
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Aspecte ecografice particulare în lupusul eritematos sistemic și sclerodermia sistemică

Doctorand **Horatiu Ioan Popov**

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



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Lupusul eritematos sistemic	21
1.1. Definiție. Epidemiologie	21
1.1.1. Epidemiologia lupusului eritematos sistemic în România	21
1.2. Prognostic și supraviețuire	22
1.3. Criterii de clasificare	23
1.4. Afectarea sistemului musculo-scheletal	23
1.4.1. Impactul asupra calității vieții	24
1.4.2. Imunopatogeneza artritei din lupusul eritematos sistemic	24
1.4.3. Manifestări clinice	25
1.4.3.1. Articulații	25
1.4.3.2. Tendoane	25
1.4.3.3. Mușchi	26
1.4.3.4. Calcificări	26
1.4.3.5. Eroziuni	26
1.4.3.6. Osteonecroza avasculară	26
1.4.3.7. Osteoporoza și fracturile de fragilitate	26
1.4.3.8. Altele	27
1.4.4. Evaluarea clinică a afectării articulare	27
1.4.5. Evaluarea imagistică a sistemului musculo-scheletal	27
1.4.5.1. Ecografia mâinii în lupusul eritematos sistemic	28
1.4.6. Tratamentul afectării musculo-scheletale	29
2. Sclerodermia sistemică	31
2.1. Definiție. Epidemiologie	31
2.2. Prognostic și supraviețuire	31
2.3. Criterii de clasificare	32
2.4. Afectarea musculo-scheletală în sclerodermia sistemică	33
2.4.1. Impactul asupra calității vieții	33
2.4.2. Patogeneza artritei din sclerodermia sistemică	33
2.4.3. Manifestări clinice	34
2.4.3.1. Articulații	34
2.4.3.2. Tendoane	34
2.4.3.3. Mușchi	35

2.4.3.4. Calcinoza	35
2.4.3.5. Oase	36
2.4.3.6. Afectarea nervului median	36
2.4.4. Evaluarea clinică a afectării musculo-scheletale	36
2.4.5. Evaluarea imagistică a sistemului musculo-scheletal	37
2.4.5.1. Ecografia mâinii în sclerodermia sistemică	37
2.4.7. Tratamentul afectării musculo-scheletale	39
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	43
2. Metodologie generală	43
3. Ecografia articulațiilor mâinii în lupusul eritematos sistemic	49
3.1. Introducere	49
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	50
3.3. Material și metodă	50
3.4. Rezultate	51
3.5. Discuții	64
3.6. Concluzii	66
4. Ecografia tendoanelor mâinii în lupusul eritematos sistemic	69
4.1. Introducere	69
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	70
4.3. Material și metodă	70
4.4. Rezultate	72
4.5. Discuții	80
4.6. Concluzii	82
5. Ecografia mâinii în sclerodermia sistemică	85
5.1. Introducere	85
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	85
5.3. Material și metodă	86
5.4. Rezultate	88
5.5. Discuții	105
5.6. Concluzii	110
6. Discuții generale	111
7. Concluzii generale	115
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	117
REFERINȚE	119

Cuvinte cheie: ecografie, lupus eritematos sistemic, sclerodermie sistemică, scoruri ecografice, hipertrofie sinovială, tenosinovită, eroziuni, calcinoză, retinacul.

INTRODUCERE

Lupusul eritematos sistemic este o boală autoimună complexă ce poate afecta multiple organe și sisteme, inclusiv sistemul musculoscheletal. Acuzele musculoscheletale reprezintă grupul cel mai comun de simptome, fiind prezente în până la 95% din cazuri în decursul bolii și în până la 60% din cazuri în puseele de activitate. Cea mai comună manifestare este artralgia/artrita. Mulți pacienți nu prezintă semne evidente de artrită clinică, aceasta putând fi omisă cu ușurință la examenul obiectiv. Este unanim acceptat că în patologiiile inflamatorii articulare ecografia decelează un număr mai mare de articulații și tendoane inflamate comparativ cu examenul obiectiv. De asemenea, ecografia articulară ar putea contribui la o mai bună înțelegere a patogenezei artritei din lupusul eritematos sistemic. Pe măsură ce numărul studiilor care au evaluat ecografia articulară în lupusul eritematos sistemic a crescut, rezultatele acestora au rămas dificil de interpretat și nu a fost stabilită clar o terminologie care să definească modificările patologice ecografice și să stabilească o valoare predictivă a acestora.

O altă patologie în care afectarea articulară a mâinii ocupă un loc important este sclerodermia sistemică. Aceasta reprezintă o patologie autoimună heterogenă care este caracterizată prin afectare musculoscheletală, disfuncție vasculară și fibroză viscerală și cutanată. Principalele modificări clinice apar la nivelul mâinii secundar afectării cutanate, a articulațiilor și a microcirculației. În această ordine de idei mâna a primit o atenție deosebită pentru evaluarea imagistică și inclusiv ecografică. Cu ajutorul ecografiei pot fi evaluate tegumentul, țesuturile moi, nervii, articulațiile, tendoanele, oasele și vascularizația. Cele mai afectate articulații în sclerodermia sistemică sunt articulațiile mâinilor, și anume metacarpofalangiene, interfalangiene proximale și carpul, iar cele mai frecvente modificări ecografice identificate la nivelul lor sunt: colecțiile intraarticulare, sinoviala proliferată, cu sau fără semnal PD prezent, calcinoza periarticulară, tenosinovita și îngustarea spațiului articular. Examenul obiectiv omite o parte din sinovite și tenosinovite în special din cauza indurării tegumentare, și, la fel ca și în alte patologii, ecografia și-a dovedit superioritatea în decelarea mai exactă a acestora. Majoritatea studiilor precedente au raportat modificări ecografice inflamatorii nespecifice la nivelul articulațiilor și tendoanelor dar care apar în aproximativ jumătate din cazurile cu sclerodermie sistemică. Pe de altă parte, sinovita și frecătura tendinoasă s-au dovedit a fi factori independenți pentru progresia fibrozei cutanate și a pneumopatiei interstițiale.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Afectarea sistemului musculo-scheletal reprezintă una dintre cele mai comune manifestări din cadrul lupusului eritematos sistemic (LES) și poate să apară în decursul bolii în până la 95% din cazuri. Afectarea articulară este de obicei ușoară, nonerozivă, nedeformantă, afectând cu preponderență articulațiile mici ale mâinilor, radio-carpul și genunchii. Ecografia a devenit un instrument tot mai util pentru

reumatolog în diagnosticul, monitorizarea tratamentului și identificarea unor complicații în special în PR dar și în alte patologii inflamatorii articulare. În ultima decadă ecografia articulară a fost tot mai studiată și în LES. Majoritatea studiilor s-au concentrat asupra articulațiilor și tendoanelor mâinilor. Totuși una dintre cele mai dificile probleme rămâne interpretarea datelor descoperite. În ciuda acestei limitări a fost dovedită clar asocierea modificărilor ecografice cu activitatea bolii. Pe de altă parte este unanim acceptată superioritatea ecografiei asupra examenului obiectiv în decelarea articulațiilor și tendoanelor inflamate. În acest context pacienții pot prezenta sinovială proliferată subclincă iar aceasta să nu fie recunoscută la examenul obiectiv conducând la un tratament insuficient. Principalele modificări decelate sunt hipertrofia sinovială, colecția lichidiană intraarticulare, tenosinovită, eroziunile și chiar entezita. Pentru cuantificarea hipertrofiei sinoviale, a semnalului PD și a tenosinovitei se utiliza metoda binară dar pentru o mai mare acuratețe și specificitate se recomandă utilizarea metodei semi-cantitative conform definițiilor OMERACT. În datele disponibile în literatură hipertrofia sinovială este descoperită cu o prevalență între 25-80%. În general hipertrofia sinovială se corelează cu activitatea bolii reprezentată prin scorul SLEDAI sau BILAG. Modificări ecografice de tenosinovită sunt decelate între 10% și 93% dintre cazuri. Eroziunile sunt descoperite în până la 41% dintre pacienți. Deși se credea ca eroziunile sunt prezente doar în cazul pacienților cu rhusus, cu ajutorul ecografiei s-a dovedit că acestea sunt prezente chiar și în artropatia Jaccoud, în unele studii chiar și în 17% din cazuri.

În sclerodermia sistemică principalele modificări clinice apar la nivelul mâinii, secundar afectării cutanate, a articulațiilor și a microcirculației. În această ordine de idei mâna a primit o atenție deosebită pentru evaluarea imagistică și inclusiv ecografică. Cel puțin pentru evaluarea articulară ecografia a devenit practic o extensie a examenului clinic. Atât în general cât și în ScS în particular este bine cunoscut faptul că este mult mai sensibilă decât examenul obiectiv în identificarea sinovitei și a tenosinovitei. În ScS afectarea articulară apare la 46-97%. Cele mai afectate articulații în ScS sunt articulațiile mâinilor, și anume MCF, IFP și carpul. În ordinea frecvenței, principalele modificări identificate ecografic la nivelul articulațiilor mâinii sunt: colecțiile intraarticulare, sinoviala proliferată, cu sau fără semnal PD prezent, calcinoza periarticulară și îngustarea spațiului articular. Jumătate dintre pacienți prezintă sinovială proliferată sau colecții intraarticulare, mai ales la nivel carpian. Tenosinovita a fost decelată la 27% dintre pacienții cu ScS dar pe lângă tipul clasic inflamator a mai fost descris unul specific sclerozant. La nivelul oaselor mâinii ecografia poate identifica eroziuni, acroosteoliza, neregularități corticale și osteofite. O altă modificare specifică ScS ce poate fi decelată la nivelul mâinilor este calcinoza. În ordinea frecvenței este descoperită la nivelul țesuturilor moi, peritendinos, periarticular sau chiar în grosimea tendonului. Aria nervului median cât și diametrul transversal sunt mărite chiar și la pacienții asimptomatici cu ScS, elemente ce sunt urmarite ușor ecografic.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiu 1. Ecografia articulațiilor mâinii în lupusul eritematos sistemic.

Introducere Deși modificările ecografice la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor sunt frecvente la pacienții cu LES și ecografia s-a dovedit a fi o metodă utilă în evaluarea acestor pacienți, rămâne problematică interpretarea modificărilor decelate.

Obiective Examinarea ecografică a articulațiilor mâinilor pacienților cu LES pentru a căuta, descrie și cuantifica modificările patologice de la acest nivel. Identificarea unor corelații între datele clinice și paraclinice ale pacienților cu LES evaluați și modificările patologice ecografice descoperite la nivelul articulațiilor mâinilor lor.

Material și metodă Au fost evaluate ecografic 2200 de articulații, la 22 sedii articulare a 100 de pacienți cu LES care au îndeplinit criteriile de clasificare SLICC 2012. Au fost înregistrate date demografice, clinice și de laborator.

Rezultate Au fost incluși în studiu 100 de pacienți cu LES, dintre care 86% erau femei, cu vârsta medie (\pm DS) de 46.61 ± 12.56 ani și cu o durată medie a bolii (\pm DS) de 10.58 ± 8.53 ani. Incidența cumulată a afectării musculoscheletale în cadrul cohortei a fost de 82%. Modificari patologice din punct de vedere ecografic au fost decelate la 78% dintre pacienți, mai exact sinovială proliferată la 75% (31% grad ≥ 2) iar eroziuni la 25% dintre aceștia. 66% dintre pacienții asimptomatici au prezentat hipertrofie sinovială iar 10% dintre aceștia de grad ≥ 2 . Față de examenul clinic ecografia a descoperit suplimentar hipertrofie sinovială la 14.64% dintre articulațiile netumefiate ($p < 0.0001$) și la 13.15% dintre articulațiile nedurerose ($p < 0.0001$) Cea mai redusă concordanță între examenul clinic și ecografic a fost înregistrată în cazul articulațiilor radio-carpene. Atât hipertrofia sinovială cât și scorurile ecografice s-au corelat semnificativ statistic cu simptomatologia și activitatea bolii. În cadrul lotului au fost 66 pacienți cu artrită lopică, 12 cu rhus și 4 cu artropatie Jaccoud. Pacienții cu rhus prezintă markerii inflamatori mai mari, mai multă sinovială proliferată, mai multe eroziuni și primesc mult mai frecvent Metotrexat. Mâna dominantă prezintă mai frecvent sinovială proliferată dar nu și eroziuni.

Concluzii Afectarea articulară este frecventă și subapreciată în LES, inflamația sistemică generală este asociată cu activitatea bolii și cu afectarea articulară, prevalența eroziunilor a fost ridicată în lotul nostru iar artropatia distructivă apare mai degrabă la pacienții cu rhus, proliferarea sinovială este mai frecventă la mâna dominantă dar nu și modificările structurale, ecografia poate fi utilă atât pentru managementul afectării articulare cât și pentru prevenirea distrucției articulare și a dizabilității în LES.

Studiu 2. Ecografia tendoanelor mâinii în lupusul eritematos sistemic.

Introducere Afectarea tendoanelor în LES este frecventă, existând date care susțin că pacienții naivi de tratament prezintă modificări patologice ecografice la nivelul tendoanelor carpalului chiar mai frecvent decât cu cei cu PR. Mai mult decât atât,

pacienții “naivi clinic” (fără artrite clinice) prezintă mai frecvent modificări inflamatorii ecografice la nivelul tendoanelor decât la nivelul articulațiilor

Obiective Am căutat modificări patologice ecografice la nivelul tendoanelor mainilor pacienților cu LES și am investigat diferite asocieri dintre acestea și date clinice, respectiv paraclinice.

Material și metodă Au fost evaluate ecografic tendoanele mâinilor celor 100 de pacienți cu LES din studiul anterior. Evaluarea tendoanelor a inclus toți flexorii degetelor, respectiv extensorii și flexorii de la nivelul articulației radio-carpene a ambelor mâini. Au fost calculate scoruri ecografice.

Rezultate Modificări patologice au fost descoperite în 42% dintre cazuri iar semnal PD la nivelul tendoanelor în doar 3 % dintre cazuri. Marea majoritate a tenosinovitelor decelate s-au încadrat în gradul 1 (89%) și doar 11% în grad 2 sau 3. S-a observat o afectare mai frecventă a tendonelor extensorii de la nivelul radio-carpului, 72% dintre tenosinovite având această localizare. Cea mai frecventă localizare - compartiment 2 extensori mâna dreaptă (34.66%). Nici o tenosinovită de grad 3 nu a fost decelată la asimptomatici și doar una de grad 2. Tenosinovita s-a corelat pozitiv în lotul studiat cu istoricul de artrită, simptomatologia articulară, examenul obiectiv și activitatea bolii reprezentată de scorurile SLEDAI-2k, MS-BILAG B sau C și PCR/VSH. Nu au fost decelate corelații semnificative cu afectarea de organ, boli autoimune asociate sau anticorpi specifici. Afectarea tendoanelor s-a dovedit a fi mai frecventă în cazul pacienților cu rhupus (66.66%) și artropatie jaccoud (75%) spre deosebire de pacienții cu artrită lupică (43.93%). Scorul ecografic al tendoanelor s-a corelat cu simptomatologia și activitatea bolii. Tenosinovita a fost decelată semnificativ statistic mai frecvent la mâna dominantă care a fost mâna dreaptă la toți pacienții.

Concluzii Afectarea tendoanelor este frecventă în LES. Pacienții pot prezenta tenosinovite subclinice. Tenosinovita se corelează cu manifestările clinice și cu activitatea bolii. Scorul ecografic al tendoanelor se corelează mai bine cu sindromul inflamator decât scorul articular. Cea mai severă și frecventă afectare a tendoanelor se întâlnește la pacienții cu rhupus. Tenosinovita este mai frecventă la mâna dominantă dar în special cea de grad 1 și cel mai probabil secundar stresului mecanic.

Studiu 3. Ecografia mâinii în sclerodermia sistemică

Introducere Afectarea articulară din ScS este frecventă fiind raportată în până la 97% dintre cazuri. Principalele manifestări clinice musculocheletale sunt reprezentate de redoarea matinală, artralgi, artrite, tenosinovite, frecaturi tendinoase, contracturi articulare și slăbiciunea musculară proximală. Principalele articulații afectate sunt articulațiile mici ale mâinilor - MCF, IFP și carpul.

Obiective Descrierea și cuantificarea modificărilor patologice ecografice de la nivelul mâinilor și determinarea posibilelor corelații între acestea și datele clinice, respectiv paraclinice ale pacienților.

Material și metodă au fost evaluate clinic și ecografic articulațiile și tendoanele mâinilor a 59 pacienți cu ScS cu scopul decelării hipertrofiei sinoviale, tenosinovitei, eroziunilor și calcinozei. Au fost calculate scoruri ecografice. Au fost măsurate retinaculul extensorilor desupra compartimentului 4 în plan transvers, diametrul antero-posterior maxim al tendoanelor compartimentului 4 în plan longitudinal la nivelul epifizei radiale, respectiv aria nervului median la nivelul tunelului carpian. De asemenea au fost colectate multiple date clinice și paraclinice.

Rezultate Din cei 59 pacienți majoritatea au fost femei (91,52%), cu vârsta medie de 55.5 ani și o durată medie a bolii de 7.32 ani. 37 au fost clasificați ca având forma cutanată limitată (lcScS) iar 22 forma difuză (dcScS). Au fost identificate modificări patologice în 89.93% din cazuri, respectiv, hipertrofie sinovială în 74.75% cu semnal PD în 5.08%, tenosinovită în 25,42%, calcinoză intra sau periarticulară în 54.24% și eroziuni în 11.86%. Hipertrofia sinovială a fost descoperită semnificativ statistic mai frecvent ecografic decât prin examenul clinic (74.57% vs 18.64%, $p < 0.00001$) și s-a dovedit a fi mai frecventă în lcScS ($p = 0.014$). Tenosinovita s-a corelat cu patternul early capilaroscopic ($r = 0.2908 / p = 0.0329$). Grosimea retinaculului extensorilor și diametrul maxim al tendoanelor compartimentului 4 au fost semnificativ mai mari la pacienții care prezentau frecătura tendinoasă ($p < 0.05$). Prezența eroziunilor s-a corelat cu contracturile în flexie ($r = 0.3108 / p = 0.0166$) și cu o PCR mai mare ($r = 0.2909 / p = 0.0254$).

Concluzii Afectarea articulară este subestimată de examenul clinic. Totuși articulațiile și tendoanele au un grad redus de inflamație. În mod particular am descoperit o sensibilitate înaltă a ecografiei pentru calcinoze, frecătura tendinoasă se asociază cu o grosime mai mare a retinaculului extensorilor și a diametrului tendoanelor compartiment 4, hipertrofia sinovială este întâlnită mai frecvent în forma cutanată limitată iar pe măsură ce fibroza se instalează și este mai exprimată, gradul inflamației articulare este mai redus.

Concluzii generale

Afectarea articulară și a tendoanelor este frecventă și subapreciată în LES. Pacienții pot prezenta sinovială proliferată sau tenosinovite subclinice iar acestea să nu fie recunoscute la examenul obiectiv conducând la un tratament insuficient. Inflamația sistemică generală este asociată cu activitatea bolii și cu afectarea articulară, fapt dovedit de asocierile scorurilor ecografice. Scorul ecografic al tendoanelor se corelează mai bine cu sindromul inflamator decât scorul articular. Proliferarea sinovială și tenosinovita este mai frecventă la mâna dominantă dar nu și eroziunile. În această ordine de idei se pare că stresul mecanic poate fi responsabil pentru o parte din inflamația locală dar nu și pentru modificările structurale. Având în vedere toate acestea, putem spune în mod cert că ecografia este un instrument extrem de util pentru managementul afectării articulare cât și pentru prevenirea distrucției articulare și a dizabilității în LES.

Și în ScS afectarea articulară este subestimată de examenul clinic, există un grad redus de inflamație la nivelul articulațiilor și tendoanelor iar eroziunile sunt în general mici și izolate. Artralgiile nu au substrat articular într-un procent semnificativ de cazuri. Ecografia prezintă o sensibilitate înaltă în detectarea calcinozelor. Tenosinovita se asociază cu patternul „early” capilaroscopic. Grosimea mai mare a retinaculului extensorilor și a diametrului tendoanelor compartiment IV s-a corelat cu frecătura tendinoasă. Pe de altă parte se pare că afectarea articulară din ScS nu este un rezultat direct al vasculopatiei care caracterizează dpdv patogenetic această boală iar pe măsură ce fibroza se instalează și este mai exprimată, gradul inflamației articulare este mai redus.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Primele două studii au inclus un lot semnificativ de pacienți cu LES și au urmărit evaluarea unui număr extins de tendoane și articulații. Puține studii au evaluat până la ora actuală un număr atât de mare de tendoane și articulații în LES. Practic au fost evaluate toate articulațiile mâinii, cu excepția articulațiilor IFD care nu sunt afectate în LES, și toate tendoanele, cu excepția tendoanelor extensoare ale degetelor care de altfel nu sunt evaluate de rutină nici în LES și nici în boli precum PR datorită afectării lor în cazuri extrem de izolate. Au fost cercetate o multitudine de posibile asocieri între modificările patologice ecografice decelate și variate date clinice și paraclinice. Aceste asocieri au fost căutate inclusiv împărțind pacienții în subgrupuri, în funcție de tiparul afectării articulare respectiv respectiv în funcție de prezența sau absența simptomatologiei articulare. De asemenea modificările decelate au fost cuantificate pe fiecare articulație și respectiv pe fiecare tendon în parte. Există puține studii care s-ă utilizeze scorurile ecografice în LES iar utilizarea scorului tendoanelor este o premieră în această patologie. Scorurile ecografice, atât articular cât și al tendoanelor se asociază cu activitatea globală a bolii. Acestea pot fi utile în managementul terapeutic, existând evidențe care sugerează că pot prezice un puseu articular. Din datele noastre se pot identifica articulațiile cel mai frecvent afectate, acest lucru putând ajuta la designul unor cercetări viitoare în direcția constituirii unui scor articular pe un număr redus de articulații cum este scorul US7 în PR. S-a dovedit că pacienții pot prezenta hipertrofie sinovială sau tenosinovită subclinică iar acestea să nu fie recunoscute la examenul obiectiv conducând la un tratament insuficient.

Valoarea ultimului studiu constă în multitudinea de elemente ecografice urmărite la pacienți cu ScS: un număr mare de articulații și tendoane de la nivelul mâinilor, prezența calcinozelor intra/periararticulare, măsurarea ariei nervului median, măsurarea grosimii retinaculului extensorilor și măsurarea grosimii maxime a tendoanelor compartimentului IV precum și multitudinea de date clinice și paraclinice cu care s-au căutat diferite corelații. Este primul studiu care urmărește grosimea unui tendon în ScS și primul care evaluează nervul median comparativ cu acești parametri. De asemenea este primul studiu în această patologie care a evaluat

activitatea inflamatorie articulară prin calcularea de scorurilor ecografice. Pe lângă o reconfirmare a rezultatelor altor studii, datele noastre sugerează că afectarea articulară din ScS nu este un rezultat direct al vasculopatiei care caracterizează din punct de vedere patogenetic această boală iar pe măsură ce fibroza se instalează și este mai exprimată, gradul afectării inflamatorii articulare este mai redus, cercetări ulterioare în această direcție fiind necesare.

PhD THESIS SUMMARY

Particular ultrasound features in systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma

PhD student **Horatiu Ioan Popov**

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



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCERE	15
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Systemic lupus erythematosus	21
1.1. Definition. Epidemiology	21
1.1.1. Systemic lupus erythematosus epidemiology in Romania	21
1.2. Prognosis and survival	22
1.3. Classification criteria	23
1.4. Musculoskeletal system damage	23
1.4.1. Quality life impact	24
1.4.2. Immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus arthritis	24
1.4.3. Clinical manifestations	25
1.4.3.1. Joints	25
1.4.3.2. Tendons	25
1.4.3.3. Muscle	26
1.4.3.4. Calcifications	26
1.4.3.5. Erosions	26
1.4.3.6. Avascular osteonecrosis	26
1.4.3.7. Osteoporosis and fragility fractures	26
1.4.3.8. Other	27
1.4.4. Clinical assessment of joint involvement	27
1.4.5. Musculoskeletal imaging	27
1.4.5.1. Hand ultrasound in systemic lupus erythematosus	28
1.4.6. Musculoskeletal disorders treatment	29
2. Systemic scleroderma	31
2.1. Definition. Epidemiology	31
2.2. Prognosis and survival	31
2.3. Classification criteria	32
2.4. Musculoskeletal system damage	33
2.4.1. Quality life impact	33
2.4.2. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus arthritis	33
2.4.3. Clinical manifestations	34
2.4.3.1. Joints	34
2.4.3.2. Tendons	34
2.4.3.3. Muscle	35

2.4.3.4. Calcinosis	35
2.4.3.5. Bones	36
2.4.3.6. Median nerve damage	36
2.4.4. Clinical assessment of joint involvement	36
2.4.5. Musculoskeletal imaging	37
2.4.5.1. Hand ultrasound in systemic scleroderma	37
2.4.7. Musculoskeletal disorders treatment	39
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Objectives	43
2. General methodology	43
3. Ultrasound of hand joints in systemic lupus erythematosus	49
3.1. Introduction	49
3.2. Objectives	50
3.3. Patients and method	50
3.4. Results	51
3.5. Discussions	64
3.6. Conclusions	66
4. Ultrasound of hand tendons in systemic lupus erythematosus	69
4.1. Introduction	69
4.2. Objectives	70
4.3. Patients and method	70
4.4. Results	72
4.5. Discussions	80
4.6. Conclusions	82
5. Hand ultrasound in systemic scleroderma	85
5.1. Introduction	85
5.2. Objectives	85
5.3. Patients and method	86
5.4. Results	88
5.5. Discussions	105
5.6. Conclusions	110
6. General discussions	111
7. General conclusions	115
8. Inovative contributions of the thesis	117
REFERENCES	119

Keywords: ultrasound, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, ultrasound scores, synovial hypertrophy, tenosynovitis, erosions, calcinosis, retinaculum.

INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus is a complex autoimmune disease that can affect multiple organs and systems, including the musculoskeletal system. Musculoskeletal complaints represent the most common group of symptoms, being present in up to 95% of cases during the course of the disease and in up to 60% of cases during flares. The most common manifestation is arthralgia/arthritis. Many patients do not show obvious signs of clinical arthritis, which can easily be missed on clinical examination. It is unanimously accepted that in inflammatory arthritis, ultrasound detects a greater number of inflamed joints and tendons compared to the clinical examination. Therefore, ultrasonography could contribute to a better understanding of the pathogenesis in systemic lupus erythematosus articular involvement. Even if the number of studies that evaluated articular ultrasound in systemic lupus erythematosus has increased, the results remained difficult to interpret, and no terminology and no predictive value has been clearly established.

Small joints of the hands impairment occupies an important place also in systemic scleroderma. This is a heterogeneous autoimmune pathology characterized by musculoskeletal damage, vascular dysfunction, and visceral and cutaneous fibrosis. The main clinical changes at the hands level are secondary to skin, joints and microcirculation damage. In this context, the hand received a special attention for imaging and of course for ultrasonography. Skin, soft tissues, nerves, joints, tendons, bones and vessels can be evaluated by ultrasonography. The most affected joints in systemic scleroderma are the small joints of the hands, mainly metacarpophalangeal, proximal interphalangeal and carpal joints, and the most frequent ultrasound changes identified at their level are: intra-articular collections, synovial proliferation, with or without PD signal, periarticular calcinosis, tenosynovitis and narrowing of the joint space. Clinical examination misses some of the synovitis and tenosynovitis especially due to induration of the skin. Like in other pathologies ultrasonography has proven superiority in their detection. Most of previous studies have reported non-specific inflammatory ultrasound changes in the joints and tendons but which occur in approximately half of cases. On the other hand, synovitis and tendon friction rubs have been shown to be independent factors for the progression of skin fibrosis and interstitial lung disease.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

Musculoskeletal involvement is one of the most common manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) and may occur during the course of the disease in up to 95% of cases. Articular involvement is usually mild, non-erosive, non-deforming,

predominantly affecting the small joints of the hands, radio-carpal and knees. Ultrasound has become a useful tool for the rheumatologist in diagnosis, treatment monitoring and identification of complications, especially in RA but also in other inflammatory joint diseases. In the last decade, articular ultrasound has been increasingly studied in SLE. Most studies have focused on the joints and tendons of the hands. Most of the studies have focused on hand joints and tendons. However, one of the most difficult problems remains the interpretation of the discovered data. Despite this limitation, the association of ultrasound changes with disease activity was clearly demonstrated. On the other hand, the superiority of ultrasound over clinical examination in detecting synovitis and tenosynovitis was unanimously accepted. Thus, patients may have subclinical synovitis and this may not be recognized on clinical examination, leading to an insufficient treatment. The main ultrasound changes are synovial hypertrophy, intra-articular fluid collection, tenosynovitis, erosions and even enthesitis. For quantification of synovial hypertrophy, PD signal and tenosynovitis, the binary method was used, but for a greater accuracy and specificity nowadays it is recommended to use the semi-quantitative method according to the OMERACT definitions. Synovial hypertrophy is found with a prevalence between 25-80%. In general, synovial hypertrophy correlates with disease activity represented by the SLEDAI or BILAG score. Ultrasound changes of tenosynovitis are detected between 10% and 93% of cases. Erosions are found in up to 41% of patients. Although erosions were thought to be present only in rheumatoid arthritis patients, ultrasonography has shown the presence of them even in Jaccoud arthropathy, up to 17% of cases.

The main clinical changes in systemic sclerosis occur at the hand level, secondary to skin, joint and microcirculation damage. Thus, the hands received a special attention for imaging and of course for ultrasonography. In joints evaluation ultrasonography has practically become an extension of the clinical examination. Both in general and in ScS in particular it is well known that ultrasound is much more sensitive than clinical examination in identifying synovitis and tenosynovitis. Joint damage occurs in 46-97% in ScS patients. The most affected joints are the small joints of the hands. In order of frequency, the main changes identified sonographically in the joints of the hands are: intra-articular collections, synovial hypertrophy, with or without PD signal, periarticular calcinosis and joint space narrowing. Half of the patients had synovial hypertrophy or intra-articular collections, especially at the carpal level. Tenosynovitis was detected in 27% of patients with ScS, but in addition to the classic inflammatory type, a specific sclerosing type was also described. At the level of the bones of the hand, ultrasound can identify erosions, acroosteolysis, cortical irregularities and osteophytes. Another ScS-specific change that can be detected in the hands is calcinosis. In order of frequency, it is found in the soft tissues, peritendinous, periarticular or even in the tendon structure. The area of the median nerve and also the transverse diameter are increased even in asymptomatic patients. This elements are easily followed by ultrasonography.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1. Ultrasound of hand joints in systemic lupus erythematosus.

Introduction The interpretation of joints ultrasound abnormalities remain problematic in SLE patients even if in the small joints of the hands this changes seem to be common and even if ultrasound has proven to be a useful method in the evaluation of them.

Objectives Ultrasound examination of the hand joints in SLE patients to search, describe and quantify pathological changes at this level. Identification of some correlations between the clinical and paraclinical data and pathological ultrasound changes.

Patients and method 2200 joints were ultrasonographically evaluated, at 22 joint sites of 100 patients with SLE who fulfilled the SLICC 2012 classification criteria. Demographic, clinical and laboratory data were recorded.

Results 100 SLE patients were included in the study, which 86% were women, with a mean age (\pm SD) of 46.61 ± 12.56 years and a mean disease duration (\pm SD) of 10.58 ± 8.53 years. The cumulative incidence of musculoskeletal involvement in the cohort was 82%. Ultrasound pathological changes were detected in 78% of patients, respectively synovial hypertrophy in 75% (31% grade ≥ 2) and erosions in 25% of cases. 66% of asymptomatic patients has synovial hypertrophy and 10% of them a grade ≥ 2 . Compared to the clinical examination, ultrasound additionally discovered synovial hypertrophy in 14.64% of non-swollen joints ($p < 0.0001$) and in 13.15% of non-tender joints ($p < 0.0001$). The lowest concordance between clinical and ultrasound examination was recorded in wrist joints. Both synovial hypertrophy and ultrasound scores were associated with disease symptoms and activity. In our group there were 66 patients with lupus arthritis, 12 with rhusus and 4 with Jaccoud arthropathy. Patients with rhusus have higher inflammatory markers, more synovial hypertrophy, more erosions, and receive Methotrexate much more frequently. The dominant hand exhibited more inflammatory changes but not structural damage.

Conclusions Joint involvement is frequent and underappreciated in SLE, general systemic inflammation is associated with disease activity and joint involvement, the prevalence of erosions was high in our group and destructive arthropathy occurs more in rhusus patients, synovial proliferation is more common in the dominant hand but not structural changes, ultrasound may be useful for the management of joint involvement, the prevention of joint destruction and disability in SLE.

Study 2. Ultrasound of hand tendons in systemic lupus erythematosus.

Introduction Tendon involvement in SLE is common. Some data suggest that treatment-naive patients present wrist extensor tendons ultrasound abnormalities even more frequently than those with RA. Moreover, "clinically naive" patients (without clinical arthritis) show more frequent ultrasound inflammation in the tendons than in the joints.

Objectives We searched for pathological ultrasound changes in the hand tendons of patients with SLE and we investigated different associations between them and clinical or paraclinical data.

Patients and method We sonographically evaluated the hand tendons of the 100 patients with SLE from the previous study. This evaluation included all finger flexors, respectively extensors and flexors at the wrist level of both hands. Ultrasound scores were also calculated.

Results We discovered pathological changes in 42% of the cases and PD signal in only 3% of the cases. The vast majority of detected tenosynovitis was grade 1 (89%) and only 11% grade 2 or 3. We observed a more frequent involvement of the extensor tendons at the wrist level, 72% of tenosynovitis having this location. The most frequent location – second extensor compartment of right hand (34.66%). No grade 3 tenosynovitis was detected in asymptomatic patients and only one grade 2. Tenosynovitis was positively correlated in the studied group with the history of arthritis, joint symptoms, clinical examination and disease activity represented by SLEDAI-2k, MS-BILAG B scores or C and CRP/ESR. No significant correlations were detected with organ damage, associated autoimmune diseases or specific antibodies. Tendon involvement was found to be more frequent in patients with rhusus (66.66%) and jaccoud arthropathy (75%) as opposed to patients with lupus arthritis (43.93%). Tendon ultrasound score correlated with symptomatology and disease activity. Tenosynovitis was detected statistically significantly more frequently in dominant hand.

Conclusions Tendon involvement is common in SLE. Patients may present subclinal tenosynovitis. Tenosynovitis correlates with clinical manifestations and disease activity. Tendon ultrasound score has a better correlation with inflammatory markers than ultrasound joint score. The most severe and frequent tendon damage occurs in patients with rhusus. Tenosynovitis is more common in the dominant hand, but especially in grade 1 and most likely secondary to mechanical stress.

Study 3. Hand ultrasound in systemic scleroderma

Introduction Joint involvement in ScS is common, being reported in up to 97% of cases. The main musculoskeletal clinical manifestations are morning stiffness, arthralgias, arthritis, tenosynovitis, tendon friction rubs, joint contractures and proximal muscle weakness. The most affected joints are the small joints of the hands - MCF, IFP and wrist.

Objectives Description and quantification of ultrasound abnormalities of hands and determination of possible correlations with clinical and paraclinical data.

Material and method. The hand joints and tendons of 59 ScS patients were evaluated clinically and sonographically in order to detect synovial hypertrophy, tenosynovitis, erosions and calcinosis. Ultrasound scores were calculated. Was measured the extensor retinaculum above fourth compartment in transverse plane, the maximum

antero-posterior diameter of the tendons of fourth compartment in longitudinal plane at the level of the radial epiphysis, respectively the area of the median nerve at the level of the carpal tunnel. Multiple clinical and paraclinical data were also collected.

Results Of the 59 patients, the majority were women (91.52%), with a mean age of 55.5 years and a mean disease duration of 7.32 years. 37 of patients were classified as having the limited cutaneous form (lcScS) and 22 as having the diffuse form (dcScS). Ultrasound abnormalities were identified in 89.93% of the cases. Synovial hypertrophy was present in 74.75% with PD signal in 5.08%, tenosynovitis in 25.42%, intra- or peri-articular calcinosis in 54.24% and erosions in 11.86% of the cohort. Synovial hypertrophy was statistically significantly more frequently found by ultrasound than by clinical examination (74.57% vs 18.64%, $p < 0.00001$) and was found more frequent in lcScS ($p = 0.014$). Tenosynovitis correlated with early capillaroscopic pattern ($r = 0.2908 / p = 0.0329$). The thickness of the extensor retinaculum and the maximum diameter of fourth extensors compartment were significantly higher in patients presenting tendon friction rubs ($p < 0.05$). The presence of erosions correlated with flexion contractures ($r = 0.3108 / p = 0.0166$) and a higher CRP ($r = 0.2909 / p = 0.0254$).

Conclusions Joint involvement is underestimated by clinical examination. However, the joints and tendons have a low degree of inflammation. In particular, we discovered a high sensitivity of ultrasound for calcinosis, tendon friction rub is associated with a greater thickness of the extensor retinaculum and a greater diameter of tendons of fourth extensors compartment, synovial hypertrophy is found more frequently in the limited cutaneous form and the degree of joint inflammation is reduced as the fibrosis is more pronounced.

GENERAL CONCLUSIONS

Joint and tendon involvement is common and underestimated in SLE. Patients may exhibit subclinical arthritis or tenosynovitis and these may not be recognized by clinical examination, leading to an insufficient treatment. General systemic inflammation is associated with disease activity and joint damage, a fact proven by the associations of ultrasound scores. Tendon ultrasound score correlates better with inflammatory markers than joint score. Synovial proliferation and tenosynovitis are more common in dominant hand, but not also the erosions. In this line of thinking it appears that mechanical stress may be responsible for some of the local inflammation but not for the structural damage. Considering all of this, we can definitely say that ultrasound is an extremely useful tool for the management of joint involvement as well as for the prevention of joint destruction and disability in SLE.

In ScS joint involvement is underestimated by clinical examination, there is little inflammation in joints and tendons, and erosions are generally small and isolated. Arthralgias do not have an articular substrate in a significant percentage of cases. Ultrasound has a high sensitivity in detecting calcinosis. Tenosynovitis is associated with "early" capillaroscopic pattern. Tendon friction rub correlated with a grater

extensor retinaculum thickness and a greater fourth compartment tendon diameter. On the other hand, it seems that the joint damage in ScS is not a direct result of the vasculopathy that pathogenetically characterizes this disease, and as fibrosis sets in and is more pronounced, the degree of joint inflammation is lower.

INOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

The first two studies included a significant group of SLE patients and aimed to evaluate an extensive number of tendons and joints. Few studies have evaluated such a large number of tendons and joints in SLE to date. Practically we evaluated all joints of the hand, except the IFD joints which are not affected in SLE, and all tendons, except the extensor tendons of the fingers which otherwise are not routinely evaluated due to their involvement in isolated cases, in either SLE or other inflammatory diseases such as RA. A multitude of possible associations between detected sonographic abnormalities and various clinical and paraclinical data have been investigated. These associations were also sought by dividing the patients into subgroups, respectively, depending on the pattern of joint involvement or depending on the presence or absence of joint symptoms. Also, the detected ultrasound abnormalities were quantified on each individual joint or tendon. There are few studies using ultrasound scores in SLE and the use of tendon scores is a first in this pathology. The ultrasound scores, both articular and tendon, are associated with the global activity of the disease. These scores may be useful in therapeutic management, with evidence suggesting that they may predict a joint flare. The most frequently affected joints can be identified from our data and this can help in the design of future research in the direction of establishing a joint score on a small number of joints such as it is the US7 score in RA. It has been proven that patients can present subclinical arthritis or tenosynovitis and these may not be recognized during the clinical examination, leading to insufficient treatment.

The value of the last study consists in the multitude of ultrasound elements evaluated in ScS patients: a large number of joints and tendons, the presence of intra/periarticular calcinosis, median nerve area, extensor retinaculum thickness and fourth compartment tendons maximum thickness as well as the multitude of clinical and paraclinical data with which various correlations were sought. It is the first study that evaluated a tendon thickness in ScS and the first that evaluated the median nerve compared to these parameters. It is also the first study in this pathology that evaluated joint inflammatory activity by calculating ultrasound scores. In addition to a reconfirmation of the results of other studies, our data suggest that joint damage in ScS is not a direct result of the vasculopathy that characterizes this disease, and as fibrosis sets in and is more pronounced, the degree of joint inflammation is lower. Further research in this direction are still necessary.