

Rana dijagnoza reumatoidnog artritisa

Đurđica BABIĆ-NAGLIĆ, Iva ŽAGAR

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

Primljeno / Received : 2007-10-14; Prihvaćeno / Accepted: 2007-10-22

Sažetak

Reumatoidni artritis (RA) kronična je multisistemska bolest s najtežim posljedicama na sustavu za kretanje. Danas je pravilo dobre kliničke prakse postaviti dijagnozu RA u preerozivnoj fazi i rano primijeniti diferentne lijekove. Rana dijagnoza RA postavlja se na temelju ciljane kliničke, serološke, imunogeneske i radiološke obrade. Na temelju definiranih parametara, klinički je potrebno precizno odrediti aktivnost bolesti. Reumatoidni faktor i anticitrulinska protutijela (anti-CCP) su vrlo specifični serološki parametri. Genski biljeg HLA-DRB1 znači predispoziciju i teži oblik RA. Magnetska rezonancija i ultrazvuk pružaju vrlo velike mogućnosti otkrivanja perzistirajućeg artritisa u početnoj fazi kada su klasični radiogrami još uredni.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, rana dijagnoza, anti-CCP, HLA-DRB1

Early diagnosis of rheumatoid arthritis

Đurđica BABIĆ-NAGLIĆ, Iva ŽAGAR

Clinic for rheumatic diseases and rehabilitation

Clinical Hospital Center Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

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 for erosion detection in early phase of the disease.

Key words: rheumatoid arthritis, early diagnosis, anti-CCP, HLA-DRB1

Reumatoidni artritis (RA) kronična je multisistemska bolest nepoznata uzroka koja ponajprije zahvaća sinovijsko tkivo, a rjeđe serozne opne i male krvne žile. Klasična slika uznapredovanog RA povezana je s nakaznim deformacijama zglobova i kontinuiranim bolovima što završava teškom nesposobnošću bolesnika. Nadamo se da će suvremeni pristup kroničnim bolestima promijeniti takvu sliku bolesnika s RA. Posljednjih 20-ak godina bitno je promijenjeno stajalište o dijagnozi i prognozi, terapiji i ishodu liječenja RA i način razmišljanja o njima. Možda je to ono najvažnije jer tehnološka dostignuća samo potvrđuju koncept rane dijagnoze RA. Danas je cilj postaviti dijagnozu RA u preerzivnoj fazi i u idealnim okolnostima lijekovima postići remisiju bolesti. Smisao takvog pristupa jest izbjeći razvoj ireverzibilnih destruktivnih promjena na zglobovima i održati funkcionalnu sposobnost bolesnika. Nije izazov postaviti dijagnozu uznapredovanog RA s tipičnom kliničkom i laboratorijskom slikom kada su zadovoljeni klasifikacijski ACR (American College of Rheumatology) kriteriji (1) (tablica 1.), nego je izazov sa sigurnošću otkriti perzistirajući i potencijalno erozivni poliartritis te odmah poduzeti agresivne terapijske mjere.

Za RA klasifikaciju četiriju od sedam navedenih kriterija mora biti pozitivno:

1. jutarnja zakočenost > 60 minuta*
2. artritis triju zglobnih razina s oteklinom i izljevom*
3. artritis šaka (najmanje jedna od tri razine: RC, MCP, PIP)*
4. simetrična afekcija*
5. reumatoidni čvorići
6. pozitivan nalaz RF-a
7. tipične radiološke promjene (erozije i/ili paraartikularna osteopenija na zglobovima šaka i/ili ručnih zglobova)

* trajanje > šest tjedana; ACR – American College of Rheumatology; RC – radiokarpalni zglobovi; MCP – metakarpofalangealni zglobovi; PIP – proksimalni interfalangealni zglobovi; RF – reumatoidni faktor

Tablica 1 Klasifikacijski kriteriji za reumatoidni artritis, ACR 1987.

Table 1 Classification criteria for rheumatoid arthritis, ACR 1987.

Mogu se razlikovati tri faze ranog RA u odnosu na trajanje i prisutnost erozija (tablica 2.), o čemu ovisi prognoza i odabir terapije.

| Trajanje | Erozije / panus | Terapija |
|--------------|-----------------|--|
| oko 2 godine | ++ / ++ | - do minimalne aktivnosti - održavanje anatomskog stadija - trajno liječenje monoterapijom ili kombinacijom lijekova |
| > 12 tjedana | + - / + - | - do remisije - antierozivni efekt? - trajno liječenje monoterapijom |
| < 12 tjedana | - / - | - do remisije - reverzibilna faza RA? - prekid liječenja (izlječenje)? |

Tablica 2 Rani reumatoidni artritis

Table 2 Early rheumatoid arthritis

Međutim, rana dijagnoza je i zamka predijagnosticiranja i pretjeranog liječenja bolesti koja to nije ili neće postati. Čak 30% do 70% poliartritisa spontano prolazi tijekom šest do osam tjedana i stoga je pomna procjena kliničara presudna pri donošenju odluke o terapiji. Kod inicijalne obrade i nije najvažnije klasificirati bolesnika, nego ocijeniti indikaciju za ozbiljno liječenje. Remisija je moguća pod uvjetom da se bolest prepozna i liječi prije nastanka ireverzibilnih organskih promjena. Donedavno su radiološki verificirana erozija i povišen titar reumatoidnog faktora (RF) bili temelj dijagnoze, a danas je to perzistirajući sinovitis s dokazom panusa.

Poimanje rane dijagnoze RA mijenjalo se u skladu s rezultatima velikih kliničkih istraživanja koja su pokazala da nediferencirani artritis može spontano regredirati, razvijati se u smjeru RA ili neke druge kronične forme te da je učinak liječenja znatno povoljniji kod rane primjene agresivne terapije (2,3,4). Upravo zbog mogućnosti epizodnog tijeka nekog artritisa presudno je odrediti kliničke, serološke, imunogeneske i radiološke parametre koji će sa sigurnošću govoriti u prilog perzistentnog erozivnog artritisa.

Revidirani ACR klasifikacijski kriteriji nastali su na temelju analize bolesnika s trajanjem RA duže od sedam godina i usporedbom s drugim definiranim reumatskim bolestima (osteoartritis, lupus, fibromijalgija), među kojima nije bilo nediferenciranog artritisa te teško mogu zadovoljiti današnje zahtjeve rane dijagnoze (1). Za sada nema jasnih kriterija za ranu dijagnozu RA, ali postoje valjani pokazatelji temeljeni na pregledu literature, a koji upućuju na potrebu relevantnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka u tom smjeru (5,6,7) (tablica 3.). Prema ovim prijedlozima bolest se želi razotkriti u početnoj upalnoj fazi,

dok još nema proliferativnih (neoangiogeneza, panus) i destruktivnih promjena (erozije).

1. tri otečena zglobova 5
 2. bolnost MCP ili MTP zglobova na poprečni pritisak 5
 3. jutarnja zakočenost > 30 minuta 5
 4. zglobni simptomi trajanja >6 tjedana (dijagnoza RA vjerojatnija ako traju >12 tjedana) 5
 5. patološke vrijednosti SE-a, CRP-a, RF-a, anti-CCP-a 6, 7
- MCP – metakarpofalangealni; MTP – metatarzofalangealni; RA – reumatoidni artritis; SE – sedimentacija eritrocita; CRP-c – reaktivni protein: anti-CCP – antitijela na ciklički citrulinizirani peptid

Tablica 3 Sumnja na reumatoidni artritis – razlog za ciljanu obradu i probir bolesnika
Table 3 Suspicion on rheumatoid arthritis – reasons for aimed diagnostics and patient's screening

Problem rane dijagnoze nije samo u vještini kliničara i dostupnosti laboratorija, nego i u zakašnjelom odlasku bolesnika liječniku obiteljske medicine, a zatim reumatologu tako da ispravna dijagnoza kasni više mjeseci i godina od pojave prvih simptoma. Bolesnici s asimetričnim akutnim nastankom simptoma ranije se obraćaju liječniku, dok oni s postupnim razvojem simetričnog poliartritisa zanemaruju svoje simptome (8). U većini radova perzistencija sinovitisa ovisi o inicijalnim vrijednostima sedimentacije eritrocita, titru RF-a, prisutnosti anticitrulinskih protutijela (anti-CCP) i genskih biljega, pušenju, aktivnosti bolesti (Disease Activity Score /DAS/≥1.6) i početnom stupnju nesposobnosti (Health Assessment Questionnaire /HAQ).

Određivanje RF-a je dio standardne obrade bolesnika s artritismom, a nalazi se kod 10% zdravih osoba, može prethoditi pojavi zglobnih simptoma, kod nediferenciranog artritisa upućuje na razvoj RA, a kod početnog RA je znak težeg oblika bolesti. Povišen titar RF-a bez kliničkog nalaza nema dijagnostičku vrijednost, iako postoje podatci prema kojima 5% seropozitivnih osoba oboli od RA. Anticitrulinska protutijela su prije 10 godina prepoznata kao specifična za RA i danas se rutinski određuju u svim većim centrima. Citrulinizacija je stanični posttranslacijski proces enzimatske konverzije arginina u citrulin što mijenja kemijsku strukturu proteina i dolazi do stvaranja antitijela na promijenjeni protein. Upala i pušenje izazivaju citrulinizaciju. Anticitrulinska

antitijela prisutna su godinama prije početka RA, a u eksperimentalnim radovima dokazano je njihovo artritogeno svojstvo (9). U oko 70% bolesnika s nediferenciranim artritisom i pozitivnim nalazom anti-CCP-a razvija se RA (10).

Smatra se da je RA bolest koja se pojavljuje u imunogeni predisponirane osobe u kombinaciji s još nepoznatim vanjskim čimbenikom. Od imunogenih biljega za RA najvažniji je HLA-DR4 lokus (Human Leukocyte Antigen) i njegove podvrste koje su produkt rizičnih zajedničkih epitopa (HLA-DRB1*) na genskoj razini. U novije vrijeme sve je više potvrda rizika RA i njegova teškog oblika u osoba s određenim zajedničkim epitopima DRB1*0101; *0102; *0401; *0404; *0408 i *1001 koji su istodobno uvjerljivo povezani s pozitivnim nalazom RF-a i anti-CCP-a (5,7,11), a prema posljednjim podacima iz jedne prospektivne studije neizravno čak povećavaju smrtnost takvih bolesnika s RA (12). Pušenje je jedini identificirani vanjski čimbenik rizika za RA. Nedavno je objavljeno da pušenje izaziva stvaranje anti-CCP-a, osobito u nositelja HLA-DRB1* i time postaje neizravan sudionik u inicijaciji RA (13). Sve slikovne tehnike u funkciji su vizualizacije ili bolje rečeno dokaza 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 zlatni standard, gdje nalaz paraartikularne osteoporoze ili erozija znači uznapredovanu bolest i lošu prognozu tako da nisu adekvatni za ranu dijagnozu. Imaju vrijednost za isključenje neke druge bolesti ili ozljede, a zbog jednostavnosti su nezamjenjivi kod određivanja stadija bolesti, praćenja bolesnika i ocjene progresije. Nakon tri godine erozije nalaze se u 64% liječenih bolesnika s RA, i to onih s rano postavljenom dijagnozom (<12 tjedana). Od tih erozija 70% nastaje u prvoj godini, a 97% do kraja druge godine trajanja bolesti (7). Nedostatak konvencionalne radiografije je dvodimenzionalni prikaz trodimenzionalne strukture i zato su klasični radiogrami manje osjetljivi od kompjutorizirane tomografije (CT), magnetske rezonancije (MR) i ultrazvuka (UZ). Kompjutorizirana tomografija (CT) je radiološka metoda kojom se vrlo precizno prikazuju koštane strukture i metoda izbora za analizu koštanih promjena. Magnetska rezonancija sigurno otkriva afekciju mekih tkiva (sinovitis) i destrukciju kosti (erozije). To je najosjetljivija tehnika kojom se u ranoj fazi RA prikazuje edem kosti, erozije i sinovitis što je potvrđeno usporedbom s artroskopskim i patohistološkim nalazima (14,15). Indikacija za MR postavlja se kada nema koštanih promjena na klasičnim snimkama, a želi se dokazati perzistirajuća bolest. Dijagnostički UZ muskuloskeletnog sustava je osjetljivija, ali nespecifična metoda kojom se može otkriti sinovitis

i kortikalne lezije neregistrirane na običnoj snimci. Snažniji ultrazvučni aparati visoke rezolucije i doplerska tehnika omogućuju vrlo precizne morfološke, ali i kvalitativne analize prikazanog tkiva (stvaranje novih krvnih žila u panusu). Usporedbom klasičnih radiograma, CT, UZ i MR nalaza utvrđeno je da erozije otkrivene UZ i MR tehnikom znače gubitak kosti s kortikalnom lezijom i da su to „prave“ erozije (16). Sofisticirane radiološke tehnike kao što su MR i CT omogućuju i precizno mjerenje ne samo broja nego i veličine erozija, što je još jedan način procjene destrukcije zglobova (17). Sve opisane radiološke metode zahtijevaju vještog radiologa koji poznaje problem ranog RA kojem je jasno postavljeno pitanje što se očekuje od nalaza.

Zaključak

Reumatoidni artritis je multifaktorijalna bolest koja nastaje u imunogeni predisponirane osobe, a pod utjecajem još nedefiniranog vanjskog čimbenika. Rana dijagnoza bolesti u preerovivnoj fazi je osnovni zahtjev suvremene reumatologije i put do uspješnog liječenja. Rana dijagnoza RA postavlja se na temelju kliničke slike, specifičnih seroloških (RF, anti-CCP) i imunogenih parametara (HLA-DRB1*) te radiološkim dokazom perzistirajućeg sinovitisisa ili erozija. Razumijevanje patofiziološkog procesa i promjena stajališta prema reumatološkim bolesnicima u posljednjih 15 godina najveći su napredak na polju reumatologije.

Literatura:

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS i sur. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
2. Hitchon CA, Peschken CA, Shaikh S, El-Gabalawy HS Early undifferentiated arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:605-26.
3. Inanc M. Very early 'Rheumatoid' arthritis cohorts: limited by selection. *Rheumatology* 2007;46:185-7.
4. Mitchell KL, Pisetsky DS. Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:278-83.
5. Kim JM, Weisman MH. When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know? *Arthritis Rheum* 2000;43:473-84.
6. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendations for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-7.

7. Machold KP, Stamm TA, Nell VPK, Pfugbeil S, Aletaha D, Steiner G 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.
8. Chan KW, Felson DT, Yood RA, Walker AM. The lag time between onset of symptoms and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:814-20.
9. Klareskog L, Padyukov L, Ronnelid J, Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol* 2006;18:650-5.
10. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Huizinga TW, Toes RE, de Vries RR. 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.
11. Gough A, Faint J, Salmon M, Hassell A, Wordsworth P, Pilling D, Birley A, Emery P. Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presentation can be used to predict outcome. *Arthritis Rheum* 1994;37:1166-70.
12. Mathey 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.
13. 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.
14. Ostergaard M, Duer A, Moller U, Ejbjerg B. Magnetic resonance imaging of peripheral joints in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:861-79.
15. Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE, Madsen JL, Skjodt H, Lorenzen I. 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.
16. 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 arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R110.
17. 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.