

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Rola badania ultrasonograficznego oraz wybranych biomarkerów w prognozowaniu ewolucji zmian we wczesnym niezróżnicowanym zapaleniu stawów.

Wprowadzenie:

Wczesne zapalenie stawów (WZS) to grupa schorzeń określanych jako niesklasyfikowane zapalenie stawów manifestujące się zapaleniem jednego, bądź wielu stawów, o czasie trwania zwykle do 12 miesięcy. Pomimo występowania zapalenia stawu, chorzy ze względu na brak innych typowych objawów, nie mogą zostać zaklasyfikowani do żadnej z dobrze poznanych artropatii zapalnych. Przebieg choroby może być samoograniczający, może ewoluować w reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), w określoną inną jednostkę chorobową lub może pozostawać na etapie niezróżnicowanego zapalenia stawów (NZS).

Szczególnie istotne jest, aby wyodrębnić tych pacjentów, u których istnieje bardzo duże prawdopodobieństwo rozwoju RZS, gdyż wymagają oni szybkiego wdrożenia leczenia modyfikującego (LMPCh), które daje szansę pacjentom na uniknięcie niepełnosprawności.

Cele:

Celem pracy opartej na 3 oryginalnych publikacjach, była ocena znaczenia badania ultrasonograficznego (USG) stawów rąk i stóp oraz oznaczania występowania przeciwciał przeciwko cytrulinowanej wimentynie (a-Sa), przeciwko cytrulinowanemu peptydowi alfa-enolazy (a-CEP-1), przeciwko filagrynie (AFA), przeciwko heterogennym jądrowym rybonukleoproteinom (hnRNP/RA33), przeciwko karbamylowanym proteinom (a-CarP) oraz aktywności metaloproteinaz 3 i 9 (MMP3, MMP9) u pacjentów z wczesnym zapaleniem stawów. Ponadto celem pracy było też wyodrębnienie grupy pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem rozwoju RZS. Przeprowadzono analizę porównawczą wartości diagnostycznej wykonywania badania USG dla 8, 12 i 52 wybranych stawów rąk i stóp.

Pacjenci i metody:

Badaniami objęto łącznie 257 pacjentów z zapaleniem stawów trwającym poniżej 12 miesięcy, dotychczas bez leczenia LMPCh lub glikokortykosteroidami. U każdego pacjenta w dniu pierwszej oceny pobrano krew celem wykonania badań laboratoryjnych. Oznaczono

parametry stanu zapalnego (odczyn Biernackiego (OB) oraz stężenie białka C-reaktywnego (CRP)), czynnik reumatoidalny (RF), miano przeciwciał przeciwko cytrulinowanym peptydom (anty-CCP) w surowicy, morfologię, aktywność aminotransferaz (AlAT, AspAT), stężenie kreatyniny, stężenie tyreotropiny (TSH), moczu badanie ogólne oraz wykluczono wirusowe zapalenia wątroby i zakażenie wirusem HIV. Przeprowadzono badanie przedmiotowe i podmiotowe.

U 183 pacjentów analizowano głównie zmiany występujące w obrazie USG stawów, wykonywanym podczas pierwszego badania lekarskiego. W badaniu USG stosowano głowicę liniową o zakresie częstotliwości od 12 do 18 MHz. Odbywało się ono bez znajomości parametrów laboratoryjnych badanych pacjentów. Badanie USG wykonano z uwzględnieniem oceny wielkości wysięku w badanych stawach (JE), przerostu błony maziowej (GS) oraz przekrwienia błony maziowej (PD). Wyniki oceniano w skali półilościowej. Na potrzeby badania wyznaczono współczynniki będące sumą stopni uzyskanych w USG podczas oceny JE, GS i PD dla 52, 12 stawów rąk i stóp oraz 8 stawów rąk. Pacjentów z rozpoznaniem NZS oceniano ponownie po 6 i 12 miesiącach. U 74 pacjentów oraz 20 zdrowych ochotników wykonano badania w kierunku obecności a-Sa, a-CEP-1, AFA, hnRNP/RA33, a-CarP oraz aktywności MMP3, MMP9. Pacjenci, u których rozpoznano RZS spełniali kryteria klasyfikacyjne wg ACR/EULAR z 2010 roku.

Wyniki:

Wśród pacjentów zakwalifikowanych do badania pierwszego z rozpoznaniem RZS o krótkim czasie trwania, zmiany w USG takie jak przerost maziówki i obecność sygnału w power Doppler występował najczęściej w stawach nadgarstków, w stawach MCP II-III oraz w stawach MTP II-III. Tylko u 5% pacjentów nie notowano żadnych nieprawidłowości w stawach stóp. Ponadto u 6,7% chorych w pierwszej kolejności pojawiły się nasilone zmiany ($JE \geq 2$) w stawach stóp, przy nieznacznych odchyleniach ($JE \leq 1$) ze strony stawów dłoni. U 65% chorych nasilone zmiany ($JE \geq 2$) obserwowano zarówno w stawach dłoni jak i w stawach stóp.

U pacjentów spełniających kryteria klasyfikacyjne dla RZS podczas pierwszej oceny, którzy zostali przedstawieni w badaniu trzecim, w badaniu USG był istotnie wyższy współczynnik PD-52I, PD-12I oraz PD-8I. U wszystkich chorych na wczesne zapalenie stawów wartości DAS 28 korelowały ze wszystkimi parametrami ocenianymi w US, natomiast PD-52I, PD-8I oraz PD-12I dodatkowo korelowało z OB i CRP. Po weryfikacji rozpoznania pacjentów z NZS po 12 miesiącach obserwacji, uzyskano następujące grupy: pacjenci spełniający kryteria

klasyfikacyjne dla RZS, pacjenci u których utrzymano rozpoznanie NZS, pacjenci u których obserwowano remisję choroby oraz grupę pacjentów z innymi rozpoznaniem takimi jak: łuszczykowe zapalenie stawów, spondyloartropatia seronegatywna, reaktywne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, nowotwory, polimialgia reumatyczna, toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej oraz nieodróżniona układowa choroba tkanki łącznej. U pacjentów z NZS, u których po 12 miesiącach rozpoznano RZS uzyskano istotnie wyższy współczynnik GS-8I.

U pacjentów z wczesnym zapaleniem stawów, którzy byli zakwalifikowani do badania drugiego, uzyskano istotnie wyższe stężenia a-CEP-1 niż w grupie kontrolnej. Pacjenci z serododatnim RZS uzyskiwali wyższe stężenia a-CEP-1 oraz a-Sa. Wśród pacjentów z seronegatywnym RZS, w 37% przypadków uzyskano dodatnie przeciwciała a-Sa oraz w 56 % przeciwciała a-CEP-1. U pacjentów z dodatnim RF notowano istotnie częściej obecność dodatnich przeciwciał a-CarP. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania przeciwciał a-hnRNP/RA33 i AFA wśród pacjentów z RZS (RF+), RZS (RF-) oraz z NZS. Wśród pacjentów z RZS (RF-) stwierdzono istotnie wyższą aktywność MMP3 niż wśród pacjentów z NZS.

Wnioski:

Badanie ultrasonograficzne jest cennym narzędziem do diagnostyki wczesnego zapalenia stawów, może ułatwić wybranie grupy pacjentów, u których z dużym prawdopodobieństwem rozwinie się pełnoobjawowy RZS. Dzięki temu odpowiednia grupa pacjentów może zostać ściśle monitorowana oraz we właściwy sposób leczona. Ocena przerostu błony maziowej ma szczególne znaczenie prognostyczne u pacjentów z NZS. Do diagnostyki pacjentów z wczesnym zapaleniem stawów często wystarczająca jest ocena wybranych 8 lub 12 stawów, co znacznie skraca czas trwania badania, bez zmniejszenia jego wartości diagnostycznej. Wśród pacjentów z wczesnym zapaleniem stawów w sytuacji wątpliwości diagnostycznej warto wykonywać oznaczenia niestandardowych markerów serologicznych. Rutynowe oznaczanie przeciwciał a-CEP-1, a-CarP oraz oznaczanie aktywności MMP3 mogą pomagać w różnicowaniu pomiędzy seronegatywnym RZS a NZS. Wykazany związek wpływu wykonywania badania USG na przyspieszenie trafnego rozpoznania, daje pacjentom możliwość uniknięcia przewlekłych następstw zapalenia stawów oraz zapobiega inwalidztwu.

Przeprowadzone badania potwierdzają celowość wykonywania badania USG wśród pacjentów z WZS. Możliwość wyodrębnienia pacjentów szczególnie narażonych na rozwój RZS, uzasadnia konieczność wykonywania tego badania rutynowo, a także konieczność propagowania umiejętności wykonywania ultrasonografii układu mięśniowo-szkieletowego wśród lekarzy, a w szczególności reumatologów.

ABSTRACT IN ENGLISH

The role of ultrasound examination and selected biomarkers in predicting lesion evolution in early undifferentiated arthritis.

Background:

Early arthritis (EA) is a term referring to a group of unclassified arthritic diseases manifesting with inflammation of one or more joints typically lasting up to 12 months. Despite the presence of arthritis, patients cannot be diagnosed with any of the well-known inflammatory arthropathies due to the lack of other typical symptoms. The disease may have a self-limited course, it may evolve into rheumatoid arthritis (RA) or another specific disease, or may persist as undifferentiated arthritis (UA).

The identification of patients at high risk of developing RA is particularly important, as they require prompt initiation of treatment with disease-modifying drugs (DMARDs), which offers them a chance to avoid disability.

Objectives:

The purpose of the present study, based on 3 original papers, was to evaluate the role of the ultrasound (US) examination of hand and foot joints and testing for anti-citrullinated vimentin (a-Sa), anti-citrullinated α -enolase peptide 1 (a-CEP-1), anti-filaggrin (AFA), anti-heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP/RA33), and anti-carbamylated protein (a-CarP) antibodies, as well as for metalloproteinase 3 and 9 (MMP3, MMP9) activity in patients with early arthritis. Another objective was to identify the group of patients at high risk of developing RA. A comparative analysis was performed to determine the diagnostic value of US examination of 8, 12, and 52 selected hand and foot joints.

Patients and methods:

The study included a total of 257 patients with arthritis lasting less than 12 months, not previously treated with DMARDs or glucocorticoids. At the day of first assessment, a blood sample was collected from each patient for laboratory testing. The testing included: inflammatory markers (ESR, C-reactive protein - CRP), rheumatoid factor (RF), anti-citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies, blood count, aminotransferase activity (ALT, AST),

creatinine, thyroid stimulating hormone (TSH), as well as urinalysis and tests to exclude hepatitis and HIV infection. Histories were taken and physical examinations performed.

In 183 patients, the main abnormalities found in US examinations performed at the first assessment were analyzed. The US examination was performed using a linear probe with a frequency range of 12–18 MHz. There was no prior knowledge of the examined patients' laboratory parameters. The US examination included the extent of joint exudate (JE), synovial hypertrophy (GS), and synovial hyperemia (PD). The results were evaluated using a semi-quantitative scale. For the purposes of the study, coefficients were calculated by adding the JE, GS, and PD scores from the US examination of 52 or 12 hand and foot joints or 8 hand joints. Patients diagnosed with UA were re-evaluated after 6 and 12 months. In 74 patients and 20 healthy volunteers, testing was performed for a-Sa, a-CEP-1, AFA, hnRNP/RA33, and a-CarP antibodies, and MMP3 and MMP9 activity. RA was diagnosed based on the 2010 ACR/EULAR classification criteria.

Results:

Among patients included in the first study, who had been diagnosed with RA of a short duration, US abnormalities such as synovial hypertrophy and presence of a power Doppler (PD) signal were most commonly found in the carpal joints, metacarpophalangeal (MCP) joints II and III, and metatarsophalangeal (MTP) joints II and III. Only 5 % of patients were found to have no abnormalities in foot joints. Moreover, in 6.7 % of patients severe abnormalities ($JE \geq 2$) first appeared in foot joints, with only small abnormalities ($JE \leq 1$) in the hand joints. In 65 %, severe abnormalities ($JE \geq 2$) were found in both hand and foot joints.

Patients who met RA classification criteria at first assessment, described in the third study, had significantly increased PD-52I, PD-12I, and PD-8I scores in the US examination. In all patients with early arthritis, DAS28 scores correlated with all the analyzed US parameters, while PD-52I, PD-12I, and PD-8I additionally correlated with ESR and CRP. Once the UA diagnosis was verified at 12 months of follow-up, the following groups were identified: patients meeting the RA classification criteria; patients with maintained UA diagnosis; patients in remission; and patients with other diagnoses, including psoriatic arthritis, seronegative spondyloarthropathy, reactive arthritis, Sjogren's syndrome, cancers, polymyalgia rheumatica, systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, or undifferentiated connective tissue disease. Those UA patients who were diagnosed with RA at 12 months had significantly higher GS-8I scores.

Patients with early arthritis included in the second study had significantly higher CEP-1 antibody levels than controls. Patients with seropositive RA had higher CEP-1 and a-Sa antibody levels. In the group of patients with seronegative RA, 37 % were positive for a-Sa antibodies, and 56% for CEP-1 antibodies. Patients positive for RF were significantly more likely to be positive for a-CarP antibodies. No statistically significant differences were found in the occurrence of a-hnRNP/RA33 and AFA antibodies between RA (RF+), RA (RF-), and UA patients. RA (RF-) patients had significantly higher MMP3 activity than UA patients.

Conclusions:

Ultrasound is a valuable diagnostic tool in early arthritis, which may assist in identifying patients likely to develop full-blown RA. This enables the implementation of close monitoring and appropriate treatment for the right patient group. Synovial hypertrophy has particular prognostic significance in UA patients. The evaluation of 8 or 12 selected joints is often sufficient for diagnosing early arthritis patients, which significantly reduces the time required to perform the test, without compromising its diagnostic value. If diagnosis for early arthritis patients is doubtful, testing for non-standard serological markers may be of use. Routine testing for a-CEP-1 and a-CarP antibodies and MMP3 activity may assist in differentiation between seronegative RA and UA.

The demonstrated association between US examination and correct diagnosis offers patients a chance of avoiding the chronic sequelae of arthritis, and may prevent disability. The study confirms the utility of US examination in patients with early arthritis. As the examination allows for identifying patients at high risk of developing RA, it should be performed routinely, and physicians, including in particular rheumatologists, should be trained in performing US examinations of the musculoskeletal system.