

UNIVERSITATEA "OVIDIUS" CONSTANȚA
FACULTATEA DE MEDICINĂ

**PARTICULARITĂȚI MORFOLOGICE, CLINICE
ȘI IMAGISTICE ALE ARTICULAȚIILOR MICI
ALE MÂINILOR ÎN POLIARTRITA
REUMATOIDĂ SEROPOZITIVĂ ȘI
SERONEGATIVĂ**

- REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT -

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

PROF.UNIV.DR. BORDEI PETRU

**DOCTORAND,
OPREA DOINIȚA**

Constanța

2012

CUPRINS

INTRODUCERE	7
MORFOLOGIA NORMALĂ A ARTICULAȚIILOR MÂINILOR	10
ARTICULAȚIILE MÂINII	10
ARTICULAȚIA RADIOCARPIANĂ	10
ARTICULAȚIILE INTERCARPIENE	14
ARTICULAȚIILE CARPO-METACARPIENE ALE CELORLALTE DEGETE	18
ARTICULAȚIILE INTERMETACARPIENE	19
ARTICULAȚIILE DEGETELOR	20
ARTICULAȚIILE METACARPO-FALANGIENE	20
ARTICULAȚIILE INTERFALANGIENE	22
CARACTERISTICI MORFOLOGICE ALE OASELOR SESAMOIDE	23
ALE MÂINII	
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	25
EPIDEMIOLOGIA POLIARTRITEI REUMATOIDE	27
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	28
ETIOLOGIA POLIARTRITEI REUMATOIDE	30
FIZIOPATOLOGIA POLIARTRITEI REUMATOIDE	34
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	35
ASPECTE CLINICE ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ	37
EVOLUȚIA ȘI COMPLICAȚIILE POLIARTRITEI REUMATOIDE	40
MANIFESTĂRILE EXTRA-ARTICULARE ALE POLIARTRITEI	42
REUMATOIDE	
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	45
ASPECTE PARACLINICE ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ	48
ANALIZE DE LABORATOR	48
INVESTIGAȚII IMAGISTICE	50
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	54
DIAGNOSTICUL POZITIV AL POLIARTRITEI REUMATOIDE	57
DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL POLIARTRITEI REUMATOIDE	59
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	61
TRATAMENTUL POLIARTRITEI REUMATOIDE	62
PROGNOSTICUL POLIARTRITEI REUMATOIDE	65
EVOLUȚIA POLIARTRITEI REUMATOIDE	66
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	68
OBIECTIVELE LUCRĂRII	71
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	72
MATERIAL ȘI METODĂ	73
SELECȚIA PACIENȚILOR ȘI PROCEDURA DE STUDIU	73
REMISIA CLINICĂ ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ	79
IDENTIFICAREA MANIFESTĂRILOR EXTRA-ARTICULARE	83
EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII ȘI A STATUSULUI FUNCȚIONAL	87
PRELUCRAREA STATISTICĂ A DATELOR	89
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	94
REZULTATE ȘI DISCUȚII	98
ASPECTE PARTICULARE ALE OASELOR SESAMOIDE ÎN	98
POLIARTRITA REUMATOIDĂ	
DISCUȚII	103
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	105
ASPECTE PARTICULARE CLINICE ȘI IMAGISTICE ALE	106

ARTICULAȚIILOR MÂINILOR LA PACIENȚII CU POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ	
<i>CARACTERISTICI DEMOGRAFICE – REPARTIȚIA ÎN FUNCȚIE DE SEX</i>	106
<i>CARACTERISTICI DEMOGRAFICE – REPARTIȚIA ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ</i>	108
<i>CARACTERISTICI SOCIALE – REPARTIȚIA ÎN FUNCȚIE DE MEDIUL DE PROVENIENȚĂ</i>	109
<i>CARACTERISTICI SOCIALE – REPARTIȚIA ÎN FUNCȚIE DE INTEGRAREA SOCIALĂ</i>	111
<i>CARACTERISTICI SOCIALE – REPARTIȚIA ÎN FUNCȚIE DE ETNIE</i>	112
<i>CARACTERISTICI SOCIALE – REPARTIȚIA ÎN FUNCȚIE STATUTUL DE FUMĂTOR</i>	114
<i>CARACTERISTICI SOCIALE – REPARTIȚIA ÎN FUNCȚIE DE NIVELUL EDUCAȚIONAL</i>	116
<i>PARTICULARITĂȚI LEGATE DE DEBUT – ASOCIEREA SINDROMULUI REUMATOID LA DEBUT</i>	118
<i>PARTICULARITĂȚI LEGATE DE DEBUT – ASOCIEREA MANIFESTĂRIILOR SISTEMICE LA DEBUT</i>	119
<i>ASOCIEREA COMORBIDITĂȚILOR CARDIO-VASCULARE LA PACIENȚII CU POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ</i>	121
<i>ISTORICUL FAMILIAL DE BOLI REUMATICE INFLAMATORII</i>	123
<i>REPARTIȚIA ÎN FUNCȚIE DE VECHIMEA BOLII</i>	125
<i>EVALUAREA CLINICĂ A PACIENȚILOR</i>	126
<i>PARTICULARITĂȚI CLINICE LA MOMENTUL EVALUĂRII, ÎN FUNCȚIE SEROPOZITIVITATE</i>	127
<i>COMPLICAȚIILE BOLII DE BAZĂ – ASOCIEREA DEFORMĂRIILOR ARTICULARE</i>	129
<i>COMPLICAȚIILE BOLII DE BAZĂ – ASOCIEREA ANCHILOZELOR ARTICULARE EVIDENTE CLINIC</i>	130
<i>EVALUAREA IMAGISTICĂ A PACIENȚILOR</i>	132
<i>STADIALIZAREA RADIOLOGICĂ STEINBROCKER</i>	140
<i>CLASIFICAREA FUNCȚIONALĂ STEINBROCKER</i>	141
<i>COMPLICAȚIILE BOLII DE BAZĂ – SINDROMUL DE CANAL CARPIAN</i>	143
<i>ARTICULARITĂȚI ECOGRAFICE</i>	147
<i>MODIFICĂRI RMN ALE PACIENȚILOR CU PR</i>	150
<i>PARTICULARITĂȚI TERAPEUTICE</i>	151
<i>GRADUL DE ACTIVITATEA AL POLIARTRITEI REUMATOIDE</i>	153
<i>BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ</i>	155
CONCLUZII	157
<i>BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ</i>	160
<i>ANEXE</i>	161
BIBLIOGRAFIE GENERALĂ	166

INTRODUCERE

Poliartrita reumatoidă, întâlnită în literatura de specialitate și sub numele de poliartrită cronică evolutivă, este o afecțiune inflamatorie cronică, care afectează în mod tipic articulațiile mici și medii cu o distribuție simetrică. Deși principalele manifestări sunt la nivel musculoscheletal, poliartrita reumatoidă poate afecta orice organ sau sistem al organismului uman, și de aceea termenul de “*boală reumatică*” ar fi probabil mai potrivit pentru această afecțiune.

Hippocrate descrie pentru prima dată o afecțiune asemănătoare poliartritei reumatoide ca “*artrita care în general apare în jurul vârstei de 35 de ani*”, iar Galenus a utilizat pentru prima dată termenul de “*rheumatismus*” în secolul al 2 lea după Hristos.

Prima descriere detaliată a poliartritei reumatoide a fost efectuată în teza de doctorat a lui Augustin Jacob Landré Beauvais, susținută în cadrul Universității din Paris în anul 1800. Acesta a concluzionat că nu a găsit evidențe convingătoare ale existenței poliartritei reumatoide în Europa cu mult înainte de anul 1800. Landré Beauvais a folosit termenul de “*primary aethenic gout*” pentru a descrie poliartrita inflamatorie. Charcot a denumit aceeași afecțiune “*rheumatisme articulaire chronique*” în teza sa de doctorat din 1853. În 1848 Sir Alfred Garrod a descoperit cristalele de acid uric și a fost capabil să distingă guta de ceea ce el a propus în 1859 să se numească “*rheumatoid arthritis*”.

Ministerul Sănătății Britanic a adoptat termenul de “*rheumatoid arthritis*” în 1922. Termenul a fost preluat și de Asociația Americană de Reumatologie (ARA) în 1941 și de către Liga Internațională împotriva Reumatismului (ILAR) în 1957. În 1954, când John Lawrence a devenit primul director al Arthritis Research Campaign Epidemiology Unit, terminologia de “*poliartrită reumatoidă*” a fost bine stabilită.

Poliartrita reumatoidă este cea mai comună afecțiune inflamatorie articulară, afectând 0,5-1% din populația lumii. Deși prevalența este constantă la nivel mondial, ea poate varia în funcție de locația geografică și de rasă.

Diagnosticul de poliartrită reumatoidă se stabilește pe baza anamnezei și examenului clinic, a testelor de laborator și după ce s-au exclus alte suspiciuni diagnostice.

Majoritatea pacienților prezintă o evoluție cronică fluctuantă a bolii, care netratată conduce la distrucție articulară progresivă, ireversibilă, cu deformări articulare permanente, însoțite de deficit funcțional și reducerea speranței de viață.

Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienți își încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii doi ani de evoluție. Apariția unor leziuni viscerale este responsabilă de scurtarea duratei medii de viață cu 5 până la 10 ani. Poliartrita reumatoidă reprezintă astfel nu numai o importantă problemă medicală, ci și o problemă socială, de sănătate publică.

Am considerat oportună efectuarea unui studiu comparativ, descriptiv-retrospectiv, asupra diferitelor aspecte ale poliartritei reumatoide, având în vedere importanța clinică și socială a acestei afecțiuni.

PARTEA PERSONALĂ

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru o bună desfășurare a cercetării s-au folosit o serie de metode care au asigurat fundamentarea științifică a temei și care au folosit la prelevarea, înregistrarea și prelucrarea datelor, precum și la interpretarea rezultatelor obținute.

SELECȚIA PACIENȚILOR ȘI PROCEDURA DE STUDIU

Acest studiu clinic este un studiu comparativ, descriptiv-retrospectiv, care s-a desfășurat în Compartimentul de Reumatologie al Clinicii Medicale 3 din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța în perioada 2007-2009.

Ca material de lucru au fost folosite foile de observație și documentația personală a pacienților, selectând astfel 66 de pacienți cu poliartrită reumatoidă seropozitivă și seronegativă.

Pacienții selectați au fost reevaluați din punct de vedere al valabilității diagnosticului conform criteriilor ACR 1987, confirmându-se în acest mod diagnosticul stabilit anterior de poliartrită reumatoidă. Astfel, au fost incluși în studiu pacienți din județul Constanța, cu diagnostic cert de poliartrită reumatoidă constituită (diagnostic stabilit în urmă cu cel puțin 2 ani), incluzând ambele forme de boală: seropozitivă și seronegativă. Au fost excluși pacienții diagnosticați cu hepatită cronică cu virus B sau C (inclusiv cei cu viremie nedetectabilă), pacienții cu fibromialgie, sindroame paraneoplazice, psoriazis, precum și pacienții cu alte boli cronice care afectează articulațiile (LES, gută/pseudogută, sclerodermie, spondilartropatii, sarcoidoză, artrită reactivă sau boala Lyme).

Cei 66 de pacienți eligibili, după ce au semnat acordul informat (anexa 1), au fost împărțiți în două loturi: un lot cu PR seropozitivă și un lot cu PR seronegativă.

În cadrul vizitei de includere în studiu s-a urmărit îndeplinirea criteriilor de includere și absența celor de excludere, s-au obținut datele demografice ale pacienților, s-a efectuat anamneza și examenul clinic al acestora, s-au completat chestionare de evaluare a activității bolii și s-au recoltat probe de sânge pentru efectuarea analizelor de laborator.

Tabel 7. Elemente de interes pentru pacienții aflați în studiu.

DATE PERSONALE PACIENȚI	VARIABLE URMĂRITE
Date demografice și psihosociale	Vârstă, sex, mediul de rezidență, etnie, integrare socială, nivel de școlarizare
Antecedente heredocolaterale	Istoric familial de boli autoimune, de boli reumatice degenerative sau neoplazii
Antecedente personale patologice	Date despre boala de bază
	Manifestări extra-articulare
	Comorbidități cardiovasculare
Tratamente anterioare și actuale	Corticosteroizi
	Tratamente de fond
Date anamnestice ale debutului	Redoare matinală
	Scorul durerii - VAS
	Numărul de articulații dureroase
	Numărul de articulații tumefiate
	Prezența sindromului reumatoid
Date din documentația pacientului	Date biologice de la debut: VSH, PCR, Hb
	Teste imunologice efectuate: FR, Ac anti-CCP ANA
	Date imagistice efectuate: radiografii, ecografii, RMN de mâini
Examen clinic-aprecierea semnelor de afectare articulară activă	Numărul de articulații dureroase și tumefiate
	Redoarea matinală
	Scorul durerii - VAS
	DAS 28
	CDAI
	SDAI
Analize de laborator	Hemograma completă
	VSH, CRP
	Factor reumatoid
	Ac anti-CCP
	ANA
Evaluarea statusului mecanic articular	Mobilitatea articulară Prezența deformărilor/anchilozelor articulare la nivelul mâinilor
Evaluarea stadiului bolii	Stadializare radiologică-Steinbrocker O.
Identificarea manifestărilor extra-articulare	Examen clinic general
	Examen cardiologic
	Examen oftalmologic
	Radiografie pulmonară
Evaluarea distrucției articulare	Radiografie mâini
	Ecografie musculoscheletală mâini
	RMN mâini
Evaluarea statusului funcțional și a calității vieții	Indicele funcțional Lee; Clasificarea funcțională Steinbrocker; HAQ.
Evaluarea imagistică a oaselor sesamoide ale mâinii	Radiografie mâini Reconstrucții 2D și 3D executate pe computer tomograf

PRELUCRAREA STATISTICĂ A DATELOR:

- *Testul χ^2 de comparare (asociere).*

A. Mărimi ale corelației la nivel nominal

1. Coeficientul ϕ : $\phi = \sqrt{\frac{\chi^2}{n}}$

2. Coeficientul C: $C = \sqrt{\frac{\chi^2}{n + \chi^2}}$

3. Coeficientul V: $V = \sqrt{\frac{\chi^2}{n(q-1)}}$

4. Coeficientul λ :

B. Mărimi ale corelației la nivel ordinal

1. Coeficientul γ al lui Goodman și Kruskal

2. Coeficientul d al lui Somer

3. Coeficientul τ_b al lui Kendall

REZULTATE ȘI DISCUȚII

ASPECTE PARTICULARE ALE OASELOR SESAMOIDE ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ



Fig. 9- Mâna dreaptă: 3 oase sesamoide (lateral, cel mai mic, anterior și medial), la nivelul capului metacarpului I; sesamoid lateral la nivelul indexului.

La nivelul articulației metacarpofalangiene a policelui am găsit 26 de cazuri (47,27% din oasele sesamoide ale policelui), numai în 9 cazuri (16,36% din oasele sesamoide ale policelui) corespunzând strict interliniului articular. În 29 de cazuri (57,73% din cazuri), oasele sesamoide erau situate la nivelul capului metacarpianului I, deci deasupra interliniului articular. Câte un singur sesamoid la nivelul policelui am întâlnit în 21 de cazuri (38,18% din oasele sesamoide ale policelui), cel mai frecvent fiind situat medial, în 9 cazuri (16,36% din cazuri), urmând situația pe fața anterioară, 7 cazuri (12,73%), iar în 5 cazuri, (9,09%) sesamoidul era situat pe fața laterală.



Fig. 8 - Un sesamoid ovalar (sămânță de susan) la nivelul mâinii drepte dispus medial la nivelul articulației metacarpofalangiene a policelui; două sesamoide ovalare dispuse medial la nivelul articulației interfalangiene a policelui mâinii stângi.

Două sesamoide am întâlnit în 60% din oasele sesamoide ale policelui, cel mai frecvent acestea fiind dispuse medial și anterior, aspect întâlnit în 30,91% din oasele sesamoide ale policelui, în 18,18% din oasele sesamoide ale policelui, ambele fiind situate medial, ca urmare a deplasării lor patologice. În 10,91% din oasele sesamoide ale policelui, unul era situat medial, iar celălalt lateral, deci, varianta citată de Rouvière eu am întâlnit-o în procentajul cel mai scăzut.



Fig. 9- Mâna dreaptă: 3 oase sesamoide (lateral, cel mai mic, anterior și medial), la nivelul capului metacarpului I; sesamoid lateral la nivelul indexului.

Într-un singur caz, am întâlnit 3 sesamoide, aspect necitat de către nici un autor din cei pe care am avut posibilitatea să-i consult. Rouvière citează prezența de sesamoide și la nivelul celorlalte articulații metacarpofalangiene, mai frecvent la nivelul indexului și auricularului. Eu nu am întâlnit decât 2 cazuri (3,33% din cazuri) în

care era prezent un sesamoid pe fața laterală a indexului, neîntâlnind nici un caz la nivelul celorlalte degete. Rouvière citează posibilitatea prezenței rare a sesamoidelor la nivelul articulației interfalangiene a policelui, aspect pe care eu l-am întâlnit în 3 cazuri (5% din cazuri), sesamoidele fiind situate la mijlocul articulației interfalangiene.



Fig. 12 - Mâna dreaptă: 2 sesamoide, medial mai mic și rotund și lateral ovalar și mai voluminos, situate la nivelul interliniului articulației metacarpofalangiene a policelui; sesamoid ovalar transversal, situat la mijlocul interliniului articulației interfalangiene a policelui. Mâna stângă: 2 sesamoide la nivelul interliniului articular al articulației metacarpofalangiene a policelui: cel lateral, ovalar și mai voluminos, cel medial fiind rotund; sesamoid ovalar transversal, situat la mijlocul interliniului articulației interfalangiene a policelui.

Pentru Rouvière și Picioruș, sesamoidele au o formă de sămânță de susan, Rouvière dând pentru sesamoidul medial o formă rotunjită, iar pentru cel lateral o formă ovalară. Eu am găsit mai frecvent forma ovalară, în 50% din cazuri, în 45% din cazuri, iar în 5% din cazuri întâlnind forma semilunară, necitată în literatură. Nu am întâlnit prezența oaselor sesamoide în 9 cazuri.

ASPECTE PARTICULARE CLINICE ȘI IMAGISTICE ALE ARTICULAȚIILOR MÂINILOR LA PACIENȚII CU POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ

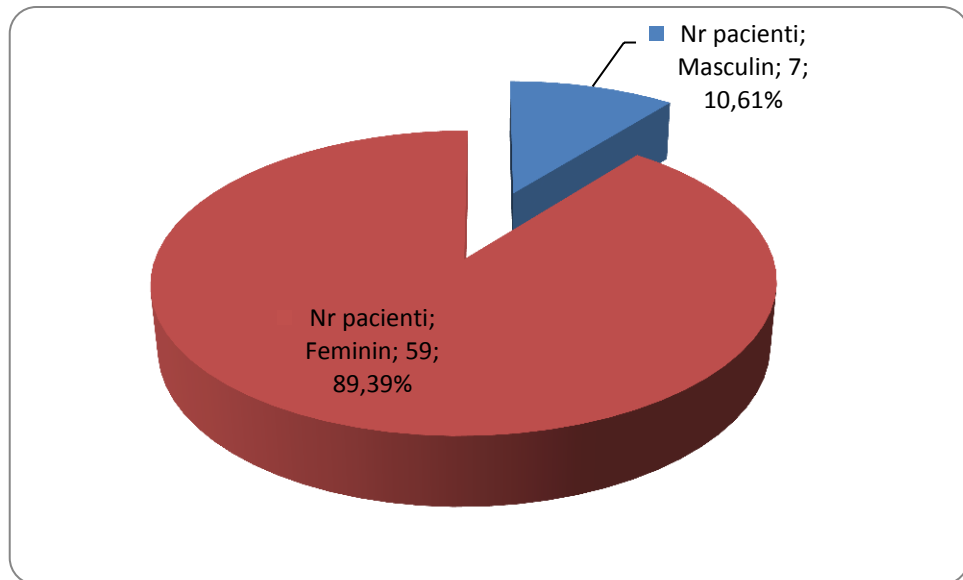
Am analizat datele a 66 de pacienți cu poliartrită reumatoidă, împărțiți în două loturi: seronegativi (lotul A) și seropozitivi (lotul B).

Caracteristici demografice – repartiția în funcție de sex:

Analizând datele demografice ale pacienților incluși în studiu, se remarcă predominanța sexului feminin într-un procent de 89.39%, sexul masculin fiind reprezentat în procent de doar 10.61%.

Tabel 15. Repartiția pacienților cu PR în funcție de sex.

Sex	Nr pacienți	Procent
Masculin	7	10.61
Feminin	59	89.39



Grafic1. Repartiția pacienților cu PR în funcție de sex.

Tabel 16. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de sex.

Sex	Lot A	Procent	Lot B	Procent
Masculin	4	19.05	3	6.67
Feminin	17	80.95	42	93.33

Se observă o frecvență mai mare a sexului feminin în ambele forme de boală (seropozitivă și seronegativă), iar în ceea ce privește sexul masculin repartiția este aproximativ egală între cele două loturi.

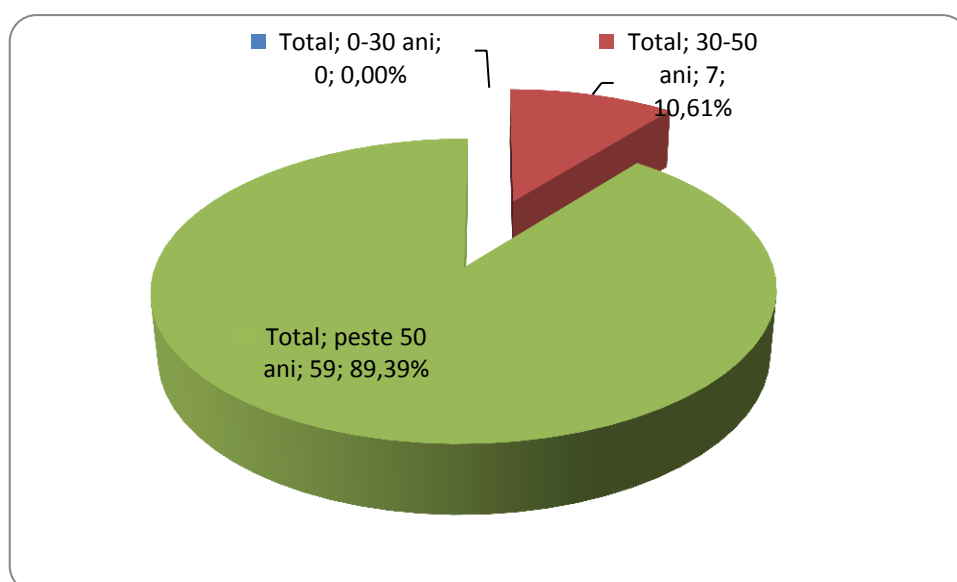
Caracteristici demografice – repartiția în funcție de vârstă:

În funcție de repartiția pe categorii de vârstă s-a constatat că cei mai mulți pacienți cu poliartrită reumatoidă au peste 50 de ani în ambele loturi, în timp ce în grupa de vârstă 30-50 de ani, există o diferență semnificativă statistic între lotul A și

lotul B de 19.05% și respectiv 6.67%. Nu au fost eligibili pentru studiu pacienți mai tineri de 30 de ani.

Tabel 17. Repartiția pacienților cu PR în funcție de vârstă.

Vârsta	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
0-30 ani	0	0.00	0	0.00	0
30-50 ani	4	19.05	3	6.67	7
peste 50 ani	17	80.95	42	93.33	59
Total	21	100	45	100	66

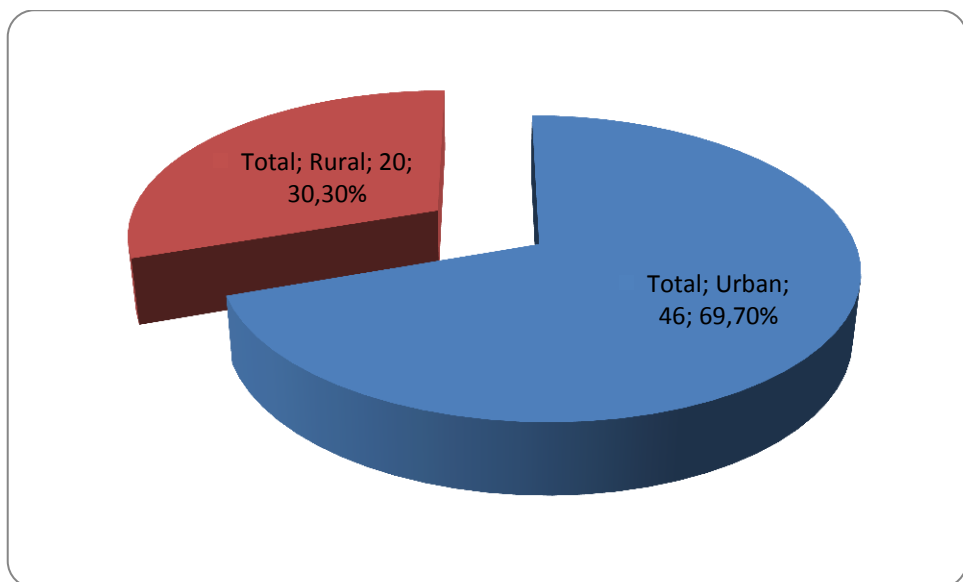


Grafic 3. Repartiția pacienților cu PR în funcție de vârstă.

Remarcăm faptul că 89.39% din pacienți au între 51 și 85 de ani.

Caracteristici sociale – repartiția în funcție de mediul de proveniență:

Majoritatea pacienților incluși în studiu provin din mediul urban, aceștia fiind reprezentați de un procent de 69.70%, versus 30.30% pacienți care locuiesc în mediul rural. O explicație posibilă pentru frecvența mai mare a pacienților din mediul urban este faptul că această categorie de pacienți are un avantaj net în ceea ce privește accesul la informații, are mai multe posibilități de investigare și stabilire precoce a diagnosticului și a schemei terapeutice.



Grafic 5. Repartiția pacienților cu PR în funcție de mediul de proveniență.

Tabel 18. Repartiția pacienților cu PR în funcție de mediul de proveniență.

Mediul de proveniență	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
Urban	16	76.19	30	66.67	46
Rural	5	23.81	15	33.33	20
Total	21	100	45	100	66

Caracteristici sociale – repartiția în funcție de integrarea socială:

S-au analizat loturile din punct de vedere al integrării sociale și se remarcă rezultate semnificative statistic la grupul de pacienți cu poliartrită seropozitivă (lotul B); astfel, rata pacienților cu handicap, precum și a pacienților pensionați medical este considerabil mai mare în rândul pacienților seropozitivi, rata șomajului fiind aproximativ egală. De asemenea, se poate remarca frecvența mai mare a pacienților salariați în lotul pacienților seronegativi.

Tabel 19. Repartiția pacienților cu PR în funcție de integrarea socială.

Mediul de proveniență	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
Handicap	4	19.05	6	21.02	10
Somer	1	4.76	1	2.22	2
Pensionat varsta	7	33.33	18	33.55	12

Pensionat medical	4	19.05	12	37.44	14
Salariat	5	23.81	8	17.77	26
Total	21	100	45	100	64

Caracteristici sociale – repartitia în funcție de etnie:

S-a constatat predominanța etniei române atât în formele seropozitive cât și în cele seronegative. În forma seropozitivă de boală (lotul B) s-a evidențiat o frecvență egală (15.56%) a poliartritei atât în cazul pacienților aromâni cât și în cazul celor musulmani.

Tabel 20. Repartitia pacienților cu PR în funcție de etnie.

Vârsta	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
Român	16	76.19	31	68.89	47
Aromân	3	14.29	7	15.56	10
Musulman	2	9.52	7	15.56	9
Total	21	100	45	100	66

Dintre pacienții cu poliartrită seronegativă (lotul A), 16 pacienți (76.19%) sunt români, 3 (14.29%) sunt aromâni și doar 2 pacienți (9.52%) sunt musulmani.

Caracteristici sociale – repartitia în funcție de statutul de fumător:

În acest studiu clinic, în care au fost incluși 66 de pacienți cu poliartrită reumatoidă, se remarcă faptul că mai mult de jumătate dintre pacienți sunt nefumători (la momentul evaluării, precum și în antecedente).

Tabel 22. Repartitia pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de statutul de fumător.

Sex	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
Fumător	10	47.62	22	48.89	32
Nefumător	11	52.38	23	51.11	34
Total	21	100	45	100	66

Mai puțin de jumătate din pacienții fiecărui lot sunt fumători (48.89% din pacienții cu PR seropozitivă și respectiv 47.62% din pacienții cu PR seronegativă), frecvența fiind ușor mai mare în rândul pacienților nefumători.

Caracteristici sociale – repartiția în funcție de nivelul educațional:

În ceea ce privește nivelul educațional, se observă faptul că cei mai mulți pacienți au un nivel mediu de studii (75.76%), studiile superioare făcând parte din educația a doar 9.09% din numărul total de pacienți incluși în studiu. Un număr de 10 pacienți (15.15%) au făcut doar școala primară.

Tabel 23. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de nivelul educațional.

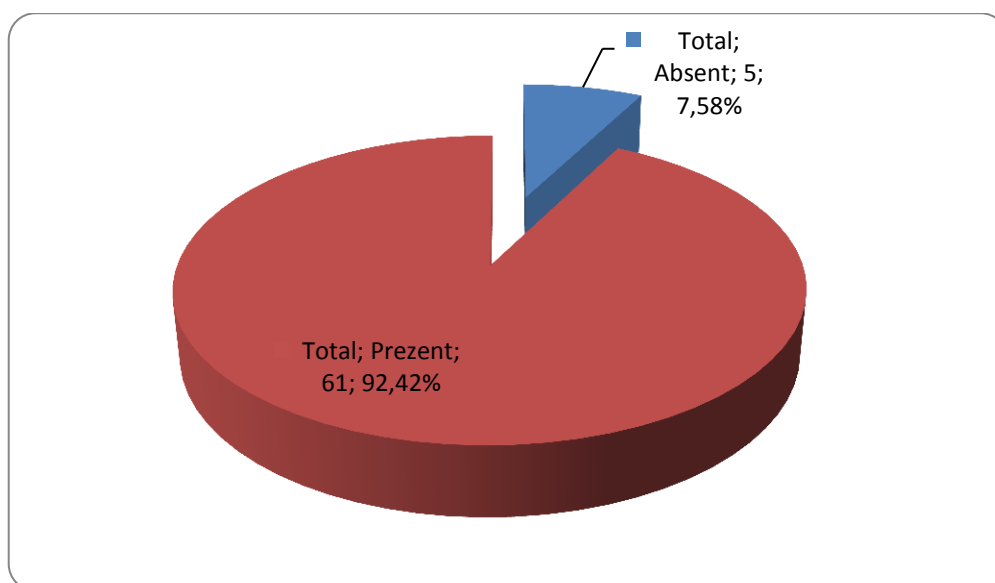
Vârsta	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
Studii superioare	1	4.76	5	11.11	6
Studii medii	14	66.67	36	80.00	50
Școala primară	6	28.57	4	8.89	10
Total	21	100	45	100	66

Există diferențe între cele două loturi: pacienții cu poliartrită seronegativă (lot A) au un nivel educațional (studii medii și studii superioare) inferior celor cu forma seropozitivă (lot B) de boală (66.67% versus 80% și respectiv 4.76% versus 11.11%).

Studiind literatura de specialitate, am remarcat în studiul lui Herman L. și al colaboratorilor (1998) că pacienții diagnosticați cu PR au o complianță bună la tratamentul cu DMARD, indiferent de nivelul de educație; în ceea ce privește terapiile preventive sau cele nonfarmacologice, complianța este mai mare în cazul pacienților cu studii superioare.

Particularități legate de debut – asocierea sindromului reumatoid la debut:

Sindromul reumatoid definește din punct de vedere clinic afectarea poliarticulară, simetrică, cu debut recent, care se poate asocia cu prezența factorului reumatoid. Primele articulații implicate în procesul inflamator sunt articulațiile MCF, IFP precum și articulația radiocarpiană.



Grafic 15. Repartiția pacienților cu PR în funcție de asocierea sindromului reumatoid la debut.

Potrivit datelor medicale anamnestice, am constatat că un procent semnificativ din pacienții incluși în studiu au prezentat sindrom reumatoid la debutul bolii (92.42% versus 7.58%)

Tabel 24. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de asocierea sindromului reumatoid la debut.

Sindrom reumatoid la debut	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
Absent	4	19.05	1	2.22	5
Prezent	17	80.95	44	97.78	61
Total	21	100	45	100	66

S-au remarcat diferențe semnificative între cele două loturi în ceea ce privește asocierea sindromului reumatoid la debut; astfel, 97.78% din pacienții cu PR, forma seropozitivă prezintă acest tip de debut, comparativ cu 80.95% pacienți seronegativi. Frecvența afectării simultane la debut a articulațiilor MCF și IFP este de 88.89% (n=40) din formele seropozitive de boală care au asociat sindrom reumatoid și doar 38.09% (n=8) din pacienții seronegativi cu această formă de debut al PR.

Particularități legate de debut – asocierea manifestărilor sistemice la debut:

Prin "manifestări sistemice" ne referim la astenie generalizată, stare de rău general, anorexie, fatigabilitate, subfebrilitate, scădere ponderală.

Doar 25.76% din cei 66 de pacienți cu poliartrită reumatoidă s-au prezentat cu manifestări sistemice la debut; informațiile legate de prezența sau absența acestor manifestări s-au obținut anamnestice sau consultând documentele medicale ale pacienților.

Tabel 25. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de asocierea manifestărilor sistemice la debut.

Debut cu manifestări sistemice	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
Absente	18	85.71	31	68.89	49
Prezente	3	14.29	14	31.11	17
Total	21	100	45	100	66

Analizând loturile, se remarcă diferențe semnificative statistic din punct de vedere al apariției manifestărilor sistemice la debutul poliartritei reumatoide, acestea fiind prezente la 14.29% din formele seronegative de boală (lotul A) și respectiv la 31.11% din formele seropozitive de boală (lotul B). Astfel, pe baza acestor frecvențe obținute în studiul de față, pot trage concluzia că în raport cu forma seronegativă de boală, poliartrita seropozitivă are un debut mai agresiv, care se poate asocia cu simptome constituționale.

Asocierea comorbidităților cardio-vasculare la pacienții cu poliartrită reumatoidă:

Este cunoscut faptul că poliartrita reumatoidă se asociază cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare, ca de exemplu infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral.

În acest studiu am considerat comorbidități cardiovasculare următoarele afecțiuni: hipertensiunea arterială, cardiopatia ischemică, antecedentele de infarct miocardic, dislipidemia. S-a constatat asocierea acestora cu poliartrita reumatoidă la 42.42% din pacienții incluși în studiu, procentul fiind majoritar (57.58%) pentru cei fără patologii cardiovasculare în antecedente.

Tabel 26. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de asocierea comorbidităților cardio-vasculare.

Comorbiditati cardiovasculare	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
Absente	11	52.38	27	60.00	38
Prezente	10	47.62	18	40.00	28
Total	21	100	45	100	66

S-au constatat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri de pacienți, prezența lor fiind estimată la 40% la formele seropozitive (lotul B) și respectiv 47.62% (lotul A) la formele seronegative de boală.

Istoricul familial de boli reumatice inflamatorii:

Am constatat că doar 3 (4.55%) pacienți cunoscuți cu poliartrită reumatoidă aveau antecedente heredocolaterale de boli reumatice inflamatorii, dintre care 2 pacienți (unul din lotul A și unul din lotul B) aveau antecedente de PR și un singur pacient din lotul B avea antecedente de spondilită anchilozantă.

Tabel 27. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de istoricul familial de boli reumatice inflamatorii.

Antecedente HC boli reumatice inflamatorii	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
Absente	20	95.24	43	95.56	63
Prezente	1	4.76	2	4.44	3
Total	21	100	45	100	66

Predispoziția genetică, evaluată prin agregarea familială a bolilor reumatice inflamatorii, s-a dovedit a fi aproximativ egală între cele două loturi (4.44% în lotul de seropozitivi și 4.76% în lotul de seronegativi).

Spre deosebire de rezultatele obținute în cadrul acestui studiu, datele din literatura de specialitate au evidențiat faptul că poliartrita reumatoidă constituită (definită) apare mult mai frecvent la rudele pacienților cu forma seropozitivă de boală, spre deosebire de poliartrita seronegativă care nu pare a avea caracter familial. Date echivalente au fost obținute în studiile pe gemeni, care au avut afectare articulară similară doar în formele seropozitive de boală.

Repartiția în funcție de vechimea bolii:

În acest studiu au fost incluși pacienți cu o durată a bolii de cel puțin 2 ani (PR constituită), știut fiind faptul că la majoritatea pacienților modificările imagistice de tip osteoeroziv, precum și deformările articulare evidente clinic apar după cel puțin 2 ani de boală activă. De asemenea se știe că peste 50% dintre pacienți își încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală.

De aceea am considerat oportună analiza loturilor în funcție de vechimea bolii, și am luat în calcul o durată a bolii mai mare de 5 ani.

Tabel 28. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de vechimea bolii.

Dg $\geq$ 5 ani	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
Absente	6	28.57	5	11.11	11
Prezente	15	71.43	40	88.89	55
Total	21	100	45	100	66

S-a constatat că cei mai mulți pacienți cu PR care au fost eligibili pentru acest studiu, au o durată a bolii de cel puțin 5 ani, cu o frecvență mai mică în grupul pacienților seronegativi (71.43% versus 88.89%).

Se remarcă faptul că 6 pacienți (28.57%) din lotul A și respectiv 5 pacienți (11.11%) din lotul B au o vechime a bolii (PR) între 2 și 5 ani.

Evaluarea clinică a pacienților

Rezultatele evaluării clinice a celor 66 de pacienți cu PR constituită, au fost analizate comparativ între cele două loturi (PR seropozitivă și PR seronegativă). Nu se constată diferențe semnificative statistic în ceea ce privește examenul clinic la momentul evaluării; ne referim la numărul mediu de articulații dureroase și tumefiate, scorul DAS28 (VSH/PCR), evaluarea globală a pacientului (VAS), precum și la valoarea medie a CDAI și a indicelui funcțional Lee.

Tabel 29. Caracteristicile pacienților cu PR seronegativă comparativ cu PR seropozitivă.

Variabile	Lot A				Lot B			
	Media	Deviația standard	Val. minima	Val maxima	Media	Deviația standard	Val. minima	Val maxima
DAS28 (VSH)	4.37	1.50	1.89	6.91	4.32	1.62	2.02	7.40
DaS28 (PCR)	3.74	1.55	1.48	6.72	3.68	1.57	1.31	6.75
Nr articulații dureroase	7.62	8.21	0	26	7.89	8.90	0	28
Nr articulații tumefiate	1.90	3.79	0	14	1.60	2.96	0	14
VAS	47.14	25.50	10	90	42.89	25.19	10	90
CDAI	18.95	14.48	2	46	18.09	14.67	2	50
SDAI	27.03	18.21	5.2	70.5	33.74	35.81	3.6	197
HAQ	2.82	1.47	1.1	7.1	2.66	1.46	1.05	8.12
Lee	16.10	9.60	4	33	17.27	8.57	2	34
Factor reumatoid	7.73	1.55	5.6	12	132.58	299.96	6	1536
Ac anti-CCP	1.81	0.75	1	4	645.77	1615.77	1.7	6577

Tabel 30. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de afectarea articulară.

≥5 articulații tumefiate la mâini*	Lot A		Lot B		Total
	Lot A	Procent	Lot B	Procent	
Absente	16	76.19	30	66.67	46
Prezente	5	23.81	15	33.33	20
Total	21	100	45	100	66

* s-au luat în calcul articulațiile metacarpofalangiene și interfalangiene proximale care erau tumefiate la momentul evaluării

S-au remarcat diferențe în ceea ce privește numărul de articulații tumefiate la momentul evaluării; astfel, 33.33% din pacienții cu PR, forma seropozitivă au prezentat la momentul evaluării o formă de boală activă clinic, cu cel puțin 5 articulații tumefiate la nivelul mâinilor, comparativ cu 23.81% din pacienții seronegativi.

Am constatat o frecvență mai mare de pacienți cu poliartrită seronegativă care nu au articulații tumefiate la mâini sau au mai puțin de 5 sinovite la MCF și IFP (76.19% versus 66.67%).

Complicațiile bolii de bază – asocierea deformărilor articulare

Analizând comparativ frecvența deformărilor articulare la nivelul mâinilor între cele două loturi de pacienți incluși în studiu (PR seropozitivă și PR seronegativă), am constatat o superioritate a acestora (cu toate formele lor) în rândul pacienților cu poliartrită seropozitivă. Cel mai frecvent acestea apar în varianta combinată.

Nu s-au constatat diferențe semnificative în ceea ce privește proporția pacienților care aveau deformări “în gât de lebădă” sau “în butonieră”, deviație ulnară necorectabilă la mâna dominantă sau non-dominantă. Se pare că degetul mijlociu și indexul, de la mâna dominantă prezintă modificări radiologice mai severe. De asemenea deficitul funcțional a fost mai sever la mâna dominantă.



Fig 16. Măinile unei paciente în vârstă de 70 de ani, diagnosticată cu PR seropozitivă (FR, Ac anti-CCP), cu o durată a bolii de 20 de ani; se observă aspecte clinice de: degete “în gât de lebădă” degetele II, III, IV, V mâna stângă, “în butonieră” degete IV, V mâna dreaptă, “police în Z” mai accentuat pe dreapta, deviație radială a carpului și ulnară a degetelor bilateral, atrofia mușchilor interosoși, anchiloze metacarpofalangiene și radiocarpene

Complicațiile bolii de bază – asocierea anchilozelor articulare evidente clinic.

Anchilozele severe ale articulațiilor mâinilor, evidente clinic (stadiul IV conform stadializării funcționale Steinbrocker-capacitate funcțională pierdută), reprezintă complicații ce pot apărea în cursul evoluției poliartritei reumatoide.



Fig.17 Mâna dreaptă a unei paciente în vârstă de 73 de ani, diagnosticată cu PR seropozitivă de 14 ani; se observă anchilozele severe existente: anchiloză în flexie la nivelul IFD degete II, III și IFP deget IV; anchiloză completă la MCF și RC.

Tabel 31. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de asocierea anchilozelor articulare evidente clinic

Anchiloze articulare severe localizate la mâini (blocaj funcțional)	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
Absente	17	80.95	27	60.00	44
Prezente	4	19.05	18	40.00	22
Total	21	100	45	100	66

S-au remarcat diferențe semnificative statistic între cele două loturi în ceea ce privește evoluția către anchiloză, acestea având o frecvență semnificativ crescută în rândul pacienților cu PR seropozitivă. De exemplu, 40% din pacienții cu PR seropozitivă prezintă anchiloze severe, comparativ cu doar 19.05% din pacienții cu formă seronegativă de boală.

Evaluarea imagistică a pacienților

Pentru evaluarea imagistică a articulațiilor mici ale mâinilor, afectate în cadrul PR, s-au efectuat radiografiile de mâini sau le-am folosit pe cele din documentația medicală a pacienților (pentru toți cei 66 de pacienți); de asemenea, la 27 de pacienți (20 seropozitivi și 7 seronegativi) s-a efectuat ecografie musculoscheletală, iar la 12

pacienți (3 seropozitivi și 9 seronegativi) s-a urmărit confirmarea prin rezonanță magnetică a patologiei articulare și periarticulare.

Complicațiile bolii de bază – modificări radiologice:

Conform stadializării radiologice Steinbrocker, în stadiile I și II, radiografiile de mâini ale pacienților cu diagnostic clinic de poliartrită reumatoidă, pot fi fără modificări, sau poate apărea demineralizare periarticulară și/sau îngustarea spațiilor articulare.

Tabel 32. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de modificările radiologice.

Radiografie	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
fără modificări	2	9.52	0	0.00	2
demineralizare	4	19.05	8	17.78	12
îngustare	0	0.00	2	4.44	2
demineralizare și îngustare	15	71.43	34	75.56	49
Total	21	100.00	44	97.78	65

În cazul celor 66 de pacienți cu poliartrită reumatoidă incluși în acest studiu, s-a remarcat o frecvență de doar 3.08% (n=2) a pacienților care nu au modificări pe radiografia de mâini, ambii pacienți făcând parte din lotul A, adică sunt pacienți cu diagnostic cert de PR seronegativă. Cei mai mulți pacienți cu poliartrită (75.38%) asociază radiologic demineralizarea periarticulară cu îngustarea spațiilor articulare. Nu se remarcă diferențe semnificative statistic între cele două loturi, în ceea ce privește frecvența acestor modificări radiologice asociate (71.43% lotul A versus 75.56% lotul B).

Tabel 33. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de modificările radiologice.

Radiografie	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
geode	9	42.86	24	53.33	33
eroziuni	10	47.62	30	66.67	40
anchiloza si subluxatii	5	23.81	13	28.89	18

Am remarcat rezultate semnificative statistic la lotul B, care include pacienții cu poliartrită seropozitivă; astfel, rata apariției geodelor subcondrale și a eroziunilor osoase este semnificativ mai mare la lotul B (53.33% versus 42.86% și respectiv

66.67% versus 47.62%), iar în ceea ce privește existența anchilozei și a subluxațiilor ponderea este de asemenea mai mică în grupul pacienților seronegativi.

Am constatat că în studiul meu, modificările radiologice de la nivelul mâinilor au un grad de severitate mai mic la pacienții diagnosticați cu poliartrită reumatoidă constituită (definită).

O metaanaliză a studiilor efectuate până în prezent a scos în evidență două concluzii:

- prezența leziunilor radiologice de tip osteoeroziv și a distrucțiilor articulare la nivelul mâinilor este egală între cele două tipuri de PR (seropozitivă și seronegativă);
- un grad mai mare de fuziune articulară apare la pacienții seronegativi

Modificări radiologice mai severe la mâna dominantă au fost raportate de către Mattingly (într-un studiu ce a inclus 30 de pacienți cu PR), ulterior, au confirmat Owsianik și Mody.



Fig. 18 - Pacientă cu PR seropozitivă (FR pozitiv, Ac anti-CCP negativ) std III, cu o durată bolii 24 de ani; se observă: "police în Z", aspect clinic de "degete fusiforme" cu sinovită la MCF și IFP, noduli reumatoizi IFP II, III mâna stângă, "degete în butonieră" IV, V mâna dreaptă, anchiloză în flexie IFD III mâna dreaptă, IFD V mâna stângă

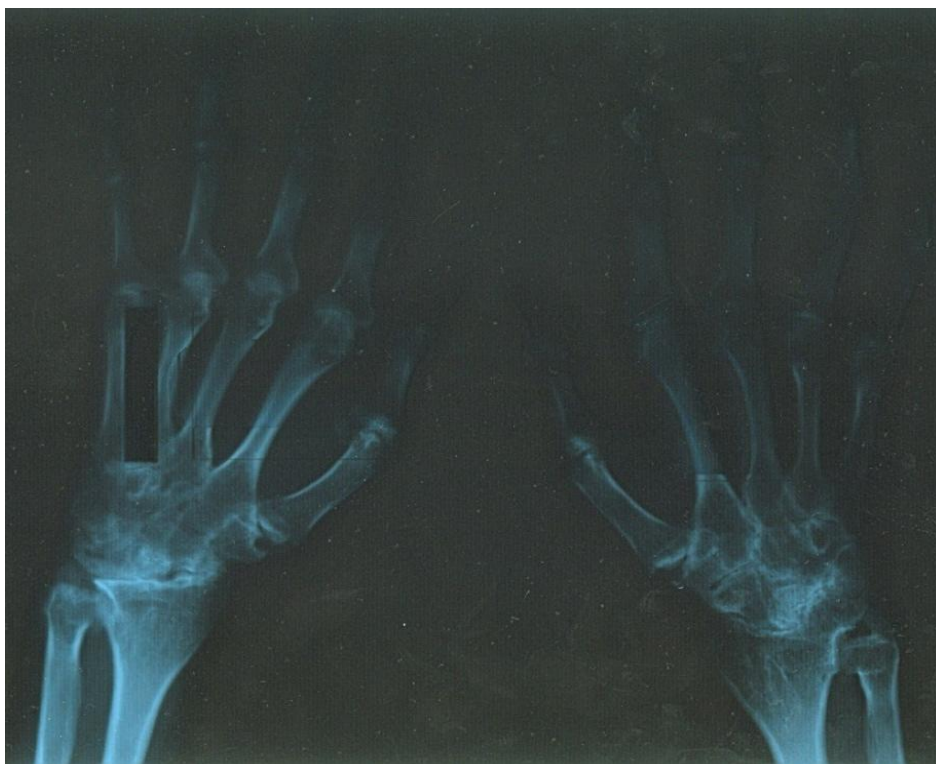


Fig. 19 - Radiografia corespunzătoare demonstrează: leziuni osteoerozive distructive la nivelul carpului, microgeode subcondrale la nivelul carpului, eroziuni marginale la nivelul MCF și IFP, îngustarea spațiilor articulare, demineralizare periarticular



Fig. 20 - Pacientă cu PR seropozitivă (FR negativ, Ac anti-CCP pozitiv) std IV, cu o durată a bolii de 10 ani; prezintă: sinovită IFP, semianchiloză în flexie IFP, ușoară deviație radială a carpului și ulnară a degetelor.

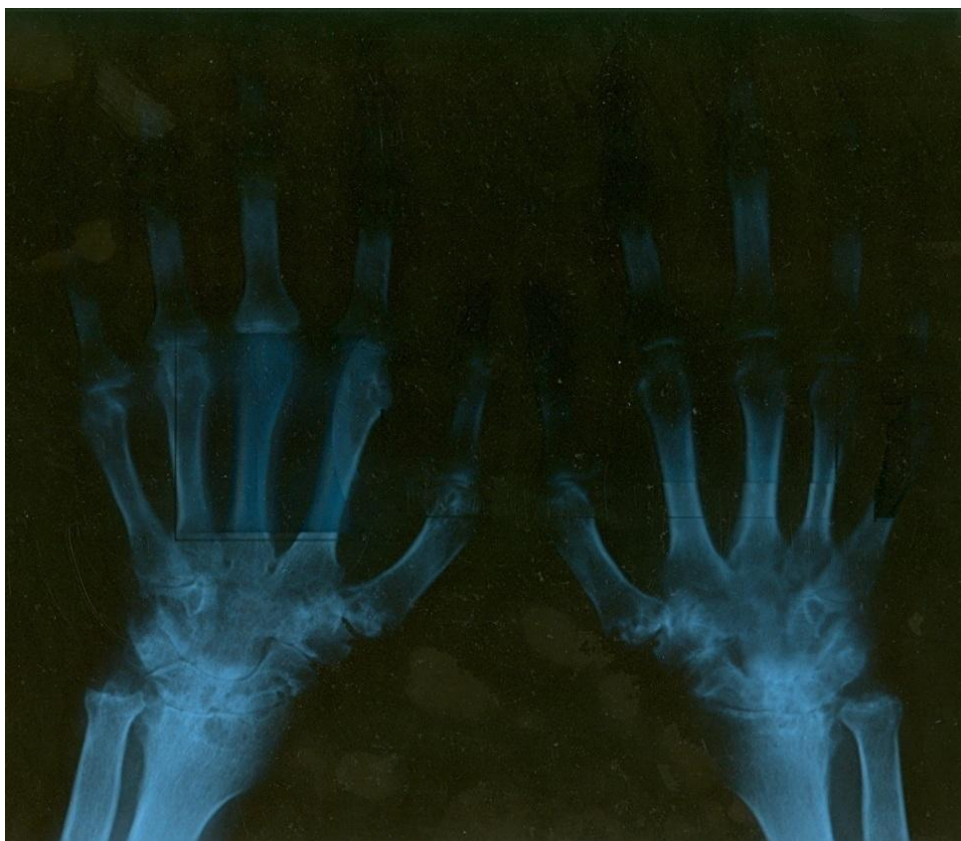


Fig. 21 - Radiografia corespunzătoare demonstrează: leziuni osteoerozive la nivelul carpului, geode subcondrale și eroziuni periarticulare la nivelul articulațiilor MCF și IFP, îngustarea spațiilor intercarpiene, MCF și IF.



Fig. 22 - Eroziuni osoase carpiene și metacarpiene; deplasarea sesamoidelor policelui la ambele mâini.



Fig. 23 -Eroziuni osoase carpiene și metacariene la nivelul ambelor mâini; deplasarea sesamoidelor policelui drept.



Fig. 24 -Pacientă cu PR seronegativă (FR, Ac anti-CCP) std IV, cu o durată bolii 39 de ani; se observă: demineralizare osoasă difuză, îngustare accentuată și sinostoze la nivelul spațiilor intercarpiene, cu formare de "bloc osos", semianchiloză în flexie la nivelul MCF, zone de osteoliză la nivelul carpului, MC, falanga medie deget III, multiple geode subcondrale și eroziuni periarticulare la nivelul oaselor carpiene, MC și falangelor.

Tabel.34 Factorii predictivi pentru apariția radiologică a eroziunilor

Variabile	Riscul (OR)
Sex masculin	1.1739
Ac anti-CCP pozitiv	1.8571
Agregare familială de boli reumatice inflamatorii	0.3077
Durata bolii	0.8541
Manifestări extra-articulare	2.1667
Debut cu	
sindrom reumatoid	1.0278
manifestări sistemice	1.2644

Cei mai mulți pacienți cu poliartrită se află în stadiul 2 sau 3 de boală (33.33% și respectiv 40.91%); doar doi pacienți sunt diagnosticați cu PR seronegativă stabilă, stadiul I.

Stadiul II de boală are o frecvență mai mare în lotul A (PR seronegativă) și anume 38.10% față de 31.11% lotul B.

Lotul B, care se încadrează ca poliartrită seropozitivă, prezintă distrucție radiologică mai avansată comparativ cu lotul A, dovadă fiind ponderea mai mare a stadiilor III și IV. Astfel, 44.44% din pacienții lotului B sunt în stadiul III, față de 33,33% din pacienții lotului A, în timp ce 24.44% și respectiv 19.05% se află în stadiul IV de boală.

Tabel 35.Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de stadiul radiologic.

Stadializare radiologică Steinbrocker	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
stadiul 1	2	9.52	0	0.00	2
stadiul 2	8	38.10	14	31.11	22
stadiul 3	7	33.33	20	44.44	27
stadiul 4	4	19.05	11	24.44	15
Total	21	100.00	45	100.00	66

În privința acestui risc, se pare că 24.24% din pacienții studiului au capacitate funcțională limitată și doar 10.61% au capacitate funcțională pierdută.

Tabel 36. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de clasificarea funcțională Steinbrocker.

Clasificare funcțională Steinbrocker	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
normal (clasa 1)	1	4.76	1	2.22	2
durere la mișcare (clasa 2)	14	66.67	27	60.00	41
capacitate funcțională limitată (clasa 3)	5	23.81	11	24.44	16
capacitate funcțională pierdută (clasa 4)	1	4.76	6	13.33	7
Total	21	100.00	45	100.00	66

Analizând loturile, am constatat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește gradul de funcționalitate, remarcându-se în lotul B (PR seropozitivă) frecvența mare a pacienților cu capacitate funcțională pierdută (clasa 4), precum și a celor cu capacitate funcțională limitată (clasa 3).

Lotul A (PR seronegativă) prezintă în schimb, o pondere mai mare a pacienților aflați în clasele funcționale 1 și 2 (4.76% versus 2.22% și respectiv 66.67% versus 60%)

Complicațiile bolii de bază – sindromul de canal carpian

Sindromul de canal carpian este cea mai comună neuropatie periferică, determinată fiind de compresia nervului median la locul de trecere prin canalul carpian.

Este produs de sinovita radiocarpiană și lipsa de elasticitate a ligamentului transvers al carpului, care presează nervul median.

Acest tip de afectare neurologică periferică, exprimată ca sindrom de canal carpian l-am întâlnit la 18.18% din pacienții studiului nostru.

Tabel 37. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de sindromul de canal carpian.

Sindrom de canal carpian	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
prezent	3	14.29	9	20.00	12
absent	18	85.71	36	80.00	54
Total	21	100	45	100	66

Conform studiului lui Hastings DE. (1975) se pare că sindromul de canal carpian este întâlnit la 1-5% din pacienții cu poliartrită reumatoidă.



Fig 25. Pacientă cu PR seropozitivă (FR pozitiv, Ac anti-CCP negativ) std III, cu o durată a bolii de 14 ani; se observă: sinovită persistentă RC, MCF, IFP. Prezintă sindrom de canal carpian.

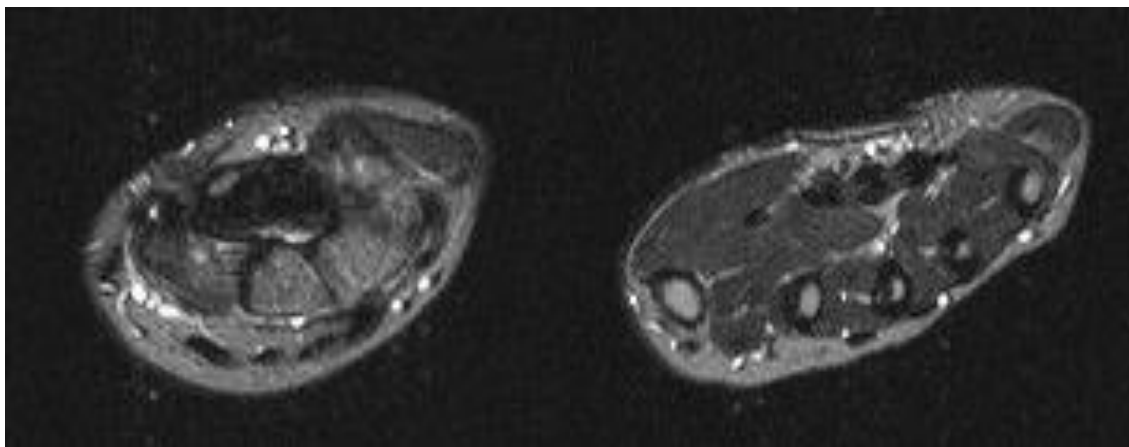


Fig. 26 -Imagini RMN. Sindrom de canal carpian în cazul pacientei prezentate mai sus. Imagine în ponderație T2 fat sat. Se remarcă infiltrat lichidian difuz în țesuturile moi superficiale și acumulări fluide în sinoviala articulațiilor metacarpocarpene.

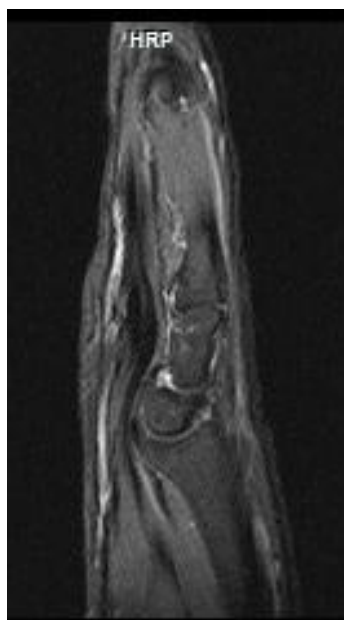


Fig. 27—Sindrom de canal carpian. Imagine în ponderație T2 fat sat. Se remarcă infiltratul cu semnal lichidian din tecile sinoviale ale tendoanelor ce traversează canalul carpian, fără alterarea semnalului tendinos; infiltrat cu semnal lichidian difuz în țesuturile moi, superficiale, la interfața cu fascia palmară și mici acumulări fluide în sinoviala articulațiilor intercarpiene

Particularități ecografice:

În privința aspectului ecografic, există diferențe între grupuri, remarcându-se o frecvență ușor crescută a tenosinovitei, sinovitei și eroziunilor osoase la nivelul mâinilor, în rândul pacienților cu PR seronegativă. Efuziunea articulară prezintă o frecvență ușor mai mare la pacienții seropozitivi (26.67% versus 23.81%).

Aceste rezultate contradictorii între aspectele radiologice și cele ecografice, rezultă probabil din selecția pacienților care au efectuat ecografiile de mâini, din rândul celor cu rezultate radiologice neconcludente.

Tabel 38. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de particularitățile ecografice.

Ecografie	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
tenosinovită	5	23.81	8	17.78	13
efuziune	5	23.81	12	26.67	17
eroziune	4	19.05	7	15.56	11
sinovită	1	4.76	2	4.44	3

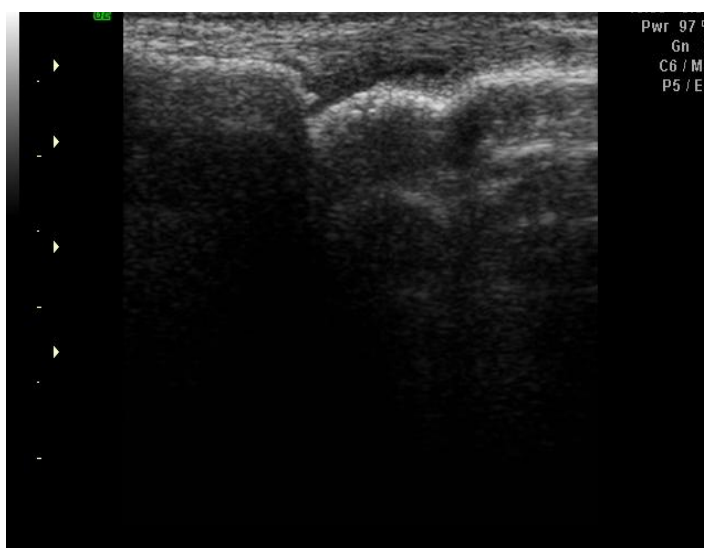


Fig. 30 -Ecografie musculo-scheletală; evidențiază efuziune articulară, fără semnal Doppler.

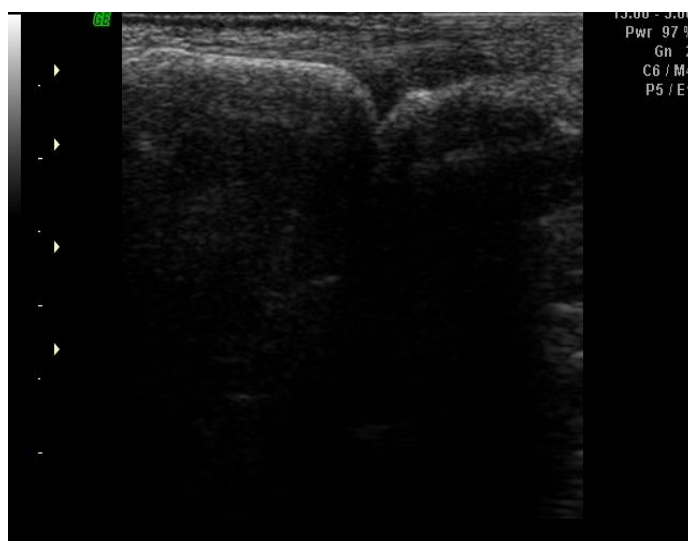


Fig. 31 -Ecografie musculo-scheletală; evidențiază efuziune articulară, fără semnal Doppler.

Modificări RMN ale pacienților cu PR

Examinarea prin rezonanță magnetică nucleară a aspectelor patologice de la nivelul mâinilor a 12 pacienți cu PR (9 pacienți cu forma seronegativă de boală), a evidențiat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri. Astfel, sinovita și eroziunile osoase au fost identificate doar la pacienții seronegativi, în procent de 9.52% și respectiv 19.05%, în timp ce tenosinovita apare la un singur pacient seropozitiv; rezultatele se explică probabil prin modul de selecție al pacienților care au efectuat RMN.

Tabel 39. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de particularitățile RMN.

RMN	Lot A (N=9)	Procent	Lot B (N=3)	Procent	Total
eroziuni	4	19.05	0	0.00	4
tenosinovite	0	0.00	1	2.22	1
sinovite	2	9.52	0	0.00	2
tenosinovite si sinovite	0	0.00	0	0.00	0
geode	5	23.81	0	0	5

Particularități terapeutice

Analiza pacienților cu poliartrită reumatoidă, împărțiți în două loturi, pacienți cu PR seronegativă (lotul A) și pacienți cu PR seropozitivă (lotul B) a dovedit câteva diferențe și asemănări în ceea ce privește evoluția sub tratament cu DMARD sau terapie biologică.

Tabel 40. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de particularitățile terapeutice.

	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
fără tratament	13	61.90	10	22.22	23
terapie biologică	0	0.00	0	0.00	0
terapie biologică și DMARD	1	4.76	9	20.00	10
terapie combinată	4	19.05	18	40.00	22
triplă terapie	3	14.29	8	17.78	11
Total	21	100.00	45	100.00	66

Tabel 41. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de particularitățile terapeutice.

DMARD	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
doze maximele în prezent	5	23.81	28	62.22	33
utilizat în trecut	16	76.19	44	97.78	60

Tabel 42. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de particularitățile terapeutice.

AINS doză maximă	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
în prezent	2	9.52	15	33.33	17
ocasional	19	90.48	30	66.67	49
Total	21	100	45	100	66

În cazul celor două grupuri, se constată o frecvență semnificativ crescută în rândul pacienților seronegativi care la momentul evaluării nu necesitau tratament medicamentos (61.90% versus 22.22%). Se constată o frecvență mare (20%) a pacienților seropozitivi aflați în tratament cu DMARD și terapie biologică, comparativ cu pacienții seronegativi (4.76%).

De asemenea, se remarcă o diferență semnificativă statistic referitor la necesarul în doze maxime ale terapiei modificatoare de boală (DMARD) și al necesarului de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), frecvențele fiind considerabil mai mari la pacienții cu forma seropozitivă de boală (62.22% versus 23.81% și respectiv 33.33% versus 9.52%).

Diferențe semnificative statistic s-au remarcat și în cazurile în care s-a apelat la terapie combinată sau la triplă terapie, înregistrându-se frecvențe superioare la pacienții seropozitivi (40% versus 19.05 și respectiv 17.78% versus 14.29%).

Tabel 43. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de particularitățile terapeutice.

Corticoterapia:

	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
Fără corticoterapie	17	80.95	28	62.22	45
Corticoterapie	4	19.05	17	37.78	21
Total	21	100	45	100	66

În ceea ce privește corticoterapia, s-au remarcat diferențe semnificative statistic între grupuri; astfel, la momentul evaluării, 37.78% din pacienții cu PR seropozitivă aveau asociată corticoterapia la medicația de fond, și doar 19.05% din pacienții seronegativi se aflau sub tratament cu cortizon.

Remisia poliartritei reumatoide

Tabel 44. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de apariția remisiei bolii sub tratament

	Lot A	Procent	Lot B	Procent	Total
fără remisie	15	71.43	34	75.56	49
remisie la DMARD	6	28.57	8	17.78	14
remisie la terapie biologică	0	0.00	3	6.67	3
Total	21	100.00	45	100.00	66

Tabel 45. Repartiția pacienților cu PR seropozitivă și seronegativă în funcție de gradul de activitate al bolii.

DAS28	Lot A	Procent A	Lot B	Procent B	Total
<2.6	5	23.81	10	22.22	15
2.6 -3.2	3	14.29	11	24.44	14
3.2-5.1	7	33.33	11	24.44	18
>5.1	6	28.57	13	28.89	19
Total	21	100.00	45	100.00	66

S-a considerat remisie completă situația în care pacientul a avut la momentul evaluării un scor de activitate a bolii DAS 28 (DAS28 - Disease Activity Score 28) mai mic decât 2,6.

În ceea ce privește remisia sub tratament cu DMARD ($\text{DAS28} < 2.6$), s-a evidențiat faptul că acest aspect este aproape similar ca și frecvență în cele două loturi (22.22% versus 23.81%). Remisia sub terapie biologică a fost întâlnită la 3 pacienți cu PR seropozitivă, adică la 4.55% din pacienții incluși în studiu ($n=66$).

CONCLUZII

Evoluția clinică a poliartritei reumatoide este variabilă, iar prognosticul ei este dificil de stabilit. Aproximativ o treime din pacienții cu poliartrită reumatoidă sunt seronegativi pentru cei doi markeri serologici, factorul reumatoid (FR) și anticorpii împotriva peptidelor citrullinate ciclic (Ac anti-CCP).

Acest studiu a avut ca și obiectiv principal realizarea unei analize științifice comparative în ceea ce privește aspectele morfologice, clinice și imagistice ale articulațiilor mici ale mâinilor, în cadrul poliartritei reumatoide seropozitive și seronegative.

Constatările personale sunt prezentate comparativ cu date oferite de literatura de specialitate, unele dintre acestea fiind mai puțin semnalate în literatura pe care am avut posibilitatea să o consult.

În ceea ce privește particularitățile lotului de pacienți cu poliartrită reumatoidă constituită (definită), care au fost incluși în acest studiu, putem face următoarele constatări:

- în lotul studiat, în ambele forme de poliartrită reumatoidă, au dominat pacienții de sex feminin (89.39%), grupa de vârstă predominantă fiind între 51-85 de ani. În plus, în cadrul ambelor sexe, în loturile studiate, majoritari au fost pacienții din mediul urban, de etnie română.
- spre deosebire de datele din literatura de specialitate, care certifică faptul că fumatul este factor de risc implicat cert în etiologia poliartritei reumatoide, conform rezultatelor obținute în studiul nostru, frecvența este ușor mai mare în rândul pacienților nefumători.
- predispoziția genetică, evaluată prin agregarea familială a bolilor reumatice inflamatorii, s-a dovedit a fi aproximativ egală între cele două loturi (4.44% în lotul de seropozitivi și 4.76% în lotul de seronegativi).
- 97.78% din pacienții cu poliartrită seropozitivă asociază sindrom reumatoid la debut, comparativ cu 80.95% din pacienții seronegativi.
- articulațiile MCF și IFP sunt afectate simultan la debut la 88.89% (n=40) din formele seropozitive de boală care au asociat sindrom reumatoid și doar la 38.09% (n=8) din pacienții seronegativi.

- 33.33% din pacienții cu PR, forma seropozitivă au prezentat la momentul evaluării o formă de boală activă clinic, cu cel puțin 5 articulații tumefiate la nivelul mâinilor, comparativ cu 23.81% din pacienții seronegativi.
- am obținut rezultate similare cu cele oferite de literatura de specialitate în ceea ce privește superioritatea deformărilor articulare la nivelul mâinilor în rândul pacienților cu forma seropozitivă de boală.
- sindromul de canal carpian l-am întâlnit la 18.18% din pacienții studiului nostru, adică într-un procent semnificativ mai mare față de datele din literatură.
- 40% din pacienții cu PR seropozitivă prezintă anchiloze severe, comparativ cu doar 19.05% din pacienții cu formă seronegativă de boală; deci, deficitul funcțional este mai sever la formele seropozitive de boală.
- rata apariției geodelor subcondrale și a eroziunilor osoase este semnificativ mai mare la lotul pacienților seropozitivi (53.33% versus 42.86% și respectiv 66.67% versus 47.62%), iar în ceea ce privește existența anchilozei și a subluxațiilor ponderea este de asemenea mai mică în grupul pacienților seronegativi.
- am obținut rezultate contradictorii între aspectele radiologice, ecografice și RMN, rezultate probabil din selecția pacienților, din rândul pacienților cu modificări clinice incerte.
- referitor la necesarul în doze maxime al terapiei modificate de boală (DMARD) și al necesarului de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), frecvențele sunt considerabil mai mari la pacienții cu formă seropozitivă de boală (62.22% versus 23.81% și respectiv 33.33% versus 9.52%).
- durerea, redoarea și impotența funcțională sunt principalele simptome ce caracterizează poliartrita reumatoidă, constituind cauze importante de incapacitate temporară sau chiar definitivă de muncă, cu implicații și costuri personale și sociale semnificative.

Studiul anatomic al mâinilor pacienților cu poliartrită reumatoidă a pus în evidență rezultate semnificative în ceea ce privește elemente ale acestei regiuni, precum oasele sesamoide vizibile pe radiografii simple executate la ambele mâini, dar și pe reconstrucții 2D și 3D executate pe un computer tomograf.

Oasele sesamoide ale mâinii prezintă o mare variabilitate în privința numărului, localizării, formei și mărimii, prezentând caracteristici particulare de la individ la individ. Nu este obligatorie prezența unuia sau a mai multor sesamoide, eu găsind absența lor în 13,04% din cazurile studiate. Am constatat de asemenea o

neconcordanță între caracteristicile morfologice ale sesamoidelor de cele două părți ale organismului. Oasele sesamoide servesc pentru inserții musculare (mușchii eminentei tenare) și ligamentare (ligamentele articulației metacarpofalangiene sau interfalangiene), primind și expansiuni tendinoase. Indiferent de numărul și localizarea lor, oasele sesamoide sunt situate numai pe fața palmară.

Ligamentele colaterale medial și lateral ale articulației metacarpofalangiene a policelui se inseră pe tuberculul medial sau lateral al capului metacarpian, apoi se etalează pentru a se fixa pe baza primei falange, pe ligamentul palmar și oasele sesamoide, deci sesamoidale servesc și ca suport ligamentar, mărin­d astfel rezistența acestora. Așa se poate explica și frecvența mai mare a absenței sesamoidelor pe partea stângă, majoritatea indivizilor fiind dreptaci. După Rouvière, principalele lor roluri sunt reprezentate de modificarea presiunilor, diminuarea frecării și uneori modificarea direcției de tracțiune musculară. După Moore, sesamoidale protejează tendoanele de frecările excesive și frecvent contribuie la modificarea unghiului inserției tendonului.

Revizui­nd bazele de date cu privire la pacienții cu forme de poliartrită reumatoidă seronegativă se observă o lipsă a datelor epidemiologice și absența studiilor cu privire la particularitățile evolutive. Se discută destul de mult despre cazurile de poliartrita simetrică seronegativă care au pus probleme de diagnostic diferențial și se raportează rareori prezenta manifestărilor extraarticulare în cazurile clare de artrită reumatoidă seronegativă.

Rezultatele studiului clinic efectuat în această lucrare completează datele oferite de studiile unor autori consacrați, care au analizat elementele caracteristice poliartritei reumatoide în funcție de seropozitivitate.

Rezultatele mele confirmă ideea foarte clară, că poliartrita reumatoidă seronegativă are o evoluție clinică mai blândă și este o formă de boală mai puțin distructivă, lucrarea de față contribuind din plin la această idee.

BIBLIOGRAFIE GENERALĂ

1. ALAN HAKIM, GAVIN CLUNIE, INAM HAQ; Oxford Handbook of Rheumatology, Second Edition 2008; 236, 240.
2. ALETAHA D, MACHOLD KP, NELL VP, SMOLEN JS. The perception of rheumatoid arthritis core set measures by rheumatologists. Results of a survey. Rheumatology (Oxford) 2006; 45:1133.
3. ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010; 62: 2569-81.
4. ANDONOPOULUS AP, DROSOS AA, et al: Secondary Sjogren's syndrome in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 14:1098, 1987.
5. ARNETT FC, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31: 315-24.
6. BACHMEYER C, CHAROUD A, MOUGEOT-MARTIN M. 2003. Clin Rheumatol; Rheumatoid nodules indicating seronegative rheumatoid arthritis in a patient with gout; 22:154-5.
7. BARKER JA, SEBES JI: Rheumatoid arthritis of the robust-reaction type. Arthritis Rheum 41:1131-1132, 1998.
8. BAUM J: Infection in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 14:135-137, 1971.
9. BEAUTHIER J.P., LEFEVRE PH., - Traité d'Anatomie., de la théorie à la pratique palpatoire. Tome 2. Membre supérieure et ceinture scapulaire. Ed. De Boeck Université, Bruxelles, 1991, pag. 261.
10. BLAND JH, BROWN EW. Seronegative rheumatoid arthritis: clinical, radiological and biochemical differences. Ann Intern Med 1964; 60: 88-94.
11. BONAGURA VR, WEDGWOOD JF, et al. Seronegative rheumatoid arthritis, rheumatoid factor cross reactive idiotype expression, and hidden rheumatoid factors. Annals of the Rheumatic Diseases 1989; 48:488-495.

12. BONNEL F., CHEVREL J.P., OUTREQUIN G. – Anatomie Clinique. Les membres. Ed. Spriger-Verlag, Paris, 1991, pag. 217-285.
13. COLE BC, GRIFFITHS MM: Triggering and exacerbation of autoimmune arthritis by the Mycoplasma arthritidis superantigen MAM. Arthritis Rheum 36:994,1993
14. COMBE B. Progression in early rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2009; 23: 59-69.
15. CRONIN ME,. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 1988, 14:99.
16. CUSHNAGHAN J, MCDOWELL J. Rheumatological conditions. Drug Therapy in Rheumatology Nursing. Second Edition, 2007.
17. D.P.M.SYMMONS: Looking back: rheumatoid arthritis-aetiology, occurrence and mortality. Rheumatology 2005;44(Suppl. 4):iv14–iv172005
18. DIXON A ST J. 'Rheumatoid arthritis' with negative serological reaction. Ann Rheum Dis 1960; 19: 209-17.
19. DORAN MF, POND GR, CROWSON CS, et al. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. Arthritis Rheum 46:625-631, 2002.
20. FELSON DT, ANDERSON JJ, BOERS M, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Arthritis Rheum 1993; 36:729-40.
21. FINCKH A, DEHLER S, et al. Cigarette smoking and radiographic progression in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007, 66; 1066-1071
22. FIRESTEIN GS, ZVAIFLER NJ: How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis? T cell-independent mechanisms from beginning to end. Arthritis Rheum 46:298, 2002.
23. FLEMING A, CROWN JM, CORBETT M: Early rheumatoid disease,I: Onset.II. Paterns of joint involvement. Ann Rheum Dis 35:357-360, 1976.
24. FORSLIND K, HAFSTROM I, et al. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 2007; 66:46-52.
25. FRANCES FISCHBACH. Immunodiagnostics studies. Lippincott Williams and Wilkins, USA, 7 Ed, 2004, 604-605.

26. FRANCESCO DATI, ERWIN METZMANN. Autoimmune Disease. In Proteins Laboratory Testing and Clinical Use, Media Print Taunusdruck GmbH, Frankfurt am Main; 2005, 214, 225-226.
27. FRIES JF, SPITZ P, KRAINES RG, HOLMAN HR. Measurement of patient outcomes in arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 23. 1980, pp 137-145.
28. FUCHS HA, et al. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis with in the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989. 16:585-591.
29. GABRIEL SE. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis* 2010; 69. 61-64.
30. GARY S FIRESTEIN, RALPH C. BUDD, EDWARD D. HARRIS, Jr, et al: *Kelley's Textbook of Rheumatology*, Eighth Edition, 2009; 1035
31. GER JM PRUJIN, ERIK R VOSSENAAR, et al: Anti-CCP antibody detection facilitates early diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. In *Current Rheumatology Reviews*. 1:1-7.2005. Ref Type:Journal (Full)
32. GHIDUL SERVICIILOR MEDICALE AL LABORATOARELOR SYNEVO, ediția 2007-2008.
33. GLADER B. Anemia: General considerations. In *Wintrobe's Clinical Hematology*, Philadelphia ed. 1996, 293-316.
34. GORDON DA, et al. Rheumatoid arthritis-contemporary patient management series. 2d ed. Medical Examination Publishing, New York. 1985.
35. GOUGH J, RIVERS D, SEAL RME. Pathological studies of modified pneumoconiosis in coal-miners with RA (Caplan's syndrome). *Thorax*. 1955; 10:9.
36. GRAHAM TB, LAOR T, Dardzinski BJ; Quantitative magnetic resonance imaging of the hands and wrists of children with JIA; *J Rheumatol* 2005; 32: 1811-20;
37. GREEN MJ, DEODHAR AA. Bone changes in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001. 15:105-23.
38. GREGERSEN PK, SILVER J, WINCHESTER RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13.
39. GUILPAIN P, KETTANEH A, CHARMOUARD JM et al. 2003. *Rev med Interne* ; Compression of the spinal cord revealing a seronegative rheumatoid arthritis ; 24 : 59-62

40. GYLYS-MORIN VM, GRAHAM BT, BLEBEA JS și colaboratorii; Knee in early juvenile rheumatoid arthritis: MR imaging findings; Radiology 2001; 220: 696-706;
41. H. BOLOSIU, R. IONESCU, R. CHIRIEAC, L. GEORGESCU, S. REDNIC, M. SUTA, C. CODREANU: Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide, Revista Romana de Reumatologie, Vol.XX, Nr 1, 2011.
42. HALLA JT, SCHROHENLOHER RE, KOOPMAN WJ: Local immune responses in certain extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 51:698-701, 1992.
43. HARRIS ED JR, SCHUR PH. Overview of the management of rheumatoid arthritis. www.uptodate.com
44. HASTINGS DE, EVANS JA. Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulna drift. J Bone Joint Surg 1975, 57A:930.
45. HENCH PS, ROSENBERG EF: Palindromic rheumatism: New oft-recurring disease of joints (arthritis, peri-arthritis, para-arthritis) apparently producing no articular residues-report of 34 cases. Proc Mayo Clin 16:808, 1942.
46. HERMAN LM BRUS, MARTIN AFJ VAN DE LAAR, et al. Effects of patient education on compliance with basic treatment regimens and health in recent onset active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1998; 57, 146-151.
47. HOFFMAN RW, O" SULLIVAN FX, SCAFERMEYER KR, et al: Mycoplasma infection and rheumatoid arthritis: Analysis of their relationship using immunoblotting and an ultrasensitive polymerase chain reaction detection method. Arthritis Rheum 40:1219, 1997.
48. HUKISSON EC. Measurement of pain. J Rheumatol 1982; 9:768-9.
49. IONESCU RUXANDRA, BĂLĂNESCU ANDRA. Esențialul în reumatologie; Poliartrita reumatoidă și boli înrudite. Editura medical Amaltea 2006. 227.
50. ISENBERG DA, MADDISON PJ, WOO PATRICIA, și colaboratorii, Oxford Textbook of Rheumatology, Oxford University Press ed, 2004;
51. JOHANNES WJ BIJLSMA, JOSE ANTONIO P DA SILVA, ERIC HACHULLA, MICHAEL DOHERTY, ANDREW COPE, FREDERIC LIOTE: Textbook on Rheumatic Disease, BMJ Group, 2012; 206
52. JOHN H, KITAS G, TOMS T, et al. Cardiovascular co-morbidity in early rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2009; 23: 71-82.

53. KAARELA K, KAUTIAINEN H. Continuous progression of radiological destruction in seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997, 24:1285-7.
54. KAMINA P., FRANCKE J.P. - *Artrologie de membres. Description et fonction*. Ed. Maloine, Paris, 1999, pag. 75-114.
55. KARLSSON EW, LEE IM, COOK NR, et al. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum* 1999;42.
56. KARLUND M, OSTERGAARD M, JENSEN KE, et al. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphz of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group . *Ann Rheum Dis* 2000; 59:521.
57. KELLGREN JH LAWRENCE JS. Rheumatoid arthritis in a population sample. *Ann Rheum Dis* 1956; 15:1-11.
58. KELLGREN JH, BIER F. Radiological signs of rheumatoid arthritis: a study of observer differences in the reading of hand films. *Ann Rheum Dis*. 1956: 15:55-60.
59. KELLY C, BAIRD G, FOSTER H, et al: Prognostic significance of paraproteinaemia in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*.50:290-294, 1991.
60. KIRK JA, ANSLL BM, BYWATERS EG. The hypermobilty syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility. *Ann Rheum Dis* 1967. 26:419.
61. KIRWAN JR. Natural evolution of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 720-25.
62. KIRWAN JR. The relationship between synovitis and erosions in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 36: 225-228, 1997.
63. KLARESKOG L, PADYUKOV L, et al: Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol* 2006; 18:650-5.
64. KLIPPEL JH, DIEPPE PA. *Practical Rheumatology*. 2nd ed. London: Mosby International, 1998.
65. KOH ET, SEOW A, et al. Cross cultural adaptation and validation of the Chinese Health Assessement Questionnaire for use in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 1705-8.
66. KOOP S, ALSTERGREN P. 2002. Mediators Inflamm; Blood serotonin and joint pain in seropositive versus seronegative rheumatoid arthritis; 11:211-7.

67. KU IA, IMBODEN JB, HSUE PY, et al. Rheumatoid arthritis: model of systemic Inflammation driving atherosclerosis. Circ J 2009; 73:977-85.
68. LABORATOR SYNEVO. Referințele specifice tehnologiei de lucru utilizate. 2006. Ref Type: Catalog.