

UNIVERSITETI MJEKËSOR I TIRANËS
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I MORFOLOGJISË

DISERTACION
I
PARAQITUR NGA

GENTI KAVAJA
PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

“D O K T O R”

TEMA: KORRELACIONE BIOLOGJIKE-KLINIKE NË
SËMUNDJET E INDIT LIDHOR

Udhëheqës shkencor: PROF.DR. XHELADIN ÇEKA

2013

PARATHËNIE

Artriti reumatoid (AR) është një sëmundje kronike multisistemike me shkaktarë të panjohur. Megjithëse ka një numër të madh simptomash sistemike, karakteristika kryesore e një artriti reumatoid të vendosur është një sinovit inflamator i vazhdueshëm që prek zakonisht artikulationet periferike në një mënyrë simetrike. Në këtë sëmundje, inflamacioni sinovial ka aftësinë të shkaktojë dëmtime kërcore dhe erozione kockore me pasojë deri në paaftësi. Nisur nga prania e autoantitropave si faktori reumatoid (FR) dhe antitropave anti-citrullinik (anti-CCP) që paraprijnë manifestimet klinike të AR me shumë vite, artriti reumatoid konsiderohet një sëmundje autoimune.

Autoimuniteti dhe procesi inflamator sistematik dhe artikular janë përgjegjës për progresionin artikular të sëmundjes. Megjithëse ndryshimet strukturore që mund të shikohen në pamjet radiografike konvencionale ose me teknika të tjera imazherike arrijnë të diferencojnë AR nga artropatitë e tjera, dëmtimet artikulare janë të pranishme në stadet e hershme të sëmundjes dhe akumulohen me kalimin e kohës.

Gjatë viteve të fundit përdorimi si duhet i medikamenteve modifikuese të sëmundjes së artritit reumatoid (DMARD) si psh metotreksati dhe dalja e preparateve të reja biologjike, kanë rritur ndjeshëm suksesin në trajtimin e AR. Është pranuar se trajtimi i hershëm terapeutik përmirëson ecurinë klinike dhe redukton dëmtimet artikulare.

Padyshim trajtimi i pacientëve në një stad në të cilin ecuria e dëmtimeve artikulare mund të frenohet do të ishte ideale. Sot testimet klinike të trajtimit të pacientëve me AR pengohen në një farë mënyre nga mungesa e kriterëve për përfshirjen në studim të pacientëve në stadet e hershme të sëmundjes. Kriteret e reja të ACR/EULAR për klasifikimin e AR paraqesin një metodë të re në identifikimin e pacientëve me kohë zgjajtje të shkurtër të simptomave të cilët mund të përfitojnë nga fillimi i hershëm i terapisë me DMARD.

Incidenca e sëmundjeve të indit lidhor është e ndryshme dhe varet nga diferenca në metodologjinë e studimeve. Diferencat më të mëdha qëndrojnë në kohëzgjatjen e studimit, kriteret klasifikuese të përdorura për diagnostikimin dhe vendi në të cilin realizohet studimi. Incidenca e lupusit eritematoz të diseminuar luhetet nga 3.3 deri në 4.8 raste për 100 000 banorë në vit (1, 2). Incidenca e sklerodermisë e publikuar në vendet europiane luhetet nga 4.5 deri në 18.7 raste për 1 milion banorë në vit (3, 4). Meqënëse polidermatomioziti është klasifikuar si një sëmundje e rrallë, studimet epidemiologjike kanë raportuar një incidencë vjetore që luhetet nga 2 deri në 10 raste për 1 milion banorë në vit (5, 6). Incidenca vjetore e artritit reumatoid raportohet në vlerat nga 20 deri në 50 raste për 100 000 banorë (7). Duke u nisur nga të dhënat epidemiologjike e sipërpërmëndura dhe nga eksperiencia e përditshme lidhur me sëmundjet e indit lidhor, që të mund të formonin një grup pacientësh për studim me numër të mjaftueshëm, u kufizua në sëmundjen e artritit reumatoid si një nga sëmundjet me incidencë më të lartë midis sëmundjeve të indit lidhor.

PERMBAJTJA

1. Të dhëna përmbledhëse të studimit	
a. Parathënia	ii
b. Përmbajtja	iii
c. Shkurtime	iv
d. Abstrakti anglisht	v
e. Abstrakti shqip	vi
f. Hyrja	vii
2. Të dhëna teorike mbi artritin reumatoid	
a. Anatomia e artikulacioneve	1
b. Epidemiologjia	2
c. Etiologjia	3
d. Fispatologjia	5
e. Autoimuniteti në artritin reumatoid	8
3. Të dhëna teorike mbi klinikën e artritis reumatoid	
a. Anamneza	9
b. Paraqitja klinike e artritis reumatoid	15
c. Ekzaminimi objektiv i pacientit	16
d. Manifestimet ekstra-artikulare të sëmundjes	22
e. Prognoza	23
f. Diagnostikimi dhe diagnoza diferenciale	24
4. Ekzaminimet laboratorike	
a. Treguesit e inflamacionit	27
b. Parametrat hematologjikë	30
c. Parametrat imunologjikë	30
5. Ekzaminimet radiologjike	33
6. Studimi i lëngut sinovial dhe aspirimi artikular	38
a. Artrocenteza	39
b. Analiza e lëngut sinovial	40
7. Terapia	44
8. Qëllimet e studimit	48
9. Materiali dhe metodat	49
10. Rezultatet	51
11. Diskutimi	78
12. Përfundime	92
13. Rekomandime	93
14. Bibliografia	94

SHKURTIMET

ACR	Kolegji Amerikan i Reumatologjisë
Antitruapat anti-CCP	Antitruapat kundër peptideve ciklikë të citrulinuar
AR	Artriti reumatoid
DMARD	Medikamente anti-reumatizmale modifikuese të sëmundjes
EULAR	Lidhja Europiane Kundër Reumatizmës
FR	Faktori reumatoid
IFD	Artikulationet interfalangeale distale
IFP	Artikulationet interfalangeale proksimale
MKF	Artikulationet metakarpofalangeale
MTF	Artikulationet metatarsofalangeale
PCR	Proteina C reaktive
PMN	Qelizat polimorfonukleare
RC	Artikulationet radiokarpale

CLINICAL AND BIOLOGICAL CORRELATIONS IN DISEASES OF CONNECTIVE TISSUE

Background: Rheumatoid arthritis is a chronic systemic inflammatory disease, which affects about 1% of the global population. Diagnosis is based on clinical and radiological examination, and laboratory test.

Aim : To assess correlations on the radiological features, cytomorphological pattern of synovial liquid and serological test in the connective tissue diseases.

Material and methods: A total of 100 patients diagnosed with rheumatoid arthritis were included in the study during the 2010-2012 in the Regional Hospital of Durres. The data on age, sex, the laboratory test and x-rays of the hands and feet at the first phase of the study and yearly for two years were collected. Laboratory tests were C-reactive protein, anti-CCP antibodies and FR. The data on the macroscopically and microscopically analysis of the synovial liquid on the first stage were collected. The evaluation of X-rays results were performed according to the Larsen method. The data are analysed in SPSS 16.

Results: Of 100 patients included in the study, 88 were women and 12 men with mean age 48.5 ± 6.5 years. In all patients, it was found a high levels of C-reactive protein which correlated significantly with the disease activity in the three phases of the study. In the first phase of study, the anti-CCP antibodies were found positive in 66 patients and FR in 59 patients. It was observed a significant relation between radiological damage of disease and the FR; anti CCP; duration of symptoms disease ($p < 0.05$). All the patients have an abnormal value of leukocytosis and % of PMN in the synovial liquid. The synovial liquid has an opaque transparence, vague yellow color, low viscosity in all the patients. An anti-CCP positive value predict a radiological progression of disease by 10 points by Larsen grade after 2 years in 94.3% of patients in comparison with the prediction of positive value of FR with 74.3% of patients. Patients with positive values of anti-CCP in early stage of disease were five times more likely to have progression of disease after 2 years ($p < 0.01$).

Conclusions: The presence of anti-CCP antibodies at the beginning of the disease is associated with a more aggressive disease and severe radiological damage. Anti-CCP antibodies have high specificity and sensitivity on AR diagnosis and prediction of the disease progression of disease compared to FR. The macro and microscopic examinations of the synovial liquid define the presence or not of inflammation, and thus suggesting the progression on the inflammatory process. The radiological examinations of hand and feet indicate the early development process of AR and assessment of these radiological findings through Larsen degree are referral point for the stage of diseases and progress.

Key words: Anti-CCP antibodies, Rheumatoid factor, Rheumatoid Arthritis, Grade Larsen, synovial liquid, polymorphonuclear cell, protein C reactive.

KORRELACIONE BIOLOGJIKE-KLINIKE NË SËMUNDJET E INDIT LIDHOR

Hyrje: Artriti reumatoid është një sëmundje sisitemike inflamatore kronike. Prek rreth 1% të popullatës në nivel botëror. Diagnoza e sëmundjes bazohet në ekzaminimin klinik, testet serologjike dhe imazherik dhe laboratorik.

Qëllimi: Përcaktimi i veçorive anatomo-imazherike, citomorfologjike të lëngut sinovial dhe serologjike të sëmundjeve të indit lidhor.

Materiali dhe metodat: Në studim u përfshinë 100 pacientë të diagnostikuar me artriti reumatoid. Pacientët me AR u grupuan në tre grupe sipas kohëzgjatjes së simptomve (respektivisht deri në 6 muaj, 6 muaj deri në 2 vjet dhe mbi 2 vjet). U realizuan ekzaminimet laboratorike dhe radiografi të duarve dhe këmbëve në fazën e pranimit në studim dhe çdo vit për dy vjet. U bë vlerësimi i radiografive sipas metodës Larsen. Treguesit laboratorikë të analizuar në këtë studim ishin proteina C-reaktive, antitrukat anti-CCP dhe FR. U analiza nga makroskopikisht dhe mikroskopikisht lëngu sinovial i pacientëve me AR.

Rezultatet: Nga 100 pacientët e marrë në studim 88 ishin femra dhe 12 meshkuj me moshën mesatare $48,5 \pm 6.5$ vjet. Në të gjithë pacientët u gjetën vlera të larta të proteinës C-reaktive të cilat korrelojnë me aktivitetin e sëmundjes në të tre fazat e kontrollit. Në fillim të studimit antitrukat anti-CCP ishin pozitivë në 66 pacientë dhe FR ishte pozitiv në 59 pacientë. Pacientët me vlera të rritura të anti-CCP kishin pesë herë më tepër gjasa për të patur progresion të sëmundjes pas 2 viteve ($p < 0.01$). U vu re lidhje sinjifikante midis FR dhe progresionit radiologjik ($p < 0.01$). Në vlerësimin e lëngut sinovial në të gjitha rastet numri i leukociteve ishte i rritur mbi 2000qeliza/mm^3 , % e PMN ishte mbi 50%, ngjyra ishte e verdhë e turbullt, viskoziteti i ulët dhe transparencia opake. Krahasuar sipas gradës vlerat pozitive të anti-CCP kushtëzonin avancim të erozioneve me 10 pikë sipas gradës Larsen pas 2 viteve (94.3% e pacientëve) ndërsa për FR pozitiv kjo shifër ishte 74.3% e pacientëve.

Konkluzione: Prezenca e antitrupeve anti-CCP që në fillim të sëmundjes shoqërohet me sëmundje më agresive dhe me dëmtime radiologjike më të rënda. Antitrukat anti-CCP kanë specificitet më të lartë dhe sensibilitet të përafërt për AR krahasuar me FR. Ekzaminimi makro dhe mikroskopik i lëngu sinovial përcakton karakterin inflamator ose jo të tij duke sugjeruar të dhëna për ecurinë e procesit inflamator. Radiografite e duarve dhe këmbëve kapin proceset e hershme të zhvillimit të AR dhe të vlerësuara sipas gradës Larsen janë pikë referimi për stadin e sëmundjes dhe ecurinë e saj.

Fjalë kyçe: antitrukat anti-CCP, faktori reumatoid, artriti reumatoid, grada Larsen, lëngu sinovial, qelizat polimorfonukleare, proteina C reaktive.

1 – HYRJE

Sëmundjet autoimune janë një grup sëmundjesh ku sistemi imun fillon të sulmojë indin e vet. Një aspekt i këtyre sëmundjeve është formimi i antittrupave që janë të drejtuar kundër vet-antigjenëve (autoantittrupat). Sëmundjet autoimune mund të ndahen në dy grupe kryesore: organ specifike ku autoantittrupat veprojnë ndaj një organi specifik dhe jo-organ specifik (ose sistemike) ku autoantittrupat veprojnë ndaj shumë sisteme organesh. Sëmundjet autoimune reumatizmale sistemike janë një grup sëmundjesh që përfshijnë artritin reumatoid (AR), lupusin eritematoz të diseminuar (LED), sindromën Sjogren, sklerozën sistemike, polimiozitin dhe dermatomiozitin. Artriti reumatoid është një nga sëmundjet me prevalencë më të madhe në këtë grup.

Artriti reumatoid (AR) është një sëmundje kronike multisistemike me natyrë inflamatore me shkaqe jo të përcaktuara qartë. Megjithëse ka një numër të madh simptomash sistemike, karakteristika kryesore e artritis reumatoid të vendosur është sinoviti inflamator i vazhdueshëm që prek zakonisht artikulacionet periferike në mënyrë simetrike. Por çdo artikulacion që ka membranë sinoviale mund të preket nga inflamacioni. Në këtë sëmundje, inflamacioni sinovial ka aftësinë të shkaktojë dëmtime kërcore dhe erozione kockore me pasojë deri në paaftësi.

Artikulacionet të cilat preken më shpesh në AR janë metakarpofalangealet (MKF), radiokarpalet, interfalangealet proksimale, të gjurit, metatarsofalangealet (MTF) dhe më pak artikulacionet e tjera. Ecuria e AR megjithë praninë e këtij inflamacioni sinovial mund të jetë e ndryshme. Disa pacientë mund të kenë prekje mesatare oligoartikulare për një kohë të shkurtër me dëmtime të vogla artikulare, por shumica kanë një poliartrit progresiv me dëmtime funksionale të dukshme.

Ekzaminimet laboratorike nuk janë patognomonike për AR, por prania e përbashkët e faktorit reumatoid dhe antittrupave anti-CCP është tepër specifike për artritin reumatoid dhe tregues cilësorë për agresivitetin e sëmundjes.

Terapia e hershme me modifikues të sëmundjes (DMARD) është bërë terapia e zgjedhur pasi jo vetëm mund të vonojë progresionin e sëmundjes por edhe mund të nxisë remisionin. Kujdesi i duhur për pacientët me AR kërkon një terapi të përshtatshme farmakologjike dhe jo-farmakologjike si DMARD-të, biologjike, AIJS, analgjezikë, glukokortikoidë dhe imunomodulatorë.

2 – ANATOMIA E ARTIKULACIONEVE

- Shtresa sinoviale e artikulacioneve diartrodiale është një shtresë e hollë qelizash që i mungon membrana sinoviale dhe përbëhet nga dy tipe kryesore qelizash: makrofagët dhe fibroblastet.
- Kërci artikular e merr ushqimin përmes difuzionit nga lëngu sinovial. Ndërveprimi i kërcit me elementët e lëngut sinovial kontribuon për fërkimin e ulët midis sipërfaqeve artikulare.

Artikulationi normal është një strukturë e specializuar që përbëhet nga një numër elementësh të indit lidhor duke përfshirë muskujt, tendinet, ligamentet, sinovian dhe kapsulën, kërcin dhe kockën. Ato janë të organizuara në atë mënyrë që lejon stabilitetin dhe lëvizjen e skeletit human. Strukturat artikulare janë vendosur në atë mënyrë që të shpërndajnë normalisht forcat mekanike dhe për mbajtjen e ngarkesave. Devijimi nga strukturat normale dhe fiziologjia e indit artikular sugjerohet si shkaktar në patogjenezën e formave të ndryshme të artritit.

Artikulationet në organizmin human sigurojnë strukturat nëpërmjet së cilave kockat artikulojnë me njëra – tjetrën dhe mund të klasifikohen sipas karakteristikave histologjike të bashkimit dhe amplitudës së lëvizjeve artikulare. Ka tre tipe të artikulacioneve: 1- artikulationet sinoviale ose diartrodiale që artikulojnë me lëvizje të lira, kanë membranë sinoviale që mbulon hapësirën artikulare dhe përmbajnë lëng sinovial; 2- amfiartrozis, ku kockat fqinje janë të ndara nga kërci artikular ose disku fibrokërcor dhe janë të rrethuara nga ligamente të holla që lejojnë lëvizje të kufizuara (simfiza pubike, disqet intervertebrale të trupave të vertebrave, artikulationi tibiofibular distal etj) dhe 3- sinartrozis, që gjenden vetëm në kafkë (linjat e qepjes) ku indi i hollë fibroz ndan pllakat kraniale fqinje që bashkohen për të parandaluar lëvizjet e dukshme përpara përfundimit të rritjes normale, por që lejon rritjen në fëmijëri dhe adoleshencë (8, 9).

Artikulationet mund të klasifikohen sipas pranisë së indit lidhor. Simfizat kanë disk fibrokërcor që ndan fundet kockore që bashkohen nga ligamente të holla (p.sh, simfiza pubike dhe artikulationet intervertebrale). Në sinkondrozat, fundet kockore janë të mbuluara me kërc artikular, por nuk ka sinovia ose kavitete artikular (p.sh, artikulationi sterno-manubrio). Në sindosmozis, kockat bashkohen direkt nga ligamentet fibroze pa një kontakt kërcor (artikulationi tibiofibular distal është i vetmi artikulation i këtij tipi përveç artikulacioneve të kafkës). Në sinostozis, midis kockave prodhohen ura kockore duke krijuar ankilozis (8, 9).

Artikulationet sinoviale klasifikohen me tej sipas formës së tyre duke përfshirë artikulationet ball-and-socket (artikulationi kokso-femoral), si nyje (artikulationet interfalangeale), si shalë (artikulationi karpometakarpal i parë) dhe i rrafshët (artikulationi patello-femoral). Këto struktura reflektojnë funksionet e ndryshme pasi format dhe përmasat e sipërfaqeve artikulare përcaktojnë drejtimin dhe amplitudën e lëvizjes dhe lejojnë fleksionin, ekstensionin, abduksionin, adduksionin ose rotacionin. Disa artikulacione mund të lëvizin në një (humero-ulnar), në dy (radio-karpal) ose në tre akse (skapulo-humeral) (8, 9).

SINOVIA

- Sinovia siguron ushqim për kërcin dhe prodhon lubrifikant për artikulacionin.
- Shtresa intinale e sinovias paraqet qelizat sinoviocite të ngjashme me makrofagët dhe/ose fibroblastet.
- Nënshtrësia përmban qeliza imune të shpërndara, fibroblaste, enë gjaku dhe qeliza dhjamore.
- Sinoviocitet të ngjashme me fibroblastet në shtresën intinale shprehin proteina të specializuara që sintetizojnë proteoglikanet si p.sh, acidi hialuronik.

Sinovia është një strukturë membranore që shtrihet nga buzët e kërcit artikular dhe mbulon kapsulën e artikulacioneve diartrodiale duke përfshirë artikulacionin temporomandibular (10) dhe artikulacionet e fascetave të trupave të vertebrave. Sinovia normale mbulon tendinet intra-artikulare, ligamentet dhe indin dhjamor, por nuk mbulon kërcin artikular ose menisqet. Normalisht membrana sinoviale ka dy elementë: intima ose shtresa qelizore dhe subintima ose ndryshe nënshtrësia (shtresa mbështetëse). Intima përfaqëson kontaktin midis kavitetit që përmban lëngun sinovial dhe shtresës subintimale. Nuk ka membranë bazale të mirëformuar për të ndarë intimën nga subintima. Subintima përbëhet nga ind lidhor fibrovaskular dhe bashkohet me indin fibroz të kolagjenit të kapsulës artikulare (11, 12, 13).

EPIDEMIOLOGJIA

- Artriti reumatoid është artriti inflamator simetrik, që prek kryesisht artikulacionet e vogla të duarve dhe këmbëve.
- Artikulacionet e mëdha mund të preken më vonë në mënyrë simetrike.
- Janë të zakonshme destruksioni kërcor dhe erozioni kockor sidomos në pacientët me anti-CCP pozitiv ose FR pozitiv.
- Sinoviti i pakontrolluar mund të çojë në deformime të rënda, humbje të funksionit dhe një rritje të mortalitetit.
- Terapia agresive e hershme mund të përmirësojë prognozën në artritin reumatoid.
- Manifestimet sistemike përfshijnë sëmundjet pulmonare, vaskulitin, nodulet dhe prekjet okulare.

Incidenca vjetore e artritis reumatoid vlerësohet në rreth 3 raste për 10 000 banorë dhe prevalenca është afërsisht 1% (7, 14). Prevalenca rritet me moshën dhe diferenca sipas seksit zvogëlohet drejt moshave të vjetra. AR ndeshet në gjithë botën dhe prek të gjitha racat. Fillimi i sëmundjes është më i shpeshtë gjatë dekadës së katërt dhe të pestë të jetës, ku 80% e pacientëve zhvillojnë sëmundjen midis moshës 35 dhe 50 vjeç. Incidenca e AR rritet deri në 6 herë më shumë në femrat e moshuara krahasuar me femrat e moshës 18 deri në 29 vjeç (15, 16). Kohët e fundit nga të dhënat rezulton një ulje e incidencës dhe një zbutje e agresivitetit të sëmundjes dhe kjo mbase nga përdorimi terapive më agresive (17).

Studimet në bazë familje tregojnë që sëmundja ka një predispozicion gjenetik. P.sh. AR forma e rëndë gjendet deri në 4 herë më tepër sesa normalja në kushërinjtë e parë të individëve me sëmundje të shoqëruar me praninë e antittrupave përkatës;

pothuajse të gjithë të sëmurët me AR kanë ose do të kenë një kushëri të parë të prekur nga kjo sëmundje. Binjakët monozigotë janë deri në katër herë më të predispozuar për AR sesa binjakët bizigotikë, të cilët kanë risk për AR të ngjashëm me individët jo binjakë. Vetëm 15 – 20% e binjakëve monozigotikë kanë predispozicion për AR, duke treguar që faktorë të tjerë marrin pjesë në etiopatogenezën e AR (18, 19).

Femrat preken nga AR afërsisht 3 herë më shumë se meshkujt (20, 21), por në moshat e vjetra kjo diferencë zvogëlohet (22).

Deri më sot faktorët gjenetikë mendohet të shpjegojnë rreth 60% të rasteve me AR. Rreziku më i lartë i predispozicionit për AR është vënë re në binjakët të cilët kanë dy alele HLA-DRB1 që dihet për shoqërimin me AR. Alelet HLA-DR4 të klasës së II të kompleksit madhor të histokompatibiliteti dhe alelet e lidhur me to dihet që janë faktorë gjenetikë risku madhorë për AR. Studime të mëparshme kanë treguar që rreth 70% e pacientëve me artrit reumatoid shprehin HLA-DR4 krahasuar me 28% të individëve në grup kontrolli. Ky shoqërim është më shumë i shprehur për individët që shfaqin AR të shoqëruar me antitruapat anti-citrulinikë (anti-CCP). Gjene të tjerë në kompleksin HLA-D mund të marrin pjesë në predispozicionin për AR (23, 24).

Por faktorët gjenetikë nuk japin përgjigje plotësisht për incidencën e AR, duke sugjeruar që faktorët ambientale mund të marrin pjesë në etiologjinë e kësaj sëmundje. Kjo ide përforcohet nga studimet epidemiologjike në Afrikë ku kushtet klimaterike dhe urbanistika kanë treguar një ndikim të madh në incidencën dhe gravitetin e sëmundjes në grupe me karakteristika të ngjashme gjenetike. Duhanpirja është përfshirë në faktorët e riskut për AR në personat që shprehin alelet HLA-B1. Individë të tillë kanë risk të lartë për shfaqjen e AR të shoqëruar me anti-CCP (23, 24).

Është vënë re që incidenca ka prirje të rritet nëse rritet periudha e ndjekjes që nga shfaqja e simptomave të hershme të poliartritit “të padiferencuar” në pacientë të veçantë dhe përpjekjes për klasifikim të tyre sipas kriterëve të ACR. Me rritjen e moshës së popullatës, prevalenca e AR mund të rritet ose të qëndrojë e njëjtë edhe pse incidenca mbetet e njëjtë ose ulet pasi njerëzit me AR jetojnë më gjatë. Incidenca e AR rritet ndjeshëm gjatë moshës së adultit.

ETIOLOGJIA

- Sëmundja e AR shoqërohet me shumë patogjenë duke përfshirë viruset, retroviruset dhe mykoplazmën, megjithëse nuk është përcaktuar një element i saktë etiologjik.
- Të dhënat sugjerojnë që nuk ka një patogjen të vetëm specifik.
- Ataket e përsëritura inflamatore sidomos përmes receptorëve të specializuar që njohin molekulat e zakonshme të prodhuara nga patogjenët, në një individ të dyshimtë gjenetiksht mund të kontribuojnë për të thyer tolerancën dhe vazhdimësinë e autoimunitetit.

Shkaku i AR mbetet i panjohur. Faktorët gjenetikë, ambientale, imunologjikë dhe infektivë marrin pjesë të vetëm ose sëbashku në këtë sëmundje; një kontribut nga secili është i nevojshëm por i pamjaftueshëm për shpërthimin e plotë të sëmundjes. Shëmbulli më kuptimplotë është në binjakët monozigotikë në të cilët incidenca është rreth 30 deri në 50 % kur një binjak preket nga sëmundja, krahasuar me 1% për

popullatën e zakonshme. Mund të marrin pjesë edhe faktorë të tjerë si ata socialekonomik, psikologjik. Kohët e fundit është gjetur një lidhje midis konsumit të duhanit, fillimit të hershëm të sëmundjes në pacientët me AR (25, 26).

Faktorë gjenetike

Faktorët gjenetikë zënë rreth 50% të rrezikut për zhvillimin e AR (27, 28). Rreth 60% e pacientëve me AR në USA mbajnë një epitop të HLA-DR4 i cili përbën një nga vendet e lidhjes peptidike të disa molekulave HLA-DR që shoqërojnë artritin reumatoid (p.sh, HLA-DR beta 0401, 0404 ose 0405). Gjene të tjera përveç atyre të kompleksit madhor të histokompatibilitetit (MHC) marrin pjesë në patogjenezën e AR dhe të dhënat nga gjenet sekuencialë të familiarëve me AR sugjerojnë prezencën e një numri gjenesh të dyshuara.

Faktorët infektivë

Për shumë vite është menduar që agjentët infektivë mund të nxisin AR. Këtu mund të përmëndim mykoplazmat, viruset Epstein-Barr dhe rubeolën etj. Kjo mbështetet nga këto elemente: nxitja e artritis në kafshët eksperimentale me anë të baktereve ose produkteve bakteriale të ndryshme; raportime të rasteve me çrregullime që paraprijnë gjendjen e artritis; prania e produkteve bakteriale në artikulacionet e pacientit me AR; veprimi i efektshëm i agjentëve që kanë afekte antimikrobale si modifikuesit e sëmundjes (minociklina e antimalarikët) (29, 30).

Faktorët hormonalë

Nisur nga numri i madh i femrave me këtë sëmundje, përmirësimi i saj gjatë gravidancës dhe acarimi menjëherë pas lindjes; reduktimi i incidencës gjatë përdorimit të kontraktivëve, mendohet se hormonet seksuale luajnë një rol të rëndësishëm në sëmundjen e artritis reumatoid (31, 32).

Faktorët imunologjikë

Në kuadrin e fillimit të sëmundjes, avancimit dhe ruajtjes së aktivitetit autoimun të AR, elementët imunologjikë luajnë një rol të rëndësishëm. Aktiviteti në nivel qelizor dhe citokinat që çojnë drejt pasojave patologjike si proliferimi sinovial dhe destruksioni articular i vazhdueshëm, janë të ndërthurura. Aty përfshihen limfocitet T dhe B, qelizat prezantuese të antigjenit (qelizat B, makrofagët dhe qelizat dendritike) dhe një numër citokinash.

Qelizat T luajnë rol kyç në fillimin e AR dhe më kryesori është qeliza T ndihmëse CD4. Këto qeliza mund të aktivizojnë makrofagët dhe qeliza të tjera duke përfshirë fibroblastet sinoviale. Makrofagët dhe fibroblastet sinoviale janë ndër prodhuesit kryesorë të citokinave proinflatore TNF-alfa dhe IL-1 (33, 34). Qelizat B janë të rëndësishme në procesin patologjik dhe mund të shërbejnë si qeliza prezantuese të antigjenit. Ato mund të prodhojnë shumë autoantitrupa (FR, anti-CCP) dhe të sekretojnë citokinat.

Membrana sinoviale me aktivitet të shtuar, shëndrohet në ind me panus dhe atakon kërcin dhe kockën, e cila nga ana e vet fillon më vonë të degradohet nga aktivizimi i osteoklasteve. Ndryshimi kryesor midis AR dhe formave të tjera të artriteve inflamatorë si ai psoriatik qëndron në aftësinë e shtuar destruktive të membranës sinoviale të AR si dhe nga autoimuniteti lokal e sistematik (35). Nuk dihet nëse këto dy

proçese janë të lidhura, por përgjigjia autoimmune çon në formimin e komplekseve imune që aktivizojnë proçesin inflamator në një nivel më të lartë. Kjo teori mbështetet nga të dhënat për një prognozë më të keqe në pacientët me AR me faktorin reumatoid pozitiv.

FISPAATOLOGJIA

Dëmtimi mikrovaskular dhe një rritje në numrin e qelizave sipërfaqësore sinoviale duket të jetë dëmtimi i parë në sinovitin reumatoid. Natyra e kësaj ngjarje dëmtuese që shkakton këtë përgjigje është e panjohur. Në vazhdim, kemi një rritje të numrit të qelizave të shtresës sinoviale përgjatë infiltrimeve perivaskulare me qeliza mononukleare. Përpara shfaqjes së simptomave klinike, infiltrimet perivaskulare janë të përbëra kryesisht nga qeliza mieloidë, ndërsa në artritin simptomatik mund të gjenden qelizat T, por numri i tyre nuk korrelohet me simptomat. Me avancimin e proçesit, sinovia bëhet më edematoze dhe futet në kavitetin artikular në trajtë vileshe (36, 37).

Ekzaminimi me mikroskopin e thjeshtë zbulon një pamje kostelacioni që përfshin hiperplazinë dhe hipertrofinë e qelizave sinoviale; ndryshime fokale ose segmentare vaskulare duke përfshirë dëmtimet mikrovaskulare, trombozat dhe neovaskularizimin; edemën; dhe infiltrimet me qeliza mononukleare shpesh të bashkuara në grupe rreth enëve të vogla të gjakut. Qelizat endoteliale të sinovias reumatoide kanë pamjen e venulave endoteliale të organeve limfoide që janë ndryshuar nga veprimi i citokinave për të lehtësuar hyrjen e qelizave në ind. Qelizat endoteliale sinoviale në artritin reumatoid paraqesin sasi të rritura të molekulave të ndryshme të adezionit të përfshira në këtë proçes. Megjithatë kjo pamje patologjike është tipike për AR, ajo mund të haset në një numër artritesh inflamatore kronike. Grupet e qelizave mononukleare kanë formë dhe përmasë të ndryshme. Qeliza kryesore infiltruese është limfociti T, ku qelizat CD4+ dominojnë mbi CD8+. Ato shpesh gjenden pranë makrofagëve HLA-DR+ dhe qelizave dendritike. Qelizat T të memories CD4+ përmbajnë pjesën më të madhe të popullatës së limfociteve T në sinovian reumatoide dhe formojnë grupe qelizash rreth venulave postkapilare (38, 39).

Përveç grumbullimit të qelizave T, sinovia reumatoide është e infiltruar nga një numër qelizash B dhe qelizat plazmatike prodhuese të antittrupave. Në sëmundjen e avancuar, mund të vihen re struktura të ngjashme me qendrat germinale të organeve limfoide sekondare të pranishme në sinovia. Kjo ndodh vetëm në një numër të vogël të pacientëve. Immunoglobulina poliklonale dhe faktori reumatoid prodhohen brenda indit sinovial dhe kjo çon në formimin e komplekseve imune. Antittrupat ndaj elementëve të indit sinovial mund të nxisin inflamacionin. Të dhënat e fundit sugjerojnë që antittrupat ndaj CCP, të cilët prodhohen brenda sinovias, mund të marrin pjesë në sinovitin e artritis reumatoid. Në këtë sinovia gjenden një numër i rritur i qelizave mastoide të aktivizuara. Çlirimi lokal i përmbajtjes së granulave të tyre mund të çojë drejt inflamacionit. Gjithashtu, fibroblastet sinoviale të pranishme shprehin të dhëna për një aktivizim i cili çon në prodhimin e enzimave si kolagenaza dhe katepsina, të cilat janë të afta të shkatërojnë përbërësit e matriksit artikular. Këto fibroblaste që janë të aktivizuara janë të dukshme në shtresën mbuluese dhe në ndarjen midis kockës dhe kërcit (40).

Sinovia në pacientët me AR karakterizohet nga prania e produkteve të sekretuar nga aktivizimi i limfociteve, makrofagëve dhe fibroblasteve. Prodhimi lokal i këtyre

citokinave dhe kemokinave luan një rol të rëndësishëm në shfaqjet patologjike dhe klinike të AR. Në këto molekula efektore përfshihen ato që rrjedhin nga limfocitet T, ato nga qelizat mieloide të aktivizuara dhe ato të sekretuara nga tipe të tjera qelizash në sinovium si p.sh, fibroblastet dhe qelizat endoteliale. Veprimi i kemokinave dhe citokinave duket të marri pjesë në shumë nga cilësitë e sinovias reumatoide si inflamacioni i indit sinovial, inflamacioni i lëngut sinovial, proliferimi sinovial dhe dëmtimi i kërcit dhe kockës (41, 42).

Këto të dhëna sugjerojnë që vazhdimësia e artritis reumatoid është një ngjarje imunologjike, megjithëse stimuli i parë nuk është përkufizuar saktësisht. Një ide është që procesi inflamator në inde drejtohet nga qelizat T CD4+ që janë infiltruar në sinovia. Kjo mbështetet nga (1) mbizotërimi i qelizave T CD4+ në sinovia; (2) rritja e receptorëve të interleukinës 2 solubile, një produkt i qelizave T të aktivizuara, në gjakun dhe lëngun sinovial të pacientëve me artritis reumatoid aktiv; (3) përmirësimi i sëmundjes me anë të heqjes së qelizave T nga drenimi i duktusit toracik, limfagjereza periferike, suprimimit të proliferimit ose funksionit të tyre me anë të medikamentetve si ciklosporina, leflunimidi, ose frenues të aktivizimit të qelizës T. Brenda sinovias reumatoide, qelizat T CD4+ diferencohen më shumë në qeliza efektore T1 ndihmëse që prodhojnë citokina proinflamatore (IFN)- γ dhe më pak në qeliza efektore T2 të afta të prodhojnë citokina anti-inflamatore IL-4. Si rezultat i sekretimit të vazhdueshëm të IFN- γ pa ndikimin rregullator të IL-4, makrofagët aktivizohen për të prodhuar citokinat proinflamatore IL-1 dhe TNF si dhe rrisin shprehjen e molekulave HLA. Kontakti direkt midis qelizave T të aktivizuara dhe qelizave mieloide mund të çojë në prodhimin e citokinave proinflamatore të tjera. Limfocitet T shprehin në sipërfaqe molekula si ligandet CD40 dhe prodhojnë një numër citokinash që nxisin proliferimin e qelizës B dhe diferencimin në qeliza formuese të antittrupave duke nxitur në këtë mënyrë aktivizimin e qelizave B lokale. Si rezultat i formimit të imunoglobulinës dhe faktorit reumatoid, kemi krijimin e komplekseve imune me pasojë aktivizimin e komplementit dhe nxitjen e proceseve inflamatore nëpërmjet prodhimit të anafilatoksinave C3a dhe C5a si dhe të faktorit kemotaktik C5a. Si rezultat antittrupat mund të prodhohen edhe ndaj antigenëve të tjerë të vetët si CCP, të cilët kontribuojnë në patogjenezën e sëmundjes (43, 44).

Mbetet i panjohur nëse aktivizimi i vazhdueshëm i qelizës T përfaqëson një përgjigje ndaj antigenit të jashtëm të vazhdueshëm ose ndaj autoantigenëve të ndryshuar si kolagjeni, imunoglobulina ose CCP. Nga ana tjetër ky aktivizim mund të përfaqësojë një përgjigje të vazhdueshme ndaj qelizave autologe të aktivizuara si në rastin e infeksionit nga virusi Epstein-Barr, ose përgjigje e vazhdueshme ndaj antigenit të huaj ose një superantigeni në indin sinovial (45).

Inflamacioni në artritin reumatoid mund të përfaqësojë stimulimin e vazhdueshëm të qelizave T nga antigenët me origjinë sinoviale të cilët ndërveprojnë me përcaktuesit e paraqitur gjatë fazës së ekspozimit ndaj antigenëve të huaj ose mikroorganizmave infektivë. Rëndësia e rolit të limfociteve B në procesin inflamator kronik është demonstruar me anë të observimeve ku trajtimi me një antitrup monoklonal ndaj markuesve të qelizës B, ka shkaktuar rënie të menjëhershme të limfociteve B, ulje të nivelit të titrimit të FR dhe një përmirësim i pjesshëm i shenjave dhe simptomave të inflamacionit (46, 47).

Bashkë me inflamacionin kronik në indin sinovial zhvillohet edhe një proces inflamator akut në lëngun sinovial. Lëngu sinovial eksudativ përmban më shumë polimorfonukleare sesa qeliza mononukleare. Në eksudacionin e lëngut sinovial marrin pjesë shumë mekanizma. Prodhimi lokal i antittrupave ndaj elementëve indorë dhe komplekset imune mund të aktivizojnë komplementin dhe të prodhojnë anafilatoksinat dhe faktorët kemotaktikë. Prodhimi lokal i kemokinave dhe citokinave me aktivitet kemotaktik bën të mundur tërheqjen e neutrofileve. Gjithashtu shumë nga këta agjentë mund të stimulojnë qelizat endoteliale të venulave postkapilare, për tu bërë më aktive në kapjen e qelizave qarkulluese. Rezultat i kësaj kaskade është migrimi i rritur i PMN në lëngun sinovial. Nga ana tjetër mediatorët vazomotorë si histamina e prodhuar nga qelizat mastocite që infiltrojnë sinovian reumatoide, mund të lehtësojnë eksudacionin e qelizave inflamatore në lëngun sinovial. Efektet vazodilatatore të prostaglandinave E₂ të prodhuara lokalisht, mund të lehtësojnë hyrjen e qelizave inflamatore në vendet e inflamacionit (48, 49).

Pasi hyjnë në lëngun sinovial, PMN mund të gjëllisin komplekset imune duke çuar në prodhimin e metabolitëve oksidues dhe mediatorëve të tjerë inflamatorë. Citokinat dhe kemokinat e prodhuara lokalisht mund të stimulojnë nga ana e tyre PMN. Prodhimi i shtuar i sasive të mëdha të metabolitëve nga ciklo-oksigenaza dhe lipo-oksigenaza nga metabolizmi i acidit arakidonik, nga qelizat në lëngun sinovial dhe indin sinovial përforcon shenjat dhe simptomat e inflamacionit.

Mekanizmat sipas të cilit dëmtohen kocka dhe kërci ende nuk janë sqaruar plotësisht. Megjithatë lëngu sinovial përmban një numër enzimash të afta të degradojnë kërcin, pjesa më e madhe degradimit ndodh në afërsi të sinovias së inflamuar ose panusit që përhapet për të mbuluar kërcin artikular. Ky ind granular i vaskularizuar përbëhet nga fibroblaste proliferuese, enë të vogla gjaku dhe një numër qelizash mononukleare dhe prodhon një sasi të madhe enzimash degraduese duke përfshirë kolagjenazën dhe stromelizinën që mund të lehtësojnë procesin e dëmtimit indor. Citokinat IL-1 dhe TNF luajnë rol të rëndësishëm duke stimuluar qelizat e panusit për të prodhuar kolagjenazën dhe proteaza të tjera neutrale. Këto dy citokina të ngjashme mund të aktivizojnë në vend kondrocitet duke stimuluar ato për të prodhuar enzimat proteolitike që mund të degradojnë kërcin lokalisht dhe të frenojnë sintezën e molekulave të reja të matricës. Gjithashtu këto dy citokina, bashkë me IL-6 mund të kontribuojnë në demineralizimin lokalisht të kockës duke marrë pjesë në aktivizimin e osteoklasteve që grumbullohen në vendin e rezorbimit lokal kockor. Prostaglandina E₂ e prodhuar nga fibroblastet dhe makrofagët mund të marrë pjesë në demineralizimin kockor. Faza e fundit e skemës së erozionit kockor përfshin aktivizimin e osteoklasteve që janë të pranishëm në numër të madh në këto vende (50, 51).

Manifestimet sistemike të AR mund të shprehen përmes çlirimit të molekulave inflamatore efektore nga sinovia. Këtu përfshihen IL-1, TNF dhe IL-6 të cilat janë përgjegjëse për simptoma si diskomforti, lodhja dhe nivelet e larta serike të treguesve të fazës akute të inflamacionit. Rëndësia e TNF në prodhimin e këtyre manifestimeve duket në përmirësimin e menjëhershëm të simptomave pas administrimit të një antitrupi monoklonal ndaj TNF. Kjo shoqërohet me një zvogëlim në prodhimin e citokinave të tjera proinflamatore si IL-1 dhe IL-6. Komplekset imune të prodhuara brenda në sinovia kalojnë në qarkullim dhe janë përgjegjëse për elementë të tjerë të sëmundjes si vaskuliti sistematik.

Mekanizmi patolgjik i AR zhvillohet gjatë ecurisë kronike të sëmundjes. Ngjarja më e hershme ose e para duket të jetë një përgjigje inflamatore jospesifike e filluar nga një stimulim i panjohur dhe karakterizohet nga grumbullimi i makrofagëve dhe qelizave të tjera mononukleare brenda shtresës intime të sinovias. Aktiviteti i këtyre qelizave demonstron me anë të rritjes së shfaqjes së citokinave prej makrofagëve si TNF, IL-1B dhe IL-6. Më pas ndodh aktivizimi dhe diferencimi i qelizave të memories T CD4+, si përgjigje ndaj shfaqjes së peptideve antigjenike nga një numër qelizash prezantuese të antigjenit në indin sinovial. Qelizat T të memories të aktivizuara janë të afta të prodhojnë citokina si TNF-gama, e cila përforcon dhe vazhdon inflamacionin. Prania e qelizave T aktive që shprehin ligandin CD40 mund të nxisë stimulimin e qelizave B poliklonale dhe diferencimin e qelizave B të memories dhe të qelizave plazmatike që prodhojnë autoantitropa lokalisht (52, 53).

Kaskada e citokinave të prodhuara në sinovia aktivizon një numër qelizash në sinovia, kockë dhe kërc për të prodhuar molekulat efektore që mund të shkaktojnë dëmtimin indor, karakteristikë kjo e inflamacionit kronik. Është e rëndësishme të theksohet që nuk ka një rrugë të përgjithshme për të përcaktuar progresin nga një stad i inflamacionit te tjetri. Karakteristika të rëndësishme të këtij modeli përfshijnë: 1- ngjarjet madhore patologjike ndryshojnë në kohë në sëmundjen kronike; 2- koha e nevojshme për të avancuar nga një stad te tjetri mund të ndryshojë në pacientë të ndryshëm dhe ngjarjet që mund të jenë stabilizuar, mund të zhvillohen njëkohësisht; 3- ngjarjet madhore patogjenike që zhvillohen në një pacient të caktuar mund të ndryshojnë në kohë të ndryshme; 4- procesi është kronik dhe përsëritës, me ngjarje të mëvonshme që stimulojnë amplifikimin progresiv të inflamacionit; 5- pas gjenerimit të qelizave T të memories dhe qelizave B, terapia anti-inflamatore dhe anti-citokinë mund të jetë e aftë të suprimojë manifestimet e sëmundjes por jo të parandalojë përsëritjen e aktivitetit të sëmundjes pas ndërprerjes së terapisë (54, 55).

AUTOIMUNITETI

- Të dhënat për imunitetin mund të jenë të pranishme në AR shumë vite më përpara se të shfaqen simptomat e artritis klinike.
- Autoantitrupe si faktori reumatoid (FR) dhe antitrupe anti-citrulinikë shoqërojnë sëmundjen e AR.
- Autoantitrupe të pranishme në AR njohin antigjenët artikulare të tillë si tipi I II i kolagenit ose antigjenët sistematikë si glukozë fosfat izomeraza.
- Potenciali i autoantitropave mund të kontribuojë në inflamacionin sinovial përmes shumë mekanizmave duke përfshirë aktivizimin lokal të komplementit.

Identifikimi dhe emërtimi i FR si një autoantitrop që lidhet me pjesën FC të IgG, ishte e dhëna e parë direkte që autoimuniteti mund të luajë rol në AR. Për shumë vite komplekset imune që përfshijnë FR dhe imunoglobulinat e tjera, mendohet që ishin përgjegjësit e vetëm për AR. Sot prania e FR dhe e pasojave të tyre patogjenike supozohet të jenë akoma karakteristika kryesore e AR. Studimet longitudinale tregojnë që prodhimi FR paraprin vendosjen e AR me shumë vite (56, 57). Megjithatë disa pacientë janë fillimisht seronegativë për AR dhe më pas shëndrohen në seropozitivë, kjo ndodh zakonisht gjatë vitit të parë të aktivitetit të sëmundjes.

Roli i FR në patogjenezën e AR është sugjeruar nga të dhënat e marra. Pacientët me teste pozitive për FR në gjak, kanë një klinikë të sëmundjes më të acruar dhe më

shumë komplikacione sesa të sëmurët seronegativë. FR është një gjendje të lidhë dhe të aktivizojë komplementit përmes rrugës klasike dhe ka një të dhënë të qartë për prodhimin dhe konsumin lokal të komplementit në artikulacionet reumatizmale. Në indin sinovial reumatoid prodhohen sasi të mëdha të FR IgG dhe formohen komplekset imune. Në eksperimentet e realizuara në pacientët me AR, është vënë re një shpërthim i përgjigjes inflamatore kur FR prej pacientëve injektohet në artikulacion dhe nuk ndodh kur injektohet një IgG normale (58).

Autoimuniteti ndaj peptideve citrulinike

Antitruapat anticitrulinikë janë raportuar në serum in e 80 deri në 90% të pacientëve me AR (59, 60). Në disa studime, ata janë më specifike për AR sesa faktori reumatoid, me një specificiteti 90%. Ashtu si FR, antitruapat anti-CCP mund të shfaqen shumë kohë më përpara shfaqjes së shenjave të artritis klinike dhe mund të jenë një tregues specifik për hiper-reaktivitetin imun dhe informacionin subklinik. Antitruapat anti-CCP mund të prodhohen edhe nga qelizat B në indin sinovial dhe mund të dallohen në lëngun sinovial. Këta antitruapa janë parashikues për një sëmundje agresive e karakterizuar nga destruksioni kockor dhe kërcor. Disa të dhëna sugjerojnë që shoqërimi me HLA-DR për AR është për shkak të shoqërimit midis epitopit të dyshuar dhe prodhimit të antitruapave anti-CCP.

Antitruapat anti-CCP mund të kenë kapacitet patogjen. Megjithatë antitruapat anti-CCP kanë efekt minimal kur injektohen direkt në minj, ata shtojnë fuqinë artritogjenike të antitruapave anti-kolagjeni tipi II në modelet e artritis të nxitur nga kolagjeni (61, 62). Antitruapat nuk janë vetëm tregues të sëmundjes por mund të marrin pjesë procesin e sëmundjes. Procesi i citrulinimit mund të rrisë përgjigjen e qelizës T ndaj antigenëve artritogjenikë.

3 – ANAMNEZA

- Marrja e një anamneze të detajuar është e rëndësishme për vendosjen e një diagnoze korrekte për pacientët me sëmundje muskuloskeletale.
- Simptomat kryesore të sëmundjeve muskuloskeletale janë dhimbja, ngurtësimi mëngjesor, edema, kufizimi i lëvizjeve, dobësia dhe lodhja.
- Njohja e anatomisë, planeve të lëvizjeve dhe veçanërisht konfigurimi i shtresës sinoviale është e rëndësishme për diagnostikimin e saktë.
- Është e rëndësishme të regjistrohen të dhënat sasiore e cilësore të ekzaminimit artikular për të monitoruar aktivitetin e sëmundjes në pacientët me artriti reumatoid.

Artriti reumatoid (AR) është një sëmundje inflamatore sistemike kronike me shkak të panjohur. Karakteristikë kryesore e kësaj sëmundje është poliartriti simetrik i vazhdueshëm (sinoviti) që prek më shumë artikulacionet e duarve dhe këmbëve. Secili artikulacion që kufizohet me një membranë sinoviale mund të preket në këtë sëmundje. Sëmundja ka ecuri me acarime dhe remisione, por AR kronik shpesh çon në dëmtime artikulare progresive, deformime dhe paaftësi. Manifestimet ekstra-artikulare në organe të ndryshme mund të jenë të shprehura.

Pacientët me AR mund të raportojnë vështirësi në realizimin e aktiviteteve ditore (veshje, ulje, ecje, higjienën personale etj). Ata referojnë për simptoma të përgjithshme si lodhje, ngurtësim mëngjesor, rënie në peshë dhe temperaturë subfebrile. Artriti reumatoid në shumë pacientë ka një fillim të fshehtë. Sëmundja mund të fillojë me simptoma sistematike si temperaturë, diskomfort, artralgjia dhe dobësi trupore, përpara shfaqjes së inflamacionit në artikulacione dhe edemës. Një pjesë e vogël e pacientëve me këtë sëmundje (rreth 10%) kanë fillim të menjëhershëm me një sinovit akut dhe manifestime ekstra-artikulare (63, 64).

Një përshkrim i detajuar i simptomave muskulo-skeletale është i rëndësishëm, pasi jep shumë të dhëna të nevojshme për vendosjen e diagnozës. Qëllimi i pyetjeve është të kuptohet saktë se çfarë nënkupton pacienti kur përshkruan simptomat. Gjatë marrjes së anamnezës së të sëmurit, mjeku duhet të kontrollojë për detaje që kanë lidhje me pasojat dhe ashpërsinë e simptomave, tipin e progresioni, acarimit ose remisioinit të tyre. Efektet e sëmundjeve shoqëruese dhe faktorëve të tjerë të jetës duhet të evidentohen (65, 66).

Efektet e terapisë aktuale ose të kaluar gjatë dekursit të sëmundjes janë të rëndësishme. Është e rëndësishme të vlerësohet komplanca; edhe një terapi ideale do të dështojë nëse pacienti nuk përshtatet me tipin e programit terapeutik të përcaktuar. Prandaj komunikimi me pacientin është i rëndësishëm në lidhje me efektin e parashikuar dhe në kohën e këtij efekti, kur një ilaç i ri është futur në përdorim. Shpesh pacientët e përshkruajnë një preparat si jo të efektshëm, nëse nuk kanë patur një terapi të përshtatshme. Kjo është e vërtetë kur kërkohet të testohet efikasiteti i preparateve me veprim të ngadaltë (65).

Dhimbja

Dhimbja është ankesa që paraqesin shumica e pacientëve me sëmundje muskulo-skeletale tek reumatologu. Dhimbja është një ndjenjë komplekse, subjektive që është e vështirë të përcaktohet, të shpjegohet apo të matet. Reagimi i pacientit ndaj dhimbjes ndikohet nga gjendja emocionale dhe përvojat e mëparshme.

Është e rëndësishme që dhimbja të lokalizohet në nivel anatomik. Ekzaminuesi duhet të kuptojë lokalizimin e dhimbjes nga ana e pacientit, pasi pacienti përdor terma në një mënyrë jo anatomike. P.sh, pacienti mund të ankojë për një dhimbje në artikulacionin kokso – femoral, ndërkohë që e përshkruan dhimbjen në gluteus ose kofshë. Për të qartësuar këtë, shpesh është e nevojshme ti kërkohet pacientit të vendosi gishtin në vendin e dhimbjes. Nëse dhimbja është në një artikulacion, ka shumë mundësi të jemi përpara një çrregullimi articular. Dhimbja midis artikulacioneve mund të sugjerojë për sëmundje të kockave ose muskujve, ose të jetë një dhimbje referuese. Dhimbja në zonat bursale, në planet fasciale, ose gjatë tendineve, ligamenteve ose shpërndarjes së nervave, sugjeron një sëmundje të këtyre strukturave. Dhimbja që vjen nga strukturat e thella shpesh është më pak e fokusuar sesa dhimbja që vjen nga indet sipërfaqësore. Dhimbja në artikulacionet e vogla të duarve ose të këmbëve, tenton të lokalizohet më saktë sesa dhimbja në artikulacionet e mëdha dhe proksimale siç janë shpatulla, kokso – femorali dhe shpina. Kur dhimbja është difuze, e ndryshueshme, mezi përshkruhet ose e palidhur me strukturat anatomike, mund të dyshohet për fibromialgjia, probleme malinje ose psikologjike (67,68).

Karakteri i dhimbjes është i vlefshëm në kuptimin e sëmundjes. P.sh, “dhimbje” në një artikulation sugjeron për një çrregullim artritik, ndërsa “djegie” në një ekstremitet mund të tregojë për një neuropati. Është e rëndësishme të merret informacion për ashpërsinë e dhimbjes. Shumë mjekë pyesin pacientët të përshkruajnë dhimbjen sipas një shkalle numerike nga 1 në 10. Përshkrimi i dhimbjes si “e patolerueshme” ose “torturuese” në një pacient i cili është në gjendje të realizojë aktivitetet normale ditore, jep informacion që faktorët emocionalë luajnë një rol në amplifikimin e simptomave (67). Është e rëndësishme të përcaktohet nëse dhimbja është prezente në qetësi. Dhimbja artikulare prezente në qetësi dhe gjatë lëvizjes, tregon për një proces inflamator, ndërsa dhimbja gjatë aktivitetit mund të tregojë një çrregullim mekanik si në artritin degjenerativ.

Ngurtësimi mëngjesor

Ngurtësimi ka kuptime të ndryshme për pacientë të ndryshëm. Disa e barazojnë atë me dhimbjen ose lodhjen; të tjerë e lidhin me dobësinë, vuajtjen ose kufizimin e lëvizjeve. Shumë mjekë reumatologë e përkufizojnë ngurtësimin si një diskomfort të perceptuar nga pacienti në perpjekje për të lëvizur artikulationet pas një periudhe qetësie. Kur është prezent, ngurtësimi ose “ngrirja”, zakonisht ndodh pas disa orë mosaktiviteti ose qetësie. Ngurtësimi mesatar mund të kalojë brenda pak minutash. Kur është i avancuar si në artritin reumatoid ose polimiagjia reumatika, ngurtësimi mund të zgjasë për shumë orë (69).

Ngurtësimi mëngjesor mund të jetë një simptomë prodromale e artritis reumatoid dhe është një nga kriteret e Kolegjit Amerikan të Reumatologjisë për diagnozën e artritis reumatoid. Ngurtësimi mëngjesor që shoqëron sëmundjet artikulare jo-inflamatore ka një kohëzgjatje të shkurtër (më pak sesa 30 minuta) dhe është më i lehtë sesa ngurtësimi në sëmundjet artikulare inflamatorë. Në sëmundjen artikulare mekanike ose degjenerative, shkalla e ngurtësimit lidhet me shkallën e mbipërdorimit të artikulationit të dëmtuar dhe reagon brenda pak ditësh ndaj kufizimit të përdorimit të artikulationit të prekur. Megjithatë mungesa e ngurtësimit nuk përjashton mundësinë e një sëmundje sistematike inflamatorë si artriti reumatoid, mungesa e tij është e pazakontë. Ngurtësimi mund të jetë edhe me origjinë nga sëmundjet neurologjike si morbus Parkinson, megjithatë komponenti i nxehjes nga aktiviteti zakonisht mungon (69).

Kufizimi i lëvizjes

Pacientët me sëmundje reumatizmale shpesh ankojnë për kufizim të lëvizjeve. Kjo ankesë duhet diferencuar nga ngurtësimi mëngjesor; ngurtësimi zakonisht është kalimtar, ndërsa kufizimi i vërtetë në lëvizje është i vazhdueshëm dhe nuk ndryshon. Përcaktimi i shkallës së paaftësisë që vjen si rezultat i mungesës së lëvizjeve ka rëndësinë e vet të përcaktimit. Kohëzgjatja e kufizimit të lëvizjeve është e rëndësishme në përcaktimin e mundësisë që pas ndërhyrjeve medikamentoze ose fizioterapeutike, të rivendoset lëvizja normale artikulare. Gjithashtu duhet përcaktuar nëse kufizimi i lëvizjeve në artikulation është prezent në lëvizjet aktive apo pasive. Pacientët shpesh nuk janë në gjendje të diferencojnë, por kjo mund të realizohet nga mjeku gjatë ekzaminimit fizik. Është e vlefshme të dihet nëse kufizimi i lëvizjeve ka filluar menjëherë, e cila sugjeron për një problem me natyrë mekanike si p.sh, rupturë tendini, ose ka filluar ngadalë, e cila është më e zakonshme në sëmundjet artikulare me natyrë inflamatorë (65).

Edema

Edema artikulare është një e dhënë e rëndësishme në pacientët me sëmundje reumatizmale. Prania e edemës së vërtetë artikulare (artriti i vërtetë) ndihmon në drejtim të diagnozës diferenciale në një pacient që ka ankesa artralgie. Mjeku duhet të përcaktojë kur dhe si ka ndodhur edema. Shpesh është e vështirë për pacientin të njohë edemën dhe disa herë pacienti përshkruan ndjenjën e edemës kur nuk ka efuzion të artikulacionit. Përshkrimi i lokalizimit të saktë të edemës ndihmon në përcaktimin dhe kuptimin nëse edema është në një zonë të veçantë anatomike si p.sh, artikulacion i veçantë, bursa ose zona të tjera specifike ekstra-artikulare. Një person obez mund të interpretojë grumbullimet normale të indit adipoz në artikulacionin cubiti, të gjurit dhe talo-krural si edema (70).

Është e rëndësishme të merret informacion rreth vendosjes dhe persistencës së edemës dhe faktorëve që ndikojnë në të. Diskomforti gjatë përdorimit të një zone edematoze mund të tregojë për sinovitis ose bursitis, për shkak të tensionit në këto inde gjatë lëvizjes në një artikulacion. Megjithatë, kur indet e inflamuara nuk tensionohen gjatë lëvizjes artikulare, dhimbja është minimale; p.sh, lëvizja e gjurit është zakonisht pa dhimbje në rastet e bursitit prepatelar. Edema në një zonë të përcaktuar e të kufizuar si një sacus sinovial ose bursa është më e dhimbshme kur ajo krijohet menjëherë sesa kur krijohet ngadalë (70).

Dobësia

Shumë pacientë ankohen për dobësi, prandaj është e nevojshme të përcaktohet saktë se çfarë nënkuptojnë pacientët me këtë ankesë. Shpesh pacientët përdorin termin “dobësi” për të treguar lodhjen. Kur është prezente, humbja e fuqisë motore ose forcës muskulare është e mundur të demonstrohet gjatë ekzaminimit fizik. Gjatë ekzaminimit është e rëndësishme të përcaktohet nëse kemi dobësi të vërtetë, në të cilën pacienti fillon punën ose aktivitetin me forcë të mirë dhe pastaj vjen dobësia. Shpërndarja dhe zgjatja e dobësisë janë të rëndësishme. Në çrregullimet muskulo-skeletale, dobësia zakonisht është e vazhdueshme. Fillimi i aktivitetit me forcë normale dhe më pas vjen dobësia, mund të jetë tregues për çrregullimet neuromuskulare si p.sh, miastenia gravis. Dobësia muskulare nga miopati të inflamatorë zakonisht ndodh me një shpërndarje proksimale (shpatullat dhe kokso-femoralët sesa duart dhe këmbët). Prekja sinjifikante distale sugjeron për probleme të tjera si p.sh, inclusion body miozitis ose një çrregullim neurologjik (69).

Lodhja

Lodhja është një ankesë e zakonshme e pacientëve me sëmundje muskulo-skeletale. Lodhja mund të përkufizohet si një tendencë drejt pushimit në krevat edhe kur dhimbja e dobësia nuk janë faktorët kufizues të lëvizjeve. Lodhja është fenomen normal pas disa shkallësh aktiviteti por ajo kalon pas pushimit. Në sëmundjet reumatizmale, lodhja mund të jetë ankesa kryesore edhe kur pacienti nuk merret me aktivitet. Zakonisht, kur sëmundja reumatizmale sistematike përmirësohet, edhe lodhja ka tendencën të zbutet. Diskomforti ndodh shpesh me lodhjen por nuk është sinonim i saj. Ai është një ndjenjë e papërcaktuar e mungesës së shëndetit të mirë që ndodh shpesh në fillim të sëmundjes. Lodhja dhe diskomforti mund të hasen në mungesë të sëmundjeve organike të identifikuar, por mund të ndikojnë edhe ankthi, tensioni, stresi dhe faktorët emocionalë (71).

Pacientët me artritis inflamator mund të përdorin termat “lodhje” dhe “dobësi” në vend të njeri-tjetrit dhe shpesh ngatërrojnë edhe ngurtësimin mëngjesor. Diferencimi i lodhjes nga dobësia mund të lehtësohet duke kujtuar që ngurtësimi është diskomfort gjatë lëvizjes dhe dobësia është pamundësi për të lëvizur normalisht, sidomos kundër forcave rezistente. Lodhja është tendenca drejt pushimit si pasojë e ndjenjës së tejloshjes dhe jo si pasojë e dobësisë muskulare ose dhimbjes (71).

Shenjat fizike të rëndësishme të artritis

Qëllimi kryesor i ekzaminimit të artikulacioneve është të dallohen çrregullimet në strukturë dhe funksion (36). Shenjat e zakonshme të sëmundjes artikulare janë edema, ndjeshmëria e rritur, kufizimi i lëvizjes, krepitacionet, deformimi dhe paqëndrueshmëria.

Edema

Edema rreth një artikulacioni mund të shkaktohet nga efuzioni intra-artikular; trashja sinoviale; inflamacioni i indit të butë periartikular si bursiti ose tendiniti; zgjerimi kockor; ose shtresat dhjamore ekstra-artikulare. Njohja e mirë e konfigurimit anatomik të membranës sinoviale në artikulacione të ndryshme, ndihmon në diferencimin e edemave të indit të butë nga sinovitis (efuzioni i vërtetë artikular ose trashja sinoviale) nga edema e indeve peri-artikulare. Një efuzion artikular shpesh dallohet gjatë observimit të artikulacionit. Është me vlerë të bëhet krahasimi i artikulacioneve në të dyja anët për praninë e simetrisë ose jo. Prania e lëngut të palpueshëm në një artikulacion në mungesë të një traume afër kohës së ekzaminimit zakonisht është shenjë e sinovitit (70).

Membrana sinoviale normale është tepër e hollë për tu palpuar, ndërsa membrana sinoviale e trashur në artritet inflamator kronike si artriti reumatoid ka konsistencë të plotë. Në disa artikulacione si të gjurit, shtrirja e kavitetit sinovial mund të përcaktohet në ekzaminimin fizik duke komprimuar lëngun në njërën ekstremitet kufizues të kavitetit sinovial. Në këtë mënyrë buza e fryrjes së krijuar mund të palpohet më lehtë. Kur buza e palpuar është brenda kufijve anatomikë të membranës sinoviale dhe zhduket me heqjen e komprimimit, tendosja zakonisht përfaqëson efuzionin sinovial; nëse ai persiston, është shenjë e membranës sinoviale të trashur. Megjithatë një diferencim i saktë midis trashjes së membranës sinoviale dhe efuzionit nuk është gjithmonë i mundshëm në ekzaminimin fizik. Rastësisht mund të palpohen trupa të lirë intrasinovial ose plika (70).

Mbindjeshmëria

Mbindjeshmëria është një ndjenjë e pazakontë në prekje ose presion. Lokalizimi i mbindjeshmërisë në palpacion mund të ndihmojë të përcaktojë nëse procesi patologjik është intra-artikular ose në strukturat periartikulare si në indin dhjamor, kapjen e tendinit, ligamente, bursa, muskul ose në lëkurë. Palpacioni i strukturave jo të përfshira ndihmon në vlerësimin e sinjifikancës së mbindjeshmërisë. P.sh, gjetja e një pike të vetme të ndjeshme në një person që ka shumë pika të tjera të ndjeshme nuk jep një ndihmë të madhe, krahasuar me gjetjen e kësaj pike në një pacient asimptomatik (69).

Kufizimi i lëvizjes

Meqënëse kufizimi i lëvizjes është një simptomë e zakonshme e sëmundjes artikulare, është e rëndësishme të njihet tipi normal dhe amplituda e lëvizjeve të secilit artikulation. Krahassimi i një artikulationi normal të ekstremitetit të kundërt ndihmon në vlerësimin e variacioneve individuale. Kufizimi i lëvizjeve artikulare mund të jetë rezultat i kufizimit të vetë artikulationit ose një gjendje patologjike në strukturat periartikulare. Në pacientët me sëmundje të artikulationeve, amplituda e lëvizjeve pasive shpesh është më e madhe sesa lëvizja aktive; kjo mund të vijë si rezultat i dhimbjes, dobësisë ose gjendjes aktuale të strukturave artikulare ose periartikulare. Është e rëndësishme që pacienti të jetë i relaksuar gjatë ekzaminimit, pasi rritja e tensionit muskular mund të çojë në zvogëlim subjektiv të amplitudës së lëvizjeve. Lëvizjet artikulare pasive stresuese në ekstrem të fleksionit dhe ekstensionit janë shpesh të vlefshme në vlerësimin e mbindjeshmërisë artikulare (69).

Krepitacionet

Krepitacionet janë ndjenjë kërcitje ose trokitje e palpueshme ose e dëgjueshme që krijohet gjatë lëvizjes. Ato mund të shoqërohen ose jo me dhimbje. Krepitacionet ndodhin kur sipërfaqet artikulare ose ekstra-artikulare të ashpra, fërkohen bashkë në lëvizjen aktive ose nga kompresioni manual. Krepitacionet e imta janë shpesh të palpueshme mbi artikulationet e prekura nga artriti inflamator kronik dhe zakonisht tregojnë për sipërfaqe kërcore të ashpra si rezultat i erozionit ose pranisë së indit granulomatoz. Krepitacionet e trasha janë në sajë të çrregullimit të sipërfaqeve kërcore, që mund të jenë shkaktuar nga artriti inflamator ose jo-inflamator. Krepitacionet kockë – kockë prodhojnë një zhurmë me frekuencë më të lartë dhe të palpueshme. Krepitacionet brenda artikulationit duhet të diferencohen nga tingujt kërcitës të shkaktuar nga fërkimi i ligamenteve ose tendineve mbi sipërfaqen kockore gjatë lëvizjes, të cilat janë më pak të rëndësishme për diagnozën e sëmundjes artikulare dhe mund të dëgjohen edhe mbi artikulationet normale (71). Në sëmundjen e sklerodermisë, mund të dëgjohet ose palpohej një krepitacion i qartë, i trashë, kërcitës i lëkurës sidomos mbi këllëfet e tendineve.

Deformimet

Deformimi është keqrenditja e artikulationeve dhe mund të manifestohet si një zgjerim kockor, subluksacion artikular, kontraktura ose ankiloza në pozicione jo anatomike. Artikulationet e deformuara nuk funksionojnë normalisht, shpesh kufizojnë aktivitetet dhe mund të shoqërohen me dhimbje sidomos kur tejpërdoren.

Paqëndrueshmëria

Paqëndrueshmëria artikulare është e pranishme kur artikulationi ka një lëvizje më të madhe sesa norma në secilin plan. Subluksacioni i referohet zhvendosjes së pjesshme në një artikulation të sipërfaqeve artikulare por ka akoma kontakt të të dy sipërfaqeve. Paqëndrueshmëria përcaktohet më mirë duke kapur artikulationin midis duarve të ekzaminuesit dhe duke tërhequr kockat pranë në drejtimin në të cilin artikulationi normal nuk lëviz. Pacienti duhet të jetë i relaksuar gjatë ekzaminimit, pasi tensioni muskular mund të shërbejë si stabilizues i artikulationit. P.sh, një gju me një deficiet ligamentoz mund të duket i stabilizuar nëse pacienti kontraktin muskulin quadriceps gjatë vlerësimit nga ana e mjekut (69).

PARAQITJA KLINIKE E AR

Shfaqja e fshehtë

Artriti reumatoid ka një shfaqje të fshehtë, të ngadaltë për javë deri në muaj në 55% deri në 65% të rasteve (72, 73). Simptomat e para mund të jenë sistemike ose artikulare. Në disa individë lodhja, diskomforti, duart edematoze dhe dhimbja muskulo-skeletale difuze mund të jenë ankesat e para jo specifike dhe më vonë preken artikulacionet. Shpesh pacientët mund të identifikojnë një artikulacion që është prekur i pari dhe më vonë pasuar nga të tjerët. Prezantimi fillestar asimetrik (ndërsa prekja simetrike ndodh më vonë) është i zakonshëm. Shkaku i prekjes simetrike të artikulacioneve krahasuar me format e tjera të artritis si p.sh, spondiloartropatitë seronegative, është i panjohur.

Ngurtësimi mëngjesor është shenjë kryesore e artritis inflamator që mund të shfaqet përpara dhimbjes dhe mund të lidhet me grumbullimin e lëngut edematoz brenda indeve të inflamuar gjatë gjumit. Ngurtësimi mëngjesor largohet ndërsa edema dhe produktet e tjera të inflamacionit thithen nga enët limfatike dhe venulat dhe kthehen në qarkullim nga lëvizja që shoqëron përdorimin e muskujve dhe artikulacioneve. Për të qënë specifik për inflamacionin artikular, ngurtësimi mëngjesor duhet të jetë prezent për 30 deri në 45 minuta përpara se të largohet.

Rrallë ndodh që simptomat të largohen plotësisht nga një grup artikulacionesh përpara se të shfaqen në një grup tjetër. Kjo cilësi e artritis e veçon AR nga ethja reumatizmale ose reumatizma palindromike të cilat kanë karakter migrator të artritis. Ndryshim i hershëm në AR është zhvillimi i atrofisë muskulare rreth artikulacioneve të prekura. Mund të jetë i pranishëm subfebriliteti. Depresioni dhe ankthi jo specifik rëndojnë simptomat. Rënia në peshë është e zakonshme dhe reflekton efektet katabolike të citokinave dhe një anoreksi shoqëruese (74).

Shfaqja akute ose e ndërmjetme

Afërsisht 8% deri në 15% e pacientëve kanë shfaqje akute të simptomave që arrijnë pikun për pak ditë. Rrallë një pacient mund të tregojë saktë shfaqjen e simptomave në një kohë të caktuar ose për një aktivitet të caktuar. Simptomat shtohen me shfaqjen e dhimbjeve në artikulacione të tjera me prekje simetrike. Diagnostikimi i AR me shfaqje akute është i vështirë të bëhet dhe duhet përjashtuar sepsisi ose vaskuliti. Ethja që sugjeron një proces infektiv mund të jetë shenjë dominuese. Tipi i shfaqjes së ndërmjetme në të cilën simptomat zhvillohen për ditë ose javë, ndodh në 15% deri në 20% të pacientëve. Ankesat sistemike janë më të dukshme sesa në tipin e fshehtë (74).

Prekja artikulare

Artikulacionet që preken zakonisht më tepër dhe të parët në AR janë artikulacionet metakarpofalangeale (MKP), interfalangeale proksimale (IFP), metatarsfalangeale dhe kyçi i dorës (75). Artikulacionet e mëdha preken më vonë pas atyre të vogla. Sinoviti i artikulacioneve të mëdha ka mundësi të mbetet asimptomatik për një kohë të gjatë, krahasuar me artikulacionet e vogla. Një studim anatomik lidhi sipërfaqen në cm², të membranës sinoviale me atë të kërcit hialin në secilin artikulacion. Artikulacionet me raportin më të madh të sinovias ndaj kërcit artikular, korrelojnë pozitivisht me artikulacionet më të prekura nga sëmundja (76).

SINOVITI I HERSHËM: CILI PACIENT ZHVILLON AR?

Dallimi i AR të hershëm nga artropatitë e tjera inflamatore është i rëndësishëm. Në fazat e hershme, AR mund të fokusohet në disa artikulacione dhe nuk ka prekjen tipike simetrike. Cilët janë pikat diagnostike që mund të përdoren për të përcaktuar se kush do avancojë drejt AR klasik dhe kush do zhvillojë një artrit inflamator alternativ si spondiloartropatitë seronegative ose do të ketë remision spontan? Trajtimi i sëmundjes ka rëndësinë e vet pasi një terapi agresive që në fillim mund të kufizojë ose të parandalojë dëmtimin artikular dhe të japë remisione të gjata. Meqënëse 30 deri në 40% e pacientëve me sinovit inflamator të hershëm bëjnë remision spontan, identifikimi i duhur i pacientëve me AR është thelbësor për të evituar mostrajtimin ose mbitrajtimin.

Disa nga këto pyetje u trajtuan nga Leiden Early Arthritis Clinic, në të cilën u vlerësuan pacientët me simptoma më pak se 2 vjet (shumica e pacientëve kishin simptoma < 6 muaj). Në këtë kohort, vetëm 20% e pacientëve plotësonin kriteret për AR kur u vlerësuan nga reumatologu (77, 78). Një e treta e pacientëve nuk i plotësonin kriteret dhe u emërtuan si “artriti i padiferencuar. Kur ky grup pacientësh u ndoq për 1 vit, 27% e tyre zhvilluan AR dhe 40% mbeten të padiferencuar. Cilësitë klinike që hasen më shpesh në pacientët me AR përfshijnë një numër më të madh të artikulacioneve të prekura (mbi shtatë artikulacione), ngurtësimin mëngjesor (90 minuta krahasuar me 60) dhe prania e autoantitropave. Këto cilësi janë të pamjaftueshme në mënyrë individuale për të lejuar diagnozën e hershme të AR, megjithëse është propozuar një sistem shkallëzimi. Antitropat anti-CCP janë të shoqëruar shumë me zhvillimin e artritit jo të diferencuar në AR dhe progresionin e sëmundjes erozive (79).

Efektet e moshës në shfaqjen e sëmundjes

Individët me moshë më të madhe se 65 vjeç që kanë AR, shpesh paraqiten me ngurtësim, dhimbje në artikulacione dhe edema të duarve, kyçit të dorës dhe parakrahët. Një tip shfaqjeje që imiton polimialgjian reumatika mund të ndodhë në moshat e vjetra. Individët me shfaqje të sëmundjes mbi 60 vjeç e sipër kanë pak gjasa të kenë nodule subkutane ose FR pozitiv që në fillim të sëmundjes, përveç prevalencës së lartë të FR në popullatën e përgjithshme në këtë moshë. Zakonisht individët e vjetër në moshë që zhvillojnë AR tentojnë të kenë një ecuri më beninje sesa pacientët e rinj në moshë; ka një frekuencë më të ulët për FR por ka një lidhje të fortë me HLA-DR4. Shfaqja është e ngadaltë por ngurtësimi mëngjesor shpesh jep pa- aftësi.

Në një studim në 186 pacientë me AR me kohëzgjatje më pak se 15 muaj, pacientët e vjetër në moshë kishin pikë më të larta në ngushtimin e hapësirës artikulare dhe praninë e osteofiteve në fillim të studimit krahasuar me pacientët më të rinj sesa 55 vjeç. Nuk ka të dhëna që pacientët e vjetër të kishin progresion më të shpejtë të dëmtimeve, duke sugjeruar që osteoartriti ishte përgjegjës për një pjesë të konsiderueshme të dëmtimeve të zbuluara në fillim të shfaqjes së sëmundjes (80, 81).

EKZAMINIMI OBJEKTIV

Artikulacionet e prekura kanë inflamacion të shprehur me edemë, ndjeshmëri të rritur, nxehtësi lokale dhe kufizim të amplitudës së lëvizjeve. Herët mund të vihet re atrofi e muskujve interoseus tek duart. Dëmtimi i artikulacioneve dhe tendineve mund

të çojë në deformime të tilla si deviacioni ulnar, deformimet boutonniere dhe si qafa e mjellmës, gishtat si çekan dhe në fund ankiloza artikulare.

Manifestime të tjera të zakonshme muskulo-skeletale janë tendosinovitet (inflamacion i tendinit dhe këllëfit të tij), rupturë e tendinit si rezultat i prekjes së tendinit dhe ligamentit, me interesim më të madh të tendinit ekstensor digiti i katërt dhe i pestë; osteoporoza periartikulare nga inflamacioni i lokalizuar; osteoporoza e gjeneralizuar në sajë të inflamacionit kronik sistemik, imobilizimit në shtrat dhe terapisë me kortikosteroidë; dhe sindromi i tunelit karpal. Shumë pacientë me AR kanë atrofi muskulare nga mospërdorimi si rezultat i inflamacionit artikular (71, 82).

Gishtat

Deformimi boutonniere paraqet një fleksion të parrikthyeshëm në artikulacionin interfalangeal proksimal (IFP) shoqëruar me hiperekstension të artikulacionit interfalangeal distal (IFD) të gishtit. Ky deformim ndodh si rezultat i sinovitis që tërheq ose çan artikulacionin IFP përmes tendinit qendror ekstensor, shoqëruar me zhvendosje palmare të fashave laterale. Kur fashat laterale kanë pësuar subluksacion të mjaftueshëm për të kaluar aksin transvers të artikulacionit, ato marrin rolin flektorë të artikulacionit IFP. Hiperekstensioni i artikulacionit IFD ndodh kur tendinet shkurtohen me kalimin e kohës. Gjithashtu mund të ndodhi një hiperekstension kompesator dhe i reduktuar në artikulacionin MKF. Pasojat e një deformimi boutonniere janë humbja e lëvizshmërisë së gishtit dhe pamundësia e kapjes së objekteve të vogla (83,84).



Figura nr 3.1: Deformimi boutonniere.

Deformimi si qafa e mjellmës i gishtit paraqet një hiperekstension në artikulacionin IFP me fleksion të artikulacionit IFD. Deformimi mund të shkaktohet nga një çarje e tendinit ekstensor në artikulacionin IFD bashkë me shkurtimin e tendinit qendror ekstensor dhe hiperekstensionin e artikulacionit IFP; ose nga hernimi palmar i kapsulës artikulare të IFP nga dobësimi prej sinovitis kronik me pasojë tendosjen e fashave laterale dhe tendinit ekstensor qendror. Fashat laterale mund të shkurtohen me kalimin e kohës dhe shtrihen dorsalisht, duke kufizuar fleksionin në IFP dhe ekstensionin në IFD (83).



Figura nr 3.2: Deformimi si qafa e mjellmës në artritin reumatoid

Tendosja e muskujve intrinsekë (interkockorë dhe lumbrikalë) mund të shkaktojë reduktim të lëvizshmërisë së gishtave. Kjo karakteristikë mund të evidentohet gjatë ekzaminimit kur artikulationi IFP nuk mund të realizojë fleksionin, ndërsa artikulationi MKF është në ekstension të plotë, por mund të flektohet nëse artikulationi MKF është në fleksion.

Tendosinoviti i flektorëve të gishtave është i zakonshëm dhe sugjeron një prognozë jo të mirë. Triggering i gishtit ndodh kur trashjet apo formimi i noduleve ndërvepron me proliferimin shoqërues të këllëfit tendosinovial, duke fiksuar tendinin në një pozicion të flektuar (tendosinoviti stenozant). Ruptura e tendinit mund të ndodhë nga sinoviti infiltrativ në gisht ose erozioni kockor i tendinit në artikulationin radiokarpal.

Artriti mutilans konsiderohet kur dëmtimi është i rëndë dhe i përhapur dhe me shkatërim të kockës. Në artikulationet e vogla të duarve, falanget mund të shkurtohen dhe artikulationet mund të bëhen tepër të paqëndrueshme. Tërheqja e gishtave gjatë ekzaminimit mund ti zgjasi gishtat si hapja e dylbive të operave, ose artikulationi mund të deformohet në një drejtim jo të zakonshëm nën efektin e gravitetit (83, 84).

Artikulationet metakarpo-falangeale

Dy nga deformimet më të zakonshme që ndryshojnë renditjen e harkut skeletal palmar dhe stabilitetin e gishtave mund të ndodhin në artikulationet metakarpofalangeale: subluksacioni palmar dhe deviacioni ulnar. Faqja palmare është më e qëndrueshme sesa pjesët e tjera të kapsulës artikulare MKF, prandaj kufizon ndjeshëm ekstensionin dhe lëvizjen dorsale në artikulation. Forca më e madhe e muskujve flektorë krahasuar me ata ekstensorë shkakton zhvendosjen palmare të falangut proksimal pasi inflamacioni sinovial ka dobësuar kapjen e ligamentit dhe tendinit rreth kapsulës artikulare të MKF (84).



Figura nr 3.3: Subluksacion në artikulacionet metakarpofalangeale me deviacion ulnar, në një pacient me diagnozën artrit reumatoid.

Deviacioni ulnar ndodh pasi sinoviti ka shkaktuar tendosje të faqes palmare dhe ligamenteve kolaterale, duke lejuar zhvendosjen e tendinit flektor në të dy drejtimet (palmar dhe ulnar). Strukturat mbështetëse të tendineve ekstensorë mund të shkurtohen ose shkatërohen nga përhapja e inflamacionit sinovial, kështu që tendinet nuk qëndrojnë më në qendër dhe mbi kokat metakarpale por zhvendosen në hapësirat midis artikulacioneve MKF.

Artikulationi radio-karpal

Në këtë artikulation mund të ndodhin shumë deformime. Zakonisht kemi dëmtim të artikulationit radio-ulnar me subluksacion dorsal të ulnës, si dhe rotacion të karpave mbi radiusin distal. Kombinimi i zhvendosjes ulnare të gishtave me rotacionin karpal njihet si deformimi zig-zag. Shkurtimi i lartësisë karpale (të vënë re në radiografinë e duarve) si rezultat i humbjes së kartilagosit, shikohet bashkë me deformimet rrotulluese (84).

Subluksacioni dorsal i ulnës shpesh lejon procesin stiloid të ulnës të zhvendoset drejt anës palmare gjatë ekzaminimit. Subluksacioni mund të çojë në rupturë të tendineve ekstensorë të gishtave të V, IV dhe të III, pasi fundi distal i ulnës sheshohet tepër nga erozioni kockor dhe mund të çajë tendinet gjatë lëvizjeve normale të dorës.

Neuropatitë komprimuese mund të vijnë nga sinoviti rreth tendineve flektorë. Komprimimi i nervit median gjatë kalimit përmes tunelit karpal krijon ulje të ndjeshmërisë në pjesën palmare të gishtit të I, II dhe të III, në pjesën radiale të gishtit të IV; dobësi dhe atrofi të muskujve në eminencën tenare. Komprimimi i nervit ulnar në artikulationin radio-karpal (më i rrallë) shkakton ulje të ndjeshmërisë në gishtin e V dhe pjesën ulnare të gishtit të IV dhe ulje të forcës muskulare interosseus (84).

Artikulationi cubiti

Prekja e artikulationit cubiti dallohet nga palpimi i proliferimit sinovial në artikulationin radio-humeral dhe zakonisht shoqërohet me një deformim në fleksion. Është e zakonshme prekja e bursës olecranon dhe shfaqja e noduleve reumatoide tek bursa dhe gjatë sipërfaqes ekstensore të ulnës.

Artikulationet scapulo-humerale

Artriti reumatoid zakonisht i prek artikulationet scapulo-humerale dhe kjo manifestohet me mbindjeshmëri, dhimbje gjatë natës dhe kufizim i lëvizjeve. Fillimisht, edema ndodh anteriorisht, por ajo mund të dallohet me vështirësi dhe është e pranishme gjatë ekzaminimit në një numër të vogël pacientësh. Degjenerimi i kapsulës rotatore si pasojë e sinovitisit shkakton kufizim të abduksionit dhe rotacionit. Migrimi supero-lateral i humerusit ndodh vetëm në çarjet totale të kapsulës. Dëmtimi gleno-humeral jep dhimbje në lëvizje dhe qetësi si dhe kufizim të lëvizjeve ose “sindroma e shpatullës së ngrirë”. Artriti acromio-klavikular nuk është i shpeshtë (83).

Artikulationet metatarsofalangeale dhe talo-krurale

Artikulationi talo-krural preket gjithmonë bashkë me artikulationet e tarseve dhe metatarsofalangealeve. Artikulationi TC deformohet rrallë, ndërsa ndryshimet strukturore ndodhin në artikulationet e tjera si rezultat i kombinimi të sinovitisit dhe mbajtjes së peshës së trupit. Një dëmtim ose rupturë e tendinit tibialis posterior mund të çojë në subluksacion subtalar, i cili paraqitet me eversion dhe migrim lateral të tarsusit.

Artikulationet MTF janë të inflamur në shumicën e pacientëve dhe si pasojë e peshës që mbajnë deformohen me kalimin e kohës. Gishti i madh zakonisht pëson hallux valgus; subluksacioni i falangut në artikulationin MTF të gishtave të tjerë ndodh kryesisht dorsalisht. Gishtat mund të paraqesin fleksion kompesator si rezultat i shkurtimit të gjatësisë së tendineve të flektorëve duke çuar në pamjen e gishtave si çekan. Kokat metatarsale të dytë e të tretë zakonisht dalin më në pah dhe marrin përsipër peshën në artikulationet MTF (83).

Artikulationi i gjurit

Në artritin reumatoid, artikulationi i gjurit mund të ketë efuzione të medha dhe grumbullime të shprehura të sinovias, të cilat mund të dallohen lehtë që në fillim të sëmundjes. Efuzionet persistente mund të pengojnë funksionin normal të muskullit quadriceps si pasojë e reflekseve spinale, duke çuar në atrofi. Pas humbjes së kërcit dhe dobësimit të ligamenteve mund të kemi instabilitet të artikulationit; deformimet mund të jenë të tipit genu valgus ose varus dhe deformime flektore (83).

Artikulationi kokso-femoral

Artikulationet kokso-femorale preken në AR, por si pasojë e lokalizimit në thellësi, prekja e tyre nuk është e dukshme gjithnjë që në fillim të sëmundjes. Këto artikulatione janë të vështira të ekzaminohen nëpërmjet inspektimit direkt ose palpacionit. Karakteristikë e prekjes janë kufizimi i lëvizjeve, dhimbja në lëvizje dhe qëndrimin në këmbë. Manovra Patrick (fleksioni, rotacioni ekstern dhe abduksioni) nuk është normal në këtë sëmundje (83).

Regjioni cervikal

Dhimbja e qafës në lëvizje dhe dhimbja në pjesën oksipitale janë manifestimet më të zakonshme të prekjes së regjionit cervikal. Shumica e pacientëve me prekje të qafës kanë një histori sëmundjeje prej 10 vitesh. Shenjat e para të prekjes së regjionit cervikal janë fillimisht ngurtësimi i qafës që ndihet përgjatë gjithë harkut të lëvizjes. Artikulacioni atlanto-aksial është një artikulation sinovial dhe mund të preket nga i njëjti sinovit proliferativ dhe instabilitet si në artikulationet periferike. Pacientët që kanë dëmtime të avancuara në duar (artriti mutilans) kanë shumë mundësi të kenë çrregullime simptomatike të regjionit cervikal, ashtu siç janë ata pacientë që marrin sasi të mëdha të kortikosteroideve për trajtimin e artritis reumatoid (83, 85).



Figura nr 3.4: Pamje laterale e regjionit cervikal në një pacient me AR që tregon erozione të procesit odontoid.

Prekja neurologjike varion nga dhimbja radikulare te një numër lezionesh të palcës kurrizore që mund të rezultojë në dobësi (quadriparesis), disfunksion sfinkterial, deficiente sensore dhe reflekse patologjike. Tendosinovitet e ligamentit transvers në C1 mund të çojë në instabilitet C1-C2. Mielopatitë sekondare nga ruptura e ligamentit transvers mund të japin deficiente neurologjike. Radikulopatia është më e zakonshme në rrënjën C2, megjithëse subluksacionet simptomatike mund të ndodhin në çdo nivel (85).

Simptomat e mielopatisë cervikale janë graduale në vendosje dhe shpesh nuk lidhen me shfaqjen ose acarimin e dhimbjes së qafës. Kur shfaqet dhimbja e qafës, ajo shpesh përhapet mbi regjionin oksipital në shpërndarjen e rrënjëve nervore C1-3. Shenja Lhermitte në të cilën parestesia shpuese zbret përgjatë regjionit torako-lumbar të kollonës vertebrale, vihet re kur regjioni cervikal flektohet (85).

MANIFESTIMET EKSTRA-ARTIKULARE

Artriti reumatoid është një sëmundje sistemike, ku shumica e pacientëve kanë manifestime ekstra-artikulare si një pafuqi të gjeneralizuar dhe lodhje. Manifestimet shfaqen rrallë përpara vendosjes së artritit. Disa nga këto manifestime janë më të zakonshme tek meshkujt (prekja pleurale, vaskuliti, perikarditi), por raporti meshkuj – femra që kanë këto manifestime është i ngjashëm me atë të AR. Nodulet reumatoide shfaqen në rreth 25% të pacientëve me AR, por hasen në më pak se 10% e pacientëve gjatë vitit të parë të sëmundjes. Këto leziona gjenden zakonisht në sipërfaqet ekstensore ose në vendet me irritime mekanike të shpeshta. Vendet periostale më të zakonshme janë proçesi olekranon, ulna proksimale, prapa thembrave, oksiputi dhe tuberositetet ischiale. Nodulet mund të formohen edhe në indet subkutane të gishtave të duarve dhe këmbëve, në tendine dhe viscera. FR është pothuajse present në pacientët me nodule reumatoide (86, 87).

Shpesh ka një mungesë lidhjeje midis nivelit të inflamacionit artikular dhe progresionit të formimit të noduleve. Pacientët me nodulozë reumatoide kanë një numër të madh të noduleve, zakonisht subkutane dhe mund të kenë një nivel të ulët të sinovitit. Nga ana tjetër, pacientët në të cilët inflamacioni artikular reagon mirë ndaj trajtimit me metotreksat, mund të kenë një rritje të shpejtë paradoksale në numrin e noduleve.

Sistemet e organeve (88, 89, 90)

Sëmundshmëria kardiovaskulare dhe mortaliteti janë të rritura në pacientët me AR. Është shtuar roli i faktorëve të riskut jotradicionalë. Më të zakonshme janë infarkti i miokardit, disfunksioni miokardiak dhe efuzionet perikardiale asimptomatike dhe më të rralla janë perikarditi konstriktiv dhe simptomatik.

Prekja e pulmoneve në artritin reumatoid ka disa forma duke përfshirë efuzionet pleurale, fibrozën intersticiale, nodulet (sindromi Caplan) dhe bronkioliti obliterans. Terapia me metotreksat mund të nxisë fibrozën intersticiale e cila mund të jetë e vështirë të dallohet nga ajo nga e cila mund të jetë e vetë pacientit me AR.

Prekja e veshkave, më shpesh vjen si rezultat i proçeseve që ndodhin nga efektet e medikamenteve (AIJS, kripërat e arit, ciklosporina), inflamacionit (amiloidosis) dhe sëmundjeve të tjera (sindromi Sjogren me çrregullime renale tubulare). Mëlçia preket shpesh në pacientët me sindromën Felty (AR, splenomegali dhe neutropeni).

Lezionet nga vaskuliti mund të ndodhin në çdo organ, por më të zakonshme janë në lëkurë. Këto leziona mund të paraqiten në trajtë purpura të palpueshme, ulçera ose infarkte të gishtave.

Shumë pacientë kanë një anemi kronike. Disa nga treguesit hematologjikë ecin paralel me aktivitetin e sëmundjes, duke përfshirë aneminë normokromike-normocitike, trombocitosis dhe eozinofilia. Leukopenia haset në pacientët me sindromën Felty.

Prekja e fijeve nervore është e zakonshme si në rastin e nervit median në sindromin e tunelit karpal. Vaskuliti, mononeuriti multipleks dhe mielopatia cervikale mund të shaktojë dëmtime neurologjike të rënda.

PROGNOZA

Ecuria e AR është e ndryshueshme dhe e vështirë të përcaktohet në një individ të caktuar. Protokollat e sotme terapeutike për një terapi agresive që në fillim të sëmundjes duket që kanë zbutur ecurinë klinike të AR, duke rezultuar në një inflamacion më pak të qëndrueshëm, më pak paaftësi, më pak dëmtime artikulare dhe më pak mortalitet. Shumë pacientë kanë një sëmundje të vazhdueshme me periudha remisioni dhe acarimi të shoqëruar me shkallë të ndryshme të çrregullimeve artikulare dhe dëmtim të funksionit. Në rastet kur diagnoza dhe trajtimi vonohen, ecuria e sëmundjes kompromentohet.

Ecuria klinike e AR karakterizohet nga acarime dhe remisione. Afërsisht 40% e pacientëve me AR pas 10 vjetëve ecuri kanë paaftësi funksionale, por këto rezultate mund të variojnë (91, 92). Disa pacientë mund të kenë sëmundje vet-kufizuese dhe të tjerë mund të kenë sëmundje progresive kronike.

Të gjitha këto rezultate mendohet të ndikohen pozitivisht nga një terapi agresive e hershme. Një numër karakteristikash korrelojnë me një propabilitet më të madh për të zhvilluar dëmtime artikulare dhe paaftësi. Këtu përfshihen prania e më shumë se 20 artikulacioneve të inflamuar, vlera e lartë e ESR, të dhënat radiografike për erozione kockore, prania e noduleve reumatoide, titri i lartë i faktorit reumatoid dhe antitropave anti-CCP, një inflamacion i vazhdueshëm, fillimi në një moshë të vonë, prania e sëmundjeve shoqëruese, gjendja e ulët socialekonomike dhe prania e HLA-DR. Prania e një ose më shumë nga këto elemente tregon për një sëmundje agresive me një propabilitet më të madh për të patur dëmtime progresive artikulare dhe paaftësi. Qëndrimi në nivele të larta të ESR, paaftësia dhe dhimbja e vënë re në ndjekjet afatgjata janë përcaktues të mirë të paaftësisë në punë, ndërsa një sinovit persistent mbi 12 javë ka shumë mundësi të shoqërohet me erozione kockore. Pacientët që nuk i kanë këto karakteristika, kanë sëmundje më të qetë, me avancim të ngadaltë drejt dëmtimeve artikulare dhe paaftësisë. Mënyra e fillimit të sëmundjes mendohet se nuk ndikon në përcaktimin e zhvillimit të paaftësive. Rreth 15% e pacientëve me AR do të kenë proces inflamator të shkurtër që bën remision pa shkaktuar paaftësi madhore. Nëse fillohet trajtimi me modifikues të sëmundjes që në fillim të sëmundjes (më pak se 12 javë kohëzgjatje e simptomave), ka premisa të arrihet një remision i artritit reumatoid (93, 94). Përcaktimi i prognozës të një rasti me AR që në fillim të sëmundjes mbetet i vështirë edhe pse prania e titrit të lartë të FR dhe anti-CCP, e shenjave ekstra-artikulare, numri i lartë i artikulacioneve të prekura, mosha më e re se 30 vjeç, seksi femër dhe simptomat sistematike korrelojnë me një prognozë jo të mirë në drejtim të dëmtimeve artikulare.

Disa karakteristika të pacientëve me AR duket se kanë një sinjifikancë prognostike. Remisionet e aktivitetit të sëmundjes kanë më shumë mundësi të ndodhin gjatë vitit të parë. Femrat kanë tendencën të kenë më shumë sinovit persistent dhe më shumë erozione progresive sesa meshkujt. Pacientët që paraqiten me titër të lartë të faktorit reumatoid, të antitropave anti-CCP, nivele të larta të PCR, kanë prognozë të keqe, njësoj si pacientët me prani të noduleve subkutane ose prani e erozioneve kockore në radiografitë e bëra në fillimin e vlerësimit. Vazhdimi i aktivitetit të sëmundjes për më tepër se 1 vit, është tregues i një prognoze jo të mirë dhe nivelet e larta të vazhdueshme të treguesve të fazës akute duket se korrelojnë fort me progresionin radiografik. Përpara përdorimit të një terapie agresive, një pjesë e madhe e artikulacioneve të inflamuar paraqiten me erozione brenda 2 viteve,

ndërsa ecuria e mëvonshme e erozioneve ishte tepër e ndryshueshme; në përgjithësi, dëmtimet radiografike duket të avancojnë me një ritëm të qëndrueshëm në pacientët me AR. Artikulacionet e këmbëve preken më shpesh se ato të duarve. Përveç uljes së ritmit të dëmtimit progresiv artikular me kalimin e kohës, paaftësia funksionale, e cila zhvillohet herët në kursin e sëmundjes, vazhdon të përkeqësohet me të njëjtin ritëm, edhe pse ritmi më i shpejtë i humbjes funksionale ndodh brenda 2 viteve të para të sëmundjes. Herët në kursin e sëmundjes, paaftësia është më tepër e shoqëruar me dhimbje dhe inflamacion, ndërsa më vonë dëmtimi artikular i strukturave është shkaktari kryesor i paaftësisë (95, 96).

Në një studim për të bërë vlerësimin klinik e laboratorik në pacientët me AR në trajtim vetëm me metotreksat (97, 98), studiuesit gjetën që matja e proteinës C reaktive dhe numri i artikulacioneve edematoze pas 12 javëve trajtim, shoqërohej me progresion radiologjik pas 1 viti.

Në nënpopullatën e pacientëve me AR me faktor reumatoid pozitiv, prognoza është e keqe, por nga ana tjetër mungesa e FR nuk do të thotë që detyrimisht prognoza do të jetë e mirë. Tregues të tjerë laboratorikë për një prognozë jo të mirë janë të dhënat e para radiologjike për dëmtim kockor, prania e anemisë sekondare kronike dhe prania e anti-CCP.

Artriti reumatoid që është aktiv për më shumë se 1 vit, ka shumë mundësi të avancojë drejt deformimeve artikulare dhe paaftësisë (99). Nëse periudhat e aktivitetit zgjasin për javë ose pak muaj, artriti reumatoid mund të bëjë remision spontan dhe të ketë një prognozë më të mirë.

Jetëgjatësia mesatare e jetës për një person me AR shkurtohet me 3 – 7 vjet. Ka një rritje të mortalitetit me 2,5 herë. Rritja e ritmit të mortalitetit duket të jetë i kufizuar në pacientët me sëmundje artikulare agresive dhe mund ti dedikohet gjerësisht infeksioneve, hemorragjive gastro-intestinale dhe një risk i rritur për sëmundje kardiovaskulare. Të dhënat e fundit kanë theksuar rolin kryesor të sëmundjeve kardiovaskulare në rritjen e mortalitetit në pacientët me AR dhe kjo duket me zvogëlimin e tyre gjatë përdorimit të terapive efektive me anti-inflamatorë. Terapia medikamentoze mund të luajë gjithashtu rol në rritjen e ritmit të mortalitetit në individët me AR. Faktorët që korrelojnë me vdekjen e hershme përfshijnë paaftësinë, kohëzgjatja dhe agresiviteti i sëmundjes, inflamacioni i vazhdueshëm, përdorimi i kortizonikëve, mosha e fillimit të sëmundjes dhe niveli i ulët socialekonomik dhe edukues (100, 101).

DIAGNOSTIKIMI

Kriteret e ACR

Historikisht diagnoza e artritis reumatoid është vendosur duke u bazuar në kriteret e vitit 1987 të Kolegjit Amerikan të Reumatologjisë (ACR). Këto kritere bazoheshin në simptomat e artritis në shtirje në kohë (102, 103). Ky sistem klasifikimi nuk arrin të identifikojë pacientët me artritis reumatoid të hershëm. Vitet e fundit është pranuar që ndërhyrja e menjëhershme terapeutike mund të përmirësojë ndjeshëm ecurinë klinike dhe të reduktojë dëmtimet artikulare të parikthyeshme dhe paaftësinë.

1. Kriteret për klasifikimin

- a) Nevojiten katër nga shtatë kritere për të vendosur që një pacient ka artritin reumatoid (AR).
- b) Pacientët me dy ose më shumë diagnoza klinike nuk përjashtohen.

2. Kriteret

1. Ngurtësimi mëngjesor: ngurtësim në dhe rreth artikulacioneve që zgjat deri në 1 orë përpara përmirësimit maksimal.
2. Artrit i tre ose më shumë artikulacioneve: Të paktën tre artikulacione, të vëzhguara nga një mjek njëkohësisht, kanë edemë të indit të butë ose efuzion artikular dhe jo vetëm rritje kockore. 14 zonat e mundshme artikulare përfshijnë artikulacionet interfalangeale të djathtë e të majtë, metakarpofalangeale, radiokarpale, cubiti, genu, talokrurale dhe metatarsofalangeale.
3. Artrit i artikulacioneve të duarve: Artrit i artikulacionit radiokarpal, metakarpofalangeal, ose interfalangeal proksimal.
4. Artriti simetrik: prekja në të njëjtën kohë e artikulacioneve të njëjta në të dy anët e trupit.
5. Nodulet reumatoide: nodule subkutane mbi proeminencat kockore, sipërfaqet ekstensore ose regjionet jukstartikulare të vëzhguara nga klinikisti.
6. Faktori reumatoid serik: paraqitja e sasive anormale të faktorit reumatoid serik me anë të çdo metode në të cilën rezultati ka qënë pozitiv në më pak se 5% të grupit të kontrollit.
7. Ndryshimet radiografike: prania e ndryshimeve tipike për AR në radiografitë postero-anteriore të duarve dhe radiokarpale që duhet të përfshijnë erozione ose dekalcifikime kockore jo të dyshimta të lokalizuara ose tepër të dukshme në artikulacionet e prekura.

Kriteret a – d duhet të jenë prezente për të paktën 6 javë. Kriteret b – e duhet të vëzhgohen nga një klinikist.

Këto kritere tregojnë një sensitivitet 91 – 94% dhe një specificitet 89% kur përdoren për të klasifikuar pacientët me AR krahasuar me individët e kontrollit me sëmundje reumatizmale ndryshe nga AR. Megjithëse këto kritere janë krijuar si mjete për klasifikimin e sëmundjes për qëllime studimi, ato mund të jenë të dobishme si udhërrefyes për vendosjen e diagnozës. Dështimi në plotësimin e kritereve, sidomos gjatë fazave të hershme të sëmundjes, nuk përjashton diagnozën e AR. Në të vërtetë, këto kritere nuk bëjnë një diferencim efektiv të pacientëve me fillim të ri të AR nga pacientët me një numër formash të tjera të artritit inflamator të hershëm. Në pacientët me artrit të hershëm, kriteret nuk diferencojnë efektivisht midis pacientëve që vazhdimisht zhvillojnë sëmundje erozive, persistente nga pacientët që nuk bëjnë një gjë të tillë.

Në këtë këndvështrim, ACR dhe Lidhja Europiane Kunder Reumatizmes (EULAR) kanë pranuar kritere të reja klasifikimi për artritin e hershëm, të cilat vlerësojnë prekjën artikulare, nivelin e autoantitropave, përgjigjen e fazës akute dhe kohëzgjatjen e simptomave.

Këto kritere janë krijuar për të identifikuar pacientët me artrit inflamator të pashpjegueshëm në të paktën një artikulacion periferik dhe me një kohëzgjatje të

shkurtër të simptomave, i cili mund të përfitojë nga terapia e hershme. Kriteret e reja të klasifikimit paraqesin një shmangie nga kriteret e ACR 1987, të cilave u mungon sensitiviteti për të diagnostikuar një AR të hershëm (104, 105).

Pacientët që duhen testuar janë ata që kanë të paktën një artikulacion me sinovit klinik të vendosur dhe ky sinovit nuk shpjegohet nga sëmundjet e tjera (psh lupus, artriti psoriatik dhe podagra). Në këto kriteret vlerësohen 4 fusha: prekja artikulare, rezultati i testeve serologjike, treguesit e fazës akute dhe vet-raportimi i pacientit për kohëzgjatjen e simptomave ose shenjave. Për të plotësuar kriteret për një AR definitiv duhet një sasi pikësh prej 6 nga 10. Pacientët që kanë më pak se 6 pikë duhen rivlerësuar përsëri në një moment të dytë.

Prekja artikulare prezantohet me edemë ose mbindjeshëmri me dhimbje gjatë ekzaminimit. Prania e sinovitit mund të konfirmohet nga studimet imazherike. Pikët janë si më poshtë:

- 1 artikulacion i madh (scapulo-humeral, cubiti, koksofemoral, genu, talo-krural = 0 pikë.
- 2 – 10 artikulacione të mëdha = 1 pikë.
- 1 -3 artikulacione të vogla (MKF, IFP, MTF 2 – 5, radio-karpali), me ose pa prekje të artikulacioneve të mëdha = 2 pikë.
- 4 -10 artikulacione të vogla (me ose pa prekje të artikulacioneve të mëdha) = 3 pikë.
- Më shumë se 10 artikulacione (të paktën 1 artikulacion i vogël, plus çdo kombinim i artikulacioneve të mëdha dhe të vogla ose artikulacione të tilla si temporomandibular, akromioklavikular, sternoklavikular etj) = 5 pikë.

Duhet të paktën një rezultat i testeve serologjike për klasifikim. Pikët janë si më poshtë:

- FR negativ dhe anti-CCP negativ = 0 pikë.
- Pozitivitet i ulët i FR ose anti-CCP = 2 pikë.
- Pozitivitet i lartë i FR ose anti-CCP = 3 pikë.

Duhet të paktën 1 rezultat i treguesve të fazës akute për klasifikim. Pikët janë si më poshtë:

- PCR normal dhe ESR normal = 0 pikë.
- Vlera të larta të PCR ose ESR = 1 pikë.

Raportimi i pacientit për kohëzgjatjen e simptomave të sinovitit në artikulacione në momentin e vlerësimit të pacientit, me ose pa terapi. Pikët janë si më poshtë:

- Me pak se 6 javë = 0 pikë
- 6 javë ose më shumë = 1 pikë.

DIAGNOZA DIFERENCIALE (106, 107)

Diferencimi i artritit reumatoid nga sëmundjet e tjera të indit lidhor mund të jetë i vështirë, megjithatë disa karakteristika klinike janë të vlefshme. Ethja reumatizmale karakterizohet nga një artrit me natyrë migratore, një titër i lartë i anti streptolizinave dhe një përgjigje e shpejtë dhe e mirë ndaj aspirinës. Prekja kardiake dhe eritema marginale mund të jenë të pranishme tek adultët, ndërsa corea dhe nodulet subkutane janë shumë të rralla. Rashit në trajtë fluturë, lupusi eritematoz diskoid, fotosensitiviteti, alopecia, titri i lartë i anti-ADN, prekja renale dhe e sistemit nervor qendror sugjerojnë për diagnozën e lupusit eritematoz sistemik.

Sëmundja degjenerative artikulare nuk shoqërohet me simptoma të përgjithshme; ndryshe nga ngurtësimi mëngjesor i AR, dhimbja artikulare në sëmundjet degjenerative qetësohet nga pushimi. Shenjat e inflamacionit artikular të AR, janë minimale në sëmundjet degjenerative dhe nuk prekin artikulacionet radio-karpale dhe metakarpo-falangeale. Në fillim të sëmundjes artriti podagroz është me ndërprerje dhe monoartikular, ndërsa me kalimin e viteve sëmundja bëhet kronike dhe prekja poliartikulare që imitojnë AR. Tofet podagroze mund të ngjasojnë me nodulet reumatoide. Anamneza e hershme për një monoartrit me ndërprerje dhe prania e kristaleve urate në sinovia janë karakteristika të podagres.

Artriti piogjenik karakterizohet nga frisionet dhe temperatura si rezultat i organizmave shkaktarë në lëngun artikular dhe nga prania e një vatre primare diku tjetër. Sëmundja Lyme zakonisht prek vetëm një artikulacion dhe kryesisht gjurin, e shoqëruar me teste serologjike pozitive. Infeksioni me parvovirusin human B19 mund të imitojë AR. Polimialgja reumatika rastësisht shkakton poliartrit në pacientët mbi 50 vjeç, por këta pacientë kanë kryesisht dhimbje muskulare proksimale dhe ngurtësim me FR negativ.

Një numër kanceresh japin sindroma paraneoplazike duke përfshirë poliartrit. Një formë është osteoartropatia pulmonare hipertrofike që shkaktohet më shpesh nga karcinomat pulmonare dhe gastro-intestinale. Ajo karakterizohet nga një artrit i ngjashëm me AR i shoqëruar me gishtat si tamburi, reaksion periostal dhe FR negativ.

4 – EKZAMINIMET LABORATORIKE

Nuk ekzistojnë teste patognomonike për AR dhe diagnoza realizohet duke përdorur një kombinim të të dhënave klinike, laboratorike dhe imazherike. Kontrolli rutinë për viruset me anë të testeve serologjike nuk ndihmon në diagnozën e AR në pacientët me artrit të hershëm apo në identifikimin e avancimit të sëmundjes (**108, 109**). Testet laboratorike mund të klasifikojmë në tre kategori: tregues të inflamacionit, parametrat hematologjikë dhe parametrat imunologjikë.

TREGUESIT E INFLAMACIONIT

- Inflamacioni përfshin një seri procesesh komplekse dhe variable që përfaqësojnë një përgjigje ndaj dëmtimit indor ose qelizave të metabolizmit.
- Përgjigjia e fazës akute është një pjesë kryesore e inflamacionit e cila nxitet nga citokinat shoqëruese të inflamacionit dhe përfshin riorganizimin e sintezës së proteinave të fazës akute në mëlçi.

- Proteina përfaqësuese e proteinave të fazës akute, proteina C reaktive, luan rol në mbrojtjen e organizmit nëpërmjet njohjes së substrateve biologjike, aktivizimit të rrugëve të komplementit dhe lidhjes së leukociteve.
- Eritrosedimenti si treguesi më i përdorur në matjen e inflamacionit, varet nga shumë karakteristika fizike dhe kimike të gjakut shumë nga të cilat jo të lidhura me inflamacionin.
- Citokinat, kemokinat, molekulat e adezionit dhe produkte të tjera të qelizave inflamatore të aktivizuara sekretohen gjatë përgjigjes inflamatore dhe marrin pjesë në të, por shumë shkaqe kufizojnë përdorimin klinik të matjes së tyre për qëllime klinike rutinë.
- PCR dhe eritrosedimenti mund të pasqyrojnë aktivitetin e sëmundjes dhe mund të korrelojnë me prognozën e sëmundjes në AR, por zakonisht nuk ndihmojnë në diagnozën diferenciale.

Është e vështirë të arrihet në një përcaktim të saktë të inflamacionit pasi studimi i tij vazhdon të zhvillohet. Për shumë kohë inflamacioni është njohur nga shenjat klinike si eritema, edema, nxehtësia lokale dhe dhimbja. Tre elementët e parë reflektojnë zgjerimin vaskular dhe çrregullimin e permeabilitetit kapilar. Futja e mikroskopit me dritë bëri të mundur një kriter histologjik: infiltrimi nga qelizat inflamatore. Në kohët e sotme inflamacioni përshkruhet në terma biokimikë, ultrastrukturorë dhe molekular.

Dy probleme nuk janë vlerësuar saktë: (1) inflamacioni nuk është një proces i vetëm; inflamacioni mund të jetë akut ose kronik dhe stimuj të ndryshëm nxisin tipe të ndryshme të përgjigjes inflamatore. (2) secila përgjigje inflamatore përfaqëson një seri ndërveprimesh të kombinuara midis qelizave, mediatorëve të tretshëm dhe matriksit indor. Është e natyrshme të mos ketë një test të vetëm laboratorik që të reflektojë të gjitha këto procese të ndryshme. Një markues i vetëm sistematik mund të mos reflektojë proceset inflamatore lokale. Nga ana tjetër stimuj të ndryshëm nxisin përgjigje inflamatore të ndryshme (akute ose kronike) dhe mund të shoqërohen me tipe të ndryshme të çrregullimeve laboratorike (**110, 111**).

Pavarësisht këtyre problemeve, mjekët kanë përdorur përgjigjen e fazës akute për të marrë informacione objektive por jo perfekte rreth shkallës së inflamacionit. Gjatë 75 viteve të kaluara ky rol është mbushur nga matja e ESR dhe së fundmi nga përqëndrimi i PCR.

Proteina C-Reaktive

Proteina C reaktive është e pranishme në përqëndrime gjurmë në plazmën e të gjithë njerëzve. Ajo është një pentamer i përbërë nga pesë nënnjësi të njëjta të lidhura me lidhje jokovalente me peshë 23 kD. Megjithëse funksioni i saktë i PCR është i panjohur, ajo paraqet aftësi njohëse dhe aktivizuese të rëndësishme (**112, 113**). Midis ligandëve madhore biologjike të njohur nga PCR janë fosfokolinat, fosfolipidet dhe proteinat histone. Këta përbërës të membranës qelizore dhe bërthamat mund të paraqiten në vendet e dëmtimit indor. Funksionet aktivizuese kryesore të PCR janë aftësia për të aktivizuar rrugën klasike të komplementit pas ndërveprimit me shumë nga ligandët biologjike dhe aftësia për të lidhur dhe moduluar sjelljen e qelizave fagocitike në rrugët proinflamatore dhe anti-inflamatore, duke sugjeruar që PCR

mund të luajë shumë role patofiziologjike gjatë ecursisë së procesit inflamator (114,115).

Pas stimulit inflamator akut, përqëndrimi i PCR mund të rritet menjëherë duke arritur pikun pas 2 – 3 ditësh dhe zakonisht reflekton shtrirjen e dëmtimit indor. Në mungesë të stimujve të vazhdueshëm, nivelet serike të PCR bien menjëherë, me një gjysëm jetë rreth 19 orë (116). Megjithatë, nivele të rritura persistente të PCR serike shpesh shihen në gjendjet kronike inflamatore si artriti reumatoid ose tuberkulozi pulmonar ose në prani të sëmundjeve malinje.

Ekzistojnë një numër kufizimesh në lidhje me interpretimin e niveleve të PCR. Së pari, nuk ka një uniformitet në raportimin e përqëndrimeve të PCR; disa laboratorë raportojnë PCR në mg/l, µg/ml dhe disa mg/dl. Mjekët duhet të kenë kujdes në interpretimin e të dhënave. Së dyti, studimet në popullatë të PCR kanë treguar një shpërndarje jo simetrike, duke i bërë testet statistikore më pak të përshtatshme për interpretimin e të dhënave të PCR. Rritja minimale por sinjifikante e nivelit të PCR në moshat e treta normale (117), mund të pasqyrojë çrregullimet lidhur me moshën, të cilët mund të kenë një patogjenezë inflamatore me gradë të ulët.

Matja e PCR dhe ESR mund të jetë e vlefshme klinikisht në tre rrugë: a- në vlerësimin e shtrirjes së inflamacionit, b- në monitorimin e ndryshimeve në aktivitetin e sëmundjes në kohë dhe c- në vlerësimin e prognozës.

Pranie e tyre në artritin reumatoid

ESR dhe PCR kanë pak vend në diagnozën diferenciale midis artritis reumatoid dhe sëmundjeve të tjera reumatizmale si osteoartriti ose lupusi eritematoz. Përdorimi më i saktë i këtyre testeve është për monitorimin e aktivitetit të artritis reumatoid dhe përgjigjia ndaj terapisë. Megjithëse ESR është përdorur më gjerë për këtë qëllim shumë studime kanë sugjeruar që nivelet e PCR korrelojnë më mirë me shkallën e aktivitetit të sëmundjes sesa ESR (118).

PCR dhe ESR janë përdorur gjatë për të ndjekur përgjigjen ndaj terapisë; në përgjithësi përdorimi i barnave efektive DMARD zvogëlon vlerat e PCR me rreth 40%. Frenimi i dëmtimit artikular nga këto medikamente zakonisht shoqërohet me përmirësim të dukshëm në treguesit e fazës akute. Progresioni i dëmtimeve artikulare mund të ndodhë edhe kur vlerat e ESR dhe PCR zvogëlohen gjatë terapisë (119, 120).

Roli i treguesve të fazës akute në vlerësimin e avancimi të artritis reumatoid dhe prognozës është studiuar me kujdes. Vlefshmëria e treguesve të besueshëm të sëmundjes do të ishte me interes të madh në përcaktimin se cili pacient duhet trajtuar në mënyrë agresive. Për këtë janë bërë një numër i madh studimesh. Është treguar që PCR dhe ESR janë shoqëruar me progresion radiologjik të sëmundjes për 6 muaj dhe 12 muaj pas studimeve në popullatë. Studimet në shtrirje të gjatë kohore kanë treguar variacionin kohor të ESR dhe PCR si korrelacione sinjifikante të avancimit të sëmundjes me kalimin e kohës. Nivelet e treguesve të fazës akute kanë qënë tepër të shoqëruar me sinovitin e hershëm dhe erozionet të dalluara me anë të rezonancës magnetike, me infiltratat qelizore inflamatore në mostrat histologjike sinoviale, me aktivizimin osteoklastik dhe reduktim të densitetit kockor (121, 122, 123).

Këto raporte kane treguar që normalizimi i treguesve të fazës akute duhet të jetë qëllimi kryesor i trajtimit të artritis reumatoid. Megjithatë këto të dhëna nuk japin

justifikim të plotë për të detyruar reumatologët të ndryshojnë terapinë për pacientët që kanë ecuri të mirë gjatë trajtimit vetëm sepse treguesit e fazës akute vazhdojnë të jenë të rritur.

Përdorimi praktik i treguesve të fazës akute

Nga rishikimi i studimeve të viteve 1990 u vu re se reumatologët përdornin vlerat e ESR dy herë më shumë se vlerat e PCR. Siç e përmendëm më sipër ESR reflekton ndryshimet fizike dhe kimike të gjakut, jo të gjitha të lidhura me inflamacionin. Është sugjeruar që vlerat mesatare të ESR rriten vazhdimisht me moshën; normalja në moshën 20 vjeç ndryshon nga normalja në moshën 70 vjeç. Vlerat normale ndryshojnë midis meshkujve dhe femrave. Ndryshimet në interpretimin e vlerave të ESR, vlerat normale dhe shtimi i eksperiencave klinike pozitive me vlerat e PCR sugjerojnë që reumatologët duhet të bazohen më tepër në vlerat e PCR (124, 125).

Mospërputhja midis ESR dhe PCR mund të vijë nga efektet e përbërësve të gjakut që nuk janë të lidhura me inflamacionin, por mund të ndikojnë tek ato. Tipet e proteinave të fazës akute ndryshojnë në kushte të ndryshme (126). Në këto kondita shumë autorë mendojnë se duhen realizuar disa teste në vend të një për të bërë një interpretim të saktë. Është sugjeruar që ESR, e cila shoqërohet me aneminë dhe nivelet e imunoglobulinave, mund të reflektojë ashpërsinë e AR, ndërsa PCR është një test më i mirë për inflamacionin aktiv në vetvete (127, 128).

PARAMETRAT HEMATOLOGJIKË

Ekzaminimi i gjakut tregon një anemi të një sëmundje kronike dhe korrelohet me aktivitetin e sëmundjes; përmirësohet me një terapi cilësore. Anemia hipokrome sugjeron një humbje të gjakut, zakonisht nga trakti gastro-intestinal (gjatë përdorimit të medikamenteve anti-inflamatore). Anemia mund të jetë e lidhur edhe me përdorimin e medikamenteve modifikuese të sëmundjes (DMARD). Trombocitoza është e zakonshme dhe shoqëron aktivitetin e sëmundjes. Trombocitopenia mund të jetë një efekt anësor i rrallë i terapisë dhe mund të ndodhë në pacientët me sindromën Felty. Leukocitoza mund të ndodhi por zakonisht është mesatare. Leukopenia mund të jetë rezultat i terapisë ose element i sindromës Felty, e cila mund të përgjigjet ndaj terapisë me DMARD (129, 130).

PARAMETRAT IMUNOLOGJIKË

- Faktori reumatoid është një autoantitrop që lidhet me pjesën Fc të Ig.
- FR me afinitet të ulët mund të jetë i pranishëm në personat e shëndoshë dhe mund të jetë pjesë e përgjigjes imune normale.
- Prania e FR është specifik për artritin reumatoid.
- Antitropat anti-CCP lidhen me mbetjet argininë të modifikuara që shëndrohen në citrulinë.
- Antitropat anti-CCP kanë një vlerë diagnostike të madhe në AR të hershëm.
- Pacientët me anti-CCP pozitive dhe FR negativ kanë avancim të progresionit radiologjik dhe prognozë më të keqe të sëmundjes.

Autoimuniteti është një tipar karakteristik i AR që pasqyrohet më së miri në zbulimin e titrit të lartë të autoantitropave plazmatikë. Prania e FR është përdorur për shumë kohë, bashkë me simptomat klinike për diagnostikimin e AR. Por faktori reumatoid nuk është i pranishëm vetëm në AR, ai mund të gjendet në individët normal

dhe në vlera të rritura në pacientë me sëmundje të tjera reumatizmale; infeksione virale; sëmundjet inflamatore akute dhe kronike; sëmundjet limfoproliferative si leucemia limfocitike kronike dhe krioglobulinemia mikse. (131, 132, 133).

Vitet e fundit antitrukat anti-CCP kanë zënë vend në algoritmin diagnostik, megjithëse nuk e kanë zëvendësuar plotësisht FR në praktikën klinike. Në terma të përgjithshëm antitrukat anti-CCP kanë një sensitivitet të njëjtë me FR por një specificitet më të madh për AR. Këta antitruka njohin modifikimin enzimatik të argininës në citrullinë dhe ky modifikim është gjetur në shumë proteina duke përfshirë filagrin, vimetin, alfa dhe beta fibrin, alfa-enolazën dhe peptidet e kolagjenit I dhe II (134, 135, 136). Në vitin 1979 Young et al përshkruan reaktivitetin e serumit të AR ndaj keratinës (137). Këto të dhëna u qartësuan nga Schellekens et al, të cilët treguan që epitopet e para nga të dy autoantitrukat specifike për AR e kishin origjinën nga citrulinimi i vet-proteinave.

Dalja e terapive të reja biologjike në vitet e fundit ka ndryshuar pikëpamjet mbi trajtimin e AR dhe në veçanti ka rishikuar prognozën. Qëllimi i mjekëve sot është arritja e remisionit, frenimi ose shërimi i destruksionit dhe dhënia e një jete më të mirë. Për të arritur këto qëllime, është e nevojshme të përcaktohet më mirë dekursi i sëmundjes, identifikimi i sëmundjes më agresive me erozione artikulare rapide. Edhe në këtë rast janë të nevojshme tregues që të parashikojnë përgjigjen ndaj terapisë. Sot në praktikën klinike janë vetëm dy autoantitruka me sensitivitet sinjifikant (dallojnë një numër të pacientësh) dhe specificitet (kufizim i rezultateve fals-pozitive) të cilët mund të jenë të vlefshëm në diagnozën e AR - FR dhe anti-CCP.

Parametrat imunologjikë përfshijnë autoantitrukat, ku FR është një imunoglobulinë IgM e drejtuar kundër fragmentit Fc të imunoglobulinës IgG që është e pranishme në rreth 60-80% të pacientëve me AR gjatë ecurisë së sëmundjes. ajo është e pranishme në më pak se 40% të pacientëve me AR të hershem. Vlerat e FR variojnë sipas aktivitetit të sëmundjes, megjithëse vlerat e larta të FR zakonisht mbeten të pranishme edhe në pacientët me remision të sëmundjes nga medikamentet. FR nuk është plotësisht specifik për AR, pasi është i pranishëm në sëmundje të tjera të indit lidhor, infeksione dhe çrregullime autoimune si dhe në 1-5% të individëve të shëndetshëm. Prania e FR përcakton progresion radiografik të erozioneve kockore pavarësisht aktivitetit të sëmundjes (138, 139).

Studimet për antitrukat anti-citrulinikë (anti-CCP) tregojnë për një sensitivitet dhe specificitet të barabartë dhe më të lartë se FR, me një rritje të frekuencës së pozitivitetit në AR të hershëm; prania e njekohshme e antitrupave anti-CCP dhe FR është tepër specifike për AR. Gjithashtu prania e antitrupave anti-CCP, ashtu si dhe FR tregon për një prognozë të keqe.

FAKTORI REUMATOID

Incidenca e saktë e FR në një popullatë varet nga sistemi i analizave të përdorura dhe titri i zgjedhur për të ndarë reaktorët pozitivë nga ata negativë. Titri i FR në një popullatë, i matur me testin e aglutinimit ose fiksimit të lateksit, zakonisht sillet si një variabël i vazhdueshëm.(140, 141). Disa studime kanë treguar që prevalenca e FR dhe e autoantitrupave të tjerë në popullatën e përgjithshme tenton të zvogëlohet përtej moshën 70 deri në 80 vjeç. Kjo ulje mund të jetë e lidhur me rritjen e mortalitetit midis individëve me autoantitruka pozitivë.

Specificiteti i FR për AR rritet me titrin e serumit. Në një hollim të serumit në të cilin 95% e popullatës normale do të ishin FR negativ, 70% e pacientëve me AR do të rezultojnë me FR pozitiv në aglutininim me latex. Ky numër rritet deri në 90% nëse përdoren metoda ELISA më sensitive (**142, 143**). Pacientët e mbetur konsiderohen seronegativë (ku FR ka vlera normale ose poshtë normales).

Niveli i lartë i vlerave të FR shoqërohet me një prognozë më të keqe të AR (**144, 145**). Në përgjithësi specificiteti i FR për diagnozën e AR rritet duke treguar një test pozitiv për FR në dy ose më shumë raste të përsëritura dhe në vlera të larta. Matjet në seri të FR IgM korrelojnë në mënyrë modeste me aktivitetin e sëmundjes, por janë më pak të vlefshme se eritrosedimenti dhe proteina C reaktive (**146**).

Individët asimptomatikë me vlera vazhdimisht të rritura të FR kanë një risk të rritur për të shfaqur AR, duke sugjeruar që çrregullimi në prodhimin e FR është një faktor predispozues në zhvillimin e AR (**141, 147**). Megjithatë shprehja e lartë e FR mund të ketë efekte sinjifikante në imunorregullimin përmes prodhimit të komplekseve imune dhe aktivizimit të komplementit, mungesa e tij në pacientët me AR seronegativ flet kundër faktit të të qenit një shkaktar ose së paku një faktor jo i nevojshëm në sëmundjen artikulare. Ky argument mbështetet edhe nga gjetja e titrit të lartë të FR në sëmundje të tjera si infeksionet virusale imundeficitare në të cilët fëmijët e infektuar nuk paraqesin sëmundje reumatizmale klinikisht pavarësisht pranisë të vlerave të larta të FR IgA qarkullues në 50% të rasteve (**131**).

PROTEINAT ANTICITRULINE

Në studimet rishikuese të literaturës nga Avouac et al (**148**), në 107 studime të identifikuar, 68 u analizuan më thellë (58 për aftësinë diagnostikuese dhe 14 për aftësinë parashikuese të antitrupeve anti-CCP). Në varësi të testit të përdorur, sensitiviteti varioonte nga $53\% \pm 10\%$ (anti-CCP1) në $68\% \pm 15\%$ (anti-CCP2) dhe specificiteti varioonte nga $96\% \pm 3\%$ (anti-CCP1) në $95\% \pm 5\%$ (anti-CCP2). Në të njëjtat studime vlerat e FR ishin të rritura duke dhënë një sensitivitet prej $60\% \pm 18\%$ dhe një specificitet prej $79\% \pm 15\%$, duke treguar që gjeneartat e dytë e anti-CCP ka një sensitivitet të krahasueshëm me atë të FR dhe ofron një specificitet shumë më të lartë për AR. Në shumë studime është propozuar që anti-CCP ka një vlerë më të lartë diagnostike në AR të hershëm krahasuar me antitrupeve të tjerë (**149, 150, 151**). Kombinimi i antitrupeve anti-CCP me FR mund të japë një tregues më të mirë mbi ecurinë e sëmundjes.

Në lidhje me ashpërsinë e sëmundjes dhe dëmtimet erozive, antitrupeve anti-CCP (dhe titri i tyre) shoqërohen me një sëmundje erozive dhe deformuese në pacientët me AR të vendosur (**152, 153**) dhe pacientët të cilët kanë autoantitrupe përpara ose që në fillim të sëmundjes (**154, 155**). Pacientët të cilët në fillim të sëmundjes ose në vazhdimësi ishin negativë për FR dhe pozitivë për anti-CCP, kishin një rritje në ecurinë e dëmtimeve radiologjike dhe prognozë më të keqe (**156, 157**). Ndërsa pacientët të cilët kanë vlera të rritura të anti-CCP dhe FR negativ, kanë më pak shoqërim me prekjeve ekstra-artikulare; kjo mund të tregojë që pacientët që kanë vlera të rritura të anti-CCP dhe FR kanë më shumë gjasa të kenë prekjeve ekstra-artikulare (**158**). Incidenca e antitrupeve anti-CCP në sëmundjet e tjera reumatizmale bazuar te specificiteti është minimale (**159**).

5 – EKZAMINIMI RADIOLOGJIK (160, 161)

Radiografia mbetet zgjedhja e parë në ekzaminimet imazherike për AR, pasi është e lirë, realizohet lehtë dhe lejon krahasimet seriale për vlerësimin e progresionit të sëmundjes. Rekomandohet realizimi i radiografive për çdo artikulacion kur është e nevojshme. Shpesh erozionet mund të jenë të pranishme në këmbë edhe në mungesë të dhimbjeve dhe në mungesë të erozioneve në duar.

MRI

Rezonanca magnetike jep një vlerësim më të saktë dhe më të hershëm të erozioneve, por kostoja e ekzaminimit dhe përmasat e vogla të artikulacioneve të prekura kufizon përdorimin e gjerë të saj.

Ultrasonografia

Ultrasonografia e artikulacioneve specifike bazuar në radiografitë ka një rol mirë. Kjo teknikë lejon zbulimin e efuzioneve në artikulacionet të cilat nuk ekzaminohen manualisht me lehtësi (si p.sh, artikulacionet koksofemorale dhe scapulo-humerale në pacientët obezë).

Radiografia

Zgjedhja e radiografisë së duhur është hapi i parë në ekzaminimin radiologjik në një sëmundje artikulare. Në shumë raste mund të jetë e nevojshme një numër i caktuar planesh radiografike sipas artikulacioneve simptomatike. Karakteri simetrik në sëmundjen e artritis reumatoid shërben si një kriter i rëndësishëm diagnostik për këtë sëmundje. Prekja asimetrike mund të vihet re në pacientët meshkuj ose në të dy sekset me artritis reumatoid të hershëm ose me defiqite neurologjike (162).

Ndryshimet radiologjike që ndodhin në artikulacionet e të sëmurëve me AR (160, 163)

Osteoporoza

Osteoporoza është një karakteristikë e artritis reumatoid. Herët në ecurinë e sëmundjes ajo tenton të lokalizohet në regjionet juksta-artikulare të artikulacioneve të vogla periferike. Më vonë mund të jetë e pranishme një osteoporozë e gjeneralizuar në skeletin aksial dhe apendikular, shpesh e acaruar nga përdorimi i kortikosteroideve dhe imobilizimi.

Ndryshimet në indin e butë

Ndryshimet radiografike në indin e butë mund të jenë me rëndësi diagnostike në pacientët me AR. Edema difuze e indit të butë është një shenjë e hershme rreth artikulacioneve të vogla të duarve dhe këmbëve.

Ngushtimi i hapësirës artikulare

Ngushtimi progresiv i hapësirës artikulare si pasojë e destruksionit të kartilagosit artikulare është një shenjë tjetër e artritis reumatoid dhe kjo e dhënë mund të ndihmojë në diferencimin nga podagra, një sëmundje në të cilën ruajtja e artikulacionit është tipike dhe nga osteoartriti në të cilin mbizotëron ngushtimi fokal. Ankiloza kockore është e zakonshme vetëm në artikulacionin radio-karpal dhe inter-metatarsal.

Erozionet kockore

Erozionet janë një shenjë karakteristike e artritis reumatoid dhe shoqërohen me një prognozë të keqe. Mund të identifikohen tre tipe erozionesh kockore në artritin reumatoid. Erozionet marginale që zhvillohen në zonat intra-artikulare që nuk mbrohen nga kartilagoja mbuluese sidomos nën menisqet ose ligamentet kolaterale. Zakonisht këto zona të zhveshura janë pika fillestare e dëmtimit në sajë të proliferimit të indit sinovial.



Figura nr 5.1: Artriti reumatoid me erozione. Pamje posteroantere e artikulacioneve metakarp-falangeale me erozione të lehta deri në të moderuara të zonave të zhveshura të kokave metakarp-falangeale.

Erozionet kompresive ndodhin kur kolapsi i kockës osteoporotike çon në futjen graduale të një kocke tek tjetra. Këto ndryshime ndodhin në artikulationet e ekspozuara ndaj veprimeve muskulare të forta ose nga forcat gjatë mbajtjes së peshës. Vendi më karakteristik i erozioneve kompresive është artikulacioni kokso-femoral ku mund të dallohet një protrusion i acetabulumit. Vende të tjera të rëndësishme janë artikulationet metakarp-falangeale ku subluksacioni çon në një rimodelim të bazës së falangut proksimal pranë kokës së metakarpit; artikulacioni radio-karpal ku kocka skafoide mund të shfaqet si e nënzhytur ndaj radiusit distal (164).



Figura nr 5.2: Artriti reumatoid me erozione kompresive në artikulationet metakorpofalangeale, radiokarpale, gleno-humerale dhe cubiti.

Tipi i tretë i erozionit të hasur në AR është rezorbimi sipërfaqësor që lidhet me inflamacionin e këllëfit të tendinit pranë. Kjo është një e dhënë e rëndësishme në kyçin e dorës, ku një erozion karakterishtë i buzës së jashtme të procesit stiloid ulnar, nga tendosinoviti i ekstensor carpi ulnaris, tregon për një shenjë të hershme të artritis reumatoid.

Kistet kockore

Lezionet kistike subkondrale janë të zakonshme në artritin reumatoid dhe janë përshkruar si kiste, pseudokiste, geode dhe granuloma. Zbulimi i zonave kistike të mëdha sidomos tek duart dhe kyçet e meshkujve me punë fizike është emërtuar artriti reumatoid i tipit robust (165).

Deformimet dhe instabiliteti

Në artritin reumatoid vihen re shumë tipe të deformimeve artikulare dhe instabilitetit. Shumica e këtyre deformimeve lidhen me laksitetin ose dëmtimin e tendineve dhe ligamenteve, me alterimin e funksionit normal muskular në një ose disa artikulacione (deformimi si qafa e mjellmës, en boutonniere tek gishtat e duarve, deviacioni ulnar në artikulationet metakarpo-falangeale ose subluksacioni atlanto-aksial).

Duart

Fusha e betejës në artritin reumatoid janë duart dhe kryesisht artikulationet metakarpo-falangeale dhe interfalangeale proksimale. Ndryshimi i parë dhe i hershëm konsiston në edemën fuziforme të indit të butë, osteoporozen juksta-artikulare, humbjen e hapësirës artikulare dhe erozionet marginale. Në përgjithësi këto ndryshime radiografike shfaqen fillimisht në artikulationet e dytë dhe të tretë

metakarpo-falangeal dhe të tretin interfalangeal proksimal. Erozionet kockore marginale tentojnë të jenë më të dukshme në kockën proksimale të artikulacionit, i cili ka edhe një zonë më të gjerë të zhveshur. Me avancimin e sëmundjes, shfaqen erozione të gjera, ngushtim deri në mbyllje totale të hapësirës artikulare dhe deformime të gishtave. Stadi terminal është ankiloza fibrotike e kavitetit artikular; ankiloza kockore është më e rrallë tek duart por kur është e pranishme prek kryesisht artikulacionet interfalangeale proksimale **(160)**.

Kyçi i dorës

Ai është një artikulacion kompleks që duhet konsideruar si një bashkësi hapësirash artikulare sinoviale. Artriti reumatoid shoqërohet me prekje karakteristike të kyçit të dorës, e cila ndihmon në diferencimin prej artropative të tjera. Një nga zonat më pak të prekura është artikulacioni i parë metakarpo-falangeal, i cili mund të kursehet edhe në prani të një sëmundje të avancuar.

Ulna distale duke qënë pranë tre zonave të rëndësishme të proliferimit sinovial, zë një rol të rëndësishëm si një zonë target në artritin reumatoid. Erozionet përgjatë buzës së jashtme të procesit stiloid ulnar janë të lidhura me tendosinovitin e tendinit ekstensor karpi ulnar, erozionet e bazës dhe zonës juksta-artikulare të ulnës distale tregojnë për prejke të pjesës inferiore radio-ulnare.

Erozionet e hershme mund të prekin çdo kockë në kyçin e dorës; përveç ulnës distale mund të preken stiloidi radial, skafoidi lateral, triquetrum dhe kocka. Këto ndryshime mund të manifestohen si erozione të veçanta ose lezione kistie që japin pamjen radiografike si kockat karpale bosh. Me kalimin e kohës prekja e kyçit të dorës bëhet më karakteristike me humbje të hapësirave artikulare. Ankiloza kockore e karpuseve është përfundimi më i zakonshëm i një artriti reumatoid të zakonshëm **(164)**.

Këmba

Zonat e prekjes së këmbës në artritin reumatoid mund të ndahen në tre: e përparme, e mesme dhe e prapme. Pjesa e përparme preket më tepër (80 – 90%) në artritin reumatoid sidomos me artikulacionet metatarso-falangeale **(164)**. Ndryshimet e para përfshijnë kokat metatarsale të artikulacioneve metatarso-falangeale të parë dhe të pestë. Në artikulacionin MTF të pestë mund të vihet re një erozion i hershëm dhe karakteristik në pjesën laterale të kokës metatarsale në radiografinë oblike. Në artikulacionin MTF të parë prekja e hershme haset në pjesën mediale të kokës metatarsale, duke prekur me erozione më vonë kockat sesamoide fqinje. Me avancimin e sëmundjes shfaqen humbjet e hapësirës artikulare dhe erozionet e mëdha. Deformimet në AR përfshijnë hallux valgus, gishtat si çekic dhe deformimet “cock-up”.



Figura nr 5.3: Artriti reumatoid me erozione. Pamje posteroanteriorë e artikulacioneve metatarso-falangeale me erozione të lehta deri në të moderuara.

Në pjesën e mesme, artriti reumatoid karakterizohet nga humbje difuze e hapësirës artikulare dhe skleroza kockore dhe me mungesë të erozioneve kockore. Në sëmundjen e avacuar dhe me kohëzgjatje të gjatë janë të zakonshme fuzionet kockore. Këtu është e vështirë diferencimi me sëmundjet degjenerative, post-traumatike dhe çrregullimet neuropatike.

Artikulacioni i gjurit

Artikulacioni i gjurit preket zakonisht në artritin reumatoid. Zgjerimi i bursës suprapatelare të gjurit nga efuzioni dhe hipertrofia sinoviale mund të dallohen në radiografinë laterale të artikulacionit. Erozionet e vogla të buzëve mediale, laterale dhe posteriore të tibias dhe femurit janë ndryshimet më të hershme kockore dhe pasohen nga humbja e hapësirës artikulare duke përfshirë kompartmentet tibio-femorale dhe patelo-femorale. Kistet subkondrale mund të shihen në kondilet femorale ose tibian proksimale dhe skleroza subkondrale në sajë të kolapsit kockor (164). Mund të jenë të pranishme deformimet varus ose valgus të gjurit.

VLERËSIMI RADIOLOGJIK

Shkalla Larsen

Në vitin 1974, Larsen krijoi një metodë të bazuar në një set filmash standart. U diferencuan gjashtë stade nga 0 (normal) deri në 5, duke reflektuar dëmtimin gradual dhe progresiv dhe duke siguruar një matje totale të dëmtimit articular. Kjo metodë është modifikuar disa herë (në vitet 1977, 1978, 1984, 1985, 1987 dhe 1995). Në versionin e vitit 1977 (166, 167), kishim gjashtë grada si vijon: grada 0 = radiografi normale; grada 1 = çrregullime të lehta (edemë e indit të butë periartikular, osteoporoza periartikulare dhe ngushtim i lehtë i hapësirës artikulare); grada 2 = çrregullime të hershme të vendosura; grada 3 = çrregullime destruktive mesatare; grada 4 = dëmtime të avancuara dhe grada 5 = dëmtime mutilans. Kyçi i dorës

konsiderohej një njësi e vetme dhe rezultati shumëzohet për pesë. Artikulacionet që vlerësoheshin përfshinin pesë artikulacionet interfalangeale distale (DIP), katër artikulacionet interfalangeale proksimale (PIP), pesë artikulacionet metakarpofalangeale (MKP), radiokarpali si një njësi për secilën dorë dhe dhjetë artikulacionet metatarsofalangeale (MTP), dy artikulacionet interfalangeale (IP) për këmbët. Rezultati varionte nga 0 në 250.

Në vitin 1995, Larsen strukturoi një metodë për të vlerësuar radiografitë në studime për kohë të gjatë (**168**). Diferencat kryesore me metodën origjinale qëndrojnë në eliminimin nga rezultati të gishtit të madh të dorës dhe artikulationin MTF të parë; nënndarja e kyçit të dorës në katër kuadrante (artikulationet e vlerësuara janë artikulationet interfalangeale proksimale (IFP) nga i dyti te i pesti dhe metakarpofalangealet (MCP) nga i dyti te i pesti për secilën dorë, katër kuadrante në kyçin e dorës dhe artikulationet MTP nga i dyti te i pesti për secilën këmbë); heqja e edemës së imdit të butë dhe osteoporozes; dallimi midis erozioneve të përmasave të ndryshme. Shkalla e gradimit varion nga 0 deri në pesë: 0 = kufij normal dhe hapësirë artikulare normale; 1 = erozione më pak se 1 mm në diametër ose ngushtim i hapësirës artikulare; 2 = një ose disa erozione të vogla (diametër më shumë se 1 mm); 3 = erozione të shprehura; 4 = erozione të avancuara (zakonisht me zhdukje e hapësirës artikulare dhe kufijtë kockorë janë të ruajtur pjesërisht); dhe 5 = ndryshime mutilans (kufiri kockor i dëmtuar). Rezultati varion nga 0 në 160 pikë.

6 – LËNGU SINOVIAL DHE ASPIRIMI ARTIKULAR

- Efuzionet sinoviale në AR përmbajnë sasi të mëdha të neutrofileve dhe gelizave mononukleare.
- Kompletet imune që përmbajnë autoantitrupa si FR ose anti-CCP, mund të lidhin komplementin duke çuar në prodhimin e elementëve kemotërheqës.
- Mediatorët molekularë me peshë të vogël të inflamacionit si PGs dhe LTS janë të pranishme në lëngun sinovial të AR.

Efuzionet artikulare grumbullohen në artikulationet e pacientëve me AR aktiv si rezultat i rritjes së vazhdueshme të fluksit të lëngut që nuk mund të largohet edhe me rritjen e qarkullimit limfatik. Komponentët e përgjigjes inflamatorë dhe të proliferimit mund të vlerësohen në efuzionet për të dhënë informacion për mekanizmat pro- dhe anti-inflamatorë që veprojnë në sëmundjen e AR.

Neutrofilet polimorfonukleare

Prania e polimorfonuklearëve (PMN) mbetet një nga treguesit më të qëndrueshëm të inflamacionit brenda një artikulationi të veçantë. Këto qeliza përforcojnë përgjigjen inflamatorë dhe marrin pjesë në vazhdimësinë e inflamacionit brenda artikulationit. Hapësira artikulare shërben si një depozitë për PMN; ata hyjnë në lëngun sinovial nga kalimi direkt prej venulave postkapilare në sinovia. Neutrofilet lidhen me mikrovaskulaturën sinoviale të aktivizuar për shkak të veprimit të selectinës dhe integrinave beta-2. Pas lidhjes, agjentët kemotaktikë të prodhuar nga endoteli dhe fibroblastet mund të lehtësojnë daljen përmes kapilarëve sipas gradientit kemoatraktik të sinovias. Duke patur parasysh kohën e mbijetesës së PMN në lëngun sinovial, është vlerësuar që një efuzion mesatar reumatoid përmban $25\,000/\text{mm}^3$ (**169**). PMN mund

të kapërcejnë shifrën prej 1 bilion qelizash në ditë. Përfundimi i shumicës së këtyre qelizave është apoptoza.

Agjentët kemotaktikë brenda lëngut sinovial në AR janë përgjegjës për tërheqjen e një numri të madh qelizash në likid. Disa qeliza PMN shihen në panus dhe indin subsinovial; kur janë në sinovia ata lëvizin me shpejtësi drejt lëngut sinovial të tërhequr nga kemokinat. Kur janë në artikulation, neutrofilet kapin komplekset imune përmes receptorëve Fc dhe sinjaleve të tjera aktivizuese. Kjo kapje çon drejt riorganizimit citoskelatal, çlirimit të përmbajtjes së granulave, gjenerimit të elementëve reaguese ndaj oksigjenit dhe azotit dhe fuqizimit të procesit të fagocitozës.

Limfocitet e lëngut sinovial

Limfocitet në lëngun sinovial ndryshojnë nga ata në gjakun periferik dhe indin sinovial dhe analiza e qelizave të lëngut sinovial nuk reflekton saktë përmbajtjen e sinovias. Megjithatë efuzionet sinoviale përmbajnë sasi të mëdha të qelizave T, raporti CD4/CD8 është i përmbyssuar krahasuar me atë në gjak ose në indin sinovial me mbizotërim të CD8. Gjithashtu indi sinovial ka mungesë të neutrofileve të cilët përbëjnë rreth 50 deri 75% të qelizave të lëngut sinovial. Përqindja e qelizave T rregullatore (CD4, CD25) është e rritur në lëngun sinovial krahasuar me gjakun periferik (106).

ARTROCENTEZA

- Artrocenteza e pasuar nga një injeksion artikular, është një procedurë e thjeshtë dhe me pak risk që mund të jetë tepër e vlefshme për qëllime diagnostike dhe terapeutike.
- Artrocenteza diagnostike indikohet në pacientët me efuzione pa një diagnozë të njohur ose kur ka dyshime për një diagnozë të re dhe mund të jetë cilësore për sëmundjen infektive dhe nga kristalet.
- Injeksionet terapeutike me kortikosteroide mund të përmirësojnë klinikën për artikulationet e dhimbshme dhe për strukturat periartikulare.

Shumica e artikulacioneve periferike mund të arrihen me anë të artrocentezës diagnostike dhe procedura mund të realizohet në çdo repart reumatologjie të pajisur me procedura sterile (171, 172). Bashkë me analizën e likdit sinovial, artrocenteza është një procedurë që jep të dhëna diagnostike dhe ndihmon në qetësimin e dhimbjeve në strukturat artikulare me anë të injektimit të kortikosteoideve. Për këtë arsye një në pesë vizita tek reumatologu e zë aspirimi ose injektimi me kortikosteroide (173, 174).

Studime të shumta të përbërësve të lëngut sinovial dhe teknikat e përdorura janë përshkruar që në vitin 1935 nga Pemberton (175). Një përshkrim i teknikave të artrocentezës mund të gjendet në librin e Ropes dhe Bauer si dhe për analizën e lëngut sinovial, të publikuar në vitin 1953 (176).

Aspirimi i lëngut sinovial mund të indikohet në çdo artikulation ku dallohen efuzione ose mund të përdoret në artikulatione kur diagnoza është e dyshimtë. Në pacientët në të cilët diagnoza nuk është e qartë, analiza e lëngut sinovial jep të dhëna

të rëndësishme në lidhje me natyrën inflamatore ose jo-inflamatore të procesit brenda artikulationit të prekur dhe mund të jetë definitive në pacientët me artrit infektiv ose nga kristalet.

Aspirimi artikular duhet patur parasysh kur bëhet diagnoza definitive e artritit reumatoid ose kur duhet përjashtuar një artrit shoqërues infektiv ose nga kristalet. Një artrit monoartikular ose një mënyrë jo e zakonshme e shpërthimit artikular në artritin reumatoid duhet të nxisë aspirimin dhe vlerësimin e lëngut sinovial. Lëngu sinovial analizohet për pamjen e përgjithshme, kulturat, numrin e qelizave dhe për praninë e Gramëve (177).

Për të realizuar artrocentezën, një zonë e caktuar e artikulationit palpohet dhe pastaj shënohet duke lënë një shenjë rrethore që mund të zgjasë 5 deri në 15 minuta. Duhet zbatuar rregulla të forta të asepsisë. Zona që do aspirohet duhet pastruar me kujdes me një antiseptik të mirë siç është jodi. Agia duhet futur përmes shenjës së përcaktuar më parë. Rekomandohet që mjeku duhet të jetë vaksinuar kundër hepatiti B. Kolegji Amerikan i Reumatologjisë rekomandon që dorezat duhen mbajtur deri në përfundim të procedurës, kur çdo likid i marrë të jetë futur në epruveta dhe çdo material i përdorur i kontaminuar me gjak ose likid sinovial të jetë eliminuar.

Artikulationi i gjurit është më i thjeshti për tu aspiruar. Pacienti duhet të shtrihet në pozicionin supine me gjurin plotësisht të shtrirë. Shenja e artrocentezës bëhet posteriorisht pjesës mediale të patellës dhe një age 18 deri në 20 gauge drejtohet lehtë posteriorisht dhe inferiorisht. Zakonisht rekomandohet aspekti lateral i gjurit për aspirim pasi mund të aspirohet më tepër likid (178). Pasi arrihet në hapësirën artikulare fillohet aspirimi i lëngut. Pas marrjes së mostrës së lëngut sinovial, është e rëndësishme të analizohet mostra sa më shpejt për të evituar rezultatet false. Në veçanti numri i leukociteve dhe tipi i tyre duhet realizuar në mostra të sapomarra. Vonesat mbi 48 orë duhen evituar.

Analiza e lëngut sinovial

- Analiza e lëngut sinovial për numërimin e leukociteve, citologjia, mikroskopia me dritë të polarizuar, ngjyrimi Gram dhe kultura e lëngut jep informacion diagnostik sidomos në një monoartrit akut.

Analiza e lëngut sinovial siguron informacion diagnostik të rëndësishëm në situata klinike specifike dhe është i vlefshëm në kërkimet në kuptimin e patogjenezës dhe mekanizmave të sëmundjes reumatizmale. Shumë artikulacione periferike mund të manipulohen për marrjen e lëngut nga efuzionet artikulare, megjithëse artikulationi i gjurit është artikulationi që manipulohet më shpesh.

Lëngu sinovial dhe përbërësit e tij pastrohen përmes enëve limfatike sinoviale, një proces që ndihmohet nga lëvizja artikulare. Sasi të tepërta të lëngut mund të grumbullohen në çdo artikulation diartrodial si rezultat i një numri të madh procesesh duke përfshirë çrregullimet jo-inflamatore, inflamatore dhe septike. Mekanizmi më i rëndësishëm që kontribuon në grumbullimin e efuzioneve artikulare është një rritje në permeabilitetin mikrovaskular sinovial. Ky mekanizëm lejon një rritje në influksin e proteinave plazmatike sidomos të proteinave të mëdha të cilat rrisin presionin osmotik. Leukocitet grumbullohen në likid pas transmigrimit përmes endoteliumit, të stimuluar nga prodhimi i kemokinave në sinovium. Kapaciteti i enëve limfatike për

të pastruar proteinat, qelizat dhe pjesëzat kapërcehet shpejt dhe kjo kontribuon në grumbullimin e lëngut në artikulacion (179, 180).

Analiza e lëngut sinovial (181), duhet të realizohet si pjesë e vlerësimit diagnostik në çdo pacient të ri me sëmundje artikulare dhe një efuzion. Ekzaminimi i lëngut sinovial është veçanërisht i rëndësishëm në artritin monoartikular, në të cilin artriti septik duhet të diferencohet nga një numër shkaqesh të tjera. Edhe kur sasia e lëngut është e vogël, ajo mund të aspirohet dhe të ekzaminohet në mënyrë sistematike.

Disa sëmundje të zakonshme si podagra, pseudo-podagra dhe artriti septik mund të diagnostikohen shpejt dhe pothuajse saktë nga ekzaminimi i lëngut sinovial. Në një studim, ekzaminimi i lëngut sinovial ndryshoi diagnozën klinike të dyshuar (dhe mënyrën e trajtimit) në rreth 20% të pacientëve pas vizitës së parë (182). Edhe kur ekzaminimi i likidit sinovial nuk është diagnostik, përsëri ai ngelet superior ndaj një numri të madh testesh klinike e laboratorike në diagnozën diferenciale. Ekzaminimi makroskopik dhe numerimi i leukociteve lejon ngushtimin e numrit të diagnozave ndaj sëmundjeve që shkatojnë efuzione “jo-inflamatore”; likidet inflamatore duke përfshirë efuzionet septike dhe hemartrozat.

Tabela nr 6.1: Karakteristikat e lëngut sinovial në patologjitë reumatizmale

Ekzaminimi makroskopik	Normal	Jo-inflamat Grupi I	Inflamatore Grupi II	Septike Grupi III	Kristalet Grupi IV	Hemorragjik Grupi V
Volumi (ml)	< 3,5	> 3.5	> 3,5	>3,5	>3,5	>3,5
Viskoziteti	I larte	I larte	I ulet	Ndryshon	Ndryshon	Ndryshon
Ngjyra	Pa ngjyre deri ne kafe	Kafe drejte verdhe	E verdhe dhe i turbullt	E verdhe- i bardhe, i turbullt	E verdhe dhe i turbullt	E kuqe
Ekzam. lab rutine						
WBC (mm ³)	< 200	200-2000	2000-75000	>100 000	2000-75000	50-10000
PMN leukocitet (%)	< 25	< 25	>50	>75	>50	<50
Prezence e kristaleve	Jo	Jo	Jo	Jo	Po	Jo
Kultura	Negative	Negative	Negative	Shpesh +	Negative	Negative
Njolla mucine	Te qend.	Te qendr	I shkrifet	I shkrifet	I shkrifet	
Glukoza	Si ne gjak	Si ne gjak	<50mg% me i ulet se gjaku	>50mg% me i ulet se gjaku	>50mg% me i ulet se gjaku	Si ne gjak

Edhe në pacientët në të cilët diagnoza është bërë, analiza e lëngut sinovial mund të japë të dhëna për ecurinë e sëmundjes, si infeksioni me ecuri të ngadaltë në një artikulacion të pacientit me lupus eritematoz sistemik ose artritis reumatoid, mbivendosja e pirofosfatit të kalciumit ose depozitat e kristaleve apatite në osteoartritoza ose kristalet nga injeksionet me glukokortikoidë që shkakojnë një sinovitis kalimtar nga kristalet.

Diskordanca midis laboratoreve të ndryshëm që ekzaminonjë të njëjtin likid sinovial janë të zakonshme (**183, 184**). Normalisht lëngu sinovial është një ultrafiltrat i plazmës me një sasi të vogël të proteinave me peshë molekulare të madhe si fibrinogjeni, komplementi, globulina dhe imunoglobulina të tjera dhe acidi hialuronik i prodhuar nga membrana sinoviale.

Ekzaminimi makroskopik

Ekzaminimi makroskopik mund të bëhet menjëherë për të përcaktuar hapat e mëtejshëm në drejtim të studimit (**185, 186**).

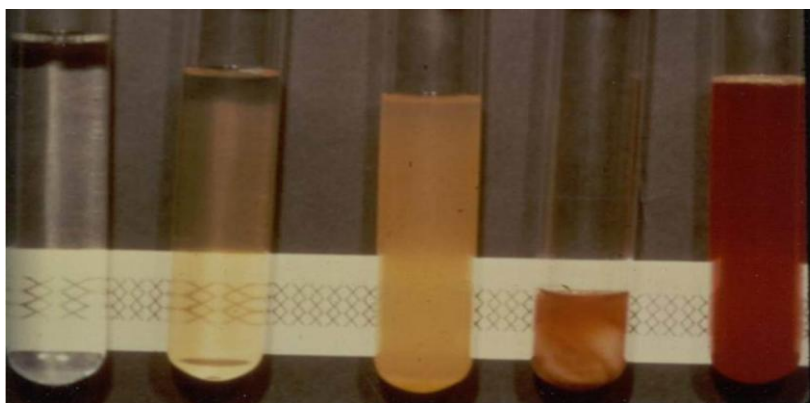


Figura nr 6.1: Pamja makroskopike e lëngut sinovial sipas klasifikimit: (nga e majta në të djathtë), normal, jo inflamator, inflamator, septik dhe hemorragjik

Volumi

Sasia e efuzionit mund të shërbejë si një masë e ashpërsisë së artritis dhe mund të përdoret për krahasim me rezultatet e mëparshme të artrocentezës. Volumi i ulët nuk nënkupton mungesën e një procesi të rëndësishëm intra-artikular. Efuzionet mund të jenë të vështira për tu aspiruar për shkak të fibrinës së trashë, trupave të huaj dhe elementëve të tjerë. Lëngu mund të jetë i lokalizuar dhe nuk mund të arrihet nga rruga e zgjedhur.

Viskoziteti

Megjithatë vlerësimi i viskozitetit dhe testi i aglutinimit të mucinës janë më pak ose njësoj të besueshme sesa të mëparshmet në klasifikimin e efuzionit, viskoziteti mund të vlerësohet duke parë lëngun sinovial sesa ngadalë paraqitet ai nga shiringa ose si manipulohen disa pika të lëngut midis gishtave të mjekut. Lëngu me viskozitet normal mbahet bashkë dhe ndahet në sekuenca prej 3 deri në 5 cm. Lëngu me viskozitet të ulët del nga shiringa si ujë. Lëngu me viskozitet të lartë vihet re në efuzionet hipotiroide dhe në cistet mukoze osteoartritike. Zakonisht në inflamacion

viskoziteti ulet, si dhe në likidet edematoze. Në efuzionet purulente, numri tepër i madh i leukociteve e bën lëngun të duket më viskoz.

Ngjyra dhe transparenca

Nëse një fletë e printuar nuk mund të lexohet lehtë përmes lëngut, efuzioni është i turbullt dhe kjo sugjeron për një proces inflamator. Ekzaminimi mikroskopik nevojitet për tu siguruar që opaciteti nuk është në sajë të kristaleve, lipideve, fibrinës apo amiloidit. Artikulacionet me inflamacion kronik shpesh kanë efuzione që përmbajnë trupa lipidikë të cilët mund të ngatërohen me pus. Trupat lipidikë janë rezultat i proliferimit dhe degjenerimit sinovial; ata përmbajnë kolagjen, pjesë qelizash dhe fibrine.

Lëngu në sinovitin e pigmentuar vilonodular mund të jetë me gjak ose në ngjyrë portokalli në kafe. Likidet e ngarkuara me urate ose apatite mund të jenë me ngjyrë të bardhë ose të verdhë dhe të trashë. Likidet e pasura me kolesterol mund të jenë të artë. Shiritat e gjakut janë rezultat i dëmtimit të një ene të vogël gjaku gjatë procedurës. Lipidet që notojnë në sipërfaqe të lëngut pas centrifugimit shpesh janë rezultat i frakturës në artikulation.

Ekzaminimi mikroskopik (187)

Numri i leukociteve

Numri i leukociteve është një pjesë e rëndësishme e analizave të lëngut sinovial, pasi është baza kryesore për klasifikimin e një efuzioni si septik, inflamator ose jo-inflamator. Numri i leukociteve në lëngun sinovial, bashkë me volumin mund të përdoren si një matje bazë për intesitetin e inflamacionit në mostrat në vazhdim.

Ekzaminimi i lëngut sinovial pas realizimit të artrocentezës kaloi në dy faza: faza e parë e analizës makroskopike, faza e dytë e vlerësimit të numrit të qelizave me bërthamë dhe faza e tretë citocentrifugimi i materialit. Duke qënë se lëngu sinovial nga artikulationet e inflamuar mund të koagulojë, u përdor një antikoagulant dhe menjëherë u dërgua në laborator për tu ekzaminuar. Në ekzaminimin makroskopik u vlerësua vëllimi, ngjyra, transparenca dhe viskoziteti. Numërimi i qelizave në mostrën e lëngut sinovial është një kriter i vlefshëm diagnostik dhe lejon diferencimin midis një lëngu “inflamator” dhe “jo-inflamator”. Numërimi u bë duke përdorur kamerën Fux – Rozental (me 9 ndarje) në të cilën hidhet 1/10 ml. Në fazën e tretë mostra centrifugohet, hapet në lamë dhe lihet të thahet. Më pas fiksohet me alkool metilik ngjyroset me metodën standarte Giemsa (188).

Lëngu në të sëmurët me AR zakonisht ka një numër leukocitesh nga 2000 deri në 50 000/mm³ (189). Një numër mbi 60000 duhet të ngrejë dyshimin për infeksion. Pacientët me sëmundje reumatizmale, artriti psoriatik, sindroma Reiter dhe artriti nga kristalet mund të ketë një numër të leukociteve mbi 100 000 qeliza/mm³.

Numri i leukociteve nga 200 deri në 2000/mm³ zakonisht është jo-inflamator. Sot nevojitet një shkallëzim bazuar në kuadrin klinik. Numri i leukociteve më pak se 1000 leukocite/mm³ është më tepër në rastet me osteoartritis. Numri mbi 1000 qeliza/mm³ ngre dyshimin në drejtim të sëmundjeve inflamatore (190). Lupusi eritematoz, ethja reumatizmale, podagra kronike dhe skleroderma janë shembuj të sëmundjeve që mund

të kenë numër të ulët të leukociteve por me natyrë inflamatore. Lëngu i një artikulacioni normal ka 50 deri në 100 leukocite, kështu që numri mbi $200/\text{mm}^3$ përfaqëson të paktën një përgjigje inflamatore me ecuri të ngadaltë si psh, në osteoarthritis. Pacientët që kanë kryesisht artrit degenerativ si në hemokromatozis, mund të kenë efuzione inflamatore me numër të lartë të leukociteve nëse kondrokalciноza çon drejt artritit nga kristalet.

CITOLOGJIA E LËNGUT SINOVIAL

Tipi i qelizave të pranishme në lëngun sinovial është i rëndësishëm në procedurën diagnostike dhe kjo mund të realizohet fillimisht duke bërë citologjinë në një mostër të njomë të lëngut sinovial. Për të realizuar analizën e mostrës së njomë, një pikë e lëngut sinovial vendoset në një lamë xhami të pastër e cila mbulohet me një lamelë dhe ekzaminohet në mikroskop.

Tipizimi i leukociteve të lëngut sinovial arrihet me anë të ngjyrit të një pike të thatë të lëngut. Ngjyrimi Wright është ngjyrimi më i zakonshëm që përdoret për këtë qëllim. Lëngu sinovial septik përmban më shumë se $50\,000$ qeliza/ mm^3 dhe shoqërohet në pjesën më të madhe të rasteve me një përqindje shumë të lartë të qelizave neutrofile polimorfonukleare deri në 90%. Në lëngun sinovial të pacientëve me artrit viral, lupus dhe sëmundje të tjera të indit lidhor predominojnë monocitet dhe limfocitet. Mostrat e lëngut sinovial prej pacientëve me AR në fazën aktive, artrit reaktiv dhe artrit psoriatik tregojnë një përqindje të lartë të neutrofileve PMN (182).

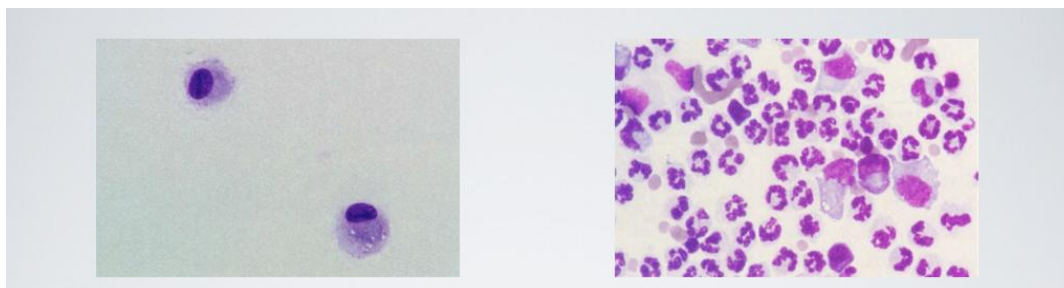


Figura nr 6.2: Pamje mikroskopike e lëngut sinovial në osteoarthritis (majtas) dhe në sëmundje inflamatore artikulare (djathtas).

7 – TERAPIA

- Vlerësimi fillestar mbi trajtimin e AR fillon me diagnozën, vlerësimin e prognozës së pacientit dhe ndërtimin e një plani terapeutik.
- Mjeku duhet të përdorë një terapi agresive me medikamente modifikuese të sëmundjes antireumazmale.
- Terapitë e kombinuara veçanërisht duke përdorur metotreksatin si pikë referimi janë më efektive.
- Agjentët biologjikë në kombinim me metotreksatin ofrojnë mundësi të mëdha për të ngadalsuar dëmtimet artikulare.

- Përdorimi i preparateve të tjera për të reduktuar dhimbjen dhe përmirësuar funksionin përfshin përdorimin e kortikosteroideve, medikamenteve anti-inflamatorë jo-steroidë dhe fizioterapinë.
- Plani i trajtimit duhet të përfshijë edukimin e pacientit.
- Pacienti duhet monitoruar me kujdes në lidhje me efektet anësore të trajtimit.
- Qëllimi kryesor është nxitja e remisjonit; megjithatë qëllimet praktike janë të parandalohet dëmtimi artikular, reduktimi i shenjave dhe simptomave të sëmundjes dhe përmirësimi i funksionit.

Në studimin tonë pacientët e marrë në studim u diagnostikuan me artritis reumatoid dhe u futën sipas protokolleve të mjekimit në terapi me modifikues të sëmundjes, kortikosteroide dhe anti-inflamatorë jo-steroidë. Në këto kushte mendojmë që do të ishte me interes që të jepnim një paraqitje të shkurtër mbi medikamentet modifikuese anti reumatizmale.

Pas vitit 1990 kanë ndodhur ndryshime të mëdha në trajtimin dhe monitorimin e pacientëve me AR. Zakonisht vlerësimet janë fokusuar në identifikimin e hershëm të sëmundjes, fillimi i hershëm i terapisë me modifikues të sëmundjes, përdorimi i dozave agresive, terapitë kombinuese dhe përdorimi i tipeve të reja të medikamenteve me bazë biologjike. Këto ndryshime kanë rezultuar në përmirësime cilësore në pacientët me AR duke përfshirë reduktimin e simptomave dhe shenjave të sëmundjes, ruajtjen e artikulacioneve dhe reduktimin e progresionit strukturor dhe një përmirësim në funksionin dhe cilësinë e jetës (191).

Kur një pacient diagnostikohet me AR ose të paktën ka një tip të artritis inflamator jo nga shkaqe të tjera (si infeksioni, patologjia malinje dhe sëmundjet metabolike), duhet filluar terapia me DMARD me qëllimin e parandalimit ose kontrollit të dëmtimeve artikulare, dhe lehtësimin e dhimbjeve (192). DMARD janë trajtimi bazë për artritin inflamator dhe terapitë me medikamente të tjera janë ndihmëse.

Terapia modifikuese e sëmundjes

Fillimi i terapisë me DMARD është me shumë rëndësi në trajtimin e AR. Vendimi se cili medikament duhet filluar nuk është shumë i qartë. Në çdo pacient ka një DMARD që mund të jetë efikas dhe tolerohet mirë, por nuk ka një DMARD i cili të jetë universal për çdo pacient. Udhërrëfyesi mbi trajtimin e AR i ACR (Kolegji Amerikan Reumatologjisë) siguron një bazë të saktë dhe referenca për marrjen e vendimeve në lidhje me terapinë (192). Terapia me DMARD zakonisht fillon me medikamente si metotreksati, hidroksiklorokina ose sulfasalazina. Këto preparate janë testuar për efikasitetin, tolerancën e mirë ndaj efekteve anësore dhe koston e ulët. Nga tre medikamentet e përmendura, metotreksati është ai që përshkruhet më tepër. Pas fillimit të një DMARD, pacienti duhet vlerësuar periodikisht me qëllimin e kontrollit të aktivitetit të sëmundjes dhe monitorimin e efekteve anësore.

Përveç këtyre preparateve me molekulë të vogël, reumatologu duhet të ketë parasysh edhe gjeneratën e re të DMARD-ve si leflunimidi; frenuesi i faktorit të nekrozës tumorale (TNF) si adalimumab, etanercept dhe infliximab; antagonisti i receptorëve të interleukinës IL-1 si anakinra; modulatori selektiv si abatacept; preparatet me target qelizat B si rituximab. Këto preparate janë studiuar në klinikë duke treguar efikasitetin vetëm ose të kombinuar me terapitë tradicionale. Aftësia e këtyre preparateve për të ngadalsuar progresionin radiologjik të sëmundjes dhe

ruajtjen e funksionit, duket të jetë e njëjtë dhe në disa raste më e madhe sesa terapitë tradicionale (193).

Strategjia e trajtimit

Problemi tjetër qëndron në faktin se kur duhet ndryshuar ose shtuar një DMARD në trajtimin e pacientëve me AR dhe në shumë raste mbetet në preferencat individuale. Në disa raste mund të jetë shkaku social-ekonomik bazuar në koston terapeutike.

Kur fillohet terapia me DMARD, shumica e pacientëve e fillojnë me preparatet me molekula të vogla tradicionale, fillimisht si monoterapi e më vonë e kombinuar. Të dhënat sugjerojnë që kur këto preparate përdoren si monoterapi janë efektive dhe me pak efekte anësore. Studiuesit në Angli vlerësuan pacientë të rastësishëm me AR me kohëzgjatje më pak se 5 vjet për të monitoruar kontrollin e sëmundjes (194). Pacientët u futën në kontrollin intensiv çdo muaj; u mat me kujdes aktiviteti i sëmundjes; nëse sëmundja ishte aktive ata u nënshtroheshin injeksioneve intra-artikulare me kortikosteroidë; medikamentet DMARD u shtojë doza ose fillohej terapia e kombinuar. Pacientët në grupin me trajtimin intensiv kishin përmirësime në variablat e aktivitetit të sëmundjes, duke përfshirë progresionin radiologjik të sëmundjes.

Nga studimet e shumta janë krijuar teori të ndryshme për DMARD në lidhje me përdorimin si monoterapi, të kombinuar dhe rregullimin e dozave. Secila teori kishte meritën e vet dhe u ekzaminua plotësisht në një fazë të dytë. Udhërrëfyti i ACR për trajtimin e AR sugjeron për një vlerësim bashkëkohor të pacientit dhe lidhet me përdorimin e DMARD-ve. Teoria e parë tradicionale sugjeronte përdorimin si monoterapi, rivlerësim të sëmundjes dhe ndryshimin me një DMARD tjetër nëse pacienti nuk kishte përfituar nga ai i pari. Kjo teori më vonë u modifikua në strategjinë “sawtooth”. Teoria e re kërkonte fillimin e hershëm të DMARD dhe monitorimin e afërt të sëmundjes. Kur paaftësia e pacientit rëndohet, bëhet ndërrimi i terapisë DMARD për të rivendosur gjendjen nëse është e mundur (195, 196). Kjo strategji ka meritën sepse ofron mundësinë e modifikimit të sëmundjes në kohështrirje, monitorim të kujdesshëm dhe një lidhje midis DMARD dhe analgjetikëve e AIJS. Kjo teori vazhdon të modifikohet duke pranuar idenë e kombinimit të terapisë dhe duke sugjeruar nga të dhënat për superioritetin e terapisë kombinuere ndaj monoterapisë.

Për pacientët me poliartrit simetrik në tre ose më shumë artikulacione që përfshijnë duart dhe këmbët ose të dyja për të paktën 6 javë dhe një diagnozë të mundshme të AR, përdorimi i trajtimit agresiv është tepër i nevojshëm. Është shumë e rëndësishme fillimi i një programi për të ulur aktivitetin e sinovitit me qëllim nxitjen e një remisioni ose të paktën për të patur një përmirësim të dukshëm të sëmundjes. Terapia me modifikues të sëmundjes e përdorur herët ofron mundësi të mëdha për të parandaluar paaftësinë dhe për të ndryshuar trajektoren e sëmundjes gjatë jetës.

Qëllimi i ndërhyrjes së hershme në ecurinë e sëmundjes dhe gjasat për një remision janë krijuar duke përdorur të dhënat si më poshtë:

- I. Gjendja funksionale shëndetësore bie herët me humbje funksionale mesatare për një vit dhe humbje funksionale e avancuar për 6 vjet (197). Gjithashtu herët gjatë sëmundjes shfaqet paaftësia në punë e cila ndodh në 25% të

pacientëve me AR brenda 6.4 viteve dhe në 50% të pacientëve brenda 20.9 viteve pas shfaqjes së sëmundjes **(198)**.

- II. Ritmet e mortalitetit janë rritur në pacientët me AR deri në 35% për 20 vjet **(199, 200)**. Sëmundshmëria dhe mortaliteti në AR përcaktohen dhe drejtohen nga gjendja klinike. Sa më e ashpër sëmundja dhe aktiviteti i sëmundjes aq më e rëndë është prognoza **(201)**.
- III. Ndryshimet radiologjike ndodhin herët në sëmundjen e AR **(202, 203, 204)**. Erozionet kockore dhe ngushtimi i hapësirave artikulare zhvillohen brenda 2 viteve të para të sëmundjes në shumicën e pacientëve dhe janë progresive në periudhën e mëvonshme **(205)**. Ritmi i progresionit të rezultateve radiologjike është i shpejtë në fillim të sëmundjes dhe qartësisht vazhdon me të njëjtën trajektore gjatë dekursit të sëmundjes nëse lihet pa trajtuar. Kur sinovia proliferative fillon të sulmojë dhe të destruktojë kartilagon artikulare, artikulacionet janë në risk për destruksione të parikthyeshme edhe kur aktiviteti i sëmundjes është i ulur.
- IV. Mund të ekzistojë një interval kohe në të cilën futja e terapisë me DMARD mund të rezultojë në një ndryshim të ecurisë natyrale të sëmundjes sidomos në drejtim të progresionit të sëmundjes **(206, 207)**.

Në një studim të HERA **(208)**, pacientët me AR u futën në trajtim me hidroksiklorokinë ose placebo për 36 javë. Në fund të studimit, pacientët që ishin në trajtim me hidroksiklorokinë (HCQ) kishin përmirësim në të dhënat e artikulacioneve, në dhimbje dhe funksionin fizik më tepër se pacientët në trajtim me placebo. Të dhëna më të rëndësishme u morrën pas 3 vitesh ndjekjeje të kohortit. Pacientët në trajtim me HCQ që në fillim të sëmundjes krahasuar me pacientët në trajtim me placebo (filluan HCQ pas 9 muajve), kishin më pak dhimbje dhe paaftësi. Këto rezultate nuk shpjegohen bazuar në diferencat e kortikosteroideve, DMARD-ve ose AIJS, por kanë lidhje me kohën e fillimit të terapisë **(209, 210)**.

Të dhëna mbështetëse për idenë e sipërpërmëndur vijnë nga studime të tjera. Në studimin COBRA, pacientët u futën në mënyrë rastësorë në trajtim me monoterapi si sulfasalazina (SSZ) ose të kombinuar me ulje të dozave si metotreksati dhe sulfasalazina (MTX dhe SSZ). Në fund të 28 javëve, dukej që kishte një avantazh të dukshëm në terapinë e kombinuar sipas përgjigjes klinike dhe pas një viti kishte më pak progresion radiografik në grupin me terapi të kombinuar **(211)**. Pacientët e trajtuar në fillim me monoterapi kishin një ndryshim në vlerën Sharp prej 8.6 unite/vit, ndërsa pacientët me terapi të kombinuar progredonin me 5.6 unite/vit **(212)**.

Duket që përdorimi i një terapie efektive (sidomos terapia e kombinuar) që në fillim të sëmundjes mund të çojë në një ndikim të madh në ecurinë e sëmundjes shumë vite më vonë. Vlerësimi i prognozës së pacientit mund të ndihmojë në zgjedhjen se cili pacient ka nevojë për një terapi më agresive.

8 – QËLLIMET E STUDIMIT

Në realizimin e këtij punimi kemi patur për qëllim të vlerësojmë:

1. Veçoritë anatomo-imazherike të të sëmurëve me AR.
2. Veçoritë citomorfologjike të lëngut sinovial të të sëmurëve me AR.
3. Veçoritë biologjike të të sëmurëve me AR.

Këto nëpërmjet:

1. Vlerësimi i rëndësisë së antittrupave anti-CCP në diagnozën dhe prognozën e sëmundjes.
2. Vlerësimi i rëndësisë së analizës së lëngut sinovial për diagnozën e hershme të sëmundjes.
3. Përcaktimi i gravitetit të sëmundjes bazuar në parametrat e përcaktuar në studim.

Deri më sot, diagnoza e AR ka qënë bazuar në kriteret e Kolegjit Amerikan të Reumatologjisë (ACR) të vitit 1987. Këto kritere bazoheshin në vazhdimësinë e simptomave të artritis gjatë ecurisë së sëmundjes. Ky sistem klasifikimi nuk ka treguar efikasitet në identifikimin e pacientëve me artrit reumatoid të hershëm.

Dekadën e fundit është pranuar që ndërhyrja terapeutike e hershme përmirëson ndjeshëm ecurinë klinike dhe redukton dëmtimet artikulare të parikthyeshme. Nga ky këndvështrim, ACR dhe EULAR (Lidhja Europiane Kundër Reumatizmës) kanë propozuar kritere të reja klasifikimi për artritin e hershëm. Këto kritere vlerësojnë prekjën artikulare, praninë dhe nivelin e autoantittrupave, treguesit e fazës akute dhe kohëzgjatjen e simptomave.

Në Shqipëri si dhe në shumë vende të tjera, analiza e lëngut sinovial, nuk është kthyer si një procedurë rutinë. Prandaj ne duam të tregojmë mundësinë e ekzaminimit citologjik të lëngut sinovial që realizohet menjëherë pas artrocentezës dhe rëndësinë e këtij ekzaminimi në diferencimin e sëmundjeve inflamatore dhe jo-inflamatore në fazat e hershme të sëmundjes.

9 – MATERIALI DHE METODAT

Në këtë studim kohort janë përfshirë 100 pacientë të diagnostikuar me artritis reumatoid sipas kritereve të ACR të vitit 1987 dhe 100 pacientë me ankesa për dhimbje artikulare si grup kontrolli gjatë periudhës janar 2010 deri në fund të vitit 2012. Pacientët janë paraqitur pranë shërbimit të reumatologjisë në Spitalin Rajonal Durrës dhe janë pajisur me ekzaminimet e përcaktuara në vitin e parë të studimit. Ardhja e tyre ka qënë rastësore ose të rekomanduar nga mjeku i familjes. Pas vendosjes së diagnozës pacientët janë grupuar në dy grupet e sipërpërmendura. Pacientët janë intervistuar për anamnezën e sëmundjes për të cilën janë paraqitur, kanë realizuar ekzaminimet laboratorike serologjike dhe për treguesit e fazes akute të inflamacionit. Për pacientët e diagnostikuar me AR u realizua teknika e artrocentezës për marrjen dhe analizimin e lëngut sinovial si dhe radiografite e artikulacioneve të duarve dhe të këmbëve.

9.1 KRITERET E PRANIMIT DHE TË PERJASHTIMIT NË STUDIM

Kriteret e përfshirjes për grupin në studim ishin:

- Pacientë të diagnostikuar me artritis reumatoid sipas kritereve të ACR të vitit 1987.
- Mosha mbi 18 vjeç.

Kritere përjashtuese

- Pacientët të cilët janë diagnostikuar me sarkoidozë ose sindromen Sjogren.
- Femrat gravide.

Për grupin e kontrollit u pranuan:

- Mosha mbi 18 vjeç.
- Pacientë që nuk vuanin nga sëmundja e artritis reumatoid.
- Që paraqiteshin për ankesa reumatizmale të thjeshta dhe jo në kuadër të sëmundjeve të tjera madhore.

9.2 METODAT

Pacientë realizuan radiografi postero-anteriore të artikulacioneve të duarve dhe këmbëve bilaterale të cilat u vlerësuan sipas gradës Larsen (0 – 160 pikë) nga 2 mjekë radiologë në mënyrë të pavarur. Pacientët në studim ishin në trajtim ose u futën në trajtim me DMARD (medikamente modifikuese të sëmundjes së artritis reumatoid), kortikosteroidë dhe anti-inflamatorë. Terapia mund ishte me 1 medikament ose e kombinuar në varësi të stadiit dhe klinikës së sëmundjes së artritis reumatoid.

Ekzaminimi i lëngut sinovial pas realizimit të artrocentezës kaloi në dy faza: faza e parë e analizës makroskopike, faza e dytë e vlerësimit të numrit të qelizave me bërthamë dhe faza e tretë citocentrifugimi i materialit. Duke qënë se lëngu sinovial nga artikulacionet e inflamuar mund të koagulojë, u përdor një antikoagulant dhe menjëherë u dërgua në laborator për tu ekzaminuar. Në ekzaminimin makroskopik u vlerësua vëllimi, ngjyra, transparenca dhe viskoziteti. Numërimi i qelizave në mostrën

e lëngut sinovial është një kriter i vlefshëm diagnostik dhe lejon diferencimin midis një lëngu “inflamtor” dhe “jo-inflamtor”. Numërimi u bë duke përdorur kamerën Fux – Rozental (me 9 ndarje) në të cilën hidhet 1/10 ml. Në fazën e tretë mostra centrifugohet, hapet në lamë dhe lihet të thahet. Më pas fiksohet me alkool metilik ngjyroset me metodën standarte Giemsa (188).

Faktori reumatoid dhe proteina C reaktive u vlerësua me metodën e aglutinimit të dukshëm (50ul + serum + 50ul reagent), në rast reaksioni bëhet hollimi i mostrës. Vlerat për FR deri në 10 IU/ml u quajtën normale ose negative dhe për proteinën C reaktive vlerat deri në 6 mg/L u quajtën normale ose negative.

Antitropi anti-CCP u vlerësua me teknikën ECLIA me anë të testit Elecsys anti-CCP në aparatit Cobas 411, duke përdorur një kit komercial, në të cilin përdoret si antigjen një peptid sintetik ciklik i citrulinuar. Vlera më e ulët për të qënë pozitiv u morr e barabartë ose më e madhe se 17 U/ml.

Gjaku komplet u realizua me anë të aparatit Cell counter.

Pacientët u ndoqën për një periudhë 2 vjeçare duke ju nënshtruar ekzaminimeve laboratorike dhe imazherike të sipërpërmëndura çdo 1 vit.

9.3 ANALIZA STATISTIKORE

Të dhënat janë analizuar në software SPSS (paketa statistikore për shkencat sociale versioni 16). Statistika diskriptive e variablave demografikë dhe klinikë janë shprehur si numër dhe përqindje për të dhënat kategorike dhe si mesatare dhe standart deviation për të dhënat numerike.

T-testi është përdorur për të krahasuar vlerat mesatare të treguesve klinikë dhe demografike midis dy grupeve (të kontrollit dhe të rasteve).

Për të vlerësuar lidhjen midis treguesve klinikë dhe gradës Larsen është përdorur teknika e korrelacionit (Spearman).

Për të përcaktuar se cilët nga treguesit klinikë ndikojnë në ecurinë e sëmundjes pas 1 dhe 2 vitesh është përdorur testi Chi-square dhe regresioni multiple.

Të gjitha variablat e treguesve të inflamacionit u kontrolluan nëse i nënshtrohen shpërndarjes normale perpara se të futeshin ne perpunim. Per kete u perdor testi i normalitetit Kolmogorov – Smirnov.

Një $p < 0.05$ është konsideruar sinjifikante.

10 – REZULTATET

Në studim u përfshinë 100 pacientë të diagnostikuar me artritis reumatoid (AR) bazuar në kriteret për klasifikimin e artritis reumatoid të miratuara nga Kolegji Amerikan i Reumatologjisë (ACR) në vitin 1987. Grupi i kontrollit përbëhej nga 100 pacientë me ankesa për sëmundje reumatizmale jo-artritis reumatoid.

Të dy grupet ishin të ngjashëm nga ana demografike. Në grupin e pacientëve me artritis reumatoid mosha luhatej nga 27 deri në 59 vjeç me moshën mesatare 48.51 ± 6.5 vjeç. Në grupin e kontrollit mosha luhatej nga 34 deri në 58 vjeç me moshën mesatare 48.60 ± 6.6 vjeç. Nuk kishte ndryshime sinjifikative ($p > 0.05$) midis mesatareve të të dy grupeve gjatë analizës së krahasimit të mesatareve midis dy mostrave.

Pacientët u futën në trajtim me medikamente modifikuese të sëmundjes reumatizmale dhe e vazhduan trajtimin gjatë periudhës së studimit. 68 pacientë (68%) ishin në trajtim me metotrexat, 8 pacientë (8%) ishin në trajtim me plaquenil (hydroxychloroquine), 6 pacientë (6%) ishin në trajtim me sulfasalazinë dhe 16 pacientë (16%) ishin në trajtim të kombinuar me metotrexat dhe sulfasalazinë. Në total 84% e pacientëve ishin në trajtim me monoterapi dhe vetëm 16% ishin në trajtim të kombinuar.

Në grupin e pacientëve me artritis reumatoid vlera mesatare e Hb ishte 11.3 ± 1.1 dhe në grupin e pacientëve me patologji jo-artritis reumatoid vlera mesatare e Hb ishte 12.4. diferenca e mesatareve ishte (-1.1, CI95% -1.4 - -0.65). pra ka një ndryshim sinjifikativ midis vlerave mesatare të Hb ($p < 0.01$). Anemia sekondare kronike është një karakteristikë e sëmundjes së artritis reumatoid.

Vlerat mesatare të faktorit reumatoid (FR) në të dy grupet ishin 12.3 ± 5.0 dhe 7.5 ± 1.4 respektivisht për grupin me AR dhe grupin me patologji jo-artritis reumatoid. Vihet re një ndryshim sinjifikativ në vlerat mesatare (4.8, CI95% 3.4 – 6.3) ku $p < 0.01$.

Në studimin tonë në grupin e pacientëve me artritis reumatoid vlerat mesatare të proteinës C reaktive ishin 12.9 ± 3.0 dhe në grupin e kontrollit ishin 9.3 ± 1.7 . Vihet re një ndryshim sinjifikativ në vlerat mesatare (3.6, CI95% 2.7 – 4.5) me një $p < 0.01$.

Për antitruhin anti-CCP kemi këto të dhëna në kohën T0. Vlera mesatare ishte 29.9 ± 17.2 për pacientët me AR dhe 10.3 ± 2.3 për grupin e kontrollit. Vihet re dukshëm një ndryshim sinjifikativ midis vlerave mesatare (19.5, CI95% 14.6 – 24.4) dhe një $p < 0.01$.

Vlera mesatare e numrit të eritrociteve në grupin me AR ishte $4.020.000 \pm 260.000$ dhe në grupin e kontrollit vlera mesatare ishte $4.500.000 \pm 400.000$. Diferenca në vlerat e mesatareve ishte (-0.46, CI95% -0.57 – -0.34). ndryshimi ishte sinjifikant me $p < 0.05$.

Numri mesatar i leukociteve për pacientët me AR ishte 8336 ± 1596 dhe për grupin e kontrollit ishte 8696 ± 946 . Diferenca midis vlerave mesatare ishte (-360, CI95% -771 – -51) ku $p < 0.01$ që tregonte për një ndryshim sinjifikativ.

Vlerat mesatare të kohëzgjatjes së sëmundjes për grupin me AR ishin 31.4 ± 20.0 dhe për grupin e kontrollit ishin 31.7 ± 22.6 . Diferenca e vlerave mesatare ishte (-0.3, CI95% -7.6 – -7). Ndryshimi nuk ishte sinjifikativ dhe $p > 0.05$.

Në grupin e pacientëve me artritis reumatoid pas marrjes dhe analizimit të lëngut sinovial për numrin total të qelizave të bardha dhe % e polimorfonuklearëve, tabloja ishte si më poshtë: numri i leukociteve luhatej nga 3400 qeliza/mm³ në 17800 qeliza/mm³ me një vlerë mesatare prej 9493 qeliza të bardha/mm³. Përqindja e polimorfonuklearëve luhatej nga vlera minimale prej 51% drejt vlerës maksimale prej 70%. Vlera mesatare ishte 58.86 ± 6.0.

Nga analiza makroskopike e lëngut sinovial rezultuan këto të dhëna: viskoziteti ishte i lartë në 10 raste dhe i ulët në 90 raste nga 100 raste gjithsej; në të gjitha rastet ngjyra e lëngut sinovial ishte e verdhë e turbullt; transparenca ishte opake në 90 raste dhe translucente ose e turbullt në 10 raste.

Në 6 rastet (14.6%) me viskozitet të lartë faktori reumatoid ishte në vlera normale dhe në 4 raste (6.8%) vlerat e faktorit reumatoid ishin të larta. Në grupin e pacientëve me viskozitet të ulët sipas vlerave të faktorit reumatoid 35 raste (85.4%) ishin me vlera normale ose negative të faktorit reumatoid dhe 55 raste (93.2%) me vlera të rritura të faktorit reumatoid. Në grupin e pacientëve me viskozitet të lartë, 2 pacientë (5.9%) kishin vlera normale ose negative të anti-CCP dhe 8 pacientë (12.1%) kishin vlera të rritura të anti-CCP. Në grupin e pacientëve me viskozitet të ulët, 32 pacientë (94.1%) kishin vlera negative të anti-CCP dhe 58 pacientë (87.9%) kishin vlera të rritura të anti-CCP.

Sipas kohëzgjatjes së sëmundjes u morrën këto rezultate: për kohëzgjatjen deri në 6 muaj të simptomave në 3 raste (13.0%) viskoziteti ishte i lartë dhe në 20 raste (87.0%) viskoziteti ishte i ulët; për kohëzgjatjen nga 6 muaj deri në 24 muaj në 7 raste (18.9%) viskoziteti ishte i lartë dhe në 30 raste (81.1%) viskoziteti ishte i ulët; për kohëzgjatjen mbi 24 muaj në 0 raste (0.0%) viskoziteti ishte i lartë dhe në 40 raste (100.0%) viskoziteti ishte i ulët.

Në grupin e pacientëve me transparencë translucente të lëngut sinovial, 6 pacientë (14.6%) kishin vlera negative ose normale të FR dhe 4 pacientë (6.8%) kishin vlera të rritura të faktorit reumatoid; në grupin e pacientëve me transparencë opake të lëngut sinovial, 35 pacientë (85.4%) kishin vlera normale të faktorit reumatoid dhe 55 pacientë (93.2%) kishin vlera të rritura të faktorit reumatoid.

Në grupin e pacientëve me transparencë translucente të lëngut sinovial, 2 pacientë (5.9%) kishin vlera normale të anti-CCP dhe 8 pacientë (12.1%) kishin vlera të rritura të anti-CCP; në grupin e pacientëve me transparencë opake të lëngut sinovial, 32 pacientë (94.1%) kishin vlera normale të anti-CCP dhe 58 pacientë (87.9%) kishin vlera të rritura të anti-CCP.

Për kohëzgjatjen e sëmundjes deri në 6 muaj, transparenca e lëngut sinovial ishte translucente në 3 pacientë (13.0%) dhe opake në 20 pacientë (87.0%); për kohëzgjatjen e sëmundjes nga 6 muaj deri në 24 muaj, transparenca e likdit ishte translucente në 7 pacientë (18.9%) dhe opake në 30 pacientë (81.1%); për kohëzgjatjen e sëmundjes mbi 24 muaj, transparenca e lëngut ishte translucente në 0 pacientë (0.0%) dhe opak në 40 pacientë (100.0%).

Grada Larsen vlerëson ndryshimet radiologjike që ndodhin në sëmundjen e artritis reumatoid në artikulacionet e duarve dhe të këmbëve. Çdo artikulacion vlerësohet nga 0 deri në 5 pikë sipas shkallës së dëmtimeve. Në tabelat nr 10.1 dhe 10.2 jepet shpërndarja e pacientëve sipas Larsenit në stadin fillestar T0 dhe kohën T1 të studimit. Përqindja më e madhe i përket grupit të tretë me variacionin 65 – 96 pikë.

Tabela nr 10.1: Shpërndarja e pacientëve në kohën T0 sipas vlerësimit të gradës Larsen

Grada Larsen (pikë)	Rastet	%
0 - 32	23	23.0
33 - 64	33	33.0
65 - 96	44	44.0

Tabela nr 10.2: Shpërndarja e pacientëve në kohën T1 sipas vlerësimit të gradës Larsen

Grada Larsen (pikë)	Rastet	%
0 - 32	23	23.0
33 - 64	34	34.0
65 - 96	43	43.0

Në tabelën nr 10.3 vëmë re se ka një rënie të numrit të pacientëve në grupin e parë dhe të dytë dhe rritje të ndjeshme në grupin e tretë që tregon për një progresion të sëmundjes pas 2 viteve. Vihet re se në këtë fazë (T2) shfaqet për herë të parë grupi i pacientëve me dëmtime radiologjike të diapazonit 97 – 128.

Tabela nr 10.3: Shpërndarja e pacientëve në kohën T2 sipas vlerësimit të gradës Larsen

Grada Larsen (pikë)	Rastet	%
0 - 32	13	13.0
33 - 64	20	20.0
65 - 96	60	60.0
97 - 128	7	7.0

Tabela nr 10.4: Shpërndarja e pacientëve sipas ndryshimit të gradës Larsen nga T0 në T1

Ndryshimet në gradën Larsen	Rastet	%
diferenca <5	86	86.0
diferenca 6-10	12	12.0
diferenca >10	2	2.0

Në kohën T1 të studimit numri më i madh i pacientëve kishin ndryshime radiologjike prej më pak se 5 pikësh të gradës Larsen siç shikohet në tabelën nr 10.4.

Tabela nr 10.5: Shpërndarja e pacientëve sipas ndryshimit të gradës Larsen nga T1 në T2

Ndryshimet në gradën Larsen	Rastet	%
diferenca <5	30	30.0
diferenca 6-10	48	48.0
diferenca >10	22	22.0

Në fund të studimit, në kohën T2 krahasuar me kohën T1 shtohet numri i pacientëve që kanë ndryshime radiologjike sipas gradës Larsen duke dominuar në diferencën 6 – 10 pikë, siç shihet në tabelën nr 10.5.

Tabela nr 10.6: Shpërndarja e pacientëve sipas ndryshimit të gradës Larsen nga T0 në T2

Ndryshimet në gradën Larsen	Rastet	%
diferenca <5	33	33.0
diferenca 6-10	32	32.0
diferenca >10	35	35.0

Nëse do krahasonim ndryshimet në gradën Larsen në kohën T2 dhe T0 shikohet se dominimi i përket diferencës > 10 pikë pra një progresion radiologjik i sëmundjes (tabela nr 10.6).

Tabela nr 10.7: Shpërndarja e pacientëve në T1 sipas ndryshimit të gradës Larsen lidhur me vlerat e FR në T1

Ndryshimi i gradës Larsen nga T0-T1	FR në T1	
	Pozitiv	Negativ
diferenca <5	45 (52.3%)	41 (47.7%)
diferenca 5-10	8 (66.7%)	4 (33.3%)
diferenca >10	2 (100%)	0 (0.0%)

Në kontrollin në kohën T1 sipas vlerave të faktorit reumatoid, 45 pacientë (52.3%) me FR pozitiv kishin ndryshim të gradës Larsen më pak se 5 pikë.

Tabela nr 10.8: Shpërndarja e pacientëve në T2 sipas ndryshimit të gradës Larsen lidhur me vlerat e FR në T2

Ndryshimi i gradës Larsen nga T1-T2	FR në T2	
	Pozitiv	Negativ
diferenca <5	14 (46.7%)	16 (53.3%)
diferenca 5-10	28 (58.3%)	20 (41.7%)
diferenca >10	18 (81.8%)	4 (18.2%)

Në kohën T2 e krahasuar kjo me kohën T1, numri i pacientëve me FR pozitiv që pësojnë ndryshime radiologjike i përket diferencës 6-10 pikë Larsen ishte 28 pacientë (58.3%).

Tabela nr 10.9: Shpërndarja e pacientëve në T2 sipas ndryshimit të gradës Larsen lidhur me vlerat e FR në T2

Ndryshimi i gradës Larsen nga T0-T2	FR në T2	
	Pozitiv	Negativ
diferenca <5	15 (45.5%)	18 (54.5%)
diferenca 5-10	19 (59.4%)	13 (40.6%)
diferenca >10	26 (74.3%)	9 (25.7%)

Dhe nëse krahasojmë kohën T2 dhe T0, vihet re se pacientët me FR pozitiv që kanë më tepër ndryshime radiologjike janë në diferencën > 10 pikë. Kjo tregon për progresionin radiologjik të AR me kalimin e kohës.

Tabela nr 10.10: Shpërndarja e pacientëve në T1 sipas ndryshimit të gradës Larsen lidhur me vlerat e anti-CCP në T1.

Ndryshimi i gradës Larsen nga T0-T1	Anti-CCP në T1	
	Pozitiv	Negativ
diferenca <5	67 (77.9%)	19 (22.1%)
diferenca 5-10	9 (75.0%)	3 (25.0%)
diferenca >10	2 (100.0%)	0 (0.0%)

Pacientët me AR me vlera pozitive të anti-CCP që kanë më shumë ndryshime radiologjike në T1 i përkasin diferencës < 5 pikë me 67 pacientë ose 77.9%.

Tabela nr 10.11: Shpërndarja e pacientëve në T2 sipas ndryshimit të gradës Larsen lidhur me vlerat e anti-CCP në T2.

Ndryshimi i gradës Larsen nga T1-T2	Anti-CCP në T2	
	Pozitiv	Negativ
diferenca <5	16 (53.3%)	14 (46.7%)
diferenca 5-10	44 (91.7%)	4 (8.3%)
diferenca >10	22 (100.0%)	0 (0.0%)

Nga krahasimi i kohës T2 me T1 rezulton se numri më i madh i pacientëve me anti-CCP pozitive me ndryshime radiologjike i përket diferencës 5 – 10 me 44 pacientë ose 91.7%.

Tabela nr 10.12: Shpërndarja e pacientëve në T2 sipas ndryshimit të gradës Larsen lidhur me vlerat e anti-CCP në T2.

Ndryshimi i gradës Larsen nga T0-T2	Anti-CCP në T2	
	Pozitiv	Negativ
diferenca <5	19 (57.6%)	14 (42.4%)
diferenca 5-10	30 (93.8%)	2 (6.2%)
diferenca >10	33 (94.3%)	2 (5.7%)

Në kohën T2 krahasuar me kohën T0 pacientët me anti-CCP pozitive kanë më shumë ndryshime radiologjike që i përkasin diferencës > 10 pikë të gradës Larsen dhe konkretisht janë 33 pacientë (94.3%).

Tabela nr 10.13: Shpërndarja e FR dhe anti-CCP në pacientë me AR

	Anti-CCP negative		Anti-CCP pozitive	
	Raste	%	Raste	%
FR negativ	11	26.8	30	73.2
FR pozitiv	23	39.0	36	61.0

Në tabelën 10.13 paraqitet shpërndarja e pacientëve sipas vlerave të autoantitropave FR dhe anti-CCP në të sëmurët me AR.

Kombinimi i të dy autoantitropave rezultonte në një sensitivitet më të lartë. Në 34 pacientë me vlera normale ose negative të anti-CCP, 23 pacientë kishin vlera të rritura të FR dhe nga ana tjetër në 41 pacientë me vlera normale të faktorit reumatoid, 30 pacientë kishin vlera të larta të anti-CCP.

Tabela nr 10.14: Ndarja e pacientëve sipas gjinisë dhe patologjisë

Gjinia	Pacientë me AR		Pacientë pa AR		Raporti femra : meshkuj	
	Raste	%	Raste	%	Me AR	Pa AR
Mashkull	12	12	18	18	7:1	4-5:1
Femër	88	88	82	82		

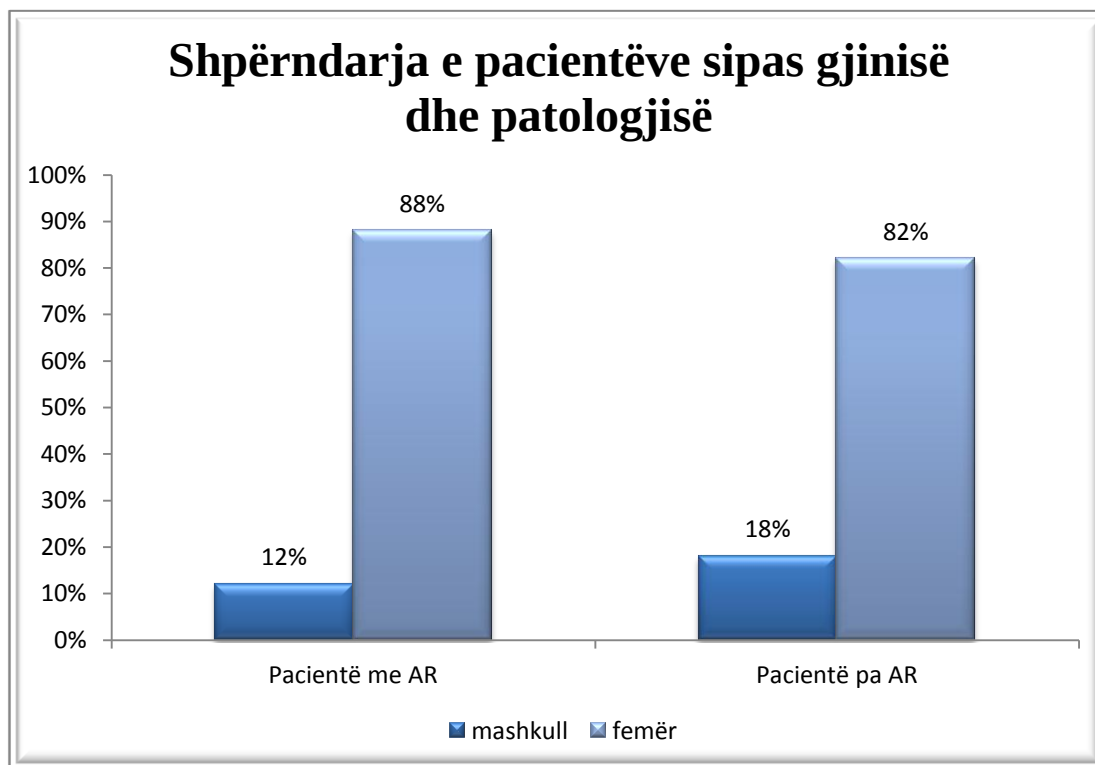


Figura nr 10.1: Shpërndarja e pacientëve sipas gjinisë dhe patologjisë

Siç shihet nga figura në grupin e pacientëve me AR 12% i përkisnin seksit mashkull dhe 88% i përkisnin seksit femër. Në sëmundjen e artritis reumatoid ka predominim të seksit femër nga 2:1 deri në 4:1. Në grupin e kontrollit me patologji jo-artrit reumatoid 18% e pacientëve i përkisnin seksit mashkull dhe 82% i përkisnin seksit femër.

Tabela 10.15: Shpërndarja e pacientëve sipas vlerave të PCR dhe diagnozës në kohën T0

PCR	Pacientë me AR		Pacientë pa AR	
	Raste	%	Raste	%
Pozitive	100	100	72	72
Negative	0	0	28	28

Në tabelën nr 10.15 jepet shpërndarja e pacientëve në të dy grupet e marra në studim bazuar në vlerat e treguesit të fazës akute PCR.

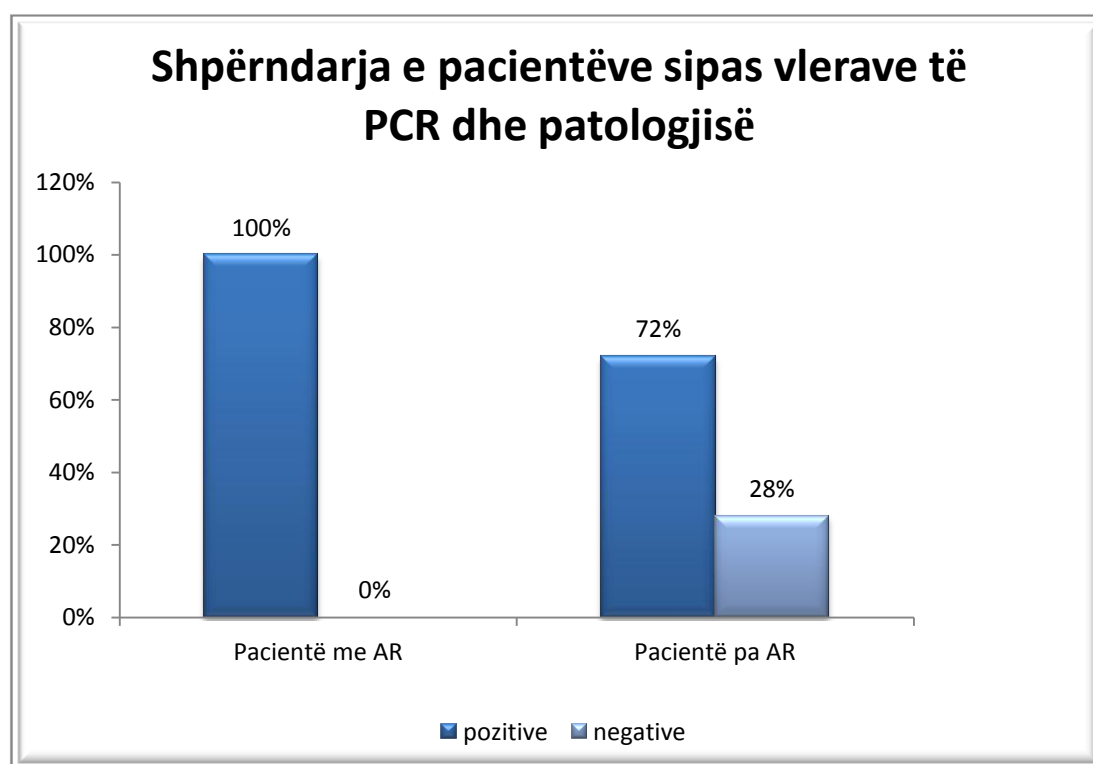


Figura nr 10.2: Shpërndarja e pacientëve sipas vlerave të proteinës C reaktive (PCR) dhe patologjisë.

Nga figura shihet se në grupin e pacientëve me artrit reumatoid të gjithë pacientët (100%) kishin vlera të rritura të proteinës C reaktive. Kjo shpjegohet me faktin se pacientët e paraqitur pranë shërbimit të reumatologjisë dhe të diagnostikuar me AR ishin me aktivitet të sëmundjes. Në grupin e pacientëve me patologji jo-artrit reumatoid 72% e pacientëve kishin vlera të rritura të PCR, kurse 28% kishin vlera normale. Gjetja e vlerave të rritura të PCR në pacientët me AR dhe në ata me patologji të tjera reumatizmale tregon për mungesën e specificitetit të PCR për këtë diagnozë.

Tabela nr 10.16: Vlerat e FR në pacientë sipas diagnozës në kohën T0

FR	Pacientë me AR		Pacientë pa AR	
	Raste	%	Raste	%
Pozitive	59	59	4	4
Negative	41	41	96	96

Në tabelë nr 10.16 jepet shpërndarja e pacientëve sipas vlerave të faktorit reumatoid në të dy grupet e studimit në kohën T0

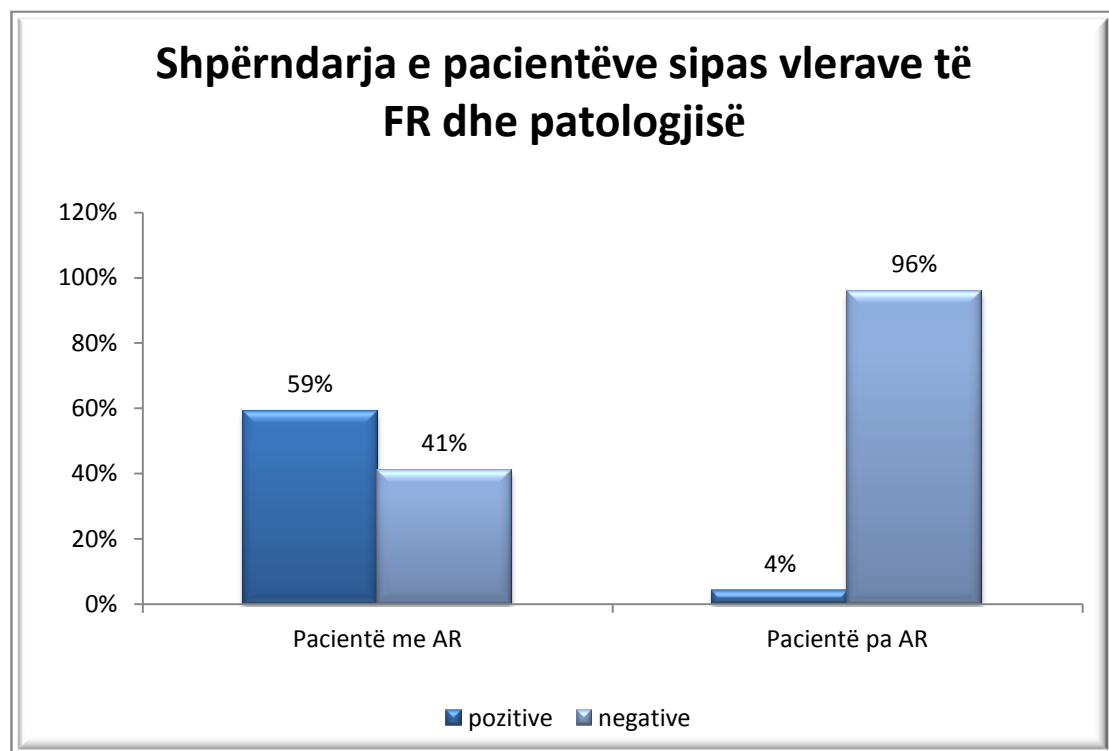


Figura nr 10.3: Shpërndarja e pacientëve sipas vlerave të FR dhe patologjisë

Nga figura shikojmë se në grupin e pacientëve me AR, 59% e pacientëve kishin vlera të rritura të faktorit reumatoid dhe 41% kishin vlera normale të faktorit reumatoid. Në grupin e pacientëve me patologji jo-artrit reumatoid vetëm 4% ose 4 pacientë kishin vlera të rritura të faktorit reumatoid.

Tabela nr 10.17: Vlerat e anti-CCP në pacientë sipas diagnozës në kohën T0

Anti-CCP	Pacientë me AR		Pacientë pa AR	
	Raste	%	Raste	%
Pozitive	66	66	2	2
Negative	34	34	98	98

Në tabelën nr 10.17 jepet shpërndarja e pacientëve sipas vlerave të autoantitrupeve anti-CCP në të dy grupet e studimit në kohën T0. Vihet re predominimi i pozitivitetit të anti-CCP në grupin e pacientëve me diagnozën AR.

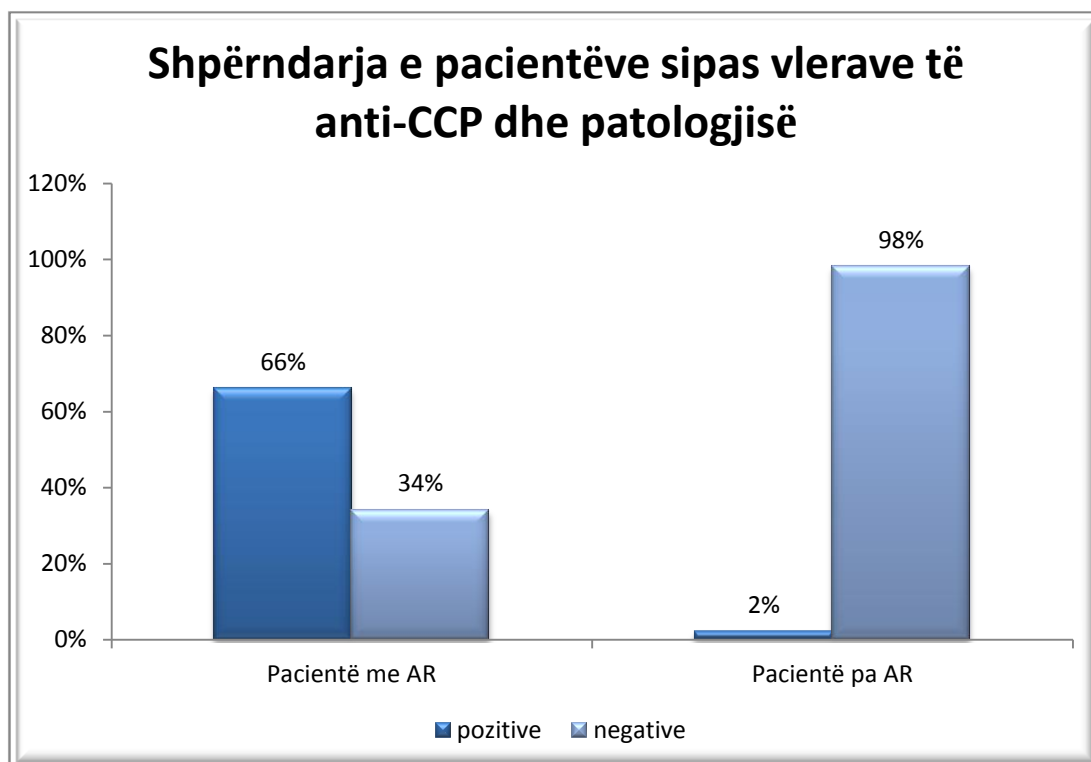


Figura nr 10.4 : Shpërndarja e pacientëve sipas vlerave të anti-CCP dhe patologjisë.

Nga figura shikojmë se në grupin e pacientëve me artrit reumatoid 66% e pacientëve kishin vlera të rritura të antitrupeve anti-CCP dhe vetëm 34% kishin vlera normale të antitrupeve anti-CCP. Në grupin e kontrollit me patologji jo-artrit reumatoid, vetëm 2% ose 2 pacientë rezultuan në vlera të rritura të anti-CCP.

Antitrupi anti-CCP kishte një sensitivitet 66% dhe një specificitet 98% për diagnozën e artritis reumatoid, ndërsa faktori reumatoid (FR) kishte një sensitivitet 56% dhe një specificitet 96% për diagnozën e artritis reumatoid. Nga të dhënat duket që anti-CCP kishte një specificitet dhe sensitivitet më të lartë se FR.

Pacientët e diagnostikuar me artritis reumatoid u ndoqën për dy vjet duke u testuar për treguesit e fazës akute të inflamacionit, treguesit serologjikë dhe radiografitë e artikulacioneve të duarve dhe këmbëve. Nga të dhënat e marra rezulton se:

Tabela nr 10.18: Shpërndarja e pacientëve në T2 sipas vlerave të anti-CCP në kohën T0.

Vlera e AntiCCP ne T0	Frenim		Progresion	
	Raste	%	Raste	%
Pozitive	13	19,7	53	80,3
Negative	20	58,2	14	41,2

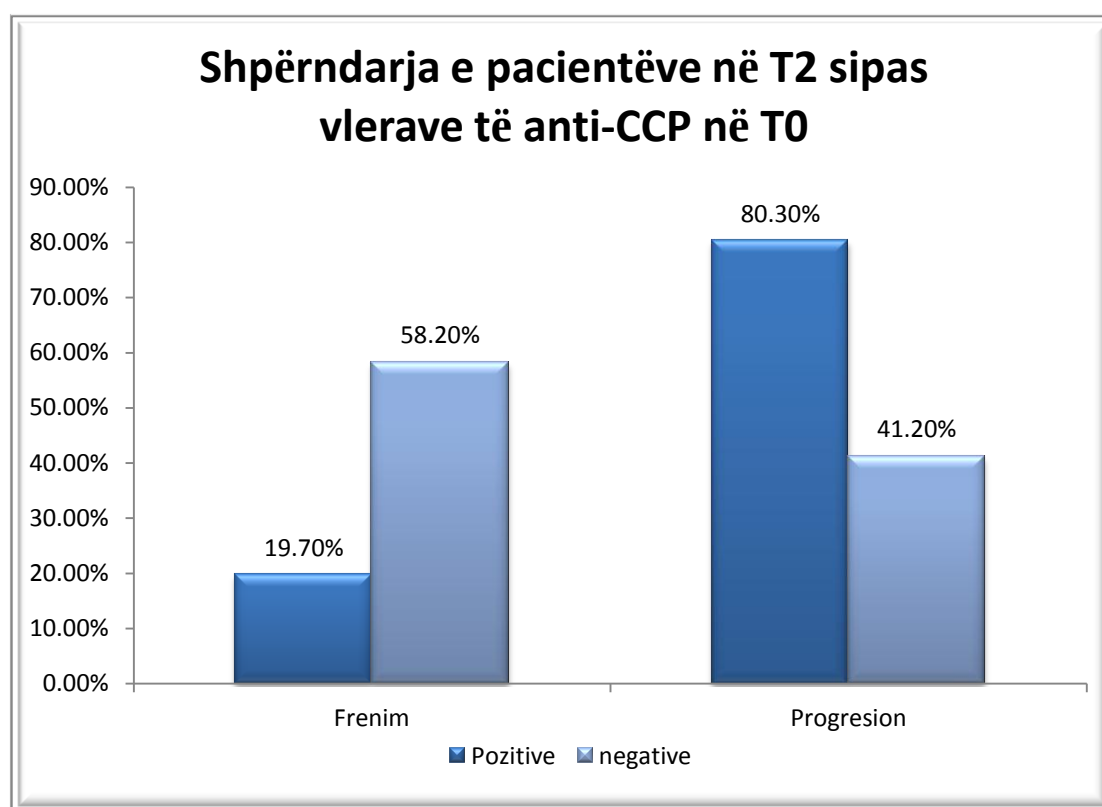


Figura nr 10.5: Shpërndarja e pacientëve sipas ecurisë së sëmundjes në T2 dhe vlerave të anti-CCP në T0

Nga figura shikojmë se 19.7% e pacientëve që kishin vlera të rritura të antitropave anti-CCP në stadin fillestar, kishin frenim ose ngadalsim të aktivitetit të sëmundjes bazuar në gradën Larsen. 80.3% e pacientëve që kishin vlera të rritura të anti-CCP në stadin fillestar, rezultuan me progresion të sëmundjes në stadin T2. Pacientët (58.2%)

me vlera normale të anti-CCP (ose negative) nuk patën rëndim të sëmundjes, ndërsa 41.2% e tyre patën progresion të sëmundjes.

Tabela nr 10.19: Shpërndarja e pacientëve në T2 sipas vlerave të FR në kohën T0

Vlera e FR në T0	Frenim		Progresion	
	Raste	%	Raste	%
Pozitive	19	32,2	40	67,8
Negative	14	34,1	27	65,9

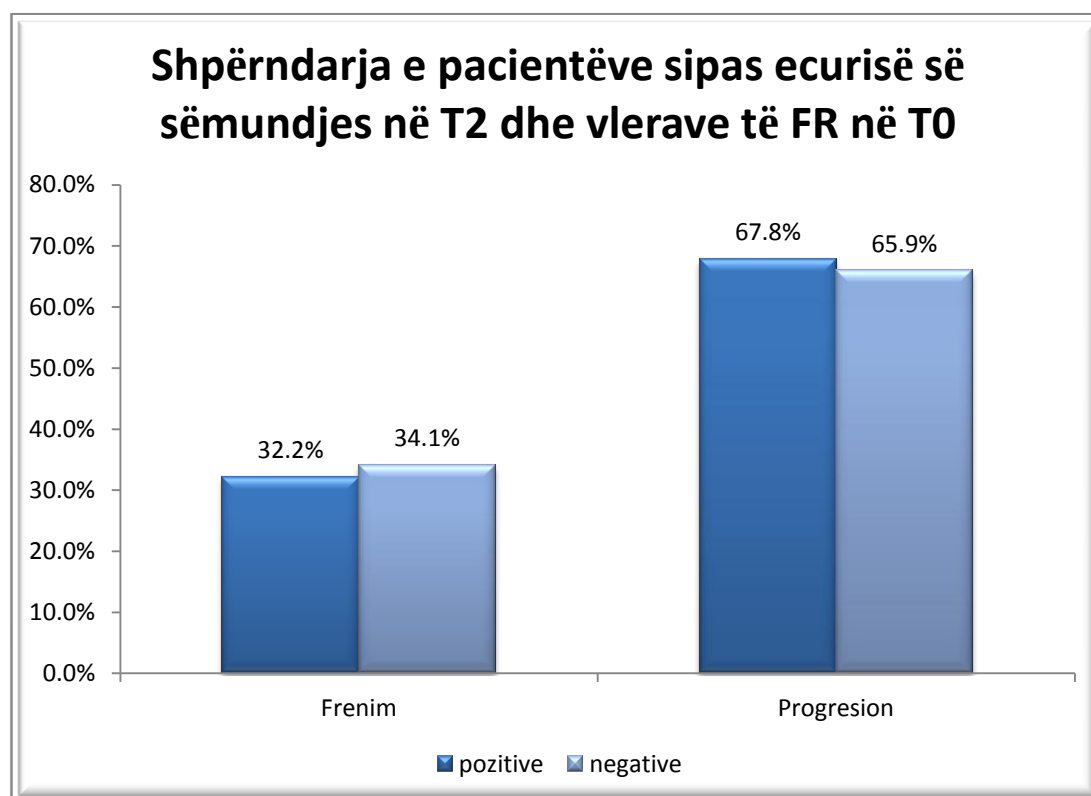


Figura nr 10.6: Shpërndarja e pacientëve sipas ecures së sëmundjes në T2 dhe vlerave të FR në T0.

Nga figura vihet re se në grupin e pacientëve me vlera pozitive ose të rritura të FR në T0, 32.2% e pacientëve nuk avancuan në klinikën e sëmundjes dhe 67.8% e pacientëve patën progresion të sëmundjes së artritis reumatoid në T2. Në grupin e pacientëve që kishin vlera negative ose normale të FR në T0, 34.1% e pacientëve nuk avancuan në klinikën e sëmundjes dhe 65.9% kishin progresion të sëmundjes së artritis reumatoid në T2.

Tabela nr 10.20: Shpërndarja e pacientëve në T2 sipas vlerave të PCR në kohën T0

Vlera e PCR ne T0	Frenim		Progresion	
	Raste	%	Raste	%
Pozitive	33	33	67	67
Negative	0	0	0	0

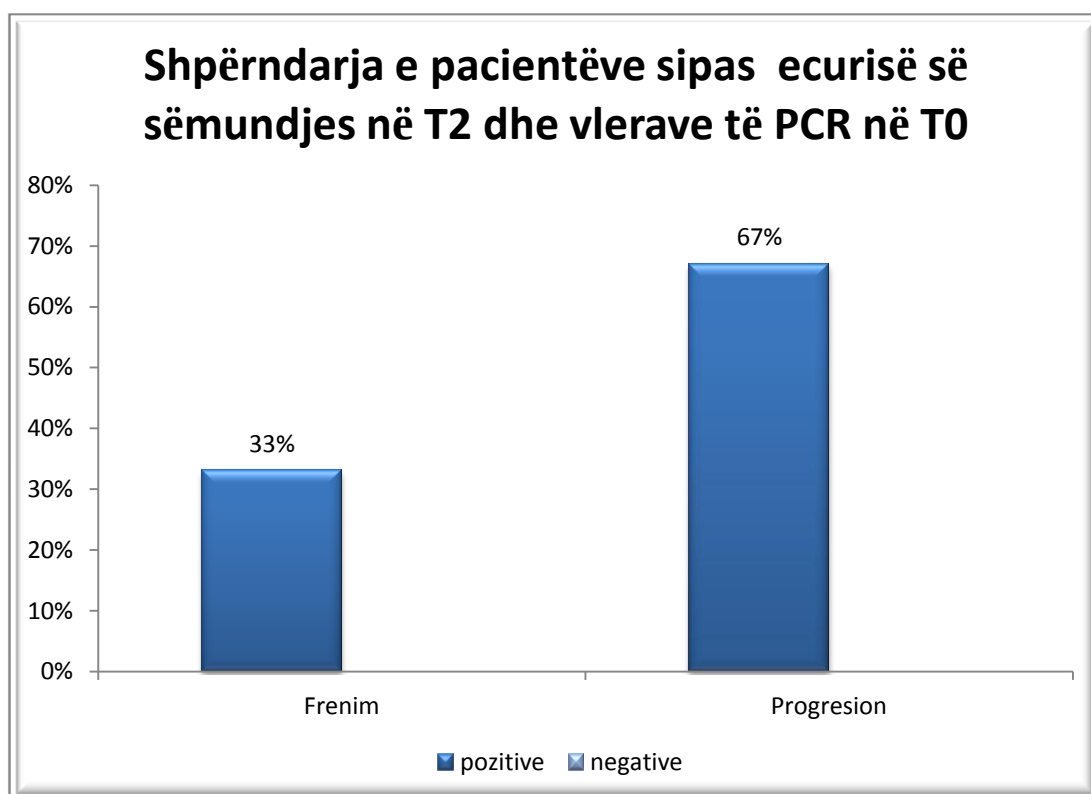


Figura nr 10.7: Shpërndarja e pacientëve sipas ecuresë së sëmundjes në T2 dhe vlerave të PCR në T0

Nga figura vëmë re 33% e pacientëve me vlera pozitive ose të rritura të PCR në kohën e fillimit të studimit T0 nuk avancuan në klinikën e sëmundjes në T2 dhe 67% e pacientëve me vlera pozitive ose të rritura të PCR në T0, kishin progresion të sëmundjes së artritis reumatoid në T2. Vihet re të gjithë pacientët e diagnostikuar me AR kishin vlera të rritura ose pozitive të proteinës C reaktive.

Tabela nr 10.21: Shpërndarja e pacientëve në T2 sipas kohëzgjatjes së sëmundjes në kohën T0

Kohëzgjatja e sëmundjes	Frenim		Progresion	
	Raste	%	Raste	%
< 6muaj	7	30,4	16	59,6
6-24 muaj	13	35,1	24	64,9
>24 muaj	13	32,5	27	67,5

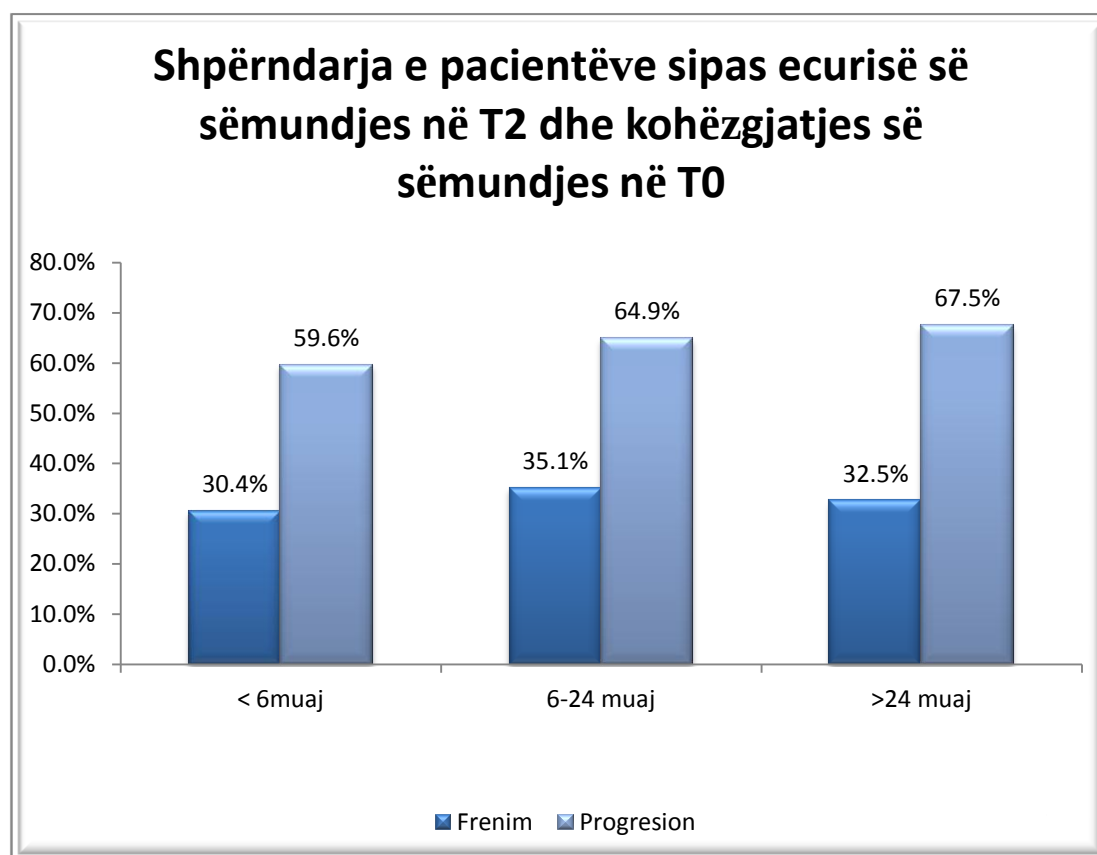


Figura nr 10.8: Shpërndarja e pacientëve sipas ecures së sëmundjes në T2 dhe kohëzgjatjes së sëmundjes në T0.

Nga figura vëmë re në grupin e pacientëve me kohëzgjatje të sëmundjes < 6 muaj, 30.4% nuk kishin avancim në klinikën e sëmundjes dhe 59.6% kishin progresion të sëmundjes në T2. Në grupin e pacientëve me kohëzgjatje të sëmundjes 6 – 24 muaj, 35.1% nuk kishin avancim në klinikën e sëmundjes dhe 64.9% kishin progresion të sëmundjes në T2. Në grupin e pacientëve me kohëzgjatje të sëmundjes mbi 24 muaj, 32.5% nuk kishin avancim në klinikën e sëmundjes dhe 67.5% kishin progresion të sëmundjes së artritis reumatoid në T2. Sa me herët të diagnostikohet sëmundja e artritis reumatoid dhe sa më herët të fillohet terapia me modifikues të sëmundjes (DMARD), aq më të mëdha janë gjasat që pacienti të ketë frenim të përparimit të sëmundjes ose remision të saj.

Tabela nr 10.22: Shpërndarja e pacientëve në T2 sipas gjinisë

Gjinia	Frenim		Progresion	
	Raste	%	Raste	%
Femër	28	31,8	60	68,2
Mashkull	5	41,7	7	58,3

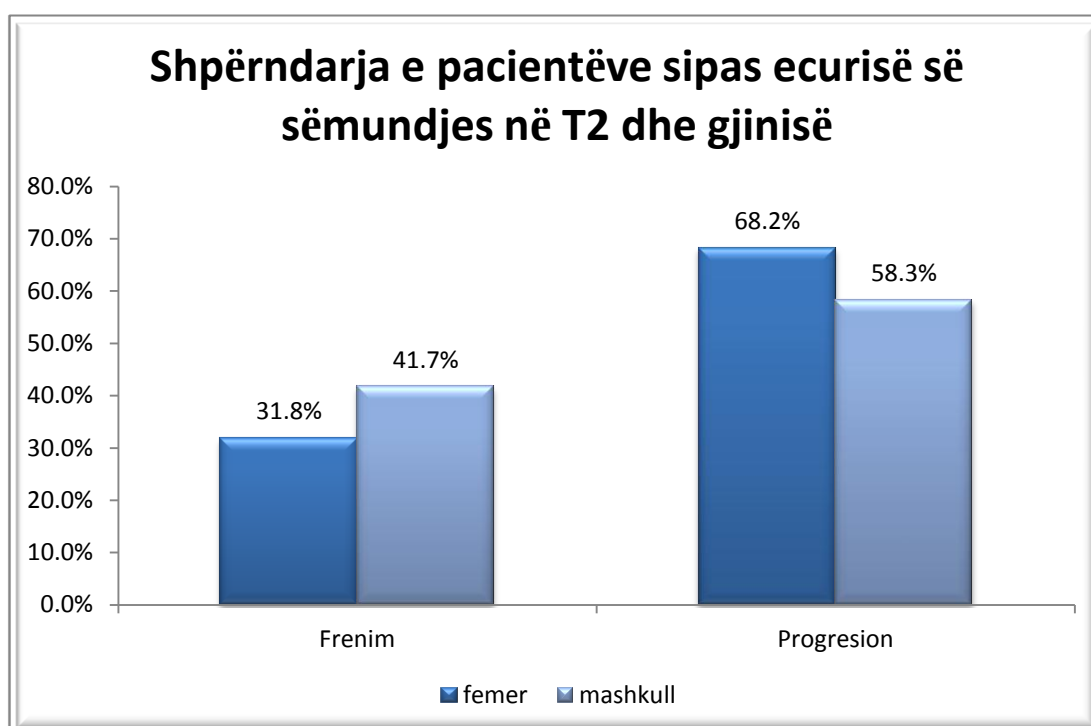


Figura nr 10.9: Shpërndarja e pacientëve sipas ecuresë së sëmundjes në T2 dhe gjinisë.

Nga figura vëmë re në grupin e pacientëve femra 31.8% e tyre kishin ngadalsim të ecuresë së sëmundjes dhe 68.2% kishin avancim të sëmundjes në T2. Në grupin e pacientëve meshkuj, 41.7% e tyre kishin ngadalsim të ecuresë së sëmundjes dhe 58.3% kishin progresion klinik të sëmundjes së artritis reumatoid në kohën T2. Pra siç vihet re femrat janë më të presispozura jo vetëm në numrin më të madh të prekjes nga AR por edhe për ecurinë më të agravuar të sëmundjes krahasuar me meshkujt.

Tabela nr 10.23: Shpërndarja e pacientëve në T2 sipas viskozitetit të lëngut sinovial në kohën T0.

Viskoziteti i Lëngut Sinovial	Frenim		Progresion	
	Raste	%	Raste	%
Normal	5	50	5	50
I ulët	30	33,3	60	66,7

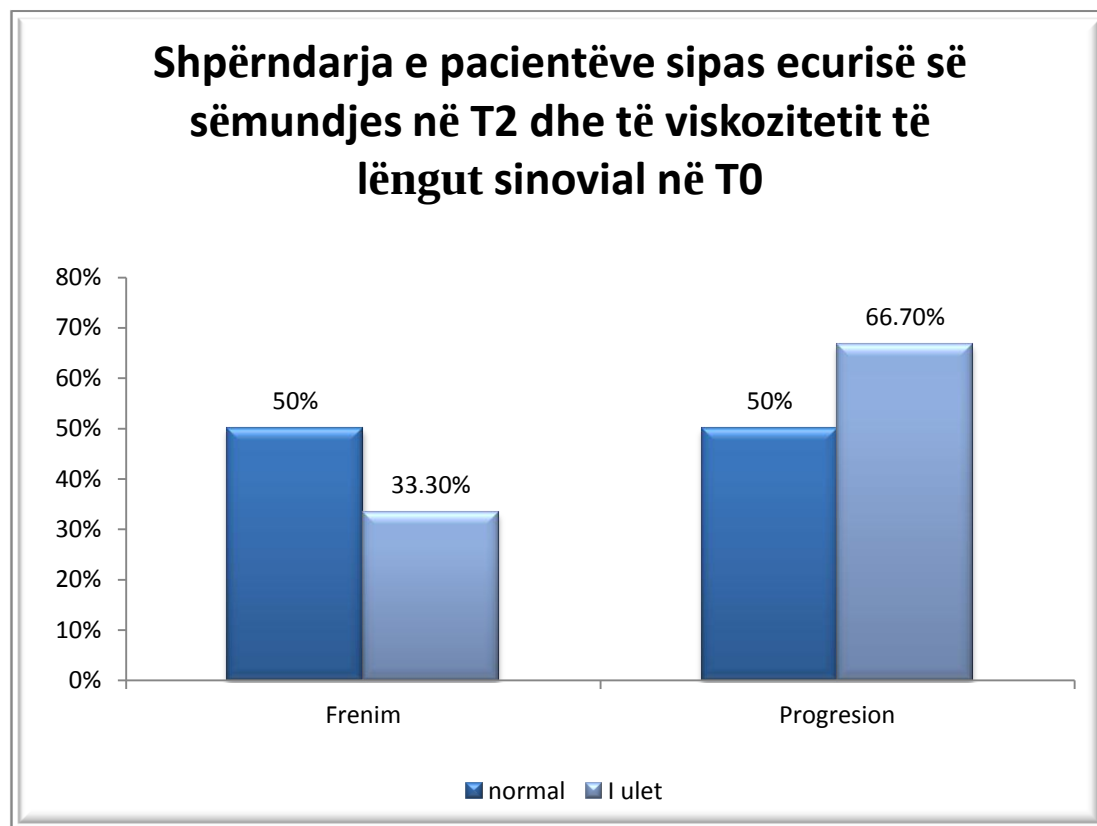


Figura nr 10.10: Shpërndarja e pacientëve sipas ecures së sëmundjes në T2 dhe viskozitetit të lëngut sinovial në T0

Nga figura vëmë re në grupin e pacientëve me viskozitet të lartë të lëngut sinovial në T0, 50% e tyre kishin ngadalsim të ecures së sëmundjes dhe 50% kishin progresion të sëmundjes në T2. Në grupin e pacientëve me viskozitet të ulët të lëngut sinovial në T0, 33.3% e tyre kishin ngadalsim të ecures së sëmundjes dhe 66.7% kishin progresion të sëmundjes.

Tabela nr 10.24: Shpërndarja e pacientëve në kohën T2 sipas numrit të qelizave leukocite në lëngun sinovial në kohën T0.

Qelizat leukocite në lëngun sinovial	Frenim		Progresion	
	Raste	%	Raste	%
Stadi joinflamator	0	0	0	0
Stadi Inflamator	33	33,3	67	66,7

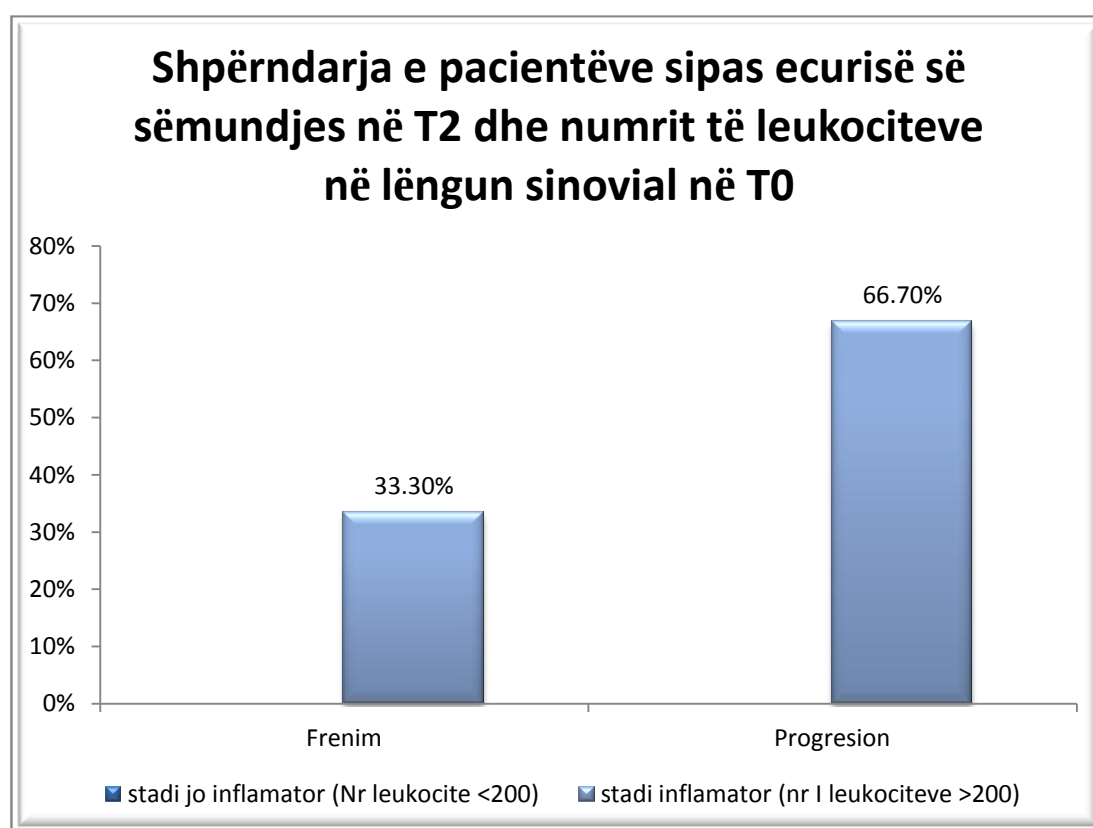


Figura nr 10.11: Shpërndarja e pacientëve sipas ecures së sëmundjes në kohën T2 dhe numrit të qelizave leukocite në lëngun sinovial në T0.

Nga figura vëmë re se 33.3% e pacientëve kishin ngadalsim të ecures së sëmundjes dhe 66.7% e tyre kishin progresion të sëmundjes së artritis reumatoid në kohën T2. Një numër i lartë i qelizave leukocite në lëngun sinovial tregon për veti inflamatorë e cila korrespondon me natyrën e sëmundjes për të cilën janë marrë në studim pacientët.

Tabela nr 10.25: Shpërndarja e pacientëve në T2 sipas % së qelizave polimorfonukleare (PMN) në lëngun sinovial në kohën T0.

PMN ne % në lëngun sinovial	Frenim		Progresion	
	Raste	%	Raste	%
Stadi joinflamator	0	0	0	0
Stadi Inflamator	33	33,3	67	66,7

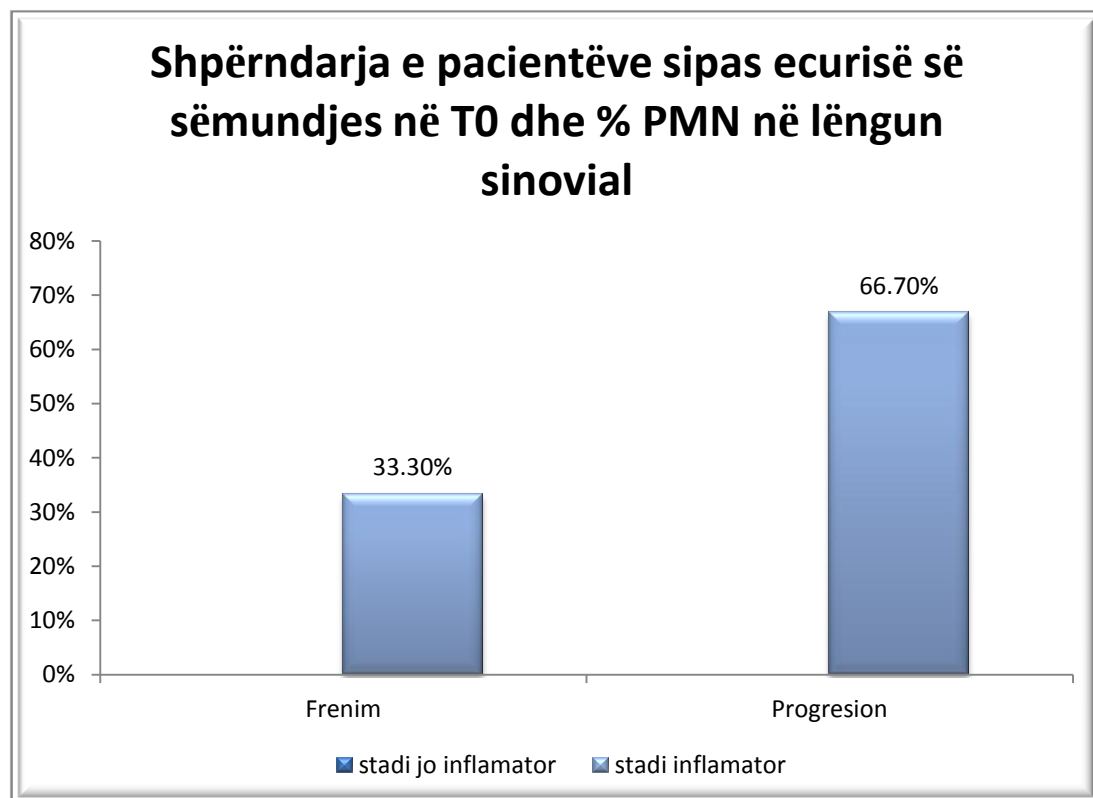


Figura nr 10.12: Shpërndarja e pacientëve sipas ecures së sëmundjes në T2 dhe % së PMN (polimorfonuklearëve) në lëngun sinovial

Nga figura vëmë re se 33.3% e pacientëve në të cilët përqindja e PMN ishte < 50%, kishin ngadalsim të ecures së sëmundjes dhe 66.7% e tyre me përqindjen e PMN > 50% kishin progresion të sëmundjes së artritis reumatoid në kohën T2. Një përqindje e lartë e polimorfonukleare brenda numrit total të leukociteve në lëngun sinovial tregon për veti inflamatore e cila korrespondon me natyrën e sëmundjes për të cilën janë marrë në studim pacientët.

Tabela nr 10.26: Shpërndarja e pacientëve në T2 sipas transparencës së lëngut sinovial në kohën T0.

Transparenca e lik. sinovial	Frenim		Progresion	
	Raste	%	Raste	%
Translucent	3	30	7	70
Opak	30	33,3	60	66,7

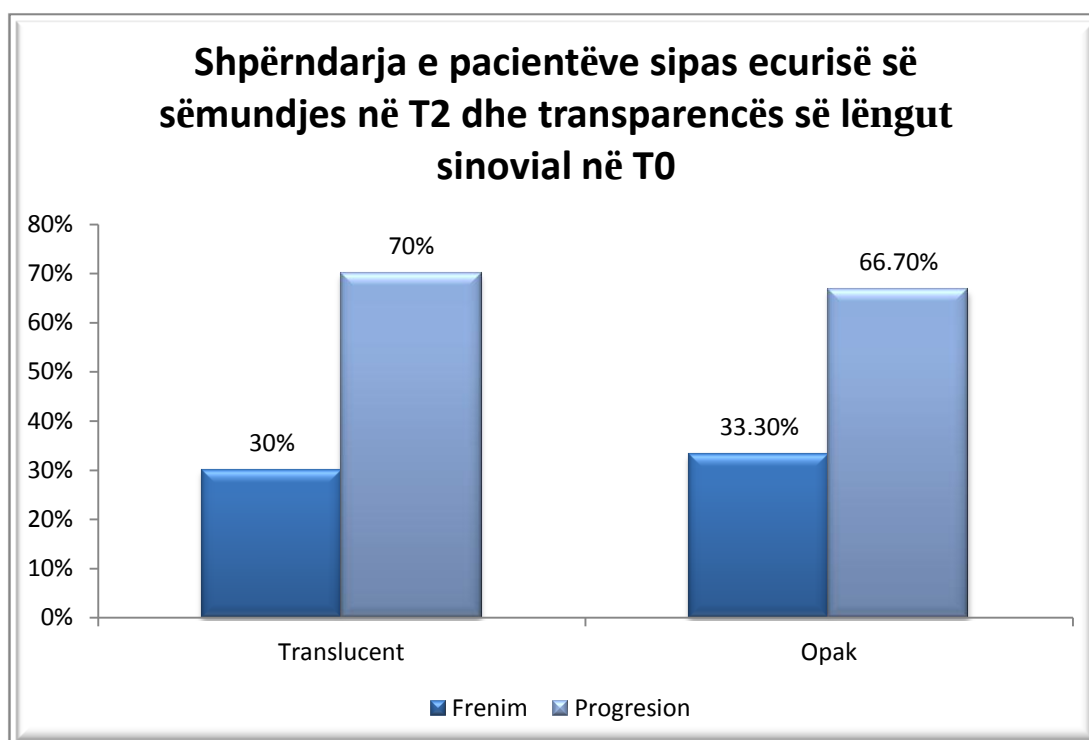


Figura nr 10.13: Shpërndarja e pacientëve sipas ecures së sëmundjes në T2 dhe tejdukshmërisë së likid sinovial në T0.

Nga figura vihet re se në grupin e pacientëve me tejdukshmëri të lëngut sinovial – transparent, 30% e tyre kishin ngadalsim të ecures së sëmundjes dhe 70% kishin progresion në klinikën e sëmundjes në T2. Në grupin e pacientëve me tejdukshmëri të lëngut sinovial – opak, 33.3% e tyre kishin frenim të ecures së sëmundjes dhe 66.7% kishin progresion të sëmundjes së artritis reumatoid në T2.

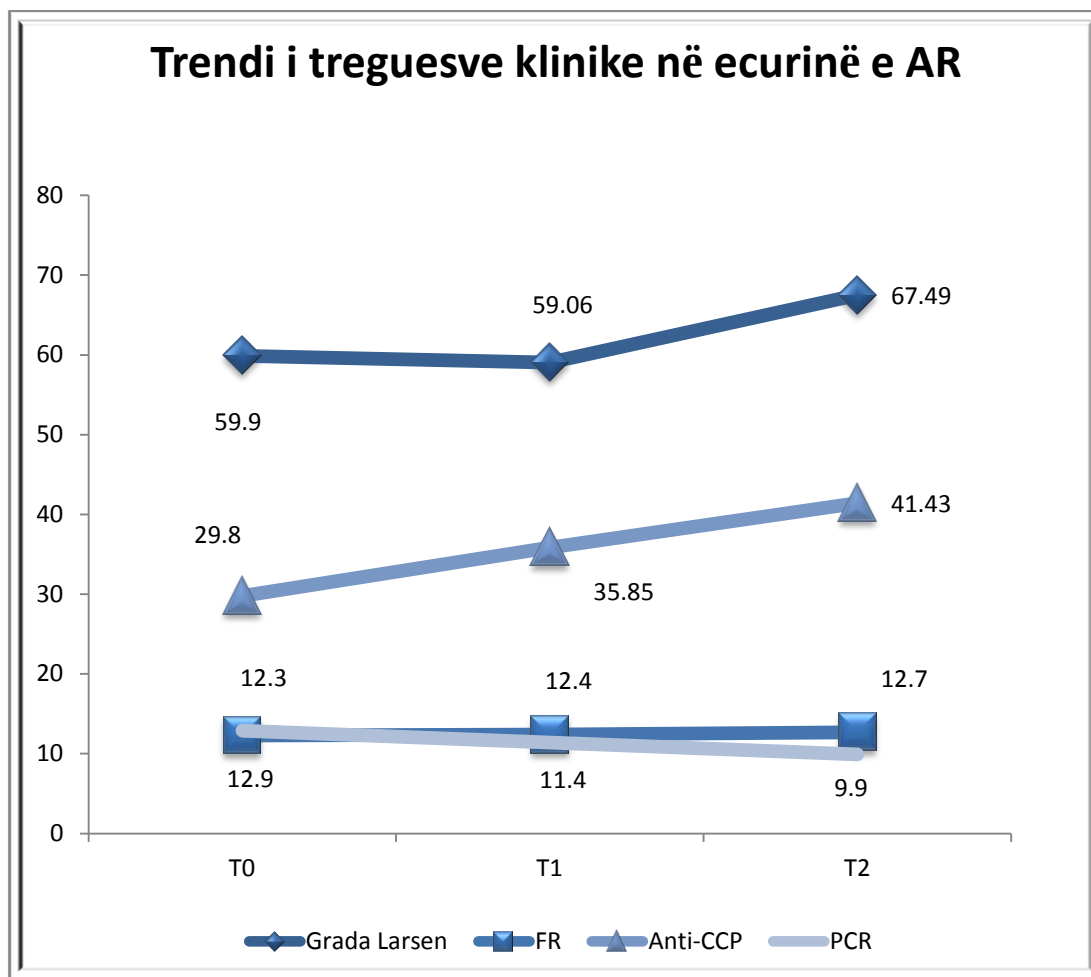


Figura nr 10.14: Trendi i treguesve klinike në ecurinë e artritis reumatoid.

Nga figura vëmë re se vlerat mesatare të gradës Larsen pësojnë një rritje të ndjeshme nga koha T0 në kohën T2 me 67.49. vlerat mesatare të antitrukit anti-CCP pësojnë një rritje të ndjeshme në të dy kohët e ndjekjes së pacientëve. Vlerat mesatare të faktorit reumatoid tentojnë një rritje shumë të lehtë duke treguar që është një antitrukit që mund të ndryshojë vlerat e veta gjatë dekursit të sëmundjes (faktori reumatoid edhe mund të negativizohet ose të marrë vlera normale gjatë ecurisë së sëmundjes). Vlerat mesatare të proteinës C reaktive siç shihet nga grafiku kanë ardhur duke u zvogëluar dhe kjo për shkak të terapisë së përdorur në trajtimin e pacientëve me artritis reumatoid.

Tabela nr 10.27: Paraqitje e korrelacioneve midis gradës Larsen dhe treguesve të inflamacionit (të gjitha korrelacionet janë të kontrolluara për moshën e pacientit).

Koha		PCR	anti-CCP	FR
T0	Grada Larsen	0.266*	0.352**	0.255**
T1	Grada Larsen	0.44*	0.274*	0.208**
T2	Grada Larsen	0.401*	0.38*	0.268*

* $p < 0.01$; ** $p < 0.05$; *** $p > 0.05$

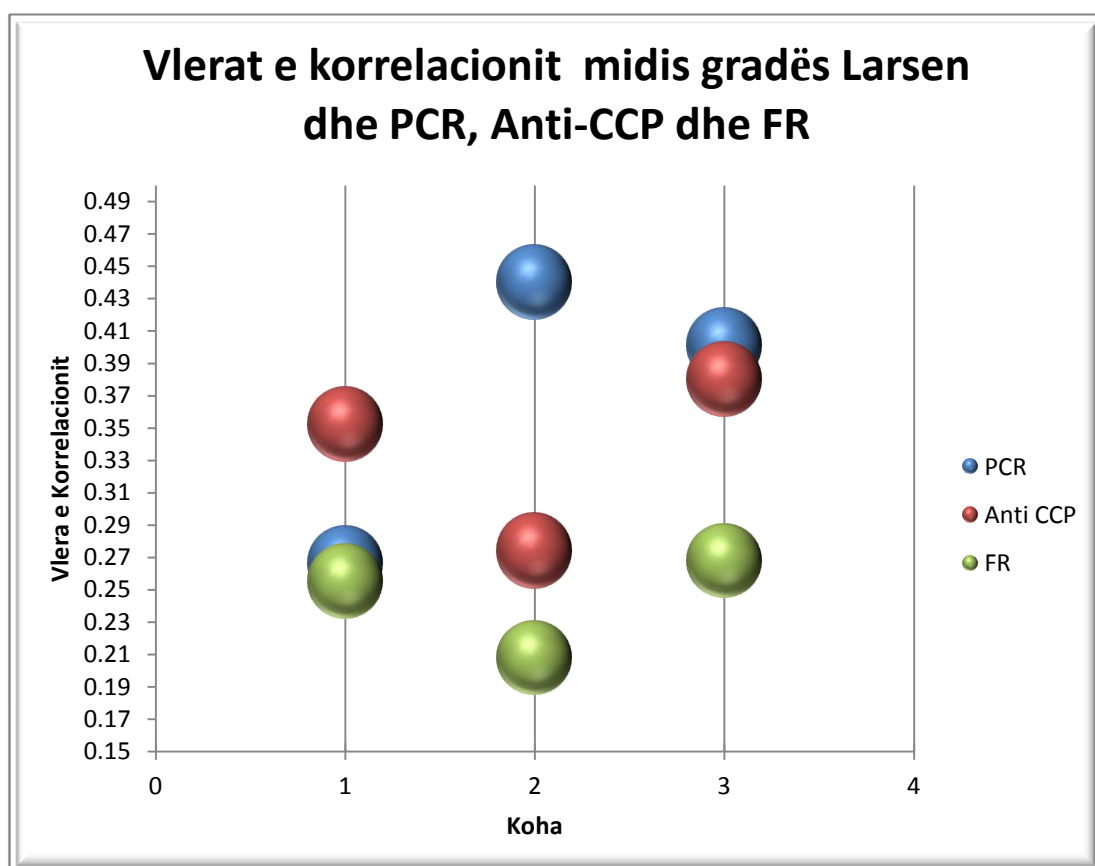


Figura nr 10.15: Vlerat e korrelacionit midis gradës Larsen dhe PCR, antitropave anti-CCP dhe FR.

Nga tabela vëmë re se ka një lidhje sinjifikative të treguesit të fazës akute të inflamacionit PCR dhe progresionit radiologjik sipas gradës Larsen në kohën T0, T1 dhe T2. Kjo do të thotë se PCR është një tregues i rëndësishëm në vlerësimin klinik, ecurinë e sëmundjes dhe prognozën e saj. (në T0 $p < 0.01$; në T1 $p < 0.01$; në T2 $p < 0.01$).

U vu re një lidhje sinjifikative midis vlerave të anti-CCP dhe progresionit radiologjik sipas gradës Larsen në të tre kohët e studimit. (në T0 $p < 0.05$; në T1 $p < 0.01$; në T2 $p < 0.01$). U vu re një lidhje sinjifikative midis vlerave të faktorit reumatoid dhe progresionit radiologjik sipas gradës Larsen në të tre kohët e studimit. (në T0 $p < 0.05$; në T1 $p < 0.05$; në T2 $p < 0.01$).

Gjatë analizës së të dhënave me testin Chi-square për të vlerësuar lidhjen e mundshme midis treguesve laboratorikë të klinikës së sëmundjes së artritis reumatoid në kohën T0 dhe ecurisë klinike të sëmundjes në kohën T2 (pas 2 viteve), rezulton se: vetëm pacientët me AR me vlera pozitive ose të rritura të antitrukit anti-CCP kanë pesë herë më shumë gjasa për të patur progresion në ecurinë e sëmundjes pas dy viteve, krahasuar kjo me pacientët që kanë vlera negative të antitrukit anti-CCP po në kohën T0 (Risku Relativ RR = 5.8 CI95% 2.3 – 14.50 ku $p < 0.01$).

E axhustuar për gjininë, kohëzgjatjen e sëmundjes së artritis reumatoid dhe moshën e pacientit në kohën T0 ky risk relativ shkon në 6.1 (RR = 6.1 CI95% 2.4 – 15.7) dhe $p < 0.01$. Pra antitrukit anti-CCP kanë një vlerë të lartë parashikuese të ecurisë progresive dhe prognozës së keqe të sëmundjes së artritis reumatoid.

Në figurat në vijim jepet lidhja midis vlerave të fazës akute të inflamacionit, parametrave imunologjike dhe vlerave të gradës Larsen sipas kohëve të studimit dhe vlerësimit të pacientëve me artritis reumatoid.

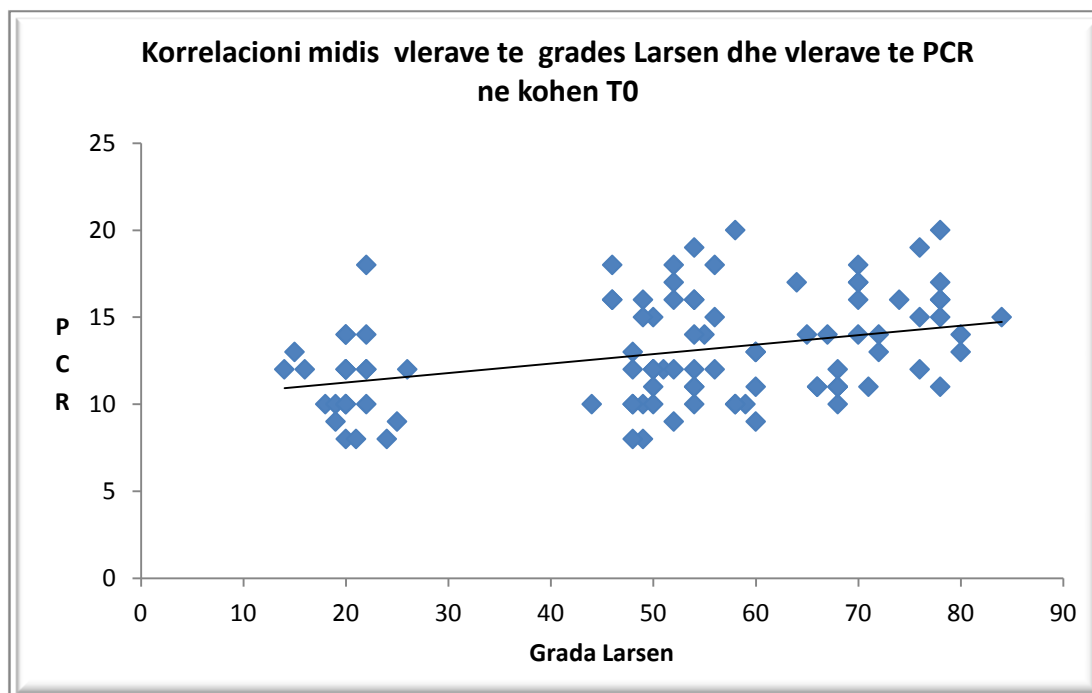


Figura nr 10.16: Korrelacioni midis vlerave të gradës Larsen dhe vlerave të PCR në kohën T0.

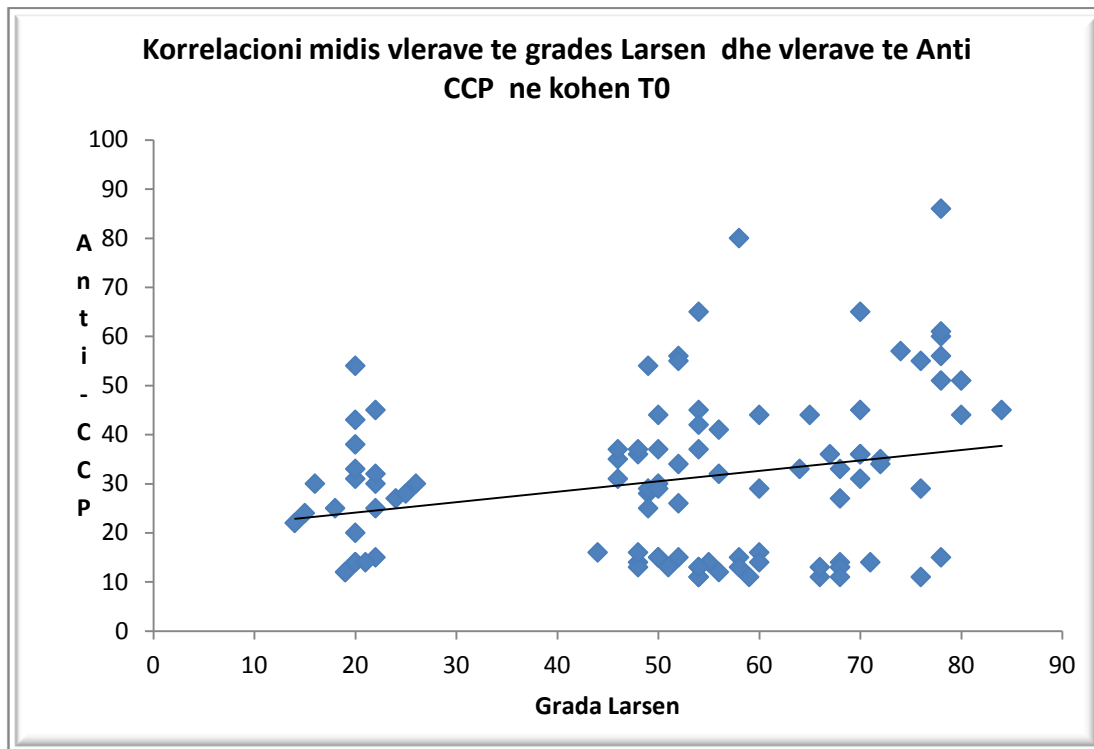


Figura nr 10.17: Korrelacioni midis vlerave të gradës Larsen dhe vlerave të anti-CCP në kohën T0.

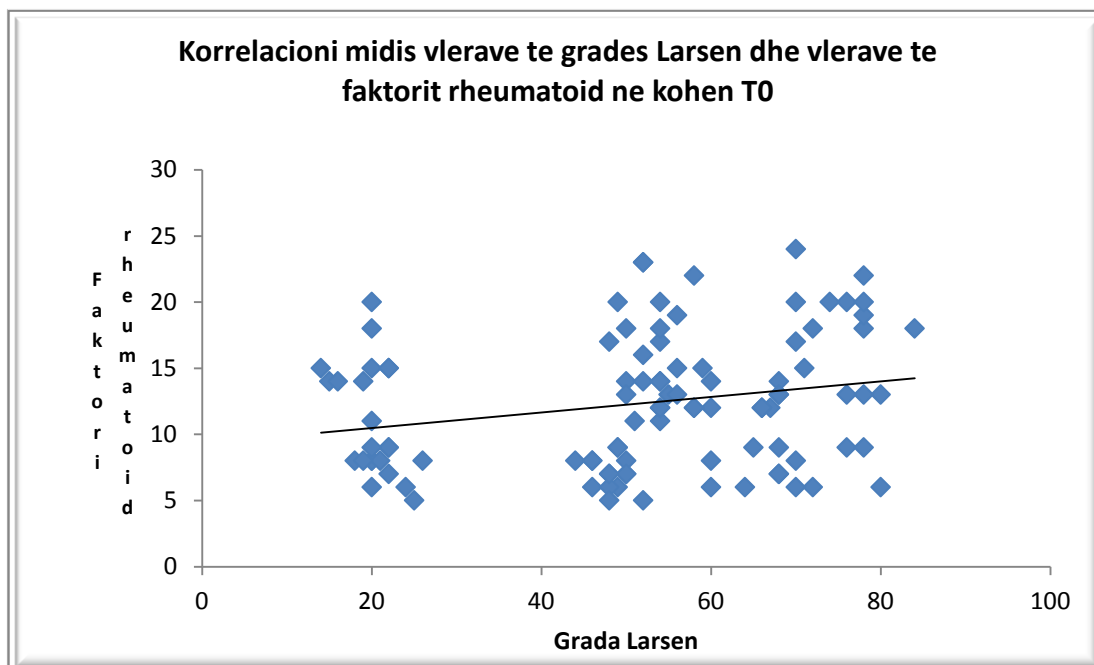


Figura nr 10.18: Korrelacioni midis vlerave të gradës Larsen dhe vlerave të FR në kohën T0.

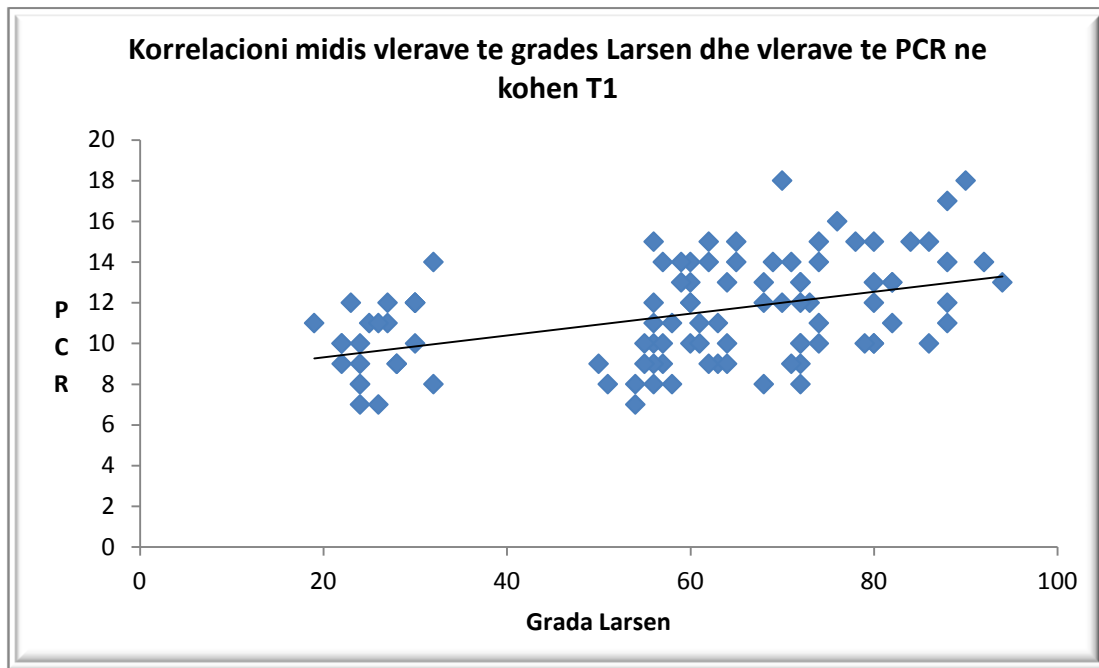


Figura nr 10.19: Korrelacioni midis vlerave të gradës Larsen dhe vlerave të PCR në kohën T1.

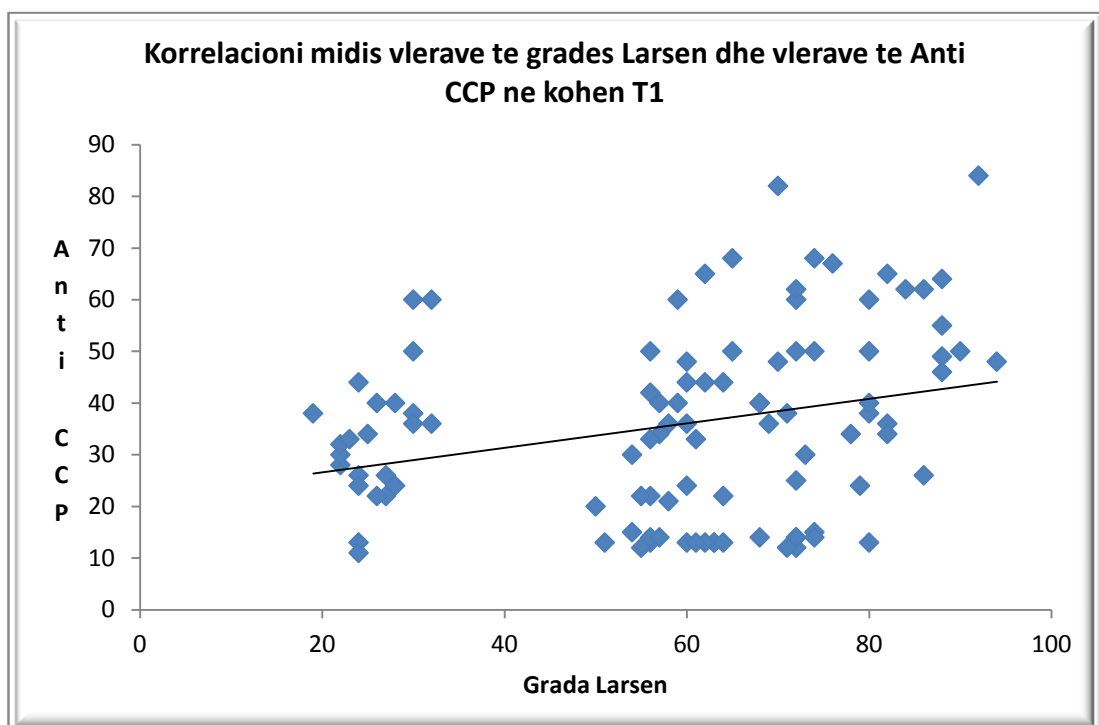


Figura nr 10.20: Korrelacioni midis vlerave të gradës Larsen dhe vlerave të anti-CCP në kohën T1.

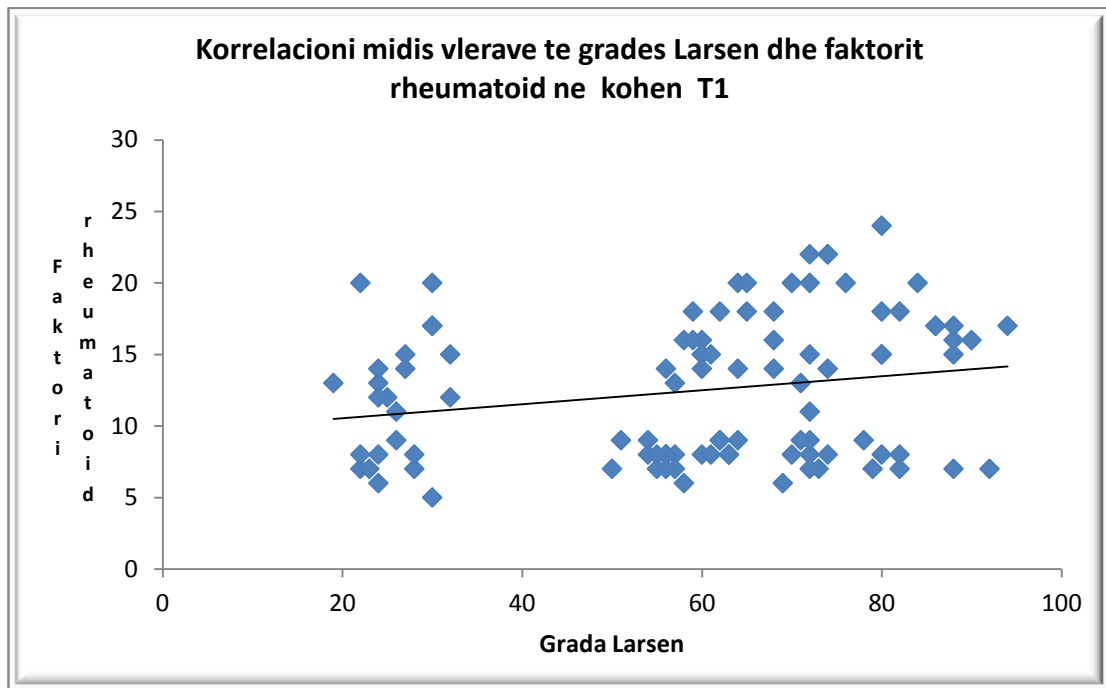


Figura nr 10.21: Korrelacioni midis vlerave të gradës Larsen dhe vlerave të FR në kohën T1.

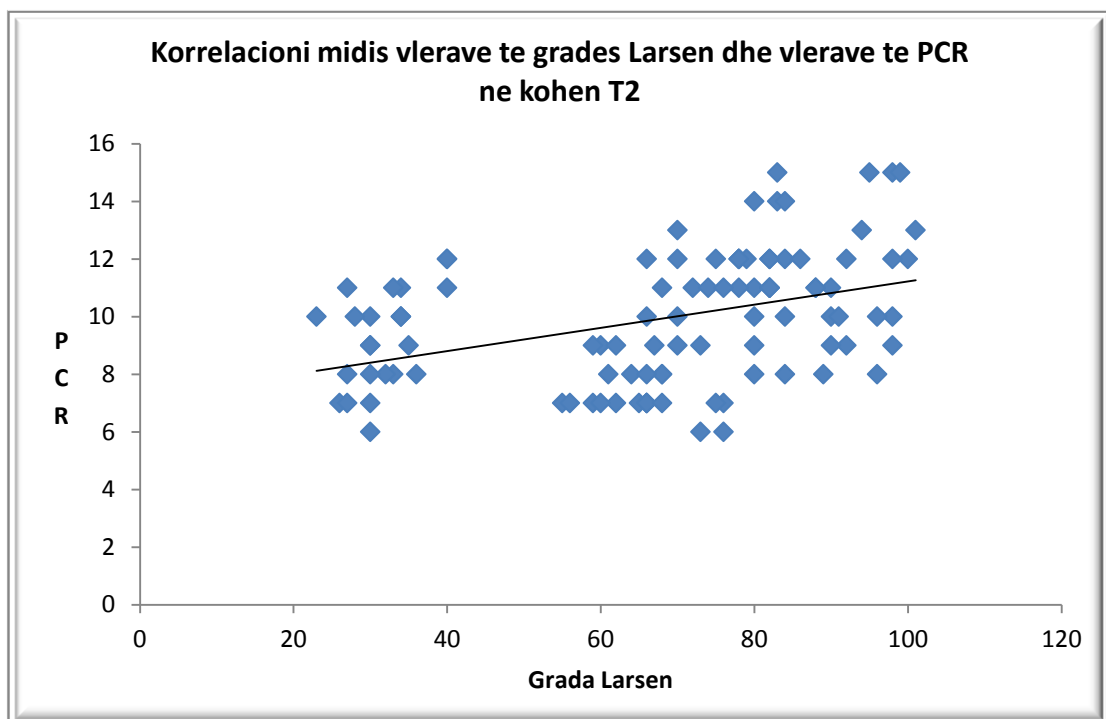


Figura nr 10.22: Korrelacioni midis vlerave të gradës Larsen dhe vlerave të PCR në kohën T2.

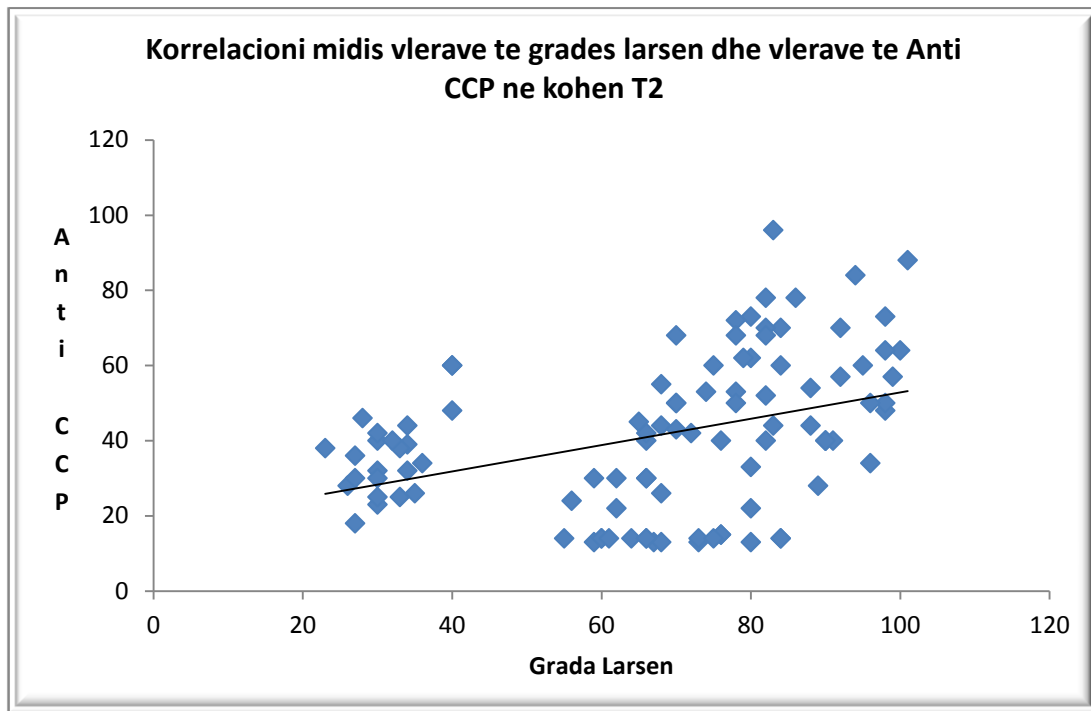


Figura nr 10.23: Korrelacioni midis vlerave të gradës Larsen dhe vlerave të anti-CCP në kohën T2.

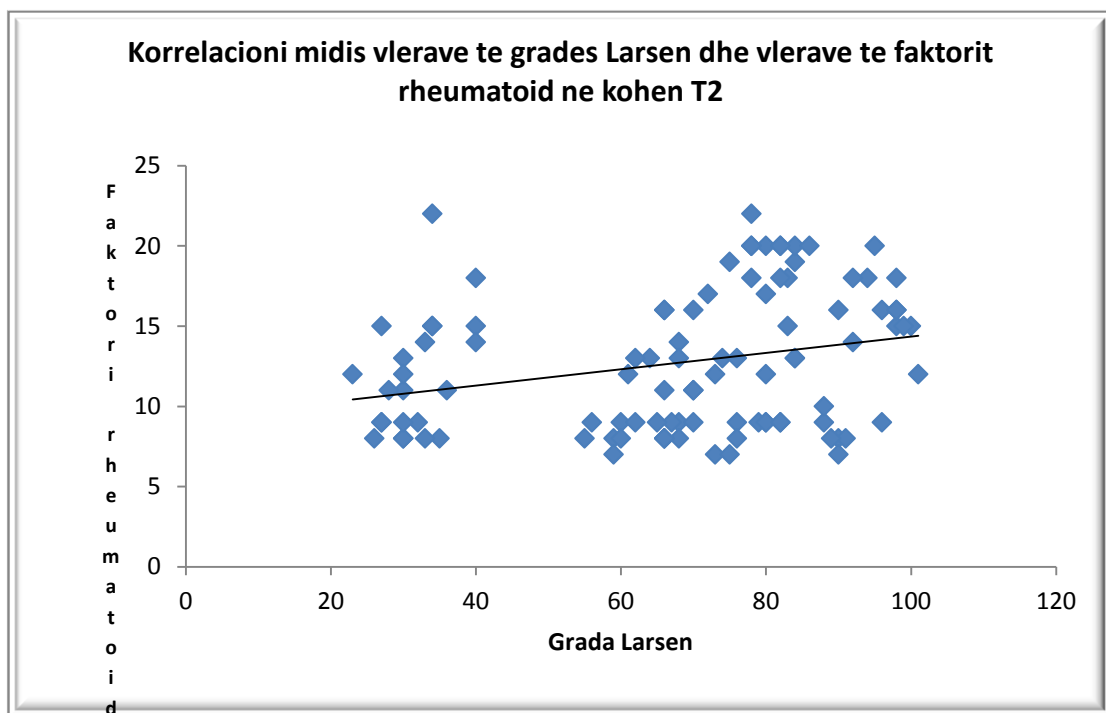


Figura nr 10.24: Korrelacioni midis vlerave të gradës Larsen dhe vlerave të FR në kohën T2.

11 – DISKUTIMI

Gjetjet e studimit të kryer në përputhje me qëllimet e vëna, të paraqitura më lartë, janë interpretuar në aspektin teorik në optikën e ballafaqimit të tyre me studimet e kryera nga autorë të tjerë dhe të përdorur nga ana jonë. I gjithë diskutimi pasues është një përjasje e këtyre rezultateve me ato të autorëve të cituar. Nuk kemi patur thujtë asnjë rezultat që të mos gjejë mbështetje bibliografike.

Artriti reumatoid është një sëmundje inflamatore sitemike kronike me prekje artikulare e cila ka një predominim në seksin fëmër. Në këtë studim pacientet femra me AR në grupin e marrë në studim ishin 88% ndërsa pacientët meshkuj ishin 12%. Në një studim të kryer nga Teh et al (213) mbi manifestimet e artritis reumatoid, pacientet femra të përfshira në studim përbënin 84.4% të grupit. Kjo mbështetet edhe nga Lawrence et al (214) të cilët në studimin e tyre i kishin pacientet femra në raportin 4:1 në krahasim me pacientët meshkuj.

Fillimi sëmundjes është më i shpeshtë gjatë dekadës së katërt dhe të pestë të jetës. Mosha mesatare e pacientëve me artriti reumatoid në këtë studim ishte 48.51 ± 6.5 vjeç që luhatej nga 27 deri në 59 vjeç. Studimet e kryera nga Bodur H et al në Turqi (215) gjetën që mosha mesatare e pacienëve me AR ishte 52.1 vjeç. Në USA, Arnett F.C et al (216) gjeti që në pacientët me AR, mosha mesatare ishte 51.2 vjeç. Variacionet në moshën mesatare të pacientëve me AR vinin si pasojë e variacioneve të shfaqjes së AR në vende dhe zona të botës, e konfirmuar kjo nga incidenca dhe prevalenca në studime të mëparshme (217, 218).

Rekomandimet e fundit sugjerojnë përdorimin e medikamenteve modifikuese të sëmundjes (DMARD) që në momentin e vendosjes së diagnozës së AR. Kjo pasi studimet kanë treguar që përdorimi i hershëm i DMARD zvogëlon shkallën e dëmtimeve artikulare krahasuar me përdorimin e vonshëm të tyre (219). Në këtë studim të gjithë pacientët ishin futur në trajtim me DMARD. 84% e pacientëve ishin në terapi me një DMARD, 16% me kombinim të dy DMARD. Këto të dhëna ishin të ngjashme me studimin e bërë pacientët ambulatorë me AR në Japoni, i cili tregonte që 89% e pacientëve ishin në terapi me DMARD. Nga këta 33% merrnin terapi të kombinuar (220).

Medikamenti DMARD më i përdorur në pacientët tanë ishte metotreksati (68%). Kjo ishte e ngjashme me studimet e bëra në Japoni (220) ku metotreksati ishte përdorur në 49.1%. Metotreksati ishte medikamenti DMARD më i përdorur në sajë të vetive modifikuese të sëmundjes dhe tolerancës, duke u përdorur kështu për një kohë të gjatë (221).

Metotreksati është një antimetabolit dhe një analog i folateve me diferenca të vogla strukturore. Ai hyn në qelizë përmes transportit aktiv dhe difuzionit dhe më pas konvertohet në metotreksat poliglutamit nga folipoliglutamit sintetaza. Poliglutamit MTX frenon dihidrofolat reduktazën si dhe enzima të tjera si timidilat sintetazën (222). MTX frenon edhe proliferimin dhe ose nxit apoptozën e qelizave neoplazike. Është një preparat që fillohet me doza të vogla dhe rritet në dozë të plotë brenda 4 – 6 javëve. Në AR, metotreksati përdoret në dozën deri në 25 mg një herë në javë. Afërsisht 1% e pacientëve mund të shfaqin pneumonitis gjatë përdorimit të metotreksatit. Duhet monitoruar çdo muaj numri i rruazave të bardha dhe çdo tre muaj funksioni i mëlçisë dhe veshkës.

Nga studimet 15 vjeçare të dhëna të shumta sugjerojnë që metotreksati nuk vepron vetëm si një agjent citotoksik (antiproliferativ) për qelizat përgjegjëse për inflamacionin artikular në AR. Remisoni i shpejtë klinik dhe efekti i për një kohë të shkurtër mbi treguesit e fazës akute që vihet re nga përdorimi i doave të vogla të metotreksatit në shumicën e pacientëve me AR si dhe acarimi pas ndërprerjes së preparatit sugjerojnë që mekanizmi i veprimit i metotreksatit duhet të jetë më tepër anti-inflamator sesa antiproliferativ (223, 224).

Pacientët me ankesa reumatizmale mund të paraqiten tek mjeku reumatolog për tu diagnostikuar dhe për të marrë një trajtim për ankesat e tyre. Vendosija e diagnozës së sëmundjes së artritis reumatoid është një sfidë për mjekun reumatolog dhe për më tepër ka rëndësi përcaktimi i saktë i kohëzgjatjes së sëmundjes në mënyrë që të krijohet një ide e dëmtimeve që mund të kenë ndodhur në artikulacione dhe të fillohet një terapi sa më agresive. Në studimin tonë ne i ndamë pacientët e diagnostikuar me artritis reumatoid në tre grupe sipas kohëzgjatjes së simptomave të sëmundjes dhe konkretisht në grupin e parë me kohëzgjatje 6 muaj, grupin e dytë me kohëzgjatje deri në 24 muaj dhe në grupin e tretë me kohëzgjatje mbi 24 muaj.

Në studimin tonë në pacientët e ndarë sipas kohëzgjatjes së simptomave vumë re se në pacientët me kohëzgjatje deri në 6 muaj të sëmundjes, vlera mesatare e antitropave anti-CCP ishte 24.91 ± 13.81 U/ml, vlera mesatare e gradës Larsen 25.52 ± 4.11 pikë, vlera mesatare e PCR ishte 11.35 ± 2.38 mg/L, vlera mesatare e FR 10.87 ± 4.20 IU/ml dhe në lëngun sinovial kishim vlera mesatare e numrit të qelizave të bardha prej 8673 ± 3063 , vlera mesatare e përqindjes së polimorfonuklearëve $58.04 \pm 6.53\%$.

Në pacientët me kohëzgjatje të sëmundjes deri në 2 vjet, vlera mesatare e antitropave anti-CCP ishte 29.19 ± 17.08 U/ml, vlera mesatare e gradës Larsen 60.97 ± 3.26 pikë, vlera mesatare e PCR ishte 13.35 ± 3.24 mg/L, vlera mesatare e FR 12.49 ± 5.44 IU/ml dhe në lëngun sinovial kishim vlera mesatare e numrit të qelizave të bardha prej 9456 ± 4097 , vlera mesatare e përqindjes së polimorfonuklearëve $58.75 \pm 7.35\%$.

Në pacientët me kohëzgjatje të sëmundjes mbi 2 vjet, vlera mesatare e antitropave anti-CCP ishte 33.40 ± 18.71 U/ml, vlera mesatare e gradës Larsen 78.68 ± 7.30 pikë, vlera mesatare e PCR ishte 13.50 ± 2.81 mg/L, vlera mesatare e FR 13.00 ± 4.99 IU/ml dhe në lëngun sinovial kishim vlera mesatare e numrit të qelizave të bardha prej 9997 ± 4067 , vlera mesatare e përqindjes së polimorfonuklearëve $56.92 \pm 8.25\%$.

Nga analiza statistikore e të dhënave rezultoi se kishim një lidhje tepër sinjifikative midis gradës Larsen dhe kohëzgjatjes së simptomave ($r = 0.931$, $p < 0.001$). Pra së më e madhe të jetë kohëzgjatja e simptomave të AR aq më të mëdha janë gjasat që në radiografitë e artikulacioneve të duarve dhe këmbëve të gjejmë elemente të dëmtimeve artikulare (erozione, ngushtim të hapësirave artikulare, geode etj). Kjo do të thotë gjithashtu që nëse në radiografitë e artikulacioneve të duarve dhe të këmbëve të një pacienti me AR gjejmë elementët e dëmtimeve artikulare, sa më të mëdha këto dëmtime aq më e madhe do të jetë koha e fillimit të sëmundjes së artritis reumatoid.

Midis antitropave anti-CCP dhe kohëzgjatjes së simptomave të AR u gjet lidhja ($r = 0.208$, $p < 0.05$). Antitropat anti-CCP kanë një specificitet të lartë për sëmundjen e AR dhe mund të jenë të pranishme në pacientët me AR edhe përpara shfaqjes së

simptomave. Kjo lidhje do të thotë që koha e gjatë e shfaqjes së simptomave rrit gjasat që vlerat e antitropave anti-CCP të jenë më të larta dhe nga ana tjetër gjetja e vlerave të larta të antitropave anti-CCP në një pacient me AR do të thotë që sëmundja ka kohë që ka filluar dhe si rezultat dëmtimet do të jenë më të mëdha dhe lind nevoja për një terapi sa më agresive.

Për faktorin reumatoid nuk u gjet një lidhje sinjifikante ($r = 0.130$, $p > 0.05$). Fakti që faktori reumatoid ka një specifikitet më të vogël për AR krahasuar me anti-CCP, që ky antitrop mund të gjendet edhe në sëmundje të tjera me natyrë virale dhe në persona të shëndetshëm, që ai mund të luhatet në vlera brenda kohëzgjatjes së sëmundjes, mendojmë se ka lidhje me këtë të dhënë në studimin tonë.

Gjatë viteve të fundit shumë studime të pavarura kanë konfirmuar performancën diagnostike të antitropave anti-CCP në vendosjen e diagnozës së AR. Një meta-analizë krahasoi sensitivitetin dhe specifikitetin në 37 studime mbi antitropat anti-CCP dhe në 50 studime mbi FR (225). Rezultati tregoi që antitropat anti-CCP kishin sensitivitet të krahasuar me FR (67% ndaj 69%) por një specifikitet më të lartë (95% ndaj 85%).

Specifikiteti i lartë i antitropave anti-CCP shërben për të dalluar AR nga sëmundje të tjera të cilat janë shumë të ngjashme klinikisht me AR në fazat e hershme të tyre dhe në të cilat FR është negativ. Nga studimet e raportuara rezulton se ky specifikitet ndihmon klinikistin të jetë më efektiv në diagnozën e AR dhe rrjedhimisht në një trajtim më të mirë të sëmundjes të pacientët. Antitropi anti-CCP paraprin shfaqjen e shenjave dhe simptomave të sëmundjes artikulare deri në disa vite (225). Këto observacione sugjerojnë për një proces subklinik të lidhur me praninë e antitropave anti-CCP, ku formimi i erozioneve ka filluar pa një proces inflamator të dukshëm.

Duke patur parasysh sensitivitetin e antitropit anti-CCP të raportuar në shumë studime që shkon afërsisht 67% edhe në studimin tonë ne gjetëm sipas të dhënave që antitropi anti-CCP është pozitiv në 66 pacientë pra një sensitivitet prej 66%. Në këtë grup të pacientëve ashtu si sugjerohet në studimet të ndryshme pritet edhe një ecure më agresive e sëmundjes. Konkretisht nga të dhënat tona rezulton se 80.3% e pacienteve pas 2 vitesh kishin progresion radiologjik të sëmundjes ndërsa 19.7 % nuk kishin avancim në klinikën e sëmundjes.

Një ecure e tillë raportohet edhe në studime të mëparshme ku Forslind et al raportoi që nga 279 pacientë me AR 57.3% prej tyre ishin pozitivë për anti-CCP. Pacientët me vlera pozitive dhe negative të anti-CCP në stadin fillestar kishin të njëjtën aktivitet klinik, por gjatë ndjekjes rezultoi që pacientët me anti-CCP pozitive kishin progresion të sëmundjes dhe të dëmtimeve radiologjike pavarësisht terapisë së përdorur (226, 227).

Në studimin e realizuar nga Berglin et al (228) grada Larsen ishte më e lartë në pacientë me anti-CCP pozitive dhe pas 2 vitesh grada Larsen ishte edhe më e lartë për pacientët me pozitivitet të anti-CCP.

Shumë studime janë marrë me sensitivitetin dhe specifikitetin e antitropave anti-CCP në pacientët me AR. Rezultatet nga këto studime tregojnë që antitropat anti-CCP janë tepër specifike (më shumë se 90%) në diagnozën e AR, por sensitiviteti luhatej nga 33% në 87% (229, 230, 231).

Në studimin tonë, antitrukat anti-CCP ishin tepër specifike (98%) dhe mjaftueshëm sensitivë (66%) në identifikimin e individëve me AR, bazuar në kriteret e ACR. Sensitiviteti dhe specifikiteti në këtë studim ishte i ngjashëm me atë si në studimet e tjera. Studimi i realizuar nga Choi S.W et al 2005 ku matja e anti-CCP u realizua në 324 pacientë adultë me AR, 251 pacientë kontrolli dhe 286 individë të shëndetshëm në popullatën e Koresë tregoi një specifikitet prej 92.0% dhe sensitivitet prej 72.8% (232).

Në një studim tjetër mbi matjen e antitrupeve anti-CCP dhe FR midis 59 pacientëve me AR dhe 47 pacientëve të grupit të kontrollit në Singapor, rezultoi që specifikiteti dhe sensitiviteti i antitrupeve anti-CCP ishte 92.1% dhe 62.3% respektivisht (233).

Një studim i kryqëzuar i realizuar nga Bas et al 2002 në Zvicër, ekzaminoi vlerat e antitrupeve anti-CCP dhe FR për diferencimin midis AR dhe sëmundjeve të tjera reumatizmale. Ata gjetën që sensitiviteti i anti-CCP ishte 68.0% dhe specifikiteti ishte 96.0% dhe kjo shkonte paralel me të dhënat në studimin tonë (234).

Një studim në Francë nga Lee D.M and Schur (235) për të përcaktuar frekuencën e antitrupeve anti-CCP në një grup pacientësh me një numër sëmundjesh reumatizmale (jo në krahasim me individët normalë por me sëmundje të tjera reumatizmale) u gjetën këto të dhëna. Sensitiviteti dhe specifikiteti i antitrupeve anti-CCP ishte 66.0% dhe 90.4% respektivisht. Kjo ishte e ngjashme me të dhënat në studimin tonë. Studimi i mësipërm sugjeronte që realizimi i testeve për anti-CCP dhe FR dhe rezultati pozitiv i të dyjave jepte një sensitivitet më të lartë për AR (81.4%).

Megjithatë pak studime kanë treguar një ngjashmëri në specifikitet dhe ndryshime në sensitivitet për antitrukat anti-CCP në këtë studim. Një studim kohorti në Gjermani nga Sauerland U et al (236), demonstroi një specifikitet prej 94.5% dhe një sensitivitet pak më të lartë (74.0%) krahasuar me studimin tonë. Kjo diferencë në sensitivitet mendojmë se mund të jetë si rezultat i ndryshimeve në testet e përdorura dhe pacientët e zgjedhur në studim.

Studime të ndryshme kanë ekzaminuar sensitivitetin dhe specifikitetin e antitrupeve anti-CCP dhe FR në pacientët me AR (232, 237). Këto studime kanë përdorur teknika të ndryshme të zbulimit të FR (aglutinimi në lateks, nefelometria ose ELISA) por teknika të ngjashme për zbulimin e anti-CCP (ELISA). Rezultatet nga këto studime tregojnë që sensitiviteti i antitrupeve anti-CCP luhet nga 64.3% në 87.6% dhe specifikiteti nga 88.9% në 98.5%. Për FR sensitiviteti varionte nga 60.0% në 80.6% dhe specifikiteti ishte nga 69.0% në 82.0%. Në përgjithësi studimet e mësipërme kanë treguar që antitrukat anti-CCP kanë një specifikitet më të lartë dhe një sensitivitet pothuajse të njëjtë me FR.

Antitrukat anti-CCP tregojnë një vlerë parashikuese pozitive më të lartë se FR. Ky rezultat është i ngjashëm me atë në studime të tjera që krahasojnë anti-CCP me FR (234, 237).

Studimi nga Bas S et al 2003 në Zvicër duke përdorur të njëjtën mënyrë, gjeti specifikitet më të lartë të antitrupeve anti-CCP (96.0%) krahasuar me FR (74.0%) ndërsa sensitiviteti ishte pak më i ulët sesa FR (68.0% ndaj 75.0%). Një studim tjetër nga Dubucquoi S et al 2004 tregoi rezultate të njëjta, ku specifikiteti i antitrupeve

anti-CCP ishte më i lartë se FR (96.0% ndaj 69.0%) dhe sensitiviteti i krahasueshëm (65.0% ndaj 60.0%).

Pacientët me AR tregojnë një ndryshueshmëri të konsiderueshme në aktivitetin e sëmundjes, i cili mund të jetë i vështirë të parashikohet në momentin e shfaqjes së sëmundjes. Antitruapat anti-CCP janë sugjeruar si teste të vlefshme në identifikimin e pacientëve që do të kenë më shumë gjasa për të patur aktivitet të shtuar të sëmundjes së AR. Në një studim në 150 pacientë me AR me kohëzgjatje të madhe, u gjet një korrelacion sinjifikant midis aktivitetit të shtuar të sëmundjes dhe pozitivitetit të antitruapave anti-CCP (238). Në studimin në 242 pacientë me AR u realizua ndjekja e tyre për 3 vjet. Antitruapat anti-CCP ishin pozitivë dhe korrelonin me vlerat e larta të PCR dhe erozionet artikulare (239).

Vitet e fundit zhvillimi i testeve serologjike për një dozim të saktë të antitruapave ka çuar në një përmirësim të ndjeshëm në diagnostikimin e çrregullimeve artikulare inflamatore. Vecanërisht antitruapat anti-CCP janë shumë të vlefshëm në disa situata klinike si psh diagnostikimi i hershëm i artritis reumatoid, diagnostikimi i pacientëve me AR me faktor reumatoid negativ si dhe në diferencimin e artritëve të tjeë me FR pozitiv siç mund të jetë artriti nga hepatiti C (240).

Nga analiza e karakteristikave klinike dhe serologjike të pacientëve tanë me AR në fillimin e studimit duket qartë që progresioni i sëmundjes së AR pas dy viteve ishte i pranishëm në ata pacientë me prekje inflamatore të duarve, dhe me vlera të larta të anti-CCP, FR dhe proteinës C-reaktive, krahasuar kjo me pacientët që kishin një frenim të avancimit të sëmundjes së AR.

Në studimin tonë përqindja e pacientëve me anti-CCP pozitive në kohën T0 (80.3%) që kishin progresion të sëmundjes në T2 ishte më e lartë se sa përqindja e pacientëve (19.7%) të cilët kishin frenim të sëmundjes, pavarësisht nga vlerat pozitive të FR, ndërsa diferenca në përqindje përta i përket FR ishte më e vogël për të njëjtin krahasim (67.8% dhe 32.2%). Nga ana tjetër vlerat e PCR nuk treguan të kenë një efekt në riskun për progresionin e AR. Këto observime të marra sëbashku konfirmojnë rolin kryesor të anti-CCP në diagnostikimin dhe progresionin e artritis reumatoid, krahasuar me FR dhe parametrat inflamatorë.

Studimet e fundit kanë treguar që një nivel i lartë i titrit të anti-CCP në stadin fillestar korrelon në mënyrë sinjifikative me shkallën e lartë të progresionit të sëmundjes së AR (241).

Në studimin e realizuar në 90 pacientë me artritis reumatoid të vendosur dhe 100 pacientë si grup kontrolli u testuan autoantitruapat anti-CCP, FR dhe anti-keratin. Nga studimi rezultoi se antitruapat anti-CCP dhe FR kishin ciësi shumë të mira diagnostike. Pas analizës së regresionit të përshtatur rezultoi se vetëm pozitiviteti i antitruapave anti-CCP kishte lidhje sinjifikante me progresionin eroziv të sëmundjes së AR (242).

Pacientët me AR tregojnë një ndryshueshmëri të konsiderueshme në aktivitetin e sëmundjes, i cili mund të jetë i vështirë të parashikohet në momentin e shfaqjes së sëmundjes. Antitruapat anti-CCP janë sugjeruar si teste të vlefshme në identifikimin e pacientëve që do të kenë më shumë gjasa për të patur aktivitet të shtuar të sëmundjes së AR.

Destruksioni articular karakteristik për AR ndodh në pjesën më të madhe të pacientëve brenda 2 viteve të para të sëmundjes. Shumë studime kanë gjetur lidhje midis antittrupave anti-CCP dhe dëmtimeve artikulare gjatë stadeve të para të sëmundjes (243, 244). Studime më të hershme kanë raportuar për shoqërimin midis FR dhe AR me dëmtime artikulare të shprehura dhe prognozë të keqe (245).

Antittrupat anti-CCP dhe FR mund të përdoren si parashikues të sëmundjes së AR në disa pacientë. Studimet kanë treguar që autoantittrupat mund të shfaqen herët deri në 10 vjet përpara shfaqjes së sëmundjes. Në studimin e Nielen et al, serum i ngrirë i pacientëve me AR të cilët e kishin dhuruar përpara shfaqjes së AR u testua për praninë e anti-CCP dhe FR. Në studim ishin përfshirë 79 pacientë nga të cilët 49% ishin pozitivë për anti-CCP. Këta pacientë ishin pozitivë për anti-CCP me një mesatare prej 4.5 vitesh përpara shfaqjes së simptomave. Studiuesit përcaktuan që gjasat e zhvillimit të AR pesë vjet pas zbulimit të autoantittrupave ishte 69.4% për anti-CCP dhe 37.7% për FR (246).

Në studimin e Vallbracht et al prania e antittrupave anti-CCP ishte tregues parashikues për dëmtimet artikulare krahasur kjo me praninë e FR. Nga 295 pacientë me AR 109 kishin dëmtime minimale artikulare, 115 me dëmtime mesatare dhe 71 me dëmtime të avancuara. Prevalenca e autoantittrupave në pacientët me dëmtime të avancuara artikulare ishte 80.3% për anti-CCP dhe 67.6% për FR. Këto rezultate tregojnë incidencën e lartë të anti-CCP në pacientët me AR me dëmtime erozive artikulare të avancuara krahasuar me FR (247). Këto rezultate gjejnë pasqyrim edhe në studimin tonë në të cilin shpërndarja e pacientëve sipas progresionit të sëmundjes (bazuar në gradën Larsen) në fund të studimit ishte 80.3% për antittrupat anti-CCP dhe 67.8% për FR.

Është gjetur në studime të ndryshme prospektive që faktori reumatoid dhe antittrupat anti-CCP shoqërohen me agresivitet të sëmundjes së AR. FR është një njohur si faktor i agravimit të artritit reumatoid dhe studimet e viteve të fundit kanë treguar një shoqërim sinjifikant midis antittrupave anti-CCP dhe erozioneve radiologjike (248). Studimet kanë treguar që FR dhe antittrupat anti-CCP janë faktorë risku të pavarur për erozionet artikulare.

Roli i treguesve të fazës akute në vlerësimin e avancimi të artritit reumatoid dhe prognozës është studiuar me kujdes. Vlefshmëria e treguesve të besueshëm të sëmundjes do të ishte me interes të madh në përcaktimin se cili pacient duhet trajtuar në mënyrë agresive. Për këtë janë bërë një numër i madh studimesh. Është treguar që PCR shoqërohet me progresion radiologjik të sëmundjes për 6 muaj dhe 12 muaj pas studimeve në popullatë. Studimet në shtrirje të gjatë kohore kanë treguar variacionin kohor të PCR si korrelacione sinjifikante të avancimit të sëmundjes me kalimin e kohës. Nivelet e treguesve të fazës akute kanë qënë tepër të shoqëruar me sinovitin e hershëm dhe erozionet të dalluara me anë të rezonancës magnetike (121), me infiltratet gelizore inflamatorë në mostrat histologjike sinoviale (122), me aktivizimin osteoklastik dhe reduktim të densitetit kockor (123).

Në studimin tonë në të gjitha rastet e përfshira në studim të diagnostikuar me artrit reumatoid, vlerat e PCR ishin të rritura duke treguar aktivitet të sëmundjes bazë dhe shkonin paralel me treguesit e tjerë hematologjikë dhe të imunitetit. Duke ndjekur vlerat e PCR dhe aktivitetin e sëmundjes sipas dëmtimeve radiologjike artikulare

analizimi statistikor i të dhënave tregoi se ka një lidhje sinjifikative të treguesit të fazës akute të inflamacionit PCR dhe progresionit radiologjik sipas gradës Larsen në kohën e studimit T0, T1 dhe T2 (në T0 $p < 0.01$; në T1 $p < 0.01$; në T2 $p < 0.01$). Kjo do të thotë se PCR është një tregues i rëndësishëm në vlerësimin klinik, ecurinë e sëmundjes dhe prognozën e saj.

Ecuria e sëmundjes së artritis reumatoid ka nevojë për tregues parashikues të përshtatshëm, veçanërisht për të ndihmuar për fillimin e terapisë që në stadet e para të sëmundjes. Testimet laboratorike të realizuar në fillim të studimit dhe në ecuri, treguan diferenca midis sëmundjes destruktive dhe jo-destruktive. Antitrukat anti-CCP dhe FR kishin diferenca midis dy grupeve.

Vlerësimi radiologjik është një pjesë e rëndësishme në trajtimin e pacientëve me AR dhe mund të ndikojë në vendimet klinike dhe sidomos kur vendoset për të trajtuar me modifikues të sëmundjes. Raportohen të dhëna që medikamentet modifikuese të sëmundjes mund të reduktojnë progresionin e dëmtimeve radiologjike (249).

Indeksi i gradës Larsen është vlerësuar si indeks specifik dhe sensitiv për erozionet në ndryshimet radiologjike në sëmundjen e AR- prandaj është i përshtatshëm për vlerësimet në periudha jo të gjata (250).

Qëllimi kryesor në trajtimin e AR është arritja e remisimit komplet, nëse remisimi nuk arrihet atëherë qëllimi i trajtimit është kontrolli i aktivitetit të sëmundjes, frenimi i progresionit të dëmtimeve artikulare dhe ruajtja e funksionit artikular (251). Në një studim në Finlandë për pacientët me AR të hershëm remisimi ishte i parashikues në 27% të pacientëve pas 2 vitesh (252). Në studimin tonë përqindja e pacientëve në remisim pas 2 vitesh varionte sipas treguesve klinikë nga 19% në lidhje me antitrukat anti-CCP dhe në 40% në lidhje me kohëzgjatjen e sëmundjes së artritis reumatoid.

Matja e antitrupeve anti-CCP ishte më sensitive sesa matja e FR. Në studimin tonë mesatarja e gradës Larsen në kohën T1 ishte 59.0.6, në kohën T2 ishte 67.49, pra vihet re një rritje prej 7.5 (CI95% 6.1 – 9.1 $p < 0.01$) për një vit të marrë në studim. Në harkun kohor të një viti nga koha fillestare T0 në T1, pacientët me FR pozitiv që kishin diferencën në gradën Larsen 5 – 10 pikë ishin 66.7%, ndërsa në lidhje me anti-CCP pozitive këta pacientë ishin 77.5%. Në vitin e dytë të studimit shifrat ndryshonin përsëri në favor të pacientëve me anti-CCP pozitive dhe konkretisht 91.7% kundrejt 58.3%.

Scott et al në studimin e tyre raportuan për një mesatare të rritjes në gradën Larsen prej 8.9 Shkalla me të cilën ndodh avancimi i dëmtimeve radiologjike në pacientët me AR nuk dihet me siguri dhe të dhënat flasin për dëmtime nga të lehta deri në të avancuara (253).. Raportimet për progresion të theksuar radiologjik sidomos për periudha të shkurtra duhen interpretuar brenda kontekstit longitudinal dhe natyrës diskrete të sistemit të gradimit radiologjik.

Në një studim me 94 pacientë të diagnostikuar me artritis reumatoid pacientët u ndoqën në mënyrë prospektive çdo vit me radiografi të artikulacioneve të duarve dhe të këmbëve. Ata u ndanë në dy grupe, në grupin “progresiv” në të cilët erozionet vazhdonin të zmadhoheshin ose të shfaqeshin në zona të reja të artikulacioneve dhe në grupin “statik” në të cilin ecuria e erozioneve ishte më e ngadaltë. Nga studimi

rezultoi se 55 pacientë me AR avancuan në erozionet radiologjike dhe 39 pacientë kishin frenim të ecurisë së sëmundjes nga ana radiologjike. Studimi tregoi që pranie e erozioneve është tregues i fortë i një prognoze të keqe e matur kjo edhe me treguesit laboratorikë (254).

Në vëmë re se sipas vlerave të anti-CCP në fillim të studimit, 80.30% e pacientëve me anti-CCP pozitive kishin bërë progresion të sëmundjes sipas ndryshimeve radiologjike. Sipas vlerave të FR, 67.8% e pacientëve me FR pozitiv kishin bërë progresion të sëmundjes. Në një studim Scott D.L et al (253), ndoqën 64 pacientë të diagnostikuar me AR për 1 vit. Në fund të studimit progresioni radiologjik u vure në 89% të pacientëve. Shkalla mesatare e gradës Larsen në fillim të studimit ishte 45.4. ndryshimi mesatar ishte një rritje prej 8.9 pikësh përgjatë një viti. Ata vunë re se progresioni ishte i njëjtë si në pacientët me ndryshime minimale radiologjike në fillim të studimit ashtu dhe në pacientët me dëmtime të avancuara radiologjike.

Në studim u gjet një korrelacion sinjifikant midis gradës Larsen dhe kohëzgjatjes së sëmundjes. Në studimin tonë ne gjetëm një korrelacion sinjifikant kohëzgjatjes së sëmundjes dhe gradës Larsen ($p < 0.01$). kjo do të thotë që sa më shumë kohë të kalojë nga vendosja e diagnozës së artritit reumatoid aq më të mëdha janë gjasat që të kemi dëmtime të avancuara radiologjike në radiografitë e duarve dhe të këmbëve.

Të dhënat e para nga studimet në Cardiff sugjerojnë që vetëm 7% e pacientëve me AR kanë një progresion prej 16 pikësh të gradës Larsen në një vit dhe vetëm 4% kishin një progresion prej 13 – 16 pikësh të gradës Larsen.

Nga rezultatet e marra duke u bazuar në avancimin e pikëve të gradës Larsen nga një etapë në tjetrën, u vu re se: për të tre grupet e diferencave në kohën e studimit T1 numri më i madh i pacientëve që kishin progres i përkisnin grupit me anti-CCP pozitive. Numri i pacientëve me FR pozitiv që kishin progres nuk ndryshonte shumë nga pacientët me FR negativ (45 pacientë me FR pozitiv ndaj 41 pacientëve me FR negativ). Nga ana tjetër numri i pacientëve me anti-CCP pozitive që kishin progres ndryshonte ndjeshëm nga numri i pacientëve me anti-CCP negative (67 pacientë me anti-CCP pozitive ndaj 19 pacientëve me anti-CCP negative).

Në kohën e studimit T2 krahasuar me kohën e studimit T1, vazhdon e njëjta tendencë ku mbizotëron numri i pacientëve me anti-CCP pozitive, që kanë progresion radiologjik sipas gradës Larsen dhe brenda çdo grupi (sipas antitritit) epërsinë e kanë pacientët që janë vlerësuar me anti-CCP.

Në kohën T2 të studimit nga krahasimi i të dhënave me kohën T0, rezulton se antitritat anti-CCP kanë një korrelacion sinjifikant me gradën Larsen dhe janë një parashikues shumë i mirë i ecurisë së progresionit radiologjik në pacientët me AR pas 2 viteve.

Aftësia parashikuese për progresionin radiologjik në AR bazuar tek anti-CCP është përshkruar edhe në studime të tjera të Kroot et al (243) ku në 273 pacientë me AR me kohëzgjatje të simptomave deri në 1 vit u testuan antitritat anti-CCP dhe FR si dhe progresioni radiologjik. Në rreth 70% të pacientëve që pësuan progresion radiologjik, anti-CCP ishte e pranishme në fazat e hershme të sëmundjes.

Pozitiviteti i anti-CCP dhe FR u shoqërua me progresion në gradën Larsen. Nga 30 pacientë, 23 prej tyre të cilët ishin pozitivë për të antitrukat kishin progresion radiologjik, ndërsa 7 prej 30 pacientëve nuk kishin progresionin radiologjik (255).

Proçesi i progresionit radiologjik nuk ndikohet lehtë, ai mund të ngadalsohet vetëm kur përgjigjia e fazës akute dhe inflamacioni kronik kontrollohen plotësisht. Amos et al (256), kanë treguar që një gjendje e qëndrueshme me nivel të ulët të inflamacionit dhe të treguesve të fazës akute, shoqërohet me progresion minimal radiologjik. Është e nevojshme të shtypet inflamacioni articular sinovial dhe përgjigjia e faës akute për 1 vit përpara se të arrihet një kontroll mbi progresionin radiologjik.

U vu re një lidhje sinjifikative midis vlerave të anti-CCP dhe progresionit radiologjik sipas gradës Larsen në të tre kohët e studimit. (në T0 $p < 0.05$; në T1 $p < 0.01$; në T2 $p < 0.01$)

U vu re një lidhje sinjifikative midis vlerave të faktorit reumatoid dhe progresionit radiologjik sipas gradës Larsen në të tre kohët e studimit. (në T0 $p < 0.05$; në T1 $p < 0.05$; në T2 $p < 0.01$).

Në një studim mbi progresionin e dëmtimeve radiografike në AR, u matën vlerat e anti-CCP në 273 pacientë me kohëzgjatje të simptomave deri në 1 vit (243). Pacientët e ndjekur për 6 vjet realizuan plane radiografike të artikulacioneve të duarve dhe këmbëve çdo 6 muaj. Pas 6 viteve pacientët me anti-CCP pozitiv kishin më tepër dëmtime radiografike sesa pacientët me anti-CCP negative. Faktori reumatoid u shoqërua me një rritje të këtyre dëmtimeve radiografike.

Në një studim tjetër në 104 pacientë të diagnostikuar me AR me kohëzgjatje deri në 24 muaj, pacientët u ndoqën për 2 vjet me radiografi të artikulacioneve të duarve dhe këmbëve duke përdorur shkallën Larsen për vlerësimin e tyre. Gjithashtu u vlerësuan vlerat e antitrupeve anti-CCP (255). Anti-CCP ishte pozitive në 36/67 (54%) të pacientëve me erozione artikulare, krahasuar me 8/37 (22%) që nuk kishin erozione artikulare. Vlerat më të larta të antitrupeve anti-CCP dhe FR u gjetën në grupin e pacientëve me më tepër erozione artikulare. Grada Larsen mesatare ishte 13.9 dhe shkalla e progresionit e nxjerrë nga vlerësimi i radiografive ishte 9.2 pikë.

Sa më të larta vlerat e antitrupeve anti-CCP aq më i madh ishte ritmi i progresionit dhe konkretisht shkonte deri në 10 pikë diferencë. Analiza e rezultateve beri te mundur krijimin e dy grupeve sipas progresionit radiologjik në gradën Larsen (grupi me progresion radiologjik dhe grupi i pacientëve pa ose me reduktim të progresionit radiologjik) gjatë ndjekjes për dy vjet. Gjatë kësaj analize rezultoi një diferencë sinjifikante në vlerat e anti-CCP dhe FR në lidhje me ecurinë e progresionit radiologjik.

Në një studim të kryer në Denver numri i pacientëve të marrë në studim ishte 178, me moshën mesatare 54 dhe përqindja e femrave ishte 76.2%. Mesatarja e gradës Larsen në fillim të studimit ishte 32.7 dhe pas një viti ishte 44.7 pike të gradës Larsen. Studimi tjetër në Kansas në një grup prej 58 pacientësh me moshën mesatare 50 vjeç dhe përqindjen e femrave 70.7 kishte këto vlera mesatare të gradës Larsen prej 31.5 vitin e parë dhe 58.1 pas një viti (257).

Në studimin tonë 80.3% e pacientëve me anti-CCP pozitive kishin shtim të erozioneve artikulare dhe progresion të sëmundjes. Në grupin me frenim ose ngadalsim të progresionit radiologjik ndryshimi në gradën Larsen në harkun kohor të një viti ishte 4 pikë. Gjatë analizës së të dhënave me testin Chi-square për të vlerësuar lidhjen e mundshme midis treguesve laboratorikë të klinikës së sëmundjes së artritis reumatoid në kohën T0 dhe ecursë klinike të sëmundjes në kohën T2 (pas 2 viteve), rezultoi se: vetëm pacientët me AR me vlera pozitive ose të rritura të antitrukit anti-CCP kanë pesë herë më shumë gjasa për të patur progresion në ecurinë e sëmundjes pas dy viteve, krahasuar kjo me pacientët që kanë vlera negative të antitrukit anti-CCP po në kohën T0 (Risku Relativ RR = 5.8 CI95% 2.3 – 14.50 ku $p < 0.01$).

E axhustuar për gjininë, kohëzgjatjen e sëmundjes së artritis reumatoid dhe moshën e pacientit në kohën T0 ky risk relativ shkon në 6.1 (RR = 6.1 CI95% 2.4 – 15.7) dhe $p < 0.01$.

Në studimin e kryer në departamentin e reumatologjise në universitetin mjekësor në Vienë u gjet një lidhje sinjifikante midis pranisë së anti-CCP në fillim të studimit dhe shkallës së lartë të zhvillimit të erozioneve artikulare, konkretisht 62.9% e pacientëve me anti-CCP pozitive kishin progresion të sëmundjes. Në grupin e pacientëve me sëmundje jo erozive ndryshimi në vlerësimin e gradës Larsen në harkun kohor të një viti ishte afërsisht 0, ndërsa në brenda grupit me erozione artikulare nga viti në vit ndryshimi ishte 4 deri në 75 pikë. Pacientët që kishin vlera pozitive të anti-CCP dhe FR, kishin një ritëm të lartë të progresionit sesa pacientët me anti-CCP dhe FR në vlera negative (258).

Në një studim tjetër të realizuar në Suedi, 279 pacientë u ndoqën duke bërë matje të antitrukit anti-CCP, radiografi të artikulacioneve të duarve dhe këmbëve në fillim të studimit dhe pastaj çdo 1 vit. Shkalla Larsen në fillim të studimit kishte një vlerë mesatare prej 7.9 pikësh, pas 1 viti ishte 13,7 dhe pas 2 viteve arriti në 16.6 pikë. Nëse pacientët do të ndaheshin sipas vlerave të antitrukit anti-CCP pozitive dhe negative, pas 2 viteve do të rezultonte se pacientët me anti-CCP pozitive kishin pikët më të larta në gradën Larsen krahasuar me kohën e fillimit të studimit ($p < 0.01$). rezultate të ngjashme u morrën edhe në lidhje me faktorin reumatoid (259).

Në 138 pacientë (98 femra dhe 40 meshkuj) të diagnostikuar me artritis reumatoid me kohëzgjatje të sëmundjes deri në 1 vit, u përdor terapia me DMARD. Nga këta 65% u trajtuan me metotreksat, 20% me sulfasalazinë dhe 12 % me plaquenil. Metoda e përdorur për vlerësimin e radiografive artikulare ishte grada Larsen. Vlerat e gradës Larsen ishin më të mëdha në pacientët me anti-CCP pozitive. Pas 2 viteve ndjekje grada Larsen ishte më e madhe sinjifikatisht në po këtë grup. Në studim nuk kishte diferencë tepër sinjifikative në vlerat e gradës Larsen në fillim të studimit dhe pas 2 viteve në lidhje me vlerat e faktorit reumatoid (260).

Kastbom et al (239), në një studim raportuan për vlera të larta të proteinës C reaktive në pacientët me anti-CCP pozitive krahasuar me pacientët me vlera negative të anti-CCP në momentin e paraqitjes në studim.

Në analizën tonë i kemi dhënë rëndësi termit aktivitetit i ulët i sëmundjes ose frenim, sipas faktit që pacientët (ata ishin në trajtim me modifikue të sëmundjes dhe ose jo kortikosteroide) kishin një gjendje aktiviteti të ulët të sëmundjes dhe mbetën në një gjendje të tillë për 2 vjet. Në studim PCR kishte një kontribut të vogël në modelin

sipas të cilit pikëzimi i vlerësimit klinik mund të i besueshëm për të përshkruar aktivitetin e sëmundjes pa përdorur variablat e tjerë në studim (261).

Nga rezultatet vumë re se 18 pacientë që ishin në trajtim me kombinim të dy modifikuesve të sëmundjes në fund të studimit, kishin një frenim të aktivitetit të sëmundjes.

Lëngu sinovial normal është i qartë, transparent, me ngjyre të verdhë, avaskular, hipoqelizor (10 – 200 qeliza mononukleare/mm³) dhe paraqitet në sasi të vogla (0.1 – 3 ml). Ai nuk përmban fibrinogjen dhe prandaj nuk përmban koagulate, por ka acide hialuronike të prodhuara nga qelizat sinoviale të tipit B. Kjo rezulton në viskozitet të lartë (262).

Ekzaminimi i lëngut sinovial ka vlerë diagnostike të rëndësishme. Analiza citologjike është një ekzaminim që mund të ndihmojë për diagnozën dhe të sugjerojë të dhëna prognostike. Studime definitive mbi lëngun sinovial human janë publikuar si monografe dhe jo si studime shkencore. Në vitin 1938 Kling publikoi një material që përshkruante membranën sinoviale dhe lëngun sinovial (263), por kontributin më të madh e dhanë Marion Ropes dhe Walter Bauer me publikimin e tyre në vitin 1953. Hollander futi i pari idenë e analizës së lëngut sinovial si një ndihmë diagnostike për artritin duke përshkruar atë si biopsia e lëngut në një artikulacion sinovial dhe duke dokumentuar nga eksperiencia e vetë mbi 100 000 aspirime dhe injeksione.

Mikroskopia e lëngut sinovial është me vlerë të madhe në diferencimin midis artropative inflamatorë dhe jo-inflamatorë dhe në diagnostikimin e një pacienti me mono- ose oligoartriti. Një numër i madh i qelizave polimorfonukleare është e dhëna më e mirë për një proces inflamator brenda artikulacionit.

Lëngu sinovial i marrë nga 100 pacientët kishte 90 mostra me viskozitet të lartë dhe 10 mostra me viskozitet të ulët; në të 100 mostrat përqindja e polimorfonuklearëve ishte mbi 50% dhe transparenca ishte opake në 90 të rasteve. Në të gjitha rastet ngjyra e lëngut sinovial ishte e verdhë e turbullt.

Volumi i lëngut sinovial është më i madh në sëmundjet inflamatorë sesa ato jo-inflamatorë. Kjo vjen për shkak se përshkueshmëria e qelizave sinoviale që filtrojnë lëngun rritet dhe për shkak të rritjes së numrit të qelizave nga procesi inflamator. Sipas të dhënave tona në sëmundjen inflamatorë të artritis reumatoid volumi i lëngut sinovial ishte me shumë se 3 ml duke variuar nga 10 ml deri në 20 ml. Në një studim sasia e lëngut në sëmundjet inflamatorë varionte nga 0.1 ml deri në 25 ml dhe në sëmundjet jo-inflamatorë varionte nga 0.5 ml deri në 14 ml.

Në studimin tonë ngjyra e lëngut sinovial të marrë nga artikulacioni genu ishte në të gjitha rastet e verdhë e turbullt. Ngjyra e lëngut sinovial nuk bën të mundur diferencimin midis sëmundjes inflamatorë dhe jo-inflamatorë, pasi një numër sëmundjesh kanë të njëjtën ngjyrë të lëngut sinovial. Por ka disa përjashtime si psh artriti septik që ka ngjyrë gri të lëngut sinovial në sajë të kromogjeneve bakteriale ose podagra me likid si qumështi. Ngjyra bashkë me parametra të tjerë mund të tregojë për inflamacionin dhe për procese specifike inflamatorë (264). Në një studim mbi lëngun sinovial ngjyra e lëngut ishte e verdhë e turbullt në 80.2% të rasteve. Në

grupin e pacientëve me sëmundje jo-inflamatore rastet me likid në ngjyrë të verdhë ishin 70.6%.

Në studimin tonë 90% e rasteve lëngu sinovial ishte opak dhe 10% ishte translucent. Qartësia e lëngut sinovial varet nga numri i qelizave prandaj ai është opak kur janë të pranishme një numër i madh qelizash. Por lëngu sinovial është transparent dhe lehtësisht translucent kur janë të pranishme një numër i vogël i qelizave. Ai varet gjithashtu nga hemorragjia prej traumave dhe nga sasia e fragmenteve indore dhe kartilaginoze, e cila gjendet zakonisht në sëmundjet reumatizmale degjenerative (262). Në një studim të realizuar në Kroaci (265), u krahasuan likidet sinoviale midis patologjive inflamto-re dhe jo-inflamatore ku rezultonte se 61.7% e lëngut ishte opak dhe 38.3 ishte translucent krahasuar me sëmundjet jo-inflamatore (opake 8.8% , translucent 44.2%, transparent 17.6 % dhe lehtësisht translucente 17.6%)

Bazuar në viskozitetin e lëngut sinovial në studimin tonë 90% e rasteve kishin viskozitet të ulët dhe 10% me viskozitet të lartë. Viskoziteti i lëngut sinovial artikular përcaktohet nga sasia e acidit hialuronik dhe nga mukopolisaharidet e tjera. Kjo është tepër e rëndësishme pasi bën të mundur rëshqitjen e sipërfaqeve artikulare gjatë ecjes. Viskoziteti zvogëlohet gjatë inflamacionit në sajë të enzimave digjësive dhe depolimerizimit të mukopolisaharideve. Në këtë mënyrë bazuar te analiza mund të diferencohet inflamacioni nga sëmundjet degjenerative (266). Në një studim në Kroaci (265), viskoziteti i lëngut sinovial ishte i ulët në 72% të rasteve dhe i lartë në 11.1% të rasteve. Në grupin e pacientëve me sëmundje jo-inflamatore, viskoziteti ishte i ulët në 11.8% të rasteve dhe i lartë në 88.2% të rasteve.

Ropes and Bauer kanë qënë të parët që nënvizuan që diferenca në pamjen makroskopike dhe në numrin e qelizave në lëngun sinovial jonormal mund të ndihmojë të diferencohen format e artritit inflamator nga jo-inflamator (176). Hollander et al kanë rekomanduar përdorimin rutinë të ekzaminimit makroskopik, numërimin e qelizave, testet mikrobiologjike dhe biokimike në lëngun sinovial për të diferencuar format e ndryshme të artritit (267).

Numri total i qelizave të bardha bashkë me përqindjen e polimorfonukleareve (PMN) bën të mundur dallimin e sëmundjeve inflamto-re dhe jo-inflamatore. Ky numër mund të përcaktojë edhe stadin inflamator – nëse është akut, subakut, nëse është artrit septik ose jo. Një likid sinovial normal ka një numër qelizash nga 10 deri në 200/mm³. Në studimin e marrë në krahasim numri total i qelizave të bardha në likidin sinovial ishte 71 herë më i madh në sëmundjet inflamto-re krahasuar nga ato jo-inflamatore ose varionte nga 2000 deri në 220000/mm³, ndërsa në lëngun e marrë nga pacientët me patologji jo-inflamatore numri varionte nga 201 deri në 1276/mm³.

Në studimin tonë numri mesatar i qelizave të bardha në lëngun sinovial ishte 9493/mm³ duke patur vlerën minimale 3400/mm³ dhe maksimale 17800/mm³. Këto të dhëna përputhen me rezultatet nga studimet e tjera (268, 269, 270). Davides et al sugjeruan që numri i qelizave ka vlera diagnostike dhe prognostike në pacientët me artrit reumatoid: nëse numri është i vogël prognoza është më e mirë (271).

Në një studim nga Shmerling RH et al u arrit në përfundimin që numri total i qelizave të bardha dhe përqindja e PMN jep një informacion të konsiderueshëm midis sëmundjeve inflamto-re dhe jo-inflamatore (sensitiviteti 84% dhe specificiteti 84%

për qelizat e bardha dhe sensitiviteti 75% dhe specificitetit 92% për përqindjen e PMN (272). Jonge et al sugjeron që kur ka një numër të vogël qelizash, është më e saktë të numërohen manualisht, por kur numri është tepër i madh është i nevojshëm numërimi automatik (273).

Qelizat polimorfonukleare janë qelizat predominante në artropatitë inflamatore si pasojë e tërheqjes së shtuar në lëngun sinovial. Përqindja e polimorfonuklearëve në lëngun sinovial është një tregues i rëndësishëm i karakterit inflamator të lëngut sinovial. Trampuz et al gjetën një sensitivitet prej 97% dhe një specificitet prej 98% kur përcaktuan përqindjen e polimorfonuklearëve (274).

Në studimin e marrë në krahasim në grupin e pacientëve me sëmundje inflamtoare përqindja varionte nga 20 deri në 97% me një mesatare 63,21%. Në grupin e pacientëve me sëmundje jo-inflamtoare, përqindja e PMN varionte nga 10% deri në 34%. Në studimin tonë në të gjitha rastet përqindja ishte mbi 50% me një vlerë mesatare prej 58.86%. këto të dhëna janë të krahasueshme me ato të studimeve të tjera (262, 274). Nëse përqindja e polimorfonuklearëve është mbi 90 – 95%, duhet patur parasysh prania e artritisë septikë edhe kur organizmat nuk gjenden.

Të dhënat tona treguan që analiza makroskopike, përcaktimi i numrit të qelizave dhe përqindjes së polimorfonuklearëve tregojnë për karakterin inflamator të lëngut dhe të sëmundjes dhe në disa raste mund të ndihmojnë në diagnostikimin e sëmundjeve të tjera inflamtoare si podagra ose artriti septik. Ma et al arriti në të njëjtat konkluzione bazuar në studimin e diagnozës diferenciale të monoartritisë akutë në pacientët me moshë 50 vjeç (275).

Në një studim të realizuar në pacientët me artrit reumatoid për identifikimin e nëngrupeve brenda artritisë reumatoidë bazuar në ekzaminimin e lëngut sinovial, popullata e marrë në studim kishte moshën mesatare 53.3 vjeç dhe kohëzgjatja e sëmundjes ishte 6.2 vite. Nga vlerësimi i lëngut sinovial rezultoi se numri mesatar i qelizave të bardha ishte 14 000 qeliza/mm³ dhe përqindja që zinin polimorfonuklearet shkonte deri në 65% (276).

Në një studim tjetër u ekzaminua citologjikisht dhe mikroskopikisht lëngu sinovial në 1892 pacientë të diagnostikuar me artropati të ndryshme prej të cilëve 533 pacientë ishin të diagnostikuar me artrit reumatoid. Nga ekzaminimi citologjik i lëngut sinovial ishte e mundur të dallohej midis artropatave inflamtoare dhe jo-inflamtoare. Lëngu sinovial në artropatitë jo-inflamtoare kishte numrin total të qelizave të bardha deri në 1500 qeliza/mm³ ndërsa në artropatitë inflamtoare ku numri ishte mbi 1500 qeliza/mm³ dhe përqindja e qelizave polimorfonukleare ishte mbi 50%.

Në etapën e dytë brenda këtij studimi u vlerësua lëngu sinovial në artikulacionet e 200 pacientëve pa përcaktuar më parë diagnozën klinike. Në 72 raste diagnoza u vendos me anë të citologjisë dhe në 71 prej tyre diagnoza ishte artrit reumatoid. Në 31.5% të tyre u identifikua në mënyrë korrekte nëse artropatia ishte inflamtoare ose jo-inflamtoare (277).

Në një studim u vlerësua lëngu sinovial në 321 pacientë me artropati inflamtoare të ndryshme. Në 97 pacientë të diagnostikuar me artrit reumatoid numri mesatar i

qelizave të bardha arrinte deri në 14 000 qeliza/mm³ dhe përqindja e qelizave polimorfonukleare ishte 66% (269).

Në një studim ku u përfshinë 26 pacientë me artritis reumatoid në 22 prej tyre numri i qelizave të bardha ishte i lartë dhe në 51 pacientë me diagnozë jo artritis reumatoid 31 prej tyre kishin numër të ulët të qelizave të bardha në lëngun sinovial. Në të 22 pacientët me artritis reumatoid, përqindja e qelizave polimorfonukleare në lëngun sinovial luhatej nga 60 deri në 75% (278).

Në studimin tonë viskoziteti i lëngut sinovial ishte i ulët në 90 prej tyre dhe normal në 10 prej tyre. Brenda grupi me viskozitet normal 5 pacientët patën progresion të sëmundjes ndërsa 5 të tjerët patën frenim ose ngadalsim të sëmundjes. Në grupin e pacientëve me viskozitet të ulët, 66.70% e pacientëve patën progresion të sëmundjes dhe 33.30% patën ngadalsim të ecurisë së sëmundjes. Përqindja e qelizave polimorfonukleare në lëngun sinovial ishte mbi 50% në të gjithë pacientët me AR. Prej tyre 33 (33.3%) pacientë kishin frenim ose ngadalsim të sëmundjes dhe 66 (66.70%) pacientë patën progresion të sëmundjes.

Në studimin e realizuar për vlerësimin e lidhjes midis lëngut sinovial dhe destruksionit artikular në artikulacionin genu, u analizua lëngu sinovial në 55 pacientë me artropati. Nga këta 44 pacientë ishin me diagnozën e artritis reumatoid. Mosha mesatare e tyre ishte 51.8 vjeç dhe kohëzgjatja e sëmundjes luhatej ishte 10.9 vite. Nga rezultate doli se numri total i qelizave të bardha dhe përqindja e polimorfonukleareve ishte më e lartë në pacientët në të cilët ecuria e erozioneve artikulare ishte e qëndrueshme (279).

Kurse në një studim në vitin 1999 mbi lidhjen e analizës së lëngut sinovial dhe inflamacionit në 33 pacientë të diagnostikuar me artritis reumatoid, sugjeronte që numri i qelizave të bardha reflektonte aktivitetin e inflamacionit sinovial akut dhe jo atë kronik (280). Në studimin tonë treguam që numri i qelizave të bardha në lëngun sinovial ishte mbi 2000 qeliza/mm³ i cili është përcaktuar si kufiri midis karakterit inflamator dhe jo inflamator të lëngut sinovial dhe nga 100 rastet me artritis reumatoid 66.70% e tyre patën progresion të sëmundjes së artritis reumatoid. Por nevojiten studime të tjera për të sqaruar lidhjen e saktë midis qelizave të bardha në lëngun sinovial dhe ritmit të progresionit radiologjik.

Ka studime që sugjerojnë që mjafton vetëm analiza makroskopike e lëngut sinovial për të diferencuar sëmundjet inflamatore nga ato jo-inflamatore duke mos realizuar numërimin e numrit total të qelizave (281). Në këtë studim u analizuan 80 likide sinoviale me sensitivitet 94% dhe specificitet 58%.

12 – KONKLUSIONE

Megjithëse diagnoza e AR bazohet sëpari në simptomat klinike, testet laboratorike që zbulojnë autoantitrupe si anti-CCP dhe FR janë të vlefshme në procesin e diagnostikimit dhe monitorimit të sëmundjes. Aftësia e këtyre testeve për të parashikuar ecurinë e sëmundjes lejon përdorimin e tyre për qëllime depistimi në popullatën me risk të lartë për këtë sëmundje.

1. Erozionet dhe ngushtimi i hapësirës artikulare janë matje të përshtatshme për ashpërsinë dhe progresin e sëmundjes. Ndryshimet në artikulacionet e vogla (IFP, MCF, MTF) dhe të kyçit të dorës japin një tregues të mirë për ecurinë e AR. Radiografitë e duarve dhe këmbëve kapin proceset e hershme të zhvillimit të AR (erozionet e MTF dhe IFP) dhe të vlerësuar sipas gradës Larsen janë pikë referimi për stadin e sëmundjes dhe ecurinë e saj. Fillimi i hershëm i terapisë me medikamente DMARD në pacientët me AR në aktivitet është i favorshëm jo vetëm për aktivitetin klinik por edhe për ndryshimet radiologjike artikulare. Zbulimi i hershëm i antitrupeve anti-CCP, FR dhe proteinës C reaktive parashikon zhvillimin e dëmtimeve artikulare radiologjike në artikulacionet e duarve dhe këmbëve. Studimi ynë në këtë kohort pacientësh të cilët u futën ose ishin në trajtim me modifikues të sëmundjes, tregoi që edhe pse në trajtim me modifikues të sëmundjes, dëmtimet artikulare mund të zhvillohen në një pjesë të pacientëve dhe kjo ka lidhje me praninë e një parashikuesi të fortë imuno-inflamator si anti-CCP dhe më pak FR.
2. Analiza e lëngut sinovial ka vlera të mëdha në diferencimin e artropative inflamatore nga ato jo-inflamatore në diagnozën e një pacienti me mono ose oligoartropati. Numri i qelizave të bardha në lëngun sinovial ishte i rritur deri në 17800 qeliza/mm³ dhe përqindja e PMN luhatej nga 51% deri në 70% duke treguar karakterin inflamator të tij. Mikroskopia e lëngut sinovial është e rëndësishme në diagnozën e sëmundjeve artikulare inflamatore të hershme në bazë të citologjisë. Analiza e lëngut sinovial në bazë të numrit të qelizave të bardha dhe përqindjes së qelizave polimorfonukleare tregonte për një aktivitet të rritur të sëmundjes.
3. Antitrupe anti-CCP janë një tregues serologjik më specifik sesa FR për shkak të specifikitetit më të lartë për sëmundjen e AR. Anti-CCP ka një vlerë parashikuese për sëmundjen që në momentin e diagnostikimit. Sensibiliteti i moderuar tregon që vlerat negative të antitrupeve anti-CCP nuk përjashtojnë sëmundjen e AR, por specifikiteti tepër i lartë nënkupton që vlerat pozitive rrisin gjasat që pacienti të ketë AR. Antitrupe anti-CCP mund të identifikojnë një nëngrup pacientësh që do të kenë një sëmundje vazhdimisht në aktivitet, me më tepër dëmtime dhe që do të përfitojnë më tepër nga një terapi agresive e filluar herët. Prania e antitrupeve anti-CCP shoqërohet me një sëmundje më agresive të AR dhe mund të çojë në ndryshim të trajtimit të një pacienti i cili më parë konsiderohej të kishte një sëmundje me aktivitet mesatar. Pozitiviteti i anti-CCP në pacientët me FR negativ konfirmon diagnozën nga ana serologjike. Antitrupe anti-CCP shoqërohen me më shumë erozione artikulare dhe me më shumë pikë në dëmtimet radiologjike. Ky shoqërim i fortë mbështet hipotezën që antitrupe anti-CCP në vlera pozitive janë një faktor risku për prognozën e keqe në pacientët me AR. Antitrupe anti-CCP së bashku ose jo me FR, grada Larsen të vlerësuar në fillim të sëmundjes parashikojnë në mënyrë sinjifikante ecurinë radiologjike pas 2 viteve.

13 – REKOMANDIME

Për shkak të specificitetit të lartë dhe vlerës parashikuese pozitive, antitrukat anti-CCP rekomandohet të futen në praktikën e përditshme të mjekut reumatolog.

Ne jemi të bindur që me një bashkëpunim midis klinikistëve dhe patologëve, mikroskopia e lëngut sinovial mund të realizohet në çdo laborator spitalor duke dhënë një mjet të fuqishëm diagnostik.

Analiza citologjike e lëngut sinovial rekomandohet të përdoret nëse është e mundur si test fillestar në diagnozën e sëmundjeve artikulare sidomos në paraqitjen monoartikulare.

Kombinimi i treguesve që reflektojnë aspekte të ndryshme të sëmundjes së AR rekomandohet të përdoren për vlerësimin e prognozës në pacientë të ndryshëm me AR të hershëm.

Rekomandohet përdorimi i njëkohshëm i radiografive postero-anteriore të artikulacioneve të duarve dhe këmbëve.

Vlerësimi sasior i ndryshimeve radiologjike mbetet një mjet i rëndësishëm dhe i vlefshëm në vlerësimin e aktivitetit të sëmundjes dhe prognozës së AR.

14 – BIBLIOGRAFIA

1. Hochberg MC. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 1990;16:617-39.
2. McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA Jr, et al. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995;38:1260-70.
3. Steen V.D., Oddis C.V., Conte C.G., et al: Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania: A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982. *Arthritis Rheum* 1997; 40:441-445.
4. Mayes M.D., Lacey Jr. J.V., Beebe-Dimmer J., et al: Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2246-2255.
5. Oddis C., Conte C., Steen V.: Incidence of polymyositis-dermatomyositis: A 20 year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982. *J Rheumatol* 1990; 17:1329-1334.
6. Mastaglia F.L., Phillips B.A.: Idiopathic inflammatory myopathies: Epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28:723-741.
7. Abdel - Nasser AM, Rasker JJ, Valkenburg HA. Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis & Rheumatism* 1997; 27(2):123-140
8. Simkin P.A.: The musculoskeletal system, A: Joints. In: Klippel J.H., Crofford L.J., Stone J.H., et al ed. *Primer on the Rheumatic Diseases*, Atlanta: Arthritis Foundation; 2001:5-9.
9. Olsen BR, Reginato AM, Wang W: Bone development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000; 16:191-220.
10. Nozawa-Inoue K., Takagi R., Kobayashi T., et al: Immunocytochemical demonstration of the synovial membrane in experimentally induced arthritis of the rat temporomandibular joint. *Arch Histol Cytol* 1998; 61:451-466.
11. Pacifici M., Koyama E., Iwamoto M.: Mechanisms of synovial joint and articular cartilage formation: Recent advances, but many lingering mysteries. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2005; 75:237-248.
12. Khan IM, Redman SN, Williams R, Dowthwaite GP, Oldfield SF, Archer CW. The development of synovial joints. *Curr Top Dev Biol*. 2007;79:1–36.
13. Pitsillides AA, Ashhurst DE. A critical evaluation of specific aspects of joint development. *Dev Dyn*. 2008;237:2284–2294.
14. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903-11.
15. Silman AJ, Hochberg MC. Rheumatoid arthritis. *Epidemiology of the rheumatic diseases*. Oxford: Oxford University Press, 1993: 7-68.

16. Linos A., Worthington J.W., O'Fallon W.M., et al: The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: A study of incidence, prevalence and mortality. *Am J Epidemiol* 1980; 111:87-98.
17. Silman A.J.: The changing face of rheumatoid arthritis: Why the decline in incidence. *Arthritis Rheum* 2002; 46:579-581.
18. Silman AJ. Problems complicating the genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 1997; 24(1):194-196.
19. MacGregor AJ, Bamber S, Carthy D, Vencovsky J, Mageed RA, Ollier WE, et al. Heterogeneity of disease phenotype in monozygotic twins concordant for rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995 Mar;34(3):215-20.
20. Ahlmén M, Svensson B, Albertsson K, Forslind K, Hafström I. Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Ann Rheum Dis.* Jan 2010;69(1):230-3.
21. Areskoug-Josefsson K, Oberg U. A literature review of the sexual health of women with rheumatoid arthritis. *Musculoskeletal Care.* Dec 2009;7(4):219-26.
22. Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, Vliet Vlieland TP, Van Zeben D, Vos K, Breedveld FC, et al. Long-term outcome in rheumatoid arthritis: a simple algorithm of baseline parameters can predict radiographic damage, disability, and disease course at 12-year followup. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug;47(4):383-90.
23. Auger I et al: Influence of HLA-DR genes on the production of rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated fibrinogen. *Arthritis Rheum* 52(11):3424, 2005.
24. Rubin B, Sonderstrup G. Citrullination of self-proteins and autoimmunity. *Scand J Immunol* 2004;60:112-20. Erratum in: *Scand J Immunol* 2005;61:298
25. Ruiz-Esquide V, Gómez-Puerta JA, Cañete JD, Graell E, Vazquez I, Ercilla MG, et al. Effects of smoking on disease activity and radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* Dec 2011;38(12):2536-2539.
26. Gómez-Puerta JA. *Rev Col Reumatol.* Environmental factors and rheumatoid arthritis. 2012; 19(4):197-200.
27. Barton A, Worthington J. Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an emerging picture. *Arthritis Rheum.* Oct 15 2009;61(10):1441-6.
28. Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Review Genetics of rheumatoid arthritis: underlying evidence of ethnic differences. *J Autoimmun.* 2009 May-Jun; 32(3-4):158-62. Epub 2009 Mar 26.
29. Cole B.C., Griffiths M.M.: Triggering and exacerbation of autoimmune arthritis by the *Mycoplasma arthritidis* superantigen MAM. *Arthritis Rheum* 1993; 36:994.
30. Friedman SM, Posnett DN, Tumang JR, Cole BC, Crow MK. A potential role for microbial superantigens in the pathogenesis of systemic autoimmune disease. *Arthritis Rheum.* 1991 Apr;34(4):468-480.

31. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum*. Jun 1999;42(6):1219-27.
32. Masi AT. Sex hormones and rheumatoid arthritis: cause or effect relationships in a complex pathophysiology? *Clin Exp Rheumatol*. 1995 Mar-Apr;13(2):227–240.
33. Roelofs M.F., Joosten L.A., Abdollahi-Roodsaz S., et al: The expression of toll-like receptors 3 and 7 in rheumatoid arthritis synovium is increased and costimulation of toll-like receptors 3, 4, and 7/8 results in synergistic cytokine production by dendritic cells. *Arthritis Rheum* 2005; 52:231.
34. Wijbrandts CA, Vergunst CE, Haringman JJ, Gerlag DM, Smeets TJ, Tak PP. Absence of changes in the number of synovial sublining macrophages after ineffective treatment for rheumatoid arthritis: Implications for use of synovial sublining macrophages as a biomarker. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3869–71. Sublining macrophages are a biomarker for clinical response in RA.
35. Revell P.A., Mapp P.I., Lalor P.A., et al: Proliferative activity of cells in the synovium as demonstrated by a monoclonal antibody, Ki67. *Rheumatol Int* 1987; 7:183.
36. Schumacher HR JR, Bautista BB, Krauser RE, Mathur AK, Gall EP, Histological appearance of the synovium in early rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23 (Suppl. 2): 3-10.
37. Ramanujam T, Luchi M, Schumacher HR, Zvillich S, Chang CP etc: Detection of T cell receptors in early rheumatoid arthritis synovial tissue. *Pathobiology* 1995 63:100—108.
38. Dolhainrj, Terhaarnt, Dekuiperr et al., Distribution of T cells and signs of Tcell activation in the rheumatoid joint: implications for semiquantitative comparative histology. *Br J Rheumatol* 2006, 37: 324-30.
39. Bromley M, Woolley DE, Histopathology of the rheumatoid lesion, *Arthritis & Rheumatism* 2000, 27(8): 857 – 63.
40. Geiler T., Kriegsmann J., Keyszer G.M., et al: A new model for rheumatoid arthritis generated by engraftment of rheumatoid synovial tissue and normal human cartilage into SCID mice. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1664.
41. Hitchon A; El-Gabalawz H.S.; The histopathology of early synovitis, *Clinical and experimental rheumatology* 2003, Suppl 31, 21(5): 28-36.
42. Suson S, Goldbach-Mansky R, Schneider E et al., Characteristics of synovial microvasculature in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Rheum* 2000, 43: S67.
43. MacDonald K.P., Nishioka Y., Lipsky P.E., et al: Functional CD40 ligand is expressed by T cells in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1997; 100:2404.

44. Cella M, Scheidegger D, Palmer-Lehmann K, Lane P, Lanzavecchia A, Alber G: Ligation of CD40 on dendritic cells triggers production of high levels of interleukin-12 and enhances T cell stimulatory capacity: T-T help via APC activation. *J Exp Med* 1996, 184:747-752.
45. Fox D A : The role of T cells in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis: New perspectives . *Arthritis Rheum* 40 : 598 , 1997.
46. Kim H -J , Berek C : B cells in rheumatoid arthritis . *Arthritis Res* 2 : 126 , 2000.
47. Dechanet J, Merville P, Durand I, Banchereau J, Miossec P: The ability of synoviocytes to support terminal differentiation of activated B cells may explain plasma cell accumulation in rheumatoid synovium. *J Clin Invest* 1995, 95:456-463
48. Smeets T J , Kraan M C , Versendaal J , et al: Analysis of serial synovial biopsies in patients with rheumatoid arthritis: Description of a control group without clinical improvement after treatment with interleukin 10 or placebo . *J Rheumatol* 26 : 2089 , 1999.
49. Miossec P: Pro- and antiinflammatory cytokine balance in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995, 12 (suppl):S13-S16.
50. Goto M., Sasano M., Yamanaka H., et al: Spontaneous production of an interleukin 1-like factor by cloned rheumatoid synovial cells in long-term culture. *J Clin Invest* 1987; 80:786.
51. Charles P, Elliott MJ, Davis D, Potter A, Kalden JR, Antoni C, Breedveld FC, Smolen JS, Eberl G, deWoody K, Feldmann M, Maini RN: Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1999 , 163: 1521-1528.
52. Kyburz D, Corr M, Brinson DC, Von Damm A, Tighe H, Carson DA: Human rheumatoid factor production is dependent on CD40 signaling and autoantigen. *J Immunol* 2000, 163: 3116-3122.
53. Rissoan M.C., Van Kooten C., Chomarat P., et al: The functional CD40 antigen of fibroblasts may contribute to the proliferation of rheumatoid synovium. *Clin Exp Immunol* 1996; 106:481.
54. Firestein G S , Zvaifl er N J : How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis? *Arthritis Rheum* 33 : 768 , 1990.
55. London CA, Lodge MP, Abbas AK: Functional responses and costimulator dependence of memory CD4⁺ T cells. *J Immunol* 2000, 164:265-272.
56. Nielen M.M., van Schaardenburg D., Reesink H.W., et al: Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50:38.

57. Carson D A, Chen P P , Kipps T J : New roles for rheumatoid factor. *J Clin Invest* 87
58. Rawson A.J., Hollander J.L., Quismorio F.P., et al: Experimental arthritis in man and rabbit dependent upon serum anti-immunoglobulin factors. *Ann N Y Acad Sci* 1969; 168:188.
59. Union A., Meheus L., Humbel R.L., et al: Identification of citrullinated rheumatoid arthritis-specific epitopes in natural filaggrin relevant for antifilaggrin autoantibody detection by line immunoassay. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1185.
60. Vossenaar E R, van Venrooij W J. Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis. *Clin Appl Immunol Rev* 2004. 4239–262.262.
61. Kuhn K.A., Kulik L., Tomooka B., et al: Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. *J Clin Invest* 2006; 116:961.
62. Nell V, Machold K P, Stamm T A, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M. *et al* Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005. Epub ahead of print.
63. Woolf A.D.: How to assess musculoskeletal conditions: History and physical examination. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17:381-402.
64. Hulsemann JL, Zeidler H. Diagnostic evaluation of classification criteria for rheumatoid arthritis and reactive arthritis in an early synovitis outpatient clinic. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:278–80.
65. Sokka T., Pincus T.: Quantitative joint assessment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:S58-S62.
66. Wolfe F, Pincus T, Thompson AK, et al. The assessment of rheumatoid arthritis and the acceptability of self-report questionnaires in clinical practice. *Arthritis Care Res* 2003;49(1):59–63.
67. Waldman S.D.: *Physical Diagnosis of Pain: An Atlas of Signs and Symptoms*. Philadelphia, WB Saunders, 2006.
68. Prevoo M.L., van't Hof M.A., Kuper H.H., et al: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:44-48.
69. Malanga G.A., Nadler S.F.: *Musculoskeletal Physical Examination: An Evidence-Based Approach*. Philadelphia, Mosby, 2006.
70. Bhakta BB, Pease CT. Late-onset rheumatoid arthritis: is pitting oedema of the hands at onset a good prognostic indicator? *Br J Rheumatol*, 1997 36:214–219,

71. Gross J., Fetto J., Rosen E.: *Musculoskeletal Examination*. 2nd ed.. Malden, Mass, Blackwell Scientific, 2002.
72. Fleming A., Crown J.M., Corbett M.: Early rheumatoid disease, I: Onset. *Ann Rheum Dis* 1976; 35:357-360.
73. Jacoby RK, Jayson MIV, Cosh JA (1973) Onset, early stages, and prognosis of rheumatoid arthritis: a clinical study of 100 patients with 11-year follow-up. *Br Med J* 2: 96–100.
74. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*. 1998 May;27 Suppl 1:S18-24.
75. Fleming A., Benn R.T., Corbett M., et al: Early rheumatoid disease, II: Patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis* 1976; 35:361-364.
76. Mens J.M.: Correlation of joint involvement in rheumatoid arthritis and in ankylosing spondylitis with the synovial:cartilaginous surface ratio of various joints. *Arthritis Rheum* 1987; 30:359-360.
77. van Aken J., van Dongen H., le Cessie S., et al: Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis: An observational cohort study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:20-25.
78. Verpoort K N, van Dongen H, Allaart C F, Toes R E, Breedveld F C, Huizinga T W. Undifferentiated arthritis—disease course assessed in several inception cohorts. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22 (suppl 35) :S7.
79. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M, et al. Very recent onset arthritis—clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002;29:2278–87.
80. Khanna D., Ranganath V.K., FitzGerald J., et al: Increased radiographic damage scores at the onset of seropositive rheumatoid arthritis in older patients are associated with osteoarthritis of the hands, but not with more rapid progression of damage. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2284-2293.
81. Ranganath V K, Elashoff D A, Khanna D, Park G, Peter J B, Paulus H E. Age adjustment corrects for apparent differences in erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values at the onset of seropositive rheumatoid arthritis in younger and older patients. *J Rheumatol* 2005. 32:1040–1042.1042.
82. Singh J A, Solomon D H, Dougados M, Felson D, Hawker G, Katz P. *et al* Development of classification and response criteria for rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2006. 55:348–352.352.
83. Landewe RBM, Van der Heijde DMFM. Principles of assessment from a clinical perspective. *Best Practice and research Clinical Rheumatology*. Vol no 3 365-379, 2003.
84. Fouquet B. Clinical Examination as a tool for identifying the origin of musculoskeletal pain. *Best Practice and research Clinical Rheumatology*. 2003, Vol 17 no 1 1-15.

85. Ferrari R, Russell AS: Neck Pain. Best Practice and research Clinical Rheumatology. Vol 17 no 1 57-70. 2003.
86. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007;21(5):907–927.
87. Turesson C, Jacobsson LT. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 2004;33:65–72.
88. Mielants H, Van den Bosch F. Extra-articular manifestations. Clin Exp Rheumatology. 2009;27(Suppl 55):S56–S61.
89. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women with RA. Circulation. 2003;107:1303–1307.
90. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Pharmacol. 2007;21:885–906.
91. Lipsky PE. Harrison's Principles of Internal Medicine. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Fauci AS, et al. Rheumatoid arthritis. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1994:1648-55.
92. C C Erhardt, P A Mumford, P J Venables, R N Maini. Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study. Ann Rheum Dis 1989; 48:7-13.
93. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautiainen H, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. Lancet 1999, 353: 1568-1573.
94. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Hakala M, et al; FIN-RACo Trial Group. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. Arthritis Rheum. 2004 Jul;50(7):2072-81
95. Sokka T, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. J Rheumatol. Aug 1999;26(8):1681-5.
96. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Julkunen H, et al. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis: a five-year randomized followup trial. Arthritis Rheum. 2004 Jan;50(1):55-62.
97. Weinblatt ME, Keystone EC, Cohen MD, Freundlich B, Li J, Chon Y, et al. Factors associated with radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis who were treated with methotrexate. J Rheumatol. Feb 2011;38(2):242-6.
98. Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid

arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1298-304. doi: 10.1136/ard.2009.118307. Epub 2010 Apr 26. Review.

99. Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, Ciapetti A, Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis*. Jul 13 2012.

100. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Occurrence of extra-articular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:62–67.

101. Adam Young, Gouri Koduri. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Oct;21(5):907–27

102. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–324.

103. Clegg DO, Ward JR. Diagnostic criteria in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1987;65:3-11.

104. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. Sep 2010;62(9):2569-81.

105. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report Phase 1. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1589–1595.

106. Hoffman G.S.: Polyarthritis: The differential diagnosis of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1978; 8:115-141.

107. Wick MC, Klauser AS. Radiological differential diagnosis of rheumatoid arthritis. *Radiologe*. 2012 Feb;52(2):116-23.

108. Varache S, Narbonne V, Jousse-Joulin S, et al. Is routine viral screening useful in patients with recent-onset polyarthritis of a duration of at least 6 weeks? Results from a nationwide longitudinal prospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Nov 2011;63(11):1565-70.

109. Visser H, le Cessie S, Vos K, et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:357-365.

110. Gabay C., Kushner I.: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340:448-454.

111. Ceciliani F, Giordano A, Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation: The acute phase proteins, 2002, 9. 211-223.

112. Black S., Kushner I., Samols D.: C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004; 279:48487-48490.

113. Otterness IG. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24:91-104.
114. Volanakis J.E.: Human C-reactive protein: Expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38:189-197.
115. Mortensen R.F.: C-reactive protein, inflammation, and innate immunity. *Immunol Res* 2001; 24:163-176.
116. Vigushin D.M., Pepys M.B., Hawkins P.N.: Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91:1351-1357.
117. Woloshin S., Schwartz L.M.: Distribution of C-reactive protein values in the United States. *N Engl J Med* 2005; 352:1611-1613.
118. Cohick C.B., Furst D.E., Quagliata S., et al: Analysis of elevated serum interleukin-6 levels in rheumatoid arthritis: Correlation with erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein. *J Lab Clin Med* 1994; 123:721-727.
119. Sanmarti R., Gomez A., Ercilla G., et al: Radiological progression in early rheumatoid arthritis after DMARDS: A one-year follow-up study in a clinical setting. *Rheumatology (Oxf)* 2003; 42:1044-1049.
120. Jansen LMA, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, Bezemer PD, Dijkmans BAC. Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:924-7.
121. Graudal N., Tarp U., Jurik A.G., et al: Inflammatory patterns in rheumatoid arthritis estimated by the number of swollen and tender joints, the erythrocyte sedimentation rate, and hemoglobin: Longterm course and association to radiographic progression. *J Rheumatol* 2000; 27:47-57.
122. Fujinami M., Sato K., Kashiwazaki S., et al: Comparable histological appearance of synovitis in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15:11-17.
123. Gough A., Sambrook P., Devlin J., et al: Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25:1282-1289.
124. Donald F., Ward M.M.: Evaluative laboratory testing practices of United States rheumatologists. *Arthritis Rheum* 1998; 41:725-729.
125. Giacomello A., Quarantino C.P., Zoppini A.: Erythrocyte sedimentation rate within rheumatic disease clinics. *J Rheumatol* 1997; 24:2263-2265.
126. Finckh A. Early inflammatory arthritis versus rheumatoid arthritis. *Current opinion in Rheumatology*. 2009, 21: 118-123.
127. Wolfe F.: Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24:1477-1485.

128. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE: High sensitivity C-reactive protein as a disease activity marker in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31:1095-1097
129. Vreugdenhil G, Baltus CA, van Eijk HG, et al. Anaemia of chronic disease: diagnostic significance of erythrocyte and serological parameters in iron deficient rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol* 1990;29:105–10.
130. Swaak A. Anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis: aspects of prevalence, outcome, diagnosis, and the effect of treatment on disease activity. *J Rheumatol* 2006; 33:1467.
131. Kunkel H.G., Simon H.J., Fudenberg H.: Observations concerning positive serologic reactions for rheumatoid factor in certain patients with sarcoidosis and other hyperglobulinemic states. *Arthritis Rheum* 1958; 1:289-296.
132. Mikkelsen W.M., Dodge H.J., Duff I.F., et al: Estimates of the prevalence of rheumatic diseases in the population of Tecumseh, Michigan, 1959-60. *J Chron Dis* 1967; 20:351-369.
133. Chen P.P., Carson D.A.: New insights on the physiological and pathological rheumatoid factors in humans. In: Coutinho A., Kazatchkine M., ed. *Autoimmunity: Physiology and Disease*, New York: Wiley-Liss; 1994:247-266.
134. Schellekens G.A., de Jong B.A., van den Hoogen F.H.: Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101:273-281.
135. Masson-Bessiere C., Sebbag M., Girbal-Neuhauser E., et al: 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; 166:4177-4184.
136. Koivula M.K., Heliovaara M., Ramberg J., et al: Autoantibodies binding to citrullinated telopeptide of type II collagen and to cyclic citrullinated peptides predict synergistically the development of seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1450-1455.
137. Young B.J., Mallya R.K., Leslie R.D., et al: Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1979; 2:97-99.
138. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor determines structural progression of rheumatoid arthritis dependent and independent of disease activity. *Ann Rheum Dis*. Jul 13 2012.
139. Eberhardt KB, Svensson B, Truedsson L, et al. The occurrence of rheumatoid factor isotypes in early definite rheumatoid arthritis—no relationship with erosions or disease activity. *J Rheumatol* 1988;15:1070–4.
140. Hooper B., Whittingham S., Mathews J.D., et al: Autoimmunity in a rural community. *Clin Exp Immunol* 1972; 12:79-87.

141. Van Schaardenburg D, Lagaay AM, Otten HG, Breedveld FC. The relation between class-specific serum rheumatoid factors and age in the general population. *Br J Rheumatol* 1993;32:546-9.
142. Lawrance J.S.: *Rheumatism in Populations*, London, William Heinemann, 1977.
143. Jonsson T., Steinsson K., Jonsson H., et al: Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1998; 18:119-122.
144. Masi A.T., Maldonado-Cocco J.A., Kaplan S.B., et al: Prospective study of the early course of rheumatoid arthritis in young adults: Comparison of patients with and without rheumatoid factor positivity at entry and identification of variables correlating with outcome. *Semin Arthritis Rheum* 1976; 4:299-326.
145. Nielsen SF, Bojesen SE, Schnohr P, Nordestaarg BG. Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e5244.
146. Wolfe F.: A comparison of IgM rheumatoid factor by nephelometry and latex methods: Clinical and laboratory significance. *Arthritis Care Res* 1998; 11:89-93.
147. Halldorsdottir H.D., Jonsson T., Thorsteinsson J., et al: A prospective study on the incidence of rheumatoid arthritis among people with persistent increase of rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:149-151.
148. Avouac J., Gossec L., Dougados M.: Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:845-851.
149. Silveira I.G., Burlingame R.W., von Muhlen C.A., et al: Anti-CCP antibodies have more diagnostic impact than rheumatoid factor (RF) in a population tested for RF. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1883-1889.
150. Matsui T., Shimada K., Ozawa N.: Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for very early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33:2390-2397.
151. Kudo-Tanaka E., Ohshima S., Ishii M., et al: Autoantibodies to cyclic citrullinated peptide 2 (CCP2) are superior to other potential diagnostic biomarkers for predicting rheumatoid arthritis in early undifferentiated arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1627-1633.
152. Agrawal S., Misra R., Aggarwal A.: Autoantibodies in rheumatoid arthritis: Association with severity of disease in established RA. *Clin Rheumatol* 2007; 26:201-204.
153. Rönnelid J, Wick MC, Lampa J, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1744–9.

154. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K et al. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:196–201.
155. Forslind K., Ahlmen M., Eberhardt K., et al: Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: Role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1090-1095.
156. Quinn M.A., Gough A.K., Green M.J., et al: Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology (Oxf)* 2006; 45:478-480.
157. del Val del Amo N, Ibanez Bosch R, Fito Manteca C, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:281–6.
158. De Rycke L., Peene I., Hoffman I.E., et al: Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: Diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1587-1593.
159. Gao IK, Haas-Wohrle A, Mueller KG, Lorenz HM, Fiehn C. Determination of anti-CCP antibodies in patients with suspected rheumatoid arthritis: does it help to predict the diagnosis before referral to a rheumatologist? *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1516–17.
160. McGonagle D., Conaghan P.G., Wakefield R., et al: Imaging of the joint in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheum* 2001; 15:91-104.
161. Kainberger F, Peloschek P, Langs G, Boegl K, Bischof H. Differential diagnosis of rheumatic diseases using conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18:783–811.
162. Resnick D, Niwayama G: *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. Philadelphia, WB Saunders, 1981.
163. Taylor PC. The value of sensitive imaging modalities in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003;5:210–13.
164. Guermazi A, Taouli B, Lynch JA, Peterfy CG. Imaging of bone erosion in rheumatoid arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004; 8 :269–85.
165. DeHaas WHD, DeBoer W, Griffin F, et al: Rheumatoid arthritis of the robust reaction type. *Ann Rheum Dis* 33:81, 1974.
166. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by reference films. *Acta Radiol Diagn*, 1997, 18:481–491.
167. Larsen A, Edgren J, Harju E, Laasonen L, Reitamo T. Interobserver variation in the evaluation of radiologic changes of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 1979, 8:109–112.

168. Larsen A. How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies. *J Rheumatol*, 1995, 22:1974–1975.
169. Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev*. 1993 Jan;73(1):1–78.
170. Mottonen M., Heikkinen J., Mustonen L., et al: CD4+ CD25+ T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2005; 140:360.
171. Courtney P., Doherty M.: Joint aspiration and injection. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19:345-369.
172. Schumacher HR Jr. Aspiration and injection therapies for joints. *Arthritis Rheum*. 2003;49:413-420.
173. Committee on Rheumatology Care: Benchmarks in Rheumatology Practice: Data from the 1999 American College of Rheumatology Economic Survey. Atlanta, American College of Rheumatology, 1999.
174. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ*. 2004;328:869.
175. Pemberton R.: Arthritis and Rheumatoid Conditions: Their Nature and Treatment. Philadelphia, Lea & Febiger, 1935.
176. Ropes M.W., Bauer W.: Synovial Fluid Changes in Joint Disease. Cambridge, Mass, Harvard University Press, 1953.
177. Courtney P, Doherty M. Joint aspiration and injection. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19:345-369.
178. Roberts WN, Hayes CW, Breitbach SA, et al: Dry taps and what to do about them: A pictorial essay on failed arthrocentesis of the knee. *Am J Med* 100:461, 1996.
179. Levick JR. An analysis of the interaction between interstitial plasma protein, interstitial flow, and fenestral filtration and its application to synovium. *Microvasc Res*. 1994 Jan;47(1):90–125.
180. Stevens CR, Blake DR, Merry P, Revell PA, Levick JR. A comparative study by morphometry of the microvasculature in normal and rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum*. 1991 Dec;34(12):1508–1513.
181. Davis M.J., Denton J., Freemont A.J., et al: Comparison of serial synovial fluid cytology in rheumatoid arthritis: Delineation of subgroups with prognostic implications. *Ann Rheum Dis* 1988; 47:559-562.
182. Swan A., Amer H., Dieppe P.: The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: A literature survey. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:493-498.
183. Hasselbacher P.: Variation in synovial fluid analysis by hospital laboratories. *Arthritis Rheum* 1987; 30:637-642.

184. Schumacher H R, Jr, Sieck M S, Rothfuss S. *et al* Reproducibility of synovial fluid analyses. A study among four laboratories. *Arthritis Rheum* 1986. 29:770–774.
185. Amer H, Swan A, Dieppe P. The utilization of synovial fluid analysis in UK. *Rheum* 2001; 40: 1060–63.
186. Gatter R A, Andrews R P. *et al* American College of Rheumatology guidelines for performing office synovial fluid examinations *Clin Rheumatol* 1995;194–9.
187. Freemont A J., Denton, *et al* Diagnostic value of synovial fluid microscopy: a reassessment and rationalisation. *Ann Rheum Dis* 1991. 50:101–107.
188. Çeka Xh. Manual i laboratorit klinik 2010.
189. Bentz JS, Adams B. Laboratory examination of synovial fluid. *Clin Lab Sci* 1994; 2:90–4.
190. Jones S.T., Denton J., Holt P.J., *et al*: Possible clearance of effete polymorphonuclear leucocytes from synovial fluid by cytophagocytic mononuclear cells: Implications for pathogenesis and chronicity in inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:121-126.
191. Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1277–89.
192. American College of Rheumatology : Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002; 46:328-346.
193. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, *et al*. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 1999; 353: 259–66.
194. Grigor C., Capell H., Stirling A., *et al*: Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): A single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:263-269.
195. Fries J.F.: Re-evaluating the therapeutic approach to rheumatoid arthritis: The “sawtooth” strategy. *J Rheumatol* 1990; 22(Suppl):12-15.
196. Alarcón GS, Tracy IC, Blackburn WD, Jr. Methotrexate in rheumatoid arthritis: toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 671–6.
197. Wolfe F., Cathey M.A.: The assessment and prediction of functional disability in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 18:1298-1306.
198. Wolfe F., Hawley D.J.: The longterm outcomes of rheumatoid arthritis: Work disability: a prospective 18 year study of 823 patients. *J Rheumatol* 1998; 25:2108-2117.
199. Scott D.L., Symmons D.P.M., Coulton B.L., *et al*: Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: Results after 20 years. *Lancet* 1987; 1:1108.

200. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94.
201. Pincus T., Callahan L.F., Sale W.G., et al: Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984; 27:864.
202. Wolfe F., Sharp J.T.: Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: A 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1571-1582.
203. Pincus T., Callahan L.F., Fuchs H.A., et al: Quantitative analysis of hand radiographs in rheumatoid arthritis: Time course of radiographic changes, relation to joint examination measures, and comparison of different scoring methods. *J Rheumatol* 1995; 22:1983-1989.
204. Pincus T., Fuchs H.A., Callahan L.F., et al: Early radiographic joint space narrowing and erosion and later malalignment in rheumatoid arthritis: A longitudinal analysis. *J Rheumatol* 1998; 25:636-640.
205. Fuchs H.A., Kaye J.J., Callahan L.F., et al: Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first two years of disease. *J Rheumatol* 1989; 16:585.
206. O'Dell J.R.: Treating rheumatoid arthritis early: A window of opportunity?. *Arthritis Rheum* 2002; 46:283-285.
207. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al. The effectiveness of early treatment with second line anti-rheumatic drugs. A randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124: 699-707.
208. A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis. The HERA study. *Am J Med* 1995; 98:156-168.
209. Tsakonas E., Fitzgerald A.A., Fitzcharles M.A., et al: Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: A 3 year followup on the Hydroxychloroquine in Early Rheumatoid Arthritis (HERA) Study. *J Rheumatol* 2000; 27:623-629.
210. Lard LR, Visser H, Speyer I et al. Early versus delayed treatment in patients with recent onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001; 111: 446-451.
211. Boers M., Verhoeven A.C., Markusse H.M., et al: Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350:309-318.
212. Landewe R.B., Boers M., Verhoeven A.C., et al: COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: Long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46:347-356.
213. Teh CL, Wong JS. The pattern and clinical manifestations of rheumatoid arthritis in Sarawak General Hospital. *Clin Rheumatol*. 2008 27: 1437-1440.

214. Lawrence R.C, Helmick C.G, Arnett F.C, et al. Estimation of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum*, 1998, 41: 778 – 799.
215. Bodur H, Ataman S, Akbulut L, et al. Characteristic of medical management of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*, 2008, 27(9): 1119 – 1125.
216. Arnett FC, Edworthy S.M, Bloch D.A, Mc Shane D.J, Fries J.F, Cooper N.S et al (1988). The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31: 315 – 324.
217. Alamanos Y, Voulgari P.V, Drosos A.A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*, 2006, 36 (3): 182 – 188.
218. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27:269–281.
219. O'Dell J.R. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl. J Med*, 2004, 350: 2591 – 2179.
220. Shohei N, Mikako O. Trends in the use of disease modifying anti-rheumatic medications among patients with rheumatoid arthritis at 2000. *Medical J of Mutual Aid Association*, 2002, 51 (1) : 27 – 31.
221. Alarcon G.S, Tracy I.C, Strand G.M, Singh K, Macaluso M. Survival and drug discontinuation analysis in a large cohort of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum* 1995. 54 (9): 708-712.
222. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Seriolo B, Straub RH: Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2001, 60(8), 729-735.
223. Kremer JM. The mechanisms of action of methotrexate in rheumatoid arthritis: the search continues. *J Rheumatol*, 1994, 21:1–5.
224. Segal R, Caspi D, Tishler M, Wigler M, Yaron M. Short term effects of low dose methotrexate on the acute phase reactions in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1989, 16:914–917.
225. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y et al. Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern med* 2007, 146: 797-808.
226. Forslind K, Almén M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B, for the BARFOT study group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2004;63:1090–5.
227. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegård D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:196–201.

228. Berglin E., Johansson T., Sundin U., et al: Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:453-458.
229. Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E et al. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem*, 2001, 47(6): 1089 – 1093.
230. Suzuki K, Sawada T, Murakami A, et al. High diagnostic performance of Elisa detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 2003, 32: 197 – 204.
231. Rantaapa-Dahlquist S, de Jong B.A.W, Berling E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(10): 1241 – 1249.
232. Choi S.W, Lim M.K, Shin D.H, Park D.H et al. Diagnostic performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and antifilagrin antibody in Korean patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci*, 2005, 20: 473 – 478.
233. Koh E.T, Chung PL, Kong KO, et al. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in Southeast Asian patients with rheumatoid arthritis. *Annals Academy of Medicine*, 2004, 33 (Suppl)5.
234. Bas S, Perneger T.V, Seitz M, et al. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatol* 2002, 41(7): 809 – 814.
235. Lee D.M, Schur P.H. Clinical utility of anti-CCP assay in patient with rheumatoid disease. *Ann Rheum, Dis* 2003, 62: 870 – 874.
236. Sauerland U, Becker H, Seidel M, et al. Clinical utility of the anti-CCP assay: experience with 700 patients. *Ann N.Y. Acad Sci* 2005, 1050: 314 – 318.
237. Dubocquoi S, Solau-gervais E, Lefrance D, et al. Evaluation of anticitrullinated fillagrin at the diagnosis of rheumatoid disease. *Ann Rheum* 2004, 63(4): 415 – 419.
238. Pinheiro GC, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in advanced rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2003;139:234-235.
239. Kastbom A, et al. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2004;63:1085-1089.
240. Van Venrooij W, van Beers J, Pruijn G: Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol* 2011, 7:391-398.
241. Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, Tijhuis GJ, de Vries N, van der Horst-Bruinsma IE, Tak PP, van de Stadt RJ, van der Laken CJ, Dijkmans BA, van Schaardenburg D: Arthritis development in arthralgia patients is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010, 69:490-494.

242. Mohamed Amri, Imen Sfar, Hajer Skhiri, Tarek Dhaouadi, Noura Bel Hadj, Leila Abdelmoula, et al. Anti-ccp antibodies, rheumatoid factors and anti-keratin antibodies: clinical value in established rheumatoid arthritis. *La tunisie Medicale* - 2011 ; Vol 89 (n°03) : 231 – 235.
243. Kroot EJ, De Jong BA, Van Leeuwen MA et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1831-1835.
244. Van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL et al (2004) Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 50:709–715.
245. Tarkowski A, Nilsson L A. Isotype specific measurement of rheumatoid factor with reference to clinical features of rheumatoidarthritis. *J Clin Lab Immunol* 1983; 12: 129-135.
246. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, and others. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):380-386.
247. Vallbracht I, Richer J, Oppermann M, and others. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1079-1084.
248. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R 949–958.
249. Kirwan J R, Currey H L F. Rheumatoid arthritis: disease modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Rheum Dis* 1983; 9: 581-599.
250. Brook A, Corbett M. Radiographic Changes in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 71-73.
251. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46: 328–346.
252. Fries JF. Re-evaluating the therapeutic approach to rheumatoid arthritis: the “sawtooth” strategy. *J Rheumatol Suppl* 1990;22: 12–15.
253. Scott D L, Grindulis K A, Struthers G R, Coulton B L, Popert A J, Bacon P A. Progression of radiological changes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 8-17.
254. Brook A, Fleming A, Corbett M. Relationship of radiological change to clinical outcome in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1977, 36, 274-275.

255. Vencovsky J, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:427-430.
256. Amos R S, Constable T J, Crockson R A, Crockson A P, McConkey B. Rheumatoid arthritis; relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. *Br Med J* 1977; i: 195-197.
257. Sharp J T, Wolfe F, Corbett M, Isomaki H, et al. Radiological progression in rheumatoid arthritis: how many patients are required in a treatment trial to test disease modification? *Annals of the Rheumatic Diseases* 1993; 52: 332-337.
258. Machold K.P, Stamm T. A., Nell V. P. K., Pflugbeil S., Aletaha D., et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology* 2007;46:342–349.
259. J Ronnelid, M C Wick, J Lampa, S Lindblad, B Nordmark, L Klareskog, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CCP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1744–1749.
260. Berglin E., Johansson T., Sundin U., et al: Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:453-458.
261. Aletaha D, Nell VP, Stamm T et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Research & Therapy* 2005;7:R796–806.
262. Freemont AJ, Denton J, The cytology of synovial fluid. In: GRAY W (Ed) *Diagnostic Cytopathology* (Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995.
263. Kling DH. The synovial membrane and synovial fluid. Los Angeles Medical Press, 1938.
264. Fam AG, Reis MD, Szalai JP, *J Rheumatol*, 24 (1997) 2389.
265. Karmen T. O, Gordana K, Ines O, Marija S, Nina-Petra N, Jadranka M.V. The importance of urgent cytological examination of synovial fluids in differentiation inflammatory and non-inflammatory joint diseases. *Coll. Antropol.* 34 (2010) 1: 145–152.
266. Broderick PA, Corvese N, Pierik MG, Pike RF, Mariorenzi AL, *J Bone Joint Surg*, 58-A (1976) 396. Naib ZM, *Acta Cytol*, 17 (1973) 299.
267. Hollander JL, Reginato A, Torralba TP, *Med Clin North Am*, 50 (1966) 1281.

268. Broderick PA, Corvese N, Pierik MG, Pike RF, Mariorenzi AL. Exfoliative cytology interpretation of synovial fluid in joint disease. *J Bone Joint Surg Am.* 1976 Apr;58(3):396–399.
269. Freemont AJ, Denton J. Disease distribution of synovial fluid mast cells and cytophagocytic mononuclear cells in inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1985 May;44(5):312–315.
270. Wolf AW, Benson DR, Shoji H, Riggins RS, Shapiro RF, Castles JJ, Wild J. Current concepts in synovial fluid analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 1978 Jul-Aug;(134):261–265.
271. Davies MJ, Denton J, Freemont AJ, Holt PJ, *Ann Rheum Dis*, 47 (1988) 559.
272. Shmerling R.H, Delbanco T.L, Tosteson A.N., et al: Synovial fluid tests: What should be ordered?. *JAMA* 1990; 264:1009-1014.
273. De Jonge R, Brouwer R, Smit M, De Frankrijker-Merkestijn M, Dolhainrjem, Hazes JMW, Van Toorenenbergen AW, Lindemans J, *Rheumatology*, 43 (2004) 170.
274. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R, *Am J Med*, 117 (2004) 556.
275. Ma L, Cranney A, Holroyd-Leduc JM, *Cmaj*, 180 (2009) 59.
276. M J Davis, J Denton, A J Freemont, P J L Holt. Comparison of serial synovial fluid cytology in rheumatoid arthritis: delineation of subgroups with prognostic implications. *Annals of the Rheiwnlatic Diseases*, 1988; 47, 559-562.
277. A J Freemont, J Denton, A Chuck, P J L Holt, M Davies. Diagnostic value of synovial fluid microscopy: a reassessment and rationalisation. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1991; 50: 101-107.
278. Bayliss, C. E., Dawkins, R. L., Cullity, G., Davis, R. E., and Houliston, J. B. Laboratory diagnosis of rheumatoid arthritis. Prospective study of 85 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1975, 34, 395-402.
279. S Åman, J Risteli, R Luukkainen, L Risteli,M Kauppi, P Nieminen, et al. The value of synovial fluid analysis in the assessment of knee joint destruction in arthritis in a three year follow up study. *Ann Rheum Dis* 1999;58:559–562.
280. Luukkainen R, Söderström K-O, Huhtala H. Relationship between synovial fluid cells and grade of inflammation in synovium in patients with arthritis. *Scand J Rheumatol* 1999;28:198.
281. Abdullah S, Young-Min SA, Hudson SJ, Kelly CA, Heycock CR, Hamilton JD, *J Clin Pathol*, 60 (2007) 1144.

