

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju  
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## RANI REUMATOIDNI ARTRITIS EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Đurđica Babić-Naglić

*rani, izlječivi stadij reumatoidnog artritisa (early, curable stage of rheumatoid arthritis)*

*British Medical Journal 1965.*

*oštećenje = intenzitet × upala × vrijeme*

*Daniel J. McCarty 1970-ih.*

### Sažetak

Reumatoidni artritis (RA) je kronična multi-sistemska bolest s najtežim posljedicama na sustavu za kretanje. Pravilo dobre kliničke prakse je postaviti dijagnozu RA u preerozivnoj fazi i rano primijeniti diferentne lijekove. Rana dijagnoza RA postavlja se na temelju ciljane kliničke, serološke, imunogenetske i radiološke obrade. Klinički je potrebno precizno odrediti aktivnost bolesti na temelju definiranih

parametara. Reumatoidni faktor i anticitrulinska protutijela (anti-CCP) su vrlo specifični serološki parametri. Genetski biljeg HLA-DRB1\* znači predispoziciju i teži oblik RA. Magnetska rezonancija i ultrazvuk pružaju velike mogućnosti otkrivanja preerozivnih promjena na kostima (edem) i perzistirajućeg sinovitisa (debljina, prokrvljenost) kada su klasični radiogrami još uredni.

### Ključne riječi

reumatoidni artritis, rana dijagnoza, anti-CCP, HLA-DRB1

### Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is chronic joint disease which if untreated leads to permanent structural damage and disability. Early diagnosis and therapy are the main requests for good clinical practice. Early diagnosis tools include specific clinical assesment, serological, immunogenetic and radiological evaluation. Disease activity score is cornerstone in clinical

assesment, rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) are very specific serological parameters. The shared epitope containing HLA-DRB1\* alleles represent the most significant genetic risk for RA. Magnetic resonance and ultrasound imaging are very sensitive methods in early phase of disease.

### Key words

rheumatoid arthritis, early diagnosis, anti-CCP, HLA-DRB1\*

### Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je heterogena kronična bolest varijabilnog početka, tijeka i ishoda. Tipična laička predodžba o bolesniku s RA su bolni i deformirani zglobovi šaka i korištenje pomagala. Veliki su izgledi da će suvremeni pristup bolesnicima s RA promijeniti ovaj stereotip. Danas je cilj postaviti dijagnozu RA u preerozivnoj fazi, postići remisiju lijekovima, izbjeći razvoj destrukcije organa za kretanje i održati kakvoću života. Nije izazov postaviti dijagnozu uznapredovalog

RA s tipičnom kliničkom i laboratorijskom slikom kada su zadovoljeni klasifikacijski ACR (American College of Rheumatology) kriteriji (1) nego je izazov suvereno dijagnosticirati perzistirajući i potencijalno erozivni poliartritis s lošom prognozom te odmah poduzeti agresivne terapijske mjere. Neki to metaforički opisuju kao "prevenciju" RA (2).

Međutim rana dijagnoza predstavlja zamku predijagnosticiranja i pretjeranog liječenja bolesti koja to

nije ili neće postati. Značajan broj poliartritisa spontano prolazi kroz 6 do 12 tjedana i stoga je pomna procjena kliničara presudna kod donošenja odluke o terapiji. Kod inicijalne obrade i nije najvažnije klasificirati bolesnika nego ocijeniti prognozu i postaviti indikaciju za ozbiljno liječenje. Velika šansa za remisiju upale i dobar funkcionalni ishod postoji pod uvjetom da je bolest prepoznata i liječena prije nastanka višestrukih erozija. Donedavno su simetrični poliartritis, radiološki verificirana erozija i

### Rana dijagnoza

Poimanje rane dijagnoze RA mijenjalo se u skladu sa spoznajama da nediferencirani artritis može spontano regredirati, razvijati se u smjeru RA ili neke druge kronične forme te da je učinak liječenja daleko povoljniji kod rane primjene agresivne terapije (4,5,6). Zadnjih nekoliko desetljeća dijagnoza ranog RA postavljala se po kriteriju trajanja bolesti s rasponom od 5 do 1 godine dok je danas ta granica pomaknuta na računanje u tjednima. Brojni su podaci u literaturi koji potvrđuju da već u prvoj godini trajanja bolesti 15% do 70% bolesnika ima razvijene erozije i to češće na stopalima (7,8,9). Razlike između ranog i etabliranog RA nisu samo u kliničkoj slici nego i u patohistološkom nalazu, citokinskom profilu i imunoreaktivnosti sinovitisa. Patofiziološki proces na početku RA je na razini poremećaja imunoregulacije s manjim brojem aktiviranih imunokompetentnih stanica i ima jedinstvena imunohistokemijska obilježja koja mogu biti reverzibilna primjenom agresivne terapije. To je jedina faza bolesti kada je moguće postići dugotrajnu remisiju ili čak izlječenje što se u literaturi spominje kao "window of opportunity" (10).

Kod početnog sinovitisa još nema formiranih agregata stanica. U kasnijim fazama bolesti prevladavaju proliferativni procesi stvaranja novih krvnih žila i granulacijskog tkiva koje nalikuje sekundarnom limfoidnom tkivu. Smisao liječenja u prvoj fazi bolesti je postići normalnu imunoregulaciju i u potpunosti ukloniti patološki organski supstrat.

Problem rane dijagnoze nije samo u vještini kliničara nego i u zakašnjelom odlasku bolesnika prvo liječniku obiteljske medicine, a kasnije reumatologu tako da ispravna dijagnoza ponekad kasni više mjeseci i godina od pojave prvih simptoma, a obično je to oko 4 mjeseca (11,12). Neka istraživanja pokazuju da vrijeme od pojave prvih simptoma do javljanja liječniku obiteljske medicine prosječno iznosi oko 4 tjedna i jednako je za oba spola. Nakon toga muškarci se upućuju specijalisti trostruko ranije, već nakon 3 tjedna, a žene nakon 10 tjedana trajanja simptoma (13,14).

Bolesnici s asimetričnim akutnim nastankom simptoma ranije se obraćaju liječniku dok oni s postupnim razvojem simetričnog poliartritisa zanemaruju svoje simptome (15). U većini radova perzistencija sinovi-

povišen titar reumatoidnog faktora (RF) bili temelj dijagnoze, a danas je to potvrda perzistirajućeg artritisa. Ispitivanje sudionika EULAR-ovog kongresa 1997. godine pokazalo je da svaki drugi reumatolog propisuje DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) kada su zadovoljeni ACR klasifikacijski kriteriji i da ih 10% čeka potvrdu erozija. Isti upitnik distribuiran je na kongresu nakon 3 godine kada se 100% reumatologa izjasnilo za primjenu DMARD prije pojave erozija (3).

tisa ovisi o inicijalnim vrijednostima sedimentacije eritrocita (SE), titru reumatoidnog faktora (RF), prisutnosti antitijela na ciklički citrulinizirani peptid (anti-CCP) i genetskih biljega, pušenju, inicijalnoj aktivnosti bolesti (DAS - Disease Activity Score  $\geq 1,6$ ) i stupnju nesposobnosti (HAQ - Health Assessment Questionnaire). Trajanje sinovitisa >12 tjedana je najkonzistentniji i najvažniji pokazatelj perzistencije jer je mala vjerojatnost spontane remisije nekog artritisa nakon tog vremena. Dijagnoza ranog RA može se postaviti kod perzistirajućeg poliartritisa koji traje 12 tjedana i više, a pozitivni imunološki parametri samo podupiru vjerodostojnost dijagnoze. Novonastali ili kratkotrajni sinovitis jednog ili više zglobova registrira se kao rani artritis ili rani nediferencirani artritis jer ne zadovoljava niti jedne klasifikacijske kriterije (16,17).

Revidirani ACR klasifikacijski kriteriji nastali su na temelju analize bolesnika s trajanjem RA duže od 7 godina i usporedbom s drugim reumatskim dijagnozama (osteoartritis, lupus, fibromijalgija) u kojima nije bio zastupljen nediferencirani artritis te teško mogu zadovoljiti današnja načela postavljanja rane dijagnoze (1). Za sada nema jasnih kriterija za ranu dijagnozu RA, ali postoje valjani argumenti koji ukazuju na potrebu provođenja relevantnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka u tom smjeru (tablica 1) (9,18,19,20).

Tablica 1. Sumnja na reumatoidni artritis  
- razlog za ciljanu obradu i praćenje bolesnika  
Table 1. Suspected rheumatoid arthritis  
- reason for targeted processing and treatment

Sumnja na reumatoidni artritis
1. 3 otečena zglobova (19)
2. bolnost MCP ili MTP zglobova na poprečni pritisak (19)
3. jutarnja zakočenost >30 minuta (19)
4. zglobni simptomi trajanja >6 tjedana (dijagnoza RA vjerojatnija ako traju >12 tjedana) (19)
5. patološke vrijednosti SE, CRP, RF, anti-CCP (9,20)

MCP - metakarpofalangealni MTP - metatarzofalangealni  
RA - reumatoidni artritis SE - sedimentacija eritrocita  
CRP - c-reaktivni protein anti-CCP - antitijela na cikl. citruliniz. peptid

Prema ovim prijedlozima bolest se želi razotkriti u fazi sinovitisa dok još nema masivnijih proliferativnih (neoangiogeneza, panus) i destruktivnih promjena

(erozije). Teško je striktno definirati ranu dijagnozu u vremenskim okvirima jer kod prvog pregleda bolesnika mi vidimo posljedice. Možda bi s patološkog aspekta bilo pragmatično ponovo uvesti pojmove eksudativnog, proliferativnog i erozivnog oblika ili faze RA kao što se to govorilo pred više od 20 godina. Pretpostavka je da kod eksudativnog oblika još nema organskog supstrata (panus) i da je proces na razini biokemijske reakcije, kod proliferativnog oblika razvijen je panus i edem ko-

### Reumatoidni faktor

Reumatoidni faktor je klasični serološki parametar, nezaobilazni dio obrade bolesnika s artritisom i najbolji pokazatelj težine bolesti. B stanice su odgovorne za sekreciju RF i smatra se da ima ključnu ulogu u patogenezi bolesti, a napose u perpetuaciji upale. Nalazi se kod 10% zdravih osoba, može prethoditi pojavi zglobnih simptoma, kod nediferenciranog artritisa govori u prilog razvoja RA, a kod početnog RA je znak težeg oblika bolesti. Povišen titar RF bez kliničkog nalaza nema dijagnostičku vrijednost iako postoje podaci prema kojima 5% seropozitivnih osoba oboli od RA. Oko 80% bolesnika s etabliranim, a 50-60% bolesnika s ranim RA ima povišen titar RF. IgM anti-IgG RF ima limitiranu specifičnost jer je nerijetko pozitivan u drugim bolestima veziva, jetre, limfoprolife-

### Anticitrulinska protutijela

Anticitrulinska protutijela su skupina autoantitijela usmjerenih protiv određenih bjelančevina. Pred 10 godina prepoznata su kao specifična za RA i danas se određuju rutinski. Citrulinizacija je stanični posttranslacijski proces enzimatske konverzije arginina u citrulin što mijenja kemijsku strukturu više vrsta proteina i dolazi do stvaranja antitijela na te promijenjene proteine. Pušenje, upala i apoptoza izazivaju citrulinizaciju. Citrulinizirani proteini u sinovijalnoj tekućini nisu specifični za RA, ali je za RA specifično stvaranje antitijela na te proteine (23). Anti-CCP test ukazuje na prisutnost antitijela na citrulinizirane proteine bez obzira na porijeklo proteina. Kod RA to može biti fibrinogen, kolagen tip II ili bilo koji protein iz zglobnih struktura. Schellekens i sur. sintetizirali su ciklički citrulinizirani peptid koji služi kao antigen u ELISA testu za anti-CCP autoantitijela (24). Rezultat testa izražava se u izvedenim relativnim jedinicama (RU). Nalaze se u 76% bolesnika s RA. To su jedina antitijela koja imaju visoku specifičnost i dobru osjetljivost za RA. Test ima specifičnost 98% u bolesnika s etabliranim RA i 96% u bolesnika s ranim RA dok mu je osjetljivost 68% i 48% (25). Danas se koristi druga generacija CCP supstrata (anti-CCP2) sa još boljom specifičnošću, a razvijena je i treća generacija testa (26). Anticitrulinska antitijela imaju dijagnostičku i prediktivnu vrijednost jer pret-

sti s prijetećim erozijama, a kod erozivnog oblika definitivno je urušavanje strukture. Također se ne smije zaboraviti da novonastala afekcija nekog zgloba znači ranu dijagnozu na lokalnoj razini, ukupno pogoršanje bolesti i zahtijeva energično liječenje.

Zbog mogućnosti epizodnog tijeka nekog artritisa važno je odrediti kliničke, serološke, imunogenetske i radiološke parametre koji će sa sigurnošću govoriti u prilog razvoja perzistentnog erozivnog artritisa.

rativnim i infektivnim bolestima. U populaciji bolesnika s muskuloskeletnim bolestima specifičan je 97% s pozitivnom prediktivnom vrijednošću 80%. U zdravih osoba koje puše veća je učestalost RF, a bolesnici-pušači imaju višu razinu RF u krvi i teži oblik RA u odnosu na nepušače (21). Razina RF u krvi je indikator dijagnoze, prognoze i aktivnosti bolesti te učinka terapije. Seronegativni RA ima bolju prognozu pa se već duže vrijeme provlači ideja da su seropozitivni i seronegativni RA dvije različite bolesti. Pred nekoliko godina objavljeni su rezultati genetičkih istraživanja koja su otkrila da bolesnici sa seronegativnim i DRB1\* negativnim RA nose gen vezan za apoptozu, PDCD1 PD-1.3A koji je inače povezan sa sistemskim lupus eritematodesom (22).

hode prvim simptomima više godina. U eksperimentalnim radovima dokazano je njihovo artritogeno djelovanje (27) i mogući udio u etiopatogenezi RA. Ekspresija zajedničkih epitopa potpomaže prezentaciju peptida sa citrulinom T limfocitima. B stanice u zglobovima odgovorne su za sekreciju anti-CCP antitijela. Sinovijalna tekućina i koštana srž bolesnika s RA i pozitivnim nalazom anti-CCP sadrži populaciju specifičnih B limfocita koji spontano stvaraju anti-CCP antitijela (28). Nalaz anti-CCP protutijela je loš prognostički znak i govori za teži, erozivni oblik bolesti (25). U bolesnika s nediferenciranim artritisom kombinacija RF i anti-CCP ima 100% specifičnost sa bitno slabijom osjetljivošću (33%) (29). Za razliku od RF razina anti-CCP nije u korelaciji s kliničkim efektom liječenja uključujući anti-TNF $\alpha$  terapiju. I kod 100% dobrog terapijskog odgovora ne bilježi se njihov pad (30). Tijekom primjene DMARD u 50% bolesnika nalazi se pad titra anti-CCP i IgM-RF za više od 25%, ali samo pad IgM-RF korelira s kliničkim poboljšanjem (31). Pušenje je vanjski rizik za razvoj anti-CCP pozitivnog oblika RA u nositelja HLA-DRB1\*. Oko 70% bolesnika s nediferenciranim artritisom i pozitivnim nalazom anti-CCP dobit će RA (32). Anti-CCP protutijela su standardni dio obrade nediferenciranog artritisa, a kod ranog RA imaju prognostičku vrijednost.

## Imunogenetski biljezi

Reumatoidni artritis je bolest koja se javlja u imunogenetski predisponirane osobe u kombinaciji s nekim još nepoznatim vanjskim faktorom. Genetska komponenta odgovorna je za 50-60% ukupne podložnosti RA, a među svim genetskim faktorima trećinu zauzima HLA kompleks (33). Više od 30 godina poznata je povezanost RA s HLA-DR (Human Leukocyte Antigen) lokusom. Svi HLA-DR aleli (DR1, DR4, DR10, DR14) koji sadrže takozvane zajedničke epitope, kontrolirane od DRB1\* gena, vežu antigene peptide i predstavljaju ih T limfocitima. Treća hipervarijabilna regija HLA-DR $\beta$  lanca koja sadrži redosljed istih aminokiselina (QKRAA, QRRAA ili RRRAA) najrelevantniji je imunogenetski biljeg. Ova sekvencija aminokiselina nalazi se u različitim DR alelima i određuje njihovu imunoreaktivnost (34).

U populacijskim studijama nalaz zajedničkih epitopa udvostručuje rizik za RA. Oko 30% bolesnika s nediferenciranim artritismom i seronegativnim RA ima HLA-DRB1\* (35). HLA-DRB1\*0401 nalazi se u 50% bolesnika s RA bijele rase. U literaturi postoje različiti podaci o povezanosti zajedničkih epitopa s RF i anti-CCP ovisno o metodama istraživanja, ali je sve više potvrda rizika RA i njegova teškog oblika u osoba s određenim zajedničkim epitopima DRB1\*0101;

## Slikovne tehnike

Sve slikovne tehnike su u funkciji vizualizacije ili bolje rečeno fizičkog dokaza bolesti i oštećenja strukture što ima presudnu važnost za kliničku procjenu u smislu dijagnoze, ali još više u smislu terapijske odluke. Klasični radiogrami šaka i stopala su obavezni dio evaluacije bolesnika gdje nalaz paraartikularne osteoporoze ili erozija znači uznapredovalu bolest i lošu prognozu tako da nisu adekvatni za ranu dijagnozu. Imaju vrijednost za isključenje neke druge bolesti ili ozljede, a zbog jednostavnosti su nezamjenljivi kod određivanja stadija bolesti, praćenja bolesnika i ocjene progresije. Još od 70-ih godina 20. stoljeća poznato je da erozije nastaju već u prvoj godini bolesti, da mogu biti prisutne prije suženja zglobove pukotine i da su ranije i češće na stopalima (7). Ovi rezultati potvrđeni su u brojnim kasnijim istraživanjima. U 64% bolesnika, s trajanjem bolesti kraće od 12 tjedana i liječenih s klasičnim DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs), nakon 3 godine nalaze se erozije od kojih 70% nastaje u prvoj godini, a 97% do kraja druge godine trajanja bolesti (9). Nedostatak konvencionalne radiografije je dvodimenzionalni prikaz trodimenzionalne strukture i zato su klasični radiogrami manje osjetljivi od kompjutorizirane tomografije (CT) i magnetske rezonancije (MR). Kompjutorizirana tomografija je radiološka metoda kojom se vrlo precizno prikazuju koštane strukture i metoda izbora za analizu koštanih promjena.

\*0102; \*0401; \*0404; \*0408 i \*1001 koji su istodobno čvrsto povezani s pozitivnim nalazom RF i anti-CCP (9,19,36). Prema posljednjim podacima indirektno čak povećavaju smrtnost takvih bolesnika s RA (37). Pušenje je jedini identificirani vanjski indirektni faktor rizika za RA jer u općoj populaciji povećava učestalost RF i anti-CCP antitijela u krvi. Analizom više od 350 bolesnika s RA utvrđena je povezanost pozitivnog nalaza RF i HLA-DRB1\*0401 neovisno o pušačkom statusu (38). Pušenje je povezano sa stvaranjem anti-CCP protutijela i to osobito u nositelja HLA-DRB1\* čime pušenje postaje neizravni sudionik u inicijaciji RA (39). Nalaz zajedničkih epitopa predstavlja rizik za erozivnu bolest i produkciju anti-CCP protutijela, ali ne i za razvoj RA iz nediferenciranog artritisa (32,40). Kod primjene energične diferentne terapije ranog RA s lošom prognozom gubi se matematička povezanost HLA-DRB1\* s radiološkom progresijom što je još jedan od dokaza da su rana dijagnoza i terapija prva pretpostavka uspješnog ishoda i da se može utjecati na rizične faktore (41). Otkrivaju se drugi ne-HLA genetski biomarkeri za RA koji nisu u potpunosti razjašnjeni, a među njima najviše je istražen gen za protein tirozinsku fosfatazu N22 (PTPN22).

Magnetska rezonancija je najosjetljivija tehnika kojom se u ranoj fazi RA prikazuje edem kosti, sinovitis i erozije što je potvrđeno usporedbom s artroskopskim i patohistološkim nalazima (42,43). Edem kosti je preerzivna promjena koja predstavlja upalni infiltrat i najuvjerljiviji je nezavisni predskazatelj radiološke progresije (44,45). Nalaz izoliranog sinovitisa bez edema kosti ne ukazuje na progresiju RA, ali u kombinaciji s edemom kosti i erozijama govori za vrlo lošu prognozu. Magnetska rezonancija ima čak veću diskriminacijsku vrijednost od anti-CCP antitijela kod verifikacije seronegativnog RA (46). Magnetskom rezonancijom dokazuje se prisutnost i materijalizacija patofiziološkog procesa što znači perzistencija patologije. Nalaz sinovitisa je dokaz bolesti dok prisutnost seroloških parametara bez drugih znakova predstavlja samo prisutnost potencijalnih sudionika u patofiziološkom procesu. Magnetska rezonancija postaje dijagnostički standard, a indikacija za MR postavlja se kada nema dovoljno kliničkih znakova ni koštanih promjena na klasičnim snimkama, a želi se dokazati subklinički sinovitis. Magnetska rezonancija također ima mjesto kod praćenja djelotvornosti terapije i sigurne potvrde remisije bolesti jer gotovo trećina bolesnika u remisiji (bez bolnih ili otečenih zglobova) ima nalaz sinovitisa (47,48). Godinu dana nakon terapije TNF blokatorom na MR je utvrđeno smanjenje volumena panusa za 86% (49). Radiološke



erozivne promjene na prethodno neaficiranim zglobovima nastaju u 15% bolesnika u prolongiranoj kliničkoj remisiji (50). Dijagnostički ultrazvuk muskuloskeletnog sustava je osjetljivija, ali nespecifična metoda kojom se može otkriti subklinički sinovitis i kortikalne lezije neregistrirane na običnoj snimci. Hipervaskularizacija i angiogeneza sinovijske membrane su primarni patofiziološki mehanizmi na lokalnoj razini koji govore u prilog razvoja invazivnog panusa. Vaskularizacija sinovije je znak aktivnosti artritisa. Snažniji ultrazvučni aparati visoke rezolucije i dopler tehnika pružaju mogućnost vrlo precizne morfološke, ali i kvalitativne analize prikazanog tkiva (stvaranje novih krvnih žila i panusa). U eksperimentalnoj fazi je primjena pjenušavog kontrasta koji poboljšava prikaz vaskulature sinovije i upale (51). Usporedbom klasičnih radiograma bez vidljivih erozija, UZ i MR nalaza s erozijama te provje-

rom dobivenih rezultata na CT-u, utvrđeno je da erozije otkrivene UZ i MR tehnikama predstavljaju gubitak kortikalne kosti i da su to "prave" erozije (52). Sofisticirane radiološke tehnike kao što su MR i CT dozvoljavaju i precizno mjerenje ne samo broja nego i veličine erozija što je još jedan način procjene destrukcije zglobova (53). Kombinacija scintigrafije skeleta i MR kod nediferenciranog artritisa može imati 100% specifičnost pod uvjetom da je scintigrafski nalaz kompatibilan s distribucijom radiofarmaka u RA i da MR ukazuje na sinovitis ili erozije (54).

Slikovne tehnike imaju ključnu ulogu kod postavljanja dijagnoze, određivanja stadija bolesti, praćenja bolesnika i potvrde sigurne remisije. Sve opisane radiološke metode zahtijevaju vještog radiologa koji poznaje problem ranog RA i kojem je od strane kliničara jasno postavljeno pitanje što se očekuje od nalaza.

### Rizici, prognoza i remisija

Tijek RA različit je među bolesnicima i stoga je presudno odrediti rizike progresivne bolesti. Podaci u literaturi su u načelu podudarni bez obzira na manje varijacije u redosljedju rizika. Najuvjerljiviji indikatori progresivne bolesti su visok titar RF, ubrzana sedimentacija (SE), visoka vrijednost C-reaktivnog proteina (CRP) i rani radiološki nalaz erozija. Drugi evidentirani faktori rizika za erozivnu bolest su broj otečenih zglobova, prisutnost anti-CCP protutijela, pušenje i prisutnost gena visokog rizika (HLA-DRB1\*0401, HLA-DRB1\*0404). Evaluacijom 238 bolesnika s RA koji su praćeni kroz 10 godina izdvojeni su anti-CCP, IgM RF, SE i ženski spol kao neovisni prediktori radiološke progresije (55). Inicijalno visok titar RF i razina CRP te vrijednost HAQ-a su loši prognostički parametri dobiveni obradom 3500 bolesnika s upalnim poliartritisom. Bolesnici koji na prvom pregledu zadovolje ACR klasifikacijske kriterije također imaju lošu prognozu (40). Reumatoidni faktor i anti-CCP protutijela mogu biti predskazatelji budućeg RA u asimptomatskih osoba što je utvrđeno analizom prethodno pohranjenih seruma (prosječno 2,5 godine prije pojave simptoma RA) 83 bolesnika s RA. Anti-CCP protutijela imaju pozitivnu prediktivnu vrijednost 82% za skupinu bolesnika s RA, a 16% za opću populaciju (56). Prospektivno istraživanje bolesnika s vrlo ranim RA (<12 tjedana) ukazuje da je pozitivan nalaz RF ili anti-CCP antitijela na inicijalnom pregledu čvrsto povezan s radiološkom progresijom tijekom 3 godine praćenja

bolesnika. HAQ i SE imaju manju, ali ipak prediktivnu vrijednost (9).

Važnost kliničke slike i osjetljivost kliničkog pregleda potvrđena je usporedbom različitih specifičnih biomarkera s kliničkim pokazateljima aktivnosti RA gdje se praktično izjednačava njihova prediktivna vrijednost za teži oblik bolesti (57). Kombinacija kliničkih i laboratorijskih parametara je najvjerodostojnija. Utvrđeno je da i kod prolongirane minimalne aktivnosti bolesti ili remisije nastupa radiološko pogoršanje. Nove erozije nalaze se kod 17% bolesnika u remisiji (58). Cijeljenje erozija je najveće i najrjeđe terapijsko dostignuće. Rijetki su radovi koji sigurno potvrđuju obnovu izgubljene kosti, a ako se to i registrira tada se radi o malom broju bolesnika i to onih čija bolest je inicijalno blaže aktivnosti. Drugim riječima cilj liječenja je što prije postići smirenje upalne aktivnosti jer to znači prevenciju razaranja kosti ili "prevenciju" RA.

Iz svih spomenutih razloga potrebno je redefiniirati remisiju, a u kriterije uključiti siguran dokaz odsutnosti kliničke (bol, otekline), laboratorijske (SE, CRP) i radiološke (MR) aktivnosti RA. Također je otvoreno pitanje trajanja terapije kojom je postignuta remisija od-

Tablica 2. Rani reumatoidni artritis  
Table 2. Early rheumatoid arthritis

Trajanje	Erozije / panus	Terapija
≈1 godina	++ / ++	do minimalne aktivnosti RA održavanje anatomske stadija trajno liječenje monoterapijom ili kombinacijom lijekova
> 12 tjedana	-+ / +-	do remisije + 6 mjeseci antierozivni efekt? trajno liječenje monoterapijom
< 12 tjedana	- / -	do remisije + 6 mjeseci reverzibilna faza RA? prekid liječenja (izliječenje)?

nosno kada ju prekidati ili ublažiti. Jedino u tom slučaju možda će se moći govoriti o izliječenju ili postići dugotrajna kontrola bolesti bez lijekova.

U inicijalnoj kliničkoj obradi najvažnije je odrediti kliničku i patofiziološku fazu RA (izljev, sinovitis, panus, edem kosti, erozije, distribucija artritisa, upalna aktivnost), prepoznati faktore loše prognoze jer sve to određuje strategiju liječenja i parametre praćenja, tablica 2. Na ovaj način moguće je postaviti jasan cilj liječenja i ostvariti najoptimalniji terapijski pristup.

Reumatoidni artritis je multifaktorijalna bolest koja nastaje u imunogenetski predisponirane osobe i još

nedefiniranog vanjskog faktora. Rana dijagnoza bolesti u preerozivnoj fazi je osnovni i realni zahtjev suvremenog pristupa bolesniku s RA jer je to put do uspješnog ishoda. Rana dijagnoza RA postavlja se na temelju minuciozne kliničke analize (vanjski faktori, DAS, HAQ), ciljanog traženja relevantnih upalnih, seroloških i imunogenetskih parametara (SE, CRP, RF, anti-CCP, HLA-DRB1\*) te više ili manje složenom radiološkom procjenom (klasična radiologija, UZ, MR). Razumijevanje dinamike patofiziološkog procesa, svrsishodno korištenje dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti donosi optimistički pogled na perspektivu oboljelih.

## Literatura

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. i sur. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
2. Ikeda K, Cox S, Emery P. Aspects of early arthritis. Biological therapy in early arthritis - overtreatment or the way to go? *Arthritis Res Therapy* 2007;9:211. 211DOI:10.1186/ar2177.
3. Aletaha D, Eberl G, Nell VPK. i sur. Practical progress in realisation of early diagnosis and treatment of patients with suspected rheumatoid arthritis: results from two matched questionnaires within three years. *Ann Rheum Dis* 2002;61:630-4.
4. Hitchon CA, Peschken CA, Shaikh S. i sur. Early undifferentiated arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:605-26.
5. Inanc M. Very early 'Rheumatoid' arthritis cohorts: limited by selection. *Rheumatology* 2007;46:185-7.
6. Mitchell KL, Pisetsky DS. Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:278-83.
7. Brook A, Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1977;36:71-3.
8. van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL. i sur. Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol* 1995;22:1792-6.
9. Machold KP, Stamm TA, Nell VP. i sur. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology* 2007;46:342-9.
10. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1771-4.
11. Van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H. i sur. Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol* 1998;37:1084-8.
12. Hernandez-Garcia C, Vargas E, Abasolo L. i sur. Lag time between onset of symptoms and access to rheumatology care and DMARD therapy in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2323-8.
13. Palm Ø, Purinszky E. Women with early rheumatoid arthritis are referred later than men. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1227-1228.
14. Lard LR, Huizinga TW, Hazes JM. i sur. Delayed referral of female patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:2190-2.
15. Chan KW, Felson DT, Yood RA. i sur. The lag time between onset of symptoms and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:814-20.
16. Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D. i sur. Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 1999;42:2184-8.
17. Smolen JS, Aletaha D, Machold KP. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:163-77.
18. Combe B, Landewe R, Lukas C. i sur. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.
19. Kim JM, Weisman MH. When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know? *Arthritis Rheum* 2000;43:473-84.
20. Emery P, Breedveld FC, Dougados M. i sur. Early referral recommendations for newly diagnose rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-7.
21. Heliövaara M, Aho K, Aromaa A. i sur. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1830-5.
22. Prokunina L, Padyukov L, Bennet A. i sur. Association of the PD-1.3A allele of the PDCD1 gene in patients with rheumatoid arthritis negative for rheu-

matoid factor and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 2004;50:1770-3.

23. Kinloch A, Lundberg K, Wait R. i sur. Synovial fluid is a site of citrullination of autoantigens in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2287-95.

24. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH. i sur. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273-81.

25. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA. i sur. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-63.

26. Riedemann JP, Muñoz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis—a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S69-76.

27. Klareskog L, Padyukov L, Ronnelid J. i sur. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol* 2006;18:650-5.

28. Reparón-Schuijt CC, van Esch WJ, van Kooten C. i sur. Secretion of anti-citrulline containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:41-7.

29. Ateş A, Karaaslan Y, Aksaray S. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:499-504.

30. De Rycke L, Verhelst X, Kruithof E. i sur. Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:299-302.

31. Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA. i sur. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum* 2004;50:3776-82.

32. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC. i sur. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1117-21.

33. van der Helm-van Mil AH, Kern M, Gregersen PK. i sur. Variation in radiologic joint destruction in rheumatoid arthritis differs between monozygotic and dizygotic twins and pairs of unrelated patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:2028-30.

34. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13.

35. El-Gabalawy HS, Goldbach-Mansky R, Smith D 2<sup>nd</sup> i sur. Association of HLA alleles and clinical fea-

tures in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Rheum* 1999;42:1696-705.

36. Gough A, Faint J, Salmon M. i sur. Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presentation can be used to predict outcome. *Arthritis Rheum* 1994;37:1166-70.

37. Matthey DL, Thomson W, Ollier WE. i sur. Association of DRB1 shared epitope genotypes with early mortality in rheumatoid arthritis: results of eighteen years of followup from the early rheumatoid arthritis study. *Arthritis Rheum* 2007;56:1408-16.

38. Matthey DL, Dawes PT, Clarke S. i sur. Relationship among the HLA-DRB1 shared epitope, smoking, and rheumatoid factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47:403-7.

39. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K. i sur. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR(shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54:38-46.

40. Symmons DP, Silman AJ. Aspects of early arthritis. What determines the evolution of early undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis? An update from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Res Ther* 2006;8:214.

41. de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Verpoort KN. i sur. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. *Arthritis Rheum* 2008;58:1293-8.

42. Ostergaard M, Duer A, Moller U. i sur. Magnetic resonance imaging of peripheral joints in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:861-79.

43. Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE. i sur. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann Rheum Dis* 2000;59:521-8.

44. McQueen FM, Ostendorf B. What is MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and why does it matter? *Arthritis Res Ther* 2006;8:222.

45. Hetland ML, Ejlberg BJ, Hørslev-Petersen K. i sur. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2 year randomized controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis* 2008; DOI:10.1136/ard.2008.088245.

46. Narváez J, Sirvent E, Narváez AJ, Bas J. i sur. Usefulness of Magnetic Resonance Imaging of the Hand versus Anticyclic Citrullinated Peptide Antibody Testing to Confirm the Diagnosis of Clinically Suspected Early Rheumatoid Arthritis in the Absence of Rheumatoid

Factor and Radiographic Erosions. *Semin Arthritis Rheum* 2008; DOI:10.1016/j.semarthrit.2007.10.012.

47. Brown AK, Quinn MA, Karim Z. i sur. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum* 2006;54:3761-73.

48. Freeston JE, Brown AK, Hensor EM. i sur. Extremity magnetic resonance imaging assessment of synovitis (without contrast) in rheumatoid arthritis may be less accurate than power Doppler ultrasound. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1351.

49. Zikou AK, Argyropoulou MI, Voulgari PV. i sur. Magnetic resonance imaging quantification of hand synovitis in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *J Rheumatol* 2006;33:219-23.

50. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ. i sur. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum* 2004;50:36-42.

51. De Zordo T, Mlekusch SP, Feuchtner GM. i sur. Value of contrast-enhanced ultrasound in rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 2007;64:222-30.

52. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M. i sur. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid ar-

thritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R110.

53. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M. i sur. Rheumatoid arthritis bone erosion volumes on CT and MRI - reliability and correlations with erosion scores on CT, MRI and radiography. *Ann Rheum Dis* 2007; DOI:10.1136/ard.2007.072520.

54. Duer A, Østergaard M, Hørslev-Petersen K. i sur. Magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in the differential diagnosis of unclassified arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:48-51.

55. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL. i sur. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:212-7.

56. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E. i sur. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741-9.

57. Smolen JS, Aletaha D, Grisar J. i sur. The need for prognosticators in rheumatoid arthritis. Biological and clinical markers: where are we now? *Arthritis Res Ther* 2008;10:208.

58. Cohen G, Gossec L, Dougados M. i sur. Radiological damage in patients with rheumatoid arthritis on sustained remission. *Ann Rheum Dis* 2007;66:358-363.