

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ



*ASPECTE ECOGRAFICE MUSCULOSCHELETALE
LA PACIENȚII CU PSORIAZIS ȘI
ARTRITĂ PSORIAZICĂ*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. CODREANU CĂTĂLIN**

**Student-doctorand:
MARINESCU (căs. AGACHE) MIHAELA**

2025

CUPRINS

INTRODUCERE	11
I. PARTEA GENERALĂ – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	14
1. CARACTERISTICI ECOGRAFICE ÎN APs.....	15
1.1. APs	15
<i>1.1.1. Prevalența APs</i>	<i>15</i>
<i>1.1.2. Patogenia psoriazisului și a APs</i>	<i>15</i>
<i>1.1.3. Metodele imagistice de evaluare în APs.....</i>	<i>16</i>
1.2. Evaluarea ecografică a entezitei	17
<i>1.2.1. Entezita - date generale: rol, patogenie</i>	<i>17</i>
<i>1.2.2. Entezita - indici clinici.....</i>	<i>18</i>
<i>1.2.3. Evaluarea ecografică a entezelor</i>	<i>18</i>
<i>1.2.4. Caracteristicile ecografice ale unei enteze</i>	<i>19</i>
<i>1.2.5. Entezita - scoruri ecografice</i>	<i>21</i>
<i>1.2.6. Entezita funcțională</i>	<i>21</i>
<i>1.2.7. Modificări subclinice</i>	<i>22</i>
<i>1.2.8. Corelații cu evaluarea clinică</i>	<i>23</i>
<i>1.2.9. Asocierea cu activitatea bolii și cu progresia radiologică a APs.....</i>	<i>24</i>
1.3. Evaluarea ecografică a sinovitei	24
<i>1.3.1. Evaluarea ecografică.....</i>	<i>24</i>
<i>1.3.2. Scoruri ecografice</i>	<i>24</i>
<i>1.3.3. Modificări subclinice și asocierea cu progresia bolii</i>	<i>24</i>
1.4. Evaluarea ecografică a dactilitei	25
<i>1.4.1. Date generale, asocierea cu activitatea APs</i>	<i>25</i>
<i>1.4.2. Modificări ecografice</i>	<i>25</i>
<i>1.4.3. Scoruri ecografice</i>	<i>26</i>
1.5. Evaluarea ecografică a tendoanelor și a burselor.....	26
1.6. Evaluarea ecografică a osului	27
1.7. Evaluarea ecografică a tegumentului	27
1.8. Evaluarea ecografică a unghiei	28
<i>1.8.1. Date generale</i>	<i>28</i>

1.8.2. Evaluare clinică.....	28
1.8.3. Modificări ecografice	28
1.8.4. Asocierea între afectarea unghială și enteză	30
2. UTILITATEA EMS ÎN APs	32
2.1. Valoarea predictivă a EMS în psoriazis și APs	32
2.1.1. Valoarea predictivă a ecografiei în psoriazis și APs	32
2.1.2. Valoarea predictivă a EMS la pacienți cu psoriazis și artralгии.....	32
2.2. Rolul EMS în diagnosticul APs	33
2.2.1. Diagnosticul pozitiv	33
2.2.2. Utilitatea EMS în diagnosticul diferențial.....	34
2.2.3. Rolul EMS în monitorizarea tratamentului psoriazisului și al APs	36
2.3. EMS în APs - direcții de cercetare	38
II. PARTEA ORIGINALĂ (CONTRIBUȚII PERSONALE)	39
3. STUDIUL 1: ECOGRAFIA ENTEZELOR LA PACIENȚI CU PSORIAZIS ȘI APs	40
3.1. Obiective	40
3.2. Metode	40
3.2.1. Pacienți.....	40
3.2.2. Caracteristicile demografice, clinice și teste de laborator	41
3.2.3. Examinarea ecografică.....	41
3.2.4. Statistică	42
3.3. Rezultate	42
3.3.1. Caracteristicile demografice ale pacienților.....	42
3.3.2. Caracteristici legate de psoriazis și APs	45
3.3.3. Examen clinic al entezelor la pacienții înrolați în studiul 1	48
3.3.4. Examinarea ecografică a entezelor la pacienții înrolați în studiul 1	49
3.3.5. Scoruri ecografice de evaluare a entezelor	55
3.3.6. Concordanța dintre examinarea clinică și ecografică	57
3.3.7. Entezita subclinică.....	60
3.4. Discuții	60
3.5. Concluzii	63

4. STUDIUL 2: ROLUL EMS LA PACIENȚI CU APs AFLAȚI ÎN ȚINTA TERAPEUTICĂ	64
4.1. Obiectivele studiului	65
4.2. Metode	65
4.2.1. <i>Pacienți</i>	65
4.2.2. <i>Evaluări</i>	66
4.2.3. <i>Statistică</i>	67
4.3. Rezultate	68
4.3.1. <i>Date generale</i>	68
4.3.2. <i>Examinarea clinică și ecografică a pacienților înrolați în studiul 2</i>	71
4.3.3. <i>Comparație între scorurile de remisiune clinică și ecografică</i>	75
4.3.4. <i>Asocierea cu recăderea</i>	75
4.4. Discuții	78
4.4.1. <i>Comparații cu alte studii</i>	80
4.4.2. <i>Noutatea studiului</i>	80
4.5. Concluzii	81
5. STUDIUL 3: ENTEZITA AHILEANĂ LA PACIENȚII CU APs - STUDIU INTER-OBSERVATOR	82
5.1. Obiective	83
5.2. Metode	83
5.2.1. <i>Pacienți</i>	83
5.2.2. <i>EMS</i>	84
5.2.3. <i>Statistică</i>	85
5.3. Rezultate	85
5.4. Discuții	89
5.4.1. <i>Comparația cu alte studii</i>	89
5.4.2. <i>Noutatea studiului</i>	91
5.5. Concluzii	91
6. STUDIUL 4: EMS ÎN DIAGNOSTICUL ENTEZITEI DE TIP INFLAMATOR: ANALIZA ENTEZEI TENDONULUI LUI AHILE	92
6.1. Obiectiv	93
6.2. Metode	93
6.2.1. <i>Pacienți</i>	93

6.2.2. EMS	93
6.2.3. Statistică	94
6.3. Rezultate	95
6.3.1. Validare între experți români	95
6.3.2. Validare cu un expert internațional	104
6.3.3. Scorul entezitei inflamatoare	106
6.4. Discuții	107
6.4.1. Comparații cu date din literatură.....	110
6.4.2. Limitele studiului	111
6.4.3. Propunere de cercetări ulterioare	111
6.4.4. Noutatea studiului	112
6.5. Concluzii	112
7. DISCUȚII GENERALE	113
8. CONCLUZII GENERALE SI CONTRIBUTII PERSONALE	122
8.2. Concluzii generale	122
6.2. Contribuții personale	125
BIBLIOGRAFIE	127
ANEXE	141

ASPECTE ECOGRAFICE MUSCULOSCHELETALE LA PACIENȚII CU PSORIAZIS ȘI ARTRITĂ PSORIAZICĂ

REZUMAT

Artrita psoriazică (APs) este o afecțiune cronică inflamatoare care în general apare la pacienți cu psoriazis. APs afectează numeroase structuri, atât articulare, cât extra-articulare sau extra-musculoscheletale, de multe ori diagnosticul fiind dificil. Spre deosebire de alte boli autoimune, în APs nu dispunem în practică medicală curentă de biomarkeri specifici pentru diagnostic și monitorizarea tratamentului, ceea ce conferă o semnificație sporită ecografiei musculoscheletale (EMS) în managementul bolii.

EMS, o tehnică imagistică accesibilă, a început să aibă un rol din ce în ce mai important în managementul APs. În primul rând, poate oferi detalii despre extinderea inflamației și poate evalua multe dintre domeniile bolii: articulații, enteze, tegumente, unghii și dactilita. EMS reprezintă un instrument valoros, atât în diagnostic, cât și în monitorizarea tratamentului și evaluarea prognosticului. De asemenea, EMS detectează afectarea subclinică și are impact asupra deciziilor terapeutice în contextul recomandărilor de a institui tratament cât mai precoce posibil.

Actualitatea temei abordate în cadrul tezei de doctorat este evidențiată de preocupările internaționale. În artrită reumatoidă (AR), EMS a făcut progrese majore, având la baza studii de validare a parametrilor evaluați. Interogând baza de date PubMed[®] folosind cuvinte cheie precum „AR”, „artrită psoriazică” și „ultrasonografie”, observăm că, în ultimii ani, au fost publicate, în medie, de 6 ori mai multe articole referitoare la AR. Pe de altă parte și numărul publicațiilor dedicate APs s-a dublat în ultimii 10 ani, evidențiind astfel o temă de actualitate cu multiple direcții de cercetare.

EMS a devenit din ce în ce mai accesibilă în ultimii ani, datorită creșterii performanței și acurateței imaginii ecografelor moderne, inclusiv aparatelor mici portabile, care oferă detalii morfologice acceptabile în special pentru structurile periferice accesibile, furnizând informații despre activitatea bolii. Este o investigație non-invazivă care nu iradiază și are costuri semnificativ mai reduse comparativ cu IRM. EMS detectează cu mare precizie sinovita, entezita, dactilita și tenosinovita. Nu poate evidenția anomaliile intra-osoase, însă decelează vascularizația anormală, care

reprezintă un indicator de inflamație. Este posibilă evaluarea mai multor articulații în cadrul aceleași sesiuni, atât în mod static, cât și dinamic. EMS este însă o investigație dependentă de operator din cauza artefactelor și necesită educație imagistică aprofundată, dar beneficiază de o reproductibilitate crescută. Rolul, în creștere, al EMS în diagnosticul (încă din stadiile precoce) și monitorizarea pacienților cu APs este recunoscut și în recomandările EULAR.

Cea mai mare atenție în APs s-a acordat entezitei, care constituie elementul cheie în patogenia spondilartritelor. Acesta a fost inclusă atât în CASPAR („Classification criteria for psoriatic arthritis”) din 2006, cât și în domeniile GRAPPA („Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis”). Începând cu 2019 entezita apare menționată atât în recomandările EULAR („European Alliance of Associations for Rheumatology”) de tratament pentru APs alături de celelalte structuri peri-articulare (tenosinovite, dactilite), precum și pe agenda de cercetare EULAR.

Interesul pentru studiul entezitei a crescut semnificativ în ultimii ani din mai multe motive. Dovezile tot mai numeroase privind rolul său central în patogenia bolii, progresele tehnologice în aparatura imagistică (EMS, imagistică prin rezonanță magnetică - IRM) și introducerea a noi terapii în practică medicală au contribuit la aceasta tendință.

De asemenea, în ultimii ani, un interes deosebit s-a concentrat asupra EMS, la pacienții cu APS, la nivelul membrelor superioare. Utilizând sonde de frecvență înaltă, se pot evalua ecografic atât în scală gri (GS – „gray scale”), cât și în modul power Doppler (PD) următoarele elemente:

- sinovita;
- paratenonita de tendon extensor al degetelor, având aspect cunoscut în literatură cu acronimul de PTI („peritenon extensor tendon inflammation”) și prezentând o specificitate ridicată pentru APs;
- îngroșarea sistemului de ancorare pulley (A1) de la nivelul părții volare a articulațiilor metacarpo-falangiene (MCF), fiind o caracteristică distinctivă a APs;
- îngroșarea inserției părții centrale („central slip”) a tendonului extensor la nivelul articulației interfalangiene proximale (IFP) și a inserției distale a acestuia pe articulația interfalangiană distală (IFD), adesea asociată cu sinovita, în contextul teoriei complexului sinovio-entezeal;

- tenosinovita de flexori ai degetelor;
- edemul de țesut celular subcutanat.

Există scoruri entezitice dezvoltate în spondilartrite, care au fost evaluate în măsură mai redusă și în APs. Definiția OMERACT („Outcome Measures in Rheumatology”) din 2018 a entezitei a încercat să standardizeze examinarea și să aducă unitate în studiile clinice. O revizuire sistematică a literaturii recentă, legată de elementele ecografice care validează un scor de entezite, subliniază faptul că nu există un acord legat de numărul și localizarea situsurilor entezeale care necesită a fi minim examinate. Până în prezent, nu există scoruri ecografice specific validate pentru entezită în ceea ce privește diagnosticul și monitorizarea răspunsului la tratament, ceea ce constituie o nișă importantă de cercetare.

Afectarea entezelor, un element definitoriu a APs, se întâlnește și la pacienții care prezintă exclusiv psoriazis. Identificarea entezitei sub-clinice în rândul acestor pacienți este necesară pentru a stabili riscul unei eventuale tranziții către APs, facilitând adoptarea unei conduite terapeutice corespunzătoare și stabilirea unei perioade de monitorizare.

Evaluarea clinică a entezelor constituie o provocare în practică medicală curentă, având în vedere că și alte patologii, de natură mecanică sau inflamatoare, pot manifesta o expresie clinică similară. Ca metodă de diagnostic, EMS completează examenul clinic, crescând acuratețea diagnosticului. Cel mai important element de detectat este reprezentat de entezita activă, care necesită prezența semnalului PD, o componenta ecografică de bază a elementelor unei entezite. Entezita ecografică poate fi observată și la pacienții care desfășoară efort fizic intens, la pacienții cu obezitate sau sindrom metabolic, dar în majoritatea acestor cazuri sunt decelate doar hipoeecogenitatea sau îngroșarea inserției tendonului, mai rar semnal PD.

Sinovita are în APs un aspect similar celei din AR, cu hipertrofie sinovială, colecție intra-articulară, semnal PD sau eroziuni. Totuși, în literatura de specialitate, se evidențiază cazuri cu o mai mare severitate în AR. Studiile referitoare la APs indică o asocieri mai mare a sinovitei cu modificări ale structurilor adiacente (tendoane/enteze). De asemenea, sinovita cu eroziuni la nivel IFD este caracteristică APs, în timp ce, în AR, eroziunile și sinovita sunt întâlnite mai frecvent la articulația radiocubitocarpiană (RCC).

Pentru sinovita, EULAR și OMERACT au dezvoltat și standardizat un scor compozit -GLOESS (GLOBAL EULAR OMERACT Synovitis Score) care și-a demonstrat validitatea pentru detectarea și scorizarea ecografică a sinovitei atât în AR cât și în APs. De asemenea acest scor, a arătat capacitatea de modificare sub tratament, fiind util și în monitorizare. EMS s-a dovedit a fi un instrument valoros în monitorizarea pacienților în remisiune clinică, sinovita detectată ecografic a fost un predictor important pentru recădere. EMS are capacitatea de a identifica sinovita subclinică și semnal PD atât la pacienții cu APs dar și la pacienții cu psoriazis și chiar la voluntari sănătoși.

Dactilita face parte din criteriile de clasificare CASPAR pentru APs. Aceasta reprezintă un factor de prognostic negativ având în vedere asocierea sa cu progresia radiologică. .

Utilizarea EMS a făcut posibilă o înțelegere mai profundă a patogenezei dactilitei, prin identificarea următoarelor modificări structurale: tenosinovită a flexorilor degetelor, edem al țesutului celular subcutanat, îngroșarea sistemului de ancoraj cu prezența semnalului PD, paratenonita de extensori ai degetelor, sinovita (MCF, IFP, IFD), formarea de os pericapsular și entezită a tendoanelor flexorilor degetelor. Pentru dactilita este publicat scorul DACTOS (DACTylitis gLObal Sonographic) care include o scorizare semicantitativă în GS și PD pentru: sinovita de la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor, tenosinovita de flexor, inflamația tendonului extensor și a țesutului subcutanat. Acest scor se poate modifica sub tratament.

De asemenea, s-a demonstrat un grad mai accentuat de distrucție articulară în cazul degetelor afectate de dactilită în comparație cu cele neafectate. Dactilita este asociată, de asemenea, cu valori mai mari ale numărului articulațiilor tumefiate, CRP, precum și cu prezența entezitei evidențiată prin ecografie.

Afectarea tendoanelor cu teaca sinovială poate determina următoarele modificări ecografice: tenosinovita exudativă sau proliferativă, pierderea ecotexturii fibrilare, rupturi complete sau parțiale. În cazul afectării tendoanelor fără teaca sinovială putem observa creșterea în dimensiuni, ecotextura hipoecogenă cu sau fără semnal PD intratendinos. În APs ecografia se dovedește utilă și în identificarea bursitei. Cele mai afectate burse în APs sunt: bursa subacromio-subdeltoidiană dar și cele asociate tendoanelor Ahile și cvadriceps.

Deși nu este o investigație de elecție, în APs ecografia poate fi utilizată și în detectarea leziunilor structurale cum sunt eroziunile și formarea de os nou, facilitând un diagnostic precoce al pacienților reducând astfel expunerea repetată la investigații radiologice.

Pentru evaluarea tegumentului sunt necesare sonde cu frecvențe mari, peste 18 MHz. În leziunile de psoriazis cutanat, se observă o îngroșare neomogenă a epidermului, cu sau fără umbră acustică, și o îngroșare hipoecoică a dermului.

Legat de afectarea unghială, în majoritatea studiilor ce au evaluat pacienți cu psoriazis sau APs, au fost folosiți parametrii comuni precum: grosimea patului unghial (NBT) și grosimea matrixului unghial (NMT). Semnalul PD spectral este utilizat pentru calcularea indexului de rezistivitate. Grosimea entezelor tendonului extensor al degetelor, cu dimensiune mai mare la pacienții cu APs, s-a corelat cu morfologia unghială, mai ales cu prezența onicolizei sau a hiperkeratozei. Prezența PD la nivel unghial a fost, într-o anumită măsură, divergentă între studii, arătându-se și faptul că aceasta este variabilă la indivizii sănătoși. De asemenea, s-a arătat că modificările ecografice sunt sensibile la schimbare sub tratament. Limitările în ceea ce privește studiile pe afectarea unghială sunt: lipsa de standardizare (nu este precizat numărul de degete și de unghii care trebuie analizate), sensibilitatea la schimbare, în urma unui anumite medicații.

Relația între articulația interfalangiană distală și afectarea unghială a început să capteze un interes crescut pentru dermatologi și reumatologi în special de când s-a demonstrat histologic că fibrele tendonului extensor al degetelor sunt strâns legate de periostul falangei distale dar și de patul și matrixul unghial. Astfel unghia a fost considerată un element de legătură între piele și articulații. Totuși studiile publicate au o mare variabilitate a design-ului iar studiile intervenționale pe acest domeniu al APs sunt în număr limitat.

Una dintre principalele indicații ale ecografiei este reprezentată de pacienții cu psoriazis și dureri articulare. În APs, o întârziere de 6 luni a diagnosticului poate duce la distrucții articulare semnificative și la deficit funcțional.

Tranziția de la psoriazis la APs se produce în timp, în general, în medie, la 10 ani de la debutul afectării cutanate. În contextul în care nu există markeri serologici și nici o definiție unanim recunoscută a APs precoce, EULAR precizează trei stadii

intermediare ale acestei tranziții (stadiul 1 este reprezentat de pacienții cu psoriazis cutanat cu risc înalt; stadiul 2 este stadiul subclinic, iar stadiul 3 este fenotipul APs) cu scopul de a stabili în studii viitoare oportunitatea utilizării cât mai precoce a tratamentului sistemic pentru a preveni dezvoltarea APs. Pacienții cu risc înalt de APs sunt cei cu psoriazis cutanat extins, cu afectare unghială, obezitate sau istoric familial de psoriazis. În faza subclinică se încadrează pacienți cu psoriazis cu artralгии și dovezi imagistice de inflamație a articulațiilor sau entezelor fără sinovită clinică. Pacienții în faza clinică sunt pacienții cu psoriazis și sinovită clinică.

Ecografia musculoscheletală în artrita psoriazică se dovedește a fi un instrument valoros în diagnosticul diferențial cu alte patologii precum fibromialgia, artrita reumatoidă, artroza mâinilor, aceste afecțiuni având caracteristici clinice care pot să se suprapună. De asemenea, este de menționat că elementele ecografice din APs, cum ar fi: entezită, sinovită sau afectarea unghială, suferă modificări sub influența tratamentului, astfel încât, din ce în ce mai frecvent acești parametrii sunt utilizați în studiile clinice pentru a demonstra eficacitatea produselor terapeutice investigate, în anumite domenii.

Dintre controversele existente la momentul actual, legate de EMS în APs, se pot menționa următoarele:

- standardizarea metodelor de evaluare ecografică: deși s-au dezvoltat multiple scoruri, nu există o metodă standardizată pentru a compara rezultatele din studii pentru a stabili criterii de diagnostic sau pentru implementarea protocoalelor de tratament;
- discordanța între modificările clinice și ecografice: ar trebui identificată o metodă cu valoare de standard de aur, care este motivul discordanței, semnificația modificărilor subclinice;
- reproductibilitatea evaluării ecografice: rezultatele ecografice variază semnificativ în funcție de observator, de echipamentul utilizat, și de expertiza evaluatorului;
- definirea clară a modificărilor patologice: valori limită, rolul examenului PD
- specificitatea leziunilor ecografice de entezită pentru APs
- detectarea modificărilor precoce din APs.

Se fac eforturi pentru standardizare (definire, ponderea leziunilor inflamatoare comparativ cu cele structurale în scorizare, setarea echipamentului, poziționarea sondei) pentru validare și predicție, pentru educație medicală, pentru integrarea

echipamentelor în practica medicală și pentru dezvoltarea de noi echipamente tehnologice.

Direcțiile de cercetare confirmă faptul că EMS reprezintă o investigație imagistică cu multiple perspective în APs, în ceea ce privește diagnosticul, depistarea afectării sub-clinice, diagnosticul diferențial, progresia bolii, monitorizarea tratamentului, fiind utilă în optimizarea îngrijirii pacienților cu APs.

Ipoteza de cercetare a tezei constă în analiza relației dintre evaluarea clinică și informațiile obținute ecografic referitoare la activitatea bolii, prin evidențierea activității manifestărilor sub-clinice la pacienții cu psoriazis sau prin identificarea modificărilor la pacienți cu APs, cu evaluare în mod particular a entezelor. Entezele, cu rol central în patogenia, diagnosticul și managementul spondilartritelor, constituie un domeniu de cercetare de actualitate în APs.

Teza de față cuprinde 4 studii, în cadrul cărora au fost incluși atât pacienți cu psoriazis, cât și pacienți cu APs cu diverse grade de activitate a bolii. De asemenea, s-a realizat un studiu inter-observator referitor la modificările elementare ale unei entezite definite conform criteriilor OMERACT, iar în partea finală s-a propus un scor ecografic care ar putea stratifica entezita activă ca fiind de tip inflamator. În toate studiile efectuate, entezele au fost evaluate în ceea ce privește: hipoecogenicitatea, creșterea grosimii, prezența de eroziuni, entezofite, calcificări, prezența bursitei și a semnalului PD.

În primul studiu al acestei lucrări am avut ca obiective descrierea prevalenței entezitei la diverse sedii anatomice la un grup de pacienți cu psoriazis cu sau fără APs și identificarea unor localizări specifice și modificări entezitice care pot diferenția cele 2 afecțiuni.

Au fost incluși pacienți adulți cu psoriazis și APs care au fost examinați clinic la nivelul entezelor folosind scorul SPARCC (Spondylarthritis Research Consortium of Canada) și s-au efectuat ecografiile musculoscheletale la nivelul a 9 enteze bilaterale: tendon supraspinos, tendon extensor comun al degetelor, tendon flexor comun al degetelor, tendon triceps, tendon cvadriiceps, tendon patelar proximal și distal, tendon Ahile și fascia plantară. La fiecare enteză s-a evaluat prezența sau absența următoarelor elemente: îngroșare, hipoecogenicitate, calcificări, entezofite, eroziuni și semnalul PD. Entezele evaluate au permis calcularea următoarelor scoruri ecografice: Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS), Madrid Sonographic Enthesitis Index (MASEI), și Belgrade Ultrasound Enthesitis Score (BUSES). Pentru entezele

membrelor inferioare a fost evaluata si prezenta entezitei conform definiției OMERACT .

Pe lotul de pacienți studiat, care a inclus 28 de pacienți cu psoriazis și APs, s-a evidențiat și s-a urmărit în detaliu, clinic și ecografic, trăsătura particulară a spondilartritelor, respectiv entezita. În ansamblu, la pacienții cu APs, s-a observat o prevalență de 27,7% a entezelor dureroase din totalul de enteze examinate, cele mai frecvente sedii fiind inserțiile tendonului flexor comun al degetelor pe epicondilul medial, tendonului extensor comun al degetelor pe epicondilul lateral. În schimb, la pacienții cu psoriazis, au fost dureroase 24,0% dintre enteze, cele mai frecvente sedii fiind de asemenea inserțiile pe epicondilul medial și lateral. În ceea ce privește examenul clinic al entezelor, nu s-au decelat diferențe semnificative statistic între pacienții cu psoriazis și cei cu APs.

La pacienții cu APs, 22,6% dintre enteze, iar la cei cu psoriazis, 17,1% dintre enteze au prezentat cel puțin o modificare ecografică dintre următoarele: hipoecogenicitate, îngroșare, calcificări sau entezofite, eroziuni sau semnal PD. Cele mai frecvente sedii în care s-au decelat modificări ecografice, au fost la ambele loturi de pacienți: inserția tendoanelor cvadriceps, inserția tendonului extensor comun al degetelor pe epicondilul lateral, inserția tendonului supraspinos pe humerus și inserția tendonului lui Ahile pe calcaneu.

Conform stadiilor tranziției de la psoriazis la APs, definite de EULAR, primul studiu al acestei teze a inclus pacienți cu psoriazis cutanat care pot fi încadrați (într-un procent de 75%) în stadiul subclinic, având artralгии. Pacienții au prezentat factori de risc precum psoriazis unghial într-un procent de 33,3% și obezitate, la 25%. La acest lot de pacienți, 17,1% dintre enteze au prezentat cel puțin o modificare ecografică, iar entezita conform definiției OMERACT s-a decelat la 12,0% dintre entezele examinate.

În ansamblu, la pacienții înrolați în acest studiu, dintre leziunile elementare ecografice ale unei entezite, hipoecogenicitatea și prezența calcificărilor/entezofitelor au fost cele mai întâlnite. Prezența semnalului PD a fost rară, fiind decelată în special la nivelul epicondilului lateral și la nivelul inserției tibiale a tendonului patelar inferior.

În acest studiu, la pacienții cu APs nu au fost obiectivate numere semnificativ mai mari de entezite definite OMERACT la loturile de pacienți cu obezitate sau cu sindrom metabolic.

Scorurile ecografice de entezită BUSES, GUESS și MASEI au avut o valoare mediană semnificativ mai mare la pacienții cu APs comparativ cu pacienții cu psoriazis.

Cele mai mari concordanțe între examinarea clinică și ecografică au fost evidențiate la nivelul epicondilului lateral și la nivelul ligamentului patelar superior.

Astfel primul studiu prezentat în teza susține literatura existentă prin demonstrarea utilității ultrasonografiei în detectarea entezitei la pacienții cu APs și în identificarea entezitei subclinice, care poate ajuta la diagnosticarea și tratamentul precoce al APs.

Studiul 2 a urmărit evaluarea prevalenței ecografice a sinovitei și a entezitei active ecografic într-un grup de pacienți cu APs aflați în ținta terapeutică (remisiune sau activitate joasă a bolii), evaluată cu ajutorul indicelui compozit DAPSA, aflați în curs de tratament cu b/tsDMARD, precum și evaluarea corelațiilor dintre aspectele evidențiate ecografic și cele obținute prin examenul clinic al entezelor. De asemenea s-au urmărit și corelații ale indiciilor ecografici cu riscul de recădere la 6 luni.

Au fost înrolați 51 pacienți cu APs care întruneau criteriile de clasificare CASPAR și îndeplineau criteriul de remisiune ($DAPSA < 4$) sau LDA ($DAPSA < 14$) și au fost evaluați clinic și ecografic. Utilizând informații din RRBR, pacienții au fost monitorizați la 6 luni de la evaluarea clinică și ecografică cu privire la datele legate de recădere ($DAPSA > 14$) ceea ce poate determina o modificare a tratamentului cu b/tsDMARD.

Au fost examinate bilateral clinic și prin ecografie musculoscheletală utilizând tehnicile GS și PD următoarele enteze: tendon extensor comun al degetelor la inserția pe epicondilul lateral al cotului, tendon cvadriceps la inserția pe rotula, tendon patelar distal la inserția pe tibie, tendon Ahile la inserția pe calcaneu. Din punct de vedere clinic, s-a înregistrat durerea la presiunea standard pe enteză iar din perspectiva ecografică entezele au fost clasificate ca fiind active dacă au îndeplinit definiția OMERACT pentru entezita iar semnalul PD a arătat un scor de minim 1 (scorizare: 0-3: unde 0-absent, 1-minim, 2-moderat, 3-intens).

Evaluarea articulară s-a efectuat la nivelul articulațiilor mici mâini și picioare (radiocubitocarpiană-RCC, metacarpo-falangiene MCF 1-5, metatarsofalangiene MTF 1-5 bilateral) și sinovita a fost clasificată ca fiind activă la o valoare PD de minim 1.

În lotul studiat de 51 de pacienți cu APs, aflați în ținta terapeutică definită cu DAPSA, s-a evidențiat cel puțin o enteză dureroasă clinic la 27,5% dintre pacienți, cel mai frecvent la nivelul tendonului patelar și extensor comun al degetelor. De asemenea,

s-a observat o frecvență mare a entezitei și sinovitei active ecografic, respectiv de 19,6% și 17,6% dintre pacienții evaluați. Cele mai frecvente tendoane la nivelul cărora s-a decelat entezită activă ecografic la inserție au fost tendonul cvadriceps și tendonul extensor comun al degetelor. Comparativ cu standardul superior (ecografia), performanța testelor clinice de depistare a entezitei a fost inferioară. Inserția tendonului extensor comun al degetelor pe epicondilul lateral a prezentat cea mai bună corelație între clinică și prezența entezitei active ecografic (coeficient Cohen's kappa=0,297).

S-a observat și o frecvență mai mare a entezitei clinice, entezitei active ecografic și a sinovitei active ecografic la pacienții cu DAPSA de activitate joasă a bolii comparativ cu cei cu indice DAPSA de remisiune, dar diferențele nu au fost semnificative statistic.

La pacienții care au prezentat recădere la 6 luni, s-a observat o diferență semnificativă statistic a următorilor parametri legați de activitatea bolii, înregistrați la vizita inițială: VAS durere ($p < 0,001$), VAS global ($p = 0,010$), valoarea DAPSA ($p = 0,005$), numărul de enteze dureroase la examenul clinic ($p = 0,002$) și prezența de entezită activă la nivelul tendonului lui Ahile ($p < 0,005$).

Aceste rezultate subliniază utilitatea EMS în detectarea activității subclinice a bolii și monitorizarea răspunsului la tratament în APs. Sensibilitatea ultrasunetelor în identificarea entezitei active și a sinovitei, chiar și la pacienții considerați a fi în remisiune, evidențiază rolul său important în managementul complex al APs.

Modificările ecografice de sinovită activă și entezită activă la pacienții cu APs în remisiune ar putea fi utile pentru a prezice o posibilă recidivă și a elabora un algoritm sau o abordare standardizată în ceea ce privește utilizarea ultrasonografiei pentru a monitoriza evoluția APs. Acest deziderat se aliniază cu constatările din diferite studii care pledează pentru integrarea EMS în practică medicală pentru un management mai bun al bolii și pentru optimizarea tratamentului.

După 20 de ani de la prima descriere ecografică a entezitei, grupul OMERACT a definit prin consens în 2014 componentele ecografice de bază ale unei entezite, având în vedere standardizarea studiilor clinice. Ulterior OMERACT a validat aceasta definiție în 2018, considerând ca diagnostic pozitiv hipoecogenicitatea sau creșterea în grosime a acesteia, la o distanță de maximum 2 mm de os, care poate prezenta sau nu semnal PD sau alte elemente precum entezofite, eroziuni sau calcificări.

Pentru cel de-al treilea studiu ne-am propus să evaluăm, într-un grup de reumatologi care practică de rutină EMS, datele de acord inter-observator pentru

diagnosticul de entezită ahileană, evaluarea activității (a semnalului PD) și prezența fiecărei componente imagistice ale unei entezite (hipoecogenicitate, îngroșare, eroziuni, entezofite, calcificări) conform definiției OMERACT, la nivelul inserției tendonului lui Ahile pe un lot de pacienți cu APs.

Pentru acest studiu am ales evaluarea inserției tendonului lui Ahile pe calcaneu având în vedere accesibilitatea facilă a acestei localizări. Tendonul lui Ahile reprezintă o locație anatomică etalon în evaluarea ecografică a entezelor, fiind inclus în toate scorurile ecografice dedicate entezitelor. Acesta este cel mai frecvent implicat în APs, la nivelul căruia activitatea PD și eroziunile sunt cele mai discriminative în raport cu indivizii sănătoși (sunt rar întâlnite la pacienți non-APs).

Pacienții adulți diagnosticați cu APs, toți îndeplinind criteriile CASPAR, selectați din ambulatoriul Centrului Clinic de Boli Reumatismale “Dr Ion Stoia”, au fost intervievați, examinați clinic și prin ecografie musculoscheletală la nivelul tendonului lui Ahile. A fost cuantificat cu prezent sau absent fiecare element din definiția ecografică a unei entezite, respectiv: hipoeogenicitatea, îngroșarea, calcificările, entezofitele, eroziunile osoase și semnalul PD la enteză.

De asemenea, s-a evaluat și semnalul Doppler în afara entezei, precum și prezența cu sau fără semnal Doppler a bursitei retrocalcaneene. S-au utilizat 2 echipamente ecografice respectiv: un aparat GE LOGIQ E10 în GS și PD, folosind o sondă liniară de 4-20 MHz, și un aparat ESAOTE MyLab Twice, cu o sondă liniară de 7-18 MHz. Pacienții au fost evaluați consecutiv de către cei 4 examinatori la fiecare dintre cele 2 echipamente ecografice iar modificările decelate au fost scorizate în același moment cu evaluarea. Au fost obținute și imagini ale inserției tendonului lui Ahile de la toți pacienții care au fost interpretate ulterior.

Atât studiul inter-observator direct, cât și studiul inter-observator înregistrat au observat valori crescute de concordanță pentru următoarele elemente din definiția OMERACT a entezitei, respectiv: pentru entezofite ($\kappa > 0,6$), eroziuni ($\kappa > 0,5$) și grosimea entezei ($\kappa > 0,5$). Atât în studiul direct, cât și în cel bazat pe imagini, s-a obținut o concordanță mică asupra hipoeogenității (κ între 0,1 și 0,4), atestând natura subiectivă (dependentă de operator) a acesteia. Acordul mai scăzut asupra prezenței PD în studiul inter-observator direct (κ de 0,35/0,45) subliniază necesitatea unor intervenții educaționale privind detectarea și interpretarea semnalului PD în EMS.

Semnalul PD constituie o caracteristică esențială în evaluarea entezitei active în special în context de APs sau SpA. În primul rând, acuratețea PD depinde atât de

calitatea aparatului (sunt necesare echipamente de înalta calitate) cat si de expertiza si experiența examinatorului.

În anul 2018 OMERACT a publicat un consens privind leziunile ecografice elementare ce definesc entezita din spondilartrite. Grupul de lucru s-a concentrat asupra entezitei în general, fără a identifica situsurile specifice pentru evaluare în spondilartrite, si nu a definit entezita activa, mai ales în mod specific pe cea de tip inflamator. Aceasta a fost o etapa importanta pentru a asigura o uniformizare a studiilor ulterioare în acest domeniu. Anomaliile entezitei detectate ecografic, precum semnalul Doppler, sunt asociate cu distrucția articulara si pot servi drept biomarkeri ai severității bolii.

Studiul 4 a avut ca obiectiv identificarea unor criterii specifice de diagnostic ecografic pentru a detecta entezita activă, de tip inflamator, la pacienți cu APs.

Metodologia fost suprapusa pe metodologia studiului 3. Imaginile achiziționate de la nivelul insertiei tendonului lui Ahile, au fost centrate pe enteză, cu măsurarea distanței de la semnalul PD la osul cortical, conform ghidului EULAR pentru achiziția de imagini în reumatologie, și cu reprezentarea tuturor elementelor patologice de entezită care puteau fi surprinse pe imagini. Au fost analizate 75 de imagini de către 10 medici reumatologi cu competență și experiență în EMS de minim 5 ani.

În ceea ce privește localizarea, alegerea pentru acest studiu a fost tot a tendonului Ahile, ca regiune anatomica de evaluare a entezitei localizarea superficiala a acestuia permițând un abord facil ecografic. Totuși, în evaluarea tendonului ahilean pot interveni modificări cauzate de alți factori de confuzie, cum ar fi: vârsta si indicele de masa corporala, care sunt asociate cu un risc crescut de dezvoltare a tendinozei si calcificărilor.

Fiecare imagine a fost evaluată pentru elementele ale unei entezite, respectiv: îngroșarea entezei, hipoecogenicitate, prezenta de entezofite, calcificări, eroziuni osoase, semnalul PD în enteză, eroziune. A fost de asemenea evaluata prezenta bursitei si vascularizația acesteia. La final evaluatorii au fost rugați sa interpreteze imaginile corespunzătoare celor 20 de enteze, stabilind dacă acestea indică o entezită inflamatoare, cu variantele de răspuns: „da”, „nu” și „posibil”.

În urma analizei bazei de date, în ceea ce privește elementele ecografice ale unei entezite, hipoecogenicitatea a prezentat o concordanță mai redusă între evaluatori, asemănător cu datele din studiul precedent. S-a decelat prezența de semnal PD la 9,8%

dintre evaluările fără entezită. S-a observat că un procent de 84,4% dintre entezitele declarate de tip inflamator sigur prezentau cel puțin 4 elemente din definiția unei entezite modificate ecografic.

Hipoecogenicitatea, creșterea în grosime, eroziunile, bursita, precum și prezența semnalul PD în enteză, în eroziune sau în bursă s-au asociat cu statusul de entezită activă inflamatoare. Eroziunile și semnalul PD în eroziune au prezentat diferențe semnificative statistic între grupurile cu entezita „probabilă” și „sigură”. Doar la entezitele „sigure” s-a observat semnal PD gradul 2 sau 3 în eroziune sau combinat, în enteză și în eroziune. În ceea ce privește PD din bursă, gradul 3 se întâlnește doar în entezitele „sigure”.

Luând în considerare toate datele de mai sus, la un pacient diagnosticat ecografic în GS cu entezită (adică prezentând ori îngroșare ori hipecogenicitate), propunem aplicarea unui scor calculat conform metodologiei următoare.

Scorul ecografic propus se bazează pe gradarea elementelor ecografice definite de OMERACT astfel :

- 2 puncte pentru prezența PD cu grad mai mare de 1 în enteză;
- 1 punct pentru prezența PD cu grad 1 în enteză;
- 1 punct pentru prezența a cel puțin unei eroziuni;
- 1 punct pentru prezența PD în eroziune;
- 1 punct pentru prezența PD cu grad peste 2 în bursă.

Conform scorului propus, entezita inflamatoare este definită dacă scorul total are valoarea de minim 2.

În cadrul tezei prezente, s-a elaborat o propunere de scor ecografic pentru definirea entezitei inflamatoare, care reunește semnalul PD cu eroziunile ca element structural, scor care a demonstrat performanță bună în general, cu o sensibilitate de 67% și o specificitate de 100%.

Utilizând același set de 75 de imagini ecografice, reprezentând inserția tendonului lui Ahile a celor 10 pacienți cu APs evaluați, s-a efectuat un studiu inter-observator între autorul tezei și un medic reumatolog cu expertiză internațională de notorietate în EMS, unul dintre autorii definiției OMERACT pentru entezită și cu multiple publicații ulterioare în acest domeniu (prof. univ. dr. Emilio Filippucci).

S-a evaluat gradul de concordanță a diagnosticului ecografic de entezită și respectiv entezita activă conform definiției OMERACT. În urma analizei statistice, s-a constatat că există o concordanță bună (respectiv $k = 0,529$) în ceea ce privește entezita

și o concordanță substanțială (respectiv $k = 0,733$) în ceea ce privește diagnosticul ecografic de entezită activă, fără diferențe semnificative statistice.

Luând în considerare datele evaluate în acesta teza precizăm în continuare care au fost contribuțiile personale în acest domeniu.

Este cunoscut că EMS servește ca instrument complementar examenului clinic, oferind informații suplimentare asupra stării inflamatoare a pacienților care altfel sunt considerați a fi în ținta terapeutică. Încrederea exclusiv în evaluările clinice poate trece cu vederea inflamația subclinică în curs, ceea ce ar putea duce la progresia bolii dacă aceasta nu este sancționată terapeutic. Cea mai importantă noutate a studiului o reprezintă utilizarea EMS pentru a identifica entezitele și sinovitele active la pacienții cu APs care au atins ținta terapeutică ($\text{DAPSA} < 14$). În studiul prezent, un procent notabil de pacienți au prezentat dovezi ecografice de boală activă, un procent de 19,6% dintre aceștia având entezită activă și 17,6 % având sinovită activă. Ecografia este utilă în acest context pentru a evita un proces de scădere a expunerii la medicație a unui pacient cu risc de recădere.

Astfel, teza aduce primul studiu din literatură publicat pe tema monitorizării ecografice a entezelor pacienților cu APs aflați în ținta terapeutică sub b/tsDMARDs.

În studiul 3 am prezentat datele de acord inter-observator pe componentele entezitei la pacienți cu APs, fapt care se regăsește în puține publicații din literatură. S-au calculat valori κ conform metodologiei lui Light pentru fiecare componentă a entezitei, indicând nivelul de acord între observatori în folosirea standardizării definițiilor, fapt crucial în validarea ecografiei ca instrument de diagnostic. Majoritatea studiilor în APs pe entezite se axează pe prevalență și pe corelațiile ecografiei cu clinică, nu pe concordanță între observatori.

Studiul 4 își propune să definească, prin consens, criteriile de diagnostic pentru entezita de tip inflamator, utilizând tehnici ecografice avansate, acestea reprezentând un instrument valoros de diagnostic și monitorizare în APs.

Am elaborat o propunere de scor ecografic care reunește PD cu eroziunile ca și element structural, scor care poate fi validat față de un standard de aur (examen RMN) sau prin comparație cu un lot martor de pacienți fără afecțiuni inflamatorii. Rămâne totuși o provocare dezvoltarea și validarea unui scor specific în APs pentru diagnosticul ecografic al entezitei active de tip inflamator. Este esențial să stabilim limita la care putem spune că inflamația ecografică este relevantă clinic. O entezita inflamatorie

înseamnă mai mult decât o entezită activă. Este entezita ce necesită intervenție terapeutică, și ajustăm tratamentul bolii sistemice în funcție de prezența sau absența acesteia.

Fiecare dintre studiile prezentate și-a atins obiectivele de cercetare științifică propuse, folosindu-se echipamente ecografice performante, care au permis obținerea de rezultate concordante cu cele din literatură de specialitate.

În ceea ce privește limitele acestei cercetări, putem lua în considerare numărul mic de pacienți înrolați și lipsa unui lot martor. Pe de altă parte, un aspect important al tezei a fost examinarea atât a pacienților doar cu psoriazis cutanat, cât și a pacienților cu APs în diverse grade de activitate a bolii, cât și examinarea unui număr mare de enteze.

În cadrul ultimilor două studii ale tezei au participat medici cu experiență în EMS, dintre care și un evaluator cu expertiză internațională, precum și 2 medici cu competență europeană EULAR „Teach the Teacher”.

Dintre direcțiile de cercetare indicate în recomandările EULAR, teza s-a axat pe corelațiile între modificările clinice și ecografice, reproductibilitatea evaluării ecografice, calculând variabilitatea inter-observator, definirea clară a modificărilor patologice și detectarea modificărilor subclinice.

Ca direcții de cercetare viitoare, propun următoarele:

- continuarea colaborării cu clinicile de dermatologie pentru lărgirea bazei de date a pacienților cu psoriazis (care vor fi urmăriți pe o perioadă de 24 luni pentru detectarea tranziției la APs, cu identificarea factorilor de risc în vederea unui diagnostic precoce) și întâlniri interdisciplinare în vederea ajustării opțiunilor de tratament în funcție de profilul individualizat al fiecărui pacient cu APs:

- validarea scorului de entezită inflamatorie pe un lot martor de pacienți cu factori de risc (de exemplu obezitate, sindrom metabolic), dar fără afecțiuni reumatice de tip inflamator.

Toate articolele publicate pe baza cercetărilor efectuate în această teză au citări în literatura de specialitate.

În opinia autorului, teza doctorală prezentată aduce o contribuție importantă la aprofundarea cunoștințelor privind contribuția informațiilor obținute din examinarea ecografică a pacienților cu APs.

Lista cu lucrările științifice publicate, *in extenso*

1. **Agache** M, Popescu CC, Enache L, Mogoșan C, Filippucci E, Codreanu C. *Additional Value of Ultrasound in Patients with Psoriatic Arthritis within Treatment Target*. Journal of Clinical Medicine. 2024; 13(15):4567.
<https://doi.org/10.3390/jcm13154567>
<https://www.mdpi.com/2077-0383/13/15/4567>
(capitol 3, pag 41-65)
2. **Agache** M, Popescu CC, Enache L, Dumitrescu BM, Codreanu C. *Nail Ultrasound in Psoriasis and Psoriatic Arthritis-A Narrative Review*. Diagnostics (Basel). 2023 Jun 30;13(13):2236
<https://doi.org/10.3390/diagnostics13132236>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10341279/>
(capitol 4, pag 65-84)
3. **Agache** M, Popescu CC, Popa L, Codreanu C. *Ultrasound Enthesitis in Psoriasis Patients with or without Psoriatic Arthritis, a Cross-Sectional Analysis*. Medicina. 2022; 58(11):1557.
<https://doi.org/10.3390/medicina58111557>
<https://www.mdpi.com/1648-9144/58/11/1557>
(capitol 1.8 pag 27-32)