



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

Διευθυντής: Καθηγητής Λάζαρος Ι Σακκάς

---



*Διδακτορική Διατριβή*

**"ΔΙΑΒΡΩΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ"**

υπό

**ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ Χ. ΚΟΥΤΡΟΥΜΠΑ**

Ρευματολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2012

© 2012 Αθανάσιος Κουτρούμπας

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

*Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (6<sup>η</sup>/02.07.2012 ΓΣΕΣ):*

- 1<sup>ος</sup> Εξεταστής  
(Επιθλέπων)** Δρ. Λάζαρος Ι Σακκάς  
*Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας*
- 2<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Κωνσταντίνος Μακαρίτσης  
*Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 3<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Μαριάννα Βλυχού  
*Επίκουρος Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας*
- 4<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Κωνσταντίνος Μαλίζος  
*Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 5<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Αθανάσιος Γιαννούκας  
*Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 6<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Χρήστος Παπανδρέου  
*Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 7<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Ιωάννης Στεφανίδης  
*Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω θερμές ευχαριστίες στους υπεύθυνους καθηγητές για το πόνημα αυτό. Τον καθηγητή Λάζαρο Ι. Σακκά για την διαρκή καθοδήγηση και εποπτεία, στήριξη, ενθάρρυνση και κατανόηση. Τους επίκουρους καθηγητές Μαριάννα Βλυχού και Κωνσταντίνο Μακαρίτση για τη στενή συνεργασία και έμπρακτη καθοδήγηση.

Επιπλέον, ευχαριστώ τον καθηγητή Αθανάσιο Γιαννούκα και τον αναπήρωτή καθηγητή Ηλία Ζιντζαρά για την τεχνική τους συνεισφορά στην συλλογή και επεξεργασία των δεδομένων, και τη λέκτορα Χριστίνα Κατσιάρη για τη συνεισφορά της στη μεθοδολογία της μελέτης και την ηθική στήριξη.

Τον επιμελητή Ρευματολόγο Ιωάννη Αλεξίου για την κλινική αξιολόγηση των ασθενών.

Τους συναδέλφους μου στη Ρευματολογική κλινική του Πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας για την στήριξη και κατανόηση.

Ευχαριστώ τους ασθενείς και υγιείς εθελοντές που συμμετείχαν στη μελέτη για την εμπιστοσύνη τους.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου, για την έμπνευση και την υπομονή τους.

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### Προσωπικές πληροφορίες

Όνομα: Αθανάσιος

Επώνυμο: Κουτρούμπας

Πατρώνυμο: Χρήστος

Έτος γέννησης: 1973

### Σπουδές

Ιατρική σχολή του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (1992-1998)

(με Πανελλαδικές εξετάσεις)

### Επαγγελματική κατάρτιση- επαγγελματική εμπειρία

Υπηρεσία υπαίθρου στον Πτελεό Μαγνησίας (1998-2000)

Ειδικότητα Παθολογίας- Β' παθολογική κλινική Γενικού Νοσοκομείου Βόλου "Αχιλλοπούλειου" (2002-2003)

Παράταση θητείας- Καρδιολογικό τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Βόλου "Αχιλλοπούλειου" (2003-2005)

Ειδικότητα Ρευματολογίας- Ρευματολογική κλινική Νοσοκομείου "Ευαγγελισμός" Αθηνών (2005-2006) και Ρευματολογική κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας (2007-2009)

Επικουρικός Επιμελητής Ρευματολογίας- Ρευματολογική κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας (2009-2010)

Επιστημονικός συνεργάτης Ρευματολογικής κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας (2010-σήμερα)

Ιδιωτικό ιατρείο- Βόλος (2011- σήμερα)

### Δημοσιεύσεις

#### Α. Ελληνικά περιοδικά

1. Κουτρούμπας Α, Κάππου-Ρηγάτου Ι. Σύγκριση της αποτελεσματικότητας των παραγόντων

έναντι TNF στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Ελληνική Ρευματολογία 2007;18(1):52-9

2. Κουτρούμπας Α, Σακκάς ΛΙ. Σύγχρονες απόψεις στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Ελληνική Ρευματολογία 2007;18(3):218-34

3. Κουτρούμπας Α, Σακκάς ΛΙ. Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα: από τη διάγνωση στη θεραπεία. Ελληνική Ρευματολογία 2008;19(1):41-53

4. Αλεξίου Ι, Θεοδωρίδου Κ, Ζιώγας Α, Κουτρούμπας Α, Κοντογιάννη Α, Γερμενής Α, Σακκάς ΛΙ. Αντισώματα έναντι του κυκλικού κιτρολλινιωμένου πεπτιδίου σε Έλληνες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ελληνική Ρευματολογία 2007;18(3):275-83

5. Koutroumpas A, Zafiriou E, Terzis A, Sakkas LI. Granuloma annulare after infliximab treatment for rheumatoid arthritis. Hellenic Rheumatology 2009;20(2-3):103-5

## **B. Ξενόγλωσσα περιοδικά**

6. Koutroumpas A, Ziogas A, Alexiou I, Barouta G, Sakkas LI. Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Clin Rheumatol. 2010;29(10):1167-8.

7. Koutroumpas AC, Alexiou IS, Vlychou M, Sakkas LI. Comparison between clinical and ultrasonographic assessment in patients with erosive osteoarthritis of the hands Clin Rheumatol 2010;29(5):511-6

8. Vlychou M, Koutroumpas A, Malizos K, Sakkas LI. Ultrasonographic evidence of inflammation is frequent in hands of patients with erosive osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2009;17(10):1283-7

9. Vlychou M, Koutroumpas A, Alexiou I, Fezoulidis I, Sakkas LI. High resolution ultrasonography and 3.0T magnetic resonance imaging in erosive and nodal hand osteoarthritis: high frequency of erosion in nodal osteoarthritis. Clin Rheumatol 2013 (e-pub ahead of print).

10. Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, Papathanasiou AA, Davas E, Koutroumpas A, Barouta G, Sakkas LI. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. BMC Musculoskelet Disord. 2010;11:98.

11. Papaioannou AI, Zakynthinos E, Kostikas K, Kiropoulos T, Koutsokera A, Ziogas A, Koutroumpas A, Sakkas L, Gourgoulis KI, Daniil ZD. Serum VEGF levels are related to the presence of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. BMC Pulm Med. 2009;9:18.

12. Davas EM, Alexiou I, Boulbou M, Koutroumpas A, Makaritsis K, Stathakis N, Sakkas LI. Co-morbidities increase the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with TNFalpha inhibitors. *J Infect* 2008;57(5):418-20
13. Alexiou I, Germenis A, Koutroumpas A, Kontogianni A, Theodoridou K, Sakkas LI. Anti-cyclic citrullinated peptide-2 (CCP2) autoantibodies and extra-articular manifestations in Greek patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27(4):511-3.

### **Γ. Κεφάλαια σε ιατρικά βιβλία**

1. Koutroumpas A, Simopoulou T, Sakkas LI. The pharmacologic treatment of osteoarthritis. In: *Arthritis: Types, Treatment and Prevention*, pp 1-40, Ed Pelt MN, Nova Science Publishers, 2012.





# "ΔΙΑΒΡΩΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ"

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΚΟΥΤΡΟΥΜΠΑΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τμήμα Ιατρικής

2012

## ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Λάζαρος Ι Σακκάς**, Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων)
2. **Δρ. Κωνσταντίνος Μακαρίτσης**, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ. Μαριάννα Βλυχού**, Επίκουρος Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας



## Περίληψη

**Εισαγωγή.** Η οστεοαρθρίτιδα των χεριών (ΟΑΧ) είναι μία ετερογενής ομάδα διαταραχών. Ενας φαινότυπος της διαταραχής αυτής είναι η διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα (ΔΟΑ). Αυτή χαρακτηρίζεται από εντονότερα σε σχέση με τη μη-διαβρωτική ΟΑΧ φλεγμονώδη συμπτώματα και σημεία, πόνο και επιβάρυνση της λειτουργικότητας. Το ακτινολογικό χαρακτηριστικό της υποομάδας αυτής είναι η ύπαρξη διαβρώσεων σε απλές ακτινογραφίες.

**Σκοπός της μελέτης.** Αν και η κλινική περιγραφή της νόσου περιλαμβάνει συμπτώματα και σημεία φλεγμονής, η συχνότητα και η έκταση των φαινομένων αυτών δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Επιπλέον, υπάρχουν περιορισμένες ενδείξεις ότι η φλεγμονώδης δραστηριότητα δεν περιορίζεται στο επίπεδο της άρθρωσης, αλλά πέραν της αρθρικής υπάρχει και συστηματική φλεγμονή. Τέλος, δεν έχουν διερευνηθεί οι επιπτώσεις της φλεγμονής στον ασθενή, όσον αφορά στον πόνο και τη λειτουργικότητα, αλλά και οι απομακρυσμένες επιπτώσεις της συστηματικής φλεγμονής στα αγγεία και τη λειτουργία τους. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να απεικονιστεί η αρθρική φλεγμονή και οι δομικές μεταβολές της άρθρωσης, με προηγμένες απεικονιστικές μεθόδους, όπως η υπερηχογραφία και η μαγνητική τομογραφία, και να διερευνηθεί η σχέση τους με τον πόνο και τη λειτουργικότητα. Τέλος η μελέτη επιχείρησε να διερευνήσει την ύπαρξη υποκλινικής αθηρωμάτωσης και δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου στη ΔΟΑ, και η σύγκριση με μη-διαβρωτική ΟΑΧ.

**Υλικό και μέθοδοι.** Στη μελέτη συμμετείχαν 45 διαδοχικοί ασθενείς με ΔΟΑ. Επιπλέον, συμμετείχαν ομάδες ελέγχου, αποτελούμενες από εθελοντές χωρίς ΟΑ. Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε κλινική εξέταση, αξιολόγηση του πόνου (σε οπτική αναλογική κλίμακα) και της λειτουργικότητας (με ερωτηματολόγια του δείκτη functional index for hand osteoarthritis- FIIHOA) και ακτινογραφία άκρων χεριών. Εικοσι-δύο ασθενείς με ΔΟΑ υπεβλήθησαν σε υπερηχογραφική εξέταση. Είκοσι ασθενείς (13 με ΔΟΑ, 7 με οζώδη ΟΑΧ [ΟΟΑ]) υπεβλήθησαν σε συνδυασμένη εξέταση με μαγνητική τομογραφία και υπέρηχο. Εικοσιτέσσερις ασθενείς με ΔΟΑ και 24 ταιριασμένοι (ως προς ηλικία και φύλο) εθελοντές χωρίς ΟΑ υπεβλήθησαν σε υπερηχογραφία αγγείων. Με τη χρήση Doppler υπερηχοτομογραφίας υπολογίστηκε το πάχος του έσω χιτώνα

(IMT) και η ύπαρξη αθηρωματικών πλακών στις δύο κοινές καρωτίδες και κοινές μηριαίες αρτηρίες. Στη συνέχεια εκτιμήθηκαν η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο (FMD) και η ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή (NMD) της βραχιονίου αρτηρίας, με τη χρήση της διαμεσολαβούμενης από την αγγειακή ροή (flow-mediated) αγγειοδιαστολής κατά την αντιδραστική υπεραϊμία, και την αγγειοδιαστολή μετά υπογλώσσια χορήγηση τρινιτρικής γλυκερόλης, αντίστοιχα.

**Αποτελέσματα.** Οι ασθενείς ανέφεραν μέτριο πόνο και ήπια λειτουργική επιβάρυνση. Ο πόνος συσχετίστηκε με την ύπαρξη οζιδίων και την ακτινολογική βαρύτητα, αλλά όχι την διάρκεια νόσου. Αν και, κλινικά, η αρθρική φλεγμονή ήταν σχετικά ασυνήθης (6,4% των αρθρώσεων), υμενίτιδα ανιχνεύτηκε σε 24,1% (με θετικό σήμα power doppler σε 22,4%) των αρθρώσεων. Σχεδόν σε όλους τους ασθενείς (19 από τους 22) βρέθηκε υπερηχογραφική υμενίτιδα. Η υπερηχογραφική αυτή φλεγμονή, εν τούτοις, δεν παρουσίασε συσχέτιση με τον πόνο ή τη λειτουργική έκπτωση. Η κλινική, αντίθετα, φλεγμονή παρουσίασε συσχέτιση με τη λειτουργικότητα ( $r=0,55$ ,  $p=0,02$ ) και ισχυρή συσχέτιση με τον πόνο (Odds Ratio [OR]=11,07, 95% confidence interval [CI] 5,2-23,6,  $p<0,0001$ ).

Η υπερηχογραφία βρέθηκε σημαντικά πιο ευαίσθητη από την απλή ακτινογραφία για την ανίχνευση οστεοφύτων και διαβρώσεων. Η υπερηχογραφία και η μαγνητική τομογραφία παρουσίασαν συγκρίσιμη ευαισθησία και ειδικότητα. Και οι δύο εξετάσεις αποδείχθηκαν αξιόπιστες επιλογές για την απεικόνιση της ΔΟΑ. Φλεγμονώδεις αλλοιώσεις, όπως η συλλογή υγρού, η υμενίτιδα και η τενοντοελυτρίτιδα, απεικονίστηκαν με παρόμοια συχνότητα στην ΔΟΑ και την ΟΟΑ. Αντίθετα, οι βλάβες του υποχόνδριου οστού (bone marrow lesions- BMLs), η λέπτυνση του χόνδρου, οι υποχόνδριες κύστες, οι διαβρώσεις και τα οστεόφυτα ήταν πιο συχνά στην ΔΟΑ. Εξι από τους 7 ασθενείς με ΟΟΑ, που δεν είχαν διαβρώσεις στις απλές ακτινογραφίες, παρουσίασαν διαβρώσεις στην υπερηχογραφία και τη μαγνητική τομογραφία.

Κατά την υπερηχογραφική εξέταση των αγγείων, το IMT στην κοινή καρωτίδα και την κοινή μηριαία αρτηρία ήταν αυξημένο στην ΔΟΑ ( $p=0,012$  και  $p<0,01$ , αντίστοιχα σε σχέση με τους μάρτυρες). Η ΔΟΑ συσχετίστηκε με τριπλάσιο κίνδυνο υποκλινικής αθηρωμάτωσης σε σχέση με τους μάρτυρες (OR=3,33, 95% CI 1,02-10,9,  $p=0,043$ ). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην συχνότητα των αθηρωματικών πλακών μεταξύ των δύο ομάδων. Επίσης, αν και δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ ΔΟΑ και μαρτύρων στην FMD και την NMD, η διαφορά FMD-NMD ήταν σημαντικά

μεγαλύτερη στην ΔΟΑ έναντι των υγιών μαρτύρων. Ο μέσος 10-ετής κίνδυνος ΚΑ νόσου, που υπολογίζεται με το Framingham Risk Score, και εκφράζει την συνεισφορά των κλασσικών παραγόντων κινδύνου για ΚΑ νόσο, ήταν παρόμοιος στις δύο ομάδες ( $p=0.18$ ).

**Συμπεράσματα.** Η υποκλινική φλεγμονή είναι ένα συχνό εύρημα στην ΔΟΑ. Η υπερηχογραφία είναι μία αξιόπιστη μέθοδος για την αξιολόγηση δομικών και φλεγμονωδών αλλοιώσεων στην ΔΟΑ, πιο ευαίσθητη από την απλή ακτινογραφία και την κλινική εξέταση. Η διαγνωστική της ευαισθησία και ειδικότητα, σε σχέση με την μαγνητική τομογραφία, είναι πολύ υψηλή. Η αρθρική φλεγμονή, κατά την κλινική εξέταση, έχει άμεση επίδραση στον πόνο και τη λειτουργικότητα των ασθενών. Επιπλέον, βρέθηκε σημαντική συσχέτιση της ΔΟΑ με την υποκλινική αθηρωμάτωση και την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, που δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στους παραδοσιακούς ΚΑ παράγοντες κινδύνου, όπως αυτοί αξιολογούνται με το Framingham score. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η χρόνια, ήπια φλεγμονώδης δραστηριότητα θα μπορούσε να εμπλέκεται στην προώθηση της αθηρωμάτωσης στην ΔΟΑ.



# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

σελίδα

## A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	25
<b>2. ΔΙΑΒΡΩΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ</b>	26
2.1. Ιστορία	26
2.2. Επιδημιολογία	27
2.3. Κλινική περιγραφή	27
2.4. Απεικονιστικά ευρήματα	29
2.4.1. Κλασσική ακτινογραφία	29
2.4.2. Υπέρηχοι	32
2.4.3. Μαγνητική τομογραφία	33
2.5. Διάγνωση	33
2.6. Λειτουργικότητα	34
2.7. Ιστολογία	35
2.8. Γενετική	35
2.9. Σχετιζόμενες καταστάσεις	37
2.10. Η θέση της διαβρωτικής οστεοαρθρίτιδας στο κλινικό φάσμα της οστεοαρθρίτιδας χεριών: σχέση διαβρωτικής- οζώδους οστεοαρθρίτιδας	38
<b>3. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b>	38

## B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ</b>	45
1.1. Ασθενείς	45
1.2. Διάγνωση	45
	15

1.3. Κλινική εξέταση	46
1.4. Βαθμολόγηση του πόνου και της λειτουργικότητας	47
1.5. Απλή ακτινογραφία	48
1.6. Εργαστηριακή διερεύνηση	49
1.7. Υπερηχογραφική εξέταση	49
1.8. Μαγνητική τομογραφία	50
1.9. Μέτρηση πάχους έσω χιτώνα αρτηριών και ανίχνευση αθηρωματικών πλακών	52
1.10. Προσδιορισμός βαθμολογίας υπερηχογραφικής βιοψίας (ultrasonographic biopsy score- USBS)	53
1.11. Προσδιορισμός δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου	53
1.12. Υπολογισμός του 10-ετούς κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου κατά Framingham	55
1.13. Ομάδες μαρτύρων	55
<b>2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ</b>	<b>56</b>
<b>3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	<b>57</b>
3.1. Δημογραφικά στοιχεία	57
3.2. Κλινική εξέταση	61
3.3. Αξιοπιστία της κλινικής εξέτασης	65
3.4. Πόνος και Λειτουργικότητα	66
3.5. Ακτινολογική μελέτη	70
3.6. Υπερηχογραφική μελέτη	72
3.7. Σύγκριση ακτινογραφικής και υπερηχογραφικής μελέτης	74
3.8. Σύγκριση κλινικής εξέτασης και υπερηχογραφίας για την ανίχνευση αρθρικής φλεγμονής.	76
3.9. Συγκριτική μελέτη με υπερηχογραφία και μαγνητική τομογραφία	77
3.9.1. Απεικονιστικά ευρήματα σε ΔΟΑ και ΟΟΑ	78
3.9.2. Κατανομή των ευρημάτων σε ΔΟΑ και ΟΟΑ	80
3.9.3. Σύγκριση υπερηχογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας	82
3.9.4. Συσχετίσεις μεταξύ ευρημάτων μαγνητικής τομογραφίας	86
3.10. Υποκλινική αθηρωμάτωση στην ΔΟΑ	87
	16



3.10.1. Λιπίδια αίματος και αρτηριακή πίεση	87
3.10.2. Υπολογισμός του 10-ετούς κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου κατά Framingham	89
3.10.3. Μέτρηση πάχους έσω χιτώνα αρτηριών και ανίχνευση αθηρωματικών πλακών	89
3.10.4. Προσδιορισμός βαθμολογίας υπερηχογραφικής βιοψίας (USBS)	95
3.11. Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου στην ΔΟΑ	95
<b><u>Γ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ</u></b>	97
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ</b>	109
<b><u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u></b>	111
<b><u>ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ</u></b>	137
<b><u>ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ</u></b>	138



## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ΟΑ	Οστεοαρθρίτιδα
ΟΑΧ	Οστεοαρθρίτιδα άκρων χειρών
ΔΟΑ	Διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα
ΟΟΑ	Οζώδης οστεοαρθρίτιδα
ΡΑ	Ρευματοειδής αρθρίτιδα
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
ΕΜΦ	Εγγύς μεσοφαλαγγική άρθρωση
ΑΜΦ	Απω μεσοφαλαγγική άρθρωση
ΚΜΚ	Καρπομετακαρπική άρθρωση
ΜΚΦ	Μετακαρποφαλαγγική άρθρωση
ΨΑ	Ψωριασική αρθρίτιδα
ΟARSI	Osteoarthritis Research Society International
SD	Standard deviation
ΤΑ	Τυπική απόκλιση
95% CI	95% confidence interval
95% ΔΑ	95% διάστημα αξιοπιστίας
OR	Odds Ratio
MHC	Major Histocompatibility Complex
IL-1β	Ιντερλευκίνη 1β
HLA	Human leucocyte antigens
HAQ	Health Assessment Questionnaire
MRI	Magnetic Resonance Imaging
BME	Bone marrow edema
BML	Bone marrow lesions
CRP	C-reactive protein
MPO	Myeloperoxidase (μυελοπεροξειδάση)
FIHOA	Functional index for hand osteoarthritis
K-L	Kellgren-Lawrence

HDL	Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, high-density lipoprotein
LDL	Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, low-density lipoprotein
RF	Rheumatoid factor, ρευματοειδής παράγων
EULAR	European League Against Rheumatism
VAS	Visual analog scale, οπτική αναλογική κλίμακα
GS	Grey scale
PD	Power doppler
OMERACT	Outcome measurement in Rheumatoid arthritis and connective tissue
STIR	Short-tau inversion recovery
FOV	Field of view
IMT	Intima media thickness
AEE	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
USBS	Ultrasonographic biopsy score
FMD	Flow mediated vasodilatation
NMD	Nitrate-mediated vasodilatation
MO	Μέσος όρος
TA	Τυπική απόκλιση
ANA	Αντιπυρηνικά αντισώματα
TKE	Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων
1η ΦΦ	1η φαλαγγοφαλαγγική άρθρωση του αντίχειρα
αΜΕΑ	Αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης
αΑΤ II	Ανταγωνιστής του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II
ΜΣΑΦ	Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
AUSCAN	Australian/Canadian Hand Osteoarthritis Index
OPG	Osteoprotegerin (οστεοπροτεγερίνη)
RANKL	Receptor Activator Nuclear Factor κ-B Ligand
RANK	Receptor Activator Nuclear Factor κ-B

*Στην Ανθή,  
Τη Μαρία και το Χρήστο*



## A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ





## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) είναι η πιο συχνή αρθρική πάθηση, και σχετίζεται με πόνο και λειτουργική επιβάρυνση. Καθώς η ΟΑ προσβάλλει 1 στους 3 ανθρώπους ηλικίας >65 ετών (Lawrence et al, 2008), αποτελεί σημαντικό πρόβλημα υγείας, με υπολογίσιμες οικονομικές προεκτάσεις. Η ΟΑ είναι συχνό αίτιο νοσηλείας: το 55% των νοσηλειών για αίτια σχετιζόμενα με αρθρίτιδα οφείλονται στην ΟΑ (Lethbridge-Cejku et al, 2003). Το συνολικό ετήσιο κόστος της ΟΑ υπολογίζεται σε 5.700 δολάρια ΗΠΑ (Maetzel et al, 2004), ενώ το 2004 το κόστος νοσηλείας ασθενών με ΟΑ ανήλθε σε 22,6 δις δολάρια ΗΠΑ (United States Bone and Joint Decade. The burden of musculoskeletal diseases in the United States. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2008). Παράλληλα με την αύξηση του μέσου όρου ηλικίας στις ανεπτυγμένες χώρες, παρατηρείται και αύξηση του επιπολασμού της ΟΑ. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) ο αριθμός των πασχόντων από ΟΑ αυξήθηκε από 21 εκατομμύρια ασθενείς το 1990 σε 26,9 εκατομμύρια ασθενείς το 2005 (Lawrence et al, 2008). Αυτό σημαίνει ότι οι οικονομικές και κοινωνικές συνέπειες της ΟΑ αναμένεται να γίνουν πιο σημαντικές στα επόμενα χρόνια.

Η ΟΑ είναι μία ετερογενής ομάδα διαταραχών (Kloppenborg and Kwok, 2012). Διακρίνεται σε πρωτοπαθή που είναι εστιακή, με μεμονωμένη προσβολή των άκρων χειρών, γονάτων, ισχίων ή σπονδυλικής στήλης, ή γενικευμένη, και σε δευτεροπαθή (οφειλόμενη σε τραύμα, συγγενή, μεταβολικά, ενδοκρινικά ή νευρολογικά αίτια). Η ΟΑ των άκρων χειρών (ΟΑΧ) είναι συχνή πάθηση. Το 56% του πληθυσμού >55 ετών παρουσιάζει ακτινολογική και το 11% συμπτωματική ΟΑΧ (Kwok et al, 2011). Η ΟΑΧ μπορεί να προσλαμβάνει διαφορετικούς φαινοτύπους: ΟΑ της βάσης του αντίχειρα, οζώδη ΟΑ (ΟΟΑ), που χαρακτηρίζεται από ψηλαφητά οζίδια στις μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις, τα οζίδια Heberden και Bouchard, ή διαβρωτική ΟΑ (ΔΟΑ). Η τελευταία χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη διαβρώσεων σε απλές ακτινογραφίες και μπορεί να έχει πιο έντονα συμπτώματα και λειτουργικές επιπτώσεις στον ασθενή (Zhang et al, 2009). Παρά ταύτα, η ΔΟΑ δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και παραμένει ένα σχετικά άγνωστο νόσημα. Αν και η κλινική εικόνα έχει διεξοδικά περιγραφεί, η μελέτη της πάθησης προσκρούει στην ανυπαρξία ευρέως αποδεκτών διαγνωστικών κριτηρίων. Τελικό αποτέλεσμα είναι ότι υπάρχει διχογνωμία ακόμη και για τη θέση αυτής της οντότητας μέσα στο φάσμα των παθήσεων της άκρας χείρας, με

άλλους να την θεωρούν ξεχωριστή πάθηση (Peter et al, 1966), άλλους υποκατηγορία της ΟΑΧ (Cobby et al, 1990), άλλους μία ενδιάμεση φάση στην εξέλιξη της ΟΑΧ (Verbrungen and Veys, 1996), και άλλους το μεταίχμιο μεταξύ ΟΑ και ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) (Ehrlich GE, 1972).

## **2. ΔΙΑΒΡΩΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**

### **2.1. ΙΣΤΟΡΙΑ**

Η πρώτη περιγραφή της ΔΟΑ ανήκει στους Kellgren και Moore, οι οποίοι παρέθεσαν μία λεπτομερή κλινική περιγραφή (Kellgren and Moore, 1952). Το 1952 περιέγραψαν μία αιφνίδιας έναρξης πολυαρθρίτιδα που στα όψιμα στάδια ομοιάζε με την κλασσική “εκφυλιστική” ΟΑΧ, αλλά, αντίθετα με αυτήν, εισέβαλε με αιφνίδιο και οξύ τρόπο, και διέφερε κλινικά και ακτινολογικά από την ΟΑΧ και τη ΡΑ. Η νόσος χαρακτηρίζονταν από οξεία έναρξη με ερυθρότητα, θερμότητα και σοβαρή ευαισθησία, με μικρές κυστικές διογκώσεις ακριβώς πάνω από τις προσβεβλημένες αρθρώσεις, που περιείχαν μικρή ποσότητα παχύρρευστου υγρού. Μερικούς μήνες μετά, τα φλεγμονώδη συμπτώματα υποχωρούσαν και ακολουθούσε μία χρόνια φάση, που χαρακτηρίζονταν από ανώδυνες οστικές διογκώσεις. Η ακτινολογική περιγραφή δεν περιελάμβανε διαβρώσεις, αλλά τα κλασσικά ευρήματα της ΟΑ: στένωση μεσαρθρίου διαστήματος, οστεόφυτα και σκλήρυνση υποχόνδριου οστού. Η αναφορά των Kellgren και Moore ήταν η πρώτη περιγραφή φλεγμονώδους δραστηριότητας στην ΟΑ, που ως τότε θεωρείτο “εκφυλιστική” νόσος.

Εννιά χρόνια αργότερα, το 1961, οι Crain και συνεργάτες επιβεβαίωσαν την περιγραφή των Kellgren και Moore (Crain et al, 1961). Αυτοί περιέγραψαν 23 γυναίκες με ΟΑ των μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων με φλεγμονώδη φαινόμενα, και ακτινολογική εικόνα στένωσης μεσαρθρίου και οστεοφύτων σε πρώιμο στάδιο, και αργότερα καταστροφής του επιφυσιακού οστού και υπεξαρθρήματος. Κλινικά, οι όψιμες αυτές ακτινολογικές αλλοιώσεις εκδηλώνονταν ως αγκύλωση των μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων. Οι Peter και συνεργάτες περιέγραψαν εξι γυναίκες με παρόμοια συμπτωματολογία (Peter et al, 1966). Στην αναφορά αυτή περιγράφονται βιοψίες αρθρικού υμένα, οι οποίες ελήφθησαν κατά τη διάρκεια χειρουργικής αρθρόδεσης, και δείχνουν την ύπαρξη υμενίτιδας, και προτείνεται ο όρος “διαβρωτική οστεαρθρίτιδα” (erosive

osteoarthritis). Ο GE Ehrlich δημοσίευσε μία μεγάλη σειρά 170 ασθενών με την ίδια μορφή ΟΑ, την οποία ονόμασε "φλεγμονώδη οστεοαρθρίτιδα", λόγω της αιφνίδιας εισβολής της συμπτωματολογίας με την "γαληνική πεντάδα της φλεγμονής" (οίδημα, ερυθρότητα, πόνο, θερμότητα και περιορισμό της λειτουργικότητας). Επιπλέον, περιέγραψε τη λειτουργική επιβάρυνση, την επιλεκτική προσβολή των αρθρώσεων του αντίχειρα, την προσβολή, αν και σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με τις εγγύς και άπω μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις (ΕΜΦ και ΑΜΦ), των μετακαρποφαλαγγικών αρθρώσεων (ΜΚΦ), την ύπαρξη κάποιου κληρονομικού υπόβαθρου, καθώς 68% των ασθενών είχαν οικογενειακό ιστορικό της νόσου, και διαχώρισε την νόσο από τη ΡΑ (Ehrlich GE, 1972).

## 2.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΔΟΑ προσβάλλει συχνότερα τις γυναίκες στην 7η δεκαετία της ζωής. Η αναλογία γυναικών-ανδρών κυμαίνεται από περίπου 2-3.5:1 (Kwok et al, 2011, Haugen et al, 2012, Haugen et al, 2011) ως 27:1 (Ehrlich GE, 1972). Η μέση ηλικία των ασθενών με ΔΟΑ στις διάφορες σειρές κυμαίνεται από 57,5 έτη (Cavasin et al, 2004) ως 71,9 έτη (Haugen et al, 2012). Τα συμπτώματα όμως αρχίζουν αρκετά νωρίτερα, περί τα 50 έτη (Ehrlich GE, 1972), και νωρίτερα από ότι στην μη-διαβρωτική ΟΑΧ (Addimanda et al, 2012A).

Νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι, παρά την κοινή πεποίθηση, η ΔΟΑ είναι δεν είναι σπάνια πάθηση. Ο επιπολασμός της κυμαίνεται από 2,8 (Kwok et al, 2011) ως 7% (Haugen et al, 2011). Μεταξύ των ασθενών με ακτινολογική ΟΑΧ, 5-14% πάσχει από ΔΟΑ (Haugen et al, 2011, Kwok et al, 2011, Cavasin et al, 2004). Ο επιπολασμός αυξάνει με την ηλικία: μία στις 4 γυναίκες > 60 ετών με ΟΑΧ πάσχει από ΔΟΑ (Haugen et al, 2011). Η 9-ετής επίπτωση της ΔΟΑ είναι 1,6% για τις γυναίκες και 0% για τους άνδρες (Haugen et al, 2011).

## 2.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Η κλινική εικόνα διαχωρίζεται σε δύο στάδια: ένα πρώιμο, φλεγμονώδες, και ένα ύστερο, με εικόνα κλασσικής ΟΑ. Το πρώιμο στάδιο χαρακτηρίζεται από αιφνίδια, συνήθως, ή πιο ύπουλη, σπανιότερα, εισβολή, με πόνο, οίδημα, ερυθρότητα και θερμότητα της άρθρωσης, ενδεικτικά υμενίτιδας. Στις αρθρώσεις με θερμότητα και ερυθρότητα, ο πόνος συχνά λαμβάνει "καυστικό"

χαρακτήρα, ή χαρακτήρα "παραισθησιών". Ο πόνος είναι συχνός στη διάρκεια της νύχτας, και μπορεί να αφυπνίζει τον ασθενή, και συχνά υπάρχει πρωινή δυσκαμψία, η οποία χαρακτηριστικά έχει διάρκεια <30 λεπτά και αφορά μόνο στις προσβεβλημένες περιοχές. Σε αυτή την φάση, σε μερικούς ασθενείς διακρίνονται μικρές κυστικές διογκώσεις πάνω από τις προσβεβλημένες αρθρώσεις, που περιέχουν μικρή ποσότητα παχύρρευστου υγρού. Κλινικά ανευρίσκεται μαλθακή διόγκωση της άρθρωσης, ενδεικτική πάχυνσης του αρθρικού υμένα. Σε ένα δεύτερο στάδιο αναπτύσσονται οστικές διογκώσεις, τα οζίδια Heberden και Bouchard, στις ΑΜΦ και ΕΜΦ, αντίστοιχα, και ο πόνος και η φλεγμονή υποχωρούν (Kellgren and Moore, 1952, Ehrlich, 1972). Σε ορισμένες περιπτώσεις οι προσβεβλημένες αρθρώσεις μπορεί να εμφανίσουν αγκύλωση, αλλά αυτό φαίνεται να είναι σχετικά ασύνηθες (Peter et al, 1966, Crain et al, 1961, McEwen, 1968, Verbruggen and Veys, 1996).

Η ΔΟΑ προσβάλλει πιο συχνά τις ΑΜΦ, και σε μικρότερο βαθμό τις ΕΜΦ αρθρώσεις (Addimanda et al, 2012, Ehrlich GE, 1972, Kwok et al, 2011, Haugen et al, 2011). Συχνή είναι, επίσης, και η προσβολή των αρθρώσεων του αντίχειρα (1<sup>ης</sup> καρπομετακάρπιας-ΚΜΚ, ΜΚΦ και ΕΜΦ του αντίχειρα), που περιγράφεται ως προτίμηση της ΔΟΑ για την κερκιδική πλευρά της άκρας χειρός (Ehrlich, 1972). Προσβολή των 2ων ΜΚΦ δεν είναι σπάνια, αλλά δεν προσβάλλονται οι καρποί (κερκιδοκαρπική και ωλενιοκερκιδική άρθρωση). Η προσβολή είναι συμμετρική. Σπάνια, μπορεί να προσβληθούν και οι άκροι πόδες και οι μεγάλες αρθρώσεις, όπως είναι οι ώμοι, οι αγκώνες και τα ισχία (Keats et al, 1981, Cobby et al, 1990).

Οι ασθενείς με ΔΟΑ έχουν περισσότερο πόνο από ότι οι ασθενείς με μη διαβρωτική ΟΑΧ (Bijsterbosch et al, 2010, Wittoek et al, 2012). Οι ασθενείς με ΔΟΑ έχουν συχνότερα πόνο σε σχέση με ασθενείς με μη διαβρωτική ΟΑΧ (Kwok et al, 2011), και οι αρθρώσεις με διαβρώσεις είναι πιο συχνά ευαίσθητες και δύσκαμπτες σε σχέση με τις αρθρώσεις που δεν έχουν διαβρώσεις (Haugen et al, 2011). Οι ασθενείς με ΔΟΑ αναφέρουν πιο πολύ πόνο σε σχέση με ασθενείς με φλεγμονώδη αρθρίτιδα που βρίσκονται υπό θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (disease-modifying anti-rheumatic drugs) (Wittoek et al, 2012).

Αν και η αιτία του πόνου στην ΔΟΑ δεν είναι γνωστή, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι ο πόνος σχετίζεται με τις δομικές και τις φλεγμονώδεις διαταραχές της άρθρωσης (Kwok et al, 2011, Wittoek et al, 2012, Bijsterbosch et al, 2011, Kortekaas et al, 2011). Η ύπαρξη και ο αριθμός των διαβρώσεων αυξάνει την πιθανότητα πόνου, ανεξάρτητα από τον αριθμό των οζιδίων (Kwok et al,

2011). Ο αριθμός των αρθρώσεων με οστική διόγκωση (οζιδίων) σχετίζεται με την ένταση του πόνου (Kortekkas et al, 2011). Μετά από στατιστική προσαρμογή για τον αριθμό των οζιδίων, η διαφορά στην ένταση του πόνου μεταξύ ασθενών με ΔΟΑ και μη διαβρωτική ΟΑΧ εξαφανίζεται, που σημαίνει ότι ο αυξημένος πόνος στους ασθενείς με ΔΟΑ οφείλεται, εκτός από τον διαβρωτικό χαρακτήρα, και στον μεγαλύτερο αριθμό οζιδίων (Bijsterbosch et al, 2011). Τα δεδομένα για τη σχέση της φλεγμονής με τον πόνο είναι περιορισμένα. Η συνύπαρξη ευαισθησίας στην ψηλάφηση και αρθρικής συλλογής υγρού, που κλινικά μεταφράζεται σε φλεγμονή, με διαβρώσεις στην απλή ακτινογραφία, σχετίζεται με την ένταση του πόνου στην ΔΟΑ (Wittoek et al, 2012). Η σχέση του πόνου με την υπερηχογραφικά διαπιστωμένη φλεγμονή δεν έχει διερευνηθεί στην ΔΟΑ. Στην ΟΑΧ η συσχέτιση του πόνου με την υπερηχογραφική φλεγμονή είναι αμφιλεγόμενη (Kortekaas et al, 2010, Keen et al, 2008A).

## **2.4. ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΠΕΡΓΡΑΦΗ**

### **2.4.1. Απλή ακτινογραφία**

Το ακτινολογικό σήμα κατατεθέν της ΔΟΑ είναι οι οστικές διαβρώσεις της κεντρικής περιοχής της άρθρωσης. Οι διαβρώσεις αυτές, που αναφέρονται ως κεντρικές διαβρώσεις, ορίζονται ως διακοπή του υποχόνδριου φλοιού του κεντρικού τμήματος της άρθρωσης και εντοπίζονται στις μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις. Η μεγαλύτερη απώλεια οστού ανευρίσκεται στο κεντρικό τμήμα του εγγύς οστού που απαρτίζει την άρθρωση, και προς την περιφέρεια στο άπω οστό που απαρτίζει την άρθρωση. Αυτή η διάταξη δίνει στο μεσάρθριο διάστημα μία χαρακτηριστική απεικόνιση που ονομάστηκε διάβρωση "δίκην φτερών γλάρου" ("gull-wing") (Martel et al, 1980) (εικόνα 1). Οι διαβρώσεις αυτές είναι πιο συχνές στις ΑΜΦ αρθρώσεις (Addimanda et al, 2012A). Στις ΕΜΦ αρθρώσεις, η απορρόφηση του υποχόνδριου οστού δημιουργεί τις διαβρώσεις "δίκην δοντιών πριονιού" ("saw-teeth") (Addimanda et al, 2012). Έχει προταθεί ότι η μορφολογία αυτών των διαβρώσεων αντανακλά το γεγονός ότι ο αρθρικός χόνδρος είναι λεπτότερος στην περιφέρεια της άρθρωσης στην άπω φάλαγγα, ενώ είναι λεπτότερος στο κέντρο της άρθρωσης στην εγγύς φάλαγγα, κάνοντας τα σημεία αυτά πιο επιρρεπή στην διάβρωση του υποχόνδριου οστού (Martel et al, 1980). Εκτός από τις κεντρικές, παρατηρούνται και περιφερικές διαβρώσεις, στο όριο μεταξύ του άκρου του αρθρικού χόνδρου και της πρόσφυσης των πλαγίων συνδέσμων και της αρθρικής κάψας. Παρά την αρχική πεποίθηση ότι στην ΔΟΑ δεν

απαντώνται περιφερικές διαβρώσεις (Martel et al, 1980), νεότερες μελέτες καταδεικνύουν την ύπαρξη τους (Graigner et al, 2007, Tan et al, 2005, Addimanda et al, 2012A). Έχει προταθεί ότι οι δύο μορφές διαβρώσεων έχουν διαφορετική παθογενετική προέλευση. Οι κεντρικές διαβρώσεις οφείλονται στην κατάρρευση του υποχόνδριου οστού ή ατροφία από πίεση, ενώ οι περιφερικές διαβρώσεις σε φλεγμονώδη υμενίτιδα (Graigner et al, 2007).



**Εικόνα 1.** Απλή ακτινογραφία ασθενούς με διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα. Διακρίνονται διαβρώσεις της κεντρικής αρθρικής περιοχής στις άνω μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις. Οι διαβρώσεις αυτές έχουν τη χαρακτηριστική μορφολογία «φτερών γλάρου», και θεωρούνται ακτινολογικό διαγνωστικό κριτήριο της νόσου

Εκτός από τις διαβρώσεις, η ΔΟΑ χαρακτηρίζεται και από όλες τις ακτινολογικές αλλοιώσεις της ΟΑΧ: επιχείλια οστεόφυτα, σκλήρυνση του υποχόνδριου οστού, υποχόνδριες κύστεις, στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος και πλάγια απόκλιση, αλλά όχι προσθιοπίσθια υπεξαρθρήματα (Kallman et al, 1989, Martel et al, 1980, Ehrlich GE, 1972). Επιπλέον, στην ΔΟΑ

παρατηρείται και περιοστική εναπόθεση οστού (περιοστίτιδα), με γραμμικό και λείο χαρακτήρα, που έρχεται σε αντίθεση με την τραχειά εναπόθεση οστού της ψωριασικής αρθρίτιδας (ΨΑ) (Martel et al, 1980, Cobby et al, 1990). Ενα ακόμη ειδικό εύρημα της ΔΟΑ, αν και όχι συχνό, είναι η οστική αγκύλωση, με πλήρη εξάλειψη του μεσαρθρίου διαστήματος (Peter et al, 1966, Verbrugen and Veys, 1996, Cobby et al, 1990).

Η διαστρωμάτωση της βαρύτητας των ακτινολογικών βλαβών επιτυγχάνεται με ακτινολογικά σκορ. Έχουν καταρτιστεί διάφορα τέτοια σκορ:

α. Η βαθμονόμηση κατά Kellgren-Lawrence (K-L) (Kellgren and Lawrence, 1957). Σε αυτήν η ύπαρξη και η βαρύτητα οστεοφύτων, περιαρθρικών οσταρίων, στένωσης μεσαρθρίου και σκλήρυνσης του υποχόνδριου οστού, υποχονδρίων κύστεων, και αποδιοργάνωσης του σχήματος των αρθρικών επιφανειών, καθορίζουν την βαθμολογία για κάθε άρθρωση από 0 (ανυπαρξία) ως 4 (σοβαρή βλάβη), με βάση άτλαντα ενδεικτικών ακτινογραφιών. Η βαθμονόμηση αυτή δεν λαμβάνει υπόψη την ύπαρξη διαβρώσεων (εύρος τιμών 0-120).

β. Η κλίμακα ακτινολογικών βλαβών κατά Kallman (Kallman et al, 1989). Σε αυτήν τα οστεόφυτα και η στένωση μεσαρθρίου διαστήματος βαθμολογούνται με 0-3, ανάλογα με τη βαρύτητα, ενώ η υποχόνδρια σκλήρυνση, οι υποχόνδριες κύστες, η πλάγια απόκλιση και η κατάρρευση του οστικού φλοιού στο κέντρο της άρθρωσης (διάβρωση της κεντρικής αρθρικής επιφάνειας) βαθμολογούνται με 0 (Όχι) ή 1 (Ναι). Σε αυτήν την κλίμακα η ύπαρξη διαβρώσεων (κεντρικών) βαθμολογείται με ποιοτικό τρόπο (εύρος τιμών 0-208).

γ. Το αριθμητικό σύστημα Verbrungen-Veys (Verbrungen and Veys, 1996), που διακρίνεται σε 2 υποκατηγορίες, την βαθμολογία ανατομικής βλάβης (anatomic lesion) και ανατομικής φάσης (anatomical phase). Η πρώτη βαθμολογεί την εξέλιξη των οστεοφύτων, του μεσαρθρίου διαστήματος και των υποχόνδριων κύστεων. Η δεύτερη κατατάσσει τις αρθρώσεις σε 5 διαδοχικές φάσεις εξέλιξης: N (normal- φυσιολογική άρθρωση), S (stationary- σταθερή φάση, με μικρά οστεόφυτα με ή χωρίς διακριτική μείωση του μεσαρθρίου διαστήματος), J (loss of joint space- σοβαρή στένωση μεσαρθρίου διαστήματος), E (erosive- διαβρωτική, κατά την οποία σε μερικές ΕΜΦ ή ΑΜΦ αρθρώσεις, εμφανίζεται διάβρωση της υποχόνδριας οστικής πλάκας) και R (remodelling- αναδιαμόρφωσης, κατά την οποία επικρατούν φαινόμενα διόρθωσης των διαβρώσεων, με δημιουργία ανώμαλων, σκληρυντικών υποχόνδριων πλακών, και ευμεγέθων οστεοφύτων). Σπάνια, αντί της φάσης R απαντάται η φάση F (fusion- σύντηξη ή αγκύλωση).

Τα δύο τελευταία είναι πιο κατάλληλα για την αξιολόγηση της ΔΟΑ. Και τα 3 συστήματα βαθμολόγησης έχουν ικανοποιητική αξιοπιστία και ευαισθησία ως προς την αλλαγή με την πάροδο του χρόνου (sensitivity to change) (Maheu et al, 2007). Η Osteoarthritis Research Society International (OARSI) έχει εκδόσει άτλαντα των ακτινολογικών βλαβών για την ΟΑΧ, όπου βαθμολογούνται με 0-3 τα οστεόφυτα και η στένωση μεσαρθρίου διαστήματος, και ως απόν/παρόν οι διαβρώσεις, η απόκλιση του άξονα, η υποχόνδρια σκλήρυνση και οι υποχόνδριες κύστες (Altman and Gold, 2007).

#### 2.4.2. Υπερηχογραφία

Η χρήση της υπερηχογραφίας στην διερεύνηση των φλεγμονωδών αρθριτίδων έχει αρχίσει να εφαρμόζεται σε αρκετά κέντρα. Βασικό πλεονέκτημα της υπερηχογραφίας είναι η δυνατότητα σάρωσης σε πολλαπλά επίπεδα, που επιτρέπει την ανάδειξη παθολογίας σε περισσότερους άξονες πλέον του οπισθοπρόσθιου και πλαγίου (McNally EG, 2008). Η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί στην απεικόνιση της ΟΑΧ (Wittoek et al, 2010, Keen et al, 2008B). Όμως, η υπερηχογραφική μελέτη της ΟΑΧ προσκρούει στην ανυπαρξία ορισμών και μεθόδων βαθμολόγησης της βαρύτητας των βλαβών. Οι ορισμοί των παθολογικών βλαβών που χρησιμοποιούνται προέρχονται από τις φλεγμονώδεις αρθροπάθειες (Wakefield et al, 2005). Πρώιμες μελέτες δείχνουν ότι η χρήση των ορισμών αυτών στην ΟΑΧ είναι δόκιμη (Keen et al, 2008Γ).

Η εμπειρία από τη χρήση της υπερηχογραφίας στην ΔΟΑ είναι περιορισμένη. Η μέθοδος επιτρέπει την ανίχνευση των κεντρικών διαβρώσεων, αλλά η επιβολή της ακουστικής σκιάς από ευμεγέθη οστεόφυτα μπορεί να περιορίζει την ευαισθησία της σε σχέση με την απλή ακτινογραφία (Iagnocco et al, 2005). Νεότερες μελέτες δείχνουν ότι η υπερηχογραφία είναι πιο ευαίσθητη από την απλή ακτινογραφία στην ανάδειξη διαβρώσεων, αλλά δεν γίνεται διάκριση μεταξύ κεντρικών και περιφερικών διαβρώσεων, οπότε η αυξημένη ευαισθησία θα μπορούσε να αποδοθεί στην ευκολότερη, σε σχέση με την απλή ακτινογραφία, ανίχνευση μικρών, περιφερικών διαβρώσεων με την υπερηχογραφία (Wittoek et al, 2010, Wittoek et al, 2011). Η υπερηχογραφία είναι πιο ευαίσθητη από την απλή ακτινογραφία στην ανάδειξη οστεοφύτων (Wittoek et al, 2010).

Πλέον των δομικών αλλοιώσεων της άρθρωσης, όπως τα οστεόφυτα και οι διαβρώσεις, η υπερηχογραφία επιτρέπει την ανίχνευση φλεγμονωδών φαινομένων, όπως η υμενίτιδα, η συλλογή υγρού, η ενθεσοπάθεια (παθολογία στη πρόσφυση συνδέσμων, και τενόντων στο οστό)



και η τενοντοελυτρίτιδα, που δεν διακρίνονται με την απλή ακτινογραφία. Η ύπαρξη υμενίτιδας και ενδοαρθρικής συλλογής υγρού έχει περιγραφεί στην ΔΟΑ, αλλά οι αναφορές είναι σχετικά περιορισμένες (Wittoek et al, 2010, Wittoek et al, 2011).

### 2.4.3. Μαγνητική τομογραφία

Το πλεονέκτημα της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) είναι ότι, πέραν των δομικών και φλεγμονωδών αλλοιώσεων που διακρίνονται στην υπερηχογραφική εξέταση, απεικονίζεται και ο αρθρικός χόνδρος και η περιοχή του υποχόνδριου οστού. Η MRI έχει χρησιμοποιηθεί στη μελέτη της ΟΑΧ (Tan et al, 2005, Grainger et al, 2008) και έχει δείξει ότι οι διαβρώσεις, κεντρικές και περιφερικές, είναι συχνό εύρημα. Οι περιφερικές διαβρώσεις δεν διαφέρουν από αυτές που απαντώνται στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες. Συχνά περιέχουν υπερτροφικό, φλεγμονώδη αρθρικό υμένα και σχεδόν πάντα συνοδεύονται από υποχόνδριο οστικό οίδημα (bone marrow edema-BME/ bone marrow lesions-BMLs). Οι κεντρικές διαβρώσεις συνοδεύονται από σκληρυντικά οστικά όρια και σχετίζονται με βαριά απώλεια του υπερκείμενου αρθρικού χόνδρου (Grainger et al, 2008). Η MRI έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από την υπερηχογραφία για την ανίχνευση διαβρώσεων και υμενίτιδας, αλλά μικρότερη στη διάγνωση οστεοφύτων. Και οι δύο μέθοδοι υπερτερούν της κλινικής εξέτασης στην ανίχνευση οστεοφύτων και συλλογών υγρού (Wittoek et al, 2011).

## 2.5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Δεν υπάρχουν καθιερωμένα κριτήρια για τη διάγνωση της ΔΟΑ. Η διάγνωση της ΔΟΑ είναι εμπειρική, και βασίζεται σε μία νοητική διαδικασία δύο σταδίων: την αναγνώριση διαβρώσεων σε απλές ακτινογραφίες ενός ασθενούς με διάγνωση ΟΑΧ (Zhang et al, 2009). Για την ΟΑΧ έχουν δημοσιευτεί κριτήρια κατάταξης από το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας. Σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά ο ασθενής κατατάσσεται ως πάσχων από ΟΑΧ αν παρουσιάζει πόνο ή δυσκαμψία και 3 από τα παρακάτω 4:

- οστική διόγκωση σε 2 ή περισσότερες από 10 επιλεγμένες αρθρώσεις,
- οστική διόγκωση 2 ή περισσότερων ΑΜΦ αρθρώσεων,
- λιγότερες από 3 οιδηματώδεις ΜΚΦ και
- παραμόρφωση σε τουλάχιστον 1 από τις 10 επιλεγμένες αρθρώσεις

Οι 10 επιλεγμένες αρθρώσεις είναι οι 2η και 3η ΑΜΦ, οι 2η και 3η ΕΜΦ, και οι πρώτες ΚΜΚ

αρθρώσεις των δύο χεριών (Altman et al, 1990).

Πρέπει να σημειωθεί ότι τα κριτήρια αυτά απευθύνονται σε ασθενείς με συμπτωματική ΟΑΧ, και παραβλέπουν ασθενείς με ασυμπτωματική, ακτινολογική ΟΑΧ. Σε αυτόν τον γενικότερο πληθυσμό ασθενών με ΟΑΧ, η διάγνωση της ΔΟΑ είναι ακτινολογική. Οι ασθενείς πρέπει να εμφανίζουν τις ακτινογραφικές αλλοιώσεις οστεοαρθρίτιδας και επιπλέον χαρακτηριστικές διαβρώσεις της κεντρικής αρθρικής επιφάνειας σε ΑΜΦ η/και ΕΜΦ αρθρώσεις προσθιοπίσθιες ακτινογραφίες άκρων χεριών.

Ο αριθμός των διαβρώσεων που απαιτούνται για την διάγνωση ΔΟΑ είναι σημείο διαφωνίας. Έχει προταθεί ότι για να τεθεί διάγνωση ΔΟΑ πρέπει να ανευρεθούν >1 διαβρώσεις (Addimanda et al, 2012B), καθώς θεωρείται ότι μία μόνο διάβρωση μπορεί να οφείλεται σε τοπικά αίτια, πχ τραύμα (Punzi et al, 2004). Παρ' όλα αυτά, συχνά σε επιδημιολογικές μελέτες μία διάβρωση αρκεί για την κατάταξη των ασθενών στην ομάδα με ΔΟΑ (Kwok et al, 2011). Καθώς η σχέση διαβρώσεων και πόνου ή λειτουργικότητας είναι δοσοεξαρτώμενη, ο αριθμός των διαβρώσεων που χρησιμοποιούνται για την κατάταξη των ασθενών στη διαβρωτική ή μη διαβρωτική ομάδα είναι κρίσιμης σημασίας, και επηρεάζει την γενίκευση των αποτελεσμάτων και σύγκριση μεταξύ μελετών (Kwok et al, 2011, Bijsterbosch et al, 2011).

## 2.6. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ

Η ΔΟΑ σχετίζεται με λειτουργική επιβάρυνση. Η ικανότητα στην εκτέλεση καθημερινών εργασιών, όπως το κράτημα μολυβιού, ο χειρισμός ψαλιδιού, η δύναμη σύσφιξης και σύλληψης και η επιδεξιότητα είναι χειρότερα σε ασθενείς με ΔΟΑ σε σχέση με ασθενείς με ΟΟΑ και υγιείς μάρτυρες (Pattrick et al, 1989A). Οι ασθενείς με ΔΟΑ έχουν χειρότερη συνολικά λειτουργικότητα (Wittoek et al, 2012, Bijsterbosch et al, 2010, Kwok et al, 2011, Michou et al, 2011), απόδοση στην εργασία, ικανοποίηση από τη λειτουργικότητά τους και αισθητική ικανοποίηση σε σχέση με ασθενείς με μη διαβρωτική ΟΑΧ (Bijsterbosch et al, 2010). Παρ' όλα αυτά η επιβάρυνση φαίνεται να είναι περιορισμένη, αφού μόνο 7,3% των ασθενών έχουν σημαντική λειτουργική επιβάρυνση. Η τελευταία ορίζεται με τη χρήση του μετρητικού εργαλείου HAQ (Health Assessment Questionnaire), ως HAQ > 0.5. Φαίνεται ότι η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με ΔΟΑ δεν εμφανίζει σοβαρούς περιορισμούς στην λειτουργική ικανότητα (Kwok et al, 2011).

Η λειτουργική επιβάρυνση σχετίζεται τόσο με τις διαβρώσεις όσο και με τα οστεόφυτα,

κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο (Wittoek et al, 2012, Bijsterbosch et al, 2010, Kwok et al, 2011). Η επίδραση της φλεγμονής στην λειτουργικότητα είναι άγνωστη: η κλινική φλεγμονή φαίνεται ότι σχετίζεται με λειτουργική έκπτωση (Wittoek et al, 2012), αλλά η υπερηχογραφικά ανιχνεύσιμη υμενίτιδα όχι (Kortekaas et al, 2010).

## 2.7. ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ

Τα στοιχεία σχετικά με την ιστολογική εικόνα της ΔΟΑ είναι πολύ περιορισμένα (Peter et al, 1966, Cobby et al, 1990). Η ιστολογική εικόνα παρουσιάζει διακύμανση, ανάλογα με το στάδιο, οξείας φλεγμονής ή χρονιότητας, στο οποίο βρίσκεται ο ασθενής.

Στην οξεία φάση, που χαρακτηρίζεται από έντονα φλεγμονώδη φαινόμενα, ο υμένας παρουσιάζει λεμφοκυτταρική διήθηση, υπερτροφία και υπερπλασία των υμενοκυττάρων, υπερπλασία "δίκην πασσάλου" (palisading hyperplasia) με διάχυτη λεμφοκυτταρική διήθηση, παρουσία πλασματοκυττάρων, πολλαπλασιασμό του συνδετικού ιστού, και, σπανιότερα πολυμορφοπυρηνική διήθηση. Σε ορισμένες θέσεις τα λεμφοκύτταρα σχηματίζουν οζιδιακούς σχηματισμούς. Άλλα ευρήματα είναι υπερτροφία των λαχνών, υπεραιμία του υμένα και πάχυνση των αγγειακών τοιχωμάτων ("αγγειίτιδα"). Ένα σημαντικό εύρημα είναι η άμεση επαφή του φλεγμαίνοντος αρθρικού υμένα με το οστό ή τον αρθρικό χόνδρο, καθώς η επαφή αυτή μπορεί να είναι υπεύθυνη για την οστική διάβρωση.

Στην χρόνια φάση προεξάρχουν η ίνωση του υποκείμενου των υμενοκυττάρων ιστού (subsynovial tissue), υπερτροφία λαχνών, και η εναπόθεση ινώδους υλικού στον διάμεσο ιστό. Ο αρθρικός χόνδρος παρουσιάζει την τυπική εικόνα ινιδισμού (fibrillation), με ομαδοποίηση των χονδροκυττάρων (clustering) και οστεοποίηση της διαρρηγμένης ζώνης του ασβεστωμένου χόνδρου, παρόμοια μεταξύ χρόνιας και οξείας φάσης. Το υποχόνδριο οστό χαρακτηρίζεται από σκλήρυνση και ανάπτυξη κοκκιώδους ιστού (Peter et al, 1966).

## 2.8. ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Η παλαιά παρατήρηση ότι δύο στους τρεις αναφέρουν οικογενειακό ιστορικό παρόμοιας διαταραχής, υποδεικνύει την πιθανότητα κάποιου γενετικού υπόβαθρου (Ehrlich GE, 1972). Έχει

περιγραφεί μία οικογένεια με πολλαπλά μέλη με ΔΟΑ, όπου ο τρόπος μεταβίβασης υπαινίσσεται επικρατούντος χαρακτήρα Μεντελιανή κληρονομικότητα (Ehrlich GE, 1972). Σήμερα, θεωρείται πιο πιθανό να υπάρχουν πολλά γονίδια, που, ανεξάρτητα το ένα από το άλλο, ή, πιο πιθανά, σε αλληλεπίδραση μεταξύ τους και με περιβαλλοντικούς παράγοντες να προσδίδουν κληρονομικά μεταβιβαζόμενο κίνδυνο για ΟΑΧ (Doherty M, 2000). Θεωρητικά, οι ασθενείς με ΔΟΑΧ αποτελούν μία ομοιογενή, φαινοτυπικά, ομάδα, που είναι πλεονέκτημα για γενετικές μελέτες (Doherty M, 2000). Η μελέτη GARP (Genetics, ARthrosis and Progression), που έγινε σε 87 ζεύγη αμφιθαλών αδελφών με ΟΑΧ, με διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την ύπαρξη ΟΑΧ στους προγόνους, έδειξε ότι ένα άτομο έχει σχεδόν 5 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχει διαβρωτική εξέλιξη αν κάποιος από τους γονείς είχε ΔΟΑ (Odds Ratio 4,7, 95% διάστημα αξιοπιστίας 1,4-15,8), και η προδιάθεση αυτή ήταν δόσοεξαρτώμενη, καθώς ήταν μεγαλύτερη ανάλογα με τον αριθμό των προσβεβλημένων αρθρώσεων του προγόνου. Η ίδια αυτή μελέτη έδειξε ότι ορισμένοι ασθενείς με ΟΑΧ είναι εκτεθειμένοι σε μεγαλύτερο κίνδυνο ΔΟΑ από άλλους, που θα μπορούσε να αποδοθεί σε γενετικούς παράγοντες (Bijsterbosch et al, 2011).

Η μελέτη γενετικών παραγόντων για την ΔΟΑ έχει επικεντρωθεί σε δύο κυρίως τομείς: το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC, ή Human Leucocyte Antigens, HLA) και πολυμορφισμούς γονιδίων που κωδικοποιούν μόρια με σημαντικό ρόλο για τη νόσο, όπως η ιντερλευκίνη-1 (interleukin-1β-IL-1β). Η μεγαλύτερη μελέτη συσχέτισης της ΔΟΑ με το HLA έγινε σε πληθυσμό από τη Βόρεια Ιταλία και έδειξε συσχέτιση της ΔΟΑ με τους απλότυπους HLA-A23,26,29, B-38,44, και HLA-DR-B1\*01,\*07 (Ramonda et al, 2011). Παλαιότερη μελέτη (Pattrick et al, 1989B) δεν έδειξε συσχέτιση της ΔΟΑ με οποιονδήποτε απλότυπο HLA, αλλά με τον φαινότυπο MS της α1-αντιθρυψίνης. Σε μία μελέτη από τις ΗΠΑ, αποκαλύφθηκε συσχέτιση της ΔΟΑ με τον πολυμορφισμό 5810AA του γονιδίου IL1B (Stern et al, 2003), που υποδεικνύει, έμμεσα και τη σημασία της IL-1β για τον φλεγμονώδη φαινότυπο της νόσου. Μικρότερη μελέτη από την Τσεχία κατέδειξε συχνότερη ύπαρξη του αλληλίου IL-1RN2 στην ΔΟΑ σε σχέση με μη διαβρωτική ΟΑΧ, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Pavelka et al, 2005). Σε πληθυσμό από την Ιταλία, η συσχέτιση μεταξύ μη διαβρωτικής ΟΑΧ και πολυμορφισμού SNPrs1805013 του γονιδίου που κωδικοποιεί την α αλυσίδα του υποδοχέα της IL-4 δεν διατηρήθηκε στην υποομάδα με ΔΟΑ (Varioglu et al, 2010).

## 2.9. ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Η συσχέτιση της ΔΟΑ με άλλες καταστάσεις μπορεί να υποδεικνύει έμμεσα στοιχεία για την παθογένεια της πάθησης, που παραμένει άγνωστη. Σε μια μικρή μελέτη, περιεγράφησαν 5 ασθενείς με ΔΟΑ και λεμφοκυτταρικές συναθροίσεις στην βιοψία ελάσσονος σιελογόνου αδένου (Shuckett et al, Ann Rheum Dis 1986;45:281-88), και αναφέρθηκε συσχέτιση της ΔΟΑ με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (Addimanda et al, 2012C). Οι δύο αυτές συσχετίσεις δείχνουν την πιθανή εμπλοκή ανοσολογικών μηχανισμών στην παθογένεια της ΔΟΑ, αν και σταθερά δεν ανευρίσκονται αντιπυρηνικά αντισώματα, ρευματοειδείς παράγοντες ή αντισώματα έναντι κιτροϋλλινιωμένων πεπτιδίων (αντι-CCP) (Morozzi et al, 2005, Rao et al, 2005)

Παλαιότερη μελέτη περιέγραψε την ύπαρξη ΔΟΑ σε 7 από τους 38 ασθενείς με σκληροδερμία (Baron et al, 1982). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλεί το εύρημα ότι οι ασθενείς με ΔΟΑ είχαν διαφορετική εικόνα στην τριχοειδοσκόπηση σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες και ασθενείς με ΟΟΑ. Οι ασθενείς με ΔΟΑ είχαν συχνότερα μικροαιμοραγίες και ανωμαλίες στο σχήμα των αρτηριακών αγκυλών, με βραχείες και ελικοειδείς αγκύλες (tortuous loops) σε σχέση με τους μάρτυρες, και συχνότερα βραχείες και ελικοειδείς αγκύλες σε σχέση με τους ασθενείς με ΟΟΑ (Fioravanti et al, 2001). ΔΟΑ έχει περιγραφεί και μετά από έκθεση σε ακραίο ψύχος, σε ασθενείς με κρουπαγήματα (frostbite arthritis) (Glick and Parhami, 1979, Turner and Smith, 1998, Kahn et al, 2005). Ο συνδυασμός των ευρημάτων αυτών μπορεί να υποδεικνύει αγγειακές αλλαγές ως αιτιολογικό παράγοντα της ΔΟΑ.

Παλαιότερες μελέτες έχουν περιγράψει την ανάπτυξη διαβρωτικής αρθροπάθειας σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο υπό τεχνητό νεφρό ή μεταμοσχευμένους ασθενείς (Duncan et al, 1990, Duncan et al, 1989, Rubin et al, 1984, Sundaram et al, 1981, Naidich et al, 1987, Goldstein et al, 1985). Αν και σε πολλές από τις περιπτώσεις η διαβρωτική αρθρίτιδα δεν μπορεί να διαχωριστεί ακτινολογικά από την ΔΟΑ, στην παθογένεια της αρθροπάθειας αυτής μπορεί να παίζουν ρόλο μεταβολικοί παράγοντες που απαντώνται συχνά σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, όπως η υπερφόρτωση με σίδηρο και ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (Duncan et al, 1989). Ενδιαφέρον πάντως παρουσιάζει η υπόθεση ότι η οστεοπενία, που συχνά έχουν οι πάσχοντες από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, μπορεί να αποτελεί τον κρίσιμο παράγοντα που προδιαθέτει σε υποχώρηση του υποχόνδριου οστού και δημιουργία διαβρώσεων της κεντρικής περιοχής της άρθρωσης (Duncan et al, 1989, Bywaters et al, 1963).

## 2.10. Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΡΩΤΙΚΗΣ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΣΤΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΑΣΜΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΧΕΡΙΩΝ: ΣΧΕΣΗ ΔΙΑΒΡΩΤΙΚΗΣ – ΟΖΩΔΟΥΣ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Η θέση της ΔΟΑ στο κλινικό φάσμα των αρθροπαθειών της άκρας χειρός είναι αμφιλεγόμενη. Διάφορες απόψεις έχουν διατυπωθεί:

α. Η ΔΟΑ ως διακριτή νόσος. Η κλινική εικόνα της ΔΟΑ δεν μπορούσε να καταταχθεί ούτε στο τρέχον μοντέλο της ΟΑΧ ούτε στη ΡΑ, και επιπλέον η ιστολογική εικόνα διαχώριζε την ΔΟΑ από την χρόνια ΟΑ (Peter et al, 1966).

β. Η ΔΟΑ ως υποομάδα της ΟΑΧ. Η άποψη αυτή στηρίζεται στις πρώιμες κλινικές περιγραφές, λόγω της ομοιότητας με την πιο συχνή ΟΟΑ (Kellgren and Moore, 1952), και επιβεβαιώνεται με απεικονιστικές μελέτες που δείχνουν την ποσοτική αλλά όχι ποιοτική διαφορά μεταξύ ΟΟΑ και ΔΟΑ (Smith et al, 1992, Cobby et al, 1990, Addimanda et al, 2012A, Graigner et al, 2007, Wittoek et al, 2010). Από αυτές φαίνεται ότι η ΔΟΑ είναι η βαρύτερη φαινοτυπική εκδήλωση της ΟΑΧ.

γ. Η ΔΟΑ ως μία φάση εξέλιξης της ΟΑΧ. Η άποψη αυτή διατυπώθηκε μετά από προοπτικές μελέτες (Verbrungen and Veys, 1996), όπου διαπιστώθηκε η μετάβαση από μη διαβρωτική ΟΑΧ σε ΔΟΑ, σε διάστημα λίγων ετών και ταυτόχρονα με την κλινική εκδήλωση επεισοδίων φλεγμονής στις προσβεβλημένες αρθρώσεις.

δ. Η ΔΟΑ στο μεταίχμιο μεταξύ ΟΑΧ και ΡΑ. Η προσέγγιση αυτή στηρίζεται στην παρατήρηση ότι μία μικρή υποομάδα ασθενών με φλεγμονώδη ΟΑΧ μεταπίπτουν σε τυπική ΡΑ (Ehrlich GE, 1972).

### 3. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η ΔΟΑ δεν είναι σπάνια πάθηση. Ένας στους 10 ασθενείς με ακτινολογική ΟΑΧ και 1 στους 4 ασθενείς > 60 ετών με ΟΑΧ πάσχουν από ΔΟΑ. Παρ' όλα αυτά η νόσος παραμένει άγνωστη. Από την κλινική εισβολή με φλεγμονώδη φαινόμενα αλλά και από την ιστολογική εικόνα φλεγμονώδους υμενίτιδας, που σημειωτέον έχει γίνει σε ελάχιστα άτομα, τίθεται η ένδειξη ότι η ΔΟΑ μπορεί να είναι φλεγμονώδης νόσος, αν και η ΟΑΧ γενικά θεωρείται εκφυλιστική νόσος.

Οι προηγούμενες υπερηχογραφικές μελέτες εστιάζουν στην ανίχνευση των κεντρικών διαβρώσεων (Iagnocco et al, 2005). Δυο μελέτες με MRI έδειξαν ότι η υμενίτιδα είναι συχνό εύρημα, και ότι οι διαβρώσεις μπορεί να έχουν όχι μόνο κεντρική αλλά και περιφερική εντόπιση, και πιθανότατα δεν περιορίζονται σε ασθενείς με ΔΟΑ αλλά ανευρίσκονται σε μεγαλύτερο φάσμα

της OAX (Tan et al, 2005, Grainger et al, 2008). Επιπλέον, η ύπαρξη της φλεγμονής στη ΔΟΑ δεν έχει επιβεβαιωθεί και ποσοτικοποιηθεί σε αρκετές μελέτες. Πέρα από την ανάδειξη της φλεγμονώδους δραστηριότητας, δεν υπάρχουν στοιχεία για τις συνέπειές της. Η σχέση της υμενίτιδας με τον πόνο και τη λειτουργικότητα δεν έχει επαρκώς διερευνηθεί στην ΔΟΑ.

Παρά την ύπαρξη ισχυρών ενδείξεων για την ύπαρξη φλεγμονής τοπικά, στο επίπεδο της άρθρωσης, είναι άγνωστο αν αυτή οφείλεται σε τοπικά ή συστηματικά αίτια. Εικάζεται ότι η φλεγμονή δεν συγκαταλέγεται μεταξύ των πρωιμότερων ή σημαντικότερων γεγονότων στην παθογένεια της ΟΑ, αλλά πιθανότατα παίζει σημαντικό ρόλο στην έκβαση και εξέλιξη της νόσου (Dierpe P, 1995). Όπως έδειξε μια πολύ μικρή μελέτη, το γεγονός ότι τα ιστολογικά χαρακτηριστικά διαφέρουν ακόμη και μεταξύ των διαφόρων αρθρώσεων στον ίδιο ασθενή, είναι ενδεικτικό μίας τοπικής εμβέλειας φλεγμονώδους αντίδρασης, παρά συστηματικής φλεγμονής (Peter et al, 1966). Υπάρχουν περιορισμένες ενδείξεις ότι πλέον της τοπικής φλεγμονώδους αντίδρασης, υπάρχει και συστηματική φλεγμονώδης δραστηριότητα στην ΔΟΑ. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP), που είναι ένας δείκτης συστηματικής φλεγμονής και εξαρτάται από την δράση φλεγμονογόνων κυτταροκινών, κυρίως IL-6, IL-1 και IFN $\gamma$ , είναι αυξημένη στον ορό ασθενών με ΔΟΑ σε σχέση με μη διαβρωτική OAX, αν και η αύξηση είναι μικρή και συχνά εντός φυσιολογικών ορίων, και υπάρχει σημαντική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των δύο ομάδων (Punzi et al, 2005). Η CRP, επίσης, συσχετίζεται με τον αριθμό ευαίσθητων αρθρώσεων και τον αριθμό των διαβρώσεων (Punzi et al, 2005). Η αύξηση των δεικτών φλεγμονής CRP και ταχύτητας καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) στην ΔΟΑ έναντι της μη διαβρωτικής OAX δεν είναι σταθερό εύρημα και δεν αναπαράγεται σε όλες τις μελέτες (Olejarova et al, 2000, Belhorn and Hess, 1993, Ehrlich GE, 1972). Η μυελοπεροξειδάση (MPO) είναι το κύριο ένζυμο των κοκκίων των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων, εκκρίνεται από ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και παίζει ρόλο στην επιστράτευση και λειτουργικότητά τους και την επακόλουθη φλεγμονώδη αντίδραση. Η MPO είναι ένας δείκτης φλεγμονώδους δραστηριότητας (Punzi et al, 2012). Τα επίπεδα της MPO στον ορό των ασθενών με ΔΟΑ είναι υψηλότερα σε σχέση με ασθενείς με μη διαβρωτική OAX (Punzi et al, 2012). Τα επίπεδα υαλουρονικού οξέος στον ορό, που θεωρούνται δείκτης υμενίτιδας, είναι επίσης υψηλότερα σε ασθενείς με ΔΟΑ από ότι σε ασθενείς με μη διαβρωτική OAX (Filkova et al, 2009). Οι παραπάνω είναι ενδείξεις συστηματικής φλεγμονώδους δραστηριότητας. Η χρόνια φλεγμονώδης δραστηριότητα έχει συσχετιστεί με επιτάχυνση της διαδικασίας της αθηρωμάτωσης

(Kaplan M, 2009) στη PA (Park et al, 2002, Kumeda et al, 2002), τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο (Lima et al, 2002, Asanuma et al, 2003), το σύνδρομο Sjogren (Pindlar et al, 2005, Vaudo et al, 2005), και τη συστηματική σκληροδερμία (Tsifetaki et al, 2010, Bartoli et al, 2007). Οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου δεν επαρκούν για να ερμηνευτεί η επιταχυνόμενη αθηρωμάτωση που παρατηρούνται στις χρόνιες, φλεγμονώδεις, ρευματικές παθήσεις (Solomon et al, 2004, Davis et al, 2008, Esdaile et al, 2001, Rahman et al, 1999) και η φλεγμονώδης δραστηριότητα έχει προταθεί ως βασικός μηχανισμός (Kaplan M, 2009), καθώς η χρόνια φλεγμονή προκαλεί την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και την αγγειακή δυσλειτουργία, συμβάλλοντας έτσι στον σχηματισμό αθηρωματικών βλαβών (Hansson GK, 2005, Kaplan M, 2009).



## ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η ΔΟΑ χαρακτηρίζεται από εντονότερα από ότι στην ΟΑΧ φλεγμονώδη φαινόμενα. Αυτή η φλεγμονώδης δραστηριότητα δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς. Επιπλέον, δεν έχουν διερευνηθεί οι συνέπειες της φλεγμονής της ΔΟΑ στον ασθενή, όσον αφορά τον πόνο και τη λειτουργικότητα, αλλά και οι απομακρυσμένες επιπτώσεις της συστηματικής φλεγμονής στα αγγεία και τη λειτουργία τους.

Ο στόχος της εργασίας αυτής είναι η μελέτη της έκτασης της φλεγμονής στη ΔΟΑ, και η τυχόν διαφοροποίηση της από τη μη διαβρωτική ΟΑΧ. Ειδικότερα θα μελετηθούν:

1. Η συχνότητα και εντόπιση των διαβρώσεων στη ΔΟΑ με νεότερες τεχνικές, όπως η υπερηχογραφία και η MRI, και η σύγκρισή τους με την ΟΟΑ.
2. Η συχνότητα και έκταση των τοπικών φλεγμονωδών φαινομένων με νεότερες απεικονιστικές τεχνικές, και η σύγκριση τους με την ΟΟΑ.
3. Η μελέτη της τυχόν συσχέτισης της τοπικής φλεγμονής με τον πόνο και τη λειτουργικότητα των ασθενών
4. Η ανίχνευση τυχόν υποκλινικής αθηρωμάτωσης και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΔΟΑ, σε σύγκριση με εθελοντές χωρίς ΟΑ.



## **Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## 1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### 1.1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Οι ασθενείς προέρχονται από το εξωτερικό ιατρείο Ρευματολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Πρόκειται για διαδοχικούς συμπτωματικούς ασθενείς που επισκέφτηκαν το ιατρείο από τον Οκτώβριο του 2007 ως τον Φεβρουάριο του 2009. Οι ασθενείς εξετάστηκαν και διαγνώστηκαν με ΔΟΑ από τον καθηγητή Λάζαρο Σακκά, και τους ιατρούς Ιωάννη Αλεξίου και Αθανάσιο Κουτρούμπα. Οι ασθενείς ενημερώθηκαν για το σκοπό, τις μεθόδους και τις διαδικασίες της καταγραφής, και κατόπιν συναίνεσαν στην καταγραφή των στοιχείων τους. Συλλέχθηκαν δημογραφικά στοιχεία, στοιχεία της νόσου, όπως η διάρκεια, η ύπαρξη συμπτωμάτων ξηρότητας στόματος και οφθαλμών, η πρωινή δυσκαμψία και η συνύπαρξη ΟΑ σε άλλες καταστάσεις. Ο ασθενής αξιολόγησε το επίπεδο του πόνου και ο ιατρός αξιολόγησε την δραστηριότητα της νόσου. Κατόπιν, οι ασθενείς εξετάστηκαν ανεξάρτητα από δύο ιατρούς (Ιωάννη Αλεξίου- εξεταστής 1 και Αθανάσιο Κουτρούμπα- εξεταστής 2) και καταγράφηκαν οι διογκωμένες, ευαίσθητες και φλεγμαίνουσες αρθρώσεις. Οι ασθενείς απάντησαν στο ερωτηματολόγιο FHOA (functional index for hand osteoarthritis) για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας των άκρων χειρών. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε απλή ακτινογραφία άκρων χειρών.

### 1.2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση ΟΑΧ στηρίχτηκε στα κριτήρια κατά ACR (πίνακας 1). Εναλλακτικά, οι ασθενείς κατατάχθηκαν ως ΟΑΧ αν είχαν οστική διόγκωση σε δύο ή περισσότερες από τις παραπάνω επιλεχθείσες αρθρώσεις και ακτινολογική εικόνα τάξης K-L  $\geq 2$  σε οποιαδήποτε μεσοφαλαγγική άρθρωση ή την 1<sup>η</sup> ΚΜΚ άρθρωση.

Η διάγνωση ΔΟΑ βασίστηκε στην κατάδειξη διαβρώσεων αρθρικής επιφανείας σε οπισθοπρόσθια απλή ακτινογραφία άκρων χειρών. Για τον χαρακτηρισμό των διαβρώσεων χρησιμοποιήθηκαν οι περιγραφές των Martel και συν (Martel et al, 1980), Verbrugen και Veys (Verbrugen and Veys, 1996) και ο άτλας ακτινολογικών ευρημάτων της ΟΑΧ της OARSI (Altman and Gold, 2007). Η ύπαρξη φλεγμονώδους αρθροπάθειας, όπως η ΡΑ, η ψωριασική αρθρίτιδα ή άλλες σπονδυλοαρθρίτιδες, ήταν λόγος αποκλεισμού του ασθενούς από τη μελέτη.

## Πίνακας 1. Κριτήρια κατάταξης για την οστεοαρθρίτιδα των χεριών (από Altman et al, 1990)

Πόνος, ευαισθησία ή δυσκαμψία

και

3 ή 4 από τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

Διόγκωση οστική σε 2 ή περισσότερες από 10 επιλεγμένες αρθρώσεις

Διόγκωση οστική σε 2 ή περισσότερες άπω μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις

Λιγότερες από 3 οιδηματώδεις μετακαρπιοφαλαγγικές αρθρώσεις

Παραμόρφωση σε τουλάχιστον μία από 10 επιλεγμένες αρθρώσεις

Οι 10 επιλεγμένες αρθρώσεις είναι η 2η και 3η άπω μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις, η 2η και 3η εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις και η πρώτη καρπομετακαρπική άρθρωση των δύο χεριών.

### 1.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Οι ασθενείς εξετάστηκαν από το προσωπικό του εξωτερικού ιατρείου ρευματολογίας του Πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας, όπως ορίζεται από τις αρχές της ορθής κλινικής πράξης. Ασθενείς με άλλα ρευματικά νοσήματα, πέραν της ΟΑ που, κατά την κρίση των θεραπόντων ιατρών χρειαζόταν περαιτέρω έρευνα ή αντιμετώπιση, εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

Δύο ρευματολόγοι (Ιωάννης Αλεξίου- εξεταστής 1 και Αθανάσιος Κουτρούμπας- εξεταστής 2) εξέτασαν τις εξής αρθρώσεις των χεριών για κάθε ασθενή: ΑΜΦ 2-5, ΕΜΦ 1-5 (συμπεριλαμβανομένης της μεσοφαλαγγικής άρθρωσης του αντίχειρα), ΜΚΦ 1-5 και 1<sup>η</sup> ΚΜΚ (σύνολο 15). Οι εξεταστές κατέγραψαν τα ευρήματα οστικής διόγκωσης, ευαισθησίας στην πίεση, και φλεγμαίνουσας άρθρωσης. Η εξέταση έγινε σύμφωνα με δημοσιευμένες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ρευματολογίας για την εξέταση των αρθρώσεων των χεριών στις κλινικές μελέτες (EULAR- European League Against Rheumatism) (Van Riel and Scott, 2004). Ως φλεγμαίνουσες ορίστηκαν οι αρθρώσεις που παρουσίαζαν δύο από τα παρακάτω: ερυθρότητα, πρόσφατη έξαρση του πόνου, ευαισθησία και μαλακή αρθρική/περιαρθρική διόγκωση, σύμφωνα με τον ορισμό της OARSI ειδικά για την ΟΑ για την καταγραφή και την αναφορά των ευρημάτων

στις κλινικές μελέτες της ΟΑ (Maheu et al, 2006). Η εξέταση έγινε ανεξάρτητα από τους δύο εξεταστές, την ίδια ημέρα.

#### **1.4. ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ**

Οι ασθενείς βαθμολόγησαν την ένταση του πόνου που αισθάνονταν στις άκρες χείρες τους κατά τη διάρκεια των τελευταίων 48 ωρών σε οπτική αναλογική κλίμακα για τον πόνο (0-100 mm, visual analog scale, VAS). Η βαθμολόγηση του πόνου με VAS είναι μία αξιόπιστη και έγκυρη μέθοδος, και προτείνεται από την OARSI για την αξιολόγηση του πόνου σε κλινικές μελέτες (Maheu et al, 2006). Η λειτουργικότητα ελέγχθηκε με τη χρήση του FHOA (Πίνακας 2). Ο δείκτης αυτός περιλαμβάνει 10 ερωτήσεις σχετικά με καθημερινές εργασίες, που απαιτούν χρήση των χεριών. Οι απαντήσεις από "εύκολο" ως "αδύνατο" βαθμολογούνται από 0-3 (συνολικό σκορ 0-30). Ο δείκτης αυτός είναι απλός και εύχρηστος και σταθμισμένος, και έχει σχεδιαστεί ειδικά για την ΟΑΧ (Dreiser et al, 1995). Επιπλέον καταγράφηκε και η γνώμη του ιατρού για την συνολική κατάσταση της αρθρίτιδας την ημέρα της εξέτασης, ως VAS (Maheu et al, 2006).

**Πίνακας 2. Ο δείκτης άλγους-λειτουργικότητας FHOA (functional index for hand OA).**

	Δυνατόν, χωρίς καμία δυσκολία <b>0</b>	Δυνατόν, με μικρή δυσκολία <b>1</b>	Δυνατόν, με μεγάλη δυσκολία <b>2</b>	Αδύνατο <b>3</b>
1. Μπορείτε να γυρίσετε το κλειδί ; 2. Μπορείτε να κόψετε κρέας με μαχαίρι; 3. Μπορείτε να κόψετε ύφασμα ή χαρτί με ψαλίδι; 4. Μπορείτε να σηκώσετε με το χέρι ένα γεμάτο μπουκάλι; 5. Μπορείτε να σφίξετε τη γροθιά σας; 6. Μπορείτε να δέσετε κόμπο; 7. Γυναίκες: μπορείτε να ράψετε; Άνδρες: μπορείτε να χρησιμοποιήσετε κατσαβίδι; 8. Μπορείτε να κουμπώσετε κουμπιά; 9. Μπορείτε να γράψετε για μεγάλο χρονικό διάστημα; 10. Μπορείτε να δώσετε χειραψία χωρίς καμία επιφύλαξη ή φόβο μην πονέσετε;				
<b>Σύνολο:</b>				

### 1.5. ΑΠΛΗ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε απλή οπισθοπρόσθια ακτινογραφία άκρων χειρών, βάσει κοινών μεθόδων. Οι ακτινογραφίες βαθμολογήθηκαν κατά K-L, με τυφλό τρόπο. Εν συντομία, με την κλίμακα K-L οι αλλοιώσεις της ΟΑΧ κατατάσσονται σε 5 στάδια, ως εξής:

- 0 φυσιολογική εικόνα,
- 1 αμφίβρολη,
- 2 βέβαιη ΟΑ αλλά με ελάχιστες αλλοιώσεις,
- 3 μέτριες και
- 4 σοβαρού βαθμού αλλοιώσεις.

Τα ακτινολογικά ευρήματα που βαθμολογούνται είναι τα οστεόφυτα, η στένωση του μεσαρθρίου, μαζί με σκλήρυνση του υποχόνδριου οστού, και η ύπαρξη κυστικών αλλοιώσεων με



σκληρυντικά χείλη στο υποχόνδριο οστό. Η αρχική κλίμακα κατά K-L επέτρεπε την ομαδοποίηση των αρθρώσεων, οπότε δίδονταν σε μία ομάδα αρθρώσεων (πχ οι ΑΜΦ) η βαθμολογία της χειρότερης άρθρωσης από αυτήν την ομάδα. Επιπλέον, υπολογίζεται το σύνολο των βαθμολογιών κάθε άρθρωσης (Maheu et al, 2007). Η περιγραφή των K-L περιλαμβάνει και υποδείγματα των 5 σταδίων της ΟΑΧ για κάθε άρθρωση (Kellgren and Lawrence, 1957). Για κάθε άρθρωση καταγράφηκαν επιπλέον ο αριθμός και το είδος των διαβρώσεων (κεντρικές ή περιφερικές).

## 1.6. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Οι ασθενείς υπεβλήθησαν στον τυπικό εργαστηριακό έλεγχο που επιβάλλεται από τον τύπο των συμπτωμάτων τους. Αυτός περιελάμβανε γενικές εξετάσεις αίματος και ούρων, δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ και CRP), βιοχημικό έλεγχο, περιλαμβανομένου ελέγχου ολικής χοληστερόλης, υψηλής και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL και LDL, αντίστοιχα) και τριγλυκεριδίων, και προσδιορισμό ρευματοειδούς παράγοντα (rheumatoid factor, RF).

## 1.7. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Η υπερηχογραφική εξέταση διενεργήθηκε από την επίκουρο καθηγήτρια Μαριάννα Βλυχού, ακτινολόγο με εξειδίκευση σε Ειδικό Κέντρο του Ηνωμένου Βασιλείου στην υπερηχογραφική εξέταση του μυοσκελετικού συστήματος. Η εξετάστρια δεν γνώριζε την διάγνωση ΔΟΑ, ούτε τα αποτελέσματα της κλινικής εξέτασης. Για τις εξετάσεις χρησιμοποιήθηκαν 2 υπερηχογραφικές συσκευές. Μία Siemens (Sequoia 512, Germany), με γραμμικό ηχοβολέα 8-13 MHz, και μία GE 9 (GE Healthcare, USA) με γραμμικό ηχοβολέα τύπου "hockey stick" 10-15 MHz. Η εξέταση περιέλαβε τις ΑΜΦ, ΕΜΦ, ΜΚΦ και 1<sup>η</sup> ΚΜΚ αρθρώσεις. Κάθε άρθρωση εξετάστηκε σε πολλαπλά επίπεδα (εγκάρσιος και επιμήκης άξονας σε παλαμιαίο, ραχιαίο, κερκιδικό και ωλένιο επίπεδο). Η εξέταση συμπεριέλαβε ασπρόμαυρες (grey scale- GS) και έγχρωμες (power doppler - PD) απεικονίσεις. Το PD αποτυπώνει την αγγειογένεση που χαρακτηρίζει τον φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα, και είναι ένδειξη ενεργού υμενίτιδας (McNally E, 2008). Τα ευρήματα της εξέτασης με PD είναι σε συμφωνία με ιστολογικές μελέτες του αρθρικού υμένα (McNally E, 2008). Οι αρθρώσεις εξετάστηκαν για την ύπαρξη οστεοφύτων, υμενίτιδας, ενδοαρθρικής συλλογής υγρού, τενοντοελυτρίτιδας και διαβρώσεων. Οι αλλοιώσεις καταγράφηκαν κατά ποιοτικό τρόπο, ως

παρούσες ή απύσες. Οι παρακάτω υπερηχογραφικοί ορισμοί χρησιμοποιήθηκαν:

-Ενδοαρθρική συλλογή υγρού ως ανηχοϊκή περιοχή, συμπίεσιμη, χωρίς σήμα PD.

-Η υμενίτιδα ορίστηκε με δύο τρόπους: ως υπερτροφία του υμένα σε GS, ή ως ενδοαρθρική περιοχή με σήμα PD.

-Η υπερτροφία του αρθρικού υμένα ("GS υμενίτιδα") ορίστηκε ως άνηχη ή υποηχοϊκή, μη-παρεκτοπίσιμη, μη-συμπιέσιμη περιοχή, εντοπιζόμενη εντός της αρθρικής κάψας, εντός της οποίας μπορεί να ανιχνεύεται ή όχι σήμα PD.

-Ο αρθρικός υμένας θεωρήθηκε φυσιολογικός όταν το μέγιστο πάχος του δεν υπερέβαινε τα 1,2 mm.

-Η οστική διάβρωση ορίστηκε σύμφωνα με τον ορισμό της ομάδας εργασίας OMERACT (Outcome measurement in Rheumatoid arthritis and connective tissue), ως ενδοαρθρική διακοπή του οστικού φλοιού, που είναι ανιχνεύσιμη σε 2 τουλάχιστον επάλληλα επίπεδα σάρωσης (Wakefield et al, 2007A).

-Οστεόφυτα ορίστηκαν ως οστική υπερπαραγωγή σε παρακείμενη στην άρθρωση περιοχή.

-Τενοντοελυτρίτιδα ορίστηκε ως υποηχοϊκή, γραμμική περιοχή γύρω από τον τένοντα, με ή χωρίς σήμα PD (Wakefield et al, 2007B).

Τα αποτελέσματα καταγράφηκαν σε ειδική φόρμα.

## 1.8. ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Μια ομάδα ασθενών υπεβλήθη σε MRI. Η εξέταση έγινε με μαγνητικό τομογράφο GE 3.0T (Signa Excite HDx, GE Healthcare, USA), και περιέλαβε τις ΜΚΦ 2-5, ΕΜΦ 2-5 και ΑΜΦ 1-4 του πιο επιβαρυσμένου από την αρθρίτιδα χεριού για κάθε ασθενή. Η εξέταση έγινε με τη χρήση αποκλειστικού πηνίου καρπού (wrist coil), με τον ασθενή σε πρηγή θέση και το υπό εξέταση χέρι προτεταμένο πάνω από το κεφάλι, εντός του πηνίου (θέση "superman" ή θέση "κολυμβητή"). Αν δεν υπήρχε αντένδειξη, όπως ιστορικό αλλεργίας σε σκιαγραφικές ουσίες, η εξέταση συμπληρώθηκε με την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας (0.1mmol/Kg ΒΣ γαδολίνιου, Gadovist, Bayer Schering Pharma, Germany). Το πρωτόκολλο περιελάμβανε λήψεις T<sub>1</sub> και STIR (short-tau inversion recovery) ακολουθιών σε στεφανιαίο (coronal) επίπεδο, T<sub>1</sub> και T<sub>2</sub> ακολουθίες με κορεσμό του λιπών (fat saturation- FS) σε εγκάρσιο (axial) και οβελιαίο (sagittal) επίπεδο, και T<sub>1</sub> ακολουθία με FS σε στεφανιαίο και εγκάρσιο επίπεδο μετά τη χορήγηση της παραμαγνητικής

ουσίας. Το πεδίο (field of view- FOV) ήταν 12x12, πάχος τομής 3-4 mm με 0.3 mm διάστημα μεταξύ τομών, ανάλυση 256x256 (matrix) και NEX 2. Ο συνολικός χρόνος σάρωσης ήταν περίπου 35 λεπτά.

Οι εικόνες αξιολογήθηκαν 2 φορές, με διαφορά τουλάχιστον μίας ημέρας, κατά τυφλό τρόπο από την ακτινολόγο επίκουρο καθηγήτρια Μαριάννα Βλυχού. Η αξιολόγηση περιελάμβανε την ανίχνευση διαβρώσεων, κύστεων, οστεοφύτων, BMLs, υμενίτιδας, τενοντοελυτρίτιδας στους καμπτήρες και εκτείνοντες τένοντες, και στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος λόγω απώλειας του αρθρικού χόνδρου. Τα ευρήματα καταγράφηκαν κατά ποιοτικό τρόπο, ως "παρόντα" ή "απόντα". Οι παρακάτω ορισμοί χρησιμοποιήθηκαν:

- Διαβρώσεις είναι η λύση της συνέχειας του οστικού φλοιού σε T1 ακολουθία, σε εγκάρσιο και στεφανιαίο επίπεδο. Οι διαβρώσεις εντοπίζονται είτε κεντρικά, στην υποχόνδρια κεντρική αρθρική περιοχή, είτε περιφερικά στο όριο πρόσφυσης του αρθρικού υμένα και αρθρικής κάψας, και περιφερικά του πέρατος του αρθρικού χόνδρου (Tan et al, 2005).

- Υπαρθρικές κύστεις είναι η καλά περιγεγραμμένη περιοχή απώλειας σπογγώδους οστού από την υποχόνδρια περιοχή (Tan et al, 2005).

- Εστίες υψηλής έντασης μαγνητικού σήματος στην υποχόνδρια περιοχή, σε T2-FS σε εγκάρσιο και STIR ακολουθία σε στεφανιαίο επίπεδο, αντιστοιχούν σε BME ή BMLs. Καθώς, ιστολογικά, σε περιοχές με μαγνητικό σήμα BML ανευρίσκεται περιορισμένο μόνο οστικό οίδημα, προτιμάται ο όρος BMLs έναντι του όρου BME για τις περιοχές αυτές (Talijanovic et al, 2008, Bergman et al, 1994, Saadat et al, 2008). Οι BMLs μπορεί να εντοπίζονται κεντρικά ή περιφερικά, στην βάση υπάρχοντων ή νέων οστεοφύτων (Tan et al, 2005).

- Η υμενίτιδα είναι η υπερτροφία του αρθρικού υμένα, που διακρίνεται σε T2-FS και STIR ακολουθίες ως περιοχή υψηλής έντασης σήματος, στην ανατομική θέση του αρθρικού υμένα.

- Η ενδαρθρική συλλογή υγρού φαίνεται με χαμηλής έντασης σήμα στην ίδια περιοχή.

Μετά τη χορήγηση της παραμαγνητικής ουσίας, καταγράφηκε τυχόν εμπλουτισμός σε οστικές και περιαρθρικές θέσεις, συμπεριλαμβανομένων αρθρικού υμένα, BMLs, βάσεις οστεοφύτων και της πρόσφυσης των πλαγίων συνδέσμων (ενθεσοπάθεια).

## 1.9. ΜΕΤΡΗΣΗ ΠΑΧΟΥΣ ΕΣΩ ΧΙΤΩΝΑ ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΚΑΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΛΑΚΩΝ

Η εξέταση διενεργήθηκε σε υπο-ομάδα των ασθενών από ένα μόνο έμπειρο εξεταστή, τον καθηγητή Αθανάσιο Γιαννούκα, αγγειοχειρουργό. Οι μετρήσεις έγιναν σε ήσυχο, σκοτεινό χώρο και οι ασθενείς εξετάστηκαν σε ύπτια θέση. Το πάχος του έσω χιτώνα (intima media thickness- IMT) μετρήθηκε στην κοινή καρωτίδα, στον καρωτιδικό βολβό, λίγο πριν το διχασμό της αρτηρίας σε έσω και έξω κλάδο, και την κοινή μηριαία αρτηρία. Η μέτρηση έγινε με B-mode υπερηχογραφία, με γραμμικό ηχοβολέα 12L-15MHz (GE Logiq e, GE Healthcare, USA). Οι μετρήσεις έγιναν στο άπω τοίχωμα του αγγείου, σύμφωνα με δημοσιευμένες οδηγίες (Touboul et al, 2007). Εγιναν 2 μετρήσεις για κάθε σημείο (δεξιά και αριστερή κοινή καρωτίδα και κοινή μηριαία), και χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος. Έτσι, για κάθε ασθενή, καταγράφηκαν 4 τιμές IMT. Η IMT συσχετίζεται ισχυρά με καρδιαγγειακά επεισόδια, όπως τα ισχαιμικά αγγειακά εγγεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) (Corrado et al, 2006, Bots, 1997), και τα στεφανιαία επεισόδια (Hodis et al, 1998, O'Leary et al, 1999, Salonen et al, 1991). Η IMT της κοινής καρωτίδας αρτηρίας χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης πρώιμης, υποκλινικής αθηρωμάτωσης (Lorenz et al, 2007), καθώς κανένας από τους ασθενείς δεν είχε ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (ισχαιμικό ΑΕΕ, στεφανιαία νόσο ή περιφερική αρτηριακή νόσο).

Με την ίδια μέθοδο προσδιορίστηκε η ύπαρξη και ο τύπος αθηρωματικών πλακών στα ίδια αγγειακά σημεία. Η πλάκα ορίζεται ως τοπική υπέγερση που προβάλλει εντός του αυλού του αγγείου, πάχους  $\geq 0.5$  mm ή  $\geq 50\%$  της IMT. Εναλλακτικά, ως πλάκα μπορεί να χαρακτηριστεί η πάχυνση  $>1.5$  mm, από το όριο μέσου-έσω χιτώνα ως το όριο τοιχώματος-αυλού (Touboul et al, 2007). Οι αθηρωματικές πλάκες κατατάχθηκαν σε 5 τύπους, σύμφωνα με οδηγίες (Gray-Weale et al, 1988, Geroulakos et al, 1993). Η κατάταξη γίνεται με βάση τη μορφολογία, ανάλογα με την ηχοδιαύγεια ή ηχογένεια(ανακλαστικότητα) (echolucency/ echogenicity) και την ομοιογένεια ή ανομοιογένεια της πλάκας. Η κατάταξη αυτή έχει κλινικές επιπτώσεις, καθώς οι πλάκες τύπου 1 και 2 έχουν αυξημένες πιθανότητες επιπλοκών, όπως η ρήξη ή η εμβολή, ενώ οι πλάκες τύπου 3 και 4 θεωρούνται πιο σταθερές και με λιγότερες πιθανότητες επιπλοκών (Komorovsky and Desireli, 2005). Ο κίνδυνος επιπλοκών των πλακών τύπου 5 δεν είναι γνωστός (Komorovsky and Desireli, 2005).

Οι ακόλουθοι ορισμοί χρησιμοποιήθηκαν για την υποκλινική αθηρωμάτωση: IMT κοινής

καρωτίδας > 1 mm και ύπαρξη πλάκας. Το όριο του 1 mm χρησιμοποιήθηκε καθώς σχετίζεται με στεφανιαία νόσο και καρδιαγγειακά συμβάματα (Komorovsky and Desireli, 2005). Οι αναλύσεις κινδύνου έγιναν με βάση την IMT της κοινής καρωτίδας, γιατί θεωρείται καλύτερος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου σε σχέση με την IMT της κοινής μηριαίας αρτηρίας.

#### **1.10. ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ (ultrasonographic biopsy score, USBS)**

Το σκορ υπερηχογραφικής βιοψίας (USBS) έχει προταθεί ως ένας τρόπος αναίμακτης εκτίμησης της πρώιμης αθηρωμάτωσης και του καρδιαγγειακού κινδύνου (Belcaro et al, 1993). Οι ασθενείς κατατάσσονται σε τάξεις A-F, ανάλογα με τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά του έσω χιτώνα. Για την κατάταξη χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω ορισμοί:

- τάξη A, φυσιολογικό αγγειακό τοίχωμα, με πλήρη διαχωρισμό μέσου και έσω χιτώνα: 0 βαθμοί,
- τάξη B, διακοπή της συνέχειας του αγγειακού τοιχώματος, στο όριο έσω χιτώνα και αυλού: 2 βαθμοί,
- τάξη C, κοκκώδης απεικόνιση του έσω χιτώνα: 4 βαθμοί,
- τάξη D, πλάκα που δεν προκαλεί αιμοδυναμική διαταραχή: 6 βαθμοί,
- τάξη E, ασυμπτωματική πλάκα που προκαλεί στένωση του αυλού: 8 βαθμοί
- τάξη F, πλάκα που προκαλεί στένωση και συμπτώματα: 10 βαθμοί.

Οι βαθμολογίες των δύο κοινών καρωτίδων και των δύο κοινών μηριαίων αρτηριών αθροίζονται και προκύπτει ένα αριθμητικό σκορ που κυμαίνεται από 0-40.

Η κατάταξη αυτή έχει κλινικές συνέπειες. Οι τάξεις D και E και συνοδεύονται από μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών και θανάτου από ότι οι τάξεις A-C (Belcaro et al, 1991).

#### **1.11. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ**

**Αγγειοδιαστολή εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο.** Η λειτουργία του ενδοθηλίου αξιολογήθηκε με τη μέθοδο της εξαρτώμενης από την αγγειακή ροή αγγειοδιαστολής (flow mediated vasodilatation, FMD). Η μέθοδος αυτή στηρίζεται στην μέτρηση της αγγειοδιαστολής που διαμεσολαβείται από την έκκριση του οξειδίου του αζώτου (nitric oxide, NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος, και αντιστοιχεί στην εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο

αγγειοδιαστολή. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι ένας πρώιμος δείκτης αθηρωμάτωσης, είναι προγνωστική του καρδιαγγειακού κινδύνου και συσχετίζεται με την ύπαρξη και τη βαρύτητα στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης (Kuvin et al, 2003, Neunteufl et al, 1997).

Η μέτρηση της FMD διενεργήθηκε στην βραχιόνιο αρτηρία με τη χρήση Doppler υπερηχογραφίας, σύμφωνα με δημοσιευμένες οδηγίες (Correti et al, 2002). Προσδιορίστηκε η τελοδιαστολική διάμετρος της αρτηρίας σε ηρεμία, και 15" μετά την απελευθέρωση περιχειρίδας σφυγμομανόμετρου, με την οποία είχε εξασκηθεί πίεση >50 mmHg πάνω από την συστολική αρτηριακή πίεση του ασθενούς για 3', αποκλείοντας πλήρως τη ροή στην βραχιόνιο αρτηρία.

**Αγγειοδιαστολή μη εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο.** Οι ίδιες μετρήσεις επαναλήφθηκαν και μετά την υπογλώσσια χορήγηση 0,4mg τρινιτρικής γλυκερίνης (triglyceryl trinitrate) για τη μέτρηση της αγγειοδιαστολής από τη νιτρογλυκερίνη (nitrate-mediated vasodilatation, NMD). Η αγγειοδιαστολή που μεσολαβείται από την εξωγενή παροχή οξειδίου του αζώτου αντιστοιχεί στην ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή, και αντανakλά την λειτουργία των λείων μυικών ινών του αγγειακού τοιχώματος.

Καθώς η ικανότητα αγγειοδιαστολής δεν είναι η ίδια για όλα τα άτομα, η NMD μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα μέσο αξιολόγησης της μέγιστης αγγειοδιαστολής που μπορεί να προκληθεί από ένα ερέθισμα, ή ως το μέγεθος έναντι του οποίου συγκρίνεται η FMD (Correti et al, 2002, Moens et al, 2005). Έτσι, προσδιορίστηκε και η διαφορά μεταξύ NMD και FMD, συγκρίνοντας με αυτόν τον τρόπο την FMD τόσο με την τιμή ηρεμίας, αλλά και με τη μέγιστη αγγειοδιαστολή που μπορεί να προκληθεί στο συγκεκριμένο αγγείο και το συγκεκριμένο άτομο. Η αγγειοδιαστολή εκφράστηκε ως ποσοστό επί τοις εκατό μεταβολής και ως διαφορά (σε mm) μεταξύ των δύο μετρήσεων, σε ηρεμία και μετά την παρέμβαση. Για την ανάλυση προτιμήθηκε η μέτρηση της αγγειοδιαστολής σε mm παρά ως ποσοστό επί της αρχικής τιμής ηρεμίας, καθώς η έκφραση ως ποσοστό θεωρείται πιο κατάλληλη για τη μέτρηση των αποτελεσμάτων θεραπευτικών παρεμβάσεων (Correti et al, 2002).

### **1.12. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΟΥ 10-ΕΤΟΥΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΤΑ FRAMINGHAM**

Για κάθε ασθενή υπολογίστηκε ο 10-ετής κίνδυνος γενικής καρδιαγγειακής νόσου (στεφανιαία νόσος, ισχαιμικά ΑΕΕ, περιφερική αγγειακή νόσος και καρδιακή ανεπάρκεια). Για τον υπολογισμό χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος που προέκυψε από τον πληθυσμό της μελέτης Framingham (D'Agostino et al, 2008), διαθέσιμος και ως διαδικτυακή εφαρμογή στη διεύθυνση [www.framinghamstudy.org/risk](http://www.framinghamstudy.org/risk). Περιληπτικά, η μέθοδος αυτή αξιολογεί τον 10-ετή κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου με βάση κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως το φύλο, η ηλικία, η ολική χοληστερόλη, η HDL, η συστολική αρτηριακή πίεση, και το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη και καπνίσματος.

### **1.13 ΟΜΑΔΕΣ ΜΑΡΤΥΡΩΝ**

Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν 3 ομάδες ασθενών και υγιών εθελοντών, που χρησίμευσαν ως μάρτυρες:

α. Η πρώτη ομάδα αποτελείτο από 24 υγιείς εθελοντές, που χρησίμευσαν ως μάρτυρες στη μελέτη αξιολόγησης του καρδιαγγειακού κινδύνου της ΔΟΑ. Καθώς η μελέτη αποσκοπούσε στην μελέτη της επίπτωσης της υποκλινικής αθηρωμάτωσης στους ασθενείς με ΔΟΑ, τα άτομα αυτά ήταν ελεύθερα ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου (στεφανιαίας νόσου, ισχαιμικού ΑΕΕ, περιφερικής αγγειακής νόσου ή καρδιακής ανεπάρκειας). Οι εθελοντές υπεβλήθησαν σε προσδιορισμό λιπιδίων, μέτρηση αρτηριακής πίεσης, υπερηχογραφική μελέτη για μέτρηση IMT, ανίχνευση αθηρωματικών πλακών, προσδιορισμό του USBS και αξιολόγηση της λειτουργίας του ενδοθηλίου, όπως περιγράφεται παραπάνω (παρ. 1.9, 1.10 και 1.11). Επιπλέον υπολογίστηκε ο 10-ετής κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου, με τον τύπο Framingham (παρ. 1.12).

β. Η δεύτερη ομάδα αποτελείτο από 5 άτομα που υπεβλήθησαν σε υπερηχογραφική μελέτη και μαγνητική τομογραφία, με το πρωτόκολλο που περιγράφεται στις παρ. 1.7 και 1.8. Τα άτομα αυτά χρησίμευσαν ως μάρτυρες για την απεικονιστική μελέτη της ΔΟΑ και τη σύγκριση της νόσου με την ΟΟΑ. Από αυτούς 2 ήταν υγιείς εθελοντές, μία γυναίκα υπεβλήθη στην εξέταση λόγω υποψίας όγκου κοίτης όνυχος, μία γυναίκα λόγω αποστήματος τελικής φάλαγγας και μία γυναίκα λόγω τραύματος.

γ. Η τρίτη ομάδα αποτελείτο από 7 ασθενείς με ΟΟΑ, που υπεβλήθησαν σε υπερηχογραφική μελέτη και μαγνητική τομογραφία, με το πρωτόκολλο που περιγράφεται στις παρ. 1.7 και 1.8. Τα άτομα αυτά χρησίμευσαν ως μάρτυρες για την απεικονιστική μελέτη της ΔΟΑ και τη σύγκριση της νόσου με την ΟΟΑ.

Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για το σκοπό και τις διαδικασίες της μελέτης και συναίνεσαν στη συμμετοχή τους.

## 2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Προκειμένου περί συνεχών, αριθμητικών μεταβλητών, ελέγχθηκε αν εμπίπτουν στην κανονική κατανομή με τις δοκιμασίες Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilks. Οι συγκρίσεις μεταξύ μέσων τιμών των ομάδων ελέγχου έγιναν με τις δοκιμασίες Student's t test και Mann-Whitney U test, όπως εφαρμόζει. Συγκρίσεις μεταξύ ποιοτικών μεταβλητών έγιναν με τη χρήση  $\chi^2$  test και Fischer's exact test. Όπου η εξέταση έγινε 2 φορές κατά τυφλό τρόπο, η αξιοπιστία της αξιολόγησης από τον ίδιο εξεταστή (intra-observer) ελέγχθηκε με τη χρήση του Cohen's  $\kappa$  test. Με την ίδια μέθοδο ελέγχθηκε και η συμφωνία μεταξύ 2 εξεταστών (inter-observer). Στην δοκιμασία αυτή, τιμές  $\kappa$  0-0.2 δείχνουν κακή, 0.21-0.4 μέτρια, 0.41-0.6 καλή, 0.61-0.8 λίαν καλή και 0.81-1 άριστη συμφωνία (Landis, 1977). Όπου συνεχείς, αριθμητικές τιμές εκφράστηκαν και ως ποιοτική παράμετρος για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων, χρησιμοποιήθηκαν διεθνώς αποδεκτά όρια. Για παράδειγμα, οι τιμές ολικής χοληστερόλης  $>240\text{mg/dl}$  θεωρήθηκαν αυξημένες, με βάση τα όρια που έχουν τεθεί από το εθνικό πρόγραμμα εκπαίδευσης για την υπερλιπιδαιμία των ΗΠΑ (Third report of the National Cholesterol Education Program, Expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults [adult treatment panel III]. Executive summary, National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, NIH Publication No 01-3670, May 2001). Η εκτίμηση των συσχετίσεων μεταξύ ανεξάρτητων μεταβλητών έγινε με τη χρήση Spearman Rank Correlation Coefficient ( $\rho$ ) και Pearson r test.

Οι τιμές  $p < 0.05$  θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Οι υπολογισμοί έγιναν με τη χρήση λογισμικού SPSS v 13.0.



### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Τελικά περιλήφθηκαν 45 ασθενείς με ΔΟΑ. Οι 42 από αυτούς ήταν γυναίκες (93,3%). Όλοι υποβλήθηκαν σε απλή ακτινογραφία, 35 σε υπερηχογραφία (22 και στα δύο χέρια και 13 μόνο στο χειρότερο κλινικά χέρι) και 13 σε μαγνητική τομογραφία. Σαράντα ασθενείς (88,9%) απάντησαν σε ερωτηματολόγια FHOA και VAS. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε κλινική εξέταση από τον 1<sup>ο</sup> εξεταστή (ΑΚ) και τον 2<sup>ο</sup> εξεταστή (ΙΑ). Από τη μελέτη εξαιρέθηκε μία γυναίκα λόγω μεγάλων κυστικών βλαβών στις φάλαγγες σε απλή ακτινογραφία άκρων χειρών, που διερευνήθηκε περαιτέρω. Τέσσερις γυναίκες είχαν συνυπάρχουσα διάγνωση συνδρόμου Sjogren, αλλά συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, καθώς κρίθηκε ότι η αρθρίτιδά τους δεν είχε χαρακτηριστικά φλεγμονώδους αρθρίτιδας που θα μπορούσε να αλλοιώσει τα αποτελέσματα, ούτε πληρούσαν κριτήρια για διάγνωση ΡΑ με δευτεροπαθές σύνδρομο Sjogren.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Περιελήφθησαν ασθενείς με πρόσφατη έναρξη αλλά και με παλαιά νόσο. Τα δύο τρίτα των ασθενών είχαν κάποιου βαθμού πρωινή δυσκαμψία, η οποία σε όλες τις περιπτώσεις περιοριζόταν στις άκρες χείρες και συνήθως διαρκούσε λιγότερο από 30'. Σε 8 ασθενείς η πρωινή δυσκαμψία είχε διάρκεια  $\geq 30'$ . Συχνό εύρημα ήταν και ο νυχτερινός πόνος σε πάνω από τους μισούς ασθενείς. Πολύ συχνά ο νυχτερινός πόνος έπαιρνε χαρακτήρα αιμωδιών στις άκρες των δακτύλων των χειρών.

Οι μισοί ασθενείς ανέφεραν πόνο στα γόνατα ή την οσφυϊκή χώρα της σπονδυλικής στήλης, μαζί με τον πόνο των άκρων χειρών. Ο πόνος στα ισχία ήταν σχετικά ασυνήθης. Καθώς το πρωτόκολλο της μελέτης δεν περιελάμβανε ακτινογραφίες σε άλλες περιοχές πλην των άκρων χειρών, η αιτιολογία της γοναλγίας ή της οσφυαλγίας σε αυτούς τους ασθενείς δεν μπορεί να τεκμηριωθεί.

**Ξηροφθαλμία.** Συχνά οι ασθενείς ανέφεραν συμπτώματα ξηρότητας σε βλεννογόνους. Εικοσιέξι ασθενείς (57,8%) ανέφεραν ξηροστομία και 19 (42,2%) ανέφεραν ξηροφθαλμία. Συνολικά, κάποιο σύμπτωμα ξηρότητας (ξηροφθαλμία ή ξηροστομία) ανέφεραν 29 ασθενείς (64,4%), ενώ 15

### Πίνακας 3. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Ηλικία, έτη μέσος όρος (ΤΑ) (εύρος τιμών)	62,9 (6,98) (46-75)
Γυναίκες, ν (%)	42 (93,3)
Διάρκεια νόσου, έτη, μέσος όρος (ΤΑ) (εύρος τιμών)	7,1 (4,75) (1-20)
Ηλικία κατά την έναρξη νόσου, μέσος όρος (ΤΑ)(εύρος τιμών)	55,8 (7,56) (35-70)
Πρωινή δυσκαμψία, ν (%)	29 (64,4)
Πρωινή δυσκαμψία (λεπτά), μέσος όρος (ΤΑ) (εύρος τιμών)	13,8 (16,4) (0-60)
Άλγος γονάτων, ν (%)	23 (51,1)
Άλγος ισχίων, ν (%)	6 (13,3)
Άλγος οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης, ν (%)	22 (48,8)
Πόνος τη νύχτα, ν (%)	26 (57,8)
Ξηροστομία, ν (%)	26 (57,8)
Ξηροφθαλμία, ν (%)	19 (42,2)
Πόνος (0-100mm VAS), μέσος όρος (ΤΑ) (εύρος τιμών)	29,4 (19,5) (0-70)
Λειτουργικότητα (FIHOA), μέσος όρος (ΤΑ) (εύρος τιμών)	5,95 (4,98) (0-24)
Ιστορικό: υπέρταση, ν (%)	26 (57,8)
Ιστορικό: υπερλιπιδαιμία, ν (%)	23 (51,1)
Ιστορικό: σακχαρώδης διαβήτης, ν (%)	4 (8,9)
Κάπνισμα, ν (%)	1 (2,2)
Ιστορικό καρδιαγγειακού επεισοδίου, ν (%)	2 (4,4)

ασθενείς (33,3%) ανέφεραν και τα δύο. Από αυτούς τους ασθενείς, 4 πληρούσαν κριτήρια για σύνδρομο Sjogren (Vitali et al, 2002). Περιληπτικά, τα κριτήρια αυτά ενσωματώνουν 6 ενότητες: υποκειμενικά συμπτώματα ξηροστομίας ή/και ξηροφθαλμίας, αντικειμενικές ενδείξεις συμμετοχής των δακρυικών ή/και σιελογόνων αδένων, ιστολογική απόδειξη λεμφοκυτταρικών συσσωρεύσεων σε βιοψία ελλέσσονος σιελογόνου αδένου, και αυτοαντισώματα έναντι των αντιγόνων Ro/SSA ή/και La/SSB. Ένας ασθενής κατατάσσεται ως πάσχων από πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren εφόσον πληρεί 4 από τα 6 αυτά κριτήρια (εφόσον συμπεριλαμβάνονται τουλάχιστον η ιστολογική απόδειξη ή τα αυτοαντισώματα). Τα χαρακτηριστικά και τα κριτήρια διάγνωσης των 4 αυτών ασθενών με ΔΟΑ παρουσιάζονται στον πίνακα 5. Όλοι πληρούσαν 4 από τα 6 κριτήρια (οι δύο με θετική βιοψία ελάσσονος σιελογόνου αδένου και οι δύο με θετικά

αυτοαντισώματα). Οι ασθενείς με ΔΟΑ και σύνδρομο Sjogren δεν διέφεραν από τους υπόλοιπους ασθενείς με ΔΟΑ σε δημογραφικά ή άλλα χαρακτηριστικά της νόσου, εκτός από το ότι οι ασθενείς με ΔΟΑ χωρίς σύνδρομο Sjogren είχαν υψηλότερη ΤΚΕ από τους ασθενείς με σύνδρομο Sjogren (πίνακας 4).

**Πίνακας 4. Σύγκριση των ασθενών με συνύπαρξη ΔΟΑ και σύνδρομο Sjogren με τους ασθενείς με ΔΟΑ.**

Χαρακτηριστικό	ΔΟΑ+σύνδρομο Sjogren (n=4)	ΔΟΑ (n=41)	p
Ηλικία σε έτη, μέσος όρος (ΤΑ)	57,7 (5,4)	63,4 (6,7)	0,051
Φύλο (γυναίκες)	4	38	0,99
Διάρκεια νόσου σε έτη, μέσος όρος (ΤΑ)	8,25 (6,9)	6,98 (4,6)	0,77
Ηλικία κατά την έναρξη της ΔΟΑ, μέσος όρος (ΤΑ)	49,5 (12,1)	56,4 (6,9)	0,27
Πρωινή δυσκαμψία	4	25	0,28
Πρωινή δυσκαμψία, διάρκεια σε λεπτά, μέσος όρος (ΤΑ)	13,7 (2,5)	13,8 (17,2)	0,49
Πόνος στο γόνατο	2	21	0,68
Πόνος στο ισχίο	0	6	0,55
Πόνος στην οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης	2	20	0,68
Νυχτερινός πόνος	2	24	0,57
CRP (mg/dl), μέσος όρος (ΤΑ)	0,2 (0)	0,28 (0,24)	0,6
ΤΚΕ (mm/1h), μέσος όρος (ΤΑ)	8,25 (4,4)	17,1 (10,7)	0,04
Ρευματοειδής παράγων	1	2	0,25
Πόνος (<math>0-100\text{ mm VAS}</math>), μέσος όρος (ΤΑ)	28,3 (7,6)	29,4 (20,2)	0,77
Λειτουργικότητα (FIIHOA), μέσος όρος (ΤΑ)	4,3 (1,5)	6,1 (5,1)	0,84

Ο επιπολασμός του συνδρόμου Sjogren στην παρούσα σειρά των 45 ασθενών με ΔΟΑ είναι 8,9%. Ο επιπολασμός του συνδρόμου Sjogren στον ελληνικό πληθυσμό βρέθηκε 0,15% (0,29% στις γυναίκες), σε μία μεγάλη επιδημιολογική μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια διαγνωστικά κριτήρια (Andrianakos et al, 2003). Σε μία μικρότερη επιδημιολογική μελέτη, ο επιπολασμός του

συνδρόμου ήταν 0,60% (Dafni et al, 1997). Με βάση τις εκτιμήσεις αυτές, ο αναμενόμενος αριθμός ασθενών με ΔΟΑ και τυχαία συνύπαρξη συνδρόμου Sjogren κυμαίνεται μεταξύ 0,0625 και 0,27/45. Η συχνότητα συνύπαρξης ΔΟΑ και συνδρόμου Sjogren στην παρούσα σειρά είναι 14,8-64 φορές μεγαλύτερη από αυτήν που θα αναμενόταν, αν η συνύπαρξη ήταν τυχαία.

**Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά και κριτήρια διάγνωσης του συνδρόμου Sjogren σε 4 ασθενείς με διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα.**

	<b>Ασθενής 1</b>	<b>Ασθενής 2</b>	<b>Ασθενής 3</b>	<b>Ασθενής 4</b>
<b>Φύλο</b>	Θήλυ	Θήλυ	Θήλυ	Θήλυ
<b>Ηλικία</b>	58	64	65	54
<b>Ξηροστομία</b>	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
<b>Ξηροφθαλμία</b>	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
<b>Αντικειμενική απόδειξη ξηροφθαλμίας (Schirmer's test)</b>	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
<b>Αντικειμενική απόδειξη ξηροστομίας</b>	Δ/Ε	Δ/Ε	Δ/Ε	Δ/Ε
<b>Βιοψία ελάσσονος σιελογόνου αδένα</b>	Θετική	Δ/Ε	Αρνητική	Θετική
<b>Anti-Ro(SSA)</b>	Αρνητικά	Θετικά	Θετικά	Αρνητικά
<b>Anti-La(SSB)</b>	Αρνητικά	Θετικά	Αρνητικά	Αρνητικά
<b>ANA</b>	Αρνητικά	Θετικά	1:640	1:160
<b>RF (IU/dl)</b>	Αρνητικός	Αρνητικός	19,8	Αρνητικός
<b>CRP (mg/dl)</b>	0,2	0,2	0,2	0,2
<b>ΤΚΕ (mm/1η ώρα)</b>	5	11	19	4

Δ/Ε: δεν έγινε, ANA: αντιπυρηνικά αντισώματα, RF: ρευματοειδής παράγων, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ΤΚΕ: ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων.

### 3.2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Τόσο η ευαισθησία όσο και η οστική διόγκωση ήταν ιδιαίτερα συχνά ευρήματα, καθώς πάνω από τις μισές ΑΜΦ και ΕΜΦ αρθρώσεις παρουσίαζαν ευαισθησία και οστική διόγκωση (πίνακας 6). Οι ΑΜΦ ήταν συχνότερα διογκωμένες, αλλά οι ΕΜΦ ήταν συχνότερα ευαίσθητες. Η ευαισθησία ήταν πολύ συχνή στις ΑΜΦ 2 και 3 και ΕΜΦ 3 και 4 (σχήμα 1α). Η ευαισθησία στις ΜΚΦ αρθρώσεις δεν ήταν σπάνια, καθώς μία στις 5 ΜΚΦ ήταν ευαίσθητη στην ψηλάφηση, και αφορούσε κυρίως στην 1<sup>η</sup> ΜΚΦ άρθρωση (του αντίχειρα) (σχήμα 1). Η ανεύρεση οζιδίων Heberden ήταν ιδιαίτερα συχνή στις ΑΜΦ αρθρώσεις, ιδιαίτερα την 2<sup>η</sup> ΑΜΦ. Οι 3<sup>η</sup> και 5<sup>η</sup> ΑΜΦ φάνηκαν να έχουν ελαφρώς μικρότερο κίνδυνο για οστική διόγκωση, και η 4<sup>η</sup> ΑΜΦ ακόμη μικρότερο κίνδυνο.

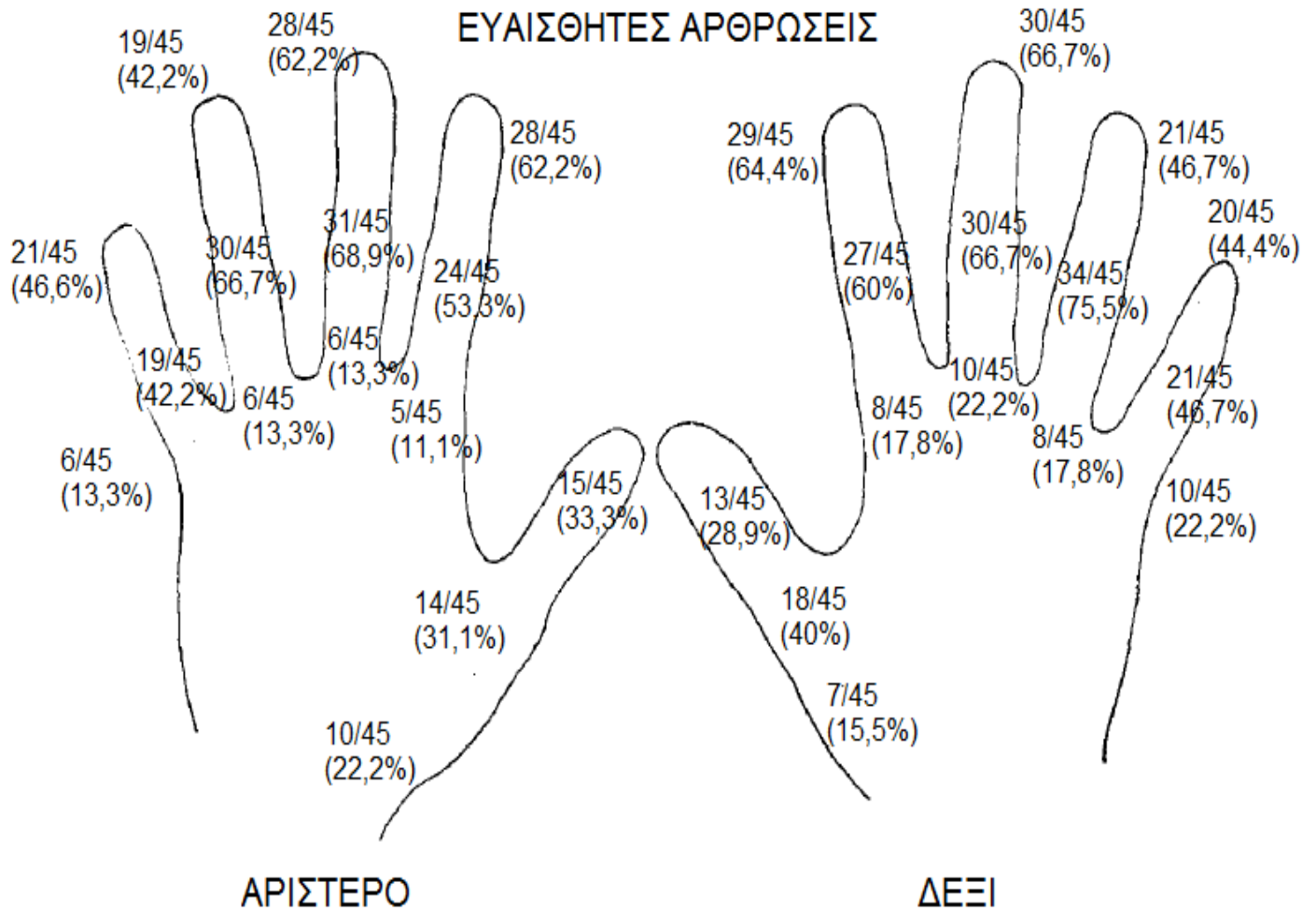
Η αρθρική φλεγμονή ήταν ένα σχετικά ασύνηθες εύρημα. Συνολικά, 6,4% των αρθρώσεων που εξετάστηκαν πληρούσαν το κριτήριο της φλεγμίνουσας άρθρωσης, και αυτές αφορούσαν κυρίως στις ΕΜΦ και σε μικρότερο βαθμό στις ΑΜΦ αρθρώσεις. Οι ΕΜΦ 2 και 3 και ΑΜΦ 2 και 3 φάνηκε να είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για υμενίτιδα. Παρά τη συχνή ευαισθησία των ΜΚΦ αρθρώσεων, η ανεύρεση υμενίτιδας σε ΜΚΦ άρθρωση ήταν ένα ιδιαίτερα σπάνιο εύρημα, όπως σπάνια ήταν και η ανεύρεση υμενίτιδας και στην 1<sup>η</sup> ΚΜΚ άρθρωση.

Πίνακας 6. Συχνότητα και κατανομή των ευρημάτων της κλινικής εξέτασης.

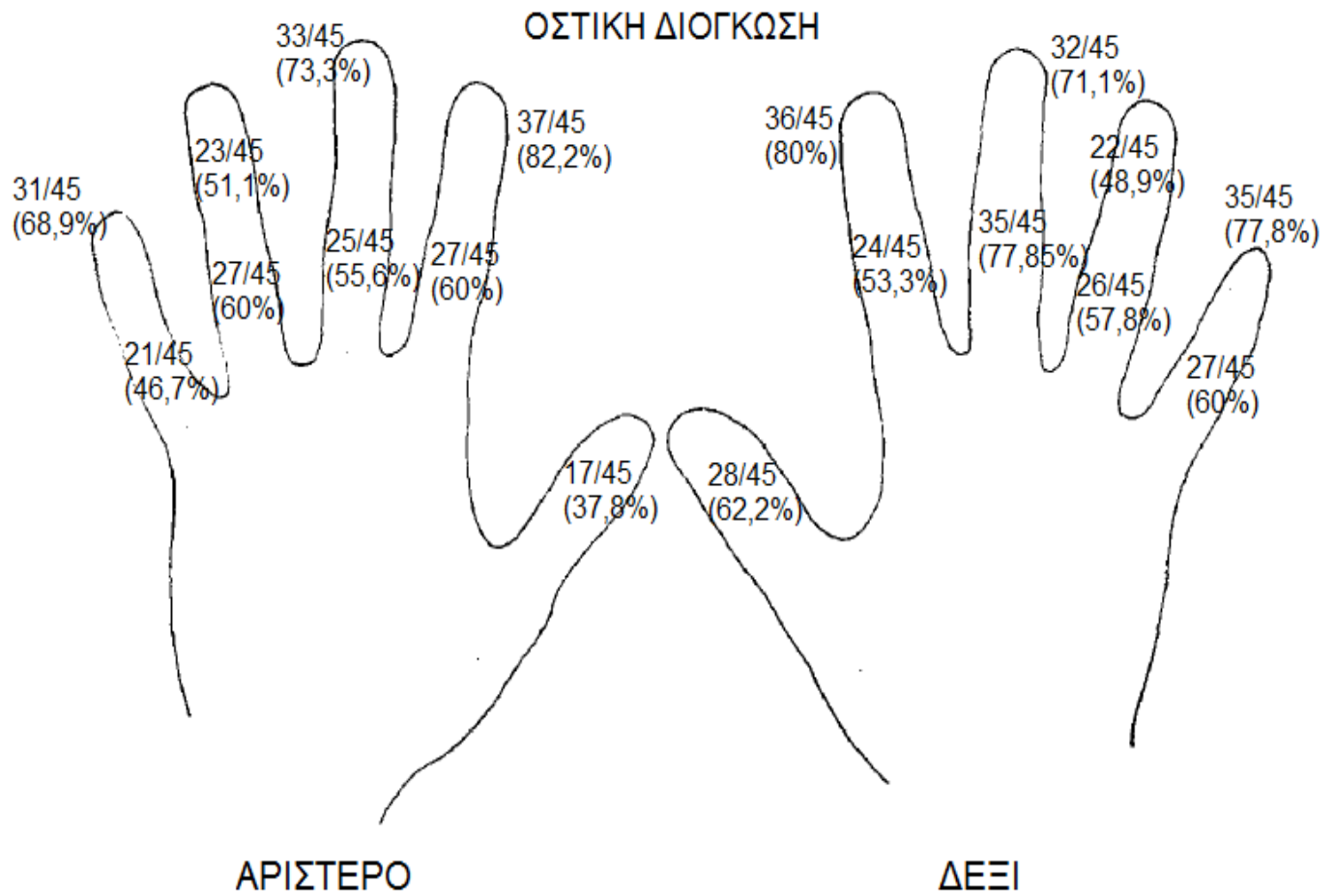
	Δεξί	Αριστερό	Σύνολο	%
<b>Ευαισθησία</b>				
ΕΜΦ	112/180	104/180	216/360	60
ΑΜΦ	100/180	96/180	196/360	54,4
1η ΦΦ	13/45	15/45	28/90	31,1
1η ΚΜΚ	07/45	10/45	17/90	18,9
ΜΚΦ	54/225	37/225	91/450	20,2
Σύνολο	196/675	262/675	458/1350	33,9
<b>Οστική διόγκωση</b>				
ΕΜΦ	112/180	100/180	212/360	58,9
ΑΜΦ	125/180	124/180	249/360	69,2
1η ΦΦ	28/45	17/45	45/90	50
Σύνολο	265/405	224/405	489/810	60,4
<b>Υμενίτιδα (φλεγμονή)</b>				
ΕΜΦ	24/180	20/180	44/360	12,2
ΑΜΦ	19/180	15/180	34/360	9,4
1η ΦΦ	03/45	03/45	06/90	6,7
1η ΚΜΚ	01/45	0/45	01/90	1,1
ΜΚΦ	0/225	01/225	01/450	0,2
Σύνολο	47/675	39/675	86/1350	6,4

Σχήμα 1. Συχνότητα και κατανομή των ευρημάτων της κλινικής εξέτασης ανά άρθρωση στα δύο χέρια.

α) Ευαίσθητες αρθρώσεις.

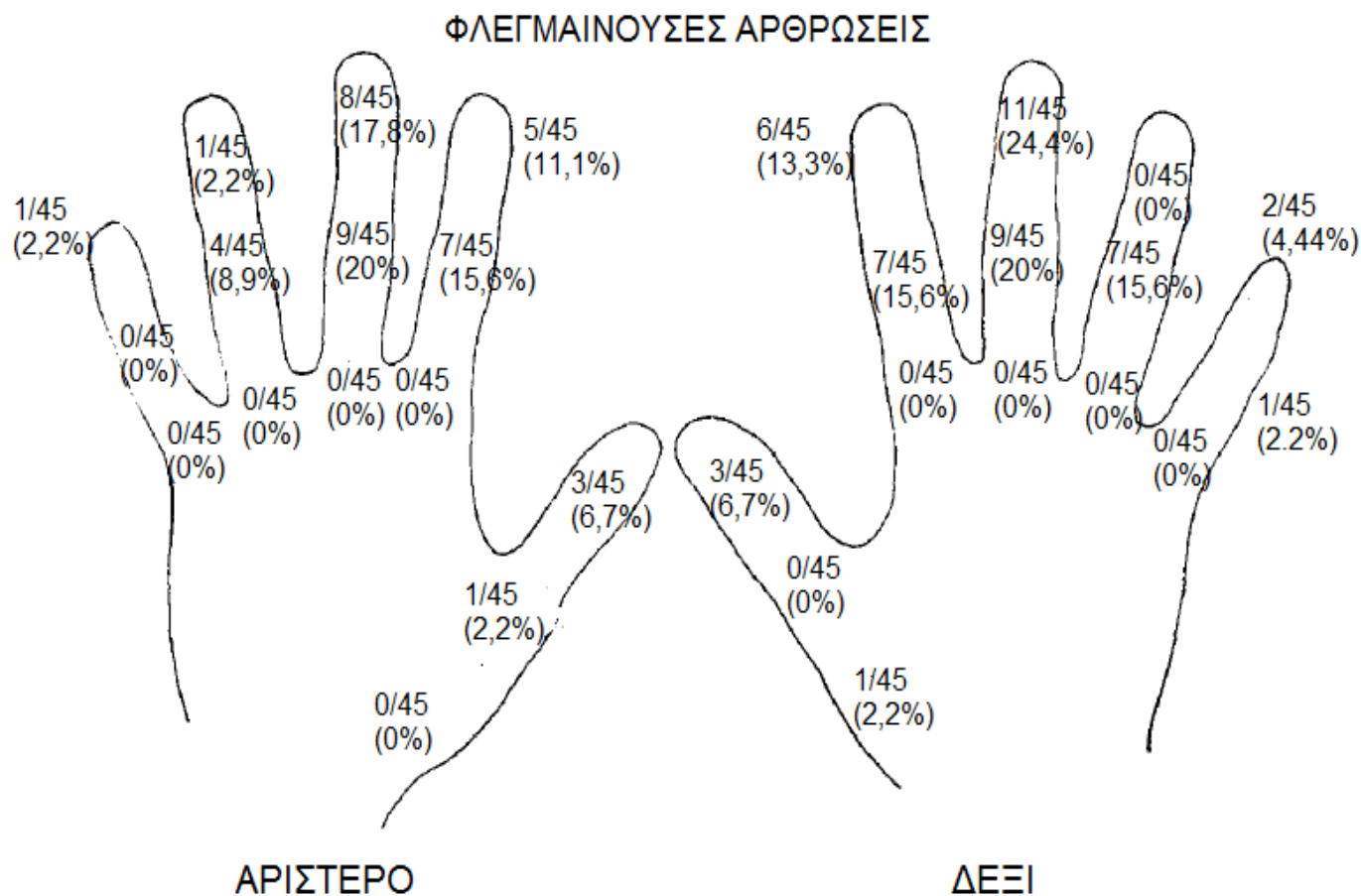


β) Αρθρώσεις με οστική διόγκωση.





γ) Φλεγμαίνουσες αρθρώσεις (υμενίτιδα).



**3.3. ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ**

Καθώς κάθε άρθρωση αξιολογήθηκε ανεξάρτητα από τους εξεταστές 1 και 2 για οστική διόγκωση, ευαισθησία και υμενίτιδα, προέκυψε ένα σύνολο 2262 παρατηρήσεων. Σε αυτές βασίστηκε η διερεύνηση της αξιοπιστίας της κλινικής εξέτασης. Συνολικά η συμφωνία μεταξύ των 2 εξεταστών ήταν καλή ( $\kappa=0,52$ ,  $p<0,001$ ). Για επιμέρους κλινικά χαρακτηριστικά της ΔΟΑ, η συμφωνία ήταν καλή για την ανίχνευση της οστικής διόγκωσης, που αντιστοιχεί στην ανίχνευση οστεοφύτων ( $\kappa=0,5$ ,  $p<0,001$ ) και υμενίτιδας ( $\kappa=0,44$ ,  $p=0,001$ ), και μέτρια για την ευαισθησία στην ψηλάφηση ( $\kappa=0,36$ ,  $p<0,001$ ). Ως ποσοσταία αναλογία, η συμφωνία μεταξύ των εξεταστών 1 και 2 ήταν 80,4% (για οστική διόγκωση 75,3%, για ευαισθησία 71,1% και για υμενίτιδα 92,9%).

### 3.4. ΠΟΝΟΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ

Οι μετρήσεις του πόνου και της λειτουργικότητας παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Οι ασθενείς συνήθως ανέφεραν μέτριο πόνο. Ενας στους 4 ασθενείς απάντησε ότι ο πόνος το τελευταίο 48ωρο ήταν ανύπαρκτος ή πολύ ήπιος ( $\leq 10$  mm), και αντίστοιχο ποσοστό ασθενών ανέφερε ισχυρό πόνο ( $\geq 50$  mm). Οι αντίστοιχη αξιολόγηση της δραστηριότητας της ΔΟΑ από τον ιατρό ήταν σημαντικά χαμηλότερη (μέσος όρος [TA]= 17,75 [9,58]) ( $p=0,0004$ ). Παρ' όλα αυτά, η συσχέτιση μεταξύ αξιολόγησης ασθενούς και ιατρού ήταν ισχυρή ( $r=0,83$ , σχήμα 2α).

Οι ασθενείς ανέφεραν κάποιου βαθμού λειτουργική επιβάρυνση (πίνακας 3). Ο δείκτης FIIHOA κυμάνθηκε από 0 ως 24 (μέσος όρος [TA]=5,95 [4,98]). Εικοσι δύο ασθενείς (55%) ανέφεραν ήπια λειτουργική επιβάρυνση (FIIHOA  $\leq 5$ ). Η λειτουργικότητα παρουσίασε μόνο μικρή συσχέτιση με τον πόνο ( $r=0,3$ , σχήμα 2β).

Ο πόνος στην ΔΟΑ φάνηκε να επηρεάζεται από τα οζίδια, την ακτινολογική βαρύτητα, αλλά όχι τη διάρκεια νόσου. Οι αρθρώσεις με οστική διόγκωση (οζίδια) είχαν 3,6 φορές περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν ευαισθησία στην ψηλάφηση (OR= 3,63, 95% CI 2,69-4,89,  $p<0,0001$ ). Η ακτινολογική βαρύτητα δεν συσχετίστηκε με τη ένταση του πόνου ( $r=-0,04$ ), ούτε με το σύνολο ευαίσθητων αρθρώσεων ( $r=0,16$ ), αφού η σύγκριση του VAS πόνου για κάθε τεταρτημόριο (T) ακτινολογικής βαρύτητας δεν ανάδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές (T1-T2  $p=0,73$ , T1-T3  $p=0,69$ , και T1-T4  $p=0,75$ ). Παρ' όλα αυτά, οι αρθρώσεις με βαριά ακτινολογική εικόνα ( $K-L>2$ ) είχαν 2-πλάσιες πιθανότητες να παρουσιάζουν ευαισθησία στην ψηλάφηση (OR= 2,39, 95% CI 1,85-3,07,  $p<0,0001$ ). Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ πόνου και διάρκειας νόσου ( $r=0,02$ ). Παρόμοια, η ένταση του πόνου δεν συσχετιζόταν με τη διάρκεια της νόσου, αφού η σύγκριση του πόνου για κάθε τεταρτημόριο διάρκειας νόσου δεν ανάδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές (T1-T2  $p=0,45$ , T1-T3  $p=0,25$ , και T1-T4  $p=0,42$ ).

Η λειτουργικότητα δεν παρουσίασε συσχέτιση με την ακτινολογική βαρύτητα, ως συνολικό σκορ K-L ( $r=0,13$ ). Η σύγκριση του δείκτη FIIHOA για κάθε τεταρτημόριο ακτινολογικής βαρύτητας δεν ανάδειξε σημαντικές διαφορές (T1-T2  $p=0,52$ , T1-T3  $p=0,74$ , και T1-T4  $p=0,19$ ). Δεν διαπιστώθηκε επίσης συσχέτιση της λειτουργικότητας με την διάρκεια νόσου ( $r=0,07$ ). Η σύγκριση των τιμών FIIHOA για κάθε τεταρτημόριο διάρκειας νόσου δεν έδειξε σημαντικές διαφορές (T1-T2  $p=0,97$ , T1-T3  $p=0,27$  και T1-T4  $p=0,8$ ).

Διερευνήθηκε επίσης η σχέση της φλεγμονής, με κλινικά ή υπερηχογραφικά κριτήρια, με τον πόνο και τη λειτουργικότητα. Η διερεύνηση αυτή έγινε ελέγχοντας τη συσχέτιση FHOA και VAS με το σύνολο των επηρεασμένων αρθρώσεων. Έγινε ξεχωριστός έλεγχος για το σύνολο των φλεγμαιοσών αρθρώσεων και των δύο χεριών, και το σύνολο των αρθρώσεων του κυρίαρχου χεριού. Αυτή η διπλή σύγκριση κρίθηκε απαραίτητη γιατί πολλές από τις καθημερινές δραστηριότητες που βαθμολογούνται στον FHOA γίνονται με μεγαλύτερη συμμετοχή του κυρίαρχου χεριού. Το σύνολο των αρθρώσεων με (υπερηχογραφική) πάχυνση του αρθρικού υμένα για κάθε ασθενή δεν παρουσίασε σημαντική συσχέτιση με τον δείκτη λειτουργικότητας FHOA ( $r=0,33$ ,  $p=0,18$ ), και το ίδιο βρέθηκε για το σύνολο των αρθρώσεων του κυρίαρχου χεριού ( $r=0,37$ ,  $p=0,13$ ). Τα ευρήματα δεν άλλαξαν όταν για την διερεύνηση χρησιμοποιήθηκε ο υπερηχογραφικός ορισμός της αυξημένης αγγείωσης του υμένα (σήμα PD) ( $r=0,35$ ,  $p=0,15$ , για το σύνολο των αρθρώσεων των δύο χεριών με σήμα PD,  $r=0,33$ ,  $p=0,18$  για το σύνολο των αρθρώσεων του κυρίαρχου χεριού). Η υπερηχογραφική φλεγμονή, με οποιονδήποτε από τους δύο ορισμούς, δεν συσχετίστηκε με τον πόνο (πίνακας 7).

**Πίνακας 7. Συσχέτιση υπερηχογραφικής φλεγμονής και κλινικών παραμέτρων με τον πόνο σε ασθενείς με ΔΟΑ.**

Παράμετρος	VAS	
	Pearson r	P
Υπερηχογραφική φλεγμονή: πάχυνση υμένα (σύνολο)	0,4	0,099
Υπερηχογραφική φλεγμονή: πάχυνση υμένα (κυρίαρχο χέρι)	0,39	0,1
Υπερηχογραφική φλεγμονή: σήμα power Doppler (σύνολο)	0,18	0,46
Υπερηχογραφική φλεγμονή: σήμα power Doppler (κυρίαρχο χέρι)	0,37	0,13
Κλινική εξέταση: σύνολο αρθρώσεων με οστική διόγκωση (σύνολο)	-0,19	0,44
Κλινική εξέταση: σύνολο αρθρώσεων με οστική διόγκωση (κυρίαρχο χέρι)	-0,16	0,52
Κλινική εξέταση: σύνολο ευαίσθητων αρθρώσεων (σύνολο)	0,2	0,41
Κλινική εξέταση: σύνολο ευαίσθητων αρθρώσεων (κυρίαρχο χέρι)	0,2	0,41
Κλινική εξέταση: σύνολο αρθρώσεων με φλεγμονή(σύνολο)	-0,04	0,99
Κλινική εξέταση: σύνολο αρθρώσεων με φλεγμονή (κυρίαρχο χέρι)	0,11	0,66

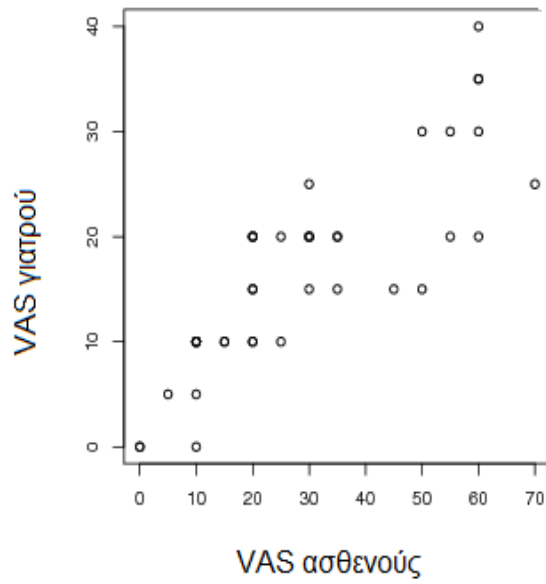
Η φλεγμονή που ανιχνεύτηκε κατά την κλινική εξέταση, δεν παρουσίασε σημαντική συσχέτιση με τον πόνο (πίνακας 7), αλλά οι φλεγμαίνουσες αρθρώσεις ήταν πολύ συχνότερα ευαίσθητες (OR 11,07, 95% CI 5,2-23,6,  $p < 0,0001$ ). Η κλινική φλεγμονή παρουσίασε σημαντική συσχέτιση με την λειτουργική έκπτωση, όπως αξιολογείται με τον δείκτη FIHOA (πίνακας 8). Η συσχέτιση αυτή ήταν ακόμη ισχυρότερη όταν στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το σύνολο των φλεγμαινουσών αρθρώσεων του κυρίαρχου χεριού. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν για τη συσχέτιση λειτουργικότητας και ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων (πίνακας 8).

**Πίνακας 8. Συσχέτιση κλινικών παραμέτρων με την λειτουργική κατάσταση ασθενών με ΔΟΑ.**

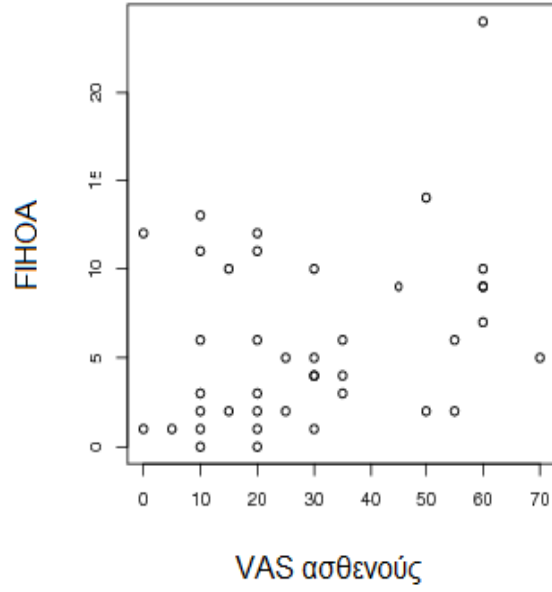
Παράμετρος	FIHOA	
	Pearson r	P
Κλινική εξέταση: σύνολο αρθρώσεων με οστική διόγκωση (σύνολο)	0,63	0,005
Κλινική εξέταση: σύνολο αρθρώσεων με οστική διόγκωση (κυρίαρχο χέρι)	0,63	0,005
Κλινική εξέταση: σύνολο ευαίσθητων αρθρώσεων (σύνολο)	0,62	0,007
Κλινική εξέταση: σύνολο ευαίσθητων αρθρώσεων (κυρίαρχο χέρι)	0,65	0,004
Κλινική εξέταση: σύνολο αρθρώσεων με φλεγμονή(σύνολο)	0,55	0,02
Κλινική εξέταση: σύνολο αρθρώσεων με φλεγμονή (κυρίαρχο χέρι)	0,58	0,009

Σχήμα 2. α) Συσχέτιση μεταξύ αξιολόγησης από ασθενή και ιατρό (Pearson r), β) Συσχέτιση μεταξύ πόνου (κατά τον ασθενή) και λειτουργικότητας.

α)



β)



### 3.5. ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

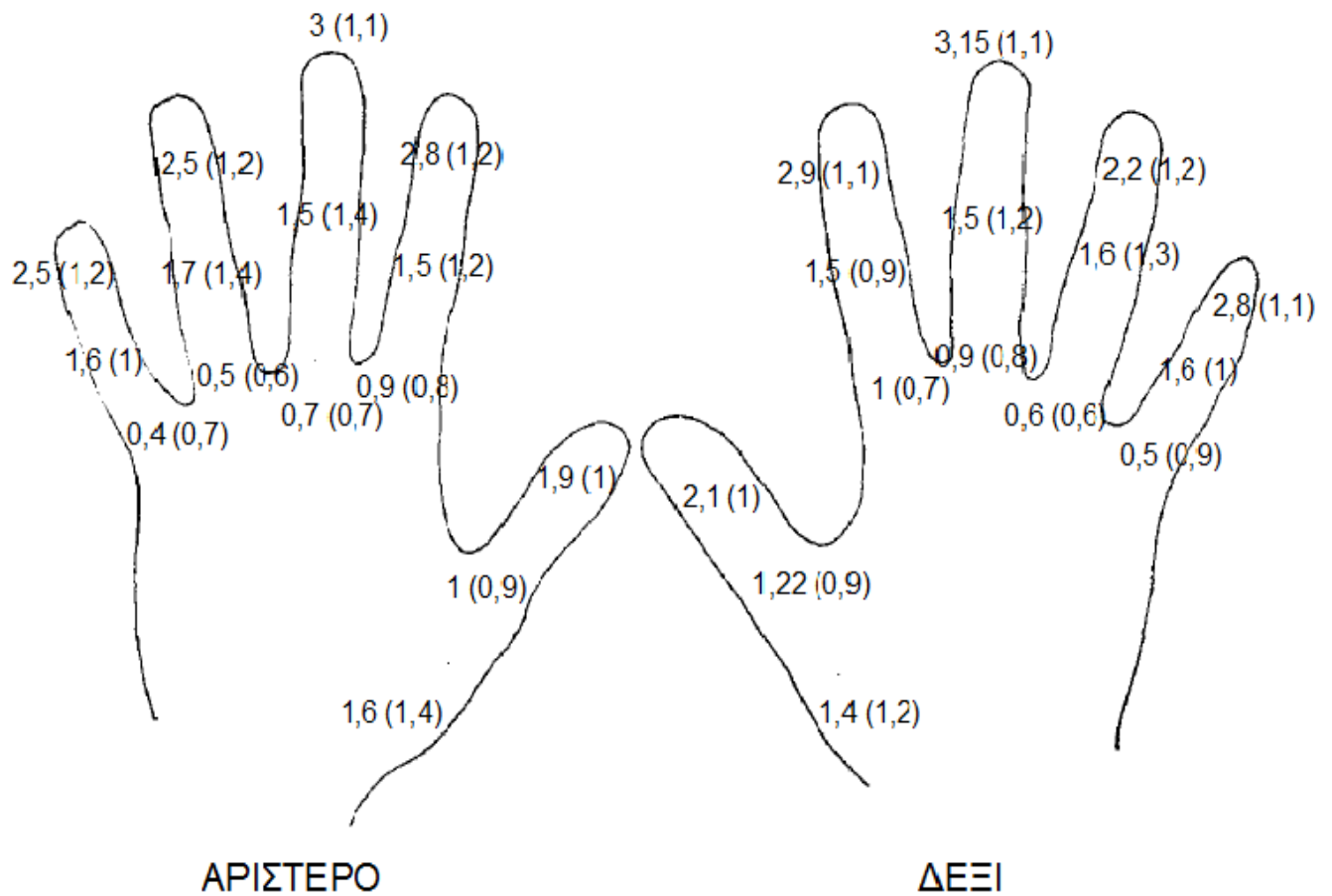
Στον πίνακα 9 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της βαθμολόγησης κατά K-L των απλών ακτινογραφιών άκρων χειρών. Οι δυο άκρες χείρες δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά στην ακτινολογική προσβολή. Βαρύτερη προσβολή βρέθηκε στις ΑΜΦ αρθρώσεις, και με φθίνουσα βαρύτητα σε 1η ΜΦ, ΕΜΦ, ΚΜΚ αρθρώσεις. Οι ΜΚΦ αρθρώσεις παρουσίαζαν μόνο αμφίβολες ή ήπιες ακτινολογικές αλλοιώσεις. Η ακτινολογική βαρύτητα, κατανεμημένη ανά άρθρωση, παρουσιάζεται στο σχήμα 3. Η 3η ΑΜΦ ήταν η συχνότερα και βαρύτερα προσβεβλημένη άρθρωση. Οι υπόλοιπες ΑΜΦ προσβάλλονταν στον ίδιο βαθμό, με τη μικρή υστέρηση της 4ης ΑΜΦ. Οι ΕΜΦ δεν παρουσίαζαν αξιοσημείωτες διαφορές. Από τις ΜΚΦ αρθρώσεις, συχνότερα προσβάλλονταν, αν και σε ήπιο βαθμό, οι πρώτες 3 αρθρώσεις. Η ακτινολογική προσβολή των 2 τελευταίων ΜΚΦ αρθρώσεων ήταν σπάνια.

Η ακτινολογική βαρύτητα δεν σχετίστηκε με τη διάρκεια νόσου ( $r=0,26$ ,  $p=0,08$ ). Η ανάλυση της διάρκειας νόσου ανά τεταρτημόριο ακτινολογικής βαρύτητας δεν έδειξε σημαντικές διαφορές ( $T_1-T_2$   $p=0,16$ ,  $T_1-T_3$   $p=0,69$ , και  $T_1-T_4$   $p=0,99$ ).

**Πίνακας 9. Αξιολόγηση της βαρύτητας των ακτινολογικών βλαβών των ασθενών με ΔΟΑ, σύμφωνα με την κατάταξη Kellgren-Lawrence.**

Ομάδα αρθρώσεων	Αθροισμα επιμέρους βαθμολογιών K-L, μέσος όρος (ΤΑ)			Μέση τιμή K-L		
	Δεξί χέρι	Αριστερό χέρι	Σύνολο	Δεξί χέρι	Αριστερό χέρι	Σύνολο
<b>ΜΚΦ</b>	4,33 (2,8)	5,08 (4,4)	9,2 (6,8)	0,87	1,01	1,57
<b>ΕΜΦ</b>	6,22 (3,8)	6,3 (4,3)	12,6 (7,7)	1,55	1,57	2,73
<b>ΑΜΦ</b>	11,1 (3,4)	10,8 (3,6)	21,9 (6,5)	2,77	2,7	2,05
<b>1 ΜΦ</b>	2,1 (1,01)	1,95 (1,1)	4,1 (1,9)	2,1	1,95	1,5
<b>ΚΜΚ</b>	1,42 (1,2)	1,57 (1,4)	3 (2,3)	1,42	1,57	1,64
<b>Σύνολο</b>	24,8 (9,02)	24,3 (9,7)	49,1 (18,15)	1,65	1,62	

Σχήμα 3. Ακτινολογική βαρήτητα της ΔΟΑ ανά άρθρωση. (Οι αριθμοί εκφράζουν τη μέση τιμή βαθμολογίας κατά Kellgren-Lawrence. Εντός παρενθέσεως παρουσιάζεται η τυπική απόκλιση).



### 3.6. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφική μελέτη άκρων χειρών παρουσιάζονται στο πίνακα 10.

**Πίνακας 10. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των 22 ασθενών που υπεβλήθησαν σε υπερηχογραφική μελέτη άκρων χειρών.**

Αριθμός ασθενών	22
Ηλικία, έτη (μέσος όρος, εύρος)	62,5 (51-71)
Γυναίκες, ν (%)	20 (90,9)
Διάρκεια νόσου, έτη (μέσος όρος)	50,6
Θεραπεία	Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα επί πόνου

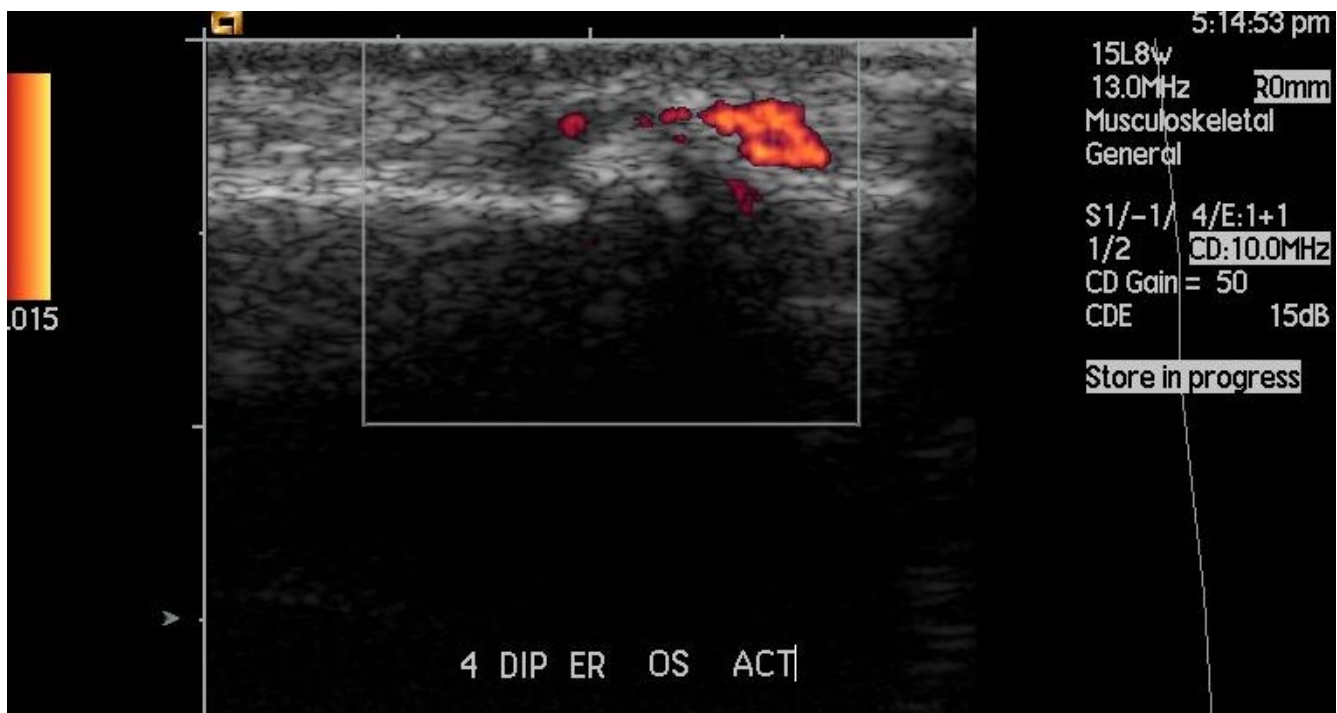
Συνολικά ερευνήθηκαν 660 αρθρώσεις των άκρων χειρών. Η αξιοπιστία της υπερηχογραφικής εξέτασης από τον ίδιο εξεταστή (intra-observer agreement) για την ανίχνευση διαβρώσεων και άλλων ευρημάτων ήταν άριστη ( $\kappa=0,81$ ), όπως και η αξιοπιστία στην ανάγνωση των απλών ακτινογραφιών ( $\kappa=0,86$ ). Ποσοστό 35% των αρθρώσεων που ερευνήθηκαν είχαν διαβρώσεις (231/660). Οι διαβρώσεις ήταν συχνότερες στο δεξί χέρι (124 αρθρώσεις, έναντι 107 στο αριστερό), και κατανέμονταν τόσο στην κεντρική αρθρική περιοχή, όσο και στην περιφέρεια της άρθρωσης. Οστεόφυτα ανιχνεύτηκαν σε 54,5% των αρθρώσεων (360/660), με ελαφριά υπεροχή του δεξιού έναντι του αριστερού χεριού (183 στο δεξί και 177 στο αριστερό χέρι). Τόσο οι διαβρώσεις, όσο και τα οστεόφυτα ήταν συχνότερα στις ΑΜΦ και ΕΜΦ αρθρώσεις (πίνακας 11). Η ύπαρξη διαβρώσεων στις ΜΚΦ αρθρώσεις δεν ήταν σπάνια (14,1% , 31/220).

**Πίνακας 11. Συχνότητα και κατανομή των δομικών αλλοιώσεων (διαβρώσεων και οστεοφύτων) κατά την υπερηχογραφική εξέταση**

Ομάδα αρθρώσεων	Οστεόφυτα (%)	Διαβρώσεις (%)
Άπω μεσοφαλαγγικές (176)	152 (86,4)	94 (53,4)
Εγγύς μεσοφαλαγγικές (176)	134 (76,1)	81 (46)
Μεσοφαλαγγική αντίχειρα (44)	28 (63,6)	9 (20,4)
1 <sup>η</sup> καρπομετακαρπική (44)	18 (40,1)	16 (36,4)
Μετακαρποφαλαγγικές (220)	28 (12,7)	31 (14,1)



Σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν ευρήματα υμενίτιδας (εικόνα 2). Σε 19/22 ασθενείς βρέθηκε υπερτροφικός αρθρικός υμένας (86,4%), και σήμα PD ανιχνεύτηκε σε 18/22 ασθενείς (81,8%). Υπερτροφικός υμένας ανιχνεύθηκε σε 159/660 αρθρώσεις (24,1%), και σήμα PD σε 148/660 αρθρώσεις (22,4%). Ενδοαρθρική συλλογή υγρού βρέθηκε σε 119/660 αρθρώσεις (18%). Η κατανομή των βλαβών αυτών στις ομάδες αρθρώσεων παρουσιάζεται στον πίνακα 12. Όλα τα ευρήματα ήταν συχνότερα στις ΑΜΦ, αρκετά κοινά στις ΕΜΦ, αλλά δεν ήταν σπάνια και στις ΜΚΦ αρθρώσεις. Κατά την εξέταση των ΕΜΦ αρθρώσεων διαπιστώθηκαν 31 περιπτώσεις τενοντοελυτρίτιδας σε 9/22 ασθενείς (40,9% των ασθενών), είτε του εν τω βάθει καμπτήρα των δακτύλων είτε του εκτείνοντα των δακτύλων τένοντα (17 δεξιά και 14 αριστερά).



**Εικόνα 2.** Υπερηχογραφική εξέταση ασθενούς με διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα. Διακρίνεται αυξημένο σήμα Power doppler εντός της υποχονικής περιοχής του υπερτροφικού αρθρικού θυλάκου, έυρημα που είναι ενδεικτικό αυξημένης αιματικής ροής, που αντιστοιχεί σε ενεργό υμενίτιδα

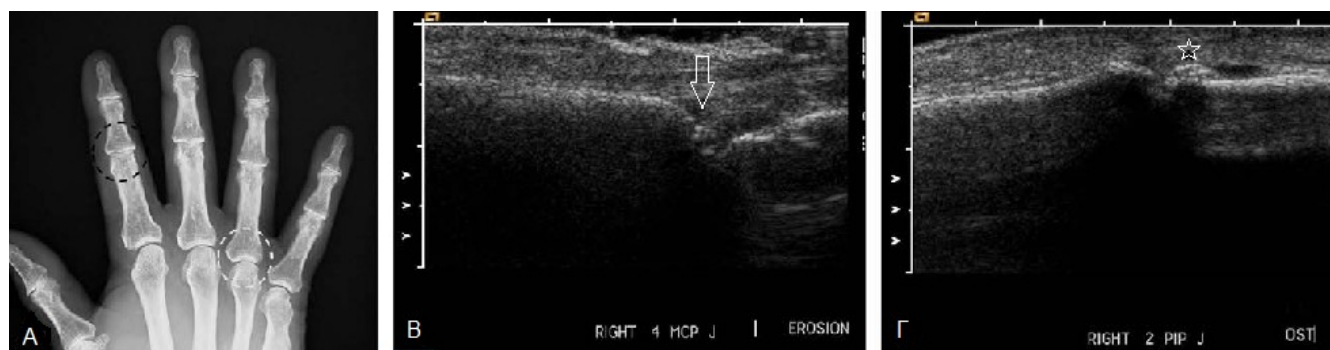
**Πίνακας 12. Συχνότητα και κατανομή των φλεγμονωδών αλλοιώσεων (υμενίτιδας, σήματος PD και συλλογής υγρού) κατά την υπερηχογραφική εξέταση.**

Ομάδα αρθρώσεων	Υμενίτιδα (%)	Σήμα Doppler (%)	Power Συλλογή υγρού (%)
Άπω μεσοφαλαγγικές (176)	67 (38,1)	83 (47,1)	44 (25)
Εγγύς μεσοφαλαγγικές (176)	34 (19,3)	32 (18,2)	27 (15,3)
Μεσοφαλαγγική αντίχειρα (44)	11 (25)	3 (6,8)	4 (9,1)
1 <sup>η</sup> καρπομετακαρπική (44)	12 (6,8)	10 (22,7)	6 (13,6)
Μετακαρποφαλαγγικές (220)	35 (15,9)	20 (9,1)	38 (17,3)

### 3.7. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΕΙΚΟΝΑΣ

Η υπερηχογραφία ήταν πιο ευαίσθητη από την απλή ακτινογραφία στην ανίχνευση δομικών αλλοιώσεων της άρθρωσης. Στην απλή ακτινογραφία διαγνώστηκαν 115 διαβρώσεις, ενώ η υπερηχογραφία βοήθησε στη διάγνωση επιπλέον 116 διαβρώσεων που δεν αναγνωρίστηκαν στην απλή ακτινογραφία. Η απλή ακτινογραφία διέκρινε μόνο τις μισές διαβρώσεις (49,8%) που βρέθηκαν με την υπερηχογραφία.

Η ευαισθησία της υπερηχογραφίας ήταν ανώτερη από την απλή ακτινογραφία και για τη διάγνωση οστεοφύτων, αλλά εδώ οι διαφορές μεταξύ των δύο μεθόδων ήταν μικρότερες. Στην απλή ακτινογραφία φάνηκαν 310 οστεόφυτα, και η υπερηχογραφία διέκρινε επιπλέον 50 οστεόφυτα που δεν αναγνωρίστηκαν στην ακτινογραφία (εικόνα 3). Η σύγκριση των δύο μεθόδων για την διάγνωση δομικών αλλοιώσεων της άρθρωσης φαίνεται στον πίνακα 13.



**Εικόνα 3.** Απλή ακτινογραφία (Α) και υπερηχογράφημα (Β και Γ) ασθενούς με διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα. Η ακτινογραφία δεν καταδεικνύει παθολογία στον 2η εγγύς μεσοφαλαγγική άρθρωση (μάυρος κύκλος) και την 4η μετακαρπιοφαλαγγική άρθρωση (λευκός κύκλος) (Α). Στην υπερηχογραφική εξέταση καταδεικνύεται μικρή διάβρωση στην 4η μετακαρπιοφαλαγγική άρθρωση (βέλος) (Β) και μικρό οστεόφυτο στην 2η εγγύς μεσοφαλαγγική άρθρωση (λευκός αστερίσκος) (Γ).

**Πίνακας 13.** Σύγκριση της συχνότητας ανίχνευσης διαβρώσεων και οστεοφύτων με απλή ακτινογραφία και υπερηχογραφία, ανά ομάδα αρθρώσεων.

	Διαβρώσεις ακτινογραφία (%)	Διαβρώσεις υπέρηχοι (%)	<i>p</i>	Οστεόφυτα ακτινογραφία (%)	Οστεόφυτα υπέρηχοι (%)	<i>p</i>
<b>ΔΕΞΙ ΧΕΡΙ</b>						
<b>ΜΚΦ</b>	3 (2,3)	17 (15,5)	0,002	20 (18,2)	15 (13,6)	0,461
<b>ΕΜΦ</b>	12 (13,6)	45 (51,1)	<0,05	49 (55,7)	71 (80,7)	<0,05
<b>ΑΜΦ</b>	40 (45,5)	50 (56,9)	0,174	68 (72,3)	75 (85,2)	0,246
<b>ΜΦ1</b>	3 (13,6)	5 (22,8)	0,726	18 (81,9)	14 (63,6)	0,309
<b>1<sup>η</sup> ΚΜΚ</b>	1 (4,5)	7 (31,9)	0,07	6 (27,3)	8 (36,4)	0,746
<b>ΑΡΙΣΤΕΡΟ ΧΕΡΙ</b>						
<b>ΜΚΦ</b>	1 (0,9)	14 (12,8)	0,001	15 (13,6)	13 (11,9)	0,839
<b>ΕΜΦ</b>	14 (15,9)	36 (40,9)	<0,05	39 (44,3)	63 (71,6)	<0,05
<b>ΑΜΦ</b>	37 (42)	44 (50)	0,364	66 (75)	77 (87,5)	0,053
<b>ΜΦ1</b>	2 (9)	4 (18,2)	0,687	20 (90,9)	14 (63,6)	0,072
<b>1<sup>η</sup> ΚΜΚ</b>	2 (9)	9 (40,9)	0,036	9 (40,9)	10 (45,5)	0,99

### 3.8. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΗΣ ΑΡΘΡΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ.

Δεκαοκτώ από τους ασθενείς που εξετάστηκαν με το παραπάνω πρωτόκολλο υπεβλήθησαν σε πλήρη κλινική εξέταση, με το πρωτόκολλο της παρ. 2.3 από δύο ανεξάρτητους εξεταστές (ΙΑ και ΑΚ), κατά τυφλό τρόπο. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών παρουσιάζονται στον πίνακα 14. Η αξιοπιστία του εξεταστή που διενέργησε την υπερηχογραφική εξέταση (intra-observer agreement) για αυτή τη σειρά ασθενών ήταν  $\kappa=0,79$ .

**Πίνακας 14. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που υπεβλήθησαν σε συνδυασμένη κλινική και υπερηχογραφική εξέταση**

<b>Αριθμός ασθενών</b>	18
<b>Ηλικία, μέσος όρος (εύρος)</b>	61,04 (46-71) έτη
<b>Γυναίκες (%)</b>	16 (88,9)
<b>Διάρκεια νόσου, μέσος όρος (εύρος)</b>	4,71 (1-18) έτη
<b>Θεραπεία</b>	Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα επί πόνου
<b>Κλίμακα 4 κατά Kellgren-Lawrence (%)</b>	13 (72%)
<b>VAS πόνου, 0-100mm, μέσος όρος</b>	29
<b>FIHOA, μέσος όρος (εύρος)</b>	5,88 (1-14)

Για τη σύγκριση μεταξύ κλινικής και υπερηχογραφικής εξέτασης χρησιμοποιήθηκαν οι ορισμοί φλεγμαίνουσας άρθρωσης των παραγράφων 2.3 και 2.6. Η υμενίτιδα ως πάχυνση (grey scale synovitis) και ως αυξημένη αγγείωση (PD synovitis) του αρθρικού υμένα, χρησιμοποιήθηκαν ως ανεξάρτητα κριτήρια υπερηχογραφικής φλεγμονής της άρθρωσης. Η υπερηχογραφία αποδείχθηκε σημαντικά πιο ευαίσθητη στην ανίχνευση αρθρικής φλεγμονής από την κλινική εξέταση, ανιχνεύοντας 146/540 (27%) αρθρώσεις με πάχυνση υμένα και 122/540 (22,6%) με αυξημένη αγγείωση. Ο εξεταστής 1 διέγνωσε υμενίτιδα σε 38/540 (7%) και ο εξεταστής 2 σε 39/540 (7,2%) αρθρώσεις. Η συμφωνία μεταξύ κλινικής (από οποιονδήποτε από τους δύο εξεταστές) και υπερηχογραφικής εξέτασης κυμάνθηκε μεταξύ 72 και 74%, χαρακτηριζόμενη με το κριτήριο  $\kappa$  ως πτωχή ( $\kappa=0,08-0,15$ ) (πίνακας 15). Ο εξεταστής 1 δεν διέγνωσε 126 φλεγμαίνουσες αρθρώσεις, σύμφωνα με τον υπερηχογραφικό ορισμό της υπερτροφίας του υμένα, ενώ ο υπέρηχος δεν

ανίχνευσε υμενίτιδα σε 18 φλεγμαίνουσες, κλινικά, αρθρώσεις ( $p=0,001$ ). Ο εξεταστής 2 δεν διάγνωσε 129 αρθρώσεις με φλεγμονή κατά τον υπέρηχο, αλλά ανίχνευσε φλεγμονή σε 22 αρθρώσεις χωρίς υπερηχογραφική φλεγμονή ( $p=0,023$ ). Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν και με τη χρήση του σήματος PD ως κριτήριο αρθρικής φλεγμονής ( $p<0,001$  και για τους δύο εξεταστές) (Πίνακας 15). Χρησιμοποιώντας την υπερηχογραφική εξέταση (grey scale synovitis) ως εξέταση αναφοράς, η ευαισθησία και η ειδικότητα της κλινικής εξέτασης στην ανίχνευση της υμενίτιδας ήταν 0,12 και 0,95 αντίστοιχα. Η χρήση της αυξημένης αγγείωσης (σήμα PD) ως ορισμό της υπερηχογραφικής φλεγμονής δεν μετέβαλλε ουσιωδώς τα αποτελέσματα (Πίνακας 16).

**Πίνακας 15. Σύγκριση μεταξύ κλινικής και υπερηχογραφικής ανίχνευσης της υμενίτιδας.**

	Συμφωνία %	K	P
Εξεταστής 1 - υπερηχογραφική πάχυνση υμένα	73,3	0,12	0,001
Εξεταστής 2 - υπερηχογραφική πάχυνση υμένα	72	0,08	0,023
Εξεταστής 1 - αυξημένη αγγείωση (σήμα PD)	74,4	0,15	<0,001
Εξεταστής 2 - αυξημένη αγγείωση (σήμα PD)	73,8	0,13	<0,001

**Πίνακας 16. Ευαισθησία της κλινικής εξέτασης για την ανίχνευση της υμενίτιδας, με την υπερηχογραφική εξέταση (υπερτροφία υμένα ή αυξημένη αγγείωση) ως μέθοδο αναφοράς.**

	Ευαισθησία	Ειδικότητα
Υμενίτιδα στην κλινική εξέταση (υπερηχογραφική πάχυνση υμένα ως εξέταση αναφοράς)	0,12	0,95
Υμενίτιδα στην κλινική εξέταση (υπερηχογραφική αυξημένη αγγείωση ως εξέταση αναφοράς)	0,15	0,96

### 3.9. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Είκοσι ασθενείς, 13 με ΔΟΑ (12 γυναίκες, ηλικία ,μέσος όρος [ΤΑ]: 61,6 [8,6] έτη) και 7 με ΟΟΑ (7 γυναίκες, ηλικία 62 [5,8] έτη,  $p=0,92$  για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων), συμμετείχαν στην ανάλυση αυτή. Η διάρκεια νόσου ήταν 6,9 (4,4) έτη στην ΔΟΑ και 5,9 (5,2) έτη στην ΟΟΑ ( $p=0,65$  για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων). Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν ΜΣΑΦ

επί πόνου, και 3 ασθενείς με ΔΟΑ ελάμβαναν υδροξυχλωροκίνη. Στη μελέτη συμμετείχαν και 5 άτομα χωρίς ΟΑΧ (χαρακτηριστικά των ασθενών, παρ. 2.12), ως μάρτυρες. Η ηλικία στην ομάδα αυτή ήταν 41,2 (2,8) ( $p < 0,0001$  για τη σύγκριση με ΔΟΑ,  $p = 0,001$  για τη σύγκριση με ΟΟΑ), και δύο από τα άτομα της ομάδας αυτής ήταν άνδρες.

Δύο από τις ασθενείς με ΔΟΑ δεν έλαβαν γαδολίνιο, λόγω αναφερόμενου ιστορικού αλλεργίας σε σκιαγραφικές ουσίες.

### 3.9.1. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ ΔΟΑ ΚΑΙ ΟΟΑ

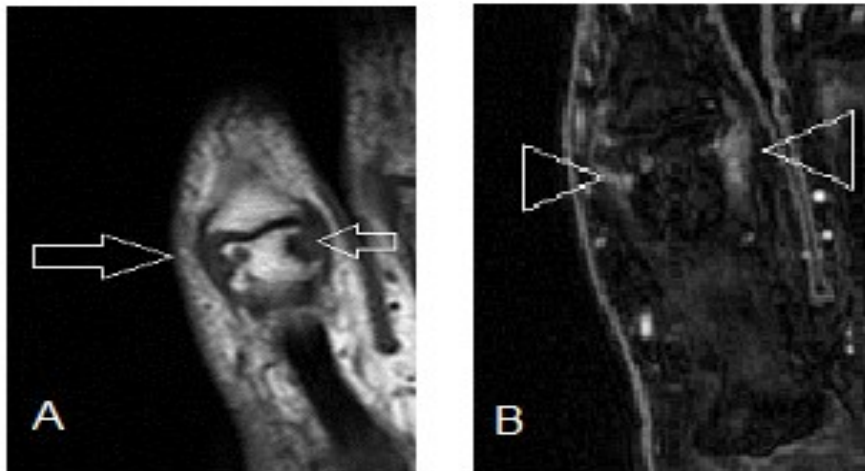
Ένα οστεόφυτο σε μία ΕΜΦ γυναίκας 39 ετών που εξετάστηκε λόγω όγκου κοίτης όνυχος ήταν το μόνο απεικονιστικό εύρημα στην ομάδα των εθελοντών-μαρτύρων.

Τα αποτελέσματα της υπερηχογραφικής και MRI εξέτασης παρουσιάζονται στον Πίνακα 17. Οι BMLs, οστεόφυτα, λέπτυνση του αρθρικού χόνδρου, κύστες και διαβρώσεις ήταν πιο συχνές στην ΔΟΑ σε σχέση με την ΟΟΑ. Στην ΔΟΑ, η MRI διέγνωσε οστεόφυτα σε 126/156 αρθρώσεις (80,8%), και στην ΟΟΑ σε 53/84 αρθρώσεις (63,1%) ( $p = 0,023$ ). Η συχνότητα λέπτυνσης του χόνδρου στην ΔΟΑ ήταν 88/156 (56,4%) των αρθρώσεων και 23/84 (27,4%) στην ΟΟΑ ( $p = 0,001$ ). Οι διαβρώσεις στην ΔΟΑ (93/156 ή 59,6%) ήταν συχνότερες από ότι στην ΟΟΑ (29/84 ή 34,5%) ( $p = 0,0036$ ), όπως και οι BMLs (ΔΟΑ 32/156 ή 20,5%, ΟΟΑ 7/84 ή 8,3%,  $p = 0,037$ ).

Η υμενίτιδα (εικόνα 4), πριν και μετά ενίσχυση του σήματος από την παραμαγνητική ουσία, οι συλλογές υγρού και η τενοντοελυτρίτιδα ήταν εξίσου συχνές στις δύο ομάδες. Με MRI διαπιστώθηκε υμενίτιδα σε 70/156 αρθρώσεις στους ασθενείς με ΔΟΑ (44,9%) και 29/84 των αρθρώσεων ασθενών με ΟΟΑ (34,5%,  $p = 0,48$ ). Εμπλουτισμός μετά χορήγηση γαδολινίου διαπιστώθηκε σε 24/132 (18,2%) των αρθρώσεων στην ομάδα της ΔΟΑ και σε 12/84 των αρθρώσεων στην ομάδα ΟΟΑ (14,3%,  $p = 0,53$ ). Συλλογές υγρού διαπιστώθηκαν σε 21/156 (13,5%) και 7/84 (8,3%) των αρθρώσεων στις ομάδες ΔΟΑ και ΟΟΑ, αντίστοιχα ( $p = 0,44$ ).

Οι BMLs διακρίθηκαν σε κεντρικές και περιφερικές (εικόνα 5). Αν και συνολικά οι BMLs ήταν πιο συχνές στην ΔΟΑ ( $p = 0,037$ ), ο επιπολασμός των κεντρικών και περιφερικών BMLs δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων. Επιπλέον, ενώ δεν υπήρχε διαφορά στην συχνότητα ανεύρεσης BMLs στην βάση οστεοφύτου, οι βλάβες αυτές στην ΔΟΑ παρουσίαζαν συχνότερα εμπλουτισμό με γαδολίνιο σε σχέση με την ΟΟΑ ( $p = 0,02$ ). Συνολικά, 12/13 ασθενείς με ΔΟΑ και 3/7 ασθενείς με ΟΟΑ είχαν BMLs.

Οι διαβρώσεις ήταν συχνό εύρημα και στις δύο ομάδες. Οι διαβρώσεις διακρίθηκαν σε κεντρικές και περιφερικές. Οι κεντρικές ήταν συχνότερες στην ΔΟΑ (70/156 αρθρώσεις ή 44,9%) από ότι στην ΟΟΑ (18/84 ή 21,4% των αρθρώσεων) ( $p=0,029$ ) αλλά οι περιφερικές δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (ΔΟΑ 59/156 ή 37,8%, ΟΟΑ 21/84 ή 25%,  $p=0,12$ ).



**Εικόνα 4.** Μαγνητική τομογραφία 3T ασθενούς με διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα. Απεικονίζεται η 2η εγγύς φαλαγγοφαλαγγική άρθρωση. Α) στεφανιαίο πλάνο, T1 ακολουθία, Β) στεφανιαίο πλάνο, ακολουθία 3D FSPGR, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας. Απεικονίζεται πάχυνση του αρθρικού υμένα και περιφερικής εντόπισης οστικές διαβρώσεις (λευκά βέλη) (Α) και (Β). Ο αρθρικός υμένας παρουσιάζει αυξημένο σήμα μετά από την χορήγηση της παραμαγνητικής ουσίας, που ερμηνεύεται ως παρουσία ενεργού φλεγμονής (Β, κεφαλή βέλους). Ο υπερτροφικός, φλεγμαίνων αρθρικός υμένας βρίσκεται σε στενή ανατομική συνάφεια και εισχωρεί εντός των διαβρώσεων. Το εύρημα αυτό συνηγορεί υπέρ καθοριστικού ρόλου της υμενίτιδας στην παθοφυσιολογία των περιφερικών διαβρώσεων.



**Εικόνα 5.** Μαγνητική τομογραφία 3T ασθενούς με διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα. Απεικονίζεται η 4η άπω μεσοφαλαγγική άρθρωση. Α) στεφανιαίο επίπεδο, T1 ακολουθία, Β) στεφανιαίο επίπεδο, T1 ακολουθία με κορεσμό λίπους (FS) , μετά από ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας. Απεικονίζεται διάβρωση αρθρικής επιφανείας (λευκή κεφαλή βέλους) (Α) αλλά χωρίς σημαντική διαταραχή της απεικόνισης του οστικού μυελού. Μετά χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας (Β) παρατηρείται ενίσχυση του μαγνητικού σήματος (βέλος), που αντιστοιχεί σε υποχόνδριο οστικό οίδημα (bone marrow edema ή bone marrow lesion).

### 3.9.2. ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΣΕ ΔΟΑ ΚΑΙ ΟΟΑ

Οι διαβρώσεις ήταν συχνότερες στις ΑΜΦ στην ΔΟΑ και την ΟΟΑ, λιγότερο συχνές στις ΕΜΦ και ασυνήθεις στις ΜΚΦ αρθρώσεις (Πίνακας 18). Παρόμοια ήταν η κατανομή των οστεοφύτων στην ΔΟΑ, αλλά στην ΟΟΑ τα οστεόφυτα ήταν πιο συχνά στις ΕΜΦ από ότι στις ΑΜΦ αρθρώσεις, και ήταν σπάνια στις ΜΚΦ αρθρώσεις. Η υμενίτιδα ήταν συχνότερη στις ΑΜΦ και ακολούθως στις ΕΜΦ αρθρώσεις στην ΔΟΑ, ενώ στην ΟΟΑ ήταν συχνότερη στις ΕΜΦ. Ενδιαφέρον εύρημα αποτελεί η απουσία υμενίτιδας από τις ΜΚΦ αρθρώσεις στην ΟΟΑ (Πίνακας 18).



Πίνακας 17. Απεικονιστικά ευρήματα με υπερηχογραφία και μαγνητική τομογραφία σε ασθενείς με ΔΟΑ και ΟΟΑ (εκφραζόμενα ως μέσος αριθμός ανά ασθενή [ΤΑ]).

Απεικονιστικό εύρημα	Διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα	Οζώδης οστεοαρθρίτιδα	p
<b>Bone Marrow Lesions</b>			
Σύνολο	2,46 (1,2)	1 (1,53)	0,037
Κεντρικές	0,92 (0,76)	0,57 (1,13)	0,58
Περιφερικές	1,62 (0,87)	0,71 (1,25)	0,074
<b>Οστεόφυτα</b>			
MRI	9,69 (0,95)	7,57 (1,9)	0,023
US	8,77 (1,23)	7,14 (1,67)	0,037
Λέπτυνση χόνδρου	6,77 (1,09)	3,29 (2,45)	0,001
<b>Υμενίτιδα</b>			
MRI	5,38 (3,4)	4,14 (3,23)	0,48
US	4,92 (2,95)	3,43 (2,93)	0,29
Υμενίτιδα (εμπλουτισμός με Gd)	2,18 (1,4)	1,72 (1,49)	0,53
<b>Κύστεις</b>			
MRI	3,85 (1,51)	1,71 (2,43)	0,045
US	3,77 (1,8)	1,57 (1,9)	0,029
<b>Συλλογή υγρού</b>			
MRI	1,46 (1,5)	1 (1,41)	0,48
US	1,62 (1,5)	1 (1,15)	0,44
<b>Τενοντοελυτρίτιδα</b>			
MRI	1,08 (1,25)	1 (1)	0,99
US	0,92 (1,25)	1 (1,15)	0,81
<b>Σύνολο αρθρώσεων με διαβρώσεις</b>			
MRI	7,15 (1,46)	4,14 (2,61)	0,0036
US	6,62 (1,66)	3,86 (2,97)	0,045
<b>Διαβρώσεις</b>			
Κεντρικές	5,38 (2,02)	2,57 (2,22)	0,029
Περιφερικές	4,54 (1,9)	3 (2,16)	0,12
BML στη βάση οστεοφύτου	1,46 (0,88)	0,71 (1,25)	0,13
BML στη βάση οστεοφύτου- εμπλουτισμός με Gd	1,73 (0,9)	0,43 (1,13)	0,02
Εμπλουτισμός με Gd στην πρόσφυση τενόντων	1,55 (1,37)	1,29 (1,38)	0,72

Πίνακας 18. Κατανομή των ευρημάτων της υπερηχογραφικής και MRI εξέτασης στην ΔΟΑ και ΟΟΑ.

	ΔΟΑ			ΟΟΑ		
	MRI, μέσος αριθμός αρθρώσεων ανά ασθενή (TA)	US, μέσος αριθμός αρθρώσεων ανά ασθενή (TA)	P	MRI, μέσος αριθμός αρθρώσεων ανά ασθενή (TA)	US, μέσος αριθμός αρθρώσεων ανά ασθενή (TA)	p
<b>Οστεόφυτα</b>						
<b>ΜΚΦ</b>	1,77 (0,72)	1,62 (0,87)	0,72	1,14 (0,69)	1,14 (1,07)	0,99
<b>ΕΜΦ</b>	3,92 (0,28)	3,62 (0,65)	0,31	3,57 (0,53)	3,43 (0,78)	0,9
<b>ΑΜΦ</b>	4 (0)	3,69 (0,48)	0,18	2,86 (1,21)	2,71 (1,11)	0,8
<b>Υμενίτιδα</b>						
<b>ΜΚΦ</b>	0,77 (1,3)	0,62 (1,19)	0,88	0 (0)	0 (0)	-
<b>ΕΜΦ</b>	2,23 (1,54)	2,08 (1,44)	0,76	2,29 (1,7)	2,14 (1,67)	0,9
<b>ΑΜΦ</b>	2,31 (1,44)	2,31 (1,18)	0,99	1,71 (1,49)	1,29 (1,38)	0,62
<b>Αρθρώσεις με διαβρώσεις</b>						
<b>ΜΚΦ</b>	0,38 (0,77)	0,23 (0,6)	0,72	0 (0)	0,29 (0,49)	0,7
<b>ΕΜΦ</b>	2,85 (1,07)	2,69 (1,4)	0,68	1,71 (1,49)	1,29 (1,38)	0,62
<b>ΑΜΦ</b>	3,92 (0,28)	3,69 (0,63)	0,18	2,14 (1,57)	2,29 (1,89)	0,99

### 3.9.3. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑΣ ΚΑΙ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ

Η MRI ανίχνευσε ελαφρώς περισσότερες διαβρώσεις, κύστεις και αρθρώσεις με υμενίτιδα και τενοντοελυτρίτιδα σε σχέση με την υπερηχογραφία, αλλά ο υπέρηχος ανίχνευσε περισσότερες αρθρώσεις με συλλογή υγρού. Με υπερηχογραφία ανιχνεύτηκαν το 91,6% των διαβρώσεων, το 91,6% των οστεοφύτων, το 96,8% των κύστεων, το 88,9% των αρθρώσεων με υμενίτιδα, και το 90,5% των εστιών τενοντοελυτρίτιδας που διαγνώστηκαν με βάση την MRI. Η MRI διέγνωσε το 92,8% των συλλογών υγρού που ανιχνεύτηκαν με υπέρηχο. Η ευαισθησία και ειδικότητα του

υπερήχου (με εξέταση αναφοράς την MRI) και της MRI (με εξέταση αναφοράς την υπερηχογραφία) παρουσιάζονται στον πίνακα 19.

**Πίνακας 19. Ευαισθησία και ειδικότητα της υπερηχογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας για την ανίχνευση απεικονιστικών ευρημάτων της ΟΑΧ.**

Ευρημα	MRI (υπέρηχο ως εξέταση αναφοράς)	Υπέρηχος (MRI ως εξέταση αναφοράς)
<b>Οστεόφυτα</b>		
Ευαισθησία	0,98 (0,94-0,99)	0,9 (0,84-0,94)
Ειδικότητα	0,76 (0,65-0,85)	0,95 (0,85-0,99)
<b>Διαβρώσεις</b>		
Ευαισθησία	0,95 (0,89-0,98)	0,88 (0,81-0,93)
Ειδικότητα	0,89 (0,82-0,94)	0,96 (0,89-0,98)
<b>Κύστεις</b>		
Ευαισθησία	0,9 (0,79-0,96)	0,87 (0,75-0,94)
Ειδικότητα	0,95 (0,91-0,98)	0,97 (0,92-0,99)
<b>Υμενίτιδα</b>		
Ευαισθησία	0,94 (0,87-0,98)	0,84 (0,75-0,9)
Ειδικότητα	0,89 (0,83-0,94)	0,96 (0,91-0,99)
<b>Τενοντοελυτρίτιδα</b>		
Ευαισθησία	0,89 (0,65-0,98)	0,8 (0,57-0,94)
Ειδικότητα	0,98 (0,95-0,99)	0,99 (0,96-1)
<b>Συλλογή υγρού</b>		
Ευαισθησία	0,86 (0,66-0,95)	0,92 (0,73-0,99)
Ειδικότητα	0,99 (0,96-1)	0,98 (0,95-0,99)

**Σε παρένθεση παρατίθεται το διάστημα αξιοπιστίας 95% (95% confidence interval)**

Η συμφωνία μεταξύ των δύο απεικονιστικών μεθόδων ήταν άριστη για τις διαβρώσεις, τις κύστεις, τις συλλογές υγρού, την υμενίτιδα και την τενοντοελυτρίτιδα, και πολύ καλή για τα οστεόφυτα (πίνακας 20).

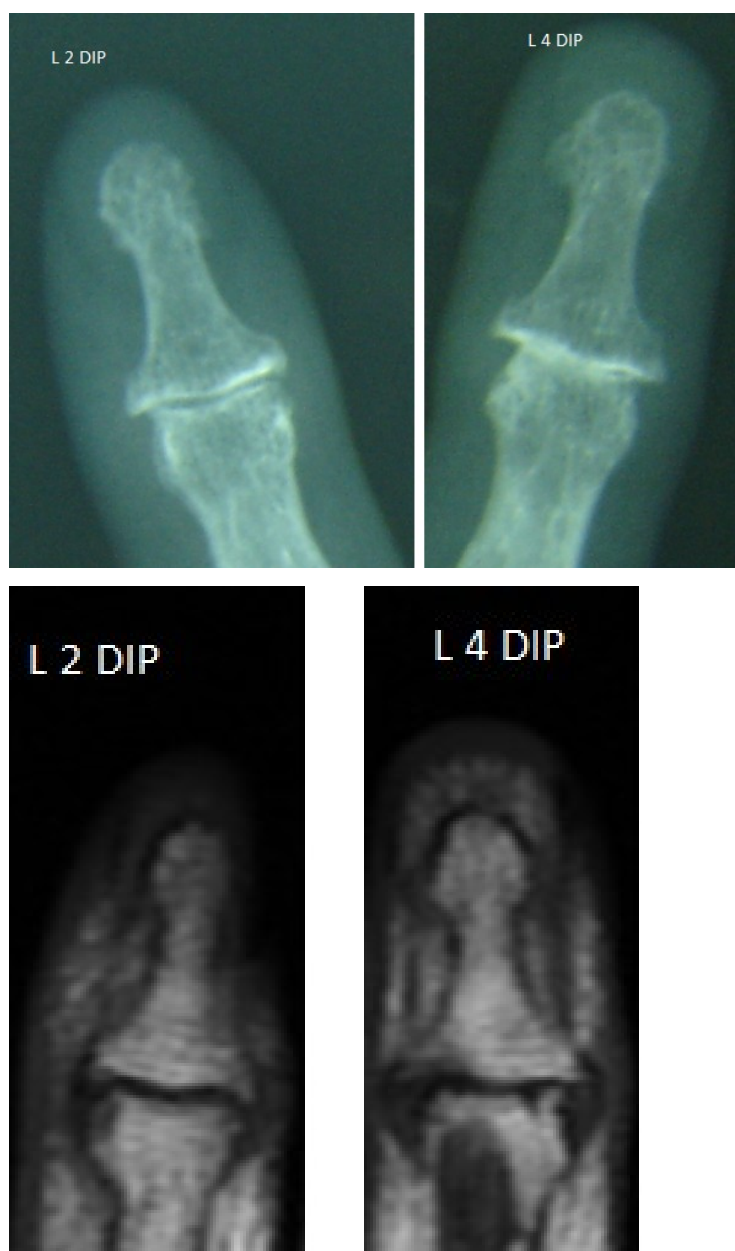
Η απλή ακτινογραφία έδειξε ευαισθησία 0,68 (95% CI 0,43-0,86) για την ανίχνευση διαβρώσεων. Εξι από τους 7 ασθενείς που κατατάχθηκαν στην ομάδα της ΟΟΑ, καθώς δεν είχαν διαβρώσεις στην απλή ακτινογραφία, είχαν διαβρώσεις στην υπερηχογραφική ή MRI εξέταση (εικόνα 6). Η ευαισθησία και ειδικότητα των τριών απεικονιστικών μεθόδων για τη διάγνωση της ΔΟΑ παρουσιάζονται στον πίνακα 21.

**Πίνακας 20. Συμφωνία μεταξύ μαγνητικής τομογραφίας και υπερηχογραφίας για τα απεικονιστικά ευρήματα της ΟΑΧ.**

Παράμετρος	κ	% συμφωνία
Διαβρώσεις	0,84	92
Οστεόφυτα	0,79	91
Κύστεις	0,85	94
Υμενίτιδα	0,82	91
Τενοντοελυτρίτιδα	0,83	97
Συλλογή υγρού	0,87	97

**Πίνακας 21. Ευαισθησία και ειδικότητα της ακτινογραφίας, υπερηχογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας για τη διάγνωση της ΔΟΑ.**

	Ευαισθησία (95% CI)	Ειδικότητα (95% CI)
Ακτινογραφία (MRI ή UA ως εξέταση αναφοράς)	0.68 (0.73-0.99)	1 (0.05-1)
MRI (ακτινογραφία ως εξέταση αναφοράς)	1 (0.72-1)	0.14 (0.007-0.57)
US (ακτινογραφία ως εξέταση αναφοράς)	1 (0.72-1)	0.14 (0.007-0.57)



**Εικόνα 6.** Σύγκριση των απεικονιστικών ευρημάτων με απλή ακτινογραφία και μαγνητική τομογραφία στη μη-διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα χεριών. Στο πρώτο ένθετο απεικονίζονται οι αριστερή 2<sup>η</sup> και 4<sup>η</sup> άπω μεσοφαλαγγική άρθρωση, όπου διακρίνονται μόλις υποσημεινόμενα οστεόφυτα (αριστερά) και στένωση μεσαρθρίου διαστήματος και σκλήρυνση του υποχόνδριου οστού. Στο κάτω ένθετο, στη μαγνητική τομογραφία (T1 ακολουθία- στεφανιαίο επίπεδο) διακρίνονται διαβρώσεις κεντρικής αρθρικής περιοχής. Η ασθενής, που πάσχει από μη-διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα βάσει απλής ακτινογραφίας, θα κατατάσσονταν ως διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα με βάση τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας.

### 3.9.4. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ

Με την MRI ως εξέταση αναφοράς διερευνήθηκαν οι συσχετίσεις των διαφόρων απεικονιστικών ευρημάτων. Δεν βρέθηκε συσχέτιση με την διάρκεια νόσου για κανένα απεικονιστικό εύρημα. Ο αριθμός αρθρώσεων με διαβρώσεις παρουσίασε συσχέτιση με τον αριθμό αρθρώσεων με οστεόφυτα ( $Rho=0,66$ ,  $p<0,01$ ), ενώ ο αριθμός των αρθρώσεων με λέπτυνση του χόνδρου παρουσίασε συσχέτιση με τις BMLs ( $Rho=0,74$ ,  $p<0,01$ ), τον αριθμό αρθρώσεων με οστεόφυτα ( $Rho=0,59$ ,  $p<0,01$ ), και υμενίτιδα ( $Rho=0,47$ ,  $p<0,05$ ). Οι BMLs, κεντρικές και περιφερικές, παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό αρθρώσεων με διαβρώσεις ( $Rho=0,48$ ,  $p<0,05$  για τις κεντρικές και  $Rho=0,59$ ,  $p<0,01$  για τις περιφερικές BMLs) (Πίνακας 22).

Πίνακας 22. Συσχέτιση μεταξύ των απεικονιστικών ευρημάτων της ΟΑΧ.(N=αριθμός)

	Οστεόφυτα (N αρθρώσεων)	Υμενίτιδα (N αρθρώσεων)	Διαβρώσεις (N αρθρώσεων)	Κύστεις (N αρθρώσεων)	BMLs (N)	Συλλογή υγρού (N αρθρώσεων)
Διάρκεια νόσου (έτη)	-0.2	-0.,022	0,34	0,06	0,03	0,12
Διαβρώσεις (N αρθρώσεων)	0,48	0,422	1	0,31	0,66	0,35
Λέπτυνση χόνδρου (N αρθρώσεων)	0,59	0,47	0,7	0,39	0,74	0,35

Οι αριθμοί εκφράζουν τον δείκτη συσχέτισης Spearman (Spearman's rank correlation coefficient).

### 3.10. ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ ΣΤΗ ΔΟΑ

Για την εκτίμηση του κινδύνου αθηρωμάτωσης που τυχόν υπάρχει στην ΔΟΑ εξετάσθηκαν 24 διαδοχικοί ασθενείς με ΔΟΑ. Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 24 εθελοντές, οι οποίοι δεν ανέφεραν πόνο άκρων χειρών, ούτε είχαν κλινική ΟΑΧ. Επίσης δεν είχαν ιστορικό ή κλινική εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου, δηλαδή στεφανιαίας νόσου, ΑΕΕ, περιφερικής αρτηριοπάθειας ή καρδιακής ανεπάρκειας. Τα δημογραφικά στοιχεία ασθενών και μαρτύρων παρατίθενται στον Πίνακα 23. Οι ομάδες ασθενών και ελέγχου δεν διέφεραν ως προς την ηλικία και το φύλο, καθώς και το ιστορικό κλασικών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως ο διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση και το κάπνισμα. Οι δύο ομάδες, επίσης, δεν είχαν διαφορά και ως προς την υπολιπιδαιμική αγωγή, ή θεραπείες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την κατάσταση και τον τόνο των αγγείων. Δεκατέσσερις ασθενείς από την ομάδα των ασθενών με ΔΟΑ ελάμβαναν υδροξυχλωροκίνη.

#### 3.10.1. ΛΙΠΙΔΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς τις συγκεντρώσεις στον ορό της ολικής χοληστερόλης, της HDL, της LDL και των τριγλυκεριδίων, αν και υπήρχε μία τάση προς υψηλότερες τιμές στην ομάδα της ΔΟΑ (Πίνακας 24). Αν και οι δύο ομάδες δεν διέφεραν ως προς τη συχνότητα του ιστορικού υπέρτασης, οι ασθενείς με ΔΟΑ είχαν σημαντικά υψηλότερες μετρήσεις της συστολικής (μέσος όρος $\pm$ ΤΑ 160 $\pm$ 32,9 mmHg) και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (99,9 $\pm$ 20,4 mmHg) την ώρα της εξέτασης σε σχέση με τους μάρτυρες (συστολική 143,4 $\pm$ 32,1, και διαστολική αρτηριακή πίεση 83,2 $\pm$ 11,9,  $p < 0,001$  και για τις δύο συγκρίσεις) (Πίνακας 24).

Πίνακας 23. Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και της ομάδας ελέγχου συμμετεχόντων στην μελέτη υποκλινικής αθηρωμάτωσης και δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου στην ΔΟΑ

Παράμετρος	Διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα (n=24)	Ομάδα ελέγχου (n=24)	P
Ηλικία (μέσος όρος, ΤΑ)	62,5 (6,6)	60,7 (5,8)	0,33
Φύλο (γυναίκες)	22	22	0,99
Ιστορικό: υπέρταση, N (%)	16 (66,6)	12 (50)	0,38
Ιστορικό: υπερλιπιδαιμία, N (%)	7 (29,2)	13 (54,2)	0,14
Ιστορικό: σακχαρώδης διαβήτης, N (%)	0 (0)	2 (8,3)	0,49
Ιστορικό: κάπνισμα, N (%)	3 (12,5)	4 (16,7)	0,99
Θεραπεία: στατίνη, N (%)	4 (16,7)	8 (33,3)	0,32
Θεραπεία: αΜΕΑ, ν (%)	6 (25)	3 (12,5)	0,46
Θεραπεία: β-αναστολέας, N (%)	2 (8,3)	6 (25)	0,24
Θεραπεία: αΑΤ II, N (%)	5 (20,8)	3 (12,5)	0,46
Θεραπεία: διουρητικά, N (%)	6 (25)	5 (20,8)	0,74
Θεραπεία: υδροξυχλωροκίνη, N (%)	14 (58,3)	0 (0)	<0,0001

ΤΑ: τυπική απόκλιση, N= αριθμός, αΜΕΑ: αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, αΑΤ II: ανταγωνιστής του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II.



**Πίνακας 24. Μετρήσεις λιπιδίων και αρτηριακής πίεσης των ασθενών με ΔΟΑ και της ομάδας ελέγχου.**

Παράμετρος	Διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα	Ομάδα ελέγχου	p
Ολική χοληστερόλη, ΜΟ(ΤΑ) σε mg/dl	237,6 (49,5)	230 (35,4)	,55
HDL, ΜΟ(ΤΑ) σε mg/dl	59,4 (14,3)	59,1 (13,1)	0,94
LDL, ΜΟ(ΤΑ) σε mg/dl	157,5 (48,4)	147 (33,3)	0,37
Τριγλυκερίδια, ΜΟ(ΤΑ) σε mg/dl	141,8 (75,2)	124,4 (56)	0,63
Συστολική αρτηριακή πίεση, ΜΟ(ΤΑ) σε mmHg	160 (32,9)	143 (32,1)	<0,001
Διατολική αρτηριακή πίεση, ΜΟ(ΤΑ) σε mmHg	99,9 (20,4)	83,42 (11,9)	<0,001

ΜΟ: μέσος όρος, ΤΑ: τυπική απόκλιση, HDL: υψηλής πυκνότητας χοληστερόλη, LDL: χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλη

### 3.10.2. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΟΥ 10-ΕΤΟΥΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΤΑ FRAMINGHAM

Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά προς τον 10-ετή κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, αν και ο κίνδυνος για τους ασθενείς με ΔΟΑ ήταν μεγαλύτερος (μέσος όρος [ΤΑ] 23,9% [14,7] για τους ασθενείς με ΔΟΑ έναντι 18,8% [11,2],  $p=0,18$ ).

### 3.10.3. ΜΕΤΡΗΣΗ ΠΑΧΟΥΣ ΕΣΩ ΧΙΤΩΝΑ ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΚΑΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΛΑΚΩΝ

Οι ασθενείς με ΔΟΑ είχαν αυξημένο κίνδυνο αθηρωμάτωσης ( $IMT > 1mm$ ) ( $OR=3,33$  95%CI 1,02-10,9,  $p=0,043$ ) (Πίνακας 25 α). Η  $IMT$  της κοινής καρωτίδας ήταν αυξημένη στην ΔΟΑ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $p=0,012$ ). Παρομοίως, και η  $IMT$  της κοινής μηριαίας ήταν αυξημένη στην ΔΟΑ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $p < 0,01$ ).

Αθηρωματικές πλάκες στην κοινή καρωτίδα η κοινή μηριαία αρτηρία ανιχνεύτηκαν με B-mode υπερηχογραφία σε 15 ασθενείς με ΔΟΑ (62,5%), και σε 13 μάρτυρες (54,2%,  $p=0,77$ ) (Πίνακας 27). Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς τη συχνότητα κάθε τύπου αθηρωματικής πλάκας (1-5) (πίνακας 27). Μία ασθενής στην ομάδα ΔΟΑ είχε μία πλήρως αποφραγμένη έσω καρωτίδα αρτηρία. Όλες οι υπόλοιπες πλάκες ήταν χωρίς αιμοδυναμικές συνέπειες. Η ΔΟΑ δεν σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αθηρωματικής πλάκας ( $p=0,77$ , Πίνακας 25 β).

Τα αποτελέσματα της διερεύνησης της σχέσης της υποκλινικής αθηρωμάτωσης ( $IMT > 1$  mm ή ύπαρξη αθηρωματικής πλάκας) με δημογραφικές και εργαστηριακές παραμέτρους στις δύο ομάδες παρουσιάζονται στους Πίνακες 28 α και β. Για την ανάλυση αυτή οι συνεχείς μεταβλητές, όπως η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και οι τιμές λιπιδίων ορού, μετατράπηκαν σε ποιοτικές μεταβλητές (Ναι/Όχι). Τα όρια που χρησιμοποιήθηκαν για τα λιπίδια είναι: ολική χοληστερόλη 240 mg/dl, LDL 160mg/dl, HDL 50mg/dl, σύμφωνα με τις οδηγίες του εθνικού προγράμματος εκπαίδευσης για την υπερλιπιδαιμία των ΗΠΑ (Third report of the National Cholesterol Education Program, Expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults [adult treatment panel III]. Executive summary, National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, NIH Publication No 01-3670, May 2001). Παρόμοια όρια τέθηκαν για την συστολική αρτηριακή πίεση ( $>135$ mmHg) και τη διαστολική αρτηριακή πίεση ( $>90$ mmHg), που είναι τα διεθνώς ανώτερα αποδεκτά όρια της αρτηριακής πίεσης, σύμφωνα με διεθνείς οδηγίες. Καθώς δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με καμία από τις παραμέτρους που μελετήθηκαν, δεν χρειάστηκε πολυπαραγοντική ανάλυση.

**Πίνακας 25. Κίνδυνος υποκλινικής αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με ΔΟΑ και ομάδα ελέγχου.**

**α.  $IMT > 1$ mm**

	<b>ΔΟΑ</b>	<b>Ομάδα ελέγχου</b>
<b>ΝΑΙ</b>	16	9
<b>ΟΧΙ</b>	8	15

$R=3,33$  (95%CI 1,02-10,9),  $p=0,043$  ( $\chi^2$  test),  $p=0,08$  (Fischer's exact test)

### β. Αθηρωματική πλάκα

	ΔΟΑ	Ομάδα ελέγχου
ΝΑΙ	15	13
ΟΧΙ	9	11

OR=1,41 (95%CI 0,45-4,46), p=0,77

**Πίνακας 26. Διαφορά μεταξύ των ασθενών με ΔΟΑ και ομάδας ελέγχου ως προς την IMT και την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.**

	ΔΟΑ (N=24)	Ομάδα ελέγχου (N=24)	p
Πάχος έσω χιτώνα κοινής καρωτίδας αρτηρίας, MO(TA), σε mm	0,91 (0,17)	0,82 (0,19)	0,012
Πάχος έσω χιτώνα κοινής μηριαίας αρτηρίας, MO(TA), σε mm	0,7 (0,19)	0,6 (0,2)	<0,01
USBS, MO(TA)	14 (3,3)	12 (2,8)	0,03
USBS, ν ασθενών με τουλάχιστον μία βλάβη τάξης D-F (%)	15 (62,5)	13 (54,2)	0,77
Δ διαμέτρου βραχιονίου αρτηρίας- αντιδραστική υπεραιμία (FMD), MO(TA) σε mm	0,36 (0,39)	0,36 (0,44)	0,92
Δ διαμέτρου βραχιονίου αρτηρίας- μετά χορήγηση νιτρώδους (NMD), MO(TA) σε mm	0,62 (0,49)	0,45 (0,48)	0,057
Δ διαμέτρου βραχιονίου αρτηρίας- NMD-FMD MO(TA) σε mm	0,35 (0,2)	0,1 (0,49)	0,026

Πίνακας 27. Συχνότητα και είδος αθηρωματικών πλακών σε ασθενείς με ΔΟΑ και ομάδα ελέγχου.

Τύπος πλάκας	ΔΟΑ (n=24)	Ομάδα ελέγχου (n=24)	P
Όλες οι πλάκες	9	11	0,77
1	0	0	0,99
2	2	1	0,99
3	7	5	0,74
4	5	8	0,51
5	0	0	-

Πίνακας 28. Συσχέτιση της υποκλινικής αθηρωμάτωσης με δημογραφικές και εργαστηριακές παραμέτρους.

α. ΔΟΑ

Παράμετρος	ΠλάκαIMT>1mm					
	NAI	OXI	p	NAI	OXI	p
Ηλικία, ΜΟ(ΤΑ)	63 (6,3)	61,5 (7,2)	0,86	63,4 (6,1)	60,6 (7,5)	0,57
Φύλο (άνδρες/γυναίκες)	02/13	0/9	0,51	01/15	01/07	0,99
Υπερλιπιδαιμία	5	2	0,67	4	3	0,65
Υπέρταση	10	6	0,99	10	6	0,67
Σακχαρώδης διαβήτης	0	0	-	0	0	-
Κάπνισμα	2	1	0,99	1	21	0,25
Ολική χοληστερόλη>240mg/dl	6	3	0,99	6	3	0,99
LDL>160mg/dl	10	2	0,09	10	2	0,19
HDL<50mmHg	5	3	0,99	7	1	0,19
Συστολική αρτηριακή πίεση>135mmHg	11	6	0,99	12	5	0,65
Διαστολική αρτηριακή πίεση>90 mmHg	8	6	0,68	8	6	0,39
Στατίνη	3	1	0,99	2	2	0,58
B-αναστολέας	1	1	0,99	1	1	0,99
CCB	0	0	-	0	0	-
αΜΕΑ	4	2	0,99	4	2	0,99
αΑΤ II	4	2	0,99	4	2	0,99
Διουρητικά	4	3	0,99	5	2	0,99

β. Ομάδα ελέγχου

Παράμετρος	Πλάκα IMT>1mm					
	ΝΑΙ	ΟΧΙ	p	ΝΑΙ	ΟΧΙ	p
Ηλικία, ΜΟ(ΤΑ)	62,2 (6,9)	58,9 (3,6)	0,15	57,9 (20,2)	58,8 (5,1)	0,08
Φύλο (άνδρες/γυναίκες)	2/11	0/11	0,48	2/7	0/15	0,13
Υπερλιπιδαιμία	7	6	0,99	7	6	0,11
Υπέρταση	7	5	0,99	5	7	0,99
Σακχαρώδης διαβήτης	2	0	0,48	0	2	0,51
Κάπνισμα	4	0	0,1	0	4	0,26
Ολική χοληστερόλη>240mg/dl	6	4	0,7	4	6	0,99
LDL>160mg/dl	7	3	0,24	5	5	0,4
HDL<50mg/dl	6	2	0,21	3	5	0,99
Συστολική αρτηριακή πίεση>135mmHg	6	5	0,99	4	7	0,99
Διαστολική αρτηριακή πίεση>90mmHg	2	3	0,63	1	4	0,62
Στατίνη	4	4	0,99	4	4	0,41
B-αναστολέας	3	3	0,99	2	4	0,99
CCB	0	1	0,46	0	1	0,99
αΜΕΑ	2	1	0,99	1	2	0,99
αΑΤ II	2	2	0,99	2	2	0,62
Διουρητικά	3	2	0,99	3	2	0,33

CCB:ανταγωνιστής διαύλων ασβεστίου

### 3.10.4. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΒΙΟΨΙΑ (USB)

Το ολικό σκορ της υπερηχογραφικής βιοψίας (USBS) ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα της ΔΟΑ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $p=0,03$ ). Οι τάξεις D-F συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών επιπλοκών, έτσι συγκρίναμε τον αριθμό ασθενών σε κάθε ομάδα με υπερηχογραφική εικόνα τάξης D-F. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ΔΟΑ και ελέγχου (Πίνακας 26).

### 3.11. ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΣΤΗΝ ΔΟΑ

Σε κάθε ομάδα, 22 συμμετέχοντες έλαβαν τρινιτρική γλυκερίνη για προσδιορισμό της ανεξάρτητης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής. Η αιτία της μη χορήγησης τρινιτρικής γλυκερίνης ήταν στένωση αορτικής βαλβίδας σε 1 περίπτωση και υπόταση σε 3 περιπτώσεις. Δεν βρέθηκε διαφορά στην εξαρτώμενη ή την ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή μεταξύ των 2 ομάδων. Χρησιμοποιώντας την NMD ως μέτρο σύγκρισης της FMD σε κάθε ασθενή, προσδιορίστηκε η διαφορά μεταξύ των δύο. Η διαφορά αυτή ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς με ΔΟΑ, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ( $p=0,026$ ) (Πίνακας 26). Ούτε η FMD ούτε η NMD παρουσίασαν συσχέτιση με την αρτηριακή πίεση (Πίνακας 29).

#### Πίνακας 29. Συσχέτιση μεταξύ συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης και FMD/NMD

	Συστολική αρτηριακή πίεση		Διαστολική αρτηριακή πίεση	
	Spearman's Rank	<i>P</i>	Spearman's Rank	<i>P</i>
<b>FMD</b>	-0,23	0,1	-0,19	0,19
<b>NMD</b>	-0,16	0,29	-0,02	0,9





## Γ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη αυτή επιχειρήθηκε η διερεύνηση της φλεγμονής στη ΔΟΑ με κλινική και απεικονιστική εξέταση. Βρέθηκε ότι η αρθρική φλεγμονή είναι συχνό τοπικό εύρημα αλλά και ότι υπάρχουν ενδείξεις συστηματικής φλεγμονής.

Η ομάδα ασθενών περιελάμβανε κατά συντριπτική πλειοψηφία γυναίκες. Αυτό είναι σε συμφωνία με κάποιες (Ehrlich, 1972, Addimanda et al, 2012A), αλλά όχι με όλες τις σειρές ασθενών με ΔΟΑ (Kwok et al, 2011, Haugen et al, 2012, Haugen et al, 2011). Η αιτία για αυτή τη διαφωνία μπορεί να αποδοθεί στον τρόπο στρατολόγησης των ασθενών. Στην δική μας σειρά, όπως και τις σειρές των Ehrlich και Addimanda και συν, οι ασθενείς ήταν διαδοχικοί, συμπτωματικοί ασθενείς που προέρχονταν από το εξωτερικό ιατρείο. Αντίθετα, οι μελέτες που δείχνουν μικρότερη αναλογία γυναικών:ανδρών είναι πληθυσμιακές μελέτες (Kwok et al, 2011, Haugen et al, 2012, Haugen et al, 2011). Καθώς οι γυναίκες αναφέρουν συχνότερα, και εντονότερο πόνο από τους άνδρες με ΟΑ (Keefe et al, 2000, Petterson et al, 2007, Tonelli et al, 2011, Paradowski et al, 2006), μπορεί να αναζητούν ευκολότερα ιατρική βοήθεια, κάνοντας ευρύτερη χρήση των υπηρεσιών υγείας σε σχέση με τους άνδρες (Hootman et al, 2000, Wright et al, 2010).

Η ηλικία των ασθενών μας, αλλά και η ηλικία κατά την έναρξη των συμπτωμάτων, δεν διέφερε σημαντικά σε σχέση με άλλες δημοσιευμένες σειρές (Ehrlich, 1972, Addimanda et al, 2012A, Kwok et al, 2011, Haugen et al, 2012, Haugen et al, 2011). Στην παρούσα σειρά αντιπροσωπεύθηκε όλο το φάσμα διάρκειας νόσου, που κυμάνθηκε από 1 ως 20 έτη. Η πρωινή δυσκαμψία ήταν συχνή, αλλά συνήθως δεν υπερέβαινε σε διάρκεια τα 30', όπως συχνός ήταν και ο νυχτερινός πόνος, σε συμφωνία με παλαιότερες μελέτες (Kellgren and Moore, 1952, Ehrlich, 1972).

Συχνό εύρημα ήταν, επίσης, τα συμπτώματα ξηρότητας βλεννογόνων, καθώς 2/3 των ασθενών ανέφεραν ξηροστομία ή ξηροφθαλμία και 1/3 των ασθενών ανέφεραν και τα δύο. Η συχνή ανεύρεση παρόμοιων συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΔΟΑ έχει περιγραφεί σε περιορισμένη κλίμακα και στο παρελθόν (Singleton and Cervantez, 1983). Επιπλέον, 4 από τους 45 ασθενείς με ΔΟΑ στη σειρά μας είχαν ταυτόχρονη συνύπαρξη συνδρόμου Sjogren. Η συχνότητα αυτή είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με το αναμενόμενο, με βάση τον επιπολασμό του συνδρόμου στον Ελληνικό πληθυσμό, που υποδεικνύει πιθανή συσχέτιση παρά τυχαία συνύπαρξη. Η συνύπαρξη των δύο καταστάσεων έχει περιγραφεί σε 5 ασθενείς με "άτυπη" ΔΟΑ (Shuckett et al,

1986), με ευρήματα ενδεικτικά επίπτωσης PA σε παλαιά OAX, και μία άλλη ομάδα ερευνητών βρήκε ότι, μεταξύ 533 ασθενών με σύνδρομο Sjogren, 10,3% είχαν ΔΟΑ (Geli et al, 2002). Οι ασθενείς με ΔΟΑ και σύνδρομο Sjogren στη σειρά μας δεν διέφεραν σε δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά σε σχέση με τους ασθενείς με ΔΟΑ χωρίς σύνδρομο Sjogren, που σημαίνει ότι δεν αποτελούν, εμφανώς, έναν διαφορετικό πληθυσμό με φλεγμονώδη αρθρίτιδα και σύνδρομο Sjogren. Η συσχέτιση των δύο αυτών καταστάσεων απομένει να διερευνηθεί σε μεγαλύτερες, σειρές.

Ο πόνος που ανέφεραν οι ασθενείς χαρακτηρίζεται ως ήπιος. Είναι ενδεικτικό ότι 25% των ασθενών είχαν καθόλου ή πολύ ήπιο πόνο το τελευταίο 48ωρο. Ο πόνος ήταν ηπιότερος σε σχέση με βιβλιογραφικές αναφορές σε ασθενείς με ΔΟΑ (Wittoek et al, 2012) και OAX (Kortekaas et al, 2010, Goodson et al, 2007, Slatkowski-Christensen et al, 2007, Keen et al, 2008A), αλλά συγκρίσιμος με άλλες αναφορές σε ασθενείς με ΔΟΑ (Maheu et al, 2008). Η εκτίμηση της γενικής δραστηριότητας της ΔΟΑ από τον γιατρό υστερούσε σε σχέση με την βαθμολόγηση του πόνου από τον ασθενή. Η ασυμφωνία αυτή έχει περιγραφεί στις μελέτες της PA (Barton et al, 2010). Πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι η γενική αξιολόγηση από τον γιατρό δεν συγκαταλέγεται στα κριτήρια ανταπόκρισης και αξιολόγησης των συμπτωμάτων στην OAX (Maheu et al, 2006).

Η παθοφυσιολογία του πόνου στην ΔΟΑ, και στην OAX γενικότερα, είναι άγνωστη. Στη δική μας σειρά ασθενών, οι αρθρώσεις με οστική διόγκωση είχαν 3-πλάσιες πιθανότητες να είναι ευαίσθητες στην ψηλάφηση. Κατά παρόμοιο τρόπο, η συνολική ακτινολογική βαρύτητα, όπως ορίζεται από την βαθμονόμηση κατά K-L > 2, σχετίστηκε με 2-πλάσια πιθανότητα ευαισθησίας στην ψηλάφηση. Η φλεγμονή κατά την κλινική εξέταση, αν και σχετικά όχι σύνηθες εύρημα, παρουσίασε ισχυρή συσχέτιση με την ευαισθησία στην ψηλάφηση: οι φλεγμαινύουσες αρθρώσεις είχαν 11 φορές περισσότερες πιθανότητες να είναι εμφανίζουν ευαισθησία στην ψηλάφηση. Η πιθανότητα αυτή ήταν υψηλής στατιστικής σημαντικότητας ( $p < 0,0001$ ). Το σχετικά ευρύ διάστημα αξιοπιστίας 95% (5,2-23,6) πιθανότατα οφείλεται στον περιορισμένο αριθμό κλινικά φλεγμαινύουσών αρθρώσεων. Από την άλλη πλευρά, το σύνολο των αρθρώσεων με οστική διόγκωση, ευαισθησία στην ψηλάφηση και κλινική ή υπερηχογραφική φλεγμονής δεν παρουσίασαν συσχέτιση με το VAS πόνου. Τα αποτελέσματά μας παρουσιάζουν αξιοσημείωτη συμφωνία με άλλες μελέτες στην OAX. Έχουν αναφερθεί συσχετίσεις με δομικές αλλοιώσεις της άρθρωσης, όπως τα οστεόφυτα και η στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος (Dahaghin et al,

2006), οι διαβρώσεις στις απλές ακτινογραφίες (Kwok et al, 2011) και ο αριθμός των οζιδίων στην κλινική εξέταση (Bijsterbosch et al, 2010) αλλά οι συσχετίσεις δεν είναι ισχυρές (Kloppenbergh and Kwok, 2012). Η σχέση της υμενίτιδας με τον πόνο στην ΔΟΑ δεν έχει διερευνηθεί. Στη μη διαβρωτική ΟΑΧ, οι φλεγμαίνουσες υπερηχογραφικά αρθρώσεις είχαν περισσότερες πιθανότητες να είναι συμπτωματικές ή επώδυνες στην ψηλάφηση (Keen et al, 2008A, Kortekaas et al, 2010). Το άθροισμα των υπερηχογραφικά φλεγμαινουσών αρθρώσεων ανά ασθενή σε μία μελέτη παρουσίαζαν συσχέτιση με τον πόνο, εκφρασμένο ως VAS ή ως τον δείκτη AUSCAN (Australian/Canadian Hand Osteoarthritis Index) για τον πόνο (Kortekaas et al, 2010), ενώ σε μία άλλη όχι (Keen et al, 2008A). Η εξήγηση για τα αμφιλεγόμενα αυτά αποτελέσματα μπορεί να βρίσκεται στην πολυπλοκότητα της ΟΑ, ή να έχει σχέση με τα εργαλεία μέτρησης του πόνου (Keen et al, 2008A).

Οι περισσότεροι ασθενείς ανέφεραν ήπια λειτουργική επιβάρυνση. Αν και η μέση τιμή του FIHOA υπερέβη οριακά το 5, που θεωρείται το όριο για το χαρακτηρισμό της ΟΑΧ ως συμπτωματικής (Dreiser et al, 2000), πάνω από τους μισούς ασθενείς με ΔΟΑ είχαν FIHOA  $\leq 5$ . Τα ευρήματά μας συμφωνούν με αυτά επιδημιολογικών μελετών (Kwok et al, 2011), που δείχνουν ότι η ΔΟΑ είναι μία καλοήθης νόσος, αλλά έρχεται σε αντίθεση με άλλες μελέτες που δείχνουν σημαντική λειτουργική επιβάρυνση (Kwok et al, 2012). Το γεγονός ότι η διάρκεια νόσου δεν επηρεάζει ούτε τον πόνο ούτε τη λειτουργικότητα είναι μία παλιά παρατήρηση. Η νόσος έχει διαδοχικά στάδια επώδυνης, φλεγμονώδους δραστηριότητας, και συχνά, ακολουθεί φάση χρόνιας, ανώδυνης, οστικής διόγκωσης. Από την άλλη πλευρά, στους ασθενείς μας, δεν ήταν ασύνηθες να υπάρχει έντονος πόνος παρά την πάροδο 10 και πλέον ετών από την έναρξη της νόσου. Πρέπει να επισημανθεί ότι ο πληθυσμός της περιοχής της Θεσσαλίας, από όπου προέρχονται οι ασθενείς της μελέτης, είναι κατά κανόνα αγροτικός. Σε αυτές τις συνθήκες οι ασθενείς είναι συχνά σκληραγωγημένοι, και, πιθανώς, τείνουν να υποτιμήσουν την επίπτωση της αρθρίτιδας στις καθημερινές λειτουργίες που βαθμολογούνται στον δείκτη FIHOA.

Σε αντίθεση με την χαμηλή αξιολόγηση του πόνου από τους ίδιους τους ασθενείς, η κλινική εξέταση έδειξε ότι η αρθρική ευαισθησία ήταν πολύ συχνό εύρημα, ευρισκόμενη σε πάνω από τις μισές μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις. Η νόσος προσβάλλει καθ' υπερβολήν τις μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις, συχνότερα τις ΑΜΦ και λιγότερο τις ΕΜΦ, και κατά δεύτερο λόγο τις ΜΚΦ. Ενδιαφέρον ήταν το εύρημα της συχνής ανεύρεσης αρθρικής ευαισθησίας στις ΜΚΦ αρθρώσεις:

μία στις 5 ΜΚΦ αρθρώσεις εμφάνιζε ευαισθησία στην ψηλάφηση, με συχνότερη την προσβολή της 1ης ΜΚΦ. Αντίθετα με παλαιές περιγραφές (Ehrlich GE, 1972), η προσβολή της ΚΜΚ ήταν λιγότερο συχνή. Στους ασθενείς μας επιβεβαιώθηκε η κλασική προδιάθεση της ΔΟΑ για προσβολή της κερκιδικής πλευράς της άκρας χείρας, με ταυτόχρονη προσβολή των ΚΜΚ, 1ης ΜΚΦ, 1ΜΦ και 2ης ΕΜΦ αρθρώσεων, αλλά εν μέρει, καθώς από τις ΕΜΦ αρθρώσεις, συχνότερα προσβάλλονταν οι 3η και 4η. Τα ευρήματά μας είναι σε συμφωνία με πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη (Addimanda et al, 2012A).

Η ανίχνευση αρθρικής φλεγμονής με την κλινική εξέταση ήταν ένα σχετικά ασύνηθες εύρημα, που απαντά σε 6,4% των αρθρώσεων που εξετάστηκαν. Συχνότερη ήταν η ανεύρεση υμενίτιδας στις ΕΜΦ, και ακολούθως στις ΑΦΦ αρθρώσεις. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στην κατασκευή της ΑΜΦ άρθρωσης. Η άρθρωση αυτή έχει μικρό μέγεθος, περιβάλλεται από περιορισμένης έκτασης αρθρικό υμένα, και ως εκ τούτου η κατάδειξη με την ψηλάφηση υμενίτιδας σε αυτή τη μικρή άρθρωση μπορεί να αποδειχθεί δύσκολη. Σε αντίθεση με την ευαισθησία και την οστική δίογκωση, η ανεύρεση φλεγμονής περιορίστηκε σχεδόν αποκλειστικά σε 5 ζεύγη αρθρώσεων: τις 2η, 3η και 4η ΕΜΦ, και τις 2η και 3η ΑΜΦ. Σημειώνεται η απουσία κλινικής φλεγμονής από τις ΜΚΦ, ΚΜΚ, 1η ΜΦ, και 4η και 5η ΕΜΦ αρθρώσεις.

Παρά την περιορισμένη έκταση των φλεγμονωδών φαινομένων κατά την κλινική εξέταση, η υπερηχογραφική εξέταση έδειξε το αντίθετο. Με υπέρηχο, υμενίτιδα ανιχνεύτηκε σε 19 από τους 22 ασθενείς, και σε ένα τέταρτο των αρθρώσεων που εξετάστηκαν. Επιπλέον, η συλλογή υγρού, μία ακόμη ένδειξη αρθρικής φλεγμονής, βρέθηκε σε λίγο κάτω από το ένα πέμπτο των αρθρώσεων. Σε αντίθεση με την κλινική εξέταση, οι ΑΦΦ αρθρώσεις εμφάνιζαν υπερηχογραφική φλεγμονή συχνότερα από τις ΕΜΦ αρθρώσεις, ως πάχυνση του αρθρικού υμένα, σε ποσοστό 38,1% των αρθρώσεων, και ακόμη συχνότερα σήμα PD (47,1%). Άλλες μελέτες έδειξαν συγκρίσιμη συχνότητα GS υμενίτιδας, αλλά αρκετά χαμηλότερη συχνότητα σήματος PD (Wittoek et al, 2010, Keen et al, 2008A). Συχνό ήταν και το εύρημα τενοντοελυτρίτιδας σε 9 από τους 22 ασθενείς. Η συχνή ανεύρεση τενοντοελυτρίτιδας έρχεται σε αντίθεση με την παλαιότερη πεποίθηση ότι δεν είναι στοιχείο της ΟΑ (Kellgren and Moore, 1952, Peter et al, 1966). Οι εστίες τενοντοελυτρίτιδας ήταν συνήθως σε στενή γειτνίαση με φλεγμαίνουσες μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις, και, λόγω του σχεδιασμού, δεν ελέγχθηκαν οι τένοντες της περιοχής του καρπού. Η συνύπαρξη τενοντοελυτρίτιδας και υμενίτιδας ή άλλης παθολογίας σε παρακείμενες αρθρώσεις μπορεί να έχει

δύο ερμηνείες. Είτε η τενοντοελυτρίτιδα είναι δευτεροπαθής σε παρακείμενη εκφυλισμένη ή φλεγμαίνουσα άρθρωση, είτε η τενοντοελυτρίτιδα είναι ταυτόχρονα μέρος της φλεγμονώδους δραστηριότητας, μαζί με την υμενίτιδα. Με την παρούσα εξέταση τα ενδεχόμενα αυτά δεν μπορούν να διερευνηθούν. Έχει διατυπωθεί η θεωρία, υποστηριζόμενη από απεικονιστικά (MRI) και ιστολογικά ευρήματα, ότι η ένθεση αποτελεί όργανο σε στενή λειτουργικά συνεργασία με τον αρθρικό υμένα, και ότι το σύμπλοκο όργανο αρθρικού υμένα-ενθέσεως είναι κρίσιμης σημασίας στην παθογένεια της πρώιμης OAX (Tan et al, 2005, Tan et al, 2006A, Tan et al, 2006B). Η υπερηχογραφία εμφάνισε καλύτερη ευαισθησία στην ανίχνευση διαβρώσεων και, σε μικρότερο βαθμό, οστεοφύτων, από την απλή ακτινογραφία. Με υπερηχογραφία ανιχνεύτηκαν σημαντικά περισσότερες φλεγμαίνουσες αρθρώσεις από ότι με την κλινική εξέταση. Αν και ο ορισμός της κλινικά διαπιστωμένης αρθρικής φλεγμονής είναι αυστηρός, και μπορεί να συνέβαλε στον περιορισμένο αριθμό αρθρώσεων με υμενίτιδα, είναι ο ορισμός που προτείνεται για χρήση σε κλινικές μελέτες από την OARSI (Maheu et al, 2006). Στη σύγκριση αυτή χρησιμοποιήθηκε ως "χρυσός κανόνας" (gold standard) η υπερηχογραφία, για την αξιολόγηση της κλινικής εξέτασης. Με τον τρόπο αυτό, βρέθηκε ότι η κλινική εξέταση είχε πολύ χαμηλή ευαισθησία για την ανίχνευση της αρθρικής φλεγμονής (0,12-0,15), αλλά πολύ υψηλή ειδικότητα (0,95-0,96). Περαιτέρω η αξιοπιστία της κλινικής εξέτασης εξετάστηκε και με τη σύγκριση των ευρημάτων δύο ανεξάρτητων εξεταστών. Η συνολική συμφωνία χαρακτηρίζεται καλή ( $\kappa=0,52$ ), με καλύτερη συμφωνία για την υμενίτιδα και τα οστεόφυτα ( $\kappa=0,44$  και  $\kappa=0,5$ , αντίστοιχα) και μικρότερη για την ευαισθησία στην ψηλάφηση ( $\kappa=0,32$ ). Για την διενέργεια, πάντως, κλινικών μελετών, ο βαθμός αυτός αξιοπιστίας είναι μάλλον ανεπαρκής. Παρόμοια αποτελέσματα ανέφεραν πρόσφατα και οι Wittoek και συν στην ΔΟΑ (Wittoek et al, 2011). Στην μελέτη αυτή βρέθηκε συμφωνία 67% ( $\kappa=0,3$ ) μεταξύ υπερήχου και κλινικής εξέτασης για τα οζίδια/οστεόφυτα και 53% ( $\kappa=0,17$ ) για την συλλογή υγρού. Η κλινική εξέταση παρουσιάζει την ίδια μεταβλητότητα και σε μελέτες σε PA. Σε μια άλλη μελέτη αναφέρθηκε συμφωνία που κυμάνθηκε μεταξύ 0,4 και 0,59 για ευαισθησία των ΕΜΦ αρθρώσεων, και μεταξύ 0,39 και 0,64 για τις ΜΚΦ αρθρώσεις (Salaffi et al, 2008). Η αντίστοιχη συμφωνία για την διόγκωση ήταν 0,45-0,76 για τις ΕΜΦ και 0,43-0,65 για τις ΜΚΦ αρθρώσεις. Παρομοίως, οι Naredo και συν (Naredo et al, 2005) ανέφεραν συμφωνία της τάξης του 0,61-0,65 για την ευαισθησία και 0,36-0,54 για την αρθρική διόγκωση. Η ανεύρεση υποκλινική φλεγμονής είναι ένα κοινά αποδεκτό εύρημα στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες. Στην PA βρέθηκε μόλις 63%

συμφωνία μεταξύ υπερηχογραφίας και κλινικής εξέτασης για την ανίχνευση φλεγμονής στις μεταταρσιοφαλαγγικές αρθρώσεις (Szkudlarek et al, 2004), ενώ στην πρώιμη φλεγμονώδη αρθρίτιδα, ανιχνεύθηκε φλεγμονή με υπερηχογραφία στο 33% των αρθρώσεων που δεν είχαν φλεγμονή στην κλινική εξέταση (Wakefield et al, 2004).

Η μεγάλη διαφοροποίηση μεταξύ των ευρημάτων της κλινικής και υπερηχογραφικής εξέτασης έθεσε το ερώτημα αν τα υπερηχογραφικά ευρήματα είναι αληθή ή ψευδώς θετικά. Για το λόγο αυτό διενεργήθηκε η συγκριτική ανάλυση υπερηχογραφικής εικόνας και MRI, όπου η δεύτερη χρησιμοποιήθηκε ως εξέταση αναφοράς. Από την σύγκριση αυτή προέκυψε ότι οι δύο μέθοδοι παρουσιάζουν υψηλό βαθμό συμφωνίας. Η MRI παρουσίασε ελαφρώς υψηλότερη ευαισθησία από την υπερηχογραφία για την ανίχνευση διαβρώσεων, κύστεων, υμενίτιδας και τενοντοελυτρίτιδας, και η υπερηχογραφία υψηλότερη ευαισθησία από την MRI για την συλλογή υγρού. Χρησιμοποιώντας την MRI σαν εξέταση αναφοράς, φάνηκε ότι τα υπερηχογραφικά ευρήματα είναι αληθή, και η εξέταση είχε υψηλή ευαισθησία (0,8-0,92) και άριστη ειδικότητα (0,95-0,99). Η αξιοπιστία της υπερηχογραφίας έχει πρόσφατα αναφερθεί στην ΔΟΑ, σε σύγκριση με την MRI (Wittoek et al, 2011). Επιπλέον, η εγκυρότητα των απεικονιστικών ευρημάτων της υπερηχογραφίας και της MRI προκύπτει και από μελέτες συσχέτισης απεικονιστικών και ιστολογικών ευρημάτων. Τα υπερηχογραφικά ευρήματα παρουσιάζουν καλή συσχέτιση με την ιστολογία, όσον αφορά στο πάχος του αρθρικού χόνδρου (McCune et al, 1990, Martino et al, 1993), και η υπερηχογραφική υμενίτιδα (πάχυνση υμένα και αυξημένη αγγείωση) παρουσίασε υψηλού βαθμού συσχέτιση με την ιστολογική αύξηση της αγγείωσης στον αρθρικό υμένα στην ΟΑ γονάτων (Walther et al, 2001, Schmidt et al, 2000) και ισχίων (Walther et al, 2002). Η υμενίτιδα που διαπιστώνεται με MRI συσχετίζεται με την ιστολογική εικόνα φλεγμονής και οιδήματος (Loeuille et al, 2011, Loeuille et al, 2009, Loeuille et al, 2005). Η MRI επίσης είναι αξιόπιστη, σε σύγκριση με την ιστολογία, στην ανίχνευση λέπτυνσης και ασυνέχειας της επιφάνειας του χόνδρου (Saadat et al, 2008). Η χρήση λοιπόν της MRI ως εξέταση αναφοράς είναι δικαιολογημένη. Ο συνδυασμός των ευρημάτων άριστης αξιοπιστίας του αναλυτή για την υπερηχογραφία ήταν άριστη (intra-observer agreement  $\kappa=0,81$ ), και υψηλού βαθμού συμφωνίας του υπερήχου με την εξέταση αναφοράς (MRI), υποδεικνύει ότι η υπερηχογραφία αποτελεί μία έγκυρη εξέταση για την διερεύνηση των ασθενών με ΔΟΑ.

Οι δύο απεικονιστικές μέθοδοι έχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Και οι δύο είναι

απαλλαγμένες από ακτινοβολία. Οι υπέρηχοι έχουν χαμηλό κόστος, και έτσι μπορεί να επαναλαμβάνονται κατά την παρακολούθηση του ασθενούς. Επίσης, έχουν το πλεονέκτημα ότι διενεργούνται σε πραγματικό χρόνο, γεγονός που επιτρέπει στον εξεταστή να επιμείνει όσο χρειάζεται σε ένα δύσκολο σημείο της εξέτασης. Ένα πλεονέκτημα των υπερήχων είναι ότι επιτρέπει τη σάρωση σε πολλαπλά επίπεδα, επιπλέον του οπισθοπρόσθιου και πλάγιου της απλής ακτινογραφίας. Η διακριτική ικανότητα της εξέτασης περιορίζεται σε αρθρώσεις με μεγάλα οστεόφυτα, που δημιουργούν ακουστική σκιά (McNally E, 2008). Αυτός είναι και ο λόγος που με τους υπέρηχους δεν διακρίνονται οι κεντρικές διαβρώσεις, που βρίσκονται μακριά από τα όρια της άρθρωσης.

Η MRI επιτρέπει την πλήρη ανατομική περιγραφή της άρθρωσης σε πολλά επίπεδα, αλλά έχει υψηλό κόστος και απαιτεί εξειδικευμένο εξοπλισμό. Η διακριτική της ικανότητα περιορίζεται όταν οι αρθρώσεις είναι αγκυλωμένες. Μία μοναδική ιδιότητα της MRI είναι ότι επιτρέπει την απεικόνιση της υποχόνδριας περιοχής του οστού. Στην ΟΑ έχουν περιγραφεί BMLs, αλλά η φύση και η σημασία τους δεν έχει εξακριβωθεί. Τέτοιες βλάβες βρέθηκαν σε 1/6 των αρθρώσεων που εξετάστηκαν στους ασθενείς μας, συχνότερα στην ΔΟΑ παρά στην ΟΟΑ. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ΔΟΑ και 3/7 των ασθενών με ΟΟΑ είχαν BMLs, και οι περιφερικές ήταν συχνότερες από τις κεντρικές βλάβες. Ένα ενδιαφέρον εύρημα ήταν η συσσώρευση φθοράς (BMLs, διαβρώσεων και απώλειας του χόνδρου) σε συγκεκριμένους ασθενείς. Αν και ο αριθμός των ασθενών είναι σχετικά μικρός, η συσχέτιση αυτή μπορεί να σημαίνει αιτιολογική σχέση μεταξύ των BMLs και της καταστροφής του οστού και/ή του χόνδρου. Εναλλακτικά, μπορεί να αποδοθεί στο ότι και τα 3 είναι στοιχεία της προχωρημένης ΟΑΧ. Υπάρχουν έμμεσα στοιχεία για τη σχέση BMLs και διαβρώσεων ή απώλειας χόνδρου. Οι βλάβες εντοπίζονται εγγύς των διαβρώσεων (Tan et al, 2005, Grainger et al, 2007), προηγούνται αλλά και είναι προγνωστικές της δημιουργίας υποχόνδριων κύστεων (Crema et al, 2010, Carrino et al, 2006), και πιθανολογείται ότι παίζουν ρόλο στην κατάρρευση του υποχόνδριου οστού τη δημιουργία των κεντρικών διαβρώσεων (Grainger et al, 2007). Επιπλέον, οι BMLs είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης της δημιουργίας της επακόλουθης απώλειας του αρθρικού χόνδρου (Felson et al, 2005, Hunter et al, 2006). Οι BMLs έχουν συσχετιστεί με την δημιουργία οστεοφύτων και ενθεοφύτων, στο σημείο πρόσφυσης των πλαγίων συνδέσμων (Tan et al, 2006A, Tehranzadeh et al, 2008). Στη μελέτη μας, οι BMLs στην βάση οστεοφύτου ήταν ένα κοινό εύρημα στο 10% των αρθρώσεων που εξετάστηκαν.

Ένα ενδιαφέρον εύρημα ήταν η συχνή ανίχνευση περιφερικών διαβρώσεων, με σχεδόν παρόμοια συχνότητα με τις κεντρικές διαβρώσεις, παρά την παλαιότερη άποψη ότι οι περιφερικές διαβρώσεις είναι σπάνιες στην ΔΟΑ (Martel et al, 1980). Στην ΟΟΑ, οι περιφερικές διαβρώσεις ήταν ελαφρώς λιγότερο συχνές από τις κεντρικές, σε συμφωνία με παλαιότερη μελέτη (Grainger et al, 2007). Η παθογένεια της δημιουργίας των περιφερικών διαβρώσεων είναι άγνωστη, αλλά το γεγονός ότι συχνά οι διαβρώσεις αυτές περιέχουν υπερτροφικό, φλεγμονώδη αρθρικό υμένα, που επιπλέον παρουσιάζει εμπλουτισμό με παραμαγνητική ουσία, υποδεικνύει ότι η παρακείμενη υμενίτιδα προκαλεί τη διάβρωση του οστικού φλοιού, όπως και στην φλεγμονώδη αρθρίτιδα (Keen et al, 2008B, Grainger et al, 2007). Οι κεντρικές διαβρώσεις σχετίζονται με κεντρικής εντόπισης BMLs στις μισές περιπτώσεις, σχεδόν πάντα με σοβαρή καταστροφή του χόνδρου, αλλά όχι και με υμενίτιδα, και πιθανότατα είναι προϊόν της απώλειας του χόνδρου και της κατάρρευσης του υποχόνδριου οστού (Grainger et al, 2007).

Η μελέτη μας έδειξε την συχνή ύπαρξη υποκλινικής τοπικής φλεγμονής. Η σημασία της δεν είναι γνωστή, αλλά τα ευρήματά μας επιτρέπουν κάποιες ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις. Η υπερηχογραφική, υποκλινική φλεγμονή δεν συσχετίστηκε με τον πόνο και τη λειτουργικότητα, σε αντίθεση με την κλινική φλεγμονή, που είχε σημαντική συσχέτιση με τη λειτουργικότητα και την ευαισθησία στην ψηλάφηση. Οι λόγοι για την διαφοροποίηση αυτή δεν είναι εμφανείς. Παρά ταύτα, είναι πιθανόν η υποκλινική φλεγμονή να προηγείται και να επιταχύνει την ακτινολογική επιδείνωση, επιβαρύνοντας μελλοντικά την λειτουργικότητα. Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με το ρόλο της υμενίτιδας στην εξέλιξη της ΟΑ. Στην μοναδική μελέτη σε ασθενείς με ΔΟΑ, η ενδοαρθρική συλλογή υγρού ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης ακτινολογικής επιδείνωσης (Verbruggen et al, 2012). Η αρθροσκοπικά επιβεβαιωμένη υμενίτιδα συσχετίστηκε με την εξέλιξη της χονδροπάθειας (Ayrar et al, 2005, Ayrar et al, 1999), αλλά και συμπτωματική επιδείνωση στο 1 έτος, στην ΟΑ γονάτων (Ayrar et al, 2005). Η συλλογή υγρού και η θερμότητα του γόνατος κατά την κλινική εξέταση, συσχετίστηκαν με δυσμενή κλινική και ακτινολογική έκβαση (Ledingham et al, 1995), και η υπερηχογραφικά διαπιστωμένη συλλογή υγρού ήταν προγνωστική μελλοντικής ολικής αρθροπλαστικής του γόνατος (Conaghan et al, 2010). Στην ΟΑ ισχίου, αυξημένη συγκέντρωση υαλουρονικού οξέος στον ορό (που θεωρείται δείκτης υμενίτιδας) και προϊόντων αποδομής του κολλαγόνου τύπου II στα ούρα (C-terminal crosslinking telopeptide of collagen type II) σχετίστηκαν με ακτινολογική επιδείνωση (Mazieres et al, 2006). Τα δεδομένα αυτά



δείχνουν ότι η υποκλινική υμενίτιδα, ακόμη και αν δεν σχετίζεται με επηρεασμένη λειτουργικότητα στον παρόντα χρόνο, μπορεί να έχει προγνωστική σημασία, επιταχύνοντας την ακτινολογική εξέλιξη, και ακολούθως την λειτουργική ικανότητα του ασθενούς. Με το σκεπτικό αυτό, η υμενίτιδα θα μπορούσε να αποτελεί θεραπευτικό στόχο στην OAX (Pelletier et al, 2001, Mukundan et al, 2010). Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση adalimumab, ενός ανταγωνιστή του TNFα, για 12 μήνες οδήγησε σε αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης στις αρθρώσεις με ψηλαφητή συλλογή υγρού, που είχαν και τον μεγαλύτερο κίνδυνο καταστροφής (Verbruggen et al, 2012).

Στην εργασία μας μελετήσαμε στη ΔΟΑ τη συχνότητα υποκλινικής αθηρωμάτωσης και δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, που είναι γνωστές συνέπειες της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής. Η βιβλιογραφία σχετικά με τις αγγειακές ιδιότητες των ασθενών με ΟΑ παρέχει αντικρουόμενα στοιχεία. Σε πρόσφατη πληθυσμιακή μελέτη από το Ρότερνταμ, σε άτομα ηλικίας >55 ετών, βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ ΟΑ των ΑΜΦ αρθρώσεων στις γυναίκες και αθηρωματικής πλάκας στις καρωτίδες (Hoeven et al, ARD 2012). Παρομοίως, πληθυσμιακή μελέτη από την Ισλανδία έδειξε ότι η OAX σε ηλικιωμένες γυναίκες συσχετίζεται με αθηρωμάτωση των καρωτίδων και των στεφανιαίων (Jonsson et al, 2008). Στη μελέτη Framingham Heart Study καταγράφηκε συσχέτιση μεταξύ επασβεστώσεων κοιλιακής αορτής και ΟΑ των οπισθίων αρθρώσεων της σπονδυλικής στήλης (facet joints), μετά από προσαρμογή για επιδημιολογικούς παράγοντες σχετιζόμενους με την εκφύλιση της σπονδυλικής στήλης και την καρδιαγγειακή νόσο (Suri et al, 2010). Σε μία μελέτη με MRI, οι ασθενείς με γενικευμένη ΟΑ είχαν σημαντικά αυξημένο πάχος του τοιχώματος της ιγνυακής αρτηρίας, σε σχέση με φυσιολογικό πληθυσμό αναφοράς (Kornaat et al, 2009). Άλλες μελέτες, εντούτοις, δεν έδειξαν συσχέτιση της OAX με την αρτηριακή ευενδοτικότητα (arterial stiffness) (Saleh et al, 2007) ή τις επασβεστώσεις της κοιλιακής αορτής (Karasik et al, 2006). Στη δική μας μελέτη, βρήκαμε ότι ο κίνδυνος αθηρωμάτωσης, ως IMT>1 mm ήταν σημαντικά αυξημένος στους ασθενείς με ΔΟΑ, σε σχέση με μάρτυρες χωρίς ΟΑ. Επιπλέον, βρήκαμε ότι ενδείξεις ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, όπως η διαφορά μεταξύ FMD και NMD, στους ασθενείς με ΔΟΑ. Οι τιμές διαμέτρου ηρεμίας της βραχιονίου αρτηρίας στις δύο ομάδες δεν διέφεραν, και το ίδιο ισχύει για τη συχνότητα λήψης αγγειοδραστικών φαρμάκων. Επιπλέον, δεν βρήκαμε συσχέτιση μεταξύ συστολικής ή διαστολικής αρτηριακής πίεσης και FMD ή NMD. Συνεπώς, η διαφορά μεταξύ FMD και NMD, που βρήκαμε στους ασθενείς με ΔΟΑ, δεν μπορεί να

αποδοθεί σε κανέναν από αυτούς τους παράγοντες.

Παλαιότερες μελέτες έδειξαν αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνησιμότητας σε ασθενείς με ΟΑ, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (Haara et al, 2003, Haara et al, 2004, Cerhan et al, 1995). Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος θα μπορούσε, εν μέρει, να αποδοθεί στον υψηλό επιπολασμό συ-νοσηρότητας και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών με ΟΑ (Singh et al, 2002, Kadam et al, 2004, Sturmer et al, 1998, Marks et al, 2002). Πράγματι, στον μεγάλο πληθυσμό της third National Health and Nutrition Examination Survey, το 40% των ασθενών με ΟΑ είχαν υπέρταση, 11% είχαν διαβήτη και 38% υψηλή ολική χοληστερόλη, σε σύγκριση με 25%, 6% και 24%, αντίστοιχα, του γενικού πληθυσμού των ΗΠΑ που δεν είχαν αρθρίτιδα (Singh et al, 2002). Η μελέτη Ulm, σε ασθενείς με ΟΑ που υποβάλλονταν σε χειρουργείο γόνατος ή ισχίου, έδειξε συσχέτιση της χοληστερολαιμίας με την γενικευμένη αρθρική προσβολή (Sturmer et al, 1998). Στη μελέτη μας βρήκαμε σημαντικά υψηλότερη συστολική ή διαστολική πίεση, και μη-στατιστικά σημαντική αύξηση των τιμών LDL και HDL στην ΔΟΑ, σε σχέση με τους μάρτυρες. Παρ' όλα αυτά, οι ασθενείς με ΔΟΑ δεν παρουσίασαν αυξημένο 10ετή κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, με τον δείκτη Framingham, ο οποίος βασίζεται στους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Αυτό υποδεικνύει ότι η επιταχυνόμενη αθηρωμάτωση και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που βρήκαμε στην ομάδα της ΔΟΑ δεν μπορεί να αποδοθεί, τουλάχιστον όχι αποκλειστικά, σε παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, και ότι η ΔΟΑ καθ' εαυτή συνεισφέρει στην υποκλινική αθηρωμάτωση.

Η σύνδεσμος μεταξύ ΟΑ και αθηρωμάτωσης θα μπορούσε να εξηγηθεί από κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Η φλεγμονή παίζει ρόλο στην ΟΑ (Sakkas and Platsoukas, 2007, Bonnet and Walsh, 2005, Samuels et al, 2008), και είναι συχνή, όπως δείξαμε, στην ΔΟΑ. Η χρόνια φλεγμονή επίσης προωθεί την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (Kaplan MJ, 2009). Προφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές, όπως ο TNFα, η IL-6 και η IL-1, που υπερεκφράζονται στην ΟΑ (Tetlow et al, 2001, Livshits et al, 2009, Goldring et al, 1988), συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της αθηρωμάτωσης (Kleeman et al, 2008, Mangge et al, 2004). Η CRP, που μπορεί να είναι αυξημένη στην ΟΑ (Spector et al, 1997, Sharif et al, 2000), σχετίζεται με την αθηρωμάτωση και είναι προγνωστική μελλοντικών ισχαιμικών συμβαμάτων (Alizadeh Denhavi et al, 2008, Cao et al, 2007, Haverkate et al, 2007). Η οστεοπροτεγερίνη (OPG), μέρος του συστήματος Receptor Activator Nuclear Factor κ-B Ligand (RANKL)/ RANK, αναστέλλει την

οστεοκλαστογένεση, και συνεπώς την απορρόφηση οστού, και υπερεκφράζεται στην ΟΑ (Pantsulaia et al, 2010). Αυξημένα επίπεδα OPG στον ορό έχουν συσχετιστεί με τη στεφανιαία νόσο και τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, και έχουν προταθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και θνησιμότητα (Kiechl et al, 2004). Η αδιπονεκτίνη (adiponectin), επίσης, μπορεί να αποτελεί σύνδεσμο μεταξύ ΟΑ και αθηρωμάτωσης. Υψηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο ακτινολογικής επιδείνωσης στην ΟΑΧ (Yusuf et al, 2011). Χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης έχουν συσχετιστεί με παχυσαρκία και καρδιαγγειακή νόσο. Η αδιπονεκτίνη μειώνει τη συσσώρευση λιπιδίων στα αφρώδη κύτταρα (macrophage foam cells). Μακροφάγα με τροποποιημένη γενετικά έκφραση του γονιδίου της αδιπονεκτίνης επιδεικνύουν μειωμένη πρόσληψη οξειδωμένης LDL και αυξημένη διαμεσολαβούμενη από την HDL διακίνηση χοληστερόλης (Tian et al, 2009). Παρά τα δεδομένα αυτά, η ακριβής παθογένεια των δύο καταστάσεων και ο συνδυαστικός τους μηχανισμός παραμένει μία πρόκληση.

Η εργασία αυτή είχε σκοπό την μελέτη της έκτασης της φλεγμονής στον ΔΟΑ και δεν είχε ως σκοπό τον διαχωρισμό της ΔΟΑ από την ΟΟΑ, ούτε είχε τον κατάλληλο σχεδιασμό ώστε να καταλήξει σε οριστικά συμπεράσματα για τη θέση της ΔΟΑ στο κλινικό φάσμα της ΟΑΧ. Εν τούτοις, κάποιες ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις προέκυψαν από τα ευρήματά μας. Η διάγνωση της ΔΟΑ γίνεται με την ανάδειξη διαβρώσεων σε απλές ακτινογραφίες των άκρων χειρών ασθενών με κλινική διάγνωση ΟΑΧ (Martel et al, 1980). Η μελέτη με υπερηχογραφία και MRI έδειξε ότι οι διαβρώσεις είναι πολύ κοινό εύρημα στους ασθενείς με ΟΟΑ. Με τη χρήση απεικονιστικών μεθόδων πιο ευαίσθητων από την απλή ακτινογραφία για τη διάγνωση των διαβρώσεων, όπως η υπερηχογραφία ή η MRI, οι περισσότεροι ασθενείς με ΟΑΧ θα χαρακτηρίζονταν ως ΔΟΑ. Επιπλέον, αν και η καταστροφή του χόνδρου, τα οστεόφυτα, οι BMLs και οι κύστες είναι σημαντικά συχνότερες στην ΔΟΑ σε σχέση με την ΟΟΑ, εντούτοις, είναι αρκετά κοινά και στην ΟΟΑ, και, επομένως, κανένα από αυτά δεν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό της ΔΟΑ, για να την διαχωρίσει από την ΟΟΑ. Η ΔΟΑ θεωρείται ότι χαρακτηρίζεται από πιο έντονα φλεγμονώδη φαινόμενα από τη ΟΟΑ. Παρ' όλα αυτά, στους ασθενείς μας, τα φλεγμονώδη ευρήματα, όπως η υμενίτιδα, η πρόσληψη γαδολινίου από τον φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα, η συλλογή υγρού και η τενοντοελυτρίτιδα, δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ ΔΟΑ και ΟΟΑ. Τα ευρήματα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι διαφορές μεταξύ ΔΟΑ και ΟΟΑ είναι ποσοτικές, παρά ποιοτικές. Τα

δεδομένα αυτά ενισχύουν την άποψη που έχει διατυπωθεί από άλλους ερευνητές (Smith et al, 1992, Cobby et al, 1990, Addimanda et al, 2012A, Graigner et al, 2007, Wittoek et al, 2010) ότι η η ΔΟΑ αναπαριστά το σοβαρότερο άκρο της ΟΑΧ.

## Abstract

**Introduction.** Hand osteoarthritis (HOA) is a heterogeneous group of disorders. One phenotype within this group is erosive osteoarthritis (EOA), characterized by more intense, compared to non-erosive HOA, inflammatory symptoms and signs, pain and functional limitation. The radiographic hallmark of this subgroup is the presence of erosions on plain films.

**Purpose of the study.** Despite the previous description of clinical inflammatory phenomena in EOA, the frequency and extent of inflammation has not been elucidated. Moreover, there is evidence that inflammatory activity is not restricted to the joint, but, in addition to joint inflammation, systemic inflammation is also present. The consequences of joint inflammation on pain and function, and of chronic, systemic inflammation on vascular function have not been studied. The purpose of this study was to assess inflammatory and structural changes of the joint, using advanced imaging techniques, such as high-resolution ultrasonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI), and to evaluate their relationship to pain and function. Finally, this study aimed to evaluate the presence of subclinical inflammation and endothelial dysfunction in EOA, in comparison to patients with non-erosive HOA.

**Material and methods.** Forty-five consecutive, symptomatic patients with EOA participated in the study. Volunteers without HOA participated as a control group. All patients were assessed by clinical examination and a plain hand film. Pain was graded by the patient in a visual analog scale (VAS) and functional limitations were assessed with the use of the functional index for hand osteoarthritis (FIHOA). Twenty-two patients with EOA were examined by US. Twenty patients (13 with EOA and 7 with nodal HOA) were assessed by MRI and US. Twenty-four patients with EOA and 24 age- and sex-matched volunteers without OA were assessed by vascular US. The intima-media thickness (IMT) and the presence of any atherosclerotic plaques were examined by doppler US in both common carotid and common femoral arteries. The endothelium dependent and independent vasodilatation of the brachial artery were assessed with the use of flow-mediated (FMD), during reactive hyperemia, and nitroglycerine-mediated (NMD) vasodilatation, after providing trinitric glycerol sublingually, respectively.

**Results.** Patients with EOA experienced moderate pain and modest functional restrictions. Pain correlated with nodes and radiographic severity, but not disease duration. While clinically detected joint inflammation was relatively uncommon (6.4% of the joints), by US grey-scale synovitis was detected in 24.1% (and power doppler signal in 22.4%) of the joints. Ninety out of 22 patients exhibited US synovitis. However, US inflammation did not correlate with either pain or functional limitations, but clinical inflammation correlated with functional decline ( $r=0.55$ ,  $p=0.02$ ) and pain (odds ratio [OR]=11.07, 95% confidence interval [CI] 5.2-23.6,  $p<0.0001$ ).

Ultrasonography was significantly more sensitive than plain films in the detection of osteophytes and erosions. US and MRI were comparably sensitive and specific. Both modalities proved to be reliable options for imaging in EOA. Inflammatory changes, such as effusion, synovitis and tenosynovitis, were detected with comparable frequency in both EOA and NOA. Bone marrow lesions (BMLs), cartilage loss, subchondral cysts, erosions and osteophytes were more common in EOA. Six out of 7 patients with NOA, without erosions on plain films, had erosions on MRI and US.

During vascular US, IMT in common carotid and common femoral arteries was significantly elevated in EOA, compared to controls ( $p=0.012$  and  $p<0.01$ , respectively). EOA was associated with a 3-fold higher risk of subclinical atheromatosis, compared to the controls (OR=3.33, 95% CI 1.02-10.9,  $p=0.043$ ). No difference was found in the prevalence of atheromatic plaques between the two groups. Although no difference was found in FMD and NMD between EOA and controls, the difference between FMD-NMD was significantly higher in EOA. The mean 10-year risk of cardiovascular disease, estimated with the Framingham Risk Score and expressing the contribution of traditional cardiovascular risk factors, was similar in both groups ( $p=0.18$ ).

**Conclusions.** Subclinical inflammation is a frequent finding in EOA. UA is a reliable imaging modality for the assessment of structural and inflammatory features of EOA, more sensitive than plain films and clinical examination. The sensitivity and specificity of US, with MRI as reference, are high. Joint inflammation, detected by clinical examination, is directly correlated to pain and function. Moreover, a significant correlation between EOA and subclinical atheromatosis and endothelial dysfunction was found, that cannot be fully attributed to traditional cardiovascular risk factors, as estimated by the Framingham Risk Score. These findings suggest that chronic, low-grade inflammation could be implicated in the development of atheromatosis in EOA.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Addimanda, O., L. Mancarella, P. Dolzani, L. Punzi, A. Fioravanti, E. Pignotti and R. Meliconi (2012). "Clinical and radiographic distribution of structural damage in erosive and nonerosive hand osteoarthritis." *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(7): 1046-1053.

Addimanda O, M. L., Ramonda R, Fioravanti A, Pignotti E, Meliconi R (2012)A. "When is hand osteoarthritis erosive? Demographic and radiographic features (abstract)." *Ann Rheum Dis* 71(Suppl 3): 695.

Addimanda, O., L. Mancarella, P. Dolzani, R. Ramonda, A. Fioravanti, V. Brusi, E. Pignotti and R. Meliconi (2012)B. "Clinical associations in patients with hand osteoarthritis." *Scand J Rheumatol* 41(4): 310-313.

Alizadeh Dehnavi R, d. R. A., Rabelink TJ, van Pelt J, Wensink MJ, Romijn JA and Tamsma JT. (2008). "Elevated CRP levels are associated with increased carotid atherosclerosis independent of visceral obesity." *Atherosclerosis* 200: 417-423.

Altman, R., G. Alarcón, D. Appelrouth, D. Bloch, D. Borenstein, K. Brandt, C. Brown, T. D. Cooke, W. Daniel and R. Gray (1990). "The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand." *Arthritis Rheum* 33(11): 1601-1610.

Altman, R. D. and G. E. Gold (2007). "Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised." *Osteoarthritis Cartilage* 15 Suppl A: A1-56.

Andrianakos, A., P. Trontzas, F. Christoyannis, P. Dantis, C. Voudouris, A. Georgountzos, G. Kaziolas, E. Vafiadou, K. Pantelidou, D. Karamitsos, L. Kontelis, P. Krachtis, Z. Nikolia, E. Kaskani, E. Tavaniotou, C. Antoniadis, G. Karanikolas, A. Kontoyanni and E. Study (2003). "Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The

ESORDIG Study." *J Rheumatol* 30(7): 1589-1601.

Asanuma, Y., A. Oeser, A. K. Shintani, E. Turner, N. Olsen, S. Fazio, M. F. Linton, P. Raggi and C. M. Stein (2003). "Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus." *N Engl J Med* 349(25): 2407-2415.

Ayral, X., E. H. Pickering, T. G. Woodworth, N. Mackillop and M. Dougados (2005). "Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis -- results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients." *Osteoarthritis Cartilage* 13(5): 361-367.

Ayral, X., P. Ravaud, J. P. Bonvarlet, J. Simonnet, R. Lecurieux, M. Nguyen, E. Sauvage and M. Dougados (1999). "Arthroscopic evaluation of post-traumatic patellofemoral chondropathy." *J Rheumatol* 26(5): 1140-1147.

Baron, M., P. Lee and E. C. Keystone (1982). "The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma)." *Ann Rheum Dis* 41(2): 147-152.

Bartoli, F., J. Blagojevic, M. Bacci, G. Fiori, A. Tempestini, M. L. Conforti, S. Guiducci, I. Miniati, M. Di Chicco, A. Del Rosso, F. Perfetto, S. Castellani, A. Pignone and M. M. Cerinic (2007). "Flow-mediated vasodilation and carotid intima-media thickness in systemic sclerosis." *Ann N Y Acad Sci* 1108: 283-290.

Barton J, I. J., Graf J, Glidden D, Yelin E, Schillinger D. (2010). "Patient-Physician Discordance in Assessments of Global Disease Severity in Rheumatoid Arthritis." *Arthritis Care Res* 62: 857-864.

Belcaro, G., A. Barsotti and A. N. Nicolaidis (1991). ""Ultrasonic biopsy"--a non-invasive screening



technique to evaluate the cardiovascular risk and to follow up the progression and the regression of arteriosclerosis." *Vasa* 20(1): 40-50.

Belcaro, G., G. Laurora, M. R. Cesarone, A. Barsotti, G. P. Trevi, S. Renton, M. Veller, C. Fisher, G. Gerulakos and A. N. Nicolaides (1993). "Noninvasive ultrasonic biopsy: evaluation of early arteriosclerotic lesions progression in normal asymptomatic, hyperlipidemic, and diabetic subjects." *Angiology* 44(2): 93-99.

Belhorn, L. R. and E. V. Hess (1993). "Erosive osteoarthritis." *Semin Arthritis Rheum* 22(5): 298-306.

Bergman, A. G., H. K. Willén, A. L. Lindstrand and H. T. Pettersson (1994). "Osteoarthritis of the knee: correlation of subchondral MR signal abnormalities with histopathologic and radiographic features." *Skeletal Radiol* 23(6): 445-448.

Bijsterbosch, J., J. M. van Bommel, I. Watt, I. Meulenbelt, F. R. Rosendaal, T. W. Huizinga and M. Kloppenburg (2011). "Systemic and local factors are involved in the evolution of erosions in hand osteoarthritis." *Ann Rheum Dis* 70(2): 326-330.

Bijsterbosch, J., I. Watt, I. Meulenbelt, F. R. Rosendaal, T. W. Huizinga and M. Kloppenburg (2010). "Clinical burden of erosive hand osteoarthritis and its relationship to nodes." *Ann Rheum Dis* 69(10): 1784-1788.

Bonnet, C. S. and D. A. Walsh (2005). "Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation." *Rheumatology (Oxford)* 44(1): 7-16.

Bots, M. L., A. W. Hoes, P. J. Koudstaal, A. Hofman and D. E. Grobbee (1997). "Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study."

Circulation 96(5): 1432-1437.

Bywaters EG, Dixon AS and S. JT (1963). "Joint lesions of hyperparathyroidism." *Ann Rheum Dis* 22: 171-187.

Cao, J. J., A. M. Arnold, T. A. Manolio, J. F. Polak, B. M. Psaty, C. H. Hirsch, L. H. Kuller and M. Cushman (2007). "Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study." *Circulation* 116(1): 32-38.

Carrino, J. A., J. Blum, J. A. Parellada, M. E. Schweitzer and W. B. Morrison (2006). "MRI of bone marrow edema-like signal in the pathogenesis of subchondral cysts." *Osteoarthritis Cartilage* 14(10): 1081-1085.

Cavasin, F., L. Punzi, R. Ramonda, M. Pianon, F. Oliviero, P. Sfriso and S. Todesco (2004). "[Prevalence of erosive osteoarthritis of the hand in a population from Venetian area]." *Reumatismo* 56(1): 46-50.

Cerhan, J. R., R. B. Wallace, G. Y. el-Khoury, T. E. Moore and C. R. Long (1995). "Decreased survival with increasing prevalence of full-body, radiographically defined osteoarthritis in women." *Am J Epidemiol* 141(3): 225-234.

Cobby, M., J. Cushnaghan, P. Creamer, P. Dieppe and I. Watt (1990). "Erosive osteoarthritis: is it a separate disease entity?" *Clin Radiol* 42(4): 258-263.

Conaghan, P. G., M. A. D'Agostino, M. Le Bars, G. Baron, N. Schmidely, R. Wakefield, P. Ravaud, W. Grassi, E. Martin-Mola, A. So, M. Backhaus, M. Malaise, P. Emery and M. Dougados (2010). "Clinical and ultrasonographic predictors of joint replacement for knee osteoarthritis: results from a large, 3-

year, prospective EULAR study." *Ann Rheum Dis* 69(4): 644-647.

Corrado, E., M. Rizzo, R. Tantillo, I. Muratori, F. Bonura, G. Vitale and S. Novo (2006). "Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions: a 5-year follow-up study." *Stroke* 37(2): 482-486.

Corretti, M. C., T. J. Anderson, E. J. Benjamin, D. Celermajer, F. Charbonneau, M. A. Creager, J. Deanfield, H. Drexler, M. Gerhard-Herman, D. Herrington, P. Vallance, J. Vita, R. Vogel and I. B. A. R. T. Force (2002). "Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force." *J Am Coll Cardiol* 39(2): 257-265.

Crain, D. C. (1961). "Interphalangeal osteoarthritis." *JAMA* 175: 1049-1053.

Crema, M. D., F. W. Roemer, Y. Zhu, M. D. Marra, J. Niu, Y. Zhang, J. A. Lynch, M. K. Javaid, C. E. Lewis, G. Y. El-Khoury, D. T. Felson and A. Guermazi (2010). "Subchondral cystlike lesions develop longitudinally in areas of bone marrow edema-like lesions in patients with or at risk for knee osteoarthritis: detection with MR imaging--the MOST study." *Radiology* 256(3): 855-862.

D'Agostino, R. B., R. S. Vasan, M. J. Pencina, P. A. Wolf, M. Cobain, J. M. Massaro and W. B. Kannel (2008). "General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study." *Circulation* 117(6): 743-753.

Dafni, U. G., A. G. Tzioufas, P. Staikos, F. N. Skopouli and H. M. Moutsopoulos (1997). "Prevalence of Sjögren's syndrome in a closed rural community." *Ann Rheum Dis* 56(9): 521-525.

Dahaghin, S., S. M. Bierma-Zeinstra, J. M. Hazes and B. W. Koes (2006). "Clinical burden of

radiographic hand osteoarthritis: a systematic appraisal." *Arthritis Rheum* 55(4): 636-647.

Davis, J. M., V. L. Roger, C. S. Crowson, H. M. Kremers, T. M. Therneau and S. E. Gabriel (2008). "The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population." *Arthritis Rheum* 58(9): 2603-2611.

Dieppe, P. (1995). "Osteoarthritis and molecular markers. A rheumatologist's perspective." *Acta Orthop Scand Suppl* 266: 1-5.

Doherty M. (2000). "Genetics of hand osteoarthritis." *Osteoarthritis Cartilage* 8 (Supplement A): S8-S10.

Dreiser, R. L., E. Maheu, G. B. Guillou, H. Caspard and J. M. Grouin (1995). "Validation of an algofunctional index for osteoarthritis of the hand." *Rev Rhum Engl Ed* 62(6 Suppl 1): 43S-53S.

Dreiser RL, M. E., Guillou GB. (2000). "Sensitivity to change of the functional index for hand osteoarthritis.." *Osteoarthritis Cartilage* 8(Suppl A): P25-28.

Duncan, I. J., N. P. Hurst, A. Disney, R. Sebben and S. C. Milazzo (1989). "Is chronic renal failure a risk factor for the development of erosive osteoarthritis?" *Ann Rheum Dis* 48(3): 183-187.

Duncan, I. J., N. P. Hurst, R. Sebben, S. C. Milazzo and A. Disney (1990). "Premature development of erosive osteoarthritis of hands in patients with chronic renal failure." *Ann Rheum Dis* 49(6): 378-382.

Ehrlich, G. E. (1972). "Inflammatory osteoarthritis. I. The clinical syndrome." *J Chronic Dis* 25(6): 317-328.

Esdaile, J. M., M. Abrahamowicz, T. Grodzicky, Y. Li, C. Panaritis, R. du Berger, R. Côte, S. A. Grover, P. R. Fortin, A. E. Clarke and J. L. Senécal (2001). "Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus." *Arthritis Rheum* 44(10): 2331-2337.

Felson, D. T., D. R. Gale, M. Elon Gale, J. Niu, D. J. Hunter, J. Goggins and M. P. Lavalley (2005). "Osteophytes and progression of knee osteoarthritis." *Rheumatology (Oxford)* 44(1): 100-104.

Filková, M., L. Senolt, M. Braun, H. Hulejová, A. Pavelková, O. Sléglová, K. Kupka, J. Gatterová and K. Pavelka (2009). "Serum hyaluronic acid as a potential marker with a predictive value for further radiographic progression of hand osteoarthritis." *Osteoarthritis Cartilage* 17(12): 1615-1619.

Fioravanti, A., C. Tofi, A. Cerase, F. Priolo and R. Marcolongo (2001). "Capillaroscopic findings in erosive and nodal osteoarthritis of the hands." *Clin Rheumatol* 20(3): 174-176.

Geli C, D.-L. C., Corominas H, Laiz A, Moreno M, Rodriguez de la Serna A, Llobet GM, Vazquez G (2002). "Rheumatological manifestations in more than 500 patients with primary Sjogren's syndrome." *EULAR Annual Congress: Abstract FR10240*.

Geroulakos, G., G. Ramaswami, A. Nicolaidis, K. James, N. Labropoulos, G. Belcaro and M. Holloway (1993). "Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography." *Br J Surg* 80(10): 1274-1277.

Glick, R. and N. Parhami (1979). "Frostbite arthritis." *J Rheumatol* 6(4): 456-460.

Goldring, M. B., J. Birkhead, L. J. Sandell, T. Kimura and S. M. Krane (1988). "Interleukin 1 suppresses expression of cartilage-specific types II and IX collagens and increases types I and III collagens in

human chondrocytes." *J Clin Invest* 82(6): 2026-2037.

Goldstein, S., E. Winston, T. J. Chung, S. Chopra and K. Pariser (1985). "Chronic arthropathy in long-term hemodialysis." *Am J Med* 78(1): 82-86.

Goodson, A., A. H. McGregor, J. Douglas and P. Taylor (2007). "Direct, quantitative clinical assessment of hand function: usefulness and reproducibility." *Man Ther* 12(2): 144-152.

Grainger, A. J., J. M. Farrant, P. J. O'Connor, A. L. Tan, S. Tanner, P. Emery and D. McGonagle (2007). "MR imaging of erosions in interphalangeal joint osteoarthritis: is all osteoarthritis erosive?" *Skeletal Radiol* 36(8): 737-745.

Gray-Weale, A. C., J. C. Graham, J. R. Burnett, K. Byrne and R. J. Lusby (1988). "Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology." *J Cardiovasc Surg (Torino)* 29(6): 676-681.

Haara, M. M., M. Heliövaara, H. Kröger, J. P. Arokoski, P. Manninen, A. Kärkkäinen, P. Knekt, O. Impivaara and A. Aromaa (2004). "Osteoarthritis in the carpometacarpal joint of the thumb. Prevalence and associations with disability and mortality." *J Bone Joint Surg Am* 86-A(7): 1452-1457.

Haara, M. M., P. Manninen, H. Kröger, J. P. Arokoski, A. Kärkkäinen, P. Knekt, A. Aromaa and M. Heliövaara (2003). "Osteoarthritis of finger joints in Finns aged 30 or over: prevalence, determinants, and association with mortality." *Ann Rheum Dis* 62(2): 151-158.

Hansson, G. K. (2005). "Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease." *N Engl J Med* 352(16): 1685-1695.

Haugen, I. K., P. Bøyesen, B. Slatkowsky-Christensen, S. Sesseng, J. Bijsterbosch, D. van der Heijde and T. K. Kvien (2012). "Comparison of features by MRI and radiographs of the interphalangeal finger joints in patients with hand osteoarthritis." *Ann Rheum Dis* 71(3): 345-350.

Haugen, I. K., M. Englund, P. Aliabadi, J. Niu, M. Clancy, T. K. Kvien and D. T. Felson (2011). "Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study." *Ann Rheum Dis* 70(9): 1581-1586.

Haverkate, F., S. G. Thompson, S. D. Pyke, J. R. Gallimore and M. B. Pepys (1997). "Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group." *Lancet* 349(9050): 462-466.

Hodis, H. N., W. J. Mack, L. LaBree, R. H. Selzer, C. R. Liu, C. H. Liu and S. P. Azen (1998). "The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events." *Ann Intern Med* 128(4): 262-269.

Hoeven, T. A., M. Kavousi, S. Clockaerts, H. J. Kerkhof, J. B. van Meurs, O. Franco, A. Hofman, P. Bindels, J. Witteman and S. Bierma-Zeinstra (2012). "Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam Study." *Ann Rheum Dis*, e-pub ahead of print, DOI 10.1136/annrheumdis-2011-201178

Hootman, J., C. Helmick and S. Schappert (2000). "Characteristics of chronic arthritis and other rheumatic condition-related ambulatory care visits, united states, 1997." *Ann Epidemiol* 10(7): 454.

Hunter, D. J., Y. Zhang, J. Niu, J. Goggins, S. Amin, M. P. LaValley, A. Guermazi, H. Genant, D. Gale and D. T. Felson (2006). "Increase in bone marrow lesions associated with cartilage loss: a longitudinal magnetic resonance imaging study of knee osteoarthritis." *Arthritis Rheum* 54(5): 1529-1535.

Iagnocco, A., E. Filippucci, A. Ossandon, A. Ciapetti, F. Salaffi, S. Basili, W. Grassi and G. Valesini (2005). "High resolution ultrasonography in detection of bone erosions in patients with hand osteoarthritis." *J Rheumatol* 32(12): 2381-2383.

Jonsson, H., G. P. Helgadottir, T. Aspelund, G. Eiriksdottir, S. Sigurdsson, T. Ingvarsson, T. B. Harris, L. Launer and V. Gudnason (2009). "Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis: the AGES Reykjavik study." *Ann Rheum Dis* 68(11): 1696-1700.

Kadam, U. T., K. Jordan and P. R. Croft (2004). "Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales." *Ann Rheum Dis* 63(4): 408-414.

Kahn, J. E., O. Lidove, J. D. Laredo and O. Blétry (2005). "Frostbite arthritis." *Ann Rheum Dis* 64(6): 966-967.

Kallman, D. A., F. M. Wigley, W. W. Scott, M. C. Hochberg and J. D. Tobin (1989). "New radiographic grading scales for osteoarthritis of the hand. Reliability for determining prevalence and progression." *Arthritis Rheum* 32(12): 1584-1591.

Kaplan, M. J. (2009). "Management of cardiovascular disease risk in chronic inflammatory disorders." *Nat Rev Rheumatol* 5(4): 208-217.

Karasik, D., J. Dupuis, L. A. Cupples, T. J. Beck, M. C. Mahaney, L. M. Havill, D. P. Kiel and S. Demissie (2007). "Bivariate linkage study of proximal hip geometry and body size indices: the Framingham study." *Calcif Tissue Int* 81(3): 162-173.

Keats, T. E., W. H. Johnstone and W. M. O'Brien (1981). "Large joint destruction in erosive osteoarthritis." *Skeletal Radiol* 6(4): 267-269.



Keefe, F. J., J. C. Lefebvre, J. R. Egert, G. Affleck, M. J. Sullivan and D. S. Caldwell (2000). "The relationship of gender to pain, pain behavior, and disability in osteoarthritis patients: the role of catastrophizing." *Pain* 87(3): 325-334.

Keen, H. I., R. J. Wakefield, A. J. Grainger, E. M. Hensor, P. Emery and P. G. Conaghan (2008). "An ultrasonographic study of osteoarthritis of the hand: synovitis and its relationship to structural pathology and symptoms." *Arthritis Rheum* 59(12): 1756-1763.

Keen, H. I., R. J. Wakefield, A. J. Grainger, E. M. Hensor, P. Emery and P. G. Conaghan (2008). "Can ultrasonography improve on radiographic assessment in osteoarthritis of the hands? A comparison between radiographic and ultrasonographic detected pathology." *Ann Rheum Dis* 67(8): 1116-1120.

Keen, H. I., F. Lavie, R. J. Wakefield, M. A. D'Agostino, H. B. Hammer, E. Hensor, A. Pendleton, D. Kane, H. Guerini, C. Schueller-Weidekamm, M. C. Kortekaas, F. Birrel, M. Kloppenburg, T. Stamm, I. Watt, J. S. Smolen, E. Maheu, M. Dougados and P. G. Conaghan (2008). "The development of a preliminary ultrasonographic scoring system for features of hand osteoarthritis." *Ann Rheum Dis* 67(5): 651-655.

Kellgren, J. H. and J. S. Lawrence (1957). "Radiological assessment of osteo-arthrosis." *Ann Rheum Dis* 16(4): 494-502.

Kellgren, J. H. and R. Moore (1952). "Generalized osteoarthritis and Heberden's nodes." *Br Med J* 1(4751): 181-187.

Kiechl, S., G. Schett, G. Wenning, K. Redlich, M. Oberhollenzer, A. Mayr, P. Santer, J. Smolen, W. Poewe and J. Willeit (2004). "Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease." *Circulation* 109(18): 2175-2180.

Kleemann, R., S. Zadelaar and T. Kooistra (2008). "Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice." *Cardiovasc Res* 79(3): 360-376.

Kloppenborg, M. and W. Y. Kwok (2012). "Hand osteoarthritis--a heterogeneous disorder." *Nat Rev Rheumatol* 8(1): 22-31.

Komorovsky, R. and A. Desideri (2005). "Carotid ultrasound assessment of patients with coronary artery disease: a useful index for risk stratification." *Vasc Health Risk Manag* 1(2): 131-136.

Kornaat, P. R., R. Sharma, R. J. van der Geest, H. J. Lamb, M. Kloppenburg, M. P. Hellio le Graverand, J. L. Bloem and I. Watt (2009). "Positive association between increased popliteal artery vessel wall thickness and generalized osteoarthritis: is OA also part of the metabolic syndrome?" *Skeletal Radiol* 38(12): 1147-1151.

Kortekaas, M. C., W. Y. Kwok, M. Reijnierse, T. W. Huizinga and M. Kloppenburg (2011). "Osteophytes and joint space narrowing are independently associated with pain in finger joints in hand osteoarthritis." *Ann Rheum Dis* 70(10): 1835-1837.

Kortekaas, M. C., W. Y. Kwok, M. Reijnierse, I. Watt, T. W. Huizinga and M. Kloppenburg (2010). "Pain in hand osteoarthritis is associated with inflammation: the value of ultrasound." *Ann Rheum Dis* 69(7): 1367-1369.

Kumeda, Y., M. Inaba, H. Goto, M. Nagata, Y. Henmi, Y. Furumitsu, E. Ishimura, K. Inui, Y. Yutani, T. Miki, T. Shoji and Y. Nishizawa (2002). "Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* 46(6): 1489-1497.

Kuvin, J. T. and R. H. Karas (2003). "Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime

time?" *Circulation* 107(25): 3243-3247.

Kwok, W. Y., M. Kloppenburg, F. R. Rosendaal, J. B. van Meurs, A. Hofman and S. M. Bierma-Zeinstra (2011). "Erosive hand osteoarthritis: its prevalence and clinical impact in the general population and symptomatic hand osteoarthritis." *Ann Rheum Dis* 70(7): 1238-1242.

Landis, J. R. and G. G. Koch (1977). "The measurement of observer agreement for categorical data." *Biometrics* 33(1): 159-174.

Lawrence, R. C., D. T. Felson, C. G. Helmick, L. M. Arnold, H. Choi, R. A. Deyo, S. Gabriel, R. Hirsch, M. C. Hochberg, G. G. Hunder, J. M. Jordan, J. N. Katz, H. M. Kremers, F. Wolfe and N. A. D. Workgroup (2008). "Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II." *Arthritis Rheum* 58(1): 26-35.

Ledingham, J., M. Regan, A. Jones and M. Doherty (1995). "Factors affecting radiographic progression of knee osteoarthritis." *Ann Rheum Dis* 54(1): 53-58.

Lethbridge-Cejku, M., C. G. Helmick and J. R. Popovic (2003). "Hospitalizations for arthritis and other rheumatic conditions: data from the 1997 National Hospital Discharge Survey." *Med Care* 41(12): 1367-1373.

Lima, D. S., E. I. Sato, V. C. Lima, F. Miranda and F. H. Hatta (2002). "Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus." *J Rheumatol* 29(2): 292-297.

Livshits, G., G. Zhai, D. J. Hart, B. S. Kato, H. Wang, F. M. Williams and T. D. Spector (2009). "Interleukin-6 is a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis: The Chingford Study." *Arthritis Rheum* 60(7): 2037-2045.

Loeuille, D., I. Chary-Valckenaere, J. Champigneulle, A. C. Rat, F. Toussaint, A. Pinzano-Watrin, J. C. Goebel, D. Mainard, A. Blum, J. Pourel, P. Netter and P. Gillet (2005). "Macroscopic and microscopic features of synovial membrane inflammation in the osteoarthritic knee: correlating magnetic resonance imaging findings with disease severity." *Arthritis Rheum* 52(11): 3492-3501.

Loeuille, D., A. C. Rat, J. C. Goebel, J. Champigneulle, A. Blum, P. Netter, P. Gillet and I. Chary-Valckenaere (2009). "Magnetic resonance imaging in osteoarthritis: which method best reflects synovial membrane inflammation? Correlations with clinical, macroscopic and microscopic features." *Osteoarthritis Cartilage* 17(9): 1186-1192.

Loeuille, D., N. Sauliere, J. Champigneulle, A. C. Rat, A. Blum and I. Chary-Valckenaere (2011). "Comparing non-enhanced and enhanced sequences in the assessment of effusion and synovitis in knee OA: associations with clinical, macroscopic and microscopic features." *Osteoarthritis Cartilage* 19(12): 1433-1439.

Lorenz, M. W., H. S. Markus, M. L. Bots, M. Rosvall and M. Sitzer (2007). "Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis." *Circulation* 115(4): 459-467.

Maetzel, A., L. C. Li, J. Pencharz, G. Tomlinson, C. Bombardier and C. H. a. A. P. S. Team (2004). "The economic burden associated with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and hypertension: a comparative study." *Ann Rheum Dis* 63(4): 395-401.

Maheu, E., R. D. Altman, D. A. Bloch, M. Doherty, M. Hochberg, A. Mannoni, L. Punzi, T. Spector, G. Verbruggen, A. Carr, F. Cicuttini, R. L. Dreiser, B. P. Haraoui, D. Hart, J. P. Pelletier, R. Ramonda, L. Rovati and O. R. S. I. H. O. T. Force (2006). "Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis of the hand: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society International." *Osteoarthritis Cartilage* 14(4): 303-322.

Maheu, E., C. Cadet, S. Gueneugues, P. Ravaud and M. Dougados (2007). "Reproducibility and sensitivity to change of four scoring methods for the radiological assessment of osteoarthritis of the hand." *Ann Rheum Dis* 66(4): 464-469.

Maheu E, M. M., Carrat F, *et al.* (2008). "Erosive versus non-erosive hand osteoarthritis:prospective cross-sectional comparison of clinical data." *Ann Rheum Dis* 67 (Suppl 2): P94.

Mangge, H., H. Hubmann, S. Pilz, K. Schauenstein, W. Renner and W. März (2004). "Beyond cholesterol--inflammatory cytokines, the key mediators in atherosclerosis." *Clin Chem Lab Med* 42(5): 467-474.

Marks, R. and J. P. Allegrante (2002). "Comorbid disease profiles of adults with end-stage hip osteoarthritis." *Med Sci Monit* 8(4): CR305-309.

Martel, W., K. J. Stuck, A. M. Dworin and R. G. Hylland (1980). "Erosive osteoarthritis and psoriatic arthritis: a radiologic comparison in the hand, wrist, and foot." *AJR Am J Roentgenol* 134(1): 125-135.

Martino, F., G. C. Ettore, V. Patella, L. Macarini, B. Moretti, V. Pesce and L. Resta (1993). "Articular cartilage echography as a criterion of the evolution of osteoarthritis of the knee." *Int J Clin Pharmacol Res* 13 Suppl: 35-42.

Mazières, B., P. Garnero, A. Guéguen, M. Abbal, L. Berdah, M. Lequesne, M. Nguyen, J. P. Salles, E. Vignon and M. Dougados (2006). "Molecular markers of cartilage breakdown and synovitis at baseline as predictors of structural progression of hip osteoarthritis. The ECHODIAH Cohort." *Ann Rheum Dis* 65(3): 354-359.

McCune, W. J., D. K. Dedrick, A. M. Aisen and A. MacGuire (1990). "Sonographic evaluation of

osteoarthritic femoral condylar cartilage. Correlation with operative findings." *Clin Orthop Relat Res*(254): 230-235.

McEwen, C. (1968). "Osteoarthritis of the fingers with ankylosis." *Arthritis Rheum* 11(6): 734-744.

McNally, E. G. (2008). "Ultrasound of the small joints of the hands and feet: current status." *Skeletal Radiol* 37(2): 99-113.

Michon, M., E. Maheu and F. Berenbaum (2011). "Assessing health-related quality of life in hand osteoarthritis: a literature review." *Ann Rheum Dis* 70(6): 921-928.

Moens, A. L., I. Goovaerts, M. J. Claeys and C. J. Vrints (2005). "Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool?" *Chest* 127(6): 2254-2263.

Morozzi, G., F. Bellisai, A. Fioravanti and M. Galeazzi (2005). "Absence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in erosive osteoarthritis: further serological evidence of the disease as a subset of osteoarthritis." *Ann Rheum Dis* 64(7): 1095-1096.

Mukundan Attur, J. S., Svetlana Krasnokutsky, Steven B. Abramson (2010). "Targeting the synovial tissue for treating osteoarthritis (OA): where is the evidence?" *Best Pract Res Clin Rheumatol* 24: 71-79.

Naidich, J. B., M. I. Karmel, R. T. Mossey, P. A. Bluestone and H. L. Stein (1987). "Osteoarthropathy of the hand and wrist in patients undergoing long-term hemodialysis." *Radiology* 164(1): 205-209.

Naredo, E., G. Bonilla, F. Gamero, J. Uson, L. Carmona and A. Laffon (2005). "Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey

scale and power Doppler ultrasonography." *Ann Rheum Dis* 64(3): 375-381.

Neunteufl, T., R. Katzenschlager, A. Hassan, U. Klaar, S. Schwarzacher, D. Glogar, P. Bauer and F. Weidinger (1997). "Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease." *Atherosclerosis* 129(1): 111-118.

O'Leary, D. H., J. F. Polak, R. A. Kronmal, T. A. Manolio, G. L. Burke and S. K. Wolfson (1999). "Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group." *N Engl J Med* 340(1): 14-22.

Olejárová, M., K. Kupka, K. Pavelka, J. Gatterová and J. Stolfa (2000). "Comparison of clinical, laboratory, radiographic, and scintigraphic findings in erosive and nonerosive hand osteoarthritis. Results of a two-year study." *Joint Bone Spine* 67(2): 107-112.

Pantsulaia, I., L. Kalichman and E. Kobylansky (2010). "Association between radiographic hand osteoarthritis and RANKL, OPG and inflammatory markers." *Osteoarthritis Cartilage* 18(11): 1448-1453.

Paradowski, P. T., S. Bergman, A. Sundén-Lundius, L. S. Lohmander and E. M. Roos (2006). "Knee complaints vary with age and gender in the adult population. Population-based reference data for the Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)." *BMC Musculoskelet Disord* 7: 38.

Park, Y. B., C. W. Ahn, H. K. Choi, S. H. Lee, B. H. In, H. C. Lee, C. M. Nam and S. K. Lee (2002). "Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound." *Arthritis Rheum* 46(7): 1714-1719.

Patrick, M., S. Aldridge, E. Hamilton, A. Manhire and M. Doherty (1989)A. "A controlled study of

hand function in nodal and erosive osteoarthritis." *Ann Rheum Dis* 48(12): 978-982.

Patrick, M., A. Manhire, A. M. Ward and M. Doherty (1989). "HLA-A, B antigens and alpha 1-antitrypsin phenotypes in nodal generalised osteoarthritis and erosive osteoarthritis." *Ann Rheum Dis* 48(6): 470-475.

Pavelka K, P. A., Ruzickova S (2005). "The increased frequency of IL-1RN\*2 allele of the interleukin-1 receptor antagonist gene in czech patients with erosive hand osteoarthritis (abstract)." *Osteoarthritis Cartilage* 15(Suppl C): C165.

Pelletier, J. P., J. Martel-Pelletier and S. B. Abramson (2001). "Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets." *Arthritis Rheum* 44(6): 1237-1247.

Peter, J. B., C. M. Pearson and L. Marmor (1966). "Erosive osteoarthritis of the hands." *Arthritis Rheum* 9(3): 365-388.

Peterson, S. C., L. Rasis, A. Bodenstab and L. Snyder-Mackler (2007). "Disease-specific gender differences among total knee arthroplasty candidates." *J Bone Joint Surg Am* 89(11): 2327-2333.

Pirildar, T., C. Tikiz, S. Ozkaya, S. Tarhan, O. Utük, H. Tikiz and U. K. Tezcan (2005). "Endothelial dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome." *Rheumatol Int* 25(7): 536-539.

Punzi, L., R. Ramonda, M. Deberg, P. Frallonardo, C. Campana, E. Musacchio and Y. Henrotin (2012). "Coll2-1, Coll2-1NO2 and myeloperoxidase serum levels in erosive and non-erosive osteoarthritis of the hands." *Osteoarthritis Cartilage* 20(6): 557-561.

Punzi, L., R. Ramonda, F. Oliviero, P. Sfriso, M. Mussap, M. Plebani, M. Podswiadek and S. Todesco



(2005). "Value of C reactive protein in the assessment of erosive osteoarthritis of the hand." *Ann Rheum Dis* 64(6): 955-957.

Punzi, L., R. Ramonda and P. Sfriso (2004). "Erosive osteoarthritis." *Best Pract Res Clin Rheumatol* 18(5): 739-758.

Rahman, P., M. B. Urowitz, D. D. Gladman, I. N. Bruce and J. Genest (1999). "Contribution of traditional risk factors to coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus." *J Rheumatol* 26(11): 2363-2368.

Ramonda, R., E. Musacchio, C. Campana, M. Frigato, P. Frallonardo, V. Barbieri, A. Piccoli, C. Valvason, V. Bronte, P. Zanovello and L. Punzi (2011). "Immunogenetic aspects of erosive osteoarthritis of the hand in patients from northern Italy." *Scand J Rheumatol* 40(2): 139-144.

Rao T (2005). "Erosive osteoarthritis: Clinical and serological characterization of a distinct subtype of osteoarthritis (abstract)." *Osteoarthritis Cartilage* 13(Suppl 1): S 15-16.

Rubin, L. A., A. G. Fam, J. Rubenstein, J. Campbell and C. Saiphoo (1984). "Erosive azotemic osteoarthropathy." *Arthritis Rheum* 27(10): 1086-1094.

Saadat, E., B. Jobke, B. Chu, Y. Lu, J. Cheng, X. Li, M. D. Ries, S. Majumdar and T. M. Link (2008). "Diagnostic performance of in vivo 3-T MRI for articular cartilage abnormalities in human osteoarthritic knees using histology as standard of reference." *Eur Radiol* 18(10): 2292-2302.

Sakkas, L. I. and C. D. Platsoucas (2007). "The role of T cells in the pathogenesis of osteoarthritis." *Arthritis Rheum* 56(2): 409-424.

Salaffi, F., E. Filippucci, M. Carotti, E. Naredo, G. Meenagh, A. Ciapetti, V. Savic and W. Grassi (2008). "Inter-observer agreement of standard joint counts in early rheumatoid arthritis: a comparison with grey scale ultrasonography--a preliminary study." *Rheumatology (Oxford)* 47(1): 54-58.

Saleh, A. S., S. S. Najjar, D. C. Muller, V. Shetty, L. Ferrucci, A. C. Gelber and S. M. Ling (2007). "Arterial stiffness and hand osteoarthritis: a novel relationship?" *Osteoarthritis Cartilage* 15(3): 357-361.

Salonen, J. T. and R. Salonen (1991). "Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease." *Arterioscler Thromb* 11(5): 1245-1249.

Samuels, J., S. Krasnokutsky and S. B. Abramson (2008). "Osteoarthritis: a tale of three tissues." *Bull NYU Hosp Jt Dis* 66(3): 244-250.

Schmidt, W. A., L. Völker, J. Zacher, M. Schläfke, M. Ruhnke and E. Gromnica-Ihle (2000). "Colour Doppler ultrasonography to detect pannus in knee joint synovitis." *Clin Exp Rheumatol* 18(4): 439-444.

Sharif, M., L. Shepstone, C. J. Elson, P. A. Dieppe and J. R. Kirwan (2000). "Increased serum C reactive protein may reflect events that precede radiographic progression in osteoarthritis of the knee." *Ann Rheum Dis* 59(1): 71-74.

Shuckett, R., M. L. Russell and D. D. Gladman (1986). "Atypical erosive osteoarthritis and Sjögren's syndrome." *Ann Rheum Dis* 45(4): 281-288.

Singh, G., J. D. Miller, F. H. Lee, D. Pettitt and M. W. Russell (2002). "Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adults with self-reported osteoarthritis: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey." *Am J Manag Care* 8(15 Suppl): S383-391.

Singleton P T, C. A. G. (1983). "Sicca complex and erosiveosteoarthritis: immunologic implications of a new osteoarthritis subset." (abstract). *Arthritis Rheum* 26: S191.

Slatkowsky-Christensen, B., P. Mowinckel, J. H. Loge and T. K. Kvien (2007). "Health-related quality of life in women with symptomatic hand osteoarthritis: a comparison with rheumatoid arthritis patients, healthy controls, and normative data." *Arthritis Rheum* 57(8): 1404-1409.

Smith, D., E. M. Braunstein, K. D. Brandt and B. P. Katz (1992). "A radiographic comparison of erosive osteoarthritis and idiopathic nodal osteoarthritis." *J Rheumatol* 19(6): 896-904.

Solomon, D. H., G. C. Curhan, E. B. Rimm, C. C. Cannuscio and E. W. Karlson (2004). "Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* 50(11): 3444-3449.

Spector, T. D., D. J. Hart, D. Nandra, D. V. Doyle, N. Mackillop, J. R. Gallimore and M. B. Pepys (1997). "Low-level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease." *Arthritis Rheum* 40(4): 723-727.

Stern, A. G., M. R. de Carvalho, G. A. Buck, R. A. Adler, T. P. Rao, D. Disler, G. Moxley and I.-N. Network (2003). "Association of erosive hand osteoarthritis with a single nucleotide polymorphism on the gene encoding interleukin-1 beta." *Osteoarthritis Cartilage* 11(6): 394-402.

Stürmer, T., Y. Sun, S. Sauerland, I. Zeissig, K. P. Günther, W. Puhl and H. Brenner (1998). "Serum cholesterol and osteoarthritis. The baseline examination of the Ulm Osteoarthritis Study." *J Rheumatol* 25(9): 1827-1832.

Sundaram, M., M. K. Wolverson, E. Heiberg and R. D. Grider (1981). "Erosive azotemic osteodystrophy." *AJR Am J Roentgenol* 136(2): 363-367.

Suri, P., J. N. Katz, J. Rainville, L. Kalichman, A. Guerhazi and D. J. Hunter (2010). "Vascular disease is associated with facet joint osteoarthritis." *Osteoarthritis Cartilage* 18(9): 1127-1132.

Szkudlarek, M., E. Narvestad, M. Klarlund, M. Court-Payen, H. S. Thomsen and M. Østergaard (2004). "Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination." *Arthritis Rheum* 50(7): 2103-2112.

Taljanovic, M. S., A. R. Graham, J. B. Benjamin, A. F. Gmitro, E. A. Krupinski, S. A. Schwartz, T. B. Hunter and D. L. Resnick (2008). "Bone marrow edema pattern in advanced hip osteoarthritis: quantitative assessment with magnetic resonance imaging and correlation with clinical examination, radiographic findings, and histopathology." *Skeletal Radiol* 37(5): 423-431.

Tan, A. L., A. J. Grainger, S. F. Tanner, P. Emery and D. McGonagle (2006)A. "A high-resolution magnetic resonance imaging study of distal interphalangeal joint arthropathy in psoriatic arthritis and osteoarthritis: are they the same?" *Arthritis Rheum* 54(4): 1328-1333.

Tan, A. L., H. Toumi, M. Benjamin, A. J. Grainger, S. F. Tanner, P. Emery and D. McGonagle (2006)B. "Combined high-resolution magnetic resonance imaging and histological examination to explore the role of ligaments and tendons in the phenotypic expression of early hand osteoarthritis." *Ann Rheum Dis* 65(10): 1267-1272.

Tan, A. L., A. J. Grainger, S. F. Tanner, D. M. Shelley, C. Pease, P. Emery and D. McGonagle (2005). "High-resolution magnetic resonance imaging for the assessment of hand osteoarthritis." *Arthritis Rheum* 52(8): 2355-2365.

Tehranzadeh, J., O. Ashikyan, A. Anavim and J. Shin (2008). "Detailed analysis of contrast-enhanced

MRI of hands and wrists in patients with psoriatic arthritis." *Skeletal Radiol* 37(5): 433-442.

Tetlow, L. C., D. J. Adlam and D. E. Woolley (2001). "Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes." *Arthritis Rheum* 44(3): 585-594.

Tian, L., N. Luo, R. L. Klein, B. H. Chung, W. T. Garvey and Y. Fu (2009). "Adiponectin reduces lipid accumulation in macrophage foam cells." *Atherosclerosis* 202(1): 152-161.

Tonelli, S. M., B. A. Rakel, N. A. Cooper, W. L. Angstrom and K. A. Sluka (2011). "Women with knee osteoarthritis have more pain and poorer function than men, but similar physical activity prior to total knee replacement." *Biol Sex Differ* 2: 12.

Touboul, P. J., M. G. Hennerici, S. Meairs, H. Adams, P. Amarenco, N. Bornstein, L. Csiba, M. Desvarieux, S. Ebrahim, M. Fatar, R. Hernandez Hernandez, M. Jaff, S. Kownator, P. Prati, T. Rundek, M. Sitzer, U. Schminke, J. C. Tardif, A. Taylor, E. Vicaut, K. S. Woo, F. Zannad and M. Zureik (2007). "Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006." *Cerebrovasc Dis* 23(1): 75-80.

Tsifetaki, N., A. N. Georgiadis, Y. Alamanos, S. Fanis, M. I. Argyropoulou and A. A. Drosos (2010). "Subclinical atherosclerosis in scleroderma patients." *Scand J Rheumatol* 39(4): 326-329.

Turner, M. and R. W. Smith (1998). "Unusual and memorable. Erosive nodal osteoarthritis after frostbite." *Ann Rheum Dis* 57(5): 271.

Van Riel P. L. C. M and D. L. Scott (2004). *EULAR handbook of clinical assessments in rheumtoid arthritis*. Van

Zuiden Communications, The Netherlands. Third edition.

Vargiolu, M., T. Silvestri, E. Bonora, P. Dolzani, L. Pulsatelli, O. Addimanda, L. Mancarella, L. Punzi, A. Fioravanti, A. Facchini, G. Romeo and R. Meliconi (2010). "Interleukin-4/interleukin-4 receptor gene polymorphisms in hand osteoarthritis." *Osteoarthritis Cartilage* 18(6): 810-816.

Vaudo, G., E. B. Bocci, Y. Shoenfeld, G. Schillaci, R. Wu, N. Del Papa, C. Vitali, F. Delle Monache, S. Marchesi, E. Mannarino and R. Gerli (2005). "Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome." *Arthritis Rheum* 52(12): 3890-3897.

Verbruggen, G. and E. M. Veys (1996). "Numerical scoring systems for the anatomic evolution of osteoarthritis of the finger joints." *Arthritis Rheum* 39(2): 308-320.

Verbruggen, G., R. Wittoek, B. Vander Cruyssen and D. Elewaut (2012). "Tumour necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification." *Ann Rheum Dis* 71(6): 891-898.

Vitali, C., S. Bombardieri, R. Jonsson, H. M. Moutsopoulos, E. L. Alexander, S. E. Carsons, T. E. Daniels, P. C. Fox, R. I. Fox, S. S. Kassin, S. R. Pillemer, N. Talal, M. H. Weisman and E. S. G. o. C. C. f. S. s. Syndrome (2002). "Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group." *Ann Rheum Dis* 61(6): 554-558.

Wakefield, R. J., P. V. Balint, M. Szkudlarek, E. Filippucci, M. Backhaus, M. A. D'Agostino, E. N. Sanchez, A. Iagnocco, W. A. Schmidt, G. A. Bruyn, G. Bruyn, D. Kane, P. J. O'Connor, B. Manger, F. Joshua, J. Koski, W. Grassi, M. N. Lassere, N. Swen, F. Kainberger, A. Klauser, M. Ostergaard, A. K. Brown, K. P. Machold, P. G. Conaghan and O. S. I. Group (2005). "Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology." *J Rheumatol* 32(12): 2485-2487.

Wakefield, R. J., M. J. Green, H. Marzo-Ortega, P. G. Conaghan, W. W. Gibbon, D. McGonagle, S. Proudman and P. Emery (2004). "Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease." *Ann Rheum Dis* 63(4): 382-385.

Wakefield, R. J., M. A. D'Agostino, A. Iagnocco, E. Filippucci, M. Backhaus, A. K. Scheel, F. Joshua, E. Naredo, W. A. Schmidt, W. Grassi, I. Moller, C. Pineda, A. Klauser, M. Szkudlarek, L. Terslev, P. Balint, G. A. Bruyn, W. A. Swen, S. Jousse-Joulin, D. Kane, J. M. Koski, P. O'Connor, S. Milutinovic, P. G. Conaghan and O. U. Group (2007)A. "The OMERACT Ultrasound Group: status of current activities and research directions." *J Rheumatol* 34(4): 848-851.

Wakefield, R. J., P. J. O'Connor, P. G. Conaghan, D. McGonagle, E. M. Hensor, W. W. Gibbon, C. Brown and P. Emery (2007)B. "Finger tendon disease in untreated early rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging." *Arthritis Rheum* 57(7): 1158-1164.

Walther, M., H. Harms, V. Krenn, S. Radke, T. P. Faehndrich and F. Gohlke (2001)A. "Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* 44(2): 331-338.

Walther, M., H. Harms, V. Krenn, S. Radke, S. Kirschner and F. Gohlke (2002). "Synovial tissue of the hip at power Doppler US: correlation between vascularity and power Doppler US signal." *Radiology* 225(1): 225-231.

Wittoek, R., P. Carron and G. Verbruggen (2010). "Structural and inflammatory sonographic findings in erosive and non-erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints." *Ann Rheum Dis* 69(12): 2173-2176.

Wittoek, R., B. V. Cruyssen and G. Verbruggen (2012). "Predictors of functional impairment and pain in erosive osteoarthritis of the interphalangeal joints: comparison with controlled inflammatory

arthritis." *Arthritis Rheum* 64(5): 1430-1436.

Wittoek, R., L. Jans, V. Lambrecht, P. Carron, K. Verstraete and G. Verbruggen (2011). "Reliability and construct validity of ultrasonography of soft tissue and destructive changes in erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a comparison with MRI." *Ann Rheum Dis* 70(2): 278-283.

Wright, E. A., J. N. Katz, M. G. Cisternas, C. L. Kessler, A. Wagenseller and E. Losina (2010). "Impact of knee osteoarthritis on health care resource utilization in a US population-based national sample." *Med Care* 48(9): 785-791.

Yusuf, E., A. Ioan-Facsinay, J. Bijsterbosch, I. Klein-Wieringa, J. Kwekkeboom, P. E. Slagboom, T. W. Huizinga and M. Kloppenburg (2011). "Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis." *Ann Rheum Dis* 70(7): 1282-1284.

Zhang, W., M. Doherty, B. F. Leeb, L. Alekseeva, N. K. Arden, J. W. Bijlsma, F. Dincer, K. Dziedzic, H. J. Hauselmann, P. Kaklamanis, M. Kloppenburg, L. S. Lohmander, E. Maheu, E. Martin-Mola, K. Pavelka, L. Punzi, S. Reiter, J. Smolen, G. Verbruggen, I. Watt, I. Zimmermann-Gorska and ESCISIT (2009). "EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT." *Ann Rheum Dis* 68(1): 8-17.



## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

1. Koutroumpas AC, Alexiou IA, Vlychou M and Sakkas LI. Comparison between clinical and ultrasonographic assessment in patients with erosive osteoarthritis of the hands. Clin Rheumatol 2010;29:511-16.

Impact factor: 1.996 , Citations: 6

2. Vlychou M, Koutroumpas A, Malizos K and Sakkas LI. Ultrasonographic evidence of inflammation is frequent in hands of patients with erosive osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2009;17:1283-7

Impact Factor: 3.904 . Citations: 33

3. Vlychou M, Koutroumpas A, Alexiou I, Fezoulidis I, Sakkas LI. High resolution ultrasonography and 3.0T magnetic resonance imaging in erosive and nodal hand osteoarthritis: high frequency of erosion in nodal osteoarthritis. Clin Rheumatol 2013 (e-pub ahead of print).

## ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

1. Erosive osteoarthritis is associated with preclinical atherosclerosis. Koutroumpas Athanasios, Giannoukas Athanasios, Exarchou Aikaterini, Baliakos Aristeidis, Makaritsis Konstantinos, Sakkas Lazaros I. Arthritis Rheum 2011;63Suppl 10:1071  
American College of Rheumatology annual meeting, 2011 (abstract 1071)
2. Συγκριση μεταξύ κλινικής και υπερηχογραφικής εξέτασης σε ασθενείς με διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα. Κουτρούμπας Α, Αλεξίου Ι, Βλυχού Μ, Σακκάς ΛΙ.  
21<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας 2009
3. Erosive hand osteoarthritis: MRI and US imaging features and comparison with nodal osteoarthritis . Vlychou M, Koutroumpas A, Alexiou I, Fezoulidis I, Sakkas L.  
European Society of Musculoskeletal Radiology annual congress, 2012
4. Η διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα συσχετίζεται με υποκλινική αθηρωμάτωση και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Κουτρούμπας Α, Γιαννούκας Α, Ζιντζαράς Η, Εξάρχου Α, Μπαλιάκος Α, Μακαρίτσης Κ, Σακκάς ΛΙ.  
23<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας 2012
5. Απεικόνιση με υπερηχογραφία υψηλής ευκρίνειας και μαγνητική τομογραφία 3.0T στην διαβρωτική και οζώδη οστεοαρθρίτιδα των χεριών: υψηλή συχνότητα διαβρώσεων στην οζώδη οστεοαρθρίτιδα. Κουτρούμπας Α, Βλυχού Μ, Αλεξίου Ι, Φεζουλίδης Ι, Σακκάς ΛΙ.  
23<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας 2012