

## **POLIARTRITA REUMATOIDĂ**

Dr. Simona Caraiola, Spitalul Clinic Colentina

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

### ***Epidemiologie***

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

### ***Etiologie***

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

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

S-a constatat că în familiile pacienților cu poliartrită reumatoidă pot exista mai mulți membri cu boli autoimune-fie poliartrită reumatoidă, fie diverse alte boli. Se pare că boala apare la subiecți cu predispoziție genetică, cea mai frecventă asociere descrisă fiind cu antigene de histocompatibilitate de clasa a II-a-HLA DRbeta 0401, 0404, 0101, 1402. De fapt, asocierea este cu un epitop din a 3-a regiune hipervariabilă a lanțului beta a DR numit "shared epitope". În plus, s-a demonstrat existența polimorfismului pentru promotor-ul TNF $\alpha$ , care poate reprezenta o explicație pentru excesul de TNF $\alpha$  din poliartrita reumatoidă.

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

### ***Patogenie***

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

proliferate, dar și acțiunii directe a complementului activat și a matrix metaloproteinazelor=MMP. MMP, enzime sintetizate de sinoviocite, având ca reprezentanți collagenaza, stromelizina, gelatinaza și elastaza, au ca rol principal distrucția collagenului de tip IV din membrana bazală a sinovialei, care permite accesul sinovialei la cartilajul articular și la osul subcondral.

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

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

### *Aspecte clinice*

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

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

Poliartrita reumatoidă afectează tipic articulațiile periferice în mod simetric. Mult mai rar, implică articulațiile acromioclaviculare, sternoclaviculare, temporomandibulare, cricoaritenoidiană și coloana vertebrală cervicală. Afectarea coloanei cervicale poate fi la

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

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

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

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

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

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

poliartrita reumatoidă – studiile au arătat că poliartrita reumatoidă este factor de risc independent pentru boală cardiacă ischemică.

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

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

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

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

### *Aspecte paraclinice*

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

Explorarea imagistică constă în radiografia și ecografia osteo-articulare, cât și explorarea prin rezonanță magnetică nucleară a articulațiilor. RMN este mai puțin cost-eficientă comparativ cu ecografia osteo-articulară, cea din urmă fiind utilizată în practică din ce în ce mai frecvent (decelează sinovitele active sau inactive, prezența de lichid intraarticular și eroziunile). Modificările radiologice încep să apară după 6 luni de evoluție a bolii; tipic sunt reprezentate de: demineralizare juxtaarticulară, îngustare de spațiu articular, eroziuni marginale și microgeode în osul subcondral.

Explorarea lichidului articular arată lichid inflamator cu leucocite între 1500 și 25000-mm<sup>3</sup> cu 75% PMN, cu complement și glucoză scăzute și FR pozitiv.

### ***Diagnostic pozitiv și diagnostic diferențial***

Diagnosticul pozitiv al poliartritei reumatoide se bazează pe criteriile de clasificare EULAR/ACR 2010; aceste criterii au înlocuit vechile criterii 1987, în încercarea de a diagnostica boala cât mai aproape de debut. De altfel există o stadializare a bolii în funcție de durata de la debut – precoce (sub 6 luni), intermediară (între 6 și 24 de luni) și tardivă (peste 24 de luni).

Noile criterii definesc exact populația țintă (cine ar trebui să fie testat pentru poliartrită reumatoidă?) - pacienți care au:

- 1) au cel puțin o articulație cu sinovită (tumefacție)
- 2) cu sinovită care nu poate fi explicată de altă boală

Criteriile se bazează pe calcularea unui scor (prin suma scorurilor de la categoriile A-D): pt diagnostic e necesar un scor de 6 din 10

A. afectare articulații:

- 1 articulație mare - 0 pct
- 2-10 articulații mari - 1 pct
- 1-3 articulații mici (cu/fără articulații mari) - 2 pct
- 4-10 articulații mici (cu/fără articulații mari) - 3 pct
- 10 articulații (dintre care cel puțin 1 articulație mică) - 5 pct

B. serologie (este necesar un criteriu)

- FR negativ ȘI Ac antiCCP negativ - 0 pct
- FR slab pozitiv SAU Ac antiCCP slab pozitivi - 2 pct
- FR intens pozitiv SAU Ac antiCCP intens pozitivi - 3 pct

C. Reactanți de fază acută (este necesar cel puțin)

- CRP normal ȘI VSH normal - 0 pct
- CRP anormal SAU VSH anormal - 1 pct

D. Durata simptomelor

- <6 săptămâni - 0 pct
- >6 săptămâni - 1 pct

Diagnosticul diferențial al poliartritei reumatoide cuprinde atât poliartrite acute virale (rubeola, hepatita B, infecția cu parvovirus B19), cât și boli reumatologice sistemice ca LES, boala mixtă de țesut conjunctiv, sindromul Sjogren, sindroame “overlap” (care pot avea elemente de poliartrită reumatoidă), spondilartropatiile seronegative, polimialgia reumatică; artritele microcristaline, boala artrozică reactivată și artritele infecțioase intră în diagnosticul diferențial al poliartritei reumatoide. Mai rar, sarcoidoza și sindroamele paraneoplazice (osteoartropatia hipertrofică și mielodisplazia) pot fi o alternativă de diagnostic al unei poliartrite în practică. O mențiune specială se face pentru hepatita cronică cu virusul hepatitei C – hepatita cronică HCV poate avea, ca și manifestare extrahepatică, un sindrom reumatoid similar celui din poliartrita reumatoidă și FR pozitiv în cadrul hipergamaglobulinemiei.

### ***Evoluție și prognostic***

Se descriu 3 modalități de progresie a bolii: pattern progresiv (10% dintre cazuri), pattern policiclic (majoritatea cazurilor) și remisiune spontană (extrem de rar).

Evoluția naturală a bolii (fără tratament) este marcată de risc crescut pentru infecții, boală cardiovasculară și boli limfoproliferative. 70% dintre eroziuni apar în primii 2 ani de la debutul bolii, iar după 20 de ani de evoluție naturală, 60% dintre pacienți sunt în clasa funcțională III/IV (clasificarea clinico-funcțională în poliartrita reumatoidă este similară cu clasele NYHA din insuficiența cardiacă, dar se referă la capacitatea de efectuare a activităților zilnice în funcție de durere și mobilitatea articulară).

Factorii de prognostic prost sunt afectarea articulară severă, prezența manifestărilor extraarticulare, existența problemelor psiho-sociale (inclusiv statusul economic prost), FR persistent pozitiv și prezența unor antigene de histocompatibilitate din HLA DR4 (nu se determină în practica curentă).

Monitorizarea activității bolii se efectuează prin evaluarea simptomatologiei, efectuarea unui examen clinic complet (care să evalueze inclusiv manifestările extraarticulare), precum și a unei explorări de laborator și imagistice corecte. Actual, există indici de evaluare a activității poliartritei reumatoide, cum ar fi CDAI (indicele de activitate clinică), SDAI (indicele de activitate simplificat), ACR 50, 70 și DAS 28 CRP/VSH. În România se utilizează, ca în toată Europa, DAS28 în cele 2 variante VSH sau CRP; DAS 28 cuprinde 4 variabile: numărul de articulații dureroase, numărul de articulații tumefiate, evaluarea activității bolii de către pacient pe scala analogă vizuală și VSH/CRP. DAS28 peste 5.1 arată activitate intensă a bolii, DAS 28 între 2.6 și 5.1, activitate medie și DAS28 sub 2.6, remisiune a bolii.

### ***Tratamentul***

Terapia nonfarmacologică în poliartrita reumatoidă constă în educarea pacientului atât în legătură cu boala (manifestări articulare, extraarticulare, evoluție, prognostic, complicații), cât și în legătură cu diversele terapii (riscuri, beneficii, efecte adverse, răspuns la tratament și monitorizare a bolii și a tratamentului). Se recomandă efectuarea terapiei fizicale (de exemplu aerobic), a profilaxiei osteoporozei și corecției factorilor „clasici” de risc cardio-vascular.

Terapia farmacologică are ca scop obținerea și menținerea remisiunii, motiv pentru care se recomandă inițierea unui tratament agresiv cât mai precoce în evoluția bolii (ideal înaintea apariției modificărilor radiologice). În acest scop, monitorizarea răspunsului terapeutic și reajustarea tratamentului se face la fiecare 3 luni până la obținerea remisiunii. Clasele de tratament utilizat în poliartrita reumatoidă sunt:

analgizicele (terapie simptomatică administrată oral/parenteral/local; inițial acetaminofen 2 gr/zi, ulterior tramadol și alte opioide potente),

antiinflamatoarele nesteroidiene Cox2 selective sau neselective (efect analgezic și antiinflamator, dar nu influențează evoluția bolii; administrare orală/parenterală/intrarectală/locală; au efecte adverse gastrointestinale/hepatice/renale/trombotice),

corticoterapia (efect antiinflamator, discutabil dacă și pe progresia bolii; administrare orală/parenterală/locală intraarticular; efecte adverse multiple, funcție de doză și de perioada de administrare-osteoporoză, hiperglicemie, miopatie, sindrom Cushing, retenție hidrosalină, hirsutism, hipertensiune arterială, scăderea rezistenței la infecții etc.),

terapia de fond (așa numitele medicamente modificatoare de boală) biologică sau non-biologică.

Dintre medicamentele de fond non-biologice, Methotrexat-ul este considerat „gold standard therapy”. Methotrexat-ul scade sinteza bazelor purinice, exercitându-și acțiunea maximă la 4-6 săptămâni de la inițiere, doza țintă fiind 20-25 mg pe săptămână. Medicația se administrează oral sau intramuscular o dată sau de 2 ori pe săptămână, cu monitorizare lunară a hemoleucogramei și a nivelului seric al transaminazelor (toxicitate hematologică și hepatică în principal). Leflunomid-ul scade sinteza bazelor pirimidinice, având toxicitate hematologică și hepatică (monitorizare lunară hemoleucogramă și nivel seric al transaminazelor); se administrează oral 10 sau 20 mg/zi. Alte terapii de fond non-biologice utilizate sunt: antimalaricele de sinteză (Hidroxicloroquina - administrare orală 200-400 mg/zi, cu monitorizare anuală oftalmologică - retinopatie ireversibilă ca efect advers foarte rar), Sulfasalazina (administrare orală 2-3 g/zi, cu monitorizare lunară hemoleucogramă și nivel seric al transaminazelor, datorită efectelor adverse hematologice și hepatice) și, mai rar, în anumite cazuri severe, Ciclofosfamida, Ciclosporina sau Azathioprina.

Terapia de fond biologică constă în: terapia anticitokinică (antireceptor pentru IL1=Anakinra, antireceptor pentru IL6=Tocilizumab, antiTNF $\alpha$ ), terapia antiLB (Rituximab), terapia antiLT (Abatacept) și inhibitorul de JAK-kinază (Tofacitinib). Cei mai utilizați sunt agenții antiTNF $\alpha$ , fie terapia antireceptor solubil pentru TNF $\alpha$  (Etanercept), fie anticorpii monoclonali antiTNF $\alpha$  solubil plus cel fixat pe receptorul celular pentru TNF $\alpha$  (parțial chimeric - Infliximab, complet uman - Adalimumab, molecule mai noi: Golimumab, Certolizumab pegol).

Recomandările actuale de tratament în poliartrita reumatoidă sunt de terapie combinată cu 2 sau chiar 3 terapii de fond non-biologice, alături de cură scurtă de corticoterapie (maxim 6 săptămâni 7.5 mg/zi prednison=„bridge-therapy”, pentru efect antiinflamator până la intrarea în acțiune maximă a medicației de fond). Dacă după 3 luni de terapie combinată nu se obține remisiunea, se efectuează screening pentru tuberculoză (radiografie pulmonară și quantiFERON); dacă radiografia pulmonară este normală și quantiFERON-ul este negativ - se inițiază terapia antiTNF $\alpha$ , dacă radiografia pulmonară este normală și quantiFERON-ul este pozitiv – se începe chimioprofilaxia TBC cu Hidrazidă 300 mg/zi, pentru ca, după o lună, să se inițieze terapia antiTNF $\alpha$  (chimioprofilaxia TBC continuă pe o perioadă de 9 luni). De asemenea, se efectuează screening pentru hepatite HBV și HCV. În poliartrita reumatoidă terapia biologică este asociată cu cel puțin un medicament de fond non-biologic. Dacă nici cu terapie combinată – antiTNF $\alpha$  plus non-biologic - boala nu este controlată, se inițiază terapie cu Rituximab asociat cu non-biologic. Medicația de fond biologică poate avea o serie de reacții adverse, dintre care reținem infecțiile, inclusiv TBC, reacțiile adverse locale (subcutanate) sau generale (postinfuzionale), apariția de anticorpi antimedicație (care determină ineficiența medicației) și apariția de anomalii imunologice (de exemplu: ANA pozitivi, a căror semnificație clinică este încă intens dezbătută).



Cum am menționat anterior, scopul tratamentului este obținerea și menținerea remisiunii, definită ca DAS28 sub 2.6, dar existența manifestărilor extraarticulare și/sau generale exclud remisiunea. La pacienții la care s-a obținut remisiunea sub tratament, se dezbate încă durata ulterioară și tipul de tratament care va fi administrat (cât timp administrez terapie biologică?).

Terapia chirurgicală constă în protezare articulară, care să corecteze ankilozele apărute ca urmare a evoluției unei poliartrite reumatoide severe sau netratate.