
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Fibromialgia asociată poliartritei reumatoide: aspecte clinice și terapeutice

Doctorand **Linda-Jessica Ghib**

Conducător de doctorat Prof.Dr. **Simona Rednic**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

| | |
|---|----|
| INTRODUCERE | 13 |
| STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII | |
| 1. Poliartrita reumatoidă și fibromialgia: generalități | 17 |
| 1.1 Definiție. Epidemiologie | 17 |
| 1.2 Fiziopatologia durerii în fibromialgie | 17 |
| 1.2.1 MicroARN în fibromialgie | 18 |
| 1.2.2 Factori de risc implicați în apariția fibromialgiei asociate poliartritei reumatoide | 21 |
| 2. Diagnosticul fibromialgiei la pacienții cu poliartrită reumatoidă | 23 |
| 2.1 Criteriile de Clasificare ACR 1990 | 23 |
| 2.2 Criteriile de Clasificare ACR 2010 | 25 |
| 2.3 Criteriul articular de diagnostic al fibromialgiei asociate poliartritei reumatoide | 25 |
| 3. Evaluarea activității poliartritei reumatoide în contextul asocierii cu fibromialgia | 27 |
| 3.1 Evaluarea clinică | 27 |
| 3.2 Evaluarea paraclinică | 29 |
| 3.3 Evaluarea ultrasonografică | 29 |
| 3.4 Evaluarea fibromialgiei | 31 |
| 4. Tratamentul poliartritei reumatoide asociate cu fibromialgie. | 33 |
| CONTRIBUȚIA PERSONALĂ | |
| 1. Ipoteza de lucru/obiective | 37 |
| 2. Metodologie generală | 39 |
| 3. Studiul 1- Rolul ultrasonografiei în evaluarea activității bolii la pacienții cu poliartrita reumatoidă și fibromialgie asociată | 43 |
| 3.1. Introducere | 44 |
| 3.2 Ipoteză de lucru/obiective | 44 |
| 3.3. Material și metodă | 46 |
| 3.4. Rezultate | 48 |
| 3.5. Discuții | 51 |
| 3.6. Concluzii | 52 |
| 4. Studiul 2 – Prevalența fibromialgiei și impactul asupra scorurilor de activitate ale bolii la pacienții cu poliartrită reumatoidă și boală activă în ciuda tratamentului biologic | 53 |
| 4.1. Introducere | 53 |

| | |
|--|-----|
| 4.2 Ipoteză de lucru/obiective | 54 |
| 4.3 Material și metodă | 54 |
| 4.4. Rezultate | 55 |
| 4.5. Discuții | 65 |
| 4.6. Concluzii | 68 |
| 5. Studiul 3 – ” Criteriul articular” pentru diagnosticul fibromialgiei asociate poliartritei reumatoide: validare și evaluarea activității bolii | 69 |
| 5.1. Introducere | 69 |
| 5.2 Ipoteză de lucru/obiective | 70 |
| 5.3. Material și metodă | 70 |
| 5.4 Rezultate | 70 |
| 5.5. Discuții | 76 |
| 5.6. Concluzii | 77 |
| 6. Studiu 4- Valoarea diagnostică a unor microARN selectate la pacienții cu fibromialgie asociată poliartritei reumatoide: un studiu pilot | |
| 6.1 Introducere | 79 |
| 6.2 Ipoteză de lucru/obiective | 80 |
| 6.2 Material și metodă | 81 |
| 6.3 Rezultate | 84 |
| 6.4 Discuții | 97 |
| 6.5 Concluzii | 99 |
| 7. Discuții generale | 101 |
| 8. Concluzii generale | 103 |
| 9. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei | 105 |
| REFERINȚE | 107 |
| ANEXA 1 Chestionarul DASS21 | 119 |
| ANEXA 2 Genele țintă validate ale miR-143-3p | 121 |

Cuvinte cheie: poliartrită reumatoidă, fibromialgie, scor DAS28, criteriul articular, microARN, prag dureros presional, ultrasonografie

INTRODUCERE

Poliartrita reumatoidă (PR) este o afecțiune cronică ale cărei principale manifestări sunt inflamația și distrucția articulară. Aproximativ 20% dintre pacienții cu poliartită reumatoidă au fibromialgie (FM) asociată, caracterizată de dureri musculoscheletale generalizate, precum și astenie, tulburări de somn, anxietate sau depresie.

În tratamentul poliartritei reumatoide se insistă foarte mult în ultimii ani pe un control cât mai strict al inflamației. Tratamentul este ghidat cu ajutorul scorurilor de activitate ale bolii, care sunt calculate prin diferite formule matematice și au ca principale variabile numărul de articulații dureroase, numărul de articulații tumefiate, evaluarea globală a activității bolii de către pacient și probe inflamatorii. Chiar și în condițiile unui control strict al inflamației este posibil să persiste durere articulară în cazul pacienților care au fibromialgie asociată, care poate determina valori crescute ale numărului de articulații dureroase și ale evaluării globale a bolii de către pacient.

Una dintre metodele prin care se poate diferenția între durerea inflamatorie și cea determinată de prezența fibromialgiei este ecografia musculoscheletală. Utilizând această tehnică imagistică se poate detecta și cuantifica prezența inflamației articulare.

Tratamentul poliartritei reumatoide a fost revoluționat odată cu apariția agenților biologici. În ciuda utilizării acestor preparate o proporție semnificativă de pacienți continuă să acuze durere și prezintă activitate crescută a bolii dacă este evaluată cu scorurile de activitate. Este posibil ca o proporție dintre acești pacienți cu rezultate nesatisfăcătoare la tratamentul biologic să prezinte simptome reziduale datorate comorbidităților precum fibromialgia.

Deoarece nu există biomarkeri care să poată face distincția între durerea determinată de fibromialgie și cea din poliartită diagnosticul și tratamentul sunt dificil de ghidat. MicroARN sunt molecule de ARN cu lungime de 18-22 nucleotide și au funcția de modulatori ai expresiei genice implicate în procese fiziologice și patologice și s-au dovedit a fi markeri specifici pentru numeroase boli. Studii recente au identificat microARN cu nivel de expresie modificat în fibromialgie. În acest context, este posibil ca în viitor să poată fi utilizate pentru a putea face diferența între durerea de cauză inflamatorie și cea datorată fibromialgiei la pacienții cu poliartită reumatoidă și fibromialgie asociată.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Poliartrita reumatoidă asociată cu fibromialgie (PRF) se caracterizează prin scoruri de activitate ale bolii mai mari decât în cazul PR fără FM prin număr de articulații dureroase și evaluare globală a activității bolii de către pacient mai mari. Durerea din FM se manifestă sub formă de alodinie și hiperalgezie și are o fiziopatologie complexă cu implicarea unor mecanisme de senzitivizare centrală, disfuncții ale axului hipotalamo hipofizar, implicarea unor citokine-chemokine proinflamatorii și disfuncții ale sistemului nervos periferic la nivel de fibre nervoase mici intradermice.

MicroARN au devenit un subiect de interes recent în FM și există până în acest moment puține studii care au evaluat profilul microARN al acestor pacienți. Aceste studii au demonstrat că există diferențe între nivelul de expresie al unor microARN precum miR-103a-3p, miR-107, let-7a-5p, miR143-3p, miR-30b-5p, miR-151a-5p, miR-142-3p, miR-374b-5p, miR-21-5p, miR-145-5p, miR-29a-3p, miR-99b-5p, miR-125b-5p, miR-23a-3p, 23b-3p, miR-195-5p, miR-223-3p, miR-23a-3p, miR-1, miR-133a, miR-346, miR-320b și miR-346 între pacienții cu FM și controale sănătoase.

Diagnosticul FM asociate PR se realizează cu ajutorul criteriilor de clasificare ACR 1990 sau ACR 2010. Dezavantajul criteriilor ACR 1990 este evaluarea punctelor dureroase fibromialgice nu poate fi standardizată și nu au fost concepute pentru practica clinică. Pe de altă parte Criteriile ACR 2010 și criteriile ACR 2010 modificate sunt ușor de aplicat, însă nu sunt special concepute pentru PRF. Criteriul articular de diagnostic, respectiv diferența dintre numărul de articulații dureroase și numărul de articulații tumefiate peste 7, diferențiază cu sensibilitate și specificitate satisfăcătoare între PR și PRF.

Evaluarea PR în contextul PRF poate fi efectuată clinic, preferabil prin evaluarea numărului de articulații tumefiate cu evitarea utilizării scorurilor de activitate ale bolii și paraclinic, prin evaluarea probelor inflamatorii sau prin utilizarea ecografiei articulare.

Răspunsul la tratament în cazul pacienților cu PRF este influențat de prezența FM și determină o rată scăzută a remisiei, scoruri de activitate mai mari, indice de dizabilitate mai mare, precum și utilizare mai frecventă a preparatelor biologice comparativ cu pacienții fără FM.

Studiul I și-a propus să evalueze și compare scorurile GSUS, respectiv PDUS cu scorul DAS28 între pacienți cu PR, FM și PR cu FM asociată. Secundar, ne-am propus să corelăm scorurile US cu variabile de activitate clinică pentru grupele de pacienți menționate mai sus. Deși pacienții cu PRF au scoruri de activitate clinică mai mari decât cei cu PR, scorurile ecografice sunt similare și se corelează cu scorurile clinice doar în cazul pacienților cu PR, nu și în cazul pacienților cu PRF și FM .

În studiul II am evaluat prevalența FM și impactul acesteia asupra scorurilor de activitate ale bolii la pacienții cu PR care urmează tratament biologic și au boală cu activitate moderată sau crescută conform scorului DAS28 (echivalentul unui scor DAS28-VSH > 3.2). De asemenea ne-am propus să determinăm posibile corelații între pragul durerii deteminat cu dolorimetrul mecanic și numărul de articulații dureroase la pacienții cu scor DAS28VSH > 3.2 care urmează tratament biologic. Prevalența FM la pacienții cu activitate moderată și crescută a bolii a fost de 21.5 %, iar pacienții cu FM asociată au avut un scor de activitate a bolii crescut, precum și prag dureros presional scăzut comparativ cu pacienții fără FM. Pragul dureros presional s-a corelat invers cu numărul de articulații dureroase la pacienții cu PRF.

Studiul III și-a propus să determine dacă diferența dintre NAD ȘI NAT ("criteriul articular") ar putea fi diagnostică pentru FM asociată la pacienți cu PR care urmează tratament biologic și dacă parametri clinici și ecografici la pacienții cu PR cu biologic cu sau fără FM asociată conform criteriului articular diferă semnificativ. O diferență de ≥ 6 între numărul de articulații dureroase și tumefiate la pacienții cu PR care urmează tratament biologic este diagnostică pentru FM asociată cu o sensibilitate de 85% și o specificitate de 87%. Pacienții cu PR și FM diagnosticată cu ajutorului "criteriului articular", au dizabilitate, scoruri DAS28, evaluare globală a bolii de către pacient mai mare dar număr de articulații tumefiate și probe inflamatorii similare cu pacienții cu PR fără FM. Scorurile ecografice sunt similare între pacienții cu PR și PRF pe tratament biologic, când FM este diagnosticată cu ajutorul "criteriului articular".

Studiul IV este un studiu pilot care a avut ca obiectiv principal să determine dacă există diferențe între nivelul de expresie al let-7a, miR-21-5p, miR -143 și miR-103a-3p din sângele periferic (lizatul leucocitar) al pacienților cu PRF, PR și FM și să se evalueze dacă nivelul de expresie al acestor miR poate discrimina între pacienții cu PR și PRF. De asemenea s-au căutat posibile corelații între nivelul relativ de expresie al let-7a, miR-21-5p, miR -143 și miR 103a-3p și variabile clinice și paraclinice de activitate sau severitate ale PR, respectiv FM. Nu au existat diferențe semnificative între nivelurile de expresie relativă ale let-7a, miR-21-5p și miR-103a-3p între cele 3 grupuri de pacienși, însă miR-143 a fost semnificativ subexprimat la pacienții cu PRF și FM comparativ cu pacienții cu FM și $F_c > 1.04$ a diferențiat între PRF și PR cu o sensibilitate de 90% și o specificitate de 70%. S-au obținut corelații semnificative, negative, între nivelul de expresie al miR-143 și numărul de articulații dureroase (corelație moderată), respectiv scorul total obținut la chestionarul de impact al fibromialgiei (corelație puternică).

Concluzii generale

Scorul DAS 28 nu este potrivit pentru a evalua activitatea bolii în cazul pacienților cu PRF deoarece supraestimează activitatea bolii. Metode mai potrivite de a evalua activitatea PR la acești pacienți pot fi utilizarea complementară a ecografiei articulare pe lângă evaluarea clinică sau evaluarea independentă a variabilelor din scorurile de activitate.

Prevalența FM la pacienții cu PR și boală activă în ciuda tratamentului biologic este crescută, iar indicii de dizabilitate HAQ, NAD, VASpac sunt semnificativ mai mari la pacienții cu PRF comparativ cu PR.

Criteriul articular poate diferenția între pacienții cu PR și PRF pe tratament biologic cu sensibilitate și specificitate satisfăcătoare.

MiR-143 ar putea diferenția între PRF și PR, însă este nevoie de studii viitoare pe loturi mai mari care să confirme aceste rezultate.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Această lucrare este prima care abordează tema fibromialgiei asociate poliartritei reumatoide în România.

Originalitatea primului studiu din această teză constă în evaluarea ecografică a tuturor celor 28 de articulații incluse în scorul DAS 28 pentru a demonstra o neconcordanță între scorul clinic și cel ecografic la pacienții cu PRF.

Evaluarea prevalenței FM și impactului acesteia asupra scorurilor de activitate ale bolii reprezintă a premieră, iar utilizarea dolorimetriei pentru a determina pragul dureros presional și posibile corelații între acesta și variabile clinice și paraclinice caracteristice PR sau FM reprezintă de asemenea o abordare originală a durerii la pacienții cu tratament biologic și boala activă.

"Criteriul articular" a fost evaluat pentru prima dată drept posibil criteriu de diagnostic al FM la pacienții cu PR pe un grup de pacienți din România. Impactul FM diagnosticat cu "criteriul articular" și utilizarea ecografiei ca referință, într-un grup de pacienți cu PR pe tratament biologic, au fost, de asemenea, evaluate pentru prima dată.

Ultimul studiu al acestei teze abordează pentru prima dată expresia microARN la pacienții cu PRF și ridică posibilitatea efectuării diagnosticului diferențial între durerea din PR cu cea din PRF pe baza expresiei unor microARN.

PHD THESIS SUMMARY

Fibromyalgia associated with rheumatoid arthritis: clinical and therapeutic aspects

PhD student **Linda-Jessica Ghib**

PhD supervisor Prof.dr. **Simona Rednic**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 13 |
| CURRENT STATE OF KNOWLEDGE | |
| 1. Rheumatoid arthritis and fibromyalgia: generalities | 17 |
| 1.1 Definition. Epidemiology | 17 |
| 1.2 Physiopatology of pain in fibromyalgia | 17 |
| 1.2.1 MicroARN in fibromyalgia | 18 |
| 1.2.2 Risk factors involved in the development of fibromyalgia associated with rheumatod arthritis | 21 |
| 2. Fibromyalgia diagnosis in patients with rheumatoid arthritis | 23 |
| 2.1. ACR 1990 Classification Criteria | 23 |
| 2.2 ACR 2010 Classification Criteria | 25 |
| 2.3 The joint criteria for fibromyalgia diagnosis in patients with rheumatoid arthritis | 25 |
| 3. Rheumatoid arthritis disease activity evaluation in the context of fibromyalgia association | 27 |
| 3.1 Clinical evaluation | 27 |
| 3.2 Laboratory evaluation | 29 |
| 3.3 Ultrasound evaluation | 29 |
| 3.4 Fibromyalgia evaluation | 31 |
| 4.Rheumatoid arthritis treatment in the context of fibromyalgia | 33 |
| PERSONAL CONTRIBUTION | |
| 1. Working hypothesis/objectives | 37 |
| 2. General methodology | 39 |
| 3. Study 1- Rolul ultrasonografiei in evaluarea activității bolii la pacienții cu poliartritaă reumatoidă și fibromialgie asociată | 43 |
| 3.1. Introduction | 44 |
| 3.2 Working hypothesis/objectives | 44 |
| 3.3. Material and methods | 46 |
| 3.4. Results | 48 |
| 3.5. Discussions | 51 |
| 3.6. Conclusions | 52 |
| 4. Study 2– Fibromyalgia prevalence and impact on disease activity in patients with active disease according to DAS28 score despite biological treatment | 53 |

| | |
|--|-----|
| 4.1. Introduction | 53 |
| 4.2 Working hypothesis/objectives | 54 |
| 4.3. Material and methods | 54 |
| 4.4. Results | 55 |
| 4.5. Discussions | 65 |
| 4.6. Conclusions | 68 |
| 5. Study 3 – The “Joint criteria” for fibromyalgia associated with rheumatoid arthritis diagnosis: validation and disease activity evaluation | 69 |
| 5.1. Introduction | 69 |
| 5.2 Working hypothesis/objectives | 70 |
| 5.3. Material and methods | 70 |
| 5.4. Results | 70 |
| 5.5. Discussions | 76 |
| 5.6. Conclusions | 77 |
| 6. Study 4- The diagnostic value of selected microRNAs in patients with theumatid arthritis associated with firbomyalgia: a pilot study | |
| 6.1. Introduction | 79 |
| 6.2 Working hypothesis/objectives | 80 |
| 6.3. Material and methods | 81 |
| 6.4. Results | 84 |
| 6.5. Discussions | 97 |
| 6.6. Conclusions | 99 |
| 7. General discussions | 101 |
| 8. General conclusions | 103 |
| 9. Originality and inovative contributions of the thesis | 105 |
| REFERENCES | 107 |
| ANNEX 1 DASS21 QUESTIONNAIRE | 119 |
| ANNEX 2 Validated target genes of miR-143-3p | 121 |

KEYWORDS : rheumatoid arthritis, fibromyalgia, DAS28 score, joint criteria, microARN, pain pressure threshold, ultrasound

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic condition whose main manifestations are inflammation and joint destruction. Approximately 20% of patients with RA have associated fibromyalgia (FM), characterized by generalized musculoskeletal pain, asthenia, sleep disturbances, anxiety or depression.

The main goal of RA treatment is tight control of inflammation. Treatment is guided by disease activity scores, which are calculated by different mathematical formulas and have as main variables the number of tender joints, the number of swollen joints, patient global assessment of disease activity and inflammatory markers. Even under strict inflammation control, it is possible to experience joint pain in patients who have associated fibromyalgia, which can cause high tender joint count and high patient global assessment. Musculoskeletal ultrasound is one of the methods that can objectively assess inflammation at joint levels.

So, by Using this imaging technique, it is could be possible to detect and quantify the presence of joint inflammation and distinguish between active RA and pain caused by associated FM.

The treatment of rheumatoid arthritis has been revolutionized with the emergence of biological agents. Despite the use of these drugs, a significant proportion of patients continue to present persisting pain and have increased disease activity if assessed with activity scores. It is possible that a proportion of these patients with unsatisfactory results in biological treatment may exhibit residual symptoms due to comorbidities such as fibromyalgia.

Because there are no biomarkers that can distinguish between FM and RA pain, diagnosis and treatment are difficult to guide. MicroRNAs are 18-22 nucleotide RNA molecules and function as modulators of gene expression involved in physiological and pathological processes and have been shown to be specific markers for many diseases. Recent studies have identified microRNA with a modified expression level in fibromyalgia. In this context, it may be possible in the future to be able to distinguish between inflammatory and FM pain in patients with RA and associated FM.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

RA associated with FM (FRA) is characterized by disease activity scores higher than in RA without FM determined by high number of tender joints and patient global assessment of disease. Pain in FM is manifested as allodynia and hyperalgesia and has a complex pathophysiology involving central sensitization mechanisms, hypothalamo-pituitary axis dysfunction, involvement of proinflammatory cytokines-chemokines, and peripheral nervous system dysfunction of small intradermal nerve fibers.

MicroRNAs have become a topic of interest in FM only recently, and so far there are few studies evaluating the microRNA profile of these patients. These studies have demonstrated that there are differences between the expression levels of some microRNAs such as miR-103a-3p, miR-107, let-7a-5p, miR143-3p, miR-30b-5p, miR-151a-5p, miR-142-3p, miR-374b-5p, miR-21-5p, miR-145-5p, miR-29a-3p, miR-99b-5p, miR-125b-5p, miR-23a-3p, miR-23a-3p, miR-1, miR-133a, miR-346, miR-320b and miR-346 of FM patients and healthy controls.

FM diagnosis, when associated with RA, is performed using the 1990 ACR or ACR 2010 Classification Criteria. The Disadvantage of the ACR Criteria 1990 is the evaluation of fibromyalgic tender points can not be standardized and these criteria were not designed for clinical practice. On the other hand, ACR 2010 Criteria and Modified ACR 2010 Criteria are easy to apply, but are not specifically designed for FRA. The "joint criteria", ie the difference between the number of tender joints and the number of swollen joints above 7, differentiates with satisfactory sensitivity and specificity between RA and FRA.

RA assessment in the context of FRA can be performed clinically, preferably by evaluating the number of swollen joints and avoiding the use of composite disease activity scores, by assessing levels of inflammatory markers or by using ultrasound.

Response to treatment in patients with FRA is influenced by the presence of FM. These patients are less likely to reach remission, have higher disease activity scores, higher disability index and more frequent use of biological drugs than non-FM patients.

Study 1 aimed to evaluate and compare gray scale and Power Doppler ultrasound scores at the level of 28 joints included in the DAS28 score with the DAS28 score between patients with RA, FM and FRA. Secondary, we looked for

correlations between US scores with clinical activity variables for the patient groups mentioned above. Although FRA patients have higher clinical scores than those with RA, the ultrasound scores are similar and correlate with clinical activity scores only in patients with RA, not in FRA and FM patients.

In study 2, we evaluated the prevalence of FM and its impact on disease activity scores in patients with RA who undergo biological treatment and had moderate or high disease activity calculated with the DAS28 score (equivalent to a DAS28-VSH score > 3.2). We also aimed to determine possible correlations between the pain threshold measured with the mechanical dolorimeter and the number of tender joints in patients with DAS28VSH > 3.2 score undergoing biological treatment. The prevalence of FM in patients with moderate and high disease activity was 21.5%, and patients with associated FM had a high disease activity score as well as a low pressure pain threshold compared to patients without FM. The pressure pain threshold correlated with the number of painful joints in patients with FRA.

Study 3 aimed to determine whether the difference between tender joint count and swollen joint count ("joint criteria") could be diagnostic for associated FM in patients with RA who undergo biological treatment. We also investigated whether clinical and ultrasound parameters in RA patients with biological treatment with or without FM diagnosed with the joint criteria differ significantly. A difference of ≥ 6 between the number of tender and swollen joints in PR patients following biological treatment is diagnostic for associated FM with a sensitivity of 85% and a specificity of 87%. Patients with RA and FM diagnosed with the "joint criteria" have higher disability, DAS28 scores, overall disease activity, but similar number of swollen joints and inflammatory markers compared to patients without FM. Ultrasound scores were similar between RA and FRA patients on biological treatment when FM was diagnosed with the "joint criteria".

Study 4 is a pilot study with the main objective to determine whether there is a difference between the expression levels of let-7a, miR-21-5p, miR-143 and miR-103a-3p in the peripheral blood (leukocyte lysate) of patients with FRA, RA and FM and to assess whether the level of expression of these microRNAs can discriminate between RA and FRA patients. Also, possible correlations between the relative expression level of let-7a, miR-21-5p, miR-143 and miR-103a-3p and clinical and paraclinical variables of activity or severity of PR and FM were calculated. There were no significant differences between the relative expression levels of let-7a, miR-21-5p and miR-103a-3p between the three groups of patients, but miR-143 was significantly underexpressed in patients

with FRA and FM compared to patients with RA. A $F_c > 1.04$ differentiated between FRA and RA with a sensitivity of 90% and a specificity of 70%. Significant negative correlations were obtained between the miR-143 expression level and the number of tender joints (moderate correlation), respectively the total score obtained in fibromyalgia impact questionnaire (strong correlation).

GENERAL CONCLUSIONS

The DAS 28 score is not suitable for assessing disease activity in patients with FRA because it overestimates disease activity. More appropriate methods to evaluate RA activity in these patients may be the complementary use of ultrasound in addition to clinical evaluation or independent evaluation of the variables in the activity scores.

The prevalence of FM in patients with RA and active disease despite biological treatment is increased and the HAQ, NAD, VASpac is significantly higher in patients with PRF compared to PR.

The joint criteria is a useful tool for diagnosis of associated FM in the context of RA in clinical settings.

MiR-143 could differentiate between PRF and PR, but further studies on larger samples of patients are needed in order to confirm these results.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

This paper is the first to address the subject of FM associated with RA in Romania.

The originality of the first study in this thesis consists in the ultrasound evaluation of all 28 joints included in the DAS28 score to demonstrate a discrepancy between clinical and ultrasound scores in FRA patients.

The evaluation of FM prevalence and its impact on disease activity scores in patients undergoing biological treatment is of recent interest. The use of dolorimetry in order to determine the pressure pain threshold and possible correlations with clinical and laboratory characteristics of RA or FM is also an original approach in patients with biological treatment and active disease.

The "joint criteria" was first evaluated as a possible diagnostic criterion for FM patients in RA patients in a group of patients in Romania. The impact of FM diagnosed with the "joint criterion" and the use of ultrasound as reference

in a group of patients with RA on biological treatment were also employed for the first time.

The last study of this thesis addresses for the first time microRNA expression in patients with FRA and raises the possibility of differential diagnosis between RA pain and FRA pain based on the expression of microRNA.