

Submitted: 06.12.2011

Accepted: 17.02.2012

Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów w badaniach radiologicznych.

Część II: Badania obrazowe w reumatoidalnym zapaleniu stawów

The pathogenesis of rheumatoid arthritis in radiological studies.

Part II: Imaging studies in rheumatoid arthritis

Iwona Sudół-Szopińska, Katarzyna Zaniewicz-Kaniewska,
Agnieszka Warczyńska, Genowefa Matuszewska, Fadhil Saied,
Wojciech Kunisz

Zakład Radiologii, Instytut Reumatologii, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Iwona Sudół-Szopińska,

Zakład Radiologii, Instytut Reumatologii w Warszawie,

ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, e-mail: sudolszopinska@gmail.com, tel./faks: 22 844 42 41

Słowa kluczowe

reumatoidalne
zapalenie stawów,
patogeneza, badanie
radiologiczne,
ultrasonografia,
rezonans
magnetyczny,
obrzęk szpiku

Streszczenie:

Wczesne rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów i wczesne wdrożenie leczenia zapobiega u większości pacjentów destrukcji stawów i niepełnosprawności. Tradycyjne zdjęcie radiologiczne nie uwidacznia wczesnych zmian zapalnych, zaś zmiany zaawansowane, m.in. nadżerki, są widoczne dopiero wówczas, gdy dojdzie do zniszczenia 20–30% masy kostnej. Jak wykazały badania ultrasonograficzne i rezonans magnetyczny, u 10–26% pacjentów nadżerki pojawiają się już w pierwszych 3 miesiącach od wystąpienia objawów, a u 75% pacjentów są widoczne w pierwszych 2 latach trwania choroby. Oba te badania w sposób jakościowy, ilościowy i ilościowy umożliwiają monitorowanie unaczynienia błony maziowej, a rezonans dodatkowo ocenę szpiku kostnego w trakcie leczenia. Rozwój ultrasonograficznych badań dopplerowskich i dynamicznych badań rezonansu wnosi istotny element w poznawanie patogenezy RZS, między innymi związku między zapaleniem błony maziowej i obrzękiem szpiku a tworzeniem się nadżerek. Badanie ultrasonograficzne wykonane na wysokiej klasy aparacie z głowicą o wysokiej częstotliwości wykazuje doskonałą rozdzielczość przestrzenną, obrazując tkanki miękkie oraz powierzchnie kostne. Zmiany widoczne w ultrasonografii nie są jednak swoiste wyłącznie dla reumatoidalnego zapalenia stawów i występują w innych chorobach reumatycznych. Należą do nich: patologie błony maziowej, wysięk, zmiany w ścięgnach, zmiany chrzęstno-kostne, patologie przyczepów ścięgien i więzadeł (entezopatie). O ile metody jakościowe w badaniu ultrasonograficznym i rezonansie magnetycznym są wystarczające do rozpoznania choroby, o tyle skale ilościowe i ilościowe służą do monitorowania jej przebiegu, w tym skuteczności leczenia zachowawczego i kwalifikacji do synowektomii radioizotopowej czy chirurgicznej i oceny ich skuteczności.

Key words

rheumatoid arthritis,
pathogenesis,
radiographs,
ultrasound,
magnetic resonance
imaging,
bone marrow edema

Abstract

Early diagnosis of rheumatoid arthritis followed by early initiation of treatment, prevent the destruction of joints and progression to disability in the majority of patients. A traditional X-ray fails to capture early inflammatory changes, while late changes (e.g. erosions) appear after a significant delay, once 20–30% of bone mass has been lost. Sonography and magnetic resonance imaging studies have shown that erosions are seen in the first 3 months from the appearance of symptoms in 10–26% of patients, while in 75% they are seen in the first 2 years of the disease. Power Doppler ultrasound and dynamic magnetic resonance studies allow for qualitative, semiquantitative and quantitative monitoring of the vascularization of the synovium. In addition, magnetic resonance enables assessment of the bone marrow. The ultrasonographic examination using a state-of-the-art apparatus with a high-frequency probe allows for images with great spatial resolution and for the visualization of soft tissues and bone surfaces. However, the changes seen in ultrasonography (synovial pathologies, the presence of exudate, tendons changes, cartilage and bone lesions, pathologies of tendon attachments and ligaments – enthesopathies) are not only specific for rheumatoid arthritis and occur in other rheumatic diseases. Qualitative methods are sufficient for diagnosing the disease through ultrasound or magnetic resonance imaging. Whereas semiquantitative and quantitative scales serve to monitor the disease course – efficacy of conservative treatment and qualification for radioisotope synovectomy or surgical synovectomy – and to assess treatment efficacy.

Wstęp

Pełne zrozumienie patogenezy reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) jest możliwe dzięki analizie preparatów histologicznych. Jednak w przypadku chorób reumatycznych uzyskanie materiału jest ograniczone do sytuacji, w których wykonuje się synowektomię bądź artroplastykę stawów. Stąd też tak dużą rolę odgrywają badania obrazowe, zwłaszcza rezonans magnetyczny (MR) i badanie ultrasonograficzne (USG). Scyntygrafia czy pozytronowa emisyjna tomografia są stosowane w pojedynczych przypadkach, z uwagi na ich niską swoistość i niedostateczną rozdzielczość przestrzenną⁽¹⁾. Tomografia komputerowa, uznana za badanie referencyjne w ocenie nadżerek kostnych, jest związana z dużą dawką promieniowania i nie pozwala na ocenę pełnego spektrum zmian zapalnych w przebiegu RZS.

Badanie radiologiczne kości

Powszechnie przyjęto, że badanie radiologiczne (RTG) przedstawia późne/zaawansowane zmiany w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), będące dowodem destrukcyjnej działalności łuszczyki, tj. zwężenie/zniesienie szpary stawowej oraz brzeżne nadżerki. Te ostatnie zostały uznane za swoisty i stosunkowo czuły objaw RZS, czego dowodem było włączenie badania RTG do klasyfikacji ACR (American College of Rheumatology) w 1987 roku, która obowiązywała do 2010 roku⁽²⁾. Tym samym uznano wówczas nadżerkę za kluczowy element RZS, aczkolwiek często niezwiązany

Introduction

An understanding of the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) is only possible on the basis of histological studies. However, in the case of rheumatic diseases, the synovial sample is only procured if a synovectomy or joint arthroplasty is being performed. For these reasons, non-invasive imaging studies, particularly ultrasonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI), play such a significant role in the diagnosis of these diseases, and recently also in understanding their pathogenesis. Scintigraphy or positron emission tomography are utilized in individual cases, due to their low specificity and insufficient spatial resolution⁽¹⁾. While computer tomography, considered the method of choice for evaluating bone erosions, requires a large dose of radiation, does not allow for depicting full spectrum of possible abnormalities.

Radiograms

It is universally accepted that the radiological examination shows advanced RA changes – the narrowing of the joint space and margin erosions – that result from the destructive activity of the pannus. Erosions have been found to be a specific and relatively sensitive sign of RA, providing evidence for the radiologic examination to be included in the ACR classification of the disease in 1987⁽²⁾. Those diagnostic criteria were in place until 2010, when erosions were deemed a key element of RA, but often independent of synovitis. This conclusion was reached from the observation that erosions progress even once clini-

z obecnością zapalenia błony maziowej, co wnioskowano na podstawie progresji nadżerek, pomimo ustępowania pod wpływem leczenia cech klinicznych i laboratoryjnych zapalenia stawu⁽³⁾. Badania MR udowodniły, że obok błony maziowej czynnikiem prowadzącym do niszczenia kości jest naciek zapalny szpiku (patrz także I część artykułu). Jest to widoczne w badaniu RTG pod postacią przystawowej osteoporozy, świadczącej o obecności przekrwienia i zapalenia szpiku kostnego, które może doprowadzić do uformowania geody zawierającej ziarninę zapalną, a następnie do powstania nadżerki. Zdjęcia RTG są uznawane, powtarzalną, a przy tym dostępną metodą obrazową w diagnostyce RZS. Wykonuje się je u wszystkich pacjentów z podejrzeniem RZS w celu określenia zaawansowania choroby (według oceny jakościowej lub obowiązującej w danej jednostce skali półilościowej, np. Larsena, Sharpa czy modyfikacji van der Heijde klasyfikacji Sharpa). Rozpoznanie w RTG nadżerek ma znaczenie w prognozowaniu RZS i w monitorowaniu leczenia. Ich uwidocznienie u osoby zgłaszającej się pierwszorazowo na badania wskazuje na złą prognozę, tj. zaawansowanie procesu zapalnego i szybki postęp procesu niszczenia struktur stawowych. Obecnie jednak pacjenci coraz częściej zgłaszają się we wczesnym stadium choroby. Obraz RTG jest wówczas niespecyficzny (obrzęk tkanek miękkich przystawowych i przystawowa osteoporoza)⁽³⁾, chociaż, jak wspomniano, ta ostatnia z reguły świadczy o zapaleniu szpiku (ryc. 1). Niemniej z tego właśnie względu nie uwzględniono badania RTG wśród nowych kryteriów diagnostycznych RZS (Zmodyfikowane Kryteria Rzymskie z 2010 roku).

Badania USG i MR w diagnostyce RZS

USG i MR są coraz powszechniej wykonywane w diagnostyce wczesnych zmian zapalnych w przebiegu RZS. Odzwierciedlają procesy patologiczne zachodzące w błonie maziowej, a MR dodatkowo zmiany w szpiku kostnym⁽⁴⁾. USG jest badaniem bardzo cennym przez reumatologów, ze względu na dostępność, nieinwazyjny charakter, stosunkowo niską cenę i dobrą tolerancję przez pacjenta, co między innymi umożliwia wykonywanie częstych badań kontrolnych. Ponadto nie wymaga pozostawiania w bezruchu (bezwzględny wymóg MR), co jest szczególnie istotne w badaniach dzieci czy osób z dużymi dolegliwościami bólowymi. Przy założeniu, że jest wykonywane na dobrej klasy aparacie, głowicą o wysokiej częstotliwości, wykazuje, podobnie jak MR, doskonałą rozdzielczość przestrzenną, obrazując tkanki miękkie oraz powierzchnie kostne⁽³⁾.

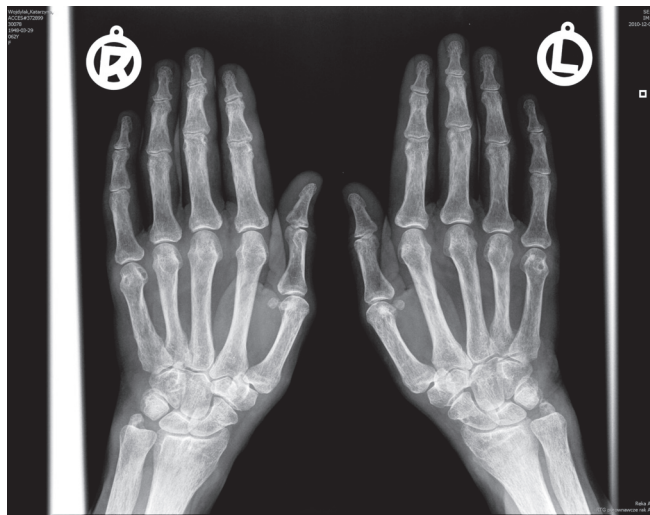
cal and laboratory findings of joint inflammation normalize with treatment⁽³⁾. MR has confirmed that apart from processes in the synovium, bone damage occurs from the side of the bone marrow, which is also inflamed (look also at I part of the article). This knowledge allows us to look at characteristic RA findings differently. For example periarticular osteoporosis seen in X-ray attests to the presence of underlying hyperemia, bone marrow inflammation, which could lead to the formation of inflammatory subchondral cysts (geodes), containing inflammatory granulation tissue, and in due course also to erosions.

Radiographs are an accepted, repeatable, and accessible imaging method in RA diagnosis. They are performed in all suspected RA patients to establish the stage of the disease, with the help of semi-quantitative scales used in the set institution (for example the Larsen, Sharp, or modified Sharp scale by van der Heijde). Erosions are important in the prognosis of RA and in monitoring its treatment. Their presence in the initial X-ray, indicates a poor prognosis for the patient, due to the advanced stage of the inflammatory process and rapid progress of joint destruction. Luckily, more often patients are being diagnosed early on in the disease course. The X-ray picture is nonspecific at this point, showing edema of the periarticular soft tissue, periarticular osteoporosis⁽³⁾, although the latter finding is indicative of bone marrow inflammation, as previously discussed (fig. 1).

New criteria for diagnosing RA (Modified Rome Criteria from 2010) serve as evidence of the failure of X-rays to diagnose early RA, as they do not include any imaging studies. The X-ray examination does not show early inflammatory changes, but the value of the remaining imaging methods has not been fully established, although the utility of US and MRI is emphasized.

US and MRI studies in the diagnosis of RA

US and MR are increasingly used in the diagnosis of early inflammatory changes in the course of RA. The US and MRI picture is a reflection of pathological processes taking place in the joints, while the MRI study additionally reveals pathologies in the bone marrow⁽⁴⁾. The US examination is particularly valued by rheumatologists, being accessible, relatively inexpensive and non-invasive, thus enabling frequent follow-up studies. Moreover, this imaging method does not necessitate immobility, unlike MRI for which this is a requirement; thus US is frequently



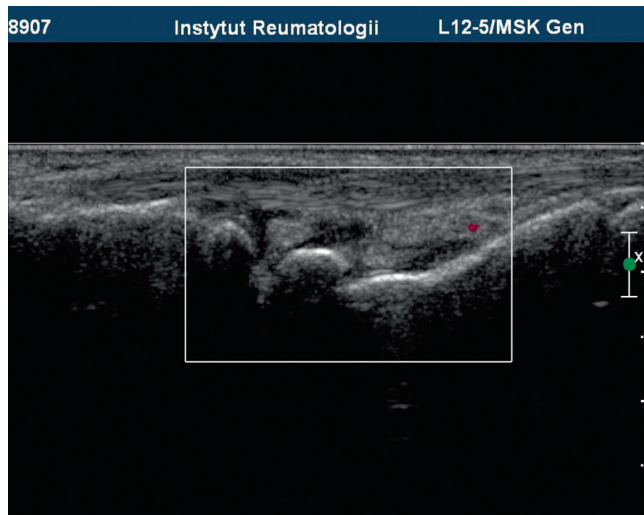
Ryc. 1. Zdjęcie RTG ręki: obrzęk tkanek miękkich, osteoporoza przy-stawowa, liczne geody w kościach nadgarstków, kościach śródreżca i paliczków, nadżerka w wyrostku rylcowatym kości łokciowej prawej, geoda w wyrostku rylcowatym po stronie lewej

Fig. 1. X-ray of the hand: edema of soft tissues, periarticular osteoporosis, multiple subchondral inflammatory cysts in the wrist, radiocarpal bones, metacarpal bones, and phalanges, an erosion in the styloid process of the right ulna, a subchondral inflammatory cyst in the styloid process on the left side

Zmiany widoczne w USG nie są swoiste wyłącznie dla RZS i występują także w innych chorobach reumatycznych. Należą do nich:

- patologie błony maziowej (pogrubienie, przekrwienie, włóknienie błony maziowej jam stawów, pochewek maziowych ścięgien, kaletek maziowych);
- wysięk, z reguły towarzyszący patologiom błony maziowej;
- zmiany w ścięgnach (zapalenia pochewkowe/pochewkowo-ścięgniste, uszkodzenia/zerwanie częściowe/całkowite ścięgien);
- zmiany chrzęstno-kostne (uszkodzenia chrząstki, geody zapalne, nadżerki);
- patologie przyczepów ścięgien i więzadeł (entezopatie).

Pierwszą nieprawidłowością w badaniu USG w RZS jest pogrubienie błony maziowej, często współistniejące z wysiękiem, będące przejawem rozrostu (hiperplazji) komórek warstwy wyściółkowej i nacieków zapalnych w warstwie podwyściółkowej (ryc. 2). Nieprawidłowa błona maziowa może być widoczna w jamach stawowych, w pochewkach ścięgien i w kaletkach. Ocena pogrubienia błony maziowej jest z reguły jakościowa (jest/brak), aczkolwiek zaproponowano kilka skal półilościowych, jak np. Leeds Score⁽⁵⁾, według której hiperplazję



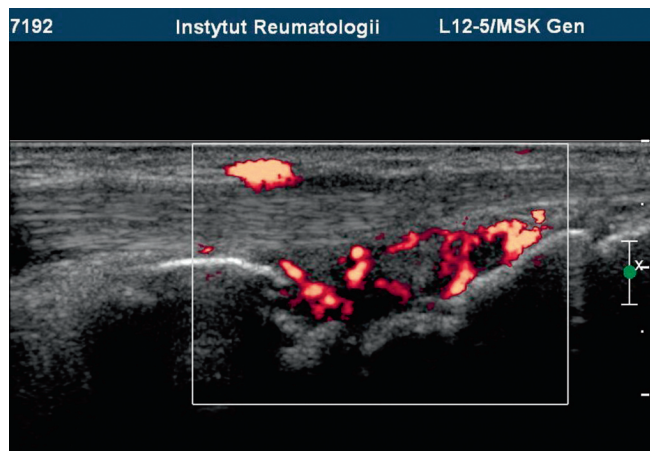
Ryc. 2. Badanie USG: pogrubienie błony maziowej bez przekrwienia w stawie promieniowo-nadgarstkowym i śródnadgarstkowym

Fig. 2. The US examination: thickening of the synovium without increased vascularity in the radiocarpal and midcarpal joints

used in children or patients in severe pain. Assuming that it is conducted with a modern US apparatus and a high-frequency probe, the US study can have great spatial resolution comparable to MRI, and can image soft tissues, erosions and geodes. Although unlike MRI, US does not reveal pathologies within the bone marrow, like bone marrow edema⁽³⁾. Spectrum of abnormalities visible in US is not RA specific and may be visible in other rheumatoid arthritis. These include:

- pathologies of the synovium (thickening, hypervascularization, and fibrosis of the synovium within joint cavities, tendon sheaths, and bursae);
- exudates, usually coexisting with synovium abnormalities;
- tendons' pathologies (tenosynovitis/tendovaginitis/partial/total tears);
- inflammatory cysts, erosions, cartilage pathologies;
- enthesopathies.

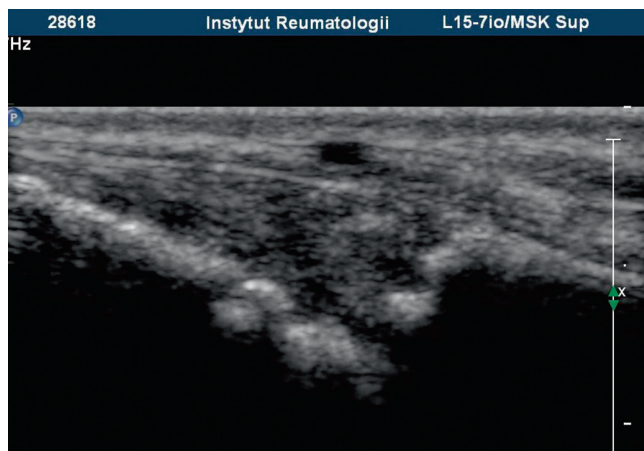
Early pathologies visualized in US are the thickening of the synovium, often coexisting with effusion, both being the result of hyperplasia of intima cells and inflammatory infiltrates within the subintima layer (fig. 2). Such an abnormal synovium could be seen lining the joint cavities, tendon sheaths and bursae. The results of the US study are usually expressed in



Ryc. 3. Badanie USG: pogrubienie oraz wzmożone unaczynienie błony maziowej w stawie promieniowo-nadgarstkowym i śródnadgarstkowym

Fig. 3. The US examination: thickening and increased vascularity of the synovium in the radiocarpal and midcarpal joints

ocenia się w skali szarości od 0 do 3, gdzie: stopień 0 – brak, 1 – łagodne, 2 – umiarkowanego stopnia, 3 – znacznego stopnia pogrubienie błony maziowej. Szereg prac dotyczy zastosowania techniki Dopplera mocy w diagnostyce różnicowej wczesnej fazy zapalenia z początkiem fazy destrukcyjnej, której dowodem jest obecność bogato unaczynionej łuszczyki⁽⁶⁾ (ryc. 3). Ocena unaczynienia błony maziowej w PDUS jest na ogół jakościowa (przekrwienie/brak przekrwienia), chociaż istnieje w literaturze kilka propozycji oceny półilościowej: stopień 0 – brak przepływu, 1 – widoczne 1–2 naczynia w obrębie błony maziowej, 2 – liczne naczynia zajmujące około 50% pogrubiałego *synovium*, 3 – liczne naczynia zajmują ponad 50% objętości *synovium*. Nieco odmiennie w innej pracy⁽⁵⁾: stopień 0 – prawidłowe/minimalne unaczynienie błony maziowej, 1 – przekrwienie niewielkiego stopnia, 2 – umiarkowanego stopnia, 3 – znaczące przekrwienie błony maziowej. Duże nadzieje są związane z ilościowymi metodami pomiarów. Ellegaard i wsp.⁽⁷⁾ obliczali wskaźnik CF (*color fraction*) będący ilorazem liczby kolorowych pikseli do wszystkich pikseli w zaznaczonym obszarze zainteresowania (ROI). W pracy autorów ROI obejmował patologiczną błonę maziową w trzech standardowych płaszczyznach przekrojów przebiegających przez stawy promieniowo-nadgarstkowy, śródnadgarstkowy i nadgarstkowo-śródręczny od strony promieniowej, łokciowej i pomiędzy nimi. CF korelował ze wskaźnikami klinicznymi zapalenia: liczbą obrzękniętych stawów, OB, CRP i DAS 28.



Ryc. 4. Badanie USG: zwłókniała błona maziowa w stawie śródręczno-paliczkowym palca II, nadżerki na powierzchniach stawowych

Fig. 4. The US examination: a fibrosed synovium in the metacarpophalangeal joint of the 2nd digit, with erosions on the joint surfaces

a qualitative manner (a pathology is present or not), although several semiquantitative scales have been proposed. According to the Leeds Score⁽⁵⁾, the thickening of the synovium is evaluated in grey-scale from 0 to 3: grade 0 – lack of thickening, 1 – mild, 2 – moderate, and 3 – significant degree of thickening. Numerous articles have been published on the use of power Doppler ultrasound (PDUS) in differentiating the early inflammatory phase from the beginning of the destructive phase, in which a well-vascularized pannus is seen⁽⁶⁾ (fig. 3). Other classifications take into account the results of the PD examination: grade 0 – lack of flow, 1 – one to two vessels visible within the synovium, 2 – numerous vessels up to 50% of the thickened synovium, 3 – numerous vessels occupying over 50% of the volume of the synovium. This is slightly modified in another study⁽⁵⁾: grade 0 – normal/minimally vascularized synovium, 1 – mild degree of hyperemia, 2 – moderate degree, 3 – significant degree of synovial vascularization. There are high expectations for quantitative measurement methods. Ellegaard *et al.*⁽⁷⁾ have proposed the CF (*color fraction*) index, which is the ratio of the number of color pixels to all the pixels in a selected range of interest (ROI). The authors chose ROIs to include pathological synovium in 3 standard planes of cross-sections through the radiocarpal, midcarpal, and carpometacarpal joints in a radial plane, ulnar plane, and one between them. The CF index was found to correlate with the clinical indicators of inflammation: number of swollen joints, ESR, CRP and DAS 28.

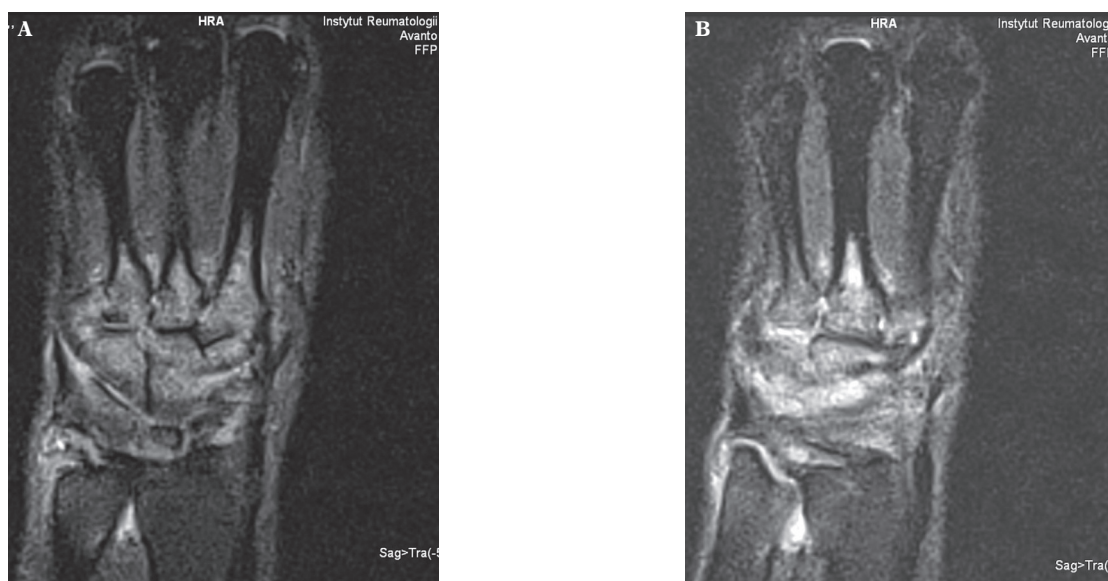
Qualitative methods may be sufficient for the disease diagnosis, whereas semiquantitative and quantitative

O ile metody jakościowe są wystarczające do rozpoznania choroby, o tyle skale półilościowe i ilościowe służą do precyzyjnego monitorowania jej przebiegu, w tym kwalifikacji do synowektomii radioizotopowej czy chirurgicznej i oceny jej skuteczności. W przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie obserwowane będzie zmniejszenie liczby zajętych stawów/pochevek/kaletek (redukcja lub brak cech unaczynienia i włóknienie błony maziowej)⁽⁸⁾ (ryc. 4). Ponadto wykazano ścisłą korelację pomiędzy zapaleniem błony maziowej ocenianym techniką PD a liczbą limfocytów Th17 w płynie stawowym chorych na RZS, co potwierdza przydatność tego badania do monitorowania przebiegu choroby⁽⁹⁾.

Metody analizy obrazów rezonansu magnetycznego można analogicznie do ultrasonograficznych podzielić na jakościowe, półilościowe oraz ilościowe^(10–19) (ryc. 5). Ich wybór zależy od problemu klinicznego i okoliczności (np. wstępna diagnostyka, monitorowanie leczenia, badania kliniczne). Jedną z bardziej znanych skal półilościowej oceny RZS w stawach nadgarstka i ręki jest RAMRIS lub jej uproszczona wersja SAMIS⁽¹⁰⁾. Klasyfikacja RAMRIS została opracowana w 2002 roku przez grupę EULAR-OMERACT⁽¹³⁾ i umożliwia ocenę: *synovitis* (0 – obraz prawidłowy, 1 – niewielkie przekrwienie błony maziowej, 2 – przekrwienie umiarkowanego stopnia, 3 – istotne przekrwienie), obrzęku szpiku (0 – brak, 1 – zajmuje 1–33% objętości danej kości, 2 – zajmuje 34–66% objętości kości, 3 – zajmuje 67–100% objętości danej kości) oraz nadżerek (skala od 0 do 10, opie-

scales serve to better monitor the disease course, including qualification to and follow-up radiofrequency synoviorthesis and, if not successful, to surgical synovectomy. A decrease in the number of involved joints/sheaths/bursae (a reduction or complete lack of vascularization and fibrosis of the synovium) will be seen in the case of a good response to treatment⁽⁸⁾ (fig. 4). A strict correlation has been shown between synovitis as assessed by PD and the number of Th17 lymphocytes in the joint fluid of RA patients. Such a finding confirms the utility of the PD study in monitoring the course of RA⁽⁹⁾.

As with US, the MRI picture can be evaluated using qualitative, semiquantitative and quantitative methods^(10–19) (fig. 5). The choice of analysis scale depends on the clinical problem and its circumstances (for example, preliminary diagnostics, treatment monitoring, clinical trial). One of the better-known semiquantitative assessment scales of RA in the wrist and hand joints is RAMRIS, or its simplified version called SAMIS⁽¹⁰⁾. The RAMRIS system was developed by the EULAR-OMERACT group in 2002⁽¹³⁾ and allows for the assessment of: synovitis (0 – normal picture, 1 – minor hypervascularization of the synovium, 2 – moderate degree of vascularization, 3 – significant degree of hyperemia), bone marrow edema (0 – none, 1 – involves 1–33% of the volume of the set bone, 2 – takes up 34–66% of the volume, 3 – involves 67–100% of the volume of the set bone), and erosions (graded 0 to 10, based upon the area of the erosion with respect to the volume of the set bone, in 10%



Ryc. 5. Badanie MR, obrazy czołowe PD, FS bez (A) i po podaniu kontrastu (B): obrzęk szpiku kostnego we wszystkich kościach nadgarstka oraz w podstawach kk. śródręcza II-V

Fig. 5. The MRI examination, frontal views in PD, FS before (A) and after contrast administration (B): bone marrow edema in all the carpal bones as well as the bases of the 2nd-5th metacarpal bones

rająca się na objętości nadżerki w odniesieniu do objętości ocenianej kości, w odstępach co 10%). Metody ilościowe oceny *synovium* polegają na pomiarze grubości błony maziowej, objętości nadżerki, objętości *synovium* na określonej warstwie lub na zmierzeniu objętości całej zmienionej zapalnie błony maziowej w stawie (tzw. *inflammatory load*)^(6,11,14,15). Ponadto ilościowe metody obejmują pomiary intensywności wzmocnienia (IS) po dożylnym podaniu kontrastu⁽¹⁵⁾. Liczne dowody wskazują, iż zmiany widoczne w MR odpowiadają zapaleniu błony maziowej (tab. 1). Między innymi oparte na MR pomiary wykazały korelację objętości *synovium* i jej przekrwienia z aktywnością choroby oraz z liczbą nadżerek po upływie 1 roku.

Badania ilościowe DCE-MRI (*dynamic contrast-enhanced MRI*) polegają na powtarzanym obrazowaniu tych samych kilku warstw z kilkusekundowymi interwałami przed i natychmiast po dożylnym podaniu kontrastu, przez kolejnych około 10–11 minut. Pozwala to na analizę przebiegu w czasie wzmocnienia błony maziowej. Pomiary uzyskiwane z krzywej (m.in. maksymalne wzmocnienie, początkowe wzmocnienie, czas do uzyskania wzmocnienia) są czułym odzwierciedleniem różnych parametrów fizjologicznych, w tym perfuzji *synovium* i przepuszczalności kapilar⁽¹⁶⁾. Ścisłe korelują ze stopniem unaczynienia błony maziowej, stąd też oczekuje się, że będą dobrymi markerami zapalenia w RZS^(16–18). Istotne ograniczenie stosowania metod ilościowych stanowi czas analizy obrazów sięgający 1 godziny.

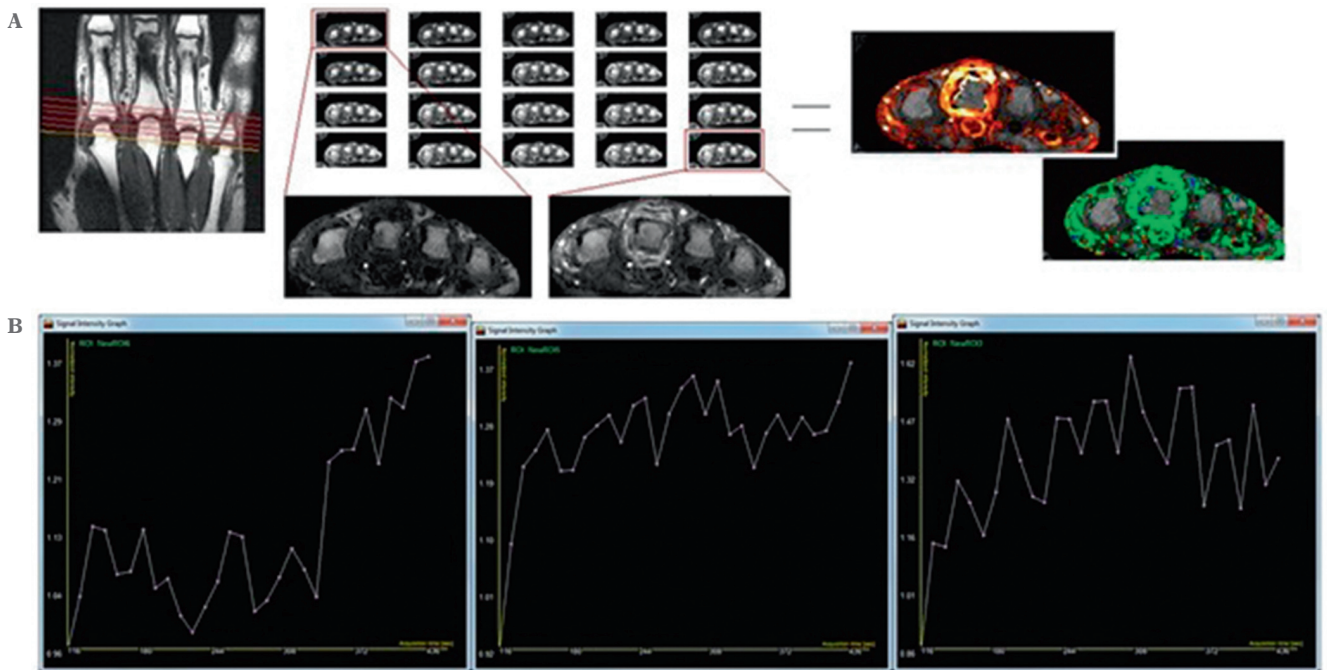
Qualitative methods of evaluating the *synovium* rely upon measuring the thickness of the *synovium*, the volume of erosions, the volume of the *synovium* at a set surface or upon measuring the volume of the *synovium* in the set joint that is inflamed (*inflammatory load*)^(6,11,14,15). In addition, quantitative methods include measurements of contrast enhancement (IS) after intravenous administration of contrast⁽¹⁵⁾. Numerous studies provide evidence that the changes visualized in MRI reflect *synovitis* (table 1). For example, MRI-based measurements of *synovium* volume and its vascularity have been shown to correlate with disease activity and the number of erosions after 1 year.

The quantitative DCE-MRI (*dynamic contrast-enhanced MRI*) study relies upon sequential imaging of subsequent MRI layers before and immediately after contrast administration, during circa 10–11 min. The study results in a curve of contrast flow, that reflects the time-flow of *synovial* enhancement. The measurements obtained from such a curve (ex. maximal enhancement, initial enhancement, time to reach enhancement) are a sensitive reflection of various physiological parameters, including the perfusion of the *synovium* and capillary permeability⁽¹⁶⁾. These measurements strictly correlate with the degree of *synovial* vascularization and its inflammation; hence it is assumed that DCE-MRI would be a good marker of inflammation in RA^(16–18). A crucial limitation for the use of quantitative methods is

1	Kilka badań wykazało ścisłą korelację między <i>synovitis</i> w stawie kolanowym widocznym w MR a obrazem histopatologicznym zapalenia <i>Several studies have shown a strict correlation between synovitis in the knee joint, as seen in MRI, and the histopathological picture of synovitis</i>
2	Stwierdzono wysoką korelację między MR i artroskopią cienkoigłową ($p < 0,01$) w ocenie potwierdzonego histopatologicznie <i>synovitis</i> w stawach MCP u pacjentów z wczesnym i zaawansowanym RZS <i>A strong correlation has been found between MRI and fine-needle arthroscopy ($p < 0.01$) in their assessment of histopathologically-confirmed synovitis in the MCP joints of patients with early and advanced RA</i>
3	Wykazano wysoką zgodność (>95%) między MR a PDUS <i>A high degree of compatibility (>95%) has been found between MRI and PDUS</i>
4	Potwierdzono wartość MR w prognozowaniu rozwoju nadżerek i przebiegu wczesnego i zaawansowanego RZS <i>The prognostic value of MRI has been confirmed with respect to the development of erosions and the clinical course of early and advanced RA</i>
5	Kilka badań wykazało brak progresji RZS (tworzenia nadżerek) w przypadku nieobecności <i>synovitis</i> w badaniach obrazowych <i>Several studies have shown no progression of RA (no erosion formation) in the absence of synovitis</i>
6	W jednym z badań wykazano, że w porównaniu z oceną kliniczną i biochemiczną wyjściowe duże zaawansowanie zmian nadżerkowych i <i>synovitis</i> w nadgarstku widoczne w MR było najlepszym predyktorem progresji radiologicznej w stawach rąk, nadgarstków i stóp w okresie 10-letniej obserwacji <i>One study revealed that compared to the clinical and biochemical evaluations, MRI findings of initial very advanced erosive changes and synovitis within the wrist bones were the best predictors of radiological progression of the disease in the hands, wrists and feet within a 10-year observation period</i>

Tab. 1. Dowody naukowe wskazujące, że *synovitis* widoczny w MR odpowiada rzeczywiście zapaleniu błony maziowej i ma znaczenie kliniczne oraz radiologiczne w RZS⁽¹⁵⁾

Tab. 1. Scientific evidence that *synovitis* as seen in MRI reflects true inflammation of the *synovium* and that this finding is clinically and radiologically significant in RA⁽¹⁵⁾



Ryc. 6 A. Po stronie lewej: wyznaczenie płaszczyzn przekrojów poprzecznych na poziomie stawów MCP. Środek: wybrane 20 obrazów, w tym powiększony pierwszy i ostatni, na którym jest widoczny stan zapalny w MCP 3. Analiza danych jest przeprowadzana wizualnie. Po stronie prawej: analiza za pomocą systemu Dynamika: mapy maksymalnego wzmocnienia (górze) i wchłonięcia kontrastu (Gd-DTPA) (dół). Tkanki wykazujące największą aktywność zapalną pokazane są w barwach jasnożółtych, a wykazujące najmniejszą aktywność – w kolorach ciemnoczerwonych. Tkanki, które wchłaniają Gd, są zaznaczone na zielono i czerwono. **B.** Krzywe pokazujące różne fazy przepływu kontrastu w badanych tkankach, kolejno od lewej: faza napływu kontrastu, plateau i wypłukiwania kontrastu

Fig. 6 A. Left: the mapping of the slices for the cross-sectional planes at the level of the MCP joints. Middle: selected 20 images, with magnification of the first and last images. The latter shows significant inflammation in the 3rd MCP joint. Analysis of the data is performed visually. Right: analysis using the Dynamika system: maps of maximum enhancement (top left) and Gd-DTPA uptake (bottom right). The tissues with the most inflammation are shown in bright yellow-white, while those with the least inflammation – in dark red colors. Tissues which uptake Gd are in shades of green and red. **B.** Curves showing the various phases of contrast flow in the studied tissues, from the left: contrast uptake, plateau, and wash-out phases

Obiecującym rozwiązaniem jest zautomatyzowany system Dynamika⁽¹⁹⁾. Przy użyciu tego oprogramowania można w sposób szybki oceniać jakościowo na kolorowych mapach np. maksymalne wzmocnienie i wchłonięcie kontrastu, obszary odpowiadające różnego stopnia wzmocnieniu kontrastowemu (ryc. 6 A). Kolorowe mapy zostają następnie poddane ocenie ilościowej, po zaznaczeniu ROI (ryc. 6 B).

Możliwości DCE-MRI są obiecujące, chociaż samo badanie budzi wiele kontrowersji, między innymi dotyczących wyboru sekwencji, grubości warstw i płaszczyzn obrazowania, jakie powinny być wybrane do analizy czy lokalizacji ROI. Idealnie byłoby więc, gdyby w analizie uwzględniano całą objętość wzmacniającego się *synovium*. Ponadto wskaźnik wzmocnienia zależy od objętości błony maziowej zajętej przez osocze, od czasu relaksacji błony maziowej T1 przed kontrastem oraz frakcji *synovium* zajętej przez płyn pozanaczyniowy, zewnątrzkomórkowy, uniemożliwiający ocenę nasilenia zapalenia^(20–22).

their data processing time, which can reach 1 hour. A promising solution is the automated Dynamika system⁽¹⁹⁾. This program, in a rapid and quantitative manner, generates colorful maps showing maximal contrast enhancement and contrast absorption in set areas (fig. 6 A). The colorful maps are then evaluated quantitatively, after selecting a range of interest (ROI) (fig. 6 B).

The DCE-MRI study holds much promise, although it leaves a lot of issues up for discussion, for example which sequence, layer thickness, and imaging planes should be used, or the where to set the ROI, as the synovium is histologically different in various areas of the same joint. Ideally, the analysis should take into consideration the whole volume of the enhanced synovium. The enhancement coefficient depends on the volume of the synovium occupied by the plasma, on the relaxation time of the synovium in T1 images before contrast administration, on the fraction of the synovium soaked by extravascular fluid,

Spośród analizowanych wskaźników DCE-MRI wykazano, że wskaźnik wczesnego wzmocnienia (*early enhancement rate*, EER) koreluje z liczbą nadżerek, wartością OB, stanem klinicznym pacjenta, m.in. w ocenie DAS 28⁽¹⁶⁾. Wykazuje lepszą korelację z wynikami badań histologicznych i odpowiedzią na leczenie niż wskaźnik późnego, statycznego wzmocnienia (*static enhancement*, SE). Inni badający preferują wskaźnik względnego wzmocnienia (*relative enhancement rate*, RER), ponieważ jest niezależny od IS, a proporcjonalny do stężenia gadoliny w *synovium*⁽¹⁶⁾. Teoretycznie RER jest w większym stopniu zależny od unaczynienia *synovium* i przepuszczalności kapilar niż wskaźnik maksymalnego (*maximum enhancement*, ME) i późnego, statycznego wzmocnienia (*static enhancement*, SE), dlatego oczekuje się, że będzie najlepszym markerem aktywności choroby w RZS. Większość badających mierzy RER między 30. a 60. s⁽²²⁾. Wykazano ponadto, że RER koreluje z obrazem zmian zapalnych w pozytronowej emisyjnej tomografii FDG-PET, co wskazuje na związek pomiędzy wzmocnieniem (unaczynieniem błony maziowej i przepuszczalnością naczyń) a aktywnością metaboliczną błony maziowej⁽¹⁶⁾. Kolejne ciekawe możliwości, zwłaszcza w diagnostyce różnicowej wczesnego RZS, stwarza analiza kształtu krzywych wzmocnienia kontrastowego. W pracy van der Leij i wsp.⁽²³⁾ wykazano, że krzywa wskazująca na szybkie wzmocnienie (odzwierciedlające zwiększone unaczynienie tkanki) z następowym szybkim wypłukiwaniem kontrastu (z powodu zwiększonej przepuszczalności naczyń włosowatych) pozwala różnicować pacjentów z wczesnym RZS i osoby zdrowe. Potwierdzenie tych wyników na większej liczbie pacjentów udowodniłoby możliwość rozpoznawania choroby na etapie, w którym, pod wpływem odpowiedniego leczenia, istnieje szansa na uzyskanie najlepszych efektów leczenia RZS.

Podsumowanie

Wiele badań wskazuje na ścisłą korelację między PDUS, MR a wskaźnikami klinicznymi i histopatologicznymi choroby. Obie metody, w praktyce zaś USG, pozwalają monitorować przebieg choroby. Z naukowego punktu widzenia najbardziej pożądane byłoby określenie przydatności dynamicznych badań MR w diagnostyce różnicowanej chorób zapalnych, w tym – w kontekście omawianego schorzenia – w diagnostyce niezróżnicowanych zapaleń stawów.

intracellular fluid, all of which prevent the evaluation of inflammatory intensity⁽²⁰⁻²²⁾. Among all of the DCE-MRI parameters analyzed, the early enhancement rate (EER) was found to best correlate with the development of erosions, ESR, disease activity as evaluated by DAS 28⁽¹⁶⁾. It better correlates with results of histological studies and response to treatment than the late static enhancement (SE) variable. Other researchers prefer the relative enhancement rate (RER) over the EER, as the former is independent of IS, and proportional to the gadolinium concentration in the synovium⁽¹⁶⁾. Theoretically, the RER is dependent to a greater degree on the vascularity of the synovium and capillary permeability than the parameters of maximum enhancement (ME) or the late, SE. For this reason, RER is expected to be the best marker of disease activity in RA. Most researchers measure RER between 30 and 60 seconds⁽²²⁾. In addition, RER has been found to correlate with the results of FDG-PET, suggesting a relationship between enhancement and the metabolic activity of the synovium⁽¹⁶⁾. Another benefit to this imaging method, are the possibilities of analyzing contrast enhancement curves, particularly in the differential diagnosis of early RA. In a study of van der Leij *et al.*⁽²³⁾, it was shown that the curve demonstrating a rapid enhancement (which reflects increased vascularity of the tissue) with a subsequent rapid contrast wash-out (due to the increased permeability of capillaries) allows for the differentiation of patients with early RA from healthy controls. Confirmation of these findings on a larger group of patients would provide better proof of diagnosing RA at this early stage, at which appropriate therapy could give the best treatment effects.

Conclusion

Multiple studies have shown a strict correlation between PDUS, MRI, and clinical plus histopathological parameters of the disease. Both methods enable monitoring of the RA course. From the scientific perspective, the most interesting would be to assess the usefulness of dynamic MR-imaging in the differential diagnosis of early arthritides.

Piśmiennictwo/References:

1. Agarwal V, Kumar M, Singh JK, Rathore RK, Misra R, Gupta RK: Diffusion tensor anisotropy magnetic resonance imaging: a new tool to assess synovial inflammation. *Rheumatology* 2009; 48: 378–382.
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS *et al.*: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315–324.
3. McGonagle D, Tan AL: What magnetic resonance imaging has told us about the pathogenesis of rheumatoid arthritis – the first 50 years. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 222–229.
4. König H, Sieper J, Wolf KJ: Rheumatoid arthritis: evaluation of hyper-vascular and fibrous pannus with dynamic MR imaging enhanced with Gd-DTPA. *Radiology* 1990; 176: 473–477.
5. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW *et al.*: Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 64–71.
6. Bliddal H, Boesen M, Christensen R, Kubassova O, Torp-Pedersen S: Imaging as a follow-up tool in clinical trials and clinical practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 1109–1126.
7. Ellegard K, Torp-Pedersen S, Terslev L, Danneskiold-Samsøe B, Henriksen M, Bliddal H: Ultrasound colour Doppler measurements in a single joint as measure of disease activity in patients with rheumatoid arthritis – assessment of concurrent validity. *Rheumatology* 2009; 48: 254–257.
8. Cañete JD, Celis R, Moll C, Izquierdo E, Marsal S, Sanmartí R *et al.*: Clinical significance of synovial lymphoid neogenesis and its reversal after anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 751–756.
9. Kontny E, Maśliński W: Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. W: Wiland P (red.): *Reumatologia 2010/2011 – nowe trendy*. Termedia, Poznań 2011: 15–31.
10. Cyteval C, Miquel A, Hoa D, Daures JP, Mariette X, Combe B: Rheumatoid arthritis of the hand: monitoring with a simplified MR imaging scoring method – preliminary assessment. *Radiology* 2010; 256: 863–869.
11. Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejlberg B *et al.*: OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies: core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol* 2003; 30: 1385–1386.
12. Lassere M, McQueen F, Østergaard M, Conaghan P, Shnier R, Peterfy C *et al.*: OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Exercise 3. An international multicenter reliability study using the RA-MRI score. *J Rheumatol* 2003; 30: 1366–1375.
13. Conaghan P, Lassere M, Østergaard M, Peterfy C, McQuenn F, O'Connor P *et al.*: OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Exercise 4. An international multicenter longitudinal study using the RA-MRI score. *J Rheumatol* 2003; 30: 1376–1379.
14. Østergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, Gideon P, Klarlund M, Jensen KE, Lorenzen I: Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane volume as a marker of disease activity and a predictor of progressive joint destruction in the wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 918–929.
15. Østergaard M, Duer A, Moller U, Ejlberg B: Magnetic resonance imaging of peripheral joint in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 861–879.
16. Hodgson RJ, O'Connor P, Moots R: MRI of rheumatoid arthritis-image quantitation for the assessment of disease activity, progression and response to therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 13–21.
17. Boesen M, Østergaard M, Cimmino MA, Kubassova O, Jensen KE, Bliddal H: MRI quantification of rheumatoid arthritis: current knowledge and future perspectives. *EJR* 2009; 71: 189–196.
18. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG *et al.*: An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2958–2967.
19. Østergaard M, Stoltenberg M, Løvgreen-Nielsen P, Volck B, Sonne-Holm S, Lorenzen I: Quantification of synovitis by MRI: correlation between dynamic and static gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging and microscopic and macroscopic signs of synovial inflammation. *Magn Reson Imaging* 1998; 16: 743–754.
20. McQueen FM, Crabbe J, Stewart N: Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the wrist in patients with rheumatoid arthritis: comment on the article by Cimmino *et al.* *Arthritis Rheum* 2004; 50: 674–675.
21. Hodgson RJ, Barnes T, Connolly S, Eyes B, Campbell RS, Moots R: Changes underlying the dynamic contrast-enhanced MRI response to treatment in rheumatoid arthritis. *Skeletal Radiol* 2008; 37: 201–207.
22. Huang J, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, McLean L, Yeoman S *et al.*: A 1-year follow-up study on dynamic magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis reveals synovitis to be increased in shared epitope-positive patients and predictive of erosions at 1 year. *Rheumatology* 2000; 39: 407–416.
23. van der Leij C, van de Sande MG, Lavini C, Tak PP, Maas M: Rheumatoid synovial inflammation: pixel-by-pixel dynamic contrast-enhanced MR imaging time-intensity curve shape analysis – a feasibility study. *Radiology* 2009; 253: 234–240.