

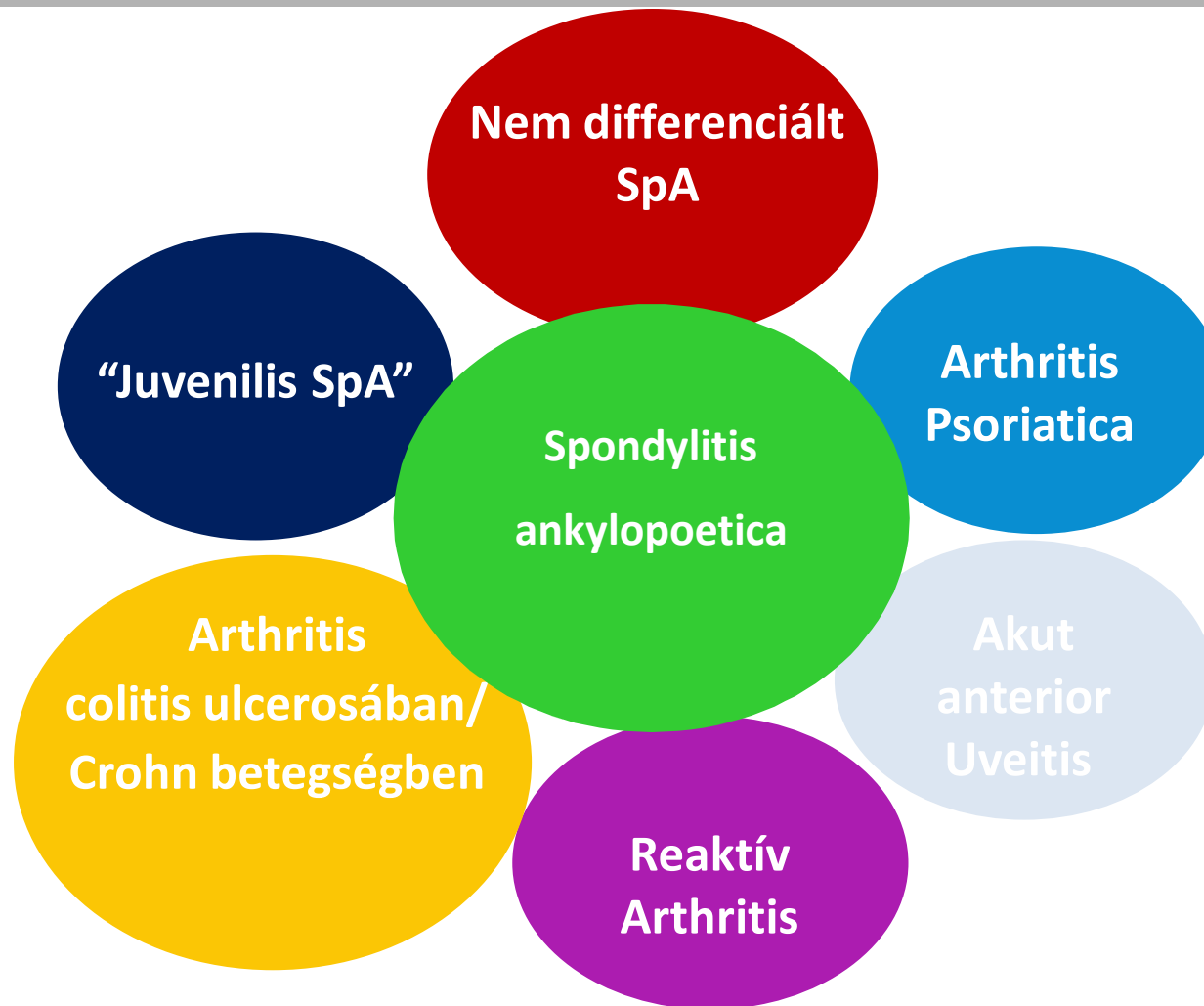
Spondyloarthritisek felosztása, az új ASAS kritériumrendszer

Szántó Sándor

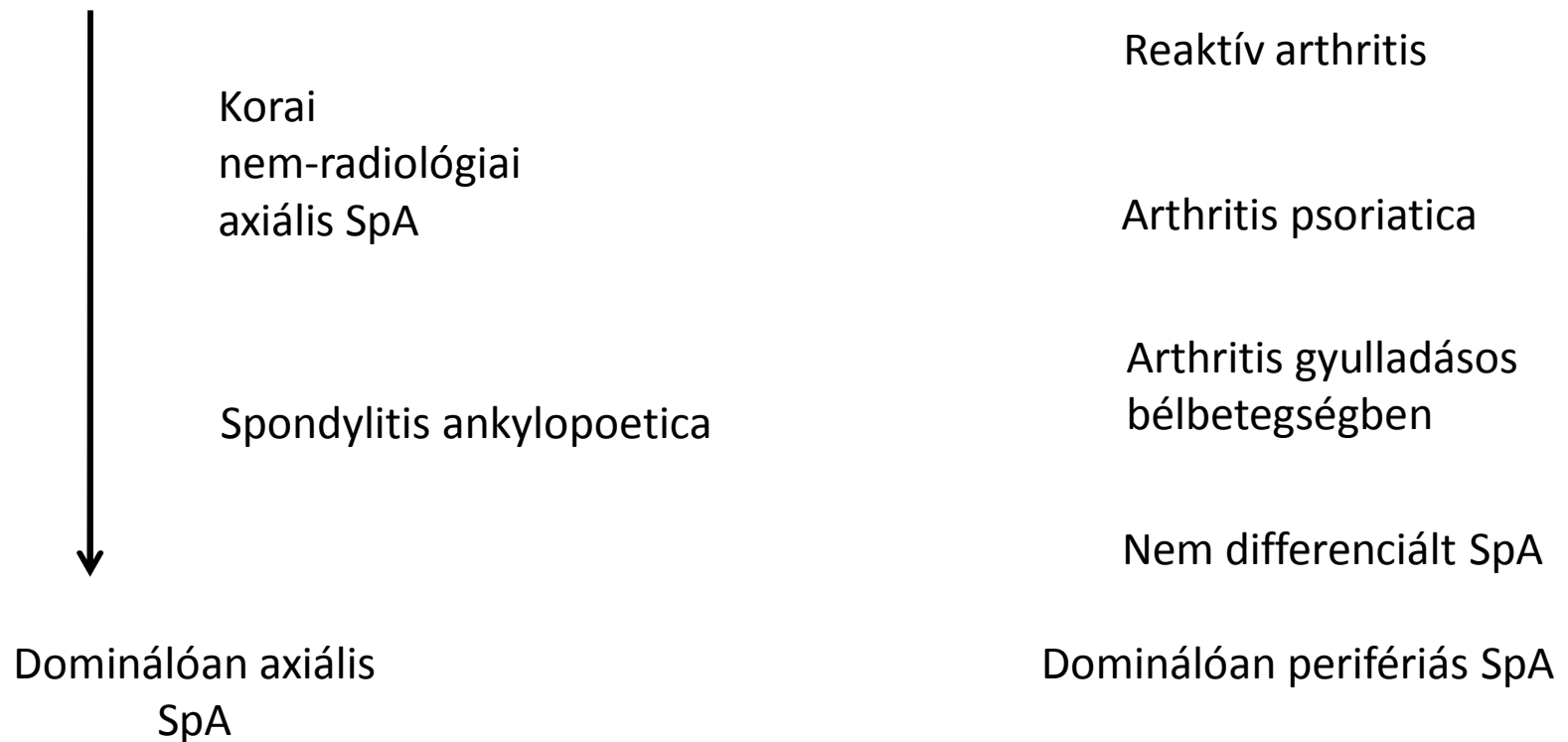
DE OEC, Reumatológiai Tanszék

2013.10.01. Szeminárium

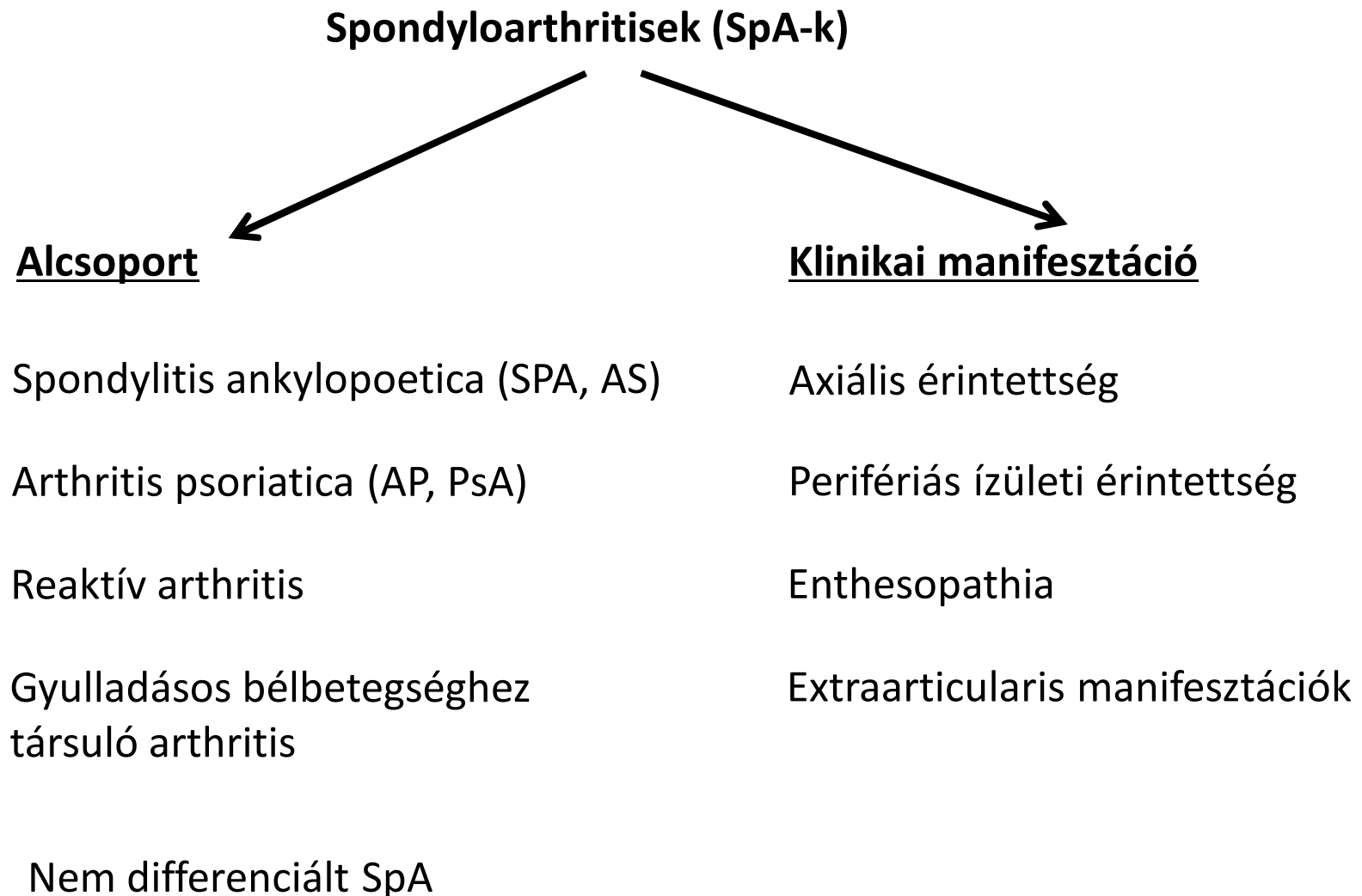
A spondyloarthritis (SpA) fogalma



Spondyloarthritisek (SpA) fogalma



A spondyloarthritis koncepciója



Spondylitis ankylopoetica / Axiális Spondyloarthritis: jellemző tünetek

	Szenzitivitás	Specifititás	LR+
• gyulladásos gerincfájdalom	71-75 %	75-80 %	3,7
• enthesitis (sarokfájdalom)	16-37 %	89-94 %	3,4
• perifériás arthritis	40-62 %	90-98 %	4,0
• dactylitis	12-24 %	96-98 %	4,5
• anterior uveitis	10-22 %	97-99 %	7,3
• SpA-ra pozitív családi anamnézis	7-36 %	93-99 %	6,4
• psoriasis	10-20 %	95-97 %	4,0
• gyulladásos bélbetegség	5-8 %	97-99 %	4,0
• jó terápiás válasz NSAID-kre	61-77 %	80-85 %	5,1
• akut fázis fehérjék szintje emelkedett	38-69 %	67-80 %	2,5
• HLA-B27 (axiális érintettség)	83-96 %	90-96 %	9,0
• MRI (STIR)	90 %*	90 %*	9,0

* Legjobb becslés

Pozitív valószínűségi hányados (LR+) = szenzitivitás / (100 - specifititás)

Az ASAS spondyloarthritis (SpA) klasszifikációs kritériumai

Olyan betegnél, akinél ≥ 3 hónapja derékfájás áll fenn és a panaszok kezdete < 45 év

Sacroileitis képkalkotóval és $\geq$ SpA tünet

VAGY

HLA-B27 és ≥ 2 másik SpA tünet

SpA tünetek:

- gyulladásos derékfájdalom,
- enthesitis (sarok),
- uveitis,
- dactylitis,
- psoriasis,
- Crohn betegség/colitis ulcerosa,
- jó terápiás válasz NSAID-kre,
- családi anamnézisben SpA,
- HLA-B27,
- emelkedett CRP.

Olyan betegnél, akinek CSAK perifériás tünete van

Arthritis vagy enthesitis vagy dactylitis és

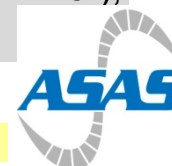
≥ 1 SpA tünet:

- uveitis,
- psoriasis,
- Crohn betegség/colitis ulcerosa,
- megelőző fertőzés,
- HLA-B27,
- sacroileitis képkalkotóval.

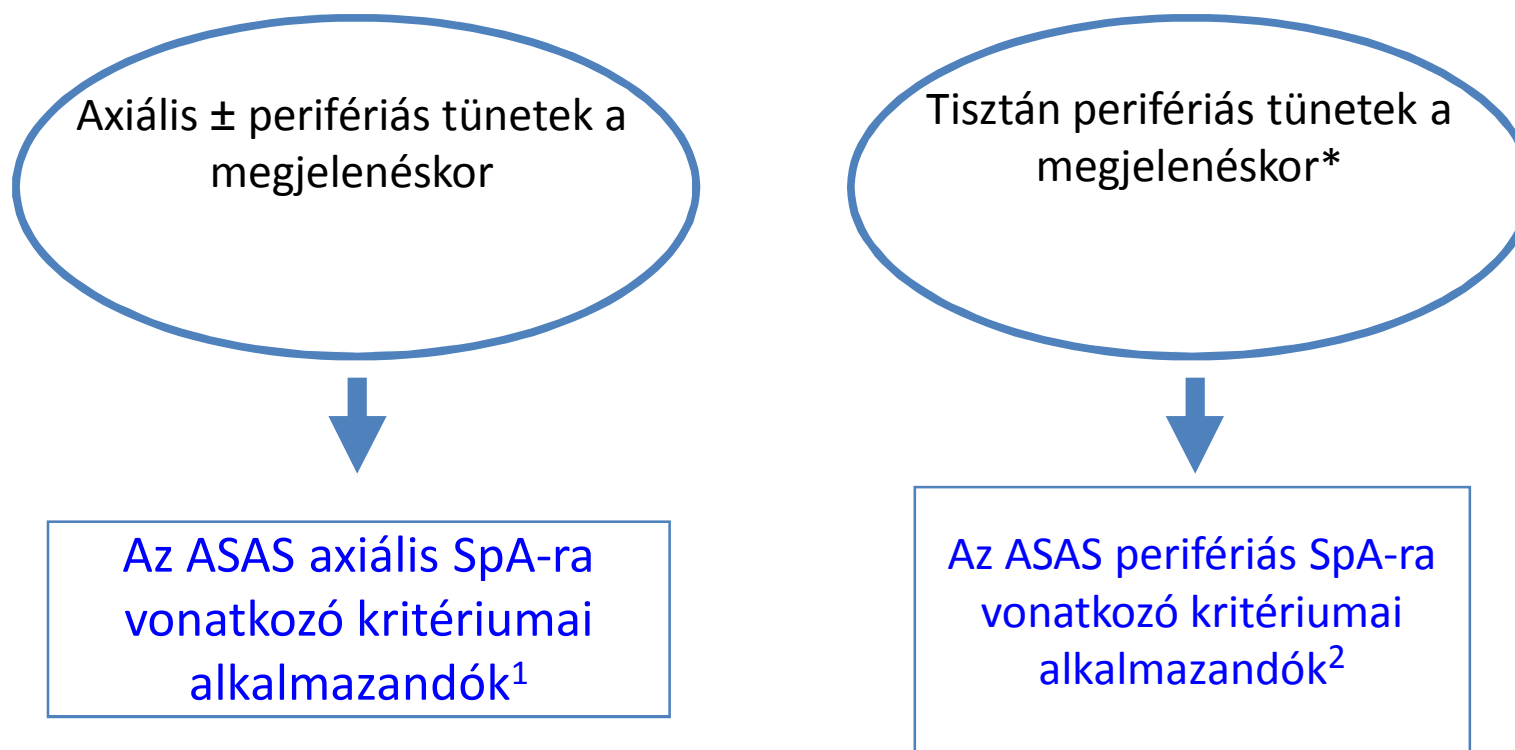
VAGY

≥ 2 másik SpA tünet:

- arthritis,
- enthesitis,
- dactylitis,
- gyulladásos derékfájdalom (bármikor),
- családi anamnézisben SpA.



A betegség megjelenésekor észlelhető tünetek határozzák meg a besorolást

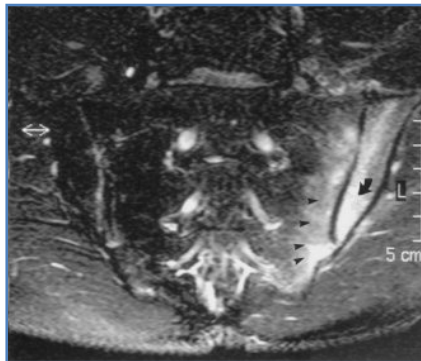


*Anamnesztikusan gyulladós gerincfájdalom megengedett

¹Rudwaleit et al. Ann Rheum Dis 2009;68:777-783. ²Rudwaleit et al. Ann Rheum Dis 2011;70:25-31.

A korai diagnózis megállapításában képalkotó vizsgálatok, elsősorban az MRI alkalmazása elengedhetetlen

MRI



Nem-röntgen axiális SpA – a definitív
spondylitis ankylopoeticával (SPA)
egyenértékű tünetek, panaszok

Negatív rtg.

N.Y.-i kritériumok szerinti dg.

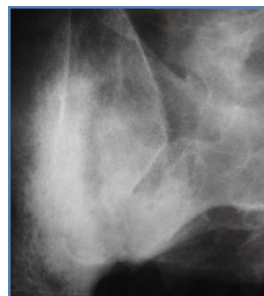
RTG



1



5



10

15

20



25 év

Gyulladásos jellegű gerincfájdalom (IBP)

Nem minden non-radiológiai axiális SpA
progrediál spondylitis ankylopoeticává

Axiális spondyloarthritis

Nem-röntgen axiális spondyloarthritis

Azok a betegek, akiknél nem alakul ki radiológiai sacroileitis, így nem felelnek meg a spondylitis ankylopoetica New York-i kritériumainak

Nem-röntgen axiális
spondyloarthritis

Spondylitis
ankylopoetica

Azok a betegek, akiknél kialakul radiológiai sacroileitis, így megfelelnek a spondylitis ankylopoetica New York-i kritériumainak

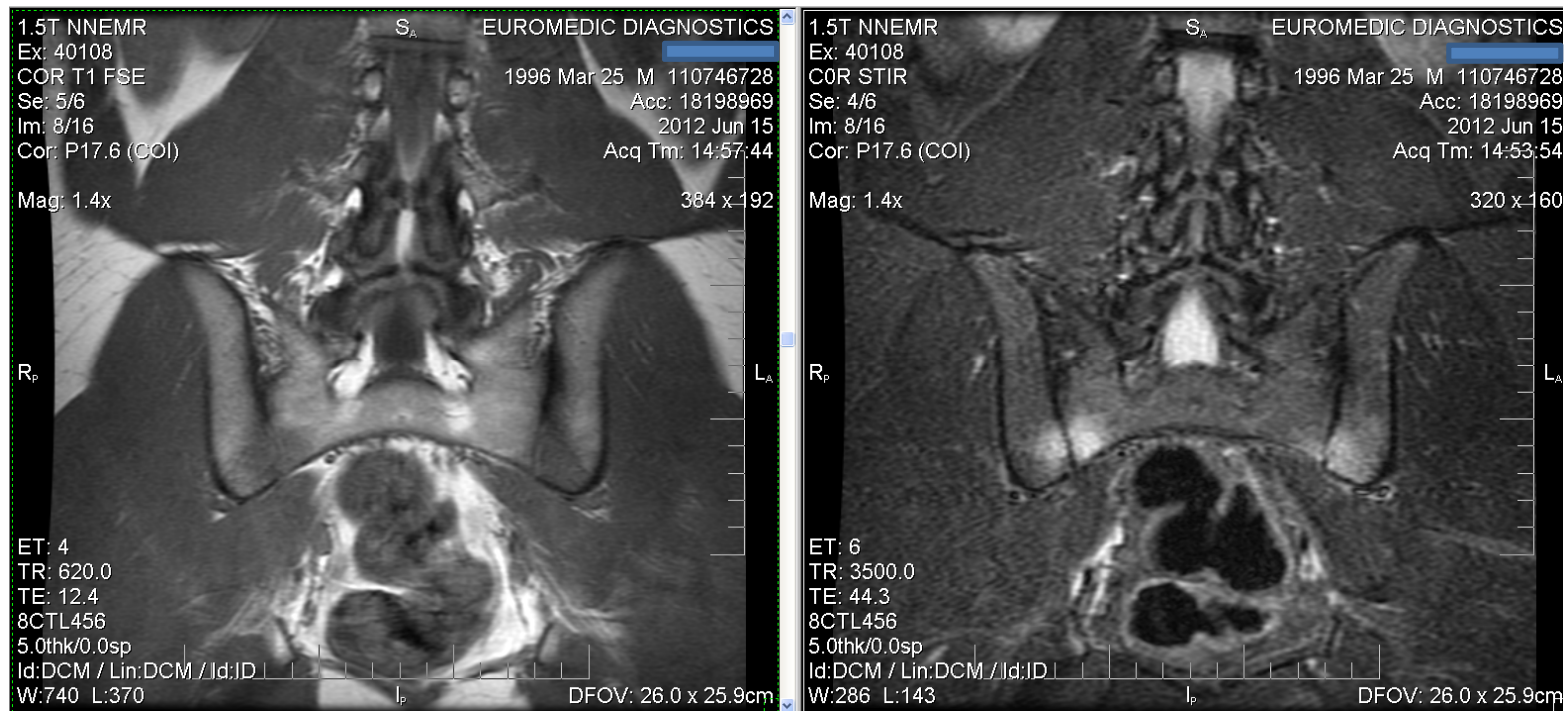
Idő

MRI szerepe a sacroilitis diagnosztikájában



Szekvencia	Cerebro-spinalis folyadék(víz)	Intervertebrális discus (víz)	Subcutan zsírszövet	Aktív gyulladásos elváltozás
T1-súlyozott	Hypo-intenzitás	Hypo-intenzitás	Hyper-intenzitás	Hypo-intenzitás
STIR	Hyper-intenzitás	Hyper-intenzitás	Hypo-intenzitás	Hyper-intenzitás

MRI szerepe a sacroilitis diagnosztikájában

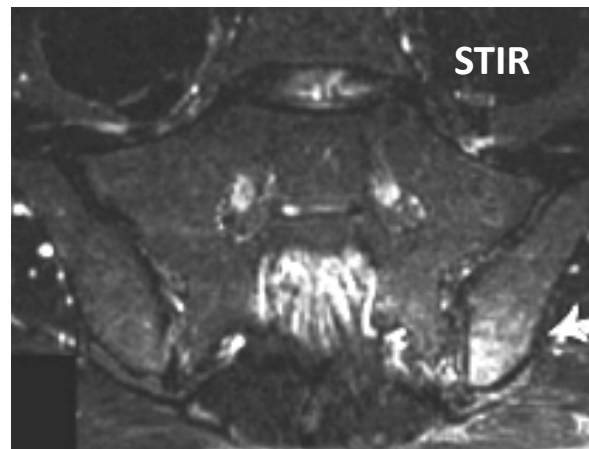
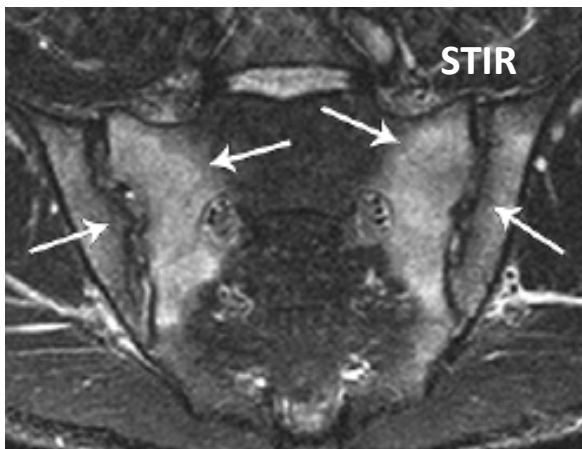


Az axiális spondyloarthritis klasszifikációja szempontjából pozitív MR-felvétel az ASAS/OMERACT konszenzusa alapján

- Az SI-ízületek aktív gyulladásos (aktív sacroileitist mutató) károsodásai szükségesek a „sacroileitis az MR felvételen” képalkotó kritérium teljesítéséhez, amint azt az axiális SpA kimutatására szolgáló ASAS klasszifikációs kritériumok tartalmazzák.
- Az **erősen SpA-ra utaló** csontvelőödéma (BME) (STIR szekvencia alkalmazásával) vagy osteitis (T1 post-Gd szekvencia esetén) jelenlétének egyértelműnek kell lennie és a jellemző anatómiai lokalizációkban kell elhelyezkednie (**subchondralis vagy periarticularis csontvelő**).
- Ha az aktív gyulladásra utaló MR-metszeteken egyetlen jel (BME lézió) figyelhető meg, akkor BME lézióknak legalább két egymást követő metszeten is megfigyelhetőnek kell lenniük. Ha egy metszeten egynél több jel (BME lézió) is látható, akkor egy metszet is elégséges.

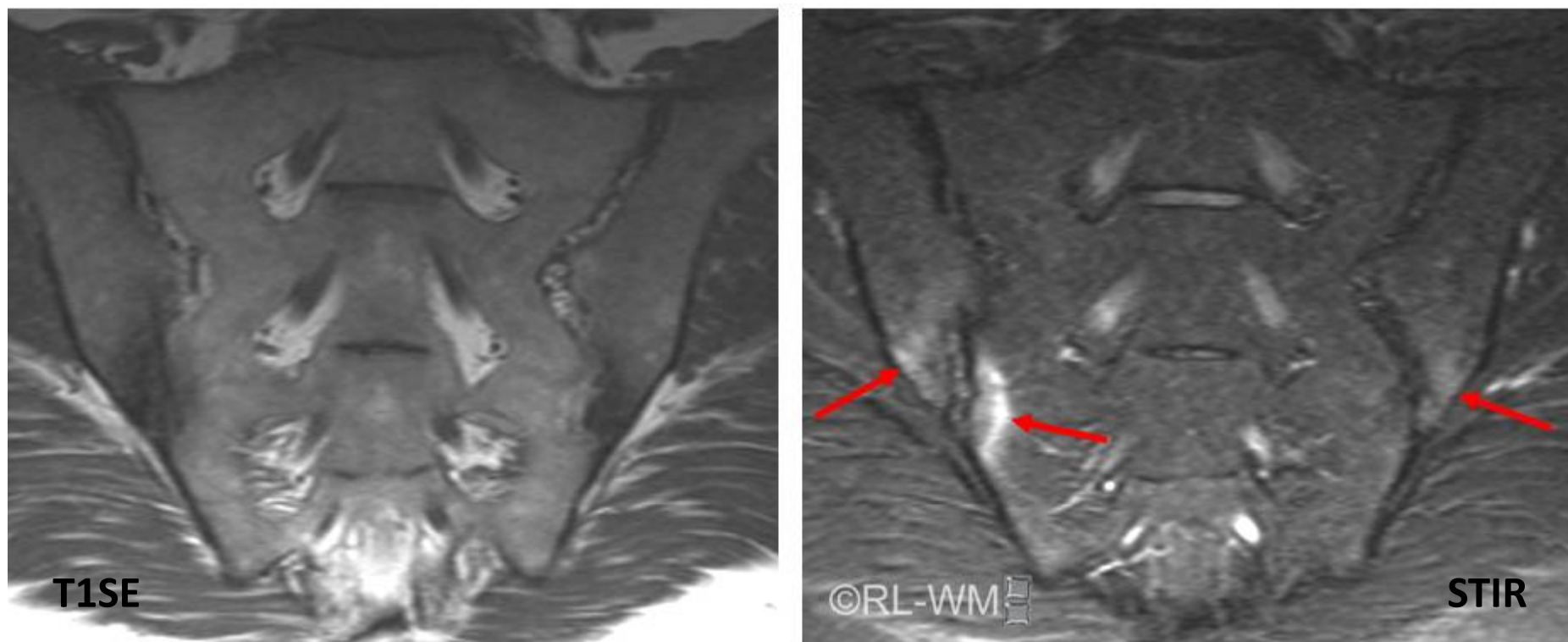
Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009;68:1520

1 metszet
elégséges



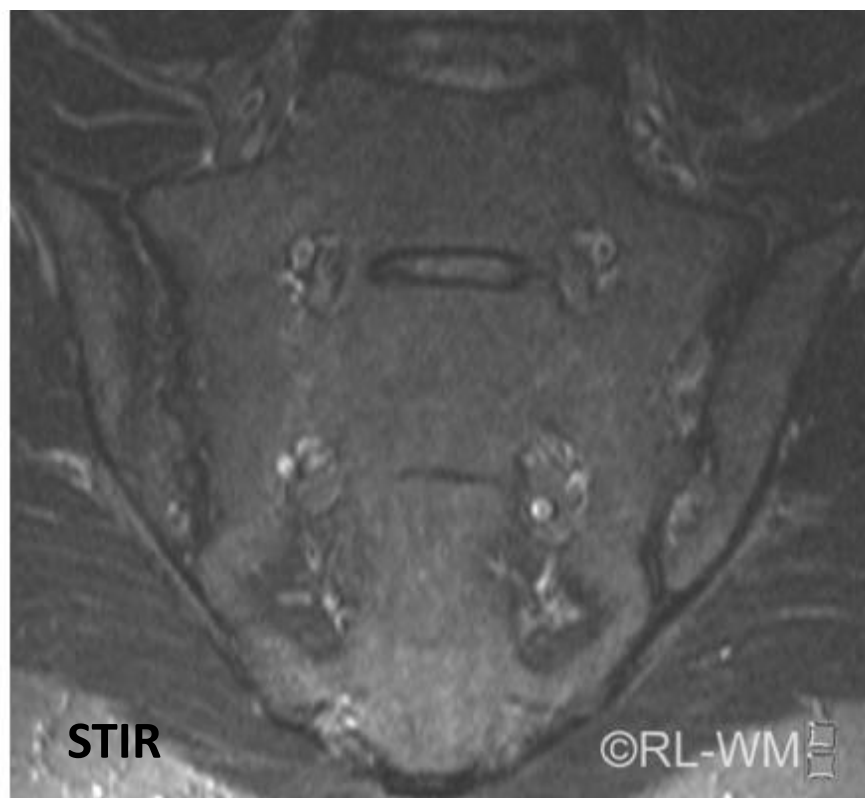
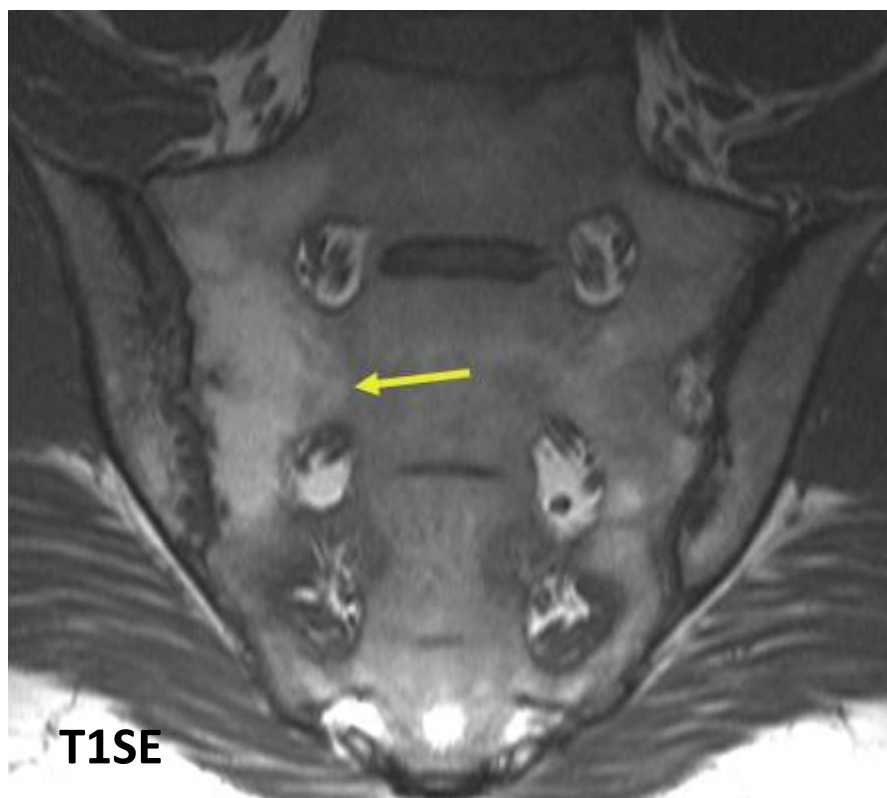
2 metszet
szükséges

SpA okozta rendellenességek az SI- ízületben: csontvelőödéma



A csontvelőödéma (BME) definíciója: az SI-ízület csontvelőjének szignálja megerősödik a STIR felvételeken; a normál csontvelő szignál elsődleges referenciájaként a sacrum azonos craniocaudalis síkban elhelyezkedő középvonalának szignálja használatos

SpA okozta rendellenességek az SI- ízületben: zsíros degeneráció



A zsíros degeneráció definíciója: a T1-súlyozott felvételeken a csontvelőben fokálisan megerősödött jel látható

Az MRI helye az SpA diagnózisának felállításában

A gyanú klinikai megfigyeléseken alapszik
(gyulladásos derékfájás / további klinikai SpA jellemzők /
HLA-B27)



Medenceröntgen
Radiológiai kritériumokat teljesítő („kései stádiumú“) axiális
SpA

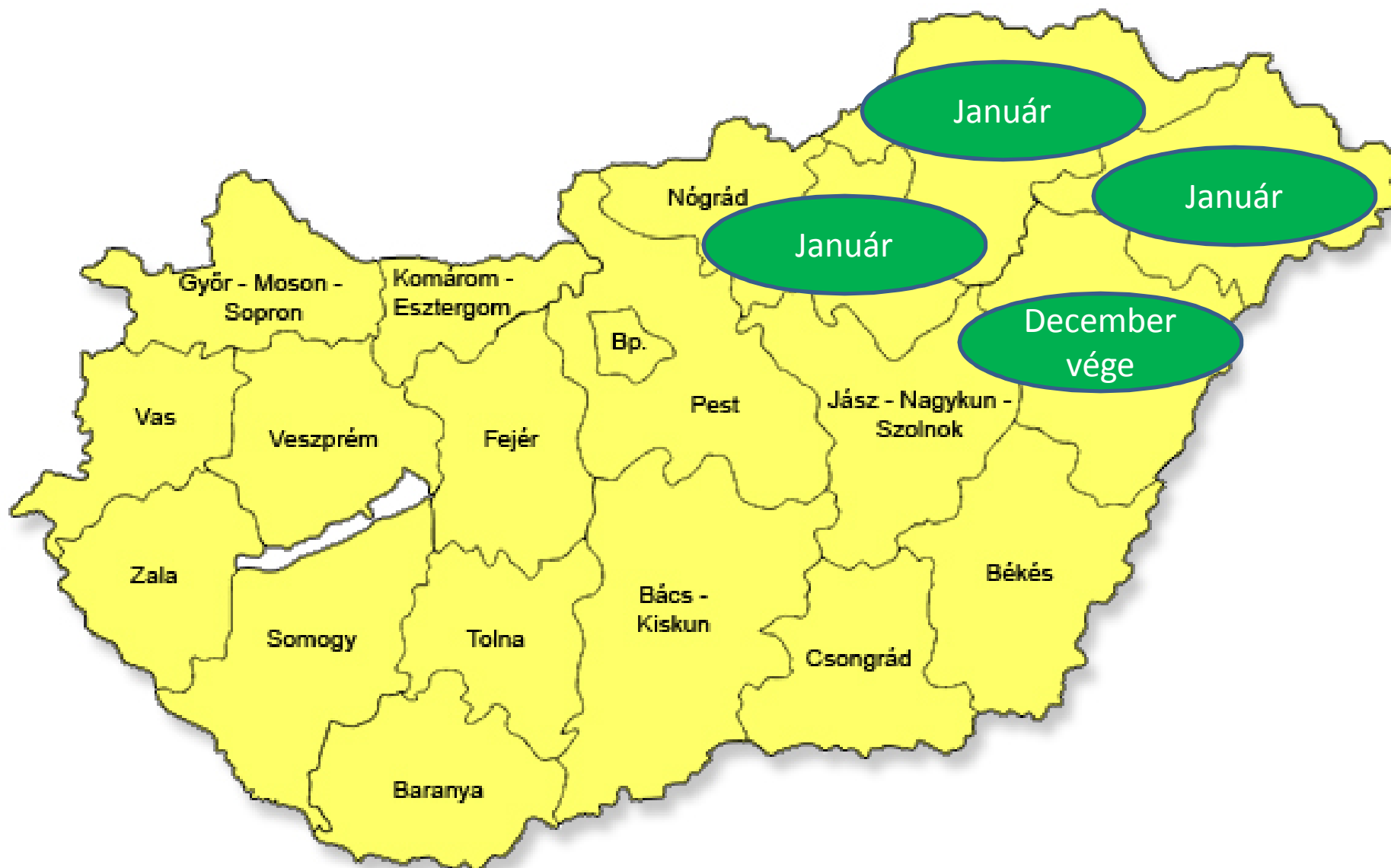


MRI (hagyományos vagy teljestest felvétel)
Non-radiológiai axiális SpA

Összefoglalás: az MRI szerepe a spondyloarthritis felismerésében

- Az SpA felismerésében továbbra is a klinikai vizsgálat marad az első és legfontosabb lépés
- Az MRI a klinikai megfigyelések alapján gyanított SpA diagnózisának megerősítésére szolgál akkor, ha a medenceröntgen-felvételek nem mutatnak elváltozást vagy nem egyértelműek (pl. a betegség korai, radiológiai stádiumot megelőző szakasza esetén)
- Az elváltozást nem mutató SI-ízületi MR-felvétel nem zárja ki a non-radiológiai axiális SpA jelenlétét
- Ha klinikai megfigyelések alapján nem-radiológiai axiális SpA gyanúja merül fel, ám az SI-ízület MR-vizsgálata negatív, indokolt 6-12 havonta rendszeres felülvizsgálatot végezni

Sacroiliacalis MRI előjegyzési idő (november 8.)



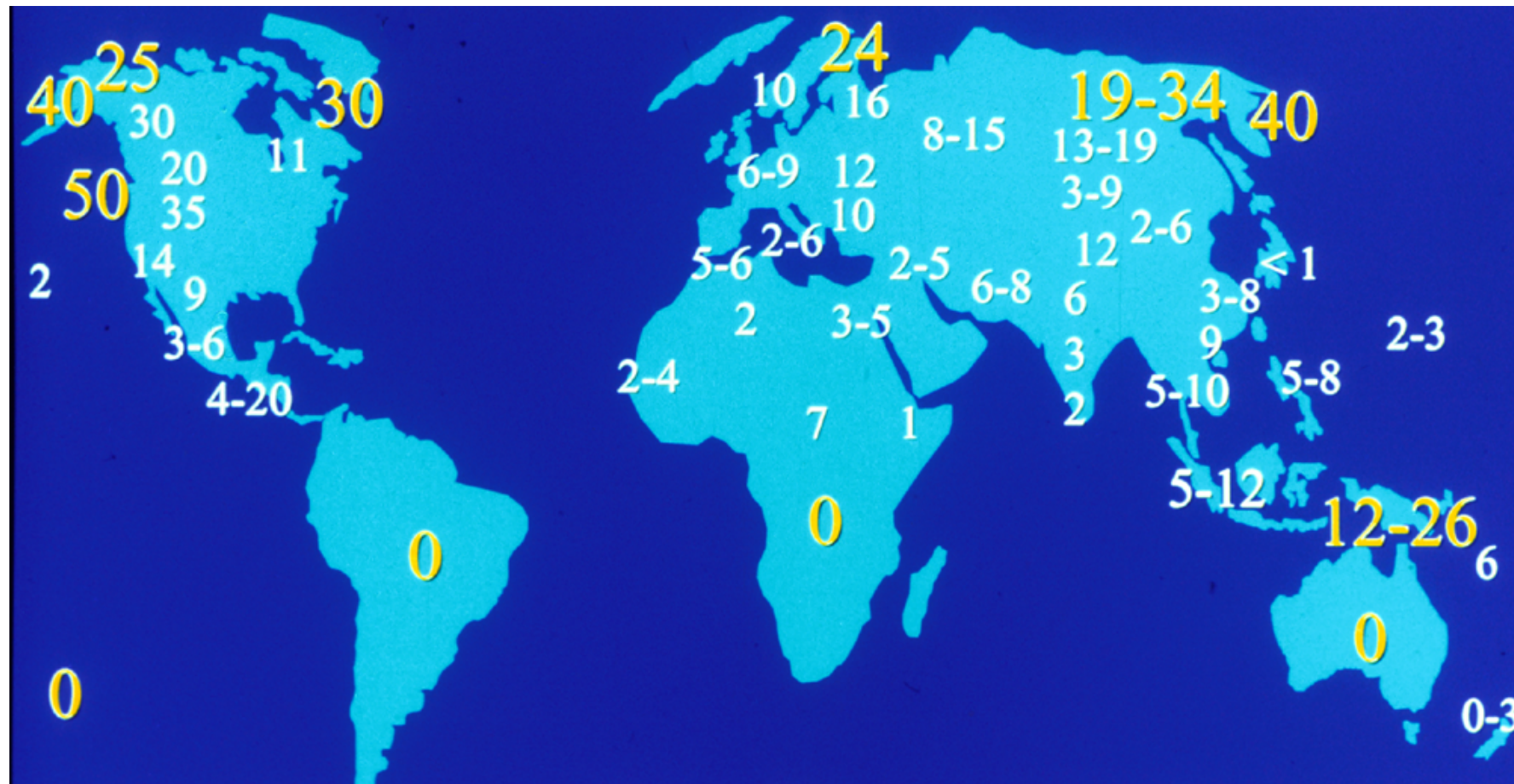
Forrás: személyes telefonos érdeklődés

Megoldásai javaslat

- Biológiai centrumok / szakrendelők saját kvótája
- Önmérséklet a degeneratív elváltozások MRI diagnosztikájában
- Csak T1 súlyozott és STIR szekvenciák kérése



A HLA-B27 prevalenciája a világban



A HLA-B27 prevalenciája

SPA	Reaktív arthritis	Arthritis psoriatica	IBD	Uveitis	Hivatkozás
90%	75	<50%	50%		1
90-95%	70-80%	24%	7%		2
>90%	70-90%	18- 22%* 50-60%**	6 %* 60%**	40-50%	3

* Sacroileitis nélkül/**sacroileitis jelenlétében

1.Arnet et al. Patient Care 1989;82-101.

2. Reveille J, Clinical features of ankylosing spondylitis. in Rheumatology 4th edition, Mosby, Elsevier 2007. Chap 106, pag 1109-1114.

3. Calin A. Ankylosing spondylitis. In Rheumatology 3th edition, Saunders 1989. Chap 59, pag 1021-1037.

Családi anamnézis: spondylitis ankylopoetica

- Az SPA családi öröklődését az egyén felmenői és a családi anamnézis határozza meg
 - A betegség konkordanciája 75% egypetējű ikreknél, míg 27% azonos HLA-B27 státuszú kétpetējű ikreknél¹
 - A betegség kialakulásának kockázata nagyobb Az SPA-ban szenvedő probandok B27-pozitív elsőfokú rokonai esetében (10-20%), mint az átlagpopuláció B27-pozitív egyedei körében (2-5%).²
 - Az SPA-ban szenvedő betegek első-, másod- és harmadfokú rokonainak relatív kockázata 94, 25 ill. 3,5, ($P < 0,0005$ minden esetben).^{3,4}

1. Brown MA et al. Arthritis Rheum 1997; 40:1823-1828.
2. Calin A et al. Arthritis Rheum 1983;26:1460-64.
3. Thjodleifsson B et al. Arthr Rheum 2007;56:2633-9
4. Geirsson AJ et al. Ann Rheum Dis 2010, 69:1346-8

HLA-B27 státusz összefüggése a SpA betegségjellemzőkkel korai diagnózis esetén

- DESIR kohorsz: 708 beteg 3 évnél rövidebb ideje fennálló gyulladásos deréktáji fájdalommal (Calin vagy Berlin kritériumok)
- 650 beteg teljesítette a módosított New York-i, ESSG, Amor és/vagy ASAS axialis SpA kritériumokat
- Klinikai, demográfiai és képalkotó paraméterek összehasonlítása HLA-B27 pozitív és negatív betegek között

Betegségjellemzők HLA-B27 státusz alapján

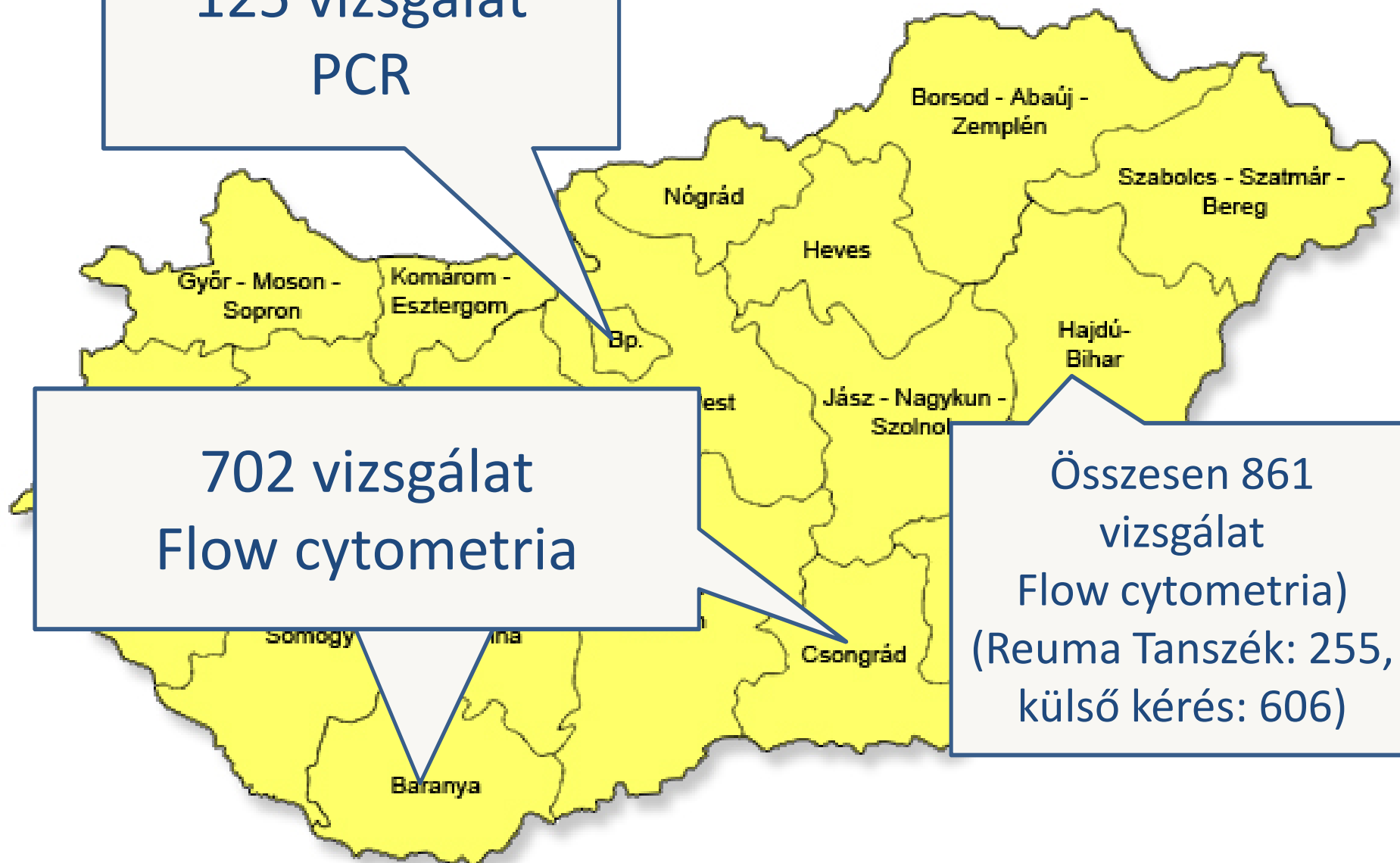
	HLA-B27+	HLA-B27-	P-érték
IBP megjelenése (életév)	31.0	34.0	<0.001
Diagnózis átlagos késése (év)	2.7±4.2	3.7±5.1	0.01
BASDAI	4.2 ±2.1	4.9 ±1.8	<0.001
ASDAS-CRP	2.4 ±1.1	2.7 ±1.0	0.07
BASFI	2.8 ±2.2	3.5 ±2.3	<0.001
MRI gyulladás SI ízületben	168 (44.1%)	57 (24.9%)	<0.001
MRI gyulladás gerincben	98 (25.9%)	38 (16.8%)	0.01
MRI strukturális lézió SI ízületben	119 (31.2%)	49 (21.4%)	0.01
MRI strukturális lézió gerincben	38 (10.1%)	16 (7.2%)	0.23
Röntgen sacroileitis	131 (32.8%)	49 (19.4%)	0.001
mSASSS	1.2 ±3.0	0.9 ±2.9	0.34
mSASSS>0	105 (26.9%)	51 (22.1%)	0.18

2010

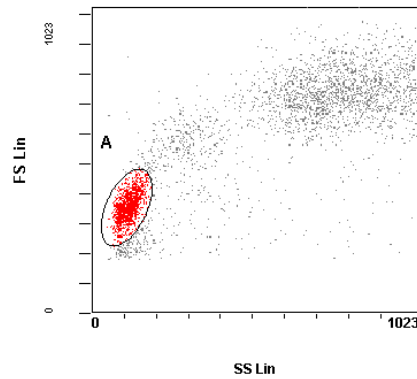
125 vizsgálat
PCR

702 vizsgálat
Flow cytometria

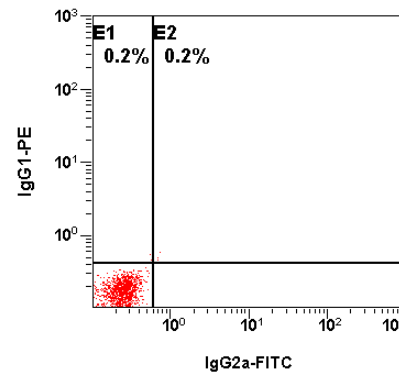
Összesen 861
vizsgálat
Flow cytometria)
(Reuma Tanszék: 255,
külső kérés: 606)



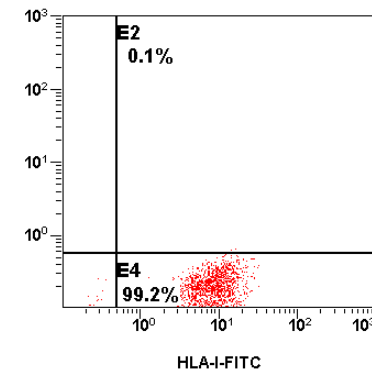
HLA-B27 ellenes antitestek kimutatása áramlási citometriával



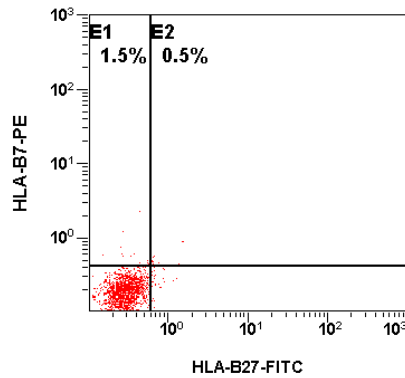
Limfocita gate



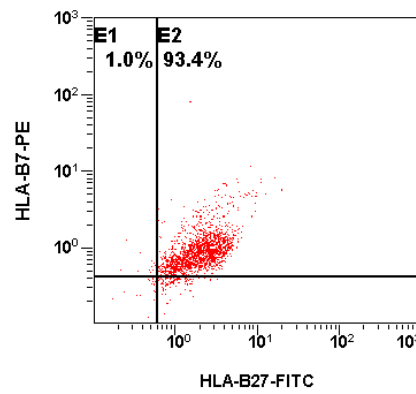
Negatív kontroll (izotípus kontroll)



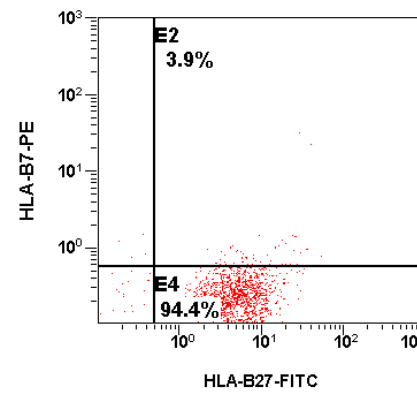
Pozitív kontroll (HLA-I)



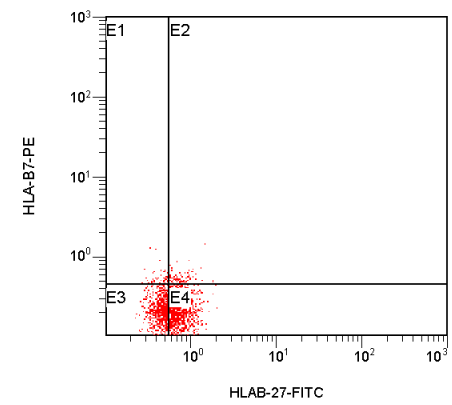
Negatív



HLA-B27+/HLA-B7+



HLA-B27+/HLA-B7-

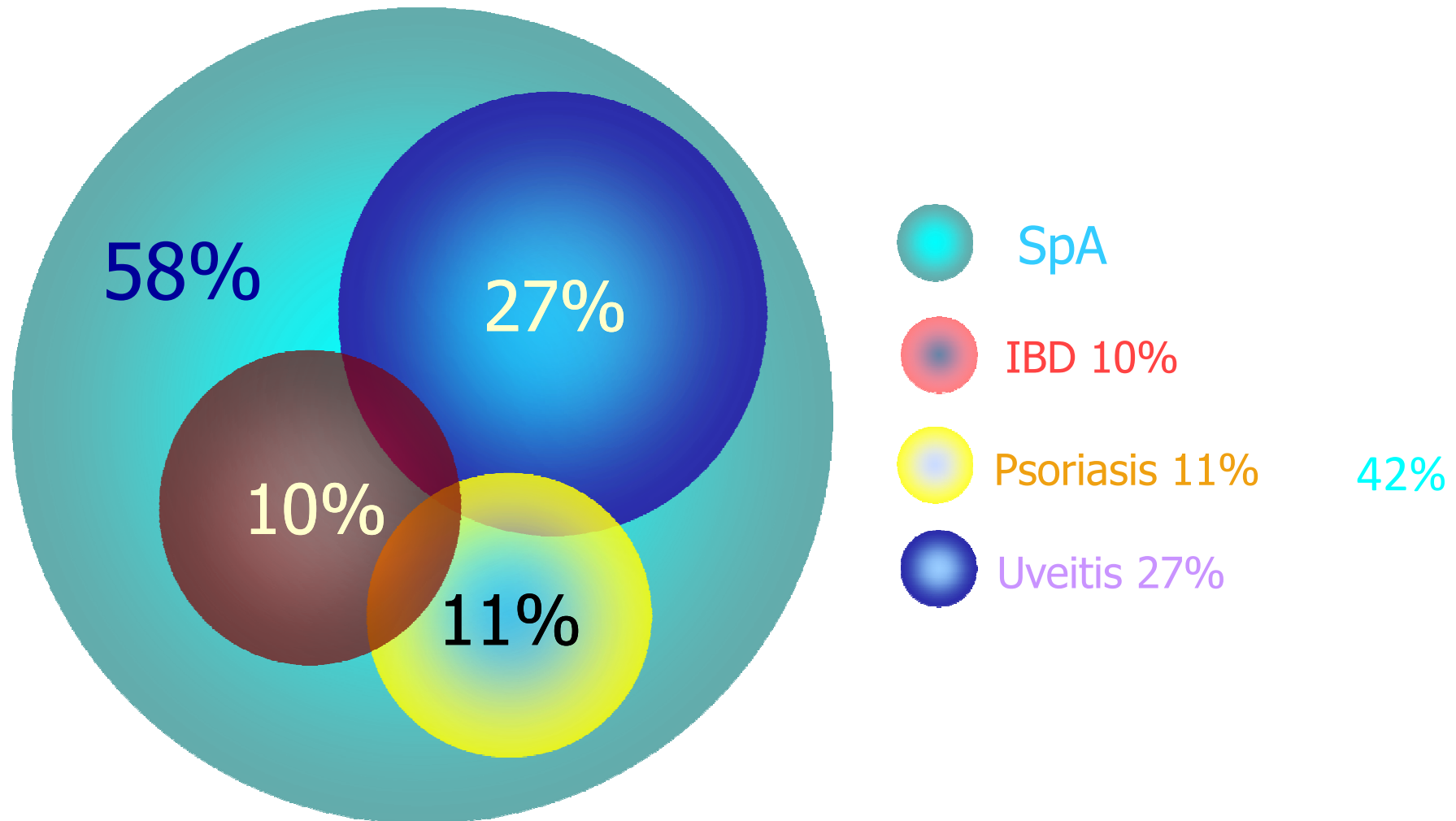


gyenge HLA-B27+/HLA-B7-

HLA-B27 meghatározás a napi gyakorlatban

- Flow cytometria: 4650 német pont
 - 1 német pont 0.8-1 Ft
 - HLA-B27 és B7 meghatározás
- Sejtes vizsgálat
 - 2-3 napon belül a minta feldolgozandó, nem fagyasztható
- Helyi levétel vagy szállításhoz igazított vérvétel
 - Nyíregyháza: szerdán szállítás Debrecenbe

SpA – extraartikuláris manifesztációk a betegek 42%-ánál



Extraartikuláris tünetek spondyloarthritisben

A koncepcióval összefügg

Szem-bőr-bél-urogenitális

- Gyakori (20-60%).
- Klinikailag gyulladás:
a betegség lefolyása során
bármikor felléphet.
- Néha a gerinc vagy ízület
gyulladásához kapcsolódik.
- Az SpA klasszikus gyógyszerei
hatásosak.

=> A TNF-gátlók hatása igazolt.

A koncepcióval nem függ össze

Tüdő-vese-szív-idegrendszer

- Nagyon ritka (1%).
- Legtöbbször tünetmentes:
hosszan fennálló
betegségben.
- Nem kapcsolódik a mozgásszervi
betegséghez.
- Az SpA klasszikus gyógyszerei nem
hatásosak

=> A TNF-gátlók hatása ismeretlen.

Az ASAS axiális spondyloarthritis klasszifikációs kritériumainál használt változók meghatározásai I.

Klinikai tünet	Meghatározás
Gyulladásos derékfájdalom (IBP)	IBP szakértői vélemény alapján: ha 4 az 5 alábbi feltétel közül jelen van: 1.kezdeti életkor < 40 év 2.alattomos kezdet 3.mozgásra javul 4.pihenésre nem javul 5.éjszakai fájdalom (felkeléskor enyhül)
Arthritis	Orvos által diagnosztizált aktuális vagy anamnesztikus aktív synovitis.
Családi anamnézis	Az első-, vagy másodfokú rokonokon az alábbiak bármelyikének megléte: (a) spondylitis ankylopoetica (b) psoriasis (c) uveitis (d) reaktív arthritis (e) gyulladásos bélbetegség

Az ASAS axiális spondyloarthritis klasszifikációs kritériumainál használt változók meghatározásai II.

Psoriasis	Orvos által diagnosztizált aktuális vagy anamnesztikus psoriasis.
Gyulladásos bélbetegség	Orvos által diagnosztizált aktuális vagy anamnesztikus Crohn betegség vagy colitis ulcerosa.
Dactylitis	Orvos által diagnosztizált aktuális vagy anamnesztikus dactylis.
Enthesitis	Sarok enthesitise: aktuális vagy anamnesztikus spontán fájdalom vagy nyomásérzékenység az Achilles ín vagy a plantaris fascia calcaneuson való tapadási helyén.
Uveitis anterior	Aktuális vagy anamnesztikus anterior uveitis, melyet szemész diagnosztizált
Jó terápiás válasz NSAID-kre	24-48 órával a nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) teljes maximális dózisának bevétele után a derékfájás megszűnik vagy jelentősen enyhül.

Az SPA-ban használt NSAID-ek adagolása

gyógyszer	Fél-életidő (óra)	Engedélyezett maximális napi adag – szokásosan arthritisen (mg)
Aceclofenac [#]	kb. 4	200
Celecoxib	8-12	400
Diclofenac*	kb. 2	125-150
Etoricoxib [#]	kb. 22	90
Ibuprofen	1,8-3,5	2400-3200
Indomethacin*	kb. 2	150-200
Ketoprofen	1,5 – 2.5	200-300
Meloxicam	kb. 20	15
Naproxen	10-18	1000
Phenylbutazone [#]	50 – 100	600
Piroxicam	30 – 60	20

*retard kiszerelés elérhető

[#] nem engedélyezett az USA-ban

Adapted from Song IH et al. Arthritis Rheum 2008;58:929-38



Az ASAS axiális spondyloarthritis klasszifikációs kritériumainál használt változók meghatározásai III.

Laboratóriumi és képalkotó	Meghatározás
HLA-B27	Pozitív eredmény a standard laboratóriumi vizsgálattal.
Emelkedett CRP	C-reaktív protein a normális határ fölött derékfájásban, a CRP emelkedést okozó egyéb kórképek kizárása után.
Sacroileitis röntgen felvételen	Kétoldali 2-4. fokozatú vagy egyoldali 3-4. fokozatú, a módosított New York-i kritériumok alapján.
Sacroileitis MRI vizsgálaton	A sacroiliacalis ízület aktív gyulladásos elváltozásai egyértelmű csontvelő oedemával/osteitisszel, amely a spondyloarthritisekre jellemző.

TÁMOP 4.2.4.A

A szeminárium során elhangzott előadás az Európai Unió és Magyarország támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával a TÁMOP 4.2.4A/2-11-1-2012-0001 azonosítási számú „Nemzeti kiválóság Program- Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program” című kiemelt projekt keretei között valósult meg.



! t m - y g i f a z o c o N o o K