

DISCORDANȚE ÎNTRE EVALUAREA CLINICĂ ȘI ASPECTUL ECOGRAFIC LA PACIENȚII CU POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ

Discrepancy between clinical evaluation and ultrasound in rheumatoid arthritis patients

Andreea Borangiu, Daniela Opreș, Tania Gudu, Diana Mazilu, Ioana Săulescu, M. Abobului, V. Moldoveanu, Ruxandra Ionescu

*Secția Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul Clinic „Sfânta Maria”,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București*

Rezumat

Conform recomandărilor „Treat to Target”, scopul tratamentului în poliartrita reumatoidă este atingerea remisiunii și, implicit, stoparea progresiei distrucției articulare și a evoluției bolii. Aprecierea statusului de remisiune se face prin coroborarea unor parametri clinici (număr articulații tumefiate, dureroase), biologici (sindromul inflamator) cât și a unor indici compoziți ca DAS 28, CDAI, SDAI. S-a observat că nu întotdeauna examinarea clinică a articulațiilor identifică tumefacția articulară ca expresie a sinovitei, studiile efectuate în ultimii ani arătând evidențe certe ca sinovita poate fi prezentă și la pacienții catalogați pe baza parametrilor de mai sus ca fiind în remisiune. De aici, nevoia creșterii acurateții evaluării statusului de remisiune, cu ajutorul unor investigații care să vizualizeze direct și să cuantifice hipertrofia sinovială, prezența semnalului Doppler, ca ecografia musculoscheletală.

Cuvinte cheie: remisiune, treat to target, ecografie musculo-scheletală

Abstract

As "Treat to target" recommendations, the main goal in treating rheumatoid arthritis is achieving remission, and implicit stopping the progression of structural damage and the evolution of the disease. For assessment of remission state we use a clinical evaluation (number of swelling joints, number of tender joints), biological test and also some composite score DAS 28, SDAI, CDAI. However it was observed that not always clinical joint examination identify joint swelling as an expression of synovitis the result of the studies from last years showing clear facts that the synovitis can be present also at the patients classified- based on parameters described as in remission. From here, the need of improving the accuracy of remission measurement with some investigations who can direct visualize and quantify synovial hypertrophy, the presence of Power Doppler, like ultrasonography.

Keywords: remission, treat to target, ultrasonography

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie sistemică caracterizată prin inflamația sinovialei, distrucție progresivă articulară responsabilă de dizabilitate și impotență funcțională marcată. Numărul de articulații tumefiate identificate la examenul clinic împreună cu sindromul inflamator biologic, cu valorile indicilor compoziți ca DAS 28 (scorul de activitate de boală), SDAI- (indicele simplificat de activitate de boală) CDAI (indicele de activitate clinică de boală) contribuie la aprecierea statusului de

remisiune. Totuși, s-a observat că absența tumefacțiilor nu se corelează întotdeauna cu absența sinovitei, aceasta putând să fie prezentă și la pacienții încadrați în remisiune, fiind responsabilă de evoluția leziunilor structurale și de recăderea mai precoce. (1) Evaluarea imagistică, și anume **ecografia musculoscheletală** și rezonanța magnetică nucleară, permit vizualizarea directă și cuantificarea hipertrofiei sinoviale.

Rezonanța magnetică nucleară este o metodă mai sensibilă decât radiografia în vizualizarea ero-

Adresă de corespondență:

Andreea Borangiu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Str. Dionisie Lupu nr. 37, București

ziunilor și spre deosebire de aceasta poate identifica edemul osos și sinovita.

Un studiu condus de Døhn et al. a examinat răspunsul la tratament combinat antiTNF (adalimumab) + metotrexat la pacienții anterior naivi la biologic. Mijloacele imagistice de apreciere a evoluției bolii au fost radiografia, rezonanța magnetică nucleară, ecografie musculoscheletală și tomografie computerizată cu rezoluție înaltă. Studiul și-a propus câteva obiective. Un prim obiectiv a fost să vadă dacă terapia biologică stopează evoluția în timp a eroziunii – obiectivate prin RMN și ecografie. Există date anterioare în literatură care atestă acest fapt pentru radiografie și tomografie computerizată. La 12 luni de tratament nu a existat progresie a eroziunilor. Studiul a demonstrat că cel mai puternic factor de prognostic pentru progresia eroziunii este edemul osos vizualizat la RMN și că, mai mult, prezența acestuia la momentul inițial crește semnificativ riscul de apariție a eroziunii în locul respectiv. S-a observat că reducerea sinovitei la RMN, respectiv ecografie, se corelează cu scăderea valorii proteinei C reactive, a DAS 28, un argument în plus pentru utilizarea mijloacelor imagistice alături de examenul clinic și parametrii biologici pentru încadrarea pacientului în remisiune. (2)

Legat de ecografia musculo-scheletală, primul studiu clinic a fost publicat în 1972 în Jurnalul Britanic de Reumatologie de către 2 radiologi americani, Daniel Mc Donald și George Leopold, în care aceștia descriau utilitatea ecografiei în diferențierea chistului Baker de tromboflebită (3), pentru ca 6 ani mai târziu, în 1978 alt radiolog, Peter Cooperberg, să descrie ecografic sinovita la nivelul genunchiului la pacienții cu poliartrită reumatoidă. (4) În 1994 apare prima lucrare în care este descrisă capacitatea ecografiei cu semnal Doppler de a vizualiza vascularizația anormală de la nivelul articulațiilor (5). De atunci ecografia musculoscheletală a fost integrată progresiv în practica clinică a reumatologului, devenind în timp extrem de utilă în diagnosticarea, monitorizarea evoluției unor afecțiuni reumatologice și a răspunsului la tratament.

Ecografia musculoscheletală este o metodă neinvazivă, accesibilă din ce în ce mai mult, puțin costisitoare, ce permite identificarea prezenței lichidului articular, hipertrofiei sinoviale, eroziunilor osoase, modificărilor existente la nivelul cartilajului articular, tendoanelor etc. Principalul dezavantaj este legat de faptul că e operator dependent.

Grupul **OMERACT** (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) a stabilit o

serie de definiții și clasificări menite să ușureze și să crească acuratețea metodei. Conform OMERACT, **sinovita** este definită ca o îngroșare hipoecogenă a membranei sinoviale foarte puțin sau deloc compresibilă cu transductorul ce se poate însoți sau nu de lichid și care poate prezenta sau nu semnal Doppler. **Colecția sinovială** este descrisă ca fiind hipoecogenă sau anecogenă, compresibilă cu transductorul care nu prezintă semnal Doppler. **Tenosinovita** este descrisă ca fiind un țesut hipoecogen sau anecogen cu sau fără lichid peritendon care poate prezenta semnal Doppler, vizibilă în două planuri perpendiculare. **Eroziunea** este o discontinuitate a conturului osos, vizibilă în două planuri perpendiculare. (6).

Clasificarea semcantitativă dată de OMERACT s-a făcut separat pentru sinovită și semnal Doppler. Gradele de sinovită sunt 4, de la sinovita absentă (corespunzătoare gradului 1) până la sinovita severă, cu cantitate mică de lichid. În ceea ce privește clasificarea semnalului Doppler, se împarte în 4 grade, de la gradul 0 (fără vase) până la gradul 3 cu semnale vasculare în mai mult de 50% din articulație.

TABELUL 1. Clasificarea semcantitativă OMERACT a evaluării articulare

B-MODE	GRAD 0 – NORMAL – fără hipertrofie sinovială; fără lichid GRAD 1 – MINIMĂ sinovită – minimă hipertrofie sinovială +/- cantitate minimă de lichid GRAD 2 – MODERATĂ sinovită – moderată hipertrofie sinovială +/- cantitate minimă/moderată de lichid GRAD 3 – SEVERĂ sinovită – severă hipertrofie sinovială +/- cantitate mare de lichid
POWER DOPPLER	GRAD 0 – fără vase în membrane sinovială GRAD 1 – 1-3 puncte vasculare sau 1 confluent cu 2 separate GRAD 2 – semnale vasculare în < 50% din sinovie GRAD 3 – semnale vasculare în > 50% din sinovie

„Scorul german 7^{cc} reprezintă o nouă modalitate de cuantificare a modificărilor de la nivelul articulațiilor, fiind primul sistem de evaluare ecografică care combină evaluarea țesutului moale (sinovita sau tenosinovita) cu distrucțiile osoase (eroziunea) într-un scor compozit. Sunt evaluate 7 articulații de la mâna dominantă și picior (carp, metacarpofalangian 2 și 3, interfalangiene proximale 2, 3, metatarsofalangian 2 și 5). Acest scor și-a dovedit utilitatea în monitorizarea tratamentului, numărul mic de articulații evaluate reducând timpul de evaluare permițând integrarea lui în practica clinică a reumatologului. (7)

În ultimii ani s-a considerat de mare importanță diagnosticul precoce și implicit inițierea promptă a tratamentului cu scopul de a preveni sau reduce leziunile structurale la pacienții cu afecțiuni reumatice, printre care și poliartrita reumatoidă; drept urmare în 2010 (7) (și revizuite în 2013) sub egida EULAR un grup de experți a elaborat un set de 4 principii și 10 recomandări sub denumirea „**Treat to Target**” (T2T). Scopul acestora este de a ghida tratamentul, ținta fiind obținerea remisiunii sau a unui nivel de activitate joasă de boală la cei cu durată lungă a bolii.

Este știut faptul că în poliartrita reumatoidă menținerea unei **activități crescute** a bolii – reflectată de numărul de articulații tumefiate, de sindromul inflamator biologic intens, de indicii compoziți – este predictivă pentru distrucția articulară și dizabilitatea fizică cu impact puternic asupra calității vieții.

Acest studiu arată că în rândul pacienților cu poliartrita reumatoidă considerați ca fiind în remisiune poate exista o progresie a distrugerilor structurale, ceea ce sugerează că, deși sunt întrunite criteriile de remisiune, pacienții au boala activă. (8, 9).

Pornind de la aceste observații, s-a luat în discuție de-a lungul ultimilor ani acuratețea mijloacelor de evaluare a remisiunii și dacă acestea sunt suficiente pentru a stabili cu certitudine dacă boala este activă sau nu.

În exemplul din Fig. 1, se observă mâinile unei paciente cu poliartrita reumatoidă aflată în remisiune clinică și bilologică (1A). Ecografia de mâini la această pacientă arată prezența sinovitei de grad mare – 3 cu semnal Doppler grad 2 (1B), discordanța față de evaluarea clinică la care nu se identifică tumefacții articulare.



FIGURA 1A. Evaluare clinică a mâinilor la pacientă cu poliartrită reumatoidă aflată în remisiune

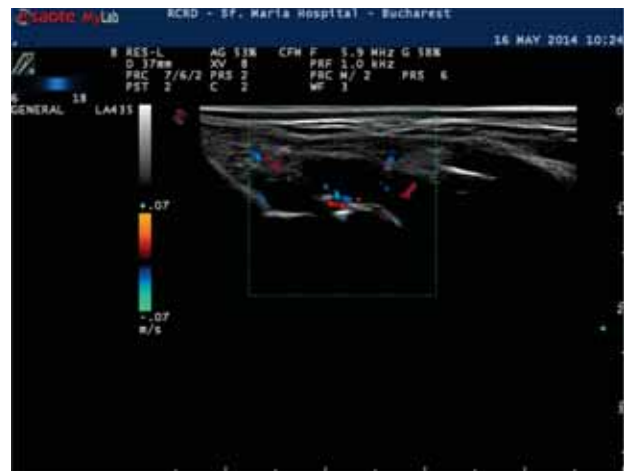


FIGURA 1B. Ecografie secțiune longitudinală RCC dreapta aspect dorsal Sinovitagrad 3 cu semnal Doppler grad 2 la pacientă aflată în remisiune

În 2006, rezultatele unui studiu pe 107 de pacienți cu poliartrita reumatoidă aflați în remisiune clinică, arătau că, deși aceștia îndeplineau criteriile de lipsă de activitate de boală, la explorarea imagistică la RMN 96% aveau sinovită și 46% aveau prezent edemul osos în timp ce la ecografie – un procent de 73% aveau hipertrofie sinovială și 43% aveau semnal Doppler present. Autorii au propus ca termenul de „**remisiune adevărată**” să se refere la pacienții care pe lângă faptul că sunt în remisiune clinică au absentă sinovita și semnalul Doppler la evaluarea imagistică. (1) Odată obținută remisiunea, este foarte importantă și menținerea ei, o durată scurtă a acesteia fiind asociată cu evoluția leziunilor radiologice, comparativ cu pacienții aflați în remisiune susținută. (10)

S-a luat în studiu și relevanța clinică a gradului 1 de sinovită la nivelul articulațiilor mici la mâini la pacienții cu poliartrita reumatoidă (existând și un grup control de indivizi sănătoși). Rezultatele au arătat că sinovita gradul 1 este cea mai frecvent întâlnită (chiar și în lotul control), că nu se corelează cu durerea sau tumefacția la nivelul articulațiilor respective, sau cu semnalul Doppler. Spre deosebire de gradul 2 sau 3 de sinovită, aceasta nu răspunde la tratament. (11)

Pe baza tehnicilor imagistice și a criteriilor de remisiune se pot identifica pacienții cu factor de risc pentru recădere.

Există studii în ultimii ani care au arătat că evaluarea ecografică cu semnal Doppler (PD) mode are sensibilitate mai mare decât examinarea clinică a articulațiilor pentru identificarea sinovitei și că folosirea **semnalului Doppler** furnizează informații suplimentare în ceea ce privește gradul de inflamație

și implicit de activitate a bolii. S-a demonstrat că semnalul Doppler poate fi prezent la pacienți aflați în remisiune clinică (1,12) și că se corelează cu progresia radiologică (13). Odată ce pacienții ating remisiunea clinică, prezența semnalului Doppler indică probabilitatea de a rămâne sau nu în această stare, semnalul Doppler fiind cel mai puternic factor de prognostic, ca indicator de recădere. (14) Totuși, s-a demonstrat că existența unui grad mic de semnal Doppler nu semnifică boala activă, un semnal Doppler de > 1 corelându-se cu tumefacțiile articulare și cu impotența funcțională (15).

Pornind de la faptul că în poliartrita reumatoidă există o variație circadiană a durerii și redorii articulare (16), s-a demonstrat că și semnalul Doppler la nivelul articulațiilor metacarpo-falangiene respectă acest ritm, fiind de grad mai mare dimineața decât în a 2-a parte a zilei, un studiu preliminar prezentând aceste date în 2011. (17) De asemenea, s-a observat că există o serie de factori care modifică intensitatea semnalului Doppler, printre aceștia tratamentul cu corticosteroizi sau antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS). Rezultatele unui studiu pe 58 de pacienți cu poliartrita reumatoidă condus de Richard Wakefield au arătat că, la stoparea AINS, crește gradul sinovitei și al semnalului Doppler la evaluarea ecografică, existând totodată o creștere a numărului de articulații cu hipertrofie sinovială și neovascularizație, precum și a VAS-ului. (18)

Un studiu din 2011 arată că remisiunea ecografică se obține într-un procent semnificativ statistic mai mare la pacienții cu poliartrită precoce, în pofida faptului că aceștia se aflau în tratament doar cu meto-

trexat, spre deosebire de cei cu poliartrită veche, care primeau tratament asociat DMARD cu anti TNF. De asemenea, s-a observat că riscul de recădere la 12 luni este mai mare în rândul acelor care aveau sinovită și semnal Doppler la evaluarea inițială și că singurul factor de prognostic pentru obținerea adevăratei remisiuni este poliartrita precoce, subliniindu-se încă o dată importanța diagnosticului precoce a bolii. (19)

În ultima perioadă, aprecierea remisiunii în practica clinică se face utilizând indici compoziți ca DAS 28 sau SDAI. Studii de dată recentă arată superioritatea SDAI față de DAS28 în încadrarea pacienților în remisiune. SDAI se corelează mai bine cu definirea ecografică a remisiunii, permițând identificarea formelor reziduale de boală. (20)

Concluzionând, putem spune că **există** o discrepanță între evaluarea clinică și aspectul ecografic la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Rezultatele studiilor arată că, în pofida unei boli inactive clinic, la un procent semnificativ de pacienți se identifică ecografic sinovita, asocierea semnalului Doppler având valoare predictivă pe progresia eroziunilor. Pentru a crește acuratețea evaluării statusului de remisiune și a identifica sinovita responsabilă de evoluția leziunilor structurale în pofida unui tratament susținut, este necesară, pe lângă examenul clinic, vizualizarea directă și cuantificarea hipertrofiei sinoviale, evidențierea semnalului Doppler, a edemului osos. Studiile ultimilor ani aduc suficiente argumente că ultrasonografia este superioară examenului clinic în detectarea sinovitei, iar criteriile ulterioare de definire a remisiunii vor trebui să includă și ecografia musculo-scheletală.

BIBLIOGRAFIE

1. **Brown A.K., Quinn M.A., Karim Z., et al.** Presence of Significant Synovitis in Rheumatoid Arthritis Patients With Disease-Modifying Antirheumatic Drug – Induced Clinical Remission. *American College of Rheumatology*, 2006, vol: 54, pg. 3761-3773.
2. **Dohn U.M., Ejbjerg B., Annelies B., et al.** No overall progression and occasional repair of erosions despite persistent inflammation in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients: results from a longitudinal comparative MRI, ultrasonography, CT and radiography study *Ann Rheum Dis*, 2011, vol. 70, pg. 252-258.
3. **McDonald D., Leopold G.** (1972) Ultrasound B-scanning in the differentiating of Baker's cyst and thrombophlebitis. *Br J Radiol* 1972, vol 45: 729-732.
4. **Cooperberg P., Tsang I., Truelove L. et al.**, Gray scale ultrasound in the evaluation of rheumatoid arthritis of the knee. 1978, *Radiology* 126: 759-763.
5. **Newman J., Adler R., Bude R. et al.** Detection of soft-tissue hyperemia: value of power Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1994, 163: 385-389.
6. **Wakefield R.J., Balint P.V., Szkudlarek M., et al.** Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005, 32:2485-7.
7. **Backhaus M., Ohrndorf S., Kellner H., et al.** Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: A pilot project. *Arthritis Care & Research* 2009, 61: 1194-1201.
8. **Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., et al.** Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010, 69:631-637.
9. **Mulherin D., Fitzgerald O., Bresnihan B.** Clinical improvement and radiological deterioration in rheumatoid arthritis: evidence that the pathogenesis of synovial inflammation and articular erosion may differ. *Rheumatology*, 1996, 35:1263-1268.
10. **Molenaar E.T., Voskuyl A.E., Dinant H.J., et al.** Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum* 2004, 50: 36-42.
11. **Aletaha D., Ward M.M., Machold K.P., et al.** Remission and active disease in rheumatoid arthritis: Defining criteria for disease activity states. *Arthritis & Rheumatism*, 2005, 52, 2625-2636.

12. **Witt M., Mueller F., Nigg A. et al.** Relevance of grade 1 gray-scale ultrasound findings in wrists and small joints to the assessment of subclinical synovitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013, 65:1694-701.
13. **Saleem B., Brown, A.K., Keen H. et al.** Disease remission state in patients treated with the combination of tumor necrosis factor blockade and methotrexate or with disease-modifying antirheumatic drugs: A clinical and imaging comparative study, *Arthritis and Rheumatism*, 2009, 60:1915-1922.
14. **Brown K.A., Conaghan P.G., Karim Z. et al.** An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis, *Arthritis & Rheumatism*, 2008, 58: 2958-2967.
15. **Saleem B., Brown A.K., Quinn M., et al.** Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study, *Ann Rheum Dis*, 2012, 71:1316-1321.
16. **Gärtner M., Mandl P., Radne R.H., et al.** Sonographic Joint Assessment in Rheumatoid Arthritis: Associations With Clinical Joint Assessment During a State of Remission, *Arthritis & Rheumatism*, 2013, 65: 2005-2014.
17. **Cutolo M., Serio B., Cravotto C., et al.** Circadian rhythms in RA, *Ann Rheum Dis* 2003, 62:593-596.
18. **Semerano L., Gutierrez M., Falgarone G., et al.** Diurnal variation of power Doppler in metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a preliminary study, *Ann Rheum Dis*, 2011, 70:1699-1700.
19. **Zayat A.S., Conaghan P.G., Sharif M., et al.** Do non-steroidian antiinflammatory drugs have a significant effect on detection and grading of ultrasound-detected synovitis in patients with rheumatoid arthritis? Results from a randomised study, *Ann Rheum Dis*, 2011, 70: 1746-1751.
20. **Peluso G., Michelutti A., Bosello A., et al.** Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis, *Ann Rheum, Dis*, 2011, 70: 172-175.
21. **Balsa A., de Miguel E., Castillo C et al.** Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard., *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49:683-690.