



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΚΛΙΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ**

**Διευθυντής: Καθηγητής Λάζαρος ΣΑΚΚΑΣ**



**Διδακτορική Διατριβή**

**«ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ  
ΚΙΤΡΟΥΛΛΙΝΙΩΜΕΝΗΣ ΒΙΜΕΝΤΙΝΗΣ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ  
ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΣΕ ΈΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ  
ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΠΡΩΪΜΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ  
ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ»**

υπό

**ΓΕΩΡΓΙΑΣ Β.ΜΠΑΡΟΥΤΑ**

Ειδικού Ρευματολόγου, MD, MSc

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2017

© 2017 ΓΕΩΡΓΙΑ ΜΠΑΡΟΥΤΑ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (4η/15-02-2017 ΓΣΕΣ):**

<b>1<sup>ος</sup> Εξεταστής (Επιβλέπων)</b>	<b>Λάζαρος Ι. Σακκάς</b> Καθηγητής Παθολογίας – Ρευματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
<b>2<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>	<b>Αναστάσιος Γερμενής</b> Καθηγητής Εργαστηριακής Ανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
<b>3<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>	<b>Ηλίας Ζιντζαράς</b> Καθηγητής Βιομαθηματικών – Βιομετρίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
<b>4<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>	<b>Ιωάννης Στεφανίδης</b> Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
<b>5<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>	<b>Γεώργιος Βασιλόπουλος</b> Καθηγητής Παθολογίας – Αιματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
<b>6<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>	<b>Δημήτριος Μπόγδανος</b> Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
<b>7<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>	<b>Χριστίνα Κατσιάρη</b> Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογίας – Ρευματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τον Επιβλέποντα Καθηγητή κ.Λάζαρο Σακκά για την εμπιστοσύνη και την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο θέμα καθώς και για την άρτια επιστημονική καθοδήγηση και επίβλεψή του καθ'όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής. Ευχαριστώ επίσης τον Καθηγητή και μέλος της Τριμελούς Επιτροπής κ.Αναστάσιο Γερμενή για τη συμβολή του στην ερευνητική διαδικασία και την επίβλεψη της διατριβής. Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή και μέλος της Τριμελούς Επιτροπής κ.Ηλία Ζιντζαρά για την πολύτιμη βοήθειά του και την επίβλεψη της διδακτορικής διατριβής.

Ευχαριστώ θερμά τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ.Δημήτριο Μπόγδανο για την εποικοδομητική συνεργασία μας και τις χρήσιμες συμβουλές του. Οφείλω επίσης να ευχαριστήσω ολόψυχα την Επίκουρο Καθηγήτρια κα Χριστίνα Κατσιάρη για την άρτια επιστημονική καθοδήγηση και την αμέριστη βοήθειά της στην αποπεράτωση της μελέτης. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Επιμελητή Α΄ της Πανεπιστημιακής Ρευματολογικής Κλινικής κ.Ιωάννη Αλεξίου για τη σημαντική συνεισφορά του κατά την ερευνητική διαδικασία καθώς και τον παθολόγο-βιολόγο κ.Χρήστο Λιάσκο για τη συμβολή του στο εργαστηριακό μέρος της διατριβής. Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω όλο το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της Πανεπιστημιακής Ρευματολογικής Κλινικής για τη συμπαράσταση και βοήθειά του κατά την εκπόνηση της διατριβής.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου, το μεγαλύτερο στήριγμά μου, για την απεριόριστη υπομονή και τη συνεχή ενθάρρυνση τόσο κατά τη διάρκεια εκπόνησης όσο και κατά τη διάρκεια συγγραφής της διδακτορικής διατριβής.

Γεωργία Μπαρούτα

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Επώνυμο: Μπαρούτα  
Όνομα: Γεωργία  
Πατρώνυμο: Βασίλειος  
Ημερομηνία γέννησης: 01/02/1978  
Τόπος γέννησης.: Αθήνα  
Διεύθυνση κατοικίας: Αγ.Χαραλάμπους 9, Παλαμάς Καρδίτσας  
Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμη με δύο παιδιά  
Παρούσα θέση: Ιδιώτης Ρευματολόγος  
Διεύθυνση εργασίας: Ν.Χαρίτου 14, Καρδίτσα, 43131  
Τηλέφωνο/Fax: 2441027337  
Κινητό: 6937323820  
e-mail: mparouta1@yahoo.gr

### ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ-ΠΤΥΧΙΑ

6/1995: Αποφοίτηση από το 1<sup>ο</sup> Γενικό Λύκειο Καρδίτσας με γενικό βαθμό Απολυτηρίου «Άριστα, 19 και 10/11»  
4/12/2001: Αποφοίτηση από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης με γενικό βαθμό Πτυχίου «Λίαν καλώς»  
22/5/2012: Απόκτηση Τίτλου Ιατρικής Ειδικότητας Ρευματολογίας μετά από εξετάσεις στην Αρμόδια Επιτροπή Θεσσαλονίκης  
30/3/2015: Απόκτηση Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στην «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας» του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με βαθμό «Άριστα»

### ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλική: Πτυχίο First Certificate in English, University of Cambridge  
Γαλλική: Πτυχίο Certificat de Langue Francaise

### ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΘΕΣΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

22/1/2002- 21/4/2002: Τρίμηνη εκπαίδευση στο Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας ως έμμισθη εσωτερική βοηθός στα τμήματα Παθολογικό, Καρδιολογικό, Χειρουργικό  
22/4/2002- 21/4/2003: Εκπλήρωση της υποχρεωτικής Υπηρεσίας Υπαίθρου στο Περιφερειακό Ιατρείο Βλοχού του Κέντρου Υγείας Παλαμά Καρδίτσας  
2/11/2005- 27/9/2007: Ειδικευόμενη Ιατρός της Πανεπιστημιακής Παθολογικής

	Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (Διευθυντής Καθηγητής κ. Σταθάκης)
22/11/2007- 25/3/2012:	Ειδικευόμενη Ιατρός της Πανεπιστημιακής Ρευματολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (Διευθυντής Καθηγητής κ. Σακκάς)
26/3/2012- 30/5/2012:	Υπεράριθμη Ειδικευόμενη Ιατρός της Πανεπιστημιακής Ρευματολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας έως την ανάληψη καθηκόντων από τον επόμενο ειδικευόμενο ιατρό
17/9/2012 μέχρι σήμερα:	Παροχή Υπηρεσιών Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας στο ιδιωτικό Ρευματολογικό Ιατρείο στην Καρδίτσα

Κατά τη διάρκεια της ειδίκευσής μου, συμμετείχα στις δραστηριότητες των τμημάτων που υπηρέτησα και εκπαιδεύτηκα σε επεμβατικές πράξεις Παθολογίας και Ρευματολογίας. Επίσης συμμετείχα στις εφημερίες των εκάστοτε Κλινικών, στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών καθώς και στη λειτουργία των Εξωτερικών Ιατρείων τους. Έλαβα μέρος σε όλες τις επιστημονικές δραστηριότητες, παρακολούθησα και συμμετείχα ενεργά στα εκπαιδευτικά προγράμματα του εκάστοτε τμήματος.

#### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ-ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ, ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ / ΣΥΜΠΟΣΙΩΝ**

Συμμετοχή σε ελληνικά συνέδρια, συμπόσια, επιστημονικές εκδηλώσεις και μετεκπαιδευτικά μαθήματα: 47  
 Συμμετοχή σε διεθνή συνέδρια, συμπόσια, επιστημονικές εκδηλώσεις και μετεκπαιδευτικά μαθήματα: 14  
 Συμμετοχή σε εκπαιδευτικά σεμινάρια, μαθήματα και συνέδρια στη χρήση των υπερήχων στη Ρευματολογία: 11 (5 διεθνή)

#### **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ**

Κατά τη διάρκεια της ειδικότητάς μου στην Πανεπιστημιακή Ρευματολογική Κλινική από τον Νοέμβριο του 2007 έως το Μάιο του 2012 μου δόθηκε η δυνατότητα να συμμετέχω ενεργά σε διεθνή πολυκεντρικά ερευνητικά πρωτόκολλα μελετών στα οποία συμμετείχε η κλινική με πληθώρα ασθενών.

#### **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ**

- Ανάλυση του ρόλου των αυτοαντισωμάτων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, με σκοπό την πρόωπη διάγνωση και την πιο αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών.
- Μελέτη της ποιότητας ζωής των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα στην Περιφέρεια Θεσσαλίας με σκοπό την ανάδειξη των δυσκολιών που προκαλεί η πάθηση στην

καθημερινότητα των ασθενών και της σημασίας της πρώιμης διάγνωσης και της έγκαιρης θεραπευτικής παρέμβασης.

- Ο ρόλος των υπερήχων στη ρευματολογία και συνεχιζόμενη εκπαίδευση στη χρήση τους με σκοπό την ορθότερη κλινική διάγνωση και πιο αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών.

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

### **A. ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

#### **α. Πλήρη άρθρα**

1. Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, Papathanasiou AA, Davas E, Koutroumpas A, Barouta G, Sakkas LI. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. BMC Musculoskelet Disord. 2010 May 26;11:98.
2. Koutroumpas A, Ziogas A, Alexiou I, Barouta G, Sakkas LI. Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Clin Rheumatol. 2010 Oct;29(10):1167-8.
3. Barouta G, Karapetsa M, Kostopoulou E, Alexiou I, Koukoulis G, Sakkas LI. Oral tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis after long treatment with methotrexate and adalimumab. J Clin Rheumatol. 2010 Oct;16(7):330-1.
4. Barouta G, Katsiari CG, Alexiou I, Liaskos C, Varna A, Bogdanos DP, Germenis AE, Sakkas LI. Anti-MCV antibodies predict radiographic progression in Greek patients with very early (<3 months duration) rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2016 Dec 10. [Epub ahead of print]

#### **β. Αγγλικές Περιλήψεις**

1. Anagnostopoulos I, Zintzaras E., Alexiou I., Koutroumpas A., Papathanasiou A., Barouta G., Sakkas L. Osteoporosis International; 2009 20 (suppl. 1): S155.
2. Alexiou I., Anagnostopoulos I., Davas E., Papathanasiou A., Koutroumpas A., Barouta G., Sakkas LI. Prevalence of Gout in Central Greece, Rheumatology 2009; 28 (Suppl. 1), i125.
3. Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, Papathansiou A, Koutroumpas A, Barouta G, Sakkas LI. The prevalence of osteoarthritis in central Greece. Ann Rheum Dis 2009; 68 (Supl3 ):471.

## **B. ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

### **α. Πλήρη άρθρα**

Αναγνωστόπουλος Ι, Ζιντζαράς Η, Αλεξίου Ι, Παπαθανασίου Α, Ντάβας Ε, Κουτρούμπας Α, Μπαρούτα Γ, Σακκάς ΛΙ. Ο επιπολασμός της χρόνιας αρθρίτιδας στο γενικό πληθυσμό της κεντρικής Ελλάδας. Ελληνική Ρευματολογία 2008;19(4):318-28.

### **β. Αναρτημένες Ανακοινώσεις σε Ελληνικά Συνέδρια (Abstracts)**

1. Μπαρούτα Γ., Καραπέτσα Μ., Αλεξίου Ι., Κωστοπούλου Ε., Κουκούλης Γ., Σακκάς ΛΙ. ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΑΜΥΓΔΑΛΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΥΠΟ ANTI-TNF. 21<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας, 9-12 Δεκεμβρίου 2009, Θεσσαλονίκη.
2. Μπαρούτα Γ., Κουτρούμπας Α., Αλεξίου Ι., Κυριάκου Δ., Πετεινάκη Ε., Σακκάς ΛΙ. ΚΥΤΤΑΡΟΠΕΝΙΑ ΜΕ ΣΠΛΗΝΟΜΕΓΑΛΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΥΠΟ ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ. 21<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας, 9-12 Δεκεμβρίου 2009, Θεσσαλονίκη.
3. Κουτρούμπας Α., Ζιώγας Α., Αλεξίου Ι, Μπαρούτα Γ., Σακκάς ΛΙ. ΜΥΚΟΦΑΙΝΟΛΙΚΟ ΟΞΥ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΜΕΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΝΟΣΟ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑΣ. 21<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας, 9-12 Δεκεμβρίου 2009, Θεσσαλονίκη.
4. Μπαρούτα Γ., Κατσιάρη Χ., Αλεξίου Ι., Λιάσκος Χ., Μπόγδανος Δ., Γερμενής Α, Σακκάς ΛΙ. ANTI-MCV ANΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΥ ΠΡΩΙΜΗ ΑΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΤΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ. 25<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας, 8-11 Δεκεμβρίου 2016, Αθήνα.
5. Μπαρούτα Γ., Κατσιάρη Χ., Αλεξίου Ι., Σακκάς ΛΙ. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ. 25<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας, 8-11 Δεκεμβρίου 2016, Αθήνα.

### **ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ, ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ, ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ**

1. «Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού (2 περιπτώσεις ασθενών)» στην Εκδήλωση Σύγχρονες εξελίξεις στη Ρευματοειδή αρθρίτιδα και τις Σπονδυλαρθροπάθειες: Πώς μεταφράζονται στην κλινική πράξη», 6 Φεβρουαρίου 2010, Ασπροπόταμος Τρικάλων.



- 2.«Εξωαρθρικές επιπλοκές στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα: Ασθενής με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και Σπληνομεγαλία», Μάιος 2013, στις Εαρινές Ημέρες Ρευματολογίας, Χαλκιδική.
- 3.«Ρευματική Πολυμυαλγία: Αιτιολογία- Κλινική εικόνα- Διάγνωση- Αντιμετώπιση», στο 7ο Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα της Παθολογικής Κλινικής και Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου της Ιατρικής Σχολής Λάρισας, Ακαδημαϊκό έτος 2014-2015, 22 Ιανουαρίου 2015, Λάρισα.
4. «Ποιότητα ζωής σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα», στο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στα Αυτοάνοσα, Ρευματικά και Μεταβολικά Νοσήματα, 21 Μαρτίου 2015, Καρδίτσα.
5. «Ποιότητα ζωής στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα», στην Εαρινή Επιστημονική Εκδήλωση «Αυτοάνοσα, Ρευματικά και Μεταβολικά Νοσήματα- Η Αναγκαιότητα της Συνεργασίας των Ιατρικών Ειδικοτήτων και η Συμβολή τους στην Ποιότητα Ζωής των Ασθενών, Απρίλιος 2015, Θεσσαλονίκη.

#### **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ**

Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Καρδίτσας

Μέλος της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας και Επαγγελματικής Ένωσης Ρευματολόγων Ελλάδος

Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών

#### **ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΚΟΙΝΟΥ**

Δημοσίευση «Ρευματοειδής Αρθρίτιδα: Η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης στην αντιμετώπιση της νόσου» στην καθημερινή και μεγαλύτερης κυκλοφορίας εφημερίδα της Καρδίτσας «Νέος Αγώνας», 24/3/2013.

#### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ**

- Από 20/1/2004 έως 30/6/2004 ήμουν ωρομίσθια εκπαιδευτικός στο Τμήμα Νοσηλευτικής στο Τεχνικό Επαγγελματικό Λύκειο Μολάων Λακωνίας.
- Κατά τη διάρκεια της ειδικότητάς μου τόσο στην Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική (2/11/2005 έως 27/9/2007) όσο και στην Πανεπιστημιακή Ρευματολογική Κλινική (22/11/2007 έως 30/5/2012) του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας συμμετείχα ενεργά στα εκπαιδευτικά μαθήματα των κλινικών και στις επιστημονικές εκδηλώσεις τους ως εισηγητής σε πολλαπλές ομιλίες.

- Κατά τη διάρκεια της ειδικότητάς μου στις ανωτέρω κλινικές συμμετείχα στην εκπαίδευση τελειόφοιτων σπουδαστών του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας τόσο θεωρητικά (εκπαιδευτικά μαθήματα) όσο και πρακτικά (κλινική εξέταση, επεμβατικές πράξεις σε ασθενείς).
- Ως προσκεκλημένη ειδικός ρευματολόγος συμμετείχα με ομιλία στο 7ο Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα της Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, Ακαδημαϊκό έτος 2014-2015, για την εκπαίδευση φοιτητών Ιατρικής και τη μετεκπαίδευση ειδικευόμενων ιατρών Παθολογίας και ειδικών ιατρών Παθολογίας και συναφών ειδικοτήτων.

**« ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΚΙΤΡΟΥΛΛΙΝΙΩΜΕΝΗΣ  
ΒΙΜΕΝΤΙΝΗΣ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΣΕ  
ΈΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΠΡΩΪΜΗ  
ΦΕΛΓΜΟΝΩΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ»**

**ΓΕΩΡΓΙΑ Β.ΜΠΑΡΟΥΤΑ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2017

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Λάζαρος Ι. Σακκάς**, Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (**Επιβλέπων**)
2. **Αναστάσιος Γερμενής**, Καθηγητής Εργαστηριακής Ανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Ηλίας Ζιντζαράς**, Καθηγητής Βιομαθηματικών-Βιομετρίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## Περίληψη

**Σκοπός.** Εκτίμηση της διαγνωστικής και προγνωστικής σημασίας των αντισωμάτων έναντι της τροποποιημένης κитρουλλινωμένης βιμεντίνης (anti-MCV) σε Έλληνες ασθενείς με πολύ πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΠΠΡΑ) και με εγκατεστημένη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΕΡΑ).

**Μέθοδοι.** Εβδομήντα ένας ασθενείς με αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα (ΑΑ) διάρκειας μικρότερης των 3 μηνών, 141 ασθενείς με ΕΡΑ, 53 ασθενείς με άλλα ρευματικά νοσήματα και 40 υγιείς μάρτυρες συμμετείχαν στη μελέτη. Προσδιορίστηκαν στον ορό τα επίπεδα των anti-MCV, των αντισωμάτων έναντι κυκλικών κитρουλλινωμένων πεπτιδίων (anti-CCP) και του ρευματοειδούς παράγοντα (RF). Για την εκτίμηση της νόσου συλλέχτηκαν κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα των ασθενών και ακτινογραφίες χειρών στην αρχή της μελέτης και μετά από 2 έτη. Η διαγνωστική αξία των anti-MCV μελετήθηκε με καμπύλες λειτουργικών χαρακτηριστικών (Receiver Operating Characteristic, ROC curves), εκτίμηση περιοχής κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve, AUC), ευαισθησίας, ειδικότητας και αναλογιών πιθανότητας (likelihood ratios). Ακολούθησε στατιστική ανάλυση σε σχέση με τις κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους και την ακτινολογική εικόνα των ασθενών στις ομάδες με ΠΠΡΑ και ΕΡΑ.

**Αποτελέσματα.** Στα 2 έτη 46% των ασθενών με αρχικά ΑΑ διαγνώσθηκαν με ΡΑ. Στους ασθενείς με ΠΠΡΑ η ευαισθησία των anti-MCV ήταν 52%, των anti-CCP 44% και του RF 37%, ενώ η ειδικότητα ήταν αντίστοιχα 91%, 84% και 91%. Η AUC για τα anti-MCV ήταν 0,766, για τα anti-CCP 0,720 και για τον RF 0,626. Τα anti-MCV ανιχνεύθηκαν σε 25% των ασθενών με ΠΠΡΑ που ήταν διπλά αρνητικοί σε anti-CCP και RF. Στην ΕΡΑ τα anti-MCV δεν διατήρησαν τη διαγνωστική τους ανωτερότητα. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε πως τα anti-MCV, και όχι τα anti-CCP ή ο RF, σχετίζονται σημαντικά με την ακτινολογική εξέλιξη στα 2 έτη στην ΠΠΡΑ. Στην ΕΡΑ τα anti-MCV, τα anti-CCP και ο RF συσχετίστηκαν σημαντικά με την ενεργότητα της νόσου ( $p \leq 0,03$ ) και την ακτινολογική βλάβη ( $p \leq 0,004$ ). Με πολυπαραγοντική ανάλυση φάνηκε πως οι ισχυρότεροι παράγοντες για την ακτινολογική βλάβη είναι η διάρκεια της νόσου ( $p=0,000$ ), ο δείκτης ανικανότητας (HAQ-DI score) ( $p=0,000$ ) και ο RF ( $p=0,002$ ).

**Συμπεράσματα.** Σε Έλληνες ασθενείς με πολύ πρώιμη ΑΑ τα anti-MCV αντισώματα είναι αξιόπιστος διαγνωστικός δείκτης για την πρώιμη διάγνωση της ΡΑ και σχετίζονται σημαντικά με την ακτινολογική εξέλιξη στα 2 έτη. Στην εγκατεστημένη ΡΑ

τα anti-MCV αντισώματα σχετίζονται τόσο με την ενεργότητα της νόσου όσο και με την ακτινολογική βλάβη. Επομένως η ανίχνευση των anti-MCV αντισωμάτων θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στην καθημερινή ρευματολογική πρακτική.

## Abstract

**Objectives.** To assess the diagnostic and prognostic value of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies (anti-MCV abs) in Greek patients with very early rheumatoid arthritis (VERA) and with established rheumatoid arthritis (RA).

**Methods.** Seventy one patients with undifferentiated arthritis (UA) of <3 months duration, 141 with established RA, 53 with other rheumatic diseases and 40 healthy individuals were included in the study. Anti-MCV abs, anti-CCP abs and RF were determined at baseline. Patient's clinical and laboratory data and hand radiographs were recorded at baseline and at 2 years. Diagnostic performance of anti-MCV abs was studied with Receiver Operating Characteristic (ROC) curves and evaluation of area under the curve (AUC), sensitivity, specificity and likelihood ratios. Further statistical analyses including clinical, laboratory data and radiological damage were performed in VERA and RA groups.

**Results.** Forty-six percent of UA patients progressed to RA at 2 years. In VERA patients, sensitivity of anti-MCV abs was 52%, compared to 44% of anti-CCP abs and 37% of RF, while specificity was 91%, compared to 91% of RF and 84% of anti-CCP abs. The AUC for anti-MCV was 0.766, for anti-CCP 0.720 and for RF 0.626. Anti-MCV abs were detected in 25% of VERA patients negative for both anti-CCP and RF. In established RA, anti-MCV did not sustain its diagnostic superiority. By multivariate analysis, anti-MCV, but not anti-CCP or RF, showed significant correlation with radiographic progression at 2 years in VERA patients. In established RA, anti-MCV, anti-CCP, and RF were associated with active disease ( $p \leq 0.03$ ), and joint damage ( $p \leq 0.004$ ). By multivariate analysis, the strongest factors for radiographic damage were disease duration ( $p = 0.000$ ), health assessment-disability index score (HAQ-DI) ( $p = 0.000$ ) and RF ( $p = 0.002$ ).

**Conclusions.** In Greek patients with very early UA, anti-MCV abs are a reliable diagnostic test for the early detection of RA and are strongly related with radiological progression at 2 years. In established RA anti-MCV abs are related with both disease activity and radiological damage. Thereafter anti-MCV ab testing may be useful in every day rheumatology practice.

<b>Πίνακας Περιεχομένων</b>	<b>σελ.</b>
Ευχαριστίες .....	iv
Σύντομο βιογραφικό .....	v
Περίληψη .....	2
Abstract .....	4
 <b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	 9
<b>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	10
<b>2. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα</b> .....	13
2.1    Επιδημιολογία, κλινική εικόνα, πρόγνωση .....	13
2.2    Αιτιοπαθογένεια .....	16
2.3    Διάγνωση .....	22
2.4    Έκβαση – θεραπεία .....	24
2.5    Κλινική εκτίμηση – εκτίμηση ενεργότητας νόσου .....	25
<b>3. Αυτο-αντισώματα στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα</b> .....	28
3.1    Μηχανισμοί σχηματισμού αυτο-αντισωμάτων στη RA.....	28
3.1.1        Κιτρουλλινοποίηση και αντισώματα έναντι κιτρουλλινωμένων πεπτιδίων ...	28
3.1.2        Γονίδια που εμπλέκονται στο σχηματισμό αυτο-αντισωμάτων .....	30
3.1.3        Περιβαλλοντικοί παράγοντες που επιδρούν στο σχηματισμό αυτο-αντισωμάτων .....	32
3.2    Προκλινική ανοσολογική φάση στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα .....	34
3.3    Αυτο-αντισώματα στην Αδιαφοροποίητη Αρθρίτιδα .....	35
3.4    Κλασικά αυτο-αντισώματα της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας .....	36
3.4.1        Ρευματοειδείς παράγοντες .....	37
3.4.2        Αυτο-αντισώματα έναντι κιτρουλλινωμένων πρωτεϊνών (ACPAs).....	39
3.5    Άλλα αυτο-αντισώματα στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα .....	42

3.6	Αυτο-αντισώματα και σχέση με την έκβαση της νόσου .....	45
4.	Αντισώματα έναντι τροποποιημένης κιτρολλινωμένης βιμεντίνης .....	47
4.1	Βιμεντίνη .....	47
4.1.1	Δομή βιμεντίνης .....	48
4.1.2	Λειτουργία βιμεντίνης .....	49
4.1.3	Κλινική σημασία της βιμεντίνης .....	49
4.2	Η κιτρολλινωμένη βιμεντίνη ως υποψήφιος PA-ειδικός αντιγονικός στόχος .....	50
4.2.1	Το πρώτο αντίσωμα: anti-Sa .....	50
4.2.2	Η κιτρολλινωμένη βιμεντίνη ως το αντιγόνο του anti-Sa αντισώματος .....	52
4.2.3	Νεώτερα στοιχεία για την αντιγονικότητα της κιτρολλινωμένης βιμεντίνης .....	53
4.2.4	Από την κιτρολλινωμένη βιμεντίνη στην τροποποιημένη κιτρολλινωμένη βιμεντίνη (MCV) .....	54
4.3	Σύνδεση των anti-MCV αντισωμάτων με το γενετικό υπόβαθρο στη PA .....	55
4.4	Διαγνωστική αξία ανίχνευσης anti-MCV αντισωμάτων στη PA .....	56
4.5	Προγνωστική αξία των anti-MCV για τη διάγνωση της PA στην πρώιμη αρθρίτιδα .....	57
4.6	Σχέση των anti-MCV με την ενεργότητα της PA και προγνωστική σημασία για την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου .....	58
4.7	Anti-MCV σε άλλες παθήσεις .....	59
4.8	Επίδραση της θεραπείας στα anti-MCV αντισώματα .....	61
	<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>63</b>
	<b>5. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ .....</b>	<b>64</b>
	<b>6. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ .....</b>	<b>64</b>
6.1	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ .....	64
6.1.1	Ασθενείς με πολύ πρώιμη αρθρίτιδα (ΠΠΑ) .....	65



6.1.2	Ασθενείς με εγκατεστημένη ΡΑ (ΕΡΑ) .....	65
6.1.3	Ομάδες ελέγχου .....	66
6.2	ΜΕΘΟΔΟΙ .....	66
6.2.1	Εκτίμηση ενεργότητας και σοβαρότητας της αρθρίτιδας στην ΠΠΑ και στην ΕΡΑ .....	67
6.2.2	Προσδιορισμός αυτοαντισωμάτων .....	73
6.2.3	Ακτινολογική αξιολόγηση .....	74
6.2.4	Στατιστική ανάλυση .....	77
7.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	78
7.1	Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΠΠΑ .....	78
7.2	Anti-MCV αντισώματα σε ασθενείς με πολύ πρώιμη ΡΑ (ΠΠΡΑ) .....	79
7.2.1	Συχνότητα των anti-MCV αντισωμάτων σε ασθενείς με ΠΠΡΑ .....	79
7.2.2	Διαγνωστική αξία των anti-MCV αντισωμάτων στην ΠΠΡΑ .....	82
7.2.3	Anti-MCV αντισώματα και δημογραφικά χαρακτηριστικά στους ασθενείς με ΠΠΡΑ .....	86
7.2.4	Anti-MCV αντισώματα και κάπνισμα στην ΠΠΡΑ .....	86
7.2.5	Anti-MCV αντισώματα και δείκτες ενεργότητας/βαρύτητας στους ασθενείς με ΠΠΡΑ .....	86
7.2.6	Anti-MCV αντισώματα και ακτινολογική εξέλιξη στους ασθενείς με ΠΠΡΑ.....	98
7.3	Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με εγκατεστημένη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα (ΕΡΑ) .....	100
7.4	Anti-MCV αντισώματα σε ασθενείς με ΕΡΑ .....	102
7.4.1	Συχνότητα των anti-MCV αντισωμάτων στους ασθενείς με ΕΡΑ .....	102
7.4.2	Διαγνωστική αξία των anti-MCV αντισωμάτων στους ασθενείς με ΕΡΑ .....	105
7.4.3	Anti-MCV αντισώματα και δημογραφικά χαρακτηριστικά στους ασθενείς με ΕΡΑ .....	109
7.4.4	Anti-MCV αντισώματα και κάπνισμα στην ΕΡΑ .....	109

7.4.5	Anti-MCV αντισώματα και δείκτες ενεργότητας/βαρύτητας στους ασθενείς με ΕΡΑ .....	110
7.4.6	Anti-MCV αντισώματα και ακτινολογική βλάβη στην ΕΡΑ .....	122
8.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	125
	Συμπεράσματα μελέτης .....	135
	Δημοσιεύσεις που έχουν προκύψει από τη διατριβή .....	137
	Βιβλιογραφικές Αναφορές .....	138
	Ευρετήριο Εικόνων .....	166
	Ευρετήριο Πινάκων .....	167
	Συντμήσεις .....	169

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι συχνή, χρόνια, φλεγμονώδης, συστηματική αυτοάνοση νόσος με συχνότητα από 0.5 έως 1.0% στον ενήλικο πληθυσμό των ανεπτυγμένων χωρών παγκοσμίως. Χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή του υμένα της άρθρωσης που οδηγεί σε βλάβη του αρθρικού χόνδρου και του υποκείμενου οστού με συνέπεια την απώλεια της λειτουργικότητας της άρθρωσης και την αναπηρία. Οι αρθρικές διαβρώσεις μπορεί να αναπτυχθούν στο 25% των ασθενών γρήγορα κατά τους τρεις πρώτους μήνες της νόσου και στο 75% περίπου των ασθενών κατά τα πρώτα δύο έτη [Scott et al 2004]. Διάφορες συννοσηρότητες που αναπτύσσονται κατά την πορεία της νόσου συμβάλλουν στη γενικότερη έκπτωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η βαρύτητα της νόσου κυμαίνεται από ήπια με λίγη αρθρική καταστροφή, έως βαριά με υψηλή ενεργότητα και σημαντική αρθρική καταστροφή.

Η κατανόηση σε μεγάλο βαθμό των παθογενετικών μηχανισμών της αρθρικής φλεγμονής που επιτεύχθηκε την προηγούμενη δεκαπενταετία οδήγησε στην ανάπτυξη νέων επαναστατικών θεραπευτικών επιλογών για τη ΡΑ. Η νεώτερη προσέγγιση περιλαμβάνει πρώιμη επιθετική θεραπεία με συνθετικά-τροποποιητικά αντιρευματικά φάρμακα καθώς και την εισαγωγή βιολογικών παραγόντων που στοχεύουν ειδικά μόρια και μονοπάτια του παθογενετικού μηχανισμού της ΡΑ. Λόγω της δυνητικά τοξικής επίδρασης και του μεγάλου κόστους τέτοιων επιθετικών θεραπειών, η αξιόπιστη πρώιμη διάγνωση της ΡΑ και η επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν περισσότερο από μια τέτοια θεραπεία στην πρώιμη φάση της νόσου, είναι εξαιρετικής σημασίας. Είναι αναγκαία η ύπαρξη ενός αξιόπιστου πρώιμου διαγνωστικού και προγνωστικού δείκτη της ΡΑ. Ένας τέτοιος δείκτης πρέπει να είναι ευαίσθητος, ειδικός, ανιχνεύσιμος σε πρώιμο στάδιο και προγνωστικός ως προς την πρώιμη αναγνώριση ασθενών που θα αναπτύξουν πιθανά σοβαρή νόσο.

Παρομοίως, η αναγνώριση ασθενών με ήπια/παροδική αρθρίτιδα θα συμβάλλει στην αποφυγή μη απαραίτητης ανοσοκατασταλτικής αγωγής και των επακόλουθων παρενεργειών της, γεγονός που μειώνει επίσης το συνολικό κόστος θεραπείας. Ο υποψήφιος δείκτης θα πρέπει παράλληλα να είναι ποσοτικός ώστε να επιτρέπει την παρακολούθηση της νόσου και τη μέτρηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης.

Ο μόνος ορολογικός δείκτης των παλαιών κριτηρίων κατάταξης της PA από το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (American College of Rheumatology, ACR) του 1987 ήταν ο ρευματοειδής παράγοντας (Rheumatoid Factor, RF) που είναι μεν ευαίσθητος αλλά στερείται ειδικότητας. Ο RF υπάρχει και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως π.χ. το σύνδρομο Sjogren, άλλες φλεγμονώδεις νόσοι, χρόνιες λοιμώξεις και σε 5-10% του υγιούς πληθυσμού, κυρίως με την αύξηση της ηλικίας. Σημαντική πρόοδος στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών της PA έγινε με την ανακάλυψη των αντισωμάτων έναντι κιτρουλλινιωμένων πρωτεϊνικών αντιγόνων (antibodies against citrullinated protein antigens, ACPAs). Η παραγωγή των ACPAs σχετίζεται με τον HLA-DRB1 κοινό επίτοπο, το κάπνισμα και την περιοδοντίτιδα [Sakkas et al 2014]. Τα ACPAs έχει φανεί ότι προβλέπουν την αρθρική βλάβη [Syversen et al 2008] και σχετίζονται με πιο σοβαρή νόσο και εξωαρθρικές εκδηλώσεις [Alexiou et al 2007, Alexiou et al 2008, Kelly et al 2014]. Τα ACPAs έχουν δείξει παρόμοια ευαισθησία αλλά ανώτερη ειδικότητα (>95%) από τον RF στη διάγνωση της PA [Anouac et al 2006, Riedemann et al 2005, Conrad et al 2010]. Με σκοπό την καλύτερη αναγνώριση ασθενών με PA σε πρώιμα στάδια της νόσου, δημοσιεύτηκαν το 2010 νέα κριτήρια ταξινόμησης της PA από το ACR και τον Ευρωπαϊκό Αντιρευματικό Σύνδεσμο (European League Against Rheumatism, EULAR) [Aletaha et al 2010]. Λόγω της μεγάλης τους σημασίας τα ACPAs συμπεριλήφθηκαν μαζί με τον RF στα νέα κριτήρια της PA.

Η πιο γνωστή εμπορική δοκιμασία για την ανίχνευση των ACPAs είναι το τεστ έναντι αντι-κυκλικών κιτρουλλινιωμένων πεπτιδίων (anti-cyclic citrullinated peptide, anti-CCP), που χρησιμοποιεί συνθετικά κυκλικά κιτρουλλινιωμένα πεπτίδια που μιμούνται ειδικούς PA επιτόπους. Τα ACPAs κατευθύνονται έναντι διαφορετικών κιτρουλλινιωμένων πρωτεϊνών όπως η βιμεντίνη, η ιστόνη, η α-ενολάση, το ινωδογόνο, η ινονεκτίνη(fibronectin), η φιλαγγρίνη, το κολλαγόνο τύπου II [Sakkas et al 2014].

Η βιμεντίνη είναι ένα ενδιάμεσο νημάτιο που εκφράζεται από μεσεγχυματικά κύτταρα και μακροφάγα και βρίσκεται άφθονη στον αρθρικό υμένα. Εκκρίνεται και κιτρουλλιώνεται από μακροφάγα που υφίστανται απόπτωση. Η κιτρουλλινιωμένη βιμεντίνη αναγνωρίστηκε πριν δυο δεκαετίες ως το μείζων αντιγόνο που αντιδρά με τα αντισώματα που αρχικά έγιναν γνωστά ως anti-Sa αντισώματα [Vossenaar et al 2004]. Αργότερα ανακαλύφθηκε πως οι μεταλλάξεις των υπολειμμάτων γλυκίνης σε αργινίνη μέσα στη βιμεντίνη αυξάνουν την αντίδραση με το αντίσωμα. Κατόπιν μεταλλαγμένο και in vitro κιτρουλλινιωμένο ανασυνδυασμένο ανθρώπινο αντιγόνο βιμεντίνης (modified citrullinated vimentin, MCV) χρησιμοποιήθηκε σε δοκιμασία ένζυμο-συζευγμένης ανοσοπροσρόφησης (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) για την ανίχνευση κυκλοφορούντων IgG αυτοαντισωμάτων έναντι MCV [Bang et al 2007].

Διάφοροι ερευνητές έχουν μελετήσει τη διαγνωστική και προγνωστική χρησιμότητα των anti-MCV αντισωμάτων στη PA σε σύγκριση με τα anti-CCP με ανάμοια αποτελέσματα [Bang et al 2007, Mathsson et al 2008, Nicaise Roland et al 2008, Syversen et al 2010] ενώ υπάρχουν λίγα δημοσιευμένα στοιχεία σχετικά με ασθενείς με πρώιμη PA [Raza et al 2010, Bartoloni et al 2012].

Ο σκοπός της μελέτης μας ήταν να ερευνήσουμε τη σημασία των anti-MCV αντισωμάτων στη διάγνωση της πρώιμης PA σε Έλληνες ασθενείς με

αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα διάρκειας μικρότερης των τριών μηνών και να εξετάσουμε τις συσχετίσεις με κλινικές παραμέτρους και την ακτινολογική εξέλιξη προοπτικά. Παράλληλα μελετήσαμε τη διαγνωστική και προγνωστική σημασία των anti-MCV αντισωμάτων σε ασθενείς με εγκατεστημένη PA για το λόγο ότι η παραγωγή των ACPAs σχετίζεται με τα HLA αλληλια τάξης II.

## **2. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα**

### **2.1 Επιδημιολογία, κλινική εικόνα, πρόγνωση**

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (PA) είναι χρόνια, φλεγμονώδης, συστηματική, αυτοάνοση διαταραχή που προσβάλλει τις αρθρώσεις αλλά συχνά και άλλα όργανα. Αποτελεί το συχνότερο φλεγμονώδες ρευματικό νόσημα. Οι ασθενείς υποφέρουν από χρόνιο αρθρικό πόνο, ανικανότητα και αυξημένη θνησιμότητα. Αν δεν ελεγχθεί με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή η PA οδηγεί σταδιακά με την πάροδο των χρόνων σε καταστροφή και μόνιμη παραμόρφωση των αρθρώσεων λόγω διάβρωσης του χόνδρου και του οστού. Αποτέλεσμα είναι η διαταραχή της κινητικότητας της άρθρωσης, η μη αναστρέψιμη λειτουργική ανικανότητα, η σοβαρή έκπτωση της παραγωγικότητας και της ποιότητας ζωής [Bijlsma et al 2012]. Όταν η θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική, κατά μέσο όρο 20-40% εργαζόμενων ασθενών με PA γίνονται μόνιμα ανίκανοι για εργασία στα πρώτα 2 χρόνια από τη διάγνωση της νόσου και το ποσοστό αυξάνεται σε 40-80% μέσα σε 5 έως 20 έτη [Verstappen et al 2004]. Το συνολικό κόστος υγείας της PA είναι αυξημένο, 2 έως 3 φορές υψηλότερο από το γενικό πληθυσμό, τόσο το άμεσο λόγω της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης που είναι μακρόχρονη, όσο και το έμμεσο λόγω της απώλειας της παραγωγικότητας [Eriksson et al 2013].

Η PA έχει παγκόσμια κατανομή και επηρεάζει όλες τις φυλετικές ομάδες. Ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται μεταξύ 0,5 και 1%. Η πάθηση είναι από δύο έως

3 φορές συχνότερη στις γυναίκες. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ακόμη και σε παιδιά, με την κορύφωση της εμφάνισης μεταξύ της 4<sup>ης</sup> και 5<sup>ης</sup> δεκαετίας της ζωής [Bijlsma et al 2012]. Ο κίνδυνος εμφάνισης PA στους ενήλικες είναι 3,6% (1 στους 28) για τις γυναίκες και 1,7% (1 στους 59) για τους άνδρες [Crowson et al 2011]. Στην Ελλάδα ο επιπολασμός της νόσου από έρευνα στη Βόρεια, Κεντρική και Νότια Ελλάδα βρέθηκε 0,67% [Andrianakos et al 2006]. Παρόμοιο ήταν το αποτέλεσμα από έρευνα της Ρευματολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας στην περιφέρεια της Μαγνησίας της Κεντρική Ελλάδας όπου ο επιπολασμός της PA βρέθηκε 0,57% [Anagnostopoulos et al 2010].

Η PA μπορεί να εκδηλωθεί είτε σταδιακά, σε διάστημα εβδομάδων ή μηνών, είτε αιφνίδια. Η προσβολή των αρθρώσεων είναι συνήθως περιφερική, πολυαρθρική και συμμετρική, κυρίως σε άκρες χείρες και πόδες, αλλά μπορεί να είναι και oligoarθρική ή μονοαρθρική. Η προσβολή άλλων αξονικών και κεντρικών αρθρώσεων όπως η ατλαντοαξονική άρθρωση του αυχένα, η κροταφογναθική, οι ώμοι και τα ισχία ανέρχεται σε ποσοστό 20 με 50 % των ασθενών. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει πόνο, δυσκαμψία και πρήξιμο των αρθρώσεων που μπορεί να συνοδεύεται από γενικά συμπτώματα όπως χαμηλό πυρετό, απώλεια βάρους, αίσθημα κόπωσης, μυαλγίες, ανορεξία. Η πρωινή δυσκαμψία των αρθρώσεων που διαρκεί πάνω από μία ώρα είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της PA.

Η PA μπορεί να προσβάλει και άλλα όργανα εκτός από τις αρθρώσεις. Αυτό συνήθως συμβαίνει κατά την πορεία της νόσου στη μακρόχρονη PA σε ποσοστό έως και 50%. Συνήθεις εξωαρθρικές εκδηλώσεις αποτελούν το σύνδρομο Sjogren, τα ρευματικά οζίδια, η πλευριτική συλλογή, η διάμεση πνευμονοπάθεια, η αναιμία, ενώ σπανιότερες περιλαμβάνουν την αγγειίτιδα και το σύνδρομο Felty (**Πίνακας 1**) [Bijlsma J et al 2012].



**Πίνακας 1. Εξωαρθρικές εκδηλώσεις της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας**

<b>Εξωαρθρική εκδήλωση</b>	<b>Σχόλια</b>
Δέρμα	Υποδόρια ρευματικά οζίδια (25%-50%)
Αιματολογικές εκδηλώσεις	Νορμόχρωμη νορμοκυτταρική αναιμία (25-30%), θρομβοκυττάρωση, θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Σύνδρομο Felty	Σπληνομεγαλία με ουδετεροπενία, θρομβοπενία, μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα. Εκδήλωση προχωρημένης νόσου
Ηπατικές	Μη ειδική τρανσαμινασαιμία
Πνευμονικές εκδηλώσεις	Πάχυνση υπεζωκότα, Πλευριτικές συλλογές, Πνευμονικά οζίδια, Διάχυτη Διάμεση πνευμονική νόσος, Σύνδρομο Carlan, Βρογχεκτασίες Αποφρακτική βρογχιολίτιδα, Αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανωμένη πνευμονία (BOOP), Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση, συρρικνωμένος πνεύμονας
Καρδιακές εκδηλώσεις	Περικαρδίτιδα , σπάνια ρευματοειδή οζίδια στις βαλβίδες που μπορεί να οδηγήσουν σε ρήξη και οξεία ανεπάρκεια των βαλβίδων, αθηροσκληρωτική νόσος
Οφθαλμικές εκδηλώσεις	Ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα (10-15%), επισκληρίτιδα, σκληρίτιδα, ραγοειδίτιδα, διατρητική σκληρομαλάκυνση
Νευροπάθεια	Συνήθως συμπιεστική και σπάνια αγγειακής αιτιολογίας, αυχενική μυελοπάθεια
Αγγείιδα	Συχνότερα δερματική αγγείιδα με καφέ κηλίδες στην κοίτη των ονύχων, παρονύχια, ράγες δακτύλων. Σπάνια δερματικά έλκη, γάγγραινα δακτύλων, πολυνευρίτιδα, πολλαπλή μονονευρίτιδα, σπλαχνικά έμφρακτα
Λεμφαδενοπάθεια	Όχι πολύ συχνή
Αμυλοείδωση	Με αμυλοειδές Α, όψιμη επιπλοκή, σε νεφρούς, γαστρεντερικό σύστημα και σπάνια σε πνεύμονες
Μυικές εκδηλώσεις	Μυική ατροφία, σπάνια φλεγμονώδη μυοσίτιδα

Σε μελέτη PA δεκαετούς παρακολούθησης μόνο 10% των ασθενών είχαν αποδρομή της νόσου. Συνήθως η νόσος ακολουθεί πορεία προοδευτικά επιδεινούμενη με αργό ή γρήγορο ρυθμό (70%). Περίπου 20% των ασθενών έχουν διαλείπουσα πορεία με υφέσεις και εξάρσεις. Ο ρυθμός της ακτινολογικής εξέλιξης της νόσου είναι ταχύς τα πρώτα 1-2 έτη (70%) και επιβραδύνεται αργότερα [Σακκάς 2004α]. Διαβρώσεις αναγνωρίζονται τον πρώτο χρόνο στην απλή ακτινογραφία σε 15 έως 30% των ασθενών ενώ από μελέτες με μαγνητική τομογραφία έχουν φανεί οστικές διαβρώσεις ακόμα και στην αρχή της διάγνωσης [McQueen et al 2001, Backhaus et al 2002]. Μέχρι το τέλος του 2<sup>ου</sup> χρόνου σε ασθενείς που δεν απαντούν

στη θεραπεία η επίπτωση των διαβρώσεων είναι 90% [van der Heijde et al 1992, Fuchs et al 1989].

Ασθενείς με PA παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα άλλων σοβαρών παθολογικών καταστάσεων όπως οστεοπόρωση, λοιμώξεις, λέμφωμα, κατάθλιψη. Η PA σχετίζεται με αρτηριοσκλήρυνση και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα όπως οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τόσο η ίδια η πάθηση (χρόνια φλεγμονή, ανοσολογικοί μηχανισμοί) όσο και οι διάφορες θεραπείες αυξάνουν τις συν-νοσηρότητες σε ασθενείς με PA [Bijlsma et al 2012].

Έχει φανεί πως ασθενείς με PA έχουν 50% αυξημένο κίνδυνο πρόωρης θνησιμότητας και πως το προσδόκιμο ζωής μειώνεται από 3 έως 10 έτη [Myasoedova et al 2010]. Η θνησιμότητα συνδέεται ισχυρά με τη σοβαρότητα της νόσου, την ενεργότητά της, το βαθμό ανικανότητας του ασθενούς και αυξάνεται από τις συν-νοσηρότητες. Οι κύριες αιτίες θανάτου σε PA ασθενείς είναι το ισχαιμικό καρδιακό επεισόδιο και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [Bijlsma et al 2012].

Όσο νωρίτερα γίνει η διάγνωση της PA και εφαρμοστεί η κατάλληλη αγωγή τόσο καλύτερη είναι η πρόγνωση της νόσου [O'Dell 2002]. Η έγκαιρη εφαρμογή θεραπείας με νοσο-τροποποιητικά φάρμακα οδηγεί σε καταστολή της φλεγμονής και καθυστέρηση της αρθρικής βλάβης [Egsmose et al 1995, Anderson et al 2000]. Ακόμα πιο σημαντικό είναι το εύρημα ότι πρώιμη θεραπεία με anti-TNF παράγοντα αναστέλλει τις ακτινολογικές αλλοιώσεις της PA [Genovese et al 2002, Breedveld et al 2004].

## **2.2. Αιτιοπαθογένεια**

Τα αίτια που προκαλούν τη PA παραμένουν άγνωστα. Πιστεύεται πως είναι το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών, ορμονικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

Ο κίνδυνος εμφάνισης PA σε Α βαθμού συγγενείς ασθενών με PA είναι 1,5 φορές υψηλότερος από το γενικό πληθυσμό. Από μελέτες σε διδύμους το ποσοστό αντιστοιχίας ήταν σημαντικά υψηλότερο σε μονοζυγωτικούς συγκριτικά με διζυγωτικούς (12%-15% έναντι 3,5% αντίστοιχα). Εκτιμάται πως ο γενετικός παράγοντας συμβάλλει από 50-65% στον κίνδυνο ανάπτυξης PA [Klippel et al 2008].

Η ισχυρότερη σύνδεση της PA με γενετικό παράγοντα είναι με συγκεκριμένα αλληλία του συμπλέγματος μείζονος ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex-MHC, human leukocyte antigens- HLA). Η νόσος σχετίζεται με συγκεκριμένη αλληλουχία αμινοξέων στην τρίτη υπερμεταβλητή περιοχή των HLA-DR β- αλυσίδων που συσχετίζονται θετικά με τη PA, όπως DRβ\*0401, DRβ\*0404, DRβ\*0101, και DRβ\*1402, και ονομάστηκε «κοινός επίτοπος» [Gregersen et al 1987, Wordsworth et al 1989]. Άτομα με την αλληλουχία αμινοξέων λευκίνη-γλουταμίνη-λυσίνη-αργινίνη-αλανίνη στις θέσεις 67, 70, 71, 72, και 74 παρουσιάζουν μεγαλύτερη επίπτωση και επιπολασμό PA από άτομα που δεν έχουν αυτή την αλληλουχία [de Vries et al 2002]. Η αλληλουχία αυτή βρίσκεται στις DR4, DR14 και κάποιες DR1 β-αλυσίδες. Η γενετική αυτή συσχέτιση έχει φανεί σε πληθυσμούς Βόρειο-Δυτικής Ευρώπης, Ισπανίας, Ισραήλ, Ινδίας και Κορέας και είναι λιγότερο ισχυρή σε άλλους λαούς. Αρκετοί υγιείς άνθρωποι φέρουν τον κοινό επίτοπο αλλά δεν εκδηλώνουν PA [Firestein et al 2009]. Στον ελληνικό πληθυσμό δεν έχει φανεί ισχυρή συσχέτιση [Boki et al 1993].

Ο τρόπος που το φύλο επηρεάζει την επιδεκτικότητα στη PA δεν είναι πλήρως κατανοητός. Αν και οι ακριβείς μοριακές επιδράσεις των οιστρογόνων παραμένουν υπό μελέτη φαίνεται πως το ορμονικό περιβάλλον μπορεί να επιδρά σημαντικά σε κύτταρα που συμμετέχουν στην παθογένεια της PA [Cutolo et al 2008].

Διάφοροι λοιμογόννοι παράγοντες έχουν συσχετισθεί με την έναρξη της PA όπως το μυκόπλασμα, μυκοβακτηρίδια, εντερικά βακτηρίδια, ο ιός Epstein-Barr

(EBV), ο παρβοϊός B19, εξωγενείς ρετροϊοί (HIV, HTLV-I), ενδογενείς ρετροϊοί (HERVs) χωρίς να έχει αποδειχθεί ξεκάθαρη αιτιολογική συσχέτιση. Μηχανισμοί που ενοχοποιούνται εμπεριέχουν διαταραχές σε μηχανισμούς της φυσικής και στη συνέχεια επίκτητης ανοσίας, όπως η μοριακή μίμηση (ανοσολογική αντίδραση εναντίον ενδογενών πεπτιδίων που μοιάζουν με εξωγενή πεπτίδια παθογόνων) [Firestein et al 2009, Klippel et al 2008, Tugnet et al 2013]. Πρόσφατα στοιχεία συσχετίζουν την περιοδοντική νόσο και το βακτήριο Πορφυρομονάδα των ούλων (*Porphyromonas gingivalis*) με την έναρξη της ΡΑ μέσω σχηματισμού κιτρουλλινωμένων πεπτιδίων και ανάπτυξη ACPAs [Mikuls et al 2009, Mikuls et al 2014].

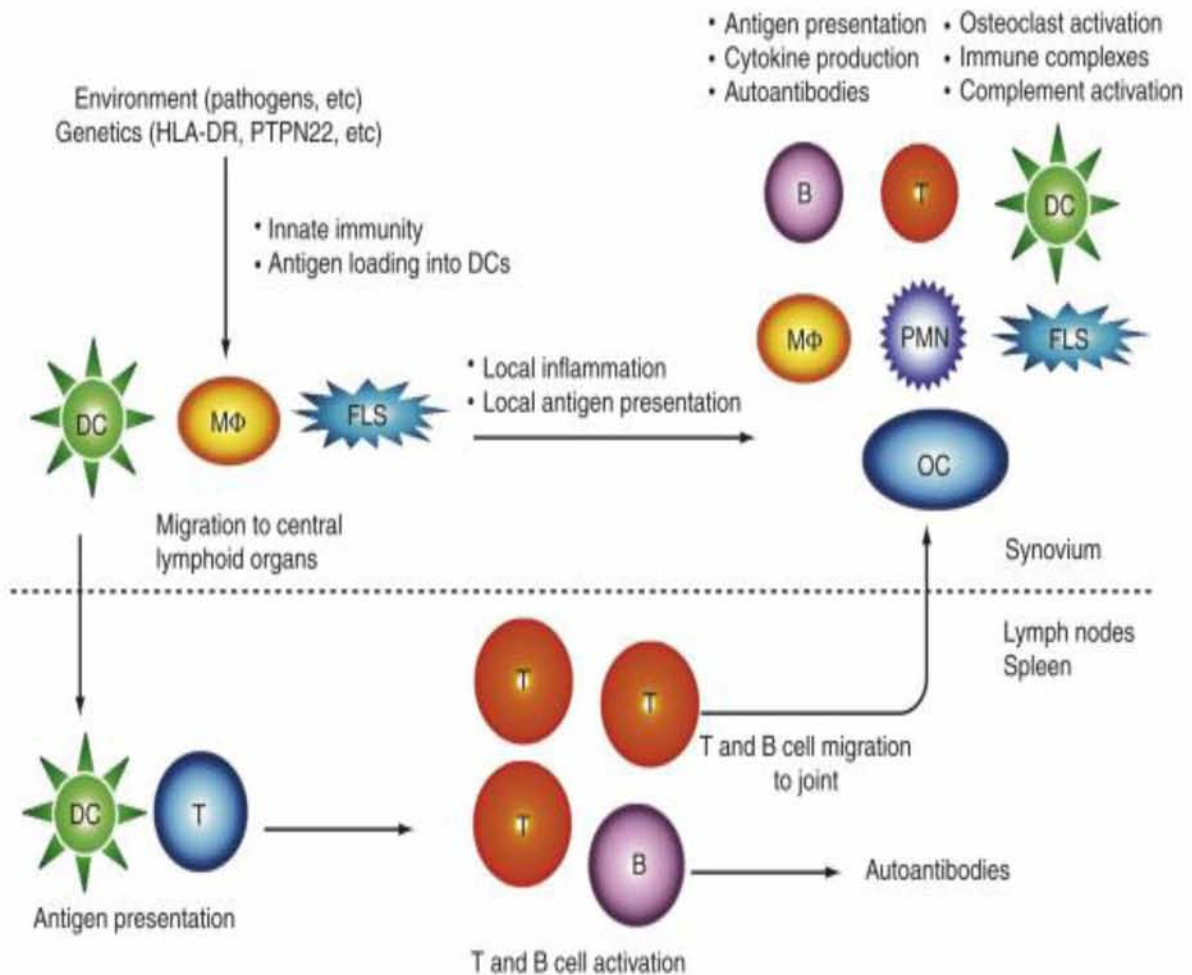
Το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό περιβαλλοντικό παράγοντα κινδύνου για ΡΑ ιδίως σε άτομα με τον κοινό επίτοπο HLA. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΡΑ σε καπνιστές αυξάνει από δύο έως έξι φορές σε άτομα που φέρουν τον κοινό επίτοπο, και είναι ακόμα ψηλότερος (από 6 έως 16 φορές) σε άτομα επιπλέον θετικά για το ρευματοειδή παράγοντα [Padyukon et al 2004]. Το κάπνισμα σχετίζεται επίσης με κιτρουλλινοποίηση πεπτιδίων και εμφάνιση ΡΑ θετικής σε ACPAs [Klareskog et al 2006].

Άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες που έχουν συσχετιστεί πιθανά με την εμφάνιση ΡΑ είναι η έκθεση σε πυρίτιο [Khuder et al 2002], η παχυσαρκία [Pedersen et al 2006], τα αντισυλληπτικά [Pedersen et al 2007], η έλλειψη βιταμίνης D [Gatenby et al 2013].

Ο ρόλος της αυτοανοσίας στην ανάπτυξη ΡΑ είναι καθοριστικός. Αυτοανοσία είναι η διαδικασία με την οποία το επίκτητο ανοσιακό σύστημα αναγνωρίζει ως ξένα δικά του αντιγόνα (αυτοαντιγόνα) και παράγει αυτοαντισώματα με αποτέλεσμα ιστική βλάβη ή λειτουργική ανεπάρκεια [Σακκάς 2004β]. Οι ρευματοειδείς παράγοντες (RFs) είναι αυτοαντισώματα έναντι του Fc τμήματος της ανοσοσφαιρίνης IgG που έχουν

συσχετιστεί αιτιολογικά με τη ΡΑ από το 1940. Το αυτοαντίσωμα παράγεται τοπικά στην άρθρωση με ΡΑ και οδηγεί σε αυξημένη φλεγμονώδη απάντηση. Αντισώματα IgG και IgM RFs βρίσκονται στον ορό ασθενών με ΡΑ έως και 90 % [Klippel et al 2008]. Σε ασθενείς με ΡΑ έχουν ανιχνευθεί τις τελευταίες δεκαετίες αντισώματα έναντι κιτρολλινιωμένων πεπτιδίων (ACPAs). Η κιτρολλίνη είναι ένα αμινοξύ που δεν υπάρχει φυσιολογικά αλλά γεννάται από την απαμίνωση υπολειμμάτων αργινίνης (φυσικού αμινοξέως) στις πρωτεΐνες από ένζυμα που καλούνται πεπτιδυλαργινίνη-απαμινάσες. Ο RF και τα ACPAs μπορεί να ανιχνευθούν στον ορό έως και 10 χρόνια πριν την εκδήλωση αρθρίτιδας [Nielen et al 2004]. Ο συνδυασμός των ACPAs με γενετικούς δείκτες όπως ο κοινός επίτοπος αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ΡΑ [Rantapää-Dahlqvist 2009]. Αυξανόμενα πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα κιτρολλινιωμένα πεπτίδια αποτελούν αυτοαντιγόνα στη ΡΑ και βάζουν σε κίνηση φλεγμονώδεις διεργασίες που καταλήγουν στην αρθρική καταστροφή [Sakkas et al 2014].

Η παθογένεση της ΡΑ είναι πολύπλοκη και δεν είναι πλήρως κατανοητή. Η φυσική και η επίκτητη ανοσία αλληλεπιδρούν και συμμετέχουν στην παθογένεια της ΡΑ (**Εικόνα 1**). Ο υμένας της άρθρωσης είναι η κύρια θέση της φλεγμονής της ΡΑ (**Εικόνα 2**). Η ιστολογική εικόνα του αρθρικού υμένα στη ΡΑ είναι αποτέλεσμα μιας δυναμικής διαδικασίας που περιλαμβάνει συνεργαζόμενα μοριακά σήματα (χημειοκίνες, μόρια προσκόλλησης, κυταροκίνες, αυξητικούς παράγοντες) και κυτταρικές διεργασίες (απόπτωση, πολλαπλασιασμός, μετανάστευση κυττάρων, επιβίωση). Στον αρθρικό υμένα υπάρχει υπερπλασία υμενοκυττάρων, μονοκύτταρων, ινοβλαστών, αγγείων και διήθηση από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα κ.ά.



**Εικόνα 1. Σχηματικό διάγραμμα των πιθανών μηχανισμών παθογένειας στη ΡΑ.**

Η παθογένεια της ΡΑ είναι πολύπλοκη και δεν είναι πλήρως κατανοητή. Η φυσική και η επίκτητη ανοσία αλληλεπιδρούν και συμμετέχουν στην παθογένεια της ΡΑ. Η γενετική προδιάθεση αυξάνει τον κίνδυνο για ΡΑ ίσως λόγω ανώμαλης Τ-κυτταρικής επιλογής, αυξημένης παραγωγής κυτταροκινών ή τάσης για κιτρουλλινοποίηση πρωτεϊνών. Τυχαία γεγονότα όπως περιβαλλοντικές εκθέσεις, μπορεί να ενισχύσουν την ανοσολογική δραστηριότητα και να επιτρέψουν την απώλεια της ανοχής. Μη ειδική φλεγμονή εξαιτίας περιβαλλοντικής έκθεσης ή ενδογενών σημάτων, όπως η διέγερση των Toll-like receptors μπορεί επίσης άμεσα να προκαλέσει παραγωγή κυτταροκινών, ενεργοποίηση υμενοκυττάρων και μακροφάγων που εκκρίνουν κυτταροκίνες και να επιστρατεύσει λεμφοκύτταρα που μπορούν να αντιδράσουν σε τοπικά αντιγόνα. Αυτό-αντιγόνα από τους φλεγμονώδεις ιστούς προσλαμβάνονται από δενδριτικά ιστικά κύτταρα, τα οποία μεταναστεύουν στη συνέχεια σε κεντρικά λεμφικά όργανα και ενεργοποιούν Τ-λεμφοκύτταρα που με τη σειρά τους ενεργοποιούν Β-λεμφοκύτταρα. Στη συνέχεια Β- και Τ-κύτταρα ενεργοποιημένα μεταναστεύουν πίσω στην άρθρωση. Σε επόμενα στάδια τοπικά δίκτυα κυτταροκινών αυξάνουν και ενισχύουν έναν αυτοσυντηρούμενο φλεγμονώδη κύκλο μέσα στις αρθρώσεις και ίσως οδηγούν σε τοπική αντιγονοπαρουσίαση και σχηματισμό δευτερογενών λεμφικών συναθροίσεων. Η ενεργοποίηση των ενζύμων που διασπούν τη θεμέλια ουσία και των οστεοκλαστών, προκαλεί μόνιμη καταστροφή της άρθρωσης.

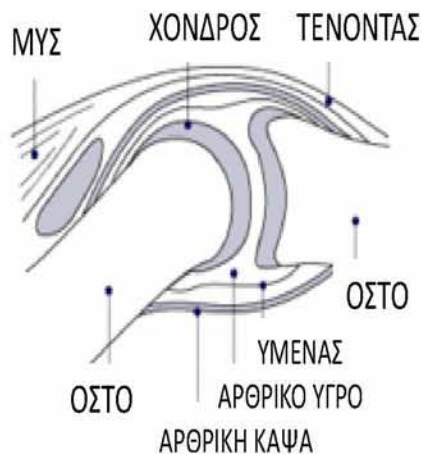
Ανατύπωση από Firestein G, Kelley's Textbook of Rheumatology 8<sup>th</sup> edition, 2008,σελ.1036.

Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (π.χ TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10) και πρωτεολυτικά ένζυμα που παράγονται από τα φλεγμονώδη κύτταρα σε συνεργασία με

ενεργοποιημένα χονδροκύτταρα και οστεοκλάστες συμμετέχουν στην καταστροφή της άρθρωσης [Firestein et al 2009]. Προεξοχές του υμένα (λάχνες) μέσα στην αρθρική κοιλότητα εισβάλλουν στον υποκείμενο χόνδρο και οστό. Ο υπερπλαστικός ιστός καλείται «πάννος». Το αρθρικό υγρό που φυσιολογικά υπάρχει στην άρθρωση για τη λίπανση των αρθρικών επιφανειών, στη ΡΑ μπορεί να αυξηθεί δραματικά λόγω αυξημένης διαπερατότητας της μικροαγγείωσης του υμένα. Τα κύτταρα που υπερτερούν στο υγρό είναι πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα [Klippel et al 2008].

### ΑΡΘΡΩΣΗ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

#### ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΡΘΡΩΣΗ



### 2.3 Διάγνωση της ΡΑ

Η διάγνωση της PA βασίζεται στο συνδυασμό κλινικών, απεικονιστικών και εργαστηριακών ευρημάτων. Κλινικά οι ασθενείς παρουσιάζουν ευαισθησία και μαλακή διόγκωση των προσβεβλημένων αρθρώσεων κατά την ψηλάφηση ενώ επιπλέον σε προσβολή των άκρων χειρών βρίσκεται μειωμένη δύναμη σύσφιξης γροθιάς. Κλασικά, η αρθρίτιδα είναι συμμετρική. Μπορεί να υπάρχουν εξωαρθρικά ευρήματα ενώ χρόνιες αρθρικές παραμορφώσεις όπως υπεξαρθρήματα, αποκλίσεις, ρήξεις τενόντων, συγκάμψεις ανευρίσκονται σε προχωρημένα στάδια της νόσου [Klipel et al 2008].

Από τον εργαστηριακό έλεγχο υπάρχει συνήθως αύξηση δεικτών φλεγμονής, όπως ταχύτητας καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) και πρωτεΐνης οξείας φάσης (C-reactive protein, CRP). Αυτο-αντισώματα, όπως ο RF και τα anti-CCP (anti-cyclic citrullinated peptide antibodies), αναζητούνται στον ορό για τη διάγνωση της PA. Η ευαισθησία του RF για τη διάγνωση της PA είναι περίπου 70% και η ειδικότητα περίπου 80%. Τα anti-CCP είναι περισσότερο ειδικά, έως 95%, για τη διάγνωση της PA και έχουν παρόμοια ευαισθησία (70%) με τον RF. Το αρθρικό υγρό από PA-άρθρωση είναι φλεγμονώδες με κύτταρα πάνω από  $2.500/\text{mm}^3$  και υπεροχή των ουδετεροφίλων [Klipel et al 2008].

Οι απλές ακτινογραφίες χειρών και ποδών μπορεί να είναι φυσιολογικές στην αρχή της νόσου. Τα πρώτα ευρήματα είναι η περιαρθρική οστεοπενία και το οίδημα των μαλακών μορίων. Πιο τυπικές αλλοιώσεις είναι οι διαβρώσεις στα όρια της άρθρωσης και η στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος που φαίνονται στους πρώτους 6 με 12 μήνες της νόσου [Klipel et al 2008]. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) και ο υπερηχογραφικός έλεγχος (US/Doppler) είναι πιο ευαίσθητες μέθοδοι από την απλή ακτινογραφία στην ανίχνευση οστικών διαβρώσεων και αρθρικής φλεγμονής ειδικά στην αρχή της νόσου [Klarlund et al 2000, Terslev et al 2003]. Η MRI όμως, λόγω του υψηλού κόστους, δεν χρησιμοποιείται γι' αυτό το σκοπό.



Η διαφορική διάγνωση της ΡΑ γίνεται από άλλες φλεγμονώδεις αρθρίτιδες όπως ιογενής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αντιδραστική αρθρίτιδα, κρυσταλλική αρθρίτιδα και άλλα ρευματικά νοσήματα όπως ρευματικός πυρετός, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) και συστηματικές αγγειίτιδες [Σακκάς Λ 2004β].

Για ερευνητικούς σκοπούς είχαν αναπτυχθεί από το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) το 1987 κριτήρια κατάταξης της ΡΑ. Με βάση τα κριτήρια αυτά η επίσημη διάγνωση της ΡΑ βασιζόταν στην παρουσία τεσσάρων από τα έξι κριτήρια (**Πίνακας 2**). Η πρακτική αξία των κριτηρίων στην κλινική πρακτική ήταν περιορισμένη για την πρώιμη νόσο καθώς τρία από αυτά εμφανίζονται μεταγενέστερα. Τα κριτήρια αυτά αναθεωρήθηκαν το 2010 από το ACR και τον Ευρωπαϊκό Σύνδεσμο έναντι του Ρευματισμού (EULAR) (**Πίνακας 3**) ώστε να βοηθήσουν περισσότερο στην πρώιμη διάγνωση της νόσου. Στα νέα κριτήρια εκτός από τον RF περιλαμβάνονται και τα ACPAs.

**Πίνακας 2. Τα κριτήρια ταξινόμησης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR) 1987.**

1. Πρωινή δυσκαμψία >1 ώρα
  2. Αρθρίτιδα σε  $\geq 3$  αρθρώσεις
  3. Αρθρίτιδα των άκρων χειρών
  4. Συμμετρική αρθρίτιδα
  5. Ρευματικά οζίδια
  6. Ρευματοειδής παράγοντας στον ορό
  7. Ακτινολογικές αλλοιώσεις
- Τα 1,2,3,4 θα πρέπει να υπάρχουν για τουλάχιστον 6 εβδομάδες  
-Τουλάχιστον 4 από τα 6 κριτήρια για τη διάγνωση της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας

**Πίνακας 3 . Τα Νέα κριτήρια ταξινόμησης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας 2010 κατά ACR και EULAR.**

<b>A. Προσβολή άρθρωσης</b>	<b>Βαθμοί</b>
1 μεγάλη άρθρωση	0
2-10 μεγάλες αρθρώσεις	1
1-3 μικρές αρθρώσεις	2
4-10 μικρές αρθρώσεις	3
>10 αρθρώσεις (τουλάχιστον 1 μικρή άρθρωση)	5
<b>Β. Αυτοαντισώματα</b>	
Αρνητικός RF και αρνητικά ACPA	0
Θετικός σε χαμηλό τίτλο RF ή ACPA	1
Θετικός σε υψηλό τίτλο RF ή ACPA	2
<b>Γ. Πρωτεΐνες οξείας φάσης</b>	
Φυσιολογική TKE και CRP	0
Υψηλή TKE ή CRP	1
<b>Δ. Διάρκεια συμπτωμάτων</b>	
<6 εβδομάδες	0
>6 εβδομάδες	1

Οριστική ΡΑ όταν 6/10 κριτήρια στα πεδία Α-Δ.

- Προσβολή άρθρωσης: διόγκωση ή ευαισθησία στην πίεση
- Μεγάλη άρθρωση: ώμος, αγκώνας, ισχίο, γόνατο, ποδοκνημική άρθρωση
- Μικρή άρθρωση: καρπός, μετα-καρποφαλαγγική (1-5), εγγύς φαλαγγο-φαλαγγική, μετα-ταρσοφαλαγγική (2 -5) άρθρωση. Όχι η άπω φαλαγγική (1-5), η 1η καρπο-μετακάρπιος, η 1η μετατάρσιος άρθρωση.
- RF ή αντι-CCP θετικά σε χαμηλό τίτλο: <3x ανώτερο φυσιολογικό όριο
- RF ή αντι-CCP θετικά σε υψηλό τίτλο: >3x ανώτερο φυσιολογικό όριο
- Όταν υπάρχει ποιοτικός προσδιορισμός του RF βαθμολογείται ως θετικός με χαμηλό τίτλο

## 2.4 Έκβαση- θεραπεία

Η έκβαση της ΡΑ εξαρτάται από το βαθμό της οστικής βλάβης, τη φυσική λειτουργική κατάσταση του ασθενούς, την ψυχολογική κατάσταση και την παρουσία άλλων παθολογικών καταστάσεων. Κακοί προγνωστικοί παράγοντες για την έκβαση της ΡΑ αποτελούν: οι πρώιμες ακτινολογικές διαβρώσεις, το γυναικείο φύλο, ο θετικός RF και τα θετικά ACPAs, οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής (TKE και CRP), η εμμένουσα υμενίτιδα, η πολυαρθρική συμμετοχή, οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις, η παρουσία του HLA κοινού επιτόπου, η χαμηλή λειτουργική ικανότητα, το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, η ύπαρξη συν-νοσηροτήτων [Bijlsma et al 2012]. Η αναγνώριση των δυσμενών προγνωστικών δεικτών λαμβάνεται σοβαρά υπόψη στον

καθορισμό της θεραπευτικής επιλογής και επιτρέπει την πρώιμη και επιθετική φαρμακευτική παρέμβαση για την καταστολή της νόσου.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΡΑ ανήκουν σε πέντε κατηγορίες: αναλγητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, κορτικοστεροειδή, συνθετικά νοσοτροποποιητικά φάρμακα (μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη, κυκλοσπορίνη, σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, άλατα χρυσού), νεώτερες βιολογικές θεραπείες. Τα βιολογικά φάρμακα αδρανοποιούν ειδικά μία κυτταροκίνη ή ένα τύπο κυττάρων που παίζουν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου και είναι: anti-TNFα παράγοντες (ινφλιξιμάμπη, ετanercept, ανταλιμουμάμπη, γκολιμουμάμπη, σεριολιζουμάμπη), anti-B κυττάρων (ριτουξιμάμπη), anti-T κυττάρων (αμπτασέπτνη), anti-IL6 (τοσιλιζουμάμπη).

Η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας της ΡΑ είναι απαραίτητη για τον έλεγχο της νόσου, ωστόσο υπάρχουν δυνητικά τοξικές παρενέργειες. Είναι αναγκαία η ύπαρξη αξιόπιστων διαγνωστικών και προγνωστικών δεικτών για την κατάλληλη επιλογή των ασθενών που θα τεθούν σε φαρμακευτική αγωγή.

## **2.5 Κλινική εκτίμηση – εκτίμηση ενεργότητας νόσου**

Βασικές σύγχρονες αρχές για την εκτίμηση των ασθενών με ΡΑ περιλαμβάνουν [Bijlsma et al 2012]:

- 1) την αντικειμενική εκτίμηση σε τακτική βάση της δραστηριότητας της νόσου μέσω της κλινικής εξέτασης και της μέτρησης των δεικτών φλεγμονής
- 2) τη μέτρηση των αυτο-αντισωμάτων (RF και ACPAs) στην αρχή της διάγνωσης και αργότερα αν αρχικά ήταν αρνητικά
- 3) την πρώιμη ανίχνευση διαβρώσεων με απλή ακτινογραφία - συμπληρωματικά αν χρειάζεται με υπέρηχο- και τον περιοδικό έλεγχο της δομικής βλάβης

- 4) την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω μέτρησης της αρτηριακής πίεσης, του λιπιδαιμικού προφίλ, του δείκτη μάζας σώματος, της γλυκόζης ορού και καταγραφή του οικογενειακού καρδιαγγειακού ιστορικού
- 5) εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου για άλλες επιπλοκές όπως σοβαρές λοιμώξεις, κακοήθεια, κατάγματα ευθραυστότητας και γαστρεντερική αιμορραγία
- 6) εκτίμηση της λειτουργικότητας, της επαγγελματικής κατάστασης και της οικογενειακής φροντίδας του ασθενούς
- 7) φροντίδα για την εκπαίδευση του ασθενούς σχετικά με την πάθησή του όσο γίνεται νωρίτερα.

Έχει φανεί πως η τακτική παρακολούθηση και ρύθμιση της αγωγής οδηγεί σε ακτινολογική και λειτουργική βελτίωση των ασθενών [Goekoop-Ruiterman et al 2005, Smolen et al 2003]. Η EULAR δημοσίευσε το 2010 [Smolen et al 2010], συστάσεις για το χειρισμό ασθενών με PA και τη θεραπευτική στρατηγική που αναθεωρήθηκαν το 2013 [Smolen et al 2013]. Στόχος είναι η επίτευξη ύφεσης της νόσου ή η χαμηλότερη δυνατή ενεργότητα της νόσου. Στην πλειοψηφία των ασθενών η επίτευξη σταθερής ύφεσης της νόσου αντιστοιχεί σε αναστολή της αρθρικής βλάβης [Molenaar et al 2002, Aletaha et al 2009].

Η εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου γίνεται με κλινικούς και εργαστηριακούς δείκτες, ερωτηματολόγια, ακτινολογικούς δείκτες και περιλαμβάνει [Bijlsma et al 2012]:

- 1) τη μέτρηση των ευαίσθητων στην πίεση αρθρώσεων
- 2) τη μέτρηση των διογκωμένων αρθρώσεων
- 3) τη διάρκεια πρωινής δυσκαμψίας
- 4) την εκτίμηση της έντασης του πόνου από τον ασθενή σε οπτική αναλογική κλίμακα (visual analogue scale-VAS)

- 5) τη σφαιρική εκτίμηση της κατάστασης από τον ασθενή σε οπτική αναλογική κλίμακα
- 6) τη σφαιρική εκτίμηση της κατάστασης από τον ιατρό σε οπτική αναλογική κλίμακα
- 7) τη μέτρηση των δεικτών φλεγμονής (TKE και CRP)
- 8) τη μέτρηση της λειτουργικότητας του ασθενούς μέσω αυτό-απαντούμενων ερωτηματολογίων όπως ο δείκτης εκτίμησης υγείας-ανικανότητας HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) και το ερωτηματολόγιο σύντομης μορφής-36 (Short Form-36 health survey, SF-36)
- 9) την ακτινολογική εκτίμηση των ασθενών μέσω διαφόρων δεικτών όπως ο δείκτης Larsen, ο δείκτης Steinbroker, ο δείκτης Sharp, που βαθμονομούν τις αρθρικές αλλοιώσεις, κυρίως τις διαβρώσεις και τη στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος.

Έχουν αναπτυχθεί διάφοροι ποσοτικοί δείκτες που συνδυάζουν τις παραπάνω μεμονωμένες μετρήσεις σε ένα συνολικό σκορ μέτρησης της δραστηριότητας της νόσου. Τέτοιος σύνθετος μαθηματικός δείκτης και συχνότερα χρησιμοποιούμενος στην κλινική πρακτική και σε μελέτες είναι το σκορ ενεργότητας της νόσου-28 (Disease Activity Score-28, DAS28). Περιλαμβάνει μετρήσεις των διογκωμένων και των ευαίσθητων αρθρώσεων σε σύνολο αντίστοιχα 28 αρθρώσεων, την εκτίμηση του ασθενούς σε κλίμακα VAS από το 1 έως το 100 της ενεργότητας της νόσου και την τιμή της TKE ή της CRP.

Σύμφωνα με τα κριτήρια της EULAR η ενεργότητα της PA σύμφωνα με το δείκτη DAS28 ορίζεται ως:

- Υψηλή, όταν το DAS28 είναι  $>5,1$
- Μέτρια, όταν το DAS28 είναι  $>3,2$  και  $\leq 5,1$
- Χαμηλή, όταν το DAS28 είναι  $\leq 3,2$  και  $>2,6$
- Ύφεση όταν το DAS28 είναι  $\leq 2,6$ .

Άλλοι δείκτες εκτίμησης της δραστηριότητας της νόσου είναι ο απλοποιημένος δείκτης ενεργότητας της νόσου (Simple Disease Activity Index, SDAI) και ο κλινικός δείκτης ενεργότητας της νόσου (Clinical Disease Activity Index, CDAI) [Bijlsma et al 2012].

### **3. Αυτο-αντισώματα στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα**

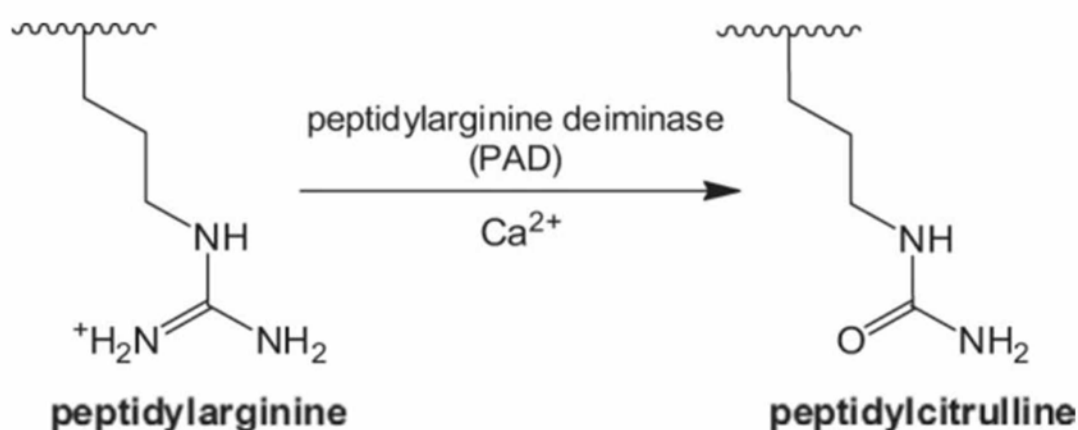
#### **3.1 Μηχανισμοί σχηματισμού αυτο-αντισωμάτων στη ΡΑ**

Η απώλεια της ανοσολογικής ανοχής έναντι αυτό-αντιγόνων είναι το πρώτο βήμα για την ανάπτυξη αυτοανοσίας. Επιδεκτικά άτομα κάτω από την επίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων αναπτύσσουν υποκείμενη αυτοανοσία που εκδηλώνεται με την παρουσία αυτο-αντισωμάτων.

##### **3.1.1 Κιτροϋλινοποίηση και αντισώματα έναντι κιτροϋλινωμένων πεπτιδίων**

Η κιτροϋλινοποίηση (απαμίνωση) είναι μια μετα-μεταφραστική πρωτεϊνική τροποποίηση που χαρακτηρίζεται από τη μετατροπή των θετικά φορτισμένων υπολειμμάτων του αμινοξέως αργινίνη σε ουδέτερα φορτισμένη κιτρουλλίνη (μη φυσικό αμινοξύ). Όταν η αργινίνη οξειδώνεται, ένα τελικό άζωτο της πλευρικής αλυσίδας της αργινίνης αντικαθίσταται από ένα μόριο οξυγόνου με την αντίδραση που χρησιμοποιεί ένα μόριο νερού και την απελευθέρωση αμμωνίας ( $\text{NH}_3$ ) ως δευτερεύων προϊόν. Η διαδικασία αυτή καταλύεται από την οικογένεια των ενζύμων των ασβέστιο-εξαρτώμενων απαμινασών της πεπτιδυλαργινίνης (peptidylarginine deiminase, PAD) (**Εικόνα 3**). Κάτω υπό φυσιολογικές συνθήκες οι κυτταροπλασματικές και πυρηνοπλασματικές συγκεντρώσεις ασβεστίου είναι πολύ χαμηλές για την ενεργοποίηση αυτού του ενζύμου. Κατά την απόπτωση (και νέκρωση) του κυττάρου η αντλία ασβεστίου της μεμβράνης διασπάται από κασπάσες και η εισροή ασβεστίου δεν μπορεί να ελεγχθεί αποτελεσματικά. Η αυξημένη

συγκέντρωση ασβεστίου ενεργοποιεί το ένζυμο PAD. Συγκεκριμένοι ισότυποι του ενζύμου εκφράζονται σε μονοκύτταρα (PAD4) και σε μακροφάγα (PAD4 και PAD2) που είναι κύτταρα με σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της PA [Vossenaar et al 2004]. Η κιτρουλινοποίηση «ξεδιπλώνει» την πρωτεΐνη και αλλάζει την πρωτεϊνική δομή [Tarcsa et al 1996] καθώς το ουδέτερο φορτίο της κιτρουλλίνης αυξάνει την υφροφοβία και αυτό οδηγεί πιθανά σε μη φυσιολογική αναγνώριση από το ανοσιακό σύστημα.



**Εικόνα 3. Κιτρουλλινοποίηση.** Η μετατροπή της πεπτιδυλ-αργινίνης σε πεπτιδυλ-κιτρουλλίνη, γνωστή ως κιτρουλλινοποίηση ή απαμίνωση, καταλύεται από την πεπτιδυλαργινίνη απαμινάση (PAD) με  $\text{Ca}^{2+}$ -εξαρτώμενο τρόπο. Ανατύπωση από Sanne M. M. Hensen and Ger J. M. Pruijn, Mol Cell Proteomics. 2014 Feb; 13(2): 388–396.

Η κιτρουλλινοποίηση αυξάνεται κατά τη φλεγμονή και έχει φανεί πως αυξάνει την ανοσογονικότητα των πρωτεϊνών σε μοντέλα ποντικών με αρθρίτιδα επαγόμενη από κολλαγόνο [Lundberg et al 2004]. Σε διαγονιδιακά ποντίκια τα κιτρουλλινωμένα πεπτίδια συνδέονται 100 φορές πιο ισχυρά με τον κοινό-επίτοπο HLA-DRB1\*0401 στη θέση δέσμευσης του αντιγόνου από ότι τα πεπτίδια με αργινίνη. Αυτό μπορεί να οδηγεί σε ενεργοποίηση των  $\text{CD4}^+$  T κυττάρων, πιθανή απώλεια της ανοχής και έναρξη της αυτοανοσίας [Hill et al 2003]. Τα κιτρουλλινοποιημένα αντιγόνα πιστεύεται ότι κατέχουν έναν κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της PA καθώς αναγνωρίζονται

από Τ λεμφοκύτταρα σε συνδυασμό με HLA αλλήλια του κοινού επιτόπου, εκφράζονται στις φλεγμαίνουσες αρθρώσεις και μπορούν να προκαλέσουν αρθρίτιδα σε πειραματικά μοντέλα [Sakkas et al 2014].

Αντισώματα έναντι κιτρουλλινιωμένων πρωτεϊνικών αντιγόνων (ACPAs) υπάρχουν πριν την εκδήλωση της νόσου και είναι πολύ ειδικά για τη PA [van Gaalen et al 2005]. ACPAs παράγονται από πλασματοκύτταρα στον αρθρικό ιστό και οι συγκεντρώσεις στον αρθρικό υμένα είναι πάνω από 7 φορές υψηλότερες από ότι στον ορό [Masson-Bessière et al 2000]. Τα ACPAs αναγνωρίζουν μια ποικιλία κιτρουλλινιωμένων πρωτεϊνών όπως η φιλαγγρίνη, το ινωδογόνο, η βιμεντίνη, το κολλαγόνο τύπου II και τύπου I, η α-ενολάση, η πρωτεΐνη θερμικού σοκ-90 και πολλά άλλα [Conigliaro et al 2016].

Ωστόσο αν και η κιτρουλλινοποίηση συμμετέχει στην παθογένεση της PA, η διαδικασία δεν είναι ειδική για τη νόσο καθώς έχει ανιχνευθεί στον υμένα της PA, σε χρόνια φλεγμονώδη αμυγδαλικό ιστό, σε άλλες φλεγμονώδεις νόσους όπως πολυμυοσίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ελκώδης κολίτιδα, σε κακοήθειες, σε πολλαπλή σκλήρυνση [Makrygiannakis et al 2006, Clancy et al 2016, Yang et al 2016 ].

### **3.1.2 Γονίδια που εμπλέκονται στο σχηματισμό αυτο-αντισωμάτων**

Διάφορα γονίδια μπορεί να επηρεάζουν την επεξεργασία και παρουσίαση των αντιγόνων, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων και μπορεί να κωδικοποιούν υποδοχείς των Τ και Β κυττάρων. Οι απλότυποι HLA του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) κατέχουν ένα σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ειδικών αυτοαντισωμάτων. Στη PA συγκεκριμένη αλληλουχία των αμινοξέων (λευκίνη-γλουταμίνη-λυσίνη-αργινίνη-αλανίνη) στις θέσεις 70-74 της DRB1 αλυσίδας, που ονομάζεται «κοινός επίτοπος», σχετίζεται με την παραγωγή ACPAs



και την επιδεκτικότητα στη νόσο [Gregersen et al 1987, Wordsworth et al 1989, Huizinga et al 2005, Klareskog et al 2008]. Πολλαπλά αλληλία στο γονίδιο DRB1 μοιράζονται τον κοινό επίτοπο όπως το HLA DRB1\*0401,\*0404,\*0405,\*0408,\*0101,\*0102,\*1001 και \*1402. Η μετατροπή της αργινίνης σε κιτρουλίνη σε πολλαπλές θέσεις αυξάνει δραματικά τη συγγένεια του πεπτιδίου με το DRB1\*0401 αλληλίο και με άλλα αλληλία του κοινού επιτόπου. Η αυξημένη συγγένεια του πεπτιδίου με αλληλία του MHC οδηγεί στην ενεργοποίηση CD4+ T κυττάρων και στο σχηματισμό ACPAs σε PA ασθενείς [Conigliaro P et al 2016]. Ο κοινός επίτοπος δρα επίσης ως ένας αλληλίο-ειδικός σύνδεσμος που επάγει το NO-μεσολαβούμενο προ-οξειδωτικό σήμα στα κύτταρα, μέσω σύνδεσης με την καλρετικουλίνη της κυτταρικής επιφάνειας, επηρεάζοντας με αυτό τον τρόπο τη ρύθμιση της ανοσίας [Ling et al 2007]. Επιπλέον ο κοινός επίτοπος επάγει την παραγωγή IL-6 και IL-23 από τα δενδριτικά κύτταρα με συνέπεια την ενεργοποίηση και εξάπλωση των Th17κυττάρων [De Almeida et al 2010]. Μπορεί επίσης να αυξήσει άμεσα τη διαφοροποίηση των Th17 κυττάρων εκφράζοντας τον υποδοχέα ενεργοποιητή για το NF-kB συνδέτη [Holoshitz et al 2013].

Η δεύτερη πιο σημαντική γενετική συσχέτιση στη PA σε Καυκάσιους πληθυσμούς, είναι στο γονίδιο πρωτεΐνης του μη-υποδοχέα τύπου 22 της φωσφατάσης της τυροσίνης (PTPN22) που κωδικοποιεί μια φωσφατάση τυροσίνης, (τη Lyp) ισχυρό αναστολέα της ενεργοποίησης των T-κυττάρων. Υπάρχει η υπόθεση ότι το αλληλίο που σχετίζεται με τη νόσο παράγει μια πρωτεΐνη που επηρεάζει το όριο για τον υποδοχέα σήματος B και T κυττάρων [Gregersen 2005]. Ο μονός πολυμορφισμός νουκλεοτιδίου στο PTPN22 αυξάνει τον κίνδυνο της PA κατά 40 - 80% [Stanford et al 2014].

Σε Ασιατικό πληθυσμό η πιο σημαντική γενετική συσχέτιση είναι με το γονίδιο του ισοενζύμου 4 της PAD (PADI4) που κωδικοποιεί τη μετα-μεταφραστική

μετατροπή των καταλοίπων αργινίνης σε κιτρουλλίνη και συνδέεται με την παραγωγή των ACPAs [Conigliaro et al 2016].

Οι ACPA θετικοί και ACPA αρνητικοί PA ασθενείς έχουν μερική γενετική αλληλοεπικάλυψη. Υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία που υποστηρίζουν ένα διαφορετικό γενετικό προφίλ και υποδεικνύουν πως όχι μόνο από γενετική, αλλά και από παθογενετική και κλινική οπτική, οι ACPA θετικοί και ACPA αρνητικοί ασθενείς αντιπροσωπεύουν δύο διαφορετικές μορφές της PA. Για τους ACPA αρνητικούς το HLA-DRB1\*03 και το γονίδιο ρυθμιστικού παράγοντα 5 ιντερφερόνης φαίνεται να προδιαθέτουν για ACPA-αρνητική PA. Νέοι δείκτες όπως το γονίδιο ANKRD55 (άγνωστης λειτουργίας), η προλακτίνη και ο πυρηνικός παράγοντας 1-A αναγνωρίζονται πρόσφατα ως νέοι ειδικοί δείκτες σε anti-CCP-αρνητικούς PA ασθενείς [Conigliaro et al 2016].

### **3.1.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες που επιδρούν στο σχηματισμό αυτό-αντισωμάτων**

Περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται πως επιδρούν στην ανάπτυξη φλεγμονωδών αρθριτίδων. Προτεινόμενοι παράγοντες κινδύνου είναι η δίαιτα, η πρόσληψη καφεΐνης, αλκοόλ και ο δείκτης μάζας σώματος [Perricone et al 2016].

Το κάπνισμα είναι ο μόνος παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται ξεκάθαρα με την επιδεκτικότητα στη PA. Ο καπνός έχει επιζήμιες επιδράσεις όπως ενεργοποίηση συμπληρώματος *in vitro*, επαγωγή φλεγμονωδών ιντερλευκινών IL-1α, IL-1β, IL-6 και IL-8, και αλλαγές στην έκφραση γονιδίων με σημαντική αύξηση των πρωτεϊνών θερμικού-σοκ στους ινοβλάστες του αρθρικού υμένα [Perricone et al 1983, Henley et al 2004, Kobayashi et al 2008, Ospelt et al 2014]. Η συσχέτιση με τον καπνό ισχύει για ACPA-θετικούς παρά για ACPA-αρνητικούς PA ασθενείς [Pedersen et al 2006]. Ο αριθμός των αντιγράφων του κοινού επιτόπου επηρεάζει επιπλέον τον κίνδυνο.

Καπνιστές που δεν έχουν τον κοινό επίτοπο παρουσιάζουν 1,5 φορές αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ACPAs και PA, σε σχέση με μη καπνιστές που δεν έχουν τον κοινό επίτοπο. Ο κίνδυνος αυξάνει 21 φορές σε καπνιστές που έχουν δύο αντίγραφα του κοινού επιτόπου [Klareskog et al 2006]. Ο εισπνεόμενος καπνός αυξάνει το ποσοστό θετικών σε κιτρουλλίνη κυττάρων στους πνεύμονες. Προκαλεί φλεγμονή και ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας στον αεραγωγό με συνέπεια την κιτρουλλινοποίηση των πεπτιδίων μέσω ενεργοποίησης της PAD και ακολούθως την παραγωγή αυτό-αντισωμάτων [Klareskog et al 2006]. Έτσι σε γενετικά προδιαθετειμένα άτομα τα επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα από το χρόνια κάπνισμα και η χρόνια έκθεση σε κιτρουλινωμένα πεπτίδια μπορεί να οδηγεί στην παραγωγή ACPAs και την έναρξη της PA [Klareskog et al 2006, Pedersen et al 2007].

Η καρβαμυλίωση είναι μια άλλη διαδικασία παρόμοια με την κιτρουλλινοποίηση με κύρια διαφορά την τροποποίηση της λυσίνης αντί της αργινίνης [Shi and van de Stadt et al 2014]. Οι επιδράσεις της καρβαμύλωσης στις πρωτεΐνες περιλαμβάνουν αλλαγές στην ικανότητα πολυμερισμού τους, στην ευαισθησία των πρωτεϊνών και στη συγγένεια σύνδεσης αντιγόνου-αντισώματος [Springer et al 1975, Jaisson et al 2007]. Η καρβαμυλίωση πιστεύεται ότι συμβαίνει περισσότερο κατά τη φλεγμονή, όταν η μυελοπεροξειδάση (MPO) απελευθερώνεται από τα ουδετερόφιλα και μπορεί να αυξήσει επιπλέον την καρβαμυλίωση [Shi and van Veelen et al 2014, Sirpal 2009]. Η καρβαμυλίωση έχει συνέπειες σε πρωτεϊνικό, κυτταρικό και συστηματικό επίπεδο [Schreier et al 2012]. Αντισώματα έναντι καρβαμυλιωμένων πρωτεϊνών (anti-carbamylated protein antibodies, anti-CarP) έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με PA και σε άτομα πριν την κλινική εκδήλωση της νόσου [Shi and van Veelen et al 2014, Shi and van de Stadt et al 2014]. Η παρουσία τους στη PA δεν έδειξε σημαντικές συσχετίσεις με γενετικούς παράγοντες (HLA-DRB1 αλληλία και PTPN22) ούτε με το κάπνισμα [Jiang et al 2016].

Ένας άλλος περιβαλλοντικός παράγοντας που αναγνωρίστηκε στη ΡΑ είναι το βακτήριο Πορφυρομονάδα των ούλων (*Porphyromonas Gingivalis*). Περιέχει το ένζυμο PAD που καταλύει την κιτρουλλινοποίηση βακτηριακών και ανθρώπινων αμινοξέων όπως της αργινίνης στην ινική του περιοδοντικού ιστού [Mikuls et al 2014, Seror et al 2015]. Η ΡΑ είναι συχνή σε άτομα με χρόνια περιοδοντίτιδα. Η πορφυρομονάδα πιθανά συμβάλει στη γέννηση νέων επιτόπων που μπορεί να οδηγούν στο σχηματισμό αυτο-αντισωμάτων. Αργότερα τα ACPAs μπορεί να αντιδρούν διασταυρούμενα μέσω μοριακής μίμησης με κιτρουλλινωμένους επιτόπους μέσα στην άρθρωση ξεκινώντας έτσι μια φλεγμονώδη απάντηση ιδίως σε γενετικά επιδεκτικά άτομα [Wegner et al 2010, Kharlamova et al 2016].

Επίσης το πυρίτιο έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ACPA-θετικής ΡΑ, ειδικά σε καπνιστές [Yahya et al 2014]. Η έκθεση σε πυρίτιο έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων που σχετίζεται πιθανά με μεταβολή της Fas-μεσολαβούμενης απόπτωσης στα Τ-λεμφοκύτταρα [Otsuki et al 2011].

### **3.2 Προκλινική ανοσολογική φάση στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα**

Η αναγνώριση των ασθενών σε προκλινικό στάδιο μπορεί να βοηθήσει την πρώιμη διάγνωση και την έγκαιρη θεραπεία με καλύτερα αποτελέσματα. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει την παρουσία τόσο του RF όσο και των ACPAs μέχρι και 10 χρόνια πριν την έναρξη της ΡΑ, στη φάση της νόσου που καλείται «προ-αρθρική ή λεμφοειδής» [Aho et al 1985, Rantapää-Dahlqvist et al 2003, Majka et al 2008, Kokkonen et al 2011]. Τα ACPAs εμφανίζονται μερικά χρόνια νωρίτερα από τον RF [Nielen et al 2004]. Οι τίτλοι των αυτο-αντισωμάτων αυξάνουν καθώς πλησιάζει η έναρξη της νόσου παράλληλα με μια προοδευτική αύξηση στη δεξαμενή των ACPA-αντιγόνων, γνωστή ως εξάπλωση των επιτόπων [Nielen et al 2004]. Πράγματι, η αντίδραση των ACPAs έναντι συγκεκριμένων αντιγόνων όπως η α-ενολάση, το

ινωδογόνο β36-52 και β74 και η φιλλαγρίνη, φαίνεται πως αυξάνει πριν την έναρξη της νόσου σε ασυμπτωματικά άτομα [Brink et al 2013]. Αυτό το ανοσολογικό φαινόμενο συνδέεται επίσης με έναν υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε PA [van der Woude et al 2010, Willemze et al 2012].

Όλα τα παραπάνω στοιχεία υποδεικνύουν πως η επίκτητη ανοσολογική απάντηση έναντι αυτοαντιγόνων ξεκινά χρόνια πριν τα κλινικά σημάδια της νόσου. Παρομοίως σε συγκεκριμένα μοντέλα αρθρίτιδας σε ποντίκια παρατηρήθηκε αύξηση στα επίπεδα των αντισωμάτων πριν την έναρξη των συμπτωμάτων ή πριν την υποτροπή της αρθρίτιδας [Conigliaro et al 2011, Stoop et al 2014].

### **3.3 Αυτο-αντισώματα στην αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα**

Ο όρος αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα (AA) χρησιμοποιείται για να περιγράψει ασθενείς με πρώιμη φλεγμονώδη αρθρίτιδα κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη των συμπτωμάτων όπου δεν είναι πιθανή μια σίγουρη διάγνωση. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς φτάνουν σε αυτόματη ύφεση χωρίς την ανάγκη να εκτεθούν σε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες μιας θεραπείας ενώ άλλοι θα διαγνωσθούν τελικά με PA μετά την περαιτέρω εκτίμηση συμπτωμάτων και σημείων. Είναι λοιπόν βασικό να αναγνωρίζονται αυτοί οι ασθενείς με AA και θετικούς προγνωστικούς παράγοντες ανάπτυξης PA.

Οι ACPA-θετικοί ασθενείς με AA έχουν πιθανότητα 90% να προχωρήσουν σε πλήρη μορφή της PA μέσα σε 3 χρόνια [van Gaalen et al 2004]. Τα ACPAs αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη PA από ασθενείς με AA ή αρθραλγίες [van Venrooij et al 2006, van Venrooij et al 2011, Willemze et al 2012]. Επίσης υψηλοί τίτλοι των ACPAs σε ασθενείς με αρθραλγίες φαίνεται πως προβλέπουν τη μελλοντική αρθρίτιδα [Bos et al 2010, van de Stadt et al 2011]. Επιπλέον η αλλαγή των ισοτύπων ACPAs σε IgG, IgA, IgM ή IgE υπάρχει πριν την

εκδήλωση της AA και δεν αλλάζει περαιτέρω μετά τη διάγνωση [Kokkonen et al 2011]. Σε πρόσφατη μελέτη μεγάλης σειράς ατόμων με γενικά μυοσκελετικά συμπτώματα (n=2028), η ACPA (anti-CCP) θετικότητα σχετίστηκε με μέγεθος κινδύνου (Risk rate) 36,8 για τη διάγνωση φλεγμονώδους αρθρίτιδας και 50,4 για τη διάγνωση PA. Η ευαισθησία και η ειδικότητα των anti-CCP για τη διάγνωση φλεγμονώδους αρθρίτιδας βρέθηκαν 57,4% και 98,1% αντίστοιχα, και για τη διάγνωση της PA βρέθηκαν 64,9% και 97,9% αντίστοιχα [Nam et al 2016].

Πρόσφατα τα anti-CarP αντισώματα συσχετίστηκαν επίσης με τον κίνδυνο ανάπτυξης PA (αναλογία κινδύνου 1,56) ανεξάρτητα από τη θετικότητα σε anti-CCP [Shi et al 2013]. Τα επίπεδα των anti-CarP ήταν υψηλότερα στα άτομα που ανέπτυξαν PA και η συγκέντρωση και η συχνότητά τους αυξήθηκε σταδιακά μετά την έναρξη της νόσου. Η ευαισθησία των anti-CarP ήταν 13,9% σε προ-συμπτωματικά άτομα και αυξήθηκε σε 42,2% μετά την ανάπτυξη της PA [Brink et al 2015]. Η τρέχουσα υπόθεση είναι πως και αυτά τα αντισώματα εμπλέκονται στην παθογένεια της PA καθώς εμφανίζονται χρόνια πριν την εμφάνιση του RF και πριν τη διάγνωση της PA, όπως συμβαίνει και με τα ACPAs [Bos et al 2010, Mjaavatten et al 2010, Shi and van de Stadt et al 2014]. Ωστόσο τα anti-CarP αντισώματα έχουν επίσης ανευρεθεί και σε άλλες μορφές μη-PA πρώιμης αρθρίτιδας όπως η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (16,7%), η αντιδραστική αρθρίτιδα (16%), η σπονδυλαρθρίτιδα (15%), η ψωριασική αρθρίτιδα (9%) [Muller et al 2013, Shi et al 2015].

### **3.4 Κλασικά αυτό-αντισώματα της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας**

Τα κλασικά αυτό-αντισώματα που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της PA και περιλαμβάνονται στα νεώτερα κριτήρια της EULAR(2010) είναι οι Ρευματοειδείς παράγοντες (RFs) και τα αντισώματα έναντι κιτρουλλινιωμένων πεπτιδίων (ACPAs) [Aletaha et al 2010].

### 3.4.1 Ρευματοειδείς παράγοντες

Οι ρευματοειδείς παράγοντες (RFs) είναι ανοσοσφαιρίνες που κατευθύνονται έναντι του Fc τμήματος της IgG. Ο RF μπορεί να ανήκει σε οποιαδήποτε τάξη ανοσοσφαιρινών (π.χ IgG, IgA, IgM), συνήθως όμως στην εργαστηριακή διάγνωση μετρούνται οι IgM. RF-IgG και -IgM βρίσκονται έως και 90% σε ασθενείς με PA. Η ανίχνευση RF-IgM έχει περίπου 60-70% ευαισθησία και 50-90% ειδικότητα για τη PA [Bijlsma et al 2012]. Σε αρθρίτιδα πρόσφατης έναρξης, η ευαισθησία του RF ήταν 55% και η ειδικότητα 89% [Nell et al 2005]. Η ευαισθησία του RF σε πρόσφατες μελέτες κυμαίνεται από 64 έως 73%. Η ειδικότητα του RF είναι μέτρια κυμαινόμενη περί το 70% [Steiner and Smolen 2002] μολονότι σε κάποιες μελέτες κυμαίνεται από 82,1% έως 95% [Lee et al 2003, Rantapaa-Dahlqvist et al 2003, Vallbracht et al 2004, Kastbom et al 2004]. Ωστόσο, όταν το όριο φυσιολογικής τιμής (cut off) του RF ανεβαίνει, η ευαισθησία μειώνεται αλλά η ειδικότητα αυξάνει. Έτσι, όταν το όριο του RF είναι στο 50 IU/mL η ευαισθησία μειώνεται σε 45% αλλά η ειδικότητα αυξάνεται σε 92- 96% [Steiner and Smolen 2002, Nell et al 2005].

Οι RFs μπορεί να ανιχνευθούν στον ορό έως και 10 χρόνια πριν την εκδήλωση αρθρίτιδας [Nielen et al 2004]. Η συχνότητα των διαφόρων τάξεων RF 1,5 έτος πριν την εμφάνιση της PA είναι 30% για IgM, 27% για IgG και 39% για IgA [Rantapaa-Dahlqvist et al 2003]. Οι Rfs μπορεί να ανιχνεύονται και σε άλλες παθήσεις καθώς και σε 1 έως 4% υγιών ατόμων (**Πίνακας 4**) [Σακκάς 2004α, Klippel et al 2008].

#### Πίνακας 4 . Καταστάσεις με θετικό ρευματοειδή παράγοντα.

1. Ρευματικά νοσήματα
  - Ρευματοειδής αρθρίτιδα, σύνδρομο Sjogren (80%)
  - Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (25%),
  - Συστηματική Σκλήρυνση (25%), Πολυμυοσίτιδα
  - Άλλες
2. Χρόνιες βακτηριακές λοιμώξεις
  - Φυματίωση, υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα,
  - Λέπτρα, νόσος Lyme, σύφιλη
3. Ιογενείς λοιμώξεις
  - EBV, HIV, HCV, CMV
4. Διάφορα
  - Σαρκοείδωση, Μικτή κρυοσφαιριναιμία, PBC
  - Παράσιτα, διάμεση πνευμονική νόσος
  - Ηλικιωμένα άτομα (10% >70 ετών)
  - Αναμνηστική δόση εμβολίων

Τροποποιημένος Πίνακας από Σακκάς Λ. Διαταραχές του ανοσιακού συστήματος και Ρευματικά νοσήματα 2004, σελ.120

Ο RF υπήρξε για δεκαετίες το μόνο ορολογικό κριτήριο που χρησιμοποιούνταν ευρέως στη διάγνωση της PA. Ο έλεγχος για RF-IgM παραμένει χρήσιμος στην κλινική πράξη παρά την ευρεία διαθεσιμότητα και χρήση των ACPA-δοκιμασιών. Ένα μικρό ποσοστό PA ασθενών μπορεί στα αρχικά στάδια της νόσου να είναι θετικοί μόνο για RF και όχι για ACPAs. Έτσι η μέτρηση τόσο του RF όσο και των ACPAs, παρά μόνο ACPAs, βελτιώνει την ευαισθησία και την ειδικότητα του ορολογικού ελέγχου για τη διάγνωση της PA [Bijlsma et al 2012].

Ο προσδιορισμός του RF μπορεί να παρουσιάζει μεθοδολογική διαφοροποίηση καθώς μπορεί να μετρηθεί με συγκολλητινοαντίδραση (κυρίως αντίδραση Latex), με νεφελομετρία – που έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα από την αντίδραση Latex και μπορεί να δώσει και ποσοτικά αποτελέσματα – με μέθοδο ELISA ή με ραδιοανοσολογικές μεθόδους [Poulsom et al 2008] .



### 3.4.2 Αυτο-αντισώματα έναντι κιτρουλλινιωμένων πρωτεϊνών (ACPAs)

Το 1964 περιγράφηκε πρώτη φορά το αντίσωμα έναντι περιπυρηνικού παράγοντα (anti-perinuclear factor, APF) και χαρακτηρίστηκε ως κοκκία γύρω από τον πυρήνα διαφοροποιημένων επιθηλιακών κυττάρων στοματικού βλεννογόνου. Ωστόσο υπήρχαν προβλήματα με τη διαθεσιμότητα του υποστρώματος καθώς μόνο το 5% των δοτών παρείχαν κατάλληλα κύτταρα. Το αντίσωμα είχε ευαισθησία 55-70% και ειδικότητα 95% για τη PA [Poulsom et al 2008]. Το 1979 αναγνωρίστηκε το αντίσωμα έναντι κερατίνης (anti-keratin, AKA) που αντιδρούσε με στοιχεία κερατινοποιημένης στιβάδας από επιθήλιο οισοφάγου ποντικού [Young et al 1979]. Το αντίσωμα είχε ευαισθησία 40-60% και ειδικότητα 90-99%. Το αντιγόνο που αναγνωρίστηκε το 1993 ήταν η φιλλαγγρίνη (filament-aggregating protein) [Simon et al 1993]. Η υψηλή συσχέτιση ανάμεσα στα AKA και τα APF αντισώματα εξηγήθηκε το 1995 όταν βρέθηκε πως είναι αυτο-αντισώματα έναντι του ίδιου αντιγόνου, της φιλλαγγρίνης [Sebbag et al 1995]. Ωστόσο υπήρχαν προβλήματα με την επαναληψιμότητα της πρωτεΐνης που χρησιμοποιούνταν στη δοκιμασία του αντισώματος έναντι φιλλαγγρίνης (AFA), το οποίο είχε μόνο 50% ευαισθησία για τη PA. Αργότερα προσδιορίστηκε πως τα AFA στόχευαν κιτρουλλινιωμένα κατάλοιπα στον επίτοπο της φιλλαγγρίνης [Girbal-Neuhauser et al 1999]. Περαιτέρω έρευνα αποκάλυψε πως κατά τη διαφοροποίηση επιθηλιακών κυττάρων, πολυπεπτίδια φιλλαγγρίνης αποφοσφωρυλιώνονται και περίπου 1/5 των καταλοίπων αργινίνης κιτρουλλινιώνονται – μια διαδικασία που υφίσταται επίσης στην κεράτινη στιβάδα του οισοφάγου – εξηγώντας την αντίδραση του αυτο-αντισώματος που είχε περιγραφεί νωρίτερα στη PA [van Venrooij et al 2000]. Ως αποτέλεσμα τα AFAs μετονομάστηκαν σε αντι-κιτρουλλινιωμένων πρωτεϊνών αντισώματα (ACPAs).

Η φιλλαγγρίνη από ανθρώπινη επιδερμίδα [Palosuo et al 1998] και *in vitro* κιτρουλλινιωμένη ανασυνδυασμένη φιλλαγγρίνη [Girbal-Neuhauser et al 1999]

χρησιμοποιήθηκαν ως αντιγόνα σε ανοσοενζυμική ανοσοπροσροφητική μέθοδο (ELISA). Επειδή υπήρχαν διαφορές στην αντιδραστικότητα των PA ορών με πεπτίδια φέροντα μία μόνο αντικατάσταση με κιτρουλλίνη, ο Schellekens και συνεργάτες υπέθεσαν πως σε κάθε ορό υπάρχει ομάδα αυτο-αντισωμάτων που αναγνωρίζει παρόμοιους επιτόπους με κιτρουλλίνη [Schellekens et al 1998]. Ωστόσο κανένα από τα αρχικά αυτά γραμμικά πεπτίδια δεν έδειξε καλή ευαισθησία στην ELISA και επειδή η χρήση περισσοτέρων του ενός πεπτιδίου στην ίδια μέθοδο ήταν τεχνικά δύσκολη, δεν αναπτύχθηκε ορολογική μέθοδος ρουτίνας. Με σκοπό την αύξηση της ευαισθησίας των γραμμικών πεπτιδίων, κατασκευάστηκε το 1998 κυκλικό κιτρουλλινιωμένο πεπτίδιο (cyclic citrullinated peptide, CCP): στο αρχικό γραμμικό πεπτίδιο της κιτρουλλίνης η σερίνη αντικαταστάθηκε από κυστεΐνη έτσι ώστε το τμήμα της κιτρουλλίνης να είναι πιο εκτεθειμένο στη δέσμευση αντισωμάτων. Στην αρχική αυτή μελέτη το πρώτο κυκλικό πεπτίδιο έδειξε ευαισθησία 68% και ειδικότητα 96% για την PA [Schellekens et al 1998]. Άλλες ευρωπαϊκές μελέτες με το αρχικό αυτό κυκλικό πεπτίδιο έδειξαν ευαισθησία 45-80% και ειδικότητα 96-100% ανάλογα με την ομάδα των PA ασθενών του κάθε εργαστηρίου [Schellekens et al 2000]. Το αρχικό αυτό κυκλικό κιτρουλλινιωμένο πεπτίδιο χρησιμοποιήθηκε ως αντιγονικό υπόστρωμα στην δοκιμασία CCP1 [Van Boekel et al 2002].

Η δοκιμασία anti-CCP1 περιέχει επιτόπους από την ανθρώπινη φιλαγγρίνη. Για την περαιτέρω βελτίωση της ευαισθησίας και την αναζήτηση και άλλων αντιγονικών πεπτιδίων, επιλέχθηκαν από βιβλιοθήκες κιτρουλλινιωμένων πεπτιδίων ασθενών, επίτοποι που μιμούνται πραγματικούς επιτόπους των κιτρουλλινιωμένων αυτών μορίων. Οι νέοι αυτοί επίτοποι χρησιμοποιήθηκαν στην κατασκευή πεπτιδίων που αποτελούν το αντιγονικό υπόστρωμα της δεύτερης γενιάς της δοκιμασίας (anti-CCP2) (van Gaalen et al 2005). Τα anti-CCP2 έχουν δείξει ευαισθησία 75% και ειδικότητα από 94 έως 99% για τη PA. Αργότερα αναπτύχθηκαν τα anti-CCP3 που

περιέχουν επιτόπους από συνδυαστικές βιβλιοθήκες κίτρουλλινιωμένων πεπτιδίων και έχουν δείξει ευαισθησία από 75 έως 81.6% και ειδικότητα από 92 έως 96.8% για τη PA [Conigliaro et al 2016]. Άλλες κίτρουλλινιωμένες πρωτεΐνες έχουν χρησιμοποιηθεί ως αντιγόνα ανίχνευσης ACPAs στη PA για τη βελτίωση της διάγνωσης, πρόγνωσης και απάντησης στη θεραπεία όπως το ινωδογόνο, η βιμεντίνη, το κολλαγόνο τύπου II, το κολλαγόνο τύπου I, η α-ενολάση (**Πίνακας 5**). Τα ACPAs παρουσιάζουν παρόμοια ευαισθησία (70%) αλλά ανώτερη ειδικότητα (90%) από τον RF. Ο συνδυασμός θετικών ACPAs με θετικό RF αυξάνει την ειδικότητα για PA >95% [Klippel et al 2008]. Σε RF αρνητικούς PA ασθενείς τα anti-CCP2 δείχνουν ευαισθησία από 35 έως 80% και ειδικότητα >90% έναντι μη-PA ασθενών [Quinn et al 2006, Shankar et al 2006, Tuchocka-Piotrowska et al 2007, Alexiou et al 2007].

Τα ACPAs μπορεί να εμφανιστούν και σε άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις όπως ψωριασική αρθρίτιδα (7,5%) [Alenius et al 2006], σ. Sjogren (7,5%) [Gottenberg et al 2005], ΣΕΛ (5,5%) [Hoffman et al 2005], Σπονδυλαρθρίτιδες (2,5%) [Salvador et al 2003], Αυτοάνοση Ηπατίτιδα (7%) [Vannini et al 2007], πνευμονική φυματίωση (Klippel et al 2008).

**Πίνακας 5. Αντισώματα έναντι κιτρουλλινιωμένων πρωτεϊνών στη ΡΑ**

Αντιγόνο	Ευαισθησία %	Ειδικότητα %	Δοκιμασία	Σχέση
Κερατίνη	36-59	88-99	ELISA	Πρώιμη νόσος
Φιλαγγρίνη	76	96	ELISA CCP1	Άγνωστη
CCP-βιβλιοθήκες	75,4	94,9-99	ELISA CCP2	Σοβαρότητα και διαβρωτική νόσος
CCP-συνδυαστικές βιβλιοθήκες	75-81,6	92-96,8	ELISA CCP3	Πρώιμη νόσος
Πεπτιδίων				
Ινωδογόνο/ινική	60,9-83	95-98,7	Ανοσοαποτύπωση	Άγνωστη
Βιμεντίνη	47	98	Ανοσοαποτύπωση	Σοβαρότητα και διαβρωτική νόσος
MCV	64-82	97-98	ELISA	Σοβαρότητα και γρήγορη ακτινολογική εξέλιξη
Κολλαγόνο τύπου II	41	94	ELISA	Πρώιμη οξεία φλεγμονή και πρώιμη ακτινολογική βλάβη
Κολλαγόνο τύπου I	32	99	ELISA	Άγνωστη
A-ενολάση	37-62	98	ELISA	Άγνωστη
BiP	95	Όχι γνωστή	Ανοσοαποτύπωση	Άγνωστη
HSP-90	29	96	ELISA	Διάμεση πνευμονική νόσος

CCP: κυκλικά κιτρουλλινωμένα πεπτίδια, MCV: τροποποιημένη κιτρουλλινωμένη βιμεντίνη, BiP: συνδετική πρωτεΐνη βαριάς-αλύσου ανοσοσφαιρίνης πρωτεΐνης στρες, ELISA: ενζυμική ανοσοπροσροφητική μέθοδος, HSP-90: πρωτεΐνη-90 θερμικού σοκ.  
Ανατύπωση από Conigliaro P et al, Autoantibodies in inflammatory arthritis. Autoimmunity Reviews 2016

### 3.5 Άλλα αυτο-αντισώματα στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

Άλλα αυτο-αντισώματα έχουν χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτες στη ΡΑ. Τα anti-Ra33 αντισώματα (έναντι ενός αντιγόνου 33kDa) αναγνωρίζουν τόσο μη-τροποποιημένη όσο και κιτρουλλινωμένη ετερογενή πυρηνική πρωτεΐνη (hnRNP) A2/B1. Έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με ΡΑ σε ποσοστό περίπου 36% και έχουν αυξημένη ειδικότητα (90-96%) αλλά χαμηλή ευαισθησία (32%) [Hassfeld et al 1989, Hassfeld et al 1995]. Συσχετίστηκαν επίσης με την πρώιμη αρθρίτιδα και με ήπια νόσο και η παρουσία τους θα μπορούσε να είναι προγνωστικός δείκτης [Neil et al

2005]. Σε πρόσφατη μελέτη τα αντισώματα έναντι κιτρουλλινιωμένης Ra33 συσχετίστηκαν με μακρόχρονη PA και διαβρωτική νόσο, τα αντισώματα έναντι φυσικής Ra33 συσχετίστηκαν με πρώιμη νόσο και ελάχιστες διαβρώσεις, ενώ η παρουσία και των δύο (έναντι κιτρουλλινιωμένης και φυσικής Ra33) με γρήγορη ακτινολογική πρόοδο [Konig et al 2016].

Τα αντί-μηλονοδιαλδεϋδης (anti-Malondialdehyde antibody, anti-MDA) και τα αντί-μηλονοδιαλδεϋδης-ακεταλδεϋδης (anti-Malondialdehyde-Acetaldehyde antibody, anti-MAA) αντισώματα προέρχονται από μετά-μεταγραφικές τροποποιήσεις όπως η υπεροξειδωση των λιπιδίων [Verheul et al 2015]. Τα anti-MDA, ιδίως τα anti-MDA-LDL, έχουν βρεθεί στη PA και σχετίστηκαν με καρδιαγγειακή νόσο όπως έμφραγμα μυοκαρδίου [Cvetkovic et al 2002]. Τα anti-MAA ανιχνεύθηκαν επίσης σε ασθενείς με PA και είναι πιο πιθανό να βρίσκονται *in vivo*. Επίσης από δοκιμασία πολλαπλών αντιγόνων βρέθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στα anti-MAA και την παρουσία ACPAs [Thiele et al 2015]. Ωστόσο τα anti-MAA ανιχνεύονται και σε αλκοολική ηπατίτιδα ή κίρρωση καθώς και στο διαβήτη τύπου-2, μη όντας έτσι πολύ ειδικά για τη διάγνωση της PA [Vehkala et al 2013, Rolla et al 2000].

Αντισώματα anti-PAD4 έχουν αναγνωριστεί σε ποσοστό 22-45% στη PA και η ειδικότητά τους είναι χαμηλότερη από 50% [Zhao et al 2008, Halvorsen et al 2008, Auger et al 2009]. Μια ομάδα των anti-PAD4 αντιδρά διασταυρούμενα με PAD3 και αντισώματα anti-PAD3 ανιχνεύθηκαν σε ποσοστό 12-18% ασθενών με PA. Τα anti-PAD3/PAD4 διασταυρούμενα αντισώματα φαίνεται να σχετίζονται με ακτινολογική βλάβη και εξέλιξη της νόσου [Darrah et al 2013].

Στη PA έχει αναγνωριστεί ως αυτοαντιγόνο μία κινάση σερίνης-θρεονίνης που εμπλέκεται στο μονοπάτι MAPK ονομαζόμενη B-RAF και αντισώματα anti-BRAF ανιχνεύθηκαν σε 21-32% PA ασθενών [Auger et al 2009, Li et al 2011]. Ωστόσο τα

anti-BRAF δείχνουν χαμηλή ειδικότητα καθώς ανευρίσκονται επίσης στο ΣΕΛ και στο σ.Sjogren σε παρόμοια ποσοστά [Verheul et al 2015].

Αντισώματα έναντι κολλαγόνου-τύπου II (anti-CII) έχουν ανιχνευθεί σε ποσοστό 30% περίπου στη PA αλλά δείχνουν χαμηλή ειδικότητα, καθώς ανιχνεύονται επίσης σε άλλα ρευματικά νοσήματα όπως ΣΕΛ, συστηματική σκλήρυνση, υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα. Σε αρθρικό υγρό από ασθενείς με PA έχουν βρεθεί υψηλοί τίτλοι anti-CII ενώ τα επίπεδα anti-CII στον ορό και στο αρθρικό υγρό σχετίζονται με τα επίπεδα πρωτεϊνών οξείας φάσης και προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως οTNF-α και IL-6 [Rowley et al 1987, Kim et al 2000]. Επίσης σε ορό ασθενών με PA έχουν βρεθεί ανοσοσυμπλέγματα που περιέχουν anti-CII και μπορούν να προκαλέσουν παραγωγή διαφόρων κυτταροκινών [Mullazehi et al Apr 2007].

Αντισώματα έναντι πρωτεΐνης πρόσδεσης (Binding Protein, BiP) στη βαριά αλυσίδα της ανοσοσφαιρίνης-πρωτεΐνης στρες σε φυσική και κιτρολλινιωμένη μορφή βρίσκονται σε 64-72% ασθενών με PA και δείχνουν ευαισθησία 73% και ειδικότητα 71% [Bläss et al 2001, Shoda et al 2011]. Τα anti-BiP εμπλέκονται στην παθογένεση της PA καθώς η πρωτεΐνη BiP βρέθηκε ότι διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων και των πολυμορφοπυρήνων του αρθρικού υμένα [Bodman-Smith et al 2004, Shoda et al 2015].

Τα anti-CarP αντισώματα έχουν περιγραφεί πρόσφατα στη PA. Ανιχνεύθηκαν πρώτη φορά σε 35-45% ασθενών με PA, κυρίως σε ACPA-θετικούς (49-74%) αλλά και σε ACPA-αρνητικούς (16-30%). Αυτά τα αντισώματα επικαλύπτονται μόνο μερικά με τα ACPAs [Shi et al 2011, Jiang et al 2014]. Στην πρώιμη αρθρίτιδα έχουν δείξει ευαισθησία 44% και ειδικότητα 89% που είναι χαμηλότερη των anti-CCP και RF [Shi et al 2015]. Θα μπορούσαν να είναι χρήσιμα στην πρώιμη διάγνωση ιδίως σε ACPA-αρνητικούς ασθενείς. Πιθανά συμμετέχουν στην αρθρίτιδα μέσω σχηματισμού

ανοσοσυμπλεγμάτων με καρβαμυλιωμένες πρωτεΐνες εντός της άρθρωσης [Brink et al 2015, Gan et al 2015] .

### **3.6 Αυτο-αντισώματα και σχέση με την έκβαση της νόσου**

Ο RF μπορεί να έχει προγνωστική σημασία στη PA. Εμμένοντες υψηλοί τίτλοι RF έχουν συσχετιστεί με περισσότερες διαβρώσεις και ακτινολογική εξέλιξη, περισσότερα ρευματικά οζίδια και εξωαρθρικές εκδηλώσεις, μεγαλύτερη λειτουργική ανικανότητα και μεγαλύτερη ενεργότητα νόσου σε σχέση με απουσία ή χαμηλούς τίτλους. PA-αγγειίτιδα και διάμεση πνευμονοπάθεια, εκδηλώσεις που αυξάνουν τη θνησιμότητα, σχετίζονται με την ύπαρξη RF, ιδίως σε υψηλούς τίτλους [De Rycke et al 2004, Alexiou et al 2008, Humphreys et al 2014, Bijlsma et al 2012].

Τα ACPAs έχουν επίσης συσχετιστεί με τη σοβαρότητα και την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου, την ανικανότητα και με αυξημένη θνησιμότητα [De Rycke et al 2004, Quinn et al 2006, Shidara et al 2012, Humphreys et al 2014]. Τα ACPAs φάνηκε να αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στη PA ανεξάρτητα από τον τίτλο τους [López-Longo et al 2009]. Διπλή θετικότητα σε ACPAs και RF συνδέεται με πιο σοβαρή, διαβρωτική PA και χειρότερη έκβαση της νόσου, σε σύγκριση με οροαρνητική RA [López-Longo et al 2009]. Επίσης η πορεία της ACPA-θετικής PA φαίνεται να χαρακτηρίζεται από πιο εμμένουσα φλεγμονή σε σχέση με την ACPA-αρνητική PA [Willemze et al 2012]. Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν και σε ασθενείς με αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα, όπου η παρουσία των ACPAs φαίνεται να προβλέπει περισσότερη αρθρική βλάβη, την εξέλιξη σε PA και σοβαρή νόσο με αποτέλεσμα την κακή πρόγνωση σε σύγκριση με ACPA-αρνητικούς ασθενείς [van der Helm-van Mil et al 2005, Nielen et al 2005, Chen et al 2013, Bizzaro et al 2013, Willemze et al 2012]. Ωστόσο, και στους ACPA αρνητικούς PA

ασθενείς μπορεί να υπάρχει επιθετική νόσος και σοβαρή ακτινολογική πρόοδος έως 40% [Rantapää-Dahlqvist et al 2003, Trouw and Mahler 2012].

Η παρουσία των αντισωμάτων anti-CarP σε ACPA-αρνητικούς PA ασθενείς ασθενείς έχει συσχετιστεί με αυξημένη ενεργότητα νόσου και σοβαρή αρθρική βλάβη [Shi et al 2011]. Όπως και τα ACPAs, τα anti-CarP αντισώματα είναι ανεξάρτητοι παράγοντες αυξημένης αρθρικής βλάβης κατά την έναρξη της διάγνωσης της PA [Brink et al 2015]. Πρόσφατα, σε μεγάλη σειρά ασθενών με φλεγμονώδεις αρθρίτιδες (n=1995) τα anti-CarP συσχετίστηκαν με αυξημένη αναπηρία και υψηλότερη ενεργότητα νόσου [Humphreys et al 2015]. Τα anti-CarP μπορούν να ανιχνευθούν σε 9,2% υγιών συγγενών Α βαθμού από ασθενείς με PA, ποσοστό παρόμοιο με τα αντίστοιχα των anti-CCP και RF αλλά θα πρέπει να τονιστεί πως τα anti-CarP δεν σχετίστηκαν ούτε με τα anti-CCP ούτε με τον RF [Alessandri et al 2015]. Αν και η σημασία των anti-CarP στη PA είναι ακόμα υπό έρευνα, φαίνεται πως θα μπορούσαν να αποτελούν ένα χρήσιμο βιοδείκτη για τη διάγνωση της PA σε ACPA-αρνητικούς ασθενείς και την έναρξη πιο επιθετικής θεραπείας.

Τα anti-CII αντισώματα μπορεί να σχετίζονται με πρώιμη φλεγμονώδη/καταστροφική αρθρίτιδα σε αντίθεση με την καθυστερημένη εμφάνιση φλεγμονώδους/καταστροφικής αρθρίτιδας σε ACPA-θετικούς PA ασθενείς. Έχουν επίσης συσχετιστεί με αυξημένη ακτινογραφική βλάβη κατά τη διάγνωση σε ασθενείς με πρώιμη PA [Mullazehi et al 2012].

Τα αυτοαντισώματα μπορεί να επηρεάζονται από τη θεραπεία. Οι τίτλοι anti-CCP και RF μειώθηκαν μετά από συνδυαστική θεραπεία με anti-TNF (Infliximab) και μεθοτρεξάτη, ωστόσο διατηρήθηκε η θετικότητα των anti-CCP [Alessandri et al 2004]. Επίσης ασθενείς που έλαβαν anti-TNF (Etanercept) και DMARDS μείωσαν κατά 31% τους τίτλους των anti-CCP σε διάστημα 3 μηνών [Chen et al 2006].



Τα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων σχετίζονται επίσης με την απάντηση στη θεραπεία. Χαμηλοί ή μέτριοι προ-θεραπείας τίτλοι ACPAs σχετίστηκαν με πιο καλή απάντηση στη μεθοτρεξάτη σε ασθενείς με πρόσφατης-έναρξης ACPA-θετικής αρθρίτιδας, ενώ υψηλοί τίτλοι σχετίστηκαν με ανεπαρκή απάντηση [Visser et al 2008]. Σε άλλη μελέτη, η μεθοτρεξάτη καθυστέρησε την ακτινολογική βλάβη και τη διάγνωση της PA σε ACPA-θετικούς ασθενείς με αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα σε σχέση με τους ACPA-αρνητικούς ασθενείς [van Dongen et al 2007]. Επίσης ACPA-θετικοί ασθενείς με PA που έλαβαν μονοθεραπεία με DMARDS παρουσίασαν μεγαλύτερη αρθρική καταστροφή, ενώ ασθενείς που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία με κορτικοστεροειδές ή anti-TNF δεν παρουσίασαν ακτινολογική εξέλιξη ανεξάρτητα από τη θετικότητα ή μη ACPA [de Vries-Bouwstra et al 2008]. Σε πρόσφατη μελέτη ACPA-θετικοί PA-ασθενείς απάντησαν καλύτερα σε βιολογική θεραπεία με anti-TNF (adalimumab) ή θεραπεία απενεργοποίησης T-κυττάρων (abatacept) σε σχέση με τους ACPA-αρνητικούς. Ασθενείς με τους υψηλότερους τίτλους ACPAs απάντησαν καλύτερα σε abatacept σε σχέση με αυτούς με χαμηλότερους τίτλους. Κάτι ανάλογο δε φάνηκε για τη θεραπεία με adalimumab [Sokolove et al 2016]. Επίσης υψηλά επίπεδα anti-CCP σχετίστηκαν με καλύτερη απάντηση και με τάση για ύφεση της νόσου μετά θεραπεία με καταστολή B-κυττάρων (rituximab) [Gardette et al 2014].

#### **4. Αντισώματα έναντι τροποποιημένης κίτρουλλινιωμένης βιμεντίνης**

##### **4.1 Βιμεντίνη**

Η βιμεντίνη ανήκει στην οικογένεια πρωτεϊνών ενδιάμεσων νηματίων. Τα ενδιάμεσα νημάτια είναι βασικό δομικό υλικό κυττάρων μεσεγχυματικής προέλευσης [Asaga et al 1998] και βρίσκονται σε όλα τα μεταζωικά κύτταρα [Eriksson et al 2009] όπως και σε βακτήρια [Cabeen and Jacobs-Wagner 2010]. Τα ενδιάμεσα νημάτια

μαζί με τα μικροσωληνάρια τουμπουλίνης και τα μικρονημάτια ακτίνης σχηματίζουν τον κυτταροσκελετό. Η βιμεντίνη είναι το κύριο κυτταροσκελετικό συστατικό των μεσεγχυματικών κυττάρων [Asaga et al 1998] .

#### 4.1.1 Δομή βιμεντίνης

Ένα μονομερές βιμεντίνης έχει μια κεντρική ελικοειδή α-αλυσίδα που καλύπτεται στο κάθε άκρο από μη-ελικοειδές άμινο- και καρβοξυ-τελικό τμήμα [Fuchs and Weber 1994 ]. Δύο μονομερή πιθανά εκφράζονται συν-μεταφραστικά με τρόπο που διευκολύνει το σχηματισμό τους σε διμερές συσπειρομένης-σπείρας που είναι και η βασική υπομονάδα του δικτύου βιμεντίνης [Chang et al 2006] (**Εικόνα 4**). Οι α-ελικοειδείς αλληλουχίες περιέχουν μια σειρά από υδροφοβικά αμινοξέα που συμβάλλουν στο σχηματισμό ενός υδρόφοβου σχηματισμού τύπου «θήκης» στην επιφάνεια της έλικας. Επιπλέον υπάρχει μια περιοδική κατανομή όξινων και βασικών αμινοξέων σημαντική για τη σταθεροποίηση των συσπειρομένων-σπειρών των διμερών. Η απόσταση των φορτισμένων καταλοίπων είναι ιδανική για ιονικούς δεσμούς άλατος που επιτρέπουν τη σταθεροποίηση της δομής της α-έλικας [Fuchs and Weber 1994].



**Εικόνα 4. Δομή διμερούς ανθρώπινης βιμεντίνης HUMAN VIMENTIN COIL 2B FRAGMENT (CYS2)], X-ray diffraction, 2.3Å resolution. Protein Data Bank in Europe, Bringing Structure to Biology [http://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/search/index?uniprot\\_accession](http://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/search/index?uniprot_accession), πρόσβαση στις 20.10.2016**

#### **4.1.2 Λειτουργία βιμεντίνης**

Η βιμεντίνη υποστηρίζει και σταθεροποιεί τη θέση των οργανιδίων στο κυτταρόπλασμα. Συνδέεται με τον πυρήνα, το ενδοπλασματικό δίκτυο και τα μιτοχόνδρια είτε πλευρικά, είτε τελικά [Katsumoto et al 1990]. Είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση του σχήματος του κυττάρου, την ακεραιότητα του κυτταροπλάσματος και τη σταθεροποίηση των κυτταροσκελετικών αλληλεπιδράσεων. Η δυναμική φύση της βιμεντίνης προσφέρει στο κύτταρο ελαστικότητα όταν δέχεται την επίδραση μηχανικού stress in vivo, που λείπει από τα μικροσωληνάρια τουμπουλίνης ή το δίκτυο νηματίων ακτίνης [Goldman et al 1996]. Εκτός από το ρόλο του ως βασικό συστατικό του κυτταροσκελετού το δίκτυο βιμεντίνης είναι επίσης μια δυναμική δομή που εμπλέκεται σε διάφορες κυτταρικές διαδικασίες όπως η διαίρεση και η κινητικότητα [Strelkov et al 2003]. Σε ασύμμετρη διαίρεση θηλαστικών κυτταρικών σειρών έχει φανεί πως η βιμεντίνη εξαλείφει τοξικές πρωτεΐνες σε JUNQ (JUxta Nuclear Quality control compartment) και IPOD (Insoluble Protein Deposit) έγκλειστα σωμάτια [Ogrodnik et al 2014]. Επίσης έχει βρεθεί πως η βιμεντίνη ελέγχει τη μεταφορά της χαμηλής-πυκνότητας λιποπρωτεΐνης LDL- προερχόμενης από τη χοληστερόλη, από ένα λυσόσωμα προς τη θέση της εστεροποίησης [Sarria et al 1992]. Αυτή φαίνεται να είναι η πρώτη διαδικασία μιας βιοχημικής λειτουργίας που εξαρτάται από ένα κυτταρικό δίκτυο ενδιάμεσων νηματίων σε οποιοδήποτε κύτταρο. Επιπλέον η βιμεντίνη συμμετέχει στο σχηματισμό του «συγκεντρωσώματος» (aggresome) περικλείοντας με το δίκτυό της έναν πυρήνα από συγκεντρωμένη κακώς-αναδιπλούμενη πρωτεΐνη [Johnston et al 1998].

#### **4.1.3 Κλινική σημασία της βιμεντίνης**

Η βιμεντίνη έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης σαρκωματικού όγκου που αναγνωρίζει το μεσέγχυμα [Leader et al 1987]. Η μεθυλίωση του γονιδίου της

βιμεντίνης έχει καθιερωθεί ως βιοδείκτης του καρκίνου του παχέως εντέρου, γεγονός που χρησιμεύει στην ανάπτυξη δοκιμασιών για την ανίχνευση του συγκεκριμένου καρκίνου. Στατιστικά σημαντικά επίπεδα μεθυλίωσης του γονιδίου της βιμεντίνης έχουν επίσης παρατηρηθεί σε συγκεκριμένες παθολογίες του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος όπως ο οισοφάγος Barrett's, το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου και ο εντερικός τύπος γαστρικού καρκίνου [Moinova et al 2012]. Υψηλά επίσης επίπεδα μεθυλίωσης DNA βιμεντίνης στην προαγωγική περιοχή έχουν συσχετιστεί με σημαντικά μειωμένη επιβίωση σε ορμονοθετικούς καρκίνους μαστού [Ulirsch et al 2013]. Αντίθετα μείωση της βιμεντίνης αναγνωρίστηκε σε κυστική παραλλαγή του θηλώδους καρκίνου του θυρεοειδούς με πρωτεωμική προσέγγιση [Dinets et al 2015]. Τέλος αντισώματα έναντι κιτρουλιωμένης βιμεντίνης έχουν διαγνωστικό και προγνωστικό ρόλο στη PA [Soós et al 2007].

## **4.2 Η κιτρουλλινιωμένη βιμεντίνη ως υποψήφιος PA-ειδικός αντιγονικός στόχος**

### **4.2.1 Το πρώτο αντίσωμα: anti-Sa**

Μέσα στον ιστό του αρθρικού υμένα, δύο είδη κυττάρων πλούσια σε ενδιάμεσα νημάτια βιμεντίνης, τα ομοιάζοντα με ινοβλάστες και τα ομοιάζοντα με μακροφάγα υμενοκύτταρα, κατέχουν έναν ενεργό ρόλο στα βασικά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της PA: τη φλεγμονή, την υπερπλασία και την αρθρική καταστροφή [Meyer et al 2006]. Τα ενδιάμεσα νημάτια που περιέχουν βιμεντίνη είναι σημαντικά για τη ρύθμιση του μηχανικού στρες ανάμεσα στα χονδροκύτταρα και τον περιβάλλοντα θεμέλιο ιστό [Durrant et al 1999]. Συνεπώς η βιμεντίνη είναι μια πρωτεΐνη που βρίσκεται άφθονη στο μικροπεριβάλλον της άρθρωσης.

Η ιστορία της κιτρουλλινιωμένης βιμεντίνης ως ένας PA-ειδικός αντιγονικός στόχος ξεκίνησε περίπου δύο δεκαετίες πριν, όταν οι Després και συνεργάτες

[Després et al 1994] περιέγραψαν νέα αυτοαντισώματα σε ορό PA-ασθενών που τα ονόμασαν αντισώματα-Sa (anti-Sa) από τα αρχικά του Γαλλό-Καναδού ασθενή Savoie στον οποίο και ανιχνεύτηκαν πρώτα. Φάνηκε πως αυτά τα αντισώματα αναγνωρίζουν ζώνες πρωτεΐνης των περίπου 50 kDa στη δυτική ανοσοαποτύπωση (western blot) από εκχυλίσματα ανθρώπινου σπλήνα, πλακούντα και πιο σημαντικά ρευματοειδούς αρθρικού ιστού. Χρησιμοποιώντας μια μέθοδο ανοσοαποτύπωσης με κεκαθαρμένο αντιγόνο Sa από εκχυλίσματα ανθρώπινου πλακούντα, τα anti-Sa ανιχνεύθηκαν σε 20-25% σε πληθυσμούς πρώιμης PA και σε ποσοστό μέχρι 47% σε ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο. Η ειδικότητα αυτού του αντισώματος ήταν πολύ υψηλή και κυμαίνονταν από 92 έως 100%.

Τα anti-Sa αντισώματα ανιχνεύθηκαν πρώιμα στην αρχή της νόσου και μπορούσαν να προβλέψουν την κλινική έκβαση [Vossenaar, Després et al 2004, El-Gabalawy et al 2004]. Επιπλέον τα anti-Sa σχετίστηκαν περισσότερο με τη σοβαρότητα της PA (αριθμό διογκωμένων αρθρώσεων, επίπεδα CRP, πρώιμες ακτινολογικές διαβρώσεις) σε σχέση με τον RF, τα anti-CCP και τον κοινό επίτοπο [Goldbach-Mansky et al 2000, Vossenaar, Després et al 2004, Carrier et al 2009] και θεωρήθηκαν καλύτεροι προβλεπτικοί δείκτες σοβαρότερης νόσου στην πρόσφατης-έναρξης πολυαρθρίτιδα [Boire et al 2005]. Ο Carrier και συνεργάτες συμπέραναν πως τα anti-Sa και όχι τα anti-CCP είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης σοβαρότητας στην πρώιμη πολυαρθρίτιδα. Επιπλέον η αρχική θετικότητα anti-Sa στην έναρξη της μελέτης προέβλεπε τη γρήγορη ακτινολογική εξέλιξη ακόμα και όταν τα anti-Sa εξαφανίζονταν αργότερα. Αυτό ήταν σε αντίθεση με τον RF και τα anti-CCP2 που προέβλεπαν τη σοβαρή αρθρική βλάβη μόνο όταν εκφράζονταν σταθερά [Boire et al 2010]. Τα anti-Sa αντισώματα σχετίστηκαν επίσης με την παρουσία του κοινού επιτόπου HLA-DR [Vossenaar, Després et al 2004].

#### 4.2.2 Η κιτρουλλινιωμένη βιμεντίνη ως το αντιγόνο του anti-Sa αντισώματος

Καθώς τα anti-Sa αντισώματα ανευρίσκονταν στο αρθρικό υμένα PA, η μοριακή φύση του αντιγόνου Sa και ο πιθανός παθογενετικός του ρόλος στην αρθρική φλεγμονή άρχισε να αποτελεί πρόκληση. Το 2004 οι Vossenaar και συνεργάτες έλαβαν διάφορες αλληλουχίες πεπτιδίων από υψηλής καθαρότητας παρασκευάσματα αντιγόνου Sa που ήταν μοναδικές για το ενδιάμεσο νηματίο βιμεντίνης [Vossenaar, Després et al 2004]. Στη συνέχεια χρησιμοποίησαν ανασυνδυασμένη κιτρουλλινιωμένη ανθρώπινη βιμεντίνη για να εκλάβουν IgG-αντισώματα έναντι βιμεντίνης σε μια υποομάδα PA-ασθενών ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη anti-Sa και βρήκαν μια ισχυρή συμφωνία μεταξύ της κατάστασης anti-Sa και anti-CCP. Αυτά τα αποτελέσματα έδειξαν πως τα anti-Sa αντισώματα πιθανώς αντιδρούν με κιτρουλλινιωμένους επιτόπους. Καθώς είναι γνωστό πως αυτο-αντισώματα μπορούν να κατευθυνθούν έναντι πρωτεϊνών που τροποποιούνται κατά τον κυτταρικό θάνατο, και ιδίως κατά την απόπτωση, η ερώτηση που ανέκυψε ήταν αν η κιτρουλλινιωμένη βιμεντίνη είναι η πραγματική φύση του αντιγόνου anti-Sa. Ισότυποι PAD2 και PAD4 που καταλύουν την κιτρουλλινοποίηση βρίσκονται στα μακροφάγα ενώ στα μονοκύτταρα βρίσκονται μόνο PAD2. Φάνηκε πως η βιμεντίνη κιτρουλλινιώνεται από μακροφάγα κατά την απόπτωση, κυρίως από την PAD2 που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα. Η κιτρουλλινοποίηση του αμινοτελικού τμήματος της βιμεντίνης προκαλεί την αποδιοργάνωση των νηματίων βιμεντίνης και την επακόλουθη διάσπαση και κατάρρευση του δικτύου των νηματίων σε περιπυρηνικά αδρανή υλικά [Vossenaar, Radstake et al 2004, György et al 2006]. Στη PA, 80-100% των επενδυματικών κυττάρων του αρθρικού υμένα (σε σύγκριση με 20-30% του υγιούς υμένα) είναι ομοιάζοντα-μακροφάγα υμενοκύτταρα με ενεργοποιημένο φαινότυπο λόγω του φλεγμονώδους μικροπεριβάλλοντος. Τα ενεργοποιημένα

μακροφάγα είναι πολύ επιρρεπή σε κυτταρικό θάνατο. Η αφθονία των μακροφάγων στο φλεγμαίνοντα υμένα υποστηρίζεται επιπλέον από συνεχή πρόσληψη κυκλοφορούντων μονοκυττάρων μέσα στον υμένα όπου διαφοροποιούνται σε μακροφάγα. Επομένως η πιθανή παρουσία της κιτρουλλινιωμένης βιμεντίνης στον PA-υμένα την καθιστά πιθανό στόχο για τα anti-Sa αντισώματα. Αυτή ήταν η κυρίαρχη ιδέα στην επόμενη έρευνα του Vossenaar για την αναγνώριση του Sa αντιγόνου. Μέσω πειραμάτων ανοσοαποτύπωσης και ανοσοκατακρήμνισης πέτυχε να παράσχει στοιχεία ότι η κιτρουλλίνη είναι απαραίτητη για την αντιγονικότητα της βιμεντίνης έναντι των anti-Sa αντισωμάτων και επιβεβαίωσε πως το αντιγόνο Sa είναι πράγματι η κιτρουλλινιωμένη βιμεντίνη [Vossenaar, Després et al 2004].

#### **4.2.3 Νεώτερα στοιχεία για την αντιγονικότητα της κιτρουλλινιωμένης βιμεντίνης**

Η κιτρουλλινιωμένη βιμεντίνη όπως και το κολλαγόνο τύπου II, η α-ενολάση και το ινωδογόνο βρίσκονται σε μεγάλα ποσά μέσα σε αρθρώσεις ασθενών με PA σε αντίθεση με την (προ)-φιλλαγγρίνη [Matsuo et al 2006, Tilleman et al 2008, Kinloch et al 2005, Kinloch et al 2008, Yoshida et al 2006] και είναι πιθανοί υποψήφιοι για την παραγωγή ACPAs από πλασματοκύτταρα τοπικά στο φλεγμονώδη πάννο. Η παρουσία ενδοκυττάρων κιτρουλλινιωμένων πρωτεϊνών ειδικών για αρθρικό υμένα PA, σχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερους τίτλους ACPAs τοπικά στη άρθρωση [De Rycke et al 2005]. Το γεγονός πως η α-ενολάση και η βιμεντίνη είναι ενδοκυττάρια πρωτεΐνες που βρίσκονται στον αρθρικό υμένα σε αντίθεση με τη φιλλαγγρίνη που δε βρίσκεται, και την ινική και το κολλαγόνο τύπου II που είναι εξωκυττάρια πρωτεΐνες, υπογραμμίζει τη σχέση της βιμεντίνης και της α-ενολάσης με την παραγωγή των ACPAs. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί πως η βιμεντίνη βρίσκεται επίσης εξωαρθρικά καθώς είναι άφθονη στα μονοκύτταρα και στα ενεργοποιημένα μακροφάγα, και ο

TNF-α επάγει την έκκριση βιμεντίνης από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα [Mor-Vaknin et al 2003].

Η κιτρουλλινιωμένη βιμεντίνη έχει επίσης ανιχνευθεί ως το κύριο αντιγόνο σε ανοσοσυμπλέγματα από αρθρικό υγρό anti-CCP θετικών ασθενών με PA [Van Steendam et al 2010] και αυτό οδηγεί στην υπόθεση πως είτε η κιτρουλλινιωμένη βιμεντίνη δείχνει μεγαλύτερη συγγένεια με τα ACPAs, είτε τα ανοσοσυμπλέγματα με κιτρουλλινιωμένη βιμεντίνη υφίστανται ανεπαρκή κάθαρση με συνέπεια μια εμμένουσα φλεγμονή [Van Steendam et al 2011]. Σε HLA-DR διαγονιδιακά ποντίκια, πεπτίδιο κιτρουλλινιωμένης βιμεντίνης οδήγησε σε σημαντικά υψηλότερο πολλαπλασιασμό T-λεμφοκυττάρων και παραγωγή ιντερφερόνης-γ σε σχέση με μη τροποποιημένο πεπτίδιο βιμεντίνης [Hill et al 2003, Feitsma et al 2009]. Πεπτίδια κιτρουλλινιωμένης βιμεντίνης αναγνωρίζονται από T-κύτταρα ACPA-θετικών και HLA-DR θετικών ασθενών με PA, σε αντίθεση με τα μη κιτρουλλινιωμένα πεπτίδια που δεν προκαλούν αντίδραση T-κυττάρων [Feitsma et al 2009]. Το γεγονός πως μόνο η κιτρουλλινιωμένη μορφή της βιμεντίνης επάγει μια T-κυτταρική απάντηση που μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή ACPAs υποδεικνύει επίσης το σημαντικό ρόλο της κιτρουλλινιωμένης βιμεντίνης στην έναρξη της παραγωγής αυτών των αντισωμάτων και την συμμετοχή της στην παθογένεση της PA.

#### **4.2.4 Από την κιτρουλλινιωμένη βιμεντίνη στην τροποποιημένη κιτρουλλινιωμένη βιμεντίνη (MCV)**

Παρά την υψηλή ειδικότητα για τη PA η ευαισθησία των anti-Sa ήταν πολύ χαμηλή (40%) ώστε να βελτιώσει τη διάγνωση της PA. Με σκοπό να καθορίσει εάν υπάρχουν επιπρόσθετες τροποποιήσεις στη βιμεντίνη που μπορούν να επηρεάσουν την αντιγονικότητά της οι Bang και συνεργάτες [Bang et al 2007], εξέτασαν την έκφραση της βιμεντίνης σε αρθρικές θέσεις κάτω από παθολογικές καταστάσεις. Η



υπόθεση τους ότι υπάρχουν διαφορετικές ισομορφές βιμεντίνης βασίστηκε σε προηγούμενα στοιχεία μεγάλης αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA και καταστολής του μηχανισμού επιδιόρθωσης του DNA στον αρθρικό υμένα PA. Ως εκπρόσωπος παθολογικής κατάστασης που θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη DNA, προτάθηκε το μόνιμο οξειδωτικό στρες σε ένα τυπικό μικροπεριβάλλον PA-αρθρικού υμένα. Χρησιμοποιώντας την ανάλυση με φασματοσκοπία μάζας σε κεκαθαρμένη βιμεντίνη από ανθρώπινη κυτταρική σειρά ινοβλαστών και αρθρικό υγρό από PA-ασθενείς, αναγνωρίστηκαν μεταλλάξεις γλυκίνης σε αργινίνη μέσα στο DNA της βιμεντίνης. Αυξημένη αντιδραστικότητα αντισώματος παρατηρήθηκε σε ορό ασθενών έναντι της τροποποιημένης κιτρουλλινιωμένης βιμεντίνης σε σύγκριση με την κιτρουλλινιωμένη φυσική βιμεντίνη. Έτσι η μετάλλαξη της βιμεντίνης εκπροσωπεί μια ανεξάρτητη διαδικασία έναρξης αντιγονικών χαρακτηριστικών επιπρόσθετα με την κιτρουλλινοποίηση. Οι ίδιοι ερευνητές χρησιμοποίησαν το μεταλλαγμένο και *in vitro* κιτρουλλινιωμένο ανασυνδυασμένο αντιγόνο ανθρώπινης βιμεντίνης (Mutated Citrullinated Vimentin, MCV) στη δοκιμασία ELISA για ποσοτική μέτρηση αυτοαντισωμάτων IgG έναντι MCV σε ορό/πλάσμα (anti-MCV) και βρήκαν ευαισθησία 82% και ειδικότητα 98% για τη PA [Bang et al 2007].

#### **4.3 Σύνδεση των anti-MCV αντισωμάτων με το γενετικό υπόβαθρο στη PA**

Σε μελέτες ασθενών με PA η παραγωγή των anti-MCV, όπως και η παραγωγή των anti-CCP, έχει συσχετιστεί με την παρουσία των HLA-DRB1 αλληλίων που περιέχουν τον κοινό επίτοπο [Innala et al 2008, Syversen et al 2010]. Σε πειραματικό μοντέλο φάνηκε πως το πεπτίδιο βιμεντίνης όπου η αργινίνη αντικαταστάθηκε με κιτρουλλίνη παρουσίασε υψηλής συγγένειας αντίδραση με τον κοινό επίτοπο του HLA-DRB1\*0401 αλληλίου και μπορούσε να προκαλέσει CD4+ T κυτταρική απάντηση σε HLA-DRB1\*0401 διαγονιδιακά ποντίκια [Hill et al 2003].

Έχει μελετηθεί επίσης η σχέση των anti-MCV με το γονίδιο PTPN22 που σχετίζεται επίσης με την ανάπτυξη της ΡΑ, με αντικρουόμενα στοιχεία. Σε παλαιότερη μελέτη δε διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση των anti-MCV ή των anti-CCP με το γονίδιο αυτό [Innala et al 2008] ενώ ο Syversen και συνεργάτες, βρήκαν μια σημαντική σχέση ανάμεσα στη φορεία του PTPN22 T αλληλίου και την παρουσία των anti-MCV και όχι των anti-CCP [Syversen et al 2010].

#### **4.4. Διαγνωστική αξία ανίχνευσης anti-MCV αντισωμάτων στη ΡΑ**

Την τελευταία δεκαετία αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει την πιθανή διαγνωστική αξία των anti-MCV αντισωμάτων στη ΡΑ σε σχέση με τα anti-CCP. Τα επίπεδα των anti-MCV παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα των anti-CCP και υπάρχει υψηλό επίπεδο συμφωνίας μεταξύ της παρουσίας τους (από 86,4% έως 92,7%) [Kuna 2012]. Πειράματα διασταυρούμενης αντιδραστικότητας ανάμεσα σε anti-MCV και anti-CCP έδειξαν πως μόνο ένα μέρος των αντισωμάτων anti-MCV αντιδρά με CCP και το αντίστροφο, υποδεικνύοντας πως τα anti-MCV και τα anti-CCP αντισώματα στοχεύουν διαφορετικούς επιτόπους [Engelmann et al 2009]. Την περίοδο έναρξης της παρούσας διατριβής πρόσφατα δεδομένα υποστήριζαν ότι ο προσδιορισμός των anti-MCV θα μπορούσε να έχει πρόσθετη διαγνωστική αξία σε RF-αρνητικούς ασθενείς, όπου η ευαισθησία τους είχε φανεί υψηλότερη των anti-CCP (43,8% έναντι 30%) [Wagner et al 2009]. Βιβλιογραφικά, το ποσοστό των ασθενών με ΡΑ που αναγνωρίζονται μόνο από τα anti-MCV, ενώ είναι αρνητικοί σε RF και anti-CCP, κυμαίνεται από 4% έως 18% [Bartoloni et al 2012]. Επίσης ο συνδυασμός anti-MCV και anti-CCP έχει φανεί να είναι πιο αποτελεσματικός στη διάγνωση της πρώιμης ΡΑ (<1 έτους), καθώς η παρουσία είτε anti-MCV είτε anti-CCP έδειξε τη μεγαλύτερη ευαισθησία (81,2%) ενώ η παρουσία και των δύο αντισωμάτων είχε την υψηλότερη ειδικότητα (97,8%) [Liu et al 2009]. Συστηματική

ανασκόπηση του 2010 [Luime et al 2010] αναφέρει ότι η ευαισθησία των anti-MCV κυμαίνονταν από 59% έως 90% και η ειδικότητα από 79% έως 96%. Τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών επηρεάζονται τόσο από τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της PA (εγκατεστημένης ή πρώιμης) όσο και από τα χαρακτηριστικά των πληθυσμών μαρτύρων (υγιών ή με άλλα φλεγμονώδη νοσήματα) [Bartoloni et al 2012].

#### **4.5 Προγνωστική αξία των anti-MCV για τη διάγνωση της PA στην πρώιμη αρθρίτιδα**

Στα πρώιμα στάδια της νόσου η διαφορική διάγνωση της PA από άλλες φλεγμονώδεις αρθρίτιδες ή άλλες συστηματικές φλεγμονώδεις παθήσεις μπορεί να είναι αρκετά δύσκολη λόγω της παρόμοιας αρχικής κλινικής εικόνας. Η ικανότητα ενός ορολογικού δείκτη να προβλέπει τη μελλοντική ανάπτυξη της PA είναι υψηλής σημασίας, ιδίως λόγω της επιτακτικής ανάγκης για πρώιμη επιθετική παρέμβαση. Σε έλεγχο ορών ασθενών με PA πριν την έναρξη της νόσου φάνηκε η παρουσία των anti-CCP ακόμα και 14 έτη πριν την κλινική εκδήλωση ενώ η παρουσία των anti-MCV έχει καταγραφεί μέχρι και 10 έτη πριν την έναρξη των συμπτωμάτων [Nielen et al 2004, Rantapaa-Dahlqvist et al 2003, Turesson et al 2011). Αν και λίγες μόνο μελέτες αδιαφοροποίητης αρθρίτιδας είναι δημοσιευμένες, τα αποτελέσματα παρουσιάζουν ετερογένεια: η ευαισθησία των anti-MCV στη διάγνωση της πρώιμης PA κυμαίνεται από 40% έως 59%, η ειδικότητα από 78 έως 92% και είναι συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες των anti-CCP (ευαισθησία από 40% έως 55% και ειδικότητα από 88 έως 98%) [van der Linden et al 2009, Ursum et al 2008, Svärd et al 2011, Raza et al 2010, Juarez et al 2016]. Επιπλέον η θετική προβλεπτική αξία των anti-MCV για την ανάπτυξη PA από αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα κυμαίνεται από 56% έως 96% συγκρίσιμη με αυτή των anti-CCP (από 67 έως 96%) [van der Linden

et al 2009, Ursum et al 2008, Raza et al 2010, Juarez et al 2016]. Φαίνεται λοιπόν πως τα anti-MCV διαθέτουν — συγκρίσιμη με τα anti-CCP — υψηλή προβλεπτική ικανότητα να αναγνωρίζουν ασθενείς με αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα που θα αναπτύξουν PA μελλοντικά.

#### **4.6 Σχέση των anti-MCV με την ενεργότητα της PA και προγνωστική σημασία για την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου**

Από δημοσιευμένα στοιχεία υπάρχουν ενδείξεις πως τα anti-MCV μπορεί να υπερτερούν έναντι των anti-CCP στη συσχέτιση με την ενεργότητα της PA [Bang et al 2007, Mathsson et al 2008, Innala et al 2008, Nicaise-Roland et al 2008]. Έχει αναφερθεί σημαντική συσχέτιση των anti-MCV με το δείκτη ενεργότητας της PA DAS28, καθώς και υψηλότερα επίπεδα anti-MCV σε ασθενείς με υψηλή ενεργότητα νόσου [Bang et al 2007]. Σε αρκετές μελέτες τα επίπεδα των anti-MCV έχουν συσχετιστεί με κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους όπως η ΤΚΕ, η CRP, ο αριθμός των διογκωμένων και ευαίσθητων αρθρώσεων, ο δείκτης ανικανότητας HAQ και ο δείκτης ενεργότητας DAS28 [Mathsson et al 2008, Innala et al 2008, Nicaise-Roland et al 2008, Keskin et al 2008, Mansour et al 2010]. Ωστόσο άλλοι ερευνητές δεν έχουν βρεί συσχέτιση των anti-MCV με δείκτες ενεργότητας της νόσου [Ursum et al 2008, Raza et al 2010].

Η παρουσία των anti-MCV, όπως και των anti-CCP, έχει συσχετιστεί με χειρότερη ακτινολογική εξέλιξη στην πρώιμη PA [Mathsson et al 2008, Innala et al 2008, Ursum et al 2008, van der Linden et al 2009, Mansour et al 2010]. Επίσης οι αυξανόμενοι τίτλοι του αντισώματος έχουν συσχετιστεί ισχυρά θετικά με τα ακτινολογικά σκορ [Mansour et al 2010, Syversen et al 2010]. Τα anti-MCV μπορεί να αναγνωρίσουν μια υποομάδα PA ασθενών με επιθετική πρώιμη νόσο [Mansour et al 2010]. Ορισμένοι συγγραφείς [Mathsson et al 2008] καταλήγουν πως τα anti-MCV

είναι ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την ακτινολογική πρόοδο, ενώ σε 10ετή προοπτική μελέτη φάνηκε να είναι καλύτερος ακτινολογικός προγνωστικός δείκτης από τα anti-CCP [Syversen et al 2010]. Σε πρόσφατη επίσης μελέτη τα anti-MCV φάνηκε να μπορούν να προβλέψουν καλύτερα τη γρήγορη ακτινολογική βλάβη που γίνεται σε ένα χρόνο σε ασθενείς με πρώιμη PA, σε σχέση με τα ACPAs και τα αντισώματα έναντι κιτρουλλινιωμένου ινωδογόνου [Degboé et al 2015].

#### **4.7 Anti-MCV σε άλλες παθήσεις**

Η παρουσία των anti-MCV έχει αναφερθεί σε παθήσεις παρόμοιες με τη PA πιο συχνά από ότι η παρουσία των anti-CCP. Συνολικά από δημοσιευμένα στοιχεία η παρουσία τους στο ΣΕΛ έχει υπολογιστεί σε ποσοστό 21,6% [Kuna 2012] ενώ σε συστηματική ανασκόπηση η παρουσία των anti-CCP στην ίδια πάθηση έχει αναφερθεί πολύ χαμηλότερη με ποσοστό 9% [Anouac et al 2006]. Επίσης στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren η παρουσία των anti-MCV έχει αναφερθεί μεγαλύτερη έναντι των anti-CCP (16% με 5% αντίστοιχα) [Anouac et al 2006, Kuna 2012]. Τα anti-MCV έχουν ανευρεθεί στην ΨΑ σε ποσοστό έως και 24% [Dalmády et 2013] και παρόμοια με τα anti-CCP έχουν συσχετιστεί κυρίως με την πολυαρθρική μορφή της νόσου [Kuna 2012, Bartoloni et al 2012]. Η παρουσία των anti-MCV έχει αναφερθεί επίσης στην ΑΣ σε ποσοστό έως και 37% [Bodnár et al 2012]. Δεν έχει ωστόσο διερευνηθεί επαρκώς κατά πόσο η παρουσία των anti-MCV σε παθήσεις εκτός PA προβλέπει την μελλοντική εμφάνιση φλεγμονώδους αρθρίτιδας. Επιπλέον θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι τίτλοι του αντισώματος σε άλλες παθήσεις είναι συνήθως χαμηλοί έως μέτριοι (συνήθως κάτω του διπλάσιου από τα προτεινόμενα ανώτερα φυσιολογικά όρια) συγκριτικά με τη PA όπου οι τίτλοι μπορεί να φτάνουν σε

πολύ υψηλά επίπεδα (εκατοντάδες έως και >1000 U/ml) [Dalmády et al 2013, Bodnár et al 2012].

Παρόμοια με τα anti-CCP, τα anti-MCV βρίσκονται επίσης θετικά στην νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα έως 37% – στα πρώιμα στάδια έως 60% – ενώ περίπου το 1/3 των anti-CCP αρνητικών ασθενών μπορεί να είναι anti-MCV θετικοί [Lipinska et al 2016].

Σε φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου έχει βρεθεί υψηλότερο ποσοστό θετικότητας των anti-MCV έναντι των anti-CCP (17% έναντι 6% αντίστοιχα) αλλά κανένα από τα δύο αντισώματα δε φαίνεται να είναι ειδικός διαγνωστικός ή προγνωστικός δείκτης για ανάπτυξη αρθρίτιδας-σχετιζόμενης με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (εντεροπαθητική αρθρίτιδα) [Al-Jarallah et al 2012].

Επίσης τα anti-MCV έχουν βρεθεί θετικά σε ασθενείς με χρόνιες λοιμώξεις όπως η ηπατίτιδα C [Bartoloni et al 2012, Palazzi et al 2012], η ηπατίτιδα B [Liu et al 2009] και η ιογενής EBV λοίμωξη [Bizzaro et al 2007, Bartoloni et al 2012] σε ποσοστά που φτάνουν το 30% (ηπατίτιδα C). Αντίστοιχα και τα anti-CCP μπορεί να είναι θετικά σε ασθενείς με μη ρευματικά νοσήματα όπως αυτοάνοση ηπατίτιδα (8-9%) [Vannini et al 2007, Utiyama et al 2016] καθώς και σε διάφορες λοιμώξεις (έως 37% στη φυματίωση) [Lima and Santiago 2010].

Σε υγιή πληθυσμό αναφέρονται συνήθως χαμηλά ποσοστά θετικότητας των anti-MCV αλλά μπορεί να φτάνει και το 16% με βάση τα προτεινόμενα από τον κατασκευαστή ανώτερα φυσιολογικά όρια [Bartoloni et al 2012, Al-Jarallah et al 2012].

Η ιδιάζουσα δομή της βιμεντίνης με 43 κατάλοιπα αργινίνης που μπορούν να αντικατασταθούν από κιτροουλίνη επιτρέπει την αναγνώρισή της από διάφορα αντισώματα, αυξάνοντας έτσι την ευαισθησία των anti-MCV αντισωμάτων έναντι των anti-CCP. Το γεγονός επίσης ότι η βιμεντίνη είναι μια πρωτεΐνη άφθονη στον οργανισμό, σε αντίθεση με τους επιτόπους που αναγνωρίζονται από τα anti-CCP,

εξηγεί πιθανά την αναγνώριση διαφορετικών επιτόπων και τη συγγένεια των anti-MCV αντισωμάτων σε διαφορετικές νοσολογικές οντότητες [Bartoloni et al 2012]. Υπάρχει επίσης η πιθανότητα η θετική αντίδραση με anti-MCV να είναι σε κάποιο βαθμό ανεξάρτητη-από την κιτρουλίνη, όπως έχει ήδη αποδειχθεί σε ποσοστό 40-50% θετικής αντίδρασης anti-CCP σε παθήσεις εκτός PA, κυρίως στην αυτοάνοση ηπατίτιδα [Vannini et al 2007].

#### **4.8 Επίδραση της θεραπείας στα anti-MCV αντισώματα**

Η επίδραση διάφορων θεραπειών στα επίπεδα των anti-MCV αντισωμάτων έχει αναφερθεί σε διάφορες μελέτες. Αρκετοί ερευνητές έχουν δείξει σημαντική μείωση των επιπέδων anti-MCV μετά θεραπεία με DMARDS [Mathsson et al 2008, Innala et al 2008], κορτιζόνη [Innala et al 2008] ή anti-TNFα παράγοντα [Nicaise-Roland et al 2008] που γίνεται από τον 1<sup>ο</sup> χρόνο αγωγής ή αργότερα και μπορεί να συνεχίζεται τα επόμενα έτη. Η μείωση των επιπέδων anti-MCV στον 1<sup>ο</sup> χρόνο μπορεί να είναι μεγαλύτερη μετά αρχική θεραπεία με σουλφασαλαζίνη ή άλατα χρυσού σε σχέση με αρχική θεραπεία με μεθοτρεξάτη [Mathsson et al 2008]. Άλλοι ωστόσο ερευνητές δεν διαπίστωσαν σημαντικές αλλαγές των επιπέδων anti-MCV μετά θεραπεία είτε με μεθοτρεξάτη μόνο είτε σε συνδυασμό με anti-TNF (infliximab) σε διάφορες μετρήσεις κατά τη διάρκεια ενός έτους [Poulsom et al 2008].

Οι αλλαγές στα επίπεδα anti-MCV κατά τον 1<sup>ο</sup> χρόνο μπορεί να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τις φλεγμονώδεις παραμέτρους και την ενεργότητα της νόσου [Mathsson et al 2008]. Η μείωση των anti-MCV επιπέδων συσχετίστηκε σημαντικά με την κλινική ανταπόκριση μετά θεραπεία με anti-TNF και μεθοτρεξάτη [Bang et al 2007]. Ασθενείς που ανταποκρίθηκαν θεραπευτικά στους πρώτους 6 μήνες μετά αγωγή με DMARDS ή/και κορτιζόνη, έδειξαν σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων anti-MCV στα 2 χρόνια, σε αντίθεση με τις συγκεντρώσεις των anti-

CCP ή RF-IgM που δεν έδειξαν σημαντικές αλλαγές [Innala et al 2008]. Έχει επίσης παρατηρηθεί πιο γρήγορη μείωση των anti-MCV επιπέδων συγκριτικά με τα επίπεδα anti-CCP (18 μήνες έναντι 24 μήνες) μετά θεραπεία με anti-TNFα παράγοντα (infliximab) [Nicaise-Roland et al 2008]. Σε μελέτη διάρκειας 6 μηνών μετά θεραπεία της PA με παράγοντα εξάλειψης των B-λεμφοκυττάρων (rituximab) παρατηρήθηκε σημαντική και σταθερή μείωση των anti-MCV επιπέδων, όπως και των επιπέδων anti-CCP, συνολικού RF και RF-IgA. Όσοι ασθενείς είχαν γενικά υψηλότερους τίτλους αυτοαντισωμάτων έδειξαν καλύτερη θεραπευτική απάντηση [Fabris et al 2010]. Φαίνεται λοιπόν, πως η παρακολούθηση των anti-MCV επιπέδων θα μπορούσε να έχει πιθανό ρόλο στον έλεγχο της θεραπευτικής απάντησης.



# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 5. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Λίγα δεδομένα υπάρχουν στη βιβλιογραφία για τη διαγνωστική και προγνωστική αξία αυτο-αντισωμάτων στην πολύ πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σκοπός της διατριβής είναι να μελετηθεί η διαγνωστική και προγνωστική χρησιμότητα των αυτο-αντισωμάτων έναντι τροποποιημένης-μεταλλαγμένης κιτρολλινιωμένης βιμεντίνης (anti-MCV) σε Έλληνες ασθενείς με πολύ πρώιμη φλεγμονώδη αρθρίτιδα και σε ασθενείς με εγκατεστημένη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ειδικότερα να μελετηθεί:

1. η διαγνωστική αξία των anti-MCV για τη διάγνωση της ΡΑ σε ασθενείς με πολύ πρώιμη αρθρίτιδα (ΠΠΑ) διάρκειας <3 μηνών.
2. η σχέση των anti-MCV με δείκτες ενεργότητας και βαρύτητας στην πολύ πρώιμη ΡΑ (ΠΠΡΑ).
3. η σχέση των anti-MCV με την ακτινολογική βλάβη και εξέλιξη στην ΠΠΡΑ.
4. η διαγνωστική αξία των anti-MCV σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΡΑ (ΕΡΑ).
5. η σχέση των anti-MCV με δείκτες ενεργότητας και βαρύτητας στην ΕΡΑ.
6. η σχέση των anti-MCV με την ακτινολογική βλάβη και εξέλιξη στην ΕΡΑ.

Τα anti-MCV αντισώματα εξετάζονται συγκριτικά με τα anti-CCP και τον RF.

## 6. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### 6.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ

Στη μελέτη συμμετείχαν διαδοχικοί ασθενείς που προσέρχονταν στο Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας από 8/1/2009 έως 13/4/2011. Όλοι οι ασθενείς συμφώνησαν να συμμετέχουν στη μελέτη. Η μελέτη έγινε αποδεκτή από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

### **6.1.1 Ασθενείς με πολύ πρώιμη αρθρίτιδα (ΠΠΑ)**

Αρχικά συμπεριλήφθησαν 71 άτομα με ΠΠΑ και διάρκεια συμπτωμάτων < 3 μηνών. Μετά από 2 έτη έγινε ανάλυση των δεδομένων των ασθενών από δύο ερευνητές με σκοπό να τεθεί οριστική διάγνωση PA ή «μη-PA». Για το σκοπό αυτό εφαρμόστηκαν αναδρομικά τα κριτήρια της EULAR-2010 για την πρώιμη διάγνωση της PA που είχαν στο μεταξύ δημοσιευτεί. Η τελική διάγνωση βασίστηκε στα κριτήρια αλλά και στα κλινικοεργαστηριακά και απεικονιστικά δεδομένα της 2ετίας. Όσοι ασθενείς είχαν ελλιπή στοιχεία ή χάθηκαν στην παρακολούθηση και σε όσους δεν ήταν δυνατό να τεθεί μια οριστική διάγνωση αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Τελικά 59 άτομα (32 γυναίκες, μέση ηλικία  $55,36 \pm 17,97$ , εύρος 18-87 έτη) από την ομάδα της ΠΠΑ συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση.

Από την ομάδα της ΠΠΑ στα 2 χρόνια 27 ασθενείς (16 γυναίκες, μέση ηλικία  $59,93 \pm 16,8$ , εύρος 20-83 έτη), διαγνώσθηκαν με PA και αποτέλεσαν την ομάδα της πολύ πρώιμης PA (ΠΠΡΑ) για τη ανάλυση των δεδομένων, ενώ οι υπόλοιποι 32 (16 γυναίκες, μέση ηλικία  $51,59 \pm 18,3$ , εύρος 18-87 έτη) διαγνώστηκαν με άλλα ρευματικά νοσήματα και αποτέλεσαν την ομάδα ασθενών μαρτύρων για την ανάλυση της ΠΠΡΑ που περιελάμβανε: 8 με αντιδραστική αρθρίτιδα, 6 με οστεοαρθρίτιδα, 3 με ψευδουρική αρθρίτιδα, 3 με παρανεοπλασματική αρθρίτιδα, 2 με ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ), 1 με εντεροπαθητική αρθρίτιδα (v.Crohn's), 1 με ουρική αρθρίτιδα, 1 με v.STILL των ενηλίκων, 1 με ρευματική πολυμυαλγία, 1 με μικτή νόσο συνδετικού ιστού, 1 με οικογενή Μεσογειακό πυρετό, 1 με συστηματική σλήρυνση, 1 με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ), 1 με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ) και 1 με σαρκοείδωση.

### **6.1.2 Ασθενείς με εγκατεστημένη PA (ΕΡΑ)**

Αρχικά έγινε αιμοληψία από 182 άτομα που είχαν διάγνωση PA και διάρκεια νόσου >1 έτος. Στη συνέχεια όσοι είχαν ελλιπή δεδομένα αποκλείστηκαν από τη

μελέτη. Τελικά συμπεριλήφθησαν 141 ασθενείς με εγκατεστημένη ΡΑ (ΕΡΑ) (98 γυναίκες, μέση ηλικία  $60,91 \pm 10,87$ , εύρος 24-85 έτη). Στα 2 έτη συλλέχτηκαν στοιχεία από 123 ασθενείς με ΕΡΑ (88 γυναίκες, μέση ηλικία  $60,06 \pm 10,59$ , εύρος 24 έως 78 έτη) καθώς 7 ασθενείς χάθηκαν στην παρακολούθηση και 11 απεβίωσαν. Όλοι οι ΕΡΑ ασθενείς πληρούσαν κριτήρια κατάταξης RA κατά ACR 1987.

### **6.1.3 Ομάδες ελέγχου**

Στην αρχή της μελέτης έγινε συλλογή ορού από 132 ασθενείς με άλλες ρευματικές παθήσεις που παρακολουθούνταν στο εξωτερικό ιατρείο. Επαρκή δεδομένα υπήρχαν για 91 άτομα. Αναλύθηκαν ενδεικτικά 53 οροί. Οι 53 ασθενείς (31 γυναίκες, μέση ηλικία  $53,0 \pm 15,34$ , εύρος 23-86 έτη) που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη ήταν αναλυτικά: 22 με ΨΑ, 10 με ουρική αρθρίτιδα, 7 με ΑΣ, 2 με εντεροπαθητική αρθρίτιδα, 3 με ψευδοουρική αρθρίτιδα, 3 με σ.Sjogren's, 2 με ΣΕΛ, 2 με ANCA-αγγειίτιδα, 1 με σαρκοείδωση και 1 με θυρεοειδική αρθροπάθεια.

Επίσης, αρχικά ελήφθη ορός από 94 υγιή άτομα χωρίς ρευματικό νόσημα για να χρησιμοποιηθεί ως υγιής ομάδα ελέγχου. Αναλύθηκαν ενδεικτικά 40 οροί (20 γυναίκες, μέση ηλικία  $60,05 \pm 7,35$ , εύρος 41-75 έτη).

## **6.2 ΜΕΘΟΔΟΙ**

Οι ασθενείς με ΠΠΑ και οι ασθενείς με ΕΡΑ εκτιμήθηκαν κλινικά και εργαστηριακά με αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις στην αρχή και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες. Ακτινολογικά δεδομένα από τους ασθενείς με ΠΠΑ και ΕΡΑ συλλέχθηκαν κατά την ένταξη στη μελέτη και μετά από 2 έτη. Ορός από όλους τους ασθενείς και τις ομάδες ελέγχου συλλέχθηκε στην αρχή της μελέτης και αποθηκεύτηκε στους  $-80^{\circ}\text{C}$  μέχρι να χρησιμοποιηθεί. Κατά την ένταξη στη μελέτη καταγράφονταν επίσης η διάρκεια των συμπτωμάτων για τους ασθενείς της ΠΠΑ και η διάρκεια της νόσου για τους ασθενείς με ΕΡΑ. Από όλους τους συμμετέχοντες

καταγράφηκαν επίσης δημογραφικά δεδομένα (ηλικία, φύλο) και η καπνιστική συνήθεια.

### **6.2.1 Εκτίμηση ενεργότητας και σοβαρότητας της αρθρίτιδας στην ΠΠΑ και στην ΕΡΑ**

Για την εκτίμηση της ενεργότητας και της σοβαρότητας της αρθρίτιδας οι ασθενείς με ΠΠΑ και ΕΡΑ εξετάζονταν με πλήρη φυσική εξέταση κάθε 3 μήνες και γινόταν καταγραφή κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων και δεικτών όπως περιγράφεται πιο αναλυτικά παρακάτω. Αναλύθηκαν τα δεδομένα κατά την ένταξη στη μελέτη ( $t=0$ ) και τα δεδομένα από την εκτίμηση των 2 ετών ( $t=2$  έτη).

#### Ευαίσθητες και διογκωμένες αρθρώσεις

Η κλινική εξέταση του μυοσκελετικού συστήματος περιελάμβανε την εξέταση των αρθρώσεων όπου εκτιμώνταν η αρθρική ευαισθησία, η διόγκωση και το εύρος κίνησης της άρθρωσης. Αρθρική ευαισθησία είναι πόνος σε μια άρθρωση σε ηρεμία μετά από πίεση (π.χ ΜΚΦ και καρποί). Η πίεση για την έκλυση ευαισθησίας πρέπει να εφαρμόζεται με τον αντίχειρα και τον δείκτη του εξεταστή, και να είναι τέτοια ώστε να προκαλεί “διαύγαση” της κοίτης του νυχιού του εξεταστή. Η διόγκωση αρθρώσεων είναι διόγκωση μαλακών μορίων της άρθρωσης η οποία ανιχνεύεται κατά μήκος των ορίων της άρθρωσης και υποδηλώνει ενδοαρθρική συλλογή υγρού ή και πάχυνση υμένα. Η αντιτυπία είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της ενδοαρθρικής συλλογής υγρού.

Στους ασθενείς καταγράφηκε ο αριθμός των ευαίσθητων και των διογκωμένων αρθρώσεων.

#### Πρωϊνή δυσκαμψία

Οι ασθενείς ερωτώνταν για τη διάρκεια της πρωϊνής δυσκαμψίας των αρθρώσεων η οποία και καταγράφονταν σε λεπτά.

### ΤΚΕ και CRP

Ως εργαστηριακοί δείκτες ενεργότητας της αρθρίτιδας χρησιμοποιήθηκαν η ΤΚΕ και η CRP. Γινόταν αιμοληψία περίπου ανά 3 μήνες είτε στο Πανεπιστημιακό Γ.Ν. Λάρισας είτε εξωτερικά και καταγράφονταν οι τιμές σε mm/1<sup>η</sup> ώρα για την ΤΚΕ και σε mg/dL για τη CRP. Τα φυσιολογικά επίπεδα της CRP ήταν 0-0,5 mg/dL.

### Δείκτης VAS

Ζητούνταν από τους ασθενείς να προσδιορίσουν το επίπεδο του πόνου από την αρθρίτιδα όλη την προηγούμενη εβδομάδα προ της εκάστοτε εκτίμησης πάνω σε μια οπτική αναλογική κλίμακα 10 εκατοστών (Visual Analogue Scale-VAS) και αυτό καταγράφονταν στα πλησιέστερα χιλιοστόμετρα δίνοντας ένα σκορ από 0 έως 100 (VAS score).

### Δείκτης ενεργότητας DAS28

Για την εκτίμηση της ενεργότητας συνολικά της PA χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης ενεργότητας DAS28. Είναι ένας σύνθετος μαθηματικός δείκτης που περιλαμβάνει τον αριθμό των ευαίσθητων στην πίεση αρθρώσεων από σύνολο 28 αρθρώσεων, τον αριθμό των διογκωμένων αρθρώσεων από σύνολο 28 αρθρώσεων, την τιμή της ΤΚΕ ή της CRP και την τιμή του VAS σκορ της γενικής κατάστασης υγείας του ασθενούς που απαντά ο ίδιος ο ασθενής (0-100 mm οπτικής αναλογικής κλίμακας). Ο τύπος που υπολογίζεται ο δείκτης είναι ο εξής [Van der Heijde et al 1990, Prevoo et al 1995]:

$$DAS28 = 0,56 \times \sqrt{(T28)} + 0,28 \times \sqrt{(SW28)} + 0,70 \times \ln(ESR) + 0,014 \times VAS$$

όπου T28=ο αριθμός των ευαίσθητων αρθρώσεων, SW28= ο αριθμός των διογκωμένων αρθρώσεων, ESR= η ΤΚΕ και VAS= η γενική κατάσταση υγείας από 0-100 mm.

Στην καθημερινή πρακτική χρησιμοποιείται ειδικός μικρός υπολογιστικός μετρητής για τον υπολογισμό του DAS28 και την αποφυγή των σύνθετων

μαθηματικών πράξεων. Οι αρθρώσεις που αξιολογούνται για τον υπολογισμό του DAS28 είναι αμφοτερόπλευρα: οι ώμοι, οι αγκώνες, οι καρποί, οι 5 μετακαρπιοφαλαγγικές, οι 5 εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές και τα γόνατα.

Με βάση τα κριτήρια της EULAR, ασθενείς με DAS28  $\leq 2,6$  καταγράφηκαν σε ύφεση, ασθενείς με DAS28  $>2,6$  και  $\leq 3,2$  καταγράφηκαν σε χαμηλή ενεργότητα νόσου, ασθενείς με DAS28  $>3,2$  και  $\leq 5,1$  σε μέτρια ενεργότητα και ασθενείς με DAS28  $>5,1$  σε υψηλή ενεργότητα νόσου.

### Δείκτης HAQ

Για την εκτίμηση της λειτουργικότητας των ασθενών χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης ανικανότητας HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index). Πρόκειται για ερωτηματολόγιο που αποτελείται συνολικά από 20 ερωτήσεις που ανήκουν σε 8 κατηγορίες καθημερινών λειτουργιών: ντύσιμο και καθαριότητα, έγερση, φαγητό, περπάτημα, υγιεινή, άπλωμα χεριού, σφίξιμο χεριού, δραστηριότητες (**Πίνακας 6α-6β**). Το ερωτηματολόγιο είναι αυτοαπαντούμενο αλλά μπορεί να χρειαστεί βοήθεια από νοσοκόμο ή γιατρό. Για να συμπληρωθεί από τον ασθενή χρειάζονται 5-10 λεπτά. Για την κάθε ερώτηση το επίπεδο δυσκολίας καταγράφεται από 0 έως 3: 0= ο ασθενής επιτελεί την πράξη χωρίς καμία δυσκολία, 1= με κάποια δυσκολία, 2= με πολύ δυσκολία, 3= ανίκανος να επιτελέσει την πράξη. Οι απαντήσεις ζητούνται από τον ασθενή να δοθούν με βάση την κατάστασή του την προηγούμενη εβδομάδα. Ο μεγαλύτερος βαθμός δυσκολίας στις ερωτήσεις της κάθε κατηγορίας δίνει το συνολικό σκορ για τη συγκεκριμένη κατηγορία που κυμαίνεται από 0 έως 3. Επίσης ζητείται από τον ασθενή να απαντήσει αν χρειάζεται βοήθεια από άλλο άτομο για την κάθε κατηγορία χωριστά και αν χρησιμοποιεί βοήθημα ή εξοπλισμό για τις δραστηριότητές του (π.χ. μπαστούνι). Όταν ο ασθενής χρησιμοποιεί βοήθεια ή βοήθημα για κάποια δραστηριότητα τότε το σκορ της συγκεκριμένης κατηγορίας πρέπει να είναι τουλάχιστον 2. Τα 8 σκορ από τις 8

κατηγορίες αθροίζονται και στη συνέχεια διαιρούνται δια του 8. Το αποτέλεσμα είναι ο δείκτης ανικανότητας HAQ που κυμαίνεται από 0 έως 3.

Βάση του δείκτη HAQ η λειτουργικότητα ορίζεται ως φυσιολογική όταν η τιμή HAQ είναι από 0 έως  $\leq 0,25$ , με ήπια έκπτωση όταν  $HAQ > 0,25$  και  $\leq 0,5$ , με μέτρια έκπτωση όταν  $HAQ > 0,5$  και  $\leq 1$  και με σοβαρή έκπτωση όταν  $HAQ > 1$ . Αντίστοιχα ως δείκτης ανικανότητας ο HAQ με σκορ από 0 έως 1 αντιστοιχεί σε ήπια έως μέτρια ανικανότητα, από 1 έως 2 σε μέτρια προς σοβαρή ανικανότητα και από 2 έως 3 σε σοβαρή προς πολύ σοβαρή ανικανότητα.

#### Εξωαρθρικές εκδηλώσεις

Επιπλέον σε κάθε εκτίμηση αναζητούνταν πιθανά συμπτώματα και ευρήματα εξωαρθρικής εκδήλωσης PA (όπως ρευματικά οζίδια, πλευρίτιδα, πνευμονική ίνωση κλπ). Καταγράφηκε συνολικά η παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων στον κάθε ασθενή τόσο στην ένταξη της μελέτης όσο και στο τέλος των 2 ετών, καθώς και το είδος αυτών.

#### Συν-νοσηρότητες

Οι ασθενείς ερωτώνταν για τις λοιπές παθήσεις που είχαν και για όλα τα φάρμακα που ελάμβαναν καθώς και για πιθανές αρθροπλαστικές επεμβάσεις. Καταγράφηκε ο συνολικός αριθμός συν-νοσηροτήτων στο σύνολο της 2ετίας αλλά και αναλυτικά ποιές ήταν αυτές στον κάθε ασθενή. Αντίστοιχα καταγράφηκε ο συνολικός αριθμός των αρθροπλαστικών επεμβάσεων του κάθε ασθενούς.

#### Θεραπεία

Στην κάθε επίσκεψη καταγραφόταν η θεραπεία που ελάμβαναν οι ασθενείς για την αρθρίτιδα, η οποία και τροποποιούνταν όταν κρινόταν απαραίτητο. Καταγράφηκε χωριστά η λήψη DMARDs, κορτικοστεροειδών και βιολογικών παραγόντων.

Η εκτίμηση της σοβαρότητας της αρθρίτιδας περιελάμβανε επίσης την ακτινολογική αξιολόγηση των ασθενών όπως θα περιγραφεί αναλυτικότερα πιο κάτω.



## Πίνακας 6α. Ερωτηματολόγιο εκτίμησης υγείας- δείκτης ανικανότητας HAQ φύλλο 1.

Παρακαλώ επιλέξτε την απάντηση που περιγράφει καλύτερα την ικανότητά σας για τις συνηθισμένες δραστηριότητές σας την προηγούμενη εβδομάδα.

1. ΝΤΥΣΙΜΟ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΙΟΤΗΤΑ	Χωρίς δυσκολία	Με κάποια δυσκολία	Με πολύ δυσκολία	Ανικανότητα
Μπορείτε να: - Ντύνεστε μόνος σας καθώς και να δένετε τα κορδόνια των παπουτσιών και να κουμπώνετε τα κουμπιά; -Λούζεστε;				
2. ΉΓΕΡΣΗ				
Μπορείτε να: -Σηκωθείτε από μία κανονική καρέκλα; -Ξαπλώσετε ή να σηκωθείτε από το κρεβάτι;				
3.ΦΑΓΗΤΟ				
Μπορείτε να: -Κόβετε το κρέας; -Σηκώνετε ένα γεμάτο φλιτζάνι ή ποτήρι έως το στόμα σας; -Ανοίξετε ένα νέο κουτί γάλα;				
4. ΠΕΡΠΑΤΗΜΑ				
Μπορείτε να: -Περπατάτε εκτός σπιτιού επί ισόπεδου εδάφους; -Να ανεβαίνετε πέντε σκαλιά;				

Παρακαλώ επιλέξτε ένα από τα ακόλουθα **ΒΟΗΘΗΜΑΤΑ** ή **ΕΞΟΠΛΙΣΜΟ** που χρησιμοποιείτε συνήθως στις δραστηριότητες που αναφέρονται πιο πάνω:

- Μπαστούνι
- Βοήθημα για το ντύσιμο (για τα κουμπιά, τράβηγμα φερμουάρ, κόκκαλο για παπούτσια κλπ)
- Βοηθητικό Πλαίσιο Βάδισης
- Ειδικά προσαρμοσμένα σκεύη (π.χ για φαγητό και μαγείρεμα)
- Πατερίτσες
- Ειδικά προσαρμοσμένα καρέκλα
- Αναπηρική πολυθρόνα
- Άλλα (παρακαλώ προσδιορίστε):

Παρακαλώ επιλέξτε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες κατηγορίες για τις οποίες χρειάζεστε συνήθως **ΒΟΗΘΕΙΑ ΑΠΟ ΑΛΛΟ ΑΤΟΜΟ**

- Ντύσιμο και καθαριότητα
- Έγερση
- Φαγητό
- Περπάτημα

## Πίνακας 6β. Ερωτηματολόγιο εκτίμησης υγείας- δείκτης ανικανότητας HAQ φύλλο 2

Παρακαλώ επιλέξτε την απάντηση που περιγράφει καλύτερα την ικανότητά σας για τις συνηθισμένες δραστηριότητές σας την προηγούμενη εβδομάδα.

	Χωρίς δυσκολία	Με κάποια δυσκολία	Με πολύ δυσκολία	Ανικανότητα
<b>5. ΥΓΙΕΙΝΗ</b> Μπορείτε να:				
-Πλένετε και να στεγνώνετε το σώμα σας;				
-Κάνετε μπάνιο;				
-Κάθεστε και να σηκώνεστε από την τουαλέτα;				
<b>6. ΑΠΛΩΜΑ ΧΕΡΙΟΥ</b> Μπορείτε να:				
-Απλώσετε το χέρι και να κατεβάσετε ένα αντικείμενο 2,5 κιλών (π.χ. τσάντα με πατάτες) που είναι πάνω απ'το κεφάλι σας;				
-Σκύψετε και να μαζέψετε ρούχα από το πάτωμα;				
<b>7. ΣΦΙΞΙΜΟ ΧΕΡΙΟΥ</b> Μπορείτε να:				
-Ανοίγετε τις πόρτες αυτοκινήτου;				
-Ανοίγετε βαζάκια που έχουν ήδη ανοιχθεί προηγουμένως;				
-Ανοίγετε και κλείνετε βρύσες;				
<b>8. ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ</b> Μπορείτε να:				
-Πάτε για ψώνια;				
-Μπειίτε και να βγείτε από ένα αυτοκίνητο;				
-Κάνετε δουλειές όπως ξεσκόνισμα και εργασίες στον κήπο;				
<hr/>				
Παρακαλώ επιλέξτε ένα από τα ακόλουθα <b>ΒΟΗΘΗΜΑΤΑ</b> ή <b>ΕΞΟΠΛΙΣΜΟ</b> που χρησιμοποιείτε συνήθως στις δραστηριότητες που αναφέρονται πιο πάνω:		Παρακαλώ επιλέξτε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες κατηγορίες για τις οποίες χρειάζεστε συνήθως <b>ΒΟΗΘΕΙΑ ΑΠΟ ΑΛΛΟ ΑΤΟΜΟ</b> :		
-Ανυψωμένο κάθισμα τουαλέτας		-Υγιεινή		
-Λαβή μπανιέρας		-Σφίξιμο και άνοιγμα αντικειμένων		
-Κάθισμα μπανιέρας		-Άπλωμα χεριού		
-Συσκευές με μακρύ χερούλι για την προσέγγιση αντικειμένων		-Ψώνια και οικιακές εργασίες		
-Ανοιχτήρι βάζων (για βάζα που έχουν ήδη ανοιχτεί προηγουμένως)				
-Συσκευές με μακρύ χερούλι στο μπάνιο (π.χ βούρτσα με μακρύ χερούλι)				
-Άλλα (παρακαλώ προσδιορίστε):				

### 6.2.2 Προσδιορισμός αυτο-αντισωμάτων

Κατά την ένταξη στη μελέτη προσδιορίστηκε ο RF-IgM σε όλους τους συμμετέχοντες ασθενείς και ομάδες ελέγχου. Ο προσδιορισμός έγινε με latex-ανοσονεφελομετρία (Dade Behring, Marburg, Germany) και το ανώτερο φυσιολογικό όριο ήταν όπως όριζε ο κατασκευαστής τα 15 U/ml. Ο RF-IgM προσδιορίστηκε στο Εργαστήριο Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Δείγματα ορών από όλους τους συμμετέχοντες συλλέχθηκαν κατά την ένταξη στη μελέτη και φυλάχθηκαν στους -80°C για τον μετέπειτα προσδιορισμό των αυτοαντισωμάτων anti-MCV και anti-CCP. Τα anti-CCP IgG αντισώματα προσδιορίστηκαν με ELISA (Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz-Germany, ORG 601kit) και το ανώτερο φυσιολογικό όριο ήταν με βάση τον κατασκευαστή τα 20 U/ml. Τα anti-MCV IgG προσδιορίστηκαν επίσης με ELISA (Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz-Germany, ORG 548 kit) και το ανώτερο φυσιολογικό όριο του κατασκευαστή ήταν τα 20 U/ml. Ωστόσο το όριο θετικότητας των anti-MCV που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη για τη διεξαγωγή συμπερασμάτων ορίστηκε με βάση τις Receiver Operating Characteristic (ROC) καμπύλες και ήταν τα 42U/ml. Τα anti-MCV και anti-CCP μετρήθηκαν στο Ερευνητικό Εργαστήριο της Κλινικής Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Όλες οι δοκιμασίες πραγματοποιήθηκαν με τυφλό τρόπο χωρίς να είναι γνωστές οι τελικές διαγνώσεις των ασθενών και τα μεταξύ τους αποτελέσματα.

#### Βασικές αρχές και τεχνική της anti-CCP και anti-MCV IgG ELISA

Τα αντιγόνα του κάθε Kit βρίσκονται προσκολλημένα στην επιφάνεια μιας θέσης. Προ-αραιωμένοι οροί ελέγχου (controls) και αραιωμένοι οροί ασθενών τοποθετούνται σε χωριστές θέσεις, επιτρέποντας κάθε anti-CCP και anti-MCV αντίσωμα που υπάρχει στον ορό να συνδεθεί με το αντιγόνο για επώαση 30 λεπτών. Μετά την έκπλυση, προστίθονταν αντι-ανθρώπινη IgG ανοσοσφαιρίνη σεσημασμένη

με ένζυμο και επωάζονταν για 15 λεπτά, που επέτρεπε την σύνδεση της αντι-IgG με όποιο IgG αντίσωμα του ορού του ασθενή συνδέθηκε με αντιγόνο. Μετά έκπλυση, προστίθονταν χρωμογόνο υπόστρωμα και επωάζονταν για 15 λεπτά. Γίνονταν διακοπή της αντίδρασης με την προσθήκη stop solution που επωάζονταν 5 λεπτά. Η ανάγνωση της απορρόφησης (Optimal Density) στα 450 nm, γίνονταν εντός 30 λεπτών από τη διακοπή της αντίδρασης.

#### Βασικές αρχές της N latex IgM RF ανοσοανεφελομετρίας

Σωματίδια πολυεστέρα επενδυμένα με ανοσοσύμπλεγμα από ανθρώπινη - γ-σφαιρίνη / αντι-ανθρώπινη-γ-σφαιρίνη προβάτου συγκολλούνται όταν αναμειγνύονται με ορό που περιέχει RF (αυτοαντίσωμα έναντι Fc τμήματος ανθρώπινης IgG, αντιδρά επίσης και με ανοσοσφαιρίνη ζώων). Μια ακτίνα φωτός περνά από το συσσωμάτωμα αυτό και σκεδάζεται. Η ένταση του φωτός που σκεδάζεται είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του RF στο δείγμα. Το αποτέλεσμα επιβεβαιώνεται με σύγκριση με στάνταρ γνωστής συγκέντρωσης. Οι οροί των ασθενών αραιώνονται αυτόματα στο νεφελόμετρο (1:20) και σε περίπτωση που το αποτέλεσμα είναι εκτός του άνω ορίου για την αραιώση αυτή, αυτόματα αραιώνονται περαιτέρω.

#### **6.2.3 Ακτινολογική αξιολόγηση**

Η αξιολόγηση της δομικής βλάβης των αρθρώσεων γίνονταν με απλή ακτινογραφία άκρων χειρών γιατί έχει σημαντικά πλεονεκτήματα: είναι φθηνή, αναπαριστά την αθροιστική επίπτωση της φλεγμονής στην άρθρωση στην διάρκεια του χρόνου, δεν αλλοιώνεται με τον χρόνο, μπορεί να αποθηκευθεί και χρησιμοποιείται ευρέως σε μελέτες αξιολόγησης φαρμάκων διεθνώς.

Κατά την ένταξη στη μελέτη ελήφθησαν ακτινογραφίες άκρων χειρών και καρπών (ραχιοπαλαμιαία λήψη) σε 70 ασθενείς με ΠΠΑ και 140 ασθενείς με ΕΡΑ. Στα 2 χρόνια οι ακτινογραφίες επαναλήφθηκαν στους 123 ΕΡΑ ασθενείς που

παρέμειναν στη μελέτη και σε 26 ασθενείς από την ομάδα της ΠΠΑ που διαγνώσθηκαν με ΠΠΑ. Δύο ρευματολόγοι (Γ.Μ,Ι.Α) εκτίμησαν κοινά με ταυτόχρονη ανάγνωση των ακτινογραφιών (paired reading) – που είναι και η προτεινόμενη μέθοδος – την ακτινολογική αρθρική βλάβη χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη μέθοδο βαθμολόγησης Larsen [Larsen 1995]. Η εκτίμηση της ακτινογραφίας έγινε με τυχαία σειρά και τυφλά σε σχέση με τα κλινικά, ορολογικά και φαρμακολογικά δεδομένα των ασθενών. Όπου κρίθηκε απαραίτητο οι αξιολογητές επέλεξαν τη μεταξύ τους μικρότερη βαθμολόγηση.

### Μέθοδος Larsen

Πρόκειται για μέθοδο βαθμολόγησης ακτινογραφιών βασισμένη στη σύγκριση ακτινογραφιών άκρων χειρών (ή και ποδιών) του αρρώστου με ακτινογραφίες αναφοράς. Η μέθοδος είναι η προτεινόμενη από τη EULAR για μελέτες με περισσότερους από έναν βαθμολογητές ακτινογραφιών. Κάθε άρθρωση βαθμολογήθηκε ξεχωριστά, από το 0 (φυσιολογικό) έως το 5, με αυξανόμενη καταστροφή της άρθρωσης (**Εικόνα 5**). Οι βαθμοί είναι:

0 = φυσιολογικά ευρήματα με άθικτα όρια της άρθρωσης και φυσιολογικό μεσάρθριο διάστημα

1 = παρουσία οστικής διάβρωσης <1mm σε διάμετρο και στένωση μεσαρθρίου διαστήματος

2 = παρουσία μιας ή πολλών μικρών διαβρώσεων με διάμετρο >1 mm

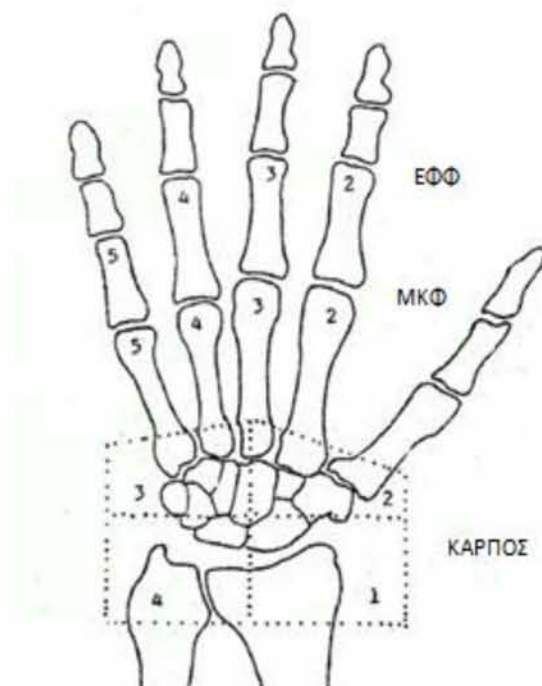
3 = παρουσία μεγάλων οστικών διαβρώσεων

4 = παρουσία σοβαρών διαβρώσεων: δεν υπάρχει συνήθως μεσάρθριο διάστημα και τα αρχικά οστικά όρια διατηρούνται μόνο μερικώς

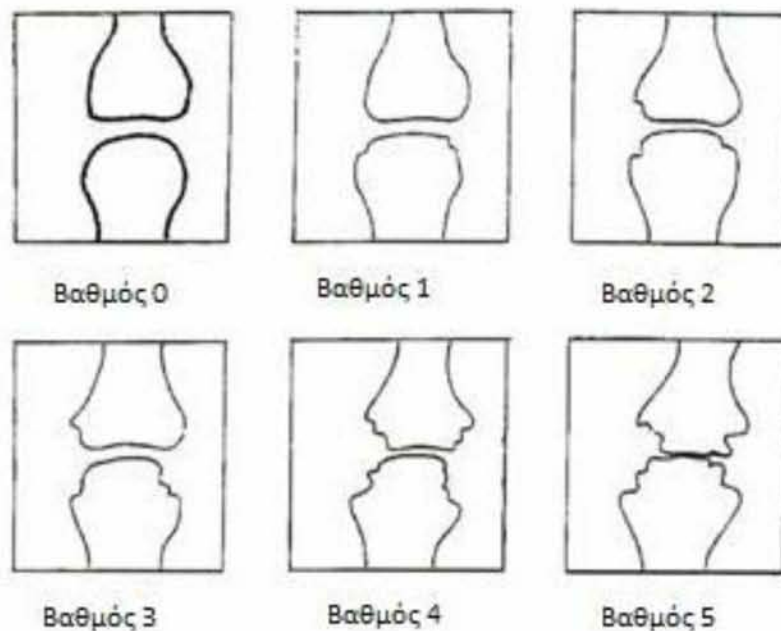
5 = πλήρης καταστροφή των αρχικών οστικών ορίων της άρθρωσης

Στα χέρια βαθμολογήθηκαν η 2<sup>η</sup> έως 5<sup>η</sup> ΜΚΦ αμφοτερόπλευρα, η 2<sup>η</sup> έως 5<sup>η</sup> ΕΦΦ αμφοτερόπλευρα και οι δύο καρποί διαιρούμενοι σε 4 περιοχές ο καθένας

**(Εικόνα 6).** Το συνολικό μέγιστο σκορ για το κάθε χέρι είναι 60 και για ολόκληρη την ακτινογραφία χειρών είναι 120 (60x2).



Εικόνα 5. Περιοχές βαθμολόγησης στην τροποποιημένη μέθοδο Larsen (Larsen 1995)



Εικόνα 6: Βασικές οδηγίες για τη βαθμολόγηση στο τροποποιημένο σύστημα Larsen (Larsen 1995)

#### 6.2.4 Στατιστική ανάλυση.

Η διαγνωστική ικανότητα των anti-MCV, RF και anti-CCP αντισωμάτων εξετάστηκε με Receiver Operating Characteristics (ROC) καμπύλες σε διάγραμμα ευαισθησίας προς 1-ειδικότητα σε διαφορετικά όρια θετικότητας. Υπολογίστηκαν οι περιοχές κάτω από την καμπύλη (area under the curve, AUC) και οι αντίστοιχες ζώνες αξιοπιστίας. Υπολογίστηκαν διαγνωστικά χαρακτηριστικά όπως η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική και αρνητική διαγνωστική αξία, η αναλογία θετικής και αρνητικής πιθανότητας (likelihood ratio) χρησιμοποιώντας το  $\chi^2$  τεστ. Για το anti-MCV αντίσωμα το καλύτερο όριο θετικότητας για ένα θετικό αποτέλεσμα υπολογίστηκε με βάση τις ROC καμπύλες. Ο βέλτιστος συνδυασμός ευαισθησίας και ειδικότητας επιτεύχθηκε στην τιμή 42 U/ml.

Η στατιστική ανάλυση μεταξύ της θετικότητας των αντισωμάτων και των δημογραφικών χαρακτηριστικών, των παραμέτρων ενεργότητας και σοβαρότητας της PA και του Larsen σκορ έγινε με το  $t$  test με Welch correction διπλής κατεύθυνσης (unpaired 2-tailed). Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε σε επίπεδο  $p \leq 0,05$ . Τα αποτελέσματα αναφέρονται ως μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε γραμμική ανάλυση για τη μελέτη της ακτινολογικής προόδου. Αρχικά έγινε μονομεταβλητή ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης με δημιουργία ψευδομεταβλητών για τις τιμές των RF, anti-MCV και anti-CCP. Ακολούθως, οι μεταβλητές εκείνες που συσχετίστηκαν σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας  $p \leq 0,20$  με την κατά περίπτωση εξαρτημένη μεταβλητή εισήχθησαν σε ένα μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης όπου το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε σε  $p \leq 0,05$ .

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό λογισμικό πρόγραμμα SPSS24.

## 7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 7.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΠΠΑ

Οι ασθενείς με ΠΠΑ ήταν συνολικά 59 άτομα, 32 γυναίκες (54,24%) και 27 άνδρες (45,76%). Η μέση ηλικία τους ήταν 55,4 έτη ( $\pm 18,0$ , εύρος 18-87 έτη). Η μέση διάρκεια νόσου ήταν 8 εβδομάδες ( $\pm 4,3$ , εύρος 1,4–12 εβδομάδες). Η μέση διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας ήταν 86 λεπτά ( $\pm 98$ , εύρος 0-360 λεπτά). Ο μέσος αριθμός των ευαίσθητων αρθρώσεων ήταν 12 ( $\pm 9$ , εύρος 0-28) και ο μέσος αριθμός των διογκωμένων αρθρώσεων ήταν 8 ( $\pm 8$ , εύρος 0-25). Η μέση τιμή της CRP ήταν 3,8 mg/dL ( $\pm 4,2$ , εύρος 0,2-20,6 mg/dL). Η μέση τιμή της ΤΚΕ ήταν 41mm/ώρα ( $\pm 24$ , εύρος 5-96mm/ώρα). Η μέση τιμή DAS28 ήταν 5,5 ( $\pm 1,6$ , εύρος 1,8-8,1). Το μέσο Larsen σκορ της α/ας χειρών ήταν 2,5( $\pm 7,8$ , εύρος 0-48). Η μέση τιμή HAQ ήταν 1,3 ( $\pm 0,8$ , εύρος 0-2,8). Η μέση τιμή RF ήταν 30,5 U/ml ( $\pm 54,7$ , εύρος 7,3-264). Η μέση τιμή anti-CCP ήταν 64,0 U/ml ( $\pm 162,9$ , εύρος 1,9-799,9). Η μέση τιμή anti-MCV ήταν 76,7 U/ml ( $\pm 195,1$ , εύρος 2,9-1055,0).

Στα 2 χρόνια μετά την έναρξη των συμπτωμάτων 27 ασθενείς (45,8%) διαγνώστηκαν με σίγουρη PA και αποτέλεσαν την ομάδα της πολύ πρώιμης PA (ΠΠΡΑ) και 32 (54,2%) διαγνώσθηκαν με άλλα νοσήματα (ΠΠΜη-PA). Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 7**, οι ασθενείς που διαγνώσθηκαν με PA παρουσίαζαν κατά την έναρξη της νόσου βαρύτερη κλινική εικόνα με στατιστικά σημαντική διαφορά στον αριθμό ευαίσθητων αρθρώσεων, στο επίπεδο του πόνου, στο δείκτη DAS28, στο δείκτη HAQ και χαρακτηριστικά 2πλάσια διάρκεια πρωινής δυσκαμψίας. Επίσης τα μέσα επίπεδα όλων των αντισωμάτων RF, anti-CCP, anti-MCV ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με ΠΠΡΑ σε σχέση με τους ΠΠΜη-PA.



**Πίνακας 7. Δημογραφικά, κλινικοεργαστηριακά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με ΠΠΡΑ έναντι ΠΠΜη-ΡΑ κατά την αρχική εκτίμηση (t=0).**

Χαρακτηριστικό	Ασθενείς με ΠΠΡΑ (n=27)	Ασθενείς με ΠΠΜη-ΡΑ (n=32)	p
	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση	
Φύλο (γυναίκες %)	59,3%	50%	N/A
Ηλικία (έτη)	59,9 (± 16,8)	51,6 (± 18,3)	0,07
Διάρκεια νόσου (εβδομάδες)	9,4 (± 3,7)	6,8 (± 4,5)	0,02
Έκθεση σε καπνό (%)	44,4%	43,8%	N/A
Πρωινή δυσκαμψία (λεπτά)	119 (± 103)	58 (± 85)	0,02
Ευαίσθητες αρθρώσεις (0-28)	15 (± 8)	10 (± 9)	0,02
Διογκωμένες αρθρώσεις (0-28)	10 (± 8)	6 (± 8)	0,06
VAS πόνου (0-100mm)	61,7 (± 12,6)	50,5 (± 14,0)	<0,01
TKE (mm/ώρα)	48,5 (± 23,6)	34,1 (± 21,9)	0,02
CRP (mg/dL)	4,1 (± 3,8)	3,5 (± 4,6)	0,57
DAS28 σκορ (βαθμοί)	6,4 (± 1,0)	4,8 (± 1,7)	<0,01
Larsen σκορ (0-120βαθμοί)	4,9 (± 11,1)	0,5 (± 1,6)	0,06
HAQ σκορ (0-3 βαθμοί)	1,6 (± 0,7)	1,00 (± 0,8)	<0,01
Anti-CCP (U/ml)	118,7 (± 228,6)	18,0 (± 32,6)	0,03
Anti-MCV (U/ml)	148,4 (± 273,4)	16,2 (± 16,8)	0,02
RF (U/ml)	52,0 (± 72,9)	12,42 (± 20,0)	0,01

VAS=visual analogue scale, TKE=ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, CRP= C-reactive protein, DAS28= δείκτης ενεργότητας βασισμένος στην εξέταση 28 αρθρώσεων, HAQ= δείκτης εκτίμησης λειτουργικότητας, Larsen σκορ= ακτινολογικός δείκτης, n= αριθμός ασθενών, t= χρονική στιγμή

## **7.2 Anti-MCV αντισώματα σε ασθενείς με πολύ πρώιμη ΡΑ (ΠΠΡΑ)**

### **7.2.1 Συχνότητα των anti-MCV αντισωμάτων σε ασθενείς με ΠΠΡΑ**

Από το συνολικό πληθυσμό της ΠΠΑ, 17 άτομα (28,81%) ήταν θετικά για anti-MCV, 17 (28,81%) ήταν θετικά για anti-CCP και 13 (22,03%) ήταν θετικά για RF.

Μεταξύ των 27 ασθενών με ΠΠΡΑ 14 άτομα ήταν θετικά για anti-MCV (51,9%), 12 ήταν θετικά για anti-CCP (44,4%) και 10 (37,0%) ήταν θετικά για RF. Διπλή οροθετικότητα εμφάνιζαν 23 ασθενείς με ΠΠΡΑ (85,2%) και ήταν αναλυτικότερα ως εξής: 7 ασθενείς (25,9%) ήταν anti-MCV θετικοί και RF θετικοί, 9 ασθενείς (33,3%) ήταν anti-MCV θετικοί και anti-CCP θετικοί, 7 ασθενείς (25,9%) ήταν anti-CCP θετικοί και RF θετικοί.

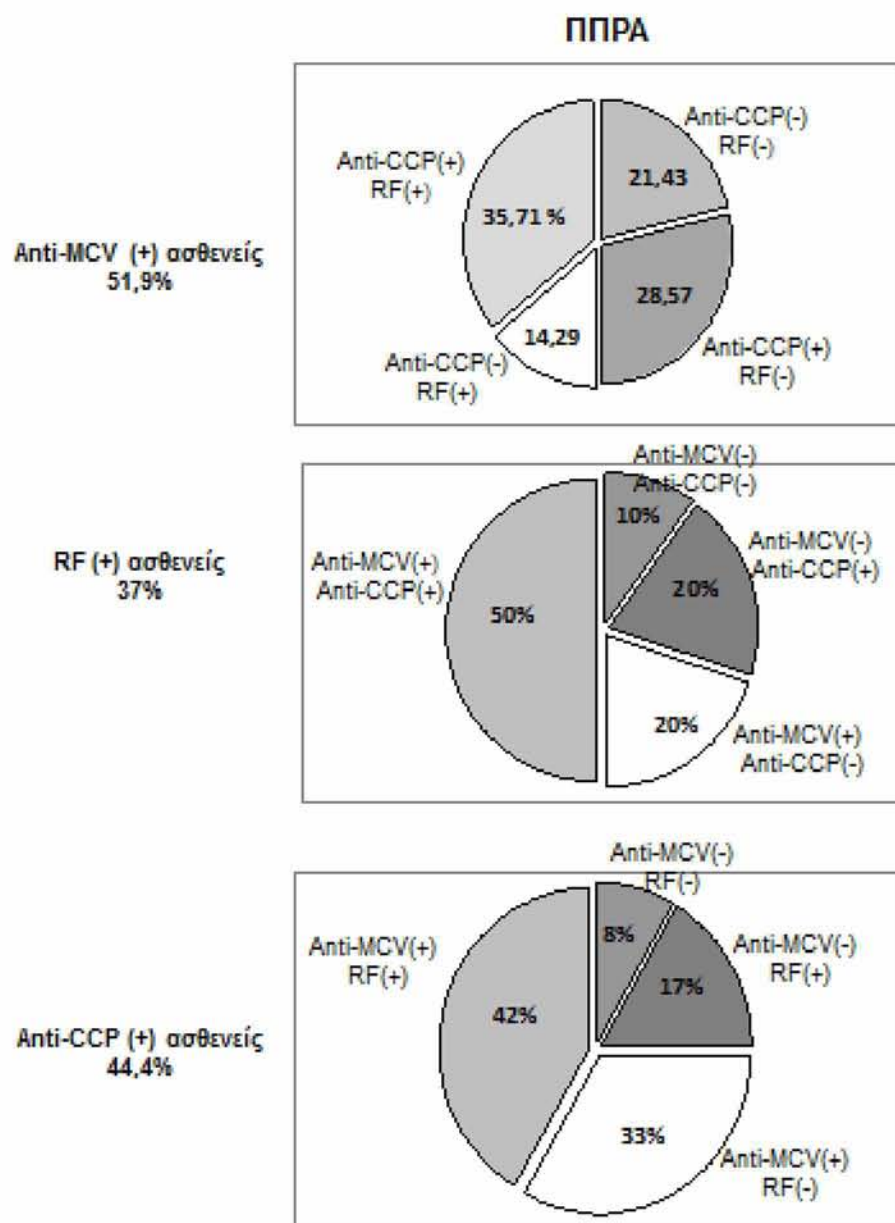
Στο σύνολο των θετικών για RF το ποσοστό θετικότητας σε anti-MCV ήταν 70% (n=7) και στο σύνολο των θετικών για anti-CCP το αντίστοιχο ποσοστό θετικότητας ήταν 75% (n=9). Παρουσία είτε RF είτε anti-MCV βρέθηκε σε 17 ασθενείς (63,0%), παρουσία είτε RF είτε anti-CCP βρέθηκε σε 15 ασθενείς (55,6%) και παρουσία είτε anti-MCV είτε anti-CCP βρέθηκε σε 17 ασθενείς (63,0%).

Από τους 17 RF αρνητικούς ασθενείς με ΠΠΡΑ, 41,2% ήταν anti-MCV θετικοί και 29,4% ήταν anti-CCP θετικοί. Από τους 15 anti-CCP αρνητικούς ασθενείς 33,33% ήταν anti-MCV θετικοί και 20% ήταν RF θετικοί. Από τους 13 anti-MCV αρνητικούς ασθενείς 23,1% ήταν RF θετικοί και 23,1% ήταν anti-CCP θετικοί.

Από τους ασθενείς που ήταν διπλά αρνητικοί σε RF και anti-CCP (44,4% της ΠΠΡΑ) 25% βρέθηκαν θετικοί σε anti-MCV. Αντίθετα από τους ασθενείς διπλά αρνητικούς τόσο σε RF και anti-MCV, όσο και σε anti-MCV και anti-CCP, μόνο το 10% των ασθενών βρέθηκε θετικό για anti-CCP και για RF αντίστοιχα.

Θετικοί και στα τρία αντισώματα anti-MCV, anti-CCP και RF ήταν 18,5% των ασθενών με ΠΠΡΑ. Τριπλά αρνητικοί και στα τρία αντισώματα βρέθηκε 33,33% των ασθενών. Παρουσία οποιασδήποτε θετικότητας είτε RF είτε anti-MCV είτε anti-CCP βρέθηκε στο 66,7%.

Αναλυτικά η κατανομή των αντισωμάτων στον πληθυσμό της ΠΠΡΑ και οι διάφοροι συνδυασμοί τους φαίνονται στην **Εικόνα 7**.



**Εικόνα 7.** Η κατανομή των αντισωμάτων στον πληθυσμό της ΠΠΡΑ και οι διάφοροι συνδυασμοί τους αντίστοιχα στις υποομάδες των anti-MCV, RF και anti-CCP θετικών ασθενών.

Στους υπόλοιπους 32 ασθενείς της ομάδας της ΠΠΑ που δε διαγνώσθηκαν με ΡΑ στα 2 χρόνια, το 75% των ασθενών ήταν οροαρνητικοί και μόνο λίγοι ασθενείς είχαν θετικά αντισώματα: 3 (9,4%) ήταν anti-MCV θετικοί, 3 (9,4%) ήταν RF θετικοί και 5 (15,6%) ήταν anti-CCP θετικοί. Από τους 3 ασθενείς που ήταν θετικοί σε anti-MCV ένας είχε υψηλό τίτλο (84,11 U/ml) και είχε διάγνωση ΣΕΛ, ένας είχε ΨΑ (58,91 U/ml) και ένας είχε Αντιδραστική Αρθρίτιδα (42,66 U/ml). Η κατανομή των

αντισωμάτων ανά διάγνωση στο σύνολο των ασθενών με ΠΠΑ παρουσιάζεται στον

## Πίνακα 8.

Πίνακας 8. Παρουσία anti-MCV, anti-CCP και RF αντισωμάτων σε ασθενείς με ΠΠΑ.

Νόσημα (ασθενείς)	Anti-MCV θετικοί (%)	Anti-CCP θετικοί (%)	RF θετικοί (%)
ΠΠΡΑ (27)	14 (51,85)	12 (44,44)	10 (37,04)
Εντεροπαθητική αρθρίτιδα (1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Οικογενής Μεσ.Πυρετός (1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ουρική αρθρίτιδα (1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Μικτή νόσος Συνδ.ιστού (1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
N.Still (1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ρευματική πολυμυαλγία (1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ψευδοουρική αρθρίτιδα (3)	0 (0,0)	1 (33,33)	1 (33,33)
Αντιδραστική αρθρίτιδα (8)	1 (12,5)	2 (25)	1 (12,5)
Οστεοαρθρίτιδα (6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Παρανεοπλασματική αρθρίτιδα (3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ψωριασική αρθρίτιδα (2)	1 (50)	1(50)	0 (0,0)
Σαρκοειδική αρθρίτιδα (1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0(0,0)
Συστηματική Σκλήρυνση (1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα (1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0(0,0)

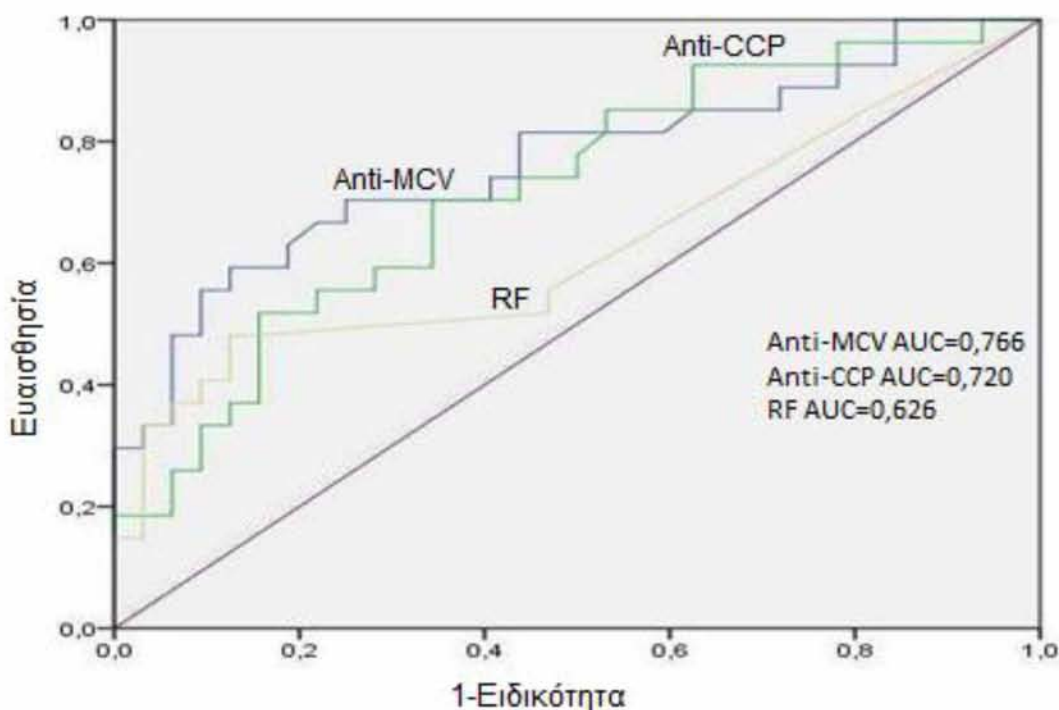
### 7.2.2 Διαγνωστική αξία των anti-MCV αντισωμάτων στην ΠΠΡΑ

Η διαγνωστική αξία των anti-MCV, anti-CCP και RF αντισωμάτων στους ασθενείς με ΠΠΡΑ εξετάστηκε με τη χρήση Receiver Operating Characteristic (ROC) καμπυλών, τον υπολογισμό των περιοχών κάτω από την καμπύλη (AUC), τον υπολογισμό της ευαισθησίας, της ειδικότητας, της θετικής διαγνωστικής αξίας (positive predictive value, PPV), της αρνητικής διαγνωστικής αξίας (negative



predictive value, NPV), της αναλογίας θετικής πιθανότητας (positive likelihood ratio, PLR), της αναλογίας αρνητικής πιθανότητας (negative likelihood ratio, NLR) και του διαγνωστικού Odds ratio.

Όταν η ευαισθησία και η ειδικότητα εξετάστηκαν ταυτόχρονα η AUC για τα anti-MCV ήταν 0,766 (95% διάστημα εμπιστοσύνης από 0,641 έως 0,891,  $p=0,000$ ) ενώ η AUC για τα anti-CCP ήταν 0,720 (95% διάστημα εμπιστοσύνης από 0,590 έως 0,851,  $p=0,004$ ) και για τον RF ήταν 0,626 (95% διάστημα εμπιστοσύνης από 0,477 έως 0,776,  $p=0,097$ ) (**Εικόνα 8**).



**Εικόνα 8 . Οι ROC καμπύλες και οι AUC για τα anti-MCV, anti-CCP και RF αντισώματα στην ΠΠΡΑ.**

Όταν η ευαισθησία και η ειδικότητα εξετάστηκαν χωριστά τα anti-MCV έδειξαν ευαισθησία 52% ενώ η αντίστοιχη τιμή για τα anti-CCP ήταν 44% και για τον RF 37%. Η ειδικότητα των anti-MCV ήταν ίση με την αντίστοιχη του RF με τιμή 91% αλλά υψηλότερη από των anti-CCP που ήταν 84%.

Τα anti-MCV έδειξαν καλύτερη συσχέτιση με τον κίνδυνο προόδου σε PA καθώς είχαν υψηλότερη PPV και PLR (82% και 5,53 αντίστοιχα) από τις αντίστοιχες των anti-CCP (71% και 2,84 αντίστοιχα) και του RF (77% και 3,95 αντίστοιχα). (Πίνακας 9).

Συνεπώς τα anti-MCV έδειξαν καλύτερη διαγνωστική αξία από τα anti-CCP και τον RF στη διάγνωση της πολύ πρώιμης PA στον πληθυσμό της μελέτης. Πίνακας 9.

**Διαγνωστικά χαρακτηριστικά των anti-MCV, anti-CCP και RF στην ΠΠΡΑ.**

ΠΠΡΑ έναντι ΠΠΜη-PA	Anti-MCV	Anti-CCP	RF
AUC	0,766	0,720	0,626
Ευαισθησία	52%	44%	37%
Ειδικότητα	91%	84%	91%
Ευαισθησία+ Ειδικότητα	143	128	128
PPV	82%	71%	77%
NPV	69%	64%	63%
PLR	5,53	2,84	3,95
NLR	0,51	0,66	0,69
Διαγνωστικό OR	10,41	4,32	5,68

AUC= περιοχή κάτω από την καμπύλη, PPV= θετική διαγνωστική αξία, NPV= αρνητική διαγνωστική αξία, PLR= αναλογία θετικής πιθανότητας, NLR= αναλογία αρνητικής πιθανότητας, OR=odds ratio

Εξετάστηκε επίσης αν η παρουσία δύο αντισωμάτων προέβλεπε καλύτερα την πρόοδο σε PA. Η διπλή θετικότητα RF και anti-MCV αύξησε την ειδικότητα σε 97% ίση με την αντίστοιχη του συνδυασμού RF και anti-CCP, ενώ διπλή θετικότητα anti-CCP και anti-MCV αύξησε την ειδικότητα σε 94%. Αυξημένη PPV και PLR φάνηκε επίσης σε διπλή θετικότητα RF και anti-MCV ή RF και anti-CCP (PPV 88% και 86%, PLR 8,30 και 8,30 αντίστοιχα). Ο συνδυασμός anti-MCV με anti-CCP δεν προσέφερε

κάποιο πλεονέκτημα καθώς έδειξε τιμές PPV (82%) και PLR (5,33) ίσες με τις αντίστοιχες της μονής θετικότητας σε anti-MCV.

Η παρουσία RF ή anti-MCV και η παρουσία anti-CCP ή anti-MCV αύξησε κατά τον ίδιο τρόπο την ευαισθησία σε 63% που ήταν υψηλότερη από την αντίστοιχη του συνδυασμού RF ή anti-CCP (55%). Η παρουσία οποιουδήποτε από τα τρία αντισώματα αύξησε περαιτέρω την ευαισθησία σε 66% μειώνοντας όμως την ειδικότητα σε 75%. Η τριπλή οροθετικότητα σε όλα τα αντισώματα είχε παρόμοια αυξημένη ειδικότητα 97%, ίση όμως με τη διπλή θετικότητα RF με anti-MCV και RF με anti-CCP. Αναλυτικά τα διαγνωστικά χαρακτηριστικά των συνδυασμών των αντισωμάτων στην ΠΠΡΑ φαίνονται στον **Πίνακα 10**.

**Πίνακας 10. Διαγνωστικά χαρακτηριστικά συνδυασμών θετικότητας anti-MCV, anti-CCP και RF στην ΠΠΡΑ.**

ΠΠΡΑ έναντι ΠΠΜη-ΡΑ	RF + anti- MCV	RF + anti- CCP	anti- CCP + anti- MCV	RF ή anti- MCV	RF ή anti- CCP	anti- CCP ή anti- MCV	RF ή anti- CCP ή anti- MCV	RF + anti- CCP + anti- MCV
Ευαισθησία	26%	26%	33%	63%	55%	63%	66%	19%
Ειδικότητα	97%	97%	94%	84%	78%	81%	75%	97%
Ευαισθησία + Ειδικότητα	123	123	127	147	133	144	141	116
PPV	88%	86%	82%	77%	68%	74%	69%	83%
NPV	61%	61%	62%	73%	67%	72%	73%	58%
PLR	8,30	8,30	5,33	4,03	2,54	3,36	2,66	5,93
NLR	0,76	0,76	0,71	0,44	0,57	0,45	0,44	0,84
Διαγνωστικό OR	10,85	10,85	7,5	9,18	4,46	7,37	6	7,05

AUC= περιοχή κάτω από την καμπύλη, PPV= θετική διαγνωστική αξία, NPV= αρνητική διαγνωστική αξία, PLR= αναλογία θετικής πιθανότητας, NLR= αναλογία αρνητικής πιθανότητας, OR= odds ratio

### **7.2.3 Anti-MCV αντισώματα και δημογραφικά χαρακτηριστικά στους ασθενείς με ΠΠΡΑ**

Στην ΠΠΡΑ η αναλογία ανδρών/γυναικών ήταν 1:1 για τους anti-MCV θετικούς και 1:2 για τους anti-MCV αρνητικούς ασθενείς, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά. Δεν φάνηκε επίσης κάποια διαφορά στην μέση ηλικία μεταξύ anti-MCV(+) και anti-MCV(-) ασθενών (μέση τιμή περίπου τα 60 έτη και στις 2 ομάδες). Οι anti-MCV(+) ασθενείς είχαν μεγαλύτερη διάρκεια έναρξης συμπτωμάτων στην αρχική εκτίμηση της νόσου (μέση τιμή 11 εβδομάδες) από τους anti-MCV(-) (μέση τιμή 9 εβδομάδες) χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα (**Πίνακας 11**, βλ σελ. 92).

Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα για τα anti-CCP και RF αντισώματα όπου δε φάνηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το φύλο, τη μέση ηλικία και τη διάρκεια των συμπτωμάτων (**Πίνακες 12 και 13**, βλ σελ. 94-97).

### **7.2.4 Anti-MCV αντισώματα και κάπνισμα στην ΠΠΡΑ**

Το 50% των anti-MCV(+) ασθενών με ΠΠΡΑ ήταν καπνιστές ή είχαν προηγούμενη έκθεση σε καπνό έναντι του 38,5% των anti-MCV(-) ασθενών, χωρίς όμως σημαντική στατιστική συσχέτιση (**Πίνακας 11**). Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν και για τα anti-CCP και RF αντισώματα όπου τα αντίστοιχα ποσοστά καπνίσματος ήταν 58,3% και 47,1 % για τους θετικούς σε σχέση με 33,3 και 40% για τους αρνητικούς χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα (**Πίνακες 12 και 13**).

### **7.2.5 Anti- MCV αντισώματα και δείκτες ενεργότητας/βαρύτητας στους ασθενείς με ΠΠΡΑ**

#### **Anti-MCV και δείκτης DAS28**

Στην αρχική εκτίμηση, 93% των ασθενών με ΠΠΡΑ είχαν υψηλή ενεργότητα νόσου όπως αυτή ορίζεται με το δείκτη DAS28 ( $DAS28 > 5,1$ ) ενώ 7,4% των ασθενών είχαν μέτρια ενεργότητα νόσου ( $DAS28 > 3,2$  και  $\leq 5,1$ ). Τόσο οι οροθετικοί όσο και οι



οροαρνητικοί ασθενείς είχαν κατά μέσο όρο υψηλή ενεργότητα νόσου κατά την αρχική εκτίμηση και αυτό ίσχυε για όλα τα υπό μελέτη αντισώματα. Στα 2 έτη οι anti-MCV(+) ασθενείς είχαν μέση τιμή DAS28 ίση με 3,35 που δηλώνει μέτρια ενεργότητα νόσου ( $DAS28 > 3,2$ ) ενώ οι anti-MCV(-) ασθενείς είχαν μέση τιμή DAS28 ίση με 3,05 που δηλώνει χαμηλή ενεργότητα νόσου ( $DAS28 \leq 3,2$ ) (μη στατιστικά σημαντική διαφορά) (**Πίνακας 11**).

Στα 2 έτη, οι RF(+) ασθενείς είχαν μέτρια ενεργότητα νόσου (μέσο  $DAS28=3,61$ ) ενώ οι RF(-) ασθενείς είχαν χαμηλή ενεργότητα (μέσο  $DAS28=3,0$ ). Αντίθετα οι anti-CCP(+) ασθενείς είχαν χαμηλή ενεργότητα νόσου κατά την επανεκτίμηση στα 2 έτη (μέσο  $DAS28=3,07$ ) ενώ οι anti-CCP(-) είχαν μέτρια ενεργότητα νόσου. Ωστόσο αυτές οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές τόσο για τον RF όσο και για τα anti-CCP (**Πίνακες 12 και 13**).

#### Anti-MCV και δείκτες ΤΚΕ και CRP

Οι anti-MCV(+) ασθενείς είχαν μεγαλύτερη τιμή ΤΚΕ τόσο στην αρχική εκτίμηση όσο και στα δύο έτη από τους anti-MCV(-) ασθενείς χωρίς όμως να αναδεικνύονται στατιστικά σημαντικές διαφορές (**Πίνακας 11**).

Στην αρχική εκτίμηση η μέση τιμή CRP ήταν αυξημένη τόσο στους anti-MCV(+) όσο και στους anti-MCV(-). Στα 2 έτη οι anti-MCV(+) ασθενείς παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερη CRP συγκριτικά με τους anti-MCV(-) ασθενείς ( $p=0,02$ , **Πίνακας 11**).

Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν στη μελέτη των anti-CCP ή RF θετικών ασθενών χωρίς όμως να αναδεικνύονται στατιστικά σημαντικές διαφορές. Οριακή συσχέτιση ( $p=0,057$ ) φάνηκε μόνο μεταξύ RF θετικότητας και CRP στα 2 έτη (**Πίνακας 13**).

Στην αρχική εκτίμηση τόσο οι anti-MCV(+) όσο και οι anti-MCV(-) ασθενείς είχαν κατά μέσο όρο περισσότερες από 10 ευαίσθητες και περισσότερες από 10 διογκωμένες αρθρώσεις ενώ στα 2 έτη οι ευαίσθητες αρθρώσεις ήταν κατά μέσο όρο λιγότερες από 5 και οι διογκωμένες λιγότερες από 2 και στις δύο ομάδες ασθενών. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ anti-MCV(+) και anti-MCV(-) ασθενών σε σχέση με τις ευαίσθητες και τις διογκωμένες αρθρώσεις τόσο στην αρχική εκτίμηση όσο και στην επανεκτίμηση (**Πίνακας 11**).

Αντίστοιχα τόσο οι anti-CCP(+) όσο και οι anti-CCP(-) ασθενείς είχαν πάνω από 10 ευαίσθητες και πάνω από 10 διογκωμένες αρθρώσεις στην αρχική εκτίμηση ενώ στα 2 έτη οι ευαίσθητες αρθρώσεις ήταν λιγότερες από 5 και οι διογκωμένες λιγότερες από 2 και στις δύο υποομάδες. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των anti-CCP αντισωμάτων με τον αριθμό των ευαίσθητων και των διογκωμένων αρθρώσεων τόσο στην αρχική εκτίμηση όσο και στα 2 έτη (**Πίνακας 12**).

Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα για το RF αντίσωμα με τη διαφορά πως στην αρχική εκτίμηση οι RF(-) ασθενείς είχαν περισσότερες από 10 διογκωμένες αρθρώσεις ενώ οι RF(+) ασθενείς είχαν κατά μέσο όρο 7 διογκωμένες αρθρώσεις και η διαφορά αυτή ήταν σχεδόν στατιστικά σημαντική ( $p=0,056$ ) (**Πίνακας 13**).

Η μέση διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας ήταν μεγαλύτερη από 1 ώρα στους anti-MCV(+) και μεγαλύτερη από 2 ώρες στους anti-MCV(-) στην αρχική εκτίμηση ενώ στα 2 έτη και οι δύο ομάδες είχαν πρωινή δυσκαμψία μικρότερη της μισής ώρας. Οι διαφορές αυτές δεν ήταν ωστόσο στατιστικά σημαντικές (**Πίνακας 11**). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και για το anti-CCP και RF αντίσωμα σε σχέση με την πρωινή δυσκαμψία χωρίς κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (**Πίνακες 12 και 13**).

### Anti-MCV και δείκτης πόνου VAS

Η εκτίμηση του πόνου με βάση το δείκτη VAS ήταν μεγαλύτερη από 50mm τόσο στους anti-MCV(+) όσο και στους anti-MCV(-) ασθενείς στην αρχική εκτίμηση, ενώ στα 2 έτη ο δείκτης VAS ήταν μεγαλύτερος στους anti-MCV(+) με μέση τιμή όμως μικρότερη του 30 mm. Δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των anti-MCV αντισωμάτων με το δείκτη VAS τόσο στην αρχική εκτίμηση όσο και στα 2 έτη (**Πίνακας 11**). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα για τους anti-CCP θετικούς και αρνητικούς όπως και για τους RF θετικούς και αρνητικούς ασθενείς χωρίς κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση (**Πίνακες 12 και 13**).

### Anti-MCV και δείκτης HAQ

Η εκτίμηση της λειτουργικότητας με βάση το δείκτη HAQ έδειξε σημαντική έκπτωση ( $HAQ > 1$ ) τόσο σε anti-MCV(+) όσο και σε anti-MCV(-) ασθενείς στην αρχική εκτίμηση. Στα 2 έτη ο δείκτης HAQ έδειξε μέτρια μείωση της λειτουργικότητας και στις δύο ομάδες (τιμή  $> 0,5$  και  $< 1$ ). Η ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του δείκτη HAQ με τα anti-MCV αντισώματα στην ΠΠΡΑ (**Πίνακας 11**). Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα και για τα anti-CCP και RF αντισώματα στις δύο εκτιμήσεις χωρίς να φανεί στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (**Πίνακες 12 και 13**).

### Anti-MCV και εξωαρθρικές εκδηλώσεις

Στην ομάδα της ΠΠΡΑ περισσότεροι anti-MCV(+) ασθενείς είχαν κάποια εξωαρθρική εκδήλωση σε σχέση με τους anti-MCV(-) ασθενείς τόσο στην αρχική εκτίμηση (35,7% έναντι 23,1%) όσο και στα 2 έτη (28,6 έναντι 23,1%) χωρίς όμως η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική (**Πίνακας 11**).

Αντίθετα, περισσότεροι anti-CCP(-) ασθενείς είχαν κάποια εξωαρθρική εκδήλωση τόσο στην αρχική εκτίμηση όσο και στα 2 έτη σε σχέση με τους anti-CCP(+) ασθενείς (33,3% έναντι 25% και 33,3% έναντι 16,7% αντίστοιχα) χωρίς όμως

στατιστική σημαντικότητα. Επίσης περισσότεροι RF(-) ασθενείς είχαν εξωαρθρικές εκδηλώσεις σε σχέση με τους RF(+) ασθενείς και στις δύο κλινικές εκτιμήσεις (41,2 έναντι 10% και 29,4% έναντι 20% αντίστοιχα) χωρίς όμως στατιστικά σημαντική συσχέτιση (**Πίνακες 12 και 13**).

#### Anti-MCV και συν-νοσηρότητες

Ο μέσος αριθμός συν-νοσηροτήτων στη διάρκεια των δύο ετών ήταν ίδιος (n=2) τόσο στους anti-MCV(+) όσο και στους anti-MCV(-) ΠΠΡΑ ασθενείς (**Πίνακας 11**). Ο αριθμός των συν-νοσηροτήτων μεταξύ θετικών και αρνητικών ασθενών για anti-CCP ή RF αντισώματα δεν παρουσίαζε σημαντικές διαφορές αν και παρατηρήθηκε τάση μεγαλύτερου αριθμού στους οροαρνητικούς ασθενείς (**Πίνακες 12 και 13**). Επίσης μόνο anti-MCV(+) ασθενείς (28,6%) είχαν υποβληθεί σε αρθροπλαστική επέμβαση στη διάρκεια των δύο ετών ενώ κανένας anti-MCV(-) ασθενής δεν υπεβλήθη ( $p=0,098$ , **Πίνακας 11**). Δεν φάνηκε διαφορά στην παρουσία και στον αριθμό των αρθροπλαστικών επεμβάσεων μεταξύ anti-CCP(+) και anti-CCP(-) ασθενών, ενώ υπήρχε αντίστοιχα μικρή υπεροχή στους RF(+) σε σύγκριση με τους RF(-) ασθενείς χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα (**Πίνακες 12 και 13**).

#### Anti-MCV και θεραπεία

Στην αρχική εκτίμηση, ποσοστό περίπου 40% των οροθετικών για οποιοδήποτε αντίσωμα ασθενών ελάμβανε αγωγή με κορτικοστεροειδή. Το αντίστοιχο ποσοστό στους οροαρνητικούς ήταν περίπου 50% ανεξάρτητα αντισώματος. Στα 2 έτη κανείς οροθετικός είτε anti-MCV, είτε anti-CCP, είτε RF δεν ελάμβανε κορτικοστεροειδές ενώ μικρός αριθμός (n=3), ίσως για όλες τις οροαρνητικές υποομάδες, ελάμβανε. Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των μεγεθών τόσο στην αρχή όσο και στα δύο έτη σε κάποιο αντίσωμα (**Πίνακες 11, 12 και 13**).

Επίσης, περισσότεροι anti-MCV(+) ασθενείς ελάμβαναν βιολογική θεραπεία στα 2 έτη (21,4%) σε σχέση με τους anti-MCV(-) (7,7%) χωρίς να υπάρχει όμως στατιστικά σημαντική συσχέτιση (**Πίνακας 11**). Αντίθετα βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των anti-CCP αντισωμάτων και της βιολογικής θεραπείας στα 2 έτη ( $p=0,0331$ ) καθώς 33,3% των anti-CCP(+) ήταν σε βιολογική αγωγή ενώ κανείς anti-CCP(-) δεν ελάμβανε βιολογική θεραπεία. Περισσότεροι επίσης RF(+) ασθενείς ελάμβαναν βιολογική αγωγή στα 2 έτη σε σχέση με τους RF(-) (20 έναντι 11,76%) αλλά δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση (**Πίνακες 12 και 13**).

#### Anti-MCV και σχέση με RF και anti-CCP αντισώματα

Οι ΠΠΡΑ ασθενείς με θετικά anti-MCV αντισώματα είχαν πολύ υψηλά επίπεδα anti-CCP αντισωμάτων (μέση τιμή: 213,7 U/ml) ενώ οι anti-MCV αρνητικοί ασθενείς παρουσίαζαν πολύ χαμηλά επίπεδα (μέση τιμή: 16,3 U/ml, φ.τ.<20). Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0,02$ ). Επίσης οι anti-MCV θετικοί ασθενείς είχαν μεγαλύτερη μέση τιμή RF από τους anti-MCV αρνητικούς (65,49 έναντι 37,45 U/ml) χωρίς όμως στατιστικά σημαντική συσχέτιση (**Πίνακας 11**).

**Πίνακας 11. Συσχέτιση anti-MCV αντισωμάτων με δημογραφικά χαρακτηριστικά, δείκτες ενεργότητας/βαρύτητας και ακτινολογικά σκορ στην ΠΠΡΑ.**

Παράμετροι	Anti-MCV(+) (n=14)	Anti-MCV(-) (n=13)	p
Ηλικία (έτη)	60,3 (±15,0)	59,5 (±18,0)	0,9
Φύλο (Α:Θ)	1:1	1:2	0,4
Διάρκεια νόσου (μήνες)	2,8 (±1,1)	2,2 (±1,0)	0,2
Έκθεση σε καπνό	n=7 (50%)	n=5 (38,5%)	0,7
DAS28 σκορ (πόντοι) t=0	6,2 (±1,1)	6,6 (±0,9)	0,3
DAS28 σκορ (πόντοι) t=2 έτη	3,4 (±1,4)	3,1 (±1,4)	0,6
TKE (mm/ώρα) t=0	53,3 (±26,1)	42,9 (±17,5)	0,2
TKE (mm/ώρα) t=2 έτη	29,1 (±16,7)	20 (±11,4)	0,1
CRP (mg/dL) t=0	2,8 (±1,8)	5,6 (±4,6)	0,06
CRP (mg/dL) t=2 έτη	1,1 (±1,0)	0,3 (±0,1)	0,023
Ευαίσθητες Αρθρώσεις (0-28) t=0	13 (±7)	18 (±7)	0,06
Ευαίσθητες Αρθρώσεις (0-28) t=2 έτη	3 (±4)	4 (±6)	0,6
Διογκωμένες Αρθρώσεις (0-28) t=0	10 (±7)	11 (±8)	0,6
Διογκωμένες Αρθρώσεις (0-28) t=2 έτη	2 (±3)	1 (±2)	0,3
Πρωινή δυσκαμψία (λεπτά) t=0	109 (±114)	131 (±82)	0,6
Πρωινή δυσκαμψία (λεπτά) t=2 έτη	15 (±21)	5 (±8)	0,1
VAS πόνου (0-100mm) t=0	58,6 (±15,1)	65 (±7,1)	0,2
VAS πόνου(0-100mm) t=2 έτη	27,7 (±17,2)	21,5 (±14,6)	0,4
HAQ (0-3 πόντοι) t=0	1,5(±0,8)	1,6 (±0,5)	0,7
HAQ (0-3 πόντοι) t=2 έτη	0,8 (±0,6)	0,6 (±0,5)	0,3
Anti-CCP (U/ml)	213,7 (±279,5)	16,3 (±12,0)	0,024
RF(U/ml)	65,5 (±69,3)	37,5 (±70,9)	0,3
Larsen σκορ (0-120 βαθμοί) t=0	4,9 (±12,6)	4,9 (±8,5)	0,9
Larsen σκορ (0-120 βαθμοί) t=2 έτη	11,2 (±12,9)	7,1 (±7,9)	0,4
ΔLarsen σκορ	6,0 (±3,4)	2,2 (±3,0)	0,009

Παράμετροι	Anti-MCV(+) (n=14)	Anti-MCV(-) (n=13)	p
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις t=0	n=5 (35,7%)	n=3 (23,1)	0,7
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις t=2 έτη	n=4 (28,6)	n=3 (23,1)	1,0
Αριθμός συν-νοσηροτήτων	2 (±1)	2 (±2 )	0,8
Αριθμός αρθροπλαστικών	0,4 (±0,6)	0,0 (±0,0)	0,055
Παρουσία αρθροπλαστικών	n=4 (28,6%)	n=0 (0%)	0,098
Θεραπεία με κορτικοστεροειδές t=0	n=6 (42,9%)	n=7 (50%)	0,7
Θεραπεία με κορτικοστεροειδές t=2 έτη	n=0 (0,0)	n=3 (23,1%)	0,2
Βιολογική θεραπεία στα 2 έτη	n=3 (21,4%)	n=1 (7,7%)	0,6

A= άνδρες, Γ= γυναίκες, VAS= visual analogue scale, TKE= ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, CRP= C-reactive protein, DAS28= δείκτης ενεργότητας βασισμένος στην εξέταση 28 αρθρώσεων, HAQ= δείκτης εκτίμησης λειτουργικότητας, Larsen σκορ= ακτινολογικός δείκτης, ΔLarsen σκορ = διαφορά Larsen σκορ<sub>t=2έτη</sub> - Larsen σκορ<sub>t=0</sub>, n= αριθμός ασθενών, t= χρονική στιγμή

**Πίνακας 12. Συσχέτιση anti-CCP αντισωμάτων με δημογραφικά χαρακτηριστικά, δείκτες ενεργότητας/βαρύτητας και ακτινολογικά σκορ στην ΠΠΡΑ.**

Παράμετροι	Anti-CCP(+) (n=12)	Anti-CCP(-) (n=15)	p
Ηλικία (έτη)	55,4 (±16,1)	63,5 (±15,9)	0,2
Φύλο (Α:Θ)	1:1	1:2	0,5
Διάρκεια νόσου (μήνες)	2,5 (±0,9)	2,5 (±1,2)	1,0
Έκθεση σε καπνό	n=7 (58,3%)	n=5 (33,3%)	1,0
DAS28 σκορ (πόντοι) t=0	6,3 (±1,1)	6,5 (±0,9)	0,6
DAS28 σκορ (πόντοι) t=2 έτη	3,1 (±1,4)	3,3 (±1,4)	0,7
TKE (mm/ώρα) t=0	51,7 (±22,9)	46,1 (±23,0)	0,6
TKE (mm/ώρα) t=2 έτη	28,6 (±18,9)	21,1 (±9,3)	0,2
CRP (mg/dL) t=0	3,6 (±2,6)	4,6 (±4,4)	0,5
CRP (mg/dL) t=2 έτη	0,8 (±0,9)	0,6 (±0,7)	0,5
Ευαίσθητες Αρθρώσεις (0-28) t=0	14 (±8)	16 (±7)	0,5
Ευαίσθητες Αρθρώσεις (0-28) t=2 έτη	2 (±4)	4 (±6)	0,3
Διογκωμένες Αρθρώσεις (0-28) t=0	10 (±8)	11 (±7)	0,8
Διογκωμένες Αρθρώσεις (0-28) t=2 έτη	2 (±3)	1 (±2)	0,7
Πρωινή δυσκαμψία (λεπτά) t=0	105,8 (±98,9)	130,3 (±100,9)	0,5
Πρωινή δυσκαμψία (λεπτά) t=2 έτη	12,5 (±21,7)	7,1 (±9,8)	0,5
VAS πόνου (0-100mm) t=0	60,4 (±13,8)	62,7 (±10,9)	0,7
VAS πόνου (0-100mm) t=2 έτη	24,2 (±14,4)	25,0 (±17,6)	0,9
HAQ (0-3 πόντοι) t=0	1,5 (±0,7)	1,7 (±0,7)	0,5
HAQ (0-3 πόντοι) t=2 έτη	0,6 (±0,5)	0,7 (±0,6)	0,6
Anti-CCP (U/ml)	270,5 (±360,8)	50,7 (±63,3)	0,1
RF(U/ml)	59,4 (±55,1)	46,1 (±81,8)	0,6
Larsen σκορ (0-120 βαθμοί) t=0	1,3 (±4,1)	7,9 (±13,6)	0,1
Larsen σκορ (0-120 βαθμοί) t=2 έτη	6,2 (±5,6)	12,1 (±13,7)	0,2



Παράμετροι	Anti-CCP(+) (n=12)	Anti-CCP(-) (n=15)	p
Δ Larsen σκορ	4,8 (±3,4)	3,5 (±4,0)	0,4
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις t=0	n=3 (25%)	n=5 (33,3%)	0,7
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις t=2 έτη	n=2 (16,7%)	n=5 (33,3%)	0,4
Αριθμός συν-νοσηροτήτων	1 (±1)	2 (±2)	0,2
Αριθμός αρθροπλαστικών	0,2 (±0,4)	0,2 (±0,5)	0,9
Παρουσία αρθροπλαστικών	n=2 (16,7%)	n=2 (13,3%)	1,0
Θεραπεία με κορτικοστεροειδές t=0	n=5 (41,7%)	n=8 (53,3%)	0,7
Θεραπεία με κορτικοστεροειδές t=2 έτη	n=0 (0,0)	n=3 (21,4%)	0,2
Βιολογική θεραπεία στα 2 έτη	n=4 (33,3%)	n=0 (0,0%)	0,033

A= άνδρες, Γ= γυναίκες, VAS= visual analogue scale, TKE= ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, CRP= C-reactive protein, DAS28= δείκτης ενεργότητας βασισμένος στην εξέταση 28 αρθρώσεων, HAQ= δείκτης εκτίμησης λειτουργικότητας, Larsen σκορ= ακτινολογικός δείκτης, ΔLarsen σκορ= διαφορά Larsen σκορ=t=2έτη- Larsen σκορ=t=0, n= αριθμός ασθενών, t= χρονική στιγμή

**Πίνακας 13. Συσχέτιση RF με δημογραφικά χαρακτηριστικά, δείκτες ενεργότητας/ βαρύτητας και ακτινολογικά σκορ στην ΠΠΡΑ.**

Παράμετροι	RF (+) (n=10)	RF (-) (n=17)	p
Ηλικία (έτη)	56,7 (±15,7)	61,8 (±16,7)	0,5
Φύλο (Α:Θ)	1:2	1:1	1,0
Διάρκεια νόσου (μήνες)	2,3 (±0,8)	2,6 (±1,2)	0,4
Έκθεση σε καπνό	n=4 (40%)	n=8 (47,1%)	1,0
DAS28 σκορ (πόντοι) t=0	5,9 (±0,9)	6,6 (±1,0)	0,08
DAS28 σκορ (πόντοι) t=2 έτη	3,6 (±1,1)	3,0 (±1,5)	0,3
TKE (mm/ώρα) t=0	50,3 (±21,7)	47,5 (±23,8)	0,8
TKE (mm/ώρα) t=2 έτη	29,9 (±13,5)	21,7 (±15,0)	0,2
CRP (mg/dL) t=0	3,5 (±2,0)	4,5 (±4,4)	0,4
CRP (mg/dL) t=2 έτη	1,3 (±1,2)	0,4 (±0,3)	0,06
Ευαίσθητες Αρθρώσεις (0-28) t=0	12,6 (±6,8)	17,0(±7,8)	0,2
Ευαίσθητες Αρθρώσεις (0-28) t=2 έτη	2,8 ±( 4,3)	3,6 (±5,7)	0,7
Διογκωμένες Αρθρώσεις (0-28) t=0	6,8 (±6,0)	12,4 (±7,6)	0,06
Διογκωμένες Αρθρώσεις (0-28) t=2 έτη	2,1 (±2,9)	1,3 (±1,6)	0,5
Πρωινή δυσκαμψία (λεπτά) t=0	93,5 (±58,6)	134,7 (±116,1)	0,3
Πρωινή δυσκαμψία (λεπτά) t=2 έτη	18,9 (±23,8)	4,7 (±7,2)	0,1
VAS πόνου (0-100mm) t=0	58,0 (±15,8)	63,8 (±9,0)	0,3
VAS πόνου (0-100mm) t=2 έτη	27,8 (±14,0)	22,9 (±17,1)	0,5
HAQ (0-3 πόντοι) t=0	1,3 (±0,7)	1,8 (±0,6)	0,09
HAQ (0-3 πόντοι) t=2 έτη	0,8 (±0,5)	0,6 (±0,6)	0,4
Anti-MCV (U/ml)	316,9 (±376,4)	49,2 (±66,9)	0,06
Anti-CCP (U/ml)	229,7 (±280,5)	53,3 (±148,6)	0,1
Larsen σκορ (0-120 βαθμοί) t=0	0,4 (±1,2)	7,7 (±13,1)	0,05
Larsen σκορ (0-120 βαθμοί) t=2 έτη	5,6 (±2,8)	11,3 (±13,1)	0,1
Δ Larsen σκορ	5,1 (±3,3)	3,6 (±3,9)	0,3

Παράμετροι	RF (+) (n=10)	RF (-) (n=17)	p
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις t=0	n=1 (10%)	n=7 (41,2%)	0,2
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις t=2 έτη	n=2 (20%)	n=5 (29,4)	1,0
Αριθμός συν-νοσηροτήτων	1 (±1)	2 (±1)	0,08
Αριθμός αρθροπλαστικών	0,1 (±0,3)	0,2 (±0,5)	0,4
Παρουσία αρθροπλαστικών	n=1 (10%)	n=3 (17,7%)	1,0
Θεραπεία με κορτικοστεροειδές t=0	n=4 (40%)	n=9 (52,9%)	0,7
Θεραπεία με κορτικοστεροειδές t=2 έτη	n=0 (0,0)	n=3 (17,7%)	0,5
Βιολογική θεραπεία στα 2 έτη	n=2 (20%)	n=2 (11,8%)	0,6

A= άνδρες, Γ= γυναίκες, VAS= visual analogue scale, TKE= ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, CRP= C-reactive protein, DAS28= δείκτης ενεργότητας βασισμένος στην εξέταση 28 αρθρώσεων, HAQ= δείκτης εκτίμησης λειτουργικότητας, Larsen σκορ= ακτινολογικός δείκτης, ΔLarsen σκορ= διαφορά Larsen σκορ=2έτη- Larsen σκορ=0, n= αριθμός ασθενών, t= χρονική στιγμή

### 7.2.6 Anti- MCV αντισώματα και ακτινολογική εξέλιξη στους ασθενείς με ΠΠΡΑ.

Στα 2 χρόνια οι anti-MCV(+) ΠΠΡΑ ασθενείς παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη ακτινολογική εξέλιξη σε σχέση με τους anti-MCV(-) ασθενείς. Συγκεκριμένα στην αρχική εκτίμηση οι anti-MCV(+) και οι anti-MCV(-) ασθενείς είχαν παρόμοια ακτινολογικά σκορ (μέσο Larsen σκορ=  $4,86 \pm 12,6$  έναντι  $4,92 \pm 8,5$  αντίστοιχα). Στα 2 έτη οι anti-MCV(+) ασθενείς είχαν μεγαλύτερη μέση τιμή ακτινολογικού σκορ από τους anti-MCV(-) ασθενείς ( $11,2 \pm 12,9$  έναντι  $7,1 \pm 7,9$  αντίστοιχα) χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα. Η ακτινολογική εξέλιξη όπως μετρήθηκε με τη διαφορά στα Larsen σκορ μεταξύ των 2 ετών και της αρχικής εκτίμησης, ήταν σημαντικά υψηλότερη στους anti-MCV(+) ασθενείς σε σχέση με τους anti-MCV(-) ασθενείς (Διαφορά Larsen σκορ: Larsen σκορ στα 2 έτη- Larsen σκορ στην αρχή=  $6,00 \pm 3,4$  έναντι  $2,17 \pm 3,0$ ,  $p=0,009$ ) (**Πίνακας 11**).

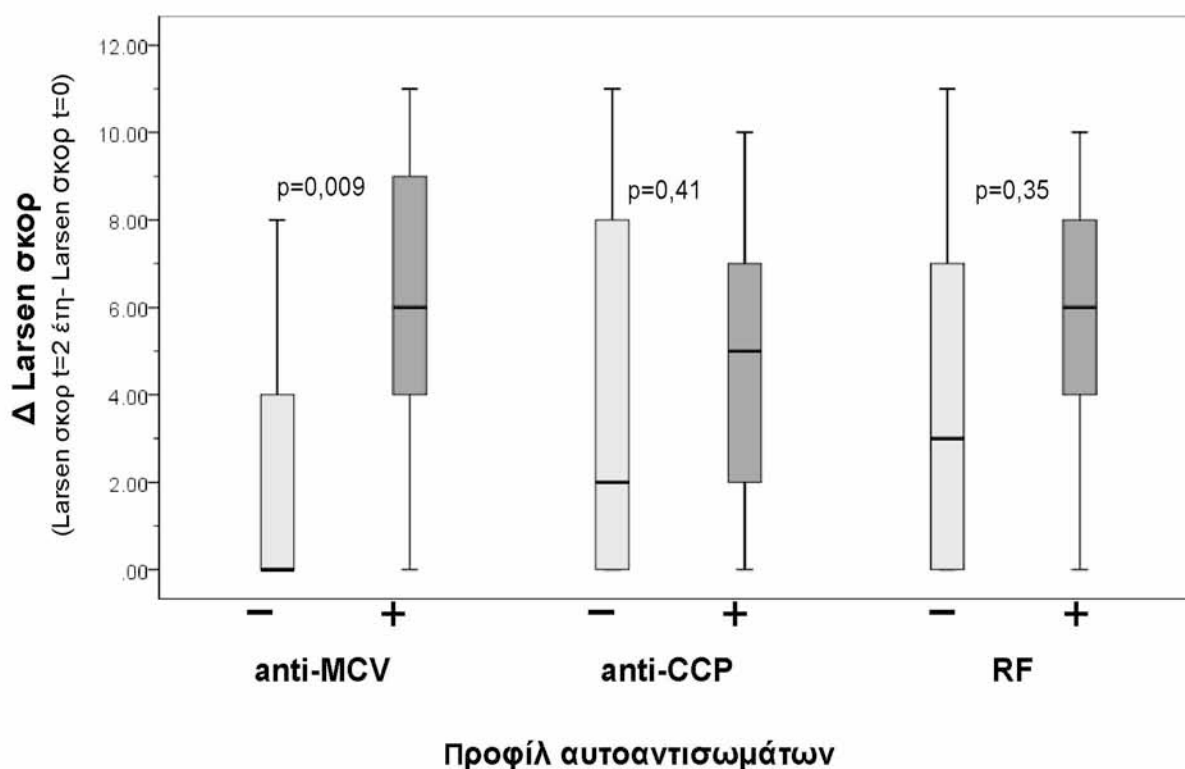
Οι anti-CCP(+) ασθενείς είχαν μικρότερο μέσο ακτινολογικό σκορ από τους anti-CCP(-) ασθενείς τόσο στην αρχική εκτίμηση όσο και στην επανεκτίμηση ( $1,3 \pm 4,1$  έναντι  $7,9 \pm 13,6$  και  $6,2 \pm 5,6$  έναντι  $12,1 \pm 13,7$  αντίστοιχα). Ωστόσο οι παραπάνω διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (**Πίνακας 12**). Επίσης, οι RF(+) ασθενείς είχαν μικρότερο μέσο ακτινολογικό σκορ από τους RF(-) τόσο στην αρχική εκτίμηση ( $0,4 \pm 1,2$  έναντι  $7,7 \pm 13,1$ ,  $p=0,05$ ) όσο και στα 2 έτη ( $5,6 \pm 2,8$  έναντι  $11,3 \pm 13,1$ ,  $p>0,05$ ) (**Πίνακες 12 και 13**). Σε αντίθεση με τα anti-MCV, η ακτινολογική εξέλιξη σε ασθενείς θετικούς είτε για anti-CCP είτε για RF ( $4,8 \pm 3,4$  και  $5,11 \pm 3,3$  αντίστοιχα) δεν ήταν σημαντικά υψηλότερη συγκριτικά με τους ασθενείς αρνητικούς σε anti-CCP ή RF ( $3,5 \pm 4,0$ ,  $p=0,41$  και  $3,6 \pm 3,9$ ,  $p=0,35$  αντίστοιχα) (**Πίνακες 12 και 13**). Η μονοπαραγοντική ανάλυση για την ακτινολογική εξέλιξη έδειξε πως αυτή σχετίζεται σημαντικά με τα anti-MCV και όχι με τα RF ή anti-CCP αντισώματα καθώς και με την έκθεση στον καπνό (**Πίνακας 14**).

**Πίνακας 14. Μονοπαραγοντική ανάλυση ακτινολογικής εξέλιξης σε σχέση με τις δημογραφικές, κλινικές, εργαστηριακές παραμέτρους της αρχικής εκτίμησης στην ΠΠΡΑ.**

Μονομεταβλητή ανάλυση	Πολύ Πρώιμη ΡΑ (Δ Larsen σκορ)	
Μεταβλητή	R <sup>2</sup>	P
Συν-νοσηρότητες	0,049	0,290
RF	0,036	0,364
Ηλικία	0,026	0,438
anti-CCP	0,030	0,401
anti-MCV	0,259	0,009
Φύλο	0,043	0,317
Έκθεση σε καπνό	0,114	0,001
Διάρκεια νόσου	0,044	0,136
HAQ	0,049	0,289
Larsen σκορ	0,035	0,370
CRP	0,024	0,462
ΤΚΕ	0,035	0,110
Διογκωμένες αρθρώσεις	0,139	0,508
VAS	0,001	0,893
DAS28	0,007	0,681
Θεραπεία με κορτικοστεροειδή	0,023	0,472
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις	0,023	0,464

Η πολυπαραγοντική ανάλυση με τις παραμέτρους της αρχικής εκτίμησης που σχετίστηκαν σημαντικά με την ακτινολογική εξέλιξη επιβεβαίωσε τη σημαντική συσχέτιση μόνο των anti-MCV με την ακτινολογική πρόοδο στα 2 χρόνια από την έναρξη της νόσου. Τιμές anti-MCV μεγαλύτερες από 42 U/ml αποτέλεσαν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την ακτινολογική εξέλιξη (ΔLarsen σκορ=1,3 + 3,7 anti-MCV) όπου το anti-MCV μπορεί να είναι είτε 0 είτε 1. Η ακτινολογική εξέλιξη στους

ασθενείς με ΠΠΡΑ ανάλογα με τη θετικότητα ή μη στα διάφορα αντισώματα απεικονίζεται γραφικά στο θηκόγραμμα της **Εικόνας 9**.



**Εικόνα 9.** Ακτινολογική εξέλιξη στους ασθενείς με ΠΠΡΑ ανάλογα με το προφίλ των anti-MCV, anti-CCP και RF αυτοαντισωμάτων όπου φαίνεται η στατιστικά σημαντική συσχέτιση της anti-MCV θετικότητας με την ακτινολογική εξέλιξη στα δύο έτη.

### 7.3 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με εγκατεστημένη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΕΡΑ).

Τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΕΡΑ κατά την αρχική εκτίμηση και στην επανεκτίμηση στα 2 χρόνια φαίνονται στον **Πίνακα 15**.



**Πίνακας 15. Δημογραφικά και κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΕΡΑ στην αρχική εκτίμηση και στην επανεκτίμηση στα 2 χρόνια.**

Χαρακτηριστικό	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (εύρος)	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (εύρος)
	t=0, n=141	t=2 έτη, n=123
Φύλο (% γυναίκες)	69,5%	71,5%
Ηλικία (έτη)	60,9±10,9 (24-85)	60,1±10,6 (24-78)
Διάρκεια νόσου (έτη)	10,9±9,8 (1,0-48)	10,8±9,8 (1-48)
Πρωινή δυσκαμψία (λεπτά)	45,0±71,4 (0-420)	29,3±70,4 (0-420)
Ευαίσθητες αρθρώσεις (0-28)	9±8 (0-28)	6±8 (0-26)
Διογκωμένες αρθρώσεις (0-28)	5±6 (0-23)	3±4 (0-22)
TKE mm/ώρα	28,7±19,8 (2-96)	26,7±18,6 (2-85)
CRP (mg/dL)	1,6±2,7 (0-17,4)	1,1±2,4 (0-21,8)
VAS πόνου (0-100 mm)	40,4±21,3 (0-90)	28,6±20,5 (0-80)
DAS28 σκορ	4,7±1,6 (1,25-8,16)	3,8±1,6 (0,63-7,5)
Larsen σκορ	44,1±29,2 (4-120)	46,3±29,9 (6-120)
HAQ σκορ	1,2±0,9 (0-3)	0,9±0,8 (0-2,9)
Anti-CCP (U/ml)	192,5±243,6 (2,9-909,8)	-
Anti-MCV (U/ml)	266,6±429,7 (2,6-2141,1)	-
RF (U/ml)	251,2±541,6 (7,3-3610)	-
Αριθμός συν-νοσηροτήτων	3±2 (0-11)	3±2 (0-11)
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις (%)	42,6% (n=60)	43,9% (n=64)
Έκθεση σε καπνό	35,5% (n=50)	35,5% (n=50)
Θεραπεία με Μεθοτρεξάτη	51,87% (n=73)	53,7% (n=66)
Θεραπεία με Υδροξυχλωροκίνη	29,8% (n=42)	22,8% (n=28)
Θεραπεία με Λεφλουνομίδη	20,6% (n=29)	24,4% (n=30)
Θεραπεία με Κυκλοσπορίνη	5,0% (n=7)	1,6% (n=2)
Θεραπεία με ΜΣΑΦ	3,6% (n=5)	3,3% (n=4)
Θεραπεία με Σαλοπυρίνη	0,7% (n=1)	0,8% (n=1)

Χαρακτηριστικό	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (εύρος)	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (εύρος)
	t=0, n=141	t=2 έτη, n=123
Θεραπεία με Κορτικοστεροειδή (από 2,5 έως 15 mg πρεδνιζολόνης)	33,3% (n=47)	22,0% (n=27)
Θεραπεία με Βιολογικούς παράγοντες	28,4% (n=40)	39,8% (n=49)

VAS= visual analogue scale, TKE= ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, CRP= C-reactive protein, DAS28= δείκτης ενεργότητας βασισμένος στην εξέταση 28 αρθρώσεων, HAQ= δείκτης εκτίμησης λειτουργικότητας, Larsen σκορ= ακτινολογικός δείκτης, n= αριθμός ασθενών, t=χρονική στιγμή

## 7.4 Anti-MCV αντισώματα σε ασθενείς με EPA

### 7.4.1 Συχνότητα των anti-MCV αντισωμάτων στους ασθενείς με EPA

Η συχνότητα των anti-MCV, anti-CCP και RF αντισωμάτων σε ασθενείς με εγκατεστημένη PA, σε ασθενείς με άλλα ρευματικά νοσήματα και σε υγιείς μάρτυρες φαίνεται στον **Πίνακα 16**.

Μεταξύ των ασθενών με EPA 51,1% είχαν θετικά anti-MCV αντισώματα, ποσοστό παρόμοιο με αυτό που βρέθηκε στην ομάδα της ΠΠΡΑ. Αντίθετα τα ποσοστά θετικότητας σε anti-CCP και RF ήταν αυξημένα (58,9% και 66% αντίστοιχα) συγκριτικά με τους ΠΠΡΑ ασθενείς. Εξήντα εννιά ασθενείς (48,9%) ήταν διπλά θετικοί σε anti-MCV και σε anti-CCP, 69 (48,9%) ήταν διπλά θετικοί σε anti-MCV και RF, και 76 (53,9%) ασθενείς ήταν διπλά θετικοί σε RF και anti-CCP.

Στο σύνολο των RF(+) ασθενών το ποσοστό θετικότητας σε anti-MCV ήταν 74,2% και το αντίστοιχο ποσοστό θετικότητας σε anti-CCP ήταν 81,7%. Στο σύνολο των anti-CCP(+) ασθενών το ποσοστό θετικότητας σε anti-MCV ήταν 83,1%.

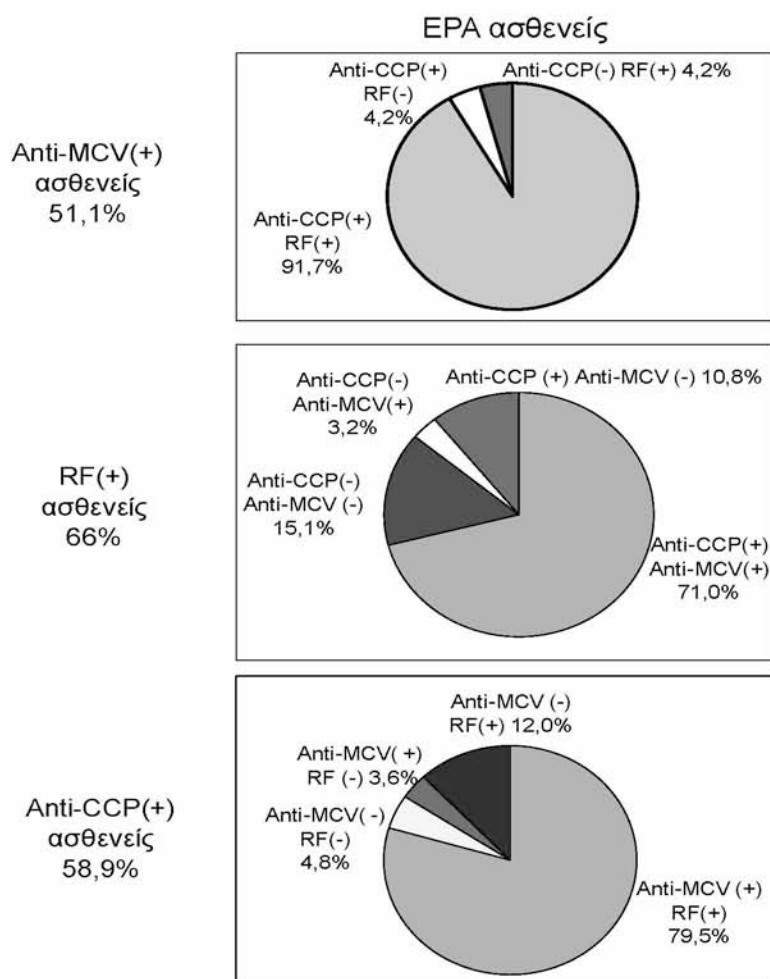


**Πίνακας 16. Συχνότητα των αντισωμάτων anti-MCV, anti-CCP και RF σε ασθενείς με ΕΡΑ, σε ασθενείς με άλλα ρευματικά νοσήματα και στους υγιείς μάρτυρες.**

Νόσημα (αριθμός ασθενών)	Anti-MCV(+) (%)	Anti-CCP(+) (%)	RF(+) (%)
Εγκατεστημένη ΡΑ (141)	72 (51,1)	83 (58,9)	93 (66,0)
Ψωριασική Αρθρίτιδα (22)	1 (4,6)	1 (4,6)	0 (0,0)
Ουρική Αρθρίτιδα (10)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ψευδοουρική Αρθρίτιδα (3)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)
Σύνδρομο Sjogren (3)	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100)
Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100)
Εντεροπαθητική Αρθρίτιδα (2)	0 (0,0)	1 (50)	0 (0,0)
ANCA-Αγγειίτιδα (Wegener) (2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100)
Σαρκοειδική Αρθρίτιδα (1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)
Υπερθυρεοειδική Αρθρίτιδα (1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Υγιείς μάρτυρες (40)	6 (15)	5 (12,5)	1 (2,5)

Από τους 48 RF(-) ασθενείς, 3 ήταν θετικοί σε anti-MCV (6,3%) οι οποίοι ήταν όλοι θετικοί και σε anti-CCP, ενώ 7 ήταν θετικοί σε anti-CCP (14,6%) από τους οποίους 4 ήταν αρνητικοί σε anti-MCV (8,3%). Από τους 58 ασθενείς που ήταν αρνητικοί σε anti-CCP μόνο 3 βρέθηκαν θετικοί σε anti-MCV (5,2%) ενώ θετικοί σε RF βρέθηκαν 17 ασθενείς (29,3%). Στους 69 anti-MCV(-) ασθενείς βρέθηκαν 24 που ήταν RF(+) (34,8%) και 14 που ήταν anti-CCP(+) (20,3%). Στους 41 ασθενείς (29%) που ήταν διπλά αρνητικοί σε RF και anti-CCP δεν βρέθηκε κανένας θετικός σε anti-MCV.

Τριπλή οροθετικότητα και στα 3 αντισώματα είχαν 66 ασθενείς (46,8%). Τριπλή οροαρνητικότητα και στα τρία αντισώματα είχαν συνολικά 41 ασθενείς (29,1%). Παρουσία οποιοσδήποτε αντισώματος είτε RF, είτε anti-MCV, είτε anti-CCP είχαν 101 ασθενείς (71,6%). Αναλυτικά η κατανομή των αντισωμάτων και των συνδυασμών τους στον πληθυσμό της εγκατεστημένης ΡΑ φαίνεται στην **Εικόνα 10**.



**Εικόνα 10. Η κατανομή των αντισωμάτων και οι διάφοροι συνδυασμοί τους στην εγκατεστημένη ΡΑ.**

Στην ομάδα των ασθενών με άλλες εγκατεστημένες ρευματικές παθήσεις 23% των ασθενών ήταν οροθετικοί για ένα ή περισσότερα από τα 3 αυτό-αντισώματα που ελέχθησαν. Ασθενείς θετικοί είτε για anti-MCV (5,66%) είτε για anti-CCP (9,43%) είχαν χαμηλούς έως μέτριους τίτλους αντισώματος. Αναλυτικά βρέθηκαν συνολικά 3

άτομα θετικά σε anti-MCV με τίτλους από 42,7 έως 46,8 U/ml. Ένα από αυτά ήταν επίσης θετικό σε RF σε υψηλό τίτλο (515 U/ml) και σε anti-CCP (31,8 U/ml) και είχε διάγνωση σ.Sjogren. Θετικά σε anti-CCP βρέθηκαν 5 άτομα με τίτλους από 24,2 έως 59,1 U/ml και 3 από αυτά ήταν θετικά και σε RF. Ασθενείς θετικοί για τον RF (8 άτομα, 15,09%) έδειξαν μεγάλο εύρος τιμών, φτάνοντας και υψηλούς τίτλους (από 21 έως 515 U/ml).

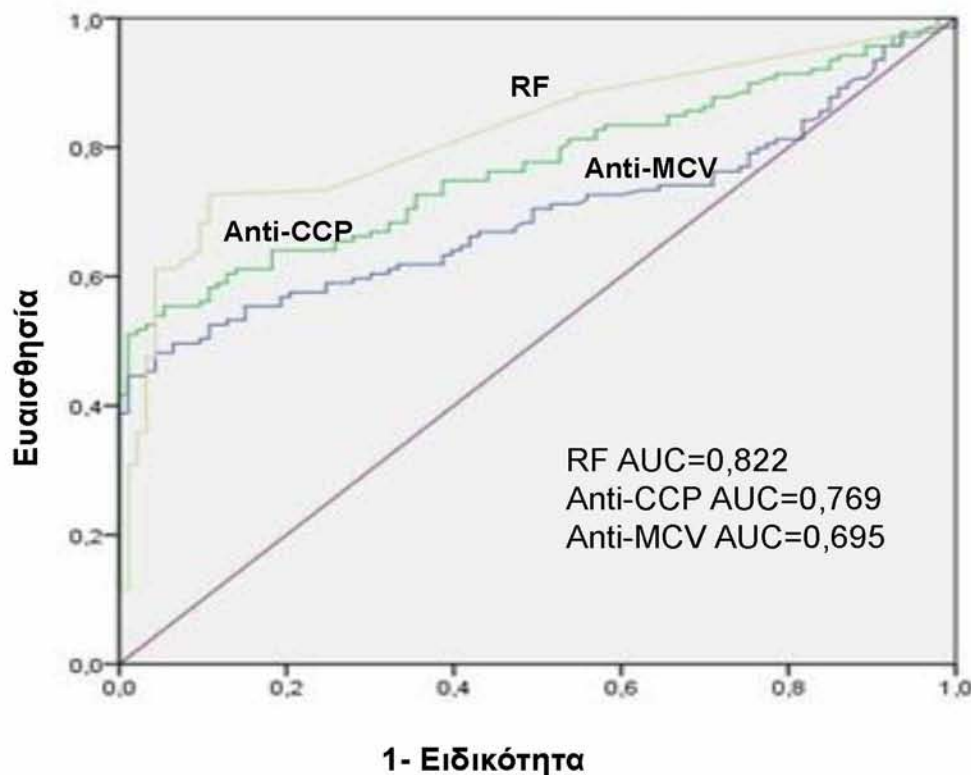
Στην ομάδα των υγιών μαρτύρων βρέθηκε υψηλό ποσοστό ατόμων οροθετικών για οποιοδήποτε αντίσωμα (27,5%). Πιο αναλυτικά βρέθηκαν 6 άτομα (15%) με anti-MCV θετικότητα σε τίτλους από 42,7 έως 83,9 U/ml, 5 άτομα (12,5%) με anti-CCP θετικότητα σε τίτλους από 23,3 έως 128,8 U/ml και 1 άτομο με θετικότητα σε RF (2,5%) σε τίτλο 30 U/ml. Από τους 6 anti-MCV θετικούς ένας μόνο ήταν θετικός και σε anti-CCP (128,76 U/ml) και είχε προηγούμενη έκθεση σε καπνό. Και οι 6 anti-MCV θετικοί είχαν εκτεθεί σε καπνό (100%), 4 anti-CCP θετικοί (80%) είχαν εκτεθεί σε καπνό και ο μοναδικός RF θετικός υγιής ήταν πρώην καπνιστής, ηλικίας 74 ετών.

#### **7.4.2 Διαγνωστική αξία των anti-MCV αντισωμάτων στους ασθενείς με EPA**

Η διαγνωστική αξία των anti-MCV, anti-CCP και RF αντισωμάτων στους ασθενείς με EPA εξετάστηκε με τη χρήση ROC καμπυλών, τον υπολογισμό των περιοχών κάτω από την καμπύλη (AUC), τον υπολογισμό της ευαισθησίας, της ειδικότητας, της θετικής διαγνωστικής αξίας (PPV), της αρνητικής διαγνωστικής αξίας (NPV), της αναλογίας θετικής πιθανότητας (PLR), της αναλογίας αρνητικής πιθανότητας (NLR) και του διαγνωστικού Odds ratio.

Όταν τα στοιχεία εξετάστηκαν σε σχέση με όλους τους μη-PA ασθενείς (ασθενείς με άλλα ρευματικά νοσήματα και υγιείς μάρτυρες) η AUC για τα anti-MCV ήταν 0,695 (95% διάστημα εμπιστοσύνης από 0,628 έως 0,762,  $p=0,000$ ) ενώ η

AUC για τα anti-CCP ήταν 0,769 (95% διάστημα εμπιστοσύνης από 0,710 έως 0,828,  $p=0,000$ ) και για τον RF ήταν 0,822 (95% διάστημα εμπιστοσύνης από 0,769 έως 0,876,  $p=0,000$ ) (**Εικόνα 11**).



**Εικόνα 11.** Οι ROC καμπύλες και αντίστοιχες περιοχές AUC για τα anti-MCV, anti-CCP και RF στην EPA.

Όταν η ευαισθησία και η ειδικότητα εξετάστηκαν χωριστά, τα anti-MCV έδειξαν ευαισθησία 51% ενώ η αντίστοιχη τιμή για τα anti-CCP ήταν 59% και για τον RF 66%. Η ειδικότητα των anti-MCV ήταν ίση με την αντίστοιχη του RF με τιμή 90% και η ειδικότητα των anti-CCP ήταν 89%. Οι τιμές των PPV και PLR ήταν παρόμοιες για όλα τα αντισώματα με υπεροχή του RF. Συνεπώς στην EPA τα anti-MCV δεν έδειξαν συνολικά καλύτερη διαγνωστική αξία σε σχέση με τα anti-CCP και RF αντισώματα (**Πίνακας 17**). Αξίζει να σημειωθεί πως όταν τα στοιχεία εξετάστηκαν χωριστά μόνο ως προς τους ασθενείς με άλλα ρευματικά νοσήματα, τα anti-MCV έδειξαν την καλύτερη ειδικότητα συγκριτικά με anti-CCP και RF (94% έναντι 91% και 85%

αντίστοιχα) και την καλύτερη προβλεπτική ικανότητα όπως περιγράφεται από τις μεγαλύτερες τιμές των PPV και PLR, ενώ όταν τα στοιχεία εξετάστηκαν σε σχέση μόνο με τους υγιείς μάρτυρες την καλύτερη ειδικότητα έδειξε ο RF σε σχέση με τα anti-CCP και anti-MCV (97% έναντι 87,5% και 85% αντίστοιχα) **(Πίνακας 17)**.

**Πίνακας 17. Διαγνωστικά χαρακτηριστικά των anti-MCV, anti-CCP και RF αντισωμάτων στην ΕΡΑ.**

Anti-MCV	ΕΡΑ έναντι μη-ΡΑ	ΕΡΑ έναντι ασθενών μαρτύρων	ΕΡΑ έναντι υγιών
AUC	0,695	0,721	0,660
Ευαισθησία	51%	51%	51%
Ειδικότητα	90%	94%	85%
Ευαισθησία + Ειδικότητα	141	145	136
PPV	88%	96%	92%
NPV	55%	42%	33%
PLR	5,28	9,02	3,4
NLR	0,54	0,52	0,57
Διαγνωστικό OR	9,74	17,39	5,91
Anti-CCP	ΕΡΑ έναντι μη-ΡΑ	ΕΡΑ έναντι ασθενών μαρτύρων	ΕΡΑ έναντι υγιών
AUC	0,769	0,783	0,751
Ευαισθησία	59%	59%	59%
Ειδικότητα	89%	91%	87,5%
Ευαισθησία + Ειδικότητα	148	149	146
PPV	89%	94%	94%
NPV	59%	45%	38%
PLR	5,47	6,24	4,7
NLR	0,46	0,45	0,47
Διαγνωστικό OR	11,88	13,74	10,02



RF	EPA έναντι μη-PA	EPA έναντι ασθενών μαρτύρων	EPA έναντι υγιών
AUC	0,822	0,801	0,850
Ευαισθησία	66%	66%	66%
Ειδικότητα	90%	85%	97%
Ευαισθησία + Ειδικότητα	156	151	163
PPV	91%	92%	99%
NPV	64%	48%	45%
PLR	6,82	4,37%	26,38
NLR	0,38	0,40	0,35
Διαγνωστικό OR	18,08	10,90	75,56

AUC= περιοχή κάτω από την καμπύλη, PPV= θετική διαγνωστική αξία, NPV= αρνητική διαγνωστική αξία, PLR= αναλογία θετικής πιθανότητας, NLR= αναλογία αρνητικής πιθανότητας, OR= odds ratio

Η διπλή οροθετικότητα σε RF και anti-MCV ή σε anti-CCP και anti-MCV αύξησε την ειδικότητα κατά το ίδιο τρόπο σε 99%, ενώ διπλή θετικότητα σε RF και anti-CCP αύξησε την ειδικότητα σε 97%. Η παρουσία είτε anti-MCV ή anti-CCP αύξησε την ευαισθησία σε 61% μειώνοντας την ειδικότητα σε 81%. Αντίστοιχα, η παρουσία είτε anti-CCP ή RF έδειξε ευαισθησία 72% και ειδικότητα 83%. Η τριπλή θετικότητα σε όλα τα αντισώματα έδειξε αυξημένη ειδικότητα 99% αλλά μειωμένη ευαισθησία 47%. Θετικότητα σε οποιοδήποτε αντίσωμα RF ή anti-MCV ή anti-CCP αύξησε την ευαισθησία σε 72% αλλά μείωσε σημαντικά την ειδικότητα σε 72%. Αναλυτικά τα διαγνωστικά χαρακτηριστικά των συνδυασμών των αντισωμάτων φαίνονται στον **Πίνακα 18**.

**Πίνακας 18. Διαγνωστικά χαρακτηριστικά συνδυασμών θετικότητας anti-MCV, anti-CCP και RF αντισωμάτων στην ΕΡΑ.**

ΕΡΑ έναντι μη-ΡΑ	RF + anti-MCV	RF + anti-CCP	anti-CCP + anti-MCV	RF ή anti-MCV	RF ή anti-CCP	anti-CCP ή anti-MCV	RF+ anti-CCP + anti-MCV	RF ή anti-CCP ή anti-MCV
Ευαισθησία	49%	54%	49	69	72	61	47	72
Ειδικότητα	99%	97%	99	82	83	81	99	72
Ευαισθησία + Ειδικότητα	148	151	148	151	155	142	146	144
PPV	99%	96%	99	85	86	83	99	80
NPV	56%	58%	56	63	66	58	55	63
PLR	45,51	16,71	45,51	3,76	4,16	3,15	43,53	2,56
NLR	0,52	0,48	0,52	0,38	0,34	0,48	0,54	0,39
Διαγνωστικό OR	88,17	35,08	88,17	9,86	12,15	6,52	80,96	6,51

PPV= θετική διαγνωστική αξία, NPV= αρνητική διαγνωστική αξία, PLR= αναλογία θετικής πιθανότητας, NLR= αναλογία αρνητικής πιθανότητας, OR=odds ratio

#### **7.4.3 Anti-MCV αντισώματα και δημογραφικά χαρακτηριστικά στους ασθενείς με ΕΡΑ**

Η μέση ηλικία ήταν παρόμοια μεταξύ θετικών και αρνητικών ασθενών ανεξαρτήτου αυτό-αντισώματος. Υπήρξε υπεροχή του γυναικείου φύλου σε όλες τις ομάδες των οροαρνητικών σε σχέση με τους αντίστοιχους οροθετικούς χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα. Οι οροθετικοί ασθενείς είχαν μεγαλύτερη μέση διάρκεια νόσου από τους οροαρνητικούς ασθενείς (**Πίνακες 19, 20 και 21**, βλ σελ 116 – 121).

#### **7.4.4 Anti-MCV αντισώματα και κάπνισμα στην ΕΡΑ**

Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών είχε εκτεθεί σε καπνό στους anti-MCV(+) έναντι των anti-MCV(-) ασθενών (44,4% έναντι 26,1%) με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0,034$ ) (**Πίνακας 19**). Παρόμοιο υψηλό ποσοστό καπνιστών βρέθηκε και

στους anti-CCP(+) έναντι των anti-CCP(-) ασθενών (42,2 έναντι 25,9%) με στατιστικά οριακή σημαντικότητα ( $p=0,051$ ) (**Πίνακας 20**). Αντίθετα δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση του RF με το κάπνισμα αν και το ποσοστό καπνίσματος ήταν μεγαλύτερο στους οροθετικούς (38,7% έναντι 29,2%) (**Πίνακας 21**).

#### **7.4.5 Anti- MCV αντισώματα και δείκτες ενεργότητας/βαρύτητας στους ασθενείς με EPA**

##### Anti-MCV και δείκτης DAS28

Στην αρχική εκτίμηση, 56 άτομα (39,7%) είχαν υψηλή ενεργότητα νόσου με δείκτη DAS28  $>5,1$  και από αυτούς 31 (55,4%) ήταν anti-MCV(+), 36 (64,3%) ήταν anti-CCP(+) και 40 (71,4%) ήταν RF(+). Μέτρια ενεργότητα νόσου (δείκτης DAS28  $>3,2$  και  $\leq 5,1$ ) είχαν 55 άτομα (39,0%) από τα οποία 25 (45,5%) ήταν anti-MCV(+), 30 (54,5%) ήταν anti-CCP(+) και 33 (60%) ήταν RF(+). Χαμηλή ενεργότητα νόσου (δείκτης DAS28  $>2,6$  και  $\leq 3,2$ ) είχαν 14 άτομα (9,93%) και σε ύφεση (δείκτης DAS28  $\leq 2,6$ ) βρίσκονταν 16 άτομα (11,35%).

Τόσο στην αρχική εκτίμηση όσο και στην επανεκτίμηση στα 2 έτη οι ασθενείς με anti-MCV θετικά και οι ασθενείς με anti-MCV αρνητικά αντισώματα παρουσίαζαν μέτρια ενεργότητα νόσου με βάση το δείκτη DAS28 χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές (**Πίνακας 19**). Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν και από την ανάλυση των anti-CCP αντισωμάτων σε σχέση με το δείκτη DAS28 (**Πίνακας 20**). Επίσης τόσο οι RF(+) όσο και οι RF(-) ασθενείς βρίσκονταν σε μέτρια ενεργότητα νόσου στην αρχική εκτίμηση και στην επανεκτίμηση στα 2 έτη. Στην αρχική εκτίμηση οι RF(+) είχαν υψηλότερη τιμή DAS28 από τους RF(-) ασθενείς (4,9 έναντι 4,3) και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0,029$ ) (**Πίνακας 21**).



### Anti-MCV και δείκτες ΤΚΕ και CRP

Στην αρχική εκτίμηση οι anti-MCV(+) ασθενείς είχαν υψηλότερη μέση τιμή CRP και ΤΚΕ σε σχέση με τους anti-MCV(-) και οι διαφορές αυτές ήταν στατικά σημαντικές ( $p=0,027$  και  $p=0,019$  αντίστοιχα). Στα 2 έτη δεν φάνηκαν σημαντικές διαφορές των μέσων τιμών CRP και ΤΚΕ μεταξύ των δύο υποομάδων (**Πίνακας 19**). Αντίθετα δεν φάνηκαν σημαντικές διαφορές στην ΤΚΕ και CRP τόσο στην αρχική εκτίμηση όσο και στη επανεκτίμηση μεταξύ των anti-CCP(+) και anti-CCP(-) ασθενών (**Πίνακας 20**). Οι RF(+) ασθενείς δεν είχαν σημαντικές διαφορές στην CRP τόσο στην αρχική εκτίμηση όσο και στην επανεκτίμηση σε σχέση με τους RF(-), έδειξαν όμως οριακά σημαντική διαφορά στην ΤΚΕ στην αρχική εκτίμηση που ήταν μεγαλύτερη στους RF(+) ( $p=0,050$ ) (**Πίνακας 21**).

### Anti-MCV και Ευαίσθητες/Διογκωμένες Αρθρώσεις - Πρωινή δυσκαμψία

Στην ομάδα της EPA σε ότι αφορά τον αριθμό των ευαίσθητων αρθρώσεων δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ anti-MCV(+) και anti-MCV(-) ασθενών τόσο στην αρχική εκτίμηση όσο και στην επανεκτίμηση (**Πίνακας 19**). Το ίδιο παρατηρήθηκε και μεταξύ anti-CCP(+)/anti-CCP(-) και RF(+)/RF(-) ασθενών (**Πίνακες 20 και 21**). Ο αριθμός των ευαίσθητων αρθρώσεων ανεξάρτητα του προφίλ των αντισωμάτων ήταν από 8 έως 10 στην αρχική εκτίμηση και μειώθηκε από 5 έως 7 στην επανεκτίμηση στα 2 έτη.

Οι anti-MCV(+) ασθενείς παρουσίαζαν περισσότερες διογκωμένες αρθρώσεις στην αρχική εκτίμηση από τους anti-MCV(-) (6 έναντι 4) και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0,016$ ). Στην επανεκτίμηση ο μέσος αριθμός διογκωμένων αρθρώσεων ήταν μειωμένος και ίσος με 3 και στις δύο υποομάδες (**Πίνακας 19**). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και μεταξύ anti-CCP(+)/anti-CCP(-) ασθενών καθώς και μεταξύ RF(+)/RF(-) ασθενών (**Πίνακες 20 και 21**).

Η μέση διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας δεν σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με κάποιο από τα αντισώματα anti-MCV, anti-CCP ή RF τόσο στην αρχική εκτίμηση όσο και στην επανεκτίμηση στα 2 έτη. Υπήρξε μεγαλύτερη διάρκεια πρωινής δυσκαμψίας στην αρχική εκτίμηση (>40 λεπτών) σε σχέση με τα 2 έτη (~30 λεπτά) σε όλες τις υποομάδες ασθενών ανεξάρτητα από το προφίλ των αντισωμάτων (**Πίνακες 19, 20 και 21**).

#### Anti-MCV και δείκτης VAS

Τόσο οι anti-MCV(+) όσο και οι anti-MCV(-) ασθενείς είχαν μεγαλύτερο δείκτη VAS στην αρχική εκτίμηση (μέση τιμή ~ 40) σε σχέση με την επανεκτίμηση (μέση τιμή ~ 30). Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν και για τους anti-CCP(+) και RF(+) σε σχέση με τους αντίστοιχους οροαρνητικούς ασθενείς. Παρ'όλα αυτά οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (**Πίνακες 19, 20 και 21**).

#### Anti-MCV και δείκτης HAQ

Τόσο οι anti-MCV(+) ασθενείς όσο και οι anti-MCV(-) ασθενείς είχαν στην αρχική εκτίμηση μέσο δείκτη HAQ>1 με σημαντική έκπτωση λειτουργικότητας. Η μέση τιμή HAQ ήταν υψηλότερη στους anti-MCV(+) ασθενείς σε σχέση με τους anti-MCV(-) ασθενείς (1,378 έναντι 1,024) και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0,012$ , **Πίνακας 19**). Παρόμοια στατιστικά σημαντική συσχέτιση του δείκτη HAQ φάνηκε και με τα anti-CCP αντισώματα στην αρχική εκτίμηση ( $p=0,002$ ), όπου οι anti-CCP(+) ασθενείς παρουσίαζαν σημαντική έκπτωση λειτουργικότητας με HAQ>1 (μέση τιμή=1,4) σε σχέση με τους anti-CCP(-) ασθενείς (μέση τιμή HAQ=0,9) (**Πίνακας 20**). Επίσης και οι RF(+) ασθενείς είχαν υψηλότερη μέση τιμή HAQ σε σχέση με τους RF(-) στην αρχική εκτίμηση (1,302 έναντι 1,016) αλλά η διαφορά αυτή ήταν στο όριο της στατιστικής σημαντικότητας ( $p=0,055$ ) (**Πίνακας 21**). Στην

επανεκτίμηση όλες οι υποομάδες ασθενών παρουσίαζαν μέσο δείκτη HAQ<1 και δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με κάποιο από τα αντισώματα της μελέτης.

#### Anti-MCV και Εξωαρθρικές εκδηλώσεις

Μεγαλύτερο ποσοστό anti-MCV(+) ασθενών είχε κάποια εξωαρθρική εκδήλωση σε σχέση με τους anti-MCV(-) ασθενείς τόσο στην αρχική εκτίμηση όσο και στην επανεκτίμηση (50% έναντι 34,8% και 58,8% έναντι 36,9% αντίστοιχα) αλλά στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους φάνηκε μόνο στα 2 έτη ( $p=0,015$ ). Στην ομάδα των anti-MCV(+) ασθενών παρατηρήθηκε αύξηση των ατόμων με εξωαρθρική εκδήλωση στα 2 έτη (+4 άτομα) ενώ στην ομάδα των anti-MCV(-) δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη αύξηση (**Πίνακας 19**).

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στους anti-CCP(+) σε σχέση με τους anti-CCP(-) ασθενείς με αύξηση των εξωαρθρικών εκδηλώσεων στα 2 έτη μόνο στους οροθετικούς (+4 άτομα) και στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι των οροαρνητικών ( $p=0,013$ ) (**Πίνακας 20**). Επίσης περισσότεροι RF(+) ασθενείς είχαν κάποια εξωαρθρική εκδήλωση σε σχέση με τους RF(-) ασθενείς τόσο στην αρχική εκτίμηση όσο και στα 2 έτη (52,7% έναντι 22,9% και 60,9% έναντι 23,9% αντίστοιχα και οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές ( $p=0,0011$  και  $p=0,0001$  αντίστοιχα). Στην ομάδα των RF(+) ασθενών παρατηρήθηκε αύξηση των ατόμων με εξωαρθρική εκδήλωση στα 2 έτη (+4 άτομα) ενώ στους RF(-) δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη αύξηση (**Πίνακας 21**).

#### Anti-MCV και Συν-νοσηρότητες

Στη διάρκεια των δύο ετών ο μέσος αριθμός συν-νοσηροτήτων ήταν ίδιος ( $n=3$ ) τόσο στους anti-MCV(+) όσο και στους anti-MCV(-) ασθενείς. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα για τους anti-CCP(+) και RF(+) ασθενείς σε σχέση με τους αντίστοιχους οροαρνητικούς (**Πίνακες 19, 20 και 21**).

Δεν φάνηκε επίσης κάποια σημαντική διαφορά στο μέσο αριθμό αρθροπλαστικών και στον συνολικό αριθμό ατόμων με αρθροπλαστικές σε σχέση με κάποιο από τα αντισώματα της μελέτης αν και υπήρχε κάπως μεγαλύτερη υπεροχή στους RF(+) ασθενείς (**Πίνακες 19, 20 και 21**).

#### Anti-MCV και Θεραπεία

Στην αρχική εκτίμηση περισσότεροι anti-MCV(+) ασθενείς ελάμβαναν αγωγή με κορτικοστεροειδή σε σχέση με τους anti-MCV-αρνητικούς (36,1% έναντι 30,4%) χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά. Στην επανεκτίμηση η λήψη κορτικοστεροειδών μειώθηκε και στις δύο υποομάδες αλλά το ποσοστό παρέμεινε υψηλότερο στους anti-MCV(+) ασθενείς (28,3% έναντι 15,9%) χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα (**Πίνακας 19**). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και για τους anti-CCP(+) και RF(+) ασθενείς σε σύγκριση με τους αντίστοιχους οροαρνητικούς τόσο στην αρχική εκτίμηση όσο και στην επανεκτίμηση (**Πίνακες 20 και 21**).

Μεγαλύτερο ποσοστό anti-MCV(+) ασθενών ελάμβανε βιολογική θεραπεία σε σχέση με τους anti-MCV(-) ασθενείς τόσο στην αρχική εκτίμηση όσο και στα 2 έτη (31,9% έναντι 24,6% και 51,7% έναντι 28,6% αντίστοιχα) όμως στατιστικά σημαντική διαφορά φάνηκε μόνο στα 2 έτη ( $p=0,0104$ ) καθώς αυξήθηκε σημαντικά η λήψη βιολογικών στους anti-MCV(+) ασθενείς (**Πίνακας 19**). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στους anti-CCP(+) σε σχέση με τους anti-CCP(-) ασθενείς όπου φάνηκε σημαντική διαφορά στα 2 έτη ( $p=0,003$ ) (**Πίνακας 20**). Επίσης περισσότεροι RF(+) ασθενείς ελάμβαναν βιολογική θεραπεία σε σχέση με τους RF(-) τόσο στην αρχική εκτίμηση όσο και στην επανεκτίμηση χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα (**Πίνακας 21**).

### Anti-MCV και σχέση με anti-CCP και RF αντισώματα

Οι anti-MCV(+) ασθενείς είχαν πολύ υψηλά επίπεδα μέσης τιμής τόσο anti-CCP (341,0U/ml) όσο και RF αντισωμάτων (441,0 U/ml) σε σχέση με τους anti-MCV-αρνητικούς και οι διαφορές αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές ( $p=0,000$  και  $p=0,000$  αντίστοιχα, **Πίνακας 19**). Παρομοίως οι anti-CCP(+) ασθενείς είχαν πολύ υψηλά επίπεδα μέσης τιμής τόσο anti-MCV (441,9 U/ml) όσο και RF (384,3 U/ml) σε σχέση με τους anti-CCP(-) και οι διαφορές ήταν επίσης στατιστικά σημαντικές ( $p=0,000$  και  $p=0,000$  αντίστοιχα, **Πίνακας 20**). Το ίδιο φάνηκε και για τους RF(+) ασθενείς που είχαν πολύ υψηλά επίπεδα μέσης τιμής anti-MCV (385,0 U/ml) και anti-CCP αντισωμάτων (275,5 U/ml) σε σχέση με τους RF(-) με στατιστικά σημαντικές διαφορές ( $p=0,000$  και  $p=0,000$  αντίστοιχα, **Πίνακας 21**).

**Πίνακας 19. Συσχέτιση anti-MCV αντισωμάτων με δημογραφικά χαρακτηριστικά, δείκτες ενεργότητας/βαρύτητας και ακτινολογικά σκορ στην ΕΡΑ.**

Παράμετροι	Anti-MCV(+) (n=72)	Anti-MCV(-) (n=69)	P
Ηλικία (έτη)	61,6 (±10,1)	60,2 (± 11,5)	0,4
Φύλο (Α:Θ)	1:2	1:3	0,07
Διάρκεια νόσου (έτη)	12,6 (±10,4)	9,2 (±8,7)	0,037
Έκθεση σε καπνό	n=32 (44,4%)	n=18 (26,1%)	0,034
DAS28 σκορ (πόντοι) t=0	4,9 (±1,7)	4,5 (±1,5)	0,2
DAS28 σκορ (πόντοι) t=2 έτη	3,7 (±1,5)	3,9 (±1,7)	0,6
ΤΚΕ (mm/ώρα) t=0	32,5 (±21,4)	24,8 (±16,8)	0,019
ΤΚΕ (mm/ώρα) t=2 έτη	27,3 (±17,8)	25,9 (±19,1)	0,7
CRP (mg/dL) t=0	2,1 (±3,1)	1,1 (±2,0)	0,027
CRP (mg/dL) t=2 έτη	1,0 (±1,7)	1,2 (±3,0)	0,7
Ευαίσθητες Αρθρώσεις (0-28) t=0	10 (±8)	8 (±8)	0,2
Ευαίσθητες Αρθρώσεις (0-28) t=2 έτη	5 (±7)	7 (±9)	0,1
Διογκωμένες Αρθρώσεις (0-28) t=0	6 (±7)	4 (±5)	0,016
Διογκωμένες Αρθρώσεις (0-28) t=2 έτη	3 (±4)	3 (±4)	0,9
Πρωινή δυσκαμψία (λεπτά) t=0	44,9 (±69,3)	45 (±73,0)	0,9
Πρωινή δυσκαμψία (λεπτά) t=2 έτη	27,7 (±71,5)	30,8 (±68,7)	0,8
VAS πόνου (0-100mm) t=0	40,8 (±21,5)	39,9 (±20,8)	0,8
VAS πόνου (0-100mm) t=2 έτη	28,0 (±19,9)	29,2 (±20,8)	0,7
HAQ (0-3 πόντοι) t=0	1,4 (±0,9)	1,0 (±0,9)	0,012
HAQ (0-3 πόντοι) t=2 έτη	0,9 (±0,85)	0,8 (±0,8)	0,5
Anti-CCP	341,0 (±252,5)	37,5 (±82,3)	0,000
RF	441,0 (±698,8)	62,3 (±149,2)	0,000
Larsen σκορ (0-120 βαθμοί) t=0	51,1 (±29,5)	36,9 (±26,8)	0,004
Larsen σκορ (0-120 βαθμοί) t=2 έτη	55,4 (±29,3)	37,6 (±27,6)	0,001
ΔLarsen σκορ	4,9 (±5,2)	3,4 (±6,9)	0,2

Παράμετροι	Anti-MCV(+) (n=72)	Anti-MCV(-) (n=69)	P value
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις t=0	n=36 (50%)	n=24 (34,8%)	0,09
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις t=2 έτη	n=40 (58,8%)	n=24 (36,9%)	0,015
Αριθμός συν-νοσηροτήτων	3 (±2)	3 (±2)	0,4
Αριθμός αρθροπλαστικών	0,2 (±0,6)	0,2 (±0,7)	0,6
Παρουσία αρθροπλαστικών	n=6 (8,3%)	n=7 (10,1%)	0,8
Θεραπεία με κορτικοστεροειδές t=0	n=26 (36,1%)	n=21 (30,4%)	0,6
Θεραπεία με κορτικοστεροειδές t=2 έτη	n=17 (28,3%)	n=10 (15,9%)	0,1
Βιολογική θεραπεία t=0	n=23 (31,9%)	n=17 (24,6%)	0,4
Βιολογική θεραπεία t= 2 έτη	n=31 (51,7%)	n=18 (28,6%)	0,01

A= άνδρες, Γ= γυναίκες, VAS= visual analogue scale, TKE= ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, CRP= C-reactive protein, DAS28= δείκτης ενεργότητας βασισμένος στην εξέταση 28 αρθρώσεων, HAQ= δείκτης εκτίμησης λειτουργικότητας, Larsen σκορ= ακτινολογικός δείκτης, ΔLarsen σκορ=διαφορά Larsen σκορ t=2έτη- Larsen σκορ t=0, n= αριθμός ασθενών, t= χρονική στιγμή

**Πίνακας 20. Συσχέτιση anti-CCP αντισωμάτων με δημογραφικά χαρακτηριστικά, δείκτες ενεργότητας/βαρύτητας και ακτινολογικά σκορ στην ΕΡΑ.**

Παράμετροι	Anti-CCP(+) (n=83)	Anti-CCP(-) (n=58)	<i>P value</i>
Ηλικία (έτη)	61,5 (±10,5)	60,1 (±11,3)	0,5
Φύλο (Α:Θ)	1:2	1:3	0,1
Διάρκεια νόσου (έτη)	11,8 (±0,8)	9,6 (±9,5)	0,2
Έκθεση σε καπνό	n=35 (42,2%)	n=15 (25,9%)	0,051
DAS28 σκορ (βαθμοί) t=0	4,9 (±1,6)	4,4 (±1,5)	0,06
DAS28 σκορ (βαθμοί) t=2 έτη	3,8 (±1,5)	3,8 (±1,7)	0,8
ΤΚΕ (mm/ώρα) t=0	30,7 (±19,9)	25,9 (±19,0)	0,1
ΤΚΕ (mm/ώρα) t=2 έτη	27,0 (±17,5)	25,9 (±19,6)	0,8
CRP (mg/dL) t=0	2,0 (±3,0)	1,1 (±2,1)	0,06
CRP (mg/dL) t=2 έτη	1,0 (±1,6)	1,2 (±3,2)	0,6
Ευαίσθητες Αρθρώσεις (0-28) t=0	9 (±8)	9 (±8)	0,6
Ευαίσθητες Αρθρώσεις (0-28) t=2 έτη	5 (±7)	7(±9)	0,2
Διογκωμένες Αρθρώσεις (0-28) t=0	6 (±7)	4 (±4)	0,002
Διογκωμένες Αρθρώσεις (0-28) t=2 έτη	3 (±4)	3 (±4)	0,8
Πρωινή δυσκαμψία (λεπτά) t=0	48,2 (±74,8)	40,4(±65,2)	0,5
Πρωινή δυσκαμψία (λεπτά) t=2 έτη	29,1 (±71,4)	29,6 (±68,4)	1,0
VAS πόνου (0-100mm) t=0	41,1 (±20,7)	39,3 (±21,8)	0,6
VAS πόνου (0-100mm) t=2 έτη	28,0 (±19,9)	29,4 (±21,0)	0,7
HAQ (0-3 πόντοι) t=0	1,4 (±0,8)	1,0 (±0,8)	0,002
HAQ (0-3 πόντοι) t=2 έτη	0,9 (±0,8)	0,8 (±0,9)	0,8
Anti-MCV (U/ml)	441,9 (±486,4)	15,8 (±17,0)	0,000
RF U/ml)	394,3 (±661,8)	55,6 (±152,4)	0,000
Larsen σκορ (0-120 βαθμοί) t=0	50,1 (±28,0)	35,6 (±28,5)	0,004
Larsen σκορ (0-120 βαθμοί) t=2 έτη	53,1 (±27,6)	37,2 (±30,2)	0,004
ΔLarsen σκορ	4,6 (±5,0)	3,6 (±7,4)	0,4



Παράμετροι	Anti-CCP(+) (n=83)	Anti-CCP(-) (n=58)	P value
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις t=0	n=41 (49,4%)	n=19 (32,8%)	0,058
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις t=2 έτη	n=45 (57,7%)	n=19 (34,5%)	0,013
Αριθμός συν-νοσηροτήτων	3 (±2)	3 (±2)	0,7
Αριθμός αρθροπλαστικών	0,2(±0,6)	0,2 (±0,7)	0,9
Παρουσία αρθροπλαστικών	n=8 (9,6%)	n=5 (8,6%)	1,0
Θεραπεία με κορτικοστεροειδές t=0	n=31 (37,4%)	n=16 (27,6%)	0,3
Θεραπεία με κορτικοστεροειδές t=2 έτη	n=18 (25,7%)	n=9 (17,0%)	0,3
Βιολογική θεραπεία t=0	n=27 (32,5%)	n=13 (22,4%)	0,3
Βιολογική θεραπεία t=2 έτη	n=36 (51,4%)	n=13 (24,5%)	0,003

A= άνδρες, Γ= γυναίκες, VAS= visual analogue scale, TKE= ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, CRP= C-reactive protein, DAS28= δείκτης ενεργότητας βασισμένος στην εξέταση 28 αρθρώσεων, HAQ= δείκτης εκτίμησης λειτουργικότητας, Larsen σκορ= ακτινολογικός δείκτης, ΔLarsen σκορ= διαφορά Larsen σκορ=2έτη- Larsen σκορ=0, n= αριθμός ασθενών, t= χρονική στιγμή

**Πίνακας 21 . Συσχέτιση RF αντισωμάτων με δημογραφικά χαρακτηριστικά, δείκτες ενεργότητας και βαρύτητας και ακτινολογικά σκορ στην ΕΡΑ.**

Παράμετροι	RF(+) (n=93)	RF(-) (n=48)	<i>P value</i>
Ηλικία (έτη)	62,5 (±9,9)	57,9 (±11,9)	0,025
Φύλο (Α:Θ)	1:2	1:4	0,08
Διάρκεια νόσου (έτη)	12,1 (±10,0)	8,5 (±8,7)	0,029
Έκθεση σε καπνό	n=36 (38,7%)	n=14 (29,2%)	0,4
DAS28 σκορ (πόντοι) t=0	4,9 (±1,7)	4,3 (±1,4)	0,029
DAS28 σκορ (πόντοι) t=2 έτη	3,9 (±1,5)	3,7 (±1,7)	0,5
TKE (mm/ώρα) t=0	31,0 (±20,0)	24,3 (±18,3)	0,05
TKE (mm/ώρα) t=2 έτη	28,6 (±18,3)	23,3 (±18,4)	0,1
CRP (mg/dL) t=0	1,8 (±2,8)	1,2 (±2,3)	0,2
CRP (mg/dL) t=2 έτη	1,0 (±11,5)	1,3 (±3,4)	0,6
Ευαίσθητες Αρθρώσεις (0-28) t=0	9 (±8)	10 (±8)	0,7
Ευαίσθητες Αρθρώσεις (0-28) t=2 έτη	6 (±9)	7 (±9)	0,6
Διογκωμένες Αρθρώσεις (0-28) t=0	6(±7)	3 (±3)	0,000
Διογκωμένες Αρθρώσεις (0-28) t=2 έτη	4 (±5)	3 (±4)	0,2
Πρωινή δυσκαμψία (λεπτά) t=0	46,0 (±71,9)	43,0(±69,6)	0,8
Πρωινή δυσκαμψία (λεπτά) t=2 έτη	24,5 (±63,8)	37,3 (±78,7)	0,4
VAS πόνου (0-100mm) t=0	40,8 (±21,6)	39,5 (±20,4)	0,7
VAS πόνου (0-100mm) t=2 έτη	28,4 (±20,2)	28,9 (±20,7)	0,9
HAQ (0-3 πόντοι) t=0	1,3 (±0,8)	1,0 (±0,8)	0,055
HAQ (0-3 πόντοι) t=2 έτη	0,9 (±0,9)	0,8 (±0,8)	0,6
Anti-MCV (U/ml)	385,0 (±473,5)	37,2 (±156,1)	0,000
Anti-CCP (U/ml)	275,5 (±256,5)	31,5 (±79,4)	0,000
Larsen σκορ (0-120 βαθμοί) t=0	51,7 (±30,2)	29,4 (±19,9)	0,000
Larsen σκορ (0-120 βαθμοί) t=2έτη	54,1(±29,5)	33,1 (±25,3)	0,000

Παράμετροι	RF θετικοί (n=93)	RF αρνητικοί (n=48)	P value
ΔLarsen σκορ	4,3 (±4,5)	3,8 (±8,2)	0,7
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις t=0	n=49 (52,7)	n=11 (22,9%)	0,0011
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις t=2 έτη	n=53 (60,9%)	n=11 (23,9%)	0,0001
Αριθμός συν-νοσηροτήτων	2,7 (±1,8)	3(±2)	0,9
Αριθμός αρθροπλαστικών	0,2 (±0,8)	0,1 (±0,3)	0,1
Παρουσία αρθροπλαστικών	n=10 (10,8%)	n=3 (6,25%)	0,54
Θεραπεία με κορτικοστεροειδές t=0	n=33 (35,5%)	n=14 (29,2%)	0,6
Θεραπεία με κορτικοστεροειδές t=2 έτη	n=21 (27,3%)	n=6 (13,0%)	0,07
Βιολογική θεραπεία t=0	n=28 (30,1%)	n=12 (25%)	0,6
Βιολογική θεραπεία t=2 έτη	n=35 (45,5%)	n=14 (30,4%)	0,1

A= άνδρες, Γ= γυναίκες, VAS= visual analogue scale, TKE= ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, CRP= C-reactive protein, DAS28= δείκτης ενεργότητας βασισμένος στην εξέταση 28 αρθρώσεων, HAQ= δείκτης εκτίμησης λειτουργικότητας, Larsen σκορ= ακτινολογικός δείκτης, ΔLarsen σκορ = διαφορά Larsen σκορt=2έτη - Larsen σκορt=0, n= αριθμός ασθενών, t=χρονική στιγμή

#### 7.4.6 Anti-MCV αντισώματα και ακτινολογικό σκορ στην ΕΡΑ

Οι anti-MCV(+) ασθενείς είχαν υψηλότερο μέσο ακτινολογικό σκορ στην ακτινογραφία άκρων χειρών τόσο αρχικά όσο και στην επανεκτίμηση σε σχέση με τους anti-MCV(-) ασθενείς (51,1 έναντι 36,9 και 55,4 έναντι 37,6 αντίστοιχα) και οι διαφορές αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές ( $p=0,004$  και  $p=0,001$  αντίστοιχα) (**Πίνακας 19**). Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν και για τα anti-CCP και RF αντισώματα τόσο στην αρχική εκτίμηση όσο και στην επανεκτίμηση όπου οι αντίστοιχοι οροθετικοί είχαν μεγαλύτερο μέσο ακτινολογικό σκορ με στατιστικά σημαντικές διαφορές έναντι των οροαρνητικών (**Πίνακες 20 και 21**). Οι οροθετικοί ασθενείς για anti-MCV, anti-CCP και RF αντισώματα παρουσίαζαν συγκρίσιμα ακτινολογικά σκορ τόσο στην αρχική εκτίμηση (μέσο σκορ 51, 50 και 52 αντίστοιχα) όσο και μετά από 2 έτη (μέσο σκορ 55, 53, 54 αντίστοιχα) (**Πίνακες 19, 20 και 21**).

Η μέση τιμή της ακτινολογικής εξέλιξης στα δύο χρόνια όπως αυτή εκφράστηκε με τη διαφορά των ακτινολογικών σκορ ( $\Delta$ Larsen σκορ: Larsen σκορ  $t=2$ έτη- Larsen σκορ  $t=0$ ) ήταν μεγαλύτερη στους anti-MCV(+) σε σχέση με τους anti-MCV(-) ασθενείς (4,9 έναντι 3,4) χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και για τους anti-CCP(+) και RF(+) ασθενείς σε σύγκριση με τους αντίστοιχους οροαρνητικούς (**Πίνακες 19, 20 και 21**).

Η μονοπαραγοντική ανάλυση του ακτινολογικού σκορ στα 2 έτη σε σχέση με τις παραμέτρους της μελέτης και της αρχικής εκτίμησης έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ηλικία ( $p=0,003$ ), τη διάρκεια νόσου ( $p<0,001$ ), τον RF ( $p<0,001$ ), τα anti-CCP αντισώματα ( $p=0,003$ ), τα anti-MCV αντισώματα ( $p=0,001$ ), τον δείκτη HAQ ( $p<0,001$ ), το αρχικό ακτινολογικό σκορ ( $p<0,001$ ), τη CRP ( $p=0,042$ ), την ΤΚΕ ( $p=0,05$ ), τις ευαίσθητες αρθρώσεις ( $p=0,003$ ), το δείκτη DAS28 ( $p=0,034$ ), τις εξωαρθρικές εκδηλώσεις ( $p<0,001$ ) και τη λήψη βιολογικής αγωγής ( $p=0,009$ ) (**Πίνακας 22**).

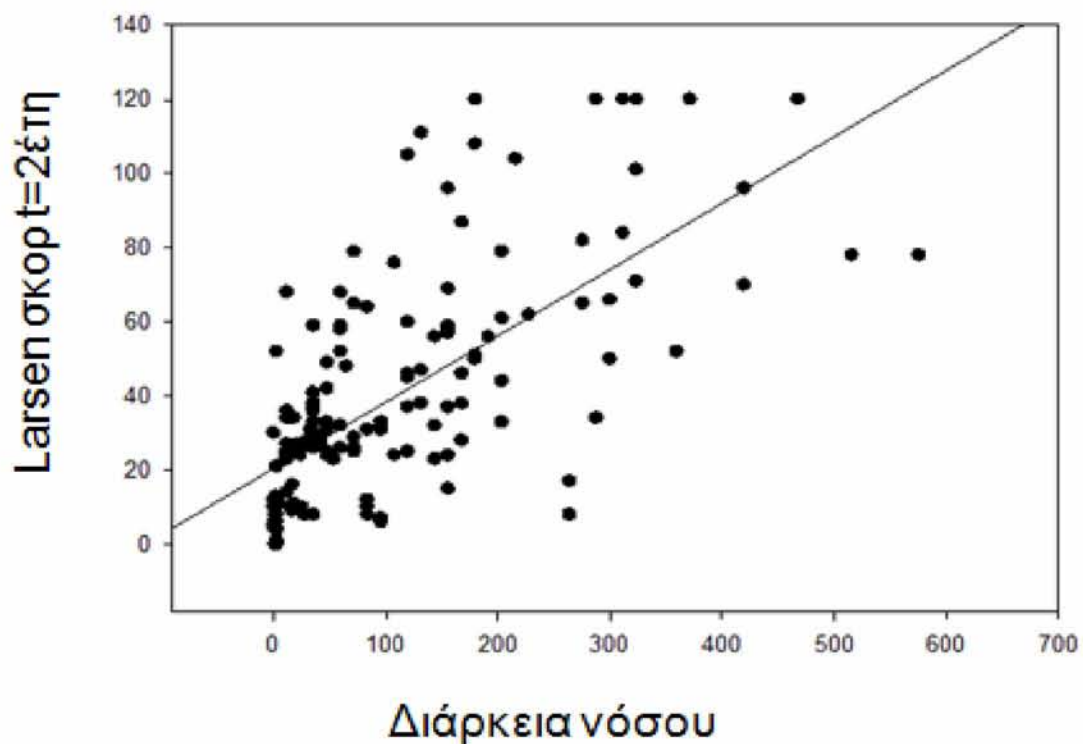
**Πίνακας 22. Μονοπαραγοντική ανάλυση του ακτινολογικού σκορ της 2ετίας με τις παραμέτρους της αρχικής εκτίμησης της μελέτης στην EPA.**

Μονομεταβλητή ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης		Larsen σκορ t=2 έτη	
Μεταβλητή	R <sup>2</sup>	P	
Συννοσηρότητες	0,018	0,138	
RF	0,130	<0,001	
Ηλικία	0,070	0,003	
anti-CCP	0,069	0,003	
anti-MCV	0,089	0,001	
Φύλο	0,011	0,277	
Έκθεση σε καπνό	0,035	0,139	
Διάρκεια νόσου	0,375	<0,001	
HAQ	0,167	<0,001	
Larsen σκορ	0,960	<0,001	
CRP	0,035	0,042	
TKE	0,032	0,050	
Διογκωμένες αρθρώσεις	0,071	0,003	
VAS	0,003	0,564	
DAS28	0,037	0,034	
Βιολογική θεραπεία	0,056	0,009	
Θεραπεία με κορτικοστεροειδή	0,022	0,102	
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις	0,101	<0,001	

Η πολυπαραγοντική ανάλυση με παραμέτρους της αρχικής εκτίμησης έδειξε πως το ακτινολογικό σκορ στα 2 έτη (Larsen σκορ t=2 έτη) σχετίζεται σημαντικά με το αρχικό ακτινολογικό σκορ (Larsen σκορ t=0) ( $p=0,000$ ), τη διάρκεια νόσου ( $p=0,025$ ), τα επίπεδα της CRP ( $p=0,04$ ), τις εξωαρθρικές εκδηλώσεις ( $p=0,027$ ) και τον αριθμό των συν-νοσηροτήτων ( $p=0,04$ ). Όταν το αρχικό ακτινολογικό σκορ



αφαιρέθηκε από την ανάλυση, το ακτινολογικό σκορ της 2ετίας σχετίστηκε πιο ισχυρά με τη διάρκεια νόσου ( $p=0,000$ ) (**Εικόνα 12**). Η συσχέτιση με εξωαρθρικές εκδηλώσεις αποδυναμώθηκε ( $p=0,06$ ) ενώ προέκυψε ισχυρή συσχέτιση με το αρχικό HAQ σκορ ( $p=0,000$ ). Μεταξύ των anti-MCV, anti-CCP και RF αντισωμάτων μόνο η παρουσία του RF σχετίστηκε σημαντικά με υψηλότερα ακτινολογικά σκορ στη 2ετία ( $p=0,002$ ) στην πολυπαραγοντική ανάλυση.



**Εικόνα 12.** Συσχέτιση τιμών Larsen σκορ στα 2έτη με τη διάρκεια της νόσου στους ασθενείς με EPA (scatter dot).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το κύριο εύρημα της μελέτης μας είναι πως τα anti-MCV αντισώματα αποτελούν χρήσιμους δείκτες στη διάγνωση της ΡΑ σε Έλληνες ασθενείς με πολύ πρώιμη αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα (ΠΠΑ) (<3 μηνών) και αποτελούν επιπλέον χρήσιμους προγνωστικούς δείκτες της μελλοντικής ακτινολογικής αρθρικής βλάβης στα 2 έτη. Από την ομάδα της ΠΠΑ, περίπου οι μισοί (46%) εξελίχθηκαν σε ΡΑ στη διάρκεια των 2 ετών, από τους οποίους 52% ήταν θετικοί σε anti-MCV, 44% ήταν θετικοί σε anti-CCP και 37% σε RF. Από τους υπόλοιπους που δεν διαγνώσθηκαν με ΡΑ, περιορισμένος μόνο αριθμός ήταν θετικοί σε anti-MCV (9,4%), RF (9,4%) και anti-CCP (15,6%). Οι ασθενείς με αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα που διαγνώσθηκαν με ΡΑ είχαν στην αρχή της νόσου στατιστικά σημαντικά βαρύτερη κλινική εικόνα, περισσότερη φλεγμονή και υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων σε σχέση με αυτούς που διαγνώσθηκαν με άλλες παθήσεις.

Τα anti-MCV αντισώματα επέδειξαν συνολικά την καλύτερη διαγνωστική αξία στην ΠΠΑ. Όταν η ευαισθησία και η ειδικότητα εξετάστηκαν ταυτόχρονα τα anti-MCV είχαν τη μεγαλύτερη AUC (0,766) σε σχέση με τα anti-CCP και RF (0,720 και 0,626 αντίστοιχα). Όταν εξετάστηκαν χωριστά, η ευαισθησία των anti-MCV (52%) ήταν ανώτερη από των anti-CCP και RF (44% και 37% αντίστοιχα) ενώ η ειδικότητα ήταν ίση με του RF (91%) και ανώτερη των anti-CCP (84%). Επιπλέον τα anti-MCV έδειξαν τις μεγαλύτερες τιμές των PPV, NPV, PLR και διαγνωστικού odds ratio για τη διάγνωση της ΠΠΑ σε σχέση με τα anti-CCP και RF. Επίσης ποσοστό ασθενών της ΠΠΑ ίσο με 11,1% ήταν θετικοί μόνο σε anti-MCV, ενώ από τους ασθενείς που ήταν διπλά αρνητικοί σε RF και anti-CCP ποσοστό 25% βρέθηκαν θετικοί σε anti-MCV.

Όταν μελετήθηκαν οι διάφοροι συνδυασμοί αντισωμάτων, ο συνδυασμός anti-MCV με RF θετικότητα έδειξε την ίδια αυξημένη ειδικότητα (97%) όπως και ο

συνδυασμός anti-CCP με RF θετικότητα. Η τριπλή οροθετικότητα δεν αύξησε περαιτέρω την ειδικότητα για τη διάγνωση της πρώιμης PA.

Γενικά, σε διάφορες μελέτες πρώιμης PA με διάρκεια της αρθρίτιδας μέχρι 3 έτη, η ευαισθησία των anti-MCV κυμαίνεται από 57% έως 78% και η ειδικότητα από 78% έως 96%. Οι αντίστοιχες τιμές για τα anti-CCP κυμαίνονται από 50% έως 80% και από 88% έως 98% [Bartoloni et al 2012]. Στη βιβλιογραφία βρέθηκαν μόνο τρεις μελέτες που ερεύνησαν τα anti-MCV αντισώματα σε αρθρίτιδα μικρότερη των 3 μηνών. Σε αυτές τις μελέτες τα anti-MCV έδειξαν είτε υψηλότερη (περίπου 55%) [Raza et al 2010, Juarez et al 2016] είτε ίση ευαισθησία (40%) [Svärd et al 2011] αλλά χαμηλότερη ειδικότητα σε σχέση με τα anti-CCP (από 83 έως 92% έναντι 98% αντίστοιχα) [Raza et al 2010, Svärd et al 2011, Juarez et al 2016]. Σύγκριση με τον RF έγινε σε μία μελέτη όπου τα anti-MCV έδειξαν παρόμοια ευαισθησία με τον RF-IgG (56%) αλλά χαμηλότερη ειδικότητα (83% έναντι 92%) [Juarez et al 2016]. Σε άλλη μελέτη με πρώιμη PA μέσης διάρκειας 5 μηνών, η ευαισθησία των anti-MCV βρέθηκε υψηλότερη από των RF και anti-CCP [57% έναντι 48% και 50%(CCP2) ή 56%(CCP3) αντίστοιχα] αλλά η ειδικότητα χαμηλότερη [78% έναντι 86% και 88%(CCP2) ή 85%(CCP3) αντίστοιχα] [van der Linden et al 2009]. Σε τέσσερις άλλες μελέτες με πρώιμη PA μικρότερη του ενός έτους τα anti-MCV έδειξαν υψηλότερη ή χαμηλότερη ευαισθησία αλλά παρόμοια ή χαμηλότερη ειδικότητα για τη PA σε σχέση με τα anti-CCP [Mathsson et al 2008, Liu et al 2009, El-Barbary et al 2011, Innala et al 2008]. Σε σύγκριση με τον RF τα anti-MCV έχουν δείξει είτε υψηλότερη είτε χαμηλότερη ευαισθησία και υψηλότερη, παρόμοια ή κατώτερη ειδικότητα για τη PA [Innala et al 2008, Liu et al 2009, El-Barbary et al 2011].

Στην ομάδα της εγκατεστημένης PA της μελέτης μας, τα anti-MCV έδειξαν ευαισθησία 51% που ήταν χαμηλότερη από την αντίστοιχη των anti-CCP (59%) και RF (66%). Η ειδικότητα των anti-MCV στην ίδια ομάδα ήταν 90%, παρόμοια με των



anti-CCP (89%) και RF (90%). Σε άλλες μελέτες με μακρόχρονη PA η ευαισθησία των anti-MCV κυμαίνεται από 57% έως 90% και η ειδικότητα από 59 έως 97% [Luime et al 2010, Mansour et al 2010, Bartoloni et al 2012, Yousefghahari et al 2013, Díaz-Toscano et al 2014]. Αντίστοιχα η ευαισθησία των anti-CCP κυμαίνεται από 51% έως 83% και η ειδικότητα από 91 έως 98% [Bartoloni et al 2012]. Στην εγκατεστημένη PA η ευαισθησία των anti-MCV συγκρινόμενη με των anti-CCP ποικίλει: στις περισσότερες είναι υψηλότερη [Bang et al 2007, Ursum et al 2008, Nicaise-Roland et al 2008, Wagner et al 2009, Maraina et al 2010, Besada et al 2011, Damjanovska et al 2010, Zahran et al 2013, El-Shazly et al 2014, Díaz-Toscano et al 2014] σε κάποιες μελέτες είναι χαμηλότερη [Soós et al 2007, Bizzaro et al 2007, Bartoloni et al 2012, Yousefghahari et al 2013] και σε άλλες παρόμοια με των anti-CCP [Dejaco et al 2006, Coenen et al 2007, Bizzaro et al 2007, Sghiri et al 2008, Song et al 2007]. Αντίστοιχα η ειδικότητα των anti-MCV στις περισσότερες μελέτες συγκρινόμενη με των anti-CCP είναι χαμηλότερη [Dejaco et al 2006, Bang et al 2007, Soós et al 2007, Coenen et al 2007, Bizzaro et al 2007, Sghiri et al 2008, Nicaise-Roland et al 2008, Wagner et al 2009, Maraina et al 2010, Sghiri et al 2010, Damjanovska et al 2010, Bartoloni et al 2012, El-Shazly et al 2014] και σε άλλες είναι παρόμοια (από 92 έως 97%) [Bizzaro et al 2007, Song et al 2007, Ursum et al 2008, Besada et al 2011, Yousefghahari et al 2013, Zahran et al 2013, Diaz-Toscano et al 2014]. Αξίζει να σημειωθεί πως στη μελέτη του Diaz-Toscano [Diaz-Toscano et al 2014] η ειδικότητα των anti-MCV ήταν υψηλότερη από των anti-CCP όταν μόνο ασθενείς με άλλες ρευματικές παθήσεις χρησίμευσαν ως ομάδα ελέγχου (96 έναντι 92%), εύρημα που αντίστοιχα παρατηρήθηκε στη δική μας μελέτη (94% έναντι 91%). Παρ'όλα αυτά, σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 12 μελετών καλύτερα αποτελέσματα αναφέρονται όταν η σύγκριση γίνεται με υγιείς ως ομάδα ελέγχου (ευαισθησία anti-MCV έναντι anti-CCP 68,6% έναντι 61,7% και ειδικότητα anti-MCV έναντι anti-CCP 94,2% έναντι 97,1%)

παρά με ασθενείς μάρτυρες όπου καταγράφεται παρόμοια ευαισθησία (68,4% έναντι 63,4%) αλλά χαμηλότερη ειδικότητα (86% έναντι 95,5%) [Lee et al 2015].

Τα αποτελέσματά μας στην εγκατεστημένη PA έρχονται σε συμφωνία με μελέτες που έχουν δείξει επίσης αυξημένη ευαισθησία του RF σε σχέση με τα anti-CCP και τα anti-MCV στη PA [Dejaco et al 2006, Mutlu et al 2009, Maraina et al 2010]. Ωστόσο σε άλλες μελέτες τα anti-MCV έχουν δείξει ανώτερη [Song et al 2007, Bizzaro et al 2007, Sghiri et al 2008, Nicaise-Roland et al 2008, Besada et al 2011, Zahran et al 2013] και σε άλλες παρόμοια [Soós et al 2007] ευαισθησία συγκριτικά με τον RF. Αντίστοιχα τα anti-MCV έχουν επίσης δείξει παρόμοια [Nicaise-Roland et al 2008, Mutlu et al 2009], χαμηλότερη [Maraina et al 2010] ή ανώτερη [Dejaco et al 2006, Soós et al 2007, Bizzaro et al 2007, Song et al 2007, Sghiri et al 2008, Zahran et al 2013] ειδικότητα σε σχέση με τον RF.

Προκύπτει λοιπόν πως η διαγνωστική αξία των anti-MCV αντισωμάτων στη διάγνωση της PA, παρουσιάζει σημαντική διακύμανση μεταξύ των ποικίλων μελετών, τόσο όταν τα anti-MCV εξετάζονται μόνα τους όσο και σε σύγκριση με τα anti-CCP και RF, στην πρώιμη αλλά και στην εγκατεστημένη PA. Οι διαφορές μεταξύ των μελετών μπορεί να οφείλονται στους διαφορετικούς πληθυσμούς των PA-ασθενών, σε πιθανές γενετικές διαφοροποιήσεις όπως και σε μεθοδολογικές διαφορές. Η ετερογένεια επίσης στις ομάδες ελέγχου (υγιείς ή με άλλα ρευματικά νοσήματα) [Luime et al 2010, Bartoloni et al 2012, Lee et al 2015], τα διαφορετικά εμπορικά αντιδραστήρια για την ανίχνευση αυτοαντισωμάτων (κυρίως των anti-CCP και RF) [Szekanecz et al 2013, Shidara et al 2011] και τα διαφορετικά κατώτερα φυσιολογικά όρια [Dejaco et al 2006, Bartoloni et al 2012, Yousefghahari et al 2013, Lee et al 2015] που επιλέγονται από τους ερευνητές έχουν ήδη ενοχοποιηθεί ως πιθανές αιτίες της ετερογένειας των αναφερόμενων αποτελεσμάτων. Όπως έχει ήδη αναφερθεί στη βιβλιογραφία, τα anti-MCV δείχνουν υψηλότερες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας

όταν στους πληθυσμούς ελέγχου περιλαμβάνονται υγιή άτομα παρά ασθενείς με άλλες παθήσεις [Luime et al 2010, Bartoloni et al 2012, Lee et al 2015]. Επιπλέον στις περισσότερες μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί το ίδιο εμπορικό αντιδραστήριο για την ανίχνευση των anti-MCV αντισωμάτων αλλά το ανώτερο φυσιολογικό όριο του τίτλου μπορεί να διαφέρει. Στο προτεινόμενο ανώτερο όριο του κατασκευαστή (20 U/ml) τα anti-MCV είναι συνήθως περισσότερο ή το ίδιο ευαίσθητα με τα anti-CCP αλλά λιγότερο ειδικά για τη διάγνωση της PA [Luime et al 2010, Bartoloni et al 2012, Lee et al 2015]. Σε υψηλότερα ανώτερα όρια τιμών (τουλάχιστον 2σια από του κατασκευαστή) η ειδικότητα των anti-MCV αυξάνει σε παρόμοια επίπεδα με την ειδικότητα των anti-CCP [Dejaco et al 2006, Bartoloni et al 2012, Yousefghahari et al 2013]. Στην παρούσα μελέτη τα στοιχεία που παρουσιάζονται προέρχονται με βάση την τιμή 42 U/ml ως ανώτερο όριο των anti-MCV. Χρησιμοποιώντας ως όριο την τιμή 20 U/ml προέκυψε υψηλότερη ευαισθησία των anti-MCV (59%) αλλά χαμηλότερη ειδικότητα (81%) τόσο από τα anti-CCP (84%) όσο και από τον RF (91%) στην ΠΠΡΑ.

Επιπλέον η διάρκεια της PA μπορεί να επηρεάζει τη διαγνωστική αξία των αντισωμάτων. Στη μελέτη μας το ποσοστό των anti-MCV θετικών ασθενών ήταν το ίδιο στην πολύ πρώιμη PA και στην εγκατεστημένη PA, ενώ το ποσοστό των anti-CCP και RF θετικών ασθενών ήταν αυξημένο στην εγκατεστημένη νόσο. Τα anti-MCV έδειξαν ανώτερη διαγνωστική αξία στην ΠΠΡΑ κυρίως λόγω της υψηλότερης ευαισθησίας τους συγκριτικά με τα anti-CCP και RF, που όμως δε διατηρήθηκε στην εγκατεστημένη νόσο. Θα πρέπει να αναφερθεί πως τα αντιγόνα-επιτόποι που αναγνωρίζουν τα ACPA αντισώματα αυξάνουν με την πάροδο του χρόνου (εξάπλωση των επιτόπων) σε σχέση με τα προκλινικά και αρχικά κλινικά στάδια της νόσου [Nielen et al 2004, Sokolove et al 2012] και αυτό μπορεί να εξηγεί τη μειωμένη σε σχέση με τα anti-CCP και RF, ευαισθησία των anti-MCV στη μακρόχρονη PA. Η

πρώιμη ανίχνευση των anti-MCV μπορεί να σχετίζεται με την παθοφυσιολογία της νόσου. Όπως έχει ήδη αναφερθεί η βιμεντίνη είναι μια πρωτεΐνη που εκφράζεται σε αφθονία στο μικροπεριβάλλον της άρθρωσης. Υμενοκύτταρα του αρθρικού υμένα που μοιάζουν είτε με ινοβλάστες είτε με μακροφάγα συμμετέχουν σημαντικά στη φλεγμονή, υπερπλασία και αρθρική καταστροφή και είναι πλούσια σε ενδιάμεσα νημάτια βιμεντίνης [Meyer et al 2006]. Μακροφάγα που υφίστανται απόπτωση εκκρίνουν βιμεντίνη που κιτρουλλινιώνεται μετέπειτα από την πεπτιδυλ-αργινίνη απαμινάση (PAD) [Bang et al 2007]. Η βιμεντίνη περιέχει 43 κατάλοιπα αργινίνης που το καθένα είναι ένας πιθανός στόχος της PAD με αποτέλεσμα τη δημιουργία διαφόρων κιτρουλλινιωμένων επιτόπων. Αντίθετα, οι δοκιμασίες anti-CCP παρουσιάζουν λιγότερους επιτόπους [Shellekens et al 1998, Vossenaar et al 2004, Verpoort et al 2007, Shidara et al 2011, Szekanecz et al 2013].

Ένας επιπλέον συγχυτικός παράγοντας είναι το γεγονός πως τα επίπεδα των αυτο-αντισωμάτων μπορούν να αλλάξουν σημαντικά και με διαφορετικό τρόπο κάτω από την επίδραση διαφόρων θεραπειών όπως τα συνθετικά DMARDS [Mathsson et al 2008, Mikuls et al 2014] και οι βιολογικοί παράγοντες [Bobbio-Pallavicini et al 2004, Nicaise-Roland et al 2008]. Έχει φανεί πως τα επίπεδα των anti-MCV μειώνονται πιο γρήγορα από τα επίπεδα των anti-CCP [Nicaise-Roland et al 2008]. Στη μελέτη της Innala και συνεργατών [Innala et al 2008] φάνηκε επίσης μείωση των επιπέδων των anti-MCV σε ασθενείς με πρώιμη PA (< 1 έτους) που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία. Σε πρόσφατη μελέτη επίσης παρατηρήθηκε ετερογένεια στη μείωση στον ορό των επιπέδων διαφορετικών ACPAs μετά από αντιρευματική αγωγή και τα anti-MCV ήταν τα πιο συχνά αντισώματα που αρνητικοποιήθηκαν [Kastbom et al 2016]. Στην παρούσα μελέτη τα anti-MCV αντισώματα στην ομάδα της ΠΠΡΑ μετρήθηκαν στην αρχή της νόσου, όταν οι ασθενείς δεν είχαν εκτεθεί ακόμα σε

αντιρευματική θεραπεία, ενώ η μέτρηση στην ομάδα της εγκατεστημένης ΡΑ έγινε υπό την επίδραση ειδικών αντιρευματικών αγωγών.

Οι ασθενείς της μελέτης με ΠΠΡΑ που ήταν στην αρχή της νόσου θετικοί για anti-MCV αντισώματα έδειξαν χειρότερη ακτινολογική πρόοδο στα 2 έτη σε σχέση με όσους ήταν anti-MCV αρνητικοί. Αντίστοιχη συσχέτιση δεν φάνηκε για τη θετικότητα σε anti-CCP ή RF. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε πως η anti-MCV-θετικότητα είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την ακτινολογική εξέλιξη. Αυτή ήταν η πρώτη μελέτη στη βιβλιογραφία που εξέτασε την παρουσία των anti-MCV αντισωμάτων σε ασθενείς με ΠΠΡΑ διάρκειας μικρότερης των 3 μηνών και το ρόλο τους στην ακτινογραφική πρόοδο στα 2 έτη. Προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει την παρουσία των anti-CCP και anti-MCV αντισωμάτων στα πρώιμα στάδια της ΡΑ και την ικανότητά τους να προβλέπουν τη διαβρωτική νόσο [Vencovsky et al 2003, Bizzaro et al 2007, Nicaise-Roland et al 2008, Mathsson et al 2008, Keskin et al 2008]. Σε μελέτη ΡΑ με διάρκεια <1 έτους φάνηκε επίσης πως τα anti-MCV αντισώματα είναι ανεξάρτητος κακός προγνωστικός δείκτης της ακτινολογικής εξέλιξης [Mathsson et al 2008]. Σε πρώιμη ΡΑ (> 3μήνες) μερικοί ερευνητές έχουν δείξει πως τα anti-MCV είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης μελλοντικών ακτινολογικών αλλαγών από τα anti-CCP και RF [Boire et al 2005, Bizzaro et al 2007, Liu et al 2009] ενώ άλλοι διαπίστωσαν συγκρίσιμη ικανότητα των anti-MCV και anti-CCP στην πρόβλεψη αρθρικής βλάβης [Innala et al 2008, Mathsson et al 2008, Ursum et al 2008, Van der Linden et al 2009] και μεγαλύτερη έναντι του RF [Innala et al 2008, Mathsson et al 2008]. Σε πρόσφατη μελέτη πρώιμης ΡΑ (διάρκειας <6 μηνών) τα υψηλά επίπεδα των anti-MCV αντισωμάτων (>3πλάσια) ήταν προβλεπτικά για τη γρήγορη ακτινολογική πρόοδο μετά από 1 έτος [Degboé et al 2015]. Στην παρούσα μελέτη το ανώτερο όριο θετικότητας ήταν το 2σιο από το προτεινόμενο από τον κατασκευαστή.

Η θεραπεία δεν φάνηκε να επηρεάζει την ακτινολογική πρόοδο στους ασθενείς με ΠΠΡΑ. Στα 2 χρόνια, όλοι οι ασθενείς με ΠΠΡΑ ελάμβαναν DMARDs, 48% ελάμβαναν κορτικοστεροειδή και 15% βιολογική θεραπεία. Οι ασθενείς που ελάμβαναν κορτικοστεροειδή παρουσίασαν όμοια ακτινολογική εξέλιξη συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν έλαβαν τέτοια αγωγή ( $p=0,4$ ). Η μικρή ομάδα ασθενών που έλαβαν βιολογικούς παράγοντες παρουσίασε μεγαλύτερη ακτινολογική καταστροφή συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν τέθηκαν σε βιολογική θεραπεία ( $8,5 \pm 1,9$  έναντι  $3,3 \pm 3,5$ , αντίστοιχα,  $p=0,003$ ), ενώ είχαν τους υψηλότερους τίτλους σε αυτο-αντισώματα με διπλή ή τριπλή οροθετικότητα.

Στην εγκατεστημένη ΡΑ η ακτινολογική βλάβη στην αρχική εκτίμηση και στην επανεκτίμηση στα 2 έτη σχετίστηκε τόσο με την anti-MCV-θετικότητα όσο και με την anti-CCP- και RF-θετικότητα. Η πολυπαραγοντική ανάλυση ωστόσο ανέδειξε μόνο την παρουσία του RF, από όλα τα αντισώματα, ως ανεξάρτητο κακό προγνωστικό δείκτη της ακτινολογικής βλάβης, μαζί με τη διάρκεια νόσου και το δείκτη λειτουργικότητας HAQ. Σε μελέτες εγκατεστημένης ΡΑ τα anti-MCV αντισώματα έχουν φανεί ανεξάρτητοι δείκτες ακτινολογικής εξέλιξης [Mansour et al 2010] και καλύτεροι δείκτες από τα anti-CCP και RF [Bizzaro et al 2007, Liu et al 2009, Avdeeva et al 2014]. Επίσης σε 10ετή προοπτική μελέτη [Syversen et al 2010] τα anti-MCV ήταν ισχυρότερος ανεξάρτητος ακτινολογικός προγνωστικός δείκτης από τα anti-CCP αντισώματα. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε όλες τις δημοσιευμένες μελέτες μέχρι τον Ιούνιο του 2011 [Jilani et al 2015] φάνηκε πως τα ACPAs γενικά είναι ισχυροί προβλεπτικοί δείκτες αρθρικών διαβρώσεων και πως τα anti-MCV προβλέπουν μια πιο επιθετική ΡΑ αναφορικά με την ακτινολογική πρόοδο. Επιπλέον υψηλοί τίτλοι anti-MCV αντισωμάτων έχουν συσχετιστεί με υψηλότερα ορολογικά επίπεδα δεικτών καταστροφής του οστού και του χόνδρου. Οι Harre και συνεργάτες [Harre et al 2012] έχουν δείξει πως τα anti-MCV αντισώματα επάγουν

την οστεοκλαστογένεση και την οστική απώλεια συμβάλλοντας έτσι στην αρθρική καταστροφή.

Στην ΠΠΡΑ δεν βρέθηκε σημαντικός συσχετισμός κανενός από τα υπό μελέτη αντισώματα με τους εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP) εκτός από τη σημαντική σχέση των anti-MCV με τη CRP στα 2 έτη ( $p=0,023$ ). Επίσης δεν φάνηκε σημαντική σχέση της οροθετικότητας σε anti-MCV ή anti-CCP ή RF με τους δείκτες ενεργότητας της νόσου (DAS28, VAS, HAQ, αριθμό ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων) ούτε με τις εξωαρθρικές εκδηλώσεις ή τις συννοσηρότητες. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με άλλες μελέτες πρώιμης αρθρίτιδας που δεν συσχέτισαν τα anti-MCV με δείκτες ενεργότητας [Raza et al 2010, Sizova 2012]. Ωστόσο υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν τα anti-MCV με τους εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής στην πρώιμη PA [Sizova 2012, Ursum et al 2008, Matthsson et al 2008] ή δείχνουν μια πιο ισχυρή σχέση των anti-MCV με το DAS28 [Innala et al 2008, Matthsson et al 2008], τον αριθμό των διογκωμένων αρθρώσεων, το VAS και το HAQ συγκριτικά με τα anti-CCP αντισώματα [Matthsson et al 2008].

Στην εγκατεστημένη PA τα anti-MCV έδειξαν σημαντικές συσχετίσεις με την ΤΚΕ, τη CRP, τον αριθμό των διογκωμένων αρθρώσεων και το HAQ μόνο στην αρχική εκτίμηση και όχι στα 2έτη. Στην αρχική εκτίμηση παρόμοιος αριθμός anti-MCV(+) και anti-MCV(-) ασθενών ελάμβαναν βιολογική θεραπεία. Στα 2 έτη οι anti-MCV(+) ασθενείς υπό βιολογική αγωγή αυξήθηκαν σημαντικά, και αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει την απώλεια της σχέσης των anti-MCV με τις παραμέτρους ενεργότητας της νόσου στα 2 έτη. Τα anti-CCP αντισώματα συσχετίστηκαν σημαντικά μόνο με τον αριθμό των διογκωμένων αρθρώσεων και το HAQ στην αρχική εκτίμηση και όχι στα 2έτη. Ο RF συσχετίστηκε σημαντικά με την ΤΚΕ, τον αριθμό των διογκωμένων αρθρώσεων και το δείκτη ενεργότητας DAS28 στην αρχική εκτίμηση και όχι στα 2 έτη. Παρόμοια, διάφορες μελέτες έχουν συσχετίσει τα anti-MCV αντισώματα με τους

εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής [Bizzaro et al 2007, Nicaise-Roland et al 2008, Keskin et al 2008, Wagner et al 2009, Zahran et al 2013, Reyes-Castillo et al 2015] με καλύτερη μάλιστα συσχέτιση συγκριτικά με τα anti-CCP [Wagner et al 2009, Zahran et al 2013]. Επίσης έχει αναφερθεί ισχυρή συσχέτιση των anti-MCV με τον αριθμό των διογκωμένων αρθρώσεων [Wagner et al 2009, Bizzaro et al 2007, Nicaise-Roland et al 2008, Keskin et al 2008]. Παρόμοια με τα ευρήματα της μελέτης μας πολλοί ερευνητές δεν έχουν βρει συσχέτιση μεταξύ του DAS28 με τα anti-MCV [Sahin et al 2011, Gonzalez-Lopez et al 2014, El-Shazly et al 2014, Yousefghahari et al 2013, Reyes-castillo et al 2015] ή τα anti-CCP αντισώματα [Sahin et al 2011, Gonzalez-Lopez et al 2014, Yousefghahari et al 2013, Alexiou et al 2007, Rönnelid et al 2005]. Ωστόσο άλλοι ερευνητές συσχετίζουν σημαντικά τα anti-MCV με το DAS28 [Bang et al 2007, Bizzaro et al 2007, Nicaise-Roland et al 2008, Keskin et al 2008, Wagner et al 2009, Mansour et al 2010] ακόμα και πιο ισχυρά από τα anti-CCP [Bang et al 2007, Nicaise-Roland et al 2008, Wagner et al 2009]. Σημαντική σχέση των anti-MCV με το HAQ έχει φανεί και στη μελέτη της Shazly [El-Shazly et al 2014] ενώ άλλοι ερευνητές δεν συμφωνούν [Gonzalez-Lopez et al 2014, Reyes-Castillo et al 2015] ή βρίσκουν σχέση μόνο με τα anti-CCP [Gonzalez-Lopez et al 2014]. Σε συστηματική ωστόσο ανασκόπηση έχει φανεί πως στις περισσότερες μελέτες τα anti-MCV αντανakλούν καλύτερα την ενεργότητα της νόσου από τα anti-CCP [Kuna 2012]. Τέλος σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες και τα τρία αντισώματα που εξετάσθηκαν συσχετίστηκαν σημαντικά με τις εξωαρθρικές εκδηλώσεις της ΡΑ [Turresson et al 2007, Alexiou et al 2008, Haye Salinas et al 2013, Gonzalez-Lopez et al 2014].

Στους περιορισμούς της παρούσας μελέτης συμπεριλαμβάνονται ο σχετικά μικρός αριθμός των ασθενών με ΠΠΡΑ όπως επίσης και ένα σχετικά υψηλό ποσοστό anti-MCV(+) μεταξύ των υγιών ατόμων (15%). Αξίζει να σημειωθεί πως αυτά τα



άτομα είχαν 100% προηγούμενη έκθεση σε καπνό σε σχέση με 40% έκθεση σε anti-MCV-αρνητικά υγιή άτομα. Το κάπνισμα είναι ένας γνωστός περιβαλλοντικός παράγοντας που επάγει την κιτρουλλινοποίηση και σχετίζεται με την ανάπτυξη ΡΑ. Ο καπνός προκαλεί ενεργοποίηση της PAD και παραγωγή ACPAs ιδίως σε ΡΑ ασθενείς που έχουν τον HLA-DRB1 κοινό επίτοπο [Linn-Rasker et al 2006, Vassallo et al 2014]. Στον πληθυσμό της εγκατεστημένης ΡΑ της μελέτης τα anti-MCV και λιγότερο τα anti-CCP έδειξαν σημαντική συσχέτιση με την έκθεση σε καπνό ( $p=0,03$  και  $p=0,05$  αντίστοιχα) σε συμφωνία με άλλες μελέτες [Svärd et al 2011, Reyes-Castillo et al 2015]. Ωστόσο το κάπνισμα δεν μπορεί να δικαιολογήσει την anti-MCV θετικότητα μεταξύ των ασθενών με ΠΠΡΑ που ήταν διπλά αρνητικοί σε anti-CCP και RF καθώς κανείς τους δεν ήταν καπνιστής.

Τα ευρήματα της παρούσας έρευνας αποτελούν τη βάση για περαιτέρω μελέτη του διαγνωστικού και προγνωστικού ρόλου των anti-MCV αντισωμάτων σε μεγάλο αριθμό ασθενών με πολύ πρώιμη αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα. Σχετική μελέτη θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάδειξη των anti-MCV ως ενός πολύτιμου δείκτη στην έγκαιρη αντιμετώπιση ασθενών με ΡΑ.

### **Συμπεράσματα μελέτης**

1. Τα anti-MCV αντισώματα σε τίτλο  $\geq 42$  U/ml έχουν καλύτερη διαγνωστική αξία από τα anti-CCP και τον RF για την πρώιμη διάγνωση της ΡΑ (<3 μήνες) σε Έλληνες ασθενείς.
2. Ποσοστό 25% των διπλά αρνητικών RF και anti-CCP ασθενών με πολύ πρώιμη ΡΑ ήταν θετικοί σε anti-MCV.
3. Η θετικότητα των αντισωμάτων (RF, anti-MCV, anti-CCP) σε υψηλούς τίτλους, η βαρύτερη κλινική εικόνα (μεγαλύτερη διάρκεια πρωινής δυσκαμψίας

περισσότερες ευαίσθητες αρθρώσεις, μεγαλύτερος πόνος-δείκτης VAS, μεγαλύτερη ανικανότητα- δείκτης HAQ, μεγαλύτερη ενεργότητα- δείκτης DAS28) προδικάζουν την ανάπτυξη PA σε ασθενείς με αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα κάτω των 3 μηνών.

4. Τα anti-MCV αντισώματα αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για την ακτινολογική εξέλιξη της PA στα 2 έτη από την έναρξη της νόσου.
5. Στην εγκατεστημένη PA τα anti-MCV αντισώματα σχετίζονται σημαντικά με την ακτινολογική βλάβη και την ενεργότητα της PA όπως αυτή εκφράζεται από τον αριθμό των διογκωμένων αρθρώσεων, την TKE, τη CRP, το δείκτη ανικανότητας HAQ και την παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων.
6. Στην εγκατεστημένη PA ο RF, η διάρκεια της νόσου και ο δείκτης HAQ είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες της ακτινολογικής βλάβης.
7. Τα anti-MCV αντισώματα θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν στην καθημερινή κλινική πράξη για την πρώιμη διάγνωση της PA και την πρόβλεψη βαρύτερης ακτινολογικά νόσου. Στενή παρακολούθηση και επιθετική θεραπεία μπορεί να αποτελέσουν ενδεδειγμένη πρακτική σε anti-MCV θετικούς ασθενείς με πολύ πρώιμη PA.

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΠΡΟΚΥΨΕΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

### Πλήρες άρθρο

Barouta G, Katsiari CG, Alexiou I, Liaskos C, Varna A, Bogdanos DP, Germenis AE, Sakkas LI. Anti-MCV antibodies predict radiographic progression in Greek patients with very early (<3 months duration) rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2016 Dec 10. [Epub ahead of print]

### Ανακοινώσεις σε συνέδρια

Μπαρούτα Γ., Κατσιάρη Χ., Αλεξίου Ι., Λιάσκος Χ., Μπόγδανος Δ., Γερμενής Α, Σακκάς Λ. ANTI-MCV ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΥ ΠΡΩΪΜΗ ΑΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΤΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ. 25ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας, 8-11 Δεκεμβρίου 2016, Αθήνα.

Μπαρούτα Γ., Κατσιάρη Χ., Αλεξίου Ι., Σακκάς Λ. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ. 25ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας, 8-11 Δεκεμβρίου 2016, Αθήνα.

## Βιβλιογραφικές Αναφορές

**Aho K, Palosuo T, Raunio V et al.** "When does rheumatoid disease start?". *Arthritis Rheum* 1985;28(5):485–9.

**Alenius GM, Berglin E, Rantapaa-Dahlqvist S.** "Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation". *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 398-400.

**Alessandri C, Bartosiewicz I, Pendolino M et al.** "Anti-carbamylated protein antibodies in unaffected first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients: lack of correlation with anti-cyclic citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor". *Clin Exp Rheumatol* 2015 Nov-Dec;33(6):824-30.

**Alessandri C, Bombardieri M, Papa N et al.** "Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNFα therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement". *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1218-21.

**Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC et al.** "Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment". *Arthritis Rheum* 2009; 60:1242.

**Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al.** "2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative". *Ann Rheum Dis* 2010 Sep;69(9):1580-8.

**Alexiou I, Germanis A, Koutroumpas A et al.** "Anti-cyclic citrullinated peptide-2 (CCP2) autoantibodies and extra-articular manifestations in Greek patients with rheumatoid arthritis". *Clin Rheumatol* 2008 Apr;27(4):511-3.

**Alexiou I, Germanis A, Ziogas A et al.** "Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in Greek patients with rheumatoid arthritis". *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 8: 37.

**Al-Jarallah K, Shehab D, Al-Attayah R et al.** "Antibodies to mutated citrullinated vimentin and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in inflammatory bowel disease and related arthritis". *Inflamm Bowel Dis* 2012 Sep;18(9):1655-62.

- Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I et al.** "The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey". *BMC Musculoskel Disord* 2010, 11:98.
- Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC et al.** " Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum* 2000;43:22-9 .
- Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F et al.** "Prevalence and management of rheumatoidarthritis in the general population of Greece--the ESORDIG study". *Rheumatology (Oxford)*2006 Dec;45(12):1549-54.
- Asaga H, Yamada M, Senshu T.** "Selective deimination of vimentin in calcium ionophore-induced apoptosis of mouse peritoneal macrophages". *Biochem Biophys Res Commun* 1998;243:641-6.
- Auger I, Balandraud N, Rak J, et al.** " New autoantigens inrheumatoid arthritis (RA): screening 8268 protein arrays with sera from patients with RA". *Ann Rheum Dis* 2009;68(4):591–4.
- Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA et al.** "The relationship of antibodies to modified citrullinated **vimentin** and markers of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis". *Int J Rheumatol.* **2014;2014**:464585.
- Avouac J, Gossec L, Dougados M.** "Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review". *Ann Rheum Dis* 2006 Jul;65(7):845-51.
- Backhaus M, Burmester GR, Sandrock D et al.** "Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints". *Ann Rheum Dis* 202;61:895-904
- Bang H, Egerer K, Gauliard A et al.** "Mutation and citrullination modifies vimentin toa novel autoantigen for rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum.* 2007 Aug;56(8):2503-11.
- Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O et al.** "Diagnostic value of anti-mutated citrullinated vimentin in comparison to anti-cyclic citrullinated peptide and anti-viral citrullinated peptide 2 antibodies in rheumatoid arthritis: an Italian multicentric study and review of the literature". *Autoimmun Rev* 2012 Sep;11(11):815-20.

- Besada E, Nikolaisen C, Nossent H.** "Diagnostic value of antibodies against mutated citrullinated vimentin for rheumatoid arthritis". Clin Exp Rheumatol. 2011 Jan-Feb;29(1):85-8.
- Bijlsma J, Da Silva JA, Hachulla E et al.** Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis and Clinical Features, EULAR Textbook of Rheumatic diseases, 1<sup>st</sup> edition, London, BMJ Group, 2012, chapter 9, p:206-231.
- Bizzaro N, Bartoloni E, Morozzi G et al.** "Anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer predicts time to rheumatoid arthritis onset in patients with undifferentiated arthritis: results from a 2-year prospective study". Arthritis Res Ther 2013 Jan 22;15(1):R16.
- Bizzaro N, Tonutti E, Tozzoli R et al.** "Analytical and diagnostic characteristics of 11 2nd- and 3rd-generation immunoenzymatic methods for the detection of antibodies to citrullinated proteins". Clin Chem 2007 Aug;53(8):1527-33.
- Bläss S, Union A, Raymackers Schumann F et al.** "The stress protein BiP is overexpressed and is a major B and T cell target in rheumatoid arthritis". Arthritis Rheum 2001 Apr;44(4):761-71.
- Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, Caporali R et al.** "Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment". Arthritis Res Ther 2004;6(3):R264-72.
- Bodman-Smith MD, Corrigall VM, Berglin E et al.** "Antibody response to the human stress protein BiP in rheumatoid arthritis". Rheumatology (Oxford) 2004 Oct;43(10):1283-7.
- Bodnár N, Szekanecz Z, Prohászka Z et al.** Anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) and anti-65 kDa heat shock protein (anti-hsp65): new biomarkers in ankylosing spondylitis". Joint Bone Spine 2012 Jan;79(1):63-6.
- Boire G, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ et al.** "Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis". Arthritis Res Ther. 2005;7(3):R592-603.
- Boki KA, Drosos AA, Tzioufas AG et al.** "Examination of HLA-DR4 as a severity marker for rheumatoid arthritis in Greek patients". Ann Rheum Dis. 1993 Jul;52(7):517-9.

- Bos WH, Wolbink GJ, Boers M et al.** Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study". *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):490-4.
- Breedveld FC, Emery P, Keystone E et al.** "Infliximab in early rheumatoid arthritis". *Ann Rheum Dis* 2004;63:149-55.
- Brink M, Hansson M, Mathsson L et al.** "Multiplex analyses of antibodies against citrullinated peptides in individuals prior to development of rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum* 2013;65(4):899-910.
- Brink M, Verheul MK, Rönnelid J et al.** "Anticarbamylated protein antibodies in the pre-symptomatic phase of rheumatoid arthritis, their relationship with multiple anti-citrulline peptide antibodies and association with radiological damage". *Arthritis Res Ther* 2015 Feb 7;17:25.
- Cabeen MT, Jacobs-Wagner C.** "The bacterial cytoskeleton". *Annu Rev Genet* 2010;44: 365-92.
- Carrier N, Cossette P, Daniel C et al.** "The DERA HLADR alleles in patients with early polyarthritis: protection against severe disease and lack of association with rheumatoid arthritis autoantibodies". *Arthritis Rheum* 2009 Mar;60(3):698-707.
- Ceccarelli F, D'Alfonso S, Perricone C et al.** "The role of eight polymorphisms in three candidate genes in determining the susceptibility, phenotype, and response to anti-TNF therapy in patients with rheumatoid arthritis". *Clin Exp Rheumatol* 2012 Nov-Dec;30(6):939-42.
- Chang L, Shav-Tal Y, Trcek T et al.** "Assembling an intermediate filament network by dynamic cotranslation". *J Cell Biol* 2006 Feb 27;172(5):747-58.
- Chen D, Li H, Liang L et al.** "Clinical features and independent predictors in the further development of rheumatoid arthritis in undifferentiated arthritis". *Rheumatol Int* 2013 Nov;33(11):2827-32.
- Chen HA, Lin KC, Chen CH.** "The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis". *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 35-39.
- Clancy KW, Weerapana E, Thompson PR.** "Detection and identification of protein citrullination in complex biological systems". *Curr Opin Chem Biol* 2016 Feb;30:1-6.
- Coenen D, Verschueren P, Westhovens R, Bossuyt X.** "Technical and diagnostic performance of 6 assays for the measurement of citrullinated protein/peptide

- antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis". Clin Chem. 2007 Mar;53(3):498-504.
- Conigliaro P, Chimenti MS, Triggianese P et al.** "Autoantibodies in inflammatory arthritis". Autoimmun Rev 2016 Jul;15(7):673-83.
- Conigliaro P, Benson RA, Patakas A et al.** "Characterization of the anticollagen antibody response in a new model of chronic polyarthritis". Arthritis Rheum 2011;63(8):2299–308.
- Conrad K, Roggenbuck D, Reinhold D et al.** "Profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies". Autoimmun Rev 2010 Apr;9(6):431-5.
- Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E et al.** "The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases". Arthritis Rheum. 2011 Mar;63(3):633-9.
- Cutolo M, Capellino S, Straub RH.** "Oestrogens in rheumatic diseases: friend or foe?" . Rheumatology (Oxford) 2008 Jun;47 Suppl 3.
- Cvetkovic JT, Wållberg-Jonsson S, Ahmed E et al.** "Increased levels of autoantibodies against copper-oxidized low density lipoprotein, malondialdehyde-modified low density lipoprotein and cardiolipin in patients with rheumatoid arthritis". Rheumatology (Oxford) 2002;41(9):988–95.
- Dalmády S, Kiss M, Képíró L et al.** "Higher levels of autoantibodies targeting mutated citrullinated vimentin in patients with psoriatic arthritis than in patients with psoriasis vulgaris". Clin Dev Immunol 2013;2013:474028.
- Darrah E, Giles JT, Ols ML et al.** "Erosive rheumatoid arthritis is associated with antibodies that activate PAD4 by increasing calcium sensitivity". Sci Transl Med 2013;5(186).
- De Almeida DE, Ling S, Pi X et al.** "Immune dysregulation by the rheumatoid arthritis shared epitope". J Immunol 2010;185(3):1927–34.
- De Rycke L, Peene I, Hoffman IE et al.** "Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations". Ann Rheum Dis 2004 Dec;63(12):1587-93.
- De Rycke L, Nicholas AP, Cantaert T et al.** "Synovial intracellular citrullinated proteins colocalizing with peptidylarginine deiminase as pathophysiologically relevant



antigenic determinants of rheumatoid arthritis-specific humoral autoimmunity". *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52(8):2323-30.

**de Vries N, Tijssen H, van Riel PL et al.** "Reshaping the shared epitope hypothesis: HLA-associated risk for rheumatoid arthritis is encoded by amino acid substitutions at positions 67-74 of the HLA-DRB1 molecule". *Arthritis Rheum* 2002; 46:921.

**de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Verpoort KN et al.** "Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies". *Arthritis Rheum.* 2008 May;58(5):1293-8.

**Degboé Y, Constantin A, Nigon D et al.** "Predictive value of autoantibodies from anti-CCP2, anti-MCV and anti-human citrullinated fibrinogen tests, in early rheumatoid arthritis patients with rapid radiographic progression at 1 year: results from the ESPOIR cohort". *RMD Open* 2015 Nov 26;1(1):e000180.

**Després N, Boire G, Lopez-Longo FJ et Ménard HA.** "The Sa system: a novel antigen-antibody system specific for rheumatoid arthritis". *J Rheumatol.* 1994;21:1027–33.

**Díaz-Toscano ML, Olivas-Flores EM, Zavaleta-Muñiz SA et al.** "Comparison of two assays to determine anti-citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis in relation to other chronic inflammatory rheumatic diseases: assaying anti-modified citrullinated vimentin antibodies adds value to second-generation anti-citrullinated cyclic peptides testing". *Biomed Res Int.* 2014;2014:198198.

**Dinets A, Pernemalm M, Kjellin H.** "Differential protein expression profiles of cyst fluid from papillary thyroid carcinoma and benign thyroid lesions". *PLoS One.* 2015 May 15;10(5):e0126472.

**Durrant LA, Archer CW, Benjamin M et al.** "Organisation of the chondrocyte cytoskeleton and its response to changing mechanical conditions in organ culture". *J Anat* 1999;194:343-53.

**Egsmose C, Lund B, Borg G et al.** "Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year followup of a prospective double blind placebo controlled study". *J Rheumatol.* 1995 Dec;22(12):2208-13.

**El Shazly RI, Hussein SA, Raslan H et al.** "Anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in rheumatoid arthritis patients: Relation to disease activity and manifestations". *The Egyptian Rheumatologist* 2014;36(2), 65-70.

- El-Barbary AM, Kassem EM, El-Sergany MA et al.** "Association of anti-modified citrullinated vimentin with subclinical atherosclerosis in early rheumatoid arthritis compared with anti-cyclic citrullinated peptide". *J Rheumatol*. 2011 May;38(5):828-34.
- El-Gabalawy HS, Wilkins JA.** "Anti-Sa antibodies: prognostic and pathogenetic significance to rheumatoid arthritis". *Arthritis Res Ther* 2004;6:86–9.
- Engelmann R, Brandt J, Eggert M et al.** "The antimutated citrullinated vimentin response classifies patients with rheumatoid arthritis into broad and narrow responders". *J Rheumatol* 2009 Dec;36(12):2670-4.
- Eriksson JE, Dechat T, Grin B et al.** "Introducing intermediate filaments: from discovery to disease". *J Clin Invest* 2009 Jul;119(7):1763-71.
- Eriksson JK, Johansson K, Askling J et al.** "Costs for hospital care, drugs and lost work days in incident and prevalent rheumatoid arthritis: how large, and how are they distributed?" *Ann Rheum Dis* 2015 Apr;74(4):648-54.
- Fabris M, De Vita S, Blasone N et al.** "Serum levels of anti-CCP antibodies, anti-MCV antibodies and RF IgA in the follow-up of patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab". *Auto Immun Highlights*. 2010 Nov 4;1(2):87-94.
- Feitsma AL, van der Voort EI, Franken KL et al.** "Identification of citrullinated vimentin peptides as T cell epitopes in HLA-DR4-positive patients with rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):117-25.
- Firestein G, Budd R, Harris E et al.** *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 8<sup>th</sup> Edition, Volume II, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009:1035- 1115.
- Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K et al.** "Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP)". *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1090–5.
- Fuchs E, Weber K.** "Intermediate filaments: structure, dynamics, function, and disease". *Annu Rev Biochem*. 1994;63:345-82.
- Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF et al.** "Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease". *J Rheumatol*. 1989 May;16(5):585-91.

**Gan RW, Trouw LA, Shi J et al.** “Anticarbamylated protein antibodies are present prior to rheumatoid arthritis and are associated with its future diagnosis”. *J Rheumatol* Apr 2015;42(4):572–9.

**Gardette A, Ottaviani S, Tubach F et al.** “High anti-CCP antibody titres predict good response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis”. *Joint Bone Spine* Oct 2014;81(5):416–20.

**Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A.** “Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update”. *Curr Opin Rheumatol.* 2013 Mar;25(2):184-91.

**Genovese MC, Bathon JM, Martin RW et al.** “Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Two-year radiographic and clinical outcomes”. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50.

**Girbal-Neuhauser E, Durieux JJ, Arnaud M et al.** “The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are post translationally generated on various sites of (pro) filaggrin by deimination of arginine residues”. *J Immunol* 1999; 162:585-94.

**Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al.** “Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial”. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3381-90.

**Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A et al.** “Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset”. *Arthritis Res.* 2000;2(3):236-43.

**Goldman RD, Khuon S, Chou YH et al.** “The function of intermediate filaments in cell shape and cytoskeletal integrity”. *J Cell Biol.* 1996 Aug;134(4):971-83.

**Gonzalez-Lopez L, Rocha-Muñoz AD, Ponce-Guarneros M et al.** “Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) relation with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis”. *J Immunol Res.* 2014;2014:536050.

**Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P et al.** “Prevalence of anti-cyclic citroullinated peptide and antikeratin antibodies in patients with primary Sjorgen’s syndrome”. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jan;64(1):114-7.

**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(11):1205–13.

**Gregersen PK.** “Gaining insight into PTPN22 and autoimmunity”. *Nat Genet* 2005;37(12):1300–2.

**Guzian MC, Carrier N, Cossette P et al.** “Outcomes in recent-onset inflammatory polyarthritis differ according to initial titers, persistence over time, and specificity of the autoantibodies”. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 Nov;62(11):1624-32.

**Gyetvai A, Szekanecz Z, Soós L et al.** “New classification of the shared epitope in rheumatoid arthritis: impact on the production of various anti-citrullinated protein antibodies”. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):25-33.

**György B, Tóth E, Tarcsa E et al.** “Citrullination: A postranslational modification in health and disease”. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(10):1662-77.

**Halvorsen EH, Pollmann S, Gilboe IM et al.** “Serum IgG antibodies to peptidylarginine deiminase 4 in rheumatoid arthritis and associations with disease severity”. *Ann Rheum Dis* 2008;67(3):414–7.

**Harre U, Georgess D, Bang H et al.** “Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin”. *J Clin Invest* 2012 May;122(5):1791-802.

**Hassfeld W, Steiner G, Hartmuth K et al.** “Demonstration of a new antinuclear antibody (anti-RA33) that is highly specific for rheumatoid arthritis”. *Arthritis Rheum* 1989 Dec;32(12):1515-20.

**Hassfeld W, Steiner G, Studnicka-Benke A et al.** “Autoimmune response to the spliceosome. An immunologic link between rheumatoid arthritis, mixed connective tissue disease, and systemic lupus erythematosus”. *Arthritis Rheum* 1995;38(6):777–85.

**Haye Salinas MJ, Retamozo S, Vitorazzi L et al.** Anticitrulin antibody and the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis”. *Medicina (B Aires)* 2013;73(1):21-5.

**Henley DV, Bellone CJ, Williams DA et al.** “Aryl hydrocarbon receptor mediated posttranscriptional regulation of IL-1beta”. *Arch Biochem Biophys* 2004 Feb 1;422(1):42-51.

**Hill JA, Southwood S, Sette A et al.** "Cutting edge: the conversion of arginine to Citrullinated vimentin in pathogenesis of RA citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1\*0401 MHC class II molecule". J Immunol 2003 Jul 15;171(2):538-41.

**Hoffman IE, Peene I, Cebecauer L et al.** "Presence of rheumatoid factor antibodies to citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus". Ann Rheum Dis 2005 Feb;64(2):330-2.

**Hojo-Nakashima I, Sato R, Nakashima K et al.** "Dynamic expression of peptidylargininedeiminase 2 in human monocytic leukaemia THP-1 cells during macrophage differentiation". J Biochem 2009 Oct;146(4):471-9.

**Holoshitz J, Liu Y, Fu J et al.** "An HLA-DRB1-coded signal transduction ligand facilitates inflammatory arthritis: a new mechanism of autoimmunity". J Immunol 2013 Jan 1;190(1):48-57.

**Hueber W, Hassfeld W, Smolen JS et al.** "Sensitivity and specificity of anti-Sa autoantibodies for rheumatoid arthritis". Rheumatology (Oxford) 1999 Feb;38(2):155-9.

**Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH et al.** "Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins". Arthritis Rheum 2005 Nov;52(11):3433-8.

**Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH et al.** "Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins". Arthritis Rheum 2005 Nov;52(11):3433-8.

**Humphreys JH, van Nies JA, Chipping J et al.** "Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibody positivity, but not level, are associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from two large independent cohorts". Arthritis Res Ther 2014 Dec 4;16(6):483.

**Humphreys JH, Verheul MK, Barton A et al.** "Anticarbamylated protein antibodies are associated with long-term disability and increased disease activity in patients with early inflammatory arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register". Ann Rheum Dis 2016 Jun;75(6):1139-44.

**Inagaki M, Takahara H, Nishi Y et al.** "Ca<sup>2+</sup>-dependent deimination-induced disassembly of intermediate filaments involves specific modification of the amino-terminal head domain". J Biol Chem. 1989 Oct 25;264(30):18119-27.

**Innala L, Kokkonen H, Eriksson C et al.** "Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides". J Rheumatol 2008 Jun;35(6):1002-8.

**Ioan-Facsinay A, Willemze A, Robinson DB et al.** "Marked differences in fine specificity and isotype usage of the anti-citrullinated protein antibody in health and disease". Arthritis Rheum 2008 Oct;58(10):3000-8.

**Jaisson S, Larreta-Garde V, Bellon G et al.** "Carbamylation differentially alters type I collagen sensitivity to various collagenases". Matrix Biol 2007 Apr;26(3):190-6.

**Jiang X, Källberg H, Chen Z et al.** "An immunochip-based interaction study of contrasting interaction effects with smoking in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis". Rheumatology (Oxford) 2016 Jan;55(1):149-55.

**Jiang X, Trouw LA, van Wesemael TJ et al.** "Anti-CarP antibodies in two large cohorts of patients with rheumatoid arthritis and their relationship to genetic risk factors, cigarette smoking and other autoantibodies". Ann Rheum Dis 2014 Oct;73(10):1761-8.

**Johnston JA, Ward CL, Kopito RR.** "Aggresomes: a cellular response to misfolded proteins". J Cell Biol 1998 Dec 28;143(7):1883-98.

**Juarez M, Bang H, Hammar F et al.** "Identification of novel antiacetylated vimentin antibodies in patients with early inflammatory arthritis". Ann Rheum Dis 2016 Jun;75(6):1099-107.

**Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A et al.** "Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project)". Ann Rheum Dis 2004 Sep;63(9):1085-9.

**Katsumoto T, Mitsushima A, Kurimura T.** "The role of the vimentin intermediate filaments in rat 3Y1 cells elucidated by immunoelectron microscopy and computer-graphic reconstruction". Biol Cell 1990;68(2):139-46.

**Kelly CA, Saravanan V, Nisar M et al.** "Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological

characteristics—a large multicentre UK study”. *Rheumatology (Oxford)* 2014 Sep;53(9):1676-82.

**Keskin G, Inal A, Keskin D et al.** “Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-modified citrullinated vimentin antibodies in rheumatoid arthritis”. *Protein Pept Lett* 2008;15(3):314-7.

**Kharlamova N, Jiang X, Sherina N et al.** “Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* Indicate Interaction Between Oral Infection, Smoking, and Risk Genes in Rheumatoid Arthritis Etiology”. *Arthritis Rheumatol* 2016 Mar;68(3):604-13.

**Khuder SA, Peshimam AZ, Agraharam S.** “Environmental risk factors for rheumatoid arthritis”. *Rev Environ Health* 2002 Oct-Dec;17(4):307-15.

**Kim WU, Yoo WH, Park W et al.** “IgG antibodies to type II collagen reflect inflammatory activity in patients with rheumatoid arthritis”. *J Rheumatol* 2000 Mar;27(3):575-81.

**Kinloch A, Lundberg K, Wait R et al.** “Synovial fluid is a site of citrullination of autoantigens in inflammatory arthritis”. *Arthritis Rheum* 2008 Aug;58(8):2287-95.

**Kinloch A, Tatzer V, Wait R et al.** “Identification of citrullinated alpha-enolase as a candidate autoantigen in rheumatoid arthritis”. *Arthritis Res Ther* 2005;7(6):R1421-9.

**Klareskog L, Rönnelid J, Lundberg K et al.** “Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis”. *Annu Rev Immunol* 2008;26:651–75.

**Klareskog L, Stolt P, Lundberg K et al.** “A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR(shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination”. *Arthritis Rheum* 2006 Jan;54(1):38-46.

**Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE et al.** “Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group”. *Ann Rheum Dis* 2000 Jul;59(7):521-8.

**Klippel J, Stone J, Crofford L, White P.** *Primer on the Rheumatic Diseases*, 13<sup>th</sup> edition, New York, USA, Springer, 2008:122-132

**Kobayashi S, Okamoto H, Iwamoto T et al.** “A role for the aryl hydrocarbon receptor and the dioxin TCDD in rheumatoid arthritis”. *Rheumatology (Oxford)* 2008 Sep;47(9):1317-22.

- Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E et al.** “Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis”. *Arthritis Res Ther* 2011 Feb 3;13(1):R13.
- Konig MF, Giles JT, Nigrovic PA et al.** “Antibodies to native and citrullinated RA33 (hnRNP A2/B1) challenge citrullination as the inciting principle underlying loss of tolerance in rheumatoid arthritis”. *Ann Rheum Dis* 2016 Nov;75(11):2022-2028.
- Kuna AT.** “Mutated citrullinated vimentin antibodies in rheumatoid arthritis”. *Clin Chim Acta* 2012 Jan 18;413(1-2):66-73.
- Landré-Beauvais AJ.** “The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800”. *Joint Bone Spine* 2001 Mar;68(2):130-43.
- Larsen A.** “How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies?” *J Rheumatol* 1995; 22:1974-75.
- Leader M, Collins M, Patel J et al.** “Vimentin: an evaluation of its role as a tumour marker”. *Histopathology* 1987 Jan;11(1):63-72.
- Lee DM, Schur PH.** “Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases”. *Ann Rheum Dis* 2003 Sep;62(9):870-4.
- Lee YH, Bae SC, Song GG.** “Diagnostic accuracy of anti-MCV and anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis: A meta-analysis”. *Z Rheumatol* 2015 Dec;74(10):911-8 .
- Li W, Wang W, Sun S et al.** “Autoantibodies against the catalytic domain of BRAF are not specific serum markers for rheumatoid arthritis”. *PLoS One* 2011;6(12):e28975.
- Lima I, Santiago M.** “Antibodies against cyclic citrullinated peptides in infectious diseases--a systematic review”. *Clin Rheumatol* 2010 Dec;29(12):1345-51.
- Ling S, Pi X, Holoshitz J.** “The rheumatoid arthritis shared epitope triggers innate immune signaling via cell surface calreticulin”. *J Immunol.* 2007 Nov 1;179(9):6359-67.
- Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AH, van Gaalen FA et al.** “ Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles”. *Ann Rheum Dis.* **2006** Mar;65(3):366-71.



**Lipinska J, Lipinska S, Kasielski M et al.** "Anti-MCV and anti-CCP antibodies-diagnostic and prognostic value in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA)". Clin Rheumatol 2016 Nov;35(11):2699-2706.

**Liu X, Jia R, Zhao J et al.** "The role of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in the diagnosis of early rheumatoid arthritis". J Rheumatol 2009 Jun;36(6):1136-42.

**López-Longo FJ, Sánchez-Ramón S, Carreño L.** "The value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: do they imply new risk factors?" Drug News Perspect. 2009 Nov;22(9):543-8.

**López-Longo FJ, Oliver-Miñarro D, de la Torre I et al.** "Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis". Arthritis Rheum. 2009 Apr 15;61(4):419-24.

**Luime JJ, Colin EM, Hazes JM et al.** "Does anti-mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review". Ann Rheum Dis 2010 Feb;69(2):337-44.

**Lundberg K, Nijenhuis S, Vossenaar ER et al.** "Citrullinated proteins have increased immunogenicity and arthritogenicity and their presence in arthritic joints correlates with disease severity". Arthritis Res Ther 2005;7(3):R458-67.

**Majka DS, Deane KD, Parrish LA et al.** "Duration of preclinical rheumatoid arthritis-related autoantibody positivity increases in subjects with older age at time of disease diagnosis". Ann Rheum Dis 2008 Jun;67(6):801-7.

**Makrygiannakis D, af Klint E, Lundberg IE et al.** "Citrullination is an inflammation-dependent process". Ann Rheum Dis 2006 Sep;65(9):1219-22.

**Mansour HE, Metwaly KM, Hassan IA et al.** "Antibodies to mutated citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: Diagnostic value, association with radiological damage and axial skeleton affection". Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord 2010 May 24;3:33-42.

**Maraina CH, Nurdayana AK, Rusni D, Azwany Y.** Diagnostic value of anti-modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2010 Oct;13(4):335-9.

**Marotte H, Farge P, Gaudin P et al.** "The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR

shared epitope and severity of bone destruction". *Ann Rheum Dis* 2006 Jul;65(7):905-9.

**Masson-Bessière C, Sebbag M, Durieux JJ et al.** "In the rheumatoid pannus, anti-filaggrin autoantibodies are produced by local plasma cells and constitute a higher proportion of IgG than in synovial fluid and serum". *ClinExpImmunol* 2000 Mar;119(3):544-52.

**Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC.** "Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides". *Arthritis Rheum* 2008 Jan;58(1):36-45.

**Matsuo K, Xiang Y, Nakamura H et al.** "Identification of novel citrullinated autoantigens of synovium in rheumatoid arthritis using a proteomic approach". *Arthritis Res Ther* 2006;8(6):R175.

**McQueen FM, Benton N, Crabbe J et al.** "What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis? Tracking individual lesions using x rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease". *Ann Rheum Dis* 2001 Sep;60(9):859-68.

**Ménard HA, Lapointe E, Rochdi MD et al.** "Insights into rheumatoid arthritis derived from the Sa immune system". *Arthritis Res.* 2000;2(6):429-32.

**Menard HA.** "Anti-cyclic citrullinated peptide in preclinical rheumatoid arthritis. Food for thought". *J Rheumatol* 2009 Apr;36(4):663-4.

**Meyer LH, Franssen L, Pap T.** "The role of mesenchymal cells in the pathophysiology of inflammatory arthritis". *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006 Oct;20(5):969-81.

**Mikuls TR, Payne JB, Yu F et al.** "Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheumatol* 2014 May;66(5):1090-100.

**Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA et al.** "Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis". *Int Immunopharmacol* 2009 Jan;9(1):38-42.

**Mikuls TR.** "Help stop tooth decay...and prevent RA?". *J Rheumatol.* 2010 Jun;37(6):1083-5.

**Mjaavatten MD, van der Heijde D, Uhlig T et al.** “The likelihood of persistent arthritis increases with the level of anti-citrullinated peptide antibody and immunoglobulin M rheumatoid factor: a longitudinal study of 376 patients with very early undifferentiated arthritis”. *Arthritis Res Ther* 2010;12(3):R76.

**Moinova H, Leidner RS, Ravi L et al.** “Aberrant vimentin methylation is characteristic of upper gastrointestinal pathologies”. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012 Apr;21(4):594-600.

**Molenaar ET, Voskuyl AE, Dijkmans BA.** “Functional disability in relation to radiological damage and disease activity in patients with rheumatoid arthritis in remission”. *J Rheumatol* 2002 Feb;29(2):267-70.

**Mor-Vaknin N, Punturieri A, Sitwala K et al.** “Vimentin is secreted by activated macrophages”. *Nat Cell Biol* 2003 Jan;5(1):59-63.

**Mullazehi M, Wick MC, Klareskog L et al.** “Anti-type II collagen antibodies are associated with early radiographic destruction in rheumatoid arthritis”. *Arthritis Res Ther* 2012 May 1;14(3):R100.

**Mullazehi M1, Mathsson L, Lampa J et al.** “High anti-collagen type-II antibody levels and induction of proinflammatory cytokines by anti-collagen antibody containing immune complexes in vitro characterise a distinct rheumatoid arthritis phenotype associated with acute inflammation at the time of disease onset”. *Ann Rheum Dis* 2007 Apr;66(4):537-41.

**Muller PC, Anink J, Shi J et al.** “Anticarbamylated protein (anti-CarP) antibodies are present in sera of juvenile idiopathic arthritis (JIA) patients”. *Ann Rheum Dis* 2013 Dec;72(12):2053-5.

**Mutlu N, Bicakcigil M, Tasan DA et al.** “Comparative performance analysis of 4 different anti-citrullinated protein assays in the diagnosis of rheumatoid arthritis”. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3):491-500.

**Myasoedova E, Davis JM 3rd, Crowson CS et al.** “Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality”. *Curr Rheumatol Rep*. 2010 Oct;12(5):379-85.

**Nam JL, Hunt L, Hensor EM et al.** “Enriching case selection for imminent RA: the use of anti-CCP antibodies in individuals with new non-specific musculoskeletal symptoms – a cohort study”. *Ann Rheum Dis* 2016 Aug;75(8):1452-6.

- Neeli I, Khan SN, Radic M.** "Histone deimination as a response to inflammatory stimuli in neutrophils". *J Immunol* 2008 Feb 1;180(3):1895-902.
- Nell VP, Machold KP, Stamm TA et al.** "Autoantibodyprofiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis". *Ann Rheum Dis* 2005 Dec;64(12):1731-6.
- Nicaise Roland P, Grootenboer Mignot S, Bruns A et al.** "Antibodies to mutated citrullinatedvimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy". *Arthritis Res Ther* 2008;10(6):R142.
- Nielen MM, van der Horst AR, van Schaardenburg D et al.** "Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis". *Ann Rheum Dis* 2005 Aug;64(8):1199-204.
- Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW et al.** "Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors". *Arthritis Rheum* 2004 Feb;50(2):380-6.
- O'Dell JR.** "Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity?" *Arthritis Rheum* 2002 Feb;46(2):283-5.
- Ogrodnik M, Salmonowicz H, Brown R et al.** "Dynamic JUNQ inclusion bodies are asymmetrically inherited in mammalian cell lines through the asymmetric partitioning of vimentin". *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014 Jun 3;111(22):8049-54.
- Ospelt C, Camici GG, Engler A et al.** "Smoking induces transcription of the heat shock protein system in the joints". *Ann Rheum Dis* 2014 Jul;73(7):1423–6.
- Otsuki T, Hayashi H, Nishimura Y et al.** "Dysregulation of autoimmunity caused by silica exposure and alteration of Fas-mediated apoptosis in T lymphocytes derived from silicosis patients". *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011 Jan-Mar;24(1 Suppl):11S-16S.
- Padyukov L, Silva C, Stolt P et al.** "A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum* 2004; 50:3085.
- Palazzi C, Buskila D, D'Angelo S et al.** "Autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: pitfalls for the diagnosis of rheumatic diseases". *Autoimmun Rev* 2012 Jul;11(9):659-63.

- Palosuo T, Lukka M, Alenius H et al.** "Purification of filaggrin from human epidermis and measurement of anti-filaggrin autoantibodies in sera from patients with rheumatoid arthritis by an enzyme-linked immunosorbent assay". *Int Arch Allergy Immunol* 1998 Apr;115(4):294-302.
- Pedersen M, Jacobsen S, Garred P et al.** "Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark". *Arthritis Rheum* 2007 May;56(5):1446-53.
- Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M et al.** "Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides". *Arthritis Res Ther* 2006;8(4):R133.
- Perricone C, Versini M, Ben-Ami D et al.** "Smoke and autoimmunity: the fire behind the disease". *Autoimmun Rev* 2016 Apr;15(4):354-74.
- Perricone R, de Carolis C, de Sanctis G et al.** "Complement activation by cigarette smoke condensate and tobacco infusion". *Arch Environ Health* 1983 May-Jun;38(3):176-9.
- Poulsom H, Charles P.J.** "Antibodies to citrullinated vimentin are a specific and sensitive marker for the diagnosis of rheumatoid arthritis". *Clin Rev Allergy Immunol* 2008 Feb;34(1):4-10.
- Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH et al.** "Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum* 1995 Jan;38(1):44-8.
- Quinn MA, Gough AK, Green MJ et al.** "Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome". *Rheumatology (Oxford)* 2006 Apr;45(4):478-80.
- Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E et al.** "Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum* 2003 Oct;48(10):2741-9.
- Rantapää-Dahlqvist S.** "What happens before the onset of rheumatoid arthritis?" *Curr Opin Rheumatol* 2009 May;21(3):272-8.

- Rawson AJ, Hollander JL, Quismorio FP et al.** "Experimental arthritis in man and rabbit dependent upon serum anti-immunoglobulin factors". *Ann N Y Acad Sci.* 1969 Dec 10;168(1):188-94.
- Raza K, Mathsson L, Buckley CD et al.** "Anti-modified citrullinated vimentin (MCV) antibodies in patients with very early synovitis". *Ann Rheum Dis.* 2010;69:627–8.
- Reyes-Castillo Z, Palafox-Sánchez CA, Parra-Rojas I et al.** "Comparative analysis of autoantibodies targeting peptidylarginine deiminase type 4, mutated citrullinated vimentin and cyclic citrullinated peptides in rheumatoid arthritis: associations with cytokine profiles, clinical and genetic features". *Clin Exp Immunol* 2015 Nov;182(2):119-31.
- Riedemann JP, Muñoz S, Kavanaugh A.** "The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis-a systematic review". *Clin Exp Rheumatol* 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S69-76.
- Rodríguez-Mahou M, López-Longo FJ, Sánchez-Ramón S et al.** "Association of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-Sa/citrullinated vimentin autoantibodies in rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum* 2006 Aug 15;55(4):657-61.
- Rojanasantikul P, Pattapornpisut P, Anuruckparadorn K et al.** "The performance of a point of care test for detection of anti-mutated citrullinated vimentin and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis". *Clin Rheumatol* 2014 Jul;33(7):919-23 .
- Rolla R, Vay D, Mottaran E, Parodi M et al.** "Detection of circulating antibodies against malondialdehyde-acetaldehyde adducts in patients with alcohol-induced liver disease". *Hepatology* 2000 Apr;31(4):878-84.
- Rönnelid J, Wick MC, Lampa J et al.** "Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression". *Ann Rheum Dis* 2005 Dec;64(12):1744-9.
- Rowley MJ, Williamson DJ, Mackay IR.** "Evidence for local synthesis of antibodies to denatured collagen in the synovium in rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum* 1987 Dec;30(12):1420-5.

**Şahin Ö, Kaptanoglu E, Bakici MZ et al.** "Diagnostic value of autoantibodies against citrullinated peptide antigens in rheumatoid arthritis: comparison of different commercial kits". Turk J Rheumatol 2011;26(1):13-18.

**Sakkas LI, Bogdanos DP, Katsiari C et al.** "Anti-citrullinated peptides as autoantigens in rheumatoid arthritis-relevance to treatment". Autoimmun Rev 2014 Nov;13(11):1114-20.

**Salvador G, Gomez A, Vinas O et al.** "Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citroullinated peptide and antikeratin antibodies in palidromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis?" Rheumatology (Oxford) 2003 Aug;42(8):972-5.

**Sarria AJ, Panini SR, Evans RM.** "A functional role for vimentin intermediate filaments in the metabolism of lipoprotein-derived cholesterol in human SW-13 cells". J Biol Chem 1992 Sep 25;267(27):19455-63.

**Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH et al.** "Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies". J Clin Invest 1998 Jan 1;101(1):273-81.

**Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW et al.** "The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide". Arthritis Rheum. 2000 Jan;43(1):155-63.

**Schreier SM, Hollaus M, Hermann M et al.** "Carbamoylated free amino acids in uremia: HOCl generates volatile protein modifying and cytotoxic oxidant species from N-carbamoyl-threonine but not threonine". Biochimie 2012 Nov;94(11):2441-7.

**Scott DL.** "Radiological progression in established rheumatoid arthritis". J Rheumatol Suppl 2004 Mar;69:55-65.

**Sebbag M, Moinard N, Auger I et al.** "Epitopes of human fibrin recognized by the rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins". Eur J Immunol 2006 Aug;36(8):2250-63.

**Sebbag M, Simon M, Vincent C et al.** "The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies". J Clin Invest 1995 Jun;95(6):2672-9.

**Seror R, Le Gall-David S, Bonnaure-Mallet M et al.** "Association of anti-*Porphyromonas gingivalis* antibody titers with non smoking status in early rheumatoid

- arthritis: results from the prospective French cohort of patients with early rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheumatol* 2015 Jul;67(7):1729-37.
- Sghiri R, Bouajina E, Bargaoui D et al.** " Value of anti-mutated citrullinated **vimentin** antibodies in diagnosing rheumatoid arthritis". *Rheumatol Int.* 2008 Nov;29(1):59-62.
- Shankar S, Grover R, Handa R.** "Role of anti cyclic citrullinated peptide antibodies in erosive disease inpatients with rheumatoid arthritis". *Indian J Med Res.* 2006 Dec;124(6):689-96.
- Shi J, Knevel R, Suwannalai P et al.** "Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage". *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011 Oct 18;108(42):17372-7.
- Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW et al.** "Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis". *Ann Rheum Dis* 2014 Apr;73(4):780-3.
- Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW et al.** "Anticarbamylated protein antibodies are present in arthralgia patients and predict the development of rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum* 2013 Apr;65(4):911-5.
- Shi J, van Steenbergen HW, van Nies JA et al.** "The specificity of anti-carbamylated protein antibodies for rheumatoid arthritis in a setting of early arthritis". *Arthritis Res Ther* 2015 Nov 24;17:339.
- Shi J, van Veelen PA, Mahler M et al.** "Carbamylation and antibodies against carbamylated proteins in autoimmunity and other pathologies". *Autoimmun Rev* 2014 Mar;13(3):225-30.
- Shidara K, Inoue E, Hoshi D et al.** "Anti-cyclic citrullinated peptide antibody predicts functional disability in patients with rheumatoid arthritis in a large prospective observational cohort in Japan". *Rheumatol Int.* 2012 Feb;32(2):361-6
- Shidara K, Inoue E, Tanaka E et al.** "Comparison of the second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays in the diagnosis of Japanese patients with rheumatoid arthritis". *Rheumatol Int.* 2011 May;31(5):617-22.
- Shoda H, Fujio K, Sakurai K et al.** "Autoantigen BiP-derived HLA-DR4 epitopes differentially recognized by effector and regulatory T Cells in rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheumatol.* 2015 May;67(5):1171-81.



- Shoda H, Fujio K, Shibuya M et al.** "Detection of autoantibodies to citrullinated BiP in rheumatoid arthritis patients and proinflammatory role of citrullinated BiP in collagen-induced arthritis". *Arthritis Res Ther* 2011;13(6):R191.
- Sihvonen S, Korpela M, Laippala P et al.** "Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study". *Scand J Rheumatol* 2004;33(4):221-7.
- Simon M, Girbal E, Sebbag M et al.** "The cytokeratin filament-aggregating protein filaggrin is the target of the so-called "antikeratin antibodies," autoantibodies specific for rheumatoid arthritis". *J Clin Invest* 1993 Sep;92(3):1387-93.
- Sirpal S.** "Myeloperoxidase-mediated lipoprotein carbamylation as a mechanistic pathway for atherosclerotic vascular disease". *Clin Sci (Lond)* 2009 May;116(9):681-95.
- Sizova L.** "Diagnostic value of antibodies to modified citrullinated vimentin in early rheumatoid arthritis". *Hum Immunol.* 2012 Apr;73(4):389-92.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al.** "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update". *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):492-509.
- Smolen JS, Sokka T, Pincus T et al.** "A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate, and quantitative measures". *Clin Exp Rheumatol* 2003 Sep-Oct;21(5 Suppl 31):S209-10.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al.** "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs". *Ann Rheum Dis* 2010 Jun;69(6):964-75.
- Sokolove J, Bromberg R, Deane KD et al.** "Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis". *PLoS One* 2012;7(5):e35296.
- Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R et al.** "Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial". *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr;75(4):709-14.

- Song JS, Park GB and Park AJ.** "Comparison of Anti-mutated Citrullinated Vimentin with Anti-cyclic Citrullinated Peptide and Rheumatoid Factors for the Diagnostic Value of Rheumatoid Arthritis". J Korean Rheum Assoc. 2007 Sep;14(3):235-241.
- Soós L, Szekanecz Z, Szabó Z et al.** "Clinical evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin by ELISA in rheumatoid arthritis". J Rheumatol 2007 Aug;34(8):1658-63.
- Springer GF, Yang HJ, Desai PR et al.** "Effect of carbamylation of lysine epsilon-amino groups on the activity of blood group specific glycoproteins". Immunol Commun 1975;4(6):553-64.
- Stanford SM, Bottini N.** "PTPN22: The archetypal non-HLA autoimmunity gene". Nat Rev Rheumatol 2014 Oct;10(10):602-11.
- Steiner G, Smolen J.** "Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance". Arthritis Res. 2002;4 Suppl 2:S1-5.
- Stoop JN, Liu BS, Shi J et al.** "Antibodies specific for carbamylated proteins precede the onset of clinical symptoms in mice with Collagen induced arthritis". PLoS One 2014 Jul 15;9(7):e102163.
- Strelkov SV, Herrmann H, Aebi U.** "Molecular architecture of intermediate filaments". Bioassays, 2003 Mar;25(3):243-51.
- Svärd A, Kastbom A, Söderlin MK et al.** "A comparison between IgG- and IgA-class antibodies to cyclic citrullinated peptides and to modified citrullinated vimentin in early rheumatoid arthritis and very early arthritis". J Rheumatol 2011 Jul;38(7):1265-72.
- Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL et al.** "High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study". Ann Rheum Dis 2008 Feb;67(2):212-7.
- Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D et al.** "Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study". Ann Rheum Dis 2010 Feb;69(2):345-51.
- Szekanecz Z, Szabó Z, Zeher M et al.** "Superior performance of the CCP3.1 test compared to CCP2 and MCV in the rheumatoid factor-negative RA population". Immunol Res 2013 Jul;56(2-3):439-43.

- Tarcsa E, Marekov LN, Mei G et al.** "Protein unfolding by peptidylarginine deiminase. Substrate specificity and structural relationships of the natural substrates trichohyalin and filaggrin". *J Biol Chem* 1996 Nov 29;271(48):30709-16.
- Terslev L, Torp-Pedersen S, Savnik A et al.** "Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: a comparative study". *Arthritis Rheum* 2003 Sep;48(9):2434-41.
- Thiele GM, Duryee MJ, Anderson DR et al.** "Malondialdehyde-acetaldehyde adducts and anti-malondialdehyde-acetaldehyde antibodies in rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheumatol* 2015 Mar;67(3):645-55.
- Tilleman K, Van Steendam K, Cantaert T et al.** "Synovial detection and autoantibody reactivity of processed citrullinated isoforms of vimentin in inflammatory arthritides". *Rheumatology (Oxford)* 2008 May;47(5):597-604.
- Trouw LA, Mahler M.** "Closing the serological gap: promising novel biomarkers for the early diagnosis of rheumatoid arthritis". *Autoimmun Rev.* 2012 Dec;12(2):318-22.
- Tuchocka-Piotrowska A, Białkowska-Puszczewicz G, Puszczewicz M.** "The prevalence and diagnostic significance of aCCP antibodies and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis patients". *Reumatologia* 2007; 45:59-64.
- Tugnet N, Rylance P, Roden D et al.** "Human Endogenous Retroviruses (HERVs) and Autoimmune Rheumatic Disease: Is There a Link?" *Open Rheumatol J.* 2013 Mar 22;7:13-21.
- Turesson C, Eberhardt K, Jacobsson LT et al.** "Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations in an early rheumatoid arthritis inception cohort". *Ann Rheum Dis* Nov 2007;66(11):1543-4.
- Turesson C, Bergström U, Jacobsson LT et al.** "Increased cartilage turnover and circulating autoantibodies in different subsets before the clinical onset of rheumatoid arthritis". *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):520-2 .
- Ulirsch J, Fan C, Knafl G et al.** "Vimentin DNA methylation predicts survival in breast cancer". *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Jan;137(2):383-96.
- Ursin J, Nielsen MM, van Schaardenburg D et al.** "Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study". *Arthritis Res Ther* 2008;10(1):R12.

- Utiyama SR, Zenatti KB, Nóbrega HA et al.** "Rheumatic Disease Autoantibodies in Autoimmune Liver Diseases". *Immunol Invest* 2016 Aug;45(6):566-73.
- Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M et al.** "Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis". *Ann Rheum Dis* 2004 Sep;63(9):1079-84.
- Van Boekel MA, Vossenaar ER, van der Hoogen FH et al.** "Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value". *Arthritis Res* 2002;4(2):87-93.
- van de Stadt LA, van der Horst AR, de Koning MH et al.** "The extent of the anti-citrullinated protein antibody repertoire is associated with arthritis development in patients with seropositive arthralgia". *Ann Rheum Dis* 2011 Jan;70(1):128-33.
- Van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL et al.** "Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score". *Ann Rheum Dis*. 1990 Nov;49(11):916-20.
- van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL et al.** "Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum* 1992 Jan;35(1):26-34.
- van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC et al.** "Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis". *Arthritis Res Ther* 2005;7(5):R949–58.
- van der Linden MP, van der Woude D, Ioan-Facsinay A et al.** "Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum*. 2009 Aug;60(8):2232-41.
- van der Woude D, Rantapää-Dahlqvist S, Ioan-Facsinay A et al.** "Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis". *Ann Rheum Dis*. 2010 Aug;69(8):1554-61.
- van Dongen H, van Aken J, Lard LR et al.** "Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial". *Arthritis Rheum* 2007 May;56(5):1424–32.

**van Gaalen F, Ioan-Facsinay A, Huizinga TW et al.** "The devil in the details: the emerging role of anticitrulline autoimmunity in rheumatoid arthritis". *J Immunol* 2005 Nov 1;175(9):5575-80.

**van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ et al.** "Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study". *Arthritis Rheum.* 2004 Mar;50(3):709-15.

**Van Steendam K, Tilleman K, De Ceuleneer M et al.** "Citrullinated vimentin as an important antigen in immune complexes from synovial fluid of rheumatoid arthritis patients with antibodies against citrullinated proteins". *Arthritis Res Ther* 2010;12(4):R132. 2010;12(4):R132.

**Van Steendam K, Tilleman K, Deforce D.** "The relevance of citrullinated vimentin in the production of antibodies against citrullinated proteins and the pathogenesis of rheumatoid arthritis". *Rheumatology (Oxford)* 2011 May;50(5):830-7.

**van Venrooij WJ, Pruijn GJ.** "Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis". *Arthritis Res.* 2000;2(4):249-51.

**van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ.** "Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future". *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(7):391-8.

**van Venrooij WJ, Zendman AJ, Pruijn GJ.** "Autoantibodies to citrullinated antigens in (early) rheumatoid arthritis". *Autoimmun Rev* 2006 Nov;6(1):37-41.

**Vannini A, Cheung K, Fusconi M et al.** "Anti-cyclic citrullinated peptide positivity in non-rheumatoid arthritis disease samples: citrulline-dependent or not?" *Ann Rheum Dis* 2007 Apr;66(4):511-6.

**Vassallo R, Luckey D, Behrens M et al.** "Cellular and humoral immunity in arthritis are profoundly influenced by the interaction between cigarette smoke effects and host HLA-DR and DQ genes". *Clin Immunol* 2014 2014 May-Jun;152(1-2):25-35.

**Vehkala L, Ukkola O, Kesäniemi YA et al.** "Plasma IgA antibody levels to malondialdehyde acetaldehyde-adducts are associated with inflammatory mediators, obesity and type 2 diabetes". *Ann Med* 2013 Dec;45(8):501-10.

**Vencovský J, Macháček S, Sedová L et al.** "Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis". *Ann Rheum Dis.* **2003** May;62(5):427-30.

- Vencovský J, Macháček S, Sedová L et al.** "Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis". *Ann Rheum Dis* 2003 May;62(5):427-30.
- Verheul MK, Fearon U, Trouw LA et al.** "Biomarkers for rheumatoid and psoriatic arthritis". *Clin Immunol* 2015;161(1):2–10.
- Verpoort KN, Cheung K, Ioan-Facsinay A et al.** "Fine specificity of the anti-citrullinated protein antibody response is influenced by the shared epitope alleles". *Arthritis Rheum* 2007 Dec;56(12):3949-52.
- Verstappen SM, Bijlsma JW, Verkleij H et al.** "Overview of work disability in rheumatoid arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys". *Arthritis Rheum* 2004 Jun 15;51(3):488-97.
- Visser K, Verpoort KN, van Dongen H et al.** "Pretreatment serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with the response to methotrexate in recent-onset arthritis". *Ann Rheum Dis* Aug 2008;67(8):1194–5.
- Vossenaar ER, Després N, Lapointe E et al.** "Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin". *Arthritis Res Ther* 2004;6(2):R142-50.
- Vossenaar ER, van Venrooij WJ.** "Citrullinated proteins: sparks that may ignite the fire in rheumatoid arthritis". *Arthritis Res Ther* 2004;6:107–11.
- Vossenaar ER, Radstake TR, van der Heijden A et al.** "Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages". *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr;63(4):373-81.
- Wagner E, M. Skoumal, P.M. Bayer et al.** "Antibody against mutated citrullinated vimentin: a new sensitive marker in the diagnosis of rheumatoid arthritis". *Rheumatol Int* 2009 Sep;29(11):1315-21.
- Wegner N, Wait R, Sroka A et al.** "Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and  $\alpha$ -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum* 2010 Sep;62(9):2662-72.
- Willemze A, Trouw LA, Toes RE et al.** "The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA". *Nat Rev Rheumatol* 2012 Jan 31;8(3):144-52.
- Willemze A, Böhringer S, Knevel R et al.** "The ACPA recognition profile and subgrouping of ACPA positive RA patients". *Ann Rheum Dis* 2012 Feb;71(2):268-74.

**Wordsworth BP, Lanchbury JS, Sakkas LI et al.** "HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 Dec;86(24):10049-53.

**Yahya A, Bengtsson C, Larsson P et al.** "Silica exposure is associated with an increased risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis in an Asian population: evidence from the Malaysian MyEIRA case– control study". *Mod Rheumatol* 2014 Mar;24(2):271-4.

**Yang L, Tan D, Piao H.** "Myelin Basic Protein Citrullination in Multiple Sclerosis: A Potential Therapeutic Target for the Pathology". *Neurochem Res* 2016 Aug;41(8):1845-56.

**Yoshida M, Tsuji M, Kurosaka D et al.** "Autoimmunity to citrullinated type II collagen in rheumatoid arthritis". *Mod Rheumatol* 2006;16:276-81.

**Young BJ, Mallya RK, Leslie RD et al.** "Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis". *Br Med J* 1979 Jul 14;2(6182):97-9.

**Yousefghahari B, Alhooei S, Soleimani-Amiri MJ, Guran A.** "Comparison of sensitivity and specificity of anti-CCP and anti-MCV antibodies in an Iranian cohort of patients with rheumatoid arthritis". *Caspian J Intern Med.* **2013** Summer;4(3):702-6.

**Zahran WE, Mahmoud MI, Shalaby KA et al.** "Unique correlation between mutated citrullinated vimentine IgG autoantibodies and markers of systemic inflammation in rheumatoid arthritis patients". *Indian J Clin Biochem* 2013 Jul;28(3):272-6.

**Zhao J, Zhao Y, He J et al.** "Prevalence and significance of anti-peptidylarginine-deiminase 4 antibodies in rheumatoid arthritis". *J Rheumatol* 2008 Jun;35(6):969-74.

**Σακκάς Λ, Σταθάκης Ν,** Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, Διαταραχές του Ανοσιακού συστήματος και ρευματικά νοσήματα, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Βόλος, Εκδόσεις Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 2004α:117-125.

**Σακκάς Λ, Σταθάκης Ν.** Αυτοανοσία, Διαταραχές του Ανοσιακού συστήματος και ρευματικά νοσήματα, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Βόλος, Εκδόσεις Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 2004β:71.

## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

σελ.

<b>Εικόνα 1.</b> Σχηματικό διάγραμμα των πιθανών μηχανισμών παθογένειας στη ΡΑ.	20
<b>Εικόνα 2.</b> Σχηματικό διάγραμμα των βλαβών που προκαλεί η ρευματοειδής αρθρίτιδα στις αρθρώσεις.	21
<b>Εικόνα 3.</b> Κιτρουλλινοποίηση.	29
<b>Εικόνα 4.</b> Δομή διμερούς ανθρώπινης βιμεντίνης.	48
<b>Εικόνα 5.</b> Περιοχές βαθμολόγησης στην τροποποιημένη μέθοδο Larsen (Larsen 1995).	76
<b>Εικόνα 6.</b> Βασικές οδηγίες για την βαθμολόγηση στο τροποποιημένο σύστημα Larsen (Larsen 1995).	76
<b>Εικόνα 7.</b> Η κατανομή των αντισωμάτων στον πληθυσμό της ΠΠΡΑ και οι διάφοροι συνδυασμοί τους αντίστοιχα στις υποομάδες των anti-MCV, RF και anti-CCP θετικών ασθενών.	81
<b>Εικόνα 8 .</b> Οι ROC καμπύλες και οι AUC για τα anti-MCV, anti-CCP και RF αντισώματα στην ΠΠΡΑ.	83
<b>Εικόνα 9.</b> Ακτινολογική εξέλιξη στους ασθενείς με ΠΠΡΑ ανάλογα με το προφίλ των anti-MCV, anti-CCP και RF αυτοαντισωμάτων όπου φαίνεται η στατιστικά σημαντική συσχέτιση της anti-MCV θετικότητας με την ακτινολογική εξέλιξη στα δύο έτη.	100
<b>Εικόνα 10.</b> Η κατανομή των αντισωμάτων και οι διάφοροι συνδυασμοί τους στην εγκατεστημένη ΡΑ.	104
<b>Εικόνα 11.</b> Οι ROC καμπύλες και αντίστοιχες περιοχές AUC για τα anti-MCV, anti-CCP και RF στην ΕΡΑ.	106
<b>Εικόνα 12.</b> Συσχέτιση τιμών Larsen σκορ στα 2έτη με τη διάρκεια της νόσου στους ασθενείς με ΕΡΑ (scatter dot).	124



<b>Πίνακας 1.</b> Εξωαρθρικές εκδηλώσεις της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας.	15
<b>Πίνακας 2.</b> Τα κριτήρια ταξινόμησης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας 1987.	23
<b>Πίνακας 3.</b> Τα Νέα κριτήρια ταξινόμησης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας 2010 κατά ACR και EULAR.	24
<b>Πίνακας 4.</b> Καταστάσεις με θετικό ρευματοειδή παράγοντα.	38
<b>Πίνακας 5.</b> Αντισώματα έναντι κιτρουλλινιωμένων πρωτεϊνών στη ΡΑ.	42
<b>Πίνακας 6α.</b> Ερωτηματολόγιο εκτίμησης υγείας- δείκτης ανικανότητας HAQ φύλλο 1.	71
<b>Πίνακας 6β.</b> Ερωτηματολόγιο εκτίμησης υγείας- δείκτης ανικανότητας HAQ φύλλο 2.	72
<b>Πίνακας 7.</b> Δημογραφικά, κλινικοεργαστηριακά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με ΠΠΡΑ έναντι ΠΠΜη-ΡΑ κατά την αρχική εκτίμηση (t=0).	79
<b>Πίνακας 8.</b> Παρουσία anti-MCV, anti-CCP και RF αντισωμάτων σε ασθενείς με ΠΠΑ.	82
<b>Πίνακας 9.</b> Διαγνωστικά χαρακτηριστικά των anti-MCV, anti-CCP και RF στην ΠΠΡΑ .	84
<b>Πίνακας 10.</b> Διαγνωστικά χαρακτηριστικά συνδυασμών θετικότητας anti-MCV, anti-CCP και RF στην ΠΠΡΑ.	85
<b>Πίνακας 11.</b> Συσχέτιση anti-MCV αντισωμάτων με δημογραφικά χαρακτηριστικά, δείκτες ενεργότητας/ βαρύτητας και ακτινολογικά σκορ στην ΠΠΡΑ.	92-93
<b>Πίνακας 12.</b> Συσχέτιση anti-CCP αντισωμάτων με δημογραφικά χαρακτηριστικά, δείκτες ενεργότητας/βαρύτητας και ακτινολογικά σκορ στην ΠΠΡΑ.	94-95
<b>Πίνακας 13.</b> Συσχέτιση RF με δημογραφικά χαρακτηριστικά, δείκτες ενεργότητας/βαρύτητας και ακτινολογικά σκορ στην ΠΠΡΑ.	96-97
<b>Πίνακας 14.</b> Μονοπαραγοντική ανάλυση ακτινολογικής εξέλιξης σε σχέση με τις δημογραφικές, κλινικές, εργαστηριακές παραμέτρους της αρχικής εκτίμησης στην ΠΠΡΑ.	99
<b>Πίνακας 15.</b> Δημογραφικά και κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΕΡΑ στην αρχική εκτίμηση και στην επανεκτίμηση στα 2 χρόνια.	101-102

<b>Πίνακας 16.</b> Συχνότητα των αντισωμάτων anti-MCV, anti-CCP και RF σε ασθενείς με ΕΡΑ, σε ασθενείς με άλλα ρευματικά νοσήματα και στους υγιείς μάρτυρες.	103
<b>Πίνακας 17.</b> Διαγνωστικά χαρακτηριστικά των anti-MCV, anti-CCP και RF αντισωμάτων στην ΕΡΑ.	107-108
<b>Πίνακας 18.</b> Διαγνωστικά χαρακτηριστικά συνδυασμών θετικότητας anti-MCV, anti-CCP και RF αντισωμάτων στην ΕΡΑ.	109
<b>Πίνακας 19.</b> Συσχέτιση anti-MCV αντισωμάτων με δημογραφικά χαρακτηριστικά, δείκτες ενεργότητας/βαρύτητας και ακτινολογικά σκορ στην ΕΡΑ.	116-117
<b>Πίνακας 20.</b> Συσχέτιση anti-CCP αντισωμάτων με δημογραφικά χαρακτηριστικά, δείκτες ενεργότητας/βαρύτητας και ακτινολογικά σκορ στην ΕΡΑ.	118-119
<b>Πίνακας 21.</b> Συσχέτιση RF αντισωμάτων με δημογραφικά χαρακτηριστικά, δείκτες ενεργότητας/βαρύτητας και ακτινολογικά σκορ στην ΕΡΑ.	120-121
<b>Πίνακας 22.</b> Μονοπαραγοντική ανάλυση του ακτινολογικού σκορ της 2ετίας με τις παραμέτρους της αρχικής εκτίμησης της μελέτης στην ΕΡΑ.	123

## Συντμήσεις (αλφαβητικά)

ACPAs = anti-citrullinated peptide antibodies = αντισώματα έναντι κίτρουλλινωμένων πεπτιδίων

ACR = American College of Rheumatology = Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας

AFA = anti-filaggrin antibodies = αντισώματα έναντι φιλαγγρίνης

AKA = anti-keratin antibodies = αντισώματα έναντι κερατίνης

Anti-CarP = anti-carbamylated protein antibodies = αντισώματα έναντι καρβαμυλιωμένων πρωτεϊνών

Anti-CCP= anti-cyclic citrullinated peptide antibody = αντίσωμα έναντι κυκλικού κίτρουλλινωμένου πεπτιδίου

Anti-CII = anti-collagen type II antibody = αντίσωμα έναντι κολλαγόνο τύπου II

Anti-MAA = anti-Malondialdehyde-Acetaldehyde antibody = αντί-μηλονοδιαλδεϋδης-ακεταλδεϋδης αντίσωμα

Anti-MDA = anti-Malondialdehyde antibody = αντί-μηλονοδιαλδεϋδης αντίσωμα

APF = anti-perinuclear factor = αντισώματα έναντι περιπυρηνικού παράγοντα

AUC = area under the curve = περιοχή κάτω από την καμπύλη

BiP = binding protein = πρωτεΐνη πρόσδεσης

BRAF = B-Raf protein = πρωτεΐνη που συμμετέχει στη μεταφορά σημάτων εντός του κυττάρου για την κυτταρική ανάπτυξη

CDI = clinical disease activity score = κλινικός δείκτης ενεργότητας νόσου

CII = collagen type II = κολλαγόνο τύπου II

CMV = cytomegalovirus = κυτταρομεγαλοϊός

CRP = C-reactive protein = C- αντιδρώσα πρωτεΐνη

DAS28 = disease activity score 28 = σκορ ενεργότητας βασισμένο στην εξέταση 28 αρθρώσεων

DMARDs = disease modifying anti-rheumatic drugs = τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα

EBV = ιός Epstein-Barr

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay = δοκιμασία ένζυμο-συζευγμένης ανοσοπροσρόφησης

ESR = TKE = ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων

EULAR = European League Against Rheumatism = Ευρωπαϊκή Ένωση Κατά του Ρευματισμού

HAQ = health assessment questionnaire = ερωτηματολόγιο εκτίμησης της υγείας

HCV = ιός ηπατίτιδας C

HERVs = Human Endogenous Retroviruses = ανθρώπινοι ενδογενείς ρετροϊοί

HIV = ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας

HLA = human leukocyte antigen= αντιγόνα ανθρώπινων λευκοκυττάρων= μείζων σύστημα ιστοσυμβατότητας

HLA-DRB1 = Human Leukocyte Antigen - D Related beta chain = το γονίδιο που κωδικοποιεί την αλυσίδα β της υποπεριοχής R της περιοχής D των τάξης II μορίων του συστήματος ιστοσυμβατότητας και διάφορα αλλήλια του οποίου αποτελούν τον «κοινό επίτοπο»

HTLV = Human T-cell lymphotropic virus = ανθρώπινος λεμφοτρόπος ιός των T κυττάρων

IL = ιντερλευκίνη

MAPK = mitogen-activated protein kinases = πρωτεϊνική αλυσίδα του κυττάρου που μεταφέρει ένα σήμα από έναν υποδοχέα στην επιφάνεια του κυττάρου προς το DNA στον πυρήνα του κυττάρου

MCV = modified citrullinated vimentin = τροποποιημένη κιτρουλλινωμένη βιμεντίνη

MHC = major histocompatibility complex= μείζων σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας

NF-κB = nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells = πυρηνικός παράγοντας κάπα-ελαφριάς αλυσίδας-ενισχυτής των ενεργοποιημένων B κυττάρων= σύμπλεγμα πρωτεϊνών που ελέγχει την μεταγραφή του DNA, την παραγωγή κυτταροκινών και την επιβίωση του κυττάρου

NO = nitric oxide = οξειδίο αζώτου

PAD = peptidyl-arginine-deiminase = πεπτιδυλ-αργινίνη-απαμινάση

PBC = Primary Biliary Cirrhosis= πρωτοπαθής χολική κίρρωση

PTPN22 = Protein Tyrosine Phosphatase non-receptor type 22 = πρωτεΐνη φωσφατάση τυροσίνης μη υποδοχέα τύπου 22

RANKL = receptor activator of nuclear factor κB ligand = ενεργοποιητής του υποδοχέα σύνδεσης του πυρηνικού παράγοντα κB

RF = rheumatoid factor = ρευματοειδής παράγοντας

ROC curves = Receiver Operating Characteristic curves = καμπύλες λειτουργικών χαρακτηριστικών

SDAI = simple disease activity index = απλοποιημένος δείκτης ενεργότητας νόσου

Th = T helper = T βοηθητικά λεμφοκύτταρα

TNF = tumor necrosis factor = παράγοντας νέκρωσης των όγκων

VAS = visual analogue scale = οπτική αναλογική κλίμακα

ΑΑ = αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα  
ΑΣ = αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα  
ΕΡΑ = εγκατεστημένη ρευματοειδής αρθρίτιδα  
ΕΦΦ = εγγύς φαλαγγοφαλαγγική άρθρωση  
ΜΚΦ = μετακαρπιοφαλαγγική άρθρωση  
ΠΠΑ = πολύ πρώιμη αρθρίτιδα ( <3 μηνών)  
ΠΠΜη-ΡΑ = πολύ πρώιμη μη ρευματοειδής αρθρίτιδα  
ΠΠΡΑ = πολύ πρώιμη ρευματοειδής αρθρίτιδα ( <3 μηνών)  
ΡΑ = ρευματοειδής αρθρίτιδα  
ΣΕΛ = συστηματικός ερυθηματώδης λύκος  
ΨΑ = ψωριασική αρθρίτιδα