



Η υπερηχογραφία του μυοσκελετικού στη ρευματοειδή αρθρίτιδα: συνεχίζει να αξίζει τον αρχικό ενθουσιασμό;

Σπύρος Ν. Νίκας¹, Δημήτρης Καρόκης² 

Ιωάννινα, ομάδα MITOS, Πάτρα, ομάδα MITOS, MITOS Team: Musculoskeletal Imaging Techniques-Ongoing Sonography (A Task Force for Greek Rheumatologists)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπερηχογραφία του μυοσκελετικού αναγνωρίζεται ως μια πολύ σημαντική εξέλιξη στη διάγνωση και αντιμετώπιση των ρευματικών παθήσεων, ιδίως των φλεγμονωδών αρθριτίδων. Η δυνατότητα της μεθόδου να ανιχνεύει την υποκλινική υμενίτιδα και να κατευθύνει ανάλογα τη θεραπευτική στρατηγική, έχει αναδειχθεί σε πολλές μελέτες παρατήρησης που έδειξαν συσχέτιση της υπερηχογραφικά ανιχνευόμενης υμενίτιδας και της τελικής θεραπευτικής έκβασης. Δυο πρόσφατες μελέτες όμως, έρχονται να αμφισβητήσουν αυτήν την υπόθεση, με αρνητικά εν πολλοίς ευρήματα. Στο παρόν άρθρο σχολιασμού συζητείται η σημασία των ευρημάτων αυτών για την καθημερινή κλινική πρακτική και τη μελλοντική έρευνα.

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας:

Δημήτριος Καρόκης
MD, MSc, Ρευματολόγος, Πάτρα,
MSK US Specialist
Μαιζώνος 20, Πάτρα 26223
Τηλ.: +306937169016
Fax: +302610225432
E-mail: dkarokis@hotmail.com

Keywords: υπερηχογραφία μυοσκελετικού, ρευματοειδής αρθρίτιδα.

Η υπερηχογραφία του μυοσκελετικού (ΥΜΣΚ) έχει πλέον ξεκάθαρα αναγνωριστεί σαν μια σημαντική εξέλιξη στην απεικονιστική των ρευματικών παθήσεων. Στις φλεγμονώδεις αρθροπάθειες ιδιαίτερα, η διαθεσιμότητα φορητών μηχανημάτων, η μη-ιοντίζουσα φύση της μεθόδου, η δυνατότητα χρήσης δίπλα στην εξεταστική κλίνη, η δυνατότητα δυναμικής εξέτασης σε πραγματικό χρόνο και εξέτασης πολλαπλών αρθρώσεων στην ίδια επίσκεψη, έχουν καταστήσει την υπερηχογραφία ένα πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο, που συμπληρώνει και διευκολύνει την αναντικατάστατη και απαραίτητη κλινική εξέταση.

Τα πλεονεκτήματα αυτά επισκιάζονται από κάποιους εγγενείς περιορισμούς, όπως η ανάγκη εμπειρίας του εξεταστή, τα προβλήματα στην επαναληψιμότητα και αναπαραγωγιμότητα των ευρημάτων και το κόστος που απαιτείται για την προμήθεια μηχανημάτων υψηλής ποιότητας, που πολλές φορές δεν αποζημιώνεται επαρκώς.

Η ΥΜΣΚ είναι ένα επιπρόσθετο διαγνωστικό εργαλείο που μπορεί να βοηθήσει τον κλινικό γιατρό να διαφοροδιαγνώσει την αληθή φλεγμονώδη αρθρίτιδα από άλλες παθήσεις όπως η οστεοαρθρίτιδα, η ινομυαλγία κ.α. Η εξάπλωση της ΥΜΣΚ έχει συμπέσει με την ανάπτυξη και την εφαρμογή των T2T (treat-to-target) θεραπευτικών στρατηγικών για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), που στοχεύουν στην επίτευξη ύφεσης ή τουλάχιστον χαμηλής ενεργότητας σε όλους τους ασθενείς με PA. Στο πλαίσιο αυτό, η ΥΜΣΚ έχει δείξει μεγάλη ευαισθησία στην ανίχνευση της υποκλινικής υμενίτιδας, που με τη σειρά της θεωρείται προγνωστικός δείκτης κλινικών εξάρσεων και ακτινολογικής επιδείνωσης του νόσου.^{1,2} Διάφορες μελέτες έχουν δώσει ενδείξεις ότι ο τακτικός υπερηχογραφικός έλεγχος των ασθενών με PA θα μπορούσε να οδηγήσει σε αλλαγή των θεραπευτικών αποφάσεων στο 25-40% των ασθενών αυτών,³ είτε ενισχύοντας την θεραπευτική αγωγή αν ανιχνευθεί «σιωπηλή» υποκλινική υμενίτιδα, είτε αποκλιμακώνοντας την αγωγή αν δεν ανιχνευθεί καθόλου (υποκλινική) υμενίτιδα. Το ερώτημα αν αυτή η προσέγγιση θα μπορούσε να οδηγήσει σε καλύτερη έκβαση της νόσου παρέμενε έως πρόσφατα ανοικτό και διαφιλονικούμενο.

Δύο πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν νέα στοιχεία και προσθέτουν σημαντική αμφισβήτηση στο θέμα της χρησιμότητας της ΥΜΣΚ για την παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου σε ασθενείς με PA και την τροποποίηση των θεραπευτικών αποφάσεων. Η μελέτη TaSER⁴ είναι η πρώτη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη του είδους της, όπου δύο T2T θεραπευτικές στρατηγικές συγκρίθηκαν μεταξύ τους, με τη δεύτερη να ενσωματώνει τα ευρήματα και δεδομένα από την ΥΜΣΚ στην αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου. Εκατόν έντεκα ασθενείς με PA ή αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα, με διάρκεια συμπτωμάτων <1 χρόνο,

τυχαίοποιήθηκαν σε T2T θεραπευτική στρατηγική με στόχο την επίτευξη χαμηλής ενεργότητας, είτε σύμφωνα με τη συμβατική αξιολόγηση με τη χρήση του δείκτη DAS28-TKE (<3.2), είτε με τη χρήση συνδυασμένης αξιολόγησης με DAS28-TKE και ΥΜΣΚ (συνολικός αριθμός αρθρώσεων με θετικό σήμα στο power Doppler [PD] ≤1). Αν και οι ασθενείς με ΥΜΣΚ παρακολούθησαν πιο εντατική αγωγή με τροποποιητικά φάρμακα (DMARDs), η βελτίωση και στην κλινική (DAS44) and στην ακτινολογική (RAMRIS) έκβαση μετά από 18 μήνες παρακολούθησης ήταν ίδια και στις δύο ομάδες. Παρόμοια ήταν και η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η μόνη διαφορά που παρατηρήθηκε σχετιζόταν με τα ποσοστά των ασθενών που επέτυχαν ύφεση (σύμφωνα με το δείκτη DAS44, αλλά όχι και το σύνθετο δείκτη ACR/EULAR-Boolean), όπου η ΥΜΣΚ-υποβοηθούμενη θεραπευτική στρατηγική είχε ελαφρά καλύτερα αποτελέσματα (DAS44<1.6: ομάδα ελέγχου 43%- ομάδα ΥΜΣΚ 66%, p=0,03).

Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν σε μια ακόμα πρόσφατη μελέτη από τη Νορβηγία, τη μελέτη ARCTIC.⁵ Σε αυτήν, 122 ασθενείς με PA και διάρκεια συμπτωμάτων <2 χρόνια, τυχαίοποιήθηκαν είτε σε συμβατική θεραπευτική στρατηγική ή σε στρατηγική βασισμένη στην αξιολόγηση με ΥΜΣΚ. Μετά από 16 και 24 μήνες παρακολούθησης, δεν υπήρχαν διαφορές στην κλινική και ακτινολογική έκβαση μεταξύ των δύο ομάδων, καθώς παρόμοια ποσοστά ασθενών επέτυχαν ύφεση (22% vs 19%). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν επίσης παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων.

Αν και υπήρχαν μερικές διαφορές μεταξύ των δύο μελετών (πχ. διάρκεια νόσου, αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα, χρήση του PD ως δείκτη έκβασης, διάρκεια μελέτης, θεραπευτικά βήματα), και οι δύο μελέτες έδειξαν ότι η προσθήκη της αξιολόγησης με ΥΜΣΚ στην συμβατική μέθοδο του χειρισμού των ασθενών με PA, δεν προσφέρει σημαντικό πλεονέκτημα, τόσο σε αποτελεσματικότητα (κλινική και ακτινολογική έκβαση) όσο και σε ασφάλεια. Αυτό είναι σημαντικό για την καθημερινή κλινική πρακτική, καθώς παραμένει διαχρονικό το δίλημμα του χειρισμού των ασθενών με PA που είναι σε κλινική ύφεση αλλά έχουν υποκλινική υμενίτιδα στην ΥΜΣΚ. Η κλιμάκωση της θεραπευτικής αγωγής βασισμένη στην υποκλινική υμενίτιδα που ανιχνεύεται με τη ΥΜΣΚ δεν έχει οργανωμένα αξιολογηθεί ως τώρα, και με βάση τα ευρήματα των μελετών που αναφέρθηκαν, φαίνεται ότι η αξιολόγηση με ΥΜΣΚ δεν προσδίδει καλύτερα κλινικά ή ακτινολογικά αποτελέσματα. Το ποσοστό των ασθενών που επέτυχε DAS-ύφεση ήταν αριθμητικά ελαφρώς μεγαλύτερο στην ομάδα της υπερηχογραφικής παρακολούθησης και στις δύο μελέτες, και το γεγονός αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, ειδικά αν συνοπλογοίσει κανείς τους περιορισμούς των δυο μελετών όπως ο μικρός

αριθμός ασθενών και ο εξαιρετικά επιλεγμένος πληθυσμός ασθενών, πολλοί εκ των οποίων με πρώιμη ΡΑ. Η γενίκευση των αποτελεσμάτων αυτών προϋποθέτει την επιβεβαίωσή τους σε μεγαλύτερες, διεθνείς πολυκεντρικές μελέτες, που θα στρατολογήσουν ασθενείς σε διαφορετικά στάδια ΡΑ, όσον αφορά διάρκεια, ενεργότητα και βαρύτητα της νόσου.

Και τι κάνουμε με τα θετικά PD ευρήματα ειδικά στους ασθενείς που κλινικά βρίσκονται σε ύφεση; Πρέπει να τα αγνοήσουμε; Σύμφωνα με τις δυο αυτές μελέτες, η απάντηση είναι μάλλον ναι. Η υποκλινική υμενίτιδα που ανιχνεύεται με το θετικό PD φαίνεται να έχει αμφίβολη κλινική σημασία. Αν και έχει δείχθει ότι τα θετικά PD ευρήματα είναι ενδεικτικά κινδύνου έξαρσης ή ακτινολογικής επιδείνωσης,^{1,2} φαίνεται ότι ακόμα και αν θεραπεύσουμε πιο επιθετικά τους ασθενείς αυτούς, δεν θα επιτευχθεί καλύτερη έκβαση της νόσου. Επιπλέον, αν και τα θετικά PD ευρήματα έχουν συσχετιστεί με προγνωστικό κίνδυνο ανάπτυξης διαβρώσεων,² η εξέλιξη αυτή δεν είναι σίγουρο ότι μπορεί να αποτραπεί, καθώς και στις δυο μελέτες η ακτινολογική επιδείνωση δεν ανεστάλη ούτε με τη χορήγηση αντι-TNF παραγόντων σε μεταγενέστερα θεραπευτικά βήματα. Ειδικότερα, στη μελέτη ARTIC, η με ΥΜΣΚ υποβοηθούμενη θεραπευτική στρατηγική οδήγησε σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών που έλαβαν βιολογικό παράγοντα, με το ανάλογο βέβαια επιπλέον κόστος, χωρίς αυτό να μεταφραστεί σε ανάλογο θεραπευτικό πλεονέκτημα. Μια άλλη οπτική γωνία που θα είχε ενδιαφέρον να διερευνηθεί, είναι ο πιθανός ρόλος της ΥΜΣΚ στην απόφαση για θεραπευτική αποκλιμάκωση, με μελέτες που θα συγκρίνουν στρατηγικές μείωσης της έντασης της θεραπείας βασισμένες στη συμβατική έναντι της ΥΜΣΚ-υποβοηθούμενης μεθόδου παρακολούθησης των ασθενών.

Στην παρούσα φάση φαίνεται ότι ο ρόλος της ΥΜΣΚ ίσως θα έπρεπε να περιοριστεί στο διαγνωστικό πεδίο, αποκαλύπτοντας πολύτιμες πληροφορίες για την ύπαρξη αρθρικής φλεγμονής, ή διευκολύνοντας την αρθρική παρακέντηση σε δύσκολες περιπτώσεις. Η χρησιμότητά της στο επεμβατικό πεδίο παραμένει επίσης ένα ανοικτό ερώτημα: με βάση τις υπάρχουσες ενδείξεις, παραμένει αμφίβολη. Τρεις τουλάχιστον συστηματικές ανασκοπήσεις δεν έχουν δείξει καλύτερα κλινικά αποτελέσματα των υπερηχογραφικά υποβοηθούμενων ενδοαρθρικών εγχύσεων σε σύγκριση με τις εγχύσεις που γίνονται «τυφλά» χρησιμοποιώντας οδηγία ανατομικά σημεία.^{6,7,8}

Σε μια πολύ πρόσφατη δημοσίευση στο *Annals of Rheumatic Diseases*, μια ομάδα από τους πλέον εξέχοντες Ευρωπαίους ειδικούς στην ΥΜΣΚ, παρουσίασαν έναν προτεινόμενο αλγόριθμο για την πρακτική χρήση της ΥΜΣΚ στο χειρισμό των ασθενών με ΡΑ. Προτείνουν ότι η αξιολόγηση με ΥΜΣΚ έχει θέση και ρόλο σε όλες τις φάσεις της κλινικής πορείας της ΡΑ,

από τη διάγνωση μέχρι την επίτευξη και παρακολούθηση σταθερής κλινικής κατάστασης ύφεσης ή χαμηλής ενεργότητας, ή την απώλεια της κλινικής απάντησης.⁹ Παραδέχονται πάντως ότι υπάρχει μια τεράστια ανοιχτή ερευνητική agenda, που περιλαμβάνει θέματα που συζητήθηκαν πιο πάνω, αλλά και άλλα όπως: Είναι διαφορετικός ο ορισμός της υπερηχογραφικής ύφεσης στα διαφορετικά στάδια της νόσου; Πόσο συχνά πρέπει να αξιολογούνται υπερηχογραφικά οι ασθενείς με ΡΑ; Ποιά είναι η επίπτωση της υπερηχογραφικής αξιολόγησης στη μακροχρόνια έκβαση;

Η διχογνωμία όσον αφορά την ΥΜΣΚ και τη χρησιμότητά της υπάρχει και θα συνεχίσει να υπάρχει! Σε κάθε περίπτωση, ίσως τελικά να συζητάμε για ένα «ψευδοδίλημμα»¹⁰: Η ΥΜΣΚ μπορεί να δώσει σημαντική και πολύτιμη πληροφορία για την άρθρωση και τους παρακείμενους ιστούς, αλλά οι εξειδικευμένοι στην υπερηχογραφία ιατροί είναι οι κατάλληλοι να ερμηνεύσουν τα ευρήματα και να τα χρησιμοποιήσουν κατάλληλα στην καθημερινή κλινική πράξη. Η ΥΜΣΚ είναι ένα επιπρόσθετο και πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο που συμπληρώνει τις κλινικές δεξιότητες αλλά δεν υποκαθιστά την κλινική εξέταση και το κλινικό ένστικτο του ρευματολόγου για το χειρισμό των ασθενών του.

ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Οι συγγραφείς δεν αναφέρουν σύγκρουση συμφερόντων για τη συγκεκριμένη δημοσίευση.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Scirè C A, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford)* 2009 Sep;48:1092-7. doi: 10.1093/rheumatology/kep171. Epub 2009 Jun 26.
- Brown A K, Conaghan P G, Karim Z, Quinn M A, Ikeda K, Peterfy C G, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008 Oct;58:2958-67. doi: 10.1002/art.23945.
- Dale J, Purves D, McConnachie A, et al. Tightening up? Impact of musculoskeletal ultrasound disease activity assessment on early rheumatoid arthritis patients treated using a treat to target strategy. *Arthritis Care Res* 2013;66:19-26.
- Dale J, Stirling A, R Zhang, D Purves, J Foley, M Sambrook, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2016 Jun;75(6):1043-50. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208941.
- Haavardsholm E A, Aga A B, Olsen I C, Lillegraven S, Hammer H B, Uhlig T, et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ* 2016 Aug 16;354:i4205. doi: 10.1136/bmj.i4205.
- Bloom J E, Rischin A, Johnston R V, Buchbinder R. Image-guided versus blind glucocorticoid injection for shoulder pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Aug 15;8:CD009147.
- Sage W, Pickup L, Smith T O, Denton E R, Toms A P. The

- clinical and functional outcomes of ultrasound-guided vs landmark-guided injections for adults with shoulder pathology—a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2013 Apr 1;52:743-51.
8. Gilliland C A, Salazar L D, Borchers J R. Ultrasound versus anatomic guidance for intra-articular and periarthicular injection: a systematic review. *Phys Sportsmed* 2011 Sep;39:121-31.
 9. D' Agostino M A, Terslev L, Wakefield R, Ostergaard M, Balint P, Naredo E, et al. Novel algorithms for the pragmatic use of ultrasound in patients with rheumatoid arthritis: from diagnosis to remission. *Ann Rheum Dis* 2016 Nov;75:1902-8.
 10. Filippou G, Iagnocco A. The big misunderstanding in rheumatology: Ultrasound is just equipment it cannot replace a doctor! *Med Ultrason* 2016;18(3):273-4.