



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

Aleksandra Marcol-Majewska¹, Grzegorz Majewski², Przemysław Kotyla³

¹Centrum Medicover, Katowice

²Helimed Diagnosting Imaging Katowice

³Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wydział Lekarski w Katowicach Śląski Uniwersytet Medyczny Katowice

Reumatoidalne zapalenie stawów — propozycje postępowania diagnostycznego

Rheumatoid arthritis — suggestions on diagnostic management

STRESZCZENIE

W niniejszym artykule przedstawiono patogenezę choroby, jej rozpoznanie oraz sposoby leczenia. Zwrócono również uwagę na fakt, że wczesne rozpoznanie choroby wiąże się z możliwością zaham-

owania jej procesów, zmniejszając ryzyko powikłań wynikających z zaostrzonego stanu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 2: 88–92

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów; wczesna diagnostyka; patogenezę

WSTĘP

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej, której proces rozpoczyna się w błonie maziowej stawów, prowadząc do zniszczenia tkanek stawowych, a w konsekwencji do strukturalnych uszkodzeń i postępującej niepełnosprawności. Ponieważ RZS jest chorobą tkanki łącznej, nie ogranicza się jedynie do stawów, lecz może zająć wszystkie układy i narządy ciała, przybierając formę choroby układowej [1].

Często w czasie pierwszego kontaktu z pacjentem choroba często przybiera postać bólu stawowego, a w przypadku osób w podeszłym wieku może być pomyłona z typowymi zwyrodnieniowymi zmianami stawów. Bardzo często to nawracający charakter choroby wraz z objawami ze strony innych układów lub narządów skłania do przeprowadzenia szerokiej diagnostyki, która potwierdza RZS.

W postępowaniu diagnostycznym w zapaleniach stawów nadal podstawowym narzędziem diagnostycznym jest dobrze zebrany wywiad. Dolegliwości bólowe stawów stanowią

jedną z najczęstszych przyczyn, dla których pacjenci poszukują pomocy lekarskiej. W większości objawy te są spowodowane błahymi przyczynami i jako takie nie wymagają podejmowania szerokiej diagnostyki ani też włączania żadnego specyficznego leczenia. Na tym etapie należy ocenić prawdopodobieństwo czy zgłaszane objawy mogą być wyrazem artropatii zapalnej, być zapowiedzią choroby ogólnoustrojowej lub zwiastować transmisję choroby w kierunku zapalenia stawów, w tym RZS. Należy pamiętać, że w początkowej fazie choroby większość objawów wygląda identycznie i że postawienia precyzyjnego rozpoznania jest po prostu niemożliwe.

Proces diagnostyczny reumatoidalnego zapalenia stawów polega na udzieleniu odpowiedzi na wiele pytań, które pomogą ukierunkować postępowanie diagnostyczne, zmniejszyć liczbę niepotrzebnie wykonywanych badań laboratoryjnych i obrazowych, a w końcowym etapie zawęzić do absolutnego minimum liczbę jednostek chorobowych, z którymi RZS należy różnicować. W szczególności należy udzielić odpowiedzi na poniższe pytania:

1. Czy proces chorobowy stawów ma podłoże zapalne czy niezapalne?

Adres do korespondencji:
lek. Aleksandra Marcol-Majewska
Centrum Medicover, Katowice
e-mail: amarcol2@op.pl

2. Czy pojawiający się ból jest bólem stawowym czy pozastawowym?
3. Czy występują objawy układowe?
4. Jakie stawy zostały zajęte w procesie chorobowym i jaka jest ich liczba?
5. Jak długo trwają objawy?

Zapalne tło dolegliwości stawowych można potwierdzić poprzez dobrze przeprowadzone badanie fizykalne. Polega ono na ocenie występowania bolesności, ale przede wszystkim obrzęku stawów. Ten ostatni objaw jest szczególnie istotny, ponieważ przekłada się bezpośrednio na zapalenie błony maziowej i aktywny „synovitis”. Znaczenie badanie fizykalnego, jako podstawowej metody diagnostycznej podkreślił niedawno EULAR w swoich rekomendacjach dotyczących diagnostyki wczesnego RZS [2]. Jeszcze do niedawna ból stawów traktowany był jako objaw o mniejszym znaczeniu — wskazujący co najwyżej na strukturalne uszkodzenie stawów czy zmiany pozapalne. To podejście zostało ostatnio mocno skrytykowane głównie za sprawą szerokiego stosowania technik obrazowych w tym USG [3]. U znacznej liczby przypadków ból stawowy bez obecności ocenianego klinicznie synovitis może być również sygnałem aktywnego zapalenia błony maziowej, które można wykazać na podstawie badanie USG uzupełnione o funkcję dopplerowską [4].

Szacuje się, że dolegliwości narządu ruchu, określane przez chorych jako „stawowe” w około 80% przypadków spowodowane są chorobami tkanek pozastawowych w tym pochewek ścięgniętych ścięgien, ich przyczepów, kałek maziowych łąkoteczek czy wynikają z ucisku struktur nerwowych. Dlatego i tutaj badanie fizykalne przynosi cenne informacje umożliwiające różnicowanie źródła bólu. Powinno ono być ukierunkowane na palpację struktur pozastawowych — kałek, przyczepów ścięgniętych, wykonywanie testów prowokacyjnych (np. Finkelsteina w chorobie de Quervaina) oraz obejmować ocenę zakresu ruchomości w stawie oraz porównanie nasilenie dolegliwości w czasie biernego i czynnego badania stawu [5].

Wystąpienie objawów układowych uznawane jest za predyktor znacznej aktywności choroby i jej szybkiej progresji. Objawy układowe w przebiegu chorób stawu to szybka utrata masy ciała, gorączka, nocne poty, przedłużająca się sztywność stawów, ogólne zmęczenie bóle mięśniowe. Objawy układowe same w sobie nie stanowią o rozpoznaniu choroby stawów jednak interpretowane w kontekście objawów stawowych istotnie ułatwiają postawienie rozpoznania albo choroby ukła-

dowej, albo pomagają potwierdzić artropatie zapalną, zwłaszcza taką o szybkim przebiegu.

Liczba zajętych stawów i sposób ich zajęcia jest kolejnym etapem analizy klinicznej zapalenia stawów. W przebiegu RZS dochodzi zazwyczaj do symetrycznego zajęcia stawów rąk, ze szczególną predylekcją do zajmowania stawów nadgarstka, stawów MCP i PIP, a w stopach stawów MTP. Wyjątkami od tej reguły są przypadki zajęcia stawów w przebiegu tak zwanego późnego RZS (EORA, *elderly onset rheumatoid arthritis*), często przebiegającego z zajęciem stawów nośnych lub zajęcia stawów w sposób niesymetryczny [6, 7]. W RZS dochodzi zazwyczaj do zajęcia wielu stawów (za zajęcie wielostawowe przyjęto arbitralnie liczbę 4 zajętych stawów).

Reumatoidalne zapalenie stawów jest przewlekłą artropatią, w której proces chorobowy w zajętej stawie utrzymuje się tygodniami lub miesiącami. Biorąc pod uwagę, że większość procesów chorobowych ma charakter samoograniczający, w przebiegu których dochodzić może do samowyleczenia, za punkt odcięcia chroniczności procesu przyjęto czas 6 tygodni. Jeśli objawy trwają dłużej, można rozpoznać proces przewlekły. Tłumaczy też to, dlaczego w używanych obecnie kryteriach klasyfikacyjnych objawy powinny być obecne przez co najmniej 6 tygodni.

BADANIA LABORATORYJNE

Na wstępnym etapie diagnostyki zapalenie stawów wskazane wykonanie jest podstawowych badań laboratoryjnych. Szczególną uwagę należy zwrócić na wskaźniki stanu zapalnego (OB, CRP), badanie morfologii krwi. W analizie krwi w przypadkach stanu zapalnego udaje się często wykazać tak zwaną niedokrwistość w przebiegu przewlekłych chorób zapalnych, a w chorobach o dużej aktywności istotną nadpłytkowość. Istotnymi elementami na kolejnym etapie są oznaczenie czynnika reumatoidalnego i przeciwciał do cytrulinowanych polipeptydów (anty CCP).

PATOGENEZA

Przyczyny powstawania choroby nie są do końca znane, ale jak w przypadku wszystkich autoimmunologicznych chorób tkanki łącznej największy wpływ przypisuje się czynnikom genetycznym, immunologicznym, środowiskowym, hormonalnym, jak również zakażeniu wirusowemu [1].

Za genetycznymi czynnikami przemawia fakt, że u większości chorych na RZS stwierdza się występowanie antygeny HLA DR4 oraz DR-1. Zjawisko to zostało po raz pierwszy odkryte już w 1976 roku, gdy zwrócono uwagę na częstsze występowanie u chorych na RZS antygeny HLA DR określonego wówczas metodą serologiczną jako Dw4 (HLA-DRB1*0401), jednak dopiero lata 90. ubiegłego wieku i zastosowanie technik sekwencjonowania całego genomu pozwoliło bliżej określić budowę locus HLA-DRB1, co zaowocowało wprowadzeniem teorii wspólnego epitopu. Teoria wspólnego epitopu zakłada występowanie alleli kodujących homologiczne sekwencje aminokwasowe w trzecim hiperzmiennym regionie pierwszej domeny łańcucha beta HLA-DR, których wystąpienie jest silnie związane z ryzykiem wystąpienia RZS. Warto przy tym zwrócić uwagę, że allele wspólnego epitopu kodują cząsteczki MHC II, co warunkuje odpowiedź immunologiczną skierowaną wobec antygenów zewnątrzkomórkowych, w tym autoantygenów [8, 9]. Aby lepiej zrozumieć procesy zachodzące w RZS należy w pierwszej kolejności wytłumaczyć schemat działania układu odpornościowego. Po pierwsze dla odpowiedzi immunologicznej niezbędna jest prezentacja antygenów, w którym musi dojść do interakcji dwóch komórek – APC (prezentacja antygeny) oraz limfocyty T (rozpoznanie). Gdy obcy antygen zostanie prawidłowo rozpoznany, następuje aktywacja limfocyty T — CD4+, który proliferuje i rozpoczyna produkcję cytokin, wspomagając w ten sposób inne komórki w reakcji immunologicznej, takie jak CD8+ czy limfocyty B10. Cytokiny prozapalne aktywują również synowioocyty, przez co niszczone są chrząstka, kości, a także tkanka łączna. Na doczasowym stanie wiedzy wysuwa się koncepcje udziału różnych antygenów mogących zapoczątkować odpowiedź autoimmunizacyjną (np. cytrulinowane polipeptydy, antygeny vimentyny i in.) jednak takiego uniwersalnego antygeny dotychczas nie zidentyfikowano, zarówno na poziomie organizmu, jaki i płynu stawowego [11].

WYSTĘPOWANIE

Na reumatoidalne zapalenie stawów zapada od 0,3% do 1,5% populacji ogólnej. Przy czym w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej jest to od 0,5% do 2% populacji. Mniej przypadków odnotowuje się natomiast w Europie Południowej (16,5 na milion osób),

natomiast w Europie Północnej nieco więcej — 29 na milion osób. W Stanach Zjednoczonych na milion mieszkańców przypada 38 chorych na RZS. W Polsce choroba według danych szacunkowych dotyka 0,9% populacji (dane nieopublikowane). Dodatkowo odnotowuje się od 800 do 1600 nowych przypadków każdego roku. Choroba niestety częściej dotyka osoby młodsze i aktywne zawodowo, co stanowi nie tylko poważny problem zdrowotny, ale przede wszystkim społeczny. Rozwój choroby w przeciągu pierwszych 10 lat od wystąpienia RZS zmusza co najmniej 50% tych osób do porzucenia życia zawodowego [12].

Choroba dotyka trzy raczej częściej kobiety niż mężczyzn w każdym wieku, jednak największa liczba zachorowań przypada na 30.–60. rok życia [1].

Choroba przyjmuje przebieg ciągły lub cykliczny z powtarzającymi się nawrotami i remisjami. Dwadzieścia procent ciężkich przypadków RZS prowadzi do inwalidztwa.

ROZPOZNANIE

W 2009 roku zaczęto prezentować nową klasyfikację RZS, której wyniki systematycznie sprawdzano i przedstawiano na kongresach EULAR i ACR. W całości klasyfikację tę przedstawiono w listopadzie 2009 roku na kongresie ACR w Filadelfii. Po porównaniu czasu rozpoznania choroby w oparciu o wcześniejszą klasyfikację (z roku 1987) a nową klasyfikację, ta charakteryzuje się większą czułością, co umożliwia wcześniejsze rozpoznanie i wdrożenie leczenia choroby. Dlatego w 2010 roku na łamach czasopism ACR („Arthritis & Rheumatism”) oraz EULAR („Annals of the Rheumatic Disease”) opublikowano nowe obowiązujące kryteria klasyfikacyjne dla reumatoidalnego zapalenia stawów.

Zgodnie z nowo przyjętymi kryteriami, zapalenie stawów sklasyfikowane jako RZS musi spełniać podstawowy warunek jakim jest zapalenie błony maziowej przynajmniej jednego stawu, stwierdzone klinicznie. Następnie należy wykluczyć chorobę inną niż RZS, która lepiej wyjaśniałaby przyczynę zapalenia stawu (przykładowo boreliozę, dnę moczanową czy inną układową chorobę tkanki łącznej). Uwidocznienie nadżerek w badaniach obrazowych potwierdza RZS, jednak początkowo nie muszą one być stwierdzone [13].

Zgodnie z powyższą klasyfikacją po przeprowadzeniu badań można przypisać pacjentowi odpowiednią liczbę punktów — maksymal-

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów według ACR/EULAR z 2010 roku

Objawy	Liczba punktów
A. Zajęcie stawów	
1 duży staw	0
Od 2 do 10 dużych stawów	1
Od 1 do 3 małych stawów	2
Od 4 do 10 małych stawów	3
Powyżej 10 stawów z co najmniej jednym małym stawem	5
B. Testy serologiczne	
RF i anty-CCP nieobecne	0
Niskie RF lub anty-CCP	2
Wysokie RF lub anty-CCP	3
C. Wskaźniki ostrej fazy	
Prawidłowe CRP i OB	0
Nieprawidłowe CRP i OB	1
D. Czas trwania zapalenia stawów	
Poniżej 6 tygodni	0
6 tygodni lub powyżej	1

nie 10. Ustalono, że pewnym potwierdzeniem RZS jest uzyskanie przez pacjenta co najmniej 6 z 10 punktów. Jak widać w przypadku zapalenia trwającego poniżej 6 tygodni, nawet przy zapaleniu powyżej 10 stawów, konieczne jest stwierdzenie nieprawidłowości w testach serologicznych lub laboratoryjnych. Zupełnie inaczej jest w przypadku dolegliwości trwających powyżej 6 tygodni, gdzie testy te mogą być całkowicie prawidłowe.

Przykład ten pokazuje słabość kryteriów klasyfikacyjnych w ocenianiu przypadków tak zwanego wczesnego reumatoidalnego zapalenia stawów. Należy pamiętać, że przedstawione kryteria klasyfikacyjne nie są kryteriami diagnostycznymi (choć z powodu braku tych ostatnich powszechnie są w takim rozumieniu stosowane). Przypadki wczesnego zapalenia stawów (trwającego maksymalnie do 6 miesięcy) powinny być zatem indywidualnie oceniane zarówno pod kątem prawdopodobieństwa transmisji choroby w zdefiniowaną artropatię zapalną, jak i możliwości terapeutycznych.

Opublikowana w 2010 roku nowa klasyfikacja, chociaż niedoskonała daje możliwość szybszego i pewniejszego rozpoznania RZS, co znajduje przeniesienie na rokowanie oraz leczenie pacjentów z RZS, zwłaszcza z wykorzystaniem filozofii okna terapeutycznego (*window of opportunity*), gdzie bardzo dobre rokowanie uzyskuje się u chorych, u których leczenie podjęto bardzo wcześnie.

PRZEBIEG

Choroba rozpoczyna się od zmian morfologicznych w obrębie błony maziowej. W wyniku tego dochodzi do nagromadzenia komórek (limfocytów T oraz makrofagów), będących odpowiedzią układu odpornościowego nie tylko w błonie maziowej. Napływające w miejsce zapalne komórki prowadzą do powstania tak zwanej łuszczyki, w której gromadzą się komórki plazmatyczne i dendryczne. Obecne również są fibroblasty oraz śródbłonki, a w płynie stawowym neutrofile [14]. Poprzez zmiany morfologiczne w obrębie błony śluzowej dochodzi do powstania ziarniny reumatoidalnej. Ta z kolei przenika do innych części stawu, doprowadzając do zniszczenia chrząstki oraz kości. Z postępowaniem choroby w chrząstkach powstają fibroblasty, które rozrastają się na naczynia krwionośne, prowadząc w konsekwencji do uszkodzeń więzadeł i zniekształcenia stawów. Powstałe zrosty włókniste oraz kostne powodują początkowo zeszywnienie stawów, aż w końcu prowadzą do całkowitego ich usztywnienia.

Jednak w początkowej fazie choroba daje objawy nietypowe mogące występować w innych chorobach, takie jak — osłabienie organizmu, zmęczenie, brak apetytu, gorączka czy utrata masy ciała [15].

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą autoimmunologiczną o układowym charakterze, która może dawać bardzo zróżnicowany obraz kliniczny. Dlatego też często zdarza się, że pacjenci zgłaszają się do specjalistów z innych dziedzin z dolegliwościami takimi jak zapalenie twardówki czy spojówki, zapalenie mięśnia sercowego lub naczyń. Do pozastawowych objawów należą również: zapalenie błon surowiczych, w tym opłucnej, amyloidoza, nasilona osteoporoza, choroby układu krążenia, choroba wieńcowa, procesy miażdżycowe i wiele innych. Dlatego szybkie i prawidłowe rozpoznanie choroby jest kluczowe dla zminimalizowania lub zapobiegnięcia rozprzestrzeniania się choroby na inne układy i narządy.

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach forsuje się potrzebę wczesnego rozpoznawania RZS i szybkiego wdrażania skutecznego leczenia doprowadzającego do uzyskania remisji bądź niskiej aktywności procesu zapalnego [16]. Zauważono przy tym, że dobra odpowiedź na leczenie jest pochodną wpływającego czasu od momentu wystąpienia choroby. Bazując na obserwa-

cjach klinicznych, wysunięto koncepcję okna terapeutycznego (*window of opportunity*), to jest początkowej fazy choroby, gdzie zastosowane leczenie przynosi istotne ograniczenie następstw zdrowotnych choroby często prowadzi do długotrwałych remisji [17]. Dlatego też wydaje się, że wczesna konsultacja chorych z dolegliwościami stawowymi w poradniach reumatologicznych, może być odpowiedzią na to zalecenie, ponieważ umożliwia wczesne

rozpoznanie i wdrożenie leczenia choroby [18]. W to postępowanie wpisuje się dokonana zmiana kryteriów klasyfikacyjnych [19], co przy nieznacznym obniżeniu specyficzności, wyraźnie zwiększa czułość postawienia rozpoznania i pomaga zidentyfikować tych chorych, którzy dotychczas takiego rozpoznania nie mogli mieć postawionego, co przekładało się na nawet wieloletnie opóźnienie wdrożenia skutecznego leczenia.

ABSTRACT

The paper presents the pathogenesis, diagnosis and treatment methods of rheumatoid arthritis. Attention was also paid to the fact that early diagnosis is associated with the possibility of inhibition

of disease progression, reducing the risk of complications resulting from exacerbated rheumatoid arthritis.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 2: 88–92

Key words: rheumatoid arthritis; early diagnostics; pathogenesis

Piśmiennictwo

1. Smolen J, Aletaha D, McInnes I. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2016; 388(10055): 2023–2038, doi: [10.1016/s0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30173-8).
2. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(1): 34–45, doi: [10.1136/ard.2005.044354](https://doi.org/10.1136/ard.2005.044354), indexed in Pubmed: [16396980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16396980/).
3. Mandi P, Balint PV, Brault Y, et al. Ultrasonographic properties of ultrasound versus clinical evaluation of synovitis in rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(4): 1272–1282, doi: [10.1002/art.33491](https://doi.org/10.1002/art.33491), indexed in Pubmed: [22131049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22131049/).
4. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005; 32(12): 2485–2487, indexed in Pubmed: [16331793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16331793/).
5. Ignaczak E, Ignaczak P, Buczkowski K, et al. Rola lekarza rodzinnego w diagnostyce i opiece nad pacjentem z reumatoidalnym zapaleniem stawów. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2012; 6(4): 168–174.
6. Arnold MB, Bykerk VP, Boire G, et al. CATCH Investigators. Are there differences between young- and older-onset early inflammatory arthritis and do these impact outcomes? An analysis from the CATCH cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53(6): 1075–1086, doi: [10.1093/rheumatology/ket449](https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket449), indexed in Pubmed: [24501240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24501240/).
7. Filipowicz-Sosnowska A, Rupiński R. Reumatoidalne zapalenie stawów o początku w wieku późnym. *Polskie archiwum medycyny wewnętrznej*. 2008; 118: 36–42.
8. Okada Y, Wu Di, Trynka G, et al. RACI consortium, GARNET consortium. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014; 506(7488): 376–381, doi: [10.1038/nature12873](https://doi.org/10.1038/nature12873), indexed in Pubmed: [24390342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24390342/).
9. Bogunia-Kubik K, Lange A. Typowanie antygenów zgodności tkankowej u potencjalnych dawców i biorców przeszczepów komórek hematopoetycznych. *Acta Haematologica*. 2000; 31(2): 113–124.
10. Musiej-Nowakowska E, Mączyńska-Rusiniak BH. klasy I i II u chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o uogólnionym początku choroby. *Reumatologia*. 2008; 46(5): 266–271.
11. Bryl E, Witkowski JM. Układ odpornościowy a reumatoidalne zapalenie stawów. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2008; 2. 2008; 2(3): 196–207.
12. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, et al. QUEST-RA. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(2): R42, doi: [10.1186/ar2951](https://doi.org/10.1186/ar2951), indexed in Pubmed: [20226018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20226018/).
13. Stanisławska-Biernat E, Sierakowska M, Sierakowski S. Nowe kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2012; 48. ; 6: 361–365.
14. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011; 23: 2205–2219.
15. Furst DE, Emery P. Rheumatoid arthritis pathophysiology: update on emerging cytokine and cytokine-associated cell targets. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53(9): 1560–1569, doi: [10.1093/rheumatology/ket414](https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket414), indexed in Pubmed: [24402580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24402580/).
16. Visser H, le Cessie S, Vos K, et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46(2): 357–365, indexed in Pubmed: [11840437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11840437/).
17. Raza K, Saber TP, Kvien TK, et al. Timing the therapeutic window of opportunity in early rheumatoid arthritis: proposal for definitions of disease duration in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(12): 1921–1923, doi: [10.1136/annrheumdis-2012-201893](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201893), indexed in Pubmed: [22941769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22941769/).
18. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61(4): 290–297, indexed in Pubmed: [11874828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11874828/).
19. Owczarek A, Miachalik R, Kotyla P, Kucharz E.J. Skutki kliniczne, epidemiologiczne i ekonomiczne zmiany kryteriów klasyfikacyjnych wybranych chorób reumatycznych. *Reumatologia*. 2014; 52: 136–141.