

24. National Audit Office (2009). Services for People with Rheumatoid Arthritis. London: NAO.
25. Nell VP, Machold KP, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43. p. 906–914.
26. Pflugbeil S, Fuchs J, Smolen JS. Rapid access clinics allow early detection of inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2009;68 (Suppl 3) . p. 538.
27. Sathi N, Whitehead E, Grennan D. Can a rheumatologist accurately prioritize patients on the basis of information in the general practitioner referral letter? *Rheumatology (Oxford)* 2003;42. p. 1270–1271.
28. Schulpen GJ, Vierhout WP, van der Heijde DM, et al. Joint consultation of general practitioner and rheumatologist: does it matter? *Ann Rheum Dis* 2003;62. p. 159–161.
29. Singh S, Kumar A, Panneerselvam K, et al. Diagnosis of arthritis through fuzzy inference system. *J Med Syst* 2010 (In Press). Online First 6 October 2010 DOI: 10.1007/s10916-010-9606-9
30. Speyer I, Hazes JM, Breedveld FC. Recruitment of patients with early rheumatoid arthritis – the Netherlands experience. *J Rheumatol Suppl* 1996;44. p. 84–85.
31. Thompson A, Graydon S, Zibrowski E. The Canadian Arthritis Referral Study (CARS): an initial evaluation of the Canadian Arthritis Referral Tool (CART). *Arthritis Rheum* 2009;60 (Suppl 10) . p. 323.
32. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al. The effectiveness of early treatment with “second-line” antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124. p. 699–707.
33. van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62. p. 3537–3546.
34. van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, et al. Updated method guidelines for systematic reviews in the cochrane collaboration back review group. *Spine* 2003;28. p. 1290–1299.

EXPRESIA DIAGNOSTICĂ A PROCESULUI INFLAMATOR LA PACIENȚII CU SPONDILOARTRITĂ AXIALĂ

**Liliana Groppa, Valentin Ștepa, Eugeniu Russu, Lia Chișlari,
Victor Cazac, Eugen Goțonoaga**

Departamentul Medicină Internă, Clinica Medicală № 5, Reumatologie și Nefrologie,
USMF ”Nicolae Testemițanu”

Summary

Diagnostic manifestation of the inflammatory process in patients with axial spondyloarthritis

The disease activity threshold necessary to start DMARD by combined or monotherapy was established arbitrary, for patient with axial spondyloarthritis, at BASDAI ≥ 4 . At the moment, the correlation between the activity of the disease and pain, inflammation and the impairment of spinal motor function. The objection of the study was to systematically compare the clinical, laboratory and radiological data of patients with SpAax with the BASDAI index. 100 patients that haven't been previously treated with biological drugs were included in the study.

Rezumat

Pragul de activitate al bolii necesar pentru a începe tratamentul de fond DMARD prin monoterapie sau terapie combinată a fost arbitrar stabilit, la pacienții cu spondiloartrită axială la indexul BASDAI ≥ 4 . La moment, nu este cunoscut faptul cum corelează activitatea bolii cu durerea, inflamația și expresia funcției motorii spinale. Obiectivele studiului au fost de a compara sistematic datele clinice, de laborator și imagistice la pacienții cu SpAax cu valoarea indicelui BASDAI. Au fost incluși un total de 100 de pacienți cu SpAax care nu au fost tratați anterior cu preparate biologice de fond.

Introducere

Spondilita anchilozantă (SA), ca subgrup principal al spondiloartritelor (SpA) se caracterizează prin modificări radiologice la nivelul articulațiilor sacroiliace (ASI) [14]. Deoarece acestea reflectă schimbări cronice, aceste criterii au limitări considerabile în stadiile precoce ale bolii. Prin urmare, recent au fost elaborate noi criterii de diagnostic a SpAax [12]. Evoluția clinică naturală a SpAax (spondiloartritei axiale) este foarte variată. Evoluția clinică a pacienților cu caractere non-radiografice a SpAax (SpAaxrn) este incomplet înțeleasă și prevede o abordare în majoritatea sa prin datele de laborator cu impactul expresiei clinice a bolii. Tratamentul cu preparate biologice de fond este recomandat pacienților cu SA exprimată printr-un proces inflamator agresiv și implicare rapidă a întregului schelet axial, după recomandările Societății Internaționale de Evaluare a Spondiloartritei (SIES) [13]. Punctul de reper, caracterizat ca activitatea clinică minimă a bolii necesară pentru a îndeplini criteriile de inițiere a terapiei cu DMARD biologice, dar și cu DMARD clasice prin combinare a fost stabilit un scor BASDAI de ≥ 4 [4, 2]. Cu toate acestea, această valoare a fost propusă arbitrar și validitatea acestora nu a fost stabilită în mod oficial [1]. În așa mod, un scor BASDAI de 3,9 face diferența dintre pacienții cu un control bun al bolii și cei cu SpA insuficient controlată [3]. Nivelul de activitate al inflamației demonstrat prin RMN sau nivelurile crescute ale proteinei C reactive la pacienții cu SpA este necunoscut. Scopul acestui studiu a fost de a compara datele clinice, de laborator și imagistice ale pacienților cu SpA, și corelarea lor cu nivelul de activitate al bolii.

Metode

Au fost incluși pacienți cu diagnostic de SpAax care nu au fost tratați în trecut cu preparate biologice DMARD. Boala a fost diagnosticată în conformitate cu criteriile ASAS pentru SpAax, inclusiv la pacienții cu spondilită anchilozantă stabilită [14].

Evaluarea clinică

Totii pacienții și-au raportat datele demografice, au fost examinați clinic și paraclinic (PCR, HLA-B27). În plus, Scorul de activitate (ASDAS) [11] a fost calculat folosind formula ASDAS - CRP: $0,12 \times \text{durerile de spate} + 0,06 \times \text{durata redorii matinale} + 0,11 \times \text{total articulații} + 0,07 \times \text{articulații periferice dureroase/tumefiate} + 0,58 \times \ln(\text{PCR} + 1)$ [10, 11]. De către pacienți și medici au fost completate chestionarele de evaluare globală a durerii, scorurile BASDAI [7], BASFI [2], SF-36 [6, 15].

Imagistica

Pentru fiecare pacient au fost colectate radiografiile convenționale ale ASI, cervicale și lombare. Examenele RMN au fost efectuate folosind protocolul imagistic de rutină. Deoarece RMN-urile au fost efectuate doar pentru acele zone ale coloanei vertebrale care au fost afectate clinic, imaginile obținute, erau fie imagini ale jumătății superioară sau inferioară ale coloanei vertebrale. Toate imaginile au fost interpretate de un expert, care nu era informat despre starea clinică a pacienților. Radiografiile au fost notate după scorul Stokes pentru Spondilita Anchilozantă Spinală (mSASSS) [4]. Inflamația pe RMN a fost notată pe baza clasificării

sugerate de scorul Berlin [9]. Scorul a fost efectuat pe baza unei unități vertebrale (UV), definit ca zona între două linii virtuale trase prin mijlocul fiecărui corp vertebral și a variat între 0 (lipsa inflamației) și 3 (inflamația a mai mult de 50% din UV).

Analiza statistică

Datele descriptive sunt prezentate ca medie \pm DS atunci când se referă la variabile cantitative și ca frecvențele absolute și procente atunci când se referă la variabile calitative. Testul Mann-Whitney U a fost utilizat pentru a compara datele dintre subgrupuri la aceleași momente de timp. Deoarece RMN-urile au inclus doar jumătăți din coloana vertebrală, am decis să cuantificăm rezultatele obținute prin RMN bazându-ne pe pe numărul mediu de leziuni inflamatorii ale coloanei vertebrale la fiecare pacient. Am analizat datele cu ajutorul analizei de regresie liniară. Variabilele dependente au fost inflamația dovedită prin RMN sau PCR, în funcție de analiză. Variabilele independente au fost sexul și valoarea scorului mSASSS și PCR sau inflamația dovedită prin RMN, respectiv. Coeficienții de corelație au fost calculate după indicele Spearman. O valoare $p < 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă.

Rezultate

Datele sunt prezentate în tabelul 1. HLA-B27 a fost pozitiv la 87 din 99 (88%) pacienți, nu am găsit diferențe semnificative în HLA-B27 în funcție de sex (81,4% la femei față de 92,8% la bărbați, $p = 0,16$), și în subgrupurile studiate ($p > 0,05$). Aproape toți pacienții au urmat tratament convențional cu antiinflamatoare nesteroidiene sau inhibitori ai ciclooxygenazei 2 (94%), 51% din ei în tratament îndelungat. Din cei 19 ce au administrat glucocorticoizi - au prezentat concomitent artrită periferică sau SpA asociată cu patologii inflamatorii intestinale. Datele de activitatea bolii, funcția motorie și calitatea vieții sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 1

Datele demografice și clinice ale pacienților

Caracteristica	Pacienți cu SpAax (n=100)	Pacienți cu SpAaxrn (n=23)	SA (n=77)	Valoarea p
Vârsta, ani	38,9 \pm 7,0	39,1 \pm 7,1	38,6 \pm 6,9	>0,05
Sexul masculin, n (%)	52 (52)	7 (30,4)	66 (85,7)	<0,001
Durata simptomelor, ani	23,4 \pm 4,4	11,1 \pm 2,5	13,2 \pm 5,9	>0,05
Durata de la diagnostic, ani	5,7 \pm 1,9	5,5 \pm 1,2	6,1 \pm 2,2	>0,05
HLA-B27+, n = 99 (%)	90 (90)	19 (82,6)	71 (92,2)	>0,05
Manifestările clinice curente				
Artrită periferică, n (%)	17 (17)	5 (21,7)	12 (15,6)	>0,05
Entezită, n (%)	6 (6)	3 (13,0)	3 (3,9)	>0,05
Uveită, n (%)	8 (8)	4 (17,4)	4 (5,2)	>0,05
Psoriazis, n (%)	9 (9)	2 (8,7)	7 (9,1)	>0,05
Patologii inflamatorii ale intestinului, n (%)	10 (10)	2 (8,7)	8 (10,4)	>0,05

Valorile sunt prezentate ca media \pm DS

Caracteristica activității bolii, funcția motorie și calitatea vieții

Caracteristica	Pacienți cu SpAax (n=100)	Pacienți cu SpAaxrn(n=23)	SA (n=77)	Valoarea p
Durerea globală *	4,3 ± 1,5	4,0 ± 1,1	4,5 ± 1,7	>0,05
BASDAI, total	4,0 ± 1,7	3,9 ± 1,2	4,1 ± 2,1	>0,05
BASDAI < 4 (n=41)	2,3 ± 1,0	2,4 ± 0,9	2,3 ± 1,0	>0,05
BASDAI ≥ 4 (n=59)	6,4 ± 1,3	6,1 ± 1,0	6,5 ± 1,4	<0,05
ASDAS total	2,6 ± 0,9	2,2 ± 0,8	2,9 ± 0,9	<0,001
ASDAS < 2,1 (n=42)	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,4	>0,05
ASDAS ≥ 2,1 (n=58)	3,1 ± 0,6	2,9 ± 0,5	3,2 ± 0,7	<0,005
Evaluarea globală de către pacient	4,3 ± 2,7	4,0 ± 2,7	4,6 ± 2,7	>0,05
Evaluarea globală de către medic	3,2 ± 1,9	2,7 ± 1,7	3,5 ± 1,9	>0,05
BASFI	2,9 ± 2,3	2,4 ± 2,1	3,2 ± 2,4	0,05
SF-36 scorul sumar al componentei mentale	46,4 ± 11,9	45,0 ± 12,3	47,5 ± 11,5	>0,05
SF-36 scorul sumar al componentei fizice	37,6 ± 9,8	39,0 ± 9,0	36,5 ± 10,2	>0,05
ASQoL	5,8 ± 4,8	5,6 ± 4,8	6,0 ± 4,8	>0,05
PCR, media ± DS mg/l	9,3 ± 3,3	6,1 ± 2,5	11,6 ± 3,6	<0,001
PCR, BASDAI < 4	9,2 ± 1,9	6,2 ± 2,5	11,9 ± 1,7	<0,05
PCR, BASDAI ≥ 4	10,1 ± 3,4	6,4 ± 2,8	12,6 ± 3,6	<0,005
PCR, ASDAS, < 2,1	4,3 ± 1,3	2,9 ± 1,0	5,0 ± 1,5	<0,05
PCR, ASDAS, ≥ 2,1	11,8 ± 1,6	9,9 ± 1,6	12,4 ± 1,6	>0,05

* Scala de gradare numerică pe o riglă de la 0-10

Expresia radiologică

Criteriile radiologice pentru SA au fost satisfăcute la 77 de pacienți, în timp ce 23 de pacienți au fost diagnosticați ca SpAaxrn. Valoarea medie a scorurilor mSASSS a tuturor pacienților a fost de $11,3 \pm 6,2$, indicând niveluri relativ scăzute de schimbări spinale structurale.

RMN-urile jumătății superioare a coloanei vertebrale (92% din care au examinat regiunea de la C2/C3 până la L2/L3), au fost prezente la 23 de pacienți, în timp ce 77 de pacienți au avut imagini RMN a jumătății inferioare a coloanei vertebrale (din care 97% au examinat regiunea de la T4/T5 la L5/S1). În general, majoritatea (60%) pacienților au prezentat semne de inflamație activă, evaluată prin RMN. Numărul mediu de UV per pacient a fost de $14,3 \pm 2,0$, numărul mediu de leziuni inflamatorii per pacient a fost de $2,7 \pm 1,7$ UV/pacient. Nu a existat nici o corelație dintre BASDAI și ASDAS și extinderea leziunilor inflamatorii active și PCR (coeficienții de corelație au fost 0,09 și 0,05). O corelație semnificativă a fost determinată între PCR și numărul de leziuni cu semne de inflamație per pacient ($r = 0,89$, $p < 0,001$).

Stratificarea bazată pe nivelurile de activitate a bolii

Stratificarea în funcție de BASDAI ≥ 4 a demonstrat diferențe statistice semnificative în majoritatea parametrilor clinici - cu excepția activității inflamatorii, determinate fie prin PCR sau RMN: pacienții cu SpAaxrn cu un scor BASDAI < 4 comparativ cu cei ce au obținut un scor ≥ 4 a avut $0,9 \pm 1,4$ și $0,5 \pm 0,6$ leziuni inflamatorii/pacient, respectiv, ($p > 0,05$), în timp ce pacienții cu SA au avut $3,6 \pm 3,7$ și $2,7 \pm 3,0$ leziuni inflamatorii/pacient, respectiv, ($p > 0,05$). Aceste rezultate au fost confirmate prin analiza de regresie liniară. În examenul comparativ al

pacienților din fiecare grup nu s-au găsit diferențe semnificative dintre cei cu SA și cei cu SpAaxrn. Analiza bazată pe punctul de reper al scorului ASDAS ($\geq 2,1$) nu a arătat diferențe semnificative dintre numărul de leziuni inflamatorii dovedite prin RMN. O comparație dintre nivelurile PCR a prezentat diferențe semnificative.

Discuții

Studiul nostru prezintă că gradul de inflamație spinală a fost în mare măsură similară la pacienții cu SpAax, indiferent de valoarea scorului BASDAI. De notat că la stratificarea în dependență de scorul BASDAI s-au depistat diferențe semnificative în majoritatea parametrilor clinici.

Punctul de reper BASDAI ≥ 4 este utilizat pe scară largă pentru a selecta pacienții pentru terapia DMARD biologică sau clasică de combinare. Într-adevăr, punctul de reper BASDAI poate discrimina între experiențele de zi cu zi a pacienților. Există dovezi că pacienții cu SA pot răspunde la terapia de fond combinată asociată cu AINS și cu anti-TNF în ciuda faptului că nu satisfac criteriile ASAS pentru inițierea terapiei [8].

În mai multe studii a fost descrisă o lipsă de corelare între expresiile clinice ale activității bolii și scorurile RMN. Cele mai multe dintre aceste studii au fost efectuate pe pacienții cu SA ce primesc tratament anti-TNF. Am raportat în cadrul studiului nostru de cohortă că 60% dintre pacienți au prezentat semne de inflamație activă. Deși aceste date sunt mai mici decât 70-80% raportate anterior la pacienții cu SA, trebuie luat în considerare faptul că acest procent a fost raportat la pacienții cu SA care au primit terapie cu blocante TNF.

Din moment ce a fost de asemenea demonstrat că atât PCR cât și RMN-ul pot prezice rezultatul terapiei cu DMARD clasice și anti-TNF, se pune întrebarea dacă acestea nu ar fi mai semnificative în ghidarea inițierii tratamentului biologic în SpAax - posibil, chiar independent de scorurile actuale după BASDAI.

Grupul ASAS a dezvoltat recent scorul ASDAS, un nou instrument pentru a evalua activitatea bolii [10]. Este un indice complex, care include durerile de spate, durata redorii matinale, evaluarea generală a pacientului, acuze legate de articulațiile periferice și PCR, și s-a dovedit a fi extrem de utilă în discriminarea pacienților cu niveluri diferite de activitate a bolii și la pacienții cu diferite niveluri de modificări. Diferențierea dintre SpAaxrn și AS în baza punctului de reper al scorului ASDAS pentru semnele obiective ale inflamației (PCR, leziuni inflamatorii dovedite prin RMN) au arătat o diferență semnificativă numai în analiza nivelurilor PCR. Acest lucru se explică prin faptul că formula scorului ASDAS folosește indicele PCR. Pentru confirmarea de mai departe a celor expuse, este nevoie de o analiză a unor grupuri mai mari de pacienți.

Concluzii

Un fapt remarcabil descoperit în cadrul studiului a fost că rezultatele raportate de pacienți au prezentat singura diferență dintre cei cu un grad înalt și cei cu un grad jos de activitate al bolii. Acest lucru este mai reprezentativ pentru durere și evaluarea generală de către pacient decât pentru evaluarea generală de către medic. Evaluarea generală efectuată de medic a eșuat să demonstreze diferențe între pacienții cu SpAaxrn.

O restricție a studiului nostru a constat în faptul că nu s-a evaluat ASI și coloana vertebrală în întregime prin RMN, pentru că am avut resurse financiare și umane limitate. Inflamația a fost depistată mai frecvent la nivelul coloanei toracice, care este partea coloanei vertebrale evaluată la toți pacienții din studiu.

Acesta este primul studiu care a demonstrat că activitatea inflamatorie evaluată prin RMN și PCR nu diferă la pacienții cu SpAax, inclusiv la pacienții cu SA cu BASDAI ≥ 4 . Aceste

date contestă în mod clar conceptul stabilirii arbitrare a valorii de reper a scorului BASDAI la ≥ 4 .

Bibliografie

1. Brandt J, Haibel H, Cornely D, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000;43. p. 1346–1352.
2. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21. p. 2281–5.
3. Cohen JD, Cunin P, Farrenq V, et al. Estimation of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index cutoff for perceived symptom relief in patients with spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 2006;33. p. 79–81.
4. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005;64. p. 127–129.
5. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62. p. 20–26.
6. Ellert U, Bellach BM. [The SF-36 in the Federal Health Survey—description of a current normal sample]. *Gesundheitswesen* 1999; 61 Spec No: S184–190.
7. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21. p. 2286–2291.
8. Heiberg MS, Lie E, van der Heijde D, et al. A substantial proportion of AS patients respond to TNF inhibitors despite not fulfilling the criteria for initiating anti-TNF therapy according to the ASAS/EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis* 2009;68 (Suppl 3) . p. 631.
9. Lukas C, Braun J, van der Heijde D, et al.; ASAS/OMERACT MRI in AS Working Group. Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment. *J Rheumatol* 2007;34. p. 862–870.
10. Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al.; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68. p. 18–24.
11. Machado P, Landewé R, Lie E, et al.; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70. p. 47–53.
12. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68. p. 777–783.
13. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al.; Assessment of SpondyloArthritis international Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70. p. 905–908.
14. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27. p. 361–368.
15. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30. p. 473–483.