

Lek. Anna Mazur

**KORELACJA ZMIAN W BADANIU
ULTRASONOGRAFICZNYM RĄK Z
WYBRANYMI CECHAMI KLINICZNYMI
TWARDZINY UKŁADOWEJ.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Wiśłowska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii

Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą II Wydziału Lekarskiego z Oddziałem

Nauczania w Języku Angielskim oraz Oddziałem Fizjoterapii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2017

STRESZCZENIE

Wstęp. Twardzina układowa (TU) jest rzadką chorobą tkanki łącznej, w patomechanizmie której uczestniczą złożone procesy autoimmunologiczne, nieprawidłowości w mikrokrążeniu, włóknienie tkanek i narządów. Obraz kliniczny charakteryzuje się dużą heterogennością. Zajęcie stawów w TU jest częste, jednak według danych z literatury ocena układu ruchu w badaniu przedmiotowym jest niewystarczająca. Badanie ultrasonograficzne (USG) układu mięśniowo-szkieletowego jest bardziej czułą techniką wykrywania zmian w stawach niż badanie fizykalne. Tymczasem miejsce badania USG stawów rąk i jego użyteczność w postępowaniu z pacjentami z TU nie zostały jeszcze określone. Celem niniejszej pracy było ustalenie zależności pomiędzy zmianami w badaniu ultrasonograficznym rąk a danymi klinicznymi chorych (wiek, płeć, długość trwania choroby, długości trwania objawu Raynauda, postać twardziny układowej), obrazem klinicznym zajęcia rąk (ból stawów rąk w badaniu podmiotowym, bolesność i obrzęki stawów, owrzodzenia palców, przykurcze w stawach w badaniu przedmiotowym) oraz z wybranymi autoprzeciwciałami i parametrami stanu zapalnego.

Material i metody. Do badania włączono 59 kolejno zgłaszających się w latach 2015-2017 do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii (31 pacjentów), Kliniki Dermatologii (28 pacjentów) Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie chorych na TU, którzy spełniali kryteria klasyfikacyjne ACR/EULAR z 2013 r. oraz 30 osób bez stwierdzonych chorób reumatologicznych, zrekrutowanych jako grupa kontrolna. Średni wiek chorych wynosił $55,0 \pm 12,8$ lat. Kobiety stanowiły większość (84,7%). Postać uogólnioną TU (dcSSc) rozpoznano u 40,7%, ograniczoną (lcSSc) u 59,3%. Średni czas trwania TU od rozpoznania wynosił $8,4 \pm 7,8$ lat. Grupy nie różniły się pod względem wieku i rozkładu płci. W grupie chorych przeprowadzono badanie podmiotowe, badanie przedmiotowe rąk i nadgarstków, badania laboratoryjne, w których oznaczano parametry stanu zapalnego – OB, CRP i profil serologiczny – przeciwciała anty-Scl70, ACA, anty-RNAP III, anty-CCP, czynnik reumatoidalny (RF), badanie ultrasonograficzne rąk. Osób z grupy kontrolnej poddano badaniu podmiotowemu, przedmiotowemu oraz ultrasonograficznemu rąk i nadgarstków, analogicznemu jak w grupie chorych.

Wyniki. Występowanie bólu stawów rąk w przeszłości i w czasie badania deklarowało 67,8% i 62,7% chorych na TU; w grupie kontrolnej ta dolegliwość występowała z częstością 0% i 6,7%. Niezależnie od występowania bólu stawów obraz USG u chorych na TU był jednakowy.

W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono obrzęków w stawach u żadnej osoby badanej, ani z grupy kontrolnej. Nie wykazano istotnej zależności pomiędzy obrazem USG rąk a obrzękami stawów rąk deklarowanymi przez chorych w wywiadzie. Bolesność uciskową stawów stwierdzono u 38,4% chorych i 12,5% osób z grupy kontrolnej, średnia liczba bolesnych stawów na osobę w tych grupach wynosiła odpowiednio $9,8 \pm 9,5$ i $1,5 \pm 0,7$. U chorych na TU tylko w 2 stawach występowała istotność statystyczna pomiędzy tkliwością stawu a wysiękiem w USG, i w jednym przypadku – tkliwością stawu a zapaleniem błony maziowej w USG. Poza tym w grupie chorych z odchyłen w badaniu fizykalnym stwierdzono przykurcze w stawach rąk – u 45,8%, aktywne bądź wygojone owrzodzenia palców - u 42,4%. Zapalenie błony maziowej w USG istotnie statystycznie częściej występowało u chorych na TU niż w grupie kontrolnej: 32,2% i 10% ($p=0,0217$), u chorych na TU istotnie statystycznie częściej było zlokalizowane w stawach nadgarstków w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio prawa i lewa ręka: $p=0,0031$, $p=0,0333$). U chorych na TU z zapaleniem błony maziowej w USG rąk zaobserwowano wyraźną tendencję do starszego wieku ($p=0,0707$) i częstszego występowania przeciwciał anti-Sc170 ($p=0,0584$), ale te wartości nie osiągnęły istotności statystycznej. Wysiłek w jamie stawowej stwierdzono u 13,6% chorych na TU, i u 13,3% osób z grupy kontrolnej. W obu grupach zlokalizowany był w stawach nadgarstkowych, i stawach MCP. Zmiany zwyrodnieniowe stawów uwidoczniło u wszystkich chorych na TU i 93,3% osób z grupy kontrolnej. W grupie badanej w pochewkach ścięgien w USG uwidoczniło zmiany zapalne u 6,8% oraz zmiany włókniste – u 10,2% chorych. Zapalenie pochewek ścięgien istotnie statystycznie częściej występowało u chorych z przykurczami stawów rąk oraz zdecydowanie częściej u mężczyzn. Zmiany włókniste w pochewkach ścięgien trzykrotnie częściej występowały u chorych z owrzodzeniami palców w porównaniu do pacjentów bez owrzodzeń (16% vs 4,9%, $p=0,3858$), ponadto ci chorzy byli istotnie statystycznie młodszy, mieli rozpoznaną postać uogólnioną twardziny układowej, u wszystkich z nich stwierdzono obecność przeciwciał anti-Sc170. Nadżerki kostne w USG rąk uwidoczniło u jednego (1,7%) chorego na TU, zwapnienia w tkankach miękkich - u 19% pacjentów. Zwapnienia istotnie statystycznie częściej występowały u chorych z dłuższym trwaniem choroby oraz z owrzodzeniami rąk.

Wnioski.

1. Zapalenie błony maziowej, aktywne zapalenie pochewek ścięgien, wysięk, zwapnienia w tkankach miękkich, zmiany zwyrodnieniowe w stawach w badaniu ultrasonograficznym rąk występują u chorych jak z uogólnioną, tak i ograniczoną TU z podobną częstością. Natomiast zmiany włókniste w pochewkach ścięgien mają istotny

związek z postacią uogólnioną TU. U chorych na TU częstość nadżerek kostnych rozpoznawanych na podstawie badania USG rąk jest dość rzadka. Prawdopodobnie, metoda ultrasonograficzna ma ograniczenia w ocenie nadżerek kostnych w twardzinie układowej.

2. W TU istnieje związek pomiędzy obecnością w badaniu USG rąk zmian włóknistych w pochewkach ścięgien a młodszym wiekiem chorych; aktywnym zapaleniem pochewek ścięgniastych a płcią męską; oraz zwapnień w tkankach miękkich z wieloletnim wywiadem przebiegu choroby. Nie wykazano zależności pomiędzy odchyleniami w badaniu USG rąk a czasem od wystąpienia pierwszego objawu Raynauda u chorych na TU jak ograniczoną, tak i uogólnioną
3. Badanie wykazało, że jedyna istotna korelacja pomiędzy obrazem USG rąk a postacią TU i przeciwciałami występuje pomiędzy obecnością zmian włóknistych w pochewkach ścięgien a uogólnioną TU z dodatnimi przeciwciałami anti-Sc170. U pacjentów z uogólnioną TU przeważało występowanie przeciwciał anti-Sc170.
4. Ból stawów rąk jest częstą dolegliwością chorych na TU i nie koreluje z określonymi zmianami patologicznymi w badaniu USG rąk, zarówno w uogólnionej, jak i ograniczonej postaci choroby.
5. W badaniu nie udało się dokonać analizy zależności obecności obrzęków stawów rąk ze zmianami ultrasonograficznymi ze względu na to, że u żadnego chorego na TU nie stwierdzono obrzęków w stawach rąk w czasie obserwacji. Bolesność stawu w badaniu przedmiotowym u chorych na TU rzadko koreluje z określonym charakterem zmian w badaniu USG rąk. Wyniki pracy potwierdziły znaczną przewagę badania USG rąk w wykrywaniu zmian patologicznych układu ruchu w stosunku do badania przedmiotowego stawów u chorych na TU niezależnie od postaci klinicznej choroby. Aktywne zapalenia pochewek ścięgniastych w obrazie USG rąk ma związek z obecnością przykurczów stawów rąk. Badanie potwierdziło częste współwystępowanie zwapnień tkanek miękkich rąk z owrzodzeniami palców rąk w TU, zarówno uogólnionej, jak i ograniczonej. Te wyniki mogą sugerować związek zwapnień z patomechanizmem niedokrwiennym, a z drugiej strony wskazywać na trudności w gojeniu istniejących owrzodzeń z powodu obecności zwapnień.
6. Badanie nie wykazało istotnego związku parametrów stanu zapalnego (OB, CRP) z obrazem USG rąk u chorych na TU niezależnie od postaci klinicznej choroby.

SUMMARY

Correlation of ultrasonographic hand features with selected clinical findings in systemic sclerosis.

Introduction. Systemic sclerosis (SSc) is a rare connective tissue disease. In its pathomechanism are present complex autoimmune processes, microcirculatory anomalies and fibrosis of tissues and organs. The clinical picture is characterised by high heterogeneity. Joints are frequently affected by systemic sclerosis, however according to literature, locomotor assessment in physical examination is not comprehensive enough. Ultrasonographic (US) examination of the musculoskeletal system is more sensitive to joint lesions than physical examination. However, the importance and usefulness of hand joints US examination in systemic sclerosis have not yet been defined. The aim of this study was to determine the relationship between the occurrence of hand US features and clinical data of the patients (age, sex, disease duration, Raynaud symptom duration, the subtype of systemic sclerosis), the clinical picture of joint involvement (hand joints pain, joint tenderness and swelling, digital ulceration, joint contractures in physical examination) and with selected autoantibodies and inflammatory process parameters.

Methods and materials. 59 systemic sclerosis patients who reported to Internal and Rheumatology Department (31 patients) and Dermatology Department (28 patients) in Central Clinical Hospital of Ministry of the Interior and Administration between 2015 and 2017 y. were included in the study. These patients met 2013 ACR/EULAR selection criteria. As a control group, additional 30 individuals, without a history of rheumatological diseases, were included in the study. The mean age of patients was $55,0 \pm 12,8$. Women outnumbered men (84,7%) in this study. Diffuse cutaneous systemic sclerosis (dcSSc) was diagnosed in 40,7% and limited cutaneous systemic sclerosis (lcSSc) – in 59,3% patients. The mean time of systemic sclerosis duration from the diagnosis was $8,4 \pm 7,8$ years. There were no differences in age and sex between the groups. The patients underwent medical interview, physical examination of hands and wrists, laboratory tests: ESR, CRP and serological profile – anti-Sc170 antibodies, ACA, anti-RNAP III antibodies, anti-CCP, rheumatoid factor (RF), hands US examination. The controls were interviewed by a physician, underwent physical examination and hand US examination, analogous to the patients examinations.

Results. The history of hand joints pain and its presence during the examination was provided by 76,8% and 62,7% of systemic sclerosis patients; in the control group the frequency of this

symptom was 0% and 6,7%. Regardless of the occurrence of joint pain the patients' US results were identical. The physical examination did not reveal any swollen joints, both in the patient group and in the control group. There was no significant correlation between the US picture of hands and history of hand swollen joints reported by the patients in the medical interview. Tenderness of joints was diagnosed in 38,4 % patients and 12,5% of controls, the mean number of painful joints per person in the examined groups was respectively, $9,8 \pm 9,5$ and $1,5 \pm 0,7$. In SSc patients, there was a statistically significant correlation between joint tenderness and joint effusion found in US only in 2 joints, and in one case, between joint tenderness and synovitis diagnosed in US. Additionally, in the patients group physical examination anomalies were small joints contractures in 45,8%, active or healed digital ulceration (DU) in 42,4%. Synovitis found in US was significantly statistically more common in SSc patients than in controls: 32,2% and 10% ($p=0,0217$), in systemic sclerosis patients it was statistically more frequently localised in the wrist joints as compared with the control group (right and left hand, respectively: $p=0,0031$, $p=0,0333$). SSc patients with hand synovitis diagnosed in US had a significant tendency for older age ($p=0,0707$) and a more frequent presence of anti-Sc170 antibodies ($p=0,0584$), however these were not statistically significant. Joint effusion was as common in the patient group (13,6%) as in the control group (13,6%). In both groups it was localised in the wrist joints and MCP joints. Degenerative changes in joints were found in all SSc patients and in 93,3% of control group. In the patient group visible inflammatory states in 6,8% of patients and fibrotic pattern in 10,2% of patients were visible in tendon sheaths. Inflammatory tenosynovitis was statistically more significant in patients with small joints contractures and much more frequent in males. Fibrotic tenosynovitis were three times more common in patients with digital ulcers compared to patients without history of DU (16% vs 4,9%, $p=0,3858$), moreover, these patients showed statistical significance of younger age, were diagnosed with dcSSc, all of them had anti-Sc170 antibodies. Bone erosions present in hand US were diagnosed in one (1,7%) SSc patient, soft tissue calcifications in 19% SSc patients. Calcifications were statistically significant in patients with longer disease duration and with digital ulcers.

Conclusions.

1. Synovitis, inflammatory tenosynovitis, soft tissue calcifications, joint effusion, degenerative changes in joints in hand US occur with a similar frequency in both subtypes of SSc – dcSSc and lcSSc. Fibrotic tenosynovitis has a significant relationship with dcSSc. The incidence of bone erosions diagnosed on the basis of hand US

examination is relatively rare in patients suffering from systemic sclerosis. Probably, US modality has its limitations in the assessment of bone erosions in systemic sclerosis.

2. There is a correlation between presence of fibrotic pattern in tendon sheaths in hand US and young age of patients; inflammatory tenosynovitis and male gender; soft tissue calcifications and long history of systemic sclerosis. No relationship between anomalies of hand US examination and time since the onset of Raynaud's symptom was found in dcSSc and lcSSc.
3. The study showed that only one significant correlation between hand US features and subtype of SSc and antibodies occurs between fibrotic tenosynovitis and dcSSc anti-Sc170 positive. In patients with dcSSc anti-Sc170 antibodies prevalence was predominant.
4. Joint pain is a frequent complaint of systemic sclerosis patients, as well in dcSSc, as in lcSSc, and does not correlate with specific pathological features found in hand US.
5. The research failed to analyse the relationship between the presence of hand swollen joints and hand US features due to the fact that none of the SSc patients had swollen joints during the observation period. Joint tenderness in physical examination in systemic sclerosis patients rarely correlates with a specific character of the lesions detected in hand US. The results of the research confirmed that US examination of hands is much more effective in detection of pathological lesions of the locomotor system when compared to physical examination of joints in systemic sclerosis patients. Inflammatory tenosynovitis in hand US examination has relationship with the presence of hand joint contractures. The results of the research confirmed the frequent co-occurrence of soft tissue calcifications with digital ulcers in both subtypes of SSc – dcSSc and lcSSc, which may suggest a relationship between the calcifications and ischemic pathological mechanism, and on the other hand, it may indicate healing difficulties of the existing ulcerations due to the presence of calcifications.
6. The research did not find a significant relationship between selected parameters of inflammatory process, such as ESR (erythrocyte sedimentation rate) and CRP (C reactive protein) with US picture of hands in systemic sclerosis patients.