaud J.: Autologous chondrocyte implantation. A review of techniques and preliminary results. *Rev Rhum Engl Ed* 1999 Dec;66(12):724-7
22. Micheli LJ, Browne JE, Erggelet C, Fu F, Mandelbaum B, Moseley JB, Zurakowski D. Autologous chondrocyte implantation of the knee: multicenter experience and minimum 3-year follow-up. *Clin J Sport Med* 2001 Oct;11(4):223-8
23. Gross AE. Repair of cartilage defects in the knee. *J Knee Surg* 2002 Summer;15(3):167-9
24. Choi HR, Hasegawa Y, Kondo S, Shimizu T, Ida K, Iwata H. High tibial osteotomy for varus gonarthrosis: a 10- to 24-year follow-up study. *J Orthop Sci* 2001;6(6):493-7
25. Billings A, Scott DF, Camargo MP, Hofmann AA :High tibial osteotomy with a calibrated osteotomy guide, rigid internal fixation, and early motion. Long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 2000 Jan;82(1):70-9
26. Odenbring S, Egund N, Knutson K, Lindstrand A, Larsen ST. Revision after osteotomy for gonarthrosis. A 10-19-year follow-up of 314 cases. *Acta Orthop Scand* 1990 Apr;61(2):128-30
27. Magyar G, Toksvig-Larsen S, Alkstedt J, Lindstrand A, Nilsson LT, Andersen R, Bergnudd H.: [Frequent complications in distal femoral osteotomy: a retrospective 8 year multicenter follow-up.] *Chir Organi Mov* 1999 Jan-Mar;84(1):19-26
28. Cole BJ, Harner CD: Degenerative arthritis of the knee in active patients: evaluation and management. *J Am Acad Orthop Surg* 1999 Nov-Dec;7(6):389-402
29. Walker PS, Sathasivam S.:Design forms of total knee replacement. *Proc Inst Mech Eng [H]* 2000;214(1):101-19
30. Ostermann PA, Haase N, Cramer J, Ekkernkamp A.:Knee joint endoprosthesis. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2001 Apr;95(3):173-8
31. Sculco TP.: Orthopaedic crossfire--can we justify unicompartmental arthroplasty as a temporizing procedure? in opposition. *J Arthroplasty* 2002 Jun;17(4 Suppl 1):56-8
32. Deshmukh RV, Scott RD. Unicompartmental knee arthroplasty: long-term results. *Clin Orthop* 2001 Nov;(392):272-8
33. Robertsson O.:Unicompartmental arthroplasty. Results in Sweden 1986-1995. *Orthopade* 2000 Jun;29 Suppl 1:56-8
34. Smith AM, Peckett WR, Butler-Manuel PA, Venu KM, d'Arcy JC.: Treatment of patello-femoral arthritis using the Lubinus patello-femoral arthroplasty: a retrospective review. *Knee* 2002 Feb;9(1):27-30
35. de Winter WE, Feith R, van Loon CJ. : The Richards type II patellofemoral arthroplasty: 26 cases followed for 1-20 years. *Acta Orthop Scand* 2001 Oct;72(5):487-90
36. Fabio Orozco, MD:Tibial Modularity: The Source of Wear and Osteolysis in TKA. American Academy of Orthopaedic Surgeons 68th Annual Meeting CME February 28, 2001 - March 4, 2001, San Francisco, California
37. Mark W. Pagnano, MD: Whether to Save or Substitute for the Posterior Cruciate Ligament in Primary Total Knee ArthroplastyContemporary Techniques in Total Hip & Knee Arthroplasty CME June 8 - 11, 2000, Nisswa, Minnesota.
38. Ogon M, Hartig F, Bach C, Nogler M, Steingruber I, Biedermann R. : Patella resurfacing: no benefit for the long-term outcome of total knee arthroplasty. A 10- to 16.3-year follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg* 2002 May;122(4):229-34
39. Ikejiani CE, Leighton R, Petrie DP.Comparison of patellar resurfacing versus nonresurfacing in total knee arthroplasty. *Can J Surg* 2000 Feb;43(1):35-8
40. Phillips AM, Goddard NJ, Tomlinson JE.Current techniques in total knee replacement: results of a national survey. *Ann R Coll Surg Engl* 1996 Nov;78(6):515-20
41. Furnes O, Espehaug B, Lie SA, Vollset SE, Engesaeter LB, Havelin LI.Early failures among 7,174 primary total knee replacements: a follow-up study from the Norwegian Arthroplasty Register 1994-2000. *Acta Orthop Scand* 2002 Apr;73(2):117-29 Robertsson O, Knutson K, Lewold S, Lidgren L.The Swedish Knee Arthroplasty Register 1975-1997: an update with special emphasis on 41,223 knees operated on in 1988-1997. *Acta Orthop Scand* 2001 Oct;72(5):503-13



ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Dr Σφέτσιος Τηλέμαχος

Ιατρός Ρευματολόγος Αμ.Επιστημονικός Συνεργάτης
Ρευματολογικό Τμήμα Α Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ.
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α.

Η Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (Α.Σ.) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος η οποία προσβάλλει νεαρούς ενήλικες. Προσβάλλει κατεξοχήν τον αξονικό σκελετό και λιγότερο συχνά αρθρώσεις ενώ παράλληλα μπορεί να εμφανίζει εκδηλώσεις και από άλλα συστήματα (οφθαλμοί, δέρμα, βλεννογόνοι, έντερο, πνεύμονες, καρδιά). Αποτελεί τον κύριο εκπρόσωπο μιας ομάδας ρευματοπαθειών με κοινά χαρακτηριστικά, τις Σπονδυλαρθρίτιδες (SpA) οι οποίες σε μια δεδομένη στιγμή μπορούν να καταλήξουν σε δευτεροπαθή Α.Σ.

Παθογένεια Η Α.Σ. είναι νόσος που χαρακτηρίζεται από γενετική προδιάθεση. Το κατ'εξοχήν υπεύθυνο γονίδιο είναι το HLA-B27.^[1] Το B27 μόριο έχει ένα ρόλο «κλειδί» στην έναρξη της άνοσης απάντησης με το να παρουσιάζει αρθριτογόνα πεπτίδια στα CD8+ T-κύτταρα (γνωστή ιδιότητα των HLA τάξης I μορίων). Έχει επίσης μοναδική δομή με τη δημιουργία χαρακτηριστικής «πτυχής» που φαίνεται ότι συμβάλλει στην παθογένεια της Α.Σ. Από τους 21 υπότυπους του B27 υπάρχουν κάποιοι (05,02,03,04,07) που σχετίζονται συχνότερα με Α.Σ., και άλλοι (06, 09) που σχετίζονται λιγότερο συχνά.

Παρόλο που μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν έναν άμεσο ρόλο του B27 στην παθογένεια της νόσου, φαίνεται ότι και άλλα γονίδια είναι απαραίτητα για την εκδήλωση της. Μελέτες σε οικογένειες με διδύμους ή αδελφούς με Α.Σ. ενισχύουν την άποψη ότι άλλοι γενετικοί παράγοντες πέραν του B27 καθορίζουν ποιά B27+ άτομα θα αναπτύξουν αρθρίτιδα. Η ανακάλυψη νέων μεθόδων έρευνας των γονιδίων και των πολυμορφισμών τους (ανίχνευση πολυμορφισμών μήκους θραύσματος, καταγραφή ολιγονουκλεοτιδιακών αφετηριών), και η καταγραφή και μελέτη του γονιδιώματος σε οικογένειες με τη νόσο, αποτελούν τις βάσεις έρευνας στην ταυτοποίηση των υπεύθυνων γονιδίων της νόσου.^[2]

Τα γονίδια αυτά μπορεί να ανήκουν τόσο στην ΜHC περιοχή του χρωμοσώματος 6, όσο και έξω από αυτήν. Πιθανολογείται ότι 69% της γενετικής επίδρασης μπορεί να προέρχεται έξω από την ΜHC περιοχή. Υποψήφιοι γενετικοί παράγοντες που πιθανόν να σχετίζονται με την εμφάνιση Α.Σ. και στους οποίους επικεντρώνονται οι έρευνες είναι: 1) γονίδια στην περιοχή ΜHC του χρωμοσώματος 6 όπως άλλα HLA τάξης I μόρια (B60), HLA-τάξης II μόρια (όπως DR1, DR8, LMP2, LMP7, TAP1, TAP2), HLA τάξης III μόρια (μεταξύ των οποίων και το

γονίδιο για τον TNFα) και 2) γονίδια στα χρωμοσώματα 2, 4, 7, 14, 16, 19, κ.α..

Ιστοπαθολογία: Ένα από τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της Α.Σ. και των SpA που τις κάνει να διαφέρουν από τις άλλες ρευματοπάθειες είναι η παρουσία φλεγμονής στις ενθέσεις, αλλά και στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις και τον αρθρικό υμένα περιφερικών αρθρώσεων. Παρά τη μεγάλη πρόοδο που υπήρξε τα τελευταία χρόνια κυρίως με τη βοήθεια της ανοσοϊστοχημείας στην βελτίωση των γνώσεων μας όσον αφορά τις θέσεις-στόχους της Α.Σ., εξακολουθούμε να μη γνωρίζουμε γιατί υπάρχει αυτή η επιλεκτικότητα για προσβολή των συγκεκριμένων θέσεων.

Ένθεση. είναι μία μεταβολικά ενεργός θέση η οποία υπόκειται σε μηχανικά ερεθίσματα, και στην οποία πέρα από διηθήσεις λεμφοκυττάρων και μακροφάγων έχουν ανιχνευθεί mRNA των ιών κολλαγόνου τύπου II και της πρωτεογλυκάνης αγγρεκάνης.^[3] Αυτοάνοσος δράση στα μόρια αυτά έχει δείχθει σε πειραματόζωα ότι μπορεί να οδηγήσει σε αρθρίτιδα. Στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις. Η βιοψία τους δια βελόνης κατευθυνόμενης με C.T. έδειξε αυξημένη κυτταροβρίθεια με επικράτηση μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων, στον αρθρικό υμένα, στο υποχόνδριο οστού και σε συνδέσμους και παρααρθρικούς ιστούς, και με τη βοήθεια της ανοσοϊστοχημείας : παρουσία mRNA της κυτταροκίνης TNFα και του αυξητικού παράγοντος TGFβ, και παρουσία CD4+ και CD8+ T-λεμφοκυττάρων, και παρουσία CD14+ μακροφάγων^[4]. Όσον αφορά τον αρθρικό υμένα των περιφ. αρθρώσεων στην Α.Σ. βρέθηκαν χαρακτηριστικές διαφορές από εκείνον της Ρευμ. Αρθρίτιδας^[5]. Παρατηρήθηκαν: 1) υπερέκφραση ενεργοποιημένων μακροφάγων (έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών), 2) λεμφοκυτταρικές διηθήσεις λιγότερο συχνές από εκείνες που εμφανίζει η Ρ.Α. και 3) αγγείωση πλέον έντονη και αδρή (αγγειογένεση, ιντεγκρίνες).

Διαγνωστικά κριτήρια Τόσο τα κριτήρια της Ρώμης όσο και εκείνα της Νέας Υόρκης είναι χρήσιμα για την ταξινόμηση των ασθενών που πάσχουν από Α.Σ. αλλά είναι πολύ ειδικά και υπολείπονται σε ευαισθησία. Παραλείπουν χαρακτηριστικά γνωρίσματα των Σπονδυλαρθριτίδων όπως π.χ. περιφερική αρθρίτιδα, δακτυλίτιδα, ραγοειδίτιδα ή ενθεσίτιδα και εξαιρούν με αυτό τον τρόπο ασθενείς που η πάθηση τους ξεκινά μ'αυτά τα συμπτώματα και επομένως ανήκουν σ'αυτή την ομάδα.

Η πρόταση νέων κριτηρίων ταξινόμησης που να χαρακτηρίζονται από ευελιξία και όχι από στενά διαγνωστικά όρια είχε ως στόχο να περιληφθούν στην ομάδα των Σπονδυλαρθριτίδων ασθενείς στους οποίους η έναρξη της νόσου δεν είναι τυπική και επομένως κινδυνεύουν να έχουν μια λανθασμένη διάγνωση και μη έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης των Σπονδυλαρθριτίδων (E.S.S.G.) πρότεινε κριτήρια τέτοια που να μπορούν να περιλάβουν τόσο τους ασθενείς με σαφή σύνδρομο όσο και εκείνους με αδιαφοροποίητη σπονδυλαρθρίτιδα ή άτυπες μορφές της νόσου. Παράλληλα τα κριτήρια που πρότειναν οι Amor και συν. το 1991 χαρακτηρίζονται από πολύ καλή ευαισθησία (91,9%) και εξαιρετική ειδικότητα (97,9%).

Ένα από τα μειονεκτήματα των παλαιότερων κριτηρίων είναι ότι στηρίζονται υπερβολικά στην ακτινολογική εμφάνιση ιερολαγονίτιδας και μ'αυτό τον τρόπο εξαιρούν κάποιους ασθενείς με πρώιμη Α.Σ. στους οποίους τα ακτινολογικά ευρήματα δεν είναι ακόμη εμφανή. Και φαίνεται ότι αυτοί οι ασθενείς δεν είναι λίγοι. Σε μια μελέτη από 88 ασθενείς με αρχική διάγνωση «πιθανής Α.Σ.», μετά 10χρονο follow up ένα 30% παρουσίαζε σαφή (definite) Α.Σ.^[6] Σ'αυτούς τους ασθενείς συχνά δίδεται μια λανθασμένη διάγνωση όπως π.χ. αυτή του μηχανικού πόνου. Για την αποφυγή λανθασμένης διάγνωσης σημαντική είναι η συμβολή των Calin και Fries με την πρόταση των κριτηρίων που χαρακτηρίζουν τον φλεγμονώδη πόνο.

Στην πράξη ο κλινικός ρευματολόγος μετά το ιστορικό και την κλινική εξέταση προσπαθεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της Α.Σ. με την παρουσία στην ακτινογραφία λεκάνης της ιερολαγονίτιδας καθώς αυτή είναι καθοριστική για τη διάγνωση της Α.Σ.

Όσον αφορά το HLA-B27 αυτό δεν θα πρέπει να θεωρείται διαγνωστικό test ή απαραίτητη εξέταση για τη διάγνωση της Α.Σ. Ένας ασθενής με κλινική και ακτινολογική ιερολαγονίτιδα που είναι HLA-B27 (-) εξακολουθεί να έχει Α.Σ. Εξ άλλου η εξέταση είναι συχνά αρνητική σε δευτεροπαθείς μορφές Α.Σ. όπως σε ασθενείς με ψωριασική ή εντεροπαθητική σπονδυλίτιδα όπου μόνο το 50% των ασθενών είναι B27(+). Ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να ζητήσει το HLA-B27 όταν υπάρχει ισχυρή υποψία φλεγμονώδους πόνου και η ακτινογραφία λεκάνης δεν μπορεί να επιβεβαιώσει την ιερολαγονίτιδα.

Ακτινολογικός έλεγχος Η πρώιμη Α.Σ. μπορεί να εμφανίζει συμπτώματα πριν υπάρξει για κάποιο χρονικό διάστημα και ακτινολογική επιβεβαίωση, και αυτό γιατί στην πρώιμη φάση η α/α λεκάνης έχει περιορισμένες δυνατότητες όταν δεν έχουν δημιουργηθεί ακόμη οστικές βλάβες (υποχονδριακές σκλήρυνσεις ή/και διαβρώσεις). Παρά το γεγονός της περιορισμένης ευαισθησίας της, εξακολουθεί η απλή α/α λεκάνης να είναι πρωταρχική εξέταση για τη διάγνωση της Α.Σ., και θα πρέπει να ζητείται σε όλους τους ασθενείς.

Ένας σημαντικός παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην απεικόνιση των ιερολαγονίων αρθρώσεων είναι η ιδιαίτερη ανατομική τους. Το σχήμα S των αρθρώσεων, και η πορεία του αρθρικού διαστήματος από έξω κατεύθυνση προς τα έσω προκαλούν σημαντική επικάλυψη των λαγονίων με το ιερό οστόν και συντελούν στην ασαφопоίηση του αρθρικού διαστήματος σε προσθιοπίσθιες λήψεις. Η ηρινή θέση του ασθενούς και η γωνία λήψης της α/α στις 25-30° λύνει σε σημαντικό βαθμό το ανωτέρω πρόβλημα.

Στις περιπτώσεις που η α/α λεκάνης δεν είναι διαφωτιστική χρησιμοποιούνται άλλες απεικονιστικές μέθοδοι για την επιβεβαίωση της ιερολαγονίτιδας όπως: το σπινθηρογράφημα οστών, η C.T. λεκάνης, η MRI και πρόσφατα η δυναμική MRI (d MRI)

Με το σπινθηρογράφημα δημιουργούνται διαγνωστικά προβλήματα καθώς παρατηρείται σχετικά αυξημένη πρόσληψη και καθήλωση του ραδιενεργού τεχντίου στις ιερολαγονίες αρθρώσεις και σε υγιή άτομα, η οποία αποδίδεται στην αυξημένη αγγείωση και στον υψηλό

οστικό μεταβολισμό στην εν λόγω περιοχή. Επιπλέον σε περίπτωση φλεγμονής τα ευρήματα είναι μη ειδικά. Ίσως η χρησιμότητα του είναι μεγαλύτερη στην παρουσία ετερόπλευρης ιερολαγονίτιδας και στην αντικειμενικότερη εκτίμηση της έκτασης της νόσου, όμως η έκθεση νεαρών ατόμων όπως είναι αυτά με Α.Σ. σε ραδιενεργό υλικό καθιστά απαγορευτική την εξέταση τόσο για την διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση.

Το μεγάλο πλεονέκτημα της C.T. και της MRI είναι η ικανότητα τους να «κόβουν» τις ιερολαγονίες σε τομές, άρα αποτρέπεται η επικάλυψη των αρθρώσεων. Για την ανίχνευση πρώιμων οστικών βλαβών όπως είναι η σκλήρυνση και οι διαβρώσεις, η C.T. είναι πιθανόν καλύτερη της MRI. Εν τούτοις η ανατομική των ιερολαγονίων αρθρώσεων με το ανώτερο τμήμα συνδεσμικό, συντελεί στη δημιουργία μη ομαλού αρθρικού διαστήματος και καθιστά δύσκολη την απεικόνιση του υποχονδριακού οστού. Η υποχονδριακή σκλήρυνση του λαγονίου τμήματος της άρθρωσης αποτελεί ένα φυσιολογικό γεγονός γήρανσης. Έτσι οι αλληιώσεις αυτές μπορούν εύκολα να υπερεκτιμηθούν με τη C.T.

Η MRI υπερέχει στην απεικόνιση του χόνδρου και είναι πιο ευαίσθητη εξέταση στις μεταβολές που αυτός υφίσταται στην πορεία της νόσου. Τα συνήθη ευρήματα είναι σκλήρυνση του υποχονδρίου οστού (subchondral sclerosis), περιαρθρικές συγκεντρώσεις λίπους (periarticular fat accumulations), ανώμαλο περίγραμμα αρθρώσεων (irregularly delineated joint spaces) με ανίχνευση μεγάλων διαβρώσεων (>2mm).^[7] Σε μία μελέτη το 1994^[8] ελήχθη συγκριτικά η αποτελεσματικότητα των C.T. και MRI σε 24 ασθενείς με κλινικές ενδείξεις Α.Σ. αλλά ασαφή ακτινολογικά ευρήματα, και σε 12 μάρτυρες. Η C.T. ανίχνευσε ιερολαγονίτιδα στο 38% των ασθενών έναντι 54% της MRI. Στην τελευταία όμως αλληιώσεις παρουσίαζε και το 17% των υγιών μαρτύρων. Έτσι η C.T. βρέθηκε να είναι πιο ειδική αλλά λιγότερο ευαίσθητη από την M.R.I.

Με τη βοήθεια νεότερων τεχνικών της MRI (fat suppression, Short Tau Inversion Recovery ή STIR) είναι δυνατόν εκτός των ανωτέρω αλληιώσεων να ανιχνευθεί εν μέρει και η παρουσία φλεγμονής. Η τελευταία προσδιορίζεται πλέον αξιόπιστα με την ενδοφλέβια χορήγηση gadolinium DTPA ως σκιαστικού μέσου, και την απεικόνιση μιας προεπιλεγείσας τομής των ιερολαγονίων σε επανειλημμένα χρονικά στιγμιότυπα (δυναμική MRI). Βρέθηκε ότι μετά τη χορήγηση του σκιαστικού μέσου υπήρχε 1) συγκέντρωση του στη φλεγμαίνουσα άρθρωση και πιο λεπτομερής απεικόνισή της, 2) μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανίχνευση βλαβών στο περίγραμμα της αρθρικής κοιλότητας (ανιχνεύσιμες μικρές διαβρώσεις διαμέτρου <1mm), και 3) εμπλουτισμός με σκιαστικό των ιστών πέριξ των ιερολαγονίων αρθρ. που αντιπροσωπεύουν φλεγμονή του χόνδρου και του υποχονδριακού οστού.

Πρόσφατα ομάδα ερευνητών παρουσίασε μελέτη με συσχέτιση ευρημάτων dMRI και ιστολογικών εξετάσεων από βιοψίες ιερολαγονίων που ελήφθησαν δια βελόνης κατευθυνόμενης με C.T.^[9] Τα αποτελέσματα των dMRI αξιολογήθηκαν με τη βοήθεια δεικτών ενεργότητας και χρονιότητας που πρόσφατα έχουν προταθεί. Η μελέτη έδειξε ότι ο βαθμός κυτταρι-

κής διήθησης στις ιερολαγόνιες σχετίζεται με τον βαθμό εμπλουτισμού με σκιαστικό στις MRI. Επομένως το μεγάλο πλεονέκτημα της dMRI είναι να απεικονίζει ταυτόχρονα βλάβες που έχουν ήδη συμβεί και παρουσία φλεγμονής. Η MRI μπορεί να ανιχνεύσει πρώιμες βλάβες της Α.Σ. και στην Σπ. Στήλη κυρίως στους συνδέσμους και μάλιστα στα όρια ινώδους δακτυλίου του μεσοσπ. δίσκου με τον πρόσθιο σύνδεσμο και το σώμα του σπονδύλου, ενώ η οστική σκλήρυνση και οι διαβρώσεις ανιχνεύονται καλύτερα με C.T.

Δείκτες ενεργότητας Η ΤΚΕ και η CRP είναι συχνά αυξημένες στον ορό των ασθενών με Α.Σ. αλλά δεν αποτελούν ευαίσθητους δείκτες των κλινικών μεταβολών στους ασθενείς αυτούς. Η ανάγκη να υπάρξουν παράμετροι που να αναδεικνύουν την ενεργότητα και την βαρύτητα της νόσου και να μπορούν να παρακολουθήσουν πιο ευαίσθητα και αξιόπιστα τις μεταβολές της, οδήγησε στη δημιουργία δεικτών. Σχετικά με την εκτίμηση της ενεργότητας της Α.Σ. ο δείκτης BASDAI αποτελείται από 6 οπτικές κλίμακες που αξιολογούν την κόπωση, τον σπονδυλικό πόνο, πόνο και διόγκωση αρθρώσεων, πόνο σε καταφύσεις τενόντων, ποιοτική και ποσοτική εκτίμηση της πρωϊνής δυσκαμψίας.^[10] Παράλληλα προτάθηκαν δείκτες οι οποίοι μπορούν με ευαισθησία να προσδιορίσουν το επίπεδο λειτουργικότητας των ασθενών (BASFI, DFI), την κινητικότητα της σπονδ. στήλης (BASMI), το βαθμό των ακτινολογικών βλαβών (BASRI), καθώς και την ποιότητα ζωής (SF-36) των ασθενών με Α.Σ. ώστε να προσφέρουν μια σφαιρικότερη εκτίμηση της κατάστασης της νόσου, και να παρακολουθήσουν ευκολότερα την πορεία τους.

Πρόγνωση: Σε μια προσπάθεια να καθορισθούν προγνωστικοί δείκτες σε ασθενείς με Σπονδυλαρθρίτιδες οι Amor και συν. πρότειναν επτά παραμέτρους οι οποίες στην έναρξη της νόσου σχετίζονται με αυξημένη βαρύτητα (11). Προσβολή της κατ'ισχίον άρθρωσης, ΤΚΕ>30mm/1h, μη απάντηση σε NSAIDs, περιορισμός κινητικότητας ΟΜΣΣ, δακτυλίτιδα, ολιγοαρθρίτιδα, και έναρξη νόσου πριν από τα 16 χρόνια. Προσβολή ισχίου ή παρουσία 3 παραγόντων προσδιορίζει μια δυσμενή πορεία με ευαισθησία 50%, ενώ εξαιρεί την πιθανότητα να υπάρχει ήπια νόσος (ειδικότητα 97,5%). Ηπια νόσος είναι πιθανή εάν κανείς από τους ανωτέρω παράγοντες δεν είναι παρών (ευαισθησία 92,5%, ειδικότητα 78%).

Θεραπεία: Η ανακάλυψη νέων βιολογικών παραγόντων που αδρανοποιούν τον TNFα και η επιτυχής έκβαση της θεραπείας στην Ρ.Α. και στην νόσο του Crohn οδήγησε στη χρησιμοποίηση αυτών των φαρμάκων και στην Α.Σ. και στις άλλες Σπονδυλαρθρίτιδες. Ίσως η χρησιμοποίηση των παραγόντων αυτών στην Α.Σ. αποκτά μεγαλύτερη σημασία καθώς μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχαν φάρμακα (πλήν της Σουλφασαλαζίνης) που να ασκούν τροποποιητική δράση (μία ουσιαστική διαφορά από τη Ρ.Α.).

Η Σουλφασαλαζίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε 8 ελεγχόμενες μελέτες και όπως έδειξε και πρόσφατα σε μεγάλη μελέτη φαίνεται ότι βοηθά ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα, αλλά δεν έχει δράση στην αξονική προσβολή της νόσου^[12]. Σε όλες τις μελέτες η αποτελεσματικότητα της Σουλφασαλαζίνης φαίνεται να είναι συνδεδεμένη με πρώιμη νόσο.^[13] Από τα υπόλοιπα

τροποποιητικά φάρμακα η Μεθοτρεξάτη δεν έχει βοηθήσει στις περισσότερες μελέτες. Τα NSAIDs προσφέρουν συμπτωματική βελτίωση, αν και περισσότερο από 20% των ασθενών με Α.Σ. δεν απαντούν καλά ή καθόλου σε αυτά. Τα κορτικοειδή είναι δραστικά όταν χρησιμοποιούνται σε τοπικές διηθήσεις αλλά όχι συστηματικά (άλλη μία διαφορά της Α.Σ. με τη Ρ.Α.). Πρόσφατα χρησιμοποιήθηκαν η θαλιδομίδη και η παμιδρονάτη σε 2 ανοικτές μελέτες^[14,15] με ευνοϊκά αποτελέσματα. Και τα 2 φάρμακα ασκούν τροποποιητική δράση εν μέρει τουλάχιστον αδρανοποιώντας τον TNFα.

Οι λόγοι στους οποίους στηρίχθηκε η χορήγηση των αντι-TNFα παραγόντων στην Α.Σ. ήταν: 1) η ανίχνευση mRNA του TNFα σε υλικό βιοψίας από φλεγμαίνουσες ιερολαγόνιες αρθρώσεις ασθενών με Α.Σ.^[4], 2) Ο TNFα εκφράζεται στο φλεγμαίνον έντερο σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και η αντι-TNFα θεραπεία είναι αποτελεσματική για τη νόσο του Crohn^[16]. Οι Σπονδυλαρθρίτιδες σχετίζονται σε ένα βαθμό με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου^[17]. και 3) Αξονική αγκύλωση και ενθεσπάθεια (χαρακτηριστικά που θυμίζουν Α.Σ.) αναπτύσσονται σε πειραματόζωα (transgenic mice) με αυξημένη έκφραση του TNFα^[18].

Οι αντι-TNFα βιολογικοί παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία της Α.Σ. και στις SpA είναι το χιμαιρικό μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα Infliximab (Remicade) και η 75kD IgG1 ανασυνδισμένη πρωτεΐνη Etanercept (Enbrel).

Όσον αφορά το Infliximab, αρχικά ελέγχθηκαν σε δύο ανοικτές μελέτες 3μηνιας διάρκειας η βραχεία αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του^[19,20].

Στη μελέτη της ομάδας του Βελγίου χρησιμοποιήθηκαν 21 ασθενείς με Α.Σ. και άλλες SpA με μέση διάρκεια νόσου τα 17 έτη. 1) Βρέθηκε ότι το σχήμα χορήγησης του φαρμάκου με 3 ενδοφλέβιες ώσεις σε δόση 5mg/Kg την 0, 2, και 6η εβδομάδα ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικό καθώς βελτιώθηκαν σημαντικά όλες οι παράμετροι που προσδιορίστηκαν. Η μη σημαντική βελτίωση του Schober test ίσως αντανάκλα την αγκύλωση της σπονδυλικής στήλης, καθώς οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη είχαν προχωρημένη διάρκεια νόσου. 2) Η έναρξη δράσης του φαρμάκου ήταν ταχεία. Οι περισσότερες παράμετροι είχαν βελτιωθεί σημαντικά από την 3η ημέρα. 3) Το φάρμακο ήταν ασφαλές καθώς δεν παρατηρήθηκε καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια.

Η Γερμανική μελέτη περιελάμβανε λιγότερους ασθενείς αλλά ήταν ομάδα ομοιογενής (11 ασθενείς μόνο με Α.Σ.) με μικρότερη ηλικία και κυρίως με μικρότερη μέση διάρκεια νόσου (5 έτη έναντι 17). Η βελτίωση των ασθενών εκτιμήθηκε 1) με τη βοήθεια δεικτών ενεργότητας, λειτουργικότητας, και κινητικότητας, με κλίμακες πόνου, και ερωτηματολόγια που αφορούσαν την ποιότητα ζωής των ασθενών, 2) με εργαστηριακούς δείκτες ενεργότητας (ΤΚΕ, CRP, IL-6) αλλά και 3) με την παρακολούθηση μέσω της MRI της απάντησης στη θεραπεία τόσο της ιερολαγονίτιδας όσο και της σπονδυλίτιδας.

Ο δείκτης ενεργότητας BASDAI βελτιώθηκε >70% σε 9/10 ασθενείς, μία ημέρα μετά την 1η έγχυση. Υπήρξε βελτίωση >50% σε όλους τους δείκτες. Υπήρξε υποχώρηση της σπονδυλι-

κής φλεγμονής ανιχνευθείσα με MRI αλλά δεν βελτιώθηκε η ιερολαγονίτιδα που ήταν >III βαθμού. Το θετικό αποτέλεσμα διήρκεσε 6 εβδομάδες μετά την 3η έγχυση σε 8/10 ασθενείς. Και οι 2 ανωτέρω μελέτες που έδειξαν αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με το αρχικό σχήμα εφόδου του Infliximab, παρατάθηκαν για 1 χρόνο με δύο στόχους: 1) να εκτιμηθεί το ιδανικό χρονικό διάστημα που απαιτείται για επανάληψη της θεραπευτικής αγωγής πέραν του 3μήνου και 2) να ελεγχθεί η μακροχρόνια ασφάλεια του φαρμάκου.^[21,22] Καθορίστηκε ότι το ιδανικό χρονικό διάστημα για να διατηρηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα μετά από κάθε έγχυση είναι οι 6 εβδομάδες. Συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν οι λοιμώξεις ανωτέρου αναπνευστικού, ενώ παρατηρήθηκαν αντίστοιχα 1 και 2 αλλεργικές αντιδράσεις.

Το 2001 ανακοινώθηκε μία ακόμη ανοικτή μελέτη με τη χορήγηση 3 ώσεων infliximab σε 21 ασθενείς με Α.Σ. με μέση διάρκεια νόσου τα 8,69 έτη.^[23] Στους ασθενείς αυτούς μεταξύ των παραμέτρων που προσδιορίστηκαν ήταν επίσης και η απεικόνιση με MRI. Ο βαθμός απάντησης στη θεραπεία επέτρεψε να ταξινομηθούν οι ασθενείς σε 2 ομάδες. Η ομάδα Α (n=15) απήντησε δραματικά και άμεσα στη θεραπεία, ενώ η ομάδα Β (n=3) επίσης απήντησε, αλλά λιγότερο θεαματικά. Οι ασθενείς της ομάδας Β είχαν μακρότερη διάρκεια νόσου (14,7 vs 7,75) και εκτεταμένη αγκύλωση σπονδ. Στήλης. Παρόλο που η απάντηση τους ήταν λιγότερο δραματική και αυτοί βοηθήθηκαν από την θεραπεία με την έννοια της ελάττωσης του πόνου και με βελτίωση της ποιότητας ζωής. Επομένως η προχωρημένη νόσος δεν θα πρέπει να αποκλείει απαραίτητα θεραπεία με infliximab.

Παρά την αρχική εξαιρετική απάντηση 5 ασθενείς υποτροπίασαν και μεταξύ αυτών υπήρχαν 3 οι οποίοι έπασχαν από Α.Σ. και νόσο του Crohn.. Η ανωτέρω μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς απαντούν πολύ καλά στην θεραπευτική αγωγή με 5mg/Kg τόσο κλινικά όσο και εργαστηριακά, ενώ επιπροσθέτως φάνηκε μέσω της MRI ότι αναστρέφονται φλεγμονώδεις βλάβες πρώιμα από την 2η έως την 4η εβδομάδα. Ίσως ασθενείς με Α.Σ. και νόσο του Crohn θα πρέπει να θεραπεύονται με μεγαλύτερη δόση.

Ακολούθησαν 2 διπλές τυφλές μελέτες. Η μία διάρκειας 4 μηνών αφορούσε την χορήγηση etanercept σε 40 ασθενείς με ενεργό Α.Σ., και η άλλη διάρκειας 3 μηνών τη χορήγηση infliximab σε 70 ασθενείς με ενεργό Α.Σ.

Στην ομάδα που ελάμβανε Etanercept παρατηρήθηκε 80% βελτίωση σε 4 από τις 5 εξετασθείσες παραμέτρους που αποτελούσαν τον πρωταρχικό στόχο έναντι 30% βελτίωσης στην ομάδα του placebo. Δεν βελτιώθηκαν 2 δοκιμασίες κινητικότητας της σπ. Στήλης (Schober test, occiput to wall) ίσως λόγω περιοχών οστεοποίησης στη σπ. Στήλη εξαιτίας μακροχρόνιας νόσου (μέση διάρκεια νόσου 15 έτη). Από πλευράς ανεπιθυμητών ενεργειών παρατηρήθηκαν αντιδράσεις στη θέση των ενέσεων, λοιμώξεις ανωτ. αναπνευστικού, διάρροιες και κεφαλαλγίες.

Στη μελέτη του infliximab παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση τουλάχιστον >50% στον δείκτη ενεργότητας BASDAI στο 53% των ασθενών που ελάμβαναν Infliximab έναντι 9% των

ασθενών του placebo. Από την ανάλυση υποομάδων της μελέτης βρέθηκε ότι: 1) ασθενείς με αυξημένες συγκεντρώσεις CRP στον ορό βοηθούνται περισσότερο από την θεραπεία και θα πρέπει να προτιμούνται. Παρόλο που οι συγκεντρώσεις της CRP στον ορό δεν σχετίζονται καλά με την ενεργότητα της νόσου, επίμονα υψηλές τιμές CRP σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση της Α.Σ. 2) Το Infliximab φαίνεται να είναι αποτελεσματικό ανεξάρτητα από το βαθμό σπονδυλικής βλάβης και αγκύλωσης στους ασθενείς με Α.Σ. (Οχι λιγότερο όφελος σε ασθενείς με υψηλότερο BASRI). Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι λοιμώξεις ανωτ. αναπνευστικού (35%), ενώ 3 ασθενείς παρουσίασαν σοβαρές ανεπιθ. ενέργειες (ΤΒ, Λευκοπενία, βρογχοκεντρική αλλεργική κοκκιωμάτωση) και απεσύρθησαν της μελέτης.

Παρόλο που η αποτελεσματικότητα του Infliximab στις ανωτέρω κλινικές μελέτες ελέγχθηκαν και οι βιολογικές δράσεις της αντι-TNFα θεραπείας 1) στις κυτταροκίνες του ορού,^[26] και 2) στον αρθρικό υμένα.^[27] Παρατηρήθηκε ταχεία και παρατεταμένη αύξηση των TH1 κυτταροκινών (IFNγ και IL-2) στον ορό, ενώ στον αρθρικό υμένα παρατηρήθηκε ελάττωση του πάχους του αρθρικού υμένα, σημαντική ελάττωση των CD55+ υμενοκυττάρων, και ελάττωση της αγγείωσης και της έκφρασης των VCAM1.

Θεραπευτικοί στόχοι Κύριοι στόχοι στη θεραπεία των ασθενών με Α.Σ. τόσο με Infliximab όσο και με την Etanercept πρέπει να είναι βραχυπρόθεσμα η καταστολή της φλεγμονής στη σπ. Στήλη και επομένως του πόνου και της δυσκαμψίας, και μακροπρόθεσμα η πρόληψη της αγκύλωσης.^[28]

Επιλογή ασθενών Από την ανάλυση των μελετών φαίνεται ότι υποψήφιοι για αντι-TNFα θεραπεία είναι κατ'αρχήν ασθενείς στους οποίους δεν έχει συμβεί αγκύλωση της Σπονδυλικής στήλης και τέτοιοι είναι εκείνοι με πρώιμη νόσο ή μικρότερη διάρκεια νόσου, 2) εκείνοι με υψηλότερες τιμές CRP στον ορό. 3) Υποψήφιοι για θεραπεία είναι επίσης εκείνοι που με βάση τους δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες του Amor πληρούν τρεις τουλάχιστον από τους 7 προταθέντες παράγοντες στην έναρξη της νόσου ή έχουν προσβολή του ισχίου Το γεγονός ότι και ασθενείς με προχωρημένη νόσο απαντούν στη θεραπεία και βελτιώνεται ο πόνος τους και η ποιότητα ζωής τους σημαίνει ότι δεν θα πρέπει να αποκλείονται αυτές. Η επιλογή των ασθενών των υποψήφιων για αντι-TNFα θεραπεία θα πρέπει να γίνεται προσεκτικά με βάση κλινικά, εργαστηριακά, ακτινολογικά κριτήρια, διάρκεια νόσου, δυσμενείς προγνωστικούς δείκτες και κυρίως με την κρίση του θεράποντος ιατρού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. DH. Brewerton FD. Hart. Ankylosing Spondylitis and HLAB27. Lancet 1973;1:904-907.2. J. 2Martinez-Borra, Segunto Gonzalez, C. Lopez-Larrea. Genetic factors predisposing to spondylarthropathies. Arthritis Rheumatism 2000;43:485-49
3. J. Bbraun, M. Khan, J. Sieper. Enthesitis and ankylosis in spondyloarthropathy. Ann. Rheum. Dis. 2000;59:985-994.
4. J. Braun, M. Bollow Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheumatism

- 1995;38:499-505
5. D. Baeten, P. Demetter, C. Cuvelier. Comparative study of the synovial histology in R.A., spondyloarthropathy, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Ann. Rheum. Dis.* 2000;59:945-953
 6. W. Mau, H. Zeidler, R. May. Clinical features and prognosis of patients with possible A.S. *J. Rheumatol.* 1988;15:1109..
 7. M. Bollow, J. Braun, B. Hamm. Early sacroiliitis in patients with Spondyloarthropathy: evaluation with dynamic gadolinium-enhanced MRI. *Radiology* 1995;194:529-536.
 8. JG. Hanly, MJ. Mitchell, DC. Barnes. Early recognition of sacroiliitis by MRI and single photon emission C.T. *J. of Rheumatol.* 1994;21:2088.
 9. M. Bollow, T. Fischer, J. Braun. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies. *Ann. Rheum. Dis.* 2000;59:135-140.
 10. S. Garrett, T. Jenkinson, A. Calin. The Bath Ankylosing Disease Activity Index. *The J. of Rheumatol.* 1994;21:2286-2291.
 11. B. Amor, Silva Santos, M. Dougados. Predictiv factors for the longterm outcome of spondylarthropathies. *J of Rheumatology* 1994;21:1883-1887
 12. J. Kirwan. The course of established A.S. and the effects of sulphasalazine over 3 years. *Br. J. Rheumatology* 1993;32:729.
 13. JT. Gran, G. Husby. Ankylosing Spondylitis current drug treatment. *Drugs* 1992;44:585.
 14. Efficacy of thalidomide in the treatment of refractory A.S. *Arthritis Rheumatism* 1999;42:580-581.
 15. W. Maksymowych, G. Jhangri, A. Russel. An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *The J. of Rheumatology* 1998;25:714-717.
 16. WJ. Sandborn. anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Infl. Bowel Dis.* 1999;5:119-139.
 17. H. Mielants, Vays. HLA-B27-related arthritis and bowel inflammation. *J. Rheumatol.* 1985;12:287-293.
 18. MD. Crew, RB. Effros. Transgenic mice expressing a truncated *Peromyscus leucopus* TNFa gene manifest an arthritis resembling A.S. *J. Interferon Cytokine Res.* 1998;18:219-225
 19. F. Van den Bosch, E. Kruithof, D. Baeten. Effects of a loading dose regimen of three infusion of chimeric anti-TNFa (infiximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study. *Ann. Rheum. Dis.* 2000;59:428-433.
 20. J Brandt H. Haibel J. Braun. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti- tumor necrosis factor a monoclonal antibody infiximab. *Arthritis Rheum* 2000;43:1346-1352.
 21. E. Kruithof, F. Van den Bosch, D. Baeten. Repeated infusion of infiximab, a chimeric anti-TNFa monoclonal antibody in patients with active spondyloarthropathy. *Ann. Rheum. Dis.* 2002;61:207-212
 22. J Brandt H. Haibel J. Braun. Infiximab treatment of severe ankylosing spondylitis: one year followup. *Arthritis & Rheumatism* 2001;44:2936-2937.
 23. M. Stone, D. Salonen, R. Inman. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infiximab in patients with ankylosing spondylitis. *The J. of Rheumatol.* 2001;28:(7)1605-1614.
 24. J. Gorman, K. Sack, J. Davis. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor a. *The New England J. of Medicine* 2002;346:1349-1356.
 25. J. Braun, J Brandt, J Sieper. Treatment of active ankylosing spondylitis with infiximab: a randomized controlled multicentre trial. *The Lancet* 2002;359:1187-1193.
 26. J. Braun, F. de Keyser, J. Brandt. New treatment options in spondyloarthropathies: increasing evidence for significant efficacy of anti-TNF therapy. *Current opinion in Rheumatology.* 2001;18:245-249.
 27. D. Baeten, E. Kruithof, F. Van den Bosch. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor a therapy on synovium in Spondyloarthropathy. *Arthritis & Rheumatism* 2001;44:186-195.
 28. J. Braun, J Brandt, J Sieper. Treatment of Spondyloarthropathies with antibodies against tumor necrosis factor a: first clinical and laboratory experiences. *Ann. Rheum. Dis.* 2000;59 (suppl.I) :i85-i89



ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ

Δημήτριος Βασιλόπουλος

Παθολόγος – Ρευματολόγος, Νοσοκομείο “Ερρίκος Ντυνάν”
Επιστημονικός Συνεργάτης Β΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο - Αθήνα

Η αντιδραστική αρθρίτιδα (reactive arthritis/ReA) αποτελεί μια μορφή φλεγμονώδους αρθρίτιδας που περιλαμβάνεται στην ευρύτερη ομάδα των σπονδυλοαρθριτίδων (Spondyloarthropathies/SpA), όπως αυτές ορίζονται με βάση διεθνώς αναγνωρισμένα κριτήρια^[1-3]. Πρόσφατες μελέτες έχουν καταδείξει ότι οι σπονδυλοαρθριτίδες αποτελούν μια από τις συχνότερες φλεγμονώδεις αρθρίτιδες με συχνότητα που φθάνει έως και το 2 % του γενικού πληθυσμού^[4].

Στη παρουσίαση αυτή θα αναλυθούν τα νεώτερα δεδομένα που αφορούν τη παθογένεση, κλινική εικόνα, φυσική πορεία, διάγνωση και θεραπεία της αντιδραστικής αρθρίτιδας.

ΟΡΙΣΜΟΣ

Παρά την ύπαρξη διεθνώς αποδεκτών διαγνωστικών κριτηρίων για τις σπονδυλοαρθριτίδες^[1,2], αντίστοιχα κριτήρια δεν έχουν διαμορφωθεί για τις αντιδραστικές αρθρίτιδες^[5]. Ανεξάρτητα από την απουσία αποδεκτών κριτηρίων διάγνωσης ή ταξινόμησης, οι περισσότεροι ερευνητές^[3,5] συμφωνούν στην ύπαρξη συγκεκριμένων κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών που βοηθούν στη διάγνωση των αντιδραστικών αρθριτίδων:

Πίνακας 2. Μικροβιακές λοιμώξεις που συνδέονται με την ανάπτυξη αντιδραστικής αρθρίτιδας

ΟΥΡΟΠΟΙΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ

- *Chlamydia trachomatis*

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ

- *Salmonella species (S. Enteriditis, S. Typhimurium)*
- *Yersinia sp. (Y. enterocolitica, Y. pseudotuberculosis)*
- *Campylobacter fetus jejuni*
- *Shigella flexneri*
- *Clostridium difficile*

- Η αντιδραστική αρθρίτιδα αποτελεί μια άσηπτη φλεγμονώδη περιφερική αρθρίτιδα (συνήθως ασυμμετρική ολιγοαρθρίτιδα με προσβολή των κάτω άκρων) που ακολουθεί λοίμωξη της ουροποιογεννητικής οδού ή του γαστρεντερικού σωλήνα.
- Τα μικρόβια που έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη αντιδραστικής αρθρίτιδας απεικονίζονται στο πίνακα 1.
- Η ανάπτυξη αντιδραστικής αρθρίτιδας δεν πρέπει να ξεπερνά τις 4-6 εβδομάδες από τη προηγούμενη λοίμωξη

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της αντιδραστικής αρθρίτιδας περιλαμβάνει αρθρικές και εξωαρθρικές εκδηλώσεις.

ΑΡΘΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η κλασική μορφή αρθρίτιδας σε ασθενείς με αντιδραστική αρθρίτιδα, είναι μια οξεία ασυμμετρική ολιγοαρθρίτιδα των αρθρώσεων των κάτω άκρων (γόνατα, ποδοκνημικές, άκρου ποδός) με χαρακτηριστικό έντονο οίδημα των προσβεβλημένων αρθρώσεων^[3]. Προσβολή των ιερολαγονίων ή/και της σπονδυλικής στήλης με κλινική εικόνα αγκυλοποιητικής σπονδυλοαρθρίτιδας, παρατηρείται στο 15-25 % των ασθενών με αντιδραστική αρθρίτιδα^[6]. Μια σοβαρότερη πορεία της νόσου με βαριές αρθρικές βλάβες και πολυαρθρική προσβολή έχει περιγραφεί σε ασθενείς με HIV λοίμωξη^[7].

ΕΞΩΑΡΘΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων είναι χαρακτηριστική και βοηθά σημαντικά στην διάγνωση των αντιδραστικών αρθριτίδων. Σε αυτές περιλαμβάνονται:

- **Ενθεσποπάθεια (ενθεσίτιδα):** Χαρακτηριστική φλεγμονή στις περιοχές πρόσφυσης των τενόντων, συνδέσμων ή της αρθρικής κάψας στο υποκείμενο οστό. Ιδιαίτερα χαρακτηριστική είναι η προσβολή των δακτύλων των άνω ή κάτω άκρων με συνοδό αλληλτοειδή διόγκωση (dactylitis/sausage digit). Δακτυλίτιδα παρατηρείται περίπου στο 30% των ασθενών με αντιδραστική αρθρίτιδα αλλά η εμφάνισή της χαρακτηρίζεται από υψηλή ειδικότητα σε σύγκριση με άλλου τύπου αρθρίτιδες^[8]. Άλλες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν τη παρουσία πόνου στη περιοχή των πελμάτων ή του Αχιλλείου τένοντα.
- **Βλάβες δέρματος-βλεννογόνων:** Οι βλάβες αυτές παρατηρούνται στο 10-40 % των ασθενών και είναι αρκετά ειδικές για τη διάγνωση της αντιδραστικής αρθρίτιδας:
 - *Γυροειδής βαλάντιδα (Balanitis circinata):* Ανώδυνη έλκη στη περιοχή της βαλάνου του πέους με χαρακτηριστικό όριο από τον υγιή βλεννογόνο. Οι βλάβες αυτές συνήθως παρατηρούνται σε ασθενείς με αντιδραστική αρθρίτιδα που ακολουθεί λοίμωξη του

γαστρεντερικού.

- *Έλκη στοματικής κοιλότητας:* Συνήθως είναι και αυτά ανώδυνα και μπορεί να διαφύγουν της προσοχής του ασθενούς.
- *Βλεννορροϊκή κερατοδερμία (Keratoderma blennorrhagica):* Δερματικές βλάβες που εντοπίζονται σε παλάμες και πέλματα με τη μορφή φλυκταινών ενώ συνήθως συνοδεύονται από δυστροφικές βλάβες των νυχιών και σοβαρότερη πορεία της νόσου^[9].
- **Οφθαλμικές βλάβες:** Η επιπεφυκίτιδα αποτελεί μια πρώιμη εκδήλωση της νόσου και είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη. Η χαρακτηριστική τριάδα της επιπεφυκίτιδας, αρθρίτιδας και ουρηθρίτιδας περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Hans Reiter το 1916 (σύνδρομο Reiter) αν και η συνύπαρξη και των τριών αυτών κλινικών εκδηλώσεων είναι ασυνήθης. Στο 15 % των ασθενών με χρόνια νόσο παρατηρείται ιριδοκυκλίτιδα που η κλινική της βαρύτητα δεν συμβαδίζει πάντοτε με τη βαρύτητα των αρθρικών εκδηλώσεων^[9].
- **Γαστρεντερικές εκδηλώσεις:** Η εμφάνιση διαρροϊκού συνδρόμου στο χρονικό διάστημα των 4-6 εβδομάδων πριν από την εκδήλωση της αρθρίτιδας αποτελεί μέρος του συνδρόμου της αντιδραστικής αρθρίτιδας. Τα συχνότερα μικροβιακά αίτια που συνδέονται με την ανάπτυξη αρθρίτιδας απεικονίζονται στον πίνακα 1. Το διαρροϊκό σύνδρομο είναι αυτοπεριοριζόμενο ενώ φαίνεται να διαρκεί περισσότερο σε ασθενείς που αναπτύσσουν στη συνέχεια αντιδραστική αρθρίτιδα^[10].
- **Ουροποιογεννητικές εκδηλώσεις:** Οι εκδηλώσεις από το ουροποιογεννητικό παίρνουν συνήθως τη μορφή ουρηθρίτιδας (πολλές φορές ασυμπτωματική). Σπανιότερα, μπορεί να εμφανιστεί προστατίτιδα (άνδρες) ή κολπίτιδα/σαλπγγίτιδα (γυναίκες). Το πιο συχνό μικροβιακό αίτιο που συνδέεται με αρθρικές εκδηλώσεις είναι η λοίμωξη από Chlamydia trachomatis.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η εμφάνιση φλεγμονώδους ολιγοαρθρίτιδας (κυρίως των κάτω άκρων) αποτελεί μια από τις συχνότερες αιτίες επίσκεψης ασθενών σε ρευματολόγους και παθολόγους^[11]. Η επιλογή της αρχικής εργαστηριακής διερεύνησης σε συνδυασμό με τα κλινικά ευρήματα βοηθά σημαντικά στη διάγνωση της αντιδραστικής αρθρίτιδας και στον αποκλεισμό άλλων αιτίων φλεγμονώδους αρθρίτιδας.

Τα ευρήματα από τις συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις (γενική αίματος, ΤΚΕ, CRP) και την ανάλυση του αρθρικού υγρού, είναι μη ειδικά και συνήθως ελάχιστα βοηθητικά για τη διάγνωση της αντιδραστικής αρθρίτιδας.

Η ταυτοποίηση του ακριβούς μικροβιακού αιτίου που ευθύνεται για τη προηγούμενη λοίμωξη του ουροποιογεννητικού ή γαστρεντερικού συστήματος, έχει διαγνωστική, προγνωστική και πιθανώς και θεραπευτική σημασία^[11]. Η ευαισθησία, ειδικότητα και κυρίως η πιθα-

νότητα ύπαρξης της νόσου σε ασθενείς με θετικά αποτελέσματα των χρησιμοποιούμενων διαγνωστικών μεθόδων (post-test probability) ποικίλλουν σημαντικά ενώ δεν υπάρχει ομοφωνία για τη χρήση τους σε ασθενείς με αντιδραστικές αρθρίτιδες. Στον πίνακα 2, απεικονίζονται οι διαγνωστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση λοιμώξεων από τα πιο συχνά μικροβιακά αίτια που συνδέονται με την ανάπτυξη αντιδραστικής αρθρίτιδας. Πρόσφατα οι Sieper και συν. παρουσίασαν έναν αλγόριθμο για τη διάγνωση αντιδραστικών αρθριτίδων μετά από λοιμώξεις με *Chlamydia*, *Salmonella* και *Yersinia*^[11]. Στον αλγόριθμο αυτό συμπεριλαμβάνεται και ο έλεγχος για HLA-B27 που φαίνεται να επαυξάνει τη θετική διαγνωστική αξία των ορολογικών και άλλων διαγνωστικών εξετάσεων (βλ. Πίνακα 3).

Παθογένεση

Η ανάπτυξη αντιδραστικής αρθρίτιδας αποτελεί το χαρακτηριστικό παράδειγμα μιας ανοσο-λογικής αντίδρασης του ξενιστή με το ανάλογο γενετικό υπόστρωμα έναντι λοιμώξεων από συγκεκριμένους μικροβιακούς παράγοντες. Μια σειρά από δεδομένα που προέκυψαν από πρόσφατες μελέτες δείχνουν τη σημασία αυτών των παραγόντων (γενετικό υπόστρωμα του ξενιστή, ανοσολογική απάντηση του ξενιστή, χαρακτηριστικές ιδιότητες μικροβίων) στην παθογένεια της αντιδραστικής αρθρίτιδας.

Γενετικό υπόστρωμα ξενιστή

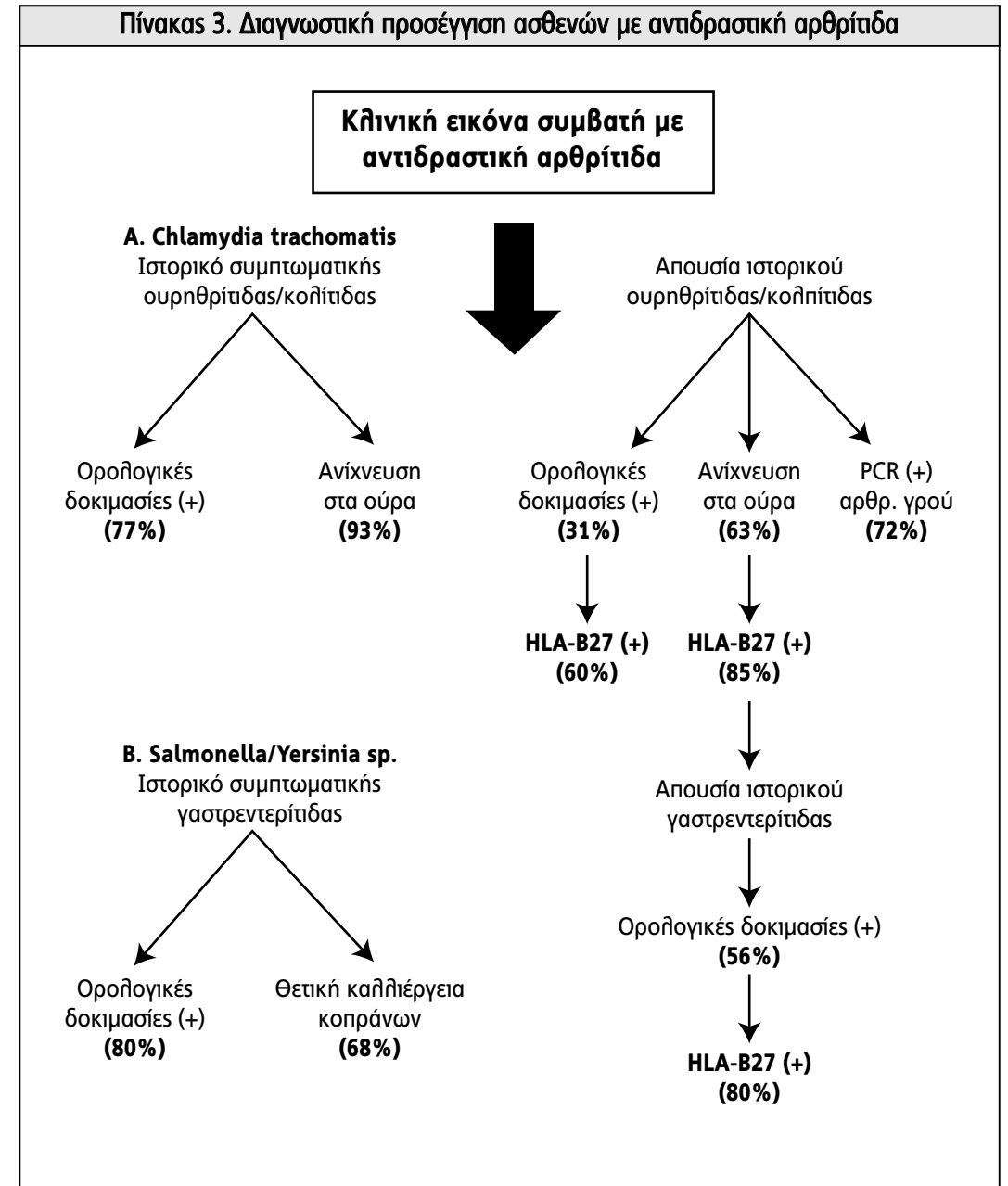
Παρότι ο ρόλος του HLA B27 στη παθογένεια των σπονδυλοαρθριτίδων είναι γνωστός από 30ετίας, οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αντιδραστικής αρθρίτιδας σε άτομα που είναι HLA B27 θετικά δεν έχουν διευκρι-

νιστεί^[12]. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι 40-80 % των ασθενών με αντιδραστικές αρθρίτιδες είναι HLA B27 (+) υποδηλώνοντας τον σημαντικό αλλά όχι αποκλειστικό ρόλο αυτού του μορίου στη παθογένεση αυτών των αρθριτίδων^[3].

Πίνακας 2. Εργαστηριακή διάγνωση αντιδραστικών αρθριτίδων			
ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ	ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ	ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ	PCR
<i>Chlamydia trachomatis</i>	IgG+IgA/IgM*	Ούρων	- Δείγμα ούρων/ επιχρίσματος - Αρθρικό υγρό**
<i>Salmonella sp.</i>		IgG+IgA/IgM*	Κοπράνων ΟΧΙ
<i>Yersinia sp.</i>	IgG+IgA/IgM*	Κοπράνων	ΟΧΙ
<i>Campylobacter sp.</i>		IgG+IgA/IgM*	Κοπράνων ΟΧΙ

* > Τίτλος αντισωμάτων ≥ 2 S.D. (σταθερές αποκλίσεις) από το γενικό πληθυσμό

** Η ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου δεν έχει καθορισθεί



Η επικρατέστερη παθογενετική θεωρία (arthritogenic peptide theory) προτείνει ότι συγκεκριμένοι υπότυποι του HLA B27 (κυρίως HLA-B*2702 και HLA-B*2705) παρουσιάζουν αρθριτογόνα πεπτιδία μικροοργανισμών σε ειδικά T ηεμφοκύτταρα (κυρίως CD8), προκαλώντας μια έντονη ανοσολογική απάντηση που οδηγεί στην ανάπτυξη αρθρικών και εξω-αρθρικών εκδηλώσεων^[13]. Οι αρθριτογόνοι αυτοί αντιγονικοί επίτοποι έχουν χαρτογραφηθεί πρόσφατα για ορισμένους από τους υπεύθυνους μικροοργανισμούς (π.χ. Chlamydia trachomatis)^[14].

Ανεξάρτητα από το ρόλο του HLA-B27 ως αντιγονοπαρουσιαστικού μορίου, μια σειρά από νέα δεδομένα, έχουν επικεντρωθεί στα ιδιαίτερα δομικά χαρακτηριστικά αυτού του μορίου. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι το HLA-B27 μόριο μπορεί να παίρνει τη μορφή ετεροδιμερούς, ομοδιμερούς ή ακόμη και να εκφράζεται σε απουσία του μορίου της β2-μικροσφαιρίνης στην επιφάνεια των κυττάρων του ξενιστή^[12]. Οι "παραηλλαγμένες" αυτές μορφές του HLA B27 πιθανώς να έχουν ανοσογόνες ιδιότητες προκαλώντας την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή μέσω ειδικών CD4 και CD8 T ηεμφοκυττάρων^[12]. Πρόσφατα in vitro πειράματα έχουν δείξει ότι έκθεση σε Chlamydia trachomatis οδηγεί σε ενεργοποίηση κυτταροτοξικών CD8 T ηεμφοκυττάρων που αναγνωρίζουν το HLA B27 μόριο^[15]. Η απώλεια της ανοσοανοχής έναντι ενός ίδιου αντιγόνου όπως το HLA B27 μετά από μια μικροβιακή λοίμωξη αποτελεί μια ενδιαφέρουσα προσέγγιση στην κατανόηση του μηχανισμού ανάπτυξης αντιδραστικών αρθριτίδων.

Μικροβιακός παράγοντας

Οι μικροβιακοί παράγοντες που ευθύνονται για την ανάπτυξη αντιδραστικών αρθριτίδων, έχουν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά: την ικανότητα να επιβιώνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα ενδοκυττάρια, να διαθέτουν λιποπολυσακχαρίτες (LPS) στην εξωτερική τους μεμβράνη και την ικανότητά τους να προκαλούν λοίμωξη αρχικά των βλεννογόνων (ουροποιητικού/γαστρεντερικού)^[13]. Με την χρησιμοποίηση ευαίσθητων τεχνικών, γενετικό υλικό (DNA/RNA) ή αντιγόνα των υπευθύνων μικροβίων έχουν βρεθεί στον αρθρικό υμένα ασθενών με αντιδραστικές αρθρίτιδες^[16]. Η μεταφορά των βακτηρίων στις αρθρώσεις γίνεται είτε απευθείας μέσω της αιματογενούς οδού (Chlamydia trachomatis) είτε μέσω μόλυσμένων μονοκυττάρων/μακροφάγων (Yersinia sp, Shigella sp.)^[16]. Η ανοσολογική απάντηση του ξενιστή, κυρίως μέσω ειδικών CD4 και CD8 T ηεμφοκυττάρων, ευθύνεται για την ανάπτυξη οξείας ή χρόνιας φλεγμονώδους αρθρίτιδας.

Ο κριτικός ρόλος των T ηεμφοκυττάρων στη παθογένεια της αντιδραστικής αρθρίτιδας έχει επιβεβαιωθεί με την ανεύρεση εκπτυγμένων κλώνων CD4 και CD8 T ηεμφοκυττάρων στο αρθρικό υγρό και περιφερικό αίμα ασθενών με αντιδραστικές αρθρίτιδες^[12,17].

Φυσική πορεία – Προγνωστικοί παράγοντες

Η γνώση της φυσικής ιστορίας καθώς και των κλινικοεργαστηριακών παραγόντων που σχετίζονται με σοβαρότερη πορεία της νόσου είναι απολύτως αναγκαία για το σχεδιασμό και αξιολόγηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η απουσία σαφών κριτηρίων αξιολόγησης και ταξινόμησης των αντιδραστικών αρθριτίδων έχει οδηγήσει σε περιορισμένο αριθμό μακροχρόνιων μελετών στη διεθνή βιβλιογραφία που να παρέχουν αξιόπιστα δεδομένα. Στη μοναδική έως τώρα μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης (> 10 χρόνια) ασθενών με σπονδυλοαρθροπάθειες, οι Amor και συν.^[18] έχουν αναδείξει τους ακόλουθους 7 προγνωστικούς παράγοντες ως τους πλέον σημαντικούς:

- Αρθρίτιδα του ισχίου
- ΤΚΕ > 30 mm/h
- Μη ανταπόκριση σε μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη
- Μειωμένη κινητικότητα ΟΜΣΣ
- Αθλητικοειδής διόγκωση δακτύλων άνω ή κάτω άκρων
- Ολιγοαρθρίτιδα
- Έναρξη < 16 χρ.

Πρέπει να τονισθεί ότι η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε ασθενείς με ποικιλία σπονδυλοαρθροπαθειών, οπότε συγκεκριμένα συμπεράσματα για τις αντιδραστικές αρθρίτιδες δεν μπορούν να γίνουν με βάση μόνο αυτή τη μελέτη.

Προοπτικές μελέτες ασθενών με συγκεκριμένες μικροβιακές λοιμώξεις που συνδέονται με την ανάπτυξη αντιδραστικών αρθριτίδων^[6] έχουν δώσει αρκετά στοιχεία για τη φυσική πορεία των αρθρικών εκδηλώσεων και δίνουν έμφαση στο πρωταρχικό ρόλο του μικροβιακού παράγοντα στη μακρόχρονη πορεία της νόσου.

Η αντιδραστική αρθρίτιδα που προκαλείται από προηγούμενη λοίμωξη του ουροποιητικού από Chlamydia trachomatis συνδέεται με συχνές υποτροπές (~ 40 %) ενώ η μετάπτωση σε χρόνια αρθρίτιδα είναι πιο σπάνια (~ 16%)^[6].

Στη μεγαλύτερη έως τώρα μακροχρόνια μελέτη 63 ασθενών με οξεία αρθρίτιδα μετά από λοίμωξη του γαστρεντερικού από Salmonella, 22 % εμφάνισαν υποτροπιάζουσα αρθρίτιδα ενώ περίπου 16 % μετέπεσαν σε χρόνια αρθρίτιδα^[19]. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί σε αντιδραστικές αρθρίτιδες που έχουν προκληθεί από Shigella sp. (18 % υποτροπές, 18 % χρόνια αρθρίτιδα)^[6].

Αντίθετα, η πρόγνωση των ασθενών μετά από λοίμωξη με Yersinia είναι πολύ καλύτερη με μόλις ~ 5 % των ασθενών να αναπτύσσει υποτροπιάζουσα αρθρίτιδα και 2 % των ασθενών να μεταπίπτει σε χρόνια αρθρίτιδα^[6]. Μακροχρόνια δεδομένα από ασθενείς με λοιμώξεις από Campylobacter δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία, αν και μια πρόσφατη μελέτη 45 ασθενών με αρθρίτιδα έδειξε μια ήπια πορεία^[20].

Συνολικά, τα περιορισμένα αυτά δεδομένα δείχνουν μια σοβαρότερη πορεία με συχνές υποτροπές σε ασθενείς με αντιδραστική αρθρίτιδα μετά από λοιμώξεις του ουροποιογεννητικού. Ο ρόλος του HLA B27 ως δυσμενούς προγνωστικού παράγοντα στη πορεία των αντιδραστικών αρθριτιδών έχει προταθεί από ορισμένους ερευνητές^[19,21] αλλά τα αποτελέσματα αυτά δεν έχουν επιβεβαιωθεί.

Θεραπεία

Η επιλογή της θεραπευτικής αγωγής σε ασθενείς με αντιδραστικές αρθριτίδες πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη σχετικά καλή πρόγνωση αυτών των ασθενών και την μικρή πιθανότητα εμφάνισης καταστροφικών αρθρικών βλαβών^[22].

Κατά την οξεία φάση της νόσου, συμπτωματική αγωγή με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή/και ενδοαρθρικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών αρκούν για τον έλεγχο της νόσου. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις, χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα μπορεί να καταστεί αναγκαία.

Ο ρόλος των αντιβιοτικών σε ασθενείς με οξεία αντιδραστική αρθρίτιδα έχει αποτελέσει το αντικείμενο εκτεταμένης συζήτησης. Στη πλειοψηφία των περιπτώσεων κατά τη χρονική στιγμή διάγνωσης της αρθρίτιδας, τα συμπτώματα από τη γενεσιουργό μικροβιακή λοίμωξη έχουν ήδη εξαφανισθεί και η διάγνωση τίθεται συνήθως με ορολογικές δοκιμασίες. Στις περιπτώσεις αυτές η χορήγηση των αντιβιοτικών δεν αποσκοπεί στην εκρίζωση της λοίμωξης αλλά στην πιθανή ανοσοτροποποιητική τους δράση.

Για ασθενείς με αντιδραστική αρθρίτιδα που οφείλεται σε λοιμώξεις του γαστρεντερικού, μια σειρά από τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση αντιβιοτικών (κυρίως Ciprofloxacin) για χρονικό διάστημα έως και 3 μηνών δεν συνοδεύεται από κλινική βελτίωση^[23-25].

Τα δεδομένα για ασθενείς με λοίμωξη του ουροποιογεννητικού από *Chlamydia trachomatis* και αντιδραστική αρθρίτιδα είναι αμφιλεγόμενα. Δύο μελέτες στις αρχές της δεκαετίας του '90, έδειξαν μια ευνοϊκή ανταπόκριση ασθενών μετά από θεραπεία με τετρακυκλίνες^[26,27] ενώ μια πρόσφατη μελέτη από τους Sieper και συν. με μικρό αριθμό ασθενών (n=13) παρείχε κάποια ενθαρρυντικά αποτελέσματα^[24].

Μια πρόσφατη πολυκεντρική πανευρωπαϊκή μελέτη 155 ασθενών με οξεία αντιδραστική αρθρίτιδα που τυχαίοποιήθηκαν σε θεραπεία με αζιθρομυκίνη ή placebo για 3 μήνες, δεν έδειξε υπεροχή της αντιβιοτικής θεραπείας ανεξάρτητα από το είδος της προηγούμενης λοίμωξης^[28].

Για ασθενείς με αντιδραστική αρθρίτιδα που ακολουθούν μια χρόνια πορεία, η αντιβιοτική αγωγή δεν φαίνεται να έχει καμιά θέση^[29-31]. Ο ρόλος των ανοσοτροποποιητικών θεραπειών σε χρόνια αντιδραστική αρθρίτιδα έχει μελετηθεί μόνο για τη σουλφαζαλαζίνη (SSZ). Σε

μια τυχαίοποιημένη μελέτη 154 ασθενών με αντιδραστική αρθρίτιδα, βελτίωση στο τέλος της αγωγής παρατηρήθηκε στο 60 % των ασθενών που έλαβαν SSZ σε σύγκριση με το 48 % των ασθενών που πήραν placebo^[32]. Μια παρόμοια μελέτη από την Ευρώπη, δεν έδειξε σημαντική υπεροχή της SSZ^[33].

Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα με τη χρήση των αντι-TNF θεραπειών σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα, υπόσχονται ότι παρόμοιες θεραπείες μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες σε ασθενείς με ανθεκτικές μορφές αντιδραστικής αρθρίτιδας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57:85-9.
- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
- Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002;136:896-907.
- Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.
- Sieper J, Braun J, Kingsley GH. Report on the Fourth International Workshop on Reactive Arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:720-34.
- Leirisalo-Repo M. Prognosis, course of disease, and treatment of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24:737-51.
- Vassilopoulos D, Calabrese LH. Rheumatic aspects of human immunodeficiency virus infection and other immunodeficient states. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al (eds). *Rheumatology*. 3rd ed. London: Mosby; 2002 (In press)
- Rothschild BM, Pingitore C, Eaton M. Dactylitis: implications for clinical practice. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:41-7.
- Amor B. Reiter's syndrome. Diagnosis and clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:677-95.
- Locht H, Molbak K, Krogfelt KA. High frequency of reactive joint symptoms after an outbreak of *Salmonella enteritidis*. *J Rheumatol* 2002;29:767-71.
- Sieper J, Rudwaleit M, Braun J, et al. Diagnosing reactive arthritis: role of clinical setting in the value of serologic and microbiologic assays. *Arthritis Rheum* 2002;46:319-27.
- Bowness P. HLA B27 in health and disease: a double-edged sword? *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:857-68.
- Granfors K, Marker-Hermann E, de Keyser F, et al. The cutting edge of spondylarthropathy research in the millennium. *Arthritis Rheum* 2002;46:606-13.
- Kuon W, Holzhueter HG, Appel H, et al. Identification of HLA-B27-restricted peptides from the *Chlamydia trachomatis* proteome with possible relevance to HLA-B27-associated diseases. *J Immunol* 2001;167:4738-46.
- Popov I, Cruz CS, Barber BH, et al. Breakdown of CTL tolerance to self HLA-B*2705 induced by exposure to *Chlamydia trachomatis*. *J Immunol* 2002;169:4033-8.
- Sibilia J, Limbach FX. Reactive arthritis or chronic infectious arthritis? *Ann Rheum Dis* 2002;61:580-7.
- Allen RL, Gillespie GM, Hall F, et al. Multiple T cell expansions are found in the blood and synovial fluid of patients with reactive arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1750-7.
- Amor B, Santos RS, Nahal R, et al. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994;21:1883-7.
- Leirisalo-Repo M, Helenius P, Hannu T, et al. Long-term prognosis of reactive salmonella arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:516-20.
- Hannu T, Mattila L, Rautelin H, et al. Campylobacter-triggered reactive arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:312-8.
- Ekman P, Kirveskari J, Granfors K. Modification of disease outcome in *Salmonella*-infected patients by HLA-B27. *Arthritis Rheum* 2000;43:1527-34.
- Toivanen A. Managing reactive arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:117-9.
- Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the outcome of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:565-70.
- Sieper J, Fendler C, Laitko S, et al. No benefit of long-

term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis: a three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1999;42:1386-96.

25. Fryden A, Bengtsson A, Foberg U, et al. Early antibiotic treatment of reactive arthritis associated with enteric infections: clinical and serological study. *BMJ* 1990;301:1299-302.
26. Bardin T, Enel C, Cornelis F, et al. Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter's syndrome in a Greenland population. *Arthritis Rheum* 1992;35:190-4.
27. Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lahdevirta J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to Chlamydia arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:6-14.
28. Gaston JS, Kvien TK, Bardin T, et al. Three-month treatment of reactive arthritis with azithromycin: A EULAR double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2002;46 (Abstract)
29. Smieja M, MacPherson DW, Kean W, et al. Randomised, blinded, placebo controlled trial of doxycycline for chronic seronegative arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1088-94.
30. Hoogkamp-Korstanje JA, Moesker H, Bruyn GA. Ciprofloxacin v placebo for treatment of Yersinia enterocolitica triggered reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:914-7.
31. Toivanen A, Yli-Kerttula T, Luukkainen R, et al. Effect of antimicrobial treatment on chronic reactive arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:301-7.
32. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39:2021-7.
33. Egsmose C, Hansen TM, Andersen LS, et al. Limited effect of sulphasalazine treatment in reactive arthritis. A randomised double blind placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 1997;56:32-6.



ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Πρόδρομος Σιδηρόπουλος

Ρευματολογική κλινική, 1ο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

ΓΕΝΙΚΑ

Αν και η συσχέτιση της ψωρίασης με αρθρίτιδα αναφέρεται στην βιβλιογραφία από τους Bazin και Bourdillon το 1860, ο ορισμός της ψωριασικής αρθρίτιδας (ΨΑ), τα κριτήρια διάγνωσης και κατάταξης συνεχίζουν να είναι υπό αμφισβήτηση μέχρι σήμερα. Φαίνεται ότι ο κλασικός ορισμός της ΨΑ ως της φλεγμονώδους αρθρίτιδας που σχετίζεται με ψωρίαση είναι ανεπαρκής.

Για πρώτη φορά το 1964 έγιναν αποδεκτά από την American Rheumatism Association κριτήρια κατάταξης. Το 1973 προτάθηκε από τους Moll και Wright η κλινική κατάταξη των ασθενών σε 5 ομάδες, η οποία αν και εμφανίζει ανεπάρκειες χρησιμοποιείται συχνά. Πλέον χρήσιμος στην κλινική πρακτική είναι ο διαχωρισμός σε 3 μόνο ομάδες: 1) περιφερική μονο-ολιγοαρθρίτιδα του τύπου της αντιδραστικής αρθρίτιδας 2) συμμετρική πολυαρθρίτιδα όμοια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) 3) αξονική προσβολή με ή χωρίς περιφερική αρθρίτιδα^[1]. Όπως γίνεται φανερό από την κατάταξη αυτή, πρόκειται για μια ετερογενή νόσο, με χαρακτηριστικά ήλιητε σπονδυλαρθρίτιδας, σε μερικές περιπτώσεις ρευματοειδούς αρθρίτιδας και τέλος από ευρήματα σπάνιων αρθρίτιδων όπως η ακρωτηριαστική αρθρίτιδα.

Χαρακτηριστικά της ΨΑ που οδήγησαν στην ταξινόμηση της στην ομάδα των οροαρνητικών σπονδυλαρθρίτιδων είναι: η συχνή απουσία ρευματοειδούς παράγοντα, η παρουσία συχνά σπονδυλαρθρίτιδας (έως και 50%), η οποία συχνά σχετίζεται (43%) με το αντιγόνο HLA-B27 και τέλος, η συχνή παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων που χαρακτηρίζουν τις σπονδυλαρθρίτιδες (δακτυλίτιδα, ενθεσίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα). Ωστόσο είναι δύσκολο να αποδεχτεί κανείς την ύπαρξη μιας ικανοποιητικής, κοινής παθοφυσιολογικής θεώρησης που να ομαδοποιεί και να διαφοροποιεί τις οροαρνητικές σπονδυλαρθρίτιδες. Πρόσφατες μελέτες των McGonagle και συνεργατών με την χρήση μαγνητικού τομογράφου, οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η πιθανή κοινή παθοφυσιολογική εξεργασία, αντίθετα από την ρευματοειδή αρθρίτιδα, εντοπίζεται εκτός του αρθρικού υμένα και ειδικά στην περιοχική της ενθέσεως^[2]. Και αυτή όμως η θεωρία, ότι πρόκειται ουσιαστικά για φλεγμονώδη ενθεσίτιδα και δευτε-

ροπαθή υμενίτιδα, δεν εξηγεί επαρκώς το σύνολο των φλεγμονωδών και ανοσιακών ευρημάτων της υμενίτιδας.

Βέβαια αρκετές είναι οι ομοιότητες της ομάδος με πολυθαρθρίτιδα με την ΡΑ και τίθεται το ερώτημα εάν πρόκειται για ξεχωριστή νοσολογική οντότητα ή για απλή συνύπαρξη των 2 παθήσεων. Αυτό θα ήταν πιθανό δεδομένου ότι τόσο η ρευματοειδής αρθρίτιδα όσο και η ψωρίαση είναι συχνά νοσήματα και είναι πιθανή η συνύπαρξή τους.

Σημαντικά όμως είναι τα ιδιαίτερα κλινικά, επιδημιολογικά, γενετικά και ακτινομορφολογικά χαρακτηριστικά, που διαχωρίζουν σαφώς την ΨΑ από την ΡΑ και την επιβεβαιώνουν ως αυτόνομη νόσο. Σε αυτό συμφωνεί και το γεγονός ότι η συχνότητα της είναι μεγαλύτερη από την αναμενόμενη συχνότητα της τυχαίας συνύπαρξης αρθρίτιδας με ψωρίαση.

Δεν υπάρχουν κοινά αποδεκτά κριτήρια διάγνωσης και κατάταξης, γνωστής ευαισθησίας και ειδικότητας, και αυτό δημιουργεί περιορισμούς στις κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες^[3]. Με στόχο την δημιουργία και αξιολόγηση αξιόπιστων διαγνωστικών κριτηρίων της ΨΑ είναι σε εξέλιξη συλλογική πολυκεντρική προσπάθεια (επικεφαλής Dr.Philip Helliwell, University of Leeds).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η συχνότητα της ψωρίασης και της ΨΑ διαφέρει ανάλογα του εξεταζόμενου πληθυσμού και των κριτηρίων βάση των οποίων τίθεται η διάγνωση της αρθρίτιδας. Μεγαλύτερη παρουσιάζεται η συχνότητα της ψωρίασης στην βόρεια Ρωσία και Φινλανδία, όπου έχει αναφερθεί επιπολασμός στο 5-10% του πληθυσμού. Στην Γερμανία, Ολλανδία και ΗΠΑ βρέθηκε επιπολασμός 2-3% και τέλος χαμηλότερος (0-0,3%) βρέθηκε στους Ινδιάνους της βορείου και νοτίου Αμερικής. Σχετικά με την ΨΑ ο επιπολασμός της νόσου σε επιδημιολογικές μελέτες στην Σουηδία και τα νησιά Faroe προσδιορίστηκε στο 0,02-0,05%, ενώ οι Moll και Wright με ελαστικότερα κριτήρια βρήκαν επιπολασμό 0,1%. Πρόσφατη μελέτη των Shbeeb και συνεργατών έδειξε ότι 6,25% των ασθενών με ψωρίαση θα αναπτύξουν ΨΑ, ενώ η συχνότητα της ΨΑ προσδιορίστηκε σε 6.59/100,000 (95%CI 4.99,8.19)^[4].

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Αν και η ακριβής παθογένεια της ΨΑ δεν είναι γνωστή, γενετικοί, περιβαλλοντικοί, ανοσιακοί και αγγειακοί παράγοντες καθορίζουν την προδιάθεση για εμφάνιση και διατήρησή της.

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η ψωρίαση και η ΨΑ είναι πολυγονιδιακές νόσοι. Η μελέτη της κληρονομικότητας της ψωρίασης περιπλέκεται και από παράγοντες όπως ατελής διείσδυση (penetrance), ποικιλία φαινοτυπική εξαρτώμενη από το φύλο, την ηλικία και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ο

κλασσικός τρόπος ελέγχου της γενετικής προδιάθεσης είναι οι γενετικές μελέτες των διδύμων και των οικογενειών. Σε μια από αυτές τις μελέτες για την ψωρίαση, ο δια βίου κίνδυνος ανάπτυξης ψωρίασης εάν κανείς, 1 ή και οι 2 γονείς είχαν ψωρίαση υπολογίστηκε σε 0,04, 0,28 & 0,65 αντίστοιχα. Πρόσφατα, με την μέθοδο των "microsatellite markers" εντοπίστηκαν γονίδια του συστήματος ΜΗC σχετιζόμενα με την ψωρίαση^[5]. Η κύρια συσχέτιση αφορά στο γονίδιο PSORS1 που βρίσκεται τελομερικά του HLA-C, ενώ η συσχέτιση του HLA-Cw6 φαίνεται να είναι δευτερογενής λόγω "linkage disequilibrium" με το γονίδιο PSORS1. Ομοίως η συσχέτιση των HLA-B13, HLA-37, και HLA-B57 είναι δευτερογενής λόγω "linkage disequilibrium" με το HLA-Cw6. Παρά τα ανωτέρω ευρήματα, σε επιδημιολογικές μελέτες φάνηκε ότι μόνο το 10% των HLA-Cw6 φορέων θα αναπτύξει ψωρίαση, επιβεβαιώνοντας τον πολυγονιδιακό χαρακτήρα της νόσου.

Λιγότερες είναι οι μελέτες της γονιδιακής επιβάρυνσης της ΨΑ. Γονίδια που έχουν συσχετισθεί με ΨΑ σε μελέτες (case control) πολυμορφισμού υποψήφιων γονιδίων, είναι τα HLA-B13, B16(B38/39), B17(B57) και Cw6. Όλα τα παραπάνω έχουν συσχετισθεί και με ψωρίαση. Εξάλλου έχει βρεθεί συσχέτιση με το γονίδιο HLA-B27 και την ομάδα των ασθενών με ΨΑ και ιεροθαλαγγίτιδα (43%), ενώ η συσχέτιση του γονιδίου αυτού με προσβολή των ΑΦΦ αρθρώσεων (11%), φανερώνει ότι η συσχέτιση του HLA-B27 δεν ερμηνεύεται από απλή συνύπαρξη αγκυλοποιητικής σπονδυλαρθρίτιδας με ΨΑ. Επίσης έχει βρεθεί συσχέτιση του γονιδίου HLA-B39 με πολυαρθρική προσβολή. Η συσχέτιση επίσης συμμετρικής πολυαρθρικής προσβολής με HLA-DR4 φανερώνει πιθανή επικάλυψη με γονίδια σχετιζόμενα με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η εικόνα από τα υπόλοιπα γονίδια τάξης II του ΜΗC δεν είναι ξεκάθαρη.

Πρόσφατα έχει βρεθεί ότι το γονίδιο MICA (MHC class I chain related gene A, ταυτόσημο του PERB 11), που βρίσκεται κεντρομερικά του HLA-B, σχετίζεται με επιπρόσθετη προδιάθεση εμφάνισης ΨΑ. Ειδικότερα ο πολυμορφισμός MICA-A9, σχετίζεται με την εμφάνιση αρθρίτιδας και όχι με την εμφάνιση ψωρίασης^[6]. Τα αλληλίου B38, B39 και B57 παρουσιάζουν (linkage disequilibrium) με το MICA-A9 και όχι με το Cw6, και για τον λόγο αυτό η προδιάθεση που προσφέρουν είναι δευτερογενής μέσω του MICA-A9.

Η διερεύνηση του γενετικού υποστρώματος των αυτοάνοσων νοσημάτων στρέφεται σε περιοχές εκτός του συστήματος ΜΗC. Εφαρμογή νέων τεχνικών (genome-wide scan), έδειξε συγκέντρωση πιθανών υποψήφιων γονιδίων που σχετίζονται με αυτοάνοσα νοσήματα, μεταξύ των οποίων και ψωρίαση, σε 18 γονιδιακές θέσεις. Πιθανολογείται ότι διαφορετικοί γονιδιακοί συνδυασμοί οδηγούν στους διαφορετικούς φαινοτύπους των νοσημάτων^[7].

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ

Έχουν ενοχοποιηθεί μικροβιακοί παράγοντες και τραυματισμοί. Λόγω της κλινικής ομοιότη-

τας με τις αντιδραστικές αρθρίτιδες, και της επαγωγής σταγονοειδούς ψωρίασης σε παιδιά μετά από στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις, δίνει βάση για εμπλοκή μικροβιακών παραγόντων στη παθογένεση της ΨΑ. Η ιδέα της αντιδραστικής αρθρίτιδας σε στρεπτόκοκκους και σταφυλόκοκκους από τις ψωριασικές πλάκες, όπως και ο ρόλος μικροβιακών αντιγόνων που δρουν ως υπεραντιγόνα, δεν έχει αποδειχθεί. Οι τραυματισμοί ως εκλυτικοί παράγοντες ΨΑ, το αναφερόμενο ως εν τω βάθει φαινόμενο Koebner, έχουν ενοχοποιηθεί από την ύπαρξη αρκετών κλινικών περιπτώσεων. Πιθανός μηχανισμός θεωρείται η απελευθέρωση πρωτεϊνών θερμικού στρες, ή δυναμικών αυτοαντιγόνων.

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Κεντρικός είναι ο ρόλος των T-λεμφοκυττάρων (τόσο των CD4 όσο και των CD8), με παραγωγή κυτταροκινών κυρίως τύπου 1 (Th1 απάντηση, πχ ιντερφερόνη-γ, ιντερλευκίνη-2). Αυτό φαίνεται από την συσχέτιση της ΨΑ με τα αντιγόνα MHC, και από την επαγωγή της νόσου σε περιπτώσεις λοίμωξης με τον ιό HIV. Ιστολογικά βρέθηκαν ομοιότητες στο δέρμα και τον αρθρικό υμένα με πολυηλαπλάσιασμό/ ενεργοποίηση των κερατινοκυττάρων και των υμενοκυττάρων αντίστοιχα και συγκέντρωση φλεγμονωδών κυττάρων (T και B- λεμφοκυττάρων, μακροφάγων και ουδετεροφύλων). Ο ρόλος των T-λεμφοκυττάρων αποδεικνύεται και από την αποτελεσματικότητα θεραπειών που τα στοχεύουν όπως η κυκλοσπορίνη, η πρωτεΐνη ONTAK (ένωση του γονιδίου της IL-2 με τοξίνη) και η πρωτεΐνη CTLA4Ig (αναστολέας της συνδιέγερσης των λεμφοκυττάρων).

Κυτταροκίνες που ανευρίσκονται στις δερματικές βλάβες και τον υμένα είναι TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-10 & IL-15. Το εύρημα ότι στην ΨΑ ο λόγος TNFα/IL-10 είναι μεγαλύτερος από ότι στην ΡΑ, δείχνει ότι πιθανή ανεπάρκεια της IL-10 να ενέχεται στην παθολογία της νόσου^[8].

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

ΟΜΑΔΟΠΟΙΗΣΗ

Οι ασθενείς με ΨΑ μπορούν να διαχωριστούν για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς, ανάλογα της κλινικής τους εικόνας σε 3 ομάδες. 1) Ασθενείς με περιφερική μόνο ή ολιγοαρθρίτιδα με ενθεσίτιδα, παρόμοια της αντιδραστικής αρθρίτιδας (συχνότητα 30-50%). 2) Συμμετρική πολυαρθρίτιδα του τύπου της ΡΑ (συχνότητα 30-50%). 3) Τέλος 5% των ασθενών παρουσιάζουν προεξάρχουσα αξονική προσβολή (ιερολαγονίτιδα, σπονδυλίτιδα ή/και αρθρίτιδα ισχίων και ώμων) όμοια της αγκυλοποιητικής σπονδυλαρθρίτιδας (ΑΣ), με ή χωρίς περιφερική αρθρίτιδα. Βέβαια ο διαχωρισμός δεν είναι απόλυτος και υπάρχουν επικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά, όπως δεν είναι σπάνιες οι μεταπτώσεις ασθενών από την μια

ομάδα στην άλλη, με τελικό αποτέλεσμα ετερογενή χαρακτηριστικά μια μεικτής αρθρικής προσβολής. Χαρακτηριστικά όπως η προσβολή των ΑΦΦ αρθρώσεων (στο 25%), η ακρωτηριαστική αρθρίτιδα (στο 5%), η ιερολαγονίτιδα (στο 35%) και σπονδυλίτιδα (30%) είναι δυνατό να απαντηθούν σε όποια από τις κλινικές ομάδες που αναφέρθηκαν.

ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΨΩΡΙΑΣΗ

Στην πλειοψηφία των ασθενών (75%) η ψωρίαση προηγείται της αρθρίτιδας κατά αρκετά έτη, ενώ περίπου στο 15% εμφανίζονται ταυτόχρονα. Σπάνια στους ενήλικες (15%) και συχνότερα στα παιδιά η αρθρίτιδα προηγείται της δερματικής ψωρίασης. Οι περισσότεροι των ασθενών έχουν οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης. Η βαρύτητα της δερματικής νόσου δεν φαίνεται να σχετίζεται με την ενεργότητα της αρθρίτιδας, με μόνη εξαίρεση την ισχυρή συσχέτιση της προσβολής των νυχιών με αρθρίτιδα των ΑΦΦ αρθρώσεων.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η έναρξη της ΨΑ είναι συνήθως υποξεία και στο 30% των περιπτώσεων είναι οξεία. Τα γενικά συμπτώματα συνήθως απουσιάζουν.

A. Περιφερική αρθρίτιδα.

1) Μόνο ή ολιγοαρθρίτιδα: αποτελεί την συχνότερη αρχική κλινική εκδήλωση (2/3 των ασθενών), αν και οι μισοί από τους ασθενείς αυτούς εξελίσσονται σε συμμετρική αρθρίτιδα όμοια της ΡΑ. Τυπική εικόνα είναι αυτή της προσβολής μεγάλων αρθρώσεων κυρίως κάτω άκρων, με ολιγοαρθρίτιδα ΕΦΦ και δακτυλίτιδα χεριών ή ποδιών. Σε ορισμένες περιπτώσεις προηγείται τραυματισμός και πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από μετατραυματική αρθρίτιδα. Στοιχεία που βοηθούν στην διάγνωση είναι το θετικό οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης, ιστορικό σταγονοειδούς ψωρίασης στην παιδική ηλικία, προσεκτική κλινική εξέταση που αποκαλύπτει μικρές, "κριμένες" ψωριασικές βλάβες ή προσβολή των ονύχων.

2) Πολυαρθρική μορφή όμοια της ΡΑ. Προσβάλλονται μικρές και μεγάλες αρθρώσεις άνω και κάτω άκρων. Διαφέρει από την ΡΑ λόγω της συχνότερης προσβολής των ΑΦΦ και της τάσης για οστικές αγκυλώσεις.

3) Ακρωτηριαστική αρθρίτιδα. Χαρακτηριστική αν και σπάνια (5%) βλάβη της ΨΑ. Οφείλεται στην οστεόλυση των φαλάγγων και μετακαρπίων της άκρας χειρός (σπανιότερα των αντιστοιχών οστών του ποδιού), προκαλώντας "τηλεσκοπικό" δάκτυλο.

B. Αξονική προσβολή (ιερολαγονίτιδα, σπονδυλίτιδα).

Είναι συχνά ασυμπτωματική και προσβάλλει και τα δυο φύλλα. Σπάνια αποτελεί την προεξάρχουσα συμπτωματολογία. Τα συμπτώματα (φλεγμονώδης οσφυαλγία, άληγη θωρακικού τοιχώματος) είναι δυνατόν να είναι ήπια, παρά την ύπαρξη εκτεταμένων ακτινολογικών διαβρώσεων. Ιερολαγονίτιδα βρίσκεται συνολικά στο 1/3 των ασθενών, είναι συνήθως ασυμ-

μπτωματική και ασύμμετρη. Η σπονδυλίτιδα μπορεί να βρεθεί ανεξάρτητα της ιερολαγονίτιδας, μπορεί να προσβάλει με τυχαία εντόπιση το όποιο τμήμα της σπονδυλικής στήλης και να δημιουργήσει αγκυλώσεις. Σπάνια η προσβολή της αυχενικής μοίρας οδηγεί σε ατλαντοαξονικό ή υπαξονικό υπεξάρθρωμα.

Γ. Άλλες εκδηλώσεις. 1) Ενθεσίτιδα κυρίως του Αχιλλείου τένοντα και της πελματιαίας απονεύρωσεως είναι συχνό εύρημα και απαντάται κυρίως στην ολιγοαρθρική μορφή. Συνδυασμός ενθεσίτιδας με αρθρίτιδα ΕΦΦ και ΑΦΦ αρθρώσεων μπορεί να θεωρηθεί η δακτυλίτιδα, η οποία εμφανίζεται περίπου στο 1/3 των ασθενών.

2) Περίπου 20% με ΨΑ εμφανίζει οίδημα άκρων, συνήθως ασύμμετρη προσβολή άκρας χειρός, με ζυμώδες οίδημα μαλακών μορίων. Οφείλεται σε λεμφοίδημα ή σε τενοντοελυτρίτιδα.

3) Ραγοειδίτιδα έχει περιγραφεί σε 18% των ασθενών με ΨΑ. Συνοδεύει κυρίως τους ασθενείς με αξονική προσβολή και σε αυτήν την περίπτωση συνδέεται με το αντιγόνο HLA-B27, ενώ έχει περιγραφεί και συσχέτιση με το HLA-DR13. Συνήθως είναι υποξείας εισβολής και χρόνιας πορείας, και συχνότερα από ότι στις άλλες σπονδυλαρθρίτιδες είναι αμφοτερόπλευρη (37,5% vs 7%) και οπίσθια (23-44% vs 17%).

4) Αν και οι ασθενείς με ΨΑ συγκρινόμενοι με υγιή άτομα υπολείπονται σε οστική πυκνότητα, μικρό ποσοστό αυτών χαρακτηρίζεται από οστεοπόρωση. Συχνότερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό είναι η παρουσία οστεοπόρωσης στους άρρενες (29%) και στις μετεμνοπαυσιακές γυναίκες (47%) και σε αυτές τις ομάδες σχετίζεται με επηρεασμένη λειτουργικότητα.

5) Σπάνια περιγράφεται ίνωση των άνω πνευμονικών λοβών, ή ανεπάρκεια αορτής.

ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΨΩΡΙΑΣΗ

Η χαρακτηριστική βλάβη είναι μια σαφώς αφορισόμενη ερυθματώδης πλάκα με απολέπιση. Τυπικά οι βλάβες εμφανίζονται στις εκτατικές επιφάνειες των αγκώνων και γονάτων, στο κρανίο, στα αυτιά και την προίερή χώρα, αλλά μπορεί να βρεθούν σε όποιο σημείο του δέρματος, όπως πέληματα, παλάμες, περίνεο, καμπτικές επιφάνειες, έξω γεννητικά όργανα. Το μέγεθός τους ποικίλει από 1mm έως αρκετά εκατοστά. Προσπάθεια απολέπισης προκαλεί μικροαιμορραγία (σημείο Auspitz).

Όπως προαναφέρθηκε η προσβολή των νυχιών (εντυπώματα, ονυχόλυση, λευκονυχία, κατακερματισμός, δυσχρωματισμός κ.α), είναι η μόνη εκδήλωση που σχετίζεται με την ανάπτυξη αρθρίτιδας. Καμιά από τις βλάβες αυτές δεν είναι ειδική για ανάπτυξη αρθρίτιδας. Αν και η παρουσία εντυπωμάτων είναι συχνή σε υγιή άτομα, η παρουσία πολλοπλών (>20) με συνύπαρξη δακτυλίτιδας ή αρθρίτιδας της παρακείμενης ΑΦΦ είναι χαρακτηριστική ΨΑ.

ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Χαρακτηριστικές είναι ακτινολογικές αλλοιώσεις της ΨΑ. Η παρουσία οστικών διαβρώσεων διαφοροποιούν την ΨΑ από την ΑΣ, ενώ χαρακτηριστική είναι η οστική παραγωγή που την διαφοροποιεί από την ΡΑ. Χαρακτηριστικά είναι: 1) Οίδημα μαλακών μορίων, αμφοτερόπλευρο με ασύμμετρη κατανομή χωρίς παρααρθρική οστεοπόρωση. 2) Έντονη ελάττωση μεσαρθρίου διαστήματος με ή χωρίς αγκυλώσεις των ΦΦ αρθρώσεων σε χέρια ή πόδια. 3) Οστική παραγωγή στην βάση της τελικής φάλαγγας με συνοδό απορρόφηση της ακρολοφίας της προσβεβλημένης τελικής φάλαγγας. 4) Αρθρική διάβρωση με λήπτυνση της εγγύς φάλαγγος και συνοδό οστική παραγωγή της άπω φάλαγγος (pencil-in-cup). 5) Βαμβακόμορφη (fluffy) περιοσίτιδα. 5) Ιερολαγονίτιδα, ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη που είναι δυνατό να οδηγήσει σε σύντηξη. 6) Σπονδυλίτιδα, συχνά ανεξάρτητη από παρουσία ιερολαγονίτιδας, με δημιουργία υπερτροφικών, ανώμαλων συνδεσμοφύτων σε όλο το μήκος της σπονδυλικής στήλης και αρκετά συχνά στην κατώτερη θωρακική και ανώτερη οσφυϊκή μοίρα. Επίσης έχει περιγραφεί στο 12% των ασθενών, διαβρώσεις της σπονδυλοδισκικής περιοχής (σπονδυλοδισκίτιδα), κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς με μακροχρόνιο ιστορικό νόσου και είναι συνήθως ασυμπτωματική.

Κατά σειρά συχνότητας οι ακτινολογικές βλάβες περιγράφονται στα άκρα χέρια, πόδια, ιερολαγόνιες αρθρώσεις και σπονδύλους.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση της ΨΑ περιλαμβάνει την ΡΑ, τις λοιπές σπονδυλαρθρίτιδες και την λοίμωξη με τον HIV. 1) Χαρακτηριστικά που βοηθούν στην διαφορική διάγνωση από την ΡΑ έβραν του δερματικού εξανθήματος και της προσβολής των νυχιών, είναι η παρουσία ενθεσίτιδας, δακτυλίτιδας, η προσβολή των ΑΦΦ αρθρώσεων, η αξονική προσβολή. 2) Σε σχέση με την ΑΣ, η αξονική προσβολή είναι λιγότερο σοβαρή, συμβαίνει σε αψότερα στάδια της νόσου (>30 έτη), η ιερολαγονίτιδα και οι άλλες βλάβες της σπονδυλικής στήλης είναι λιγότερο συμμετρικές. 3) Ίσως ακόμη δυσκολότερη είναι διαφορική διάγνωση από την αντιδραστική αρθρίτιδα. Στοιχεία που βοηθούν υπέρ της ΨΑ είναι η απουσία ιστορικού λοίμωξης, η απουσία ουρηθρίτιδας ή βαλαντίτιδας, η συχνότερη προσβολή των άνω άκρων. Οι ιστολογικά και κλινικά όμοιες βλεννοραγική κερατοδερμία και η παλαμοτοπελματιαία φλυκταινώδης ψωρίαση, διαφέρουν στο γεγονός ότι οι υπερκερατωσικές βλάβες της αντιδραστικής αρθρίτιδας προσβάλλουν τις παλάμες και τα πέληματα όχι όμως και τα νύχια. 4) Λόγω της συχνής εκδήλωσης της ψωρίασης και της ΨΑ ως πρώτου συμπτώματος λοίμωξης με HIV, θα πρέπει να αποκλείεται η λοίμωξη και ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή νόσο.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Σε ότι αφορά την εξέλιξη της νόσου, φαίνεται ότι <5% των ασθενών ακολουθεί καλοήθη πορεία. Η περιφερική αρθρίτιδα παρουσιάζει εξελικτική πορεία, αν και σε σύγκριση με την ΡΑ φαίνεται να είναι λιγότερο διαβρωτική (μικρότερες τιμές δείκτη Larsen). Ωστόσο οι ασθενείς με ΨΑ εμφανίζουν παρόμοιους δείκτες λειτουργικότητας και ποιότητας ζωής με τα άτομα με ΡΑ. Πιθανά αυτό να οφείλεται στην επιπρόσθετη επιβάρυνση λόγω της δερματικής νόσου^[9]. Επίσης πιθανά η πρώιμη πρόγνωση (24 μήνες) των ασθενών με ΨΑ είναι δυσμενέστερη αυτής των ασθενών με τις λοιπές σπονδυλοαρθρίτιδες.

Δυστυχώς δεν έχουν προσδιοριστεί σαφείς προγνωστικοί δείκτες της εξέλιξης της νόσου. Ωστόσο κλινικά χαρακτηριστικά όπως έναρξη νόσου σε νεαρή ηλικία (<20), οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης, σημεία επιθετικής νόσου, καθώς και η παρουσία HLA-B27, B39, DQw3 (ή κατά άλλους DR3, DR4), θεωρούνται δυσμενείς προγνωστικοί δείκτες^[10].

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία της ΨΑ απαιτεί έλεγχο και της δερματικής νόσου, και είναι αναγκαία η συνεργασία με τους δερματολόγους.

Δερματική νόσος: Η περιορισμένη δερματική προσβολή αντιμετωπίζεται με τοπική εφαρμογή ενυδατικών και κερατινολυτικών μέσων ως μονοθεραπεία, ή σε συνδυασμό με στεροειδή, παράγωγα της βιταμίνης D (καλσιποτριόλη) και τοπικά ρετινοειδή. Εκτεταμένη προσβολή (>20%), χρήζει συστηματικής αγωγής. Χρησιμοποιείται φωτοχημειοθεραπεία (PUVA) σε συνδυασμό με τοπική εφαρμογή ψωραληνίου (μεθοξαλήνη), ενώ συχνά χρησιμοποιούνται μεθοτρεξάτη και κυκλοσπορίνη Α. Νέες βιολογικές θεραπείες που δεν είναι καθιερωμένες στην κλινική πρακτική αποτελούν οι αντι-TNFα παράγοντες (etanercept & infliximab), και ο αναστολέας του υποδοχέα CD2 των Τ λεμφοκυττάρων alefacept^[11].

Ψωριασική αρθρίτιδα: Οι βασικές θεραπευτικές αρχές που εφαρμόζονται στην ΡΑ και τις σπονδυλοαρθρίτιδες είναι αυτές που χρησιμοποιούνται και στην ΨΑ. Η φαρμακευτικές επιλογές εξαρτώνται από τον τύπο της αρθρίτιδας (αξονική/περιφερική) και την έκταση της νόσου. Φυσικοθεραπεία σε συνδυασμό με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), στα οποία ικανοποιητική είναι η απάντηση ιδίως της αξονικής προσβολής, είναι η αρχική θεραπεία σε ήπιας βαρύτητας νόσο. Τοπικές εγχύσεις στεροειδών εφαρμόζονται σε ασθενείς με 1-2 προσβεβλημένες αρθρώσεις, ενώ θα πρέπει να αποφεύγονται όταν συνυπάρχει και περιοχική δερματική νόσος (κίνδυνος επιμόλυνσης).

Τα άτομα που δεν ανταποκρίνονται στα ανωτέρω μέσα ή σε αυτά με προϊούσα, διαβρωτική, πολυαρθρική ή ολιγοαρθρική νόσο με προσβολή μεγάλων αρθρώσεων, πρέπει να αρχίζουν έγκαιρα αγωγή με τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs). Η μεθοτρεξάτη, χορηγούμενη με όμοιο τρόπο και παρακολούθηση όπως και στην ΡΑ, χρησι-

μοποιείται συχνά και είναι αποτελεσματική τόσο στην περιφερική αρθρίτιδα (ολιγο-πολυαρθρίτιδα) όσο και στην ψωρίαση. Η σουλφασαλαζίνη (2-3 gr/ημέρα) βοηθά στην περιφερική αρθρίτιδα, αλλά όχι στην αξονική προσβολή ή την ψωρίαση. Ανοικτές, μη ελεγχόμενες μελέτες, δείχνουν πιθανή αποτελεσματικότητα ανθελνοσοσικών, χρυσού, αζαθειοπρίνης, κυκλοσπορίνης Α, λεφλουνομίδης, μυκοφеноλικού, ρετινοειδών και βιταμίνης D, ενώ λίγες είναι οι τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες των DMARDs στην ΨΑ. Τα κορτικοειδή μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε χαμηλές δόσεις, σε συνδυασμό με DMARDs ή σαν γεφυρωτική θεραπεία. Υψηλές δόσεις καλό είναι να αποφεύγονται, διότι έχουν περιγραφεί περιστατικά που κατά την διάρκεια μείωσης υψηλών δόσεων εμφάνισαν γενικευμένη φλυκταίνωδη ψωρίαση.

Τα άτομα με ανθεκτική στην μονοθεραπεία νόσο πρέπει να αντιμετωπισθούν με συνδυασμένη αγωγή (μεθοτρεξάτη με σουλφασαλαζίνη ή κυκλοσπορίνη).

Βιολογικοί παράγοντες που αναστέλλουν την δράση του TNFα έχουν δοκιμαστεί σε κλινικές μελέτες και αρχίζουν και εφαρμόζονται στη κλινική πρακτική^[12]. Πρόκειται είτε για το χιμαϊρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα (infliximab), είτε για τον ανασυνδυασμένο υποδοχέα (p75) του TNFα (etanercept). Τρεις είναι οι κλινικές μελέτες του etanercept στην ΨΑ. Στην μεγαλύτερη από αυτές (60 ασθενείς, 12 εβδομάδες) το etanercept σε δόση 25mg/εβδομάδα υποδορίως οδήγησε σε σημαντικά καλύτερη απάντηση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (απάντηση 87% έναντι 23%, δείκτης PsARC). Δύο είναι οι ανοικτές κλινικές μελέτες του infliximab στην ΨΑ, με 6 και 10 ασθενείς και διάρκεια 6 και 54 εβδομάδες αντίστοιχα. Σε μια τρίτη μελέτη χορηγήθηκε σε μεικτό πληθυσμό ασθενών με σπονδυλοαρθρίτιδα. Σε αυτές τις μελέτες φάνηκε καλός έλεγχος των αρθρικών συμπτωμάτων. Δεδομένης της αναστολής της αρθρικής βλάβης που παρατηρείται στην ΡΑ με την χρήση των αντι-TNFα παραγόντων, πιθανός θεωρείται και στην ΨΑ ο έλεγχος της εξέλιξης της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Boumpas DT, Illei GG, Tassioulas IO. Psoriatic arthritis. In: John H. Klippel ed. Primer on the Rheumatic Diseases, 12th edition.
2. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. The Lancet 1998; 352:1137-40
3. Taylor WJ. Epidemiology of psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol 2002;14:98-103
4. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. J Rheumatol 2000;27:1247-1250.
5. Thomas Höhler, Elisabeth Märker-Hermann. Psoriatic arthritis: clinical aspects, genetics, and the role of T cells. Curr Opin Rheumatol 2001;13:273-279
6. Gonzalez S, Martinez Bora J et al. MICA rather MICB, TNFα, or HHLA-DRB1 is associated with susceptibility to psoriatic arthritis. J Rheumatol 2002;29:973-978
7. Becker KG, Simon RM, Bailey-Wilson JE et al. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases. Proc Natl Acad Sci U S A 1998 Aug 18;95(17):9979-84
8. Danning CL, Illei GG, Hitchon C et al. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappaB p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. Arthritis Rheum 2000 Jun;43(6):1244-56

9. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001 Aug;28(8):1842-6
10. Gladman DD, Farewell VT. The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. Multivariate relative risk model. *Arthritis Rheum* 1995 Jun;38(6):845-50
11. Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001 Jul 26;345(4):248-55
12. Mease PJ. Cytokine blockers in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001 Nov;60 Suppl 3:iii37-40



ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΔΥΣΚΟΛΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

ΓΥΝΑΙΚΑ 72 ΕΤΩΝ ΜΕ ΑΔΥΝΑΜΙΑ, ΑΣΤΑΘΕΙΑ, ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΚΑΙ ↑ ΤΚΕ

Κ. Μποκή

Διευθύντρια Ρευματολογικού Τμήματος

Σισμανόγλειο Νοσοκομείο Αθηνών

Προεδρος Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας

ΓΥΝΑΙΚΑ 60 ΕΤΩΝ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJOGREN, ΜΙΚΤΗ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΗ ΚΡΥΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ, ↓ C3 ΚΑΙ ΠΟΡΦΥΡΑ

Α. Τζιούφας

Ρευματολόγος

Επίκουρος Καθηγητής Ανοσολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

ΑΝΔΡΑΣ 46 ΕΤΩΝ ΜΕ ΠΑΡΑΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΕΜΠΥΡΕΤΟ, ΑΡΘΡΑΛΓΙΕΣ, ΠΡΩΪΝΗ ΔΥΣΚΑΜΨΙΑ ΚΑΙ ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

Ν. Σύψας

Παθολόγος, Επιμελητής Β' ΕΣΥ

Κλινικής Παθολογικής Φυσιολογίας Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών



HOW MONITOR ANTI TNF- α TREATMENT IN DAILY CLINICAL PRACTICE

Piet L.C.M. van Riel

*Professor of Rheumatology
University Medical Center Nijmegen. The Netherlands*

Rheumatoid Arthritis (RA) is a severe disease that leads to joint destruction, loss of quality of life, work disability and premature mortality. Since many years several antirheumatic treatments are available however many patients fail to respond to these treatments or suffer from significant toxicity necessitating withdrawal of treatment. The introduction of the TNF- α blocking agents which have shown an impressive response percentage in controlled clinical trials in therapy resistant patients is therefore a wellcome acquisition. However the first question that we do have to answer in using these agents in daily clinical practice is: what is their place in the current therapeutic armamentarium? Before we can answer this question we do need to know: 1. the relative effectiveness of the TNF α blocking agents compared to the other antirheumatic treatments, 2. their toxicity on the long term and 3. their cost effectiveness.

In trying to answer the first item it is obvious that at this time we are lacking head to head comparisons of the TNF blocking agents with most antirheumatic treatments. Only for etanercept a trial has been published in patients with early RA comparing it with methotrexate. Although this trial was hampered by methodological problems, as it was using a non validated outcome measure, it showed only a very marginal and transient difference in favour of etanercept. With respect of the toxicity of the TNF α blocking agents it is striking that only in the last years it became clear that at least for infliximab there is an increased incidence of tuberculosis in the treated patients. Several regimens are therefore being advised to screen and treat patients in order to prevent the (re)occurrence of tuberculosis. This should have consequences for the way we do select our patients for these treatments. Next to this we should make every effort to monitor patients who are or have been treated with TNF locking agents for possible adverse events on the long term. For this purpose international databases are being developed.

As with other treatments also with the TNF blocking agents there seems to be a large interindividual dose response variability. This means that we should titrate the dose of the TNF alfa treatments based on disease activity. The disease activity can be measured with a

combined index the Disease Activity Score (DAS) which includes the number of swollen and tender joints, an acute phase response and a general health measure. With the DAS the activity of the disease can be described from no disease activity at all (remission) upto very active disease and could therefore be a usefull tool to monitor the disease process in daily clinical practice. As earlier studies had shown that 28 joint counts for swollen joints and non graded tender joints are as valid as the more comprehensive joint counts a DAS28 was developed. The DAS28 appears to be an easy-to-use measurement which makes it possible to titrate the new antirheumatic treatments in such a way that the most optimal dose effect ratio can be reached.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Franssen J, Stucki G, Riel van P. The merits of monitoring: should we follow all our rheumatoid arthritis patients in daily clinical practice? Editorial. *Rheumatology* 2002;41:601-604.
2. Broeder den AA, Creemers MCW, Gestel van AM, Riel van PLCM. Dose titration using the Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis patients treated with anti TNF- α . *Rheumatology* 2002;41:638-642.

Ο τόμος εκδόθηκε με την ευγενική χορηγία της φαρμακευτικής εταιρείας
GENESIS PHARMA HELLAS