

POLIARTRITA REUMATOIDĂ (PARTEA I)

Dr. Simona Caraiola, medic primar Reumatologie, medic specialist Medicină Internă Secția de Medicină Internă III a Spitalului Clinic Colentina, Șef de lucrări UMF “Carol Davila”,
Doctor în Medicină

Definiție. Epidemiologie. Etiologie. Fiziopatogenie. Anatomie patologică. Aspecte clinice.
Aspecte paraclinice.

DEFINIȚIE.

Poliartrita reumatoidă este definită ca fiind o boală cronică inflamatorie sistemică de etiologie necunoscută, care afectează în principal articulațiile. Din punct de vedere histopatologic este caracterizată prin inflamație cronică infiltrativ-proliferativă a sinovialei articulare.

EPIDEMIOLOGIE.

Date recente din literatura de specialitate arată că incidența anuală a bolii este de 40 la 100000 de locuitori, în timp ce prevalența variază, în funcție de rasă și de zona geografică, între 0.1% și 5%; rasa caucaziană are o prevalență de 1%. Debutul bolii poate surveni la orice vârstă; deși clasic boala avea un maxim de incidență în decada a 4-a și a 5-a de viață, date recente arată ca vârful de apariție a bolii se situează între 50 și 75 de ani. Boala afectează în principal sexul feminin, sex ratio fiind de F/M=2-3/1.

ETIOLOGIE.

Ca pentru toate bolile autoimune, nu se cunoaște nici etiologia poliartritei reumatoide. Se presupune că boala apare ca urmare a unei interacțiuni între factori genetici, factori hormonal și factori de mediu.

Factorii hormonal au fost incriminați ca factori etiologici în poliartrita reumatoidă, pornindu-se de la câteva constatări: boala apare mai frecvent la sexul feminin; se pare că nuliparitatea crește riscul de poliartrită reumatoidă, în timp ce alăptatul pe o perioadă de cel puțin 1 an scade riscul de boală; s-a descris remisiune spontană a bolii în cursul ultimului trimestru de sarcină și creșterea activității poliartritei reumatoide în perioada postpartum. O explicație ar putea fi veni din cercetare-estrogenii stimulează răspunsul imun, pe de o parte stimulând LT4h, pe de altă parte inhibând LT supresor; în plus, studiile arată că pe suprafața sinoviocitelor și a LT cu memorie există receptori pentru estrogeni. De asemenea, poliartrita reumatoidă are câteva caracteristici la sexul masculin: debutul este la vârste mai mari decât la sexul feminin, boala apare la persoane cu nivel mai scăzut de testosteron și are evoluție mai severă și serologie mai intens pozitivă comparativ cu sexul feminin.

S-a constatat că în familiile pacienților cu poliartrită reumatoidă pot exista mai mulți membri cu boli autoimune-fie poliartrită reumatoidă, fie diverse alte boli. Se pare că boala

apare la subiecți cu *predispoziție genetică*, cea mai frecventă asociere descrisă fiind cu antigene de histocompatibilitate de clasa a II-a-HLA DRbeta 0401, 0404, 0101, 1402. De fapt, asocierea este cu un epitop din a 3-a regiune hipervariabilă a lanțului beta a DR numit “shared epitope”. În plus, s-a demonstrat existența polimorfismului pentru promotorul TNF α , care poate reprezenta o explicație pentru excesul de TNF α din poliartrita reumatoidă.

Fumatul este factor de risc independent pentru poliartrita reumatoidă, conținând durata și nu numărul de țigări/zi. Fumatul activează peptidil-arginin-deiminaza care determină citrulizarea proteinelor, urmată de apariția anticorpilor anti-peptid C citrulinat (ac antiCCP), unul dintre markerii serologici ai poliartritei reumatoidă. În plus, boala evoluează mai sever la pacienții fumători. *Infecțiile* – bacteriene (*Proteus mirabilis*, *Porphyromonas gingivalis*, specii de *Mycoplasma*) sau virale (mai ales virusul Epstein barr-EBV) – sunt candidații ideali pentru a fi factori etiologici ai poliartritei reumatoidă (diverse mecanisme implicate-bacteriile prin interferarea *toll-like* receptorilor din sinovială, cu stimularea răspunsului imun și EBV în special prin stimularea proliferării policlonale a limfocitului B), dar nu s-a demonstrat o relație certă între acestea și apariția bolii. Poliartrita reumatoidă apare mai frecvent la diferite *grupuri ocupaționale*: la electricieni, la lucrătorii în lemn, dar și la cei expuși la siliciu și la azbest.

FIZIOPATOGENIE.

Primul pas în inițierea procesului patogenic constă în activarea repetitivă a răspunsului imun înăscut de către un factor de mediu repetitiv (spre exemplu fumatul sau infecțiile) la o persoană cu predispoziție genetică pentru poliartrita reumatoidă. În timp se formează noi epitopi la nivelul sinovialei, spre exemplu prin citrulizarea proteinelor sub acțiunea peptidil-arginin-deiminazei, urmați de apariția autoanticorpilor de tip anticorpi antiCCP; acești antiCCP activează complementul și inițiază ulterior procesul inflamator. Un rol important revine celulelor prezentatoare de antigen (macrofage, celule dendritice), care prezintă antigenul limfocitului T (mai ales LT4h1); LT4h1 activat stimulează LB, cu diferențiere și maturare către plasmocit, urmat de sinteza de autoanticorpi (factor reumatoid=FR și ac antiCCP). Inițierea, perpetuarea și menținerea inflamației sunt procese complexe la care participă diverse celule (celule prezentatoare de antigen, sinoviocite A=macrofag-like, sinoviocite B=fibroblast-like, LT4h1, LB, plasmocite, celule endoteliale, PMN) și sisteme biologice umorale (fracțiuni ale complementului, citokine, proteinaze, factori de creștere, factori de coagulare și de fibrinoliză, produșii de degradare ai acidului arahidonic), care cooperează strâns sub directă influență a unei rețele de citokine. În poliartrita reumatoidă există un dezechilibru între citokinele proinflamatorii (de exemplu: TNF α , factori de creștere: GM-CSF, M-CSF, diverse interleukine: IL1, IL7, IL15, IL17, IL18, IL2, IL13) și cele antiinflamatorii (de exemplu: TGF β , IL4, IL10), cu predominanța netă a celor proinflamatorii. TNF α este principala citokină proinflamatorie responsabilă de proliferarea sinovialei în poliartrita reumatoidă, interferând activitatea LT reglator, stimulând proliferarea LT, proliferarea și diferențierea LB, inducând expresia moleculelor de adeziune pe suprafața celulelor endoteliale, expresia colagenazelor și sinteza factorilor de creștere (GM-CSF) și interferând sistemul RANK/RANKL/osteoprotegerină (care determină activarea osteoclastului și apariția osteoporozei). Citokinele exercită diverse efecte biologice:

inflamația și proliferarea sinovialei, o serie de manifestări sistemice (de exemplu TNF α este numit și cașexină- determină inapetență, scădere ponderală, subfebră/febră și astenie fizică), dar și lezarea osului și a cartilajului articular. Distrucția osului subcondral se datorează dezechilibrului între osteoresorbție și osteoformare, cu predominanța osteoresorbției sub influența TNF α , în timp ce distrucția cartilajului se datorează invaziei directe a sinovialei proliferate, dar și acțiunii directe a complementului activat și a matrix metaloproteinazelor=MMP. MMP, enzime sintetizate de sinoviocite, având ca reprezentanți colagenaza, stromelizina, gelatinaza și elastaza, au ca rol principal distrucția colagenului de tip IV din membrana bazală a sinovialei, care permite accesul sinovialei la cartilajul articular și la osul subcondral.

Deși procesul inflamator se desfășoară preponderent în sinovială, cavitatea articulară este implicată și ea în patogeneza din poliartrita reumatoidă, având în prim plan celulele polimorfonucleare neutrofile. PMN-ul activat eliberează local conținutul granulațiilor azurofile (mieloperoxidaza, lizozim, elastază, colagenaze, MMP, IL1, acid hidrolază), dar și radicali liberi de oxigen și produși de degradare ai acidului arahidonic (prostaciline, prostaglandine, tromboxani); toți acești produși rezultați prin activarea PMN-ului contribuie la lezarea cartilajului, a osului și exercită efect proinflamator și chemoatractant.

ANATOMIE PATOLOGICĂ.

Din punct de vedere histopatologic, inițial se remarcă la nivelul sinovialei un proces intens de neoangiogeneză (prin dezechilibru între factorii angiogenetici și inhibitorii angiogenezei) și migrare/infiltrare celulară (crește expresia moleculelor de adeziune-de tip ICAM1, VCAM, P selectine, E selectine- pe suprafața celulelor endoteliale activate de către citokine, care sunt responsabile de migrarea limfocitelor în sinovială și a PMN în cavitatea articulară); ulterior, după luni de evoluție, apare proliferarea sinovialei (aspectul tipic histopatologic de poliartrită reumatoidă= panus articular), cu infiltrat cu macrofage, celule gigante, mastocite. În formele de boală care evoluează de o perioadă lungă de timp, în sinoviala proliferată apare fibroblastul, care determină fibroză și ankiloză.

ASPECTE CLINICE.

Debutul bolii este cel mai frecvent insidios, în decurs de săptămâni sau luni, cu redoare matinală de minute sau ore și artrite simetrice la nivelul articulațiilor pumnului (radio-cubito-carpiane=RCC), metacarpofalangiene (MCF), interfalangiene proximale (IFP) și metatarsofalangiene (MTF). Acest tip de debut se numește debut „clasic”, spre deosebire de debutul ca „poliartrită acută” (apare mai frecvent la vârstnici, afectează articulații mari de tip umăr, cot, genunchi, șold, gleznă, RCC și intră în diagnosticul diferențial al sindromului sinovitei simetrice seronegative remitive cu edem care lasă godeu=” pitting”; acest sindrom RS3PE este frecvent paraneoplazic). Modalități mai rare de debut sunt ca “reumatism palindromic” (mono/poliartrită acută care afectează articulațiile mari, cu remisiune spontană și cu recurență la un interval de săptămâni sau luni) sau ca monoartrită (de obicei persistentă la nivelul umărului sau șoldului, pentru ca, în decurs de săptămâni, să se adauge artrită de genunchi/gleznă/RCC).

Manifestările clinice ale poliartritei reumatoide sunt: *generale* (astenie fizică, febră, inapetență, scădere ponderală, mialgii), *articulare* (afectează sinoviala, dar și structuri periarticulare –burse, tendoane) și *extraarticulare*.

Poliartrita reumatoidă afectează tipic *articulațiile* periferice în mod simetric. Mult mai rar, implică articulațiile acromioclaviculare, sternoclaviculare, temporomandibulare, cricoaritenoidiană și coloana vertebrală cervicală. Afectarea coloanei cervicale poate fi la nivel interapofizar (cu spondilolistezis) sau la nivel de bursă atlanto-axoidiană, având consecințe neurologice severe-tetrapareză. Afectarea mâinii este tipic simetrică, la nivelul articulațiilor RCC, MCF și IFP, dar nu și IFD. Inițial apare sinovita cu tumefacție dureroasă și impotență funcțională, dar în evoluție apar deformări tipice: deget “în gât de lebădă” (hiperflexie a IFP cu hiperextensie a IFD), deget “în butonieră” (hiperflexie a IFP), deget “în ciocânel” (hiperextensie IFP cu hiperflexie a IFD). De asemenea apare lățirea epifizei distale a radiusului, cu deviație ulnară a mâinii și cu subluxație în plan palmar a MCF. Toate aceste deformări sunt ireversibile și sunt consecința atât a proliferării sinoviale, cât și a lezării structurilor periarticulare, având ca rezultat pierderea capacității de prehensiune digito-palmare. Afectarea articulară a articulațiilor MTF, a tarsului și a gleznei conduc la deformări de tip halux valgus, subluxații MTF; consecința acestor deformări este redistribuția greutății corporale cu prăbușirea boltei plantare, care determină mers dificil și apariția unor durioane plantare dureroase. Dintre afectările de structuri periarticulare se remarcă bursita olecraniană și chistul popliteu.

Manifestările extraarticulare cuprind: nodulii reumatoizi și manifestări dermatologice, respiratorii, cardiovasculare, oculare, renale, neurologice, hematologice.

Nodulii reumatoizi apar la 20-35% dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă, fiind localizați intraparenchimos sau subcutanat, pe suprafețele de extensie/presiune (cot, occiput, sacru); au debut și dezvoltare insidioasă, sunt fermi și se complică foarte rar cu suprainfecție sau fistulizare. Histopatologic constau într-o arie centrală cu necroze, cu celule multinucleate și fibroblaști și limfocite în coroană; aspectul extrem de asemănător cu cel al tuberculozei poate crea reale probleme de diagnostic diferențial în cazul localizării pulmonare a nodulului reumatoid.

Manifestările dermatologice cuprind: noduli reumatoizi, purpură, leziuni ulcerative de tip pyoderma gangrenosum și vasculită reumatoidă; deși rară vasculita poate determina ischemie și gangrenă prin afectarea arterelor mici și mijlocii.

Cea mai frecventă afectare pulmonară este cea de tip interstițial; mult mai rar apar nodulii reumatoizi, bronșiolita obliterans cu pneumonie, boala apicală fibrobuloasă și sindromul Caplan=poliartrită reumatoidă cu noduli reumatoizi pulmonari asociată cu pneumoconioză. Afectarea pleurală constă în pleurită, pahipleurită, pneumotorax (foarte rar, prin ruptura unui nodul reumatoid subpleural în cavitatea pleurală) și pleurezie (exudat cu instalare indoloră, uni/ bilateral, în cantitate mică de obicei). Alte manifestări respiratorii, care apar foarte rar, sunt: bronșiectaziile, boala cronică obstructivă de căi aeriene mici, vasculita pulmonară, hipertensiunea pulmonară.

Manifestările cardiovasculare sunt mai rare comparativ cu celelalte manifestări clinice: pericardita (fără semnificație clinică), miocardita (interstițială/noduli reumatoizi/amiloidoză, având drept consecință insuficiența cardiacă/tulburări de ritm și de conducere), boala valvulară noncardiacă și vasculitele (în diverse teritorii, de exemplu: cutanate, vasa nervorum, tub digestiv etc). O mențiune specială se referă la relația dintre boala cardiacă ischemică și poliartrita reumatoidă – studiile au arătat că poliartrita reumatoidă este factor de risc independent pentru boală cardiacă ischemică.

Manifestările oculare sunt rare: irita, iridociclita, episclerita și scleromalacia perforans; ultima entitate este extrem de rară și se caracterizează prin distrucția sclerei, care determină subțierea și hernierea ei, astfel încât prin transparență se observă plexul coroid (de culoare albastră).

Manifestările renale (vasculite/glomerulonefrite focale sau membranoase/amiloidoză) și cele neurologice (compresie medulară prin subluxație atlanto-axoidiană/neuropatii periferice prin vasculită de vasa nervorum sau prin sindrom de tunel carpian/afectarea vasculitică sau infiltrativă de sistem nervos central) sunt rare.

Manifestările hematologice constau în anemie normocromă normocitară (cea mai frecventă afectare hematologică), leucocitoză și trombocitoză reactivă în formele agresive de boală și, mult mai rar, sindrom Felty (poliartrită reumatoidă care evoluează de mult timp+ neutropenie+splenomegalie; tratamentul constă în splenectomie). Actual, se consideră că poliartrita reumatoidă crește riscul de boli limfoproliferative.

Datorită multitudinii de manifestări clinice, evaluarea pacientului cu poliartrită reumatoidă cuprinde evaluarea manifestărilor extraarticulare, evaluarea activității inflamatorii articulare (durata redorii matinală, prezența durerii articulare spontane și la palpare, prezența lichidului articular, capacitatea de prehensiune digito-palmară) și evaluarea distrucțiilor și a deformărilor articulare.

ASPECTE PARACLINICE.

În poliartrita reumatoidă se remarcă anomalii hematologice (anemie normocromă normocitară/trombocitoză/sindrom biologic inflamator-VSH, proteina C reactivă crescută), biochimice (în formele agresive de boală - hipoalbuminemie și creșterea fosfatazei alcaline serice) și imunologice. Deși anticorpul antinucleari (ANA) sunt criteriu de diagnostic al lupusului eritematos sistemic (LES), s-a constatat că până la 30% dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă au ANA pozitivi, dar complementul seric este constant normal. Markerii serologici ai poliartritei reumatoide sunt FR și anticorpul antiCCP. Totuși, doar 70-80% dintre pacienți au FR pozitiv; FR poate fi pozitiv și în alte boli (de exemplu hepatite cronice HCV cu crioglobulinemie mixtă secundară), dar și 5% din populația generală este purtătoare de FR. Anticorpul antiCCP au sensibilitate comparabilă cu cea a FR, dar au specificitate de 95-98% pentru poliartrita reumatoidă.

Explorarea imagistică constă în radiografia și ecografia osteo-articulare, cât și explorarea prin rezonanță magnetică nucleară a articulațiilor. RMN este mai puțin cost-

eficientă comparativ cu ecografia osteo-articulară, cea din urmă fiind utilizată în practică din ce în ce mai frecvent (decelează sinovitele active sau inactive, prezența de lichid intraarticular și eroziunile). Modificările radiologice încep să apară după 6 luni de evoluție a bolii; tipic sunt reprezentate de: demineralizare juxtaarticulară, îngustare de spațiu articular, eroziuni marginale și microgeode în osul subcondral.

Explorarea lichidului articular arată lichid inflamator cu leucocite între 1500 și 25000-mm³ cu 75% PMN, cu complement și glucoză scăzute și FR pozitiv.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition, McGraw-Hill.
2. UpToDate., Basow, DS (Ed), Waltham, MA, 2015 (www.uptodate.com)