

Η συμβολή των εργαστηριακών εξετάσεων στη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

**Παναγιώτης Αθανασίου¹,
Ιφιγένεια Κώστογλου-Αθανασίου²**

¹Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών,
Διευθύντριας Ρευματολογικού Τμήματος,
Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος»

²Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών,
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Λονδίνου,
Επιμελήτρια Α' Ενδοκρινολογικού Τμήματος,
Γ.Ν. Αθηνών «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι νόσος αγνώστου αιτιολογίας στην παθοφυσιολογία της οποίας συμμετέχει η αυτοανοσία. Είναι χρόνια νόσος που συνοδεύεται από νοσηρότητα και θνητότητα και μπορεί να καταλήξει σε αναπηρία. Προσβάλλει τις γυναίκες συχνότερα από τους άνδρες σε αναλογία 3/1. Στις γυναίκες παρατηρείται συχνά στην απώτερη αναπαραγωγική ηλικία και στους άνδρες την 6^η ως 8^η δεκαετία, όλες ωστόσο οι ηλικίες μπορεί να προσβληθούν. Η νόσος προσβάλλει κυρίως τις μικρές και μεγάλες αρθρώσεις, αλλά έχει εκδηλώσεις από όλα τα συστήματα οργάνων. Σήμερα συζητείται έντονα η επίδραση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα, καθώς η χρόνια φλεγμονή που χαρακτηρίζει τη νόσο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την πρόωπη εμφάνιση αθηροσκληρώσεως και τελικά να επηρεάζει την επιβίωση των ασθενών που πάσχουν από τη νόσο.

Τα συμπτώματα γενικά αρχίζουν από τις εγγύς μεσοφαλαγγικές, τις μετακαρποφαλαγγικές και μεταταρσοφαλαγγικές αρθρώσεις. Προσβάλλονται οι αρθρώσεις καρπών, δακτύλων, γονάτων και άκρων ποδών. Η αρθρική προσβολή είναι συμμετρική. Η βαρύτητα της νόσου σχετίζεται με την προσβολή μεγαλύτερων αρθρώσεων, όπως οι ώμοι, οι αγκώνες και τα γόνατα. Παρατηρείται συμμετρικό οίδημα των μετακαρποφαλαγγικών και εγγύς μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων. Μπορεί

να παρατηρηθεί και προσβολή των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων. Η προσβολή των μετακαρποφαλαγγικών αρθρώσεων μπορεί να συνοδεύεται από υπεξάρθρωμα και ωλένια απόκλιση. Η προσβολή των μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων μπορεί να οδηγεί σε παραμόρφωση δίκην λαιμού κύκνου, δίκην κομβιοδόχου και σε ασταθή εγγύς μεσοφαλαγγική άρθρωση.

Η πορεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας μπορεί να είναι σύντομη ή μακρά και προοδευτική ή ενδιάμεση¹. Η βαρύτητα της ρευματοειδούς μπορεί επίσης να ποικίλλει. Οι προσβολές της νόσου μπορεί να είναι μακρές και ήπιες ή μακρές και προοδευτικά αυξανόμενης βαρύτητας. Δείκτες κακής πρόγνωσης της νόσου είναι η αυξημένη ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών, η αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η ύπαρξη ρευματοειδών οζιδίων, η ύπαρξη εξωαρθρικών εκδηλώσεων, ο μεγάλος αριθμός προσβεβλημένων αρθρώσεων και η γρήγορη εμφάνιση αρθρικών διαβρώσεων.

2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας γίνεται με βάση τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας²⁻⁴. Στα διαγνωστικά κριτήρια συμπεριλαμβάνονται η πρωινή δυσκαμψία, η αρθρίτιδα σε 3 περιοχές, η αρθρίτιδα χεριών, η συμμετρική αρθρίτιδα, η παρουσία ρευματοειδών οζιδίων, η παρουσία του ρευματοει-

δούς παράγοντα στον ορό του ασθενούς και η ύπαρξη ακτινολογικών αλλοιώσεων. Μπορεί να παρατηρείται κόπωση, απώλεια βάρους ή πυρετός και πόνος ή/και οίδημα των αρθρώσεων. Για να τεθεί η διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας τα συμπτώματα πρέπει να υπάρχουν για 6 εβδομάδες.

3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

3.1. Γενικά

Παρατηρείται αναιμία, αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων και/ή αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Χαρακτηριστικό εργαστηριακό εύρημα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι η θρομβοκυττάρωση. Μπορεί να παρατηρείται θετικός ρευματοειδής παράγοντας σε ποσοστό 60% έως 80%. Αντιπυρηνικά αντισώματα ανιχνεύονται σε ποσοστό 30%. Αντισώματα έναντι κιτρουλλινιωμένων πεπτιδίων (αντι-CCP) μπορεί να ανιχνεύονται σε ποσοστό 80% ενώ αντιουδετεροφιλικά κυτταροπλασματικά αντισώματα (ANCA) σε ποσοστό 30%.

Η εξέταση αρθρικού υγρού δεν δείχνει παθολογικά ευρήματα. Μπορεί να υπάρχει λευκοκυττάρωση με αριθμό λευκών στο αρθρικό υγρό από 5.000-50.000/μl, εκ των οποίων τα 2/3 είναι ουδετερόφιλα.

3.2. Ρευματοειδείς παράγοντες

Οι ρευματοειδείς παράγοντες είναι αντισώματα, IgM και σπανιότερα IgG ή IgA που στρέφονται κατά επιτόπων του Fc τμήματος της IgG ανοσοσφαιρίνης. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα η παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα σχετίζεται ισχυρά με βαριά αρθρική νόσο και εξωαρθρικά συμπτώματα. Ωστόσο, ρευματοειδείς παράγοντες δεν ανιχνεύονται μόνο στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ανιχνεύονται και σε άλλες νόσους με χρόνια διεγερση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Ρευματοειδής παράγοντας μπορεί να ανιχνεύεται εκτός από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, στο σύνδρομο Sjogren's, στον συστηματικό ερυθματώδη λύκο και σε άλλα ρευματικά νοσήματα. Ρευματοειδής παράγοντας μπορεί επίσης να ανιχνεύεται σε λοιμώξεις όπως η ιογενής ηπατίτιδα, ειδικότερα η ηπατίτιδα C, η λοίμωξη από τον ιό Epstein Barr, η λοίμωξη από τον ιό Parvo και η γρίπη. Ρευματοειδής παράγοντας μπορεί να ανιχνεύεται και σε βακτηριακές λοιμώξεις όπως η ενδοκαρδίτιδα, η οστεομυελίτιδα και άλλες.

Ρευματοειδής παράγοντας μπορεί να ανιχνεύεται ακόμα σε ηπατική νόσο, σε φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και σε άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις και στο γήρας.

3.3. Αντι-CCP αντισώματα

Η ανίχνευση των αντι-CCP αντισωμάτων (anticyclic citrullinated peptide antibodies) αποτέλεσε εξέλιξη στην εργαστηριακή διάγνωση και τεκμηρίωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Τα αντισώματα αυτά είναι αντισώματα έναντι μορίων κιτρουλλίνης και έχουν καλή ειδικότητα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η κιτρουλλίνη σχηματίζεται από μετα-μεταφραστική τροποποίηση ριζών αργινίνης με τα ένζυμα απο-ιμινάσες πεπτιδουλ-αργινίνης. Τέτοια κιτρουλλινωμένα μόρια είναι η φιλαγκρίνη, η κερατίνη, η φμπρίνη και η βιμεντίνη. Σήμερα τα αντισώματα έναντι κιτρουλλινωμένων μορίων ανιχνεύονται με ανοσο-ενζυμική μέθοδο (ELISA) κατά την οποία χρησιμοποιείται ως αντιγόνο κυκλικό κιτρουλλινωμένο πεπτιδίδιο. Οι επίτοποι των αντιγόνων που αναγνωρίζονται από τα αντισώματα αυτά είναι ρίζες αργινίνης. Αυτές κιτρουλλινώνονται από ένα ένζυμο σε κιτρουλλίνη, που είναι ένα αμινοξύ. Οι κιτρουλλινωμένοι επίτοποι αναγνωρίζονται και από άλλα αντισώματα σχετιζόμενα με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Τα αντι-CCP αντισώματα ανιχνεύονται σε περίπου 80% των ασθενών. Τα αντι-CCP1 και αντι-CCP2 αντισώματα έχουν μεγάλη ειδικότητα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και σχετίζονται με βλάβη των αρθρώσεων. Η ευαισθησία τους και η ειδικότητά τους για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 64%-74% και 90%-99%, αντίστοιχα. Ο επιπολασμός των αντι-CCP αντισωμάτων διαφέρει σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών. Ο διάφορος επιπολασμός των αντι-CCP σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών μπορεί να οφείλεται στην ύπαρξη διαφορετικών υποομάδων των αντι-CCP, στη σχέση που υπάρχει μεταξύ των επιπέδων των αντι-CCP με τα αλληλία HLA, καθώς αυτά είναι υψηλότερα σε ασθενείς με τον κοινό επίτοπο HLA DRB1, και στην επίδραση της θεραπείας στα επίπεδα των αντισωμάτων αυτών.

Σε μετα-ανάλυση εξετάστηκε αν τα αντι-CCP αντισώματα αναγνωρίζουν με μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και προβλέπουν καλύτερα την ακτινολογική πρόοδο της νόσου από τον ρευματοειδή πα-

ράγοντα⁵. Εξετάσθηκε η ευαισθησία, η ειδικότητα και η θετική και αρνητική προγνωστική αξία από 37 μελέτες αντι-CCP αντισωμάτων και 50 μελέτες ρευματοειδούς παράγοντα. Η συνολική ευαισθησία, ειδικότητα και θετική και αρνητική προγνωστική αξία για τα αντι-CCP αντισώματα ήταν 67%, 95%, 12.46 και 0.36, αντίστοιχα. Για τον IgM ρευματοειδή παράγοντα η ευαισθησία, ειδικότητα και θετική και αρνητική προγνωστική αξία ήταν 69%, 85%, 4.86 και 0.38. Η θετική και αρνητική προγνωστική αξία του IgM ρευματοειδούς παράγοντα, του IgG ρευματοειδούς παράγοντα και του IgA ρευματοειδούς παράγοντα ήταν παρόμοια. Τα αποτελέσματα των μελετών από ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν παρόμοια με αυτά των άλλων μελετών. Σε 3 από 4 μελέτες βρέθηκε ότι ο κίνδυνος ακτινολογικής προόδου της νόσου ήταν μεγαλύτερος όταν τα αντι-CCP αντισώματα ήταν θετικά από ό,τι όταν ο IgM ρευματοειδής παράγοντας. Από τη μετα-ανάλυση αυτή φάνηκε ότι τα αντι-CCP αντισώματα είναι ειδικότερα από τον ρευματοειδή παράγοντα για τη διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και μπορεί να προβλέπουν καλύτερα την εμφάνιση διαβρωτικής νόσου.

Τα αντι-CCP αντισώματα παράγονται τοπικά στις φλεγμαίνουσες αρθρώσεις και υπάρχουν πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας⁶. Είναι συχνά θετικά νωρίς στην πορεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας όταν η διάγνωση μπορεί να μην είναι βέβαιη. Κατ' αντίθεση προς τον ρευματοειδή παράγοντα, τα αντι-CCP δεν σχετίζονται με την ηπατίτιδα C. Φαίνεται, επομένως, ότι τα αντισώματα έναντι κιτρολλινωμένων πεπτιδίων – citrullinated peptides – είναι ειδικοί διαγνωστικοί δείκτες – hallmarks – της ρευματοειδούς αρθρίτιδας⁷⁻¹⁰. Επιπλέον, σχετίζονται με ενεργότερες και σοβαρότερες μορφές της νόσου.

Η άνοση απόκριση σε citrullinated επιτόπους φαίνεται ότι συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Ερευνητικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η citrullination πεπτιδίων μπορεί να αυξάνει τη σταθερότητα του συμπλέγματος πεπτιδίων του HLA-DRB1*0401 MHC τάξης II και με τον τρόπο αυτό μπορεί να επάγει την παρουσίαση citrullinated επιτόπων στο ανοσικό σύστημα¹¹.

Συμπερασματικά, τα αντι-CCP αντισώματα είναι διαγνωστικός δείκτης της ρευματοειδούς αρ-

θρίτιδας. Η ευαισθησία στη διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ποικίλλει ανάλογα με την ομάδα ασθενών. Όσον αφορά τη διάγνωση της πρώιμης ρευματοειδούς αρθρίτιδας η ευαισθησία τους είναι μικρότερη¹². Στην ομάδα αυτή ο συνδυασμός των αντι-CCP με τον ρευματοειδή παράγοντα έχει μεγαλύτερη ευαισθησία. Η σημασία της ανίχνευσης των αντι-CCP αντισωμάτων είναι μεγάλη καθώς η αναγνώριση δεικτών κακής πρόγνωσης νωρίς στην πορεία της ρευματοειδούς διευκολύνει τις θεραπευτικές αποφάσεις.

3.4. Άλλα αυτοαντισώματα

Υπάρχουν και άλλα αυτοαντισώματα που είναι ειδικά για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα όπως ο περιπυρηνικός παράγοντας και τα αντικερατινικά αντισώματα. Δεν χρησιμοποιούνται ευρέως λόγω τεχνικών δυσκολιών στην ανίχνευση.

4. Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΛΟΓΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΧΕΙΡΙΣΜΩΝ

Στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας έχουν εισέλθει οι βιολογικοί παράγοντες. Η νέα έμφαση στη χορήγηση επιθετικών μορφών θεραπείας νωρίς στην πορεία της νόσου ελαττώνει τη νοσηρότητα και πιθανώς προλαμβάνει την αναπηρία. Οι βιολογικοί παράγοντες στοχεύουν διάφορους συντελεστές της άνοσης απόκρισης, όπως είναι ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) και τα Β λεμφοκύτταρα. Η ανίχνευση εργαστηριακών δεικτών βαρύτητας της νόσου, όπως είναι ο ρευματοειδής παράγοντας και τα αντι-CCP αντισώματα μπορεί να καθοδηγήσει τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Ειδικότερα, μπορεί να οδηγήσει στην έγκαιρη εφαρμογή βιολογικών παραγόντων που θα αναστείλουν την εξέλιξη της. Ο ρευματοειδής παράγοντας και τα αντι-CCP αντισώματα παράγονται από τα Β λεμφοκύτταρα¹³. Η ανίχνευση του ρευματοειδούς παράγοντα^{14,15}, όπως και η ανίχνευση των αντι-CCP αντισωμάτων, μπορεί να συμβάλει στην απόφαση για επιλογή βιολογικού παράγοντα, καθώς έχει αποδειχθεί ότι σε αυτή την περίπτωση η νόσος ανταποκρίνεται καλύτερα στην εφαρμογή βιολογικού παράγοντα που στοχεύει τα Β λεμφοκύτταρα, όπως είναι η ριτουξιμάμητη.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι νόσος στην παθοφυσιολογία της οποίας συμμετέχει η αυτο-ανοσία. Η εργαστηριακή διερεύνηση συμβάλλει τόσο στη διάγνωση της νόσου όσο και στον καθορισμό της πορείας και πρόγνωσης της. Τα αντι-CCP αντισώματα είναι διαγνωστικός δείκτης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και προγνωστικός δείκτης βαρύτητας της νόσου. Η ανίχνευση του ρευματοειδούς παράγοντα και των αντι-CCP αντισωμάτων μπορεί να συμβάλει στην έγκαιρη και καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου καθοδηγώντας τις θεραπευτικές επιλογές και διευκολύνοντας τις θεραπευτικές αποφάσεις.

Βιβλιογραφία

1. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. Eur J Radiol 1998;27 (Suppl 1): S18-24.
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31: 315-24.
3. Arnett FC. Revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis 1989; 38:1-6.
4. Braun J, Sieper J. Classification criteria for rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol 2009; 27(4 Suppl 55): S68-73.
5. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiba M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2007;146:797-808.
6. Masson-Bessière C, Sebbag M, Durieux JJ, Nogueira L, Vincent C, Girbal-Neuhauser E, Durroux R, Cantagrel A, Serre G. In the rheumatoid pannus, anti-filaggrin autoantibodies are produced by local plasma cells and constitute a higher proportion of IgG than in synovial fluid and serum. Clin Exp Immunol 2000;119:544-52.
7. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, van Venrooij WJ. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. Arthritis Rheum 2000;43:155-63.
8. Masson-Bessière C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, Nogueira L, Vincent C, Senshu T, Serre G. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. J Immunol 2001;166:4177-84.
9. Bas S. Usefulness of anti-citrullinated protein antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. Rev Med Suisse 2005; 1:674, 677-8, 680.
10. Araki C, Hayashi N, Moriyama M, Morinobu S, Mukai M, Koshiba M, Kawano S, Kumagai S. Usefulness of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) for the diagnosis of rheumatoid arthritis. Rinsho Byori 2004; 52:966-72.
11. Hill JA, Bell DA, Brintnell W, Yue D, Wehrli B, Jevnikar AM, Lee DM, Hueber W, Robinson WH, Cairns E. Arthritis induced by posttranslationally modified (citrullinated) fibrinogen in DR4-IE transgenic mice. J Exp Med. 2008; 205(4):967-79.
12. Miyamura T, Watanabe H, Takahama S, Sonomoto K, Nakamura M, Ando H, Minami R, Yamamoto M, Suematsu E. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in early rheumatoid arthritis. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi 2009;32:102-9.
13. Reparón-Schuijt CC, van Esch WJ, van Kooten C, Schellekens GA, de Jong BA, van Venrooij WJ, Breedveld FC, Verweij CL. Secretion of anti-citrulline-containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001; 44:41-7.
14. Rosengren S, Wei N, Kalunian KC, Zvaifler NJ, Kavanaugh A, Boyle DL. Elevated autoantibody content in rheumatoid arthritis synovia with lymphoid aggregates and the effect of rituximab. Arthritis Res Ther 2008; 10: R105.
15. Quartuccio L, Salvin S, Saracco M, Lombardi S, Fabris M, Mansutti E, Maset M, Pellerito S, De Vita S. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNFalpha agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. Reumatismo 2009; 61:182-6.

Ἐλευθέρου ἀνδρὸς τ' ἀληθῆ λέγειν

Ἴδιον του ελευθέρου ἀνθρώπου εἶναι να λέει την ἀλήθεια

Σοφοκλῆς