

Wczesne reumatoidalne zapalenie stawów – problem interdyscyplinarny

Przemysław J. Kotyla

Dolegliwości bólowe stawów stanowią jedną z najczęstszych przyczyn poszukiwania pomocy lekarskiej. W większości objawy te są spowodowane błahymi przyczynami i jako takie nie wymagają podejmowania szerokiej diagnostyki ani też włączania specyficznego leczenia. W części przypadków objawy te mogą jednak być zapowiedzią choroby ogólnoustrojowej lub zwiastować rozwój choroby w kierunku zdefiniowanej zapalnej artropatii, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Należy pamiętać, że w początkowej fazie choroby większość objawów wygląda identycznie, a ustalenie precyzyjnego rozpoznania jest po prostu niemożliwe. Reumatoidalne zapalenie stawów jest przewlekłą zapalną artropatią, w przebiegu której dochodzi do symetrycznego zajmowania stawów rąk i stóp. Choć jest to najczęstsza zapalna artropatia, która dotyka 1–2% populacji, to definicja choroby jest mało precyzyjna, a postawienie diagnozy utrudnia brak kryteriów diagnostycznych. W praktyce klinicznej do ustalenia rozpoznania wykorzystuje się dostępne kryteria klasyfikacyjne, chociaż często zapomina się o ograniczeniach wynikających z takiego uproszczenia. Kryteria klasyfikacyjne, które stworzono z myślą o precyzyjnej klasyfikacji określonej artropatii jako RZS, nie nadają się do diagnozowania RZS, tym bardziej do rozpoznawania wczesnych postaci tej artropatii. Przebieg choroby jest trudny do przewidzenia ze względu na jej heterogenność. Pomimo ustalenia prawidłowego rozpoznania, choroba może przybierać łagodny przebieg, nie prowadząc do destrukcji stawów ani też nie wpływając znacząco na obniżenie jakości życia. W innych, niestety znacznie częstszych przypadkach, RZS od samego początku przyjmuje formę nasilonej destrukcji i powoduje wyraźne zmniejszenie jakości życia, szybko prowadząc do strukturalnego uszkodzenia stawów i postępującego kalectwa. Ustalono, że w przebiegu choroby, na jej najwcześniejszym etapie, proces chorobowy może być zatrzymany, a zmiany odwrócone, tak aby nie pozostawiały zdrowotnego następstwa. Skuteczna, zdecydowana terapia zainicjowana na tym etapie rozwoju schorzenia przynosi spektakularne efekty, hamując aktywność

choroby oraz niwelując powstałe uszkodzenia, a w wielu przypadkach prowadząc do całkowitego wyleczenia. Ten wczesny okres choroby nazywany jest oknem terapeutycznym lub oknem sposobności (ang. *window of opportunity*), a zastosowane leczenie w tym okresie zarówno z użyciem konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh), jak i leków biologicznych charakteryzuje się większą skutecznością kliniczną w porównaniu z podobnym leczeniem, ale zastosowanym na etapie bardziej zaawansowanych zmian. Wykorzystanie okna sposobności, chociaż logicznie uzasadnione, napotyka w praktyce na poważne ograniczenia. Okno terapeutyczne dotyczy wczesnych i bardzo wczesnych faz choroby, gdy formalne rozpoznanie RZS nie jest jeszcze ustalone. Dlatego też od kilku lat postuluje się podejmowanie wysiłków zmierzających do jak najszybszego rozpoznawania zapalenia stawów, wprowadzając do definiowania tych stawów chorobowych pojęcie wczesne RZS.

Wczesne RZS to pojęcie mało precyzyjne, dla którego niedostępne są obecnie żadne kryteria diagnostyczne lub chociażby klasyfikacyjne, nie ma też powszechnie uznanych markerów biochemicznych i immunologicznych. Jedynym kryterium jest czas trwania objawów choroby od momentu ich wystąpienia. Ten przyjęty arbitralnie okres trwania podlegał w ostatnich latach wyraźnej ewolucji. W początkowych opracowaniach przyjmowano dla wczesnego RZS okres 5 lat, następnie dwóch i jednego roku, ostatecznie definiując go jako okres pierwszych 6 miesięcy. Okres ten dodatkowo podzielono na dwie fazy, wyróżniając trwające przez 3 miesiące bardzo wczesne RZS oraz wczesne RZS trwające powyżej 3 miesięcy.

Wczesne reumatoidalne zapalenie stawów – diagnostyka

Wczesne RZS, niekiedy roboczo nazywane nieodróżnicowanym zapaleniem stawów, to okres rozwoju zapalnej artropatii, gdy istnieją już przesłanki do rozpoznania procesu zapalnego w stawie, jednak brak typowych objawów uniemożliwia zaklasyfikowanie tego zapalenia do którejś z dobrze poznanych artropatii zapalnych. Wczesne RZS może ewoluować w kierunku zdefiniowanego RZS, ale też może być zapowiedzią rozwoju innej formy zapalenia stawów, np. spondyloartrozii, reaktywnego zapalenia stawów czy też zajęcia stawów w przebiegu układowej choroby tkanki łącznej. Na tym etapie zdarzają się samoistne remisje, choroba może również pozostawać na etapie zapalenia nieodróżnicowanego, nie wykazując progresji w kierunku żadnej z typowych artropatii.

Mając na uwadze znaczenie upływającego czasu jako wykładnika dobrej odpowiedzi na leczenie i możliwość całkowitego odwrócenia niekorzystnych zmian powstających w czasie trwania stanu zapalnego, szybkie ustalenie rozpoznania i co ważniejsze niezwłoczne rozpoczęcie leczenia z użyciem LMPCh uznawane jest obecnie jako wiodąca strategia postępowania z chorymi na zapalenie stawów. Dlatego też postępowanie ukierunkowane jest na ustalenie rozpoznania zapalenia stawów jako takiego, bez konieczności sprecyzowania jednostki chorobowej i natychmiastowe wdrożenie leczenia, nawet jeśli formalne rozpoznanie nie zostało postawione. Następne etapy to przeprowadzenie diagnostyki różnicowej (wykluczenie takich chorób jak: układowe choroby tkanki łącznej, dna, choroba zwyrodnieniowa, spondyloartropatie itp).

Ostatni etap postępowania diagnostycznego to ocena występowania czynników złej prognozy i szybkiego postępu choroby w kierunku destrukcyjnej formy RZS.

Wykrywanie zapalenia stawów

Mimo swojej niedoskonałości badanie fizykalne jest podstawową metodą wykrywania zapalenia stawów. Rolę dobrze przeprowadzonego badania klinicznego podkreślił EULAR w swoich rekomendacjach dotyczących postępowania we wczesnym RZS. Badanie fizykalne pozwala na różnicowanie pomiędzy dolegliwościami stawowymi a pozastawowymi. Mając w pamięci, że wśród objawów zgłaszanych przez chorych jako stawowe dominują objawy związane z zajęciem tkanek podstawowych, takie postępowanie jest szczególnie istotne. Na tym etapie w diagnostyce różnicowej uwzględnić trzeba objawy związane np. z uszkodzeniem czy zapaleniem ścięgien, choroby przyczepów ścięgnistych, kaletek maziowych, a także inne postaci reumatyzmu tkanek miękkich. Badanie fizykalne ukierunkowane jest przede wszystkim na wykrywanie wysięków w stawach (obrzęku stawu), w mniejszym stopniu jego bólu. W różnicowaniu zajęcia stawu od zajęcia tkanek pozostawionych pomaga ocena zakresu ruchu w stawie, z oceną występowania bólu wywoływanego czynnym i biernym badaniem stawu, ocena tkliwości struktur okołostawowych (przyczepy ścięgien, ucisk nerwów, np. zespół cieśni nadgarstka), testy prowokacyjne i rozciągliwe ścięgien, palpacja kaletek i inne. W razie występowania wątpliwości, a także we wszystkich przypadkach, gdy istnieją ku temu możliwości techniczne i organizacyjne, zapalenie stawów powinno być potwierdzone badaniami obrazowymi. Jako badanie pierwszego wyboru należy wziąć pod uwagę wykonanie badania ultrasonograficznego (USG) stawów z oceną stopnia przerostu błony maziowej, oceną jej aktywności zapalnej w badaniu *color* i *power* Doppler oraz ocenę powierzchni stawowych pod kątem wykrycia nadżerek. Dokładniejszą ocenę stanu zapalnego można uzyskać na podstawie wyniku badania rezonansu magnetycznego (MRI). Wadami MRI jest jednak wielokrotnie wyższa cena i niedostateczna dostępność badania. W tym ujęciu MRI przegrywa z USG, zwłaszcza że tę ostatnią można wykonać niemalże w każdym miejscu, np. w gabinecie konsultacyjnym, a nie jak MRI w wyspecjalizowanej pracowni. Znaczenie USG jest obecnie intensywnie rozwijane, z wykorzystaniem oceny ultrasonograficznej dla pozyskiwania informacji rokowniczych, np. u chorych z bólem stawu, ale bez cech aktywnego zapalenia błony maziowej w badaniu klinicznym, wykazanie aktywnego procesu zapalnego w badaniu USG jest wyraźnym predyktorem transformacji bezobjawowego *synovitis* w pełnoobjawowe zapalenie stawu. W tabeli 1. przedstawiono uznane objawy ultrasonograficzne wskazujące na aktywny proces zapalny stawu.

Znaczenie klasycznego badania RTG w diagnostyce wczesnego RZS uległo w ostatnich latach wyraźnemu ograniczeniu. Badanie radiologiczne wykazujące typowe dla RZS zmiany wskazuje już na ustaloną fazę choroby, czego wyrazem jest wystąpienie widocznych nadżerek. Pozytywny wynik RTG pokazywać może, że zamyka się okres wczesnego RZS, a choroba przechodzi w fazę ustaloną, czemu towarzyszy zamykanie okna terapeutycznego. Analizując jednak dane dostępne z badań u chorych na wczesne RZS, trzeba niestety stwierdzić, że strukturalne uszkodzenie stawów i utrata ich czyn-

Tabela 1. Uznane objawy ultrasonograficzne zapalenia stawów

Definicja objawu ultrasonograficznego	Definicja zmian ultrasonograficznych i ocena stopnia nasilenia (w skali 0–3)
pogrubienie błony maziowej	<ul style="list-style-type: none"> • 0 – brak pogrubienia błony maziowej • 1 – łagodne pogrubienie błony maziowej • 2 – umiarkowane pogrubienie błony maziowej • 3 – znaczne pogrubienie błony maziowej
aktywność procesu zapalnego (intensywność sygnału dopplerowskiego)	<ul style="list-style-type: none"> • 0 – brak sygnału dopplerowskiego • 1 – sygnał z pojedynczego naczynia • 2 – sygnały pokrywają < 50% badanego obszaru • 3 – sygnały pokrywają > 50% badanego obszaru
zapalenie błony maziowej	wystąpienie hipoechogennych, nieulegających przemieszczeniu obszarów błony maziowej z sygnałami dopplerowskimi lub bez nich
wysięk w stawie	bezechowe wewnątrzstawowe przestrzenie ulegające przemieszczaniu i uciskowi
nadżerki stawowe	zaburzenie ciągłości chrząstki stawowej widoczne w dwóch wzajemnie prostopadłych płaszczyznach
zapalenie pochewek ścięgnistych	hipoechogenne lub bezechowe przestrzenie wokół ścięgien widoczne w dwóch wzajemnie prostopadłych płaszczyznach

(J Rheumatol 2005; 32: 2485–2487 – w modyfikacji własnej)

ności następuje bardzo wczesnie w przebiegu choroby. Nadżerek w ciągu pierwszych 3 lat trwania choroby doświadcza 70–75% chorych, a u 20% radiologiczne stwierdzone nadżerki udaje się wykazać w ciągu pierwszych 3 miesięcy choroby. Wczesne pojawienie się nadżerek jest złym czynnikiem rokowniczym i wskazuje na znaczne ryzyko dalszego rozwoju uszkodzenia stawów. Radiologiczna progresja zmian stawowych jest najszybsza w ciągu pierwszych dwóch lata trwania choroby, a przeważająca większość zmian strukturalnych dokonuje się w ciągu 5 lat od postawienia rozpoznania. Dlatego też zalecenia EULAR wyraźnie wskazują na potrzebę ścisłego monitorowania chorych z szybką progresją zmian stawowych w RTG i potrzebą lepszego dopasowywania skutecznej formy terapii w tej grupie chorych. Znaczenie klasycznego badania RTG polega również na użyciu badania RTG w procesie przeprowadzania diagnostyki różnicowej. Badania te umożliwiają niekiedy ustalenie rozpoznania innej choroby stawów (dny, spondyloartropatii czy choroby zwyrodnieniowej).

Progresja wczesnego reumatoidalnego zapalenia stawów w chorobę o ustalonym charakterze

Przyjęcie arbitralnych ram czasowych, charakteryzujących wczesny RZS i przeciwstawienie mu choroby stawów o ustalonym charakterze (późne RZS) niesie za sobą ryzyko nieprecyzyjnego określenia momentu transformacji wczesnego RZS w fazę ustaloną. Dlatego też w praktyce klinicznej stosuje się analizę wielu czynników mogących wpływać na ryzyko szybkiej progresji choroby. Wśród nich bierze się pod uwagę elementy stylu życia (np. nikotynizm), czynniki genetyczne i utrzymującą się znaczną

Tabela 2. Czynniki ryzyka transformacji RZS i niekorzystnej prognozy

Zmienne kliniczne	długi czas trwania objawów
	symetryczne zapalenie stawów
	zapalenie stawów rak
	długi okres sztywności porannej
	duża liczba obrzękniętych stawów
	duża liczba bolesnych stawów
	starszy wiek
	płeć żeńska
Zmienne laboratoryjne	występowanie HLA DRB
	występowania czynnika reumatoidalnego IgG
	występowanie przeciwciał anti-CCP
	przyspieszenie OB
Badania obrazowe	nadżerki kostne w badania RTG
	obrzęk kości lub nadżerki w MRI

aktywność zapalną. Uznane obecnie czynniki ryzyka transformacji RZS i niekorzystnej prognozy zebrano w tabeli 2. Wśród wymienionych czynników ryzyka duże zainteresowanie budzą antygeny głównego układu zgodności tkankowej klasy II HLA. HLA BRB1*0401 i 0404 silnie korelują ze stopniem uszkodzenia stawów w różnych grupach etnicznych. Zjawisko to ma charakter oddziaływań addytywnych, tzn. jest większe w przypadku obecności dwóch wymienionych alleli. Wykorzystanie alleli HLA budzi kontrowersje, ponieważ w niektórych badaniach nie udało się wykazać wyraźnej korelacji ze stopniem ciężkości, co stawia pod znakiem zapytania kliniczną użyteczność tego badania.

Wczesna interwencja terapeutyczna

Ustalenie rozpoznania wczesnego RZS ma ważne implikacje terapeutyczne. Pozwala na wdrożenie adekwatnego, skutecznego leczenia i w ten sposób przyczynia się do zachowania integralności układu stawowego oraz hamuje progresję jego strukturalnego uszkodzenia. Jest to także podstawowy argument wyjaśniający, dlaczego rozpoznanie wczesnego RZS jest ważne i sankcjonuje znaczne koszty materialne i osobowe zaangażowane w proces ustalenia diagnozy. Pierwszym etapem leczenia wczesnego RZS pozostaje zastosowanie syntetycznych LMPCh. W tej grupie za lek pierwszego wyboru uznaje się metotreksat, chociaż wyniki dostępnych badań klinicznych wykazują również terapeutyczny potencjał innych LMPCh, zwłaszcza w połączeniu z metotreksatem lub lekami biologicznymi i steroidami. Postuluje się również, aby od początku leczenie było możliwie jak najbardziej intensywne, tzn. przeprowadzone

Tabela 3. Diagnostyka różnicowa wczesnego RZS

Spondyloartropatie seronegatywne	zesztywniające zapalenia stawów kręgosłupa
	niezróżnicowana spondyloartropatia
	łuszczykowe zapalenia stawów
	reaktywne zapalenie stawów
Krystaloartropatie	dna
	krystaloartropatia hydroksyapatytowa
	artropatia z odkładania kryształów pirofosforanu wapnia
Septyczne zapalenie stawów	zapalenie stawów noworodka
	zapalenie po aloplastyce stawu
	zapalenie u osób z obniżoną odpornością
	zapalenie u chorych z inną zdefiniowaną artropatią
Układowe choroby tkanki łącznej	toczeń rumieniowaty układowy
	twardzina układowa
	miopatie zapalne
	zespół Sjögrena
	mieszana choroba tkanki łącznej
	niezróżnicowana choroba tkanki łącznej
Zapalenia naczyń	zapalenie naczyń z ziarniakowatością
	eozynofilowe zapalenie naczyń
	polimialgia reumatyczna
	olbrzymiokomórkowe zapalenie naczyń
Zespoły paranowotworowe	osteoartropatia przerostowa
	paranowotworowe zapalenie stawów
	zapalenie wielomięśniowe/skórno-mięśniowe wywołane przez nowotwór
Choroba zwyrodnieniowa	nadżerkowa postać choroby zwyrodnieniowej
Inne rzadkie schorzenia	chondrokalcynoza
	RS3PE
	wapniejące zapalenie okołostawowe
	zapalenie chrząstek
	zmiany w endokrynopatiach

przy użyciu dużych dawek leków, z następczym ich zmniejszaniem w trakcie uzyskiwania satysfakcjonującej odpowiedzi klinicznej. Takie intensywne leczenie wydaje się korzystniejszym rozwiązaniem w porównaniu ze strategią zwiększania dawek LMPCh w razie braku odpowiedzi klinicznej.

Podsumowanie

Ustalenie rozpoznania wczesnego RZS jest efektem skomplikowanego procesu diagnostycznego, wymagającego znacznego doświadczenia klinicznego, przeprowadzenia wnikliwej diagnostyki różnicowej (tab. 3), wykonania badań obrazowych oraz oceny czynników rokowniczych. Postępowanie takie jest zdrowotnie efektywne, tylko wczesna interwencja terapeutyczna może bowiem przynieść wymierne korzyści dla pacjenta. Wydaje się więc zasadne, aby każdy pacjent z klinicznym podejrzeniem zapalenia stawów (np. obrzękiem stawów) mógł być oceniony przez reumatologa, a w razie potwierdzenia zapalenia stawów bezzwłocznie leczony, przy równoczesnym prowadzeniu postępowania różnicowego. Ważne jest przy tym, aby takie postępowanie odbywało się w ramach doświadczonych zespołów klinicznych zgrupowanych w organizacyjną formę klinik (poradni) wczesnego zapalenia stawów.

Piśmiennictwo

1. Combe B., Landewe R., Lukas C. i wsp. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 66: 34-45.
2. Mandl P., Balint P.V., Brault Y. i wsp. Metrologic properties of ultrasound versus clinical evaluation of synovitis in rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1272-1282.
3. Smolen J.S., van der Heijde D.M., St Clair E.W. i wsp. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab. Results from ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 702-710.
4. Welsing P.M., Landewé R.B., van Piel P.L. i wsp. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2082-2093.
5. Smolen J.S., Landewé C., Breedveld F.C. i wsp. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic biological disease-modifying anti rheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 492-509.
6. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L. i wsp. American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2016; 68: 1-25.
7. Kraan M.C., Versendaal H., Jonker M. i wsp. A symptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1481-1488.
8. Raza K., Saber T.P., Kvien T.K., Tak P.P., Gerlag D.M. Timing the therapeutic window of opportunity in early rheumatoid arthritis: proposal for definitions of disease duration in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2012; 1921-1923.
9. Landewe R.B., Boers M., Verhoeven A.C. i wsp. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 347-356.
10. Nell V.P., Machold K.P., Eberl G. i wsp. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 906-914.
11. Wakefield R.J., Gibbon W.W., Conaghan P.G. i wsp. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with the rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2762-2770.
12. Guillemin F., Suurmeijer T., Krol B. i wsp. Functional disability in early rheumatoid arthritis: description and risk factors. *J Rheumatol* 1994; 21: 1051-1055.
13. Visser H., le Cessie S., Vos K. i wsp. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent arthritis (erosive). *Arthritis Rheum* 2002; 46: 357-365.

14. Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. i wsp. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 290-297.
15. Espinoza F., Fabre S., Pers Y.M. Remission-induction therapies for early rheumatoid arthritis: evidence to date and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2016; 8: 107-118.
16. Wakefield R.J., Balint P.V., Szkudlarek M. i wsp. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005; 32: 2485-2487.