

# ASPECTE CLINICO-BIOLOGICE ȘI IMAGISTICE ÎN ARTRITA REUMATOIDĂ PRECOCE DIAGNOSTICATĂ CONFORM CRITERIILOR DE CLASIFICARE ACR/EULAR 2010

*Clinical, biological and imagistic features of early rheumatoid arthritis  
classified according 2010 ACR/EULAR criteria*

Loredana Hanzu-Pazara<sup>1</sup>, Maria Șuța<sup>2</sup>, Cristina Șuța<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamentul I Discipline Preclinice, Facultatea de Medicină, Universitatea „Ovidius”, Constanța

<sup>2</sup>Departamentul II Discipline Clinice, Facultatea de Medicină, Universitatea „Ovidius”, Constanța

## Rezumat

**Introducere.** Procesele distructive din artrita reumatoidă (AR) încep din primele săptămâni sau luni de boală astfel încât diagnosticul precoce și instituirea timpurie a tratamentului devin imperative.

**Obiective.** Studiul își propune analiza caracteristicilor clinice, biologice și imagistice ale pacienților cu artrită reumatoidă precoce diagnosticată conform criteriilor ACR/EULAR 2010 și compararea performanței acestora cu vechile criterii ACR 1987 în stabilirea diagnosticului.

**Material și metodă.** S-a efectuat un studiu prospectiv care a inclus 50 de pacienți cu artrită reumatoidă precoce clasificată conform noilor criterii ACR/EULAR 2010, obținându-se date demografice, date privind caracteristicile clinico-biologice și imagistice ale bolii. S-a analizat ponderea fiecărui criteriu și s-a comparat valoarea diagnostică a criteriilor din cele două clasificări.

**Rezultate.** Diagnosticul de AR a fost confirmat printr-o medie crescută a scorului ACR/EULAR 2010 ( $7,24 \pm 1,422$ ). Majoritatea pacienților (92%) au avut sindrom biologic de inflamație, durata simptomelor peste 6 săptămâni a fost prezentă la un procent de 84%, iar afectarea poliarticulară a fost întâlnită la 78% din pacienți. Serologia pozitivă (FR, anti CCP sau ambele) a fost prezentă la 78% din pacienți (56% au prezentat titruri mari de FR sau anti-CCP). Numai 60% dintre pacienții incluși în studiu ar fi fost diagnosticați ca AR precoce folosind criteriile de clasificare ACR 1987.

**Concluzii.** Criteriile ACR/EULAR 2010 au dovedit o performanță mult crescută pentru diagnosticul formelor precoce de boală comparativ cu cele elaborate în 1987.

**Cuvinte cheie:** artrită reumatoidă precoce, ACR/EULAR 2010, ACR1987

## Abstract

**Background.** The destructive processes in rheumatoid arthritis begin in the first weeks or months of the disease, therefore early diagnosis and treatment become imperative.

**Objective.** The study intends to analyse clinical, biological and imagistical features of patients with early rheumatoid arthritis diagnosed according ACR/EULAR 2010 and to assess the performance of these new criteria compared with old ACR 1987 criteria in establishing the diagnosis.

**Methods.** We performed a prospective study that included 50 patients diagnosed with early rheumatoid arthritis according to ACR/EULAR 2010 classification criteria, obtaining demographic data, clinical, biological and imaging data. We have analyzed the share of each criteria and compared the diagnostic value of both classification criteria sets.

**Results.** The RA diagnosis was confirmed by an increased mean ACR/EULAR 2010 score ( $7.24 \pm 1.422$ ). Most of the patients (92%) presented increased ESR or CRP, 84% presented a mean duration of symptoms of more than 6 weeks; polyarticular involvement was found in 78% patients; positive serology (RF, antiCCP or both) was present in 78% patients (56% presented high titer for RF or antiCCP). Out of the patients included in the study, only 60 % would have been diagnosed with early RA using ACR 1987 classification criteria.

**Conclusion.** ACR/EULAR 2010 classification criteria proved a higher performance in diagnosing early disease when compared to the 1987 ones.

**Keywords:** early rheumatoid arthritis, ACR 1987, ACR/EULAR 2010

Adresă de corespondență:

Loredana Hanzu-Pazara, Departamentul I - Discipline Preclinice, Facultatea de Medicină, Universitatea „Ovidius”, Aleea Universității,  
Campus 2, Constanța

e-mail: loredanapazara@yahoo.com

## BACKGROUND

În 1990 artrita reumatoidă (AR) a fost estimată ca fiind a 40-a cauză de boală dizabilitantă în lume, însumând aproximativ 0,7% din totalul anilor de dizabilitate, procent similar cu cel al maladiilor psihiatrice obsesiv-compulsive sau cu cel al meningitei (1). Până în anul 2000, conform studiului publicat în „World Health Report 2002” (2), AR a ajuns să fie poziționată pe locul 31 la nivel global, însumând aproximativ 0,8% din totalul anilor de dizabilitate.

În România, AR constituie cel mai frecvent reumatism de tip inflamator, cu o prevalență similară cu cea de la nivel global, de aproximativ 1% în populația generală, putându-se estima un număr de aproximativ 200.000 de bolnavi în țara noastră. Incidența anuală a bolii este de 0,5 cazuri noi/1.000 locuitori pentru femei și 0,2 cazuri noi/1.000 locuitori pentru bărbați (3).

În general, în cazul bolilor reumatice nu putem vorbi despre stabilirea unor criterii precis definite de diagnostic, motiv pentru care este folosit termenul de „criterii de clasificare”, care au rolul de a ghida clinicianul în stabilirea diagnosticului. Elaborarea acestor criterii de clasificare pentru AR a pornit de la folosirea lor ca standarde de cercetare pentru includerea în studii clinice a pacienților chiar din stadiile timpurii de boală, pentru a permite eficientizarea tratamentului în vederea remisiunilor de durată.

Criteriile cele mai uzitate au fost create în anul 1987, deci cu peste 20 de ani în urmă, fiind actualmente depășite de obiectivul principal care este reprezentat de prevenirea distrucțiilor articulare, fapt realizabil prin folosirea timpurie a noilor tratamente moderne centrate pe mecanismele patologice ale bolii în scopul obținerii unor remisiuni de durată și pentru îmbunătățirea prognosticului evolutiv. De asemenea, în urma unei analize comprehensive a Colegiului American de Reumatologie în asociere cu Liga Europeană împotriva Reumatismului prezentate publicului încă din septembrie 2010, ponderea criteriilor clinice obiectivate a fost net inferioară ca prognostic în comparație cu determinanții biologici serologici, dar și imagistici, care au avut un efect considerabil (4-6).

## OBIECTIVE

Studiul își propune analiza caracteristicilor clinice, biologice și imagistice ale pacienților cu artrită reumatoidă precoce diagnosticați conform criteriilor

ACR/EULAR 2010 și compararea performanței acestora cu vechile criterii ACR 1987 în stabilirea diagnosticului.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost introduși în studiu 50 de pacienți cu artrită reumatoidă precoce cu vârsta  $\geq 18$  ani și o durată a bolii  $\leq 36$  de luni, care au fost evaluați în perioada 2011-2013 în Clinica de Reumatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța, respectiv clinica ambulatorie a Centrului Medical IOWEMED, Constanța. Pacienții au semnat formularul de consimțământ informat la înrolarea în studiu, după explicarea detaliată a obiectivelor și procedurilor medicale.

Diagnosticul de AR a fost definit pe baza criteriilor de clasificare ACR/EULAR 2010, luând în considerare afectarea articulară, serologia, reacției de fază acută și durata simptomelor. S-au aplicat, de asemenea, criteriile de clasificare ACR1987 pentru comparație. Screeningul biologic inflamator a constat în determinarea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) și a proteinei C reactive (PCR), iar evaluarea imunologică a presupus detectarea factorului reumatoid (FR) prin metoda latex-immunoturbidimetrică cu valoare de referință  $< 14$  UI/mL și a anticorpilor anti-CCP prin metoda imunoenzimatică cu detecție prin fluorescență (FEIA) cu valoare de referință  $> 20$  U/mL pozitiv. Pentru evidențierea imagistică a modificărilor structurale articulare s-au folosit radiografia standard pentru mâini și/sau alte arii articulare, ultrasonografia și/sau rezonanța magnetică nucleară: 35 de pacienți au efectuat radiografie convențională, 23 ecografie musculoscheletală și unul singur rezonanță magnetică. Examinarea ultrasonografică a folosit un ultrasonograf de tip VOLUSON cu transductor de frecvență standard 7,5-10 MHz pentru examinarea convențională + bandă largă (5-10, 8-16 și 10-22 MHz) pentru detectarea detaliilor fine ale țesuturilor superficiale, și un aparat ESAOTE model MyLab25Gold cu transductor linear de 18 MHz.

În cadrul analizei statistice, a fost completată o bază de date utilizând programul SPSS v. 20.0. A fost folosit pentru compararea variabilelor categoricale intra-grup, dar și pentru cele cu distribuție non-gaussiană testul  $\chi$ -pătrat ( $\chi$ -square test), iar pentru compararea inter-grupuri a variabilelor s-au folosit

testele Mann-Whitney și Kruskal-Wallis (inclusiv analiza post-hoc pentru evidențierea diferențelor între subgrupuri). Variabilele cantitative au fost analizate conform testului Spearman. Pentru interpretarea testelor a fost considerată semnificativă statistic orice valoare a p sub 0,05 calculată de soft, relevând asocieri între variabilele corelate.

## REZULTATE

Caracteristicile demografice ale pacienților cu artrită reumatoidă precoce înrolați în studiu sunt rezumate în Tabelul 1.

Toți pacienții au prezentat un debut sub 36 de luni până la momentul diagnosticului, iar 84% au fost diagnosticați în primele 12 luni de la debut, îndeplinind criteriile de diagnostic ACR/EULAR 2010. Mai puțin de jumătate (44%) au fost diagnosticați în primele 3 luni de evoluție a bolii. Pacienții din lotul studiat au înregistrat o vârstă medie de  $58,54 \pm 12,223$  și un raport femei/bărbați de 4:1, un scor ACR/EULAR 2010 de  $7,24 \pm 1,422$  și o valoare medie a DAS28 de  $6,251 \pm 0,957$  (min 4,22 – max 8,21). Aproape jumătate dintre pacienți (46%) sunt fumători activi.

Numărul de articulații dureroase a avut o medie de 17,96, cu un minim de 3 și un maxim de 47 de articulații implicate, iar numărul de articulații tumefiate a însumat o medie de  $7,32 \pm 6,384$ . În ceea ce privește distribuția ariilor articulare, s-au evidențiat net ca și principale articulații dureroase metacarpofalangienele, interfalangienele proximale, aria radiocubitocarpiană, dar și cea a genunchilor, iar ca principale arii articulare tumefiate se distanțează net articulația radiocubitocarpiană și metacarpofalangienele.

Factorul reumatoid (FR) a fost determinat la toți pacienții din lot: a fost pozitiv la 34 (68%) dintre aceștia, cu o valoare medie măsurată de 128,71 UI/mL, titruri mari (> 3N) fiind înregistrate la 19 dintre aceștia (38%). Anticorpii anti-peptid ciclic citrulinat (Anti-CCP) au fost determinați la 45 de pacienți: au fost pozitivi la 26 (57,77%), având o valoare medie de 155,9 UI/mL, titruri mari (> 3N) fiind înregistrate la aproximativ jumătate dintre aceștia (46,66%). Patru pacienți au fost anti CCP pozitivi în absența FR, 9 pacienți au fost FR pozitivi în absența antiCCP, iar 21 de pacienți au fost pozitivi pentru ambii anticorpi (> 50% din cei la care s-au făcut ambele determinări). Numai 11 pacienți au fost seronegativi

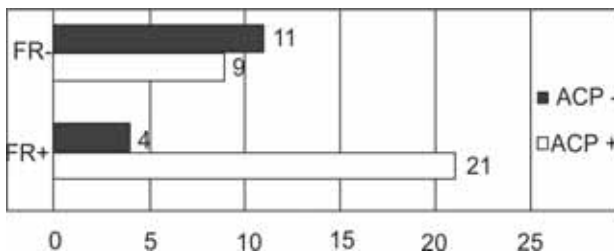
**TABELUL 1.** Caracteristici demografice și biologice la pacienții cu AR precoce

Caracteristici demografice si biologice	No. = 50
Vârsta, media +/- SD (ani)	$58,54 \pm 12,223$
Debut < 3 luni (nr., %)	22 (44%)
Debut < 12 luni	42 (84%)
Debut < 36 luni	50 (100%)
Bărbați (nr., %)	10 (20%)
Femei (nr., %)	40 (80%)
Raport femei:bărbați	4:1
Mediu de proveniență urban/rural	37 (74%) / 13 (26%)
Scor ACR/EULAR2010 (media)	$7,24 \pm 1,422$
FR pozitiv	34 (68%)
FR media +/-SD (UI/mL)	$128,71 \pm 158,474$
AntiCCP pozitiv	26 (52% din nr total) (57,77% din cei 45 care au efectuat analiza)
AntiCCP media +/-SD (UI/mL)	$155,9 \pm 175,044$
Fumători (nr., %)	23 (46%)
Fumători/nefumători (ratio)	23/27 (0,85)
Nr. art. dureroase – Media totală (min-max)	$17,96 \pm 11,514$ (min 3 - max 47)
Nr. art. tumefiate – Media totală (min-max)	$7,32 \pm 6,384$ (min 1 - max 34)
VAS – Media totală (min-max)	$67,90 \pm 16,228$ (min 40 - max 100)
DAS 28– Media totală (min-max)	$6,251 \pm 0,957$ (min 4.22 - max 8.21)
Înalt active: > 5.1 (nr. - pondere)	44 (88%)
Moderat active: 3.2-5.1 (nr. - pondere)	6 (12%)
VSH media +/-SD (mm/h)	$46,28 \pm 25,059$
PCR media +/-SD (UI/mL)	$3,28 \pm 3,454$

**TABELUL 2.** Caracteristici demografice și biologice la pacienți cu artrită reumatoidă precoce grupați pe sexe

Caracteristici demografice și biologice	Bărbați Nr. = 10 (20%)	Femei Nr. = 40 (80%)
Vârsta, media +/- SD (ani)	62,40 ± 12,859	57,25 ± 11,833
Mediu de proveniență urban/rural	7/3	30/10
Scor ACR/EULAR2010 (media)	7,50 ± 1,354	7,27 ± 1,501
FR pozitiv	6 (60%)	29 (72,50% din nr.)
FR media +/-SD (UI/mL)	128,60 ± 231,168	128,69 ± 138,681
AntiCCP pozitiv	5 (50% din nr.)	21 (58,33% din nr.)
AntiCCP media +/-SD (UI/mL)	157,65 ± 181,529	141,07 ± 176,030
Fumători (nr., %)	8 (80%)	15 (37,50%)
Fumători/nefumători (ratio)	8/2 (4)	15/25 (0,6)
VSH media +/-SD (mm/h)	49,50 ± 24,99	46,62 ± 25,045
PCR media +/-SD (UI/mL)	5,88 ± 3,255	2,84 ± 3,438
DAS 28 – Media totală (min-max)	6,646 ± 0,892	6,170 ± 0,9916

pentru ambii anticorpi. Prezența antiCCP s-a corelat semnificativ statistic cu prezența factorului reumatoid ( $p = 0.008$ ; OR = 6,41; 95%CI = 1,60-25,64) (Fig. 1).

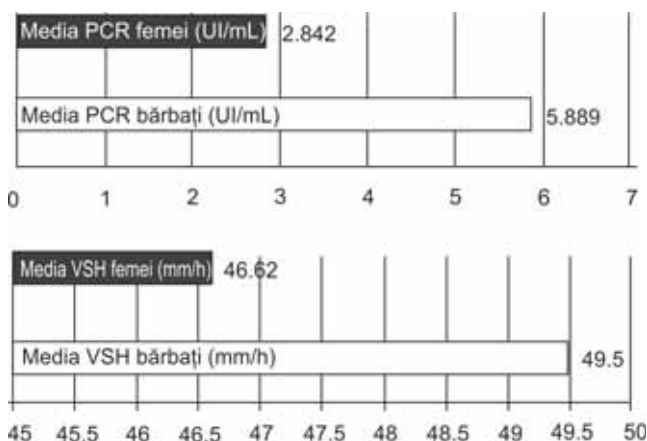


\*(5 pacienți nu au efectuat anti CCP)

**FIGURA 1.** Corelarea prezenței factorului reumatoid cu prezența de anticorpi anti-peptid ciclic citrulinat (ACP – anticorpi antiCCP)

Media FR a fost practic similară la femeile din lot comparativ cu bărbații, spre deosebire de media anticorpilor anti-CCP, care a fost superioară la pacienții de sex masculin (Tabelul 2).

Sindromul biologic de inflamație a fost prezent la majoritatea pacienților (92%) și s-a evidențiat prin VSH cu o medie de 46,28 mm/h ± 25,059 și PCR de 3,28 UI/mL ± 3,454. Valoarea medie a PCR a fost

**FIGURA 2.** Valorile reacțanților de fază acută la bărbați vs. femei

superioară la bărbații din lot comparativ cu pacienții de sex feminin (Fig. 2).

Analiza ponderii criteriilor de clasificare ACR/EULAR 2010 a evidențiat un punctaj total de 7,34; 40% dintre pacienți au prezentat cel puțin 10 articulații afectate, 56% au avut titruri mari (> 3N) pentru FR și/sau antiCCP, 92% un sindrom biologic de inflamație caracterizat de valori crescute ale VSH și/sau PCR și în 84% din cazuri s-a înregistrat o persistență a simptomelor peste 6 săptămâni (Tabelul 3).

Analizând sindromul biologic de inflamație relevat prin reacții de fază acută VSH și PCR în cadrul criteriilor de clasificare ACR/EULAR 2010, acesta s-a corelat semnificativ statistic cu indicele de activitate a bolii DAS28 ( $p = 0,045$ ).

Criteriile ACR 1987 au fost îndeplinite într-un procent de 60%. Interesantă a fost calcularea frecvenței fiecărui criteriu care a evidențiat proporții egale ( $\approx 90\%$ ) pentru criteriile 1 și 3 (artrita la cel puțin 3 articulații și artrita mâinilor) dintre criteriile de clasificare ACR 1987. Tabloul clinic analizat în funcție de vechile criterii de clasificare a fost dominat de artrita mâinilor, de simetrie, redoare matinală și FR pozitiv. Cele mai puțin frecvent îndeplinite criterii au fost reprezentate de prezența modificărilor radiologice specifice și a nodulilor reumatoizi (18% și respectiv, 2%). Îndeplinirea criteriilor clasice de clasificare ACR 1987 s-a corelat semnificativ statistic cu valori crescute ale scorului ACR/EULAR 2010: 86,7% dintre pacienții clasificați cu AR conform ACR 1987 au avut un scor ACR/EULAR 2010  $\geq 7$  ( $p = 0,018$ ).

Afectarea articulară simetrică din cadrul criteriilor clasice de clasificare ACR1987 a fost cea care s-a corelat cel mai bine cu sindromul biologic de inflamație ( $p = 0,021$ ), implicit cu VSH și PCR ( $p =$



**TABELUL 3. Analiza criteriilor de clasificare ACR 1987 vs. ACR/Eular 2010**

Criterii de clasificare ACR 1987		Criterii de clasificare ACR/EULAR 2010	
Criterii îndeplinite per total (nr.%)	30 (60%)	Criterii îndeplinite per total (nr.%)	50 (100%)
		Punctaj total (media +/-SD)	<b>7,34 +/- 1,422</b>
<b>1. Artrită la cel puțin 3 articulații</b>	45 (90%)	<b>A. Afectare articulară</b> (media punctaj +/- SD)	<b>3,5 +/- 1,359</b>
		1 articulație mare	0 (0%)
<b>2. Redoare matinală ≥ 60 min</b>	31 (62%)	2-10 articulații mari	4 (8%)
		1-3 articulații mici (+/- art. mari)	7 (14%)
<b>3. Artrita mâinilor</b>	45 (90%)	4-10 articulații mici (+/- art. mari)	19 (38%)
		> 10 articulații (cel puțin 1 art.mica)	20 (40%)
<b>4. Artrita simetrică</b>	36 (72%)	<b>B. Serologie</b> (media punctaj +/- SD)	<b>2,08 +/- 1,309</b>
		FR neg. și antiCCP neg.	11*(24%)
<b>5. Noduli reumatoizi</b>	1 (2%)	FR sau antiCCP poz. în titru mic	10 (20%)
		FR sau antiCCP poz. în titru mare	28 (56%)
<b>6. FR pozitiv</b>	34 (68%)	<b>C. Reactanți de faza acută</b> <b>(sdr. biologic de inflamație)</b> (media punctaj +/- SD)	<b>0,92 +/- 0,274</b>
		VSH și PCR normale	4 (8%)
		VSH sau PCR crescute	46 (92%)
<b>7. Modificări radiologice tipice</b>	8 (16%)	<b>D. Durata simptomelor</b> (media punctaj +/- SD)	<b>0,84 +/- 0,370</b>
		< 6 săptămâni	8 (16%)
		≥ 6 săptămâni	42 (84%)

\* 1 pacient seronegativ pentru FR nu a efectuat antiCCP.

0,026, respectiv  $p = 0,017$ ) și înalt semnificativ statistic ( $p = 0,002$ ) cu indicele de activitate a bolii DAS28. Criteriile de redoare matinală și artrită a mâinilor s-au corelat foarte bine cu valorile crescute ale proteinei C reactive ( $p = 0,039$ , respectiv 0,018).

Deși modificările imagistice tipice nu reprezintă un criteriu mandator în noua clasificare ACR/EULAR 2010, examenul radiologic al mâinilor, dar și al altor arii articulare afectate a fost efectuat aleator la 35 de pacienți, relevând în principal osteoporoza juxtaarticulară și geodele, iar ultrasonografia articulară a fost efectuată (de asemenea aleator) la 23 de pacienți.

Principalele modificări radiologice sunt prezentate în Tabelul 4, cu mențiunea că aproape 90% (7 din 8) dintre cazurile cu modificări de tip eroziv au fost descrise ca geode subcondrale, dificil de evaluat

**TABELUL 4. Caracteristicile modificărilor radiologice la pacienții cu AR precoce**

Modificări radiologice	Nr. = 35 pacienți care au efectuat Rx
Raportul pacienți cu modificări/pacienți fără modificări radiologice	21:14 (1,5)
Eroziuni/geode (nr., %)	8 (22,85%)
Osteoporoza juxtaarticulară (nr., %)	10 (28,57%)
Luxații/deformări articulare (nr., %)	3 (8,57%)
Raportul sero+/sero – cu modificări radiologice	16/5 (3,2)

ultrasonografic. Eroziunile marginale au fost prezente la un singur pacient atât pe radiografia standard, cât și la examenul ultrasonografic. Toți cei 7 pacienți cu modificări de tip eroziv (geode) au avut o durată de evoluție a bolii  $\leq 12$  luni, dintre care  $4 \leq 3$  luni. Pacientul cu eroziune decelabilă radiologic și ultrasonografic a avut o durată a bolii  $\leq 12$  luni, dar  $> 3$  luni.

Rezultatele examinării ultrasonografice a pacienților cu AR precoce au fost dominate de efuziuni și proliferări sinoviale (19 pacienți din cei 23 care au efectuat ecografie articulară prezentând acest tip de modificare – 82,6%), leziuni abarticulare de tip tendinită/tenosinovită/ruptură de tendon (16 pacienți din cei 23 care au efectuat ecografie articulară prezentând acest tip de modificare – 69,56%) și mai puțin modificări de tip eroziv (1 din cei 23 – 4,34%) (Tabelul 5).

Toți pacienții cu modificări de tip eroziv (geode) au fost seropozitivi pentru FR și/sau antiCCP, au prezentat boală înalt activă, un sindrom biologic de inflamație marcat și toți au îndeplinit criteriile de clasificare ACR1987. Prezența modificărilor osteo-erozive s-a corelat cu valorile crescute ale scorului ACR/EULAR 2010 (50% dintre acești pacienți au avut un punctaj  $\geq 10$ ), corelația fiind înalt semnificativă statistic ( $p$  value  $< 0,03$ ).

A fost observată o pondere mai mare a nefumătorilor cu modificări radiologice, chiar dacă diferențele nu au fost semnificative statistic între pa-

**TABELUL 5.** Caracteristicile modificărilor ecografice la pacienții cu AR precoce

<b>Modificări ecografice ale articulațiilor mâinilor</b>	<b>Nr. = 16 pacienți cu eco mâini</b>
Efuziuni/proliferare sinovială (nr., %)	15 (93,8%)
Tendinită/tenosinovită/ruptură tendon (nr.,%)	14 (87,5%)
Eroziuni (nr., %)	1 (6,3%)
Raportul sero+/sero- cu modificări echo mâini	9/7 (1,28)
<b>Modificări ecografice alte arii articulare</b>	<b>Nr. = 7 pacienți cu eco alte arii articulare</b>
Efuziuni/proliferare sinovială (nr., %)	4 (57,14%)
Tendinită/tenosinovită/ruptură tendon (nr.,%)	2 (28,57%)
Eroziuni (nr., %)	0
Raportul sero+/sero- cu modificări echo alte arii articulare	2/2 (1)
<b>Modificări ecografice articulare per total (articulații mâini și alte arii articulare)</b>	<b>No. = 23 pacienți cu echo</b>
Raportul pacienți cu modificări/pacienți fără modificări echo	20:3 (6,66)
Efuziuni/proliferare sinovială (nr., %)	19 (82,6%)
Tendinită/tenosinovită/ruptură tendon (nr.,%)	16 (69,56%)
Eroziuni (nr., %)	1 (4,34%)
Raportul sero+/sero- cu modificări echo total	11/9 (1,22)

ciienții fumători cu modificări radiologice comparativ cu nefumătorii ( $p = 0,487$ ;  $OR = 0,61$ ;  $95\%CI = 0,15-2,43$ ).

O atenție deosebită a fost acordată unui subgrup particular, și anume pacienții cu boală foarte precoce  $\leq 3$  luni, în număr de 22 (44% din lotul studiat), cu un raport F:B de 8:3 (72,7% femei) și vârstă medie de 60,45 ani (min. 39 – max. 83), dominată de decada 50-60 de ani. Media scorului ACR/EULAR 2010 a fost de 6,18. Dintre aceștia, 72,7% au prezentat peste 4 articulații afectate, 20 (90,9%) au prezentat sindrom biologic de inflamație, iar 15 (68,2%) au avut o persistență a simptomelor  $\geq 6$  săptămâni. Factorul reumatoid a fost efectuat la toți pacienții cu AR foarte precoce (22 pacienți), fiind pozitiv la 15 dintre aceștia și înregistrând o valoare medie de 102,58 UI/mL; titruri mari de FR ( $> 3N$ ) au fost înregistrate la 9 pacienți (40,9%). Anticorpii anti-peptid ciclic citrulinat au fost determinați la 21 de pacienți, fiind pozitivi la 12 (57,1%), cu o valoare medie de 203,2 UI/mL, titrurile mari ( $> 3N$ ) fiind înregistrate la 10 dintre aceștia (47,61%). 12 pacienți (54,5%) au fost pozitivi atât pentru FR, cât și pentru antiCCP. Sindromul biologic de inflamație înregistrat la acest sublot de pacienți s-a caracterizat prin valori crescute în special pentru proteina C reactivă: 16 pacienți (80,81%) cu valori de 3 ori normalul. 81,8% au prezentat boală înalt activă (scor DAS28  $> 5,1$ ). Doar 50% dintre acești pacienți au îndeplinit criteriile clasice de clasificare ACR1987, ponderea acestora fiind reprezentată astfel: artrita mâinilor a fost prezentă la 18 pacienți (81%), afectarea a minimum 3 arii articulare, la 19 pacienți (86%), artrită simetrică,

la 15 pacienți (68,2%) și redoarea matinală prelungită la 14 pacienți (62%).

În ceea ce privește modificările decelabile imagistic la acest subgrup, trebuie menționat faptul că ultrasonografia articulară a evidențiat în proporție de 99,9% efuziuni/proliferări sinoviale asociate cu leziuni abarticulare de tip tendinită/tenosinovită/ruptură de tendon.

## DISCUȚII

Studiul nostru confirmă datele din literatură privind ponderea dominantă a pacienților de sex feminin (7). Comparativ cu pacienții de sex feminin, bărbații prezintă un debut tardiv al bolii și par să fie mai predispuși pentru o boală sero-pozitivă (FR prezent și titruri mari de anti-CCP). De asemenea, bărbații prezintă mai frecvent asocierea cu fumatul; 80% dintre pacienții cu artrită precoce bărbați au fost fumători.

Din multitudinea de biomarkeri care au fost testați ca fiind utili în estimarea activității și a prognosticului bolii, numai câțiva au fost desemnați ca având utilitate practică. Ponderea seropozitivilor în lotul de studiu, exprimată prin prezența factorului reumatoid și/sau anticorpi anti-peptid ciclic citrulinat, susține importanța serologiei în clasificarea și diagnosticarea artritei reumatoide precoce. Procentul mare de seropozitivi nu s-a corelat cu statusul de fumător/nefumător, implicând indirect o rată de independență în definirea artritei reumatoide. De departe, ca și subiect care să suscite atenția pentru evaluările ulterioare, analiza lotului nostru cu artrită

reumatoidă precoce a evidențiat dominanța seropozitivilor pentru factorul reumatoid, în ciuda studiilor din ce în ce mai vehemente care susțin că prezența anticorpilor anti-CCP ar scurta perioada de debut a bolii (8). Noile criterii de clasificare nu au exclus factorul reumatoid din ecuația clasificării pacienților cu AR, cei doi biomarkeri având relevanță echivalentă. Prin urmare, în cazul artritei reumatoide precoce, rezultatele studiului concordă ca și unealtă analitică de decizie medicală cu datele din literatură (9,10).

Pacienții cu AR precoce pozitivi pentru anti-CCP prezintă un risc crescut de distrucții articulare progresive (11,12), fapt susținut și de raportul net favorabil pacienților seropozitivi din lotul de studiu în ceea ce privește prezența modificărilor radiologice, chiar dacă fiecare tip de serologie luată în parte nu s-a corelat semnificativ statistic cu acestea.

Valorile crescute ale reactanților de fază acută par să fie un indicator valoros în prognosticul modificărilor radiologice (13). Analizând sindromul biologic de inflamație relevat prin reactanții de fază acută (VSH și PCR) în cadrul criteriilor de clasificare ACR/EULAR 2010, acesta s-a corelat semnificativ statistic și cu indicele de activitate a bolii DAS28 la pacienții noștri cu AR precoce.

Dezavantajul major al examenului radiologic este reprezentat de lipsa de specificitate pentru modificările țesuturilor moi, inclusiv a sinovitei (17). Ultrasonografia a avut avantajul lipsei de iradiere, a bunei vizualizări a tendoanelor și a spațiilor articulare, a posibilității vizualizării articulației în mai multe planuri, dar și a comparației permanente cu articulațiile controlaterale.

Clasificarea ACR/EULAR 2010 aduce o nouă abordare privind identificarea pacienților cu boală precoce care ar putea beneficia după instituirea pre-

coce a terapiilor modificatoare de boală prin inducerea remisiunii și chiar oprirea din evoluție a bolii. Unul din scopurile noastre a vizat performanța reală a noilor criterii, comparativ cu cele din 1987. Mai multe studii anterioare au comparat cele două clasificări din punct de vedere al specificității și sensibilității, cu rezultate net favorabile pentru sensibilitatea criteriilor din 2010, în detrimentul specificității acestora (18).

Noutatea studiului nostru este reprezentată de analiza amănunțită a fiecărui criteriu din cele două clasificări, cu corelarea lor și evidențierea celor mai semnificative asocieri din punct de vedere statistic.

Pacienții cu artrită reumatoidă foarte precoce (o durată a bolii  $\leq 3$  luni) au prezentat boală înalt activă, cu valori mari în special ale proteinei C reactive, seropozitivitate pentru FR asemănătoare cu cea din lotul general, dar net superioară pentru anticorpii antiCCP.

## CONCLUZII

Stabilirea unui diagnostic precoce care să permită instituirea unei terapii optime în cel mai scurt timp și o urmărire eficientă a evoluției sub tratament reprezintă elementul cel mai important în abordarea pacientului. Scopul medicului devine obținerea remisiunii, precum și reducerea numărului stadiilor avansate de boală.

40% din pacienții cu artrita reumatoidă precoce clasificați conform criteriilor ACR/EULAR 2010 nu ar fi fost diagnosticați pe baza criteriilor clasice ACR 1987. Mai mult decât atât, 50% dintre pacienții cu boală foarte precoce nu ar fi fost diagnosticați în acest mod, date care subliniază încă o dată performanța criteriilor noi de clasificare ACR/EULAR 2010.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Abdel-Nasser A.M., Rasker J.J., Valkenburg H.A.** Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis & Rheumatism* 1997; 27:123-140.
2. **World Health Organization.** World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva: WHO, 2002.
3. [www.ms.gov.ro/](http://www.ms.gov.ro/) - ORDINUL NR. 1322/2010 privind aprobarea Ghidurilor de practică medicală pentru specialitatea reumatologie – anexa 1 – Ghid de tratament al poliartritei reumatoide.
4. **Alethala D., Neogi T., Silman A.J., Funovits J. et al.** 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American college of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep; 69:1580-1588. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
5. **Funovits J., Aletaha D., Bykerk V., Combe B., Dougados M., Emery P. et al.** The 2010 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1589-1595.
6. **Neogi T., Aletaha D., Silman A.J., Naden R.L. et al.** The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: phase 2 methodological report. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2582-2591.
7. **Jawaheer D., Lum R.F., Gregersen P.K., Criswell L.A.** Influence of male sex on disease phenotype in familial rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3087-3094.
8. **Chibnik L.B., Mandl L.A., Costenbader K.H., Schur P.H., Karlson E.W.** Comparison of threshold cutpoints and continuous

- measures of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting future rheumatoid arthritis, *J Rheumatol*. 2009; 36:706-711. doi: 10.3899/jrheum.080895
9. **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; 65:845-851.
  10. **Aggarwal R., Liao K., Nair R., Ringold S., Costenbender K.H.** Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis [review]. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1472-1483.
  11. **Meyer O., Labarre C., Dougados M., Goupille P. et al.** Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:120-126.
  12. **de Vries-Bouwstra J.K., Goekoop-Ruiterman Y.P., Verpoort K.N. 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; 58:1293-1298.
  13. **van Leeuwen M.A., van Rijswijk M.H., van der Heijde D.M. et al.** The acute phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *Br J Rheumatol* 1993; 32(Suppl) 3:9-13.
  14. **Becker K.L., Ferguson R.H., McConahey W.M.** The connective-tissue diseases and symptoms associated with Hashimoto's thyroiditis. *N Engl J Med* 1963; 268:277-280.
  15. **Lazurova I., Benhatchi K., Rovensky J., et al.** Autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disorders: a two-sided analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173:211-216.
  16. **Sahatçiu-Meka V., Rexhepi S., Manxhuka-Kerliu S., Rexhepi M. et al.** Extra-articular manifestations of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2010; 10:26-31.
  17. **Backhaus M., Burmester G.R., Sandrock D., Loreck D. et al.** Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61:895-904.
  18. **Kaneko Y., Kuwana M., Kameda H., Takeuchi T.** Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jul; 50:1268-1274. doi: 10.1093/rheumatology/keq442.