Vrijednost ultrazvučnoga pregleda zglobova i tetiva gležnja u sustavnom eritemskom lupusu

Smiljanić Tomičević, Ljiljana

Doctoral thesis / Disertacija

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:228236

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ljiljana Smiljanić Tomičević

Vrijednost ultrazvučnoga pregleda zglobova i tetiva gležnja u sustavnom eritemskom lupusu

DISERTACIJA

Zagreb, 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ljiljana Smiljanić Tomičević

Vrijednost ultrazvučnoga pregleda zglobova i tetiva gležnja u sustavnom eritemskom lupusu

DISERTACIJA

Zagreb, 2022.

Disertacija je izrađena u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelj rada:

doc. dr. sc. Miroslav Mayer

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Miroslavu Mayeru na stručnoj pomoći, idejama i podršci tijekom provođenja istraživanja i pisanja disertacije. Hvala prof. dr. sc. Anamariji Jazbec na velikoj pomoći tijekom statističke obrade podataka i dr. sc. Alojziji Hočevar na idejama i stručnoj recenziji disertacije. Hvala prof. dr. sc. Branimiru Aniću na pomoći tijekom provođenja istraživanja i tijekom pisanja disertacije. Hvala prof. dr. sc. Nadi Čikeš na podršci tijekom izrade doktorskog rada. Hvala kolegici Dariji Čubelić na pomoći pri prikupljanju podataka za izradu istraživanja. Hvala mojoj obitelji, Tomislavu, Ivi i Vidu te najviše mojim roditeljima na podršci i strpljenju.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. SUSTAVNI ERITEMSKI LUPUS 1

1.2. MUSKULOSKELETNE MANIFESTACIJE SUSTAVNOG ERITEMSKOG LUPUSA 9

1.2.1. Klinička slika 10

1.2.2. Definicije zahvaćanja muskuloskeletnog sustava u klasifikacijskim kriterijima i indeksima aktivnosti bolesti 12

1.2.3. Dijagnostika 14

1.2.4. Zahvaćanje gležnja u sustavnom eritemskom lupusu 16

1.2.5. Liječenje muskuloskeletnih manifestacija u sustavnom eritemskom lupusu 17

1.3. MUSKULOSKELETNI ULTRAZVUK I DOPPLER 19

1.4. ULTRAZVUK U SUSTAVNOM ERITEMSKOM LUPUSU 22

2. HIPOTEZA 25

3. CILJEVI RADA 26

4. ISPITANICI I METODE 27

4.1. ISPITANICI I DIZAJN STUDIJE 27

4.2. LABORATORIJSKA OBRADA 34

4.3. MUSKULOSKELETNI ULTRAZVUK 34

4.4. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA 38

5. REZULTATI 40

5.1. OPĆE ZNAČAJKE BOLESNIKA UKLJUČENIH U STUDIJU 40

5.2. ULTRAZVUČNI NALAZI 49

5.2.1. Ultrazvučni nalazi na razini ispitanika 49
5.2.2. Ultrazvučni nalazi na zglobnoj razini 56
5.3. ULTRAZVUČNE PROMJENE GLEŽNJA I ANALIZA POVEZANOSTI S KLINIČKIM PREGLEDOM 59
5.3.1. Ultrazvučne promjene tibiotalarnih zglobova 59
5.3.2. Ultrazvučne promjene subtalarnih zglobova 62
5.3.3. Ultrazvučne promjene gležnja 64
5.3.4. Ultrazvučni upalni zbroj gležnja 69
5.3.5. Ultrazvučne promjene tetiva i enteza u području gležnja 70
5.4. ČIMBENICI POVEZANI S ULTRAZVUČNIM PROMJENAMA 72
5.4.1. Analiza povezanosti ultrazvučnih promjena zglobova i tetiva gležnja s laboratorijskim parametrima upalne aktivnosti te zbrojevima aktivnosti bolesti u oboljelih od SLE 72
5.4.2. Analiza korelacije zahvaćenosti zglobova i tetiva gležnja s najčešće zahvaćenim ostalim zglobnim skupinama stopala i šaka uporabom ultrazvučnih upalnih zbrojeva u oboljelih od SLE 75
5.4.3. Analiza utjecaja trajanja bolesti na učestalost subkliničke zahvaćenosti tetiva i zglobova gležnja u oboljelih od SLE 76
5.5. UTJECAJ KLINIČKIH I LABORATORIJSKIH VARIJABLI NA UPALNI AKTIVNOST U PODRUČJU GLEŽNJA 76
6. RASPRAVA 79
6.1. OPĆE ZNAČAJKE BOLESNIKA U STUDIJI 81
6.2. UČESTALOST ULTRAZVUČNIH PROMJENA ZGLOBOVA I TETIVA U BOLESNIKA SA SUSTAVNIM ERITEMSKIM LUPUSOM 83

6.2.1. Ultrazvučne promjene na svim pregledanim zglobovima 83
6.2.2. Ultrazvučne promjene zglobova šaka i radiokarpalnih zglobova 86
6.2.3. Ultrazvučne promjene zglobova stopala 88
6.2.4. Ultrazvučne promjene zglobova gležnja 90
6.3. UČESTALOST ULTRAZVUČNIH TETIVNIH PROMJENA U SLE 92
6.4. KORELACIJA ULTRAZVUČNIH NALAZA S KLINIČKIM PREGLEDOM I SUBKLINIČKA ZAHVAĆENOST ZGLOBOVA I TETIVA 94
6.5. KORELACIJA ULTRAZVUČNIH NALAZA S LABORATORIJSKIM PARAMETRIMA UPALNE AKTIVNOSTI I INDEKSIMA AKTIVNOSTI BOLESTI 97
6.6. UTJECAJ TRAJANJA BOLESTI NA ULTRAZVUČNE NALAZE 98
6.7. UTJECAJ KLINIČKIH I LABORATORIJSKIH VARIJABLI NA UPALNU AKTIVNOST U PODRUČJU GLEŽNJA 99
7. ZAKLJUČCI 100
8. SAŽETAK 101
9. SUMMARY 102
10. POPIS LITERATURE 104
11. ŽIVOTOPIS 116

ABECEDNI POPIS OZNAKA I KRATICA

aCL – antikardiolipinska protutijela

ACR – Američko reumatološko društvo (*eng. American College of Rheumatology*)

ANA – anti-nuklearna antitijela

anti-dsDNA – protutijela protiv dvostruke uzvojnice (*eng. double-stranded; ds*) DNA

anti-Sm – protutijela anti-Smith

anti-SSA – protutijela povezana sa Sjögrenovim sindromom A (*eng. anti–Sjögren's-syndrome-related antigen A)*

anti-SSB – protutijela povezana sa Sjögrenovim sindromom B (*eng. anti–Sjögren's-syndrome-related antigen B*)

anti-U1RNP – protutijela anti-U1-Ribonukleoprotein

anti-β2GPI – protutijela anti-β2-glikoprotein I

aPL – antifosfolipidna protutijela

APS – antifosfolipidni sindrom (*eng. Antiphospholipid Syndrome*)

AT – Ahilova tetiva

BAFF – faktor aktivacije B limfocita (*eng. B-cell activating factor*)

BILAG – *British Isles Lupus Assessment Group (eng.)*

BMI – indeks tjelesne težine (*eng. Body Mass Indeks*)

C – komplement

CI – interval pouzdanosti (*eng. confidence interval*)

CRP – C reaktivni protein

DMARD – lijek koji modificira tijek bolesti (*eng. disease-modifying antirheumatic drug)*

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (*eng. Deoxyribonucleic acid*)

ECLAM – *European Consensus Lupus Activity Measurement (eng.)*

ELISA – *enzyme linked immunosorbent assay (eng.)*

ENA – ekstraktabilni nuklearni antigen

EULAR – Europska liga protiv reumatizma (prema *eng. European League Against Rheumatism*)

FRAX – *Fracture Risk Assessmnet Tool (eng.)*

GLOESS (prema *eng. Global OMERACT-EULAR Score System)*

GWAS – *Genome wide association study (eng.)*

HEp-2 – *Human epithelial type 2 (eng.)*

IFN – interferon

IL – interleukin

IRF5 – *Interferon regulatory factor 5 (eng.)*

LAC – lupus antikoagulant

MCP – metakarpofalangealni (eng. metacarpophalangeal)

MHz – megaherc

MR – magnetska rezonanca

MSK – muskuloskeletni

MSUZ – muskuloskeletni ultrazvuk

MTP – metatarozalagenalni (*eng. metatarsophalangeal*)

NDNE – nedeformirajuća neerozivna

NPSLE – neuropsihijatrijski lupus

NSAR – nesteroidni antireumatici

OMERACT – *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (eng.)*

OR – omjer šansi (*eng. odds ratio*)

PD –*power Doppler (eng.)*

PDUS – *Power Doppler Ultrasound (eng.)*

PF – plantarna fascija

PIP – proksimalni interfalangealni (*eng. proximal interphalangeal*)

PsA – psorijatični artritis

PTPN22 – *Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22 (eng.)*

RA – reumatoidni artritis

RNA – ribonukleinska kiselina (*eng. Ribonucleic acid*)

ROC – *receiver operating characteristic (eng.)*

SE – sedimentacija eritrocita

SLE – sistemski lupus eritematozus (*eng. systemic lupus erythematosus*)

SLEDAI 2K– *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (eng.)*

SLICC - *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (eng.)*

SH – sinovijalna hipertrofija

SRI-4 - *Systemic Lupus Erythematosus Responder Indeks 4 (eng.)*

ST – subtalarni

STAT – Transduktor signala i aktivator *transkripcije 4 (eng. Signal Transducer And Activator Of Transcription 4)*

SRI-4 – *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index 4 (eng.)*

TLRs – Toll-like receptori (*eng. Toll-like receptors*)

TNFα – faktor tumorske nekroze α (*eng. Tumor Necrosis Factor α)*

TREX1 – *Three prime repair exonuclease 1 (eng.)*

TT – tibiotalarni

VAS – vizualno analogna skala

1. UVOD

1.1. SUSTAVNI ERITEMSKI LUPUS

Sustavni eritemski lupus (SLE – prema *eng. Systemic Lupus Erythematosus*) je kronična autoimuna bolest kompleksne patogeneze sa širokim rasponom kliničkih očitovanja (1). Karakterizirana je multisustavnom upalom s proizvodnjom autoantitijela i stvaranjem imunokompleksa te njihovim odlaganjem u tkiva. Iako je specifičan uzrok SLE nepoznat, multipli faktori su povezani s razvojem bolesti, uključujući genetske, epigenetske, imunoregulacijske, hormonske i okolišne čimbenike (2,3).

U svijetu postoje značajne razlike u incidenciji i prevalenciji SLE koje variraju ovisno o zemljopisnom području, dobi, spolu i etničkoj pripadnosti (4). Procijenjena godišnja incidencija SLE u Sjevernoj Americi, Južnoj Americi i Europi varira od 1 do 23 novooboljela na 100.000 stanovnika (4,5). U Europi godišnja incidencija iznosi 6 novooboljelih na 100.000 stanovnika, a prevalencija se kreće u rasponu od 20 do 100 bolesnika na 100.000 (6,7). Većina novijih studija pokazuje porast incidencije i prevalencije SLE, koji se mogu objasniti povećanjem preživljenja bolesnika sa SLE te poboljšanjem otkrivanja blažih oblika bolesti. U studijama provedenim u Hrvatskoj, incidencija se ne razlikuje značajno od studija u ostalim Europskim populacijama (8). Najviša stopa incidencije i prevalencije SLE je u ljudi crne rase, najniža je u bijele rase, a srednja u ljudi azijskog ili španjolskog podrijetla širom svijeta (4,7). SLE se najčešće javlja u žena generativne dobi, iako se može javiti u oba spola u svim dobnim skupinama, od dječje do starije dobi (7), dok je vrh incidencije i prevalencije u srednjoj dobi (4). Žene su pogođene bolešću čak šest do devet puta češće od muškaraca, kod kojih se vršak incidencije i prevalencije javlja u kasnijoj dobi u usporedbi sa ženama (5,8).

Etiologija lupusa je do danas samo djelomično poznata. Brojni faktori su povezani s razvojem bolesti, uključujući multiple genetske i okolišne čimbenike. Ti čimbenici dovode do nepovratnog prekida imunološke tolerancije što se očituje aberantnim imunološkim odgovorima na endogene nuklearne i druge autoantigene (9). Snažna genetska veza u SLE dokazana je obiteljskim studijama još prije 40-ak godina (10). Braća i sestre bolesnika sa SLE

imaju 29 puta veći rizik za razvoj bolesti od opće populacije, a prvi rođaci 17 puta (11). U zadnjih nekoliko godina velikim studijama genoma (GWAS – prema *eng. Genome wide association study*) identificirano je više od 80 novih genskih lokusa koji nose predispoziciju za SLE, a time je omogućeno bolje razumijevanje patogeneze same bolesti (2,12). Većina identificiranih gena povezana je s imunološkim odgovorom i upalom, popravkom DNA, adherencijom upalnih stanica na endotel i tkivnim odgovorom na ozljede (2,3,12–14). Ističe se također važnost Toll-like receptora (TLRs – prema *eng. Toll-like receptors*) i signalnih puteva interferona 1 (IFN). Neki geni, kao što je gen *Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22* (PTPN22) i gen *Signal Transducer And Activator Of Transcription 4* (STAT4), povezani su s više različitih autoimunih bolesti, poput reumatoidnog artritisa, Sjögrenovog sindroma, šećerne bolesti, multiple skleroze (3). Međutim, mnogi drugi geni povezani su isključivo s razvojem SLE. Obiteljske studije su pokazale da je većina slučajeva lupusa poligenska, no postoje također vrlo rijetki monogenski oblici koji nose izrazito visok rizik za razvoj SLE. Jedan od najranije otkrivenih rijetkih monogenskih uzroka je deficijencija komponente komplementa C1q (15). U monogenske oblike spadaju i deficijencije komponenti komplementa C4A i B, C2 te prisutnost mutiranog gena *Three prime repair exonuclease 1* (TREX1) (12,15). Najnovije među-populacijske studije genetike u SLE otkrivaju da je većina genetskog rizika neovisna o zemljopisnom podrijetlu i nacionalnosti (16). Regija IRF5 (prema *eng*. *Interferon regulatory factor 5*) koja kodira za transkripcijski faktor uključen u regulaciju ekspresije proinflamatornih citokina nekoliko staničnih tipova, najsnažnije je povezana sa SLE i jedan je od glavnih gena puta interferona α (IFNα) (17). Više od polovice genskih lokusa povezanih sa SLE povezani su s proizvodnjom INFα ili putevima njegove signalizacije (18). Iako je genetska predispozicija fundamentalna za ekspresiju bolesti, za razvoj klinički evidentne bolesti potrebne su epigenetske promjene, poput metilacije deoksiribonukleinske kiseline (DNA – prema *eng. Deoxyribonucleic acid*), postranslacijske modifikacije histona, DNA hidroksimetilacije (19). Epigenetske promjene mogu biti genski određene ili mogu biti rezultat okolišnih utjecaja (19). Okolišni čimbenici za koje se pretpostavlja da mogu pokrenuti SLE, uključuju ultraljubičasto svijetlo, demetilirajuće lijekove, profesionalne izloženosti, viruse ili virusne elemente (20–22). Pretpostavlja se da je predominantna pojavnost SLE-a u žena generativne dobi uzrokovana hormonskim faktorima te da estrogen povećava rizik od SLE u genetski osjetljivih žena povećavajući proizvodnju INF1 i pogodujući preživljavanju B stanica koje proizvode patogena IgG autoantitijela, dok progesteron smanjuje rizik razvoja bolesti suprotnim učinkom (23).

SLE je bolest karakterizirana hiperaktivnim T i B stanicama, proizvodnjom anti-nuklearnih autoantitijela (ANA) i taloženjem imunoloških kompleksa (24). Autoantitijela su obično prisutna godinama prije prvog simptoma bolesti (25). Neadekvatno odstranjivanje apoptotičnih stanica u bolesnika sa SLE-om te njihovo posljedično nakupljanje dovodi do sekundarne nekroze apoptotičnih stanica i prezentacije unutarstaničnih antigena na površinu stanica koji tako mogu biti prepoznati od imunološkog sustava (26). Povećane količine endogenih nukleinskih kiselina potiču autoimunost smanjujući vlastitu toleranciju kroz aktivaciju antigen-prezentirajućih stanica i stimuliraju proizvodnju INFα. Posljedica je aktivacija limfocita T koji izlučuju proupalne citokine koji dovode do daljnjeg sazrijevanja dendritičkih stanica i ponovne aktivacije limfocita. Disfunkcija limfocita T očituje se u smanjenoj produkciji citokina koji reguliraju druge stanice (IL-2, IL-12, TNFα), dok je produkcija citokina koji potiču rast i diferencijaciju limfocita B i stimulacijskih faktora, povećana (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10). Proizvodnja autoantitijela od B stanica potaknuta je dostupnim endogenim antigenima i uvelike ovisi o T stanicama, kao i posredovanim interakcijama stanične površine i citokina. Povećana je ekspresija faktora aktivacije B stanica (BAFF – prema *eng. B-cell activating factor*), koji potiče sazrijevanje i preživljavanje memorijskih B stanica i plazma stanica (27). Mnoge kliničke manifestacije SLE su uzrokovane stvaranjem antitijela i imunoloških kompleksa. Nesposobnost čišćenja imunoloških kompleksa rezultira njihovim odlaganjem u tkiva i posljedičnom tkivnom ozljedom, dok lokalna proizvodnja citokina doprinosi tkivnoj ozljedi i upali.

Klinički tijek bolesti je izrazito varijabilan među bolesnicima, u rasponu od blage mukokutane ili muskuloskeletne zahvaćenosti, do teških, životno ugrožavajućih neuroloških ili renalnih manifestacija. Tijek bolesti je karakteriziran periodima remisija te kroničnih ili akutnih relapsa. Novi organski sustavi mogu biti zahvaćeni i nakon više od deset godina po postavljanju dijagnoze (28). Bolest obično počinje općim ili konstitucionalnim simptomima poput umora, povišene temperature i gubitka kilograma koji su prisutni u većine bolesnika sa SLE-om u tijeku bolesti (29). Afekcija kože također se pojavljuje u većine bolesnika, a često je jedan od inicijalnih simptoma bolesti uz artralgije i artritis. Zahvaćanje muskuloskeletnog (MSK) sustava je među najučestalijim manifestacijama, a zahvaća oko 65-95% bolesnika u tijeku bolesti. Cerovec i suradnici su na kohorti 162 bolesnika sa SLE-om liječenih u tercijarnom centru pokazali da je artritis bio najčešći od svih ACR kriterija prisutnih na početku bolesti, a

u vrijeme provođenja studije je bio prisutan u čak 70% bolesnika (30). Zahvaćanje bubrega je klinički vidljivo u oko 50% bolesnika sa SLE i značajan je uzrok morbiditeta i mortaliteta (31). Klinička prezentacija lupus nefritisa varira od asimtomatske hematurije i/ili proteinurije do nefrotskog sindroma i brzoprogresivnog glomerulonefiritsa s gubitkom funkcije bubrega (32,33). Spektar manifestacija koje nastaju kao posljedica zahvaćanja živčanog sustava u bolesnika sa SLE je vrlo velik, od blagih kognitivnih poremećaja do organskih moždanih sindroma, delirija, psihoze, glavobolja i perifernih neuropatija (34,35). Glavobolja je jedna od najčešćih neuroloških manifestacija bolesti, a po učestalosti slijede promjene raspoloženja, kognitivne disfunkcije, epileptički napadi i cerebrovaskularne bolesti (36). Perikarditis je najčešća manifestacija zahvaćanja srca u lupusu, najčešće s pridruženim pleuritisom (37). Osim toga može se javiti i neinfektivni endokraditis, miokarditis te bolesti srčanih zalistaka. Bolesnici sa SLE-om imaju povećan morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti, čemu je najveći uzrok ubrzana, preuranjena ateroskleroza (38,39). Plućne manifestacije SLE uključuju pleuritis, pneumonitis, intersticijsku plućnu bolest, plućnu hipertenziju, sindrom smanjanja pluća i plućnu hemoragiju (40). Najčešće se javlja pleuritis, koji je obično obostran i blag. Rizik tromboembolijskih incidenata je povišen u bolesnika s antifosfolipidnim protutijelima (aPL). Hematopoetski sustav je često zahvaćen u SLE, a zahvaćene mogu biti sve tri stanične linije. Anemija se javlja u većine bolesnika u tijeku bolesti i obično korelira s aktivnosti bolesti (41,42). Više je mogućih etioloških uzroka i tipova anemije u SLE-u, ne-imunoloških i imunoloških (42). Najčešća imunološka anemija je autoimuna hemolitička anemija, koja se pojavljuje u sklopu aktivnog lupusa, a posredovana je protutijelima usmjerenim prema antigenima eritrocita koja se dokazuju pozitivnim Coombsovim testom, a javlja se u oko 15% bolesnika (43). Leukopenija se pojavljuje u oko polovice bolesnika sa SLE, nastaje zbog limfopenije i neutropenije i obično korelira s klinički aktivnom bolesti (42,44). Najčešći uzrok trombocitopenije u bolesnika sa SLE je imunološki uzrokovana destrukcija trombocita. Povećanje limfnih čvorova je često u sistemskom eritemskom lupusu, a zahvaća cervikalne, aksilarne i ingvinalne regije te obično nastaje u tijeku aktivne bolesti kao i splenomegalija. Bolesnici s limfadenopatijom češće imaju konstitucionalne simptome (45). Očne manifestacije SLE mogu nastati zbog osnovne bolesti ili kao nuspojava lijekova. Sve strukture oka mogu biti zahvaćene u SLE, a najčešća manifestacija je keratokonjunktivitis kao rezultat pridruženog sekundarnog Sjögrenovog sindroma (46).

Dijagnoza SLE se postavlja klinički od liječnika s iskustvom u liječenju sistemskog eritemskog lupusa, a bazira se na utvrđivanju nekoliko kliničkih i laboratorijskih značajki karakterističnih za bolest. Iznimna klinička i imunološka heterogenost bolesti otežava pravovremeno postavljenje dijagnoze, posebice u ranoj fazi. Postavljanje dijagnoze SLE može biti izazovno i zbog velikog broja mogućih diferencijalnih dijagnoza. Serološki testovi pomažu u postavljanju dijagnoze s obzirom da su neki visoko specifični za SLE. Protutijela usmjerena na vlastite proteine unutar struktura stanične jezgre (anti-nuklearna antitijela, ANA) pozitivna su u oko 98% oboljelih od SLE. Prema preporukama Američkog reumatološkog društva (ACR - prema *eng. American College of Rheumatology*) metoda izbora za otkrivanje ANA u serumu bolesnika je test indirektne imunofluorescencije na kulturi humanih epitelnih staničnih linija (HEp-2 stanice) (47,48). Na tom supstratu ANA se vežu za specifične antigene što dovodi do fluorescentne emisije koja se promatra pod mikroskopom (49). Zbog visoke osjetljivosti za SLE i široke dostupnosti, ovaj test se koristi kao test probira, a za postavljanje dijagnoze se zatim rade potvrdni testovi za specifična protutijela koji imaju veću specifičnost za SLE (47). Nalaz ANA je pozitivan u oko 98% bolesnika sa SLE-om, a kod negativnog nalaza ANA dijagnoza SLE je malo vjerojatna. ANA se često nalaze i prije pojave simptoma bolesti. Nalaz imunofluorescencije interpretira se na osnovi visine titra protutijela te obrasca imunofluorescencije. Signifikantnim se smatra nalaz protutijela u visini iznad 1:80. Obrazac fluorescencije može korelirati s određenim podtipovima ANA i određenim autoimunim bolestima. Specifičnost ANA za SLE je niska, budući se antitijela često mogu naći u drugim autoimunim bolestima, kod bolesnika s tumorima, kod korištenja nekih lijekova, kao i u 20-30% zdravih pojedinaca u nižem titru, a nalaz se uvijek mora interpretirati u sklopu kliničke slike i ostalih laboratorijskih testova (48,50). Nalaz ANA nema veću važnost u praćenju aktivnosti SLE-a. Protutijela protiv dvostruke uzvojnice DNA (anti-dsDNA – prema *eng. double-stranded; ds*) su visoko specifična za SLE i nalaze se u oko 40-80% bolesnika u tijeku bolesti. Specifičnost anti-dsDNA protutijela za SLE je oko 95% (48,51). Trenutno ne postoji „zlatni standard“ za dokazivanje anti-dsDNA protutijela te se koristi nekoliko različitih testova: ELISA (prema *eng. enzyme linked immunosorbent assay*) test, test imunofluorescencije s Crithidia luciliae, Farrov imunoprecipitacijski test (52). Konvencionalni dijagnostički testovi su u kliničkoj praksi sve više zamijenjeni industrijskim testovima s multiplim antigenim probama (53). Ti testovi u studijama pokazuju usporedivu osjetljivost s indirektnom imunofluorescencijom pri otkrivanju ANA i usporedive rezultate s ELISA testom u otkrivanju

protutijela na ektraktabilne nuklearne antigene (ENA) (54). Razine anti-dsDNA protutijela u bolesnika sa SLE mogu varirati tijekom vremena, a kvantitativno određivanje anti-dsDNA je korisno u praćenju aktivnosti bolesti, posebno lupus nefritisa (52). ENA protutijela obuhvaćaju protutijela na proteine u jezgri i citoplazmi stanice povezane s različitim molekulama ribonukleinske kiseline (RNA). Tu spadaju razna protutijela među kojima su protutijela anti-Smith (Sm), anti-SSA (prema *eng. anti–Sjögren's-syndrome-related antigen A),* anti-SSB (prema *eng. anti–Sjögren's-syndrome-related antigen B*), anti-U1RNP (protutijela anti-U1-Ribonukleoprotein) te druga. Učestalost pozitivnih nalaza ovih protutijela ovisi o korištenom testu, a vrsta testa značajno utječe na prediktivnu vrijednost testa (48). Protutijela anti-Sm prisutna su u oko 10-30% bolesnika sa SLE-om i visoko su specifična za SLE te su uvrštena u klasifikacijske kriterije ACR-a. Ne mogu se dokazati u zdravih pojedinaca ili u drugim bolestima vezivnog tkiva. Protutijela anti-Sm su povezana sa serozitisom, renalnom afekcijom, Raynaudovim fenomenom, psihozom, vaskulitisom, leukopenijom i limfopenijom (55). Protutijela anti-SSA/SSB su prvotno otkrivena u bolesnika sa SLE-om i Sjögrenovom sindromom. Anti-SSA protutijela prisutna su u 25-40%, a anti-SSB u 10-15% bolesnika sa SLE. Anti-SSA protutijela prisutna su u oko 70% bolesnika sa subakutnim kožnim lupusom i fotosenzitivnosti i u više od 80% bolesnica koje su rodile djecu sa srčanim blokom. Protutijelo anti-U1RNP pojavljuje se u miješanoj bolesti vezivnog tkiva, a može biti prisutno i u mnogim drugim upalnim bolestima vezivnog tkiva (sustavna skleroza, polimiozitis, Sjögrenov sindrom). Kod bolesnika sa SLE također se mogu nalaziti antifosfolipidna protutijela, kao na primjer antikardiolipinska protutijela (aCL), i pozitivan lupusni antikoagulans test (LAC) koji su jasno povezani s tromboembolijskim incidentima, trombocitopenijom, valvularnim oštećenjima, spontanim pobačajima i ostalim manifestacijama sekundarnog antifosfolipidnog sindroma (APS – prema *eng. Antiphospholipid Syndrome*) u sklopu SLE. Aktivacija komplementa vrlo je važna komponenta u patofiziologiji SLE. Deficit ranih komponenti komplementa povezan je s povećanim rizikom od razvoja SLE, a isto tako potrošnja, odnosno snižene vrijednosti komplementa u SLE govore u prilog aktivnosti bolesti. U dijagnostici SLE mjere se i prate vrijednosti komponente komplementa C3 i C4 te ukupna hemolitička aktivnost komplementa (CH50). Niže vrijednosti komponenti komplementa C3 i C4 ili smanjen CH50 osobito uz porast protutijela anti-dsDNA označavaju aktivnost, odnosno egzacerbaciju bolesti. U većini slučajeva, prisustvo antigena javlja se često mnogo godina prije postavljanja dijagnoze, s

akumulacijom SLE specifičnijih antitijela poput anti-Sm i anti-dsDNA bliže razvoju kliničke bolesti (25).

Zbog izrazite kliničke i laboratorijske heterogenosti SLE, postavljanje dijagnoze je vrlo izazovno. Klasifikacijski kriteriji, koji su prvotno razvijeni i validirani u svrhu standardiziranja kohorti bolesnika oboljelih od SLE-a za uključivanje u klinička ispitivanja i studije, često se koriste u kliničkoj praksi kao pomoćno dijagnostičko sredstvo. Prve klasifikacijske kriterije za sistemski eritemski lupus izradilo je 1971.g. Američko reumatološko društvo (ACR), a revidirani su u dva navrata 1982.g. i 1997.g. (56,57). To su najčešće korišteni klasifikacijski kriteriji. Za klasifikaciju bolesnici moraju ispuniti najmanje 4 od 11 kriterija kumulativno, odnosno tijekom trajanja bolesti. Klasifikacijski kriteriji iz 2012.g. koje je izradila međunarodna skupina stručnjaka koji se bave kliničkim istraživanjima sistemskog lupusa (SLICC – prema *eng. Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) nazvani su SLICC-kriteriji (58). Prema SLICC-kriterijima, pacijent je klasificiran u skupinu oboljelih od SLE ako: a) zadovoljava 4 revidirana kriterija, uključujući najmanje jedan klinički i najmanje jedan imunološki kriterij ili: b) ako ima biopsijom dokazan lupusni nefritis s pozitivnom ANA i/ili anti-dsDNA. Uspoređujući s klasifikacijom ACR, klasifikacija SLICC ima veću osjetljivost (94% naspram 86%) i gotovo jednaku specifičnost (92% naspram 93%) (58). Najnoviji klasifikacijski kriteriji su iz 2019.g., a izradili su ih zajedno Europska liga protiv reumatizma (EULAR – prema *eng. European League Against Rheumatism*) i ACR (59). Kao obvezni ulazni kriterij potrebno je imati barem jednom pozitivna ANA u tijeku bolesti, a zatim se dodaju kriteriji grupirani u 7 kliničkih (konstitucionalni, hematološki, neuropsihijatrijski, mukokutani, serozni, muskuloskeletni i bubrežni simptomi) te 3 imunološke kategorije (aPl, komplement, SLE specifična protutijela), koje nose od 2 do 10 bodova. Bolesnik koji ukupno ima 10 i više bodova se klasificira kao SLE. Novi kriteriji su u usporedbi s dosadašnjima kriterijima imali veću osjetljivost (96,1%) i specifičnost (93,4%)(59).

Klinička očitovanja, laboratorijski nalazi i razvoj komorbiditeta znatno se razlikuju između pojedinih bolesnika sa SLE. Prognoza bolesti ovisi o težini same bolesti i zahvaćenosti pojedinih organa, ali je danas s napretkom terapijskih mogućnosti, znatno bolja nego ranije. Zbog promjenjivog tijeka bolesti, učinkovito liječenje bolesnika sa SLE zahtijeva redovito kliničko i laboratorijsko praćenje kako bi se procijenila aktivnost bolesti te primijenila

adekvatna terapija za ublažavanje simptoma i prevenciju te liječenje recidiva. Također potrebna je stalna procjena nuspojava povezanih s terapijom. Bolesnici vrlo rijetko postignu produljenu ili kompletnu remisiju bolesti (više od 5 godina bez klinčkih i laboratorijskih znakova SLE, bez terapije). U SLE, morbiditet i mortalitet je povezan sa samom bolešću, ali i s dugotrajnom terapijom. Infekcije, ateroskleroza i maligniteti najčešći su uzroci smrti u ovih bolesnika. Postoji nekoliko validiranih sustava kojima se mjeri aktivnost bolesti (BILAG, SLEDAI-2K, ECLAM) (60–62). SLEDAI-2K (prema *eng. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) evaluira aktivnost bolest u prethodnih 30 dana i sastoji se od 24 objektivne varijable (16 kliničkih i 8 laboratorijskih) koje se različito boduju, a uključuje devet organskih sustava (60). ECLAM (prema *eng. European Consensus Lupus Activity Measurement*) evaluira bolest u prethodnih 28 dana te zahvaća deset organskih sustava, a uključuje također sedimentaciju eritrocita i razinu komplementa (61). Najnoviji BILAG (prema *eng. British Isles Lupus Assessment Group*) indeks iz 2004.g. evaluira aktivnost bolesti prema specifičnim manifestacijama u devet organskih sustava (97 varijabli) (62). Oštećenja uzrokovana lupusom mjere se SLICC/ACR indeksom oštećenja (63).

Primarni cilj liječenja sistemskog lupusa je inducirati i održavati stabilnu remisiju, a uz to i spriječiti komorbiditete uzrokovane bolešću i imunosupresijom. Unatoč napretku liječenja i poboljšanoj dijagnostici, SLE i dalje izaziva značajan morbiditet i prijevremenu smrtnost. Korištenje imunomodulacije i imunosupresije je promjenilo prirodni tijek SLE-a. Najvažnija temeljna terapija u liječenju SLE su antimalarici. Hidroksiklorokin dokazano povećava preživljenje u bolesnika sa SLE, pojačava djelovanje mikofenolata u terapiji lupus nefritisa, ima antitrombotska svojstva, poboljšava ishode trudnoće te smanjuje rizik od kongenitalnog srčanog bloka u novorođenčadi (64–66). Glukokortikoidi su važni u terapiji SLE zbog snažnog protuupalnog i imunosupresivnog djelovanja koje postižu neselektivno smanjujući ekspresiju citokina i adhezijskih molekula. No unatoč snažnoj imunosupresiji, kronična terapija glukokortikoidima ima širok spektar nuspojava, povećava rizik infekcija i preranog mortaliteta te kroničnog oštećenja organa. Ona se prema preporukama u dozama većim od 5 mg, koristi samo u akutnim fazama bolesti kao premošćujuća terapija te kao dio indukcijskih protokola, ali ne i kao dugotrajna terapija održavanja. Ovisno o težini bolesti i zahvaćenosti organskih sustava, u liječenju se primjenjuju lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARDs - prema *eng. disease-modifying antirheumatic drugs*), kao što su metotreksat, mikofenolat-mofetil,

azatioprin, ciklofosfamid, leflunomid ili ciklosporin-A. S obzirom na važnu ulogu B-limfocita u patogenezi bolesti, primijenjuje se terapija koja blokira ove stanice i njihove signalne puteve (primjerice, rituximab). Belimumab, humano monoklonsko protutijelo usmjereno na faktor aktivacije B-limfocita, prvi je lijek za lupus odobren 2011.g. nakon 56 godina (27,67). Terapija belimumabom je najkorisnija za bolesnike s visokom aktivnošću bolesti unatoč temeljnoj terapiji te steroid ovisnoj bolesti, a prema objavljenim studijama, nema ozbiljnijih štetnih učinaka (67).

1.2. MUSKULOSKELETNE MANIFESTACIJE SUSTAVNOG ERITEMSKOG LUPUSA

Zahvaćenost muskuloskeletnog sustava je jedna od najčešćih i najranijih manifestacija SLE, s artralgijama, artritisom i mijalgijama kao najčešćim prezentacijama. Zahvaćanje muskuloskeletnog sustava se prema različitim studijama pojavljuje u 69% - 95% bolesnika u tijeku bolesti, u oko 60% bolesnika tijekom pogoršanja bolesti, a kao početni simptom u oko čak 50% bolesnika (28,68). Unatoč tome što nije među najtežim manifestacijama lupusa niti je životno ugrožavajuće, zahvaćanje muskuloskeletnog sustava značajno utječe na kvalitetu života oboljelih od SLE, može ozbiljno narušiti funkcioniranje u svakodnevnim aktivnostima te dovesti do radne nesposobnosti (69,70). Procjenjuje se da skoro dvije trećine bolesnika sa SLE ima povremenu ili trajnu nemogućnost obavljanja nekih aktivnosti kod kuće ili na poslu, čemu najviše pridonose smanjena mišićna snaga i bolovi izazvani aktivnošću. U nedavnim studijama koje su procjenjivale podgrupe SLE bolesnika i mortalitet, podgrupa s artritisom kao glavnim simptomom bolesti (pored korištenja više doze glukokortikoida i imunosupresiva) je također bila povezana s lošijim ishodima (71,72). Oštećenja muskuloskeletnog sustava su uz oštećenja kardiovaskularnog sustava također značajno povezana s povećanim mortalitetom u bolesnika s lupusom, čak i u ranim stadijima bolesti pa je od velike važnosti na vrijeme spriječiti njihov razvoj (71).

Posljednjih godina, zahvaljujući dostupnosti novijih slikovnih tehnika za procjenu promjena tetiva i zglobova, pristup definiranju i karakterizaciji ovih manifestacija u SLE je u razvoju. Vrlo je važno pravilno procijeniti zglobnu bolest da se liječnicima olakša ranije postavljanje dijagnoze SLE i tako otvori prostor za liječenje. Ozbek i suradnici su pokazali da unatoč tome

što su muskuloskeletni simptomi najčešći početni simptomi kod bolesnika sa SLE, točna dijagnoza SLE je u prva tri mjeseca bolesti postavljena u samo 27% bolesnika koji su se prezentirali tim simptomima (73). Ako je početna prezentacija bila drugim simptomima poput leptirastog osipa ili perikarditisa, dijagnoza je postavljenja znatno ranije. Odgađanje postavljanja dijagnoze može imati daljnji utjecaj na morbiditet i mortalitet kod bolesnika.

1.2.1. Klinička slika

Klinički se zahvaćanje muskuloskeletnog sustava u SLE pojavljuje kao artralgije, artitis, mijalgije. Zahvaćanje zglobova u SLE klinički je izrazito heterogeno, postoje različiti fenotipovi, od upalne artralgije do teškog erozivnog artritisa (74). Najčešća klinička manifestacija zahvaćanja zglobova u SLE je prolazna ili migrirajuća upalna artralgija, koja najčešće zahvaća male zglobove šaka, ručne zglobove i koljena te može biti povezana s jutarnjom ukočenošću (75). Korištenje novijih slikovnih metoda, poput muskuloskeletnog ultrazvuka (MSUZ) u grupi bolesnika s artralgijom je kod dijela bolesnika otkrilo „skrivenu“ subkliničku upalu zglobova jasno vidljivu na ultrazvuku (76).

Artritis je često prisutan u bolesnika sa SLE, u čak do 84% bolesnika u tijeku bolesti, a često je prisutan i u trenutku postavljanja dijagnoze (77). Van Vugt je sa suradnicima 1998.g. definirao 3 glavna tipa artropatije u SLE, ovisno o dokazu i stupnju deformiteta te prisustvu ili odsustvu erozivnih promjena na klasičnim radiogramima: nedeformirajući neerozivni (NDNE) artritis, Jaccoudovu artropatiju te Ruphus sindrom (78). Lupus artritis kod većine bolesnika ima blagi i nedeformirajući tijek, obično je prolazan, migrirajući i reverzibilan, a tipična prezentacija je simetrični neerozivni poliartritis malih zglobova šaka, ručnih zglobova te koljena uz pridruženu jutarnju zakočenost. Bolesnici mogu također imati značajno težu artropatiju koja može dovesti do funkcionalne nesposobnosti. Jaccoudova artropatija, koja zahvaća oko 3-13% bolesnika, povezana je s dužim trajanjem bolesti. To je oblik kroničnog deformirajućeg lupus artritisa koji nastaje kao posljedica slabljenja ligamenta i zglobne kapsule te subluksacije zglobova, osobito šaka i stopala (68,74). Deformacije mogu oponašati one u reumatoidnom artritisu (RA); međutim, za razliku od RA, mogu se ispraviti, no često također uzrokuju funkcionalna ograničenja i utječu na kvalitetu života bolesnika (68). Klasična definicija Jaccoudove artropatije uključuje nedostatak koštanih erozija na klasičnim radiogramima. Međutim,

koristeći osjetljivije slikovne metode prisustvo erozija se može verificirati u oko 20% bolesnika s Jaccoudovom artropatijom (79,80). Prediktori razvoja erozivnog artritisa u SLE su do danas slabo poznati. Manje od 5% bolesnika može razviti i erozivni artritis sličan RA. Bolesnici koji ispunjavaju klasifikacijske kriterije za obje bolesti, za RA i SLE imaju rijedak sindrom preklapanja takozvani „rhupus“ čija je prevalencija oko 0,01-2% (81). Intraartikularni izljev u bolesnika s lupusom je obično bistar, s pokazateljima blage upale, niskom razinom proteina i leukocita – slično transudatu (68). U sinovijalnoj tekućini se mogu naći ANA i stanice LE (prema *eng. Lupus Erythematosus*). Histološke promjene sinovije su nespecifične, s površinskim naslagama nalik fibrinu i lokalnom ili difuznom proliferacijom sinovijalnih stanica (68).

Periartikularne strukture također mogu biti zahvaćene upalom. U oboljelih od SLE se opisuju tendinitisi, tenosinovitisi, što ponekad može biti jedini uzrok bolova i nestabilnosti kod tih bolesnika. Zahvaljujući novijim dijagnostičkim metodama, MSUZ-u i magnetskoj rezonanci (MR), zahvaćanje tetiva i zglobne kapsule se pokazalo znatno češće u bolesnika sa SLE nego se ranije mislilo (79). Tenosinovitis je verificiran većinom u tetivama fleksora prstiju i ekstenzornim tetivama šake (82), a nađen je čak i kod bolesnika koji klinički nisu imali simptome. Novije ultrazvučne studije su također pokazale zahvaćanje enteza, koje tradicionalno nisu smatrane mjestom upale u SLE bolesnika (83). U studiji Di Matteo i suradnika je čak 67% bolesnika imalo najmanje jednu promjenu na entezama donjih ekstremiteta, a to su većinom bile promjene koje govore za aktivni entezitis, značajno više nego kod zdravih kontrola (83).

Mijalgija, bolovi u mišićima ili mišićna slabost, je vrlo česta u bolesnika sa SLE, javlja se u više od polovice bolesnika, dok je pravi miozitis u SLE relativno rijedak s objavljenom prevalencijom 4-16% (84). Iako nije stavljen niti u ACR niti u SLICC klasifikacijske kriterije, miositis u SLE ponekad može imati težak klinički tijek. Aktivnost miozitisa obično korelira s aktivnosti bolesti i samim preživljenjem bolesnika. Za dijagnozu miozitisa je osim kliničke slike i povišenih nalaza kreatinin kinaze u serumu potrebno učiniti patohistološku dijagnostiku. Patohistološki u bioptatu mišića u oko 25% bolesnika nalaze perivaskualarni i perifascikularni infiltrati mononukleara. Osim od osnovne bolesti, mišićna slabost može biti medikamentozno inducirana: glukokortikoidi i antimalarici uzrokuju miopatiju koja se većinom lako razlikuje od SLE miositisa radi izostanka porasta enzima kreatinin kinaze i nalaza bioptata mišića (85). U

bolesnika sa SLE je također povećana prevalencija sarkopenije koja označava smanjenje mišićne mase i funkcije (86). Klinička važnost sarkopenije je u tome što ona utječe na mortalitet te uzrokuje invaliditet bolesnika.

Osim muskuloskeletnih manifestacija vezanih uz aktivnost bolesti, kod bolesnika sa SLE nalaze se također manifestacije zbog oštećenja uzrokovanih dugotrajnom primjenom glukokortikoida, poput osteoporoze, osteoporotskih prijeloma kostiju i avaskularne nekroze kostiju. Osteoporotski prijelomi su česti u SLE, pogoduju pogoršanju morbiditeta i mortaliteta, pogotovo prijelom kuka te doprinose socijalnom i ekonomskom teretu bolesti. Prevalencija osteoporotskih fraktura u SLE je visoka, čak 29,2% (87). Prema rezultatima nedavno objavljene studije, bolesnici sa SLE imaju visok rizik za razvoj osteoporotskih fraktura čak i kad je njihova vrijednost mineralne gustoće kostiju u kategoriji osteopenije (87). Standardni međunarodni kalkulator za procjenu rizika koštanih prijeloma (FRAX – prema *eng. Fracture Risk Assessmnet Tool*) također podcjenjuje rizik fraktura u bolesnika sa SLE, čak i kada se prilagodi po dobi i liječenju glukokortikoidima, što onemogućuje pravovremenu i efektivnu primjenu preventivne terapije u tih bolesnika. Prevalencija simptomatske avaskularne nekroze u SLE je 9%, a asimptomatske (verificirane MR) 29%, s glavom femura kao najčešćom lokalizacijom (88). Prema nedavno objavljenoj metaanalizi, s razvojem avaskularne nekroze je povezana terapija visokim dozama glukokortikoida, pulsna terapija te maksimalna i kumulativna doza glukokortikoida, dok trajanje terapije glukokortikoidima nije imalo utjecaj na pojavu avaskularne nekroze kostiju (88).

Rupture tetiva su izrazito rijetka stanja, a kod bolesnika sa SLE su većinom povezane s terapijom glukokortikoidima i traumom. Najčešće su ruputorom zahvaćene Ahilova i patelarna tetiva (89).

1.2.2. Definicije zahvaćanja muskuloskeletnog sustava u klasifikacijskim kriterijima i indeksima aktivnosti bolesti

Zahvaćanje zglobova uvedeno je u klasifikacijske kriterije 1971.g i zadržano je u kasnijim revizijama (56,57). U tim klasifikacijama je definirano kao „ neerozivni artritis koji zahvaća dva ili više periferna zgloba, karakteriziran bolovima, oticanjem ili izljevom“. Noviji SLICC

klasifikacijski kriteriji iz 2012.g su proširili definiciju zahvaćanja zglobova uključujući u kriterije i artralgiju sa zglobnom ukočenosti više od 30 minuta, što je preuzeto i u najnovijim EULAR/ACR kriterijima iz 2019 (58,59). U njima zahvaćanje muskuloskletetnog sustava nosi 6 dodatnih bodova, od 10 ukupno potrebnih bodova za klasifikaciju bolesti. Različite definicije zahvaćanja zglobova u različitim klasifikacijskim kriterijima su prikazane u **Tablici 1**.

Tablica 1. Definicije zahvaćanja zglobova u različitim klasifikacijskim kriterijima

Klasifikacijski kriterij	Definicija zahvaćanja zglobova
ACR 1971	Artritis bez deformiteta, min.1 periferni zglob, prisutna bol, osjetljivost ili oteklina
ACR 1982	Neerozivni artritis, min 2 periferna zgloba, prisutna bol, osjetljivost ili oteklina
ACR 1997	Neerozivni artritis, min 2 periferna zgloba, prisutna bol, osjetljivost ili oteklina
SLICC 2012	Sinovitis min 2 periferna zgloba, prisutna bol, osjetljivost, oteklina ili jutarnja zakočenost >30min
EULAR/ACR 2019	Sinovitis min 2 periferna zgloba karakteriziran oteklinom/ izljevom ili osjetljivost min 2 zgloba i jutarnja zakočenost >30min

Preuzeto iz: (56–59)

Procjena aktivnosti bolesti u SLE je zbog širokog spektra manifestacija i dalje izazov za kliničare, a adekvatna procjena aktivnosti muskuloskeletnog sustava nije iznimka. U validiranim indeksima za mjerenje aktivnosti bolesti (SLEDAI 2K, ECLAM, BILAG) zahvaćanje zglobova se mjeri na različite načine, no svi uzimaju za mjeru kliničku procjenu artritisa (60–62). Glavna zamjerka im je nemogućnost da se zabilježi promjena u pojedinim organskim sustavima (pa tako i muskuloskeletnom) tijekom vremena te da se odredi težina promjena, budući je to maskirano ukupnim bodovima. Jedini indeks koji razlikuje težinu

promjena u određenom sustavu je BILAG 2004. Međutim, studija koja je inicijalno validirala indeks BILAG 2004, je pokazala da je pouzdanost indeksa u muskuloskeletnom sustavu loša te da je najviše razilaženja među liječnicima bilo u bodovanju aktivnosti muskuloskeletnog sustava i to za stupanj prisutnog artritisa (62). Različite definicije zahvaćanja muskuloskeletnog sustava u različitim indeksima za procjenu aktivnosti bolesti su prikazane u **Tablici 2**.

Tablica 2. Definicije zahvaćanja muskuloskeletnog sustava u najčešće korištenim indeksima aktivnosti bolesti

Indeks aktivnosti	Definicija zglobne zahvaćenosti	Period na koji se odnosi (dani)	Bodovi
BILAG 2004	Artritis (teški) Artritis (srednje teški)/tendonitis/tenosinovitis Artritis (blagi)/artralgija/mijalgija	28	Poboljšano, isto, lošije, novo
SLEDAI 2K	Artritis: ≥ 2 zgloba s bolovima i znakovima upale (bolovi, oteklina ili izljev)	30/10	4
ECLAM	Artritis: neerozivni artritis koji zahvaća najmanje dva periferna zgloba Pojava artralgije: pojava ili pogoršanje specifično locirane boli bez objektivnih simptoma u najmanje dva periferna zgloba	28	1

Preuzeto iz: (60–62)

1.2.3. Dijagnostika

Radiološka diagnostika u SLE je zadnjih godina u razvoju, pogotovo novije slikovne metode poput ultrazvuka i magnetske rezonance. Konvencionalni radiološki pregled zglobova pruža podatke o koštanim strukturama dok daje vrlo malo podataka o okolnom mekom tkivu. Promjene zglobova u bolesnika sa SLE vidljive konvencionalnom radiogramima uključuju juksta-artikularnu osteopeniju, otekline periartikularnih mekih tkiva, rijeđe su prisutni i suženje zglobnog prostora, ciste, subluksacije zglobova poput ulnarne subluksacije

metakarpofalangealnih (MCP – prema *eng. metacarpophalangeal*) zglobova i vrlo rijetko erozije (90). Iako je kompjuterizirana tomografija (CT) odlična metoda za dijagnozu i procjenu koštanih promjena, nedostatak joj je velika količina zračenja. Za procjenu upale mekih tkiva mogu se koristiti različite slikovne tehnike kao što su Doppler ultrazvuk, magnetska rezonanca (MR), scintigrafija (91). Izbor najadekvatnije tehnike ovisi o više faktora, o patologiji koju očekujemo, iskustvu onoga tko pregledava, dostupnosti tehnika te njihovim specifičnim prednostima, nedostacima i kontraindikacijama.

Magnetska rezonanca (MR) je multiplanarna, neionizirajuća, neinvazivna slikovna metoda visoke rezolucije koja može prikazati i koštane i mekotkivne strukture, vrlo je osjetljiva u otkrivanju promjena na zglobovima, zbog čega je postala referentna norma u procjeni upalne bolesti zglobova (92). To je jedina slikovna metoda koja prikazuje edem koštane srži, značajku koja je snažno povezana s progresijom bolesti (93). MR omogućuje procjenu aktivne upale perifernih zglobova u obliku izljeva, sinovitisa, edema koštane srži kao i procjenu strukturalnih lezija poput oštećenja površine zgloba i erozija kortikalne kosti (94). Također omogućuje procjenu tenosinovitisa i entezopatije, kvalitativna i kvantitativna mjerenja aktivne upale i kroničnog oštećenja zglobova te dijagnozu komplikacija poput fraktura i avaskularne nekroze kostiju (94). Rane upalne značajke mekih tkiva (zglobova, tetivnih ovojnica, burzi, mišića) koji se ne mogu vidjeti na radiogramima, a nisu dostupne ultrazvučnom pregledu ili je njihova procjena ultrazvukom ograničena (poput kuka i glenohumeralanih zglobova) su dobro vidljive MR-om. Važne indikacije za upotrebu MR u upalnim reumatskim bolestima uključuju ranu dijagnozu upale, potvrdu prisutnosti klinički aktivnih promjena i postupalnih strukturalnih promjena, praćenje bolesti i odgovora na terapiju te utvrđivanje komplikacija bolesti. Sinovitis verificiran MR-om je pokazatelj istinske upale sinovije, ali povremeno se u MCP zglobovima i radiokarpalnom (RC – prema *eng. radiocarpal*) zglobu zdravih kontrola mogu naći promjene nalik blagom sinovitisu ili sitnim erozijama (95). Upotreba MR nije adekvatna za veliki broj bolesnika zbog dugog trajanja pregleda, visoke cijene, ograničene dostupnosti, potrebe korištenja kontrasta za povećanje specifičnosti pregleda te kontraindikacija kod određenih bolesnika (96).

Muskuloskeletni ultrazvuk (MSUZ) visoke rezolucije s power Dopplerom (PD), pokazao se kao korisna neinvazivna dijagnostička tehnika za procjenu i praćenje promjena zglobova, tetiva i enteza, posebno u procjeni upale sinovije zglobova ili tetiva te oštećenja hrskavice i kosti (97).

Više studija je pokazalo da su MSUZ s PD-om i MR osjetljiviji od kliničkog pregleda u otkrivanju sinovitisa, što je pogotovo pokazano kod velikih zglobova poput ramena i koljena (98–100). Studija koja je uspoređivala MSUZ s MR-om i radiogramima šaka i stopala bolesnika s psorijatičnim artritisom (PsA) i RA pokazala je dobru korelaciju između MSUZ-a i MR-a u opisanim koštanim promjenama i sinovitisu kod bolesnika s RA i PsA (99). Posebno je zanimljiva mogućnosti identificiranja subkliničkog sinovitisa, budući subklinička upala nije rijetka značajka reumatskih bolesti. Iako se ultrazvuk pokazao kao korisna dijagnostička metoda u raznim upalnim reumatskim bolestima još uvijek se rijetko koristi u svakodnevnoj praksi u evaluaciji bolesnika sa SLE (101,102).

1.2.4. Zahvaćanje gležnja u sustavnom eritemskom lupusu

Zahvaćanje gležnja često je u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima. Gležanj je jedan od glavnih zglobova koji nose težinu tijela te je kao takav često zahvaćen ozljedama i degenerativnim promjenama. U gležnjevima bolesnika s upalnim reumatskim bolestima oštećenja često koegzistiraju te ih nije uvijek lako razlikovati. Klinički pregled gležnja može podcijeniti tip i distribuciju patoloških promjena zbog kompleksnosti anatomskih struktura tog područja (103). U području gležnja dva zgloba omogućuju kretanje; tibiotalarni zglob (TT) - zglob između donjeg kraja tibije, maleola i tijela talusa, koji omogućuje dorzifleksiju i plantarnu fleksiju gležnja te subtalarni zglob (ST) - zglob između talusa i pete koji omogućuje inverziju i everziju gležnja. Za razliku od malih površinskih zglobova gdje je klinički sinovitis lako vidljiv i može se s velikom sigurnošću dijagnosticirati, gležanj ima zglobove s duboko smještenom sinovijom te nije lako dohvatljiv fizikalnim pregledom. Također debljina, periferni edemi i predisponirajuća degenerativna stanja kao što su osteofiti, posebno u starijih bolesnika, otežavaju otkrivanje sinovitisa. Zbog složenih anatomskih struktura, teško je klinički posve precizno razjasniti podrijetlo bolova tog područja koja može različitog uzroka, a točna dijagnoza je važna zbog primjene adekvatne terapije. Zbog toga za optimalnu procjenu zahvaćenosti zglobova i tetiva gležnja upalnim promjenama potrebno je koristiti radiološke pretrage.

1.2.5. Liječenje muskuloskeletnih manifestacija u sustavnom eritemskom lupusu

Liječenje muskuloskeletnih manifestacija ovisi o težini i vrsti promjena. Za liječenje upalnih artralgija, terapija hidroksiklorokinom je najčešće dovoljna, no bolesnici s prisutnim artritisom često trebaju dodatne lijekove. Preporučena dnevna doza hidroksiklorokina ne smije prelaziti 5 mg/kg stvarne tjelesne težine, a periodični pregled očiju trebao bi se provoditi jednom od novijih tehnika probira preporučenih od strane Američke akademije za oftalmologiju (104). Za blaže oblike artritisa u terapiji se mogu razmotriti nesteroidni protuupalni lijekovi, uzimajući u obzir njihove poznate kardiovaskularne i bubrežne nuspojave. Akutno pogoršanje zglobnih simptoma može se liječiti kratkom primjenom peroralnih ili intramuskularnih glukokortikoida. Glukokortikoidi se također mogu primijeniti lokalno intraartikularno u slučaju mono- ili oligoartritisa. Dugotrajno liječenje visokim dozama glukokortikoida treba izbjegavati kako bi se spriječile neželjene nuspojave. Kod lupus artritisa koji je aktivan unatoč terapiji antimalarikom ili bolest zahtjeva neprihvatljivo visoku dozu glukokortikoida, dodaje se jedan od DMARD-ova s dokazanom učinkovitosti u liječenju artritisa. Metotreksat je lijek izbora za teški artritis, uzimajući u obzir njegovu učinkovitost u liječenju RA i dokaze za njegovu uporabu u ne-bubrežnom SLE-u koje se temelje na visokokvalitetnim studijama (105,106). Iskustvo s leflunomidom u SLE artritisu uglavnom se temelji na objavljenim prikazima slučajeva, sa samo jednim kliničkim ispitivanjem s malim brojem pacijenata gdje se procjenjivala njegova učinkovitost u ekstra-bubrežnim manifestacijama (samo četiri bolesnika s artritisom u skupini leflunomida) (107). U slučajevima neučinkovitosti liječenja ili netolerancije, mogu se razmotriti azatioprin, mikofenolat-mofetil ili mikofenolat-natrij (108). Nedavna randomizirana studija koja je uspoređivala mikofenolat-natrij i azatioprin, u bolesnika s ne-bubrežnim SLE-om, s visokim postotkom pacijenata s muskuloskeletnim manifestacijama SLE, pokazala je da je mikofenolat-natrij superiorniji od azatioprina u postizanju dugotrajne kliničke remisije i sprječavanju relapsa u bolesnika s aktivnom ne-bubrežnom bolešću (109). Oba su ispitivana agensa pokazala sličan profil odgovora kod zahvaćenosti pojedinih organa. Postoji malo dokaza za uporabu azatioprina u liječenju SLE artritisa jer postoji samo nekoliko kliničkih ispitivanja na ne-bubrežnom SLE-u s malim brojem pacijenata (105,110). Međutim, azatioprin može biti dobra i sigurna opcija liječenja u trudnica sa SLE -om kojima je potrebno dodatno imunosupresivno liječenje. Za najteže oblike artritisa i trajno aktivnu bolest, nakon procijene omjera koristi I rizika, kao slijedeća linija liječenja mogu se razmotriti neki od

bioloških lijekova, poput belimumaba ili rituximaba koji blokiraju B stanice. Belimumab, monoklonsko protutijelo koje neutralizira faktor aktivacije B-limfocita, prvi je lijek odobren za SLE u više od 50 godina, nakon uspješnih kliničkih ispitivanja (111). Prema mišljenju stručnjaka, treba ga smatrati dodatnim liječenjem u bolesnika s ekstra-bubrežnim manifestacijama umjerene težine i u bolesti ovisnoj o glukokortikoidima unatoč standardnom liječenju (112). Podaci iz produženih studija do sedam godina ukazuju na dobar sigurnosni profil belimumaba (27). Međutim, zbog visokih troškova, njegova je primjena u većini zemalja još uvijek ograničena. Rituksimab, kimerično monoklonsko protutijelo na CD20, se pokazao uspješnim u liječenju RA i vaskulitisa povezanog s antineutrofilnim citoplazmatskim antitijelima. Iako su objavljene serije slučajeva pokazale uspjeh ritukimaba u liječenju SLE-a, randomizirana klinička ispitivanja su bila neuspješna i nisu uspjela doseći primarni cilj pa upotreba rituksimaba u SLE-u ostaje izvan odobrene indikacije (113). Učinkovitost ritukismaba zabilježena je među 136 pacijenata u francuskom registru u kojem su uključeni bolesnici s bubrežnom i ne-bubrežnom bolešću, gdje je primijećeno poboljšanje zglobnih, kožnih, bubrežnih i hematoloških manifestacija (114). TNF-α (prema *eng. Tumor Necrosis Factor -α*) inhibitori se izbjegavaju u liječenju SLEa zbog toga što dovode do povećanja razine protutijela te su povezani s lupusom induciranim biološkim lijekovima (115).

Napredak u razumijevanju patogeneze bolesti doveo je do razvoja nekoliko novih lijekova koji se trenutno istražuju u kliničkim ispitivanjima za liječenje SLE. Lijekovi koji su već odobrene kod drugih reumatskih bolesti (RA, PsA, AS) sada se istražuju kod SLE. Baricitinib, inhibitor Janus kinaze 1/2, je u fazi II kliničkog ispitivanja u bolesnika sa SLE, bio značajno učinkovitiji za ublažavanje artritisa i kožnih manifestacija od placeba i ispunio je primarni cilj (116). Ustekinumab, antitijelo protiv interleukina 12/ interleukina 23, u kliničkom ispitivanju faze IIb, koje je uključivalo pacijente s visoko aktivnim SLE-om unatoč standardnoj terapiji, pokazalo je značajno veću stopu odgovora SRI-4 (prema eng. *Systemic Lupus Erythematosus Responder Indeks 4*), u 24. tjednu, koji je bio primarni cilj, u skupini ustekinumaba nego u skupini koja je primala placebo (117). Taj se učinak zadržao do 1 godine, bez otkrivenih značajnih nuspojava te je međunarodno kliničko ispitivanje faze III u tijeku.

Liječenje teškog artritisa kod SLE je klinički izazov, osobito u slučajevima s preklapanjem s drugim autoimunim poremećajima i sindromom kronične regionalne boli ili koegzistencijom fibromialgije. Nedostatak preporuka i kliničkih istraživanja posebno dizajniranih za zglobne

manifestacije otežava uspostavljanje standardiziranog protokola liječenja za takve pacijente. Unatoč tome što je artritis česta manifestacija SLE-a, povijesno je u istraživanjima dobio vrlo malo pozornosti. Međutim, značajno smanjenje stope smrtnosti bolesnika u posljednjih nekoliko desetljeća proširio je fokus liječenja izvan samog preživljavanja, na probleme akumulacije oštećenja te na pitanja koja se odnose na kvalitetu života bolesnika od čega zahvaćanje MSK sustava igra važnu ulogu (69,70). Procjena težine artritisa, njegovo adekvatno liječenje te predviđanje progresije u teže oblike i dalje predstavlja izazov reumatolozima u adekvatnom zbrinjavanju bolesnika sa SLE. Bitno je redovito procjenjivati mišićno -koštane manifestacije pacijenata i izbjegavanje nepotrebnu eskalaciju terapije kada uzrok bolova u zglobovima nije aktivna upala. Racionalna uporaba lijekova i uglavnom minimalne doze glukokortikoida mogu spriječiti oštećenja uzrokovana dugotrajnom uporabom takve terapije.

1.3. MUSKULOSKELETNI ULTRAZVUK I DOPPLER

Muskuloskeletni ultrazvuk (MSUZ) je multiplanarna i dinamička slikovna metoda koja ima brojne prednosti pred drugim slikovnim tehnikama; siguran je, pacijenti ga vrlo dobro podnose, a omogućava trenutnu i direktnu korelaciju između kliničkih i slikovnih podataka. Koristan je i za evaluaciju i za praćenje reumatskih bolesnika pa ga sve veći broj reumatologa u svijetu koristi kao proširenje kliničkog pregleda. Korištenje MSUZ-a u reumatologiji je zadnjih desetak godina u značajnom porastu. Došlo je do poboljšanja karakteristika ultrazvuka, veće raširenosti ultrazvučnih aparata, a također je sve veći broj reumatologa osposobljeno za rad s muskuloskeletnim ultrazvukom (118). Ultrazvuk se u reumatologiji koristi kod različitih bolesti: upalnih i degenerativnih zglobnih bolesti, kristalnih artropatija, bolesti vezivnog tkiva, vaskulitisa i regionalnih bolnih sindroma (91,92,102). Značaj MSUZ-a u upalnim artritisima je opširno proučen, dok su ultrazvučne studije zahvaćenosti zglobova i tetiva u oboljelih od SLE i drugih bolesti vezivnog tkiva manje zastupljene (99,102,119,120).

Dva osnovna moda MSUZ-a uključuju B-mode ili sivu skalu koja pruža morfološke informacije anatomskih struktura te Doppler kojim se evaluira protok krvi kroz prikazano područje čime se procjenjuje aktivna zglobna upala. MSUZ bi prema preporukama trebalo raditi linearnim sondama visoke rezolucije s frekvencijama između 6 i 14MHz za duboke strukture te ≥15MHz

za površinske strukture (121). Doppler je sastavni dio cjelovitog ultrazvučnog pregleda reumatskih bolesnika (118). Brojne studije su pokazale mogućnost Doppler-a u otkrivanju sinovijalne vaskularizacije u bolesnika s kroničnim upalnim artritisima, razlikovanju između aktivnog i inaktivnog sinovitisa i u procjeni promjena u krvnom protoku induciranom različitim terapijama (122). Tehnologija Doppler ultrazvuka se bazira na „Dopplerovom efektu“ koju je prvi opisao austrijski fizičar Christian Doppler 1842.g. Označava promjenu frekvencije zvučnog vala zbog kretanja izvora ili prijemnika. U ultrazvuku u medicini “Dopplerov efekt “ je stvoren kretnjom eritrocita u krvnim žilama čime se dobije informacija o brzini i smjeru protoka krvi (123). Danas Doppler ima ključnu ulogu u procjeni tkivne perfuzije u nekoliko patoloških stanja u reumatologiji (sinovitis, tenosinovitis, burzitis, entezitis, vaskulitis) (124). Postoji više različitih vrsta tehnika Dopplera u medicini, no u reumatologiji se najčešće koriste tri vrste: obojeni Doppler (CD – prema *engl. Colour Doppler*), power Doppler (PD) i spektralni Doppler (SD). One omogućavaju istovremenu vizualizaciju sive skale i Dopplera i tako pružaju informaciju o točnoj anatomskoj distribuciji promjena (118). CD pokazuje smjer i srednju brzinu protoka krvi, dok je PD razvijen tako da poveća osjetljivost sporijeg protoka krvi bez pokazivanja smjera ili brzine, osim toga može pokazati patološku vaskularizaciju neovisno o kutu insonacije, što je prikladnije za analizu neoangiogeneze. Međutim zbog tehnološkog napretka u zadnjim generacijama ultrazvučnih aparata razlike između CD i PD nisu jako izražene te pokazuju sličnu razinu osjetljivosti u otkrivanju sinovitisa. Da bi se pregled Doppler ultrazvukom adekvatno izveo potrebno je bolesnika postaviti u neutralni položaj i koristiti minimalni pritisak sondom na tkivo da bi se izbjeglo podcjenjivanje signala, također bolesnik i liječnik koji radi ultrazvučni pregled moraju tijekom cijelog pregleda zadržati stacionarnu poziciju da se izbjegnu artefakti.

Da bi se osiguralo da su nalazi MSUZ-a usporedivi, važno je koristiti standardizirani postupak pregleda i definirati tipične ultrazvučne promjene (125,126). Potrebno je koristiti multiplanarne tehnike pregleda, a ultrazvučni aparat i njegovu listu parametara podesiti na adekvatne vrijednosti da se omogući postizanje optimalnih rezultata pregleda. Stručnjaci na području reumatologije su 1998.g. osnovali EULAR-ovu radnu grupu za muskuloskeletni ultrazvuk radi donošenja konsenzusa i preporuka u korištenju ultrazvuka. Prvi EULAR-ov ultrazvučni tečaj pod nazivom „Uvod u muskuloskeletni ultrazvuk“ je održan u Nizozemskoj 1998.g. (127). Tečaj ima za svrhu osigurati adekvatnu edukaciju što bi trebalo doprinijeti većoj

uniformiranosti i pouzdanosti ultrazvučnih nalaza te time i boljoj reproducibilnosti pregleda. Standardizacija ultrazvučnog pregleda je neophodna za kvalitetno i sigurno korištenje ove tehnike u kliničkoj praksi i u istraživanjima (121). Prema ultrazvučnoj radnoj skupini EULAR-a i OMERACT-a (prema *eng. Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials*) postoje jasne definicije elementarnih lezija i patoloških sonografskih promjena (126,128). To je uz standardizaciju pregleda omogućilo i to da ultrazvuk postane validirani instrument za mjerenje ishoda bolesti u kliničkim istraživanjima (101,129).

Prema preporukama za MSUZ u reumatologiji, vrlo je važno stupnjevati patološke promjene koje se verificiraju pregledom, pogotovo kod suspektne dijagnoze upalnog artritisa (128,130). Prema mišljenju stručnjaka, značajno je veća korist kod semi-kvantitativne procjene upalnih zbivanja za evaluaciju aktivnosti bolesti i praćenje bolesnika nego mogući rizik povezan s neslaganjem između ultrasoničara (130). Postoje sustavi bodovanja za kvantifikaciju sinovitisa, tenosinovitisa, entezitisa te tetivnih oštećenja (128). Za kvantifikaciju sinovitisa u sivoj skali koristi se semi-kvantitativna ljestvica s tri razine intenziteta, prema kojoj se razlikuju blage, umjerene ili značajne sinovijalne promjene (101,131). Za kvantifikaciju intra-artikularnog PD signala najčešće je korišten semi-kvanititativni sustav bodovanja na skali 0-3 koji se označava kako slijedi: 0 - bez PD signala ili bez protoka, 1 - jedan signal krvne žile ili blagi protok, 2 – udruženi signal krvnih žila na manje od polovice površine sinovije ili srednji protok, 3 - više od 50% površine sinovijalne membrane sa signalom ili teški protok (128). Ovaj sustav je lako primjenjiv i u kliničkoj praksi i u kliničkim ispitivanjima, pouzdan je i odgovara na terapijske intervencije. Ultrazvučna radna skupina EULAR-a i OMERACT-a je razvila i kombinirani sustav bodovanja sinovitisa koji združuje sivu skalu i Doppler, a naziva se GLOESS (prema *eng. Global OMERACT-EULAR Score System*) (101). Sustav je validiran u nekoliko studija i pokazao je dobru pouzdanost među ultrasoničarima (101,132).

MSUZ osigurava sličnu osjetljivost i specifičnost u otkrivanju sinovitisa kao MR s kontrastom (133–135). Brojne studije su pokazale valjanost i pouzdanost PD-a u procjeni vaskularizacije sinovije u zglobovima i tetivnim ovojnicama u bolesnika s kroničnim upalnim artritisima (136). Szkudlarek i suradnici su opisali dobru korelaciju između PD signala i MR s kontrastom kao zlatnog standarda u prikazivanju aktivnog sinovitisa. U toj studiji osjetljivost i specifičnost PD ultrazvuka u usporedbi s MR je bila 89% i 98%, za procjenu upale u MCP zglobovima bolesnika s RA (135). Također pronađena je snažna korelacija između kvalitativne procjene protoka krvi

upotrebom ultrazvuka s PD-om (PDUS – prema *engl. Power Doppler Ultrasound*) i nalaza sinovijalne vaskularizacije u histološkom presjeku tkiva (137,138). Nekoliko je studija pokazalo da se MSUZ može smatrati i važnom mjerom ishoda budući se trajno prisutan sinovitis verificiran ultrazvukom, čak i odsutnosti kliničkih simptoma, pokazao kao prediktivan marker razvoja teškog erozivnog RA, što sugerira da se ostatna subklinička upala može propustiti uporabom samo kliničkog pregleda i laboratorijskih nalaza (131). MSUZ je također koristan za praćenje učinka liječenja bolesnika s kroničnim artritisom. Različite studije su pokazale sposobnost ultrazvuka da procjeni promjene u sinovijalnoj prokrvljenosti izazvane različitim lijekovima uključujući intraartikularne glukokortikoide, sistemske glukokortikoide, sintetske i biološke DMARD-ove (139,140). Multicentrična studija provedena u zemljama srednje i istočne Europe o upotrebi MSUZ-a u rutinskoj reumatološkoj praksi je pokazala da je većina ultrazvučnih pregleda učinjena u svrhu postavljanja dijagnoze, trećina za potrebe raćenja aktivnosti u RA te da je većina pregleda imala utjecaj na donošenje kliničke odluke (141).

1.4. ULTRAZVUK U SUSTAVNOM ERITEMSKOM LUPUSU

Do danas je provedeno relativno malo ultrazvučnih studija koje evaluiraju zahvaćanje zglobova i tetiva u pacijenata sa SLE. Unatoč velikoj heterogenosti među postojećim ultrazvučnim studijama i u kliničkom okruženju i metodama, studije ukazuju na visoku prevalenciju zglobnih i tetivnih upalnih promjena u oboljelih od lupusa, čak i u bolesnika s vrlo blagim simptomima na kliničkom pregledu (142). Primjer je studija Iagnocco i suradnika iz 2014.g. gdje je ultrazvučne zglobne promjene imalo čak 87% bolesnika (143). Većina do sada provedenih studija ultrazvučno je evaluirala zglobove šaka i ručne zglobove, budući su oni klinički najranije i najčešće zahvaćeni upalnim promjenama u bolesnika sa SLE. Unatoč značajnim razlikama u prevalenciji pojedinih ultrazvučnih promjena, iz dosadašnjih studija je vidljivo da su ultrazvučne promjene na zglobovima šaka i ručnim zglobovima vrlo učestale u bolesnika sa SLE (79,143). Prevalencija zglobnog izljeva i HS, ručnih zglobova i zglobova šaka te tenosinovitisa na području šaka, značajno je veća u bolesnika sa SLE u usporedbi sa zdravim kontrolama (142). Zanimljivo je da su ultrazvučno verificirane koštane erozije u bolesnika sa SLE koji nemaju sindrom Ruphus, kod bolesnika s nedeformirajućom neerozivnom (NDNE)

artropatijom i Jaccoudovom artropatijom koja se ranije smatrala neerozivnom bolešću (142). Za primjer je studija Gabba i suradnika, gdje je koštane erozije imao velik broj bolesnika s NDNE artropatijom (21% bolesnika) te čak 16,7% bolesnika s Jaccoudovom artropatijom (79). Vrlo mali broj dosadašnjih ultrazvučnih studija je evaluirao zglobove stopala u bolesnika sa SLE, a rezultati većine studija pokazuju visoku prevalenciju promjena metatarzofalangealnih (MTP) zglobova, koja se kretala 27,8%-80% (82,143–145). Nadalje, MTP zglobovi su u usporedbi s ostalim pregledanim zglobnim skupinama, bili zahvaćeni najtežim upalnim promjenama (143). Do sada je prevalencija ultrazvučnih promjena gležnja slabo poznata u SLE bolesnika. Do prijave ove teme doktorske disertacije, gležanj je ultrazvukom evaluiran samo u studiji na juvenilnim bolesnicima sa SLE, gdje je zahvaćenost gležnja nađena u 26,7% bolesnika (146), a nakon toga evaluiran je u još samo dvije studije na odraslim bolesnicima, u kojima se zahvaćenost gležnja značajno razlikuje a rezultati su različito prikazani: velika zahvaćenost TT zgloba je nađena u 25% stopala bolesnika sa SLE u studiji Moralez-Lozano i suradnika te u samo 0,8% bolesnika u studiji Salliot i suradnika (82,145).

Većina do sada provedenih studija je pokazala da postoji značajna subklinička zahvaćenost zglobova u bolesnika sa SLE što dovodi do zaključka da oslanjanje na fizikalni pregled zglobova može podcijeniti prisutnost aktivne zglobne upale. (76,82,142). Većina ultrazvučnih promjena u asimptomatskih bolesnika je bila blaga i uključivala je minimalni zglobni izljev i HS 1. stupnja (76). U studiji Ruano CA i suradnika iz 2017.g. zglobne promjene nađene u 58% bolesnika bez zglobnih simptoma u trenutku pregleda, slično kao i u studiji Yoon i suradnika iz 2014g. (76) te u u studiji Gabba i suradnika iz 2012.g. Piga i suradnici su utvrdili da početni izračunati PD sinovitis zbroj, neovisno predviđa pogoršanje mišićno koštanih simptoma unutar dvije godine od ultrazvučnog pregleda u 80 SLE bolesnika s nedeformirajućom ne-erozivnom artropatijom tijekom 5 godina (147). Ostaje otvoreno pitanje zahtjevaju li se subklinički artritis ili blagi povremeni simptomi agresiviniju terapiju, budući nema dostupnih definitivnih prospektivnih podataka da bi opravdali takvu strategiju. Unatoč tome, čak i blage povremene epizode zglobnih simptoma utječu na bolesnikovu percepciju bolesti i kvalitetu života povezanu s bolešću.

Ultrazvučne studije također ukazuju na visoku prevalenciju ultrazvučno verificiranog tenosinovitisa šaka u bolesnika sa SLE. U do sada objavljenim studijama većinom su analizirane tetive šaka i zapešća (76,79,146,148,149), dok su tetive stopala i gležnja evaluirane

u tek nekoliko recentnih studija (82,145). U studiji Salliot i suradnika gdje je evaluiran velik broj tetiva, čak 26 po bolesniku, nađeno je da su u bolesnika sa SLE promjename na ultrazvuku najčešće nađene na tetivama fleksora prstiju (48,2% bolesnika) te tetivama ekstenzora šake (32,1% bolesnika), dok su tetive donjih ekstremiteta bile rjeđe zahvaćene (82). U recentnoj studiji je opaženo da su kod bolesnika s Jaccoudov-om artropatijom ultrazvučnim promjenama više zahvaćene tetive i periartikularne strukture, za razliku od bolesnika sa drugim oblikom lupus artritisa, gdje su primjene bile većinom na zglobovima, iako je broj bolesnika s Jaccoudov-om artropatijom bio vrlo mali za značajnije zaključke (150). Visok udio asimptomatskih bolesnika s tenosinovitisom šaka i zapešća nađen je u studiji Gabba i suradnika, čak 29% bolesnika, u toj studiji su došli do zaključka da su simptomatski bolesnici imali većinom zglobne promjene dok su asimptomatski bolesnici imali dominantno promjene na tetivama (79). Subklinički tenosinovitis verrificiran samo sonografski bio je povezan sa značajno povišenom razinom IgG, većim VAS zbrojem liječnika i većim brojem bolnih zglobova (151).

Novije ultrazvučne studije su također pokazale zahvaćanje enteza, koje tradicionalno nisu smatrane mjestom upale u SLE bolesnika (83). U studiji Di Matteo i suradnika je čak 67% bolesnika imalo najmanje jednu promjenu na entezama donjih ekstremiteta, primarno promjene koje govore za aktivni entezitis, značajno više nego kod zdravih kontrola (83).

U dosadašnjoj literaturi postoje oprečni podaci o korelaciji ultrazvučnih nalaza i markera aktivnosti bolesti te indeksa upalne aktivnosti (SLEDAI, ECLAM) u SLE. To znači da je osjetljivost kliničke procjene koja se bazira na broju zglobova ograničena te ukazuje na potrebu za cjelovitijom procjenom SLE bolesnika. Novija istraživanja podupiru korištenje ultrazvka kao osjetljivije metode za dijagnozu te procjenu težine i prognoze zglobne bolesti u svrhu bolje klasifikacije bolesnika i izbjegavanja rizika od podcjenjivanja subkliničkih upala zglobova. U skladu s preporukama za liječenje bolesnika s lupusom koja teži boljoj regulaciji bolesti, ali isto tako minimalnim dozama glukokortikoida zbog sprečavanja oštećenja izazvanih dugotrajnom primjenom takve terapije i prema podacima do sada objavljenih studija, zaključiti je, da je važno uključiti ultrazvuk s PD-om u kliničku evaluaciju muskuloskeletnih simptoma bolesnika sa SLE da se izbjegne nepotrebna eskalacija terapije kada uzrok bolova u zglobovima nije aktivna upala, ali također da se izbjegne neadekvatna eskalacija terapije kada postoji subklinička ultrazvučno jasna aktivna upala.

2. HIPOTEZA

Hipoteza istraživanja je da u oboljelih od SLE postoji značajna subklinička zahvaćenost tetiva i zglobova gležnja.

3. CILJEVI RADA

OPĆI CILJ:

Osnovni cilj ovog rada je utvrditi učestalost zahvaćenosti zglobova i tetiva gležnja u oboljelih od SLE koristeći ultrazvuk.

SPECIFIČNI CILJEVI:

1. Ispitati korelaciju zahvaćenosti zglobova i tetiva gležnja s najčešće zahvaćenim ostalim zglobnim skupinama stopala i šaka uporabom ultrazvučnih upalnih skorova u oboljelih od SLE.

2. Ispitati korelaciju zahvaćenosti zglobova i tetiva gležnja s laboratorijskim parametrima upalne aktivnosti i skorovima aktivnosti bolesti u oboljelih od SLE.

3. Ispitati korelaciju zahvaćenosti zglobova i tetiva gležnja s kliničkim pregledom u oboljelih od SLE.

4. Ispitati utjecaj trajanja bolesti na učestalost subkliničke zahvaćenosti tetiva i zglobova gležnja u oboljelih od SLE.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. ISPITANICI I DIZAJN STUDIJE

U studiju je bilo uključeno 60 uzastopnih ambulantnih bolesnika sa SLE koji se liječe u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Uključni kriteriji su bili; dob 18.g. i više, postavljena dijagnoza SLE-a od reumatologa, prisutno najmanje 4 od 11 ACR klasifikacijskih kriterija (56) (**Tablica 3**). Isključni kriteriji su bili; pozitivna antitijela na ciklički citrulinski peptid, postavljena dijagnoza simptoma preklapanja s drugom definiranom autoimunom bolesti i prisutna Jaccoudov-a artropatija. Svi bolesnici su potpisali informirani pristanak, a studiju je odobrilo etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (broj dokumenta 8.1-16/110-2 No 02/21 AG). Studija je provedena prema protokolu, prema principima dobre kliničke prakse i prema pravilima Helsinške deklaracije.

Protokol studije je uključivao kompletan fizikalni pregled i ultrazvučnu evaluaciju koji su bili učinjeni istog dana kada je pacijent došao na redovitu rutinsku reevaluaciju u polikliniku Zavoda. Naime, tada se rutinski uzimaju uzorci krvnog seruma za laboratorijske nalaze relevantne za procjenu aktivnosti bolesti. MSUZ pregledi bili su učinjeni u svih bolesnika neovisno o prisutnosti ili odsutnosti bolova ili otekline zglobova i tetiva. Tijekom medicinskog intervjua za svakog bolesnika u studiji zabilježene su demografske (dob, spol, indeks tjelesne težine BMI – prema *eng. Body Mass Index*) i kliničke karakteristike, uključujući trajanje bolesti (u mjesecima od prvih simptoma bolesti te od postavljanja dijagnoze), zahvaćenost pojedinih organskih sustava (kože, bubrega, pluća, kardiovaskularnog sustava, muskuloskeletnog sustava, živčanog sustava), anamnestička i aktualna prisutnost bolova i oticanja gležnja te korišteni lijekovi. Svim bolesnicima učinjen je standardizirani fizikalni pregled kojim je evaluirana prisutnost bolnih i otečenih zglobova i deformiteta (44 zgloba), uz evaluaciju tetiva i enteza na stopalima i gležnjevima. Za procjenu aktivnosti bolesti korišteni su indeksi SLEDAI 2k (**Tablica 4.**) i ECLAM (**Tablica 5.**) (60,61). Za procjenu laboratorijske aktivnosti bolesti upotrijebljeni su rezultati pretraga učinjenih istog dana prilikom rutinske kontrole. Za potrebe studije korišteni su i podaci o pacijentima sadržani u bolničkom registru oboljelih od SLE.

Tablica 3. Revidirani klasifikacijski kriteriji ACR-a iz 1997. godine za SLE (56)

Klasifikacijski kriterij	Definicija
1. Leptirasti osip	Fiksni eritem, u razini kože ili uzdignut, na korijenu nosa i obrazima koji ne zahvaća nazolabijalnu brazdu
2. Diskoidni osip	Crveni uzdignuti plakovi prekriveni keratotočnim ljuskama, na starijim lezijama može nastati atrofični ožiljak
3. Fotosenzitivnost	Abnormalna reakcija na sunčevo svijetlo koje uzrokuje ili pojačava kožni osip, iz anamneze ili tijekom pregleda liječnika
4. Oralne ulceracije	Oralne ili nazofaringelane ulceracije, koje su obično bezbolne, evidentirane tijekom liječničkog pregleda
5. Neerozivni artritis	Neerozivni artritis koji zahvaća 2 ili više periferna zgloba, karakteriziran bolovima, oticanjem ili izljevom
6. Serozitis	1. Pleuritis- pleuritička bol u anamnezi ili klinički dokaz pleuralnog izljeva ili 2. Perikarditis - potvrđen elektrokardiografski ili klinički dokaz perikardijalnog izljeva
7. Bubrežni poremećaj	1. Perzistentna proteinurija > 0.5 grama dnevno ili > 3+na test traci ili 2. Stanični cilindri - eritrocitni, granularni, tubularni ili miješani
8. Neurološko/psihijatrijski poremećaj	1. Epileptički napadi - u odsutnosti lijekova ili poznatog metaboličkih poremećaja koji bi ga mogli uzrokovati (npr. uremija, ketoacidoza ili elektrolitski disbalans) ili 2. Psihoza - u odsutnosti lijekova ili poznatog metaboličkih poremećaja koji bi ga mogli uzrokovati (npr. uremija, ketoacidoza ili elektrolitski disbalans)
9. Hematološki poremećaj	1. Hemolitička anemija s retikulocitozom ili

	2. Leukopenija (4,000/mm3 u dva ili više mjerenja) ili 3. Limfopenija (1,500/mm3 u dva ili više mjerenja) ili 4.Trombocitopenija <100,000/mm3 bez prisutnosti lijekova koji bi je mogli uzrokovati)
10. Imunološki poremećaj	1. dokaz protutijela anti-dsDNA u abnormalnom titru ili 2. dokaz protutijela anti-Sm ili 3. pozitivan nalaz antifosfolipidnih protutijela (aPL): a) abnormalni titar antikardiolipinskih protutijela IgG ili IgM ili b) pozitivan LAC test (lupus antikoagulant) koristeći standardne metode ili c) lažno pozitivan imunološki test na sifilis
11. Antinuklearna antitijela (ANA)	Abnormalan titar antinuklearnih antitijela imunoflorescencijom ili ekvivalentnim testom bilo kada tijekom bolesti u odsutnosti lijekova koji bi ga mogli uzrokovati.

Kratice: aPL-antifosfolipidna protutijela, LAC-lupus antikoagulant, anti-dsDNA – protutijela protiv dvostruke uzvojnice DNA

Tablica 4. Indeks aktivnosti bolesti SLEDAI-2k (60)

Bod	Deskriptor	Definicija
8	Epileptički napad	Nedavni početak. Isključeni metabolički, infektivni uzroci ili lijekovi
8	Psihoza	Poremećena sposobnost funkcioniranja u normalnim aktivnostima zbog teškog poremećaja u percepciji stvarnosti (uključuje: halucinacije, nepovezanost, slabe asocijacije, osiromašeni misaoni sadržaj, izraženo nelogičano razmišljanje, bizarno, neorganizirano ili katatoničko ponašanje) Isključena uremija i korištenje lijekova.
8	Organski moždani sindrom	Promijenjena mentalna funkcija s poremećajem orijentacije, pamćenja ili druge intelektualne funkcije, uz brz početak i oscilirajuće kliničke značajke. Uključuje poremećaj svijesti sa smanjenim kapacitetom da se usredotočite i nemogućnost održavanja pozornosti na okolinu, uz najmanje dva od sljedećih: smetnja percepcije, nesuvisao govor, nesanica ili dnevna pospanost, povećana ili smanjena psihomotorna aktivnost. Isključeni metabolički ili infektivni uzroci te lijekovi.
8	Vidni poremećaj	Promjene mrežnice karakteristične za SLE. Uključujući citoidna tijela, krvarenje u mrežnicu, ozbiljni izljev ili krvarenje u žilnici, ili optički neuritis. Isključiti hipertenziju, infekciju ili korištenje lijekova.
8	Neuropatija	Novi početak senzorne ili motorne neuropatije kranijalnih živaca.
8	Lupusna glavobolja	Teška perzistentna glavobolja: može biti migrenozna, ali koja ne odgovara na opioidne analgetike.
8	Cerebrovaskularni događaj	Nov nastanak cerebrovaskularnog događaja. Isključiti aterosklerozu.
8	Vaskulitis	Ulceracija, gangrena, bolni čvorići na prstima, periungualni infarkt, splinter krvarenja, dokaz vaskulitisa ili biopsijom ili angiografski
4	Artritis	Više od 2 zgloba s bolovima i znakovima upale (npr. bolnost, oteklina ili izljev)
4	Miozitis	Slabost/bolovi proksimalnih mišića, povezni s povišenim vrijednostima kreatin kinaze ili elektromiografske promjene ili biopsija karakteristični za miozitis

4	Urinarni stanični cilindri	Granularni ili eritrocitni stanični cilindri
4	Hematurija	> 5 eritrocita po vidnom polju velikog povećanja. Isključeni bubrežni kamenac, infekcija ili drugi uzrok.
4	Proteinurija	> 0.5 grama/24sata. Nov nastanak ili nedavni porast za više od 0.5 grama/24sata
4	Pijurija	> 5 leukocita po vidnom polju velikog povećanja. Isključena infekcija.
2	Novi osip	Nov nastanak ili ponovna pojava osipa upalnog tipa
2	Alopecija	Nastanak ili ponovna pojava abnormalnog, nejednakog ili difuznog ispadanja kose.
2	Ulkusi sluznica	Nastanak ili ponovna pojava oralnih ili nazalnih ulceracija
2	Pleuritis	Pleuritička bol s pleuralnim trenjem ili izljevom ili zadebljanje pleure
2	Perikarditis	Perikardijalna bol s najmanje jednim od slijedećeg: trenje, izljev ili elektrokardiografska potvrda.
2	Snižen komplement	Sniženje Ch50, C3 ili C4 ispod donje granice normalnih vrijednosti
2	Povišen DNA	> 25% vezivanja s Farrovim testom ili iznad normalnog raspona u testiranom laboratoriju.
1	Vrućica	> 38C. Isključen infektivni uzrok.
1	Trombocitopenija	< 100,000 trombocita/mm3
1	Leukopenija	< 3,000 leukocita/mm3. Isključen drugi uzrok.

Tablica 5. Indeks aktivnosti bolesti ECLAM (61)

1.	**Generalizirane manifestacije** Vrućica Slabost	Nešto od slijedećeg: Dokumentirana bazalna jutarnja temperatura 37.5C koja nije zbog infektivnog procesa. Subjektivan osjećaj izrazitog umora	0,5
2.	**Zglobne manifestacije** Artritis Razvoj artralgije	Nešto od slijedećeg: Neerozivni artritiskoji zahvaća najmanje 2 periferna zgloba (ručni zglob, metakarpofalangealne ili proksimalne interfalangealne zglobove). Početak ili pogoršanje specifično lokaliziranih bolova bez objektinih simptoma u najmanje dva periferna zgloba	1
3.a	**Aktivne kožno-sluzničke manifestacije** Leptirasti osip Generalizirani osip Diskoidni osip Kožni vaskulitis Oralne ulceracije	Nešto od slijedećeg: Fiksni eritem, u razini kože ili uzdignut, na korijenu nosa i obrazima koji ne zahvaća nazolabijalnu brazdu. Makulo-papulozni osip koji nije uzrokovan lijekovima, koji može biti lokaliziran bilo gdje na tijelu, nije striktno ovisan o izlaganju suncu. Crveni uzdignuti plakovi prekriveni keratotočnim ljuskama. Uključujući digitalne ulkuse, purpuru, urtikariju, bulozne lezije. Oralne ili nazofaringelane ulceracije, koje su obično bezbolne, evidentirane tijekom liječničkog pregleda.	0,5
3.b	**Razvoj kožno-sluzničnih manifestacija**	Ako je bilo koja prethodna kožno-sluznička manifestacija nova ili se pogoršala od zadnjeg pregleda dodati 1 bod.	1
4.	**Miozitis**	Potvrđen s povišenim mišićnim enzimima, i/ili elektromioneourografskim pregledom, i/ili histološki.	2
5.	**Perikarditis**	Dokumetiran elektrokardiogramom, ili perikardijalno trenje ili dokaz perikardijalnog izljeva ultrazvukom.	1
6.	**Crijevne manifestacije** Crijevnii vaskulitis Sterilni peritonitis	Nešto od slijedećeg: Dokaz akutnog crijevnog vaskulitisa. Dokaz abdominalnog izljeva u odsutnosti infektivnog procesa.	2
7.	**Plućne manifestacije** Pleuritis Pneumonitis Pogoršanje dispneje	Nešto od slijedećeg: Klinički ili radiološki dokaz pleuralnog izljeva u odsutnosti infektivnog procesa. Pojedinačni ili multipli plućni opaciteti zbog aktivne bolest,i ne zbog infektivnog procesa. Zbog razvoja zahvaćanja intersticija.	1
8.	**Razvoj neuropsihijatrijske manifestacije** Glavobolja/migrena Epileptički napad Moždani udar Organska bolest mozga Psihoza	Nova pojava ili pogoršanje slijedećeg: Nedavno nastala, trajna ili ponavljajuća. Slab odgovor na najčešće korištene lijekove, ali djelomično ili u potpunosti odgovara na glukokortikoide. Grand mal ili petit mal napad, Jacksonovi napadi, napadi temporalnog režnja, koreatski sindrom, u odsutstvu lijeka koji bi to mogao uzrokovati ili poznatog metaboličkog poremećaja (uremija, ketoacidoza, ili elektrolitski disbalans) Infarkt ili krvarenje mozga, objektivno dokazano Poremećaj pamćenja, orijentacije, opažanja, i nemogućnost računanja. Otuđenje od realnosti, u odsutnosti lijekova ili poznatog metaboličkog sindroma koji bi je mogli uzrokovati (uremija, ketoacidoza, elektrolitski disbalans).	2
9a	**Bubrežne manifestacije** Proteinurija Cilindri Hematurija Povišen serumski kreatinin ili snižen kreatinin klirens	Nešto od slijedećeg: Najmanje 500mg/dan Eritrocitni, hemoglobin, granularni, tubularni, ili miješani cilindri Mikroskopska ili makroskopska.	0,5

9b	**Razvoj bubrežnih manifestacija**	Ako je bilo koja prethodna renalna manifestacija nova ili se pogoršala od zadnja dva pregleda dodati 2 boda.	
10.	**Hematološke promjene** Nehemolitička anemija Hemolitička anemija Leukopenija (ili limfopenija) Trombocitopenija	Nešto od slijedećeg: Coombs- negativna normocitna hipokromna ili normokromna anemija bez retikulocitoze. Coombs-pozitivna hemolitička anemija s retikulocitozom i povišenim LDH, u odsustvu lijeka koji bi je mogao uzrokovati. Manje od 3,500/mm3 L (ili 1,500/mm3 limfocita u odsutstvu lijeka koji bi je mogao uzrokovati. Manje od 100,000/mm3 trombocita u odsustvu lijeka koji bi to mogao uzrokovati.	1
11.	**Sedimentacija eritrocita** Ubrzana sedimentacija eritrocita	> 25mm/h Westergrenovom ili usporedivom metodom, ne zbog drugog pridruženog patološkog procesa.	1
12a	**Hipokomplementemija** C3 Ch50	Snižena razina u plazmi nečega od slijedećeg: Radijalnom imunodifuzijom ili laser nefelometrom Standardiziranom hemolitičkom metodom.	1
12b	**Zapažen nastanak hipokomplementemije**	Značajno snižene razine bilo kojeg od ranije navedenih komponenti (uključujući C4)	1

4.2. LABORATORIJSKA OBRADA

Laboratorijska evaluacija je učinjena u akreditiranom kliničkom dijagnostičkom laboratoriju na dan vizite, a uključivala je C reaktivni protein (CRP) (mg/dl), sedimentaciju eritrocita (SE) (mm/h), komplement C3, C4 (mg/l), ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti- SSA, anti- SSB, anti-histonska antitijela, anti-U1RNP. Detekcija ANA u uzorcima seruma je učinjena metodom indirektne imunoflorescencije koristeći Hep-2 epitelne stanice kao supstrat (Euroimmun, Lübeck, Njemačka), a razrjeđenja seruma 1:160 i veća su smatrana kao pozitivna. Za dokazivanje specifičnih autoantitijela protiv dsDNA, histona, SSA, SSB, Sm, U1-RNP, histona, korišten je imunotest s mikrokuglicama obilježenim fluorescentnim bojama; Luminex (AtheNA-ANA multiplex assay, Zeus Scientific Inc., SAD).

4.3. MUSKULOSKELETNI ULTRAZVUK

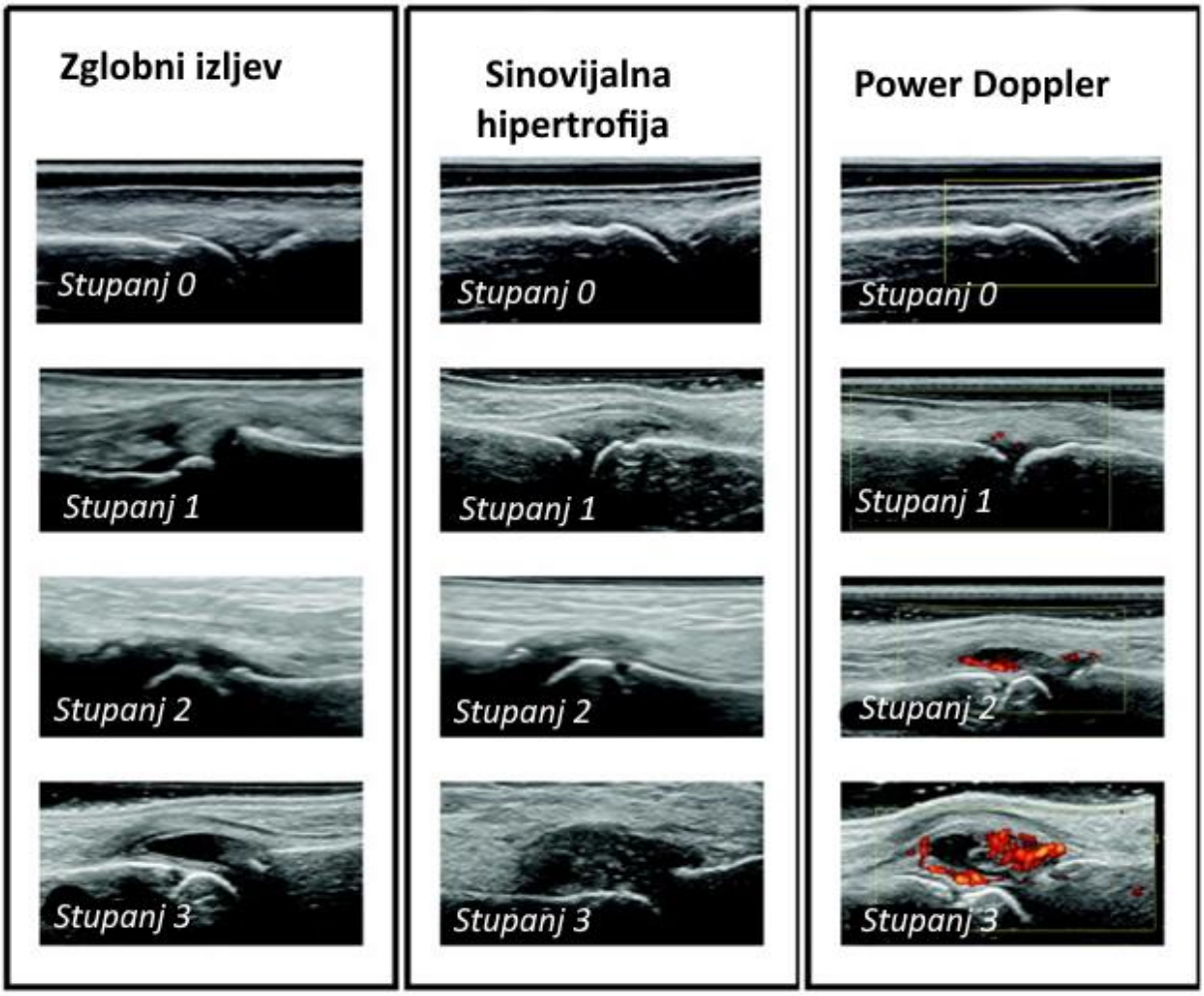
MSUZ je radio jedan liječnik, voditelj studije, s iskustvom u muskuloskletnom ultrazvuku. Pregledi su rađeni na ultrazvučnom aparatu visoke rezolucije: Philips Affiniti 70 ultrasound system, s linearnom sondom od 18 MHz uz upotrebu sive skale i PD. Korištene su multiplanarne tehnike pregleda prema internacionalnim smjernicama za MSUZ u reumatologiji (121). Ultrazvučno su obostrano pregledani TT zglob, ST zglob, tetiva *m. tibialis posterior*, tetiva *m. peroneus longus*, tetiva *m. peroneus brevis*, tetiva *m. flexor hallucis longus*, tetiva *m. flexor digitorum longus*, tetiva *m. extensor digitorum longus*, tetiva *m. extensor hallucis longus*, tetiva *m. tibialis anterior* te Ahilova tetiva (AT) i plantarna fascija (PF). Dakle, ukupno 4 zgloba i 20 tetiva gležnjeva pojedinog bolesnika. Ultrazvučni upalni zbroj gležnja izračunat je kao suma semikvanitativnih zbrojeva za svaku pojedinu elementarnu ultrazvučnu leziju – zglobni izljev, sinovijalnu hipertrofiju i PD. Ultrazvučni upalni zbroj gležnja je imao raspon 0-36. Nadalje, obostrano su pregledani drugi i treći MCP zglobovi, drugi i treći proksimalni interfalangealni (PIP – prema *eng. proximal interphalangeal*) zglobovi, RC zglobovi te drugi i treći metatarzofalagealni (MTP – prema. *eng. metatarsophalangeal*) zglobovi, što čini ukupno

14 zglobova po bolesniku iz kojih je izračunat opći ultrazvučni upalni zbroj. Opći ultrazvučni upalni zbroj je imao raspon 0-126. Zglobovi za opći ultrazvučni upalni zbroj izabrani su prema pokazanoj učestalosti zahvaćenosti zglobova šaka i stopala u recentnim MSUZ studijama u bolesnika sa SLE. Opći ultrazvučni upalni zbroj također je izračunat kao suma semikvantitativnih zbrojeva pojedinih patoloških promjena pregledavanih zglobova. Prisutnost zglobnog izljeva, hipertrofije sinovije, erozija kosti, tenosinovitisa i entezitisa dijagnosticirana je MSUZ-om prema preliminarnim definicijama OMERACT (126,152) **Tablica 6**.

Tablica 6. OMERACT definicije i drugi objavljeni opisi patoloških ultrazvučnih promjena (126,152)

UZV promjena	Definicija
Sinovijalna hipertrofija (SH)	Abnormalno hipoehogeno (relativno prema subdermalnom masnom tkivu, ali ponekad može biti izoehogeno ili hiperehogeno) intraartikularno tkivo, koje nije pomično, slabo je kompresivno i koje može pokazivati Doppler-ski signal
Zglobni izljev	Abnormalni hipoehogeni ili anehogeni (relativno prema subdermalnom masnom tkivu, ali ponekad može biti izoehogeni ili hiperehogeni) intraartikularni materijal koji je pomičan i kompresivan, ali ne daje Doppler-ski signal.
Erozija	Intra i/ili ekstraartikularni prekid kontinuiteta zglobne površine (vidljiv u 2 okomite ravnine)
Tenosinovitis	Hipoehogeno ili anehogeno zadebljano tkivo s ili bez tekućine unutar tetivne ovojnice, koje se vidi u dvije okomite ravnine i koje može pokazivati Doppler-ski signal.
Entezopatija	Abnormalno hipoehogena (gubitak normalne fibrilarne arhitekture) i/ili zadebljana tetiva ili ligament na njegovom hvatištu za kost (može ponekad sadržavati hiperehogen fokus) vidljiv u dvije okomite ravnine koje može pokazivati dopler signal i/ili koštane promjene uključujući entezofite, erozije ili neravnine.
Tendinoza	Gubitak normalne fibrilarne teksture
Parcijalna ruptura tetive	Prekid dijela tetivnih vlakana
Kompletna ruptura tetive	Gubitak tetivnih vlakana cijelom debljinom
Osteofit	Stepeničasta istaknutost koštanog korteksa zbog stvaranja nove kosti

Dihotomno je opisana prisutnost ili odsutnost erozija kosti, izljeva, proliferacije sinovije, tenosinovitisa i entezitisa. Korištena je semikvanititativna skala od 0 do 3 za bodovanje zglobnog izljeva, proliferacije sinovije i intraartikularnog PD-a prema međunarodnim preporukama (126,153). **Slika 1**.



Slika 1. Stupnjevanje ultrazvučnih promjena (154)

Prilagođeno prema: Magni-Manzoni S, Epis O, Ravelli A, Klersy C, Veisconti C, Lanni S, et al. Comparison of clinical versus ultrasound-determined synovitis in juvenile idiopathic arthritis 2009.

Za opisivanje izljeva nalazi su kategorizirani u četiri stupnja: stupanj 0 – bez izljeva, stupanj 1 –minimalna količina izljeva, stupanj 2-umjerena količina izljeva i stupanj 3 – veća količina izljeva.

Za opisivanje proliferacije sinovije također su nalazi kategorizirani u četiri stupnja: stupanj 0 – bez proliferacije, stupanj 1- minimalna hipoehogena hiperplazija sinovije koja ispunjava kut između periartikularnih kostiju bez izbočenja iznad linije koja spaja vrhove kostiju, stupanj 2 - hipoehogena sinovijalna hiperplazija koja se izbočuje iznad linije koja spaja vrhove periartikularnih kostiju, stupanj 3- hipoehogena sinovijalna hiperplazija koja se izbočuje iznad linije koja spaja vrhove periartikularnih kostiju i prelazi na dijafizu najmanje jedne kosti.

Promjene Doppler-skog signala također su kategorizirane u četiri skupine: stupanj 0 – bez protoka, stupanj 1 – do tri pojedinačne točke signala ili do dvije konfluirajuće točke signala ili do jedne konfluirajuće promjene uz do dvije pojedinačne promjene signala, stupanj 2 – Doppler-ski signal u žilama na manje od polovice površine sinovije, stupanj 3 – Doppler-ski signal u žilama na više od polovice površine sinovije (153).

Prisutnost tenosinovitisa kao i entezitisa je registrirana u sivoj skali i PD-om. Eventualni tetivni razdori opisani su kvalitativno i registrirani posebno kao i ostale primijećene promjene.

4.4. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Statistička obrada i analiza provedena je računalnim programom Excel 2016- Microsoft te statističkim programom SAS. Za sve analizirane varijable učinjena je deskriptivna statistika. Kontinuirane varijable su bilježene kao aritmetička sredina i standardna devijacija, a kategoričke varijable kao frekvencije i relativne frekvencije. U svim statističkim testovima, razina značajnosti (greška tipa I) od 5% je smatrana statistički značajnom. Za usporedbu kategoričkih varijabli između grupa korišten je $\chi 2$ test. Fisherov egzaktni test je korišten ako je očekivana frekvencija bila manja od 5. Za usporedbu laboratorijskih parametara i skorova aktivnosti bolesti između grupa korišten je neparametrijski Wilcoxonov test. Pearsonova analiza korelacija je korištena za usporedbu ultrazvučnih zbrojeva i kliničkih podataka (godina, trajanja bolesti, BMI, korištenja glukokortikoida) te laboratorijskih podataka, SLEDAI 2K, i ECLAM-a. Primijenjene su dvije logističke regresijske analize te procedura Stepwise. Pokušali

smo definirati koji klinički ili anamnestički parametar statistički značajno utječe na ultrazvučni upalni zbroj gležnja koristeći slijedeće neovisne varijable: prijašnju bol u zglobovima, prijašnju bol i oteklinu gležnja, bilo koju trenutnu zglobnu bol, trenutnu bol I oteklinu gležnja, trenutnu bol gležnja i trenutnu oteklinu gležnja. Drugu regresijsku analizu smo koristili da definiramo koji od parametara statistički značajno utječu na ultrazvučni upalni zbroj gležnja koristeći neovisne varijable: SLEDAI, ECLAM, SE, CRP, anti-dsDNA, C3, C4 i opći ultrazvučni upalni zbroj. Svi dobiveni rezultati prikazani su tabelarno i grafički.

5. REZULTATI

5.1. OPĆE ZNAČAJKE BOLESNIKA UKLJUČENIH U STUDIJU

U studiju je bilo uključeno 60 uzastopnih bolesnika sa SLE. Svi bolesnici su ispunili uključne ACR klasifikacijske kriterije te su dali svoj pisani informirani pristanak za istraživanje. U istraživanje nisu bili uključeni bolesnici s Jaccoudovom artropatijom i sindromom Ruphus. Bolesnici su bili bijelci, većinom žene (93,0% - 56 bolesnika) srednje dobi 41 godine. Raspon godina starosti ispitanika je bio između 18 i 78 godina. Medijan dužine trajanja bolesti je 11 godina (Q1 4.5, Q3 18.4). Srednja vrijednost broja ukupno ispunjenih ACR kriterija među bolesnicima je iznosila 5,3. Od organskih sustava bolesnici su kumulativno najčešće imali zahvaćen hematološki sustav (83,3% - 50 bolesnika), zatim muskuloskeletni sustav (71,7% - 43 bolesnika), ukupno je akutne i kronične kožne promjene imalo 56,7% (34) bolesnika, sluznične promjene 18,3% (11) bolesnika, oštećenje bubrega je imalo 30,0% (18) bolesnika, neuropsihijatrijski poremećaj 13,3% (8) bolesnika, a 6,7% (4) bolesnika je imalo prisutan serozitis **(Slika 2)**. Fotosenzitivnost je tijekom trajanja bolesti imalo 45,0% (27) ispitanika. Tijekom bolesti pozitivna ANA su imali svi ispitanici, anti-dsDNA je imalo 91,6% (55) ispitanika, 33,3% (20) ispitanika je imalo pozitivna anti-Sm protutijela, a 43,3% (26) je imalo pozitivna aPL protutijela.

U trenutku pregleda 70,0% (42) uključenih bolesnika nije imalo aktualne muskuloskeletne simptome, a ostalih 30,0% (18) je imalo bolove ili oteklinu zglobova u trenutku pregleda **(Slika 3)**. Srednja vrijednost broja bolnih zglobova je bila 7 (0-30). Najveći broj bolesnika je imao bolna ukupno tri zgloba (5 bolesnika), zatim dva zgloba (4 bolesnika) i jedan zglob (3 bolesnika), dok je 6 bolesnika imalo zahvaćeno više od tri zgloba od 44 pregledavana zgloba. Srednja vrijednost broja otečenih zglobova je bila 2 (0-6). Također je najveći broj bolesnika imao otečena tri zgloba (4 bolesnika), zatim 2 zgloba (3 bolesnika), 1 zglob (2 bolesnika), a 6 otečenih zglobova od 44 pregledanih zglobova je imao 1 bolesnik.

U trenutku pregleda 85,0% (51) bolesnika nije imalo bolova niti otekline gležnja. Od ostalih 9 bolesnika, bol gležnja na pregledu je javljalo 5,0% (3) bolesnika, oteklinu gležnja je imalo

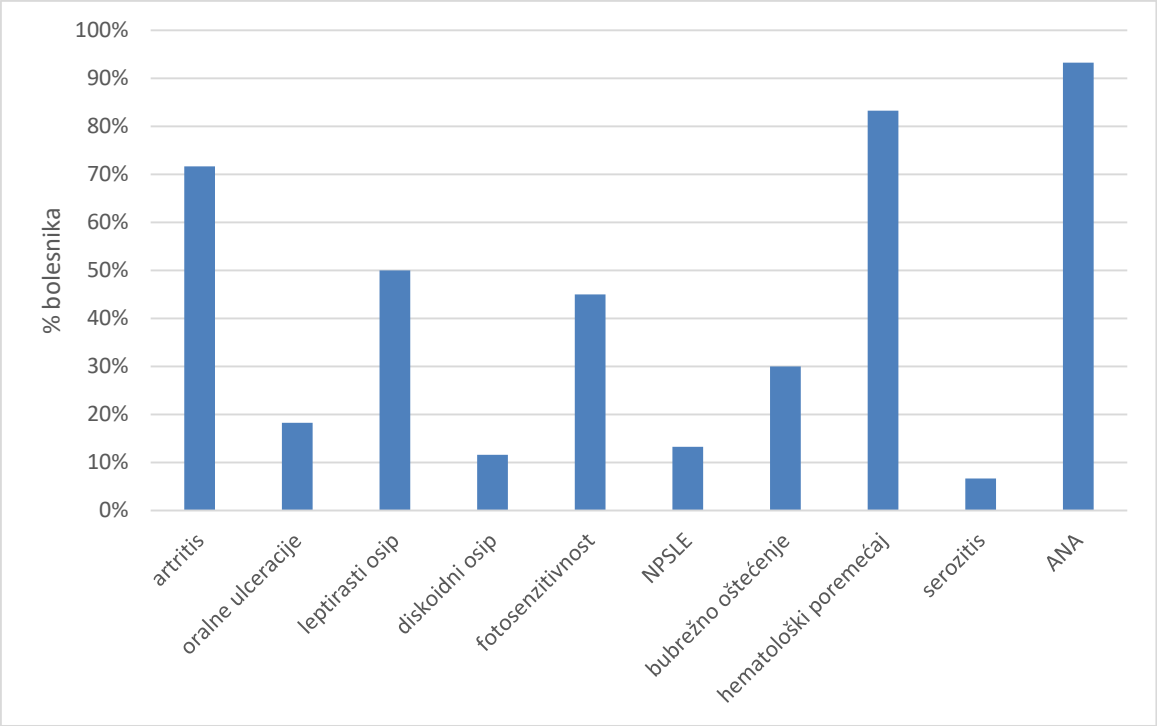
8,33% (5) bolesnika, a tek jedan bolesnik je imao prisutnu i bolnost i oteklinu gležnja istovremeno **(Slika 4)**. Jedan bolesnik je javljao bol na hvatištu AT za petnu kost, a jedan bolesnik je imao bolnost na hvatištu PF, ostali bolesnici su bili bez bolnih enteza.

U trenutku pregleda 93,3% (56) bolesnika je imalo pozitivna ANA, a 55,0% (33) bolesnika pozitivna anti-dsDNA. Snižen C3 je imalo 33,3% (20) ispitanika, a snižen C4 26,7% (16) ispitanika. Medijan indeksa aktivnosti bolesti SLEDAI-2K kod ispitanika je iznosilo 4 (Q1=2, Q3=4,5), a medijan indeksa ECLAM je iznosio 1 (Q1=1, Q3=2). Demografski, klinički i serološki podaci svih bolesnika uključenih u studiju prikazani su u **Tablici 7**.

Tablica 7. Demografski, klinički i serološki podaci bolesnika uključenih u studiju

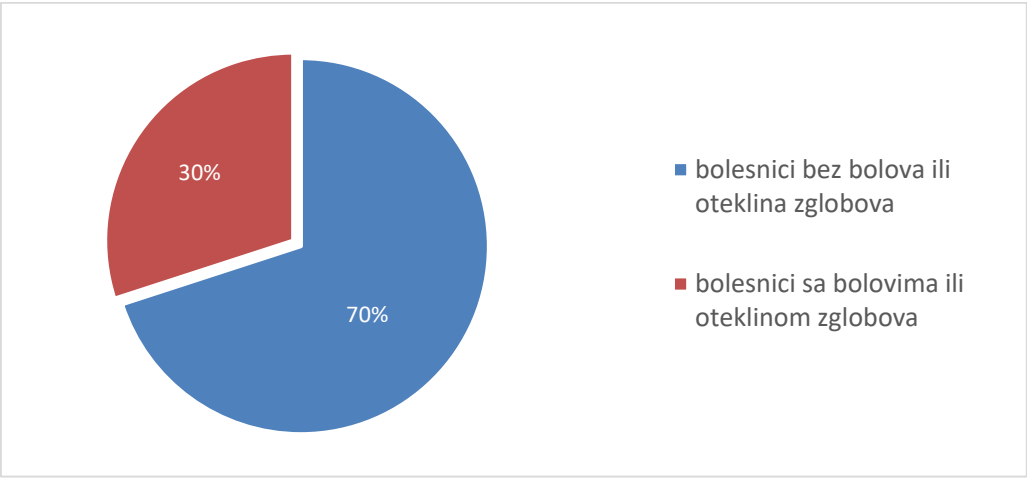
Opće značajke ispitanika	Rezultati u vrijeme evaluacije
Ženski spol, n (%) Omjer žene : muškarci	56 (93,3) 14:1
Dob, u godinama, medijan (interkvartilni raspon)	41 (25,5)
Trajanje bolesti, u godinama, medijan (interkvartilni raspon)	11 (14,1)
Broj ACR kriterija, srednja vrijednost	5,3
• Kumulativno zahvaćenost MS sustava, n (%)	43 (71,7)
• Kumulativno zahvaćenost kože , n (%)	34 (56,7)
• Kumulativno leptirasti osip, n (%)	30 (50)
• Kumulativno diskoidni osip, n (%)	7 (11,6)
• Kumulativno fotosenzitivnost, n (%)	27 (45,0)
• Kumulativno oralni ulkusi, n (%)	11 (18,3)
• Kumulativno zahvaćenost hematološkoga sustava, n(%)	50 (83,3)
• Kumulativno zahvaćenost bubrega, n (%)	18 (30,0)
• Kumulativno prisutan serozitis, n (%)	4 (6,7)
• Kumulativno neuropsihijatrijski poremećaj, n (%)	8 (13,3)
Klinički pregled	
Zahvaćenost zglobova na pregledu, n (%)	18 (30,0)
Broj bolnih zglobova na pregledu, srednja vrijednost (raspon)	7 (0-30)
Broj otečenih zglobova na pregledu, srednja vrijednost (raspon)	2 (0-6)
Klinički zahvaćen gležanj na pregledu, n (%)	9 (15,0)
Samo bol gležnja na pregledu, n (%)	3 (5,0)

Samo oteklina gležnja na pregledu, n (%)	5 (8,3)
Bol i oteklina gležnja na pregledu, n (%)	1 (0,6)
Laboratorijski podaci tijekom evaluacije	
CRP, mg/L, srednja vrijednost (raspon)	5,1 (0-57)
SE mm/h, srednja vrijednost (raspon)	24,2 (1-88)
ANA pozitivna, n (%)	56 (93,3)
• Anti-dsDNA, n (%)	33 (55,0)
• Anti-dsDNA, IJ/dl, medijan (interkvartilni raspon)	109 (228,2)
• Anti-Sm, n (%)	8 (13,3)
• Anti-histonska antitijela, n (%)	24 (40,0)
• Anti-U1RNP, n (%)	17 (28,3)
• Anti-SSA, n (%)	28 (46,7)
• Anti-SSB, n (%)	10 (16,7)
C3 snižen, mg/L, n (%)	20 (33,3)
C4 snižen, mg/L, n (%)	16 (26,7)
SLEDAI-2K, medijan (interkvartilni raspon)	4 (2,7)
ECLAM, medijan (interkvartilni raspon)	1 (1,0)

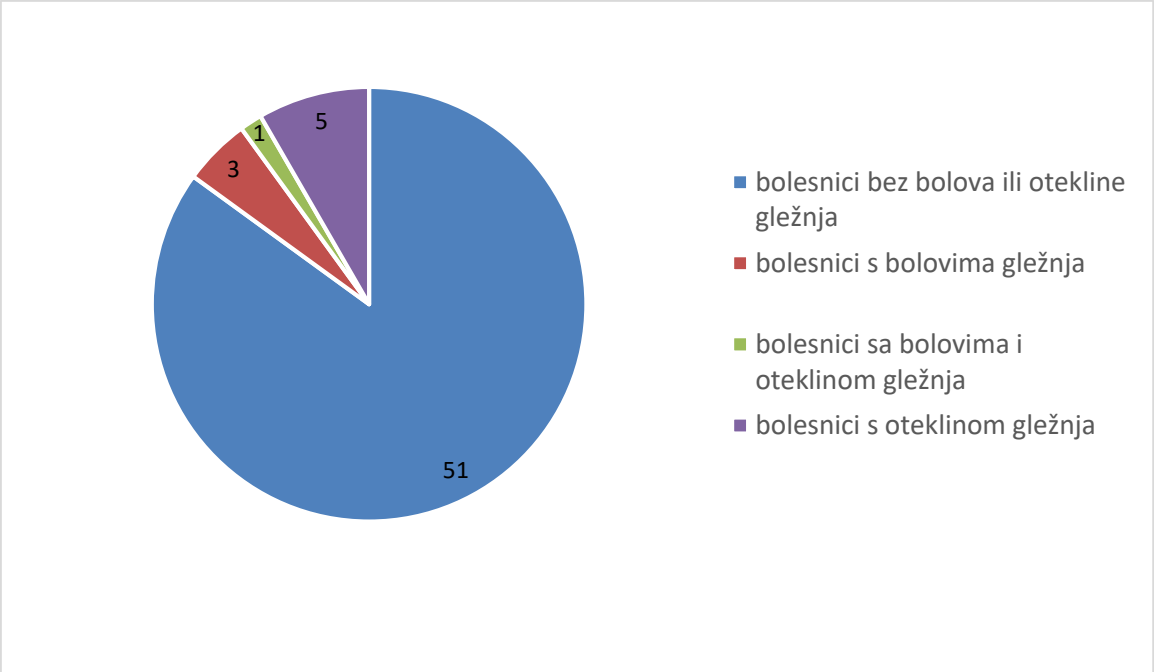


Kratice: NPSLE – neuropsihijatrijski lupus eritematozus, ANA – antinuklearna antitijela

Slika 2. Zastupljenost ACR kriterija među bolesnicima u studiji



Slika 3. Raspodjela bolesnika ovisno o prisustvu klinički zahvaćenih zglobova tijekom pregleda



Slika 4. Raspodjela bolesnika ovisno o kliničkim simptomima i fizikalnom pregledu gležnja

Većina bolesnika (85,0% - 51) je tijekom ispitivanja u terapiji imala glukokoritkoide, 9 (15,0%) u monoterapiji, a 48 (80,0%) u kombinaciji s različitim DMARD-ovima. Srednja dnevna doza glukokortikoida preračunato u prednizon je iznosila 12,7 (σ 17,6) mg s rasponom doza 2.5-100mg. U terapiji je 40,0% (24) ispitanika za vrijeme ispitivanja imalo isključivo antimalarike bez drugih DMARD-ova, od toga je 16,7% (10) bolesnika imalo hidroksiklorokin, a 23,3% (14) klorokin. 33,3% (20) bolesnika je u terapiji imalo jedan od NSAR. Korištena terapija za vrijeme istraživanja opisana je u **Tablici 8**.

Među ispitanicima koji su tijekom pregleda javljali bolove ili imali prisutnu oteklinu zglobova (grupa A, n=18), srednja dnevna doza glukokortikoida preračunata u prednizon je iznosila 11,91 (σ 11,95) mg, a raspon doza je bio 2.5-40 mg. U grupi ispitanika bez muskulosketnih simptoma (grupa B, n=42), srednja doza glukokortikoida preračunata u prednizon je iznosila 13,03 (σ 19,08) mg, a raspon doza 2.5-100mg. Razlika u dnevnim dozama glukokortikoida između ove dvije grupe ispitanika nije bila statistički značajna (Z=0.528, p=0.599) (**Tablica 9**). Također

niti razlika u broju bolesnika koji su imali u terapiji NSAR nije bila statistički značajna između ove dvije grupe bolesnika (p=0,249) (**Tablica 10**).

Pearsonova korelacija je pokazala da postoji statistički značajna jaka pozitivna korelacija između visine ECLAM-a i doze glukokortikoida (r=0,610, p=0,0001) te slična statistički značajna korelacija između visine SLEDAI-a i doze glukokortikoida koju su bolesnici uzimali za vrijeme ultrazvučnog pregleda (r=0,564, p=0,0001). Postojala je statistički značajna slaba negativna korelacija doze glukokortikoida s razinom C3 (r= -0,317, p= 0,013), ali nije bilo korelacije s razinom C4. Rezultati su pokazali statistički značajnu slabu pozitivnu korelaciju između ultrazvučnog upalnog zbroja gležnja i doze glukokortikoida (r=0,270, p=0,03), ali nije bilo korelacije doze glukokortikoida s općim ultrazvučnim upalnim zbrojem. Također nije bilo korelacije između duljine trajanja bolesti i doze glukokortikoida (r=0,027, p=0.8).

Tablica 8. Lijekovi korišteni tijekom istraživanja

Lijek	Broj bolesnika (%)
Glukokortikoidi, n (%)	51 (85,0)
NSAR, n (%)	20 (33,3)
Glukokortikoidi (prednizon), srednja dnevna doza, mg	12,7
Antimalarici ukupno, n (%)	36 (60,0)
Antimalarici bez drugih bolest modificirajućih lijekova, n(%)	24 (40,0)
• hidroksiklorokin, n(%)	10 (16,7)
• klorokin, n(%)	14 (23,3)
Bolest modificirajući lijekovi	
Metotreksat, n(%)	4 (6,7)
Azatioprin, n(%)	7 (11,7)
Mikofenolat mofetil, n(%)	8 (13,3)
Ciklosporin A, n(%)	2 (3,3)
Ciklofosfamid, n(%)	3 (5,0)

Tablica 9. Raspodjela dnevnih doza glukokortikoida (prednizon) po grupama bolesnika (Grupa A – bolesnici koji su tijekom pregleda javljali bolove ili imali prisutnu oteklinu zglobova, Grupa B – bolesnici bez simptoma muskuloskeletnog sustava; korišten statistićki test : Man Whitney U-test)

	Grupa A (n=18)	Grupa B (n=42)	
Srednja dnevna doza glukokortikoida (mg)	11,9 (SD=11,95)	13,03 (SD=19,08)	Z=0,528 p=0,599
Raspon dnevnih doza glukokortikoida (mg)	0-40	0-100	

Tablica 10. Raspodjela NSAR po grupama bolesnika (Grupa A – bolesnici koji su tijekom pregleda javljali bolove ili imali prisutnu oteklinu zglobova, Grupa B – bolesnici bez simptoma muskuloskeletnog sustava; korišten statistički test: Fisherov egzaktni test).

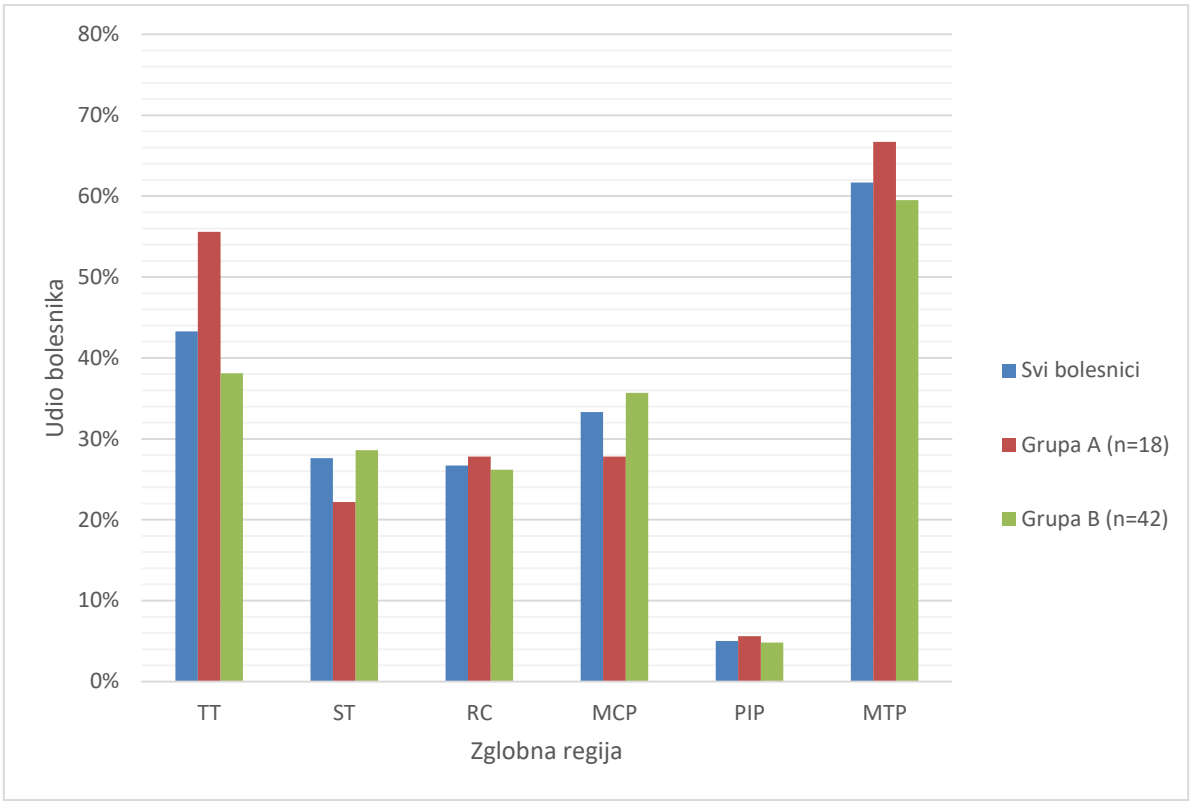
	Grupa A (n=18)	Grupa B (n=42)	
NSAR, n (%)	8 (44,4)	12 (28,5)	p=0,249

5.2. ULTRAZVUČNI NALAZI

5.2.1. Ultrazvučni nalazi na razini ispitanika

Po ispitaniku je pregledano 18 zglobova i 20 tetiva, što ukupno čini pregledanih 1080 zglobova i 1200 tetiva. Ukupno je 52 ispitanika imalo ultrazvukom vidljive promjene, zglobne promjene je imalo 85,0% (51) ispitanika, a tetivne 21,7% (13) ispitanika. Najčešće su ultrazvučne promjene verificirane u zglobovima MTP etaže (61%- 37 bolesnika) koja je bila ujedno i najteže zahvaćena zglobna razina u vrijeme evaluacije. Nakon nje slijede TT zglob (43,3% - 26 bolesnika), MCP etaža (33,3%- 20 bolesnika), subtalarni zglob (26,7%- 16), RC (26,7%- 16) te posljednja po učestalosti je PIP etaža (5,0% - 3 bolesnika). Ultrazvučne promjene zglobova gležnja (TT i ST zglob) imalo je 53,3% (32) svih bolesnika te čak 50,0% (21) bolesnika koji klinički nisu imali simptome muskuloskeletnog sustava (**Slika 5**, **Tablica 11**). Zahvaćenost pojedinih zglobnih regija ultrazvučnim promjenama bila je podjednako zastupljena među bolesnicima s muskuloskeletnim simptomima za vrijeme ultrazvučnog pregleda i bolesnicima bez simptoma. Jedino je prisutnost ultrazvučno verificiranih promjena u TT zglobu bila mnogo veća u skupini bolesnika s muskuloskeletnim simptomima u vrijeme pregleda, ali ta razlika nije bila statistički značajna.

Najčešći ultrazvučni nalaz među svim pregledanim zglobovima bio je zglobni izljev, prisutan u 77,0% (46) bolesnika i sinovijalna hipertrofija, prisutna u 75,0% (45) svih bolesnika. Obje ove promjene su bile zastupljene podjednako među bolesnicima sa muskuloskeletnim simptoma za vrijeme ultrazvučnog pregleda i asimptomatskim bolesnicima. Pozitivan PD signal je bio rijetko prisutan među pregledanim zglobovima, samo kod 3,0% (2) bolesnika i to isključivo kod bolesnika koji su imali muskuloskeletne manifestacije, no zbog ukupno malog broja bolesnika s ovim ultrazvučnim promjenama nije pronađena statistički značajna razlika među grupama bolesnika (**Tablica 12**, **Slika 6**). U 5,0% (3) bolesnika su verificirane koštane erozije.



Kratice: TT – tibiotalarni, ST – subtalarni, RC – radiokarpalni, MCP – metakarpofalangealni, PIP – proksimalni interfalangealni, MTP – metatarzofalangealni

Slika 5. Učestalost zahvaćenosti zglobnih regija ultrazvučnim promjenama, usporedba simptomatskih i asimptomatskih bolesnika. Grupa A – bolesnici koji su tijekom pregleda javljali bolove ili imali prisutnu oteklinu zglobova. Grupa B – bolesnici bez simptoma muskuloskeletnog sustava

Tablica 11. Učestalost ultrazvučnih promjena pojedinih zglobnih regija kod grupe bolesnika s muskuloskeletnim simptomima i grupe asimptomatskih bolesnika tijekom ultrazvučnog pregleda (χ^2 test i Fisherov egzaktni test)

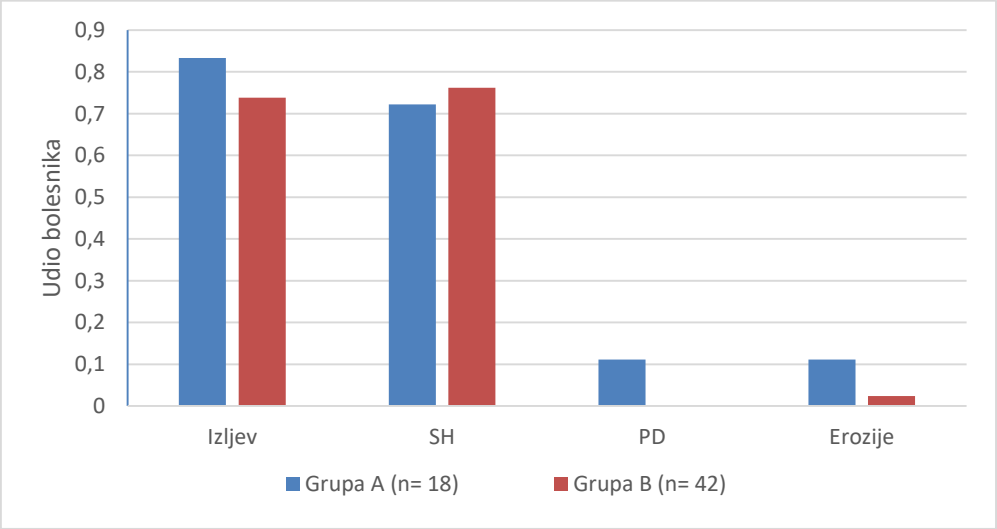
Zglobna regija	Svi bolesnici n=60 (%)	Simptomatski bolesnici, n=18 (%)	Asimptomatski bolesnici, n=42 (%)	p vrijednost
TT	26 (43,3)	10 (55,6)	16 (38,1)	0,076
ST	16 (26,7)	4 (22,2)	12 (28,6)	0,736
Gležanj ukupno	32 (53,3)	11 (61,1)	21 (50,0)	0,342
RC	16 (26,7)	5 (27,8)	11 (26,2)	0,99
MCP	20 (33,3)	5 (27,8)	15 (35,7)	0,766
MCP2	15 (25,0)	5 (27,8)	10 (23,8)	0,754
MCP3	9 (15,0)	3 (16,6)	6 (14,3)	0,99
PIP	3 (5,0)	1 (5,6)	2 (4,8)	0,99
PIP2	2 (3,3)	1 (5,6)	1 (2,4)	0,514
PIP3	3 (5,0)	1 (5,6)	2 (4,8)	0,99
MTP	37 (61,7)	12 (66,7)	25 (59,5)	0,602 χ2
MTP2	33 (55,0)	11 (61,1)	22 (52,3)	0,533 χ2
MTP3	22 (36,7)	8 (44,4)	14 (33,3)	0,413 χ2

Kratice: TT – tibiotalarni, ST – subtalarni, RC – radiokarpalni, MCP – metakarpofalangealni, PIP – proksimalni interfalangealni, MTP – metatarzofalangealni

Tablica 12. Učestalost morfoloških ultrazvučnih promjena (Fisherov egzaktni test)

UZV promjene	Svi bolesnici, n=60 (%)	Simptomatski bolesnici, n=18 (%)	Asimptomatski bolesnici, n=42 (%)	p
Izljev	46 (76,7)	15 (83,3)	31 (73,8)	0,520
SH	45 (75,0)	13 (72,2)	32 (76,2)	0,754
PD	**2 (3,3)**	**2 (11,1)**	**0**	**0,086**
Erozije	3 (5,0)	2 (11,1)	1 (2,4)	0,212

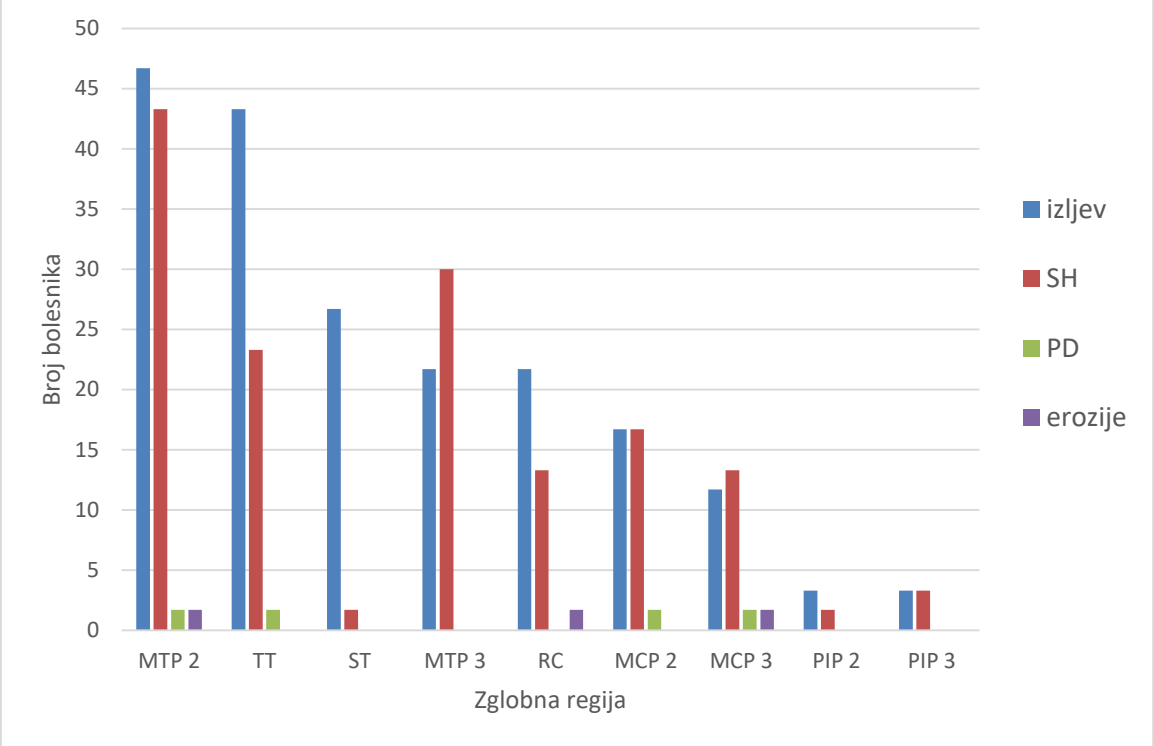
Kratice: SH – sinovijalna hipertrofija, PD – Power Doppler



Kratice: SH – sinovijalna hipertrofija, PD – power Doppler

Slika 6. Distribucija pojedinih ultrazvučnih promjena ovisno o prisustvu muskuloskeletnih simptoma tijekom pregleda (Grupa A – bolesnici koji su tijekom pregleda javljali bolove ili imali prisutnu oteklinu zglobova, Grupa B – bolesnici bez simptoma muskuloskeletnog sustava)

Kad se gledaju ultrazvučne promjene po zglobnim regijama, u pregledanim MCP3 zglobovima su zglobni izljev i sinovijalna hipertrofija bili podjednako zastupljeni u grupama bolesnika sa i bez muskuloskeletnih simptoma za vrijeme pregleda. U MCP2, RC i MTP3 zglobovima je zglobni izljev bio češći u zglobovima simptomatskih tijekom pregleda, ali razlika nije bila statistički značajna. U MTP2 zglobovima su i zglobni izljev i sinovijalna hipertrofija bili češći u grupi simptomatskih bolesnika. Pozitivan PD signal je bio rijetko prisutan među pregledanim zglobovima i to isključivo kod bolesnika koji su imali muskulosketne manifestacije, no zbog ukupno malog broja bolesnika s ovim ultrazvučnim promjenama nije pronađena statistički značajna razlika među grupama bolesnika sa i bez simptoma od strane muskuloskeletnog sustava (p= 0,30). (**Slika 7, Tablica 13**).



Kratice: TT – tibiotalarni, ST – subtalarni, RC – radiokarpalni, MCP – metakarpofalangealni, PIP – proksimalni interfalangealni, MTP – metatarzofalangealni, SH – sinovijalna hipertrofija, PD – power Doppler

Slika 7. Učestalost pojedinih ultrazvučnih promjena pojedinih zglobnih regija kod svih ispitanika

Tablica 13. Ultrazvučne promjene po zglobnim regijama (χ^2 test i Fisherov egzaktni test)

UZV promjene	Svi bolesnici, n=60 (%)	Simptomatski bolesnici, n=18 (%)	Asimptomatski bolesnici, n=42 (%)	p vrijednost
MCP 2				
Izljev	10 (16,7)	4 (22,2)	6 (14,3)	0,468
SH	10 (16,7)	3 (16,7)	7 (16,7)	1
PD	1 (1,7)	**1 (5,6)**	0	**0,30**
Erozije	0	0	0	
MCP 3				
Izljev	7 (11,6)	2 (11,1)	5 (11,9)	0,999
SH	8 (13,3)	3 (16,7)	5 (11,9)	0,686
PD	1 (1,7)	**1 (5,6)**	0	**0,30**
Erozije	1 (1,7)	0	1 (2,9)	0,30
PIP 2				
Izljev	2 (3,3)	1 (5,6)	1 (2,9)	0,514
SH	1 (1,7)	1 (5,6)	0	0,30
PD	0	0	0	
Erozije	0	0	0	
PIP 3				
Izljev	2 (3,3)	1 (5,6)	1 (2,9)	0,514
SH	2 (3,3)	1 (5,6)	1 (2,9)	0,514
PD	0	0	0	
Erozije	0	0	0	
RC				
Izljev	13 (21,7)	5 (27,8)	8 (19)	0,504
SH	8 (13,3)	2 (11,1)	6 (14,3)	0,99
PD	0	0	0	
Erozije	1 (1,7)	1 (5,6)	0	0,30
MTP 2				

Izljev	28 (46,7)	10 (55,6)	18 (42,9)	0,118 χ^2
SH	26 (43,3)	9 (50)	17 (40,5)	0,190 χ^2
PD	1 (1,7)	**1 (5,6)**	0	**0,30**
Erozije	1 (1,7)	1 (5,6)	0	0,30
MTP 3				
Izljev	13 (21,7)	5 (27,8)	8 (19)	0,503
SH	18 (30)	5 (27,8)	13 (30,9)	0,806 χ^2
PD	0	0	0	
Erozije	0	0	0	

Kratice: TT – tibiotalarni, ST – subtalarni, RC – radiokarpalni, MCP – metakarpofalangealni, PIP – proksimalni interfalangealni, MTP – metatarzofalangealni, SH – sinovijalna hipertrofija, PD – power Doppler

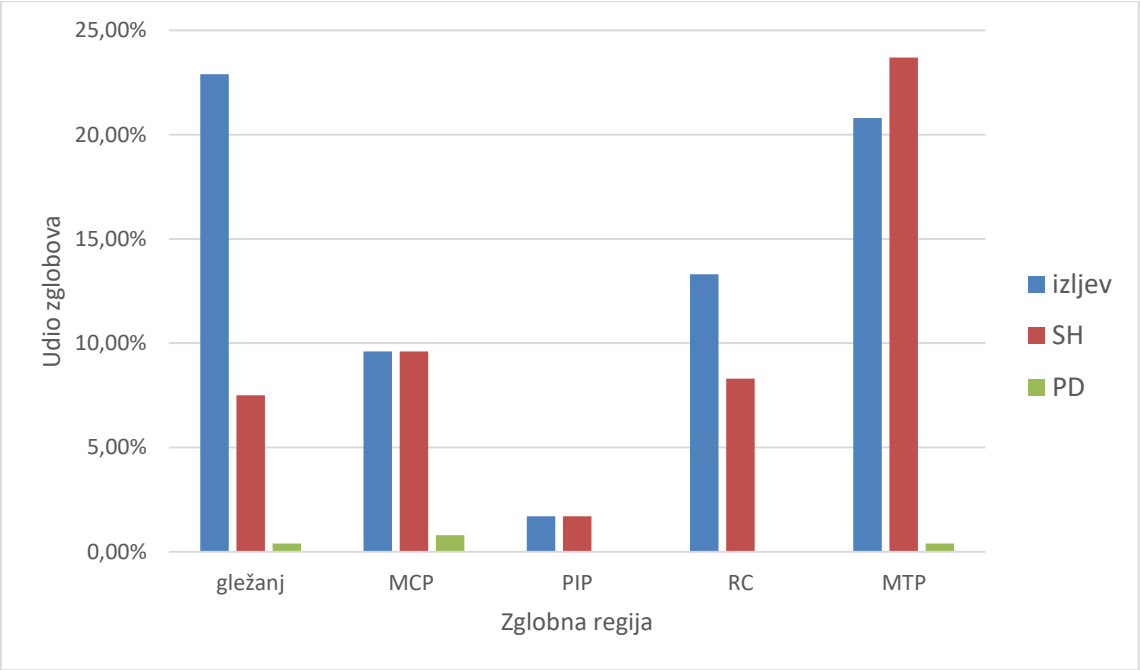
5.2.2. Ultrazvučni nalazi na zglobnoj razini

Od ukupno pregledanih 1080 zglobova, zglobni izljev je bio prisutan u 13,7% (148) zglobova, a u najviše zglobova (12,3%, 133) je bio prisutan izljev 1. stupnja. Hipertrofija sinovije je bila prisutna u 10,4% (112) zglobova, a ponovno je najviše zglobova imalo HS 1. stupnja (9,4%, 102). Pozitivan PD signal je bio prisutan u samo 4 zgloba (0,4 % zglobova), dok su erozije verificirane u 3 zgloba. Na razini gležnja (TT + ST zglobovi): u 22,9% (55) zglobova je bio prisutan zglobni izljev, hipertrofija sinovije u 7,5% (18) zglobova, a pozitivan PD signal verificiran je u samo jednom zglobu gležnja.

Od ukupno pregledanih 240 MCP zglobova (MCP2 i MCP3): u 9,6% (23) zglobova je bio prisutan zglobni izljev te je u istom postotku bila prisutna i hipertrofija sinovije dok je PD signal bio pozitivan u samo dva zgloba MCP razine i to kod oba zgloba je PD signal bio 2. stupnja. Od ukupno pregledanih 240 PIP zglobova šaka (PIP2 i PIP 3), u samo četiri zgloba je bio prisutan zglobni izljev (1,7% zglobova), a također u četiri zgloba je bila prisutna hipertrofija sinovije. Niti jedan PIP zglob nije pokazivao pozitivan PD signal. Na razini RC zgloba, u 13,3% (16) zglobova je bio prisutan zglobni izljev, hipertrofija sinovije u 8,3% (10) zglobova. Nije bilo RC zglobova s prisutnim PD signalom.

Od ukupno pregledanih 240 MTP zglobova (MTP2 i MTP3), u 20,8% (50) zglobova je bio prisutan zglobni izljev što tu zglobnu razinu čini drugu po učestalosti zahvaćenosti ovom UZV promjenom, iza zglobova gležnja. Hipertrofija sinovije je bila prisutna u čak 23,7% (57) zglobova, što je najveći broj zglobova s prisutnom HS među svim pregledanim zglobnim razinama. U samo jednom zglobu MTP razine je verificiran pozitivan PD signal, koji je bio 1. stupnja. Učestalost pojedinih ultrazvučnih promjena među svim pregledanim bolesnicima pokazana je na **Slici 8**, a prevalencija ultrazvučnih promjena pojedinih zglobnih regija u **Tablici 14**. Rezultati pokazuju da postoji značajna statistička razlika u raspodjeli stupnjeva težine hipertrofije sinovije između pregledavanih zglobnih skupina (p= 0,0114), dok za raspodjelu stupnjeva težine zglobnog izljeva između pregledavanih zglobnih regija nema značajne razlike.

Slika 8. Učestalost pojedinih ultrazvučnih promjena kod svih bolesnika



Kratice: RC – radiokarpalni, MCP – metakarpofalangealni, PIP – proksimalni interfalangealni, MTP – metatarzofalangealni, SH – sinovijalna hipertrofija, PD – power Doppler

Tablica 12. Prevalencija ultrazvučnih promjena pojedinih zglobnih regija na zglobnoj razini (Fisherov egzaktni test)

	Svi zglobovi (n= 1080)	**Zglobovi gležnja** (n= 240)	**MCP zglobovi** (n=240)	**PIP zglobovi** (n=240)	**RC zglobovi** (n=120)	**MTP zglobovi** (n=240)	**p**
Izljev stupnjevi							
1-3, n (%)	148 (13,7)	55 (22,9)	23 (9,6)	4 (1,6)	16 (13,3)	50 (20,8)	
1, n (%)	133 (12,3)	47 (19,6)	21 (8,7)	3 (1,2)	14 (11,6)	48 (20,0)	
2, n (%)	14 (1,3)	7 (2,9)	2 (0,8)	1 (0,4)	2 (1,6)	2 (0,8)	0,3799
3, n (%)	1 (0,1)	1 (0,4)	0	0	0	0	
HS stupnjevi							
1-3, n (%)	112 (10,4)	18 (7,5)	23 (9,6)	4 (1,6)	10 (8,3)	57 (23,7)	
1, n (%)	102 (9,4)	13 (5,4)	20 (8,3)	4 (1,6)	9 (7,5)	56 (23,3)	
2, n (%)	9 (0,8)	5 (2,1)	2 (0,8)	0	1 (0,8)	1 (0,4)	**0,0114**
3, n (%)	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0	
PD stupnjevi							
1-3, n (%)	4 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,8)	0	0	1 (0,4)	
1, n (%)	2 (0,2)	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,4)	
2, n (%)	2 (0,2)	0	2 (0,8)	0	0	0	
3, n (%)	0	0	0	0	0	0	

Kratice: RC – radiokarpalni, MCP – metakarpofalangealni, PIP – proksimalni interfalangealni, MTP – metatarzofalangealni, SH – sinovijalna hipertrofija, PD – power Doppler

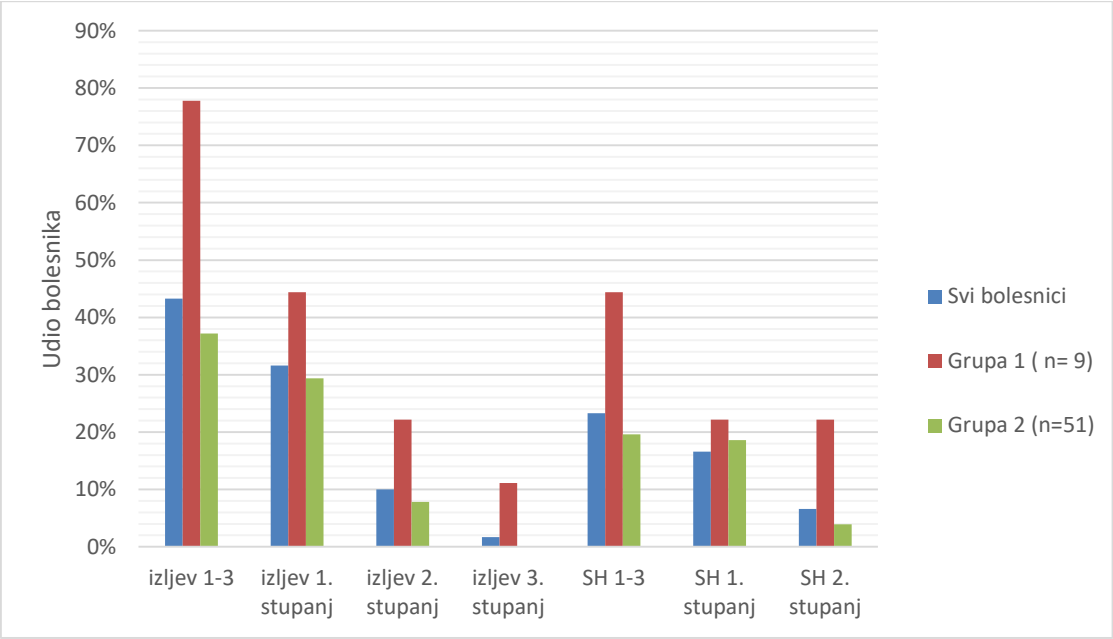
5.3. ULTRAZVUČNE PROMJENE GLEŽNJA I ANALIZA POVEZANOSTI S KLINIČKIM PREGLEDOM

Za analizu povezanosti kliničkog pregleda te verificiranih ultrazvučnih nalaza zglobnih promjena, bolesnici su bili podijeljeni u dvije podgrupe, ovisno o prisustvu i odsustvu kliničke zahvaćenosti zgloba gležnja, što se smatra kao prisustvo bolova u zglobu i/ili zglobne otekline u vrijeme fizikalnog pregleda. Prva grupa (grupa 1) je uključivala 9 (15,0%) bolesnika s kliničkim zahvaćanjem gležnja, a druga grupa (grupa 2) je uključivala 51 (85,0%) bolesnika bez kliničke zahvaćenosti zgloba gležnja.

5.3.1. Ultrazvučne promjene tibiotalarnih zglobova

Ukupno je ultrazvučne promjene u TT zglobu imalo 43,3% (26) svih bolesnika, 55,6% (10) simptomatskih bolesnika te 38,1% (16) asimptomatskih bolesnika (p= 0,261). Od bolesnika koji su tijekom pregleda javljali bol ili imali prisutnu oteklinu gležnja, 77,8% (7) je imalo ultrazvučnu promjenu TT zgloba, dok je ona bila prisutna u 37,2% (19) bolesnika koji nisu imali klinički zahvaćen gležanj tijekom pregleda, što je statistički značajna razlika (p=0,032). Najčešći ultrazvučni nalaz verificiran u TT zglobovima je bio zglobni izljev, koji je bio prisutan u 43,3% (26) svih bolesnika, u 77,8% (7) bolesnika s klinički zahvaćenim gležnjem tijekom pregleda te u čak 37,2% (19) bolesnika bez prisutnih bolova ili otekline gležnja tijekom pregleda. Razlika u te dvije skupine bolesnika u prisustvu izljeva u TT je bila statistički značajna (p= 0,032), dok raspodjela po stupnjevima u te dvije grupe bolesnika nije pokazala statističku značajnost (p=0,264). Najviše bolesnika je imalo prisutan izljev 1. stupnja u TT zglobu, 31,6% (19) svih bolesnika te čak 44,4% (4) bolesnika s klinički zahvaćenim gležnjem tijekom pregleda i 29,9% (15) asimptomatskih bolesnika. Druga po učestalosti ultrazvučna promjena je bila sinovijalna hipertrofija, prisutna u 23,3% (14) svih bolesnika, u 44,4% bolesnika (4) s klinički zahvaćenim gležnjem tijekom pregleda te u 19,6% (10) bolesnika bez prisutnih bolova ili otekline gležnja tijekom pregleda. Razlika u te dvije skupine bolesnika u prisustvu SH u TT zglobu nije bila statistički značajna niti je razlika raspodjele po stupnjevima SH u te dvije grupe bolesnika pokazala statističku značajnost. U TT zglobu u prednjem i lateralnom recesusu SH ≥ 2 je imalo 6,66% (4) bolesnika. Pozitivan PD signal je bio rijetko prisutan u TT zglobovima, samo kod jednog bolesnika koje je imao i klinički zahvaćen gležanj

tijekom pregleda, odnosno prisutnu bol/oteklinu gležnja na pregledu, no zbog tako malog broja bolesnika nije pronađena statistički značajna razlika među grupama bolesnika (p=0,149). U TT zglobu nije bilo verificiranih erozija. Ultrazvučne promjene u TT zglobu prikazane su na **Slici 9. i** u **Tablici 15.**



Kratice: SH – sinovijalna hipertrofija

Slika 9. Raspodjela ultrazvučnih promjena tibiotalarnih zglobova kod simptomatskih i asimptomatskih bolesnika (Grupa 1 - bolesnici koji su tijekom pregleda javljali bolove ili imali prisutnu oteklinu gležnja, Grupa 2 - bolesnici bez bolova/otekline gležnja)

Tablica 15. Ultrazvučne promjene tibiotalarnih zglobova (Grupa A – bolesnici koji su tijekom pregleda javljali bolove ili imali prisutnu oteklinu zglobova, Grupa B – bolesnici bez simptoma muskuloskletenog sustava, Grupa 1 – bolesnici koji su tijekom pregleda javljali bolove ili imali prisutnu oteklinu gležnja, Grupa 2 - bolesnici bez bolova/otekline gležnja; korišten statistički test: Fisherov egzaktni test)

	Svi bolesnici (n= 60) (%)	**Grupa A (n=18) (%)**	**Grupa B, (n=42) (%)**	**p**	**Grupa 1 (n=9) (%)**	**Grupa 2 (n=51) (%)**	**p**
UZV promjene, n (%)	26 (43,3)	10(55,6)	16(38,1)	0,261	7(77,8)	19(37,2)	**0,032**
Izljev 1-3, n (%)	26 (43,3)	10(55,5)	16(38,1)	0,261	7 (77,8)	19(37,2)	**0,032**
SH 1-3, n (%)	14 (23,3)	7 (38,9)	7 (16,7)	0,094	4 (44,4)	10(19,6)	0,193
PD 1-3, n (%)	1 (1,7)	1 (5,6)	0	0,3	**1 (11,1)**	0	**0,149**
Erozije	0	0	0		0	0	

Kratice: SH – sinovijalna hipertrofija, PD – power Doppler

5.3.2. Ultrazvučne promjene subtalarnih zglobova

Ukupno je ultrazvučne promjene u ST zglobovima imalo 26,7% (16) svih bolesnika, 22,2% (4) bolesnika s muskuloskeletnim simptomima za vrijeme pregleda te 28,6% (12) asimptomatskih bolesnika. Od bolesnika koji su tijekom pregleda javljali bol ili imali prisutnu oteklinu gležnja, 22,2% (2) bolesnika je imalo ultrazvučnu promjenu subtalarnih zglobova, dok je ona bila prisutna u 27,4% (14) bolesnika koji nisu imali klinički zahvaćen gležanj tijekom pregleda. Najčešći ultrazvučni nalaz verificiran u pregledanim ST zglobovima je bio zglobni izljev, koji je bio prisutan u 26,7% (16) svih bolesnika te čak u 28,6% (12) asimptomatskih bolesnika. Razlika između skupine bolesnika s klinički zahvaćenim gležnjem tijekom pregleda te skupine bolesnika bez prisutnih bolova ili otekline gležnja tijekom pregleda u prisustvu izljeva u subtalarnim zglobovima nije bila statistički značajna niti je raspodjela izljeva po stupnjevima težine u te dvije grupe bolesnika pokazala statističku značajnost. Sinovijalna hipertrofija je u ST zglobovima bila prisutna u samo jednog bolesnika koji je imao i klinički zahvaćen gležanj tijekom pregleda, odnosno prisutnu bol/oteklinu gležnja na pregledu. Nije bilo pozitivnog PD signala niti verificiranih koštanih erozija u subtalarnim zglobovima. Ultrazvučne promjene u ST zglobovima prikazane su u **Tablici 16**.

Tablica 14. Ultrazvučne promjene u subtalarnim zglobovima (Grupa A – bolesnici koji su tijekom pregleda javljali bolove ili imali prisutnu oteklinu zglobova, Grupa B – bolesnici bez simptoma muskuloskeletnog sustava, Grupa 1 – bolesnici koji su tijekom pregleda javljali bolove ili imali prisutnu oteklinu gležnja, Grupa 2 - bolesnici bez bolova/otekline gležnja; korišten statistički test: Fisherov egzaktni test)

	Svi bolesnici, (n=60)	Grupa A (n=18)	Grupa B (n=42)	p	Grupa 1 (n=9)	Grupa 2 (n=51)	p
UZV promjene, n (%)	16 (26,7)	4 (22,2)	12 (28,6)	0,755	2(22,2)	14 (27,4)	0,99
Izljev 1-3, n (%)	16 (26,7)	4 (22,2)	12 (28,6)	0,755	2 (22,2)	14 (27,4)	0,99
SH 1-3, n (%)	1 (1,7)	1 (5,6)	0		1 (11,1)	0	
PD	0	0	0		0	0	
Erozije	0	0	0		0	0	

Kratice: SH – sinovijalna hipertrofija, PD – power Doppler

5.3.3. Ultrazvučne promjene gležnja

Kad se gleda razina gležnja (TT + ST zglobovi) na razini ispitanika, ultrazvučne promjene je imalo 53,3% (32) svih bolesnika, 61,1% (11) bolesnika s muskuloskeletnim simptomima za vrijeme pregleda te 50,0% (21) asimptomatskih bolesnika. Čak 11 bolesnika je imalo prisutne ultrazvučne promjene na oba TT zgloba. Od bolesnika koji su tijekom pregleda javljali bol ili imali prisutnu oteklinu gležnja, 77,8% (7) je imalo ultrazvučne promjene gležnja, dok su one bile prisutne u 49% (25) bolesnika koji nisu imali klinički zahvaćen gležanj tijekom pregleda (p=0,155). Najčešći ultrazvučni nalaz verificiran u gležnju ukupno je bio zglobni izljev, koji je bio prisutan u 53,3% (32) svih bolesnika, u 77,8% (7) bolesnika s klinički zahvaćenim gležnjem te u čak 49,0% (25) bolesnika bez prisutnih bolova ili otekline gležnja tijekom pregleda (**Tablica 17**). Razlika u te dvije skupine bolesnika u prisustvu izljeva u gležnju nije bila statistički značajna. Najviše bolesnika je imalo prisutan izljev 1. stupnja, 40,0% (24) svih bolesnika te čak 44,4% (4) bolesnika s bolovima ili oteklinom gležnja tijekom pregleda i čak 39,2% (20) asimptomatskih bolesnika. Druga po učestalosti ultrazvučna promjena je bila sinovijalna hipertrofija, prisutna u 23,3% (14) svih bolesnika, u 44,4% bolesnika (4) s klinički zahvaćenim gležnjem tijekom pregleda te u 19,6% (10) bolesnika bez prisutnih bolova ili otekline gležnja tijekom pregleda. Razlika između te dvije skupine bolesnika u prisustvu SH u TT zglobu nije bila statistički značajna. U gležnju je SH ≥ 2 je imalo 6,6% (4) bolesnika. Pozitivan PD signal je bio rijetko prisutan u gležnju, i to samo kod jednog bolesnika koje je imao i klinički zahvaćen gležanj tijekom pregleda, odnosno prisutnu bol/oteklinu gležnja na pregledu, no zbog tako malog broja bolesnika s ovom ultrazvučnom promjenom nije pronađena statistički značajna razlika među grupama bolesnika (p=0,149). U gležnju nije bilo verificiranih koštanih erozija.

Tablica 17. Ultrazvučne promjene gležnja na razini ispitanika (Grupa A – bolesnici koji su tijekom pregleda javljali bolove ili imali prisutnu oteklinu zglobova, Grupa B – bolesnici bez simptoma muskuloskeletnog sustava, Grupa 1 – bolesnici koji su tijekom pregleda javljali bolove ili imali prisutnu oteklinu gležnja, Grupa 2 - bolesnici bez bolova/otekline gležnja; korišten statistički test: Fisherov egzaktni test)

	Svi bolesnici n= 60 (%)	Grupa A, n=18 (%)	Grupa B, n=42 (%)	p	Grupa 1, n=9 (%)	Grupa 2 n=51 (%)	p
Ultrazvučna promjena, n (%)	32 (53,3)	11 (61,1)	21 (50)	0,574	7 (77,8)	25 (49)	0,155
Izljev 1-3, n (%)	32 (53,3)	11(61,1)	21 (50)	0,574	7 (77,8)	25 (49)	0,155
SH 1-3, n (%)	14 (23,3)	7 (38,8)	7 (16,66)	0,095	4 (44,4)	10(19,6)	0,193
PD 1-3, n (%)	1 (1,7)	1 (5,6)	0	0,3	1 (11,1)	0	**0,149**
Erozije	0	0	0		0	0	

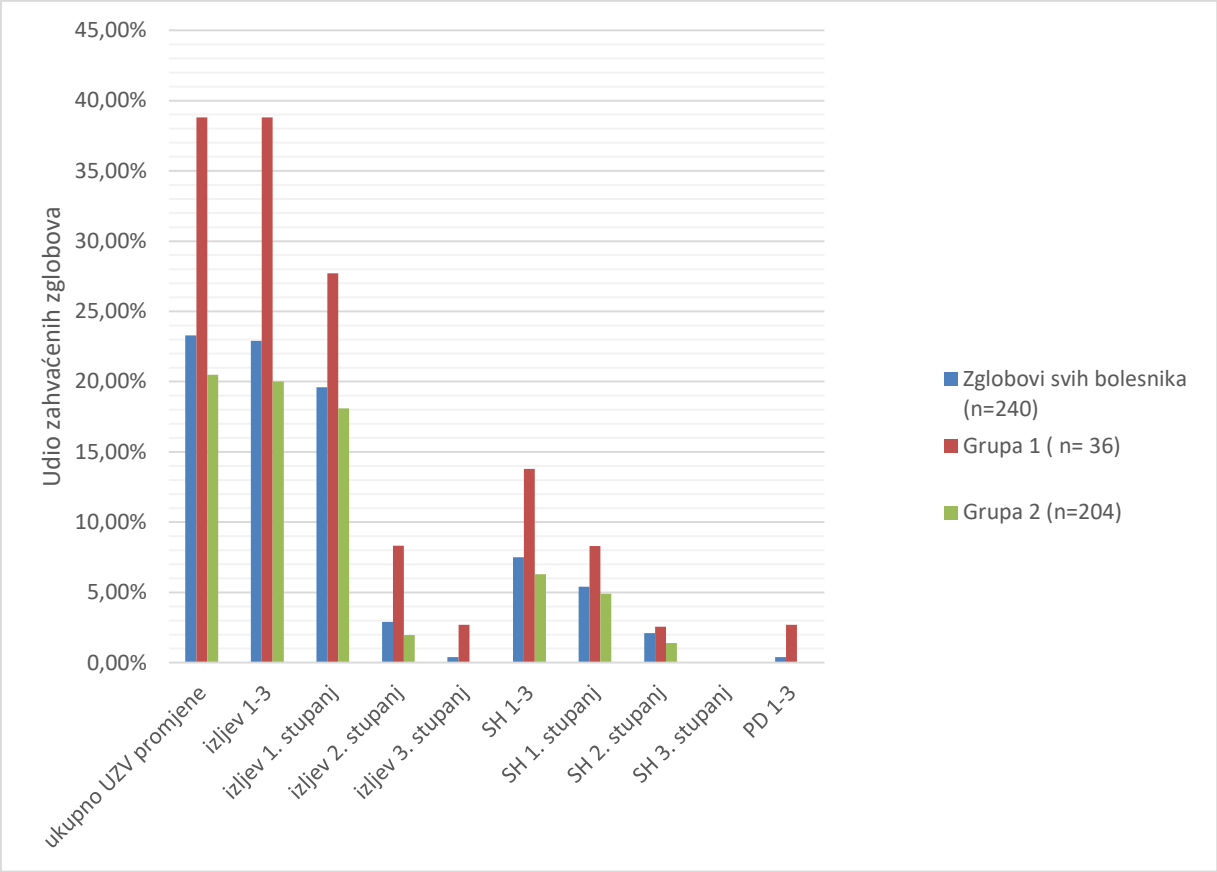
Kratice: SH – sinovijalna hipertrofija, PD – power Doppler

Kad se gleda zglobna razina tada je ukupno na razini gležnja (TT + ST zglobovi) od 240 pregledanih zglobova ultrazvučnim promjenama bilo zahvaćeno 23,3% (56) zglobova, od toga je u grupi bolesnika s klinički zahvaćenim gležnjem tijekom pregleda bilo zahvaćeno 38,8% (14) zglobova, a u grupi bolesnika bez prisutnih bolova ili otekline gležnja tijekom pregleda je zglobnim promjenama bilo zahvaćeno 20,5% (42) zglobova na razini gležnja (**Tablica 18**, **Slika 10**). Razlika između te dvije skupine bolesnika u prisustvu ultrazvučnih promjena na razini gležnja je bila statistički značajna (p=0,035). Najčešća ultrazvučna promjena na razini gležnja je bila zglobni izljev, koji je bio prisutan u 22,9% (55) zglobova svih bolesnika, u 38,8% (14) zglobova gležnja bolesnika s klinički zahvaćenim gležnjem tijekom pregleda te u čak 20,0% (41) zglobova na razini gležnja bolesnika bez prisutnih bolova ili otekline gležnja tijekom pregleda. Razlika u te dvije skupine bolesnika u prisustvu izljeva u gležnju je bila statistički značajna (p=0,018), dok raspodjela po stupnjevima težine u te dvije grupe bolesnika nije. Hipertrofija sinovije je bila prisutna u 7,5% (18) zglobova na razini gležnja, u 13,8% (5) zglobova bolesnika s klinički zahvaćenim gležnjem tijekom pregleda te u 6,5% (13) zglobova bolesnika bez prisutnih bolova ili otekline gležnja tijekom pregleda. Razlika u te dvije skupine bolesnika u prisustvu sinovijalne hipertrofije u zglobovima na razini gležnja nije bila statistički značajna. Pozitivan PD verificiran je u samo jednom zglobu gležnja, koji je bio bolan uz prisutnu oteklinu.

Tablica 18. Ultrazvučne promjene gležnja na zglobnoj razini (Grupa A – bolesnici koji su tijekom pregleda javljali bolove ili imali prisutnu oteklinu zglobova, Grupa B – bolesnici bez simptoma muskuloskeletnog sustava, Grupa 1 – bolesnici koji su tijekom pregleda javljali bolove ili imali prisutnu oteklinu gležnja, Grupa 2- bolesnici bez bolova/otekline gležnja; korišten statiostički test: Fisherov egzaktni test)

	Kod svih bolesnika (n=240)	**Grupa A (n= 72)**	**Grupa B (n= 168)**	**p**	**Grupa 1 (n=36)**	**Grupa 2 (n=204)**	**p**
UZV promjene, n (%)	56 (23,3)	21 (29,1)	35 (20,8)	0,184	14 (38,8)	42 (20,5)	**0,035**
Izljev 1-3, n (%)	55 (22,9)	21 (29,1)	34 (20,2)	0,136	14(38,8)	41 (20)	**0,018**
SH 1-3, n (%)	18 (7,5)	9 (12,5)	9 (5,3)	**0,06**	5 (13,8)	13 (6,3)	0,159
PD 1-3, n (%)	1 (0,4)	1 (1,38)	0	0,3	1 (2,7)	0	**0,15**
Erozije	0	0	0		0	0	

Kratice: SH – sinovijalna hipertrofija, PD – power Doppler



Kratice: SH – sinovijalna hipertrofija, PD – power Doppler

Slika 10. Raspodjela ultrazvučnih promjena na razini gležnja kod bolesnika s klinički zahvaćenim gležnjem tijekom pregleda i asimptomatskih bolesnika (Grupa 1 – bolesnici koji su tijekom pregleda javljali bolove ili imali prisutnu oteklinu gležnja, Grupa 2 - bolesnici bez bolova/otekline gležnja).

5.3.4. Ultrazvučni upalni zbroj gležnja

Srednja vrijednosti općeg ultrazvučnog upalnog zbroja iznosila je kod svih pregledanih bolesnika 3,41 (σ 4,175) s rasponom vrijednosti 0-25, dok je srednja vrijednost ultrazvučnog upalnog zbroja gležnja iznosila 1,51 (σ 2,13) s rasponom vrijednosti 0-11 (**Tablica 19**). Srednja vrijednost upalnog zbroja gležnja u grupi bolesnika koji su imali bolove ili oteklinu gležnja tijekom pregleda je iznosila 3,11 (σ 3,446), a u grupi bolesnika bez klinički zahvaćenog gležnja srednja vrijednost upalnog zbroja gležnja je iznosila 1,235 (σ 1,628). Razlika u te dvije grupe u upalnom zbroju gležnja je bila velika, ali nije bila statistički značajna. Bolesnici s klinički zahvaćenim gležnjem su imali također viši opći upalni zbroj čija je srednja vrijednost iznosila 4,77 (σ 3,99), dok je ona u grupi bolesnika bez prisutnih bolova ili otekline gležnja tijekom pregleda iznosila 3,17 (σ 4,119), što nije bila statistički značajna razlika.

Rezultati su pokazali da nije bilo korelacije upalnog zbroja gležnja s dobi bolesnika, TT, BMI ni trajanjem bolesti. Postojala je statistički značajna slaba pozitivna korelacija između upalnog zbroja gležnja i doze glukokortikoida ($r=0,270$, $p=0,03$), ali nije bilo korelacije doze glukokortikoida s općim ultrazvučnim upalnim zbrojem.

Tablica 19. Vrijednosti ultrazvučnog upalnog zbroja gležnja i općeg ultrazvučnog upalnog zbroja ovisno o kliničkom pregledu gležnja (Grupa 1 – bolesnici koji su tijekom pregleda javljali bolove ili imali prisutnu oteklinu gležnja, Grupa 2 - bolesnici bez bolova/otekline gležnja, korišten statistički test: Wilcoxon Two-Sample test)

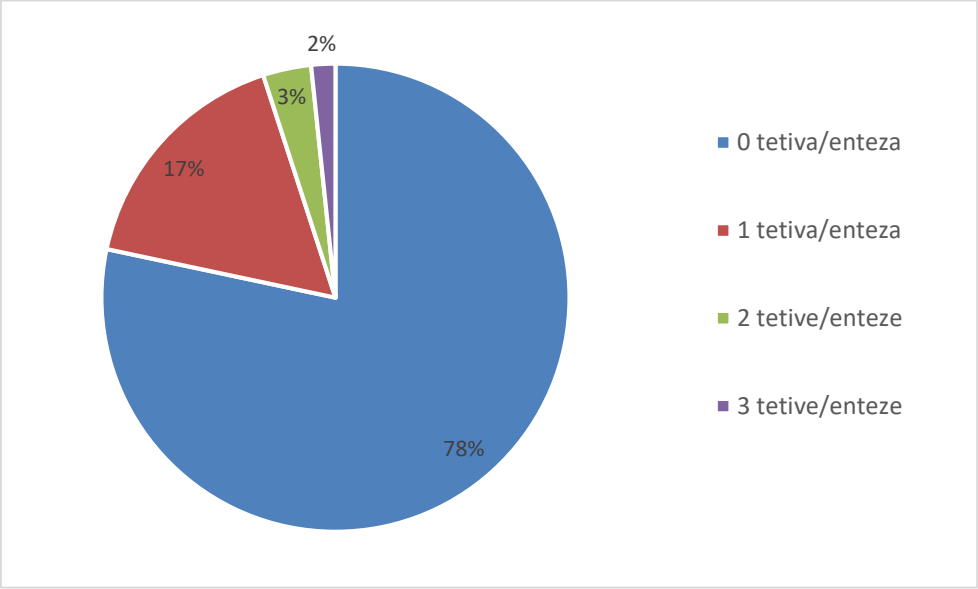
	Svi	Grupa 1 (n=9)	Grupa 2 (n=51)	P
Upalni zbroj gležnja				
Raspon	0-11	0-11	0-6	
Srednja vrijednost (σ)	1,51 (2,13)	3,11 (3,446)	1,235 (1,628)	0,083
Opći upalni zbroj				
Raspon	0-25	0-13	0-25	
Srednja vrijednost (σ)	3,417 (4,175)	4,77 (3,99)	3,17 (4,119)	0,166

5.3.5. Ultrazvučne promjene tetiva i enteza u području gležnja

U studiji je po bolesniku ultrazvukom pregledano 20 tetiva i enteza na području gležnja: obostrano tetive *m. tibialis anterior*, *m. extensor hallucis longus*, *m. extensor digitorum longus*, *m. tibialis posterior*, *m. flexor digitorum longus*, *m. hallucis longus*, *m. peroneus longus* i *m. peroneus brevis* te obostrano dvije enteze – hvatište Ahilove tetive za petnu kost i plantarna fascija. Ukupno je ultrazvukom kod 60 bolesnika pregledno 1200 tetiva i enteza. Promjene na tetivama i entezama su pronađene kod 21,6% (13) bolesnika. Najčešće je promjenama bila zahvaćena plantarna fascija i tetiva *m. tibialis anterior* (**Tablica 20**). Najviše bolesnika je imalo ultrazvučne promjene na jednoj tetivi ili entezi (16,67% - 10), 3,33% (2) na dvije, a 1,67%, odnosno samo jedan bolesnik, na 3 tetive ili enteze (**Slika 11**). Niti jedan bolesnik u studiji nije imao ultrazvučne promjene na više od tri tetive/enteze na području gležnja. Promjene na tetivama su nađene kod 21,6% asimptomatskih bolesnika te kod 22,2% bolesnika koji su imali bolove ili oteklinu gležnja tijekom pregleda.

Tablica 20. Zahvaćenost pojedinih tetiva ultrazvučnim promjenama na području gležnja

Tetiva	Broj bolesnika n (%)
Tibialis anterior	4 (6,67)
Extensor hallucis longus	3 (5)
Extensor digitorum longus	2 (3,33)
Tibialis posterior	1 (1,67)
Flexor digitorum longus	0
Flexor hallucis longus	0
Peroneus longus	1 (1,67)
Peroneus brevis	0
Ahilova tetiva	1 (1,67)
Plantarna fascija	5 (8,3)



Slika 11. Udio bolesnika s ultrazvučnim promjenama na tetivama

Na hvatištu Ahilove tetive za petnu kost 38,3% (23) bolesnika je imalo kalcifikat na jednoj ili obje tetive, od toga 10 bolesnika samo na hvatištu desne Ahilove tetive za petnu kost, 6 na hvatištu lijeve Ahilove tetive, a 7 bolesnika na hvatištu obje Ahilove tetive. Burzitis u području Ahilove tetive je imalo 5,0% (3) bolesnika, jedan bolesnik samo na desnoj, a dva bolesnika na obje Ahilove tetive. Erozije na petnoj kosti je imao jedan bolesnik.

5.4. ČIMBENICI POVEZANI S ULTRAZVUČNIM PROMJENAMA

5.4.1. Analiza povezanosti ultrazvučnih promjena zglobova i tetiva gležnja s laboratorijskim parametrima upalne aktivnosti te zbrojevima aktivnosti bolesti u oboljelih od SLE

Za analizu povezanosti sonografskih promjena zglobova gležnja s laboratorijskim parametrima upalne aktivnosti i zbrojevima aktivnosti bolesti, bolesnici su bili podijeljeni u grupe, ovisno o prisustvu ultrazvučnih promjena zglobova i tetiva gležnja. U grupi bolesnika s prisutnim ultrazvučnim promjenama zglobova gležnja bilo je 32 bolesnika (53,3%), a u grupi bez ultrazvučnih promjena na zglobovima gležnja 28 (46,6%) bolesnika. U grupi bolesnika s ultrazvučnim promjenama tetiva i enteza bilo je 13 (21,6%) bolesnika, a u grupi bez prisutnih bez promjena na tetivama i entezama gležnja 47 (78,3%) bolesnika. Rezultati su pokazali da nema statistički značajne razlike u upalnim parametrima (SE, CRP), imunoserološkoj aktivnosti (dsDNA, C3, C4), zbrojevima aktivnosti bolesti (SLEDAI, ECLAM), demografskim karakteristikama i trajanju bolesti između grupa bolesnika sa ultrazvučnim promjenama na zglobovima gležnja i/ili tetivama i entezama i grupe bolesnika bez ultrazvučno nađenih promjena. (**Tablica 21**). Međutim, zbrojevi aktivnosti bolesti (SLEDAI i ECLAM), kao i dob bolesnika, bili su značajno viši u podgrupi bolesnika s istovremenom zahvaćenošću ultrazvučnim promjenama i zglobova i tetiva, u odnosu na podgrupu bolesnika koja je imala zahvaćen samo zglob gležnja ($p=0.032$, $p=0.0033$, $p=0.047$).

Za dodatnu analizu se, kao mjera jačine ultrazvučne zahvaćenosti gležnja, koristio ultrazvučni upalni zbroj gležnja. Koristeći Pearsonovu korelaciju, rezultati su pokazali da postoji slaba pozitivna statistički značajna korelacija između upalnog zbroja gležnja i ECLAM zbroja (r=0,27830, p=0,0313) te slična korelacija između upalnog zbroja gležnja i SLEDAI-a koja je statistički značajna na nivou značajnosti od 10% (r=0,21557, p=0,098). Također između oba testa aktivnosti bolesti (SLEDAI i ECLAM) postojala je izuzetno jaka statistički značajna pozitivna korelacija (r= 0,8484, p= 0,001). Nije bilo statistički značajne korelacije upalnog ultrazvučnog zbroja gležnja s laboratorijskim parametrima upalne aktivnosti (CRP, SE, dsDNA, C3, C4), dobi bolesnika, BMI i trajanja bolesti.

Tablica 21. Usporedba demografskih karakteristika, upalnih parametara, zbrojeva aktivnosti bolesti između grupa bolesnika sa i bez ultrazvučnih promjena zgloba/tetiva gležnja (Wilcoxonov neparametrijski test i Kruskal-Wallis test)

		Zahvaćenost zgloba Gležnja			Zahvaćenost tetiva Gležnja		
Karakteristike	Svi SLE n=60	DA n=32	NE n=28	p	DA n=13	NE	p
Dob	41 (IQR 25.5)	39 (IQR 21.5)	41.5 (IQR 24.0)	0.447	52 (IQR 27.0)	39 (IQR 22.0)	0.073
Spol (F, %)	56 (93.3%)	31 (96.9%)	25 (89.3%)	0.266	13 (100%)	43 (91.5%)	0.568
Trajanje bolesti (g)	11 (IQR 14.1)	9.8 (IQR 9.2)	13.5 (IQR 20.7)	0.238	11 (IQR 20.2)	12.6 (IQR 13.3)	0.920
SLEDAI 2K	4 (IQR 2.5)	4 (IQR 2.0)	4 (IQR 3.0)	0.963	5.4 (IQR 7.5)	3.6 (IQR 2.0)	0.543
ECLAM	1 (IQR 1.0)	1 (IQR 1.7)	1 (IQR 1.0)	0.915	1 (IQR 3.7)	1 (IQR 1.0)	0.543
Bolni zglobovi (44 zbroj)	17 (28.3%)	11 (34.4%)	6 (21.4%)	0.39	3 (23.0%)	14 (29.8%)	0.740
Otečeni zglobovi (44 zbroj)	9 (15%)	8 (32%)	1 (3.6%)	**0.029**	2 (15.4%)	7 (14.9%)	1
Bol gležnja	4 (6.7%)	2 (6.25%)	2(7.1%)	1	1 (7.7%)	3 (6.4%)	1
Oteklina gležnja	5 (8.3%)	5 (15.6%)	0	0.055	1 (7.7%)	4 (8.5%)	1
SE	24.2 (IQR 30.0)	23.5 (IQR 28.0)	24.9 (IQR 29.5)	0.676	12.5 (IQR 21.0)	18.0 (IQR 31.0)	0.727
CRP	5.04 (IQR 4.4)	3.5 (IQR 3.8)	6.8 (IQR 7.0)	0.391	2.2 (IQR 2.0)	2.0 (IQR 5.8)	0.814
Anti-ds-DNA	33 (55%)	16 (50%)	17 (60.7%)	0.405	6 (46.1%)	27 (57.4%)	0.469
Snižen C3 ili C4	23 (38.3%)	10 (31.25%)	11 (42.9%)	0.515	6 (46.1%)	17 (36.2%)	0.535
Glukokortikoidi	51 (85%)	28 (87.5%)	23 (82.1%)	0.721	11 (84.6%)	40 (85.1%)	1
Antimalarici	32 (60.0%)	18 (56.2%)	18 (64.3%)	0.526	8 (61.5%)	28 (59.6%)	0.898
Drugi DMARDovi	24 (40.0%)	16 (50.0%)	8 (33.3%)	0.091	7 (53.8%)	17 (36.2%)	0.249
NSAR	20 (33.3%)	9 (28.1%)	11 (39.3%)	0.418	4 (30.8%)	16 (34.0%)	1

5.4.2. Analiza korelacije zahvaćenosti zglobova i tetiva gležnja s najčešće zahvaćenim ostalim zglobnim skupinama stopala i šaka uporabom ultrazvučnih upalnih zbrojeva u oboljelih od SLE

Pearsonova korelacija je pokazala da postoji statistički značajna slaba pozitivna korelacija između upalnog zbroja gležnja i općeg ultrazvučnog zbroja u pregledanih bolesnika (r= 0,3746, p= 0,0032). Također, opći upalni ultrazvučni zbroj (p=0,037) i ultrazvučni upalni zbroj gležnja (p= 0,05) su bili statistički značajno veći u grupi bolesnika s ultrazvučno prisutnim promjenama na tetivama i entezama gležnja. (**Tablica 22**)

Tablica 22. Usporedba promatranih varijabli između grupa bolesnika sa i bez ultrazvučnih promjena na tetivama i entezama (neparametrijski Wilcoxonov test)

Zahvaćenost tetiva				
	NE (n=47)	DA (n=13)	Wilcoxon Two-Sample Test	
Opći ultrazvučni upalni zbroj	2,77±3,08	5,77±6,44	**2,0904**	**0,0366**
Ultrazvučni upalni zbroj gležnja	1,34±2,19	2,15±1,82	**1,9583**	**0,0502**

5.4.3. Analiza utjecaja trajanja bolesti na učestalost subkliničke zahvaćenosti tetiva i zglobova gležnja u oboljelih od SLE

Za analizu utjecaja trajanja bolesti na subkliničku zahvaćenost tetiva i zglobova gležnja, analizirani su samo oni bolesnici kod kojih klinički nije bilo zahvaćanja gležnja, znači bolesnici bez bolova ili oticanja gležnja tijekom pregleda. Od njih ukupno 51 bez kliničke zahvaćenosti gležnja, njih 25 (49,0%) je imalo promjene zgloba gležnja verificirane ultrazvukom. Bolest koja je trajala duže od 5 godina odnosno 60 mjeseci je uzeta za granicu duljine trajanja. U grupi bolesnika koji su imali subklinički zahvaćen gležanj, kod njih 6 je bolest trajala kraće od 5 godina, a kod 19 bolesnika dulje od 5 godina. Rezultati $\chi 2$ testa pokazuju ($\chi 2$=0,293, st.sl.=1, p=0,588) da nema statistički značajne razlike među grupama u subkliničkoj ultrazvučnoj zahvaćenosti zglobova gležnja u oboljelih od SLE s obzirom na trajanje bolesti. Fisherov egzaktni test je pokazao da ne postoji statistički značajna razlika između trajanja bolesti i ultrazvučno prisutnih promjena gležnja niti kod klinički zahvaćenog gležnja tijekom pregleda. Za sve bolesnike bez obzira na kliničku sliku također ne postoji statistički značajna razlika ($\chi 2$=0,357, st.sl.=1, p=0,550) između duljine trajanja do i od 5 godina i UZV zahvaćenosti gležnja.

Rezultati Pearsonove korelacije su također pokazali da ne postoji korelacija između trajanja bolesti i upalnog ultrazvučnog zbroja gležnja (r= -0,13512m p=0,3033) te između trajanja bolesti i općeg ultrazvučnog zbroja (r= 0,0529, p= 0,6877).

5.5. UTJECAJ KLINIČKIH I LABORATORIJSKIH VARIJABLI NA UPALNI AKTIVNOST U PODRUČJU GLEŽNJA

Učinjene su dvije regresijske analize pomoću kojih se pokušalo naći da li određeni klinički, anamnestički ili laboratorijski parametar, statistički značajno utječe na ultrazvučni upalni zbroj gležnja. Prvom se regresijskom analizom pomoću nezavisnih varijabli (bolovi u zglobovima u anamnezi, bolovi u zglobovima na pregledu, bol i oticanje gležnja u anamnezi, klinički zahvaćen gležanj tijekom pregleda, bol i oteklina gležnja na pregledu, bol gležnja na pregledu, oteklina gležnja na pregledu), pokušalo naći koji klinički ili anamnestički parametar od

navedenih statistički značajno utječe na ultrazvučni upalni zbroj gležnja. Nakon stepwise procedure jedine dvije varijable koje statistički značajno utječu na upalni zbroj gležnja su bol i oteklina gležnja na pregledu te oteklina gležnja na pregledu (**Tablica 23**).

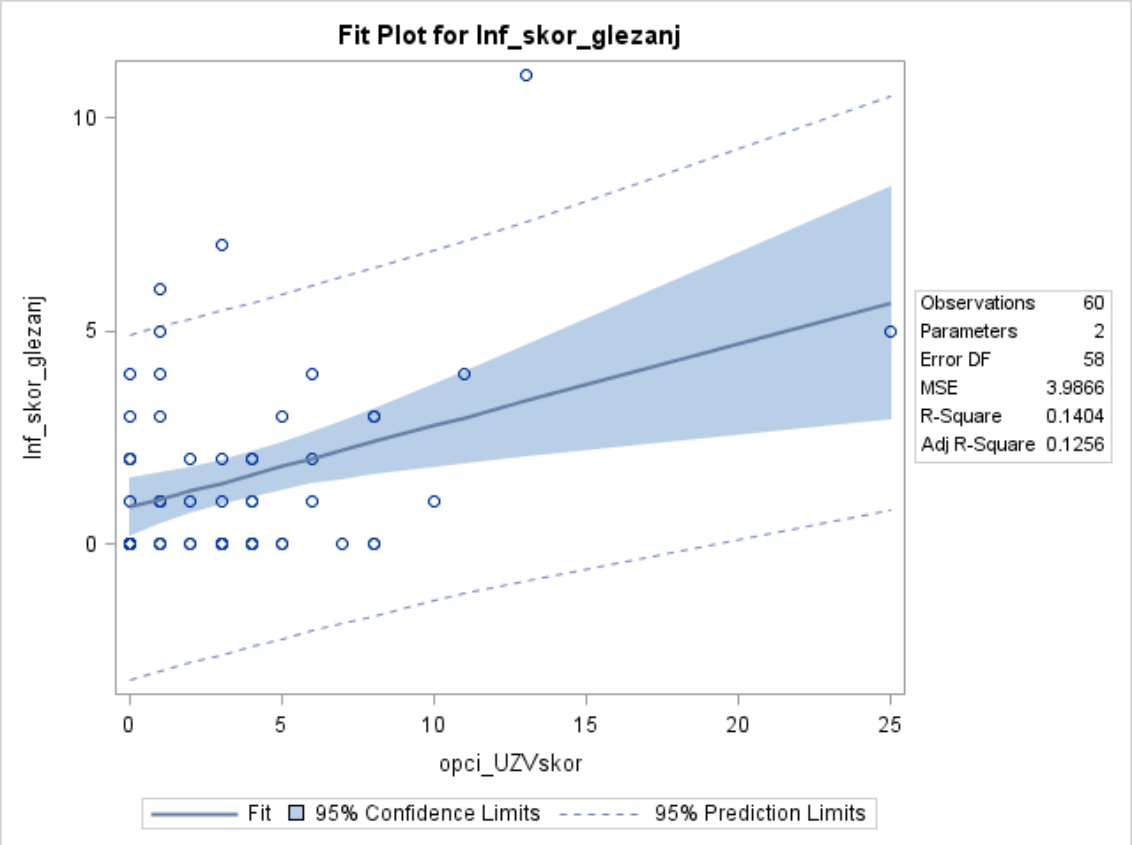
Tablica 23. Rezultati višestruke regresije za upalni zbroj gležnja kao zavisne varijable (ispis iz SAS-a)

R2=0,3972, F(2,57)=18,78, p<0,0001						
Variable	**DF**	**Parameter Estimate**	**Standard Error**	**t Value**	**Pr > |t|**	**Parcijalni R2**
Slobodni član	**1**	1.21818	0.22741	5.36	<.0001	
Bol i oteklina gležnja na pregledu	**1**	9.78182	1.70180	5.75	<.0001	0,340
Oteklina gležnja na pregledu	**1**	2.03182	0.87340	2.33	0.0236	0,057

Drugom regresijskom analizom (postupak stepwise) se pomoću nezavisnih varijabli: SLEDAI, ECLAM, SE, CRP, dsDNA, C3, C4 i opći ultrazvučni upalni zbroj pokušalo naći koja od navedenih varijabli statistički značajno utječe na upalni zbroj gležnja. Jedina varijabla koja statistički značajno utječe je opći ultrazvučni upalni zbroj (**Tablica 24**, **Slika 12**). Povećanje općeg ultrazvučnog upalnog zbroja za 1 povećava upalni zbroj gležnja za 0,1916.

Tablica 24. Rezultati jednostruke regresije za upalni zbroj gležnja kao zavisne varijable (ispis iz SAS-a)

R2=0,1404; F(1,58)=9,47;p=0,0032					
Variable	**DF**	**Parameter Estimate**	**Standard Error**	**t Value**	**Pr > |t|**
Intercept	**1**	0.86201	0.33420	2.58	0.0125
opći UZV zbroj	**1**	0.19161	0.06226	3.08	0.0032



Slika 12. Grafički prikaz regresijskog modela za upalni zbroj gležnja kao zavisne varijable i općeg ultrazvučnog upalnog zbroja kao nezavisne (ispis iz SAS-a).

6. RASPRAVA

Simptomi zahvaćenosti muskuloskeletnog sustava su česti u bolesnika sa SLE, a artritis je jedna od najčešćih i često prvih kliničkih manifestacija koja pogađa 65 - 95% bolesnika u tijeku bolesti (28,68). Procjena težine artritisa, njegovo adekvatno liječenje te predviđanje progresije u teže oblike i dalje predstavlja izazov reumatolozima u adekvatnom zbrinjavanju bolesnika sa SLE. Mnogo bolesnika se prezentira artralgijom bez klinički evidentnog sinovitisa, što dodatno otežava donošenje terapijske odluke. Zahvaćanje gležnja često je u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima, a klinički pregled može podcijeniti tip i distribuciju patoloških promjena, zbog kompleksnosti anatomskih struktura tog područja. MSUZ visoke rezolucije s PD-om pokazao se kao korisna i neinvazivna dijagnostička tehnika za procjenu i praćenje patoloških promjena zglobova, tetiva i enteza, posebno u procjeni upale sinovije zglobova ili tetiva te oštećenja hrskavice i kosti (143). Iako se ultrazvuk pokazao kao korisna dijagnostička metoda u upalnim reumatskim bolestima, a ponajviše u RA i spondiloartritisima, još uvijek se ne koristi u svakodnevnoj praksi u evaluaciji bolesnika sa SLE (101,102). Do danas je provedeno relativno malo ultrazvučnih studija koje evaluiraju zahvaćanje zglobova i tetiva u bolesnika sa SLE (142), a do prijave teme ovog doktorata nije provedena niti jedna ultrazvučna studija o zahvaćanju zglobova i tetiva gležnja u odraslih bolesnika sa SLE. Do sada provedene ultrazvučne studije koje su uključile bolesnike sa SLE su izrazito heterogene i vrlo ih je teško međusobno uspoređivati. Studije se razlikuju ovisno o uključenim bolesnicima; da li su uključeni bolesnici s Ruphus sindromom, Jaccoudovom artropatijom, simptomatski bolesnici ili bolesnici bez obzira na trenutnu ili anamnestičku prisutnost zahvaćanja zglobova i ovisno o tome da li su uključene zdrave kontrole. Također su izrazito velike razlike u broju i vrsti ultrazvučno pregledanih struktura te u opisu sinovitisa i korištenju ultrazvučnih zbrojeva, kao i u prikazanim rezultatima (na zglobnoj ili populacijskoj razini). Razlike postoje i u korištenoj tehnologiji, odnosno frekvenciji linearnih sondi. Samo dio studija je učinio korelaciju ultrazvučnih promjena s kliničkom slikom, laboratorijskim nalazima i markerima upalne aktivnosti, a rezultati tih malobrojnih studija su oprečni. Zbog svih navedenih različitosti u do sada provedenim studijama vrlo je teško donijeti jasne zaključke o zahvaćenosti zglobova i periartikularnih struktura u bolesnika sa SLE-om te njihovoj važnosti.

Hipoteza našeg istraživanja bila je da u oboljelih od SLE postoji značajna subklinička zahvaćenost zglobova i tetiva gležnja. U našem istraživanju smo potvrdili hipotezu. Pokazali smo da postoji velik udio bolesnika s ultrazvučnim promjenama zglobova i tetiva gležnja koji nisu imali muskuloskeletnih simptoma niti kliničkim pregledom zabilježen artritis gležnja.

Glavni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi frekvenciju, obrasce i obilježja zahvaćanja zglobova i tetiva gležnja u bolesnika sa SLE koristeći MSUZ, obzirom na nedostatak takvih istraživanja i ultrazvučne nalaze usporediti s ukupnom zglobnom aktivnošću, kao i s kliničkim i laboratorijskim mjerama aktivnosti bolesti. Prednosti ove studije u odnosu na slične provedene ultrazvučne studije je taj, što smo uz regiju gležnja ultrazvukom evaluirali i velik broj drugih zglobnih regija iz čega smo napravili vlastiti ultrazvučni upalni zbroj kojim smo uspoređivali povezanost zahvaćanja i težinu zahvaćanja pojedinih regija. Također, zbog velikog broja pregledanih struktura mogli smo naše rezultate usporediti s već postojećim studijama. Naš upalni ultrazvučni zbroj mogao bi poslužiti u svakodnevnoj praksi umjesto gledanja velikog broja zglobova i tako skratiti trajanje pregleda dok ujedno daje relevantne podatke o zahvaćenosti zglobova upalom. Jedna od prednost ove studije je u tome što smo isključili bolesnike s Ruphus sindromom i time dobili jasniju i točniju sliku o učestalosti erozivnih promjena na zglobovima u bolesnika sa SLE. Također, prednost studije je u tome što je poznata terapija koju su bolesnici uzimali tijekom ultrazvučnog pregleda, a učinjena je i usporedba terapija među grupama bolesnika, što nije učinjeno u mnogim dosadašnjim ultrazvučnim studijama (79,143,155). U studiji je učinjena korelacija ultrazvučnog nalaza s kliničkom slikom, laboratorijskim nalazima parametra upale, mjerama aktivnosti bolesti (SLEDAI, ECLAM) te trajanjem bolesti, što također u mnogim dosadašnjim studijama nije učinjeno (76,144,146,150). Glavni nedostatak studije je u tome što u studiju nisu uključeni zdravi pojedinci kao kontrole za usporedbu, jer bi takva usporedba prevalencije ultrazvučnih nalaza regije gležnja, koja nije ranije sustavno obrađena u studijama SLE bolesnika značajno pridonijela razumijevanju dobivenih rezultata ove studije.

U skladu s preporukama za liječenje bolesnika s lupusom koja teži boljoj regulaciji bolesti, ali isto tako minimalnim dozama glukokortikoida zbog sprečavanja oštećenja izazvanih dugotrajnom promjenom takve terapijem a prema podacima do sada objavljenih studija, zaključiti je, da je važno uključiti ultrazvuk s PD-om u kliničku evaluaciju muskuloskeletnih simptoma bolesnika sa SLE da se izbjegne nepotrebna eskalacija terapije kada uzrok bolova u

zglobovima nije aktivna upala, ali također da se izbjegne neadekvatna eskaacija terapije kada postoji subklinička ultrazvučno jasna aktivna upala. Ono što nedostaje u istraživanjima su prospektivne ultrazvučne studije u bolesnika sa SLE koje će razjasniti važnost te prediktivnu vrijednost do sada verificiranih ultrazvučnih promjena koje su nađene u mnogim studijama. Potrebno je razjasniti nosi li verificirana subklinička upala zglobova i tetiva nađena ultrazvukom do kasnijih klinički jasnih upala ili strukturalnih promjena i treba li ju drugačije liječiti. Također se ne zna važnost i potencijalni ishod verificiranih erozivnih promjena ultrazvukom u bolesnika s oblicima artritisa koji su do nedavno smatrani neerozivnim. Ostaje još mnogo pitanja otvoreno u boljem razumijevanju i adekvatnijem zbrinjavanju muskuloskeletnih manifestacija u SLE. Spektar ultrazvučnih promjena u bolesnika sa SLE te njihov klinički, prognostički i patogenetski značaj tek treba u budućnosti definirati, a ova studija će svakako pridonijeti.

6.1. OPĆE ZNAČAJKE BOLESNIKA U STUDIJI

U ovu studiju je bilo uključeno ukupno 60 SLE bolesnika s omjerom žena i muškaraca 14:1. Poznato je da je SLE bolest od koje većinom obolijevaju žene generativne dobi, a u objavljenim svjetskim epidemiološkim studijama omjeri prevalencije SLE po spolu se kreću od 4:1 do 9:1 (4,7). U većini objavljenih ultrazvučnih studija omjeri ispitanika po spolu su viši nego u epidemiološkim studijama, a izrazito su varijabilni, od 5:1 u nedavno objavljenoj studiji Di Matteo i suradnika iz Italije, sve do 100% uključenih žena u studiji iz Španjolske autora Torrente-Segarra iz 2013.g (148,150). Srednja starosna dob naših ispitanika u studiji je bila 41 godina (raspon 18-78), što je podjednako s dobi ispitanika u do sada objavljenim ultrazvučnim studijama (142). Trajanje bolesti kod ispitanika u ovoj studiji je bilo nešto duže nego u većini drugih objavljenih ultrazvučnih studija u svijetu. U našoj skupini bolesnika srednja vrijednost trajanja bolesti je iznosila 11 godina, dok se prosječno trajanje bolesti u drugim studijama kretalo oko 8-11 godina, s tek nekoliko studija koje su imale ispitanike sa znatno kraćim trajanjem bolesti, poput studije Torrente-Segarra gdje je iznosilo 80 mjeseci, studije Zayat i suradnika 60 mjeseci te studije Di Matteo i suradnika gdje je iznosilo svega 48 mjeseci (148,150).

Aktivnost bolesti je u skupini naših ispitanika bila većinom niska, sa srednjom vrijednosti indeksa aktivnosti SLEDAI 2K 3,88, dok je ECLAM iznosio svega 1,69. Povišenu vrijednost anti-dsDNA u trenutku pregleda je imala polovica bolesnika, dok je snižen komplement imalo 38,3% bolesnika. Većina objavljenih ultrazvučnih studija je također imala nisku prosječnu aktivnost bolesti kod ispitanika, srednja vrijednost SLEDAI indeksa je u studijama iznosila većinom oko 2,5-3 (76,146). Izdvaja se studija Di Matteo i suradnika koja je imala višu aktivnost bolesti s vrijednostima SLEDAI 6,3, gdje je čak 80,0% uključenih bolesnika imalo povišenu anti-dsDNA, a čak 60% bolesnika je imalo aktivnu upalu muskuloskeletnog sustava (150).

Većina bolesnika uključenih u našu studiju nije imala aktualnih muskuloskeletnih simptoma, a čak 85,0 % bolesnika nije javljalo bol niti imalo oteklinu gležnja tijekom pregleda. Također u studiju nisu bili uključeni bolesnici sa sindromom Ruphus i Jaccoudovim sindromom zbog čega su moguće razlike u pojavnosti pojedinih ultrazvučnih nalaza sa studijama koje su takve bolesnike uključile u ispitivanje, poput prevalencije koštanih erozija. Razlika u prisutnosti muskuloskeletnih simptoma kod bolesnika uključenih u druge studije je izrazito varijabilna, od studija koje su uključile samo asimptomatske bolesnike (76), do onih koji su imali veći broj bolesnika s muskuloskeletnim simptomima (82), što je važno uzeti u obzir prilikom usporedbe i interpretacije rezultata studije.

Za istraživanje je važno napomenuti da je većina naših bolesnika ima u terapiji glukokortikoide s visokom srednjom dnevnom dozom od 12,7 mg preračunato u prednizon. Međutim, razlika u dnevnim dozama glukokortikoida među grupama bolesnika koji su imali bolove ili oteklinu zglobova i bolesnika bez simptoma od strane muskuloskeletnog sustava nije bila statistički značajna. Rezultati su također pokazali pozitivnu korelaciju između upalnog zbroja gležnja i doze glukokortikoida, što znači da su bolesnici s većom dozom glukokortikoida, unatoč terapiji imali više ultrazvučnih promjena zglobova gležnja. U studiji je trećina bolesnika u vrijeme pregleda imala neki od NSAR u terapiji. Razlika u broju bolesnika koji su uzimali NSAR također nije bila statistički značajna među grupama simptomatskih i asimptomatskih bolesnika. Iz pregleda literature je vidljivo da u mnogim studijama nedostaje podatak o terapiji koju su bolesnici uzimali u vrijeme ultrazvučnog pregleda što otežava interpretaciju nalaza tih studija. Također nedostaju podaci o povezanosti uzimanja glukokortikoida i imunosupresiva u terapiji i visine dnevne doze glukokortikoida s ultrazvučnim nalazima. Poznato je da ovi lijekovi imaju

direktan utjecaj na upalne stanice i proupalne citokine te mogu interferirati s ultrazvučnim nalazima, a pogotovo s pozitivnim PD signalom koji je povezan s aktivnom upalom. Također u velikoj većini studija nedostaju podaci o uzimanju NSAR, što također može maskirati kliničku sliku (79).

6.2. UČESTALOST ULTRAZVUČNIH PROMJENA ZGLOBOVA I TETIVA U BOLESNIKA SA SUSTAVNIM ERITEMSKIM LUPUSOM

6.2.1. Ultrazvučne promjene na svim pregledanim zglobovima

U našem istraživanju ukupno je ultrazvukom vidljive promjene zglobova i tetiva imao velik udio ispitanika, zglobne promjene je imalo 85,0% bolesnika, a tetivne 21,7% bolesnika. Slični rezultati su dobiveni i u drugim studijama, tako je u studiji Iagnocco i suradnika iz 2014.g. ultrazvučne zglobne promjene imalo 87,0% bolesnika (143). Unatoč velikoj heterogenosti među postojećim ultrazvučnim studijama, sve studije ukazuju na visoku prevalenciju zglobnih i tetivnih upalnih promjena u oboljelih od lupusa. Među literaturom se izdvaja studija Gabba i suradnika iz 2012.g., gdje je ukupno ultrazvučne promjene imalo samo 38,0% bolesnika, no u toj studiji je zabilježeno manje promjena po svim zglobnim regijama od većine drugih objavljenih studija (79).

U našoj studiji srednja vrijednosti općeg ultrazvučnog upalnog zbroja, koji je izračunat kao zbroj vrijednosti za svaku elementarnu ultrazvučnu leziju (izljev, HS, PD) za svaki zglob, iznosila je kod svih pregledanih bolesnika 3,41, dok je srednja vrijednost ultrazvučnog upalnog zbroja gležnja iznosila 1,51. To znači da iako su ultrazvučne promjene verificirane kod velikog broja bolesnika, većinom su bile blage u svim pregledavanim zglobnim regijama što je u skladu s dosadašnjom literaturom (76,79,142,148). U našem istraživanju najčešće zahvaćena zglobna regija je bila MTP etaža, koju je imalo zahvaćeno 61,0% bolesnika, zatim TT zglob, u kojem je ultrazvučne promjene imalo 43,3% bolesnika, dok je najmanje bolesnika imalo zahvaćeno PIP etažu, svega 5,0% bolesnika. MTP zglobovi su također bili zahvaćeni najtežim promjenama. To se slaže s podacima istraživanja koje su objavili Iagnocco i suradnici iz 2014. godine, u kojem je također izračunat ultrazvučni upalni zbroj, čija je najniža vrijednost bila za

PIP etažu, a najviša za MTP etažu (4,5) uz naglasak da zglobovi gležnja nisu bili ispitivani u toj studiji (143). Najčešći ultrazvučni nalaz među svim pregledanim zglobovima u ovoj studiji je bio zglobni izljev, prisutan u 77% bolesnika te SH prisutna u 75,0% svih bolesnika. Obje ove promjene su bile zastupljene podjednako među bolesnicima sa i bez muskuloskeletnih simptoma za vrijeme pregleda. Ovi rezultati su u skladu s velikom multicentričnom studijom Salliot i suradnika iz 2018.g. u kojoj je zglobni izljev bio prisutan u 71% bolesnika, a SH u 72% bolesnika (82). Velika većina studija nije objavila udio bolesnika s ukupno prisutnim zglobnim izljevom i SH.

U ovom istraživanju pozitivan PD signal zglobova je bio rijetko prisutan, nađen je samo kod 3,0% naših bolesnika i to isključivo kod simptomatskih bolesnika. Na taj rezultat je vjerojatno utjecala dosta visoka srednja dnevna doza glukokortikoida kod ispitanika. U dosadašnjim studijama postoje značajne varijacije u udjelu bolesnika s prisutnim pozitivnim PD signalom, od 6,3% bolesnika u studiji Yoon i suradnika na asimptomatskim bolesnicima, do 17% bolesnika u studiji Gabba i suradnika iz 2009.g. gdje je trećina bolesnika imala simptome artritisa, ali nije bila poznata terapija koju su bolesnici uzimali u trenutku pregleda (76,79). Daleko najveći udio bolesnika s pozitivnim PD signalom je zabilježen u studiji Salliot i suradnika iz 2018.g. gdje je čak 44,0% svih bolesnika i 37,0% asimptomatskih bolesnika imalo pozitivan PD signal (82). Budući da su studije izrazito heterogene, od uključivanja različitog omjera simptomatskih i asimptomatskih bolesnika, različitih pregledavanih zglobih regija, terapije u vrijeme pregleda kao i okolinskih uvijeta, rezultate je teško uspoređivati.

U ovoj studiji koštane erozije su nađene u 5,0% bolesnika i to po jedna u MCP3, RC i MTP2 zglobovima. Djelomično je uzrok manjem broju verificiranih erozija od drugih studija taj, što u studiju nisu uključeni bolesnici sa sindromom Ruphus i Jaccoudovim sindromom. Postotak bolesnika s prisutnim koštanim erozijama također je izrazito varijabilan u postojećim studijama, od 2,0% u studiji Delle Sedie iz 2009.g., 9,0% u studiji Zayat i suradnika, 11,0% u studiji Salliot i suradnika iz 2018.g., do 25% u studiji Gabba i suradnika (79,82,149). Razlike među studijama su višestruke, kao i u broju i lokaciji na kojima se gledala prisutnost erozija. Tako se u studiji Delle Sedie i suradnika prisutnost erozija gledala na glavici ulne i MCP2, u studiji Salliot i suradnika su erozije verificirane na 8 zglobova (MCP2 i MCP5 te MTP5) što su mjesta najčešćih erozija u RA, a u studiji Gabba i suradnika na MCP2,MCP3 te RUC zglobovima. Jedna od razlika među tim studijama je i u broju uključenih bolesnika s Ruphus sindromom i

bolesnika s Jaccoudovom artropatijom; u studiji Gabba i suradnika je bilo 7% bolesnika s sindromom Ruphus te 5,5% bolesnika s Jaccoudovom artropatijom, u studiji Salliot i suradnika 2,6% te 3,3%, dok je u zadnjoj spomenutoj studiji samo 3 bolesnika imala pozitivan RF, ali nije poznato da li su imali dijagnosticiran Ruphus sindrom. U studiji Zayat i suradnika, gdje nisu uključeni bolesnici s Ruphus sindromom, erozije je imalo 9% svih bolesnika, 13% bolesnika je imalo erozije šaka, a 5,0% stopala (151). U toj studiji je prisutnost erozija korelirala s kliničkim sinovitisom, 29,0% bolesnika sa MSK-BILAG A je imalo prisutne erozije, a samo 4% bolesnika sa MSK-BILAG C, kao i 25,0% onih kod kojih je SLEDAI iznosio 4 i samo 5% onih sa SLEDAI 0. Takva korelacija erozija i BILAG zbroja nije pokazana u studiji Gabba i suradnika (79). Erozije u SLE bolesnika su u većini studija bile blage i nisu zahvaćale velik broj zglobova (151). Međutim, ono što je važno u rezultatima dosada objavljenih ultrazvučnih istraživanja, a također je potvrđeno i u našoj studiji, da su koštane erozije verificirane u bolesnika sa SLE koji nemaju sindrom Ruphus, također kod bolesnika s NDNE artropatijom i kod bolesnika s Jaccoudovom artropatijom koja se ranije smatrala neerozivnom bolešću. Tako je u ranije spomenutoj studiji Gabba i suradnika koštane erozije imao velik broj bolesnika s NDNE artropatijom (21% bolesnika) te čak 16,7% bolesnika s Jaccoudovom artropatijom (79). Ono što svakako nedostaje su prospektivne ultrazvučne studije praćenja bolesnika u dužem vremenskom periodu da bi se razjasnila važnost ovih saznanja. U studiji iz Italije iz 2018.g. na 25 bolesnika, u kojoj je trajanje bolesti kod ispitanika bilo znatno kraće nego u većini drugih objavljenih studija, svega 48 mjeseci, koštane erozije i oštećenja hrskavice verificirani su samo kod bolesnika s Ruphus sindromom (144). U toj studiji verificirano je neočekivano više heterogenih ultrazvučnih promjena u SLE bolesnika nego u drugim pojedinačnim upalnim artritisima kao što je RA i PsA (156). Upalne promjene su, osim na sinoviji, nađene i na tetivama bez sinovijalne ovojnice, peritetivnom mekom tkivu i entezama, a prema dominantnim ultrazvučnim karakteristikama u navedenoj studiji je identificirano sedam različitih obrazaca ultrazvučnih promjena, no uzorak bolesnika s pojedinim promjenama nije bio velik za donošenje jasnih zaključaka (150).

Kada se gleda udio različitih ultrazvučnih promjena na razini zglobova, u našem istraživanju je od ukupno pregledanih 1080 zglobova, zglobni izljev bio prisutan u 13,7% zglobova, a u najviše zglobova je bio prisutan izljev 1. stupnja. Hipertrofija sinovije je bila prisutna u 10,4% zglobova, a ponovno je najviše zglobova imalo HS 1. stupnja. Pozitivan PD je bio prisutan u samo 4 zgloba, dok su erozije verificirane u 3 zgloba. U dosada objavljenim studijama tek

nekoliko studija ima opisane rezultate na razini zglobova, a rezultati ove studije se slažu s dosadašnjim studijama. Tako je u studiji Di Matteo i suradnika iz 2018.g., zglobni izljev bio prisutan u 9,5% zglobova, HS u 11,5% zglobova, dok PD nije naznačen (150). U studiji Iagnocco i suradnika iz 2014.g. zglobni izljev je bio prisutan u 19,1% zglobova, SH u 6,9%, a PD u 1,1% bolesnika (143).

6.2.2. Ultrazvučne promjene zglobova šaka i radiokarpalnih zglobova

Većina do sada provedenih studija ultrazvučno je evaluirala zglobove šaka i ručne zglobove, budući su oni klinički najranije i najčešće zahvaćeni upalnim promjenama u bolesnika sa SLE. Tek posljednjih godina fokus ultrazvučnih istraživanja se proširio i na zglobove stopala te na ostale zglobove i periartikularne strukture. Iz dosadašnjih studija je vidljivo da su ultrazvučne promjene na zglobovima šaka i ručnim zglobovima učestale u bolesnika sa SLE, a isto su pokazali i rezultati naše studije. Također je je iz dosadašnjih studija vidljivo da je prevalencija zglobnog izljeva i HS, RC zglobova i zglobova šaka te tenosinovitisa na području šaka značajno veća u bolesnika sa SLE u usporedbi sa zdravim kontrolama, iako i tu postoje varijacije među studijama, od 6% - 18% zdravih kontrola s ultrazvučnim promjenama zglobova te 4%-11% zdravih ispitanika s promjenama na tetivama (79,143). Iz studije Gabba i suradnika je vidljivo, iako je udio takvih bolesnika bio mali, da bolesnici s Ruphus sindromom imaju veću incidenciju upalnih i erozivnih promjena (87%), u usporedbi s bolesnicima s Jaccoudovom artropatijom (50%,17%) i bolesnika s NDNE artropatijom (37%, 21%) (79). Među dosadašnjim studijama postoje značajne razlike u prevalenciji pojedinih ultrazvučnih promjena zglobova i tetiva šaka i ručnih zglobova (76,79,143). U ovom istraživanju 33,3% naših bolesnika je imalo promjenama zahvaćenu MCP etažu, 26,7% bolesnika RC, dok je najrjeđe promjenama bila zahvaćena PIP etaža, 5% bolesnika. Rezultati naše studije su u skladu s dosadašnjim istraživanjima gdje su promjene također značajno češće izražene na razini MCP i RC razini nego PIP.

Ultrazvučno se zahvaćenost RC zgloba, prema do sada objavljenim studijama, kreće od 12% u studiji Gabba i suradnika do 33% u studiji Yoon i suradnika, što je u skladu s rezultatima naše studije, dok je u studijama koje su promatrale uz RC i IC zglobove zahvaćenost veća, a kreće se od 53% u studiji Iagnocco i suradnika iz 2014.g. do visokih 80% u studiji Delle Sedie

(76,79,143,149). U RC zglobu najčešća ultrazvučna promjena u našem istraživanju je bio zglobni izljev koji je imalo 21,7% bolesnika, dok je druga po učestalosti bila SH, prisutna kod 13,3% bolesnika. Obje promjene su bile blage, a u velikoj većini bolesnika zglobni izljev i HS su bili 1. stupnja. Naši podaci su u skladu s mnogim recentnim ultrazvučnim studijama. U velikoj multicentričnoj studiji Salliot i suradnika je HS u RC zglobu je imalo također 13,3% bolesnika kao i u našoj studiji, a RC je uz MCP etažu u toj studiji bilo najčešće mjesto gdje je verificiran sinovitis kod bolesnika (82). U studiji Iaggnoco i suradnika izljev je imalo 22,6% bolesnika, HS 17,7 bolesnika, dok je u studiji Gabba i suradnika manji udio bolesnika imao izljev i HS u RC zglobu svega 6,4% bolesnika (79,143).

U našoj studiji nije bilo pozitivnog PD signala u RC zglobu, dok je erozija bila prisutna kod jednog bolesnika (1,7%). U većini drugih studija bolesnici su imali prisutan pozitivan PD signal u RC regiji. Razlika prema našim rezultatima u prisutnosti pozitivnog PD signala je vjerojatno u malom broju bolesnika s artralgijom zapešća te visoka doza glukokortikoida kod naših bolesnika. Naši rezultati udjela bolesnika s erozijama na području RC zgloba su podjednaki dosadašnjim studijama gdje je taj udio također nizak, a iznosi oko 4%.

U do sada objavljenim studijama prevalencije ultrazvučnih promjena zglobova šaka se dosta razlikuju (76,142,143). Ultrazvučne promjene MCP etaže je u našoj studiji imalo 33,3% bolesnika, a češće je promjenama bio zahvaćen MCP2 zglob (25% bolesnika), nego MCP3 zglob (15% bolesnika). U studiji Yoon i suradnika na asimptomatskim bolesnicima nađeno je nešto viši udio bolesnika s ultrazvučnim promjenama, 29,2% bolesnika je imalo zahvaćen MCP2 zglob, a 31,3% MCP3 zglob, a sličan je rezultat i studije Iagnocco i suradnika (MCP2 32% i MCP3 30%) (76,143). U studiji Gabba i suradnika je na zglobovima šaka i RC zglobovima nađeno manje ultrazvučnih promjena u odnosu na druge slične studije, samo 15% bolesnika je imalo zahvaćenu MCP etažu (79). U našoj studiji je izljev u MCP etaži imalo 23,3% svih bolesnika, kao i HS sinovije, a obje promjene su bile blage, kod većine bolesnika su i zglobni izljev i HS bili 1. stupnja, što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima (76,79,82,143). Rezultati naše studije su također su podjednaki rezultatima nedavno objavljene velike multicentrične studije na 151 SLE bolesniku, gdje je SH imalo 29,3% bolesnika, u studiji nije iznijet podatak o postotku bolesnika sa zglobnim izljevom (82). Dio studija ima objavljene podatke za pojedinačne zglobove, a ne za cijelu zglobnu regiju. U našem istraživanju je izljev i HS u MCP2 je imalo 16,7% bolesnika, dok je u MCP3 regiji izljev imalo ukupno 11,6%

bolesnika, a HS 13,3% bolesnika. Slični su rezultati i drugih studija (79,82). U našoj studiji je pozitivan PD bio rijetko prisutan u MCP etaži, samo 1,7% svih bolesnika što je znatno niže nego u drugim studijama, osim studije Yoon i suradnika na asimptomatskim SLE bolesnicima gdje nije verificiran pozitivan PD signal u MCP zglobovima niti kod jednog bolesnika (76). U velikoj studiji Salliot i suradnika pozitivan PD MCP etaže je imalo 10% bolesnika (82). U našoj studiji koštana erozija je verificirana u 1,7% bolesnika, na glavici 3 MC kosti, što je podjednako studiji Delle Sedie gdje je 2% bolesnika imalo prisutne erozije (149), no značajno manje od studije Gabba i suradnika gdje je oko 21% bolesnika s NDNE artropatijom imalo erozije zglobova šaka (79).

PIP etaža je u našem istraživanju bila posljednja po učestalosti zahvaćenosti od svih pregledanih zglobnih etaža, samo 5% bolesnika, što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima (143,148). U našoj studiji podjednako su promjenama bili zahvaćeni PIP2 i PIP3 zglob. Izljev i HS u PIP etaži je imao jednak postotak naših bolesnika 3,3% bolesnika te nije bilo pozitivnog PD signala niti koštanih erozija na ovoj zglobnoj razini. U studijama koje su gledale svih 5 zglobova PIP etaže nalazi se nešto viši udio bolesnika s ultrazvučnim promjenama, tako u studiji Torrente-Segarra izljev u PIP regiji nalazio kod 7,1% bolesnika s artralgijom šaka, slično kao i u studiji Iagnocco i suradnika gdje je izljev imalo 9,7% bolesnika, a HS 6,5% bolesnika, dok je pozitivan PD signal imalo 3,2% bolesnika (143,148). Znatno veći broj bolesnika s prisutnom SH ove zglobne regije je verificirano u nedavnoj studiji Salliot i suradnika, čak 14,5%, dok je PD imalo samo 2,5% svih bolesnika (82). Razlika prema našoj studiji je ta što je gledano svih 5 zglobova PIP regije, a podaci po pojedinačnim zglobovima nisu objavljeni.

6.2.3. Ultrazvučne promjene zglobova stopala

Vrlo mali broj dosadašnjih ultrazvučnih studija je evaluirao zglobove stopala u bolesnika sa SLE (82,143–145), a da postoji nedostatak takvih istraživanja je pokazao i pregled literature objavljen 2013.g. Williams i suradnika (157). Prva studija u kojoj su objavljeni rezultati ultrazvučnih promjena zglobova stopala u bolesnika sa SLE, je studija Iagnocco i suradnika iz 2014. godine, u kojoj su MTP zglobovi bili češće zahvaćeni (72%) od ručnih zglobova (53%), MCP (46%) i PIP zglobova (19%), što je također u skladu s kasnijim studijama i našim istraživanjem (143–145). Nadalje, MTP zglobovi su u usporedbi s ostalim pregledanim zglobnim skupinama, u toj studiji, bili zahvaćeni najtežim upalnim promjenama, što je bilo

izračunato primjenom prigodnog ultrazvučnog upalnog zbroja, a isti su rezultati dobiveni i u našem istraživanju. U toj studiji Iagnocco i suradnika pregledano je svih 5 MTP zglobova, a najčešće su promjenama bili zahvaćeni MTP2 (61,0% bolesnika), potom MTP3 zglob (51,6%), a najrjeđe MTP5 (17,7% bolesnika). U našem istraživanju je 61,7% bolesnika promjenama imalo zahvaćenu MTP etažu, češće je također bio zahvaćen MTP2 (55%) nego MTP3 (36%). Izljev je u MTP etaži, u našoj studiji, imalo 51,6% bolesnika, a HS je imalo 50% bolesnika. Visoka prevalencija promjena MTP zglobova objavljena je i u preostalim studijama, kreće se od 27,8% bolesnika sa sinovitisom 2-4 MTP zgloba, u studiji Morales-Lozano i suradnika, 33% bolesnika sa HS MTP etaže u studiji Salliot i suradnika, do čak 80% bolesnika sa HS u pilot studiji Mukherjee i suradnika iz 2016.g (82,144,145). Ono što je zanimljivo u studiji autora iz Španjolske, Morales-Lozano, da iako je sinovitis MTP zglobova bio najčešća verificirana ultrazvučna promjena kod bolesnika sa SLE, bio je i najčešća promjena kod zdravih kontrola (21-17% ispitanika) te nije bilo značajne razlike među grupama. Također u studiji Salliot i suradnika na velikom broju zglobova MTP etaža je bilo mjesto gdje je najčešće verificirana SH, dok je sinovitis (SH + PD), u toj studiji većinom verificiran na ručnim zglobovima i MCP etaži. To je u skladu i s ultrazvučnom studijom provedenom na zdravim dobrovoljcima, Machado i suradnika, koja je pokaza da se SH u MTP etaži može pronaći u značajnom postotku zdravih ljudi (158).

U našoj studiji PD je bio rijetko prisutan u MTP regiji, u samo 1,7% bolesnika, što je u skladu s ostalim objavljenim studijama, gdje je također nizak postotak bolesnika s pozitivnim PD signalom te regije, 3,7% u studiji Morales-Lozano, 4,8% u studiji Iagnocco te 5,2% u studiji Salliot i suradnika (82,143,145). Ističe se jedino pilot studija iz Velike Britanije gdje je pozitivan PD MTP etaže, bio prisutan u 10% bolesnika (9).

U ranije spomenutoj studiji Morales-Lozano i suradnika su rezultati pokazali da iako je PD MTP zglobova bio rijetko prisutan, verificiran je, kao i u našoj studiji, samo u bolnim zglobovima SLE bolesnika, a nije bilo niti jednog zdravog ispitanika s ovim nalazom (kontrole 0%) niti bolnih stopala SLE bolesnika koji su imali pozitivan PD signal u MTP etaži (145). Iz toga proizlazi da pozitivan PD MTP etaže, za razliku od SH tog područja, diskriminira SLE od kontrola te bolna od asimptomatskih stopala kod SLE bolesnika.

U ranije spomenutoj pilot studiji iz 2016. godine, na 20 SLE bolesnika s niskom aktivnosti bolesti, Mukherjee i suradnici su pokazali izrazito visoku prevalenciju ultrazvučnih promjena

MTP zglobova, čak 80% bolesnika je imao ultrazvučne promjene MTP zglobova, a 10% (2 bolesnika) pozitivan PD signal (144). Ta studija je također prvi puta opisala i visoku učestalost ultrazvučno detektiranih burzi prednjeg dijela stopala (100%) u SLE bolesnika, kao i visoku učestalost pozitivnog PD burzi (10% bolesnika), a takva patologija stopala je ranije opisana u studijama na RA bolesnicima (159). No budući je ta pilot studija imala mali broj ispitanika, potrebna su dodatna istraživanja za jasne zaključke o patologiji burzi stopala u SLE.

Kada se gledaju ultrazvučne promjene na razini zglobova, u našoj studiji je od ukupno pregledanih 240 MTP zglobova, u 20,8% zglobova bio prisutan zglobni izljev, što tu zglobnu razinu čini drugu po učestalosti zahvaćenosti ovom promjenom, iza zglobova gležnja. Hipertrofija sinovije je bila prisutna u čak 23,7% zglobova, što je najveći broj zglobova s prisutnom HS među svim pregledanim zglobnim razinama. Ti rezultati su jednaki onima Iagnocco i suradnika, gdje je 25,8% MTP zglobova imalo prisutan zglobni izljev, a 46,6% zglobova izljev i hipertrofiju sinovije zajedno (143). U našoj studiji je u samo jednom zglobu MTP razine verificiran pozitivan PD signal, koji je bio 1. stupnja, a koštana erozija je verificirana na glavici 2 metatarzalne kosti kod jednog bolesnika.

6.2.4. Ultrazvučne promjene zglobova gležnja

Za razliku od malih površinskih zglobova gdje je klinički sinovitis lako vidljiv i može se s velikom sigurnošću dijagnosticirati, gležanj ima zglobove s duboko smještenom sinovijom te nije lako dohvatljiv fizikalnim pregledom. Također zbog složenih anatomskih struktura, teško je klinički posve precizno razjasniti podrijetlo bolova tog područja koja može različitog uzroka, a točna dijagnoza je važna zbog primjene adekvatne terapije. Tu svoje mjesto kao važno dijagnostičko sredstvo može naći MSUZ.

Do sada je prevalencija ultrazvučnih promjena gležnja slabo poznata u SLE bolesnika. Do prijave ove teme doktorske disertacije, gležanj je evaluiran samo u ultrazvučnoj studiji na juvenilnim bolesnicima sa SLE, gdje je zahvaćenost gležnja nađena u 26,7% bolesnika, a nakon toga evaluiran je u još samo dvije studije na odraslim bolesnicima, u kojima se zahvaćenost gležnja značajno razlikuje a rezultati su različito prikazani: velika zahvaćenost TT zgloba je nađena u 25% stopala bolesnika sa SLE u studiji Moralez-Lozano i suradnika te u samo 0,8% bolesnika u studiji Salliot i suradnika (82,145,146). U nedavno provedenoj studiji u Italiji na

25 bolesnika sa SLE koji su imali trenutnu ili anamnestički prisutnu zahvaćenosti muskuloskeletnog sustava, verificirana je kronična upala u zglobovima koji se tradicionalno smatraju rjeđe zahvaćeni (gležanj, lakat) u 12% bolesnika, problem je što nema podatka za pojedini zglob (150).

U našoj studiji ultrazvučne promjene zglobova gležnja (TT i ST zglob) imalo je 53,3% svih bolesnika te čak 50% asimptomatskih bolesnika, što potvrđuje našu hipotezu. TT zglob je u našoj studiji imalo zahvaćeno 43,3% bolesnika, a ST zglobove 26,7%. U recentnoj UZV studiji Morales-Lozano i suradnika, koja je također evaluirala zglobove gležnja i stopala u bolesnika sa SLE, došli su do rezultata da je sinovitis TT zgloba bio značajno češći u bolesnika sa SLE (25% stopala bolesnika sa SLE) u usporedbi sa zdravim kontrolama (1,7% stopala kontrola), kao i sinovitis talonavikualarnog zgloba (13% SLE stopala, 2,5% stopala kontrola), dok to nije bio slučaj s MTP zglobovima (145). U već spomenutoj studiji Salliot i suradnika, gdje je pregledavan veći broj zglobova, vrlo mali udio bolesnika imao verificiranu SH u gležnju, 0,8% bolesnika, što se značajno razlikuje od ostalih studija i našeg istraživanja (82).

U našem istraživanju, najčešća ultrazvulna promjena u TT zglobu je bio zglobni izljev koji je imalo 43,3% bolesnika, većinom 1. stupnja (31,6% bolesnika), dok je 10% bolesnika imalo zglobni izljev 2. stupnja u TT zglobu. Druga po učestalosti ultrazvučna promjena je bila SH, prisutna u 23,3% bolesnika, također većinom 1. stupnja. Preostale studije koje su evaluirale zglobove gležnja nisu opisale promjene po stupnjevima te naše rezultate nije moguće usporediti (82,145). Za tumačenje naših rezultata je zanimljivo istraživanje koje su Machado i suradnici proveli na 130 zdravih volontera 2014.g,.gdje je čak njih 41,5% imalo SH 1. stupnja u prednjem recesusu TT zgloba (158). U tom istraživanju koje je gledalo ultrazvučne promjene na malim i velikim perifernim zglobovima zdravih pojedinaca učinjena je korelacija s demografskim karakteristikama, a te su promjene ovisile o dobi, visini, težini, BMI, dok ultrazvučne promjene u našoj studiji nisu pokazale korelaciju s navedenim parametrima.

U našoj studiji je pozitivan PD signal bio rijetko prisutan u zglobovima gležnja, što je u skladu s preostalim studijama. Tako u studiji Morales-Lozano nije bilo zabilježenog pozitivnog PD signala ni u TT ni u ST zglobu, dok je pozitivan PD signal zabilježen u talonavikularnom zglobu 0,9% SLE stopala (145). U toj studiji je, slično kao u našem istraživanju, velik udio bolesnika u tijeku pregleda uzimao glukokortikoide u terapiji što je moglo utjecati na nizak udio bolesnika

s pozitivnim PD signalom. U studiji Salliot i suradnika je 0,3% bolesnika imalo pozitivan PD signal u gležnju, nije precizirano koji su zglobovi pregledavani (82).

Kad se gleda zglobna razina tada je ukupno na razini gležnja od 240 pregledanih zglobova ultrazvučnim promjenama bilo zahvaćeno 23,3% zglobova. U grupi bolesnika s klinički zahvaćenim gležnjem tijekom pregleda bilo zahvaćeno 38,8% zglobova, a u grupi asimptomatskih 20,5% zgloba gležnja, što je značajna razlika. Najčešća promjena na razini gležnja je bila zglobni izljev, koji je bio prisutan u 22,9% zglobova svih bolesnika. Statistički značajna razlika među grupama sa i bez muskuloskeletnih simptoma, je primijećena i za udio zglobova s prisutnim zglobnim izljevom, koji je bio prisutan u 38,8% zglobova simptomatskih bolesnika i 20% zglobova asimptomatskih SLE bolesnika, što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima (145). Naši rezultati su u skladu u skladu s istraživanjem Morales-Lozano i suradnika gdje je također udio bolesnika sa sinovitisom TT zgloba bio značajno češći među onima koji su imali bolne zglobove stopala (145). Hipertrofija sinovije je u našoj studiji bila prisutna u 7,5% zglobova na razini gležnja, u 13,8% zglobova bolesnika s klinički zahvaćenim gležnjem tijekom pregleda te u 6,5% zglobova asimptomatskih bolesnika. Razlika u te dvije skupine bolesnika u prisustvu sinovijalne hipertrofije u zglobovima na razini gležnja nije bila statistički značajna. Pozitivan PD verificiran je u samo jednom zglobu gležnja, koji je bio bolan uz prisutnu oteklinu, što je također u skladu s dosadašnjim istraživanjima.

6.3. UČESTALOST ULTRAZVUČNIH TETIVNIH PROMJENA U SLE

Postoje oprečni podaci o prevalenciji ultrazvučno verificiranog tenosinovitisa u bolesnika sa SLE. U do sada objavljenim studijama većinom su analizirane tetive šaka i zapešća (76,79,146,148,149), dok su tetive stopala i gležnja evaluirane u samo dvije recentne studije (82,145), a svih 10 tetiva i enteza na području gležnja do sada je analizirala samo jedna recentna studija (145).

U studijama koje su evaluirale tetive šaka i zapešća postoje značajne razlike u pregledavanim strukturama i opisanim rezultatima. Udio bolesnika s tenosinovitisom fleksora prstiju se u literaturi se kreće od 3,3% u studiji Demirkaya i suradnika na juvenilnim SLE bolesnicima gdje je gledana izolirano tetiva 3. prsta, 7% u studiji Torrente-Segara koja je gledala tetive svih 5

prstiju šake, 22% u studiji Delle Sedie (tetive 2. i 3. prsta), 26,5% u studiji Gabba i suradnika (tetive 2.i 3. prsta), 48% bolesnika u recentnoj studiji Salliot i suradnika, do čak 65% bolesnika u studiji Wright i suradnika na simptomatskim bolesnicima (tetive 2,3,4, prsta) (79,82,146,148,149).

Udio bolesnika s tenosinovitisom ekstenzora šake je u većinom podjednak u dosadašnjim studijama: 32,1% bolesnika (82), 30,8% bolesnika u studiji Gabba i suradnika (79), 39,2% studija Torrente-Segara (148), dok je samo 12% u studiji Delle Sedie (149). Iagnocco i suradnici su u studiji 2004.g. pokazali postojanje tenosinovitisa ručnih zglobova u 58% bolesnika (160).

U studiji Demirkaya i sur, nađeno je da su u usporedbi sa zdravim kontrolama, juvenilni bolesnici sa SLE imali značajno tanje fleskorne i ektenzorne tetive 3MCP, ali debljina tetiva nije korelirala niti s trajanjem bolesti niti s mjerama aktivnosti bolesti (146). U recentnoj studiji je opaženo da su kod bolesnika s Jaccoudovom artropatijom ultrazvučnim promjenama više zahvaćene tetive i periartikularne strukture, za razliku od bolesnika s drugim oblikom lupus artritisa, gdje su primjene bile većinom na zglobovima, iako je broj bolesnika s Jaccoudovom artropatijom bio vrlo mali za značajnije zaključke.

U pregledu literature vidljive su razlike među studijama u udjelu asimptomatskih bolesnika s verificiranim tenosinovitisom. U studiji Yoon i suradnika evaluirane su tetive fleksora prstiju 2. i 3. prsta nedominantne ruke kod asimptomatskih bolesnika, udio je bio 4,2%, što je u skladu studijom Torrente-Segara, gdje je 3% asimptomatskih bolesnika imalo verificirani tenosinovitis (76,148). Značajno veći udio asimptomatskih bolesnika s tenosinovitisom šaka i zapešća nađen je u studiji Gabba i suradnika, čak 29% bolesnika, u toj studiji su došli do zaključka da su simptomatski bolesnici imali većinom zglobne promjene dok su asimptomatski bolesnici imali dominantno promjene na tetivama (79). U objavljenoj literaturi se verificirani tenosinovitis šaka i prstiju se kod zdravih kontrola kreće od 0% (76,146), 4% (149) pa do čak 11% u studiji Gabba i suradnika (79).

Prema rezultatima naše studije tetive u području gležnja su često bile zahvaćene ultrazvučnim promjenama u bolesnika sa SLE, u 21,6% bolesnika. Frekvencija zahvaćenosti pojedinih tetiva se ne razlikuje u odnosu na postojeću literaturu. U našoj studiji je najčešće promjenama bila zahvaćena PF (8,3 % bolesnika) što je u skladu s jedinom studijom koja je pregledavala tetive ovog područja (145). Slična učestalost ultrazvučnih promjena tetiva gležnja nađena je i u studiji

Morales-Lozano i suradnika(145). U toj studiji je tenosinovitis tetive TB verificiran u 7,4% stopala bolesnika sa SLE (0% stopala kontrola), entezopatija PF (u 10,2% stopala bolesnika sa SLE i 0% stopala kontrola), dok podaci za ostale pregledavane tetive i enteze gležnja nisu objavljeni. Ahilova tetiva je u našoj studiji također vrlo rijetko bila zahvaćena upalnim promjenama.

6.4. KORELACIJA ULTRAZVUČNIH NALAZA S KLINIČKIM PREGLEDOM I SUBKLINIČKA ZAHVAĆENOST ZGLOBOVA I TETIVA

U istraživanju smo pokazali da postoji velik udio bolesnika s ultrazvučnim promjenama zgloba i tetiva gležnja koji nisu imali muskuloskeletnih simptoma niti klinički pregledom zabilježen artritis gležnja čime smo i potvrdili hipotezu našeg istraživanja. Značajnu subkliničku zahvaćenost smo također pokazali i u ostalim zglobnim regijama koje su pregledana, što je u skladu s do sada provedenim ultrazvučnim studijama (76,82,142). U dosadašnjim studijama postoje značajne razlike u postotku asimptomatskih bolesnika kod kojih su pronađene ultrazvučne promjene, vjerojatno uzrokovane različitim pregledavanim zglobnim regijama te time da li su ili ne uključene tetive u studijama. U našem istraživanju je 85,7% asimptomatskih bolesnika imalo ultrazvučne promjene na barem jednom od pregledavanih zglobova, 73% asimptomatskih bolesnika je imalo prisutan zglobni izljev, a 76% HS. Ti rezultati su u skladu s rezultatima velike multicentrične francuske studije objavljene 2018.g. gdje je evaluiran veliki broj zglobova i tetiva na 150 SLE bolesnika, gdje je ultrazvučne promjene također imalo 85%, zglobni izljev 63%, a HS 61% asimptomatskih bolesnika u trenutku pregleda (82). U studiji je promjene na tetivama imalo 21,6% asimtomatskih bolesnika.

U studijama koje su većinom evaluirale zglobove šaka i RC zglobove te tetive šaka, nađen je nešto niži udio asimptomatskih bolesnika s ultrazvučnim promjenama. Tako su u studiji Ruano CA i suradnika iz 2017.g. zglobne promjene nađene u 58% asimptomatskih bolesnika, kao i u studiji Yoon i suradnika iz 2014g. (76,79,161). U studiji Zayat i suradnika, 68,0% simptomatskih i 17,0% asimptomatskih bolesnika je imalo aktivnu upalu nađenu na ultrazvuku (151). Gabba i suradnici su u studiji provedenoj na 108 lupusnih s muskuloskeletnim manifestacijama u tijeku bolesti, pokazali da su bolesnici s aktivnom muskuloskeletnom bolesti

imali ultrazvučno dominantno zglobne promjene, dok su asimptomatski ispitanici imali više MSUZ promjena na tetivama, što nije nađeno u našem istraživanju (79). Visoku učestalost subkliničkih ultrazvučnih promjena zglobova i tetiva u oboljelih od SLE je također pokazao i pregledni članak autora Lins i Santiago, objavljen 2015. godine, koji je obuhvatio literaturu od 1950. do 2015. godine (142). Većina radova u spomenutom članku opisala je promjene u zglobovima šaka te u ručnom zglobu.

U našem istraživanju većina ultrazvučnih promjena u asimptomatskih bolesnika je bila blaga i uključivala je minimalni zglobni izljev i HS 1. stupnja, što su pokazale i druge studije. Rezultati naše studije slažu se s dosadašnjim istraživanjima koja pokazuju veliku učestalost subkliničke zahvaćenosti zglobova u bolesnika sa SLE što dovodi do zaključka da oslanjanje na fizikalni pregled zglobova može podcijeniti prisutnost aktivne zglobne upale. Ostaje pitanje kakav je klinički utjecaj tih promjena, trebaju li bolesnici s ultrazvučno verificiranim aktivnim upalama zglobova dodatnu terapiju. Također, da li bi uključivanje ultrazvučnog pregleda zglobova u ranijoj evaluaciji bolesnika, doprinijelo tome da se kod dijela bolesnika s nedostatnim kriterijima ranije postavi dijagnoza SLE.

Dosadašnje ultrazvučne studije bolesnika sa SLE su pokazale da bolesnici s klinički prisutnim artralgijama ili artritisom imaju češće ultrazvučne promjene od asimptomatskih bolesnika, pogotovo češće prisutan pozitivan intraartikularni PD signal (79,148). To je pogotovo izraženo za područje šaka i zapešća. Ono što je također vidljivo iz postojećih studija, da u dijelu bolesnika s artralgijama, postoji ultrazvučno prisutna aktivna upala (76,79,151). Tako su u studiji Gabba i suradnika svi bolesnici s klinički prisutnim artritisom šaka imali patološki ultrazvučni nalaz, dok je 76,9% bolesnika s prisutnim artralgijama šaka te 49% asimptomatskih bolesnika također imalo prisutne ultrazvučne promjene (79). Studija Di Matteo i suradnika u kojoj je bilo čak 60% bolesnika s klinički aktivnim sinovitisom, ultrazvučne promjene zglobova i tetiva su nađene kod svih uključenih bolesnika (150). U studiji Iagnocco i suradnika je pokazano da su bolesnici sa zglobnim simptomima imali više i teže promjene na RUC i MCP zglobovima od asimptomatskih bolesnika, dok isto nije primijećeno za MTP i PIP zglobove (143). U studiji Morales- Lozano i suradnika također nije bilo korelacije sinovitisa MTP zglobova i kliničkog pregleda kao niti u ranije spomenutoj studiji Iagnocco i suradnika (145). U toj studiji je nađeno da je sinovitis TT zgloba, isto kao i u našem istraživanju bio značajno češće prisutan kod bolnih stopala SLE bolesnika (37% naspram 4,9%) (145). Velik dio studija

nije učinio korelaciju s kliničkom slikom (144,146,149,150,155). U multicentričnoj studiji Salliot i suradnika koja je gledala veliki broj zglobnih regija, nije nađena razlika među simptomatskim i asimptomatskim bolesnicima u prevalenciji ultrazvučno prisutnog zglobnog izljeva, dok je razlika postojala za prisutnost SH koja je bila češća u simptomatskih bolesnika (82).

U našoj studiji je značajno veći udio simptomatskih bolesnika za razliku od asimptomatskih bolesnika imao ultrazvučne promjene u TT zglobu (77,8% naspram 37,2%). Također značajna razlika između ove dvije grupe bolesnika postoji i u prisutnosti zglobnog izljeva u TT zglobu (77,8% naspram 37,2%). Ti rezultati su u skladu s dosadašnjim istraživanjem (145). U našem istraživanju nije bilo razlike u prisustvu SH TT zgloba između grupa bolesnika s klinički zahvaćenim gležnjem tijekom pregleda te skupine asimptomatskih bolesnika. Pozitivan PD signal je bio rijetko prisutan u TT zglobovima, samo kod jednog bolesnika koje je imao klinički zahvaćen gležanj tijekom pregleda, odnosno prisutnu bol/oteklinu gležnja na pregledu. Za razliku od TT zgloba, gdje je postojala značajna razlika između simptomatskih i asimptomatskih bolesnika u prisustvu ultrazvučnih promjena u našem istraživanju, a isto je prikazano i u drugoj studiji, u ST zglobovima nije bilo razlike u zahvaćenosti između ovih grupa bolesnika. Isto je pokazno i u istraživanju Morales-Lozano i suradnika, gdje nije bilo razlike u zahvaćenosti ST zglobova među stopalima SLE bolesnika i kontrola niti između grupe SLE bolesnika s bolnim i bezbolnim stopalima, iako je udio bolesnika sa sinovitisom ST zgloba značajno manji nego u našoj studiji (145). Također nije bilo razlike u prisustvu izljeva u ST zglobovima između bolesnika s klinički zahvaćenim gležnjem tijekom pregleda te skupine asimptomatskih bolesnika.

Kad se gleda zglobna razina gležnja, ultrazvučnim promjenama je bilo zahvaćeno značajno više zglobova u grupi bolesnika s klinički zahvaćenim gležnjem tijekom pregleda. Također je i zglobni izljev, koji je bio najčešća ultrazvučna promjena na razini gležnja, značajno češće bio prisutan u bolesnika s klinički zahvaćenim gležnjem (38,8% naspram 20% zglobova gležnja). Razlika u prevalenciji zglobova s prisutnim SH se nije razlikovala među bolesnicima s artralgijama/oteklinom gležnja od onih asimptomatskih. Pozitivan PD verificiran je u samo jednom zglobu gležnja, koji je bio bolan uz prisutnu oteklinu.

U studiji koja je pratila bolesnike s artralgijom šaka i patološkim ultrazvučnim nalazom na inicijalnom pregledu, nakon 6 godina praćenja, nađeno je da su bolesnici s ultrazvučnim

nalazom imali veću incidenciju kasnijih muskuloskeletnih simptoma te su primili više hidroksiklorokina i MTX u usporedbi s grupom bolesnika koja je imala uredan inicijalni ultrazvučni nalaz (162).

6.5. KORELACIJA ULTRAZVUČNIH NALAZA S LABORATORIJSKIM PARAMETRIMA UPALNE AKTIVNOSTI I INDEKSIMA AKTIVNOSTI BOLESTI

Rezultati ove studije su pokazali da nema statistički značajne razlike među grupama koje su imale ultrazvučne promjene zglobova i grupe bez ultrazvučnih promjena niti za praćene laboratorijske upalne parametre (SE, CRP, dsDNA, C3, C4) niti za indekse aktivnosti bolesti (SLEDAI, ECLAM). Međutim, postojala je slaba pozitivna korelacija između upalnog zbroja gležnja i indeksa ECLAM te slična korelacija između upalnog zbroja gležnja i SLEDAI-a, što je u skladu sa studijom Gabba i suradnika (79). Također u našoj studiji je između oba testa aktivnosti bolesti (SLEDAI i ECLAM) postojala je izuzetno jaka statistički značajna pozitivna korelacija. Nije bilo statistički značajne korelacije upalnog zbroja gležnja s laboratorijskim parametrima upalne aktivnosti (CRP, SE, dsDNA, C3, C4).

Rezultati su također pokazali da nema statistički značajne razlike među grupama koje su imale ultrazvučne promjene tetiva i enteza i grupe bez ultrazvučnih promjena niti za praćene laboratorijske upalne parametre (SE, CRP, dsDNA, C3, C4) niti za zbrojeve aktivnosti bolesti (SLEDAI, ECLAM). Rezultati su pokazali značajnu statističku razliku među grupama i u općem ultrazvučnom zbroju i u upalnom zbroju gležnja, koji su oboje bili značajno veći u grupi bolesnika s ultrazvučno prisutnim promjenama na tetivama i entezama gležnja. Iz toga bi se indirektno moglo zaključiti da SLE bolesnici s ultrazvučnim promjenama na tetivama i entezama imaju češće upalu zglobova.

U dosadašnjoj literaturi postoje oprečni podaci o korelaciji ultrazvučnih nalaza i markera aktivnosti bolesti te indeksa upalne aktivnosti (SLEDAI, ECLAM). U velikom broju studija takva korelacija nije niti promatrana (144–146,148,150). U dijelu studija nije pronađena korelacija ultrazvučnih nalaza niti s laboratorijskim parametrima niti s indeksima aktivnosti bolesti (149,155,161). Primjer je studija Delle Sedie na 50 SLE bolesnika gdje nije pronađena

nikakva korelacija između ultrazvučnog zahvaćanja zglobova i tetiva šaka i zapešća i parametara aktivnosti bolesti (SE, CRP, C3,C4, ECLAM) niti trajanja bolesti (149). U studiji Gabba i suradnika na 108 SLE bolesnika, gdje su također promatrani zglobovi i tetive šaka i zapešća, nađena je pozitivna korelacija sinovitisa i višeg SLEDAI zbroja, ali nije bilo povezanosti ultrazvučnog nalaza s drugim upalnim, imunološkim ili kliničkim faktorima (79). U studiji Yoon i suradnika na asimptomatskim SLE bolesnicima, pokazana je značajna pozitivna korelacija između USSI zbroja (izračunat kao zbroj semikvanititativnih vrijednosti za sinovitis) i SE te anti dsDNA titra (76). Za razliku od toga u studiji Iagnocco i suradnika, koja je također računala globalne ultrazvučne zbrojeve, nije nađena korelacija ultrazvučnog zbroja i protutijela, ali je postojala korelacija s visinom vrijednosti CRP-a (143). Također u toj studiji nije bilo korelacije između ultrazvučnih nalaza i indeksa aktivnosti bolesti (SLEDAI 2K i ECLAM). Iagnocco je u istraživanju na ručnim zglobovima 26 bolesnika sa SLE pokazala da je SLEDAI bio značajno veći u grupi sa zahvaćenim tetivama, dok nije bilo korelacije između zglobnog sinovitisa i znakova sistemske aktivnosti (23).

U većini dosadašnjih istraživanja nije pronađena korelacija ultrazvučnih promjena zglobova i indeksa SLEDAI što pokazuje potrebu za cjelovitom procjenom SLE bolesnika. Procjena bi mogla uključivati slikovne metode poput ultrazvuka u svrhu bolje klasifikacije bolesnika i izbjegavanja rizika od podcjenjivanja subkliničkih upala zglobova.

6.6. UTJECAJ TRAJANJA BOLESTI NA ULTRAZVUČNE NALAZE

Rezultati naše studije su pokazali su da trajanje bolesti nema utjecaja na prevalenciju subkliničkih ultrazvučnih promjena gležnja u bolesnika sa SLE. Za sve bolesnike bez obzira na kliničku sliku također nije se pokazala statistički značajna razlika između duljine trajanja bolesti kraće i duže od 5 godina i ultrazvučne zahvaćenosti gležnja, što je u skladu s rezultatima studije Delle Sedie i suradnika (149). U velikom dijelu studija takva korelacija nije učinjena (145,148).

6.7. UTJECAJ KLINIČKIH I LABORATORIJSKIH VARIJABLI NA UPALNU AKTIVNOST U PODRUČJU GLEŽNJA

U našem istraživanju učinjene su dvije regresijske analize pomoću kojih se pokušalo naći da li određeni klinički, anamnestički ili laboratorijski parametar, statistički značajno utječe na upalni zbroj gležnja. Prvom se regresijskom analizom pomoću nezavisnih varijabli (bolovi u zglobovima u anamnezi, bolovi u zglobovima na pregledu, bol i oticanje gležnja u anamnezi, klinički zahvaćen gležanj tijekom pregleda, bol i oteklina gležnja na pregledu, bol gležnja na pregledu, oteklina gležnja na pregledu), pokušalo naći koji klinički ili anamnestički parametar od navedenih statistički značajno utječe na upalni zbroj gležnja. Nakon stepwise procedure jedine dvije varijable koje statistički značajno utječu na upalni zbroj gležnja su bol i oteklina gležnja na pregledu te oteklina gležnja na pregledu.

Drugom regresijskom analizom (postupak stepwise) se pomoću nezavisnih varijabli: SLEDAI, ECLAM, SE, CRP, dsDNA, C3, C4 i opći upalni ultrazvučni zbroj pokušalo naći koja od navedenih varijabli statistički značajno utječe na ultrazvučni upalni zbroj gležnja. Jedina varijabla koja statistički značajno utječe je opći upalni ultrazvučni zbroj. Povećanje općeg ultrazvučnog zbroja za 1 povećava upalni zbroj gležnja za 0,1916.

7. ZAKLJUČCI

1. Rezultati naše studije pokazali su visoku učestalost ultrazvučnih promjena zglobova gležnja kod bolesnika sa SLE.

2. Rezultati naše studije pokazali su veliku učestalost subkliničke zahvaćenosti zglobova gležnja.

3. U studiji je nađena visoka učestalost promjena tetiva gležnja u bolesnika sa SLE.

4. Rezultati naše studije pokazuju da su ultrazvučne promjene na zglobovima šaka, ručnim zglobovima i zglobovima stopala učestale u bolesnika sa SLE.

5. Koštane erozije su nađene kod bolesnika koji nemaju Ruphus sindrom niti Jaccoudovu artropatiju.

6. Rezultati su pokazali da nema značajne povezanosti između ultrazvučnih nalaza i upalnih parametara aktivnosti bolesti.

7. Rezultati su pokazali slabu pozitivnu korelaciju između ultrazvučnog upalnog zbroja gležnja i indeksa aktivnosti bolesti ECLAM i SLEDAI 2K.

8. U našoj kohorti bolesnika sa SLE trajanje bolesti nije imalo utjecaja na prevalenciju subkliničkih ultrazvučnih promjena u bolesnika sa SLE.

8. SAŽETAK

Cilj

Cilj ove studije je bilo odrediti učestalost i težinu ultrazvučnih promjena zglobova i tetiva gležnja u SLE te korelirati rezultate s kliničkim pregledom, mjerama aktivnosti bolesti i laboratorijskim parametrima.

Ispitanici I metode

U studiju je bilo uključeno 60 uzastopnih pacijenata sa SLE kojima je isti dan učinjen klinički pregled, laboratorijska obrada te pregled zglobova ultrazvukom visoke rezolucije i power Dopplerom. Obostrano su pregledani: tibiotalarni (TT) i subtalarni (ST) zglobovi, drugi i treći metakarpofalangealni, drugi i treći proksimalni interfalangealni, drugi i treći metatarzofalangealni zglobovi, radiokarpalni zglobovi te tetive gležnja.

Rezultati

Ultrazvučne promjene zglobova gležnja su bile prisutne u 53,3% bolesnika. TT zglobovi su bili zahvaćeni u 43,3%, a ST zglobovi u 26,7% bolesnika. Zglobni izljev u TT zglobu je bio najčešći nalaz, prisutan u 22,9% pregledanih zglobova, zatim sinovijalna hipertrofija, prisutna u 7,5% zglobova. Polovica asimptomatskih bolesnika je imala prisutnu ultrazvučnu promjenu zgloba gležnja. Ultrazvučne promjene na tetivama bile su prisutne u 21,6% asimptomtskih bolesnika. Nije bilo značajne povezanosti između ultrazvučnih nalaza i upalnih parametara aktivnosti bolesti, ali našli smo slabu pozitivnu korelaciju između upalnog zbroja gležnja i ECLAM-a ($r=0.27830$, $p=0.0313$) te SLEDAI 2K ($r=0.21557$, $p=0.098$).

Zaključak

Studija je pokazala visoku pojavnost ultrazvučnih upalnih promjena zgloba gležnja u simptomatskih i asimptomatskih pacijenata sa SLE.

Ključne riječi: sistemski eritemski lupus, muskuloskeletni, ultrazvuk, gležanj, zglobovi, tetive

9. SUMMARY

THE VALUE OF ULTRASOUND EXAMINATION OF THE ANKLE JOINTS AND TENDONS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Ljiljana Smiljanić Tomičević, 2022

Objective

To assess the prevalence and severity of ankle joint and tendon changes in systemic lupus erythematosus (SLE) patients by using ultrasound and to correlate the findings with the physical examination, disease activity scores, and laboratory parameters.

Patients and Methods

Sixty consecutive SLE patients were enrolled in the study. All patients underwent clinical evaluation, laboratory tests, and high-resolution ultrasound with power Doppler on the same day. Bilateral tibiotalar (TT) joint, subtalar (ST) joints, hand, wrist and foot joints, and ankle tendons were assessed.

Results

US ankle joint involvement was present in 53.3% of patients. TT joints were affected in 43.3% and ST joints in 26.7% of patients. TT joint effusion was the most frequent finding, present in 22.9% of examined joints. As many as 50% of asymptomatic patients had pathological ultrasound findings in ankle joints. Ultrasound changes on tendons were present in 21,6% of asymptomatic patients. There were no significant correlations between ultrasound findings and inflammatory parameters of disease activity, but we found a weak positive correlation between the TAUSS and ECLAM (r=0.27830, p=0.0313) and SLEDAI 2K (r=0.21557, p=0.098).

Conclusion

This study showed a high prevalence of ultrasound verified inflammatory ankle joint changes in symptomatic and asymptomatic SLE patients.

Key-words: systemic lupus erythematosus, musculoskeletal, ultrasound, ankle, joints, tendons

10. POPIS LITERATURE

1. Lisnevskaia L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. Lancet. 2014;384(9957):1878–88.
2. Guerra SG, Vyse TJ, Cunninghame Graham DS. The genetics of lupus: a functional perspective. Arthritis Res Ther. 2012;14(3):211.
3. Teruel M, Alarcón-Riquelme ME. Genetics of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: an update. Curr Opin Rheumatol. 2016;28(5):506–14.
4. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. Rheumatology. 2017;56(11):1945–61.
5. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2010;39(4):257.
6. Alonso MD, Llorca J, Martinez-Vazquez F, Miranda-filloy JA, de Teran TD, Dierssen T i sur. Systemic Lupus Erythematosus in Northwestern Spain: A 20-year Epidemiologic Study. Medicine. 2011;90(5):350–8.
7. Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999–2012. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):136–41.
8. Prus V, Ahic JM, Bedekovic D. AB0655 The epidemiology of systemic lupus erythematosus (SLE) in eastern Croatia. Ann Rheum Dis. 2013;71(Suppl 3):676–676.
9. Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, Harley JB. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. Genes Immun. 2009;10(5):373–9.
10. Block SR, Winfield JB, Lockshin MD, D'Angelo WA, Christian CL. Studies of twins with systemic lupus erythematosus: A review of the literature and presentation of 12 additional sets. Am J Med. 1975;59(4):533–52.
11. Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, Caeiro F, Massardo L, Villa AR i sur. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. Arthritis Rheum. 2005;52(4):1138–47.
12. Niewold TB. Advances in Lupus Genetics. Curr Opin Rheumatol. 2015;27(5):440–7.
13. Rullo OJ, Tsao BP. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2013;72(0 2):ii56–61.
14. Bentham J, Morris DL, Graham DSC, Pinder CL, Tombleson P, Behrens TW i sur. Genetic association analyses implicate aberrant regulation of innate and adaptive immunity genes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Nat Genet. 2015;47(12):1457–64.

15. Botto M, Dell' Agnola C, Bygrave AE, Thompson EM, Cook HT, Petry F i sur. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. Nat Genet. 1998;19(1):56–9.

16. Teruel M, Alarcón-Riquelme ME. The genetic basis of systemic lupus erythematosus: What are the risk factors and what have we learned. J Autoimmun. 2016;74:161–75.

17. Kozyrev SV, Alarcon-Riquelme ME. The genetics and biology of Irf5-mediated signaling in lupus. Autoimmunity. 2007;40(8):591–601.

18. Bronson PG, Chaivorapol C, Ortmann W, Behrens TW, Graham RR. The genetics of type I interferon in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Immunol. 2012;24(5):530–7.

19. Hedrich CM. Epigenetics in SLE. Curr Rheumatol Rep. 2017;19(9):58.

20. Cooper GS, Wither J, Bernatsky S, Claudio JO, Clarke A, Rioux JD i sur. Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: silica, sunlight, solvents. Rheumatology. 2010;49(11):2172–80.

21. Barbhaiya M, Costenbader KH. Ultraviolet radiation and systemic lupus erythematosus. Lupus. 2014;23(6):588–95.

22. Bukhari M. Drug-induced rheumatic diseases: a review of published case reports from the last two years. Curr Opin Rheumatol. 2012;24(2):182–6.

23. Hughes GC, Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(12):740–51.

24. Perl A. Pathogenic mechanisms in systemic lupus erythematosus. Autoimmunity. 2010;43(1):1–6.

25. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA i sur. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2003;349(16):1526–33.

26. Graham KL, Utz PJ. Sources of autoantigens in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 2005;17(5):513–7.

27. Hahn BH. Belimumab for systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2013;368(16):1528–35.

28. Petri M. Hopkins Lupus Cohort: 1999 Update. Rheum Dis Clin. 2000;26(2):199–213.

29. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P i sur. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine (Baltimore). 2003;82(5):299–308.

30. Cerovec M, Anic B, Padjen I, Cikes N. Prevalence of the American College of Rheumatology classification criteria in a group of 162 systemic lupus erythematosus patients from Croatia. Croat Med J. 2012;53(2):149–54.

31. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. Rheumatology. 2009;48(5):542–5.

32. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB i sur. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int. 2004;65(2):521–30.

33. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C i sur. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis. 2008;67(2):195–205.

34. The American College of Rheumatology. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum. 2001;42(4):599–608.

35. Kivity S, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations. BMC Med. 2015;13:43

36. Unterman A, Nolte JES, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2011;41(1):1–11.

37. Miner JJ, Kim AHJ. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am. 2014;40(1):51–60.

38. Karpińska A, Ciurzyński M. Coronary artery disease is a significant cause of morbidity and premature death in patients with systemic lupus erythematosus. Reumatologia. 2015;53(2):53–5.

39. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S i sur. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2003;349(25):2407–15.

40. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Clin Chest Med. 2010;31(3):479–88.

41. Aleem A, Al Arfaj AS, Khalil N, Alarfaj H. Haematological abnormalities in systemic lupus erythematosus. Acta Reumatol Port. 2014;39(3):236–41.

42. Levine AB, Erkan D. Clinical Assessment and Management of Cytopenias in Lupus Patients. Curr Rheumatol Rep. 2011;13(4):291–9.

43. Voulgarelis M, Kokori SIG, Ioannidis JPA, Tzioufas AG, Kyriaki D, Moutsopoulos HM. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. Ann Rheum Dis. 2000;59(3):217–22.

44. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. Autoimmun Rev. 2013;12(7):784–91.

45. Shapira Y, Weinberger A, Wysenbeek AJ. Lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus. Prevalence and relation to disease manifestations. Clin Rheumatol. 1996;15(4):335–8.

46. Silpa-Archa S, Lee JJ, Foster CS. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. Br J Ophthalmol. 2016;100(1):135–41.

47. Carbone T, Gilio M, Padula MC, Tramontano G, D'Angelo S, Pafundi V. A step towards standardization: A method for end-point titer determination by fluorescence index of an automated

microscope. End-point titer determination by fluorescence index. J Immunol Methods. 2018;456:67–71.

48. Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. J Clin Pathol. 2000;53(6):424–32.

49. Sur LM, Floca E, Sur DG, Colceriu MC, Samasca G, Sur G. Antinuclear Antibodies: Marker of Diagnosis and Evolution in Autoimmune Diseases. Lab Med. 2018;49(3):e62–73.

50. Pérez D, Gilburd B, Azoulay D, Shovman O, Bizzaro N, Shoenfeld Y. Antinuclear antibodies: Is the indirect immunofluorescence still the gold standard or should be replaced by solid phase assays? Autoimmun Rev. 2018;17(6):548–52.

51. Sinico RA, Bollini B, Sabadini E, Di Toma L, Radice A. The use of laboratory tests in diagnosis and monitoring of systemic lupus erythematosus. J Nephrol. 2002;15 Suppl 6:S20-27.

52. Pisetsky DS. Anti-DNA antibodies--quintessential biomarkers of SLE. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(2):102–10.

53. Hanly JG, Su L, Farewell V, Fritzler MJ. Comparison between multiplex assays for autoantibody detection in systemic lupus erythematosus. J Immunol Methods. 2010;358(1):75–80.

54. Zhao J, Wang K, Wang X, Li T, Guo L, Gu L i sur. The performance of different anti-dsDNA autoantibodies assays in Chinese systemic lupus erythematosus patients. Clin Rheumatol. 2018;37(1):139–44.

55. Arroyo-Ávila M, Santiago-Casas Y, McGwin G, Cantor RS, Petri M, Ramsey-Goldman R i sur. Clinical associations of anti-Smith antibodies in PROFILE: a multi-ethnic lupus cohort. Clin Rheumatol. 2015;34(7):1217–23.

56. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997;40(9):1725.

57. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF i sur. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982;25(11):1271–7.

58. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR i sur. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012;64(8):2677–86.

59. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R i sur. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019;78(9):1151–9.

60. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. J Rheumatol. 2002;29(2):288–91.

61. Mosca M, Bencivelli W, Vitali C, Carrai P, Neri R, Bombardieri S. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2000;9(6):445–50.

62. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN i sur. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology. 2005;44(7):902–6.

63. Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Sanchez-Guerrero J, Romero-Diaz J, Gordon C i sur. American College of Rheumatology criteria at inception, and accrual over 5 years in the SLICC inception cohort. J Rheumatol. 2014;41(5):875–80.

64. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. Lupus. 2006;15(6):366–70.

65. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alén J, Bastian HM i sur. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). Ann Rheum Dis. 2007;66(9):1168–72.

66. Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. Arthritis Rheum. 2006;54(11):3640–7.

67. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE i sur. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2011;377(9767):721–31.

68. Grossman JM. Lupus arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009;23(4):495–506.

69. Piga M, Congia M, Gabba A, Figus F, Floris A, Mathieu A i sur. Musculoskeletal manifestations as determinants of quality of life impairment in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2018;27(2):190–8.

70. Tani C, Carli L, Sedie AD, Riente L, Vagnani S, Talarico R i sur. Impact of joint involvement on patients reported outcomes in systemic lupus erythematosus. Curr Rheumatol Rev. 2018;14(2):188-192.

71. Pego-Reigosa JM, Lois-Iglesias A, Rúa-Figueroa Í, Galindo M, Calvo-Alén J, de Uña-Álvarez J i sur. Relationship between damage clustering and mortality in systemic lupus erythematosus in early and late stages of the disease: cluster analyses in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry. Rheumatology. 2016;55(7):1243–50.

72. De Marchi G, Quartuccio L, Zuliani F, Bond M, De Vita S. The relevance of cluster analyses to stratify systemic lupus erythematosus: increased mortality with heavier treatment. Clin Exp Rheumatol. 2017;35(5):873–4.

73. Ozbek S, Sert M, Paydas S, Soy M. Delay in the diagnosis of SLE: the importance of arthritis/arthralgia as the initial symptom. Acta Med Okayama. 2003;57(4):187–90.

74. Pipili C, Sfritzeri A, Cholongitas E. Deforming arthropathy in systemic lupus erythematosus. Eur J Intern Med. 2008;19(7):482–7.

75. Ball EMA, Bell AL. Lupus arthritis - do we have a clinically useful classification? Rheumatology. 2012;51(5):771–9.

76. Yoon H-S, Kim K-J, Baek I-W, Park Y-J, Kim W-U, Yoon C-H i sur. Ultrasonography is useful to detect subclinical synovitis in SLE patients without musculoskeletal involvement before symptoms appear. Clin Rheumatol. 2014;33(3):341–8.

77. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P i sur. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore). 1993;72(2):113–24.

78. van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, Bijlsma JW. Deforming arthropathy or lupus and rhupus hands in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 1998;57(9):540–4.

79. Gabba A, Piga M, Vacca A, Porru G, Garau P, Cauli A i sur. Joint and tendon involvement in systemic lupus erythematosus: an ultrasound study of hands and wrists in 108 patients. Rheumatology. 2012;51(12):2278–85.

80. Sá Ribeiro D, Galvão V, Luiz Fernandes J, de Araújo Neto C, D'Almeida F, Santiago M. Magnetic resonance imaging of Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus. Jt Bone Spine Rev Rhum. 2010;77(3):241–5.

81. Amezcua-Guerra LM, Márquez-Velasco R, Bojalil R. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus is associated with high serum C-reactive protein and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al. 2008;57(12):555–7.

82. Salliot C, Denis A, Dernis E, Andre V, Perdriger A, Albert J-D i sur. Ultrasonography and detection of subclinical joints and tendons involvements in Systemic Lupus erythematosus (SLE) patients: A cross-sectional multicenter study. Jt Bone Spine Rev Rhum. 2018;36 (Suppl. 114): S68-S73

83. Di Matteo A, Filippucci E, Cipolletta E, Satulu I, Hurnakova J, Lato V i sur. Entheseal involvement in patients with systemic lupus erythematosus: an ultrasound study. Rheumatology. 2018;57(10):1822–9.

84. Liang Y, Leng R-X, Pan H-F, Ye D-Q. Associated Variables of Myositis in Systemic Lupus Erythematosus: A Cross-Sectional Study. Med Sci Monit. 2017;23:2543–9.

85. Kanayama Y, Shiota K, Horiguchi T, Kato N, Ohe A, Inoue T. Correlation Between Steroid Myopathy and Serum Lactic Dehydrogenase in Systemic Lupus Erythematosus. Arch Intern Med. 1981;141(9):1176–9.

86. An HJ, Tizaoui K, Terrazzino S, Cargnin S, Lee KH, Nam SW i sur. Sarcopenia in Autoimmune and Rheumatic Diseases: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci. 2020;21(16):5678.

87. Lai E-L, Huang W-N, Chen H-H, Hsu C-Y, Chen D-Y, Hsieh T-Y i sur. Ten-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures in patients with systemic autoimmune diseases. Lupus. 2019;28(8):945–53.

88. Nevskaya T, Gamble MP, Pope JE. A meta-analysis of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. Clin Exp Rheumatol. 2017;35(4):700-710.

89. Potasman I, Bassan HM. Multiple tendon rupture in systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. Ann Rheum Dis. 1984;43(2):347–9.

90. Goh YP, Naidoo P, Ngian G-S. Imaging of systemic lupus erythematosus. Part II: gastrointestinal, renal, and musculoskeletal manifestations. Clin Radiol. 2013;68(2):192–202.

91. Grassi W, Filippucci E, Carotti M, Salaffi F. Imaging modalities for identifying the origin of regional musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003;17(1):17–32.

92. Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K. Early-Stage Rheumatoid Arthritis: Prospective Study of the Effectiveness of MR Imaging for Diagnosis. Radiology. 2000;216(2):569–75.

93. van Steenbergen HW, van Nies JAB, Huizinga TWJ, Reijnierse M, van der Helm-van Mil AHM. Subclinical inflammation on MRI of hand and foot of anticitrullinated peptide antibody-negative arthralgia patients at risk for rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2014;16(2):R92.

94. Sudoł-Szopińska I, Schueller-Weidekamm C, Plagou A, Teh J. Ultrasound in Arthritis. Radiol Clin North Am. 2017;55(5):985–96.

95. Ejbjerg B, Narvestad E, Rostrup E, Szkudlarek M, Jacobsen S, Thomsen HS i sur. Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints in healthy subjects occasionally shows changes resembling erosions and synovitis as seen in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2004;50(4):1097–106.

96. Dill T. Contraindications to magnetic resonance imaging. Heart. 2008;94(7):943–8.

97. Joshua F, Lassere M, Bruyn GA, Szkudlarek M, Naredo E, Schmidt WA i sur. Summary findings of a systematic review of the ultrasound assessment of synovitis. J Rheumatol. 2007;34(4):839–47.

98. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Østergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. Arthritis Rheum. 2004;50(7):2103–12.

99. Wiell C, Szkudlarek M, Hasselquist M, Møller JM, Vestergaard A, Nørregaard Ji sur. Ultrasonography, magnetic resonance imaging, radiography, and clinical assessment of inflammatory and destructive changes in fingers and toes of patients with psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther. 2007;9(6):R119.

100. Naredo E, Aguado P, De Miguel E, Uson J, Mayordomo L, Gijon-Baños J i sur. Painful shoulder: comparison of physical examination and ultrasonographic findings. Ann Rheum Dis. 2002;61(2):132–6.

101. D'Agostino M-A, Terslev L, Aegerter P, Backhaus M, Balint P, Bruyn GA i sur. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. RMD Open. 2017;3(1):e000428.

102. Riente L, Delle Sedie A, Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G, Grassi W i sur. Ultrasound imaging for the rheumatologist IX. Ultrasound imaging in spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol. 2007;25(3):349–53.

103. Galluzzo E, Lischi DM, Taglione E, Lombardini F, Pasero G, Perri G i sur. Sonographic analysis of the ankle in patients with psoriatic arthritis. Scand J Rheumatol. 2000;29(1):52–5.

104. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). Ophthalmology. 2016;123(6):1386–94.

105. Pego-Reigosa JM, Cobo-Ibáñez T, Calvo-Alén J, Loza-Santamaría E, Rahman A, Muñoz-Fernández S i sur. Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review. Arthritis Care Res. 2013;65(11):1775–85.

106. Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, Lacaille D, Smith CD, Zummer M i sur. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2008;59(12):1796–804.

107. Tam L-S, Li EK, Wong C-K, Lam CWK, Szeto C-C. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2004;13(8):601–4.

108. Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Mycophenolate Mofetil in Nonrenal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: An Observational Cohort Study. J Rheumatol. 2016;43(3):552–8.

109. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Mitjavila F, Castro Salomó A i sur. Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial. Ann Rheum Dis. 2017;76(9):1575–82.

110. Griffiths B, Emery P, Ryan V, Isenberg D, Akil M, Thompson R i sur. The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing ciclosporin vs azathioprine in patients with severe SLE. Rheumatology. 2010;49(4):723–32.

111. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D i sur. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2011;63(12):3918–30.

112. Fanouriakis A, Bertsias G. Changing paradigms in the treatment of systemic lupus erythematosus. Lupus Sci Med. 2019;6(1):e000310.

113. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC i sur. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. Arthritis Rheum. 2010;62(1):222–33.

114. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B i sur. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. Arthritis Rheum. 2010;62(8):2458–66.

115. Soforo E, Baumgartner M, Francis L, Allam F, Phillips PE, Perl A. Induction of systemic lupus erythematosus with tumor necrosis factor blockers. J Rheumatol. 2010;37(1):204–5.

116. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, Kalunian KC, Mosca M, Petri MA i sur. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet. 2018;392(10143):222–31.

117. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, Lipsky P, Fei K, Gordon RM i sur. Maintenance of Efficacy and Safety of Ustekinumab Through One Year in a Phase II Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Trial of Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2020;72(5):761–8.

118. Porta F, Radunovic G, Vlad V, Micu MC, Nestorova R, Petranova T i sur. The role of Doppler ultrasound in rheumatic diseases. Rheumatology. 2012;51(6):976–82.

119. Ivanac G, Morović-Vergles J, Brkljačić B. Gray-scale and color duplex Doppler ultrasound of hand joints in the evaluation of disease activity and treatment in rheumatoid arthritis. Croat Med J. 2015;56(3):280–9.

120. Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G, Riente L, Delle Sedie A, Bombardieri S i sur. Ultrasound imaging for the rheumatologist - VII. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2007;25(1):5–10.

121. Möller I, Janta I, Backhaus M, Ohrndorf S, Bong DA, Martinoli C i sur. The 2017 EULAR standardised procedures for ultrasound imaging in rheumatology. Ann Rheum Dis. 2017;76(12):1974–9.

122. Cyteval C. Doppler Ultrasonography and Dynamic Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Synovitis in the Hand and Wrist of Patients with Rheumatoid Arthritis. Semin Musculoskelet Radiol. 2009;13(01):066–73.

123. Schmidt WA. Technology Insight: the role of color and power Doppler ultrasonography in rheumatology. Nat Rev Rheumatol. 2007;3(1):35–42.

124. Iagnocco A, Epis O, Delle Sedie A, Meenagh G, Filippucci E, Riente L i sur. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XVII. Role of colour Doppler and power Doppler. Clin Exp Rheumatol. 2008;26(5):759–62.

125. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA i sur. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. Ann Rheum Dis. 2001;60(7):641–9.

126. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino M-A i sur. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. J Rheumatol. 2005;32(12):2485–7.

127. Wakefield RJ, Gibbon WW, Emery P. The current status of ultrasonography in rheumatology. Rheumatology. 1999;38(3):195–8.

128. Bruyn GA, Iagnocco A, Naredo E, Balint PV, Gutierrez M, Hammer HB i sur. OMERACT Definitions for Ultrasonographic Pathologies and Elementary Lesions of Rheumatic Disorders 15 Years On. J Rheumatol. 2019;46(10):1388–93.

129. Terslev L, Naredo E, Aegerter P, Wakefield RJ, Backhaus M, Balint P i sur. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 2: reliability and application to multiple joints of a standardised consensus-based scoring system. RMD Open. 2017;3(1):e000427.

130. Iagnocco A, Porta F, Cuomo G, Delle Sedie A, Filippucci E, Grassi W i sur. The Italian MSUS Study Group recommendations for the format and content of the report and documentation in musculoskeletal ultrasonography in rheumatology. Rheumatology. 2014;53(2):367–73.

131. Dougados M, Jousse-Joulin S, Mistretta F, d'Agostino M-A, Backhaus M, Bentin J i sur. Evaluation of several ultrasonography scoring systems for synovitis and comparison to clinical examination: results from a prospective multicentre study of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(5):828–33.

132. Ventura-Ríos L, Hernández-Díaz C, Ferrusquia-Toríz D, Cruz-Arenas E, Rodríguez-Henríquez P, Alvarez del Castillo AL i sur. Reliability of ultrasound grading traditional score and new global OMERACT-EULAR score system (GLOESS): results from an inter- and intra-reading exercise by rheumatologists. Clin Rheumatol. 2017;36(12):2799–804.

133. Hoving JL, Buchbinder R, Hall S, Lawler G, Coombs P, McNealy S i sur. A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2004;31(4):663–75.

134. Schmidt WA, Schicke B, Ostendorf B, Scherer A, Krause A, Walther M. Low-field MRI versus ultrasound: which is more sensitive in detecting inflammation and bone damage in MCP and MTP joints in mild or moderate rheumatoid arthritis? Clin Exp Rheumatol. 2013;31(1):91–6.

135. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. Arthritis Rheum. 2001;44(9):2018–23.

136. Breidahl WH, Johnson DBS, Newman JS, Adler RS. Power Doppler sonography in tenosynovitis: significance of the peritendinous hypoechoic rim. J Ultrasound Med. 1998;17(2):103–7.

137. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich T-P, Gohlke F. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2001;44(2):331–8.

138. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Kirschner S, Gohlke F. Synovial Tissue of the Hip at Power Doppler US: Correlation between Vascularity and Power Doppler US Signal. Radiology. 2002;225(1):225–31.

139. Naredo E, Möller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. Power doppler ultrasonographic monitoring of response to anti–tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008;58(8):2248–56.

140. Larché MJ, Seymour M, Lim A, Eckersley RJ, Pétavy F, Chiesa F i sur. Quantitative power Doppler ultrasonography is a sensitive measure of metacarpophalangeal joint synovial vascularity in rheumatoid arthritis and declines significantly following a 2-week course of oral low-dose corticosteroids. J Rheumatol. 2010;37(12):2493–501.

141. Mandl P, Baranauskaite A, Damjanov N, Hojnik M, Kurucz R, Nagy O i sur. Musculoskeletal ultrasonography in routine rheumatology practice: data from Central and Eastern European countries. Rheumatol Int. 2016;36:845–54.

142. Lins CF, Santiago MB. Ultrasound evaluation of joints in systemic lupus erythematosus: a systematic review. Eur Radiol. 2015;25(9):2688–92.

143. Iagnocco A, Ceccarelli F, Rizzo C, Truglia S, Massaro L, Spinelli FR i sur. Ultrasound evaluation of hand, wrist and foot joint synovitis in systemic lupus erythematosus. Rheumatology. 2014;53(3):465–72.

144. Mukherjee S, Cherry L, Zarroug J, Culliford D, Bowen C, Arden N i sur. A pilot investigation of the prevalence of US-detectable forefoot joint pathology and reported foot-related disability in participants with systemic lupus erythematosus. J Foot Ankle Res. 2016;9:27.

145. Morales-Lozano R, Martínez-Barrio J, González-Fernández ML, López-Longo FJ, Ovalles-Bonilla JG, Valor i sur. The feet in systemic lupus erythematosus; are we underestimating their involvement and functional impact? Clin Exp Rheumatol. 2016;34(4):609–17.

146. Demirkaya E, Özçakar L, Türker T, Haghari S, Ayaz NA, Bakkaloğlu A i sur. Musculoskeletal sonography in juvenile systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Amp Res. 2009;61(1):58–60.

147. Piga M, Gabba A, Congia M, Figus F, Cauli A, Mathieu A. Predictors of musculoskeletal flares and Jaccoud′s arthropathy in patients with systemic lupus erythematosus: A 5-year prospective study. Semin Arthritis Rheum. 2016;46(2):217–24.

148. Torrente-Segarra V, Lisbona MP, Rotés-Sala D, Muñoz-Ortego J, Padró-Blanch I, Maymó-Guarch J i sur. Hand and wrist arthralgia in systemic lupus erythematosus is associated to ultrasonographic abnormalities. Joint Bone Spine. 2013;80(4):402–6.

149. Delle Sedie A, Riente L, Scire CA, Iagnocco A, Filippucci E, Meenagh G i sur. Ultrasound imaging for the rheumatologist XXIV. Sonographic evaluation of wrist and hand joint and tendon involvement in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol. 2009;27(6):897–901.

150. Di Matteo A, De Angelis R, Cipolletta E, Filippucci E, Grassi W. Systemic lupus erythematosus arthropathy: the sonographic perspective. Lupus. 2018;27(5):794–801.

151. Zayat AS, Mahmoud K, Md Yusof MY, Mukherjee S, D'Agostino M-A, Hensor EMA i sur. Defining inflammatory musculoskeletal manifestations in systemic lupus erythematosus. Rheumatology. 2019;58(2):304-12.

152. Balint PV, Terslev L, Aegerter P, Bruyn GAW, Chary-Valckenaere I, Gandjbakhch F i sur. Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative. Ann Rheum Dis. 2018;77(12):1730-1735.

153. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Ostergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2003;48(4):955–62.

154. Magni-Manzoni S, Epis O, Ravelli A, Klersy C, Veisconti C, Lanni S i sur. Comparison of clinical versus ultrasound-determined synovitis in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res. 2009;61(11):1497–504.

155. Ossandon A, Iagnocco A, Cristiano A, Priori R, Fabrizio C, Guido V. Ultrasonographic depiction of knee joint alterations in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol. 2009;27(2):329–32.

156. Di Matteo A, Isidori M, Corradini D, Cipolletta E, McShane A, De Angelis R i sur. Ultrasound in the assessment of musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus: state of the art and perspectives. Lupus. 2019;28(5):583–90.

157. Williams AE, Crofts G, Teh LS. 'Focus on Feet' - The Effects of Systemic Lupus Erythematosus: A Narrative Review of the Literature. Lupus; 2013;22(10):1017-23.

158. Machado FS, Natour J, Takahashi RD, de Buosi AL, Furtado RN. Sonographic assessment of healthy peripheral joints: evaluation according to demographic parameters. J Ultrasound Med. 2014;33(12):2087–98.

159. Hooper L, Bowen CJ, Gates L, Culliford DJ, Ball C, Edwards CJ i sur. Prognostic indicators of foot-related disability in patients with rheumatoid arthritis: results of a prospective three-year study. Arthritis Care Res. 2012;64(8):1116–24 .

160. Iagnocco A, Ossandon A, Giulio C, Fabrizio C, Priori R, Cristiano A i sur. Wrist joint involvement in systemic lupus erythematosus. An ultrasonographic study. Clin Exp Rheumatol. 2004;22(5):621–4.

161. Ruano CA, Malheiro R, Oliveira JF, Pinheiro S, Vieira LS, Moraes-Fontes MF. Ultrasound detects subclinical joint inflammation in the hands and wrists of patients with systemic lupus erythematosus without musculoskeletal symptoms. Lupus Sci Med. 2017;4(1):e000184.

162. Corzo P, Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Polino L, Mojal S, Carbonell-Abelló J. Joint ultrasound baseline abnormalities predict a specific long-term clinical outcome in systemic lupus erythematosus patients. Lupus. 2017;26(7):729–33.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu, 12.listopada 1983. godine. Godine 2008. sam diplomirala na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Dobitnica sam dvije Dekanove nagrade (nagrade za najbolji studentski znanstveni rad i nagrade za najboljeg studenta šeste godine studija). Obavezni pripravnički staž sam obavljala u Kliničkoj bolnici Dubrava te sam u studenom 2009. godine položila stručni ispit. U ožujku 2010. godine sam započela specijalizaciju iz Interne medicine u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb, u listopadu 2015. godine sam položila specijalistički ispit iz Interne medicine. U travnju 2019. godine sam položila ispit iz uže specijalizacije iz Alergologije i kliničke imunologije.

Od 2015. godine kao stručni suradnik sudjelujem u nastavi kolegija Temelji liječničkog umijeća. Tijekom i nakon specijalizacije i subspecijalizacije u više navrata sam sudjelovala na međunarodnim edukacijama te sam uspješno završila dvogodišnji EULAR-ov tečaj „Postgraduate course in rheumatology“. Pohađala sam i uspješno završila više međunarodnih ultrazvučnih tečajeva u organizaciji EULAR-a. Član sam Hrvatskoga liječničkog Zbora, Hrvatskoga reumatološkog društva i Hrvatskog društva za alergologiju i kliničku imunologiju.

Godine 2009. upisala sam poslijediplomski studij „Biomedicina i zdravstvo“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Autor sam i koautor nekoliko znanstvenih radova u indeksiranim časopisima. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.