

UNIVERSITATEA „OVIDIUS” CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ A FACULTĂȚII DE MEDICINĂ
DOMENIUL DE DOCTORAT MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. Eugen DUMITRU

Doctorand

LUMINIȚA VĂRZARU (ENACHE)

CONSTANȚA 2020

TEZĂ DE DOCTORAT - REZUMAT

CONTRIBUTIA EXAMINARII ECOGRAFICE A GLEZNEI LA EVALUAREA GRADULUI DE ACTIVITATE A POLIARTRITEI REUMATOIDE

Doctorand **LUMINIȚA VĂRZARU (ENACHE)**

Conducător de doctorat **Prof. Univ. Dr. Eugen DUMITRU**



CONSTANȚA 2020

CUPRINS

1. Introducere	4
2. Obiective	5
3. Material și metodă	5
3.1. <i>Selecția pacienților</i>	5
3.2. <i>Evaluarea clinică</i>	6
3.3. <i>Analize de laborator</i>	6
3.4. <i>Evaluarea ecografică</i>	7
3.5. <i>Evaluarea IRM</i>	7
3.6. <i>Analiza statistică</i>	8
4. Rezultate și discuții	8
4.1. <i>Caracteristici generale</i>	8
4.2. <i>Evaluarea gleznei la subiecții sănătoși - studiu ecografic comparativ cu IRM</i>	9
4.3. <i>Evaluarea gleznei la pacienții cu PR, studiu ecografic comparativ cu IRM</i>	11
4.4. <i>Evaluarea ecografică a frecvenței leziunilor inflamatoare ale gleznei în PR</i>	14
4.5. <i>Afectarea clinică și ecografică a gleznei la pacienții cu PR în remisiune</i>	16
4.6. <i>Afectarea clinică și HS intra-articulară a gleznei - factori predictivi pentru activitatea PR</i>	18
4.7. <i>Tenosinovita ecografică a gleznei - factor predictiv semnificativ al activității PR</i>	20
5. Limitele studiului	21
6. Concluzii	23
7. Originalitatea tezei	24
8. Direcții de cercetare viitoare	25
9. Referințe	25

Cuvinte cheie: poliartrita reumatoidă, activitatea bolii, glezna, ecografie musculoscheletală, imagistică prin rezonanță magnetică, hipertrofie sinovială, tenosinovită

1. Introducere

Poliartrita reumatoidă (PR) este o boală inflamatoare cronică articulară, care, în lipsa tratamentului sau în cazul administrării tardive a acestuia, poate determina distrucții articulare importante, ulterior cu impotență funcțională și afectarea calității vieții. PR afectează în principal articulațiile mici, dar și pe cele mari, de obicei simetric. Dintre articulațiile mari afectate de PR, glezna este frecvent raportată în simptomatologia pacienților, încă de la debut. Cu toate acestea, clinicienii recunosc că acordă atenție scăzută gleznei și piciorului posterior, în comparație cu alte articulații, cum ar fi cele ale mâinii, și chiar față de alte articulații mari, cum ar fi coatele, deși frecvența de afectare clinică a acestora este raportată a fi mai mică decât cea a gleznelor.

Examenul clinic este primul și cel mai important pas în evaluarea pacientului cu PR, de la momentul diagnosticului și ulterior în monitorizarea bolii. Examenul clinic al gleznei este mai dificil, pe de o parte din cauza complexității anatomice a acestei articulații (structuri anatomice variate, cu dispoziție spațială apropiată și suprapusă), iar pe de altă parte, din cauza posibilei prezențe a unor factori locali ce pot determina interpretarea eronată a modificărilor gleznei ca fiind în contextul PR (obezitate, insuficiență venoasă, edeme de diferite cauze). Tocmai de aceea, informațiile oferite de ecografia articulară, complementară examenului clinic în evaluarea inflamației articulare, sunt foarte necesare la nivelul gleznei, aceasta fiind capabilă nu numai să aducă informații noi, dar și să confirme sau să infirme rezultatele examenului clinic. Rolul ei în diagnosticul PR este deja dovedit, recomandarea European League against Rheumatism (EULAR) pentru folosirea ecografiei fiind menționată inclusiv în criteriile de clasificare American College of Rheumatology (ACR) și EULAR din 2010 ale PR, cu scopul de creștere a certitudinii diagnostice.

Activitatea bolii este evaluată cel mai frecvent, prin indici compoziți, cei mai folosiți, atât în cercetare, cât și în practică curentă, fiind DAS28 („disease activity score”) și SDAI („Simple Disease Activity Index”), niciunul dintre aceștia neluând însă în considerare glezna și piciorul, fiind demonstrat că includerea acestor articulații nu influențează semnificativ evaluarea activității bolii [1]. Cu toate acestea, într-un studiu recent publicat, s-a demonstrat că pacienții considerați a fi în remisiune pot prezenta la ecografie sinovită la nivelul articulațiilor mici ale piciorului, cu rol predictiv pentru reactivarea bolii (pierderea remisiunii), subliniind faptul că omiterea articulațiilor piciorului din evaluarea activității bolii determină subestimarea acesteia [2]. Ecografia își dovedește astfel utilitatea și în evaluarea activității bolii, surprinzând inflamația persistentă, confirmând-o pe cea evidențiată la examenul clinic, dar, în plus, detectând și inflamația subclinică, omisă de examenul obiectiv. Persistența modificărilor inflamatoare ecografice, mai ales a acelor cu activitate power Doppler (PD), prezintă risc pentru progresia radiologică a leziunilor structurale, ulterior cu dizabilitate funcțională, accentuată la nivelul gleznei și piciorului (influențând mersul) și afectarea calității vieții. Inflamația exprimată clinic și ecografic se poate ameliora după inițierea terapiei biologice, însă utilitatea acestui tratament devine și mai evidentă dacă este inițiat înainte de apariția modificărilor structurale ireversibile [3].

Astfel, considerăm că inflamația articulară trebuie identificată precoce, atât clinic cât și ecografic, aceasta din urmă oferind informații foarte utile la nivelul gleznei, pentru a compensa sensibilitatea, dar mai ales specificitatea scăzută a examenului clinic la acest nivel.

Totuși, glezna nu s-a bucurat de multă atenția până acum, interesul crescând în ultimii ani, astfel că evaluarea ecografică are încă nevoie de un protocol de investigație mai elaborat, standardizat, existând puține informații despre articulația subtalară. De asemenea, din cauza

atenției scăzute acordată inclusiv în studiile de cercetare, variabilitatea inter-observator pentru ecografia la nivelul gleznei este mare, comparativ cu cea pentru articulațiile mici ale mâinilor și picioarelor.

Pentru a interpreta corect informațiile ecografice ca fiind patologice, este utilă inițial evaluarea ecografică la subiecții normali, cu scopul de a identifica posibile modificări sau variante fiziologice, ulterior pe cele patologice. Discriminarea între elementele fiziologice și cele patologice rămâne încă o provocare, mai ales că ecografia nu folosește decât în mică măsură evaluări cantitative, acestea fiind relative pentru fiecare individ, și de asemenea, nu există un prag limită pentru a face diferența între „normal” și „patologic”.

Până la momentul de față, imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) continuă să reprezinte standardul de aur în evaluarea imagistică musculoscheletală. Însă, în ultimii ani, ecografia a dovedit sensibilitate și specificitate bună în detectarea leziunilor inflamatoare, cele mai multe studii fiind însă efectuate pentru mâini [4]. În ceea ce privește glezna, există puține date comparative între ecografie și IRM și de aceea, înainte de a folosi evaluarea ecografică într-un studiu, metoda necesită validare prin comparație cu IRM, pentru acuratețea datelor.

Încă nu se poate afirma cu certitudine cât de frecvente sunt leziunile de tip inflamator la nivelul gleznei, exprimate clinic și ecografic, datele din literatura fiind puține și discordante. Studii suplimentare sunt necesare pentru o analiză completă, pe o populație omogenă de studiu.

Există numeroase întrebări privitoare la contribuția gleznei în tabloul clinic al PR la care clinicienii așteaptă un răspuns: inflamația decelată ecografic la nivelul gleznei, la un pacient cu PR, este importantă?; reflectă aceasta activitatea bolii sau se dezvoltă în paralel cu aceasta?; sunt suficienți indicii compoziți uzuali pentru evaluarea activității bolii sau există inflamație articulară nesurprinsă de aceștia, în ciuda atingerii obiectivului terapeutic (remisiune sau activitate joasă a bolii - „low disease activity” - LDA), care poate progresa, nefiind sancționată terapeutic sau fiind favorizată de adoptarea unor scheme de tapering? Observăm că există multe întrebări fără răspuns privitoare la contribuția gleznei în tabloul PR.

În aceste condiții, teza doctorală își propune să găsească răspunsuri la întrebările privitoare la relevanța detectării inflamației clinice și ecografice la nivelul gleznei pacienților cu PR.

2. Obiective

Studiul își propune următoarele obiective:

- descrierea modificărilor ecografice la nivelul gleznei la persoanele sănătoase;
- compararea metodei ecografice cu IRM (metoda imagistică de referință) în detectarea leziunilor de tip inflamator la nivelul gleznei;
- evaluarea frecvenței leziunilor ecografice de tip inflamator la nivelul gleznei la pacienții cu PR;
- identificarea unor corelații între existența leziunilor de tip inflamator, detectate ecografic, la nivelul gleznei și activitatea PR;
- evaluarea capacității de predicție a leziunilor de tip inflamator detectate ecografic pentru activitatea bolii;
- evaluarea clinică și ecografică a gleznei la pacienții cu PR aflați în remisiune.

3. Material și metodă

3.1. Selecția pacienților

În acest studiu prospectiv, pacienții au fost recrutați din Clinica Ambulatorie a Centrului Clinic de Boli Reumatismale „Dr. Ion Stoia” București, în perioada ianuarie-decembrie 2018. Includerea a fost aleatorie, în ordinea prezentării. Au fost incluși în studiu pacienți cu vârstă peste 18 ani și diagnostic cert de PR, conform criteriilor de clasificare ACR-EULAR 2010 a

PR [5]. În aceeași perioadă, a fost selectat și un lot martor, de subiecți sănătoși, fără istoric de suferință articulară inflamatoare sau degenerativă, fără simptome curente la nivel articular.

Criteriile de excludere din studiu au fost reprezentate de: prezența oricărei deformări articulare la nivelul gleznei (fie în contextul PR, fie de orice altă cauză), antecedente personale de traume sau intervenții chirurgicale la nivelul gleznei și piciorului, comorbidități care să influențeze evaluarea numărătorii articulare (fibromialgie, depresie, sindromul dureros regional complex), sarcina, corticoterapie administrată parenteral (puls-terapie, injecții intramusculare, injecții intra- și peri- articulare) în luna precedentă includerii în studiu.

Medicamentele care pot influența evaluarea ecografică au fost permise după cum urmează: tratamentul cu glucocorticoizi, administrat oral, în doză maximă de 10 mg/zi echivalent de prednison, doză stabilă, nemodificată în luna anterioară includerii în studiu, precum și antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS), în doze stabile, inclusiv în ultima săptămână anterior includerii în studiu.

Pentru grupul de pacienți care a efectuat IRM la nivelul gleznei, s-au aplicat, în plus de criteriile de excludere menționate, și contraindicațiile impuse de IRM (pacemaker, proteze sau alte implanturi metalice, feromagnetice, ce nu permit efectuarea acestei investigații).

Atât pacienții, cât și subiecții sănătoși și-au exprimat acordul de a participa la studiu, semnând un consimțământ informat. Studiul a fost aprobat de comisia locală de etică a Centrului Clinic de Boli Reumatismale „Dr. Ion Stoia” București. Individual, pentru fiecare participant la studiu, s-a efectuat completarea chestionarelor, evaluare clinică, teste de laborator și evaluare ecografică la nivelul gleznei, în aceeași zi. În plus, la un sublot de pacienți cu PR, precum și la subiecții sănătoși, s-a efectuat IRM la nivelul gleznei în aceeași zi sau în maxim 72 de ore după restul evaluărilor, în funcție de accesibilitate.

3.2. Evaluarea clinică

Toți pacienții și subiecții sănătoși au fost examinați clinic de același medic reumatolog senior, în absența rezultatelor investigațiilor paraclinice, pentru a nu fi influențat. Din anamneză și din documentele medicale ale pacienților au fost înregistrate următoarele date: vârstă, sex, durata bolii (calculată de la momentul debutului primelor simptome până la înrolarea în studiu), tratamentul antireumatic actual, precum și comorbidități ce pot influența evaluarea clinică a gleznei, cum ar fi diabetul zaharat, obezitatea, insuficiența venoasă cronică a membrelor inferioare. Examinarea pacienților a constatat în evaluarea articulară (atât numărătoare celor 28, cât și 44 de articulații) înregistrându-se prezența durerii și/sau tumefacției la nivelul fiecăreia dintre ele. O atenție deosebită a fost acordată gleznelor. La acest nivel, s-a efectuat inspecție, palpăre și mobilizare activă (încercând facilitarea expunerii articulațiilor gleznei și piciorului posterior către examinarea clinică), separat pentru fiecare compartiment, fiind notate prezența durerii și/sau tumefacției. Pacienții care prezentau durere și/sau tumefacție la acest nivel au fost etichetați ca pacienți cu glezne simptomatice, cei ce nu prezentau niciun simptom, pacienți cu glezne asimptomatice. În plus, la examinarea clinică a acestei regiuni, au fost consemnate, de asemenea, prezența modificărilor patologice ne-reumatice: depunerea de țesut adipos în exces (în contextul obezității), edemele gambiere, modificări ce îngreunează examinarea clinică la nivelul gleznei, scăzându-i acuratețea. În urma evaluării articulare, au fost înregistrate numărul articulațiilor dureroase (NAD53 și NAD28) și numărul articulațiile tumefiate (NAT44 și NAT28). Atât pacientul (PtGA), cât și medicul (PhGA) au evaluat global boala prin completarea unei scale analoge vizuale de 0-10 cm. În plus, pentru aprecierea calității vieții, pacienții au completat independent chestionarul HAQ.

3.3. Analize de laborator

La toți pacienții au fost determinate următoarele teste de laborator: reactanți de fază acută (proteina C-reactivă - CRP; viteza de sedimentare a hematiilor - VSH) și serologia auto-imunității (factori reumatoizi - FR; respectivi anticorpi anti-CCP - ACPA). Cu ajutorul parametrilor clinici (referitor la numărarea celor 28 de articulații standard și PtGA) și

paraclini (reactanți de faza acută) înregistrați, s-au putut calcula indicii compoziți pentru evaluarea activității bolii: DAS28 folosind VSH [6], DAS28 folosind CRP [7], DAS44 (dat fiind faptul ca subiectul studiului prezent este reprezentat de contribuția gleznei la activitatea bolii, iar restul indicilor compoziți omit glezna din evaluarea articulară) [8-10], precum și SDAI [11]. Pentru definirea remisiunii, am folosit în plus de indicii compoziți amintiți, definiția booleană [12]. Toate datele clinice și paraclinice înregistrate au fost notate în fișa de evaluare a fiecărui pacient din studiu.

3.4. Evaluarea ecografică

Toate examinările ecografice au fost efectuate de același medic primar reumatolog (autoarea tezei), cu peste 8 ani experiență în ecografie musculoscheletală, fără cunoștință despre rezultatele clinice și paraclinice ale pacienților. Toți pacienții au efectuat ecografie la nivelul ambelor glezne. Subiecții sănătoși au efectuat ecografie la nivelul gleznei drepte (glezna dominantă), aceeași regiune anatomică fiind ulterior evaluată și la IRM.

Pe durata întregului studiu s-a folosit același ecograf, Esaote MyLabTwice, echipat cu sondă liniară cu frecvență de 12-18 MHz. Evaluarea ecografică a constat inițial în examinarea gleznelor în modul B (grey scale - GS), ulterior evaluarea Power Doppler (PD), pentru vizualizarea vascularizației la nivelul leziunilor identificate intra- și peri-articular. Setările aparatului au fost optimizate înainte de începerea studiului, rămând constante la toate evaluările.

Au fost examinate următoarele structuri anatomice: articulația tibiotalară (aTT; recesul anterior și posterior), aST (sau articulația talocalcaneană); din secțiune medio-anterioară, latero-posterioară și posterioară), articulația talonaviculară (aTN), tendonul tibial anterior (tTA), tendonul extensor lung al halucelui (tEHL), tendonul extensor lung al degetelor (tEDL), tendonul tibial posterior (tTP), tendonul lung flexor al degetelor (tFDL), tendonul lung flexor al halucelui (tFHL), tendonul peroneu lung (tPL) și tendonul peroneu scurt (tPB). De asemenea, la nivel calcanean a fost evaluat tendonul lui Ahile (tA) și fascia plantară (FP). Pentru creșterea sensibilității metodei imagistice, evaluarea a fost făcută atât static, cât și dinamic. Au fost înregistrate următoarele leziuni de tip inflamator: hipertrofia sinovială (HS) intra-articulară, colecția lichidiană (CL) intra-articulară, tenosinovita, bursita retrocalcaneană, entezopatia calcaneană, fasciita plantară și paniculita sub-calcaneană.

Interpretarea modificărilor înregistrate a fost conformă cu definițiile OMERACT pentru leziunile patologice detectate ecografic [13]. Aceste modificări au fost înregistrate ca fiind prezente sau absente, ulterior, HS intra-articulară (făcând abstracție de CL), a fost gradată pe o scală semicantitativă de la 0-3, atât în GS, cât și în PD [14-16]. Pentru articulațiile evaluate din mai multe secțiuni (mai multe recesuri), scorul cel mai mare înregistrat la nivelul unui reces a fost atribuit articulației respective. CL intra-articulară a fost înregistrată într-un sistem binar (prezentă sau absentă). Semnificația ei ca expresie a inflamației articulare fiind incertă, scorizarea acesteia [14] a fost efectuată numai pentru acuratețea concordanței celor două metode imagistice, atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienții cu PR. În ceea ce privește tenosinovita, pentru a crește acuratețea comparației evaluării ecografice cu cea IRM, s-a înregistrat atât prezența tenosinovitei, cât și separat, a componentelor sale (CL și proliferarea sinovială în interiorul tecii tendonului). Pentru gradarea tenosinovitei (indiferent de conținutul tecii sinoviale) s-a folosit o scală semicantitativă, de la 0-3, atât în GS, cât și în PD [17].

3.5. Evaluarea IRM

S-a efectuat IRM la nivelul gleznei, respectiv piciorului posterior la toți subiecții sănătoși (IRM nativ, din motive etice) și la un grup de pacienți cu PR (IRM cu substanță de contrast), în ordinea accesibilității la această investigație, astfel încât evaluarea să fie făcută în aceeași zi cu celelalte investigații sau în maxim 3 zile de la aceasta. Evaluarea a fost făcută unilateral, la o singură gleznă, alegerea acesteia pentru examinarea IRM fiind făcută astfel: glezna simptomatică la pacienții cu afectare unilaterală de gleznă, respectiv glezna dreaptă

(aceasta fiind dominantă la majoritatea indivizilor) la pacienții cu afectare bilaterală de gleznă, la pacienții asimptomatici la nivelul gleznelor și la subiecții sănătoși. Toate evaluările IRM au fost efectuate de același medic imagist, fără a avea cunoștință de rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice ale pacienților. Examinările au fost realizate pe un aparat General Electric Optima 450 WGEM, de 1,5 Tesla, folosind o antenă dedicată pentru gleznă, HD, cu 8 canale de transmisie. Imaginile obținute au fost analizate și interpretate conform modelului recomandat de OMERACT-RAMRIS, adaptat pentru examinarea gleznei și piciorului posterior [18-20]. Au fost evaluate aceleași structuri anatomice ca și la ecografie: aTT, aST, aTN, tTA, tEDL, tEHL, tTP, tFDL, tFHL, tPL, tPB, precum și tA și FP. Leziunile patologice urmărite au fost: HS și CL intra-articulare, tenosinovita și bursita. În absența administrării substanței de contrast, evaluarea IRM nativă nu poate face diferența certă între sinovită (proliferare sinovială) și CL, evidențiind doar distensia capsulei sau a tecii sinoviale. Sinoviala, fiind vascularizată, prezintă intensificarea semnalului IRM după administrarea substanței de contrast. Sinovita (HS) și tenosinovita au fost interpretate, ulterior cuantificate pe o scala de la 0-3, conform recomandărilor OMERACT [21, 22]. CL a fost înregistrată dihotomic (absentă sau prezentă). Prin analogie cu scorizarea sinovitei, pe o scala de la 0-3, s-a efectuat și scorizarea CL intra-articulare, doar în studiile care au comparat cele două metode imagistice (la subiecții sănătoși, precum și la cei cu PR), cu scopul de a crește acuratețea concordanței.

3.6. Analiza statistică

Normalitatea distribuției a fost evaluată folosind statistici numerice și vizuale descriptive, precum și teste Kolmogorov-Smirnov. Variabilele continue au fost exprimate ca „medie $\pm$ deviație standard (DS)” dacă se distribuiau normal, sau ca „mediană (interval intercuartile - IIC)” dacă se distribuiau anormal. Variabilele dihotomice au fost exprimate ca „frecvență absolută (procent din grup)” sau strict procentual. Diferențele variabilelor continue între subgrupurile variabilelor dihotomice sau între subgrupurile variabilelor cu mai mult de două nivele au fost studiate cu teste Mann Whitney U, respectiv cu teste Kruskal-Wallis. Pentru a identifica diferențele semnificative între categoriile de variabile nominale cu mai multe niveluri, au fost efectuate comparații post-hoc Bonferroni ale rezultatelor testelor Kruskal-Wallis. Asocierea variabilelor dihotomice au fost studiate cu teste χ^2 . Pentru a compara ecografia cu IRM în ceea ce privește gradarea HS, tabularea a fost redusă la un tabel de 2 x 2 prin gruparea „absent” cu „minim” și „moderat” cu „severă”. Performanța ecografiei comparativ cu IRM a fost evaluată cu: indicele de concordanță globală („overall agreement” - OA); indicele de concordanță pozitivă („positive agreement” - PA); indicele κ (Cohen) calculat prin tabulare (puterea concordanței: $< 0,2$ - slabă; $0,21-0,40$ - acceptabilă; $0,41-0,60$ - moderată; $0,61-0,80$ - bună și respectiv $> 0,80$ - foarte bună) [23]; sensibilitate; specificitatea; raportul de probabilitate pozitivă („positive likelihood ratio” - PLR; efectul de creștere a probabilității detecției: > 10 - mare; $5-10$ - moderat și respectiv < 5 - mic) [24]; raportul de probabilitate negativă („negative likelihood ratio” - NLR). Capacitatea elementelor clinice de a prezice HS ecografică la nivelul gleznei a fost studiată folosind regresii logistice binare și au fost comparate folosind testul McNemar. Predicția DAS28_{CRP} a fost studiată cu modele de regresie liniară standard, construite cu ajutorul modelării liniare automate disponibile în SPSS, cu metoda de selecție pas cu pas înainte, criteriu informațional pentru intrare/eliminare și interval de încredere de 95%. Toate testele au fost considerate semnificative dacă $p < 0,05$ și au fost efectuate cu IBM SPSS Statistics versiunea 22.0 pentru Windows (Armonk, NY, IBM Corp.).

4. Rezultate și discuții

4.1. Caracteristici generale

În acest studiu au fost incluși 183 pacienți cu PR (Tabel 1), predominant femei (86,3%), cu vârsta medie de $57,3 \pm 12,5$ ani, precum și 25 de subiecți sănătoși, predominant femei (84%), cu vârsta medie de $54,6 \pm 11,8$ ani.

Tabel 1. Caracteristicile generale ale pacienților cu PR (n = 183)

1. date demografice		
femei	158 (86,3%)	
bărbați	25 (13,7%)	
vârstă (ani)	57,3 ± 12,5	
2. fenotipul PR		
durata PR (ani)	11,2 ± 10,3	
FR (UI/mL)	75,3 (0-1600)	
FR pozitiv	118 (64,5%)	Note: variabilele continue distribuite aproximativ normal sunt raportate ca „medie ± deviație standard”; variabilele continue care nu sunt distribuite normal sunt raportate ca „mediană (minim-maxim)”; variabilele nominale sunt raportate ca „frecvență absolută (procent din eșantion/sugrup)”. Abrevieri: ACPA - anti-citrullinated protein antibodies; AINS - anti-inflamatoare non-steroidiene; b/csDMARD - biologic/conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug; DAS - disease activity score; FR - factor reumatoid; HAQ - health assessment questionnaire; IVC-MI - insuficiență venoasă cronică de membre inferioare; NAD/T - numărul articulațiilor dureroase/tumefiate; PCR - proteina C-reactivă; PR - poliartrită reumatoidă; SDAI - simplified disease activity index; UI - unități internaționale; VAS - visual analogue scale; VSH - viteză de sedimentare a hematiilor.
ACPA (UI/mL)	166,1 (0-530)	
ACPA pozitivi	139 (76,0%)	
3. activitatea PR		
NAD28	4 (0-25)	
NAD44	5 (0-30)	
≥ 1 gleznă dureroasă	100 (54,6%)	
NAT28	1 (0-24)	
NAT44	2 (0-28)	
≥ 1 gleznă tumefiată	56 (30,6%)	
VSH (mm/oră)	34 (2-98)	
PCR (mg/L)	9,2 (0,2-196)	
VAS _{pacient} (mm)	42,6 ± 25,9	
VAS _{medic} (mm)	31,5 ± 22,8	
DAS28 _{VSH}	4,4 ± 1,7	
DAS28 _{CRP}	3,8 ± 1,7	
DAS44 _{VSH}	2,9 ± 1,3	
SDAI	18,3 ± 15,7	
HAQ	1,5 ± 0,8	
4. tratamentul PR		
AINS	48 (26,2%)	
glucocorticoizi	32 (17,5%)	
csDMARD	155 (84,7%)	
metotrexat	88 (48,1%)	
> 1 csDMARD	17 (9,3%)	
bDMARD	64 (35,0%)	
monoterapie bDMARD	1 (0,5%)	
5. comorbidități		
diabet zaharat tip 2	17 (9,3%)	
hallux valgus	58 (31,7%)	
IVC-MI	38 (20,8%)	
obezitate	4 (2,2%)	
pes planus	4 (2,2%)	

4.2. Evaluarea gleznei la subiecții sănătoși - studiu ecografic comparativ cu IRM

Pentru realizarea acestui obiectiv, au fost analizați 25 de subiecți sănătoși.

Intra-articular, atât ecografia, cât și IRM au evidențiat CL în cantitate minimă atât la nivelul aTT (recesul anterior și posterior), cât și aST (doar în recesul posterior la ecografie, preponderant în recesul posterior la IRM; tabel 2). Peri-articular, la nivelul tendoanelor,

ecografia, respectiv IRM, au evidențiat CL minimă în teaca sinovială a tendoanelor numai la nivelul compartimentului medial (tendoane flexorii), cel mai frecvent implicat fiind tTP; compartimentele anterior și lateral (tTA, tendoane extensorii și peronieri) ne prezentând nicio modificare imagistică (tabel 2).

Analiza rezultatelor relevă concordanța rezultatelor ecografice cu cele IRM (tabel 2, 3), în detectarea modificărilor la subiecții sănătoși, în special la nivelul articulațiilor, pe când la nivelul tendoanelor, deși concordanța a fost mai scăzută, specificitatea a fost crescută.

Tabel 2. Comparație ecografie-IRM a afectării imagistice generale, la nivelul gleznei, la normali (n = 25)

	<i>eco+</i>	<i>IRM+</i>	<i>OA</i>	<i>PA</i>	κ	<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PLR</i>
aTT	5	6	88,0%	80,0%	0,65	66,7%	94,7%	12,7
aST	9	11	92,0%	100%	0,83	81,8%	100%	-
tTA	0	0	-	-	-	-	-	-
tEHL	0	0	-	-	-	-	-	-
tEDL	0	0	-	-	-	-	-	-
tPL	0	0	-	-	-	-	-	-
tPB	0	0	-	-	-	-	-	-
tTP	5	12	72,0%	100%	0,43	41,7%	100%	-
tFDL	4	8	76,0%	75,0%	0,36	37,5%	94,1%	6,4
tFHL	5	8	88,0%	100%	0,69	62,5%	100%	-
tA	0	0	-	-	-	-	-	-
FP	0	0	-	-	-	-	-	-

Note: coloanele „eco+” (afectare ecografică prezentă) și „IRM+” (afectare IRM prezentă) raportează numărul de pacienți; nivelul de semnificație statistică a indicilor κ : p = 0,001 (aTT); p < 0,001 (aST și tFHL); p = 0,009 (tTP); p = 0,044 (tFDL); abrevieri: aTT - articulația tibiotalară; aST - articulația subtalară; FP - fascia plantară; IRM - imagistică prin rezonanță magnetică; OA - overall agreement (concordanță generală); PA - positive agreement (concordanță pozitivă); PLR - positive likelihood ratio; Se - sensibilitate; Sp - specificitate; tA - tendonul lui Ahile; tTA - tendonul tibial anterior; tEDL - tendonul extensor lung al degetelor; tEHL - tendonul extensor lung al halucelui; tFDL - tendonul flexor lung al degetelor; tFHL - tendonul flexor lung al halucelui; tPB - tendonul peroneu scurt; tPL - tendonul peroneu lung; tTP - tendonul tibial posterior.

O explicație pentru sensibilitatea scăzută a ecografiei în decelarea CL intra-articulare ar putea fi localizarea anatomică profundă a acestor articulații, ceea ce face dificilă vizualizarea ecografică, mai ales pentru CL minime. În plus, în cazul evaluării recesului posterior al aTT, poziția diferită a pacientului la IRM față de ecografie (decubit ventral ce favorizează migrarea CL în recesul anterior) poate explica detectarea mai frecventă a acestei modificări prin IRM. În ceea ce privește examinarea ecografică a tendoanelor din compartimentul medial, minima acumulare lichidiană din teaca sinovială a tendonului, imediat infra-maleolar, unde acestea își schimbă traseul, care nu înconjoară tendonul în întregime, este considerată fiziologică, fiind explicată de poziția de la evaluarea ecografică (pacient în decubit dorsal, genunchi flectat la 90°, talpa sprijinită pe pat) care determină migrarea declivă a lichidului, fiind astfel neraportată la ecografie.

În acest studiu, s-a demonstrat prin două metode imagistice că subiecții sănătoși nu prezintă proliferare sinovială, nici intra-articular, nici peri-articular (teaca sinovială a tendoanelor), și, de asemenea, nu prezintă patologie cu semnal Doppler prezent, elemente care sunt foarte importante pentru definirea rezultatelor ecografice patologice care pot fi observate la nivelul gleznelor pacienților cu PR.

Tabel 3. Matricea cazurilor în funcție de prezența sau absența afectării imagistice (n = 25)

	<i>eco+</i> și <i>IRM+</i>	<i>eco+</i> și <i>IRM-</i>	<i>eco-</i> și <i>IRM+</i>	<i>eco-</i> și <i>IRM-</i>
aTT, reces anterior	3 (12%)	0 (0%)	1 (4%)	21 (84%)
aTT, reces posterior	2 (8%)	1 (4%)	2 (8%)	20 (80%)
aST, reces posterior	9 (36%)	0 (0%)	2 (8%)	14 (56%)
aST, reces anterior	0 (0%)	0 (0%)	2 (8%)	23 (92%)
tTA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	25 (100%)
tEHL	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	25 (100%)
tEDL	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	25 (100%)
tPL	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	25 (100%)
tPB	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	25 (100%)
tTP	5 (20%)	0 (%)	7 (28%)	13 (52%)
tFDL	3 (12%)	1 (4%)	5 (20%)	16 (64%)
tFHL	5 (20%)	0 (0%)	3 (12%)	17 (68%)
tA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	25 (100%)
FP	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	25 (100%)

Note: coloanele „eco+/-” (afectare ecografică prezentă/absentă) și „IRM+/-” (afectare IRM prezentă/absentă) raportează numărul de pacienți. Abrevieri: aTT - articulația tibiotalară; aST - articulația subtalară; IRM - imagistică prin rezonanță magnetică; tTA - tendonul tibial anterior; tEDL - tendonul extensor lung al degetelor; tEHL - tendonul extensor lung al halucelui; tFDL - tendonul flexor lung al degetelor; tFHL - tendonul flexor lung al halucelui; tPB - tendonul peroneu scurt; tPL - tendonul peroneu lung; tTP - tendonul tibial posterior.

4.3. Evaluarea gleznei la pacienții cu PR, studiu ecografic comparativ cu IRM

Pentru analiza comparativă a celor două metode imagistice, la nivelul gleznei pacienților cu PR, eșantionul de studiu a inclus 50 de pacienți cu PR, cu vârstă medie de 55,9 ± 11,2 ani, predominant femei (84%).

La nivel articular, evaluarea ecografică a aTT a înregistrat o concordanță foarte bună cu evaluarea IRM, atât în ceea ce privește detectarea (inclusiv gradarea) HS, cât și a CL intra-articulare, înregistrând, de asemenea sensibilitate și specificitate crescute. În schimb, examinarea ecografică a aST a prezentat o concordanță moderat-bună cu evaluarea IRM, crescând moderat șansa de detecție atât a HS, cât și a CL (tabel 4).

La nivelul tendoanelor, concordanța cea mai bună între cele două metode imagistice a fost înregistrată pentru tenosinovita tEDL. Considerând componentele acesteia în mod separat, cea mai bună concordanță pentru HS la nivelul tecii tendonului s-a înregistrat pentru tPL, iar pentru CL în teaca tendonului, la nivelul tTA. În ceea ce privește cuantificarea tenosinovitei, concordanța foarte bună a fost notată la nivelul tTP (tabel 5).

Analizând cazurile în parte, s-a observat că ecografia nu a detectat HS și CL minime intra-articulare, IRM fiind superior în această situație. Explicația este oferită de faptul că IRM are capacitatea de a vizualiza întreaga articulație, inclusiv sinoviala profundă, indiferent de structurile supraincizate (țesut subcutanat reprezentat în exces) [25], în timp ce ecografia poate vizualiza doar regiunea superficială a articulației, neimplicată în modificările minime ale sinovialei (sinovită/CL minimă). De asemenea, o altă cauză care să explice scăderea concordanței este reprezentată de faptul că, în unele situații, ecografia nu reușește să diferențieze cu precizie HS de CL; CL veche devine hipo-ecogenă ecografic [26], putând fi confundată ușor cu sinovita.

Tabel 4. Comparația ecografie-IRM a afectării articulare a gleznei în PR (n = 50)

	<i>eco+</i>	<i>IRM+</i>	<i>OA</i>	<i>PA</i>	κ	<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PLR</i>
global (CL și HS)								
aTT	24	26	92%	95,8%	0,84*	88,5%	95,8%	21,1
aTTant	23	25	92%	95,7%	0,84*	88,0%	96,0%	22,0
aTTpost	16	17	86%	81,2%	0,68*	76,5%	90,9%	8,4
aST	22	25	78%	81,8%	0,56*	72,0%	84,0%	4,5
aSTant	6	21	62%	66,7%	0,14&	19,0%	93,1%	2,8
aSTpost	21	24	78%	81,0%	0,56*	70,8%	84,6%	4,6
aSTpost+lat	21	24	78%	81,0%	0,56*	70,8%	84,6%	4,6
aSTlat	10	24	68%	90,0%	0,35*	37,5%	96,2%	9,8
oricare	29	33	80%	89,7%	0,58*	78,8%	82,4%	4,5
prezența CL								
aTT	22	25	90%	95,5%	0,80*	84,0%	96,0%	21,0
aTTant	20	23	90%	95,0%	0,80*	82,6%	96,3%	22,3
aTTpost	12	11	90%	75,0%	0,72*	81,8%	92,3%	10,6
aST	19	21	80%	78,9%	0,58*	71,4%	86,2%	5,2
aSTant	4	12	72%	25,0%	0,01&	8,3%	92,1%	1,1
aSTpost	16	20	80%	81,3%	0,57*	65,0%	90,0%	6,5
aSTpost+lat	18	20	80%	77,8%	0,58*	70,0%	86,7%	5,3
aSTlat	6	20	64%	66,7%	0,15&	20,0%	93,3%	3,0
prezența HS								
aTT	14	16	92%	92,9%	0,81*	81,2%	97,1%	28,0
aTTant	13	16	90%	92,3%	0,76*	75,0%	97,1%	25,9
aTTpost	10	13	90%	90,0%	0,72*	69,2%	97,3%	25,6
aST	15	16	86%	80,0%	0,67*	75,0%	91,2%	8,5
aSTant	4	15	74%	75,0%	0,22#	20,0%	97,1%	7,0
aSTpost	12	14	88%	83,3%	0,69*	71,4%	94,4%	12,8
aSTpost+lat	14	14	88%	78,6%	0,70*	78,6%	91,7%	9,4
aSTlat	9	14	86%	88,9%	0,61*	57,1%	97,2%	20,6
HS de grade 2 și 3								
aTT	7	5	96%	71,4%	0,81*	100%	95,6%	22,7
aTTant	6	5	98%	83,3%	0,90*	100%	97,8%	45,5
aTTpost	6	2	92%	33,3%	0,47*	100%	91,7%	12,0
aST	9	2	86%	22,2%	0,32*	100%	85,4%	6,8
aSTant	3	1	96%	33,3%	0,49*	100%	95,9%	24,5
aSTpost	3	2	94%	33,3%	0,37*	50,0%	95,8%	11,9
aSTpost+lat	7	2	90%	28,6%	0,41*	100%	89,6%	9,6
aSTlat	7	2	90%	28,6%	0,37*	100%	89,6%	9,6

Note: nivelul de semnificație al indicilor κ : * $p \leq 0,007$, # $p < 0,05$; & nesemnificativ; + - pozitiv. Abrevieri: aST - articulația subtalară; aTT - articulația tibiotalară; ant - reces anterior; CL - colecție lichidiană; eco - ecografie; HS - hipertrofie sinovială; IRM - imagistică prin rezonanță magnetică; lat - reces lateral; med - reces medial; OA - overall agreement (concordanță globală); PA - positive agreement (concordanță pozitivă); PLR - positive likelihood ratio (raportul de probabilitate pozitivă); post - reces posterior; PR - poliartrită reumatoidă; Se - sensibilitate; Sp - specificitate.

Teoretic, diferențierea ecografică între sinovită și CL se face prin compresia cu transductorul a structurilor examinate, și prin evaluarea Doppler [13, 27], tehnici dificil de realizat în cazul gleznei și piciorului posterior (structuri anatomice profunde). O situație particulară o reprezintă aST, unde concordanța înregistrată a fost moderată și bună,

concordanța cea mai slabă fiind înregistrată pentru recesul anterior (ecografic vizualizat din secțiune medială), explicată probabil și prin experiența mai scăzută în evaluarea ecografică a acestei articulații, protocolul de examinare ecografică a aST nefiind încă standardizat.

Tabel 5. Compararea ecografie-IRM a afectării tendoanelor gleznei în PR (n = 50)

	<i>eco+</i>	<i>IRM+</i>	<i>OA</i>	<i>PA</i>	κ	<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PLR</i>
global (CL și HS)								
tTA	3	9	90%	100%	0,45*	33,3%	100%	_-&
tEHL	2	5	94%	100%	0,55*	40,0%	100%	_-&
tEDL	7	8	94%	85,7%	0,80*	75,0%	97,6%	31,3
tPL	14	14	88%	78,6%	0,70*	78,6%	91,7%	9,5
tPB	11	11	88%	72,7%	0,65*	72,7%	92,3%	9,4
tTP	20	23	78%	80,0%	0,55*	69,6%	85,2%	4,7
tFDL	12	15	76%	83,3%	0,65*	66,7%	94,3%	11,7
tFHL	8	19	78%	100%	0,47*	42,1%	100%	_-&
oricare	29	28	86%	86,2%	0,72*	89,3%	81,8%	4,9
prezența CL								
tTA	3	4	98%	100%	0,85*	75,0%	100%	_-&
tEHL	1	0	_-&	_-&	_-&	_-&	_-&	_-&
tEDL	6	4	92%	50,0%	0,56*	75,0%	93,5%	11,5
tPL	9	9	80%	44,4%	0,32*	44,4%	87,8%	3,6
tPB	6	3	86%	16,7%	0,16 [#]	33,3%	89,4%	3,1
tTP	14	13	82%	64,3%	0,54*	69,2%	86,5%	5,1
tFDL	8	4	88%	37,5%	0,44*	75,0%	89,1%	6,9
tFHL	7	14	86%	100%	0,59*	50,0%	100%	_-&
prezența HS								
tTA	3	8	90%	100%	0,50*	37,5%	100%	_-&
tEHL	2	5	94%	100%	0,55*	40,0%	100%	_-&
tEDL	5	6	94%	80,0%	0,69*	66,7%	97,7%	29,0
tPL	11	11	96%	90,9%	0,88*	90,9%	97,4%	35,0
tPB	9	11	88%	77,8%	0,63*	63,6%	94,9%	12,5
tTP	19	20	82%	78,9%	0,62*	75,0%	86,7%	5,6
tFDL	9	13	84%	77,8%	0,54*	53,8%	94,6%	10,0
tFHL	5	11	88%	100%	0,57*	45,5%	100%	_-&
HS de grade 2 și 3								
tTA	3	5	96%	100%	0,73*	60,0%	100%	_-&
tEHL	1	0	_-&	_-&	_-&	_-&	_-&	_-&
tEDL	5	4	94%	60,0%	0,63*	75,0%	95,7%	17,4
tPL	7	10	86%	71,4%	0,51*	50,0%	95,0%	10,0
tPB	3	2	94%	33,3%	0,37*	50,0%	95,8%	11,9
tTP	14	14	96%	92,9%	0,90*	92,9%	97,2%	33,2
tFDL	4	5	90%	50,0%	0,39*	40,0%	95,6%	9,1
tFHL	5	17	76%	100%	0,36*	29,4%	100%	_-&

Note: nivelul de semnificație al indicilor κ : * $p \leq 0,023$; # nesemnificativ; & incalculabil (din cauza diviziunii cu 0 sau toate evaluările ecografice și/sau IRM sunt identice). Abrevieri: + - pozitiv; CL - colecție lichidiană; eco - ecografie; HS - hipertrofie sinovială; IRM - imagistică prin rezonanță magnetică; OA - overall agreement (concordanță globală); PA - positive agreement (concordanță pozitivă); PLR - positive likelihood ratio (raportul de probabilitate pozitivă); PR - poliartrită reumatoidă; Se - sensibilitate; Sp - specificitate; tTA - tendonul tibial anterior; tEDL - tendonul extensor lung al degetelor; tEHL - tendonul extensor lung al halucelui; tFDL - tendonul flexor lung al degetelor; tFHL - tendonul flexor lung al halucelui; tPB - tendonul peroneu scurt; tPL - tendonul peroneu lung; tTP - tendonul tibial posterior.

La nivelul tendoanelor, în cazul tTA, tEHL și tFHL, s-a înregistrat concordanța cea mai scăzută, explicată de sensibilitatea scăzută a ecografiei în detectarea a ceea ce IRM interpretează ca HS minimă în teaca tendonului, respectiv CL minimă (lamă de lichid) în teaca tendonului. Trebuie menționat că analiza statistică efectuată articulație cu articulație, exprimată prin PA (100% în toate cele 3 tendoane), accentuează faptul că toate modificările detectate ecografic în aceste tendoane au fost confirmate IRM, specificitatea ecografiei fiind astfel de 100%. S-a observat că, în cazurile în care ecografia nu a detectat modificări la acest nivel, în timp ce IRM a evidențiat minime CL în teaca tendonului, majoritatea pacienților prezentau local modificări ce îngreunau examinarea ecografică (obezitate, insuficiență venoasă a membrelor inferioare), precum și modificări ecografice de CL în recesul posterior al aTT care se poate confunda cu modificările lichidiene din teaca tFHL, cu care poate chiar comunica. În această situație, trebuie recunoscute limitele ecografiei pentru examinarea acurată a structurilor profunde, mai ales în situația unui țesut subcutanat bogat reprezentat.

4.4. Evaluarea ecografică a frecvenței leziunilor inflamatoare ale gleznei în PR

Din întreg lotul studiat ($n = 183$ de pacienți), 83,6% au prezentat modificări ecografice de tip inflamator la nivelul gleznei și piciorului posterior. Modificările au fost înregistrate bilateral la 41,5% din pacienți, respectiv unilateral la 78,7% din pacienți. De asemenea, 55,2% au prezentat ecografic cel puțin o articulație cu afectare intra-articulară (CL și/sau HS), în timp ce sinovita (HS intra-articulară) a fost prezentă la 53,0% din pacienți. Modificări peri-articulare au fost decelate la 55,7% din pacienți, tenosinovita fiind înregistrată la 52,5% din pacienți.

Cea mai frecventă leziune ecografică, întâlnită în lotul studiat a fost CL la nivelul aST, prezentă la 49,2% din pacienți, urmată de HS a aTT și de tenosinovita de tTP, ambele prezente la câte 40,4% din pacienți. Sinovita apare cel mai frecvent la nivelul aTT (40,4%), urmată de aST (31,1%), respectiv de aTN (28,4%; tabel 6, 7).

Referitor la aTT, se observa că cele mai multe informații sunt obținute din evaluarea recesului anterior. În schimb, pentru aST, informațiile cele mai multe par a fi obținute din scanarea recesului posterior din secțiune posterioară, față de evaluarea recesului posterior din secțiune laterală, respectiv a recesului anterior din secțiune medială.

La nivelul gleznei și piciorului posterior, peri-articular, ecografia a detectat tenosinovita, bursită retrocalcaneană, entezită calcaneană și paniculita subcalcaneană. În PR, tenosinovita este cel mai frecvent întâlnită la nivelul tTP (40,4%), urmat de tPL (23,0%) și tPB (18,0%). Tehnica PD a evidențiat vascularizație prezentă la nivelul sinovitei intra-articulare, la 17,5% din pacienți; activitatea tenosinovitei, evaluată prin prezenta semnalului PD, a fost prezentă la 42,6% din pacienți, cel mai frecvent întâlnită, ca și modificările în GS, fiind la nivelul tTP (33,3%).

Așa cum era de așteptat, subgrupul de pacienți simptomatici la nivelul gleznei și piciorului posterior a prezentat mai multe leziuni ecografice de tip inflamator, atât în GS (92,5% din pacienții simptomatici comparativ cu 71,1% din pacienții asimptomatici; $p < 0,001$), cât și în modul PD (68,2% din pacienții simptomatici comparativ cu 22,4% din pacienții asimptomatici; $p < 0,001$). Important de menționat este capacitatea ecografiei de a detecta leziuni de tip inflamator (tabel 8, 9), uneori active (semnal PD prezent), chiar în absența simptomelor la nivelul gleznei (expresie a inflamației subclinice).

Remarcăm incidența scăzută a semnalului PD la nivelul articulațiilor gleznei. Această observație poate fi explicată de sensibilitatea scăzută a PD pentru articulațiile mari, precum și pentru zonele anatomice profunde, ambele situații regăsindu-se în cazul articulațiilor aTT și aST. În plus, la nivelul aTT, în secțiunea anterioară, de unde se evaluează recesul anterior articular, artera pedioasă dorsală se interpune în examinarea vascularizației sinovialei aTT, îngreunând examinarea prin crearea de artefacte. Aceeași incidență scăzută a semnalului vascular PD la nivelul aTT a fost observată și de alți autori [28, 29]. În acest sens, pentru creșterea sensibilității PD, Suzuki și colegii [30] recomandă includerea evaluării din secțiune

laterală și medială a recesului anterior în protocolul de evaluare ecografică a aTT. Observăm același pattern pentru aST, semnalul PD fiind detectat doar în secțiunile medială și laterală ale articulației.

Tabel 6. Frecvența modificărilor ecografice articulare la pacienții cu PR (n = 183)

	aTT	aST	aTN
<i>nr. pacienți cu:</i>			
≥ 1 gleznă afectată global	93 (50,8%)	106 (57,9%)	64 (35,0%)
afectare globală bilaterală	42 (23,0%)	43 (23,5%)	19 (10,4%)
≥ 1 gleznă cu efuziune	69 (37,7%)	90 (49,2%)	29 (15,8%)
efuziune bilaterală	25 (13,7%)	31 (16,9%)	6 (3,3%)
≥ 1 gleznă cu HS	74 (40,4%)	57 (31,1%)	52 (28,4%)
HS bilaterală	35 (19,1%)	16 (8,7%)	15 (8,2%)
≥ 1 gleznă cu grad 0	148 (80,9%)	164 (89,6%)	167 (91,3%)
grad 0 bilateral	109 (59,6%)	125 (68,3%)	131 (71,6%)
≥ 1 gleznă cu grad 1	42 (23,0%)	30 (16,4%)	37 (18,6%)
grad 1 bilateral	17 (9,3%)	22 (12,0%)	13 (7,1%)
≥ 1 gleznă cu grad 2	38 (20,8%)	31 (19,9%)	16 (8,7%)
grad 2 bilateral	11 (6,0%)	4 (2,2%)	1 (0,6%)
≥ 1 gleznă cu grad 3	12 (6,6%)	7 (3,8%)	8 (4,4%)
grad 3 bilateral	1 (0,6%)	0	2 (1,1%)
≥ 1 gleznă cu PD	14 (7,7%)	14 (7,7%)	32 (17,5%)
PD bilateral	6 (3,3%)	6 (3,3%)	14 (7,7%)

Abrevieri: aTT - articulația tibiotalară; aST - articulația subtalară; aTN - articulația talonaviculară; HS - hipertrofie sinovială; PD - power Doppler; PR - poliartrită reumatoidă.

Tabel 7. Frecvența leziunilor ecografice inflamatoare peri-articulare la pacienții cu PR (n = 183)

	≥ 1 gleznă afectată	afectarea bilaterală	≥ 1 gleznă cu grad 2-3	grad 2-3 bilateral	≥ 1 gleznă cu Doppler	semnal Doppler bilateral
tTA	14 (7,7%)	3 (1,6%)	11 (6,0%)	3 (1,6%)	13 (7,1%)	6 (3,3%)
tEHL	7 (3,8%)	4 (2,2%)	6 (3,3%)	1 (0,6%)	7 (3,8%)	4 (2,2%)
tEDL	27 (14,8%)	5 (2,7%)	16 (8,5%)	3 (1,6%)	20 (10,9%)	16 (8,7%)
tPL	42 (23,0%)	10 (5,5%)	28 (15,3%)	8 (4,4%)	33 (18,0%)	17 (9,3%)
tPB	33 (18,0%)	8 (4,4%)	15 (8,2%)	2 (1,1%)	28 (15,3%)	11 (6,0%)
tTP	74 (40,4%)	29 (15,9%)	48 (26,2%)	21 (11,5%)	61 (33,3%)	43 (23,5%)
tFDL	23 (12,6%)	7 (3,8%)	15 (8,2%)	2 (1,1%)	18 (9,8%)	11 (6,0%)
tFHL	19 (10,4%)	2 (1,1%)	9 (4,9%)	2 (1,1%)	6 (3,3%)	0
tA	13 (7,1%)	2 (1,1%)	-	-	13 (7,1%)	6 (3,3%)
FP	13 (7,1%)	2 (1,1%)	-	-	0	0
BRC	23 (12,56%)	5 (2,7%)	-	-	9 (4,91%)	3 (1,6%)
PC	7 (3,8%)	2 (1,1%)	-	-	5 (2,7%)	2 (1,1%)

Abrevieri: BRC - bursită retrocalcaneană; FP - fascia plantară; PC - paniculită subcalcaneană; PR - poliartrită reumatoidă; tA - tendonul lui Ahile; tTA - tendonul tibial anterior; tEDL - tendonul extensor lung al degetelor; tEHL - tendonul extensor lung al halucelui; tFDL - tendonul flexor lung al degetelor; tFHL - tendonul flexor lung al halucelui; tPB - tendonul peroneu scurt; tPL - tendonul peroneu lung; tTP - tendonul tibial posterior.

O atenție deosebită s-a acordat piciorului posterior, atât recesului posterior al aTT, dar mai ales aST (incluzând recesul posterior), acestea nefiind incluse în protocolul de evaluare ecografică a majorității studiilor de cercetare. Fapt evident și din capitolele anterioare, în care

au fost analizate loturi mai mici de pacienți, în evaluarea ecografică a aTT cele mai multe informații sunt aduse de evaluarea recesului anterior din secțiune anterioară, afirmația fiind valabilă atât pentru sinovită, cât și pentru CL, majoritatea pacienților cu modificări în recesul posterior având modificări și în recesul anterior.

Tabel 8. Comparație a sediului și tipului de afectare articulară ecografică la pacienții cu PR în funcție de simptomatologia gleznelor (n = 183)

		<i>glezne asimptomatice (n = 76)</i>	<i>≥ 1 gleznă simptomatică (n = 107)</i>	<i>p</i>
aTT	afectare globală	28 (36,8%)	65 (60,7%)	0,001
	CL	19 (25,0%)	50 (46,7%)	0,003
	HS	17 (22,4%)	57 (53,3%)	<0,001
	grad 2-3	6 (7,9%)	38 (35,5%)	<0,001
	semnal Doppler	3 (3,9%)	11 (10,3%)	0,112
aST	afectare globală	30 (39,5%)	76 (71,0%)	<0,001
	CL	27 (35,5%)	63 (58,9%)	0,002
	HS	9 (11,8%)	48 (44,9%)	<0,001
	grad 2-3	6 (7,9%)	29 (27,1%)	0,001
	semnal Doppler	2 (2,6%)	12 (11,2%)	0,031
aTN	afectare globală	16 (21,1%)	48 (44,9%)	0,001
	CL	5 (6,6%)	24 (22,4%)	0,004
	HS	11 (14,5%)	41 (38,3%)	<0,001
	grad 2-3	4 (5,3%)	16 (15,0%)	0,038
	semnal Doppler	8 (10,5%)	24 (22,4%)	0,037

Note: valorile reprezintă semnificația statistică a teste χ^2 (semnificativ dacă $p < 0,05$); variabilele sunt raportate ca „frecvență absolută (procent din subgrup)”. Abrevieri: aTT - articulația tibio-talară; aST - articulația sub-talară; aTN - articulația talo-naviculară; CL - colecție lichidiană; HS - hipertrofie sinovială; PR - poliartrită reumatoidă.

Astfel, recomandarea lui Bruyn și Schmidt [31] de evaluare ecografică a recesului posterior al aTT doar în cazul în care pacientul prezintă simptomatologie articulară, iar examenul ecografic nu a evidențiat nicio modificare, pare plauzibilă, pentru a economisi timpul de examinare. În ceea ce privește aST, în singurele studii care au inclus evaluarea acesteia în design [32-34], examinarea ecografică s-a efectuat doar din secțiune medială și laterală, notându-se o variabilitate inter-observator mai mică obținută pentru secțiunea laterală, față de secțiunea medială, evaluarea recesului posterior din secțiune posterioară nefiind inclus în designul studiului [33]. În urma rezultatelor noastre obținute pe un lot reprezentativ, se verifică afirmația făcută în urma analizei loturilor mai mici din capitolele anterioare despre recesul posterior al aST, anume că este cel mai bine vizualizat din secțiune posterioară, aceasta având sensibilitatea cea mai mare în detectarea sinovitei, respectiv CL din recesul posterior.

4.5. Afectarea clinică și ecografică a gleznei la pacienții cu PR în remisiune

Din eșantionul de 183 de pacienți cu PR în diferite grade de activitate a bolii, au fost reținuți pentru această analiză: 59 (32,2%) de pacienți în remisiune definită cu DAS28_{CRP}, 27 (14,8%) de pacienți în remisiune SDAI și 20 (10,9%) de pacienți în remisiune booleană. În aceste 3 categorii de remisiune (tabel 10), afectarea clinică generală a gleznei a prezentat o prevalență similară (în jurul valorii de 30%), cu frecvențe discrepante ale gleznelor dureroase și tumefiate (nu au existat glezne tumefiate la pacienții în remisiune booleană, în timp ce o zecime din pacienții în remisiune definită cu DAS28_{CRP} aveau cel puțin o gleznă tumefiată).

Tabel 9. Comparație a sediului și tipului de afectare peri-articulară la pacienții cu PR în funcție de simptomatologia gleznelor (n = 183)

		glezne asimptomatice (n = 76)	≥ 1 gleznă simptomatică (n = 107)	p
tTA	afectare globală	3 (3,9%)	11 (10,3%)	0,112
	grad 2-3	2 (2,6%)	9 (8,4%)	0,105
	semnal Doppler	2 (2,6%)	11 (10,3%)	0,047
tEHL	afectare globală	0	7 (6,5%)	0,023
	grad 2-3	0	6 (5,6%)	0,036
	semnal Doppler	0	7 (6,5%)	0,023
tEDL	afectare globală	5 (6,6%)	22 (20,6%)	0,009
	grad 2-3	3 (3,9%)	13 (12,1%)	0,053
	semnal Doppler	2 (2,6%)	18 (16,8%)	0,002
tPL	afectare globală	9 (11,8%)	33 (30,8%)	0,003
	grad 2-3	6 (7,9%)	22 (20,6%)	0,019
	semnal Doppler	5 (6,6%)	28 (26,2%)	0,001
tPB	afectare globală	7 (9,2%)	26 (24,3%)	0,009
	grad 2-3	2 (2,6%)	13 (12,1%)	0,021
	semnal Doppler	6 (7,9%)	22 (20,6%)	0,019
tTP	afectare globală	12 (15,8%)	62 (57,9%)	<0,001
	grad 2-3	6 (7,9%)	42 (39,3%)	<0,001
	semnal Doppler	8 (10,5%)	53 (49,5%)	<0,001
tFDL	afectare globală	1 (1,3%)	22 (20,6%)	<0,001
	grad 2-3	1 (1,3%)	14 (13,1%)	0,004
	semnal Doppler	0	18 (16,8%)	<0,001
tFHL	afectare globală	4 (5,3%)	15 (14,0%)	0,056
	grad 2-3	2 (2,6%)	7 (6,5%)	0,228
	semnal Doppler	0	6 (5,6%)	0,036
tA	afectare globală	3 (3,9%)	10 (9,3%)	0,161
	semnal Doppler	3 (3,9%)	10 (9,3%)	0,161
FP	afectare globală	3 (3,9%)	10 (9,3%)	0,161

Note: valorile reprezintă semnificația statistică a teste χ^2 (semnificativ dacă $p < 0,05$); variabilele sunt raportate ca „frecvență absolută (procent din subgrup)”. Abrevieri: FP - fascia plantară; PR - poliartrită reumatoidă; tA - tendonul lui Ahile; tTA - tendonul tibial anterior; tEDL - tendonul extensor lung al degetelor; tEHL - tendonul extensor lung al halucelui; tFDL - tendonul flexor lung al degetelor; tFHL - tendonul flexor lung al halucelui; tPB - tendonul peroneu scurt; tPL - tendonul peroneu lung; tTP - tendonul tibial posterior.

În medie, 77% dintre pacienți au prezentat o implicare ecografică a gleznelor în cele 3 categorii de remisiune, cu frecvențe similare ale HS articulare (33%), HS articulare cu semnal PD prezent (15%), CL intra-articulare (60%), tenosinovitei (27%) și tenosinovitei cu semnal PD prezent (15%) (tabel 10).

În comparație cu pacienții fără implicare clinică a gleznei, cei cu cel puțin o gleznă dureroasă sau tumefiată au avut valori semnificativ mai mari ale CRP (valoarea mediană 0,34 mg/dL față de 0,19 mg/dL, $p = 0,042$) și o prevalență semnificativ mai mare a leziunilor ecografice de tip inflamator (tabel 11).

Tabel 10. Prevalența elementelor clinice și ecografice la pacienții cu PR în remisiune

	<i>remisiune definită de</i>		
	DAS28 _{CRP} (n = 59)	SDAI (n = 27)	boolean (n = 20)
NAD ≥ 1	18 (30,5%)	8 (29,6%)	6 (30,0%)
NAT ≥ 1	6 (10,2%)	1 (3,7%)	0 (0%)
<i>afectarea clinică a gleznei*</i>	19 (32,8%)	8 (29,6%)	6 (30,0%)
HS articulară a gleznei [#]	21 (35,6%)	8 (29,6%)	7 (35,0%)
HS articulară cu PD [#]	10 (16,9%)	4 (14,8%)	3 (15,0%)
CL în gleznă [#]	35 (59,3%)	15 (55,6%)	13 (65,0%)
tenosinovită a gleznei ^{&}	16 (27,1%)	8 (29,6%)	5 (25,0%)
tenosinovită a gleznei cu PD ^{&}	9 (15,3%)	4 (14,8%)	3 (15,0%)
PD prezent [§]	14 (23,7%)	6 (22,2%)	4 (20,0%)
<i>afectare ecografică a gleznei[¶]</i>	46 (78,0%)	20 (74,1%)	16 (80,0%)
<i>remisiune profundă[‡]</i>	11 (18,6%)	7 (25,9%)	4 (20,0%)

Note: variabilele sunt reportate ca „frecvență absolută (procent din subgrup)”; structuri evaluate ecografic: aTT, aST, tTA, tEHL, tEDL, tTP, tFDL, tFHL, tPL, tPB; * definită drept cel puțin o gleznă dureroasă sau tumefiată; # HS, semnal PD și CL intra-articulare detectate ecografic în oricare din articulațiile vreunei glezne; & tenosinovită și semnal PD detectate ecografic în orice tendon al vreunei glezne; § semnal PD detectat ecografic în oricare din articulațiile vreunei glezne sau în orice tendon al vreunei glezne; ¶ definită ecografic ca HS și/sau tenosinovită în orice articulație și în orice tendon al vreunei glezne; ‡ definită drept glezne normale la examenul clinic, fără HS, tenosinovită sau semnal PD la evaluarea ecografică: Abrevieri: aST - articulație; aTN - articulație talonaviculară; aTT - articulație tibiotarsală; CL - colecție lichidiană; CRP - C-reactive protein; DAS - disease activity score; HS - hipertrofie sinovială; NAD/T - numărul de articulații dureroase/tumefiate; PD - power Doppler; PR - poliartrită reumatoidă; tEDL - tendonul extensor lung al degetelor; tEHL - tendonul extensor lung al halucelui; tFDL - tendonul flexor lung al degetelor; tFHL - tendonul flexor lung al halucelui; tPB - tendonul peronier scurt; tPL - tendonul peronier lung; tTA - tendonul tibial anterior; tTP - tendonul tibial posterior; SDAI - simplified disease activity index.

În plus, au fost observate valori mediane semnificativ mai mari ale CRP la compararea pacienților cu și respectiv fără sinovită (HS) intra-articulară în GS (tabel 12); cu și respectiv fără sinovită activă (PD prezent sau absent), precum și cu și respectiv fără tenosinovită activă (PD prezent sau absent), datele noastre subliniind faptul că CRP este un marker al acestei activități reziduale a bolii.

Acest studiu scoate în evidență frecvența mare a afectării atât clinice, cât mai ales ecografice a gleznelor, la pacienții cu PR în remisiune, indiferent de definiția acesteia.

4.6. Afectarea clinică și HS intra-articulară a gleznei - factori predictivi pentru activitatea PR

Examinarea clinică a întregului eșantion de studiu (183 de pacienți) a evidențiat 101 (55,2%) pacienți cu cel puțin o gleznă dureroasă și 56 (30,6%) de pacienți cu cel puțin o gleznă tumefiată. Analiza de regresie a arătat că gleznelor dureroase și gleznelor tumefiate au crescut de 2,8 ori și, respectiv, de 3,4 ori riscul de detecție ecografică a HS în glezne. Prezența HS intra-articulare la nivelul gleznei a fost asociată cu o activitate mai mare a bolii. În plus, s-a observat o creștere proporțională și semnificativă a valorilor DAS28_{CRP} cu numărul articulațiilor gleznelor care prezentau la ecografie HS, precum și cu severitatea (gradul acesteia; figura 1).

Prezența semnalului PD la nivelul HS în interiorul articulațiilor gleznei, a produs rezultate similare: prezența semnalului PD ($p < 0,001$) și gradul semnalului PD ($p = 0,009$) au fost asociate cu valori DAS28_{CRP} mai mari (figura 2). Afectarea gleznei a avut un efect

independent asupra activității bolii definite de DAS28_{CRP}: de exemplu, absența HS la nivelul gleznei a scăzut în mod independent și semnificativ DAS28_{CRP} cu 0,985 de puncte ($p < 0,001$).

Tabel 11. Comparația elementelor ecografice la pacienții cu PR simptomatici și asimptomatici aflați în remisiune definită cu DAS28_{CRP} ($n = 59$)

	<i>examenul clinic al gleznelor</i>		p
	<i>normal (n = 40)</i>	<i>NAD/T ≥ 1 (n = 19)</i>	
HS articulară [#]	9 (22.5%)	12 (63.2%)	0,002
HS articulară cu semnal PD [#]	2 (5.0%)	8 (42.1%)	<0,001
tenosinovită ^{&}	7 (17.5%)	9 (47.4%)	0,016
tenosinovită cu semnal PD ^{&}	2 (5.0%)	7 (36.8%)	0,001
semnal PD [§]	4 (10.0%)	10 (52.6%)	<0,001

Note: variabilele sunt reportate ca „frecvență absolută (procent din subgrup)”; structuri evaluate ecografic: aTT, aST, tTA, tEHL, tEDL, tTP, tFDL, tFHL, tPL, tPB; # HS, semnal PD și lichid detectate ecografic în orice articulații a vreunei glezne; valorile p reprezintă nivelul de semnificație statistică a testelor χ^2 ; & tenosinovită și semnal PD detectate ecografic în orice tendon al vreunei glezne; § semnal PD detectat ecografic în orice articulații și în orice tendon al vreunei glezne. Abrevieri: aST - articulația subtalară; aTN - articulația talonaviculară; aTT - articulația tibio-talară; CRP - C-reactive protein; DAS - disease activity score; HS - hipertrofie sinovială; NAD/T - numărul de articulații dureroase/tumefiate; PD - power Doppler; tEDL - tendonul extensor lung al degetelor; tEHL - tendonul extensor lung al halucelui; tFDL - tendonul flexor lung al degetelor; tFHL - tendonul flexor lung al halucelui; tPB - tendonul peronier scurt; tPL - tendonul peronier lung; tTA - tendonul tibial anterior; tTP - tendonul tibial posterior.

Tabel 12. Comparația pacienților cu PR în remisiune definită cu DAS28_{CRP} în funcție de afectarea ecografică a gleznei

	<i>afectare ecografică a gleznei</i>		
	<i>toți (n = 59)</i>	<i>nu (n = 13)</i>	<i>da (n = 46)</i>
femei	52 (88,1%)	11 (84,6%)	41 (89,1%)*
vârstă (ani)	58 (20)	58 (25)	59 (19)*
durata PR (ani)	9 (15)	10 (16)	9 (14)*
AINS	8 (13,6%)	1 (7,7%)	7 (15,6%)*
glucocorticoizi	9 (15,3%)	1 (7,7%)	8 (17,4%)*
csDMARDs	54 (91,5%)	12 (92,3%)	42 (91,3%)*
bDMARDs	31 (52,5%)	6 (46,%)	25 (54,3%)*
FR (UI/mL)	46 (139)	117 (75)	35 (153)*
FR pozitiv	32 (54,2%)	11 (84,6%)	21 (45,7%)*
ACPA (UI/mL)	141 (212)	176 (176)	105 (190)*
ACPA pozitiv	39 (66,1%)	11 (84,6%)	28 (60,9%)*
NAD	0 (1)	0 (1)	0 (0)*
NAT	0 (0)	0 (0)	0 (0)*
VSH (mm/oră)	21 (18)	16 (23)	22 (18)*
CRP (mg/dL)	0,26 (0,32)	0,16 (0,20)	0,27 (0,50)*
PtGA (mm)	20 (14)	20 (20)	17 (12)*
PhGA (mm)	10 (11)	10 (9)	12 (15)*
HAQ	0,6 (1,1)	1,4 (1,6)	0,5 (0,9)*

Note: diferențele dintre subgrupuri (ecografic) au fost evaluate cu teste χ^2 pentru variabile nominale (d. ex. FR pozitiv) și teste Mann Whitney pentru variabile continue (d. ex. titrul FR): * nesemnificative; & $p = 0.013$. Abrevieri: ACPA - anti-citrullinated protein antibodies; AINS - anti-inflamatoare nesteroidiene; b/csDMARDs - biologic/conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs; CRP - C-reactive protein; DAS - disease activity score; FR - factor reumatoid; HAQ - health assessment questionnaire; NAD/T - numărul de articulații dureroase/tumefiate; PR - poliartrită reumatoidă; UI - unități internaționale; Pt/hGA - evaluarea generală a pacientului/medicului; VSH - viteza de sedimentare a hematiilor.

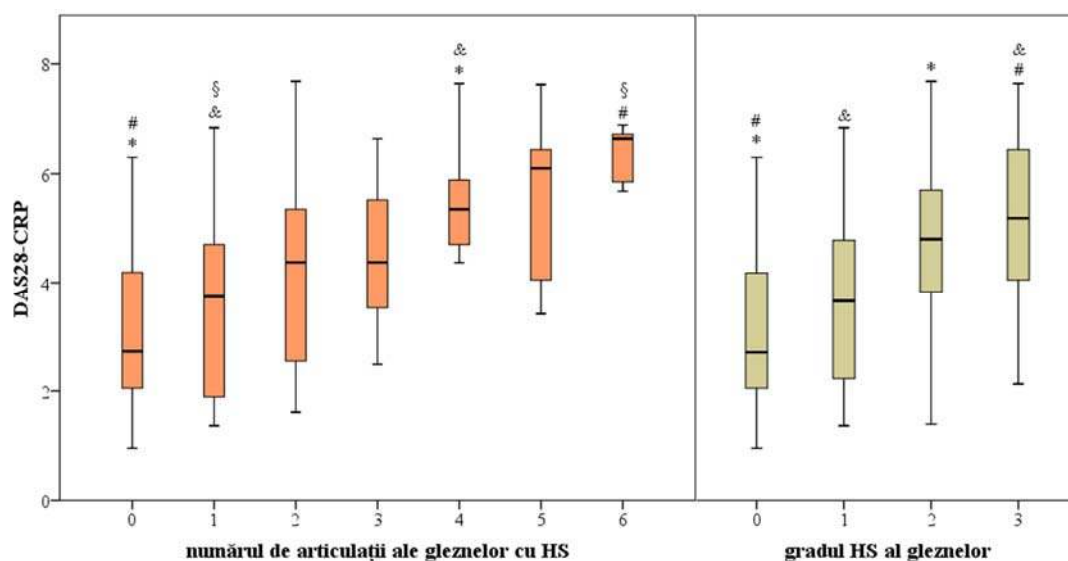


Figura 1. DAS28_{CRP} median în funcție de numărul de articulații ale gleznei cu HS (stânga) și de gradul HS al gleznelor (dreapta). Note: Stânga: categoriile conțin numărul de pacienți cu 0 până la 6 articulații ale gleznei cu HS (aTT, aTN și aST stângi sau drepte): „0” = 86 de pacienți fără HS a articulațiilor gleznelor; „1” = 28 de pacienți cu HS într-o singură articulație a gleznei (de exemplu aTT dreaptă); „2” = 28 de pacienți cu HS în 2 articulații ale gleznei (de exemplu, aTN dreaptă și aST stângă); „3” = 14 pacienți (analog); „4” = 17; „5” = 5; „6” = 5. Test Kruskal Wallis (n = 183; 46,5; 6 grade de libertate; p < 0,001) cu analiză post-hoc (Bonferoni): * p < 0,001; # p = 0,001; & p = 0,003; § p = 0,011. Dreapta: inițial, fiecare aTT, aTN și aST au fost clasificate individual. Apoi, au fost comparate articulațiile omologe pe stânga și pe dreapta și a fost notat gradul cel mai mare pentru fiecare tip de articulație (de exemplu, dacă un pacient a avut HS de grad 2 în aTT stângă și HS de grad 1 în aTT dreaptă, HS de aTT a pacientului a fost notată cu 2). În cele din urmă, cel mai mare grad al HS dintre tipurile de articulații a definit gradul general de HS al gleznei (de exemplu, dacă un pacient a avut HS de grad 2 în aTT, HS de grad 1 în aTN și fără HS în aST, HS a gleznei pacientului a fost notată cu 2). Au existat 85 (46,4%) de pacienți cu HS de grad 0, 32 (17,5%) de grad 1, 44 (24,1%) de grad 2 și 22 (12,0%) de grad 3. Testul Kruskal Wallis (n = 183; 35,2; 3 grade libertate; p < 0,001) cu analiză post-hoc (Bonferoni): *, # p < 0,001; & p = 0,013. Abrevieri: aST - articulația subtalară; aTN - articulația talonaviculară; aTT - articulația tibiotalară; CRP - proteina C-reactivă; DAS - disease activity score; HS - hipertrofie sinovială.

4.7. Tenosinovita ecografică a gleznei - factor predictiv semnificativ al activității PR

Comparativ cu pacienții fără tenosinovită de tTP la evaluarea ecografică (59,6%), pacienții care prezentau tenosinovită ecografică la nivelul tTP (40,4%) au avut o durată semnificativ mai mică a bolii (mediană de 7,0 față de 8,5 ani; p = 0,043), o activitate mai mare a bolii (un DAS28_{CRP} semnificativ mai mare: mediană de 5,0 față de 2,8; p < 0,001), o afectare mai mare a calității vieții (un scor HAQ semnificativ mai mare: mediană de 1,9 comparativ cu 1,5; p = 0,037) și titruri mai mari de FR (mediană de 123 UI/mL în comparație cu 64 UI/mL; p = 0,023), în timp ce titrurile de anticorpi anti-CCP au fost similare (p > 0,05). Comparativ cu prezenta durerii la nivelul gleznei, prezența tumefacției are o capacitate semnificativ mai mare (p = 0,034; testul McNemar) de a prezice identificarea tenosinovitei ecografice.

Prezența tenosinovitei detectată prin ecografie la nivelul gleznei a fost asociată cu valori mai mari ale indicatorilor de activitate a bolii. Se identifică o dovadă de cauzalitate: pe de o parte, nu doar prezența, dar și severitatea (gradul), extensia tenosinovitei la nivelul gleznei (numărul de glezne, respectiv de tendoane afectate) și activitatea (prezența vascularizației evaluată prin semnale PD) acesteia s-au asociat cu activitatea crescută a PR (figura 3); pe de altă parte, absența detectării ecografice a tenosinovitei la nivelul gleznei s-a asociat în mod independent și semnificativ cu activitatea scăzută a bolii, evaluată prin DAS28_{CRP}.

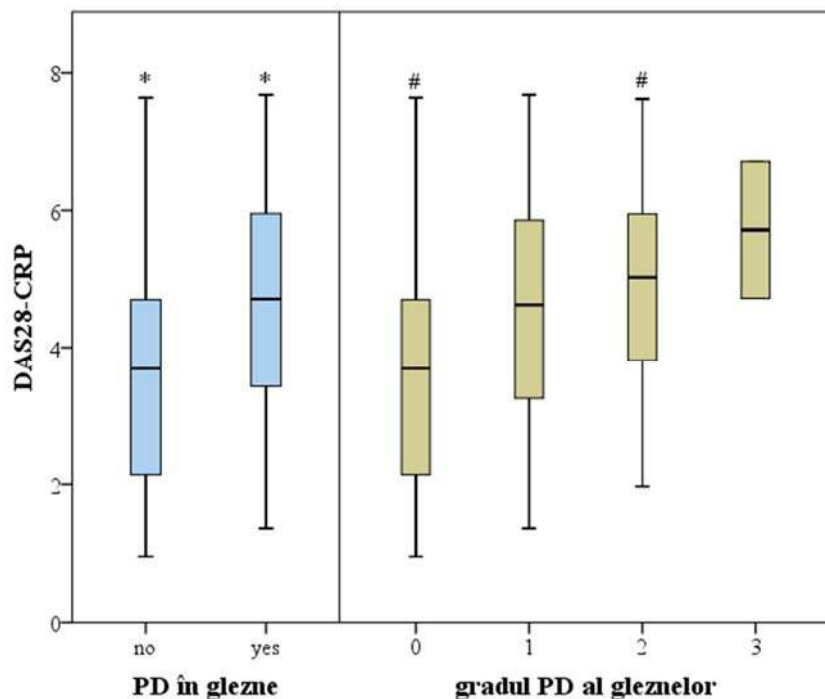


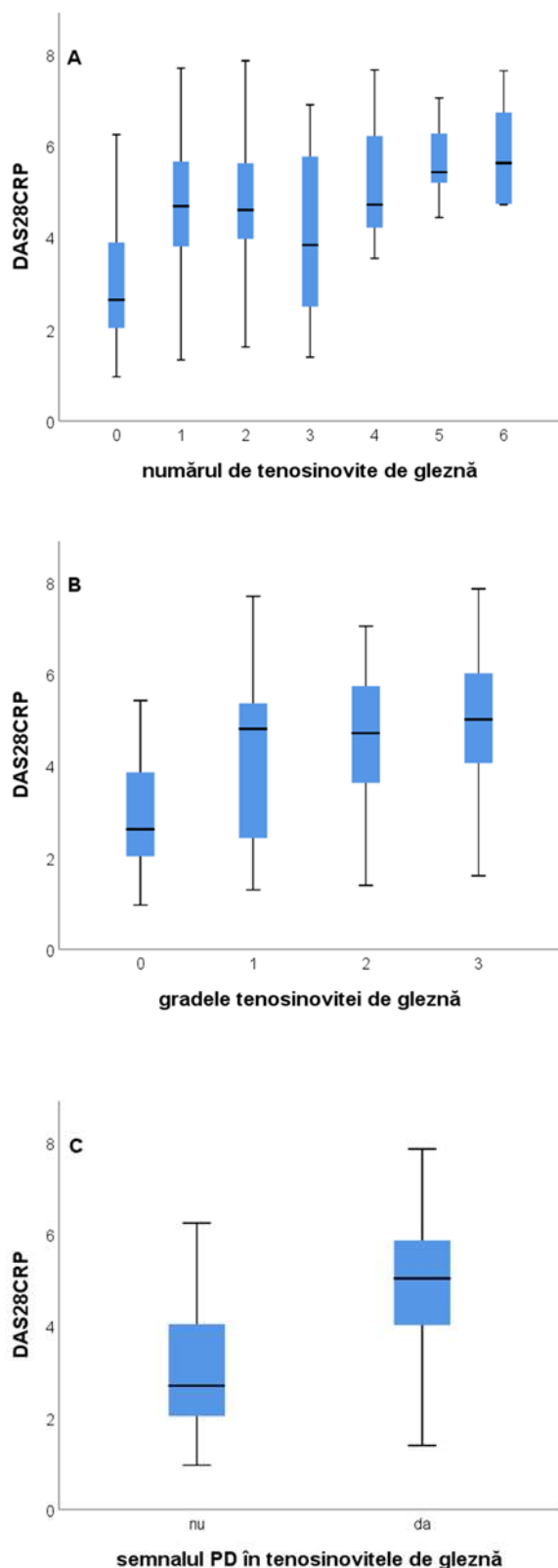
Figura 2. DAS28_{CRP} median în funcție de prezența semnalului PD (stânga) și de grad semnalului PD (dreapta). *Note:* Pentru fiecare aTT, aTN și aST stângi și drepte s-a notat prezența și gradul semnalului PD. Au fost apoi comparate articulațiile omologe stângi și drepte și prezența și gradul cel mai ridicat al semnalului PD au fost notate pentru fiecare tip de articulație (de exemplu, dacă un pacient a avut semnal PD de grad 2 în aTT stângă și semnal PD de grad 1 în aTT dreaptă, semnalul PD al aTT a pacientului a fost notat cu 2). Prezența semnalului PD în orice tip articular a definit prezența semnalului PD a gleznelor, iar gradul cel mai ridicat al semnalului PD dintre tipurile de articulații a definit gradul general al semnalului PD al gleznei (de exemplu, dacă un pacient a avut semnal PD de grad 2 în aTT, de gradul 1 în aTN și fără semnal PD în aST, gradul semnalului PD al gleznelor a fost notat cu 2). Au fost 45 (24,6%) de pacienți cu semnal PD în articulațiile gleznei, 138 (75,4%) pacienți cu grad 0, 28 (15,3%) cu grad 1, 15 (8,2%) cu grad 2 și 2 (1,1%) cu grad 3. Stânga: test Mann Whitney (* p < 0,001). Dreapta: testul lui Kruskal Wallis (n = 183; 14,1; 3 grade de libertate; p = 0,003) cu analiză post-hoc (Bonferoni): # p = 0,009. Abrevieri: aST - articulația subtalară; aTN - articulația talonaviculară; aTT - articulația tibiotalară; CRP - proteina C-reactivă; DAS - disease activity score; PD - power Doppler.

În opinia noastră, excluderea gleznelor din DAS28 nu a fost pe deplin îndreptățită, afectarea acestora fiind strâns corelată cu activitatea PR, după cum sugerează rezultatele noastre.

5. Limitele studiului

Interpretarea rezultatelor studiului prezent trebuie făcută, ținând cont de unele limite:

- în ceea ce privește evaluarea gleznei comparativ prin cele doua metode imagistice, atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienții cu PR, populația de studiu a fost reprezentată de un număr mic de participanți, examinările fiind efectuate unilateral, în contextul accesibilității dificile la IRM, datele fiind corespunzătoare pentru o primă raportare dintr-un proiect mai mare. De asemenea, evaluarea IRM nu s-a putut efectua în aceeași zi cu evaluarea ecografică la toți subiecții (ceea ce poate modifica concordanța între cele două metode imagistice).



A. Categoriile conțin numărul de pacienți cu până la 6 tenosinovite ale tendoanelor gleznei drepte sau stângi: „0” = 87 de pacienți fără tenosinovită de gleznă (DAS28_{CRP} median 2,64); „1” = 34 de pacienți cu o tenosinovită de gleznă (de exemplu tPB drept; DAS28_{CRP} median 4,67); „2” = 24 (4,59); „3” = 18 (3,82); „4” = 7 (4,70); „5” = 7 (5,41); „6” = 6 (5,61). Testul Kruskal Wallis (n = 183; 52,3; 6 grade de libertate; p < 0,001) cu analiză post-hoc Bonferoni care arată că „0” diferă semnificativ de „1” (p = 0,001), de „2” (p = 0,001), de „4” (p = 0,024), de „5” (p = 0,001) și de „6” (p = 0,002).

B. Fiecare tendon al gleznei stângi și drepte a fost gradat individual. S-au comparat apoi tendoanele omologe stângi și drepte și s-a notat cel mai mare grad pentru fiecare tip de tendon. Gradul cel mai mare dintre toate tipurile de tendon a definit gradul general al tenosinovitei pacientului. Din total, 47,0% aveau grad 0 (DAS28_{CRP} median 2,61), 14,2% grad 1 (4,79), 17,5% grad 2 (4,70) și 21,3% grad 3 (5,00). Testul Kruskal Wallis (n = 183; 50,7; 3 grade de libertate; p < 0,001) cu analiză post-hoc Bonferoni care arată că „0” diferă semnificativ de „1” (p = 0,001), de „2” (p < 0,001) și de „3” (p = 0,001).

C. Din total, 42,6% din pacienți nu prezentau semnal PD în toate tendoanele gleznelor (DAS28_{CRP} median 2,69), iar 57,4% din pacienți aveau semnal PD în cel puțin un tendon al gleznelor (DAS28_{CRP} median 5,02; p < 0,001; test Mann Whitney).

Figura 3. Valorile mediane ale DAS28_{CRP} în funcție de numărul de tenosinovite de gleznă (A), de gradul tenosinovitei de gleznă (B) și de prezența semnalului PD în tendoanele gleznei (C). Abrevieri: CRP - C-reactive protein; tPB - tendon peroneus brevis; PD - power Doppler.

- În plus, protocolul de examinare IRM nu a inclus folosirea substanței de contrast la subiecții sănătoși, care ar fi crescut acuratețea diferențierii HS de CL intra- și peri-articular, din motive etice, existând supoziții de reacții adverse în timp ale acesteia.
- O altă limită a studiului este lipsa unui exercițiu de variabilitate inter-observator atât pentru interpretarea ecografiilor, cât și pentru IRM.
- Designul studiului nu a inclus examenul radiologic convențional la nivelul gleznei și piciorului posterior pentru evaluarea leziunilor structurale (posibile distrucții sau deformări articulare ce pot determina, prin modificarea distribuției greutății, afectare secundară mecanică, atât la nivel articular, cât și peri-articular, la nivelul tendonului).
- În ceea ce privește evaluarea pacienților cu PR în remisiune, dimensiunea eșantionului populației de studiu a fost relativ mică.
- Designul studiului a fost transversal, astfel că nu a permis urmărirea pacienților în evoluție.
- Examenul clinic al gleznei nu s-a efectuat individual, pentru fiecare structură anatomică a gleznei (tendon, articulație) în parte, această abordare putând crește acuratețea sensibilității și specificității evaluării clinice în detectarea leziunilor de tip inflamator, identificate ecografic, la nivelul gleznei.

6. Concluzii

Ecografia musculoscheletală la nivelul gleznei pacienților cu PR, prin informațiile oferite, privitoare în principal la statusul inflamator, a permis în cadrul studiului redefinirea contribuției gleznei în tabloul PR. Rezumând, studiul a concluzionat următoarele:

- La persoanele sănătoase, ecografia la nivelul gleznelor poate decela CL minime, atât intra-articular, cât și în jurul tendoanelor, cel mai frecvent întâlnite fiind la nivelul recesurilor posterioare, respectiv compartimentului medial (tTP fiind cel mai frecvent implicat). De aceea, decelarea ecografică a CL minime intra- și/sau peri-articular la nivelul gleznei nu ar trebui să aibă relevanță clinică în evaluarea diagnostică sau de monitorizare a activității bolii în PR.
- Ecografia s-a dovedit o metodă imagistică cu sensibilitate și specificitate bună pentru detectarea leziunilor de tip inflamator la nivelul gleznei și piciorului posterior, în general cu concordanță bună cu evaluarea IRM.
- Evaluarea ecografică a gleznei pacienților cu PR evidențiază frecvența crescută a leziunilor de tip inflamator, dintre acestea sinovita de aTT și tenosinovita de tTP fiind cele mai frecvente.
- Ecografia are abilitatea de a evidenția inflamație la nivelul gleznei și piciorului posterior inclusiv în absența simptomatologiei clinice, modificări ce pot avea potențial prognostic negativ asupra deteriorării structurale și funcționale, studii ulterioare fiind necesare pentru urmărirea în evoluție a acestor leziuni.
- Pacienții cu PR în remisiune (indiferent de criteriile de definire a acesteia) pot prezenta semne de inflamație la nivelul gleznei, atât clinic (aproximativ o treime din pacienți), cât și ecografic (sinovită activă și/sau tenosinovită la aproximativ o cincime din pacienți), modificări susținute și de parametri de laborator ai inflamației. În acest context, screening-ul clinic și ecografic al gleznelor la pacienții cu PR în remisiune pare o strategie adecvată, ținând cont de potențialul distructiv al PR care determină, în special la acest nivel, un deficit funcțional sever.
- Afectarea clinică a gleznei, prezența HS și tenosinovitei decelate ecografic au o relație direct proporțională cu activitatea PR.

- Durerea la nivelul gleznei este mai sensibilă, în timp ce tumefacția gleznei are specificitate mai mare atât în detectarea HS, cât și a tenosinovitei detectate ecografic la pacienții cu PR, tumefacția gleznei fiind un factor predictiv superior.
- Luând în considerare informațiile oferite de evaluarea ecografică a gleznelor pacientului cu PR, considerăm că ar trebui încurajată folosirea de rutină a acestor metode imagistice, indiferent de prezența simptomelor la nivelul gleznei, acest lucru fiind însă posibil numai după standardizarea unui protocol de evaluare a gleznei, care ar trebui să includă evaluarea aST, precum și a secțiunilor laterală și medială a aTT (pentru creșterea sensibilității PD).
- Pentru a reflecta realitatea clinică actuală a pacienților cu PR, este necesar un nou DAS care să includă evaluarea clinică a gleznelor, ținând cont și de informațiile obținute prin evaluarea ecografică a acestora, informații utile atât pentru judecata clinică (prin identificarea mai exactă a extinderii procesului inflamator), cât și pentru decizia terapeutică (administrarea locală a glucocorticoizilor).

7. Originalitatea tezei

Teza doctorală aduce informații noi despre evaluarea inflamației la nivelul gleznei pacienților cu PR, atât din punct de vedere clinic, cât mai ales ecografic.

În primul rând, datele obținute din analiza acestui studiu sunt relevante din punct de vedere statistic, eșantionul de studiu fiind reprezentativ, atât ca număr de pacienți ($n = 183$), cât și spectru clinic de activitate a bolii (incluzând pacienți cu și fără simptome la nivelul gleznelor, respectiv cu și fără activitate a PR, cu PR precoce și constituită).

În al doilea rând, spre deosebire de alte studii citate, protocolul de examinare ecografică folosit a inclus și piciorul posterior, cu evaluarea recesului posterior al aTT, precum și evaluarea aST din trei secțiuni (antero-medial, postero-medial și posterior), în ceea ce privește această ultimă articulație datele din literatură fiind foarte puține, incomplete, protocolul de evaluare al acesteia nefiind încă standardizat. În plus, pentru a crește acuratețea comparației între ecografie și IRM la nivelul gleznei, s-a încercat diferențierea CL de HS, nu numai la nivel intra-articular, dar și la nivelul tecii tendonului (la acest nivel, fiind singurul studiu care a evaluat diferențiat).

În al treilea rând, este singurul studiu care a evaluat glezna subiecților sănătoși comparativ prin două metode imagistice, ecografie și IRM, în vederea identificării modificărilor fiziologice, pentru a putea ulterior defini modificările patologice la acest nivel, în cazul pacienților cu PR. Definirea normalului este primul pas necesar oricărui protocol de investigație imagistică, fiind necesară și în cazul evaluării ecografice a gleznei, necesitate pe care studiul de față o împlinește.

În al patrulea rând, este singurul studiu care s-a axat pe evaluarea gleznei la pacienții cu PR în remisiune, rezultatele obținute subliniind necesitatea screening-ului clinic și ecografic al gleznelor la această categorie de pacienți, ținând cont de potențialul distructiv al PR care determină, în special la acest nivel, un deficit funcțional sever.

În al cincilea rând, studiul actual a evaluat capacitatea predictivă a examenului clinic pentru detectarea leziunilor de tip inflamator decelate ecografic, în mod separat, pentru durere, respectiv pentru tumefacție la nivelul gleznei, observându-se astfel că tumefacția gleznei este un factor predictiv mai bun atât pentru detectarea ecografică a sinovitei intra-articulare, cât și pentru detectarea ecografică a tenosinovitei la nivelul gleznei. Informația este foarte prețioasă pentru clinician, în special în condițiile absenței accesului la ecografie, întrucât îi permite adoptarea unei strategii terapeutice adecvate activității reale a bolii.

Nu în ultimul rând, este singurul studiu care a reușit să identifice un substrat pentru modificările ecografice de tip inflamator la nivelul gleznei, nu numai local, dar și sistemic, evidențiind o relație de proporționalitate directă între sinovita, respectiv tenosinovita de la

nivelul gleznei și activitatea PR, subliniind încă odată importanța evaluării gleznelor în practica medicală curentă, examinarea clinică fiind completată de evaluarea ecografică.

În opinia autorului, studiul efectuat aduce o contribuție semnificativă la aprofundarea cunoștințelor privind contribuția informațiilor ecografice obținute din examinarea gleznei la evaluarea gradului de activitate a PR.

8. Direcții de cercetare viitoare

- evaluarea ecografica/IRM a gleznei, la subiecții sănătoși, pe un eșantion de studiu reprezentativ, incluzând evaluarea imagistică bilaterală a gleznei, pentru a analiza, în plus, simetria modificărilor;
- evaluarea prognosticului persistenței leziunilor ecografice de tip inflamator la nivelul gleznei la pacienții cu PR în remisiune, în ceea ce privește riscul de reacutizare a bolii (pierderea remisiunii);
- urmărirea în evoluție a pacienților cu PR în remisiune, care prezintă activitate reziduală detectată ecografic, în vederea evaluării progresiei radiologice
- evaluarea utilității și fezabilitatea unui screening ecografic al gleznelor, la pacienții cu PR în remisiune, cu scopul final de a obține remisiunea inflamației la nivelul gleznei.

9. Referințe

1. Kapral T, Dernoschnig F, Machold KP, Stamm T, Schoels M, Smolen JS, et al. Remission by composite scores in rheumatoid arthritis: are ankles and feet important? *Arthritis Res Ther.* 2007;9(4):R72.
2. Wechalekar MD, Lester S, Hill CL, Lee A, Rischmueller M, Smith MD, et al. Active Foot Synovitis in Patients With Rheumatoid Arthritis: Unstable Remission Status, Radiographic Progression, and Worse Functional Outcomes in Patients With Foot Synovitis in Apparent Remission. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(11):1616-23.
3. Bowen CJ, Edwards CJ, Hooper L, Dewbury K, Sampson M, Sawyer S, et al. Improvement in symptoms and signs in the forefoot of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy. *J Foot Ankle Res.* 2010;3:10.
4. Schmidt WA, Schicke B, Ostendorf B, Scherer A, Krause A, Walther M. Low-field MRI versus ultrasound: which is more sensitive in detecting inflammation and bone damage in MCP and MTP joints in mild or moderate rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(1):91-6.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
6. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. 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;38(1):44-8.
7. Orr CK, Najm A, Young F, McGarry T, Biniecka M, Fearon U, et al. The Utility and Limitations of CRP, ESR and DAS28-CRP in Appraising Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:185.
8. van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol.* 1993;20(3):579-81.
9. Koevoets R, Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, van Oosterhout M, van Krugten MV, Kerstens PJ, et al. Simplified versions of the original disease activity score: validation in the BeSt trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1471-4.

10. Salaffi F, Ciapetti A. Clinical disease activity assessments in rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol*. 2016;8(3):347-60.
11. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):244-57.
12. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):404-13.
13. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005;32(12):2485-7.
14. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Ostergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):955-62.
15. D'Agostino MA, Terslev L, Aegerter P, Backhaus M, Balint P, Bruyn GA, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD Open*. 2017;3(1):e000428.
16. Terslev L, Naredo E, Aegerter P, Wakefield RJ, Backhaus M, Balint P, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 2: reliability and application to multiple joints of a standardised consensus-based scoring system. *RMD Open*. 2017;3(1):e000427.
17. Naredo E, D'Agostino MA, Wakefield RJ, Moller I, Balint PV, Filippucci E, et al. Reliability of a consensus-based ultrasound score for tenosynovitis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1328-34.
18. Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejbjerg B, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol*. 2003;30(6):1385-6.
19. Ostergaard M, Edmonds J, McQueen F, Peterfy C, Lassere M, Ejbjerg B, et al. An introduction to the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 1:i3-7.
20. Haugen IK, Lillegraven S, Slatkowsky-Christensen B, Haavardsholm EA, Sesseng S, Kvien TK, et al. Hand osteoarthritis and MRI: development and first validation step of the proposed Oslo Hand Osteoarthritis MRI score. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1033-8.
21. Ostergaard M, Peterfy CG, Bird P, Gandjbakhch F, Glinatsi D, Eshed I, et al. The OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging (MRI) Scoring System: Updated Recommendations by the OMERACT MRI in Arthritis Working Group. *J Rheumatol*. 2017;44(11):1706-12.
22. Haavardsholm EA, Ostergaard M, Ejbjerg BJ, Kvan NP, Kvien TK. Introduction of a novel magnetic resonance imaging tenosynovitis score for rheumatoid arthritis: reliability in a multireader longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1216-20.
23. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(3):276-82.
24. Altman DG. Some common problems in medical research. London: Chapman & Hall; 1991, p. 404-405.
25. Burke CJ, Alizai H, Beltran LS, Regatte RR. MRI of synovitis and joint fluid. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(6):1512-27.

26. Kane D, Grassi W, Sturrock R, Balint PV. Musculoskeletal ultrasound--a state of the art review in rheumatology. Part 2: Clinical indications for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(7):829-38.
27. Terslev L. Synovitis. In: Wakefield R, D'Agostino MA, editors. *Essential Application of Musculoskeletal Ultrasound in Rheumatology*: Saunders Elsevier; 2010. p. 67-77.
28. Alsuwaidi M, Ehrenstein B, Fleck M, Hartung W. Asymptomatic Versus Symptomatic Ankle Joints in Rheumatoid Arthritis: A High-Resolution B-Mode and Power Doppler Ultrasound Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(6):861-4.
29. Gutierrez M, Pineda C, Salaffi F, Raffiner B, Cazenave T, Martinez-Nava GA, et al. Is ankle involvement underestimated in rheumatoid arthritis? Results of a multicenter ultrasound study. *Clin Rheumatol*. 2016;35(11):2669-78.
30. Suzuki T. Power Doppler ultrasonographic assessment of the ankle in patients with inflammatory rheumatic diseases. *World J Orthop*. 2014;5(5):574-84.
31. Bruyn GA, Schmidt WA. Ankle, foot and toes. *Introductory Guide to Musculoskeletal Ultrasound for the Rheumatologist*. 2 ed. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2011. p. 121-42.
32. Wakefield RJ, Freeston JE, O'Connor P, Reay N, Budgen A, Hensor EM, et al. The optimal assessment of the rheumatoid arthritis hindfoot: a comparative study of clinical examination, ultrasound and high field MRI. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(12):1678-82.
33. Bruyn GAW, Siddle HJ, Hanova P, Costantino F, Iagnocco A, Sedie AD, et al. Ultrasound of Subtalar Joint Synovitis in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results of an OMERACT Reliability Exercise Using Consensual Definitions. *J Rheumatol*. 2019;46(4):351-9.
34. Suzuki T, Okamoto A. Ultrasound examination of symptomatic ankles in shorter-duration rheumatoid arthritis patients often reveals tenosynovitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2):281-4.