

CZU 616.721-002.77-07

IMPORTANȚA MANIFESTĂRILOR PROCESULUI
INFLAMATOR ÎN DIAGNOSTICUL TIMPURII
LA PACIENȚII CU
SPONDILOARTRITĂ ANCHILOZANTĂ

*Liliana GROPPA, Eugeniu RUSSU, Lia CHIȘLARI,
Larisa ROTARI, Svetlana AGACHI,*
Departamentul Medicină Internă,
IP USMF Nicolae Testemitanu

Summary

Importance of inflammatory process manifestations in early diagnosis in patients with ankylosing spondylitis

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.

Introducere

Spondilita anchilozantă (SA), ca subgrupă principală a 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 timpurii ale bolii. Astfel, recent au fost elaborate noi criterii de diagnostic al SpAax (spondiloartritei axiale) [12].

Evoluția clinică naturală a SpAax este foarte variată. Evoluția clinică a pacienților cu caractere neradiografice ale SpAax (SpAaxrn) este incomplet înțeleasă și prevede o abordare 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 activitate 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 scorul BASDAI de ≥ 4 [4, 2]. Cu toate acestea, valoarea dată a fost propusă arbitrar și validitatea acesteia nu a fost stabilită în mod oficial [1]. Astfel, 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 a inflamației, demonstrat prin RMN sau prin nivelurile crescute ale proteinei C reactive la pacienții cu SpA, este necunoscut. Scopul acestui studiu a fost compararea datelor clinice, de laborator și imagistice ale pacienților cu SpA și corelarea lor cu nivelul de activitate a bolii.

Material și metode

În studiu 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

Toti 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: $0,12 \times$ durerea de spate + $0,06 \times$ durata redorii matinale + $0,11 \times$ total articulații + $0,07 \times$ articulații periferice dureroase/tumefiate + $0,58 \times \ln(\text{PCR} + 1)$ [10, 11]. Pacienții și medicii au completat 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. Examenle RMN au fost efectuate folosind protocolul imagistic de rutină. Deoarece RMN-urile au fost făcute doar pentru acele zone ale coloanei vertebrale care au fost afectate clinic, imaginile obținute erau imagini ale jumătății superioare sau inferioare 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 zonă între două linii virtuale trase prin mijlocul fiecărei

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 frecvențe absolute și procente atunci când se referă la variabile calitative. Testul Mann-Whitney U a fost utilizat pentru a compara datele din subgrupuri în aceleași momente. Deoarece RMN-urile au inclus doar jumătăți din coloana vertebrală, am decis să cuantificăm rezultatele obținute prin RMN bazându-ne 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 inflamațiile dovedite prin RMN, respectiv. Coeficienții de corelație au fost calculați după indicele Spearman. O valoare $p < 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă.

Rezultate obținute

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 ciclooxigenazei 2 (94%), 51% din ei fiind în tratament îndelungat. Cei 19 pacienți cărora li s-a administrat glucocorticoizi au prezentat concomitent artrită periferică sau SpA asociată cu patologii inflamatorii intestinale. Datele privind 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

Manifestări 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 intestin, n (%)	10 (10)	2 (8,7)	8 (10,4)	>0,05

Notă. Valorile sunt prezentate ca medie \pm DS.

Tabelul 2

Activitatea 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 \pm 1,5	4,0 \pm 1,1	4,5 \pm 1,7	>0,05
BASDAI, total	4,0 \pm 1,7	3,9 \pm 1,2	4,1 \pm 2,1	>0,05
BASDAI < 4 (n=41)	2,3 \pm 1,0	2,4 \pm 0,9	2,3 \pm 1,0	>0,05
BASDAI \geq 4 (n=59)	6,4 \pm 1,3	6,1 \pm 1,0	6,5 \pm 1,4	<0,05
ASDAS total	2,6 \pm 0,9	2,2 \pm 0,8	2,9 \pm 0,9	<0,001
ASDAS < 2,1 (n=42)	1,5 \pm 0,4	1,5 \pm 0,4	1,5 \pm 0,4	>0,05
ASDAS \geq 2,1 (n=58)	3,1 \pm 0,6	2,9 \pm 0,5	3,2 \pm 0,7	<0,005
Evaluarea globală de către pacient	4,3 \pm 2,7	4,0 \pm 2,7	4,6 \pm 2,7	>0,05
Evaluarea globală de către medic	3,2 \pm 1,9	2,7 \pm 1,7	3,5 \pm 1,9	>0,05
BASFI	2,9 \pm 2,3	2,4 \pm 2,1	3,2 \pm 2,4	0,05
SF-36, scorul sumar al componentei mentale	46,4 \pm 11,9	45,0 \pm 12,3	47,5 \pm 11,5	>0,05
SF-36, scorul sumar al componentei fizice	37,6 \pm 9,8	39,0 \pm 9,0	36,5 \pm 10,2	>0,05
ASQoL	5,8 \pm 4,8	5,6 \pm 4,8	6,0 \pm 4,8	>0,05
PCR, media \pm DS mg/l	9,3 \pm 3,3	6,1 \pm 2,5	11,6 \pm 3,6	<0,001
PCR, BASDAI < 4	9,2 \pm 1,9	6,2 \pm 2,5	11,9 \pm 1,7	<0,05
PCR, BASDAI \geq 4	10,1 \pm 3,4	6,4 \pm 2,8	12,6 \pm 3,6	<0,005
PCR, ASDAS, < 2,1	4,3 \pm 1,3	2,9 \pm 1,0	5,0 \pm 1,5	<0,05
PCR, ASDAS, \geq 2,1	11,8 \pm 1,6	9,9 \pm 1,6	12,4 \pm 1,6	>0,05

Notă. * – Scala de gradare numerică pe o riglă de la 0 la 10.

Expresia radiologică

Criteriile radiologice pentru SA au fost respectate la 77 de pacienți, în timp ce 23 au fost diagnosticați ca SpAaxrn. Valoarea medie a scorurilor mSASSS la toți pacienții 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 efectuate la 23 de pacienți, în timp ce 77 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 nicio corelație între 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 prin PCR sau RMN: pacienții cu SpAaxrn cu un scor BASDAI < 4 comparativ cu cei ce au obținut un scor ≥ 4 au 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.

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

Discuții

Studiul nostru a demonstrat că gradul de inflamație spinală a fost în mare măsură similar la pacienții cu SpAax, indiferent de valoarea scorului BASDAI. De notat că la stratificarea în funcție 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 se referă 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, acuzele legate de articulațiile periferice și PCR, și s-a dovedit a fi extrem de util în distingerea pacienților cu niveluri diferite de activitate a bolii și a pacienților cu diferite niveluri de modificări. Diferențierea dintre SpAaxr și AS în baza punctului de reper al scorului ASDAS pentru semnele obiective ale inflamației (PCR, leziuni inflamatorii dovedite prin RMN) a 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 o singură diferență – dintre cei cu un grad înalt și cei cu un grad jos de activitate a bolii. Acest fapt 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 SpAaxr.

În studiul nostru a fost regretabil faptul că nu au fost evaluate 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 par-

tea coloanei vertebrale evaluată la toți pacienții cercetați.

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 valori ≥ 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*. In: *Arthritis Rheum.*, 2015; nr. 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*. In: *J. Rheumatol.*, 2014; nr. 21. p. 2281–2285.
3. Cohen J.D., Cunin P., Farrenq V. et al. *Estimation of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index cutoff for perceived symptom relief in patients with spondyloarthropathies*. In: *J. Rheumatol.*, 2014; nr. 33. p. 79–81.
4. Creemers M.C., Franssen M.J., van't Hof M.A. et al. *Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system*. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2016; nr. 64. p. 127–129.
5. Doward L.C., Spoorenberg A., Cook S.A. et al. *Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis*. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2016; nr. 62. p. 20–26.
6. Ellert U., Bellach B.M. [The SF-36 in the Federal Health Survey – description of a current normal sample]. *Gesundheitswesen* 2015; 61 Spec No: S184–190.
7. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G. et al. *A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. In: *J. Rheumatol.*, 2015; p. 21. p. 2286–2291.
8. Heiberg M.S., 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*. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2015; nr. 68 (3), p. 631.
9. Lukas C., Braun J., van der Heijde D. et al. *ASAS/OMER-ACT MRI in AS Working Group. Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment*. In: *J. Rheumatol.*, 2014; nr. 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*. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2014; nr. 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*. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2015; nr. 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*. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2015; nr. 68, p. 777–783.

13. van der Heijde D., Sieper J., Maksymowych W.P. 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*. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2011; nr. 70, p. 905–908.
14. van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria*. In: *Arthritis Rheum.*, 2014; nr. 27. p. 361–368.
15. Ware J.E. Jr., Sherbourne C.D. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. In: *Med. Care.*, 2012; nr. 30. p. 473–483.