

Αιτιοπαθογένεια ρευματοειδούς αρθρίτιδος

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Ν. ΓΕΩΡΓΙΑΔΗΣ
Ρευματολόγος, Επιστ. Συνεργάτης
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Α. ΔΡΟΣΟΣ
Καθηγητής Παθολογίας - Ρευματολογίας
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ανασκοπείται σύντομα και περιεκτικά η αιτιοπαθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας για το γενικό γιατρό. Η αιτιολογία της είναι αδιευκρίνιστη και πολυπαραγοντική. Ολοένα αυξανόμενος αριθμός μελετών καταδεικνύουν ότι λοιμώδεις παράγοντες, όπως ιοί και βακτήρια, ίσως ενεργοποιούν τη ρευματοειδή αρθρίτιδα σε άτομα με κληρονομική προδιάθεση. Οι ερευνητές προσπαθούν να ανακαλύψουν τον υπεύθυνο λοιμώδη παράγοντα και να κατανοήσουν το βασικό μηχανισμό μέσω του οποίου οι διάφοροι παράγοντες ενδεχόμενα ενεργοποιούν τη νόσο. Η πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ ορμονικού, νευρικού και ανοσοποιητικού συστήματος αποτελούν τη βάση της παθογένειας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, η οποία αναλύεται παρακάτω.

Ορισμός

Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μία αυτοάνοση συστηματική νόσος που χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή του αρθρικού υμένα, συμμετρική αρθρίτιδα και συχνή εμφάνιση εξωαρθρικών και συστηματικών εκδηλώσεων. Είναι αυτοάνοση διαταραχή, αποτέλεσμα πολυπαραγοντικής αλληλεπίδρασης κυρίως γενετικής, περιβαλλοντικής και ορμονικής^{1,2}. Το κύριο όργανο στόχος της νόσου είναι ο αρθρικός υμένας των διαρθρώσεων, ο οποίος φλεγμαίνει, διαβρώνει τον αρθρικό χόνδρο και το υποχόνδριο οστό και τελικά καταλήγει σε καταστροφή της άρθρωσης. Σε κλινικές μελέτες ως Πρώιμη ΡΑ (ΠΡΑ) ορίζεται η νόσος διάρκειας κάτω του ενός έτους. Στην πράξη, όμως, δεν υπάρχει σαφές διαχωριστικό σημείο μεταξύ ΠΡΑ και εγκατεστημένης ΡΑ. Δίστανται οι απόψεις εάν το σημείο έναρξης της νόσου πρέπει να είναι το πρώτο σύμπτωμα ή όταν η νόσος έχει πλέον εκδηλωθεί. Για πρακτικούς λόγους, οι περισσότεροι ερευνητές θεωρούν ως έναρξη της ΠΡΑ το διαρκή πόνο και όχι τα μεμονωμένα επεισόδια.

Η νόσος χαρακτηρίζεται από χρόνια πορεία εξάρσεων και υφέσεων καταλήγοντας σε σοβαρή νοσηρότητα και θνητότητα. Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου είναι πολυάριθμες, τα αίτια θανάτου είναι πολλαπλά, αλλά η πιο συχνή αιτία είναι τα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Αιτιοπαθογένεια της ΡΑ

Η ακριβής αιτιοπαθογένεια της ΡΑ παραμένει ασαφής. Εν τούτοις, σημαντική πρόοδος στην κατανόηση του νοσήματος έχει συντελεσθεί τα τελευταία χρόνια.

Η αιτιολογία της ΡΑ είναι αδιευκρίνιστη και πολυπαρα-

γοντική. Φαίνεται ότι συμμετέχουν γενετικοί, ορμονικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η αλληλεπίδραση των παραγόντων αυτών καθορίζει αν ένα άτομο θα νοσήσει ή όχι. Για πολλά αυτοάνοσα νοσήματα το γενετικό τους υπόστρωμα έχει διευκρινισθεί. Φαίνεται όμως ότι σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις εμπλέκονται παραπάνω από ένα γονίδιο και επιπλέον οι πολυμορφισμοί των γονιδίων που σχετίζονται με τα αυτοάνοσα νοσήματα υπάρχουν και σε σημαντικό αριθμό υγιών ατόμων.

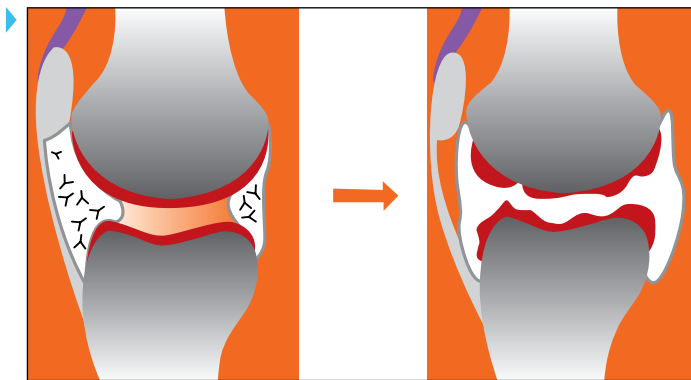
Αντίστοιχα, μια πλειάδα περιβαλλοντικών παραγόντων έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση αυτοανόσων νοσημάτων, ιοί, μικρόβια, κάπνισμα, οργανικοί διαλύτες και άλλα. Αν και έχουν τεκμηριωθεί συσχετίσεις, σε ορισμένες περιπτώσεις φαίνεται ότι αυτές δεν είναι κατά κανόνα ισχυρές.

1. Γενετικοί παράγοντες

Οι γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της επιδεκτικότητας και της σοβαρότητας του νοσήματος, καθώς και στο φαινότυπό του. Η γενετική βάση είναι περίπλοκη και ανεπαρκής να εξηγήσει μόνη της την πυροδότηση παθολογικής ανοσολογικής απάντησης.

Οικογενειακή επίπτωση

Η ΡΑ εκδηλώνεται με αυξημένη επίπτωση σε μέλη της ίδιας οικογένειας. Μελέτες σε μονοζυγωτικούς και διζοζυγωτικούς διδύμους δείχνουν πιθανότητα εκδήλωσης (επίπτωσης) 14% και 4% αντίστοιχα, δηλαδή οι μονοζυγωτικοί έχουν 30-50% σε σχέση με το 1% του γενικού πληθυσμού.



Εικόνα 1. Η δημιουργία κυτταροκινών και αντισωμάτων εξαιτίας της αυτοάνοσης απάντησης οδηγεί στη φλεγμονή του αρθρικού υμένα και την καταστροφή της άρθρωσης.

Το σύστημα Ισοσυμβατότητας

Η μελέτη των γενετικών παραγόντων που ευθύνονται για την εκδήλωση της ΡΑ είναι σχετικά πρόσφατη. Τις τελευταίες 2 δεκαετίες ανακαλύφθηκε η συσχέτιση της ΡΑ με τα γονίδια HLA-Dw4 και HLA-DR4 σε Καυκάσιους ασθενείς^{3,4}. Νεότερες μελέτες επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση αυτή⁵. Στην Ελλάδα, παρόμοιες μελέτες δείχνουν μικρότερη συσχέτιση της νόσου με τα HLA-DR1 και HLA-DR4 αντιγόνα⁶.

Ρευματοειδής επίτοπος

Άτομα με το συνδυασμό των αλληλίων DRB1*0401 και DRB1*0404 έχουν 60 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΡΑ. Έχει βρεθεί ότι άτομα με ΡΑ φέρουν ένα κοινό επίτοπο στην τρίτη υπερμεταβλητή περιοχή των αλυσίδων HLA-DRB, ο οποίος είναι γνωστός ως «κοινός ρευματοειδής επίτοπος». Ωστόσο, ο επίτοπος αυτός συνεισφέρει στη γενετική προδιάθεση σε ορισμένες φυλετικές ομάδες όπως οι Βορειοευρωπαίοι ή οι Εβραίοι του Ισραήλ, ενώ σε άλλες, όπως οι Αфро-Αμερικανοί δε φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης ΡΑ⁷⁻¹⁰.

Με βάση τη συχνότητα συμμετοχής των διαφόρων αλληλίων που κωδικοποιούν για το ρευματοειδή επίτοπο στους Καυκάσιους πληθυσμούς, εκτιμήθηκε η αναλογία κινδύνου για την εμφάνιση της ΡΑ. Κυμαίνεται λοιπόν από 1:580 για ένα άτομο χωρίς τον επίτοπο (σε κανένα αλληλίο) έως 1:35 για ένα άτομο που έχει τον επίτοπο κωδικοποιημένο απ' το HLA-Dw4 (0401) γονίδιο¹¹.

Παρόλα τα παραπάνω ευρήματα, σχετικά πρόσφατα δημοσιεύθηκε μια επιδημιολογική μελέτη διδύμων από τη Δανία τα ευρήματα της οποίας υποστηρίζουν ότι το γενετικό υπόστρωμα έχει ελάχιστο ρόλο στην εμφάνιση της ΡΑ. Η μελέτη αυτή πυροδότησε πολλές συζητήσεις και θεωρήθηκε ότι τα αποτελέσματά της οφείλονταν σε έλλειψη στατιστικής ισχύος και στη χρήση διαφορετικών ορισμών για τις διάφορες καταστάσεις. Αυτό με τη σειρά του υπογραμμίζει ότι στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων επιδημιολογικών μελετών πρέπει πάντα

να λαμβάνουμε υπόψη την ερευνητική μεθοδολογία¹².

Άλλοι γενετικοί παράγοντες

Επειδή το HLA αποτελεί το 30% του γενετικού κινδύνου, ενοχοποιήθηκαν αρκετά γονίδια υπεύθυνα για την κωδικοποίηση κυτοκινών, χημειοκινών και παράγοντες μεταγωγής σήματος που δυνητικά επηρεάζουν την έναρξη, τη σοβαρότητα και την εξέλιξη της νόσου.

2. Ορμονικοί παράγοντες

Η ρευματοειδής αρθρίτις, όπως και άλλα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, συνοδεύονται από μεταβολές στην απάντηση του ανοσολογικού συστήματος και εμφανίζονται συχνότερα στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Αυτό οδήγησε τους ερευνητές στη σκέψη ότι οι ορμόνες μπορεί να παίζουν ρόλο στην επίπτωση και επιδεκτικότητα ανάπτυξης της ΡΑ.

Κύηση

Οι Garrod και ο Hench, καθώς και νεότεροι μελετητές, παρατήρησαν ύφεση της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, που πιθανά οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή από τον πλακούντα μιας αντιφλεγμονώδους-ανοσοτροποποιητικής ουσίας, της γλυκοπρωτεΐνης σχετιζόμενης με την κύηση (Pregnancy-Associated Glycoprotein ή PAG)¹³⁻¹⁶.

Ένας επιπρόσθετος παράγοντας ύφεσης της νόσου κατά τη διάρκεια της κύησης είναι τα χαμηλά επίπεδα γαλακτόζης στον ορό της εγκύου, σε αντίθεση με τα υψηλά επίπεδα κατά την έξαρση της νόσου^{17,18}.

Τέλος, έχει προταθεί ότι η παρατηρούμενη ύφεση της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οφείλεται στη μητρική ανοσολογική απάντηση έναντι των πατρικών HLA αντιγόνων και παίζει κάποιο ρόλο στην ύφεση της νόσου στην εγκυμοσύνη^{19,20}. Τα παραπάνω τονίζουν ότι η ύφεση που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι αποτέλεσμα παροδικής δράσης ορμονικών και μη παραγόντων. Οι παραπάνω αλλαγές είναι όμως παροδικές και αντιστρέφονται ή επανέρχονται στο φυσιολογικό με αποτέλεσμα την έξαρση της νόσου μετά τον τοκετό.

Αντισυλληπτικά

Εξετάζεται επίσης ο προστατευτικός και ρυθμιστικός ρόλος των απ' το στόμα λαμβανόμενων αντισυλληπτικών. Σε δυο ανεξάρτητες μελέτες που διεξήχθησαν στις ΗΠΑ και στη Μ. Βρετανία, υποστηρίχθηκε ο προστατευτικός ρόλος των αντισυλληπτικών στη ΡΑ²¹. Σε μετασύνθεση των Spector και Hochberg διαπιστώθηκε ότι τα αντισυλληπτικά από του στόματος μπορεί να καθυστερήσουν την έναρξη της ΡΑ, παρά να προστατεύσουν απ' την εμφάνισή της²².

Επιπρόσθετα, η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα είναι γνωστό ότι σε πολλές μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συσχετίζεται με την εμφάνιση Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ) ή με έξαρσή του²³, σε αντίθεση με τη ΡΑ, που παρατηρείται ελάττωση στην απώλεια οστι-



Εικόνα 2. Τυπική εικόνα Χρόνιας Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας.

κής μάζας, χωρίς να επιδεινώνεται η νόσος²⁴. Νεότερες μελέτες δείχνουν ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης της ΡΑ σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα²⁵.

Ανδρογόνα

Η συχνότερη προσβολή των γυναικών αντανακλά δυναμική επίδραση του ορμονικού περιβάλλοντος στη λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος. Τέλος και στα δυο φύλα παρατηρούνται χαμηλές συγκεντρώσεις ανδρογόνων, οι οποίες σχετίζονται με μικρή ανοσοτροποποιητική δράση στη ΡΑ²⁶⁻²⁸.

3. Περιβαλλοντικοί και άλλοι παράγοντες

Όπως προαναφέρθηκε, το γενετικό υπόστρωμα φαίνεται να ευθύνεται για ένα ποσοστό της πιθανότητας ανάπτυξης της νόσου. Το κυριότερο επιδημιολογικό εργαλείο για την αποκάλυψη της συσχέτισης περιβαλλοντικών παραγόντων και της ΡΑ είναι οι πληθυσμιακές μελέτες ασθενών-μαρτύρων^{29,30}. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που έχουν μελετηθεί περισσότερο σαν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου είναι το κάπνισμα, η εξωγενής χορήγηση ορμονών, διάφορα φάρμακα και χημικές ουσίες, οι βαφές μαλλιών, η υπεριώδης ακτινοβολία και η επαγγελματική έκθεση σε οργανικούς διαλύτες και παρασιτοκτόνα³¹.

Κάπνισμα

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι καπνιστές εμφανίζουν τη νόσο σε μικρότερη ηλικία από τους πρώην και τους μη καπνιστές. Παρουσιάζουν περισσότερο ενεργή και καταστροφική νόσο σε σχέση με τους μη καπνιστές παρά την πρώιμη έναρξη της θεραπευτικής αγωγής^{32,33}.

Λοιμώξεις

Μεταξύ των υποψηφίων παραγόντων πρόκλησης αυτοανόσων νοσημάτων έχουν ενοχοποιηθεί οι λοιμώξεις αλλά και οι εμβολιασμοί. Έχουν προταθεί διάφοροι λοιμώδεις παράγοντες ως αιτία της ΡΑ: ρετροϊοί όπως ο ιός

HTLV-1 (Human T cell Leukemia Virus type-1), ο ιός Epstein-Barr, ερπητοϊοί, ο ιός της ερυθράς και ο παρβοϊός Β-19 (parvovirus B-19) και μικρόβια όπως το μυκόπλασμα και το μυκοβακτηρίδιο³⁴⁻³⁶.

Όσον αφορά στις λοιμώξεις, αν και υπάρχει μεγάλος όγκος δεδομένων που υποστηρίζουν τη συμμετοχή των λοιμώξεων στην παθογένεση της ΡΑ, αιτιολογική συσχέτιση με λοιμώδεις παράγοντες έχει αποδειχθεί σε λίγα αυτοάνοσα νοσήματα³⁷.

Φαρμακο-χημικοί παράγοντες

Οι παράγοντες αυτοί, όπως προαναφέρθηκε, έχουν μελετηθεί περισσότερο σαν δυνητικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αυτοάνοσης νόσου και είναι το κάπνισμα, η εξωγενής χορήγηση ορμονών, διάφορα φάρμακα, οι βαφές μαλλιών, η υπεριώδης ακτινοβολία και η επαγγελματική έκθεση σε σκόνη αλάτων πυριτίου, οργανικούς διαλύτες και παρασιτοκτόνα³¹.

Τέλος, θα πρέπει να τονισθεί ότι τα δεδομένα για το ρόλο των περιβαλλοντικών παραγόντων στην πρόκληση της ΡΑ υπάρχουν, αλλά δε φαίνονται ιδιαίτερα ισχυρά. Κατά την ερμηνεία όμως των δεδομένων αυτών, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυσκολία της εκτίμησης και ποσοτικοποίησης στην έκθεση στους διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Παθογένεια της ΡΑ

Η επίδραση των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στο ανοσολογικό σύστημα προκαλεί την έναρξη χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας με αποτέλεσμα την εγκατάσταση της νόσου και καταστροφή στα όργανα της σπονδυλικής στήλης.

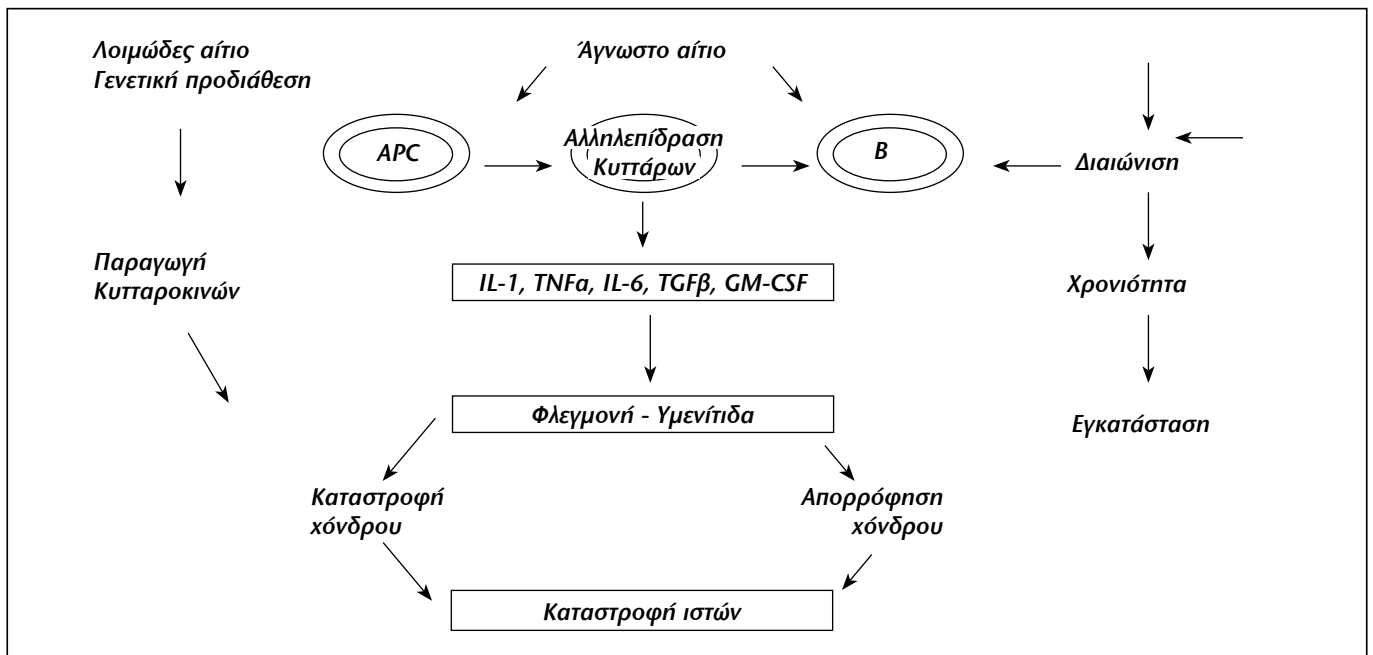
Το κυριο καταστροφικό στοιχείο της φλεγμονής είναι ο «rannus», φλεγμονώδης ιστός, που εισβάλλει στις αρθρώσεις των καρπών, γονάτων, ώμων, ποδοκνημικών κ.ά.³⁸.

Η παθογένεια της ΡΑ μπορεί να ταξινομηθεί σε τέσσερις φάσεις: 1) στη φάση έναρξης της φλεγμονής (χωρίς κλινικές εκδηλώσεις), 2) στην πρώιμη φάση φλεγμονής (με κλινικές εκδηλώσεις), χωρίς να είναι απαραίτητη η εκδήλωση της ΡΑ, 3) στην καταστροφική φάση, που συνοδεύεται από διαβρώσεις και πρόοδο της νόσου και 4) στη φάση διαιώνισης της νόσου, που χαρακτηρίζεται από μη αναστρέψιμη καταστροφή στις αρθρώσεις^{39,40}.

1. Φάση έναρξης

Στο έναυσμα έναρξης και διαιώνισης της φλεγμονής συμμετέχουν «άγνωστα» μέχρι στιγμής αντιγόνα. Έως σήμερα δεν έχουν αναγνωρισθεί τα αντιγόνα αυτά. Πιθανολογούνται ρετροϊοί, υπεραντιγόνα, το μυκόπλασμα, άλλα εξωγενή αντιγόνα ή αυτοαντιγόνα⁴¹⁻⁴³.

Τα ξένα αντιγόνα πέπτονται από τα μακροφάγα ή τα δενδριτικά κύτταρα και παρουσιάζονται στα Τ λεμφοκύτταρα της περιφέρειας¹²¹. Σε πρώιμα στάδια της νόσου, η ανοσολογική αναγνώριση και αντιγονοπαρουσίαση και η επακόλουθος φλεγμονή δεν επαρκούν για την έναρξη



Σχήμα 1. Υπόθεση παθογένειας της ΡΑ.

κλινικής εκδήλωσης της νόσου⁴⁴.

2. Πρώιμη φάση της φλεγμονής

Μετά τον αντιγονικό ερεθισμό, τα Τ λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν από την περιφέρεια, μέσω του ενδοθηλιακού τοιχώματος των αγγείων και συσσωρεύονται στον αρθρικό υμένα, διαφοροποιούνται και προκαλούν μη ειδική διέγερση των Β κυττάρων με αποτέλεσμα την παραγωγή ανοσοσφαιρινών, RF και κυκλικών κιτρουλικών πεπτιδίων (CCP). Τα ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα παράγουν κυτταροκίνες, όπως η ιντερφερόνη γ (INF-γ) και στη συνέχεια παρατηρείται διέγερση και χημειοταξία των μονοκυττάρων/μακροφάγων στον αρθρικό υμένα πριν την εκδήλωση της μακροσκοπικής φλεγμονής⁴⁵. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα απελευθερώνουν προφλεγμονώδεις μεσολαβητές φλεγμονής στον αρθρικό υμένα [ιντερλευκίνη 1 (IL-1) και τον παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF-α)]. Αυτές οι κυτταροκίνες διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και προκαλούν την έκλυση προσκολλητικών μορίων στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Με αυτό τον τρόπο, αυξάνουν τη δια-ενδοθηλιακή μετανάστευση λεμφοκυττάρων και μακροφάγων⁴⁴. Επιπρόσθετα, εμφανίζεται νεοαγγειογένεση που τροφοδοτεί τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα στο σχηματισμό του «pannus»⁴⁶. Στη φάση αυτή εμφανίζονται τα συμπτώματα. Η συλλογή αρθρικού υγρού στην αρθρική κοιλότητα προκαλεί οίδημα και πρωινή δυσκαμψία.

Η συνεχιζόμενη παραγωγή κυτταροκινών οδηγεί σε περαιτέρω ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος, συσώρευση αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και ενε-

γοποίηση των CD4+ Τ βοηθητικών λεμφοκυττάρων⁴⁷.

3. Μη αναστρέψιμη βλάβη του αρθρικού χόνδρου

Η καταστροφή του αρθρικού χόνδρου σχετίζεται με την υπερέκφραση του περιβάλλοντος των κυτταροκινών και άλλων μεσολαβητών της φλεγμονής⁴⁴. Η IL-1 και ο TNF-α θεωρούνται κυτταροκίνες καταστροφής του αρθρικού χόνδρου, διότι τα ένζυμα που παράγονται από την αποδόμηση του αρθρικού χόνδρου συνδέονται με την έκκριση αυτών των κυτταροκινών⁴⁸. Επιπρόσθετα, η ισορροπία μεταξύ των προστατευτικών-καταστροφικών κυτταροκινών διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία της άρθρωσης⁴⁸.

Σε αυτό το στάδιο της νόσου, τα υμενοκύτταρα πολλαπλασιάζονται και ενεργοποιούνται. Τα ουδετερόφιλα αθροίζονται στην αρθρική κοιλότητα, απελευθερώνουν πρωτεολυτικά ένζυμα, κυτταροκίνες και ρίζες οξυγόνου⁴⁷. Οι ενεργοποιημένοι νέοι Τ κυτταρικοί κλώνοι προκαλούν φλεγμονώδη απάντηση και καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και του υποκείμενου οστού, με αποτέλεσμα τη διαιώνιση της φλεγμονώδους καταστροφικής διεργασίας (σχήμα 1).

Όπως φαίνεται στο σχήμα 1, τα ξένα αντιγόνα πέπτονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC) (μακροφάγα ή δένδριτικά κύτταρα) και παρουσιάζονται στα Τ λεμφοκύτταρα τα οποία διαφοροποιούνται και προκαλούν μη ειδική διέγερση των Β λεμφοκυττάρων. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μεγάλη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1, IL-6, TNFα). Με την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών εγκαθίσταται ένας φαύλος κύκλος περαιτέρω διαιώνισης της φλεγμονής με

▶ την ενεργοποίηση άλλων συστημάτων της φλεγμονής. Εμφανίζεται νεοαγγειογένεση η οποία τροφοδοτεί τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα στο σχηματισμό του «ραppus» και καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και του υποκείμενου οστού.

Βιβλιογραφία

1. Utsinger PD, Zvaifler NJ, Ehrlich GE. Rheumatoid arthritis, etiology, diagnosis and treatment. Edited by Philadelphia, JB Lippincott Co, 1985; 1-934.
2. Harris ED Jr. Mechanisms of disease: Rheumatoid arthritis-pathophysiology and implication for therapy. NEJM 1999; 322:1277-1289.
3. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. N Eng J Med 1978; 298:869-871.
4. Smith CA, Arnett F. Epidemiologic aspects of rheumatoid arthritis: current immunogenetic approach. Clin Orthop 1991; 265:23-35.
5. Nepom GT, Hansen JA, Nepom BS. The molecular basis for HLA class II associations with rheumatoid arthritis. J Clin Immunol 1987; 7:1-7.
6. Papasteriades CA, Kappou ID, Skopouli FN, Barla NM, Fostiropoulos GA, Moutsopoulos HM. Lack of HLA-antigen association in Greek rheumatoid arthritis patients. Rheumatol Int 1985; 5:201-203.
7. Senglias J, Li EK, Cohen MG et al. Linkage between rheumatoid arthritis susceptibility and the presence of HLA-DR4 and DRB allelic third hypervariable region sequences in Southern Chinese persons. Arthritis Rheum 1992; 35:163-167.
8. Weyand CM, Goronzy JJ. Prognosis in rheumatoid arthritis. Applying new technologies to old questions. J Rheumatol 1993; 20:1817-1820.
9. Weyand CM, Goronzy W. Seropositive rheumatoid arthritis is associated with T-cell epitopes encoded within the third hypervariable region of the HLA-DR4 haplotype. In Dupont BI (ed): Immunobiology of HLA. Immunogenetics and Histocompatibility, New York, Springer-Verlag 1989; 422.
10. Wordsworth BP, Lanchbury JS, Sakkas LL et al. HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region. Proc Natl Acad Sci 1989; 86:10049-10053.
11. Nepom GT, Nepom BS. Prediction of susceptibility to rheumatoid arthritis by human leukocyte antigen genotyping. Rheum Dis Clin North Am 1992; 18:785-792.
12. Steer S, MacGregor AJ. Genetic epidemiology: disease susceptibility and severity. Curr Opin Rheumatol 2003; 15:116-121.
13. Garrod AE. A treatise of rheumatism and rheumatoid arthritis. London, Charles Griffin, 1890.
14. Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis and intermittent hydrarthrosis. Proc staff Meeting. Mayo Clin 1988; 16:161-167.
15. Ungar A, Kay A, Griffin JA et al. Disease activity in rheumatoid arthritis during pregnancy. Br Med J 1983; 286:750-752.
16. Quinn C, Mulpeter K, Casey EB et al. Changes in levels of IgM RF and alpha 2 PAG correlate with increased disease activity in rheumatoid arthritis during the puerperium. Scand J Rheumatol 1993; 22:273-279.
17. Rademacher TW, Williams P, Dwek RA. A galactosyl glycoforms of IgG autoantibodies are pathogenic. Proc Natl Acad Sci 1994; 91:6123-127.
18. Rook GA, Steele J, Brealey R et al. Changes in IgG glycoform levels are associated with remission of arthritis during pregnancy. J Autoimmune 1991; 4:779-794.
19. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG et al. Remission of rheumatoid arthritis during pregnancy and maternal-fetal class II alloantigen disparity. Am J Reprod Immunol 1992; 28:226-227.
20. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG et al. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy: Induced amelioration of rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1993; 329:466-471.
21. Anonymous. Reduction in incidence of rheumatoid arthritis associated with oral contraceptives. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Lancet 1987; 1:569-571.
22. Spector TD, Hochberg MC. The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis: An overview of the analytic epidemiological studies using metaanalysis. J Clin Epidemiol 1990; 43:1221-1230.
23. Bruce IN, Laskin CA. Sex hormones in systemic lupus erythematosus: A controversy for modern times. J Rheumatol 1997; 24:1461-1463.
24. Dequeker J, Westhovens R. Low dose corticosteroid associated osteoporosis in rheumatoid arthritis and its prophylaxis and treatment: bones of contention. J Rheumatol 1995; 22:1013-1019.
25. Koepsell TD, Dugowson CE, Nelson JL, Voigt LF, Daling JR. Non-contraceptive hormones and the risk of rheumatoid arthritis in menopausal women. Int J Epidemiol 1994; 23:1248-1255.
26. James WH. Further evidence that low androgen values are a cause of rheumatoid arthritis: the response of rheumatoid arthritis to serious life events. Ann Rheum Dis 1997; 56:566.
27. Cutolo M, Masi AT. Do androgens influence the pathophysiology of rheumatoid arthritis? Facts and hypothesis. J Rheumatol 1998; 25:1041-1047.
28. Cutolo M. Do sex hormones modulate the synovial macrophages in the rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 1997; 56:281-284.
29. Dooley MA, Hogan SL. Environmental epidemiology and risk factors for autoimmune diseases. Curr Opin Rheumatol 2003; 15:99-103.
30. Mayes MD. Epidemiologic studies of environmental agents and systemic autoimmune diseases. Environ Health Perspect 1999; 107(suppl 5):743-748.
31. Hess E. Environmental chemicals and autoimmune disease: cause and effect. Toxicology 2002; 181-182:65-70.
32. Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, Mikuls TR, Mudano AS, Burma M, Folsom AR, Saag KG. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. Am J Med 2002; 112:465-471.
33. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgari PV, Epagelis EK, Tsfetaki N, Drosos AA. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? Clin Exp Rheumatol 2005; 23:861-866.
34. Guerin B, Arfi S, Numeric P, Jean Baptiste G, Le Parc JM, Smadja D, Grollier Bois L. Polyarthritis in HTLV-1 infected patients: a review of 17 cases. Rev Rhum Engl Ed 1995; 62:21-28.
35. Newkirk MM, Watanabe Duffy KN, Leclerc J, Lambert N, Shiroky JB. Detection of cytomegalovirus, Epstein Barr virus and herpes virus 6 in patients with rheumatoid arthritis with or without Sjogren's syndrome. Br J Rheumatol 1994; 33:317-322.
36. Schaevebeke T, Gilroy C, Vernhes JP, Bebear CM, Bannwarth B, Bebear C, Taylor-Robinson D, Dehais J. Detection by PCR assays of mycoplasma fermentans (Mf), ureoplasma urealyticum (Uu) but not M penetrans (Mp) in synovial studies from patients with rheumatoid arthritis (RA) and other rheumatic disorders. Arthritis Rheum 1996; 39(suppl):S182.
37. Moreland LW, Koopman WJ. Infection as a cause of arthritis. Curr Opin Rheumatol 1991; 3:639-649.
38. Buckley CD. Treatment of rheumatoid arthritis. Science, medicine and future. BMJ 1997; 315:236-238.
39. Harris EJ. Rheumatoid arthritis. Philadelphia, WB Saunders 1997.
40. Smolen JS, Tohidast-Akrad M, Gal A, Kunaver M, Eberl G, Zenz P et al. The role of T-lymphocytes and cytokines in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1996; 25:1-4.
41. Nakagawa K, Brusica V, McColl G, Harrison LC. Direct evidence for the expression of multiple endogenous retroviruses in the synovial compartment in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1997; 40:627-637.
42. Celis L, Vandevyver C, Geusens P, Dequeker J, Raus J, Zhang J. Clonal expansion of mycobacterial heat-shock protein reactive T-lymphocytes in the synovial fluid and blood of rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum 1997; 40:510-519.
43. Schaevebeke T, Bebear CM, Clerc M, Lequen L, Bebear C, Dehais J. What is the role of mycoplasmas in human inflammatory rheumatic disorders? Rev Rhum Engl Ed 1999; 66(suppl 1):235-75.
44. Utsinger PD, Zvaifler NJ, Ehrlich GE. Rheumatoid arthritis, etiology, diagnosis and treatment. Edited by Philadelphia, JB Lippincott Co 1985; 1-934.
45. Harris ED Jr. Mechanisms of disease: Rheumatoid arthritis-pathophysiology and implication for therapy. NEJM 1999; 322:1277-1289.
46. Snorrason E. Landre-Beauvais and his goutte asthenique primitive. Acta Med Scand 1952; 142(suppl 266):115-118.
47. Boyle JA, Buchanan WW in: FA Davis, ed Clinical Rheumatology. Philadelphia: Lippincott, 71-72, 1971.
48. Short CL. The antiquity of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994; 17:193-205. ■