

Pregled literature

Uloga ultrazvuka u dijagnostici ranog reumatoidnog artritisa

Siniša Ristić, Maja Račić

Medicinski fakultet Foča, Univerziteta u Istočnom Sarajevu, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Reumatoidni artritis je drugi po učestalosti hronični artritis. Pogađa približno 1% odrasle populacije u svijetu, skraćuje stopu preživljavanja i značajno smanjuje kvalitet života oboljelih osoba. To je sistemska, inflamatorna, autoimunska bolest vezivnog tkiva, a inflamacija primarno zahvata sinoviju. Brojne studije su pokazale da ultrazvučna dijagnostika ima visok stepen senzitivnosti u otkrivanju ranih inflamatornih lezija (sinovitis, tenosinovitis i bursitis) i ranih koštanih lezija (erozije), kao i u vizuelizaciji nepalpabilnog zadebljanja sinovije. Color doppler je senzitivnija metoda od power-doppler-a i standardnog ultrazvuka u procjeni indikatora inflamacije. Senzitivnost magnetne rezonance i ultrazvuka je približno jednaka u dijagnostici promjena u zglobovima prstiju, koljena i kuka, međutim, ultrazvuk teže vizualizuje inflamatorne promjene složenih zglobova. Tokom dijagnostičke evaluacije reumatoidnog artritisa, neophodan je bilateralni ultrazvučni pregled metakarpofalangealnih i metatarzofalangealnih zglobova i zglobova doručja. Postoji potreba za iznalaženjem ultrazvučnog skora kojim bi se kvantifikovale uočene inflamatorne promjene. Novi ultrazvučni sistem bodovanja sedam zglobova, (US7), jedini kombinuje mjerenje mekotkivnih i destruktivnih lezija, ali se mogućnost njegove primjene u reumatološkoj praksi još uvijek istražuje.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, ultrazvuk, indikatori inflamacije

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je po učestalosti drugi među hroničnim artritima. Pogađa približno 1% odrasle populacije u svijetu, skraćuje stopu preživljavanja i značajno smanjuje kvalitet života oboljelih osoba. Premda se radi o bolesti nejasne etiologije (sma-

tra se da genetska predispozicija ima važnu ulogu), poznato je da inflamacija i oštećenja koja je prate, primarno zahvataju sinoviju [1]. U sinovitisu, imunske ćelije napadaju zdravu, relativno acelularnu sinoviju, uzrokujući formiranje inflamatornog panusa. Ovo hiperplastično, invazivno tkivo, uzrokuje oštećenje hrskavice,

*Adresa autora:
Prof. dr Siniša Ristić
Studentska 4, 73000 Foča
risticsinisa@yahoo.com*

erodiranje kosti i, posljedično, gubitak funkcije oštećenog zgloba [2].

Sinovitis može biti udružen sa većim brojem oboljenja pa je zbog toga veoma važno rano utvrditi njegov uzrok. Istraživanja su pokazala da veliki procenat pacijenata sa sinovitisom ima nediferencirani artritis, čiji ishod varira, a dijagnoza se mijenja tokom prvih nekoliko godina praćenja. Kod približno 30% ovih bolesnika dolazi do spontane regresije, a kod 30% razvija se RA, kod 20% druga reumatološka oboljenja, a 20% ostaje nediferencirano.

Diferenciranje artritisa sa ograničenim tokom bolesti od artritisa koji će postati perzistentni i erozivan, omogućava uključivanje odgovarajućih terapijskih mjera bolesnicima sa progresivnim stanjem i sprečava nepotreban tretman bolesnika kod kojih će artritis regresirati [3]. Kao prediktori progresije artritisa navode se: ženski pol, veliki broj bolnih i otečenih zglobova, visok skor dobijen upitnikom Health Assessment Questionnaire (HAQ), povišeni markeri inflamacije, pozitivan reumatoidni faktor (RF), pozitivna antitijela na citrulinirane peptide (ACPA) i prisustvo erozija na radiografiji šaka i stopala [4]. Koncept "prozor mogućnosti" ukazuje da postoji period u ranoj fazi RA, kada se proces oštećenja zgloba i gubitka funkcije može zaustaviti ili možda čak i vratiti u prvobitno normalno stanje, tako da liječenje tokom ovog perioda ima značajno veći efekat u poređenju sa liječenjem tokom kasnijih faza [5].

Devedesetih godina prošlog vijeka ranom fazom RA označavano je prvih 12 do 24 mjeseca od početka simptoma. Novije studije pokazuju da prva 3 mjeseca predstavljaju veoma ranu, imunopatološki važnu fazu RA, unutar koje klinički i radiološki procijenjeni ishodi liječenja postaju značajno bolji u poređenju sa ishodima započinjanja terapije 12 mjeseci nakon pojave prvih simptoma [6].

Kriterijumi za klasifikaciju reumatoidnog artritisa

Postavljanje dijagnoze ranog RA predstavlja klinički izazov u svakodnevnoj praksi, naročito ljekarima bez iskustva na polju reumatologije. Američki koledž reumatologije (The American College of Rheumatology - ACR) u saradnji sa Evropskom ligom protiv reumatizma (The Eu-

ropean League Against Rheumatism - EULAR) razvio je nove klasifikacione i dijagnostičke kriterijume za RA. Cilj ovih kriterijuma je da se olakša dijagnostikovanje artritisa kod bolesnika sa relativno kratkim trajanjem simptoma, kod kojih bi bilo neophodno da se započne sa antireumatskom terapijom [6].

Da bi se kriterijumi mogli primijeniti u praksi, neophodan je nalaz sinovitisa u najmanje jednom zglobo. Sve zglobove, osim distalnih interfalangealnih zglobova, prvog metatarzofalangealnog zgloba i prvog karpometakarpalnog zgloba, koji nisu predilekciona mjesta za RA, treba polako i sistematično klinički pregledati. Detaljna anamneza, opšti fizikalni pregled, set preporučenih laboratorijskih analiza (kompletna krvna slika, sedimentacija, CRP, brzina sedimentacija, anti-ciklični citrulinirani peptid (aCCP), RF, transaminaze i antinuklearna tijela) i radiografija šaka i stopala važni su za isključivanje drugih uzroka sinovitisa, poput sistemskog lupusa, gihta, psorijaznog artritisa ili spondiloartropatija. Klinički nalazi se potom grupišu u četiri glavna domena: broj i lokalizacija zahvaćenih zglobova (raspon skora od 0-5), serološki nalazi (raspon skora od 0-3), povišeni marker inflamacije (raspon skora od 0-1) i trajanje simptoma (2 nivoa, raspon skora od 0-1). Bolest se klasifikuje kao RA ukoliko je ukupni skor iz sva četiri domena ≥ 6 (od 10) (Tabela 1) [6].

Pacijenti sa skorom manjim od 6 se ne mogu klasifikovati kao RA, ali se moraju pratiti i njihovo stanje treba ponovo procjenjivati, jer bolesnici mogu ispuniti kriterijume tokom vremena (kumulativno) [6].

Ultrazvuk u dijagnostici reumatoidnog artritisa

Brojne studije su pokazale da ultrazvučna dijagnostika ima visok stepen senzitivnosti u otkrivanju ranih inflamatornih mekotkivnih lezija (sinovitis, tenosinovitis i bursitis) i ranih koštanih lezija (erozije), te u vizualizaciji klinički nepalpabilnog zadebljanja sinovije, što ukazuje na mogućnost primjene ultrazvuka u otkrivanju ranih indikatora inflamacije zgloba, stepenovanju sinovitisa i evaluaciji procesa remisije artritisa [6-8].

Reumatolozi u svojoj svakodnevnoj praksi sve više koriste ultrazvuk. Njegove prednosti

Tabela 1. Kriterijumi za podjelu i dijagnostiku reumatoidnog artritisa prema ACR – EULAR [6]

1. Zahvaćenost zglobova	
1 veliki zglob	0
2-10 velikih zglobova	1
1-3 mala zglobova (sa ili bez zahvaćenosti velikih zglobova)	2
4-10 malih zglobova (sa ili bez zahvaćenosti velikih zglobova)	3
>10 zglobova (najmanje 1 mali zglob)	5
2. Serologija (najmanje jedan rezultat testa je potreban za klasifikaciju)	
Negativni RF i negativni ACPA	0
Nisko pozitivan RF ili nisko pozitivni ACPA	2
Visoko pozitivan RF I ili visoko pozitivni ACPA	3
3. Reaktanti akutne faze (najmanje jedan rezultat testa je potreban za klasifikaciju)	
Normalan CRP i normalna SE	0
Abnormalan CRP ili abnormalna SE	1
4. Trajanje simptoma	
< 6 sedmica	0
>6 sedmica	1

ACPA-antitijela na citrulinirane peptide, RF-reumatoidni faktor, CRP-C reaktivni protein, SE-brzina sedimentacije eritrocita

su mogućnost ponavljanje, dinamičke vizuelizacije koštanih i mekotkivnih struktura, bez izlaganja jonizirajućem značenju, dinamička procjena većeg broja zglobova u više ravni, relativno brzo izvođenje i niža cijena u odnosu na druge radiološke pretrage. Nedostaci ultrazvuka su ograničena vizuelizacija složenih zglobova i zavisnost o ispitivaču [7].

Premda novi kriterijumi za klasifikaciju ističu značaj primjene ultrazvuka u dijagnostikovanju reumatoidnog artritisa, preporuke u pogledu vrste ultrazvučnog modaliteta koji treba koristiti, ili u pogledu broja zglobova koje treba pregledati, nisu jasno definisane. Istraživanja su pokazala da je color-doppler senzitivniji od power-doppler-a u procjeni prokrvljenosti struktura zglobova, poput sinovije. Power-doppler ultrazvukom moguće je kvantifikovati promjene u zglobovima kod bolesnika oboljelih od reumatoidnog artritisa, na način da se broje power-doppler pikseli u određenoj površini na ekranu (tj. određuje gustina piksela). Radi se o veoma subjektivnoj metodi, podložnoj promjenama pri malim pokretima, koja se rijetko koristi u kliničkoj praksi, jer se ne smatra dovoljno pouzdanom. Međutim, bez obzira na pomenuta ograničenja ove metode, u istraživanjima je ukazano na

značajnu redukciju vaskularizacije tkiva kod bolesnika sa kliničkim poboljšanjem stanja [8].

Inflamatorna hiperemija javlja se posvuda u tijelu gdje postoji dovoljno jaka upala, a na color doppler-u manifestuje se povećanim brojem jasno vidljivih malih krvnih sudova, u kojima se prikazuje protok, i smanjenjem doppler indeksa otpora (RI), kada se koristi spektralna frekventna analiza. Smanjenje RI posljedica je porasta dijastolnog protoka krvi u krvnim sudovima usljed redukcije vaskularnog otpora, nastale zbog vazodilatacije kod inflamatorne hiperemije. Smanjenje brzine protoka, smanjenje stepena prokrvljenosti i povišenje RI kod bolesnika s RA, te pokazana povezanost promjena ovih kvalitativnih (stepen vaskularizacije) i kvantitativnih (npr. RI, ali i nekih drugih) doplerskih indikatora s kliničkim stepenom aktivnosti bolesti (koje se verifikuje kvalitativnim pokazateljem bolesti - DAS 28), ukazuje na značaj primjene dopler ultrazvuka u reumatološkoj dijagnostici. Praćenje navedenih doplerskih indikatora svakako može predstavljati novi način evaluacije efektivnosti terapije RA [9-11].

Prema rezultatima većeg broja studija, ultrasonografija je senzitivnija od kliničkog pregleda i radiografije u otkrivanju inflamacije

sinovije i destruktivnih promjena zgloba u ranom RA. Senzitivnost magnetne rezonance i ultrazvuka je približno jednaka u dijagnostikovanju promjena u zglobovima prstiju, koljena i kuka, međutim, ultrazvuk teže vizuelizije inflamatorne promjene složenih zglobova. Takođe, uočene su razlike u prikazu prokrvljenosti i u kvalitetu snimka između pojedinih ultrazvučnih uređaja. Zbog toga, kao i zbog moguće promjene patološkog supstrata tokom i nakon liječenja RA, preporučuje se da prilikom procjene efektivnosti liječenja, jedan ispitivač prati pacijenta, na istom ultrazvučnom uređaju i sa istom sondom [10,11].

Standardni ultrazvuk ima manji stepen specifičnosti u odnosu na color ili power-doppler, te se njegova upotreba u dijagnostici RA ne može preporučiti [12, 13].

Vrijednosti upotrebe ultrasonografije u dijagnostikovanju ranog RA detaljno je analizirana u sistematskom pregledu literature Ten Cate i saradnika [7]. Pregled je uključio šest studija: u četiri studije ultrazvučni pregled je obuhvatio najmanje ručne zglobove i metakarpofalangealne zglobove, uz evaluaciju tetiva [12], proksimalnih interfalangealnih zglobova [15], metatarzofalangealnih zglobova, ramena, koljena i skočnog zgloba [16], distalnih interfalangealnih zglobova i lakta [17]. U petoj studiji uključeni su bolni zglobovi, pomoćni zglobovi iste regije i kontralateralni zglobovi [18]. Na početku šeste studije pregledani su samo bolni zglobovi, ali je kasnije došlo do promjene protokola i uključivanja bilateralnih metakarpofalangealnih i metatarzofalangealnih zglobova i koljena [19]. Rezultati studija su pokazali da inflamacija vidljiva ultrazvukom, čak i kod pacijenata sa negativnim reuma faktorom i anti-cikličnim citruliniranim peptidom (aCCP), ukazuje na razvoj artritisa u budućnosti. Sa druge strane, 8% zglobova sa klinički manifestnim sinovitisom izgleda zdravo na

ultrazvučnoj slici [15,18,19]. U zaključku sistematskog pregleda Ten Cate i saradnika [7] stoji da pri dijagnostikovanju RA ultrazvuk otkriva veći broj inflamiranih zglobova u poređenju sa standardnim fizikalnim pregledom kod aCCP/RF pozitivnih pacijenata sa artralgijom i pacijenata sa klinički evidentnim artritisom, kao i da prisustvo ultrazvučnih pokazatelja inflamacije povećava rizik progresije u perzistentni artritis ili RA. Premda postoji potreba za daljim kliničkim istraživanjima, navedeni sistematski pregled literature ukazuje da tokom dijagnostičkog procesa kod pacijenata sa RA, najmanje metakarpofalangealni i metatarzofalangealni zglobovi i zglobovi doručja treba da budu bilateralno pregledani ultrazvukom [7].

Postoji potreba za iznalaženjem ultrazvučnog skora, kojim bi se kvantifikovale uočene inflamatorne promjene. Nekoliko muskuloskeletnih ultrazvučnih sistema bodovanja se koristi za postavljanje dijagnoze i monitoring aktivnosti RA, poput kvalitativnih (0/1), semikvantitativnih (0–3) i kvantitativnih mjerenja. Novi ultrazvučni sistem bodovanja sedam zglobova (US7) jedini kombinuje mjerenje mekotkivnih i destruktivnih lezija, ali se mogućnost njegove primjene u reumatološkoj praksi još uvijek istražuje [20].

Zaključak

Ultrasonografija ima važnu ulogu u ranom postavljanju dijagnoze reumatoidnog artritisa i praćenju uspostavljanja remisije. Color-doppler je senzitivniji od power-doppler-a i standardnog ultrazvuka u procjeni indikatora inflamacije. U sklopu dijagnostičkog procesa, ultrazvučni pregled treba najmanje obuhvatiti bilateralno zglobove doručja, metakarpofalangealne i metatarzofalangealne zglobove.

Literatura

1. Finckh A. Early inflammatory arthritis versus rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21(2):18–123.
2. Combe B. Progression in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:59–69.
3. Banal F, Dougados M, Combes C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1184–1191.
4. Nam J, Combe B, Emery P. Early arthritis. In: Bijlsma JW, ed. *EULAR Textbook of rheumatic*

- disease. London: BMJ; 2012: p. 185–205.
5. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis -- is there a window of opportunity? *J Rheumatol Supp* 2007;80:1–7.
 6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1580–1588.
 7. Ten Cate DF, Luime JJ, Swen N, Gerards AH, De Jager MH, Basoski NM, Hazes JM, Haagsma CJ, Jacobs JW. Role of ultrasonography in diagnosing early rheumatoid arthritis and remission of rheumatoid arthritis - a systematic review of the literature. *Arthritis Res Ther* 2013;15(1):R4.
 8. Meenagh G, Filippucci E, Delle Sedie A, Riente L, Iagnocco A, Epis O, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XVIII. Ultrasound measurements. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(6):982–985.
 9. Dejaco C, Duftner C, Wipfler-Freissmuth E, Weiss H, Graninger WB, Schirmer M. Ultrasound-defined remission and active disease in rheumatoid arthritis: association with clinical and serologic parameters. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41(6):761–767.
 10. Dejaco C, Duftner C, Wipfler-Freissmuth E, Weiss H, Schneider T, Schirmer M. Elderly-versus younger-onset rheumatoid arthritis: Higher levels of ultrasound-detected inflammation despite comparable clinical disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(2):304–308.
 11. Terslev L, Ellegaard K, Christensen R, Szkudlarek M, Schmidt WA, Jensen PS, et al. Head-to-head comparison of quantitative and semi-quantitative ultrasound scoring systems for rheumatoid arthritis: reliability, agreement and construct validity. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(11):2034–2038.
 12. McQueen FM, Østergaard M. Established rheumatoid arthritis - new imaging modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:841–856.
 13. Østergaard M, Pedersen SJ, Døhn UM. Imaging in rheumatoid arthritis – status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:1019–1044.
 14. Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG, Hensor EM, Stewart SP, Emery P. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power Doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis* 2010;69:417–419.
 15. Salaffi F, Ciapetti A, Gasparini S, Carotti M, Filippucci E, Grassi W. A clinical prediction rule combining routine assessment and power Doppler ultrasonography for predicting progression to rheumatoid arthritis from early-onset undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:686–694.
 16. Filer A, De Pablo P, Allen G, Nightingale P, Jordan A, Jobanputra P, et al. Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70 (3):500–507.
 17. Ozgul A, Yasar E, Arslan N, Balaban B, Taskaynatan MA, Tezel K, et al. The comparison of ultrasonographic and scintigraphic findings of early arthritis in revealing rheumatoid arthritis according to criteria of American College of Rheumatology. *Rheumatol Int* 2009;29:765–768.
 18. van de Stadt LA, Bos WH, Meursing Reynders M, Wieringa H, Turkstra F, van der Laken CJ, van Schaardenburg D. The value of ultrasonography in predicting arthritis in auto-antibody positive arthralgia patients: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R98.
 19. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, Conaghan PG, Gibbon WW, McGonagle D, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:382–385.
 20. Ohrndorf S, Backhaus M. Advances in sonographic scoring of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* annrheumdis-2012-202197 Published Online First: 19 December 2012

The role of ultrasound in diagnosis of early rheumatoid arthritis

Siniša Ristić, Maja Račić

Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo, The Republic of Srpska, Bosnia i Hercegovina

Rheumatoid arthritis (RA) is the second most common form of chronic arthritis. It affects approximately 1% of the adult population worldwide, shortens the survival rate, and significantly compromises quality of life in most affected patients. RA is an inflammatory disease of unknown etiology, and most patients have systemic features (such as fatigue, low-grade fevers (up to 38°C), anemia, and elevations of acute phase reactants (erythrocyte sedimentation rates and C-reactive protein levels), primary target of this disease is the synovium. Numerous studies have shown that diagnostic ultrasound is a sensitive method for the detection of both early inflammatory lesions (synovitis, tenosynovitis and bursitis) and early bone lesions (erosion), as well as for visualization of impalpable synovial thickening. Color Doppler is more sensitive than power-Doppler ultrasound in the assessment of the standard indicators of inflammation. The sensitivity of magnetic resonance imaging and ultrasound is approximately equal in visualization of changes in the joints of the fingers, knees, and hips; however, ultrasound is less sensitive in visualization of complex joints. In the diagnostic process, studies suggest that as a minimum the wrist, MCP and MTP joints should be scanned bilaterally. The new seven-joint ultrasound (US7) score is the first US sum score system which combines soft tissue and destructive lesions in a composite scoring system, but the feasibility of the continuous implementation within the rheumatology practice is still under research.

Keywords: rheumatoid arthritis, ultrasound, indicators of inflammation

Spisak recezenata

Zahvaljujemo recenzentima prvih pet brojeva našeg časopisa što su savesnim i stručnim recenzijama, kao i korisnim savetima i predlozima za poboljšanje originalnih tekstova, značajno doprineli kvalitetu i naučnoj ozbiljnosti časopisa.

Anđelković Zlatibor	Maksimović Nataša
Bojanić Janja	Maksimović Sinisa
Bokonjić Dejan	Mališ Miloš
Božić Milena	Mandić Jelena
Bukvić Danica	Marić Jovan
Carević Momir	Marić Veljko
Čirković Ivana	Marković-Denić Ljiljana
Dodić Slobodan	Mavija Zoran
Đorđević Boban	Medenica Snežana
Đukanović Ljubica	Mijović Biljana
Đukić Slobodanka	Mirić Mirjana
Eri Živka	Nikolić Simon
Gavrić Nikola	Novaković Milan
Gledović Zorana	Novaković Mitar
Hodgetts Geoffrey	Pantović Maja
Jakovljević Aleksandar	Pavlović Milan
Janićijević – Hudomal Snežana	Prodanović Nenad
Janković Slavenka	Račić Maja
Jovanović Dijana	Radulović Olivera
Jovanović Dragan	Ristić Siniša
Jović Darko	Ristić Slavica
Jović Slađana	Simić-Ogrizović Sanja
Jurišić Vladimir	Sinobad Darinka
Karadžić Branislav	Stojaković Milan
Kezunović Ljiljana	Spasojević Goran
Kocijančić Radojka	Stolić Radojica
Kojović Jelena	Trbojević Božo
Kisić Bojana	Vujković Zoran
Krstović-Spremo Vesna	Vulić Duško
Lazarević Aleksandar	Zrnić Bogdan
Lazarević Tatjana	Žikić Olivera
Ležaić Višnja	

