

Lekarz Emil Michalski
specjalista radiologii i diagnostyki obrazowej

**Ocena przydatności badania rezonansu magnetycznego
stawów kolanowych u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem
młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. n. med. Iwona Sudoł-Szopińska

Promotor pomocniczy: dr n. med. Piotr Gietka

Zakład Radiologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji,
ul. Spartańska, 02-673 Warszawa



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Naukową Narodowego Instytutu Geriatrii,
Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher

Warszawa 2025

Słowa kluczowe: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, staw kolanowy, rezonans magnetyczny

PODZIĘKOWANIA

Serdecznie dziękuję Promotor, **Pani Profesor Iwonię Sudol-Szopińskiej**, za poświęcony czas, nieustanną mobilizację, nieocenione wsparcie i zaufanie.

Uprzejmie dziękuję Promotorowi pomocniczemu, **Panu Dr. n. med. Piotrowi Gietce**, za życzliwość, zaangażowanie oraz cenne wskazówki.

Podziękowania kieruję także do **Koleżanek i Kolegów z Zakładu Radiologii Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie**.

Niniejszą pracę pragnę zadedykować dwóm najważniejszym osobom mojego życia – mojej **Mamie** oraz **Grecie**.

SPIS TREŚCI

1. Wstęp	7
1.1. Definicja młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów	7
1.2. Etiopatogeneza MIZS	7
1.3. Epidemiologia MIZS	8
1.4. Obraz kliniczny i klasyfikacja MIZS	9
1.5. Rola badań obrazowych w diagnostyce MIZS	13
1.5.1. Badanie RTG	13
1.5.2. Badanie USG	16
1.5.3. Badanie MR	18
1.5.4. Badania z zakresu medycyny nuklearnej	20
1.6. Zarys anatomii prawidłowej stawu kolanowego	21
1.7. Podstawy interpretacji badania MR	26
2. Cel pracy	31
3. Materiał i metody	32
3.1. Materiał	32
3.2. Metody	35
3.2.1. Badanie MR	35
3.2.1.1. Przygotowanie do badania MR	35
3.2.1.2. Protokół badania MR	35
3.2.1.3. Zmiany oceniane w badaniu MR	36
3.2.2. Badania laboratoryjne	43
3.2.3. Metody statystyczne	43
4. Wyniki	44
4.1. Ocena porównawcza wieku pacjentów z rozpoznaniem MIZS i bez rozpoznania MIZS	44
4.2. Analiza porównawcza zmian uwidocznionych w badaniu MR u pacjentów z rozpoznaniem MIZS i bez rozpoznania MIZS	45
4.3. Analiza czułości i swoistości badania MR w MIZS	50
4.4. Korelacja zmian widocznych w badaniu MR stawów kolanowych z parametrami laboratoryjnymi stanu zapalnego (OB i CRP)	55
4.5. Korelacja zmian uwidocznionych w badaniu MR stawów kolanowych u pacjentów z rozpoznaniem MIZS w zależności od obecności przeciwciał ANA	59
4.6. Korelacja zmian uwidocznionych w badaniu MR stawów kolanowych u pacjentów z rozpoznaniem MIZS w zależności od obecności haplotypu HLA-B27	61
5. Dyskusja	63
6. Wnioski	77
7. Streszczenie w języku polskim	78
8. Streszczenie w języku angielskim	82
9. Spis rycin i tabel	85
10. Piśmiennictwo	90

WYKAZ ZASTOSOWANYCH SKRÓTÓW

AI – sztuczna inteligencja (*artificial intelligence*)

ANA – przeciwciała przeciwjądrowe (*antinuclear antibodies*)

ANOME – Amsterdam November Meeting

anty-CCP – przeciwciała przeciwko cyklicznym cytrulinowanym peptydom (*anti-cyclic citrullinated peptide antibodies*)

AP – przednio-tylny (*anterior-posterior*)

ASAS – Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Oceny Spondyloartropatii (Assessment in SpondyloArthritis International Society)

AUC – pole pod krzywą (*area under the curve*)

AVN – martwica jałowa kości (*avascular necrosis*)

BME – obrzęk szpiku kostnego (*bone marrow edema*)

CI – przedział ufności (*confidence interval*)

CMV – cytomegalowirus (*cytomegalovirus*)

CRP – białko C-reaktywne (*C-reactive protein*)

EBV – wirus Epsteina–Barr (*Epstein–Barr virus*)

ERA – MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgien (*enthesitis-related arthritis*)

ESSR – Europejskie Towarzystwo Radiologii Mięśniowo-Szkieletowej (European Society of Musculoskeletal Radiology)

EULAR – Europejskie Stowarzyszenie Stowarzyszeń Reumatologicznych (European Alliance of Associations for Rheumatology)

FDG – fluorodeoksyglukoza

FOPE – *focal periphyseal edema*

FS – saturacja tkanki tłuszczowej (*fat saturation*)

GFR – wskaźnik przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate*)

HBV – wirus zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus*)

HCV – wirus zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus*)

HLA – ludzkie antygeny leukocytarne (*human leukocyte antigen*)

ILAR – Międzynarodowa Liga Stowarzyszeń Reumatologicznych (International League of Associations for Rheumatology)

IQR – przedział międzykwartyłowy (*interquartile range*)

J – indeks Youdena

JAMRIS – Juvenile Arthritis MRI Scoring
MAS – zespół aktywacji makrofagów (*macrophage activation syndrome*)
MFC – kłykiec przyśrodkowy kości udowej (*medial femoral condyle*)
MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MR – badania metodą rezonansu magnetycznego
NPV – ujemna wartość predykcyjna (*negative predictive value*)
OB – odczyn Biernackiego
OMERACT – Outcome Measures in Rheumatology
PD – gęstość protonów (*proton density*)
PET – pozytonowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography*)
PPV – dodatnia wartość predykcyjna (*positive predictive value*)
RF – czynnik reumatoidalny (*rheumatoid factor*)
ROC – *receiver operating characteristic*
RTG – badanie rentgenowskie
SIG – Special Interest Group
STIR – Short T1 Inversion Recovery
TIRM – Turbo Inversion Recovery Magnitude
USG – badanie ultrasonograficzne
WB-MRI – badanie całego ciała metodą rezonansu magnetycznego (*whole body MRI*)

1. WSTĘP

1.1. Definicja młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest heterogenną grupą idiopatycznych zapaleń stawów, rozpoznawanych u dzieci przed ukończeniem 16. roku życia, przebiegających z objawami zapalenia trwającymi 6 tygodni lub dłużej. Jest to najczęściej występująca choroba reumatyczna wieku dziecięcego, prowadząca do niepełnosprawności ruchowej u znacznego odsetka pacjentów [1]. Choroba została opisana po raz pierwszy w 1897 roku przez angielskiego pediatrę i patologa Frederica Stilla, który zauważył odmienny przebieg przewlekłego zapalenia stawów u dzieci w porównaniu z chorobą reumatyczną u dorosłych. W badaniach pośmiertnych pacjentów wykazał, że zniszczenia struktur stawowych u dzieci były mniejsze, a znaczna część deformacji stawowych wynikała z przykurczów tkanek miękkich. Z perspektywy czasu obserwacja ta przyczyniła się do wdrożenia zabiegów fizjoterapii w leczeniu MIZS [2].

W latach 80. XX wieku do leczenia MIZS wprowadzono metotreksat, co zapoczątkowało nowy kierunek terapii, który przenosił ciężar z terapii fizykajnej, hydroterapii, usztywniania kończyn oraz zabiegów ortopedycznych na leczenie oparte na terapii farmakologicznej, modyfikującej przebieg choroby. Obecnie istnieje wiele opcji leczenia, w tym nowoczesne terapie biologiczne, które pozwalają dzieciom z zapaleniem stawów osiągać normalny wzrost i rozwój. Stały rozwój badań, w tym także obrazowych, przyczynia się do dalszej optymalizacji leczenia MIZS [3, 4].

1.2. Etiopatogeneza MIZS

Prowadzone przez dekady badania jedynie częściowo przybliżyły nas do poznania etiopatogenezy MIZS. Istotą choroby jest zapalenie błony maziowej (*synovitis*), które charakteryzuje się obecnością nacieków limfocytów T i B oraz aktywacją makrofagów. Uwalnianie prozapalnych cytokin powoduje dalszy napływ komórek zapalnych, które tworzą tzw. łuszczkę, czyli błonę maziową niszczącą chrząstkę stawową oraz tkankę kostną podchrzęstną [5]. Nacieki zapalne w przebiegu MIZS obserwowane są także w błonie maziowej pochewek ścięgnistych (*tenosynovitis*), w entezach (*enthesitis*) oraz w tkance kostnej

podchrzęstnej (*osteitis*). Z biegiem czasu, pod wpływem procesu zapalnego, może dochodzić do niszczenia chrząstki szklistej, powstawania nadżerek kostnych, rzadziej uszkodzenia ścięgien, czyli tzw. tendinopatii [6].

Znaczącą rolę w patogenezie MIZS odgrywają czynniki genetyczne, środowiskowe oraz płeć. Wśród czynników genetycznych najczęściej wymienia się udział genów związanych z głównym układem zgodności tkankowej HLA (ludzkie antygeny leukocytarne, *human leukocyte antigen*). Czynniki środowiskowe, takie jak zakażenia wirusowe, bakteryjne oraz niektóre szczepienia, mogą być czynnikami inicjującymi zapalenie stawów u genetycznie predysponowanych dzieci [6, 7].

Przypuszczalnie nałożenie się czynników endogennych (HLA, mutacje w genach kodujących cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub białka przekazujące sygnał) oraz egzogennych prowadzi do przełamania autotolerancji i rozwoju zaburzeń immunologiczno-biochemicznych [8]. Czynniki egzogennymi są najczęściej antygeny bakterii lub wirusów (tzw. wzorce molekularne związane z patogenami); w surowicy i płynie stawowym dzieci z MIZS stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko składnikom tych drobnoustrojów [8].

1.3. Epidemiologia MIZS

MIZS jest najczęstszą chorobą reumatyczną wieku dziecięcego. Pierwsze objawy mogą wystąpić w każdym wieku przed ukończeniem 16. roku życia, nawet w okresie niemowlęcym. W większości podtypów obserwuje się przewagę zachorowań u dziewcząt; wyjątek stanowi MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgien (*enthesitis-related arthritis* – ERA). Dane dotyczące częstości występowania choroby są rozbieżne i, w zależności od miejsca prowadzenia badań epidemiologicznych, wynoszą od 19,8 na 100 tysięcy we Francji do 440 na 100 tysięcy w Australii. Zapadalność szacuje się w zakresie od 0,83 na 100 tysięcy w Japonii do 22,6 na 100 tysięcy w Norwegii. Ogólnie w krajach zachodnich chorobowość i zapadalność wynoszą odpowiednio 16–150 na 100 tysięcy oraz 2–20 na 100 tysięcy [9].

W Polsce dane epidemiologiczne są niekompletne. Szacuje się, że liczba chorych na MIZS przekracza 11 tysięcy, z czego około 62% stanowią dziewczynki. Corocznie, według danych Narodowego Funduszu Zdrowia, rozpoznaje się 5–6 nowych zachorowań na 100 tysięcy dzieci [8].

1.4. Obraz kliniczny i klasyfikacja MIZS

MIZS cechuje się zróżnicowanym obrazem klinicznym i przebiegiem. Choroba przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Wiodącym miejscem toczącego się procesu zapalnego jest układ mięśniowo-szkieletowy, jednak zmiany zapalne mogą również dotyczyć narządów wewnętrznych. W okresach zaostrzeń występują silne bóle stawowe, gorączka, zmiany skórne, a także powiększenia wątroby, śledziony i węzłów chłonnych. W części przypadków obserwuje się zapalenie błony naczyniowej oka (*uveitis*) [10].

Najczęściej zajęтым stawem w przebiegu MIZS jest staw kolanowy [10, 11, 12].

Według Międzynarodowej Ligi Towarzystw Reumatologicznych (International League of Associations for Rheumatology – ILAR) wyróżnia się siedem podtypów MIZS:

1. MIZS o początku uogólnionym;
2. MIZS o początku nielicznostawowym;
3. MIZS o początku wielostawowym bez obecności czynnika reumatoidalnego (*rheumatoid factor* – RF);
4. MIZS o początku wielostawowym z obecnością RF;
5. łuszczykowe młodzieńcze zapalenie stawów;
6. MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgien;
7. MIZS niezróżnicowane.

W przypadku ostatniego podtypu obraz kliniczny nie spełnia kryteriów żadnej z wyodrębnionych postaci MIZS lub łączy objawy charakterystyczne dla co najmniej dwóch z nich [11].

Spośród wszystkich podtypów najczęstsze jest MIZS o początku nielicznostawowym (*oligoarthritis*), stanowiące do 60% wszystkich przypadków [12]. Ten podtyp dominuje generalnie w krajach europejskich oraz w Stanach Zjednoczonych, natomiast w Afryce, Nowej Zelandii i Indiach najczęściej stwierdzana jest postać z zajęciem wielu stawów (*polyarthritis*) [13].

Charakterystykę kliniczną poszczególnych podtypów MIZS prezentuje Tabela 1.

Tabela 1. Klasyfikacja MIZS według ILAR [11]

Podtyp MIZS	Cechy kliniczne
MIZS o początku uogólnionym	Dotyczy 4–20% dzieci z MIZS. Zajęte są jeden lub większa liczba stawów. Towarzyszy mu bądź też go poprzedza trwający co najmniej dwa tygodnie okres nawracającej gorączki występującej codziennie przez minimum trzy dni; stwierdza się przynajmniej jeden spośród następujących objawów: przejściowa wysypka, uogólniona limfadenopatia, powiększenie wątroby bądź śledziony lub zapalenie błon surowiczych
MIZS o początku nielicznostawowym	Dotyczy 27–60% dzieci z MIZS. W ciągu sześciu miesięcy od początku choroby zajętych zostaje od jednego do czterech stawów, najczęściej staw kolanowy, w dalszej kolejności skokowy. U większości pacjentów stwierdzana jest obecność przeciwciał przeciwjądrowych (<i>antinuclear antibodies</i> – ANA). U około 20% dzieci występuje zapalenie błony naczyniowej oka
MIZS o początku wielostawowym z obecnością RF	Dotyczy 2–7% dzieci z MIZS. W ciągu sześciu miesięcy od początku choroby zajętych jest pięć lub więcej stawów, zwykle symetrycznie małych stawów rąk i stóp; w surowicy krwi występuje RF. Również duże stawy, takie jak staw kolanowy, skokowy, biodrowy i ramienny, mogą zostać zajęte na początku choroby (około jednej trzeciej pacjentów), dodatkowo jednocześnie występuje zapalenie małych stawów. W przybliżeniu u jednej trzeciej chorych obecne są guzki reumatoidalne. W tym podtypie nadżerki występują najczęściej – u prawie wszystkich dzieci w ciągu pierwszych pięciu lat choroby
MIZS o początku wielostawowym bez obecności RF	Dotyczy 11–28% dzieci z MIZS. W ciągu sześciu miesięcy od początku choroby zajętych zostaje pięć lub więcej stawów, zarówno małych, jak i dużych. Dwukrotny pomiar w odstępie co najmniej trzech miesięcy wykonany w ciągu sześciu miesięcy od wystąpienia choroby potwierdza brak RF

Podtyp MIZS	Cechy kliniczne
Łuszczycowe młodzieńcze zapalenie stawów	Dotyczy 2–11% dzieci z MIZS. Stwierdzane są: zapalenie stawów i łuszczyca albo zapalenie stawów i dwie lub więcej spośród następujących cech: zapalenie palców (<i>dactylitis</i>), naparstkowanie paznokci, objaw kropli oleju bądź onycholiza albo łuszczyca u krewnych pierwszego stopnia. W pierwszym stadium choroby zapalenie błony maziowej zwykle obejmuje stawy kolanowe, skokowe i śródstopno-paliczkowe. Początkowo dotyczy tylko kilku stawów, później liczba zajętych stawów może ulec zwiększeniu (asymetryczne zapalenie stawów)
MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien	Dotyczy 5–10% dzieci z MIZS. Zapalenie stawów i zapalenie entez lub zapalenie stawów, lub zapalenie entez, dodatkowo z co najmniej dwoma spośród następujących zmian: obecna lub przebyta w przeszłości tkliwość stawów krzyżowo-biodrowych albo nieswoiste zapalenie jelit, dodatni antygen HLA-B27, płęć męska i wiek powyżej sześciu lat, ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka lub zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu nieswoistego zapalenia jelit, reaktywne zapalenie stawów kręgosłupa bądź ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka u krewnych pierwszego stopnia. Najczęściej dotyczy chłopców. Najbardziej typowym objawem jest zapalenie przyczepów ścięgniastych. Często występują również cechy zapalenia stawu biodrowego lub wielostawowego, w tym stawów biodrowych i innych stawów kończyn dolnych. Choroba może mieć łagodny przebieg, obejmujący maksymalnie cztery stawy, ale u 30–40% chorych rozwijają się zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych i zapalenie stawów kręgosłupa
Niezróżnicowane MIZS	Okolo 11–21% dzieci z MIZS, które nie spełniają kryteriów żadnej z pozostałych kategorii lub łączą objawy dwóch lub więcej postaci MIZS

W praktyce klinicznej diagnoza określonego podtypu MIZS najczęściej stawiana jest po upływie sześciu miesięcy od wystąpienia objawów [11].

W rutynowej diagnostyce MIZS konieczne jest wykonanie szeregu badań laboratoryjnych, takich jak oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), odczyn Biernackiego (OB), morfologia krwi obwodowej z rozmazem, badanie ogólne moczu, próby wątrobowe, RF. Należy oznaczyć również przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV), wirusowi zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV), wirusowi Epsteina–Barr (*Epstein–Barr virus* – EBV), cytomegalowirusowi (*cytomegalovirus* – CMV). Ponadto wymagane jest oznaczenie poziomu stężenia immunoglobulin oraz wykonanie testów oceniających funkcję nerek, tj. poziom kreatyniny oraz wskaźnik przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate* – GFR) [14].

Stężenie CRP oraz OB to powszechnie stosowane markery stanu zapalnego, które wykazują zmiany wartości w przebiegu choroby i są wykorzystywane do monitorowania jej aktywności. Ich wartość diagnostyczna jest jednak ograniczona, ponieważ nie u wszystkich pacjentów z aktywnym procesem zapalnym poziom tych parametrów ulega podwyższeniu [15]. Co więcej, część pacjentów z MIZS o początku uogólnionym rozwija potencjalnie zagrażający życiu zespół aktywacji makrofagów (*macrophage activation syndrome* – MAS), prowadzący do niewydolności wielonarządowej, w przebiegu którego OB może być paradoksalnie niskie [1].

Przeciwciała ANA nie służą do rozpoznania MIZS. Mają jednak istotne znaczenie prognostyczne w odniesieniu do postaci MIZS o początku nielicznostawowym oraz ryzyka wystąpienia zapalenia błony naczyniowej oka. Występują częściej u dzieci z MIZS niż u dzieci zdrowych, niemniej sama ich obecność nie zwiększa istotnie ryzyka rozwoju choroby [16, 17].

W zależności od przebiegu klinicznego MIZS wykonywane są ponadto badania dodatkowe, takie jak oznaczenie obecności antygenu HLA-B27, przeciwciał przeciwko cyklicznym cytrulinowanym peptydom (*anti-cyclic citrullinated peptide antibodies* – anti-CCP) oraz przeciwciał przeciwko antygenom *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia enterocolitica* i *Salmonella* spp. [14].

Przebieg MIZS może być wysoce zróżnicowany i trudny do przewidzenia, co podkreśla potrzebę indywidualnego podejścia do każdego pacjenta [10]. Całkowita remisja choroby jest trudna do osiągnięcia, a u większości pacjentów z MIZS dochodzi do nawrotów, które często występują również po osiągnięciu wieku dorosłego [18].

Podsumowując, heterogeny charakter choroby, jej zróżnicowany przebieg kliniczny, brak specyficznych parametrów klinicznych i laboratoryjnych sprawiają, że wczesne

rozpoznanie i ocena aktywności MIZS – mające kluczowe znaczenie dla wdrożenia odpowiedniego leczenia i jego monitorowania w celu zapobiegania powikłaniom – pozostają nadal problematyczne. Ostateczna diagnoza w wielu przypadkach wymaga wykluczenia szeregu innych artropatii w toku diagnostyki obrazowej [19, 20, 21].

1.5. Rola badań obrazowych w diagnostyce MIZS

W diagnostyce układu mięśniowo-szkieletowego w przebiegu MIZS wykonywane są klasyczne badania rentgenowskie (RTG), badania ultrasonograficzne (USG) i badania metodą rezonansu magnetycznego (MR). Nie istnieją jednak precyzyjnie określone protokoły diagnostyki obrazowej w MIZS, a badania obrazowe nie zostały dotychczas uwzględnione w kryteriach klasyfikacyjnych ani diagnostycznych tej choroby. Rozpoznanie MIZS pozostaje diagnozą z wykluczenia [22]. Wybór metody obrazowania oraz moment wykonania badania w dużym stopniu zależą od konkretnego przypadku klinicznego i dostępnych zasobów aparaturowych ośrodka [23]. Rekomendacje i wytyczne dotyczące metod obrazowania poszczególnych stawów w MIZS zostały wprowadzone przez międzynarodowe towarzystwa naukowe dopiero w ostatnich latach [24, 25, 26, 27, 28].

1.5.1. Badanie RTG

Badanie RTG jest standardem w ocenie zapaleń stawów w przebiegu MIZS. Na radiogramach widoczne są wczesne objawy zapalenia i późne, zaawansowane zmiany destrukcyjne [29, 30, 31, 32].

Spektrum zmian radiograficznych obejmuje:

- pogrubienie i zwiększone wysycenie cienia tkanek miękkich okołostawowych;
- zanik kostny okołostawowy, w zaawansowanych zmianach uogólniony;
- nawarstwienia okostnej trzonów kości śródręcza, kości śródstopia i trzonów paliczków, niekiedy dające obraz tzw. paliczków czopkowych, mogące być jedynym wczesnym objawem zmian zapalnych w przebiegu MIZS;
- zaburzenia w pojawianiu się i dojrzewaniu jąder kostnienia;

- zaburzenia kształtowania i rozwoju nasad kości (w tym balonowaty przerost nasad), zaburzenia wzrostu (w tym w kręgosłupie szyjnym niedorozwój trzonów kręgowych i hipoplazja krążków międzykręgowych);
- geody, nadżerki, zwężenia szpar stawowych;
- ankyloza włóknista i kostna w zajętych stawach, w kręgosłupie szyjnym ankyloza kostna stawów międzykręgowych, rzadziej okolicy podpotylicznej.

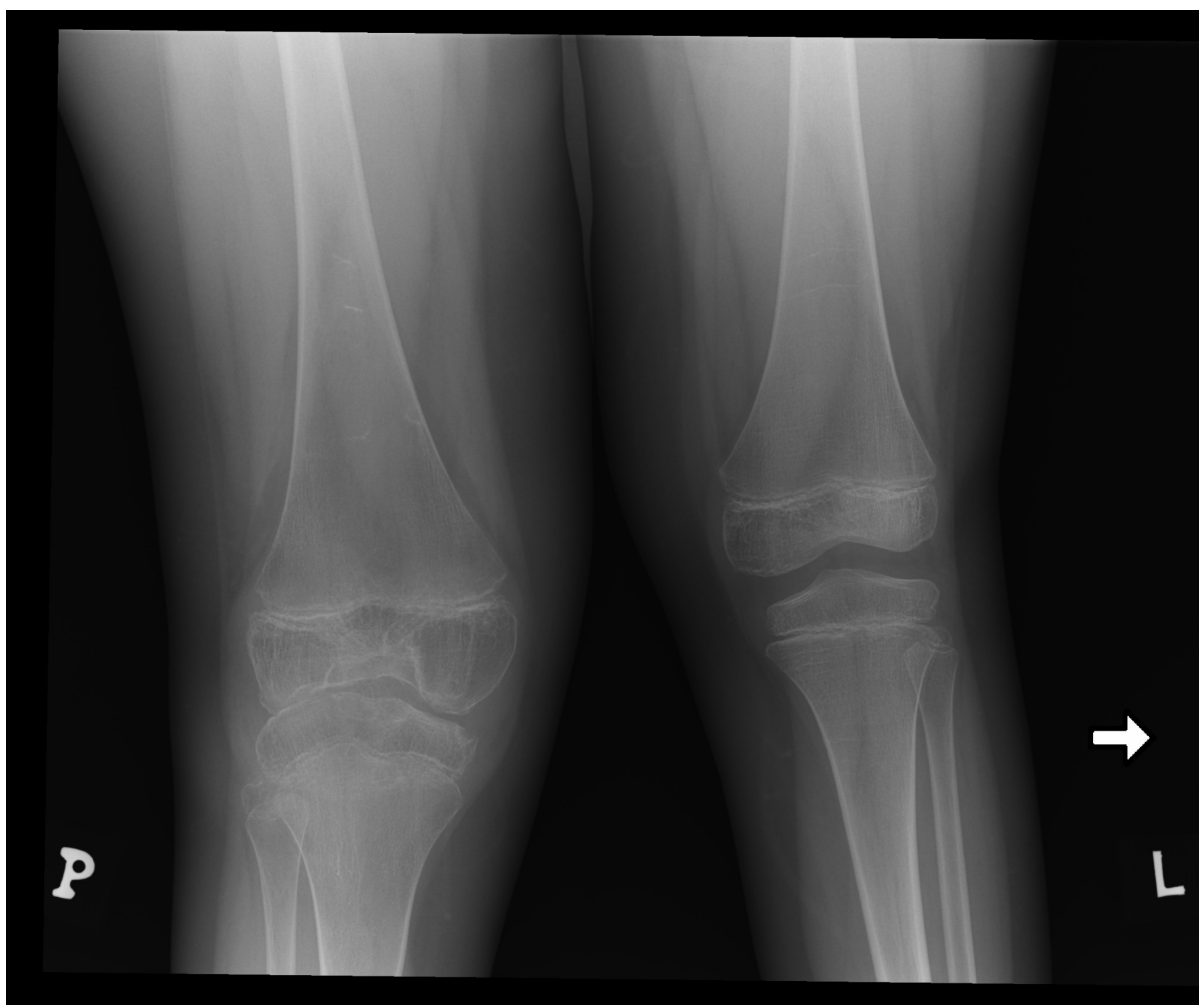
Obraz radiograficzny jest dość specyficzny w diagnostyce zmian kostnych, zwłaszcza zaawansowanych. Pośrednio dostarcza również informacji o tkankach miękkich otaczających staw, ponieważ w stanie zapalnym dochodzi do zmian obrzękowych. Skutkuje to poszerzeniem cienia tkanek miękkich i wzmożeniem ich wysycenia, z następowym przemieszczeniem fałdów tłuszczowych [31].

W przeciwieństwie do pacjentów dorosłych w populacji pediatrycznej ocena chrząstki stawowej i wczesnych zmian nadżerkowych w badaniu RTG jest utrudniona, ponieważ rosnący układ szkieletowy u dzieci podlega zmianom anatomicznym [33]. Wynika to z faktu, że układ kostny w wieku rozwojowym w dużej mierze składa się z tkanki chrzęstnej, co ogranicza radiologiczną zdolność wykrywania wczesnych zmian nadżerkowych przy pomocy RTG [34].

Z uwagi na fakt, że MIZS dotyczy pacjentów w okresie intensywnego wzrostu układu mięśniowo-szkieletowego, obraz RTG uwidocznia nie tylko zmiany zapalne, lecz także zaburzenia wzrostu, spowodowane toczącym się procesem zapalnym [32]. Badania RTG wykonuje się w celu uwidocznienia radiologicznych objawów sugerujących MIZS, monitorowania przebiegu choroby oraz wykluczenia innych patologii kostnych, takich jak zmiany pourazowe, nowotworowe czy wady rozwojowe [20, 35]. W przypadku stawów obwodowych przyjętą praktyką radiologiczną jest wykonywanie zdjęć porównawczych przeciwległych stawów w dwóch projekcjach. W opisie badania do oceny zmian patologicznych stosuje się kryteria ustalone dla chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (kryteria Steinbrockera, kryteria Sharpa/van der Heijde) [36]. U młodszych dzieci w przypadku uszkodzenia nadgarstka niekiedy wykorzystuje się tak zwaną punktację Poznańskiego, opierającą się na pomiarze długości promieniowo-śródręcznej [36].

W badaniu RTG stawu kolanowego obserwowane zmiany na radiogramach obejmują zmiany wczesne, takie jak obrzęk tkanek miękkich, osteoporoza przystawowa, zwężenie szpary stawowej, oraz zmiany późne, czyli nadżerki kostne, przebudowę przynasad kości długich, podchrzęstne zmiany sklerotyczne, przykurcze i deformacje osiowe, przedwczesne zamykanie nasad kostnych [1, 11, 37, 38]. W obrębie stawów kolanowych u dzieci z MIZS można również

zaobserwować zmiany radiologiczne, takie jak powiększenie nasad kości oraz poszerzenie wcięcia międzykłykciowego, szczególnie w zaawansowanych stadiach choroby [30]. Przykładowe zmiany radiologiczne w stawie kolanowym u dziecka z MIZS przedstawiono na Rycinie 1.



Rycina 1. Zmiany patologiczne w przebiegu MIZS w prawym stawie kolanowym u 9-letniej dziewczynki na zdjęciu RTG w projekcji przednio-tylnej. W obrębie prawego stawu kolanowego widoczne są: pogrubienie i zwiększenie wysycenia tkanek miękkich okołostawowych, uogólniona i hipertroficzna osteoporoza, przerost nasad kości tworzących staw kolanowy i rzepki, zaburzenia modelowania nasad, zwłaszcza nasady dalszej kości udowej, oraz zwężenie szpary stawowej. Lewy staw kolanowy bez zmian patologicznych, w granicach normy wiekowej

1.5.2. Badanie USG

Badanie USG jest jednym z podstawowych narzędzi diagnostycznych układu mięśniowo-szkieletowego, w którym ocenie podlegają przede wszystkim tkanki miękkie. U pacjentów z MIZS ma ono szczególne znaczenie, z uwagi na przebieg choroby w tej grupie wiekowej, charakteryzujący się przez długi czas zajęciem wyłącznie tkanek miękkich, bez cech destrukcji kostnej. Dodatkową zaletą tej metody obrazowania jest jej wysoki poziom bezpieczeństwa, wynikający z braku promieniowania jonizującego [6, 31].

Badanie USG jest wykonywane na etapie wczesnej diagnostyki oraz monitorowania leczenia choroby. Umożliwia uwidocznienie wczesnych zmian zapalnych, takich jak pogrubienie błony maziowej jam stawowych, pochewek ścięgniastych i kaletek, jej wzmożone unaczynienie oraz wysięk. Wczesne wykrycie cech *synovitis* jest kluczowe dla szybkiego wdrożenia leczenia modyfikującego przebieg choroby, w celu zahamowania jej progresji, uzyskania remisji i niedopuszczenia do powstania zmian destrukcyjnych, takich jak nadżerki czy uszkodzenie chrząstki szklistej [1, 38].

W późniejszych etapach USG pozwala na monitorowanie:

1. stanu aktywności błony maziowej (wzmożone unaczynienie) i podjęcie ewentualnej decyzji o potrzebie synowektomii chirurgicznej lub radioizotopowej (wykonywanej pod kontrolą USG);
2. wysięku (w przypadku dużego, wysokociśnieniowego możliwa jest jego ewakuacja pod kontrolą obrazu USG);
3. stopnia uszkodzenia chrząstki szklistej i nadżerek;
4. zmian zapalnych oraz pozapalnych uszkodzeń ścięgien (wtórnych do zapalenia pochewek).

Obok oceny statycznej możliwe jest wykonanie dynamicznego badania USG, stanowiącego atut tej metody na tle innych technik obrazowania. Badanie dynamiczne jest szczególnie cenne w diagnostyce patologii ścięgien, w przypadku stawu kolanowego, w ocenie aparatu wyprostnego i struktur więzadłowych [39].

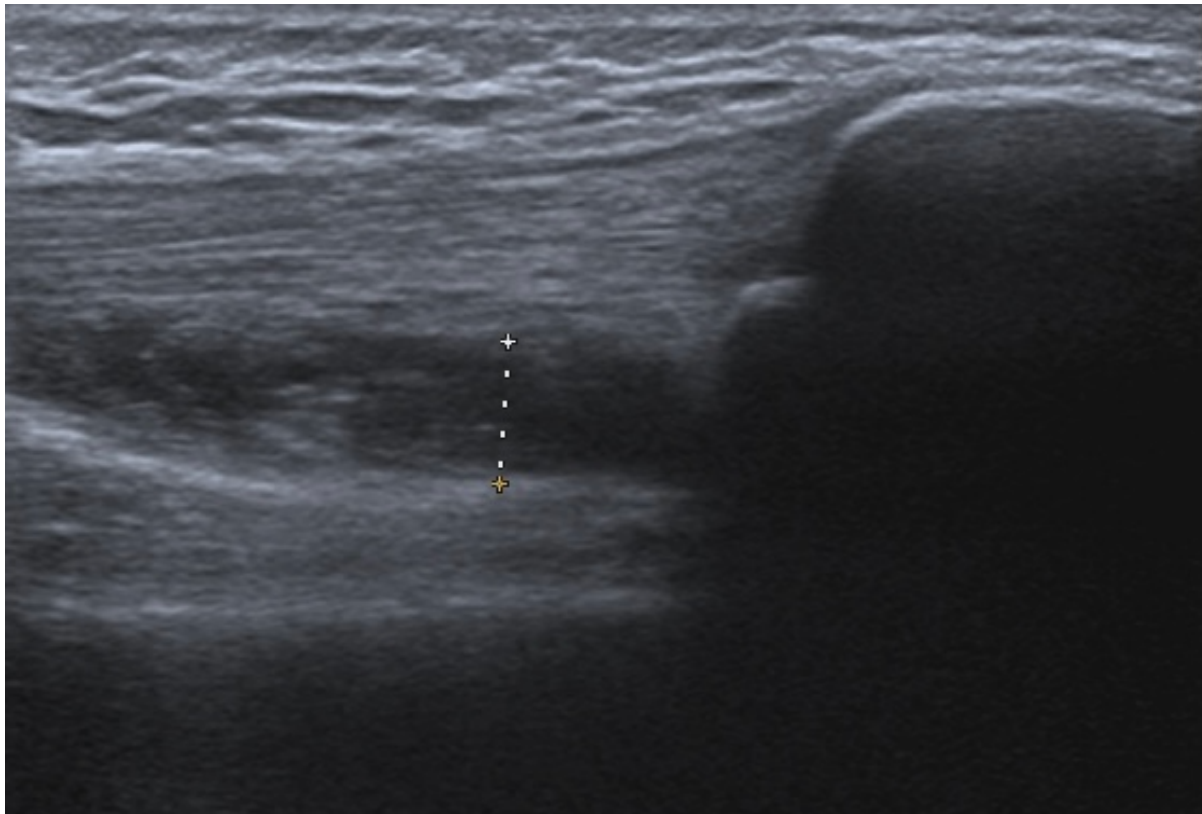
W diagnostyce zmian zapalnych stawu kolanowego badanie USG ma kluczowe znaczenie. Zważywszy, że MIZS u większości dzieci rozpoczyna się zapaleniem stawu kolanowego, a przez długi czas objawia się wysiękiem i zapaleniem błony maziowej – struktur bardzo dobrze widocznych w USG – ultrasonografia stanowi podstawową metodę obrazowania tego stawu w przebiegu choroby [6].

Według Europejskiego Towarzystwa Radiologii Mięśniowo-Szkieletowej (European Society of Musculoskeletal Radiology – ESSR) aktywne zapalenie błony maziowej charakteryzuje się obecnością neoangiogenezy w pogrubiałej błonie maziowej, nierzadko z towarzyszącym wysiękiem. Nadżerki kostne są widoczne w USG jako ubytki ciągłości warstwy korowej w dwóch prostopadłych do siebie płaszczyznach. W świetle aktywnych nadżerek w badaniu dopplerowskim widoczna jest unaczyniona błona maziowa. W przypadku zapalenia pochewki ścięgna w jej świetle widoczny jest wysięk, pogrubieniu ulega jej błona maziowa (*tenosynovium*), która wykazuje cechy wzmożonego unaczynienia [40].

Opublikowane w 2005 roku definicje międzynarodowej grupy Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) dotyczące zmian widocznych w USG zostały opracowane w odniesieniu do osób dorosłych, jednak przez wiele lat były stosowane także u pacjentów pediatrycznych. W 2019 roku, aktualizując dane, grupa OMERACT poszerzyła definicje o zapalenie błony maziowej u pacjentów w wieku rozwojowym, które określono jako: „obecność hipoechogenicznego przerostu błony maziowej lub obecność wysięku w jamie stawowej” [41]. Należy podkreślić, że zawarty w definicji spójnik „lub” wskazuje na możliwość rozpoznawania *synovitis* na podstawie widocznego w USG jedynie wysięku, bez towarzyszącego pogrubienia błony maziowej.

Pomimo wymienionych powyżej zalet badanie USG posiada pewne ograniczenia. Penetracja fal ultradźwiękowych nie jest możliwa przez struktury kostne, dlatego tkanka kostna jest oceniana w ograniczonym zakresie. Nie są również w pełni widoczne struktury położone głęboko w jamie stawu lub położone w taki sposób, że odbicia od kości uniemożliwiają ich wizualizację [42]. W przypadku stawu kolanowego przykładem są głębokie części łąkotek, okolica więzadeł krzyżowych, chrząstka szklista na rzepce i w istotnej części na powierzchni kłykci kości udowej i piszczeli. Ponadto na ostateczny wynik badania USG w dużym stopniu wpływają jego subiektywny charakter, doświadczenie osoby wykonującej badanie oraz jakość aparatury, w tym typ i częstotliwość głowic, zaawansowanie technik dopplerowskich oraz dostępne oprogramowanie [43, 44]. Do poprawnej interpretacji badania wymagana jest ponadto znajomość anatomii ultrasonograficznej stawu, odmian anatomicznych oraz norm i wariantów związanych z dojrzewaniem układu mięśniowo-szkieletowego dziecka, które należy uwzględnić podczas diagnostyki [39].

Przykład wysięku i pogrubienia błony maziowej widocznych w badaniu USG przedstawiono na Rycinie 2.



Rycina 2. Obraz USG w płaszczyźnie strzałkowej stawu kolanowego w okolicy nadrzepkowej u 13-letniej dziewczynki. Między znacznikami widoczny jest hipoechogeniczny wysięk oraz pasma pogrubiałej błony maziowej w zachyłku nadrzepkowym

1.5.3. Badanie MR

Badanie MR jest wielopłaszczyznową metodą obrazowania, charakteryzującą się wysoką rozdzielczością obrazu badanych tkanek. W porównaniu z RTG i USG zapewnia kompleksową ocenę wszystkich struktur, które mogą ulegać zapaleniu w przebiegu MIZS, tj. błony maziowej, ścięgien, więzadeł, tkanek miękkich okołostawowych (mięśni, tkanki tłuszczowej, skóry, tkanki podskórnej), chrząstki stawowej, chrząstek wzrostowych oraz warstwy korowej kości w pełnym zakresie. Ponadto jest to jedyna metoda pozwalająca na obrazowanie szpiku kostnego, będącego jedną z lokalizacji nacieków zapalnych w MIZS [23, 45]. Obrzęk szpiku kostnego (*bone marrow edema* – BME) w przebiegu MIZS jest uważany, podobnie jak w reumatoidalnym zapaleniu stawów, za stan przednadżerkowy [23, 45]. W praktyce klinicznej badanie MR jest wykonywane na etapie wczesnej diagnostyki i odgrywa istotną rolę w diagnostyce różnicowej oraz monitorowaniu choroby. Często bywa

również pomocne w ocenie remisji, zwłaszcza u pacjentów bez objawów choroby w badaniu klinicznym i w badaniach laboratoryjnych [29, 30, 34, 46, 47, 48].

W 2013 roku została powołana międzynarodowa grupa specjalistów (Special Interest Group – SIG), której celem było zainicjowanie badań nad wykorzystaniem badania MR w diagnostyce MIZS. Eksperci uznali, że MR jest badaniem z wyboru w diagnostyce stawów w przebiegu MIZS i jednocześnie podkreślili niedostateczną wiedzę w zakresie możliwości diagnostycznych MR. Podkreślono potrzebę zdefiniowania, a następnie walidacji wskaźników oceny zaawansowania choroby oraz ujednolicenia protokołów badania [49]. Kolejna publikacja zespołu ekspertów potwierdziła, że najczęściej zajęтым stawem u dzieci z MIZS jest staw kolanowy [49, 50]. Podkreślano znaczenie badania MR w kompleksowej ocenie tego stawu.

Porównywano także badanie MR bez wzmocnienia kontrastowego i po podaniu środka kontrastowego. Udowodniono, że podanie kontrastu jest przydatne do oceny zapalenia błony maziowej, ale nie jest wymagane w rozpoznawaniu BME, uszkodzeń chrząstki ani do oceny nadżerek [49]. Mimo korzyści liczne badania wykazały, że gadolinowe środki kontrastowe mają tendencję do akumulacji w nerkach, wątrobie, śledzionie oraz w strukturach mózgu, szczególnie w jądrach podstawy, wzgórzu i moście [51]. Nie wykazano jednoznacznie toksycznego wpływu depozytów związków gadolinu. Natomiast z uwagi na potencjalne odległe szkodliwe efekty u pacjentów pediatrycznych przy dużej liczbie zajętych stawów, które mogłyby być diagnozowane w badaniu MR, decyzja o podaniu środka kontrastowego jest podejmowana jedynie w szczególnych przypadkach [52].

W kilku badaniach obejmujących grupę dzieci z MIZS podkreślono znaczenie badania MR w diagnostyce bezobjawowych klinicznie zmian w obrębie stawów kolanowych u pacjentów z objawowym klinicznie zapaleniem stawów innych niż kolanowe. Jak wykazano, pozwala to przewidywać dalszy rozwój choroby [46, 53].

W 2016 roku ukazała się publikacja dwóch grup ekspertów – OMERACT i Health-e-Child, które dokonały przeglądu literatury w celu opracowania podstaw naukowych systemu oceny ilościowej w badaniu MR zmian zapalnych i destrukcyjnych stawu kolanowego i nadgarstka u pacjentów z MIZS [54]. W przypadku stawu kolanowego istnieje jedna zwalidowana skala oceny półilościowej zmian zapalnych w MIZS – skala JAMRIS (Juvenile Arthritis MRI Scoring). Oceniane są w niej w sposób półilościowy następujące kryteria: pogrubienie błony maziowej, BME, uszkodzenia chrząstki i obecność nadżerek [55]. Niedogodnością skali JAMRIS jest konieczność podania gadolinowego środka kontrastującego. Kontynuacją tych badań było powołanie grupy ANOME (Amsterdam

November Meeting) oraz cykliczne spotkania członków grup OMERACT i Health-e-Child, których celem jest dalsze doskonalenie metodyki badania MR, opracowanie definicji zmian i protokołów badania dużych i małych stawów [56].

Jak każda metoda obrazowania, badanie MR nie jest pozbawione ograniczeń. Procedura jest czasochłonna i wymaga pozostania w bezruchu. Kilkuletni pacjenci najczęściej mogą spełnić to wymaganie, natomiast dzieci młodsze, niespokojne i niewspółpracujące często potrzebują premedykacji i asysty anestezyjologicznej. Jednoczasowej ocenie podlega zazwyczaj tylko jeden staw albo grupa małych stawów (np. stopa), bez możliwości symultanicznego porównania ze stroną przeciwną [48].

W przypadku stawu kolanowego wiedza co do pełnego spektrum zmian zapalnych widocznych w badaniu MR u chorych z MIZS jest nadal niepełna. Nie istnieje dostateczna liczba prac poświęconych specyficzności analizowanych parametrów, m.in. pod kątem diagnostyki różnicowej bólu stawu kolanowego, w populacji pacjentów pediatrycznych.

W praktyce klinicznej coraz częściej wykonywane jest badanie MR całego ciała (*whole body magnetic resonance imaging* – WB-MRI), umożliwiające kompleksową ocenę wszystkich tkanek. Choć nie dostarcza tak precyzyjnych informacji anatomicznych jak dedykowane badanie MR konkretnego stawu, stanowi swoistą „mapę” obszarów zmienionych zapalnie [57].

1.5.4. Badania z zakresu medycyny nuklearnej

Scyntygrafia jest metodą obrazowania wykorzystującą detekcję wzmożonego wychwytu radioznacznika przez chorobowo zmienione tkanki. Obecnie jest badaniem rzadko wykonywanym w celach diagnostycznych u chorych z MIZS, zwłaszcza w dobie coraz powszechniejszego stosowania WB-MRI, umożliwiającego jednoczasowe uwidocznianie zmian zapalnych w wielu stawach [57]. Ograniczona rozdzielczość przestrzenna metody, typowa dla badań radioizotopowych, uniemożliwia anatomiczne rozróżnienie poszczególnych struktur, dostarcza jedynie informacji czynnościowej [58]. Poza wartością diagnostyczną w praktyce klinicznej radioizotopy mogą być wykorzystywane również jako metoda leczenia zapalenia błony maziowej w MIZS. Radiosynowektomia wykorzystuje promieniowanie jonizujące β , emitowane przez podawane dostawowo radioizotopy: itru-90 (^{90}Y), renu-186 (^{186}Re) lub erbu-169 (^{169}Er). Napromieniowanie błony maziowej przez radioizotop strumieniem elektronów promieniowania β prowadzi do zmian w jej strukturze, uwolnienia wolnych rodników, uszkodzenia i obumarcia komórek w wyniku radiolizy (absorpcji dużej dawki

promieniowania) oraz stymulacji apoptozy komórek błony maziowej. Skutkuje to zahamowaniem trwającego stanu zapalnego i dalszym włóknieniem błony maziowej [59].

Pozytonowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography* – PET) może być przydatnym narzędziem w diagnostyce MIZS, szczególnie w przypadkach, gdy tradycyjne metody obrazowania nie dostarczają wystarczających informacji. PET pozwala na ocenę aktywności metabolicznej tkanek, co umożliwia wykrycie wczesnych zmian zapalnych oraz ocenę rozległości choroby. W badaniu PET z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy (FDG) można zidentyfikować obszary aktywnego zapalenia nawet wtedy, gdy objawy kliniczne są minimalne lub niewidoczne. Jest to szczególnie przydatne u dzieci z podejrzeniem MIZS o początku uogólnionym, które może przebiegać pod postacią gorączki o nieznanej przyczynie [60].

1.6. Zarys anatomii prawidłowej stawu kolanowego

Staw kolanowy jest największym stawem ciała ludzkiego [61]. Funkcjonalnie jest to złożony staw maziówkowy, składający się z dwóch stawów – rzepkowo-udowego i piszczelowo-udowego. Stabilność stawu, który ze względu na swoją budowę jest wewnętrznie niestabilny, utrzymywana jest przez mocne więzadła, mięśnie, torebkę stawową oraz odpowiednią konfigurację powierzchni stawowych, w tym wypukłe kłykiec kości udowej, lekko wklęsłe kłykiec piszczeli oraz powierzchnie stawowe rzepki [62]. Staw piszczelowo-udowy składa się z dwóch przedziałów: przyśrodkowego i bocznego. Przedział przyśrodkowy utworzony jest przez większy, przyśrodkowy kłykiec kości udowej oraz powierzchnię stawową kłykcia przyśrodkowego piszczeli. Odpowiada on głównie za stabilność stawu, podczas gdy przedział boczny – utworzony przez kłykiec boczny kości udowej i kłykiec boczny piszczeli – umożliwia jego ruchomość. Położona do przodu od stawu piszczelowo-udowego rzepka jest największą trzyczęścią ciała ludzkiego. Po urodzeniu składa się całkowicie z tkanki chrzęstnej. W pierwszych latach życia uwidoczniają się jądra kostnienia, które ulegają fuzji dopiero w okresie dojrzewania.

Głównymi strukturami stabilizującymi staw kolanowy są: troczki rzepki, więzadła poboczne – piszczelowe i strzałkowe, pasmo biodrowo-piszczelowe, liczne mięśnie i ich ścięgna, więzadło rzepkowo-udowe, więzadła krzyżowe – przednie i tylne, łąkotki oraz więzadła łąkotkowo-udowe przednie i tylne (struktury wewnątrzstawowe).

Łąkotki – przyśrodkowa i boczna – znajdują się pomiędzy kłykcami kości udowej i piszczeli, są zbudowane z tkanki chrzęstnej włóknistej. Najważniejsze funkcje pełnione przez te struktury to: amortyzacja obciążeń, stabilizacja stawu, ochrona chrząstki stawowej, rozprowadzanie płynu maziowego oraz udział w propriocepcji.

Torebka stawu kolanowego to dwuwarstwowa struktura otaczająca staw kolanowy. Jest stosunkowo cienka z przodu i z tyłu, a pogrubiona bocznie i przyśrodkowo przez więzadła poboczne. Zewnętrzna warstwa torebki stawu kolanowego składa się z włóknistej tkanki łącznej, która stabilizuje staw, podczas gdy wewnętrzną stanowi błona maziowa [63]. Błona maziowa jest cienką, wewnętrzną warstwą torebki stawowej składającą się z dwóch warstw: zewnętrznej wyściółkowej i wewnętrznej podwyściółkowej, będącej miejscem nacieków zapalnych w przebiegu chorób takich jak MIZS [64]. W przeciwieństwie do zewnętrznej, włóknistej warstwy torebki stawowej błona maziowa omija pole międzykłykciowe i więzadła krzyżowe. Jedną z podstawowych funkcji błony maziowej jest wydzielanie przejrzystego, śluzowego płynu do jamy stawowej, która zmniejsza tarcie podczas ruchów i stanowi substancję odżywczą dla struktur stawowych. Błona maziowa odgrywa również kluczową rolę w utrzymaniu integralności stawu, pomagając w usuwaniu resztek komórkowych i metabolitów, które mogą gromadzić się w obrębie stawu podczas normalnego funkcjonowania [65]. Prawidłowa błona maziowa, składająca się z kilkunastu rzędów komórek, jest ledwo dostrzegalna w badaniu MR. Jej uwidocznienie jest zazwyczaj równoznaczne z pogrubieniem, wynikającym z rozrostu (hiperplazji), a następnie przerostu (hipertrofii). Badanie MR jest obecnie najlepszą metodą służącą do rozpoznawania patologii błony maziowej [66].

W obrębie stawu kolanowego wyróżnia się cztery ciała tłuszczowe: przedudowe, nadrzepkowe, podrzepkowe (ciało tłuszczowe Hoffy) oraz tylne. Struktury te zbudowane są z tkanki tłuszczowej, zlokalizowane wewnątrz stawu kolanowego, pełnią funkcję amortyzującą, chroniącą staw przed urazami oraz wspomagającą jego stabilność i ruchomość. Choć często niedoceniane, odgrywają istotną rolę jako struktury odbierające bodźce bólowe. Są silnie unaczynione i podlegają dynamicznym zmianom w odpowiedzi na różne stany patologiczne [67, 68].

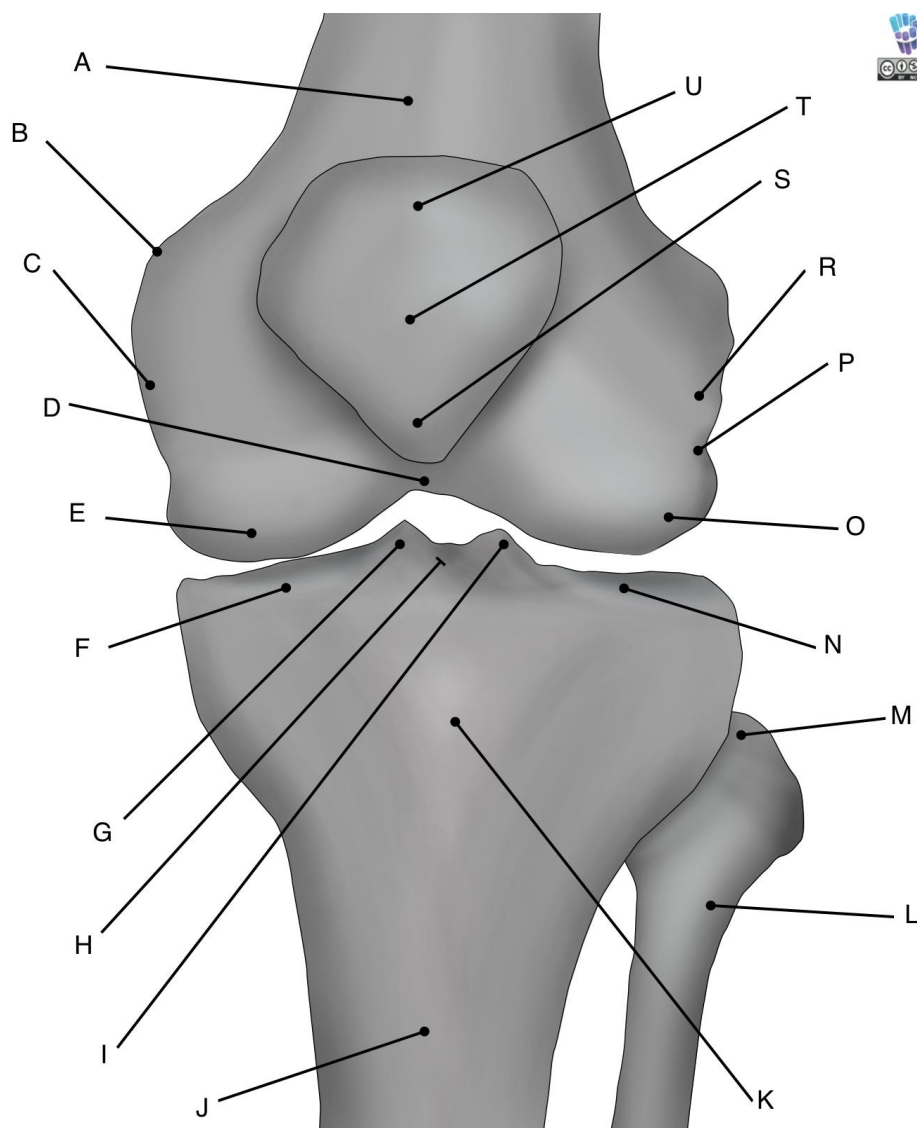
Błona maziowa oraz szpik kostny są potencjalnymi miejscami nacieków zapalnych w MIZS. Ocena tych tkanek w badaniach obrazowych (USG i MR) ma istotne znaczenie w diagnostyce i monitorowaniu leczenia [48].

Kaletki stawowe odgrywają kluczową rolę w zmniejszaniu tarcia między kośćmi, ścięgnami, więzadłami i skórą podczas ruchu. W obrębie stawu kolanowego anatomicznie

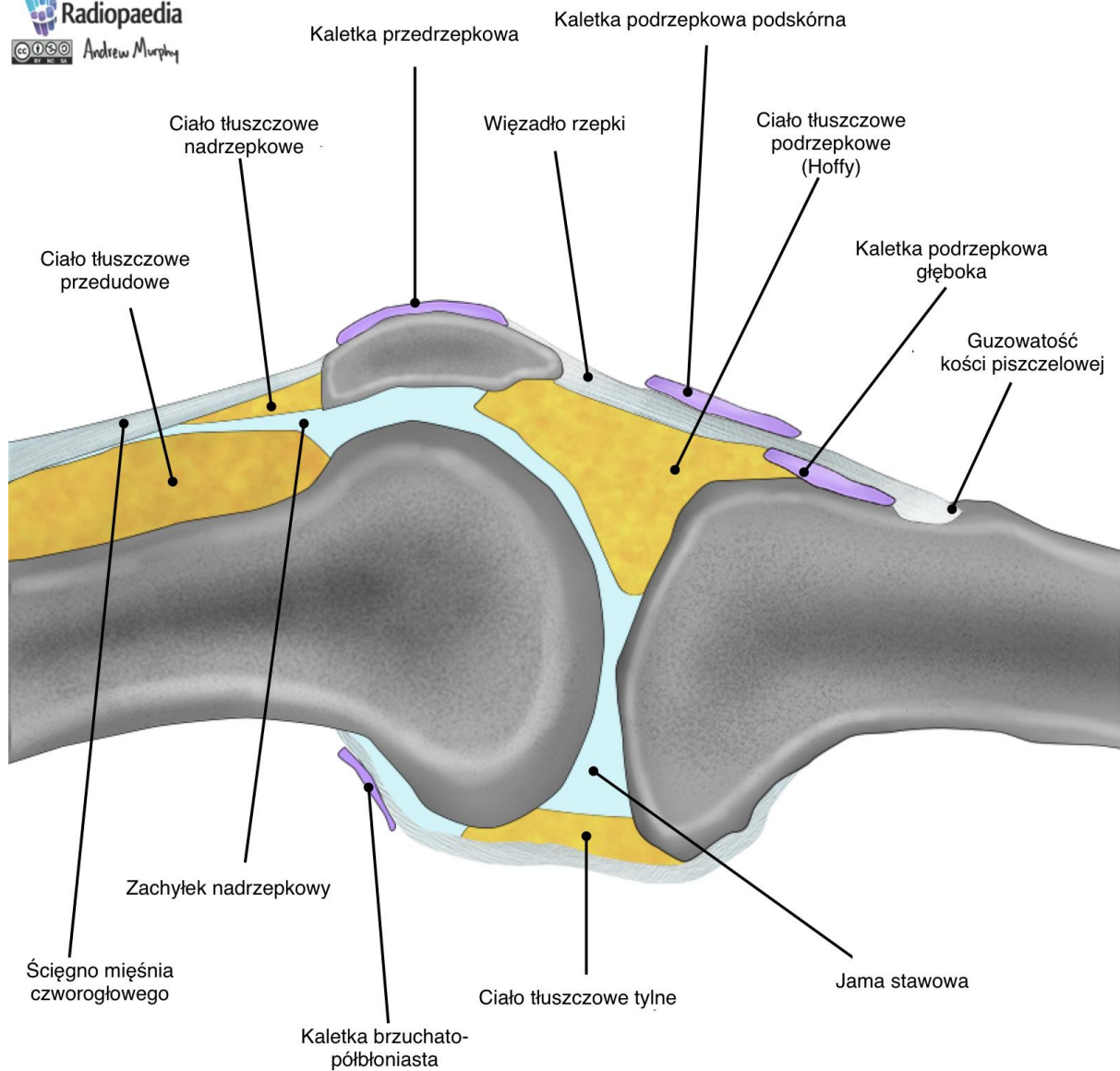
można wyróżnić nawet dwanaście kaletek. Do najważniejszych należą: kaletka przedrzepkowa, kaletka podskórna podrzepkowa, kaletka głęboka podrzepkowa, kaletka brzuchato-półbłoniasta. Zapalenie kaletek (*bursitis*) to jeden z kluczowych objawów zapalenia w przebiegu MIZS, ale może być także wynikiem przeciążeń, urazów, infekcji oraz innych chorób o podłożu zapalnym [69].

Staw piszczelowo-strzałkowy górny jest małym stawem zlokalizowanym poniżej i bocznie w stosunku do stawu kolanowego. Anatomicznie nie wchodzi on w skład stawu kolanowego. W większości przypadków stanowi całkowicie odrębną strukturę – komunikacja między stawem piszczelowo-strzałkowym górnym a stawem kolanowym występuje u około 10% osób [70]. W stawie piszczelowo-strzałkowym górnym mogą występować zmiany pourazowe, zwyrodnieniowe oraz zapalne – również w przebiegu MIZS – łącznie z jego ankylozą [71].

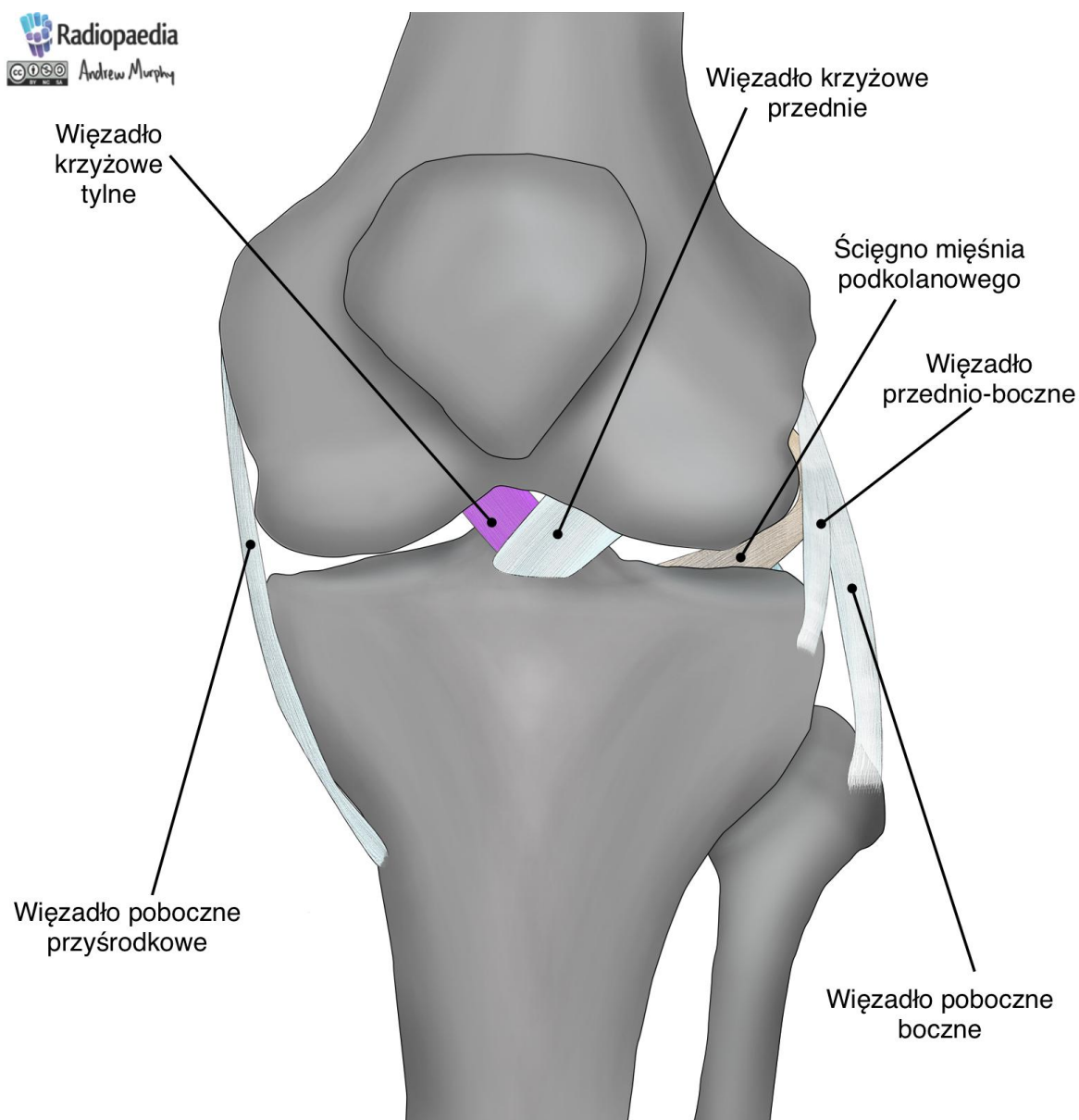
Ryciny 3, 4 i 5 przedstawiają podstawowe struktury anatomiczne w obrębie stawu kolanowego.



Rycina 3. Podstawowe struktury kostne stawu kolanowego. A – kość udowa, B – guzek przywodzicieli, C – nadkłykieć przyśrodkowy kości udowej, D – dół międzykłykciowy, E – kłykieć przyśrodkowy kości udowej, F – kłykieć przyśrodkowy piszczeli, G – guzek przyśrodkowy, H – wyniosłość międzykłykciowa, I – guzek boczny, J – piszczel, K – guzowatość piszczeli, L – strzałka, M – głowa strzałki, N – kłykieć boczny piszczeli, O – kłykieć boczny kości udowej, P – bruzda podkolanowa, R – nadkłykieć boczny kości udowej, S – wierzchołek rzepki, T – rzepka, U – podstawa rzepki. Dzięki uprzejmości Andrew Murphy, Radiopaedia.org, rID: 93729



Rycina 4. Podstawowe struktury miękkotkankowe stawu kolanowego. Dzięki uprzejmości Andrew Murphy, Radiopaedia.org, rID: 93729



Rycina 5. Podstawowe struktury więzadłowe i ścięgno mięśnia podkolanowego. Dzięki uprzejmości Andrew Murphy, Radiopaedia.org, rID: 93729

1.7. Podstawy interpretacji badania MR

Badanie MR jest techniką obrazowania, w której obrazy tomograficzne uzyskiwane są za pomocą pól magnetycznych i fal radiowych. Metoda ta nie wiąże się z wykorzystaniem promieniowania jonizującego. Zasada działania MR opiera się na zdolności niewielkiej liczby protonów w ciele człowieka do pochłaniania i emitowania energii fal radiowych, gdy organizm znajduje się w silnym polu magnetycznym. Różne tkanki pochłaniają i uwalniają tę energię

w różnym, wykrywalnym i charakterystycznym tempie. Obrazy MR uzyskuje się poprzez umieszczenie pacjenta w statycznym polu magnetycznym o natężeniu od 0,02 do 7 T. Obrazy T1-zależne (zależne od relaksacji podłużnej protonów) cechują się wysokim kontrastem między tkankami o różnej zawartości wody i tłuszczu. Zapewniają najlepsze obrazowanie struktur anatomicznych i integralności tkanki kostnej. Obrazy T2-zależne (zależne od relaksacji poprzecznej protonów) są szczególnie przydatne w wykrywaniu zmian zapalnych, obrzękowych czy guzów. Obszary zawierające dużą ilość wody są na nich jasne. Do oceny chrząstki i rozpoznawania BME optymalne są obrazy PD-zależne (zależne od gęstości protonowej; *proton density* – PD). Sekwencje odwrócenia i powrotu STIR (Short T1 Inversion Recovery) i TIRM (Turbo Inversion Recovery Magnitude) wyciszają sygnał (saturują) tkanek o krótkim czasie relaksacji T1, tj. tkanki tłuszczowej, podczas gdy tkanki o dużej zawartości wody, w tym często zmiany zapalne, są lepiej widoczne (np. obrzęk błony maziowej, BME lub stan zapalny mięśni). Obrazy w badaniu MR są uzyskiwane w kilku płaszczyznach – w przypadku stawu kolanowego: w płaszczyźnie strzałkowej, czołowej i poprzecznej. Wielopłaszczyznowość badania MR pozwala na kompleksową ocenę powierzchni stawowych, szpiku kostnego, struktur wewnątrzstawowych, tkanek miękkich przystawowych i okołostawowych, a także dokładne określenie lokalizacji i charakteru zmian patologicznych [72].

Interpretacja badań obrazowych stawu kolanowego u dzieci, w tym również badań MR, wymaga w pierwszej kolejności wiedzy dotyczącej fizjologicznych zmian w układzie kostno-stawowym, związanych z dojrzewaniem kości [40, 73]. Wiedza w tym zakresie pozwala uniknąć pomyłek związanych z interpretacją zmian fizjologicznych, które imitują procesy patologiczne. Dotyczy to przede wszystkim zmian zachodzących w szpiku kostnym, nasadach, przynasadach, chrząstce szklistej oraz chrząstce wzrostowej [73].

Sygnał szpiku kostnego w badaniu MR różni się w zależności od wieku dziecka. Po urodzeniu jest on zdominowany przez elementy hematopoetyczne. W ciągu pierwszego roku życia rozpoczyna się przemiana czerwonego, krwiotwórczego szpiku w szpik żółty w szkieletcie obwodowym – proces ten zaczyna się w nasadach i kończy w przynasadach. Czerwony szpik kostny może jednak utrzymywać się w przynasadach kości długich także u osób dorosłych.

W badaniu MR żółty szpik kostny jest hiperintensywny w obrazach T1-zależnych i hipointensywny w sekwencjach z saturacją tłuszczu. Szpik czerwony wykazuje pośrednią intensywność sygnału w obrazach T1-zależnych i sygnał pośredni do wysokiego (hiperintensywnego) w obrazach T2-zależnych. Czerwony szpik kostny pozostaje hiperintensywny względem mięśni szkieletowych na obrazach T1-zależnych, ponieważ nadal

zawiera znaczną ilość komórek tłuszczowych. Resztkowy szpik krwiotwórczy w przynasadach kości długich u dzieci jest w badaniu MR widoczny w postaci drobnoplamistych lub pasmowatych obszarów, przylegających do nasady i układających się prostopadle w stosunku do jej linii [73, 74].

Nasady i trzeszczki u niemowląt są zbudowane z nieskostniałej chrząstki szklistej, która dojrzewa poprzez kostnienie śródchrzęstne. Struktury chrzęstne są izointensywne względem mięśni na obrazach T1-zależnych i hipointensywne w sekwencjach płynowych. U małych dzieci chrząstka nasadowa bywa nie do odróżnienia w badaniu MR od brzegu chrząstki stawowej, tworzącej się wzdłuż krawędzi stawu. Kanały naczyniowe można zidentyfikować na obrzeżach nieskostniałej chrząstki nasadowej jako cienkie, tubularne struktury, ułożone na wzór koła ze szprychami. Kanały naczyniowe mogą ulegać wzmocnieniu po dożylnym podaniu kontrastu. Kostnienie nasad kości rozpoczyna się w centralnie położonych, kulistych jądrach kostnienia, które stopniowo zwiększają swoją średnicę i zostają wypełnione przez krwiotwórczy szpik kostny. W miarę postępu kostnienia nasad kości pojawia się płytka kości podchrzęstnej, a pokrywająca ją szklista chrząstka stawowa przyjmuje typową dla osoby dorosłej formę oraz intensywność sygnału [73, 74].

Chrząstka nasadowa w okresie niemowlęcym ma kształt dysku i równą szerokość. Na obrazie MR wyróżnia się w jej obrębie trzy warstwy: warstwę hiperintensywną w obrazach T1-zależnych po stronie nasadowej, złożoną ze stref zarodkowych, proliferacyjnych i hipertroficzych; warstwę hipointensywną w obrazach PD-zależnych, stanowiącą strefę tymczasowego zwapnienia; warstwę hiperintensywną w obrazach T2-zależnych, naczyniową, pierwotną gąbczastą po stronie przynasadowej. Z biegiem czasu płytka wzrostowa staje się cieńsza i przyjmuje falisty kontur, chociaż trójwarstwowy obraz MR utrzymuje się aż do jej zarośnięcia. Cienka hipointensywna linia w obrazach PD-zależnych, uważana za pozostałą część strefy tymczasowego zwapnienia, jest obecna u nastolatków i młodych dorosłych, ale ostatecznie zanika [73, 74, 75, 76].

Prawidłowe obrazy badania MR w zależności od wieku przedstawiono na Rycinie 6.



Rycina 6. Zestawienie prawidłowych obrazów stawów kolanowych u dzieci w zależności od wieku: sekwencje PD-zależne (*proton density*) (A, B, C) oraz PD-zależne z saturacją tkanki tłuszczowej (D, E, F) w płaszczyźnie czołowej, a także T1-zależne (G, H, I) w płaszczyźnie strzałkowej. Obrazy A, D, G – chłopiec, 7 lat; obrazy B, E, H – dziewczynka, 11 lat; obrazy C, F, I – chłopiec, 16 lat

W okresie dojrzewania do zanikającej chrząstki nasadowej mogą przylegać, po obu jej stronach i w połowie jej długości, obszary obrzęku szpiku kostnego, znane jako strefy FOPE (*focal periphyseal edema*). Pojawiają się one u dziewcząt w wieku około 11–12 lat, a u chłopców – około 13–14 lat. Uważa się, że strefy FOPE są spowodowane neowaskularyzacją i krwawieniem wynikającym z miejscowego przeciążenia oraz zmienionej biomechaniki, towarzyszącej procesowi zamykania nasady, jednak ich jednoznaczna przyczyna pozostaje nieznana. Strefy FOPE są najlepiej widoczne w sekwencjach płynowych, w płaszczyznach czołowych lub strzałkowych. Występują z podobną częstością w dystalnej części kości udowej i bliższej części piszczeli, rzadko pojawiają się w innych lokalizacjach. Zazwyczaj są bezobjawowe, choć ich obecność może być przyczyną bólu kolana, nawet przy braku innych nieprawidłowości [73, 77].

Wymienione powyżej zmiany nie wymagają dalszej diagnostyki ani kontroli w badaniu MR. Znajomość tych procesów jest istotna, aby uniknąć pomyłek związanych z interpretacją zmian fizjologicznych jako patologicznych obszarów BME, zmian pourazowych lub przedwczesnego zamknięcia nasad.

2. CEL PRACY

Celem niniejszej dysertacji była ocena wartości diagnostycznej badania MR stawów kolanowych u pacjentów w wieku rozwojowym, u których istniało podejrzenie lub rozpoznanie MIZS.

Celami szczegółowymi pracy były:

1. określenie rodzaju i częstości występowania zmian zapalnych stawów kolanowych widocznych w badaniu MR u dzieci z MIZS;
2. ustalenie w badaniu MR kryterium lub zestawu kryteriów umożliwiających różnicowanie MIZS od artralгии o niejasnym charakterze, wraz z oceną czułości i swoistości MR w diagnostyce MIZS;
3. korelacja zmian widocznych w badaniu MR stawów kolanowych z parametrami laboratoryjnymi stanu zapalnego (OB i CRP);
4. korelacja zmian widocznych w badaniu MR stawów kolanowych z obecnością antygenu HLA-B27 i przeciwciał ANA.

3. MATERIAŁ I METODY

W pracy dokonano retrospektywnej oceny badań MR stawów kolanowych wykonanych u pacjentów w wieku rozwojowym z podejrzeniem lub rozpoznaniem MIZS.

Wszystkie badania MR zostały wykonane w Zakładzie Radiologii Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji (NIGRiR) im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie.

Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej – numer KBT-1/3/2022 z dnia 10.02.2022 roku.

3.1. Materiał

W okresie od stycznia 2016 do grudnia 2019 roku badanie MR stawu kolanowego wykonano u 262 pacjentów Kliniki i Polikliniki Reumatologii Wieków Rozwojowych NIGRiR. Z grupy tej wykluczono chorych, u których w badaniu MR rozpoznano zmiany pourazowe, wady rozwojowe lub nowotwory stawu kolanowego. W przypadku wielokrotnych badań MR tego samego stawu u danego pacjenta w analizie uwzględniono jedynie badanie pierwszorazowe. Natomiast w sytuacji, gdy badanie MR obu stawów kolanowych wykonano tego samego dnia, do analizy włączono staw obrazowany jako pierwszy.

Ostatecznie do badania włączono 214 pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem MIZS. U wszystkich pacjentów wiodącym objawem był ból kolana, któremu mogły towarzyszyć: obrzęk, tkliwość lub ograniczenie ruchomości w stawie kolanowym. U wszystkich badanych objawy wystąpiły przed 16. rokiem życia i trwały przynajmniej 6 tygodni. W badanej grupie było 144 dziewczęta (67%) i 70 chłopców (33%) (Tabela 2). W celu dokonania analizy porównawczej w całej grupie badanej wyróżniono dwie podgrupy, w oparciu o ostateczne rozpoznanie MIZS. Chorobę ostatecznie rozpoznano u 75 osób, co stanowiło 35% badanej grupy (Tabela 3). W pozostałych przypadkach (139 osób, 65% badanej grupy) pacjenci nie spełniali kryteriów klinicznych niezbędnych do rozpoznania MIZS (Tabela 3).

Mediana wieku badanych dzieci wyniosła 14 lat, a przedział międzykwartyłowy (*interquartile range* – IQR) mieścił się w zakresie 11–16. Zarówno wśród pacjentów z potwierdzonym MIZS, jak i wśród badanych bez MIZS dominowały dziewczynki (Tabele 4 i 5).

Tabela 2. Badana grupa pacjentów z podziałem na płeć

Płeć	Liczba	Procent
Dziewczęta	144	67
Chłopcy	70	33

Tabela 3. Badana grupa z podziałem dokonany ze względu na potwierdzenie MIZS

Kategoria	Liczba	Procent
Z potwierdzonym MIZS	75	35
Bez ostatecznego rozpoznania MIZS	139	65

Tabela 4. Podział ze względu na płeć wśród pacjentów z rozpoznaniem MIZS

Płeć	Liczba	Procent
Dziewczęta	53	71
Chłopcy	22	29

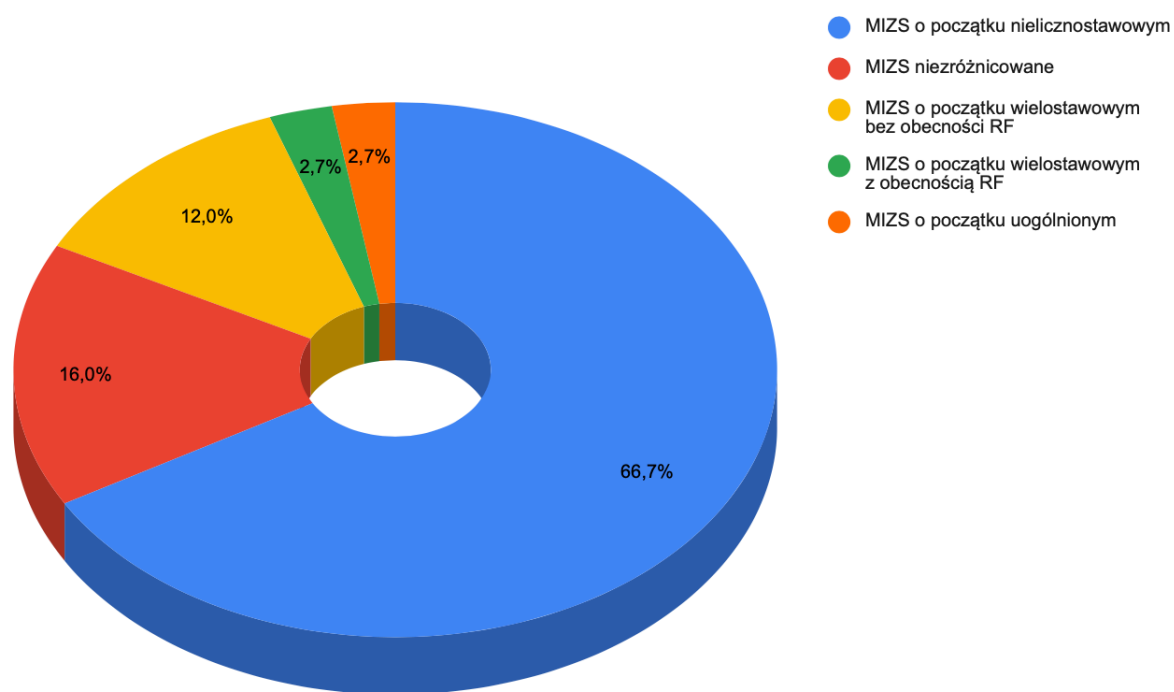
Tabela 5. Podział ze względu na płeć wśród pacjentów bez rozpoznania MIZS

Płeć	Liczba	Procent
Dziewczęta	91	65
Chłopcy	48	35

W podgrupie z rozpoznaniem MIZS dominującą część stanowili pacjenci z podtypem o początku nielicznostawowym MIZS. Pacjenci z pozostałymi podtypami MIZS stanowili łącznie jedynie około 33% (Tabela 6, Wykres 1).

Tabela 6. Podtypy choroby według ILAR w podgrupie pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem MIZS

Podtyp MIZS	Liczba	Procent
MIZS o początku nielicznostawowym	50	66,7
MIZS niezróżnicowane	12	16
MIZS o początku wielostawowym bez obecności RF	9	12
MIZS o początku wielostawowym z obecnością RF	2	2,7
MIZS o początku uogólnionym	2	2,7



Wykres 1. Procentowy rozkład podtypów MIZS w podgrupie z rozpoznaniem choroby

3.2. Metody

3.2.1. Badanie MR

3.2.1.1. Przygotowanie do badania MR

Badania MR wykonano aparatem Siemens MAGNETOM Avanto o natężeniu pola magnetycznego 1,5 T.

Bezpośrednio przed badaniem pielęgniarka oraz wykonujący badanie technik elektroradiologii weryfikowali dane zawarte w ankiecie standardowo wypełnianej przez opiekuna prawnego pacjenta nieletniego, zawierające takie informacje, jak obecność endoprotez i jakichkolwiek innych ciał obcych, przebyte zabiegi chirurgiczne czy reakcje alergiczne na środki kontrastujące stosowane w diagnostyce obrazowej.

Pacjenta układano do badania w pozycji leżącej, z kończynami dolnymi umieszczonymi wewnątrz skanera. Do diagnostyki używano ośmiokanałowej cewki dedykowanej do badań stawu kolanowego. Przed rozpoczęciem badania pacjentowi zakładano słuchawki wygłuszające hałas generowany przez aparat MR oraz wręczano ręczny, pneumatyczny sygnalizator antypaniczny, za pomocą którego mógł on zasygnalizować potrzebę natychmiastowego przerwania badania.

Wszystkie badania MR wykonano bez zastosowania sedacji. Średni czas obrazowania jednego stawu kolanowego wynosił około 40 minut.

3.2.1.2. Protokół badania MR

Wszystkie badania MR zostały wykonane w protokole zgodnym z zaleceniami Komitetu ds. Zapaleń Stawów przy ESSR. Zawierały następujące sekwencje:

- T1-zależne w płaszczyznach poprzecznej i czołowej;
- PD-zależne z saturacją tłuszczu w płaszczyznach: poprzecznej, czołowej i strzałkowej;
- TIRM w płaszczyźnie strzałkowej [40].

Protokół poszerzano o sekwencje w obrazach PD-zależnych, wykonywane w płaszczyźnie czołowej skośnej, celowane na więzadło krzyżowe przednie. Grubość warstw w przeprowadzonych badaniach wynosiła od 2 do 3 mm, w zależności od zastosowanej

sekwencji. W materiale własnym wszystkie badania zostały wykonane w sekwencjach bez użycia środka kontrastującego.

3.2.1.3. Zmiany oceniane w badaniu MR

W 2015 roku Komitet ds. Zapaleń Stawów przy ESSR opublikował rekomendacje dotyczące wykonywania badań MR u pacjentów reumatologicznych [40]. Poza protokołem badania omówiono w nich obrazy MR zmian zapalnych w obrębie stawów obwodowych w przebiegu różnych chorób reumatycznych, w tym MIZS, takich jak: BME, zapalenie błony maziowej i wysięk, zmiany zapalne kaletek, zmiany entezopatyczne ścięgien i więzadeł, geody oraz nadżerki [40].

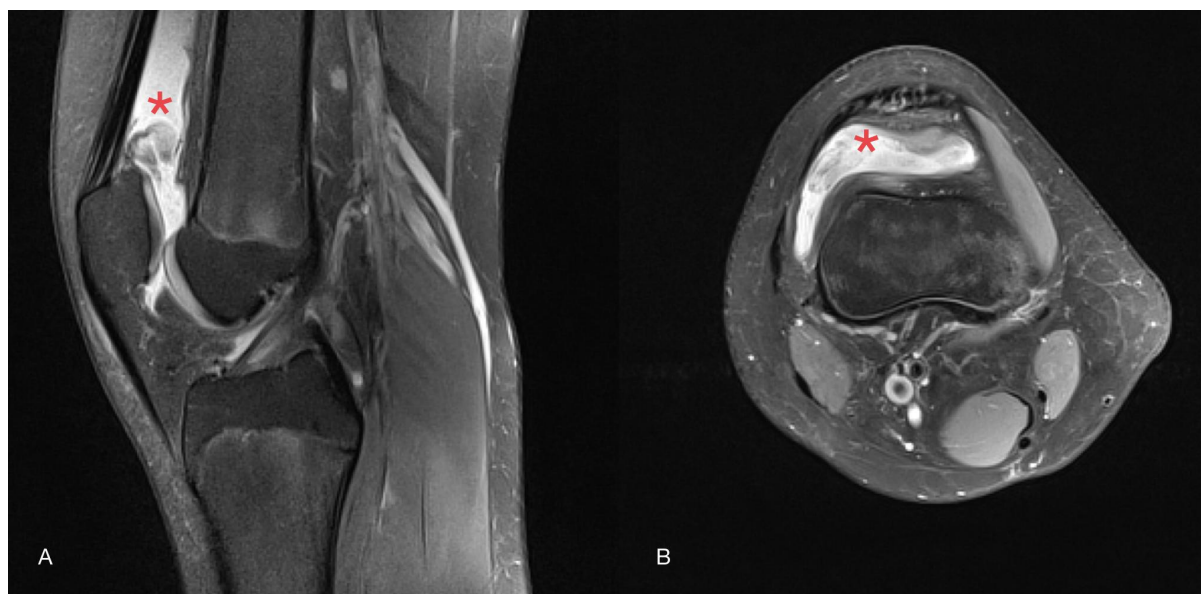
Z uwagi na fakt, że wszystkie badania MR zostały wykonane bez użycia dożylnego środka kontrastującego, w analizie statystycznej wysięk i pogrubienie błony maziowej potraktowano łącznie jako jeden objaw patologiczny – analogicznie do podejścia prezentowanego w pracy innych autorów [27]. Poza spektrum zmian zapalnych zawartych w rekomendacjach Komitetu ds. Zapaleń Stawów przy ESSR każdorazowo podczas oceny badania MR stawów kolanowych analizowano występowanie innych zmian patologicznych, które mogły być wynikiem MIZS, tj. chondromalacji, obrzęku ciał tłuszczowych stawu kolanowego (Hoffy, nadrzepkowego i przedudowego), obrzęku okolicznych mięśni, martwicy jałowej kości (*avascular necrosis* – AVN), zwężenia szpary stawowej, wewnątrzstawowych ciał wolnych, zmian rozwojowych. Ocenie pod kątem zmian zapalnych poddawano również widoczny w badaniach MR stawu kolanowego staw piszczelowo-strzałkowy bliższy. Poniżej przedstawiono definicje poszczególnych patologii oraz ich obrazy w badaniu MR bez podania środka kontrastującego (Ryciny 7–12).

BME jest widoczny w badaniu MR jako obszar o wysokim sygnale (hiperintensywny) w obrazach czułych na wodę (m.in. T2-zależnych i PD-zależnych), najlepiej w sekwencjach T2-zależnych z saturacją tkanki tłuszczowej (*fat saturation* – FS) lub STIR/TIRM.



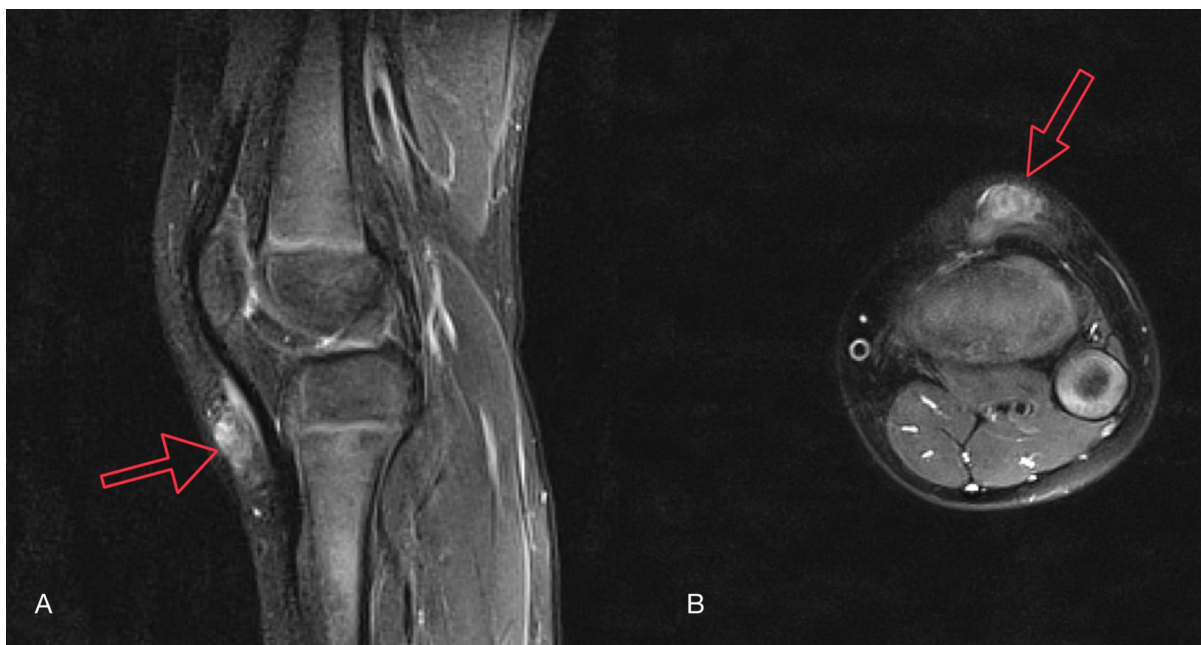
Rycina 7. Badanie MR stawu kolanowego 10-letniego chłopca. Obrazy w sekwencji PD-FS w płaszczyźnie strzałkowej (A) i poprzecznej (B). Czerwone strzałki wskazują obszary obrzęku szpiku kostnego

Wysięk w stawie z pogrubieniem błony maziowej (*synovitis*) jest hiperintensywny w obrazach czułych na wodę (T2-zależnych i PD-zależnych, w tym z saturacją tkanki tłuszczowej), a hipointensywny w obrazach T1-zależnych. W obrazach T2-zależnych na tle hiperintensywnego wysięku widoczne są hipointensywne pasma pogrubiałej błony maziowej.



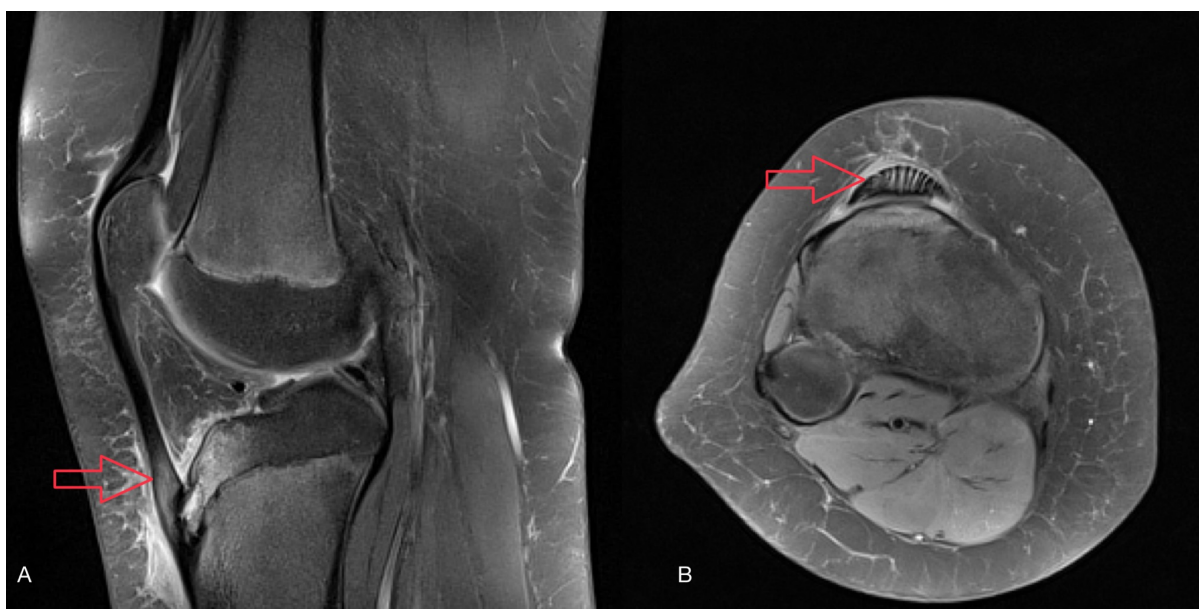
Rycina 8. Obrazy stawu kolanowego w sekwencji PD-FS w płaszczyźnie strzałkowej (A) i poprzecznej (B). Wyсіęk w stawie kolanowym powoduje poszerzenie zachyłka nadrzepkowego (gwiazdki), w obrębie którego widoczne są niskosygnałowe pasma pogrubiałej błony maziowej

Zapalenie kaletki (*bursitis*) cechuje się obecnością wysięku, niejednokrotnie z towarzyszącym pogrubieniem błony maziowej, o obrazie analogicznym do zapalenia stawu. Wysięk jest hiperintensywny w obrazach T2-zależnych i PD-zależnych, najlepiej widoczny w sekwencjach T2-zależnych z saturacją tłuszczu lub w obrazach STIR/TIRM, a hipointensywny w obrazach T1-zależnych. Pogrubiała błona maziowa wykazuje niski sygnał.



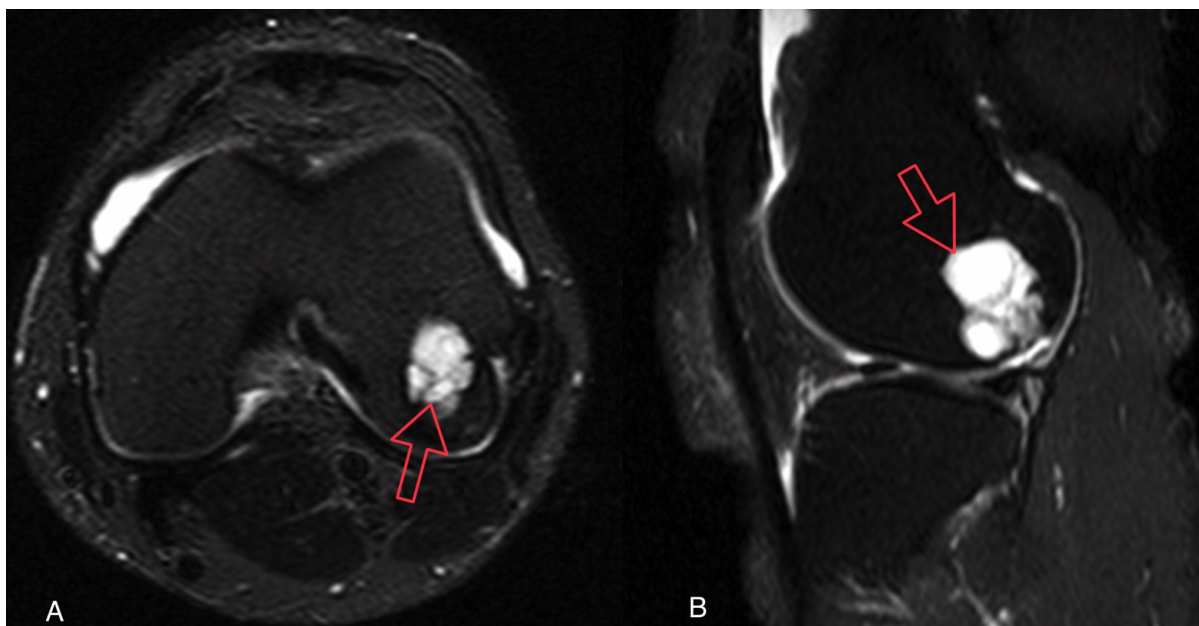
Rycina 9. Obrazy stawu kolanowego w sekwencji PD-FS w płaszczyźnie strzałkowej (A) i poprzecznej (B). Nieprawidłowy wysoki sygnał w obrębie kaletki podrzepkowej powierzchownej (strzałki)

Zmiany entezopatyczne (*enthesopathy*, *enthesitis*) są najczęściej – szczególnie w okresie aktywnego zapalenia – hiperintensywne w obrazach czułych na wodę (T2-zależnych i PD-zależnych), najlepiej widoczne w sekwencjach T2-zależnych z saturacją tłuszczu lub STIR/TIRM, oraz hipointensywne w obrazach T1-zależnych. Kostna część entezi może wykazywać cechy BME; w przypadku przewlekłego zapalenia można uwidocznć w niej również nadżerki i geody. Część włóknista entezi może być pogrubiała lub rozwarstwiona, a otaczające ją tkanki mogą wykazywać cechy stanu zapalnego.



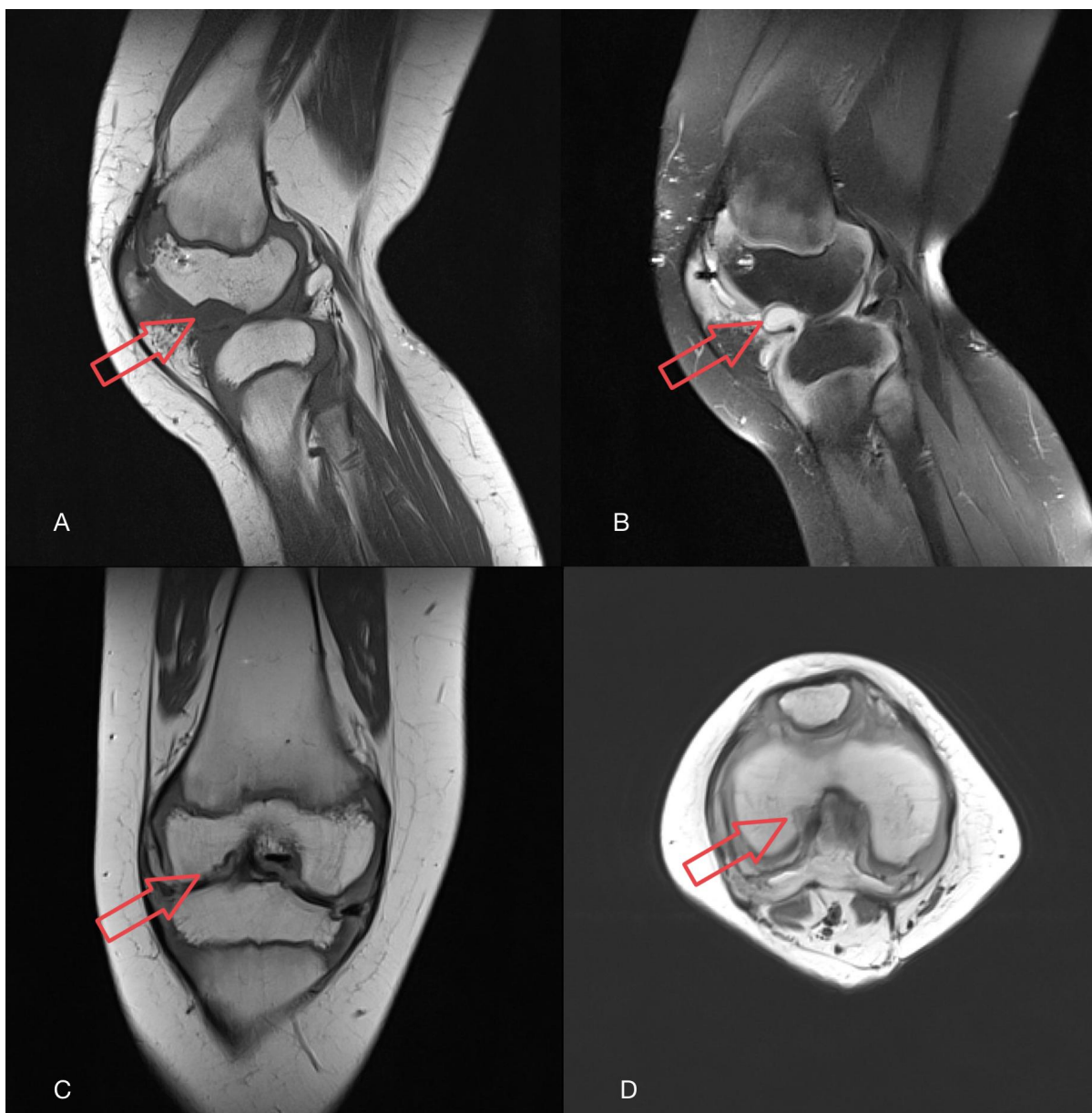
Rycina 10. Obrazy stawu kolanowego w sekwencji PD-FS w płaszczyźnie strzałkowej (A) i poprzecznej (B). Czerwone strzałki wskazują pogrubienie więzadła rzepki oraz wzrost intensywności sygnału w okolicy jego przyczepu do guzowatości piszczeli. Zmianom towarzyszy odczyn zapalny kaletki podrzepkowej głębokiej i powierzchownej. Obraz odpowiada entezopatii (*enthesitis*)

Geoda (torbiel zapalna) to zmiana zlokalizowana w kości, wykazuje wysoki sygnał w obrazach czułych na wodę – takich jak T2-zależne i PD-zależne – oraz niską intensywność sygnału w obrazach T1-zależnych. W przeciwieństwie do BME geoda jest dobrze odgraniczona.



Rycina 11. Obrazy stawu kolanowego w sekwencji TIRM w płaszczyźnie poprzecznej (A) i strzałkowej (B). Czerwone strzałki wskazują skupisko geod w tylnej części kłykcia bocznego kości udowej

Nadżerka kostna to dobrze odgraniczony ubytek warstwy beleczkowej kości z przerwana ciągłością warstwy korowej, widoczny w co najmniej dwóch płaszczyznach, o niskim sygnale w obrazach T1-zależnych. Wysoki sygnał w obrębie nadżerki w sekwencjach czułych na wodę wskazuje na obecność aktywnej zapalnej błony maziowej (tzw. aktywna nadżerka).



Rycina 12. Obrazy stawu kolanowego w sekwencji PD-zależnej w płaszczyźnie strzałkowej (A), czołowej (C) i poprzecznej (D) oraz w sekwencji PD-FS w płaszczyźnie strzałkowej (B). Czerwone strzałki wskazują nadżerkę na pograniczu powierzchni obciążanej i przyśrodkowej części kłykcia bocznego kości udowej

3.2.2. Badania laboratoryjne

U wszystkich pacjentów oznaczono następujące parametry laboratoryjne: stężenie CRP, OB, obecność antygeny HLA-B27 i obecność przeciwciał ANA. Wartości CRP i OB odnoszono do wartości referencyjnych laboratorium wykonującego badanie. Wszystkie badania laboratoryjne wykonano w jednym, wewnątrzzpitalnym laboratorium.

3.2.3. Metody statystyczne

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programów Excel (Microsoft) i Statistica wersja 13.1 (Dell Inc. 2016, Tulsa, OK, USA). Dokonano analizy podstawowych statystyk opisowych. Do oceny rozkładu zmiennych ciągłych użyto testu Shapiro–Wilka. Wszystkie zmienne ciągłe w materiale własnym nie miały rozkładu normalnego. Do porównania grup z rozpoznaniem MIZS i bez rozpoznania MIZS zastosowano test nieparametryczny Manna–Whitneya. Zmienne nominalne porównywano testem χ^2 . W przypadku małych liczebności oczekiwanych zastosowano poprawkę Yatesa. Analiza krzywej ROC (*receiver operating characteristic*) została użyta do weryfikacji zdolności dyskryminacyjnej zliczonego wyniku w zaproponowanej skali punktowej MR. Obliczono czułość, swoistość, dodatnią wartość predykcyjną (*positive predictive value* – PPV) oraz ujemną wartość predykcyjną (*negative predictive value* – NPV). Poziom istotności statystycznej ustalono na $p < 0,05$.

4. WYNIKI

4.1. Ocena porównawcza wieku pacjentów z rozpoznaniem MIZS i bez rozpoznania MIZS

W pierwszej części analizy statystycznej porównano wiek pacjentów w obu podgrupach. Nie wykazano istotnych różnic statystycznych ($p = 0,591$) pod względem wieku pomiędzy podgrupą chorych na MIZS a podgrupą bez ostatecznego rozpoznania tej choroby (Tabela 7).

Tabela 7. Analiza istotności statystycznej różnicy wieku pomiędzy podgrupami

Kategoria	Podgrupa z rozpoznaniem MIZS	Podgrupa bez rozpoznania MIZS	p
Liczba pacjentów	74	139	
Wiek – mediana	14	14	0,591
Wiek – przedział międzykwartyłowy IQR	12–16	11–15	

Wykazana w materiale własnym jednolitość wiekowa umożliwia łatwiejszą interpretację wyników, zwiększając ich przejrzystość i wiarygodność. Ponadto brak istotnych różnic wiekowych między podgrupami pozwala na lepszą generalizację wyników na szerszą populację, co jest kluczowe w kontekście opracowywania zaleceń mających zastosowanie w różnych grupach wiekowych. Zrównoważony rozkład wieku w obu podgrupach ułatwia również porównywanie wyników z innymi badaniami.

4.2. Analiza porównawcza zmian uwidoczniionych w badaniu MR u pacjentów z rozpoznaniem MIZS i bez rozpoznania MIZS

W analizowanych dwóch podgrupach pacjentów porównano występowanie, zaawansowanie i charakter zmian zapalnych stwierdzonych w badaniu MR, tj. wysięku/pogrubienia błony maziowej, BME, obrzęku ciała tłuszczowego Hoffy, obrzęku tkanki tłuszczowej nadrzępkowej, obrzęku tkanki tłuszczowej przedudowej, zmian entezopatycznych, zmian tendinopatycznych, zmian zapalnych kaletek aparatu wyprostnego (przedrzępkowej, podrzępkowej podskórnej i podrzępkowej głębokiej), zmian obrzękowych mięśni, obecność geod, nadżerek, chondromalacji, zwężenia szpary stawowej, AVN, wolnych ciał wewnątrzstawowych, zmian zapalnych w stawie piszczelowo-strzałkowym górnym oraz obecność wysięku w kaletce brzuchato-półbłoniastej. Analiza statystyczna została przeprowadzona za pomocą testu χ^2 . Wyniki przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8. Częstość występowania oraz analiza porównawcza zmian uwidoczniionych w badaniu MR w obu podgrupach

Zmiany analizowane w badaniu	Rozpoznanie MIZS		Bez MIZS		<i>p</i>
	Liczba	Procent	Liczba	Procent	
Wysięk/pogrubienie błony maziowej	24	32	4	3	<0,001
0	51	68,0	135	97,1	<0,001
1	7	9,3	2	1,4	
2	8	10,7	2	1,4	
3	9	12,0	0	0	
BME	16	21,3	9	6,5	<0,003
0	59	78,7	130	93,5	
1	13	17,3	8	5,7	
2	3	4	1	0,7	

Zmiany analizowane w badaniu	Rozpoznanie MIZS		Bez MIZS		<i>p</i>
	Liczba	Procent	Liczba	Procent	
Obrzęk ciała tłuszczowego Hoffy	5	6,7	0	0	0,009
Obrzęk ciała tłuszczowego nadrzepkowego	2	1,4	1	1,3	0,585
Obrzęk ciała tłuszczowego przedudowego	0	0	0	0	1
Zmiany entezopatyczne	5	6,7	0	0	0,009
Zmiany obrzękowe mięśni	2	2,7	0	0	0,234
Zmiany tendinopatyczne	3	4,0	0	0	0,076
Zapalenie kaletki aparatu wyprostnego	9	12,0	10	7,2	0,238
Geody	3	4,0	1	0,7	0,245
Nadżerki	4	5,3	0	0	0,026
Chondromalacja	5	6,7	0	0	0,009
Zwężenie szpary stawowej	3	4,0	0	0	0,076
AVN	0	0	2	1,4	0,765
Wewnątrzstawowe ciała wolne	1	1,3	0	0	0,753
Zmiany zapalne w stawie piszczelowo-strzałkowym górnym	3	4	0	0	0,078
Wysięk w kaletce brzuchato-półbłoniastej	6	8,0	8	5,8	0,731

Wysięk/pogrubienie błony maziowej, BME, obrzęk ciała tłuszczowego Hoffy, zmiany entezopatyczne, nadżerki i chondromalacja występowały znamienne częściej u chorych z rozpoznaniem MIZS w porównaniu z podgrupą bez rozpoznania MIZS. W przypadku pozostałych zmian nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między podgrupami (Tabela 8). W materiale własnym wysięk/pogrubienie błony maziowej oraz BME to dwie zmiany patologiczne charakteryzujące się szczególnie częstym występowaniem w podgrupie z MIZS.

Wśród zmian patologicznych w podgrupie z rozpoznaniem MIZS najczęstszą był wysięk/pogrubienie błony maziowej (24 osoby, 32% podgrupy z rozpoznaniem MIZS), który występował istotnie częściej w tej podgrupie ($p < 0,001$). W podgrupie bez MIZS wysięk z pogrubieniem błony maziowej wystąpił jedynie w 4 przypadkach (3%).

Dodatkowo dokonano analizy ilościowej zaawansowania tej zmiennej, określając w wymiarze przednio-tylnym (*anterior-posterior* – AP) grubość wysięku z pogrubieniem błony maziowej w zachyłku nadrzepkowym, w podziale na stopnie:

- 0: warstwa płynu o grubości do 2,5 mm bez pogrubienia błony maziowej (wartość w zakresie fizjologii/brak patologii);
- 1: warstwa płynu o grubości 2,5–5 mm i/lub nieznaczne pogrubienie błony maziowej;
- 2: warstwa płynu o grubości 5–10 mm i/lub umiarkowane pogrubienie błony maziowej;
- 3: warstwa płynu o grubości >10 mm i/lub znaczne pogrubienie błony maziowej.

Wśród pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem MIZS, u których stwierdzano wysięk i/lub pogrubienie błony maziowej, największy odsetek stanowiły przypadki w trzecim stopniu nasilenia tej zmiany (9 osób, 12% tej podgrupy).

W podgrupie bez rozpoznania MIZS nie odnotowano żadnego przypadku z trzecim stopniem zaawansowania tej zmiennej: u 97% pacjentów nie wykazano wysięku, u około 3% badanych stwierdzono wysięk w pierwszym i drugim stopniu.

Kolejną nieprawidłowością pod względem częstości występowania był BME, którego charakter oceniano według następującej skali:

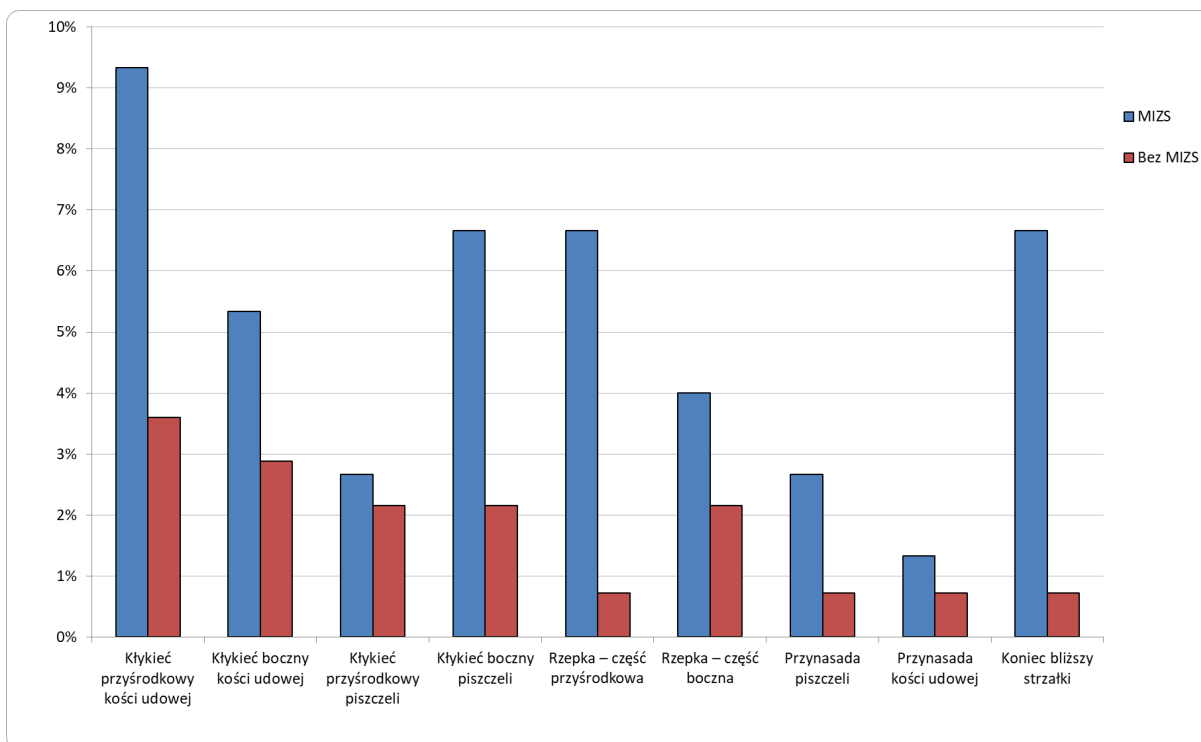
- 0: brak;
- 1: dyskretny, plamisty;
- 2: rozlany.

Oceniano dodatkowo lokalizację BME w dziewięciu obszarach: kłykieć udowy przyśrodkowy, kłykieć udowy boczny, kłykieć piszczelowy przyśrodkowy, kłykieć piszczelowy boczny, część przyśrodkowa rzepki, część boczna rzepki, przynasada piszczeli,

przynasada kości udowej oraz koniec bliższy strzałki. Częstość występowania oraz dystrybucję BME przedstawiono w Tabeli 9 i na Wykresie 2.

Tabela 9. Lokalizacje BME w analizowanych podgrupach chorych

Lokalizacja obrzęku szpiku kostnego	Rozpoznanie MIZS		Bez MIZS		<i>p</i>
	Liczba	Procent	Liczba	Procent	
Kłykieć przyśrodkowy kości udowej	7	9,33	5	3,60	0,201
Kłykieć boczny kości udowej	4	5,33	4	2,88	0,355
Kłykieć przyśrodkowy piszczeli	2	2,67	3	2,16	0,362
Kłykieć boczny piszczeli	5	6,67	3	2,16	0,176
Rzepka – część przyśrodkowa	5	6,67	1	0,72	0,035
Rzepka – część boczna	3	4,00	3	2,16	0,142
Przynasada piszczeli	2	2,67	1	0,72	0,355
Przynasada kości udowej	1	1,33	1	0,72	0,656
Koniec bliższy strzałki	5	6,67	1	0,72	0,035



Wykres 2. Lokalizacje BME w analizowanych podgrupach chorych

BME występował istotnie częściej u dzieci z rozpoznaniem MIZS (16 osób, 21% tej podgrupy). W podgrupie bez rozpoznania MIZS obrzęk szpiku kostnego stwierdzono jedynie u 9 pacjentów, co stanowiło około 6,5% tej grupy. Różnica była istotna statystycznie ($p < 0,003$; Tabela 8). W obu podgrupach dominował dyskretny, plamisty charakter BME.

W obu podgrupach najczęstszą lokalizacją BME był kłykieć przyśrodkowy kości udowej. Porównując lokalizację BME pomiędzy podgrupami, stwierdzono, że w grupie z rozpoznaniem MIZS istotnie częściej występował on w części przyśrodkowej rzepki oraz w końcu bliższym strzałki ($p = 0,035$). W tej podgrupie BME najczęściej ograniczał się do jednej z wymienionych lokalizacji, rzadziej obejmując dwie lub więcej. W grupie bez rozpoznania MIZS nie zaobserwowano wyraźnych predyspozycji do występowania BME w określonej liczbie lokalizacji (Tabela 10).

Tabela 10. Liczba lokalizacji z obecnością BME w obu podgrupach

Liczba lokalizacji	MIZS		Bez MIZS	
	Liczba	Procent	Liczba	Procent
BME w 1 lokalizacji	9	12,0	3	2,15
BME w 2 lokalizacjach	4	5,3	3	2,15
BME w >2 lokalizacjach	3	4,0	3	2,15

4.3. Analiza czułości i swoistości badania MR w MIZS

Na podstawie analizy wyników badań MR stawów kolanowych zaprojektowano autorską skalę punktową zmian stwierdzonych w badaniu MR w celu opracowania kryteriów pozwalających na rozpoznanie MIZS. Odpowiednim zmianom patologicznym stwierdzonym w MR przypisano poszczególne wartości liczbowe.

Wysięk/pogrubienie błony maziowej oceniano w skali punktowej od 0 do 3, natomiast BME – od 0 do 2. Pozostałe zmiany oceniano binarnie – jako 0 lub 1 (Tabela 11).

Tabela 11. Skala punktowa zmian patologicznych w badaniu MR

Zmiana patologiczna	Wartość punktowa
Wysięk/pogrubienie błony maziowej	0: warstwa płynu o grubości do 2,5 mm w zachyłku nadrzepakowym bez pogrubienia błony maziowej (norma) 1: warstwa płynu o grubości 2,5–5 mm i/lub nieznaczne pogrubienie błony maziowej 2: warstwa płynu o grubości 5–10 mm i/lub umiarkowane pogrubienie błony maziowej 3: warstwa płynu o grubości >10 mm i/lub znaczne pogrubienie błony maziowej
BME*	0: brak 1: dyskretny, plamisty 2: rozlany obrzęk szpiku
Obrzęk ciała tłuszczowego Hoffy	0: brak 1: obecne

Zmiana patologiczna	Wartość punktowa
Obrzęk ciała tłuszczowego nadrzepkowego	0: brak 1: obecne
Obrzęk ciała tłuszczowego przedudowego	0: brak 1: obecne
Zmiany entezopatyczne	0: brak 1: obecne
Obrzęk mięśni	0: brak 1: obecne
Zmiany tendinopatyczne	0: brak 1: obecne
Zapalenie kaletki aparatu wyprostnego	0: brak 1: obecne
Geody	0: brak 1: obecne
Nadżerki	0: brak 1: obecne
Chondromalacja	0: brak 1: obecne
Zwężenie szpary stawowej	0: brak 1: obecne
AVN	0: brak 1: obecne
Wewnątrzstawowe ciała wolne	0: brak 1: obecne
Zmiany zapalne w stawie piszczelowo-strzałkowym górnym	0: brak 1: obecne
Wysięk w kaletce brzuchato-półbłoniastej	0: brak 1: obecne

* W przypadku wystąpienia różnego nasilenia BME w analizowanych lokalizacjach u jednego pacjenta do punktacji przyjmowano wartość wyższą.

Obliczoną dla każdego pacjenta sumę wartości punktowych wykorzystano do wyznaczenia krzywej ROC. Jako stan wyróżniony przyjęto rozpoznanie MIZS. Dokładność diagnostyczną zaproponowanych kryteriów w różnicowaniu zmian patologicznych charakterystycznych dla MIZS oceniono za pomocą analizy pola pod krzywą AUC (*area under the curve*). Proponowany punkt odcięcia wyznaczono za pomocą indeksu Youdena (J).

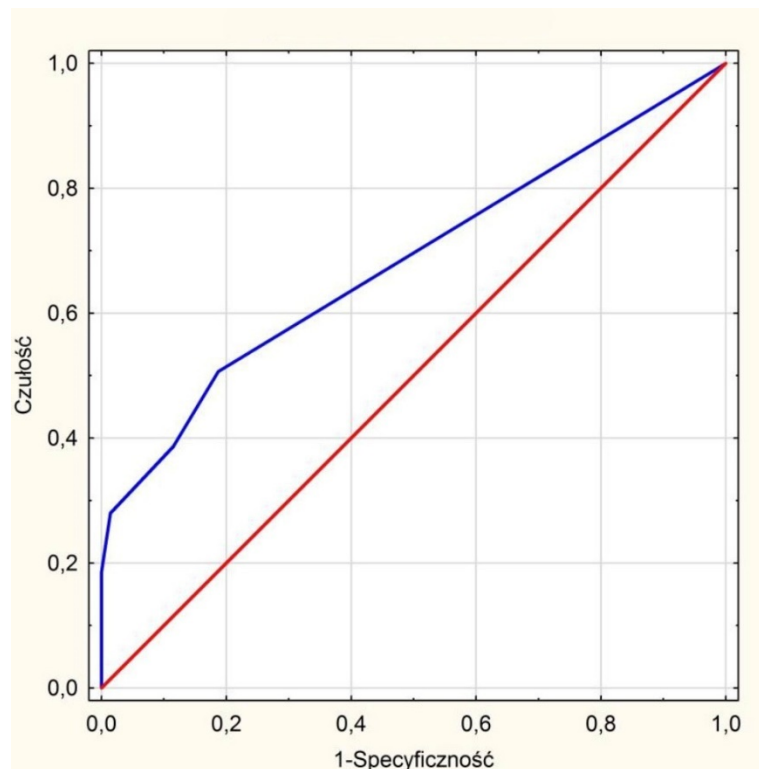
Zmiany w MR przedstawiono w postaci liczbowej. Zastosowano test χ^2 oraz test χ^2 z poprawką Yatesa. Analiza krzywej ROC posłużyła również do weryfikacji zdolności dyskryminacyjnej zsumowanego wyniku punktowego skali MR. Obliczono czułość, swoistość, PPV i NPV utworzonego sumarycznego wyniku MR.

Przyjmując wartość 1 jako punkt odcięcia w zsumowanej skali punktowej, stwierdzono, że czułość badania MR wynosi 51%, a swoistość 81% ($J = 0,32$). Przy punkcie odcięcia o wartości 4 swoistość badania MR osiąga 100%, kosztem czułości wynoszącej jedynie 19% ($J = 0,19$).

W analizie skali punktowej stwierdzono, że krzywa ROC wskazuje na satysfakcjonującą zdolność rozpoznawania MIZS na podstawie ocenianych w badaniu MR zmian patologicznych: $AUC = 0,681$ (95% przedział ufności, *confidence interval* – CI: 0,601–0,761).

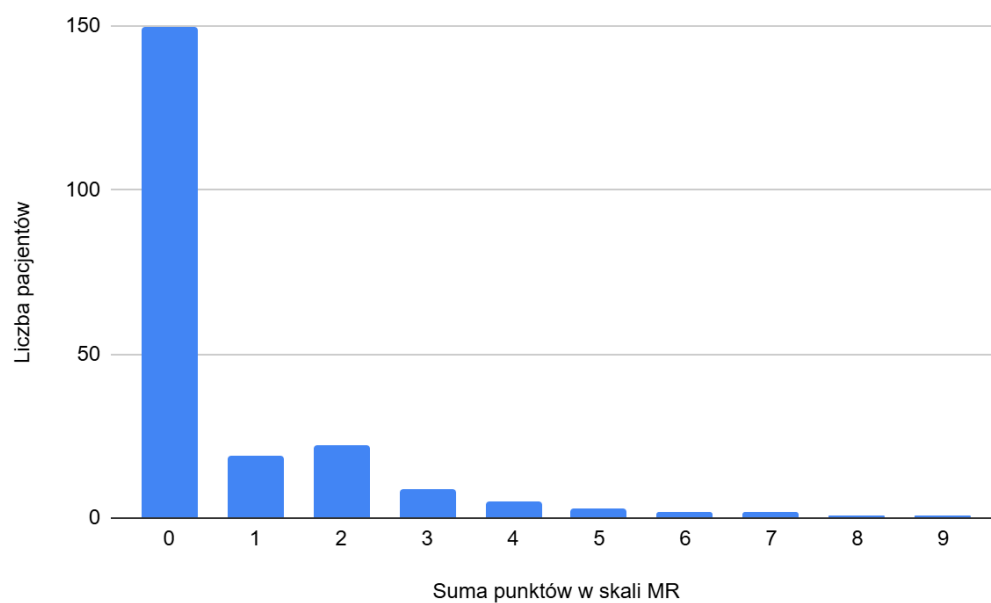
Tabela 12. Wartość diagnostyczna sumarycznego wyniku skali punktowej zmian patologicznych w badaniu MR jako predyktora MIZS

Suma punktów	MIZS	Nie MIZS	Prawdziwie (+)	Falszywie (+)	Falszywie (-)	Prawdziwie (-)	Czułość	Swoistość	PPV	NPV
9	1	0	1	0	74	139	0,013	1,000	1,000	0,653
8	1	0	2	0	73	139	0,027	1,000	1,000	0,656
7	2	0	4	0	71	139	0,053	1,000	1,000	0,662
6	2	0	6	0	69	139	0,080	1,000	1,000	0,668
5	3	0	9	0	66	139	0,120	1,000	1,000	0,678
4	5	0	14	0	61	139	0,187	1,000	1,000	0,695
3	7	2	21	2	54	137	0,280	0,986	0,913	0,717
2	8	14	29	16	46	123	0,387	0,885	0,644	0,728
1	9	10	38	26	37	113	0,507	0,813	0,594	0,753
0	37	113	75	139	0	0	1,000	0,000	0,350	



AUC = 0,681 (95% CI: 0,601–0,761)

Wykres 3. Krzywa ROC dla skali punktowej obejmującej zmiany patologiczne w badaniu MR stawów kolanowych, oceniane w analizie porównawczej



Wykres 4. Rozkład częstości poszczególnych wyników w skali punktowej MR w całej grupie badanej (214 pacjentów)

4.4. Korelacja zmian widocznych w badaniu MR stawów kolanowych z parametrami laboratoryjnymi stanu zapalnego (OB i CRP)

Dokonano analizy statystycznej różnic występujących w obu podgrupach, uwzględniając występowanie podwyższonych wartości laboratoryjnych wykładników stanu zapalnego (OB i CRP). Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem testu χ^2 . Wyniki przedstawiono w Tabelach 13–20.

Tabela 13. Wartość OB w całej grupie badanej

Kategoria	Liczba	Procent
OB w normie	154	72
OB przyspieszone	60	28

Tabela 14. Wartość OB w podgrupie z rozpoznaniem MIZS

Kategoria	Liczba	Procent
OB w normie	53	70,7
OB przyspieszone	22	29,3

Tabela 15. Wartość OB w podgrupie bez rozpoznania MIZS

Kategoria	Liczba	Procent
OB w normie	101	72,7
OB przyspieszone	38	27,3

Tabela 16. Porównanie występowania przyspieszonego OB pomiędzy podgrupami z MIZS i bez rozpoznania MIZS

Zmienna	MIZS		Bez MIZS		<i>p</i>
	Liczba	Procent	Liczba	Procent	
Przyspieszone OB	22	29,3	38	27,3	0,757

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic między podgrupami w występowaniu podwyższonych wartości OB.

Tabela 17. Występowanie podwyższonego stężenia CRP w całej grupie badanej

Kategoria	Liczba	Procent
CRP w normie	196	91,6
CRP podwyższone	18	8,4

Tabela 18. Występowanie podwyższonego stężenia CRP w podgrupie z rozpoznaniem MIZS

Kategoria	Liczba	Procent
CRP w normie	65	86,7
CRP podwyższone	10	13,3

Tabela 19. Występowanie podwyższonego stężenia CRP w podgrupie bez rozpoznania MIZS

Kategoria	Liczba	Procent
CRP w normie	131	94,2
CRP podwyższone	8	5,8

Tabela 20. Porównanie występowania podwyższonego stężenia CRP pomiędzy podgrupami z MIZS i bez rozpoznania MIZS

Zmienna	MIZS		Bez MIZS		<i>p</i>
	Liczba	Procent	Liczba	Procent	
Podwyższone CRP	10	13,3	8	5,8	0,103

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic między podgrupami w występowaniu podwyższonych wartości CRP.

W podgrupie z rozpoznaniem MIZS podwyższone stężenie CRP stwierdzono zaledwie u 10 pacjentów (13,3%), zaś podwyższone OB – tylko u 22 pacjentów (29,3%).

W dalszej części analiz oceniono, czy zmiany patologiczne występujące istotnie częściej w badaniu MR w podgrupie z rozpoznaniem MIZS korelowały z nieprawidłowymi laboratoryjnymi wykładnikami stanu zapalnego (OB i CRP). Analizie poddano następujące zmienne: wysięk/pogrubienie błony maziowej, BME, obrzęk ciała tłuszczowego Hoffy, zmiany entezopatyczne, nadżerki oraz chondromalację. Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem testu χ^2 , a wyniki przedstawiono w Tabelach 21 i 22.

Nie wykazano, aby podwyższone wartości OB i CRP w podgrupie z rozpoznaniem MIZS wiązały się z istotnie częstszym występowaniem poszczególnych zmian patologicznych w stawach kolanowych stwierdzanych w badaniu MR.

Tabela 21. Korelacja między zmianami patologicznymi stwierdzonymi w MR a wartością OB u chorych z MIZS

Zmienna	OB powyżej normy <i>n</i> = 22		OB w normie <i>n</i> = 53		<i>p</i>
	Liczba	Procent	Liczba	Procent	
BME	6	27,3	10	18,9	0,618
Wysięk/pogrubienie błony maziowej	8	36,4	16	30,2	0,602
Obrzęk ciała tłuszczowego Hoffy	3	13,4	2	3,8	0,293
Zmiany entezopatyczne	1	4,6	4	7,6	0,973
Nadżerki	2	9,1	2	3,8	0,712
Chondromalacja	2	9,1	3	5,7	0,413

Tabela 22. Korelacja między zmianami patologicznymi stwierdzonymi w MR a stężeniem CRP u chorych z MIZS

Zmienna	CRP powyżej normy <i>n</i> = 10		CRP w normie <i>n</i> = 65		<i>p</i>
	Liczba	Procent	Liczba	Procent	
BME	2	20	14	21,5	0,761
Wysięk/pogrubienie błony maziowej	4	40,0	20	30,8	0,827
Obrzęk ciała tłuszczowego Hoffy	1	10,0	4	6,2	0,820
Zmiany entezopatyczne	0	0	5	7,7	0,820
Nadżerki	0	0	4	6,2	0,960
Chondromalacja	0	0	5	7,7	0,820

4.5. Korelacja zmian uwidocznionych w badaniu MR stawów kolanowych u pacjentów z rozpoznaniem MIZS w zależności od obecności przeciwciał ANA

Dokonano analizy statystycznej różnic występujących w obu podgrupach, uwzględniając obecność przeciwciał ANA. Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem testu χ^2 . Wyniki przedstawiono w Tabelach 23–26.

Tabela 23. Występowanie przeciwciał ANA w całej grupie badanej

Kategoria	Liczba	Procent
Przeciwciała ANA nieobecne	56	26,2
Przeciwciała ANA obecne	158	73,8

Tabela 24. Występowanie przeciwciał ANA w podgrupie z rozpoznaniem MIZS

Kategoria	Liczba	Procent
Przeciwciała ANA nieobecne	24	32,0
Przeciwciała ANA obecne	51	68,0

Tabela 25. Występowanie przeciwciał ANA w grupie bez rozpoznania MIZS

Kategoria	Liczba	Procent
Przeciwciała ANA nieobecne	32	23,0
Przeciwciała ANA obecne	107	77,0

Tabela 26. Analiza istotności statystycznej różnicy występowania przeciwciał ANA pomiędzy podgrupami z rozpoznaniem MIZS i bez rozpoznania MIZS

Zmienna	MIZS		Bez MIZS		<i>p</i>
	Liczba	Procent	Liczba	Procent	
Przeciwciała ANA obecne	51	68,0	107	77,0	0,154

W analizie statystycznej nie wykazano istotnych różnic między podgrupami pod względem występowania przeciwciał ANA. W podgrupie bez MIZS przeciwciała ANA były obecne u 107 pacjentów (77,0%) i występowały częściej niż w podgrupie z rozpoznaniem MIZS (51 pacjentów, 68,0%).

Następnie przeanalizowano, czy obecność istotnie częściej występujących w badaniu MR zmian patologicznych w podgrupie z rozpoznaniem MIZS korelowała z obecnością przeciwciał ANA. Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem testu χ^2 .

Na podstawie przeprowadzonej analizy nie wykazano, aby obecność przeciwciał ANA u pacjentów z rozpoznaniem MIZS wiązała się z istotnie częstszym występowaniem poszczególnych zmian patologicznych w stawach kolanowych stwierdzanych w badaniu MR (Tabela 27).

Tabela 27. Korelacja między zmianami patologicznymi stwierdzonymi w MR a występowaniem przeciwciał ANA u chorych z MIZS

Zmienna	ANA obecne <i>n</i> = 51		ANA nieobecne <i>n</i> = 24		<i>p</i>
	Liczba	Procent	Liczba	Procent	
BME	8	15,7	8	33,3	0,150
Wysięk/pogrubienie błony maziowej	16	31,4	8	33,3	0,865
Obrzęk ciała tłuszczowego Hoffy	3	5,9	2	8,3	0,921
Zmiany entezopatyczne	2	3,9	3	12,5	0,372
Nadżerki	2	3,9	2	8,3	0,806
Chondromalacja	3	5,9	2	8,3	0,921

4.6. Korelacja zmian uwidocznionych w badaniu MR stawów kolanowych u pacjentów z rozpoznaniem MIZS w zależności od obecności haplotypu HLA-B27

W badanej grupie haplotyp HLA-B27 występował u 45 pacjentów, w tym u 25 pacjentów z rozpoznaniem MIZS (Tabele 28–31). Analiza statystyczna wykazała istotnie częstsze występowanie HLA-B27 w podgrupie z rozpoznaniem MIZS ($p = 0,001$). Do analizy porównawczej zastosowano test χ^2 .

Tabela 28. Występowanie HLA-B27 w całej grupie badanej

Kategoria	Liczba	Procent
HLA-B27 nieobecny	169	79
HLA-B27 obecny	45	21

Tabela 29. Występowanie HLA-B27 w podgrupie z rozpoznaniem MIZS

Kategoria	Liczba	Procent
HLA-B27 nieobecny	50	66,7
HLA-B27 obecny	25	33,3

Tabela 30. Występowanie HLA-B27 w podgrupie bez rozpoznania MIZS

Kategoria	Liczba	Procent
HLA-B27 nieobecny	119	85,6
HLA-B27 obecny	20	14,4

Tabela 31. Analiza istotności statystycznej różnicy występowania HLA-B27 pomiędzy podgrupami z rozpoznaniem MIZS i bez rozpoznania MIZS

Zmienna	MIZS		Bez MIZS		<i>p</i>
	Liczba	Procent	Liczba	Procent	
HLA-B27 obecny	25	33,3	20	14,4	0,001

Analizie poddano zmiany patologiczne stwierdzone w badaniu MR, które występowały istotnie częściej w podgrupie pacjentów z rozpoznaniem MIZS. Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem testu χ^2 . Wyniki przedstawiono w Tabeli 32.

W przypadku żadnej ze zmian nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych pomiędzy grupą pacjentów z potwierdzonym MIZS i obecnym haplotypem HLA-B27 a grupą pacjentów z potwierdzonym MIZS, u których haplotyp HLA-B27 był nieobecny.

Na podstawie przeprowadzonej analizy nie wykazano również, aby obecność haplotypu HLA-B27 u pacjentów z rozpoznaniem MIZS wiązała się z istotnie częstszym występowaniem poszczególnych zmian patologicznych w stawach kolanowych stwierdzanych w badaniu MR.

Tabela 32. Korelacja między zmianami patologicznymi stwierdzonymi w MR a obecnością HLA-B27 u chorych z MIZS

Zmienna	HLA-B27 obecny <i>n</i> = 25		HLA-B27 nieobecny <i>n</i> = 50		<i>p</i>
	Liczba	Procent	Liczba	Procent	
Wysięk/pogrubienie błony maziowej	7	28	17	34	0,600
BME	8	32,0	8	16,0	0,111
Obrzęk ciała tłuszczowego Hoffy	2	8,0	3	6,0	0,870
Zmiany entezopatyczne	0	0,0	5	10,0	0,252
Nadżerki	2	8,0	2	4,0	0,856
Chondromalacja	3	12,0	2	4,0	0,413

5. DYSKUSJA

MIZS jest najczęściej występującą chorobą reumatyczną wieku dziecięcego. Podłoże choroby wciąż pozostaje nie w pełni wyjaśnione. Zbyt późne jej rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniego leczenia mogą prowadzić do trwałych uszkodzeń stawów i ograniczenia sprawności fizycznej [78].

W przebiegu MIZS procesem zapalnym może być objęty zarówno szkielet osiowy, jak i stawy obwodowe. Najczęściej choroba zajmuje staw kolanowy [39, 48, 50].

Badanie MR jest metodą z wyboru w diagnostyce stawu kolanowego. W porównaniu z badaniem RTG i USG, które dedykowane są odpowiednio do oceny struktur kostnych i tkanek miękkich, MR zapewnia kompleksową ocenę wszystkich tkanek, w tym szpiku kostnego, w kilku płaszczyznach. Wczesne wykrycie często niewielkich, mało zaawansowanych bądź położonych głęboko w stawie zmian chorobowych stanowi atut badania MR oraz ma kluczowe znaczenie dla rozpoznania choroby na jej jak najwcześniejszym etapie [47].

Badanie MR jest bardziej czułe niż badanie fizykalne. Brak promieniowania jonizującego sprawia, że jest to metoda szczególnie dedykowana populacji pediatrycznej, zaś wysoka rozdzielczość przestrzenna i kontrastowa MR przekładają się na wysoką czułość i swoistość badania, wykonywanego także w celu diagnostyki różnicowej. Co więcej, zoptymalizowane protokoły pozwalają na istotne skrócenie czasu badania MR, co umożliwia jego wykonanie nawet u kilkuletnich pacjentów, bez konieczności stosowania sedacji lub znieczulenia ogólnego [79, 80, 81].

Mimo badań potwierdzających przydatność badania MR w diagnostyce stawów w przebiegu MIZS metoda ta – podobnie jak inne techniki obrazowe – nie została uwzględniona w obowiązujących kryteriach klasyfikacyjnych ani diagnostycznych MIZS. Obecne kryteria rozpoznawania, monitorowania oraz oceny remisji choroby opierają się wyłącznie na badaniu klinicznym i wynikach laboratoryjnych [40]. W praktyce klinicznej badanie MR jest jednak coraz powszechniej wykonywane u dzieci i młodzieży zarówno z podejrzeniem MIZS, jak i u pacjentów z rozpoznaną postacią tej choroby.

Grupa OMERACT stworzyła w ostatnich latach pierwsze definicje zmian widocznych w MR stawów krzyżowo-biodrowych i pierwsze kryteria rozpoznawania zapalenia tych stawów u pacjentów pediatrycznych. W ramach międzynarodowego projektu grupa OMERACT opracowała definicje i kryteria rozpoznawania w badaniu MR zmian tzw. zapalnych aktywnych i przewlekłych. Opracowane kryteria stały się podstawą stworzonego przez grupę systemu

oceny półilościowej zaawansowania MIZS, tzw. JAMRIS-SIJ [82]. Prace grupy OMERACT dedykowane pacjentom z MIZS były pokłosiem wieloletnich badań grupy ekspertów Międzynarodowego Stowarzyszenia ds. Oceny Spondyloartropatii (Assessment in SpondyloArthritis International Society – ASAS). W efekcie tych działań w 2009 roku badanie MR zostało wprowadzone do kryteriów klasyfikacyjnych spondyloartropatii u chorych dorosłych [83, 84, 85]. Jeszcze do niedawna u dzieci diagnostyka spondyloartropatii opierała się na klasycznym badaniu radiologicznym, co powodowało nawet kilkunastoletnie opóźnienia w rozpoznaniu i podejmowaniu leczenia [83, 84, 85].

W przypadku stawu kolanowego – najczęściej i najwcześniej zajmowanego stawu w przebiegu MIZS – nie opracowano dotąd powszechnie akceptowanych kryteriów diagnostycznych ani nie uwzględniono badania MR w obowiązujących kryteriach rozpoznania tej choroby. W pracy własnej podjęto próbę ustalenia kryteriów MR pozwalających na rozpoznanie MIZS.

Celem niniejszej dysertacji była ocena wartości diagnostycznej badania MR stawów kolanowych u pacjentów w wieku rozwojowym z podejrzeniem lub rozpoznaniem MIZS.

Grupę badaną stanowili pacjenci pediatryczni kierowani przez lekarzy klinicystów na badanie stawów kolanowych. Wszyscy pacjenci włączeni do badania zgłaszali dolegliwości bólowe jednego lub obu stawów kolanowych trwające przynajmniej 6 tygodni, które rozpoczęły się przed osiągnięciem wieku 16 lat. W materiale własnym najmłodsza badana osoba miała 4 lata, a najstarsza 17 lat. Mediana wieku badanych pacjentów wyniosła 14 lat. Na podstawie kryteriów klinicznych rozpoznanie MIZS potwierdzono u 35% badanej grupy. W pozostałych przypadkach (65%) pacjenci nie spełniali kryteriów klinicznych niezbędnych do rozpoznania MIZS i ich objawy zostały zaklasyfikowane jako artralgia nieznanego pochodzenia.

Większość pacjentów z rozpoznaniem MIZS była płci żeńskiej (71%). Jest to zgodne z większością opracowań naukowych, potwierdzających większą zachorowalność na MIZS wśród dziewcząt [86]. Jednak predylekcja do płci żeńskiej pozostaje niewyjaśniona, gdyż w większości przypadków MIZS rozpoczyna się przed okresem dojrzewania, co wskazuje na znikomą rolę hormonów płciowych [1, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93]. Inne badania wskazywały z kolei na genetyczną predyspozycję do MIZS, jednak ich liczba jest niewystarczająca, by wyjaśnić predylekcję choroby do płci żeńskiej [86].

W pracy własnej stawy kolanowe w badaniu MR oceniano pod kątem obecności kilkunastu zmian patologicznych (Tabela 8). Po raz pierwszy dokonano tak kompleksowej analizy obrazu MR stawu kolanowego, uwzględniającej wszystkie struktury anatomiczne, jakie

mogą zostać zajęte w przebiegu MIZS. W dostępnej literaturze analizowano najczęściej jedynie kilka zmian, zazwyczaj ograniczając się do wysięku, pogrubienia błony maziowej, BME, chondromalacji oraz nadżerek kostnych [55, 94].

Z uwagi na brak ujednoliconych kryteriów diagnostycznych dla MIZS w badaniu MR w badaniu własnym ocenę stawów kolanowych przeprowadzono pod kątem zmian zapalnych typowych dla stawów obwodowych w chorobach reumatycznych, zgodnie z rekomendacjami ESSR oraz konsensusem grupy roboczej OMERACT, zajmującej się opracowywaniem definicji, kryteriów i protokołów badania MR w MIZS [27]. Definicje zmian patologicznych przyjęto z rekomendacji ESSR [40].

Dokonywano oceny zawartości jamy stawu, kaletki, chrząstki, więzadeł, przyczepów ścięgnistych, tkanki kostnej, szpiku kostnego oraz ciał tłuszczowych aparatu wyprostnego. Dodatkowo w pracy własnej, z uwagi na objęcie zakresem obrazowania stawu piszczelowo-strzałkowego bliższego, każdorazowo oceniano także ten staw pod kątem potencjalnych zmian zapalnych [95]. Nieprawidłowości w stawie piszczelowo-strzałkowym bliższym mogą być jedną z przyczyn bólu w bocznym przedziale kolana [96]. Staw ten może także ulegać zajęciu w przebiegu MIZS, stąd też został włączony do analiz własnych, co było jednym z elementów nowatorskich niniejszej dysertacji.

Głównym kryterium diagnostycznym w badaniu MR stawów kolanowych pozostaje wysięk i pogrubienie błony maziowej. W pracy własnej wszystkie badania MR zostały wykonane bez użycia środka kontrastującego. Powodem takiego postępowania są potencjalne, odległe działania niepożądane gadolinowych środków kontrastujących raportowane w literaturze, do których należą upośledzenie funkcji nerek oraz odkładanie depozytów gadolinu w jądrach podstawy mózgu [97, 98, 99]. Podobnymi przesłankami kierowali się także inni badacze. Wysięk i pogrubienie błony maziowej, podobnie jak w konsensusie OMERACT, uznano łącznie za pojedynczy parametr oznaczony jako wysięk/pogrubienie błony maziowej [27]. Ponadto jedna z ostatnich prac nie wykazała istotnej przewagi kontrastowego badania MR stawu kolanowego nad badaniem bez kontrastu [100].

U większości (70,1%) pacjentów skierowanych na badanie MR z bólem kolana nie wykazano żadnych patologii. Zmiany zapalne w badaniu MR stawów kolanowych stwierdzono u pozostałych 29,9% osób. W podgrupie z rozpoznaniem MIZS minimum jedną nieprawidłowość zaobserwowano u 50,7% pacjentów, a w grupie bez potwierdzonego MIZS – u 18,7%. W porównaniu z pacjentami bez MIZS u pacjentów z rozpoznaniem MIZS statystycznie częściej w badaniu MR odnotowano następujące nieprawidłowości:

wysięk/pogrubienie błony maziowej, BME, obrzęk ciała tłuszczowego Hoffy, zmiany entezopatyczne, nadżerki i chondromalację.

U chorych na MIZS najczęściej obserwowaną zmianą był wysięk/pogrubienie błony maziowej, który stwierdzono u 24 pacjentów (32%). W podgrupie bez ostatecznego rozpoznania MIZS wysięk i pogrubienie błony maziowej obserwowano znacznie rzadziej – jedynie u 4 pacjentów (3%) ($p < 0,001$). W pracy Hemkego i wsp. wysięk w stawach kolanowych w badaniu MR bez kontrastu występował u jeszcze większej liczby badanych (ponad 90%) [101]. Nieco mniejszą częstość wysięku w badaniu USG stawów kolanowych dzieci z MIZS (80%) obserwowali Cellerini i wsp. w materiale 49 pacjentów [81]. Nusman i wsp. w pracy obejmującej 110 pacjentów z MIZS, u których wykonano badanie MR stawów kolanowych z kontrastem, analizowali jedynie przerost błony maziowej, który stwierdzono u około 62% badanych [102].

Rozpoznanie wysięku lub pogrubienia błony maziowej w MIZS jest kluczowe. Przez długi czas trwania choroby może być to jedyna nieprawidłowość widoczna i monitorowana w trakcie leczenia w MR czy USG [42, 103].

Uwidoczniony w badaniach własnych wysięk/pogrubienie błony maziowej oceniano w skali od 0 do 3, co było kolejnym nowatorskim elementem. Wśród pacjentów z MIZS, u których wystąpił wysięk/pogrubienie błony maziowej, najczęściej miał on najwyższy, trzeci stopień nasilenia (12%). W podgrupie bez MIZS u żadnego pacjenta nie stwierdzono tak wysokiego stopnia nasilenia tej analizowanej zmiennej. Co ciekawe, w materiale własnym u żadnego pacjenta z MIZS wysięk/pogrubienie błony maziowej nie występował jako jedyna zmiana. Najczęściej towarzyszyły mu BME i wysięk w kaletce brzuchato-półbłoniastej.

Kolejną co do częstości stwierdzoną nieprawidłowością był BME. Podobnie jak błona maziowa, szpik kostny może być miejscem nacieków zapalnych i neoangiogenezy [34]. BME jest istotnym parametrem obrazowym stanu zapalnego, ponieważ może zwiastować rozwój nadżerek [104]. U części pacjentów BME może być jedyną manifestacją MIZS, bez towarzyszącego wysięku czy pogrubienia błony maziowej. W badaniach własnych stawów kolanowych takich przypadków nie stwierdzono. Natomiast Posadzy i wsp. w badaniach stóp u chorych z MIZS wykazali obecność BME jako jedynej patologii u 18% badanych [42]. W pracy własnej BME stwierdzono u 25 pacjentów (11,6%) spośród wszystkich 214 osób włączonych do badania, z czego istotnie częściej ($p < 0,003$) w podgrupie chorych na MIZS (21,3%) w porównaniu z podgrupą bez rozpoznania MIZS (6,5%). W badaniu własnym częstość BME w podgrupie z MIZS jest zbliżona do wyników, które w 2022 roku opublikowali

Yang i wsp. W badaniach MR stawów kolanowych wśród 128 pacjentów z MIZS BME odnotowano w 27,2% przypadków [105]. W odniesieniu do lokalizacji BME (Tabela 9, Wykres 2) w przeprowadzonej analizie nie uzyskano znamienności statystycznej co do poszczególnych obszarów tej zmiennej. W obu podgrupach BME występował najczęściej w następujących lokalizacjach: kłykieć przyśrodkowy kości udowej, kłykieć boczny piszczeli, przyśrodkowa część rzepki i proksymalna część strzałki. We wcześniej wspomnianej pracy Yanga i wsp. najczęściej zajęty był kłykieć boczny piszczeli i kości udowej [105]. Po dokonaniu analizy różnic rozkładu obrzęku szpiku w określonych lokalizacjach anatomicznych pomiędzy podgrupami w pracy własnej okazało się, że ta zmiana patologiczna wśród dzieci z rozpoznaniem MIZS występowała z częstością różniącą się w sposób statystycznie istotny jedynie w części przyśrodkowej rzepki ($p = 0,035$) oraz w okolicy głowy strzałki ($p = 0,020$). Ponadto wykazano, że u pacjentów, u których rozpoznano BME, zmiana ta występowała najczęściej tylko w jednej lokalizacji. Co więcej, na potrzeby dalszych analiz wprowadzono własną trzystopniową skalę zaawansowania tej zmiany. BME w przeważającej liczbie przypadków (81,3% dzieci z MIZS, u których stwierdzono tę patologię) miał dyskretny, plamisty charakter (13 pacjentów).

W pracy własnej po raz pierwszy włączono do oceny zmiany zapalne w stawie piszczelowo-strzałkowym bliższym, jako element standardowej oceny stawu kolanowego. Staw ten jest każdorazowo widoczny w badaniu MR stawu kolanowego i bywa zajęty przez MIZS, w tym jako postać izolowaną (*monoarthritis*) [71, 95]. W materiale własnym za 3 z 5 przypadków BME głowy strzałki odpowiedzialne były właśnie zmiany zapalne w stawie piszczelowo-strzałkowym bliższym. W pozostałych 2 przypadkach BME tej okolicy nie towarzyszyły widoczne zmiany zapalne w stawie.

Kolejnym elementem obrazu MR analizowanym w pracy własnej był obrzęk ciał tłuszczowych śródstawowych: Hoffy, przedudowego i nadrzepkowego. U 5 pacjentów z MIZS (6,7%) stwierdzono obrzęk ciała tłuszczowego Hoffy, znamienne częściej ($p = 0,009$) niż u pacjentów bez MIZS (brak takich przypadków). Co ciekawe, nie zaobserwowano takiej prawidłowości w przypadku zmian obrzękowych ciał tłuszczowych nadrzepkowego oraz przedudowego. Uwidocznione zmiany obrzękowe ciała tłuszczowego Hoffy nie występowały jako izolowana patologia, ale towarzyszył im wysięk i pogrubienie błony maziowej. Mało prawdopodobne zatem, aby obrzęk ciała tłuszczowego Hoffy u tych pacjentów był spowodowany np. zespołem zaklinowania, co sugerowałoby patologie aparatu wyprostnego. W ostatnich latach tkanka tłuszczowa Hoffy jest przedmiotem intensywnych badań

w kontekście chorób reumatycznych. Poza czynnym udziałem w procesach związanych z zapaleniem ma ona własności immunomodulujące [106]. Przez wiele lat uznawano bowiem, że jedynym źródłem prozapalnych cytokin oraz czynników wzrostu, stwierdzanych w płynie stawowym pacjentów z chorobami reumatoidalnymi, są komórki błony maziowej i komórki chrząstki (chondrocyty) wykazujące ekspresję cytokin prozapalnych [106, 107]. Obecnie wiadomo, że tkanka tłuszczowa jest aktywnym organem endokrynnym. Pod koniec pierwszej połowy lat 90. wykryto leptynę, białko hormonalne wytwarzane przez tkankę tłuszczową, która między innymi ma funkcję prozapalną. W ten sposób wykazano, że również tkanka tłuszczowa okołostawowa może odgrywać rolę w procesach immunologicznych i zapalnych prowadzących do zmian destrukcyjnych stawów [108, 109]. W odniesieniu do diagnostyki ciała tłuszczowego Hoffy w badaniu MR u chorych na MIZS dostępne dane literaturowe są pojedyncze i lakoniczne [94, 102]. Przykładowo Hemke i wsp. zauważają, że niejednorodność ciała tłuszczowego Hoffy w badaniach MR bywa widoczna u dzieci z MIZS, ale ta nieprawidłowość jest stosunkowo rzadka [94]. Brak jest pogłębionych, wielośrodkowych badań pozwalających na lepsze poznanie mechanizmów patologicznych oraz znaczenia klinicznego zmian w tkance tłuszczowej śródstawowej obserwowanych w badaniu MR.

Kolejną istotnie częściej występującą patologią u pacjentów z rozpoznaniem MIZS były entezopatie. Zmiany entezopatyczne stwierdzono u 5 pacjentów w podgrupie z potwierdzonym MIZS (6,7%; $p = 0,009$). Z kolei zmiany o charakterze tendinopatii uwidoczniono jedynie u 3 pacjentów z MIZS (4,0%; $p = 0,076$), co nie spełnia kryterium istotności statystycznej. W podgrupie bez rozpoznania MIZS nie stwierdzono ani jednego przypadku entezopatii i tendinopatii. Warto zauważyć, że pacjenci ze zmianami entezopatycznymi nie byli nosicielami antygenu HLA-B27, którego obecność jest jednym z kryteriów diagnostycznych podtypu MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA). Tego podtypu nie wykazano w grupie badanej. Wiedza co do obecności antygenu HLA-B27 u pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych jest istotna, gdyż są obarczeni wyższym ryzykiem wystąpienia zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych [110].

Zmiany o charakterze entezopatycznym w populacji pediatrycznej mogą również występować w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit [111].

Na uwagę zasługuje fakt, że w pracach dotyczących MR stawu kolanowego u dzieci z MIZS najczęściej w kryteriach uwzględniana jest jedynie tendinopatia z pominięciem zmian entezopatycznych. Naturalna staje się zatem potrzeba przyszłych badań pogłębiających tematykę diagnostyki zmian o charakterze entezopatycznym w badaniu MR u obciążonych

MIZS. Tym bardziej że wartość badania MR w diagnostyce zapalenia przyczepów ścięgniastych jest określana jako niedostatecznie czuła i swoista [112]. W jednym z badań zwrócono ponadto uwagę na duże rozbieżności między badającymi w ocenie tendinopatii i entezopatii w badaniu MR – w zakresie od 4 do 36%. Nie stwierdzono tak dużych rozbieżności w ocenie porównawczej innych zmian [113].

Podobnie jak w przypadku zmian patologicznych w obrębie ciała tłuszczowego Hoffy, zmiany o charakterze entezopatii w przebiegu MIZS są głównie przedmiotem badań z zakresu ultrasonografii. Z dostępnych badań wynika, że wykorzystanie głowic o wysokiej częstotliwości oraz czułych opcji dopplerowskich pozwala na precyzyjne rozpoznanie zmian entezopatycznych u chorych z MIZS [112, 114, 115, 116].

Chondromalacja jest przewlekłą chorobą degeneracyjną chrząstki szklistej [117]. Do niszczenia chrząstki może dochodzić zarówno od strony jamy stawu – w wyniku jej degeneracji przez łuszczkę stawową – jak i od strony jamy szpikowej, w efekcie resorpcji tkanki podchrzęstnej [48]. W badaniu własnym chondromalację stwierdzono znamienne częściej u chorych z MIZS ($p = 0,009$), tj. u 5 pacjentów w podgrupie z potwierdzonym MIZS (6,7%), w tym jeden przypadek chondromalacji drugiego stopnia i cztery trzeciego stopnia – według klasyfikacji Outerbridge’a. W 2015 roku Hemke i wsp. w badaniach MR stawów kolanowych na grupie 80 pacjentów pediatrycznych uzyskali zbliżony wynik, wykazując cechy chondromalacji u około 9% pacjentów z potwierdzonym MIZS [99]. W materiale własnym nie stwierdzono cech chondromalacji u osób bez rozpoznania MIZS, co wskazuje na wpływ przewlekłego procesu zapalnego toczącego się w obrębie stawów w przebiegu MIZS jako czynnika etiologicznego, który przyspiesza uszkodzenie chrząstki stawowej [48, 118, 119]. Dla badań naukowych i zastosowań klinicznych może to oznaczać konieczność uwzględnienia stanu chrząstki stawowej w ocenie aktywności choroby i skuteczności terapii. Jednocześnie zwraca się uwagę na potrzebę wczesnej diagnostyki uszkodzeń chrząstki w badaniu MR, jako elementu profilaktyki powikłań, które w konsekwencji mogą rzutować na funkcjonowanie narządu ruchu u dzieci z MIZS [120, 121, 122, 123].

Kolejną cechą obrazu MIZS analizowaną w pracy własnej były nadżerki kostne. Są to zmiany zapalne, które świadczą o zaawansowaniu choroby. Rozwój nadżerek na wczesnym etapie choroby wiąże się z większym ryzykiem progresji i zaliczany jest do niekorzystnych wskaźników rokowniczych, wpływających na odległe wyniki leczenia [29, 124, 125]. W materiale własnym nadżerki występowały istotnie częściej ($p = 0,026$) wśród pacjentów z MIZS (4 pacjentów; 5,3%). Podobnie jak w przypadku chondromalacji, w podgrupie bez

rozpoznania MIZS nadżerek nie uwidoczniono. Ze względu na dostępność skuteczniejszych opcji terapeutycznych oraz stosunkowo dużą ilość chrząstki nasadowej w stawie kolanowym u dorastających dzieci nadżerki są zwykle uwidoczniane jedynie jako późne powikłanie MIZS [94]. Pojawienie się nadżerek stanowi dowód progresji choroby i wskazuje, że nie ogranicza się ona do tkanek miękkich (błony maziowej), lecz obejmuje chrząstkę szklistą i tkankę kostną podchrzestną, prowadząc do zmian destrukcyjnych o charakterze nieodwracalnym. W praktyce klinicznej to ważny sygnał ostrzegawczy, świadczący o agresywnej postaci choroby, która wymaga intensywniejszego leczenia i ścisłego monitorowania. Obecność nadżerek ma także znaczenie diagnostyczne – pomaga w różnicowaniu MIZS z innymi jednostkami chorobowymi, ułatwiając właściwe ukierunkowanie postępowania terapeutycznego [11, 126]. Wcześniejsze badania naukowe potwierdzają, że badanie MR bez wzmocnienia kontrastowego umożliwia wiarygodną ocenę nadżerek kostnych w stawach kolanowych u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem MIZS [127]. W ocenie nadżerek jest ono dokładniejsze niż RTG i USG. W badaniu Malattii i wsp. spośród 26 pacjentów 25 (96,1%) miało jedną lub więcej nadżerek wykrytych za pomocą badania MR, podczas gdy RTG i USG ujawniły nadżerki jedynie w połowie przypadków [29]. Stosunkowo niewielki odsetek pacjentów z uszkodzeniem chrząstki i obecnością nadżerek w pracy własnej wynika prawdopodobnie z wczesnej diagnostyki i skuteczności wdrażanych terapii. W ciągu ostatnich trzech dekad dokonał się znaczny postęp w leczeniu MIZS. Obecne wyniki kliniczne leczenia pacjentów z tą jednostką chorobową radykalnie się poprawiły, a u większości chorych możliwa jest dobra kontrola i utrzymanie remisji choroby [94, 128].

Kolejne przeprowadzone analizy własne nie wykazały istotnie częstszego występowania innych badanych patologii u pacjentów z rozpoznaniem MIZS w porównaniu z osobami bez tego rozpoznania. Do ocenianych zmian należały: zwężenie szpary stawowej, wysięk w kaletce brzuchato-półbłoniastej, zapalenie kałek aparatu wyprostnego, AVN, wewnątrzstawowe ciała wolne, geody, zmiany obrzękowe mięśni, zmiany tendinopatyczne, zmiany zapalne w stawie piszczelowo-strzałkowym górnym, obrzęk ciała tłuszczowego przedudowego oraz obrzęk ciała tłuszczowego nadrzepkowego. Niemniej, mimo braku istotności statystycznej, w podgrupie z potwierdzonym rozpoznaniem MIZS częściej stwierdzano zmiany obrzękowe mięśni, zmiany o charakterze tendinopatycznym, zwężenie szpary stawowej oraz zmiany zapalne w stawie piszczelowo-strzałkowym górnym. Co ciekawe, żadnej z wyżej wymienionych patologii nie odnotowano w grupie bez potwierdzonego rozpoznania MIZS.

Kolejnym celem pracy była analiza czułości i swoistości badania MR w diagnostyce MIZS oraz próba ustalenia kryterium lub kryteriów pozwalających na różnicowanie MIZS z artralgią o niejasnym charakterze w badaniu MR. W materiale własnym dokonano porównania spektrum zmian w badaniu MR u pacjentów z MIZS i bez rozpoznania MIZS, wykorzystując autorską, półilościową skalę punktową uwzględniającą obecności oraz zaawansowanie zmian zapalnych. W ostatnich latach w literaturze pojawiły się dwie prace, w których podjęto próby stworzenia podobnych skal punktowych dla badania MR stawów u dzieci z MIZS. Pierwsza z prac dotyczyła stawów biodrowych [4], druga – stawów skokowych [103]. Podobnie jak w pracy własnej analizowano zmiany zapalne uwidocznione w badaniach MR bez użycia środka kontrastującego – osobno dla podgrupy z rozpoznaniem MIZS i bez rozpoznania MIZS. W przeciwieństwie do badania własnego autorzy nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic w występowaniu zmian patologicznych między tymi grupami pacjentów. Zaproponowane skale punktowe pozwoliły jednak na wyodrębnienie z grupy osób zgłaszających ból stawu chorych na MIZS – z satysfakcjonującą czułością i swoistością. Należy zauważyć, że w porównaniu z badaniem własnym obie prace dotyczyły stawów, które statystycznie rzadziej są zajęte procesem zapalnym w przebiegu MIZS oraz obejmowały istotnie mniejsze grupy badanych pacjentów – w przypadku stawów biodrowych do badania włączono 97 osób (w tym 73 z potwierdzonym rozpoznaniem MIZS), natomiast w badaniu stawów skokowych – jedynie 44 osoby (w tym 22 z potwierdzeniem MIZS). Opracowana w materiale własnym skala punktowa jest nowatorskim narzędziem, zaprojektowanym na grupie 214 włączonych do badania osób i – co jeszcze bardziej istotne – uwzględniającym szerokie spektrum nieprawidłowości, jakie można zaobserwować w MIZS – od wysięku i patologii błony maziowej po zmiany zapalne w stawie piszczelowo-strzałkowym górnym. Według posiadanej wiedzy nie istnieje żadna praca oryginalna, która dokonałaby tak kompleksowej analizy zmian patologicznych stawu kolanowego w badaniu MR w tej jednostce chorobowej.

Jeśli przyjąć wartość 1 jako punkt odcięcia w zsumowanej skali punktowej, czułość badania MR wynosiła 51%, a swoistość 81% ($J = 0,32$). Przy wartości wynoszącej 4 swoistość badania MR wynosi 100%, jednak kosztem czułości, która wynosiła jedynie 19% ($J = 0,19$). W analizie skali punktowej stwierdzono, że krzywa ROC wskazuje na satysfakcjonującą zdolność rozpoznania MIZS na podstawie ocenianych w badaniu MR zmian patologicznych ($AUC = 0,681$; 95% CI: 0,601–0,761). W badaniu stawów biodrowych Ostrowska i wsp.

uzyskali bardzo zbliżone wyniki ($AUC = 0,704$; 95% CI: 0,595–0,813), co również wskazuje na satysfakcjonującą zdolność różnicowania w badaniu MR chorych z MIZS i bez MIZS [4].

Ponad 10 lat temu Hemke i wsp. opracowali skalę JAMRIS do oceny zaawansowania MIZS w stawie kolanowym w badaniu MR z zastosowaniem środka kontrastującego [55]. Ocenie w skali podlegało jedynie kilka zmian patologicznych: pogrubienie błony maziowej, BME, chondromalacja i nadżerki. Autorska skala, jak wspomniano wcześniej, obejmuje znacznie więcej zmian patologicznych i nie zakłada konieczności podania gadolinowego środka kontrastującego. Dzięki temu może być z powodzeniem stosowana u pacjentów pediatrycznych, z zachowaniem bardzo dobrego profilu bezpieczeństwa. Została opracowana jako narzędzie umożliwiające szczegółową ocenę zmian w obrębie stawów kolanowych. Wstępne analizy wykazały obiecujące wyniki, jednak skala ta wymaga dalszej walidacji w przyszłych badaniach naukowych, aby potwierdzić jej powtarzalność oraz przydatność w praktyce klinicznej. Potencjalne wdrożenie skali może przyczynić się do bardziej precyzyjnej diagnostyki i monitorowania postępu MIZS.

Końcowym elementem analiz statystycznych była ocena korelacji zmian patologicznych stwierdzonych w MR z wynikami laboratoryjnymi stanu zapalnego (CRP i OB), obecnością przeciwciał ANA oraz obecnością haplotypu HLA-B27. Nie wykazano, aby podwyższone stężenia wykładników stanu zapalnego wiązały się z istotnie częstszym występowaniem zmian patologicznych w stawach kolanowych stwierdzanych w badaniu MR. Co więcej, nawet u pacjentów ze zmianami patologicznymi występującymi statystycznie częściej w grupie MIZS nie obserwowano podwyższonych wartości wykładników stanu zapalnego. Podobne wnioski pojawiają się również w innych publikacjach, które podkreślają, że ogólnoustrojowe wskaźniki zapalne (takie jak CRP i OB) nie zawsze odzwierciedlają lokalną aktywność choroby uwidocznianą w badaniach obrazowych i nie są wystarczająco czułe w wykrywaniu aktywnego stanu zapalnego w przebiegu MIZS [4, 15, 34, 103, 113, 129]. Badania obrazowe, takie jak MR i USG z opcją dopplerowską, umożliwiają z dobrą czułością i swoistością uwidocznienie aktywnie zmienionej błony maziowej, dzięki czemu pozwalają na wiarygodną ocenę aktywności choroby [4, 34, 103, 113, 129]. Może to wynikać z faktu, że zmiany widoczne w MR i USG – zwłaszcza w początkowych stadiach choroby – są bardziej czułe na wczesne procesy zapalne, podczas gdy parametry laboratoryjne mogą pozostać w normie. W związku z tym potrzebne są dalsze badania, które pozwolą jednoznacznie rozstrzygnąć kwestię przydatności zaawansowanych metod obrazowania w ocenie aktywności MIZS.

Kolejne analizy statystyczne wykazały istotnie częstsze występowanie antygenu HLA-B27 w podgrupie chorych na MIZS w porównaniu z podgrupą bez rozpoznania MIZS ($p = 0,001$). Rola antygenu HLA-B27 w MIZS jest szczególnie istotna w podtypie związanym z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA). Wykazano, że obecność tego antygenu może wpływać na funkcjonowanie układu odpornościowego, nasilając reakcję zapalną w obrębie stawów poprzez zwiększoną aktywność komórek układu immunologicznego oraz produkcję cytokin prozapalnych [130]. W niektórych badaniach stwierdzono związek pomiędzy dodatnim HLA-B27 a wyraźniejszymi zmianami zapalnymi obserwowanymi w badaniu MR, zwłaszcza w obrębie entez oraz stawów krzyżowo-biodrowych. Niemniej jednak nie wszystkie analizy potwierdzają tę zależność, a w dostępnej literaturze brakuje badań dotyczących związku HLA-B27 ze zmianami patologicznymi stawów kolanowych stwierdzanymi w badaniu MR [131, 132]. W badaniach własnych nie wykazano istotnie częstszego występowania zmian patologicznych w badaniu MR u pacjentów z MIZS i obecnością antygenu HLA-B27 w porównaniu z pacjentami z MIZS bez tego antygenu.

Przeciwciała ANA są uważane za biomarker zapalenia błony naczyniowej oka związanego z MIZS [133]. W analizach własnych nie stwierdzono istotnie częstszego występowania przeciwciał ANA w podgrupie z potwierdzonym MIZS. Nie wykazano również, aby w tej podgrupie obecność przeciwciał ANA wiązała się z występowaniem charakterystycznych zmian patologicznych w badaniu MR. Przeciwciała ANA stwierdzono u 68% pacjentów z MIZS oraz u 77% bez rozpoznania tej choroby. Uzyskany wynik jest wyraźnie wyższy od danych literaturowych. Metaanaliza z 2022 roku obejmująca ponad 5900 pacjentów wykazała, że średnio około 42% dzieci z MIZS jest ANA-dodatnich [133]. Wysoki odsetek ANA w podgrupie bez rozpoznania MIZS może odzwierciedlać nieswoistą aktywność immunologiczną lub niską swoistość testu w populacjach pediatrycznych. Wyniki te potwierdzają ograniczoną przydatność ANA jako samodzielnego markera w diagnostyce MIZS. Dostępne badania nie wykazują silnego związku między dodatnim ANA a konkretnym wzorcem zmian w badaniu MR stawów u dzieci z MIZS [99, 134]. Innymi słowy, ANA dodatnie nie determinuje ani rodzaju, ani nasilenia zmian zapalnych widocznych w badaniu MR. Przykładowo w prospektywnym badaniu 80 dzieci z zapaleniem kolana podejrzanych o MIZS stwierdzono, że odsetek pacjentów ANA-dodatnich był zbliżony w grupie, w której badanie MR potwierdziło zapalenie typowe dla MIZS, i w grupie z innymi rozpoznaniem – odpowiednio około 30% i 33%, różnica nieistotna statystycznie [99].

Według rekomendacji Europejskiego Stowarzyszenia Stowarzyszeń Reumatologicznych (European Alliance of Associations for Rheumatology – EULAR) zalecenia dotyczące badania MR w diagnostyce i monitorowaniu MIZS uzyskały poziom dowodu naukowego 3b oraz poziom rekomendacji C w klasyfikacji Oxford Centre for Evidence-Based Medicine [135]. Dowodzi to niedostatecznej liczby usystematyzowanych badań poświęconych temu problemowi. Istnieje zatem potrzeba przeprowadzenia kolejnych randomizowanych badań kontrolowanych. Mimo że poziom 3c może dostarczać wstępnych wskazówek, w praktyce klinicznej decyzje oparte wyłącznie na takich wynikach wiążą się z większym ryzykiem błędu niż te, które bazują na silniejszym poziomie dowodu (np. 1a lub 1b).

Prezentowana praca doktorska wyróżnia się przede wszystkim skalą i zakresem przeprowadzonych analiz. Po pierwsze, badanie obejmuje największą dotychczas opisaną w literaturze grupę pacjentów z MIZS, u których wykonano badania MR stawu kolanowego. Tak liczna grupa umożliwia uzyskanie bardziej wiarygodnych i reprezentatywnych wyników, zwiększa moc statystyczną analiz oraz pozwala na znacznie lepsze zrozumienie zmienności zjawisk zachodzących w badanej populacji. Po drugie, w projekcie uwzględniono wyjątkowo wiele różnych zmiennych, które dotychczas nie były analizowane łącznie. Szczególnie innowacyjne jest włączenie do badań tkanki tłuszczowej śródstawowej. Obszar ten był do tej pory zwykle pomijany w diagnostyce i analizie zmian zapalnych w obrębie stawu kolanowego, podczas gdy odgrywa on istotną rolę w mechanizmach patofizjologicznych choroby. Uwzględnienie tego czynnika pozwala na pełniejszą ocenę procesów zapalnych, a w przyszłości może prowadzić do rozwoju nowych metod profilaktyki i leczenia. Po trzecie, po raz pierwszy w tak szczegółowy sposób zbadano charakter i lokalizację BME w stawie kolanowym. Do tej pory analizy BME w stawie kolanowym koncentrowały się zwykle na ogólnym opisie obecności lub braku obrzęku, natomiast w niniejszej pracy dokonano precyzyjnej lokalizacji i półjakościowej oceny zmian w obrębie szpiku. Dzięki temu możliwe jest bardziej precyzyjne monitorowanie dynamiki procesu zapalnego, co z kolei ma kluczowe znaczenie dla doskonalenia metod diagnostycznych i terapeutycznych. Wszystkie te elementy – duża grupa badanych, szerokie spektrum analizowanych zmiennych oraz nowatorska ocena obrzęku szpiku – sprawiają, że wyniki badania mogą wnieść istotny wkład w rozwój wiedzy na temat patologii stawu kolanowego w przebiegu MIZS. Ponadto stanowią solidną podstawę do dalszych badań naukowych i wytyczania nowych kierunków w tej dziedzinie.

Zaproponowany nowatorski model skali punktowej umożliwia w satysfakcjonującym stopniu różnicowanie pacjentów z MIZS od pacjentów bez tej choroby (dla sumarycznego punktu odcięcia w skali wynoszącego 4 uzyskano czułość 19% i swoistość 100%).

Podwyższone wykładniki stanu zapalnego oraz przeciwciała ANA nie występują istotnie częściej w podgrupie pacjentów z MIZS i nie wykazują istotnego związku statystycznego z uwidocznionymi w badaniu MR zmianami zapalnymi. Pomimo istotnie częstszego występowania haplotypu HLA-B27 wśród pacjentów z rozpoznaniem MIZS nie wykazano istotnego statystycznego związku z żadną ze zmian patologicznych uwidocznionych w badaniu MR.

Niniejsza praca nie jest pozbawiona ograniczeń. Jednym z nich było odstępianie od zastosowania środka kontrastowego w trakcie badań MR. Była to świadoma decyzja odzwierciedlająca codzienną praktykę pracowni rezonansu magnetycznego ośrodka, w którym wykonywano badania. W grupie pacjentów pediatrycznych – ze względu na potencjalne działania niepożądane związane z podaniem – środek kontrastowy jest używany jedynie w szczególnych i absolutnie niezbędnych przypadkach. Jego podanie podczas badania MR wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, wydłużeniem czasu badania oraz zwiększonym dyskomfortem pacjenta. W wielu pracach naukowych podkreśla się również potencjalne zagrożenia związane z użyciem gadolinowych środków kontrastowych [97, 98, 99]. Z drugiej strony pojawiają się doniesienia naukowe potwierdzające wysoką wartość badania MR bez kontrastu w ocenie stawu kolanowego [100]. Drugim ograniczeniem badania był brak grupy kontrolnej obejmującej zdrowe dzieci – bez MIZS i bez dolegliwości ze strony stawu kolanowego. Uzyskanie niezbędnych zgód na wykonanie badania MR u pacjentów zdrowych, zwłaszcza w populacji pediatrycznej, jest kwestią kontrowersyjną ze względu na wysoki poziom stresu towarzyszący procedurze. Dotyczy to zarówno stosunkowo długiego czasu trwania badania, jak i czynników takich jak hałas, konieczność pozostawania nieruchomo w jednej pozycji, a także ryzyko wystąpienia ataku paniki lub klaustrofobii.

Przeprowadzone badania z wykorzystaniem MR o natężeniu pola 1,5 T dostarczyły istotnych danych na temat zmian zapalnych w stawach kolanowych u dzieci z MIZS. Uzyskane wyniki stanowią solidną podstawę do dalszego rozwoju diagnostyki obrazowej w tej grupie pacjentów. Duże nadzieje wiąże się obecnie z zastosowaniem MR o wyższym natężeniu pola – 3 T – które otwiera nowe perspektywy dla badań w tej dziedzinie. Wyższa rozdzielczość przestrzenna oraz lepszy stosunek sygnału do szumu oferowane przez aparaty 3 T mogą umożliwić jeszcze dokładniejsze wykrywanie subtelnych zmian w strukturach stawowych,

takich jak błona maziowa, chrząstka stawowa, szpik kostny czy tkanki miękkie [136, 137, 138]. Obiecujące wydaje się również zastosowanie sieci neuronowych sztucznej inteligencji (*artificial intelligence* – AI). W najnowszym piśmiennictwie pojawiają się doniesienia o wykorzystaniu AI w medycynie nuklearnej, szczególnie w diagnostyce aktywnego MIZS [139].

Podsumowując, badanie MR jest cennym narzędziem do rozpoznawania zmian zapalnych w stawie kolanowym w przebiegu MIZS. Do najczęstszych nieprawidłowości należą: BME, wysięk/pogrubienie błony maziowej, obrzęk ciała tłuszczowego Hoffy, zmiany entezopatyczne, nadżerki kostne i chondromalacja. Satysfakcjonująca zdolność dyskryminacyjna badania MR potwierdza zasadność jego stosowania w celu wczesnego rozpoznawania choroby, oceny jej aktywności oraz zaawansowania, zarówno na początku leczenia, jak i w trakcie terapii. Niemniej jednak patofizjologiczne znaczenie zmian patologicznych widocznych wyłącznie w badaniu MR, a także ich wartość prognostyczna wymagają dalszych badań. Wstępne wyniki zaproponowanej skali punktowej MR są obiecujące, jednak jej przydatność – zarówno w kontekście klinicznym, jak i badawczym – wymaga dalszej walidacji w badaniach z udziałem większych grup pacjentów oraz porównania z grupą kontrolną zdrowych osób.

6. WNIOSKI

Przeprowadzone badanie wykazało wysoką przydatność badania MR w diagnostyce zmian zapalnych stawu kolanowego w przebiegu MIZS. Aby uzyskać wyższą trafność diagnostyczną, wskazana jest korelacja z dostępnymi danymi klinicznymi. Ponadto przeprowadzone badania własne pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

1. Spośród analizowanych zmian patologicznych stwierdzanych w badaniach MR statystycznie znamienne częściej w podgrupie z rozpoznaniem MIZS występowały następujące: wysięk/pogrubienie błony maziowej (32%), BME (21,3%), zmiany entezopatyczne (6,7%), chondromalacja (6,7%) oraz nadżerki kostne (5,3%).
2. Autorska skala półilościowej oceny zmian zapalnych w badaniu MR stawów kolanowych u dzieci z MIZS umożliwia, przy punkcie odcięcia wynoszącym 1, uzyskanie czułości i swoistości badania MR na poziomie odpowiednio 51% i 81% ($J = 0,32$). Przy punkcie odcięcia równym 4 swoistość wynosi 100%, jednak kosztem czułości na poziomie 19% ($J = 0,19$). Pozwala to w satysfakcjonującym stopniu różnicować pacjentów z MIZS od osób bez rozpoznania tej jednostki chorobowej.
3. Podwyższone wykładniki stanu zapalnego (OB i CRP) nie występują istotnie częściej w podgrupie z rozpoznaniem MIZS i nie wykazują istotnej korelacji z uwidocznionymi w badaniu MR zmianami zapalnymi.
4. Przeciwciała ANA nie występują istotnie częściej w podgrupie z rozpoznaniem MIZS i nie wykazują korelacji z uwidocznionymi w badaniu MR zmianami zapalnymi. Pomimo istotnie częstszego występowania antygenu HLA-B27 wśród pacjentów z rozpoznaniem MIZS nie stwierdzono statystycznie istotnego związku z żadną ze zmian patologicznych wykazanych w badaniu MR.

7. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to najczęstsza zapalna choroba reumatyczna wieku dziecięcego, stanowiąca zróżnicowaną grupę przewlekłych zapaleń stawów o nieznannej etiologii. Kryteria diagnostyczne obejmują wystąpienie objawów przed ukończeniem 16. roku życia oraz ich utrzymywanie się przez co najmniej sześć tygodni. MIZS jest poważnym problemem klinicznym, ponieważ może prowadzić do trwałego uszkodzenia stawów, ograniczenia sprawności fizycznej, niepełnosprawności oraz zaburzeń wzrostu u dzieci. Pomimo postępu w badaniach naukowych etiologia MIZS nie została w pełni poznana. Istotną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym (np. obecność haplotypu HLA-B27), środowiskowym (infekcje wirusowe, bakteryjne), obecności czynnika reumatoidalnego (RF) oraz immunologicznym, w tym występowaniu autoprzeciwciał, takich jak przeciwciała przeciwjądrowe (ANA).

Głównym mechanizmem patologicznym w MIZS jest przewlekłe zapalenie błony maziowej, prowadzące do jej przerostu, nacieków komórkowych i postępującej destrukcji chrząstki oraz podchrzęstnej tkanki kostnej. Proces ten może obejmować również inne struktury stawowe, takie jak ścięgna, przyczepy ścięgnowe (entezy), kaletki oraz szpik kostny. Obraz kliniczny MIZS jest wysoce zróżnicowany i może obejmować zmiany ograniczone do jednego stawu (MIZS o początku nielicznostawowym) lub zajmować wiele stawów (MIZS o początku wielostawowym), a także wiązać się z obecnością objawów ogólnoustrojowych (np. gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, hepatosplenomegalia). Istnieją także formy skąpoobjawowe, w których zmiany zapalne przez długi czas nie powodują wyraźnych objawów klinicznych, co dodatkowo utrudnia diagnostykę i opóźnia rozpoczęcie leczenia.

Ze względu na mało specyficzny charakter objawów oraz ich zmienne nasilenie wczesna diagnostyka MIZS bywa utrudniona i czasochłonna. W szczególności dotyczy to przypadków skąpoobjawowych, w których objawy kliniczne są dyskretne lub niecharakterystyczne. W takich sytuacjach duże znaczenie mają metody obrazowania. Klasyczne badanie radiologiczne (RTG) ma ograniczoną wartość w ocenie tkanek miękkich i nie pozwala na wczesne wykrycie zmian zapalnych. Ultrasonografia (USG), choć szeroko stosowana, jest techniką operatorozależną i ograniczoną do powierzchownie położonych struktur. USG pozwala na ocenę błony maziowej, obecności płynu w jamie stawowej oraz wzmożonego unaczynienia zmienionych zapalnie tkanek w opcjach dopplerowskich, jednak

jego czułość jest niższa w wykrywaniu zmian głęboko położonych i obejmujących szpik kostny.

Badanie metodą rezonansu magnetycznego (MR) stanowi obecnie najbardziej zaawansowaną technikę obrazowania układu mięśniowo-szkieletowego, umożliwiającą szczegółową ocenę tkanek miękkich, szpiku kostnego oraz struktur położonych głęboko. Dzięki wysokiej rozdzielczości przestrzennej i możliwości obrazowania w wielu płaszczyznach MR pozwala na wykrycie nawet subtelnych zmian zapalnych i strukturalnych, niewidocznych w innych badaniach. W porównaniu z RTG i USG MR dostarcza kompleksowych informacji na temat aktywności zapalnej, co czyni go potencjalnie kluczowym narzędziem w diagnostyce i monitorowaniu MIZS. Pomimo rosnącej roli MR w diagnostyce chorób reumatologicznych nie został on dotychczas uwzględniony w kryteriach klasyfikacyjnych MIZS, a także brak jest jednolitych, powszechnie stosowanych protokołów badań. Ograniczeniem może być również potrzeba zastosowania sedacji lub znieczulenia ogólnego u młodszych dzieci oraz dostępność wysokiej klasy sprzętu i doświadczonego zespołu radiologicznego.

Celem niniejszej pracy była szczegółowa analiza zmian patologicznych w badaniu MR stawu kolanowego u dzieci z rozpoznaniem MIZS oraz porównanie ich z wynikami uzyskanymi u dzieci bez rozpoznania tej choroby. Ocenie poddano częstość występowania oraz charakterystykę następujących zmian zapalnych i strukturalnych: wysięku/pogrubienia błony maziowej, obrzęk szpiku kostnego (BME), obrzęku ciała tłuszczowego Hoffy, obrzęku tkanki tłuszczowej nadrzepkowej, obrzęku tkanki tłuszczowej przedudowej, zmian entezopatycznych, zmian tendinopatycznych, zapalenia kaletki aparatu wyprostnego (przedrzepkowej, podrzepkowej podskórnej i podrzepkowej głębokiej), obrzęku mięśni, geod, nadżerek, chondromalacji, zwężenia szpary stawowej, martwicy jałowej kości (AVN), wolnych ciał wewnątrzstawowych, zmian zapalnych w stawie piszczelowo-strzałkowym górnym oraz wysięku w kaletce brzuchato-półbłoniastej. Dodatkowym celem pracy była ocena wartości diagnostycznej MR w różnicowaniu MIZS z innymi przyczynami dolegliwości stawowych oraz opracowanie autorskiej, półilościowej skali punktowej umożliwiającej obiektywną ocenę nasilenia procesu zapalnego. Praca miała również na celu określenie zależności pomiędzy obrazem MR a wynikami badań laboratoryjnych oraz ocenę potencjalnej przydatności skali punktowej w codziennej praktyce klinicznej.

Do badania włączono 214 dzieci skierowanych na badanie MR stawu kolanowego z powodu dolegliwości stawowych. W grupie tej 75 pacjentów spełniało kryteria rozpoznania MIZS według klasyfikacji ILAR, natomiast 139 pacjentów stanowiło podgrupę bez

ostatecznego rozpoznania MIZS. Wszystkim pacjentom wykonano badanie MR stawu kolanowego w sekwencjach PD, PD z saturacją tłuszczu (PD-FS), T1 oraz TIRM. Obrazy oceniano pod kątem obecności kilkunastu rodzajów zmian patologicznych, m.in. wysięku, pogrubienia błony maziowej, BME, chondromalacji, entezopatii oraz nadżerek. Analizie poddano zarówno zmiany zapalne, jak i strukturalne.

Opracowano autorską skalę półilościową, w której poszczególnym zmianom przypisywano odpowiednią wartość punktową. Wysięk/pogrubienie błony maziowej oceniano w skali punktowej od 0 do 3, natomiast BME – od 0 do 2. Pozostałe zmiany oceniano binarnie – jako 0 lub 1. Uzyskane dane poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem testów χ^2 , Manna–Whitneya oraz analizy ROC. Obliczono czułość, swoistość oraz współczynnik Youdena (J). Wyniki badań obrazowych porównano z wynikami laboratoryjnymi – poziomem CRP, OB, obecnością ANA oraz HLA-B27. Analizowano również liczbę lokalizacji BME oraz obecność zmian jednostronnych lub obustronnych, jeśli wykonano badania obu stawów kolanowych.

W podgrupie pacjentów z MIZS najczęściej występującą zmianą było pogrubienie błony maziowej i/lub obecność wysięku (32%). Kolejną zmianę pod względem częstości stanowił obrzęk szpiku kostnego (21%), który zazwyczaj miał charakter dyskretny i plamisty. Chondromalację oraz zmiany entezopatyczne stwierdzono u 6,7% pacjentów, natomiast nadżerki kostne – u 5,3%. W podgrupie bez rozpoznania MIZS zmiany te były znacznie rzadsze lub nie występowały wcale. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania BME między grupami ($p < 0,003$). Zmiany o charakterze BME najczęściej lokalizowały się w kłykcii przyśrodkowym kości udowej.

Zastosowanie punktu odcięcia o wartości 1 w autorskiej skali pozwoliło osiągnąć czułość 51% oraz swoistość 81% ($J = 0,32$). Przy zastosowaniu punktu odcięcia wartości 4 swoistość wzrosła do 100%, jednak czułość spadła do 19% ($J = 0,19$). Analiza krzywej ROC wykazała umiarkowaną wartość diagnostyczną skali – $AUC = 0,681$ (95% CI: 0,601–0,761). Nie wykazano istotnej korelacji między występowaniem zmian w badaniu MR a wynikami badań laboratoryjnych (ANA, HLA-B27, CRP, OB). Przeciwciała ANA były obecne u 68% pacjentów z MIZS oraz u 77% w podgrupie bez rozpoznania MIZS. Antygen HLA-B27 występował istotnie częściej w podgrupie z MIZS ($p = 0,001$), lecz nie wiązał się z obecnością specyficznych zmian w MR.

Integracja danych klinicznych, laboratoryjnych i obrazowych jest kluczowa dla kompleksowej oceny pacjentów pediatrycznych z podejrzeniem MIZS i może przyczynić się do

wcześniejszego rozpoznania oraz skuteczniejszego leczenia tej przewlekłej choroby zapalnej. MR ma potencjał nie tylko diagnostyczny, ale także prognostyczny, umożliwiając monitorowanie odpowiedzi na leczenie i przewidywanie progresji choroby. Duże nadzieje wiąże się obecnie z zastosowaniem MR o wyższym natężeniu pola – 3 T oraz sieci neuronowych sztucznej inteligencji (*artificial intelligence* – AI). Włączenie obrazowania MR do kryteriów klasyfikacyjnych MIZS powinno być przedmiotem dalszych badań międzynarodowych.

Przeprowadzone badania własne pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

1. Badanie MR stawu kolanowego jest wartościowym narzędziem wspomagającym diagnostykę MIZS, pozwalającym na wykrycie zmian zapalnych nawet przy braku odchyień w badaniach laboratoryjnych. Szczególnie przydatny jest w przypadkach o skąym obrazie klinicznym oraz we wczesnej fazie choroby.
2. Spośród analizowanych zmian patologicznych stwierdzanych w badaniach MR statystycznie znamienne częściej w podgrupie z rozpoznaniem MIZS występowały następujące: wysięk/pogrubienie błony maziowej (32%), BME (21,3%), zmiany entezopatyczne (6,7%), chondromalacja (6,7%) oraz nadżerki kostne (5,3%).
3. Zaproponowana autorska skala punktowa umożliwia ilościową ocenę nasilenia zmian i może służyć jako narzędzie wspierające podejmowanie decyzji klinicznych. Wyniki pracy wskazują na potrzebę dalszej walidacji narzędzi oceny obrazowej oraz standaryzacji protokołów badań MR.
4. Podwyższone wykładniki stanu zapalnego (OB i CRP) nie występują istotnie częściej w podgrupie z rozpoznaniem MIZS i nie wykazują istotnej korelacji z uwidocznionymi w badaniu MR zmianami zapalnymi.
5. Przeciwciała ANA nie występują istotnie częściej w podgrupie z rozpoznaniem MIZS i nie wykazują korelacji z uwidocznionymi w badaniu MR zmianami zapalnymi. Pomimo istotnie częstszego występowania antygenu HLA-B27 wśród pacjentów z rozpoznaniem MIZS nie stwierdzono statystycznie istotnego związku z żadną ze zmian patologicznych wykazanych w badaniu MR.

8. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common inflammatory rheumatic disease in children, representing a heterogeneous group of chronic arthritides of unknown etiology. The diagnostic criteria include the onset of symptoms before the age of 16 and a duration of at least six weeks. JIA poses a significant clinical challenge due to the potential for irreversible joint damage, physical disability, and growth disturbances. Despite advances in research, the etiology of JIA remains incompletely understood. Genetic factors (e.g. HLA-B27 haplotype), environmental triggers (bacterial or viral infections), presence of rheumatoid factor (RF), and immune dysregulation, including the presence of autoantibodies such as antinuclear antibodies (ANA), are thought to contribute to disease development.

The primary pathological mechanism in JIA is chronic synovial inflammation, leading to synovial hypertrophy, cellular infiltration, and progressive destruction of cartilage and subchondral bone. Other joint structures may also be affected, including tendons, entheses, bursae, and bone marrow. The clinical presentation of JIA is highly variable, ranging from oligoarticular to polyarticular involvement and systemic manifestations such as fever, lymphadenopathy, or hepatosplenomegaly. Some cases remain clinically silent for extended periods, which significantly complicates early diagnosis and delays therapeutic intervention.

Due to the nonspecific nature of symptoms and their fluctuating severity, early diagnosis of JIA can be challenging, particularly in oligosymptomatic patients. In these cases, imaging plays a crucial role. Conventional radiography (X-ray) has limited value in detecting early inflammatory changes or evaluating soft tissues. Although ultrasonography (US) is widely used and allows for assessment of synovial thickening, joint effusion, and hyperemia via Doppler modes, it is operator-dependent and limited in evaluating deep structures and bone marrow.

Magnetic resonance imaging (MRI) is currently the most advanced imaging modality for musculoskeletal assessment, offering high-resolution, multiplanar evaluation of soft tissues, bone marrow, and deeply located structures. MRI enables the detection of subtle inflammatory and structural changes not visible with other techniques and provides comprehensive information regarding disease activity. Despite its diagnostic utility, MRI is not yet incorporated into the official JIA classification criteria, and standardized imaging protocols remain lacking. Additionally, MRI in young children may require sedation or general anesthesia, and access to high-field scanners and specialized radiologists is still limited.

The aim of this study was to conduct a detailed analysis of pathological findings on knee MRI in children diagnosed with JIA and to compare these findings with those observed in children without rheumatologic disease. Evaluated features included the frequency and characteristics of synovial thickening/effusion, bone marrow edema (BME), Hoffa's fat pad edema, suprapatellar and prefemoral fat pad edema, enthesopathic changes, tendinopathy, bursitis of the extensor mechanism (prepatellar, superficial infrapatellar, deep infrapatellar), muscular edema, geodes, erosions, chondromalacia, joint space narrowing, avascular necrosis (AVN), intra-articular loose bodies, superior tibiofibular joint inflammation, and gastrocnemius-semimembranosus bursa effusion. An additional objective was to assess the diagnostic value of MRI in differentiating JIA from other causes of joint symptoms and to develop a semi-quantitative scoring system to objectively assess inflammation severity. The study also explored the relationship between MRI findings and laboratory parameters, as well as the potential utility of the proposed scoring system in daily clinical practice.

A total of 214 children referred for knee MRI due to joint complaints were included. Of these, 75 met the ILAR classification criteria for JIA, while the remaining 139 served as a non-JIA subgroup without confirmed disease. MRI sequences included PD, PD-FS, T1, and TIRM. Pathological changes were assessed both in terms of inflammatory and structural alterations. A novel semi-quantitative scoring system was developed, assigning point values to each change: synovial thickening/effusion (0–3), BME (0–2), and binary scoring (0 or 1) for all other changes. Statistical analysis included chi-square, Mann–Whitney *U*, and ROC curve analysis, with calculations of sensitivity, specificity, and Youden's index (*J*). Laboratory findings (CRP, ESR, ANA, HLA-B27) were compared to imaging results, including BME distribution and symmetry in bilateral MRIs.

In the JIA subgroup, the most frequent finding was synovial thickening and/or effusion (32%), followed by BME (21%), typically mild and patchy in appearance. Chondromalacia and enthesopathic changes were each observed in 6.7% of patients, and bony erosions in 5.3%. These changes were significantly less common or absent in the non-JA subgroup. A statistically significant difference in BME prevalence was found between groups ($p < 0.003$). The most common location of BME was the medial femoral condyle.

Using a threshold score of 1 in the proposed scale yielded a sensitivity of 51% and specificity of 81% ($J = 0.32$). A threshold of 4 improved specificity to 100% but reduced sensitivity to 19% ($J = 0.19$). The ROC analysis showed moderate diagnostic value ($AUC = 0.681$; 95% CI: 0.601–0.761). No significant correlation was found between MRI

abnormalities and laboratory markers (CRP, ESR, ANA, HLA-B27). ANA was present in 68% of JIA patients and 77% in non-JIA subgroup. HLA-B27 was significantly more frequent in the JIA subgroup ($p = 0.001$) but did not correlate with specific MRI findings.

The integration of clinical, laboratory, and imaging data is essential for the comprehensive evaluation of pediatric patients with suspected JIA and may facilitate earlier diagnosis and more effective management of this chronic inflammatory condition. MRI has both diagnostic and prognostic utility, allowing for monitoring of treatment response and prediction of disease progression. Promising developments include the use of high-field strength (3 Tesla) MRI and artificial intelligence (AI)-based neural networks. Incorporation of MRI into JIA classification criteria warrants further international investigation.

Based on this research, the following conclusions were drawn:

1. Knee MRI is a valuable adjunct in the diagnosis of JIA, capable of detecting inflammatory changes even in the absence of laboratory abnormalities. It is particularly useful in early-stage and oligosymptomatic presentations.
2. Statistically significant differences were found in the prevalence of synovial thickening/effusion (32%), BME (21.3%), enthesopathic changes (6.7%), chondromalacia (6.7%), and bone erosions (5.3%) in the JIA subgroup.
3. The proposed semi-quantitative scoring system facilitates objective assessment of disease severity and may aid clinical decision-making. The results highlight the need for further validation of imaging tools and the standardization of MRI protocols.
4. Elevated inflammatory markers (CRP, ESR) did not significantly correlate with MRI findings in the JIA group.
5. ANA presence did not differ significantly between groups and was not associated with specific MRI abnormalities. Although HLA-B27 was more frequent in JIA patients, it showed no significant relationship with MRI-detected pathological changes.

9. SPIS RYCIN I TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja MIZS według ILAR

Tabela 2. Badana grupa pacjentów z podziałem na płeć

Tabela 3. Badana grupa z podziałem dokonany ze względu na potwierdzenie MIZS

Tabela 4. Podział ze względu na płeć wśród pacjentów z rozpoznaniem MIZS

Tabela 5. Podział ze względu na płeć wśród pacjentów bez rozpoznania MIZS

Tabela 6. Podtypy choroby według ILAR w podgrupie pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem MIZS

Tabela 7. Analiza istotności statystycznej różnicy wieku pomiędzy podgrupami

Tabela 8. Częstość występowania oraz analiza porównawcza zmian uwidoczniionych w badaniu MR w obu podgrupach

Tabela 9. Lokalizacje BME w analizowanych podgrupach chorych

Tabela 10. Liczba lokalizacji z obecnością BME w obu podgrupach

Tabela 11. Skala punktowa zmian patologicznych w badaniu MR

Tabela 12. Wartość diagnostyczna sumarycznego wyniku skali punktowej zmian patologicznych w badaniu MR jako predyktora MIZS

Tabela 13. Wartość OB w całej grupie badanej

Tabela 14. Wartość OB w podgrupie z rozpoznaniem MIZS

Tabela 15. Wartość OB w podgrupie bez rozpoznania MIZS

Tabela 16. Porównanie występowania przyspieszonego OB pomiędzy podgrupami z MIZS i bez rozpoznania MIZS

Tabela 17. Występowanie podwyższonego stężenia CRP w całej grupie badanej

Tabela 18. Występowanie podwyższonego stężenia CRP w podgrupie z rozpoznaniem MIZS

Tabela 19. Występowanie podwyższonego stężenia CRP w podgrupie bez rozpoznania MIZS

Tabela 20. Porównanie występowania podwyższonego stężenia CRP pomiędzy podgrupami z MIZS i bez rozpoznania MIZS

Tabela 21. Korelacja między zmianami patologicznymi stwierdzonymi w MR a wartością OB u chorych z MIZS

Tabela 22. Korelacja między zmianami patologicznymi stwierdzonymi w MR a stężeniem CRP u chorych z MIZS

Tabela 23. Występowanie przeciwciał ANA w całej grupie badanej

Tabela 24. Występowanie przeciwciał ANA w podgrupie z rozpoznaniem MIZS

Tabela 25. Występowanie przeciwciał ANA w grupie bez rozpoznania MIZS

Tabela 26. Analiza istotności statystycznej różnicy występowania przeciwciał ANA pomiędzy podgrupami z rozpoznaniem MIZS i bez rozpoznania MIZS

Tabela 27. Korelacja między zmianami patologicznymi stwierdzonymi w MR a występowaniem przeciwciał ANA u chorych z MIZS

Tabela 28. Występowanie HLA-B27 w całej grupie badanej

Tabela 29. Występowanie HLA-B27 w podgrupie z rozpoznaniem MIZS

Tabela 30. Występowanie HLA-B27 w podgrupie bez rozpoznania MIZS

Tabela 31. Analiza istotności statystycznej różnicy występowania HLA-B27 pomiędzy podgrupami z rozpoznaniem MIZS i bez rozpoznania MIZS

Tabela 32. Korelacja między zmianami patologicznymi stwierdzonymi w MR a obecnością HLA-B27 u chorych z MIZS

Rycina 1. Zmiany patologiczne w przebiegu MIZS w prawym stawie kolanowym u 9-letniej dziewczynki na zdjęciu RTG w projekcji przednio-tylnej. W obrębie prawego stawu kolanowego widoczne są: pogrubienie i zwiększenie wysycenia tkanek miękkich okołostawowych, uogólniona i hipertroficzna osteoporoza, przerost nasad kości tworzących staw kolanowy i rzepki, zaburzenia modelowania nasad, zwłaszcza nasady dalszej kości udowej, oraz zwężenie szpary stawowej. Lewy staw kolanowy bez zmian patologicznych, w granicach normy wiekowej

Rycina 2. Obraz USG w płaszczyźnie strzałkowej stawu kolanowego w okolicy nadrzepkowej u 13-letniej dziewczynki. Między znacznikami widoczny jest hipoechogeniczny wysięk oraz pasma pogrubiałej błony maziowej w zachyłku nadrzepkowym

Rycina 3. Podstawowe struktury kostne stawu kolanowego. A – kość udowa, B – guzek przywodzicieli, C – nadkłykieć przyśrodkowy kości udowej, D – dół międzykłykciowy, E – kłykieć przyśrodkowy kości udowej, F – kłykieć przyśrodkowy piszczeli, G – guzek przyśrodkowy, H – wyniosłość międzykłykciowa, I – guzek boczny, J – piszczel, K – guzowatość piszczeli, L – strzałka, M – głowa strzałki, N – kłykieć boczny piszczeli, O – kłykieć boczny kości udowej, P – bruzda podkolanowa, R – nadkłykieć boczny kości udowej, S – wierzchołek rzepki, T – rzepka, U – podstawa rzepki. Dzięki uprzejmości Andrew Murphy, Radiopaedia.org, rID: 93729

Rycina 4. Podstawowe struktury miękkotkankowe stawu kolanowego. Dzięki uprzejmości Andrew Murphy, Radiopaedia.org, rID: 93729

Rycina 5. Podstawowe struktury więzadłowe i ścięgno mięśnia podkolanowego. Dzięki uprzejmości Andrew Murphy, Radiopaedia.org, rID: 93729

Rycina 6. Zestawienie prawidłowych obrazów stawów kolanowych u dzieci w zależności od wieku: sekwencje PD-zależne (*proton density*) (A, B, C) oraz PD-zależne z saturacją tkanki tłuszczowej (D, E, F) w płaszczyźnie czołowej, a także T1-zależne (G, H, I) w płaszczyźnie strzałkowej. Obrazy A, D, G – chłopiec, 7 lat; obrazy B, E, H – dziewczynka, 11 lat; obrazy C, F, I – chłopiec, 16 lat

Rycina 7. Badanie MR stawu kolanowego 10-letniego chłopca. Obrazy w sekwencji PD-FS w płaszczyźnie strzałkowej (A) i poprzecznej (B). Czerwone strzałki wskazują obszary obrzęku szpiku kostnego

Rycina 8. Obrazy stawu kolanowego w sekwencji PD-FS w płaszczyźnie strzałkowej (A) i poprzecznej (B). Wysięk w stawie kolanowym powoduje poszerzenie zachyłka nadrzepkowego (gwiazdki), w obrębie którego widoczne są niskosygnałowe pasma pogrubiałej błony maziowej

Rycina 9. Obrazy stawu kolanowego w sekwencji PD-FS w płaszczyźnie strzałkowej (A) i poprzecznej (B). Nieprawidłowy wysoki sygnał w obrębie kaletki podrzepkowej powierzchownej (strzałki)

Rycina 10. Obrazy stawu kolanowego w sekwencji PD-FS w płaszczyźnie strzałkowej (A) i poprzecznej (B). Czerwone strzałki wskazują pogrubienie więzadła rzepki oraz wzrost intensywności sygnału w okolicy jego przyczepu do guzowatości piszczeli. Zmianom towarzyszy odczyn zapalny kaletki podrzepkowej głębokiej i powierzchownej. Obraz odpowiada entezopatii (*enthesitis*)

Rycina 11. Obrazy stawu kolanowego w sekwencji TIRM w płaszczyźnie poprzecznej (A) i strzałkowej (B). Czerwone strzałki wskazują skupisko geod w tylnej części kłykcia bocznego kości udowej

Rycina 12. Obrazy stawu kolanowego w sekwencji PD-zależnej w płaszczyźnie strzałkowej (A), czołowej (C) i poprzecznej (D) oraz w sekwencji PD-FS w płaszczyźnie strzałkowej (B). Czerwone strzałki wskazują nadżerkę na pograniczu powierzchni obciążanej i przyśrodkowej części kłykcia bocznego kości udowej

Wykres 1. Procentowy rozkład podtypów MIZS w podgrupie z rozpoznaniem choroby

Wykres 2. Lokalizacje BME w analizowanych podgrupach chorych

Wykres 3. Krzywa ROC dla skali punktowej obejmującej zmiany patologiczne w badaniu MR stawów kolanowych, oceniane w analizie porównawczej

Wykres 4. Rozkład częstości poszczególnych wyników w skali punktowej MR w całej grupie badanej (214 pacjentów)

10. PIŚMIENNICTWO

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007 Mar 3;369(9563):767–778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8. PMID: 17336654.
2. Schaller JG. The history of pediatric rheumatology. *Pediatr Res*. 2005 Nov;58(5):997–1007. doi: 10.1203/01.PDR.0000182823.85717.48. Epub 2005 Sep 23. PMID: 16183803.
3. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014 Apr 23;12:13. doi: 10.1186/1546-0096-12-13. PMID: 24782683; PMCID: PMC4003520.
4. Ostrowska M, Gietka P, Mańczak M, Michalski E, Sudoł-Szopińska I. MRI findings in hip in juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Med*. 2021 Nov 11;10(22):5252. doi: 10.3390/jcm10225252. PMID: 34830537; PMCID: PMC8625848.
5. Sandborg C, Mellins ED. A new era in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2439–2440. doi: 10.1056/NEJMe1212640. PMID: 23252530.
6. Basra HAS, Humphries PD. Juvenile idiopathic arthritis: what is the utility of ultrasound? *Br J Radiol*. 2017 May;90(1073):20160920. doi: 10.1259/bjr.20160920. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28291375; PMCID: PMC5605112.
7. Musiej-Nowakowska E, Mączyńska-Rusiniak B. HLA class I and II associations with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia/Rheumatology*. 2008;46(5):266–271.
8. Kaminiarczyk D, Adamczak K, Niedziela M. Czynniki prozapalne u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. *Reumatologia/Rheumatology*. 2010;48(1):62–65.
9. Malattia C, Rinaldi M, Martini A. The role of imaging in juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Aug;14(8):681–694. doi: 10.1080/1744666X.2018.1496019. Epub 2018 Jul 20. PMID: 29972659.
10. Dannecker GE, Quartier P. Juvenile idiopathic arthritis: classification, clinical presentation and current treatments. *Horm Res*. 2009 Nov;72 Suppl 1:4–12. doi: 10.1159/000229757. Epub 2009 Nov 27. PMID: 19940489.
11. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al.; International League of Associations for Rheumatology. International League of

- Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004 Feb;31(2):390–392. PMID: 14760812.
12. Sudoł-Szopińska I, Eshed I, Jans L, Herregods N, Teh J, Vojinovic J. Classifications and imaging of juvenile spondyloarthritis. *J Ultrason.* 2018;18(74):224–233. doi: 10.15557/JoU.2018.0033. PMID: 30451405; PMCID: PMC6442218.
 13. Tlustochowicz M, Śliwczyński A, Ilchev P, Brzozowska M, Sierocka A, Marczak M, et al. Juvenile idiopathic arthritis morbidity rate in rural and urban areas of Poland 2008–2012. *Ann Agric Environ Med.* 2015;22(4):704–707. doi: 10.5604/12321966.1185780. PMID: 26706982.
 14. Rutkowska-Sak L (red.): *Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – nie tylko nowości.* Termedia Wyd. Medyczne, Poznań 2014.
 15. Sarkar S, Alam MM, Das G, Datta S. Inflammatory markers and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Pediatr.* 2017 May;84(5):349–356. doi: 10.1007/s12098-017-2292-6. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28176230.
 16. Mahmud SA, Binstadt BA. Autoantibodies in the pathogenesis, diagnosis, and prognosis of juvenile idiopathic arthritis. *Front Immunol.* 2019 Jan 14;9:3168. doi: 10.3389/fimmu.2018.03168. PMID: 30693002; PMCID: PMC6339949.
 17. Litwin CM, Binder SR. ANA testing in the presence of acute and chronic infections. *J Immunoassay Immunochem.* 2016;37(5):439–452. doi: 10.1080/15321819.2016.1174136. PMID: 27050929.
 18. Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, Mazzotti J, Cimaz R, Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol.* 2000 Feb;27(2):491–496. PMID: 10685819.
 19. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 May 15;61(5):658–666. doi: 10.1002/art.24516. PMID: 19405003.
 20. Kotecki M, Gietka P, Posadzy M, Sudoł-Szopińska I. Radiographs and MRI of the cervical spine in juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional retrospective study. *J Clin Med.* 2021 Dec 11;10(24):5798. doi: 10.3390/jcm10245798. PMID: 34945094; PMCID: PMC8704570.
 21. Ootobo TM, Tolend M, Meyers AB, Sudol-Szopinska I, Joshi S, Stimec J, et al. Determination of relative weightings for sacroiliac joint pathologies in the OMERACT

- juvenile arthritis magnetic resonance imaging sacroiliac joint score. *J Clin Med*. 2023 Apr 6;12(7):2729. doi: 10.3390/jcm12072729. PMID: 37048812; PMCID: PMC10095587.
22. Alexeeva E, Denisova R, Valieva S, Bzarova T, Isayeva K, Sleptsova T, et al. Juvenile idiopathic arthritis is a diagnosis of exclusion. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014 Sep 17;12(Suppl 1):P224. doi: 10.1186/1546-0096-12-S1-P224. PMCID: PMC4191287.
 23. Johnson K. Imaging of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol*. 2006 Aug;36(8):743–758. doi: 10.1007/s00247-006-0199-x. Epub 2006 Jun 2. PMID: 16741713.
 24. Panwar J, Tolend M, Kirkhus E, Meyers AB, Redd B, Sudol-Szopinska I, et al. Reliability assessment of the OMERACT whole-body magnetic resonance imaging scoring system for juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2024 Jun;66:152437. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152437. Epub 2024 Mar 16. PMID: 38564998; PMCID: PMC11134403.
 25. Panwar J, Patel H, Tolend M, Akikusa J, Herregods N, Highmore K, et al. Toward developing a semiquantitative whole body-MRI scoring for juvenile idiopathic arthritis: critical appraisal of the state of the art, challenges, and opportunities. *Acad Radiol*. 2021 Feb;28(2):271–286. doi: 10.1016/j.acra.2020.01.022. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32139304.
 26. Nusman CM, Rosendahl K, Maas M. MRI protocol for the assessment of juvenile idiopathic arthritis of the wrist: recommendations from the OMERACT MRI in JIA Working Group and Health-e-Child. *J Rheumatol*. 2016 Jun;43(6):1257–1258. doi: 10.3899/jrheum.160094. PMID: 27252505.
 27. Panwar J, Tolend M, Redd B, Srinivasalu H, Colbert RA, Akikusa J, et al. Consensus-driven conceptual development of a standardized whole body-MRI scoring system for assessment of disease activity in juvenile idiopathic arthritis: MRI in JIA OMERACT working group. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Dec;51(6):1350–1359. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.07.017. Epub 2021 Aug 15. PMID: 34465447.
 28. Hemke R, Herregods N, Jaremko JL, Åström G, Avenarius D, Becce F, et al. Imaging assessment of children presenting with suspected or known juvenile idiopathic arthritis: ESSR-ESPR points to consider. *Eur Radiol*. 2020 Oct;30(10):5237–5249. doi: 10.1007/s00330-020-06807-8. Epub 2020 May 12. PMID: 32399709; PMCID: PMC7476913.
 29. Malattia C, Damasio MB, Magnaguagno F, Pistorio A, Valle M, Martinoli C, et al. Magnetic resonance imaging, ultrasonography, and conventional radiography in the

- assessment of bone erosions in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Dec 15;59(12):1764–1772. doi: 10.1002/art.24313. PMID: 19035414.
30. Babyn P, Doria AS. Radiologic investigation of rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007 Aug;33(3):403–440. doi: 10.1016/j.rdc.2007.07.011. PMID: 17936172.
 31. Sudoł-Szopińska I, Matuszewska G, Gietka P, Płaza M, Walentowska-Janowicz M. Imaging of juvenile idiopathic arthritis. Part I: Clinical classifications and radiographs. *J Ultrason.* 2016 Sep;16(66):225–236. doi: 10.15557/JoU.2016.0023. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27679726; PMCID: PMC5034017.
 32. Sudoł-Szopińska I (red.): Atlas RTG zapalnych chorób reumatycznych. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2019.
 33. Poznanski AK. Radiological approaches to pediatric joint disease. *J Rheumatol Suppl.* 1992 Apr;33:78–93. PMID: 1593607.
 34. Sheybani EF, Khanna G, White AJ, Demertzis JL. Imaging of juvenile idiopathic arthritis: a multimodality approach. *Radiographics.* 2013 Sep-Oct;33(5):1253–1273. doi: 10.1148/rg.335125178. PMID: 24025923.
 35. Kotecki M, Gasik R, Głuszko P, Sudoł-Szopińska I. Radiological evaluation of cervical spine involvement in rheumatoid arthritis: a cross-sectional retrospective study. *J Clin Med.* 2021 Oct 5;10(19):4587. doi: 10.3390/jcm10194587. PMID: 34640605; PMCID: PMC8509796.
 36. Rutkowska-Sak L, Gietka P. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Reumatologia/Rheumatology.* 2016;Suppl.1:76–79. doi: 10.5114/reum.2016.60006.
 37. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am.* 2005 Apr;52(2):413–442, vi. doi: 10.1016/j.pcl.2005.01.007. PMID: 15820374.
 38. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2012 Nov;12(1):56–59. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.022. Epub 2012 Aug 2. PMID: 22884552.
 39. Pracon G, Aparisi Gómez MP, Simoni P, Gietka P, Sudoł-Szopińska I. Conventional radiography and ultrasound imaging of rheumatic diseases affecting the pediatric population. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2021 Feb;25(1):68–81. doi: 10.1055/s-0041-1726014. Epub 2021 May 21. PMID: 34020469.
 40. Sudoł-Szopińska I, Jurik AG, Eshed I, Lennart J, Grainger A, Østergaard M, et al. Recommendations of the ESSR Arthritis Subcommittee for the use of magnetic resonance imaging in musculoskeletal rheumatic diseases. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2015

- Sep;19(4):396–411. doi: 10.1055/s-0035-1564696. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26583367.
41. Bruyn GA, Iagnocco A, Naredo E, Balint PV, Gutierrez M, Hammer HB, et al.; OMERACT Ultrasound Working Group. OMERACT definitions for ultrasonographic pathologies and elementary lesions of rheumatic disorders 15 years on. *J Rheumatol*. 2019 Oct;46(10):1388–1393. doi: 10.3899/jrheum.181095. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30709946.
 42. Posadzy M, Ostrowska M, Michalski E, Gietka P, Mańczak M, Lanckoroński M, et al. Ultrasound and MRI of the foot in children and adolescents newly diagnosed with juvenile idiopathic arthritis. *J Ultrason*. 2023 Sep 11;23(94):e106–e113. doi: 10.15557/jou.2023.0019. PMID: 37701052; PMCID: PMC10494807.
 43. Sudoł-Szopińska I, Lanckoroński M, Teh J, Diekhoff T, Giraudo C, Chaudhary SR. Advanced imaging of gout and other inflammatory diseases around the knee. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2024 Jun;28(3):337–351. doi: 10.1055/s-0044-1785471. Epub 2024 May 20. PMID: 38768598.
 44. Sudoł-Szopińska I, Jans L, Teh J. Rheumatoid arthritis: what do MRI and ultrasound show. *J Ultrason*. 2017 Mar;17(68):5–16. doi: 10.15557/JoU.2017.0001. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28439423; PMCID: PMC5392548.
 45. Damasio MB, Malattia C, Martini A, Tomà P. Synovial and inflammatory diseases in childhood: role of new imaging modalities in the assessment of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol*. 2010 Jun;40(6):985–998. doi: 10.1007/s00247-010-1612-z. Epub 2010 Apr 30. PMID: 20432018.
 46. Gardner-Medwin JM, Killeen OG, Ryder CA, Bradshaw K, Johnson K. Magnetic resonance imaging identifies features in clinically unaffected knees predicting extension of arthritis in children with monoarthritis. *J Rheumatol*. 2006 Nov;33(11):2337–2343. Epub 2006 Sep 15. PMID: 16981289.
 47. Malattia C, Damasio MB, Basso C, Verri A, Magnaguagno F, Viola S, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):178–185. doi: 10.1093/rheumatology/kep343. PMID: 19995859.
 48. Sudoł-Szopińska I, Grochowska E, Gietka P, Płaza M, Pracon G, Saied F, et al. Imaging of juvenile idiopathic arthritis. Part II: Ultrasonography and MRI. *J Ultrason*. 2016

- Sep;16(66):237–251. doi: 10.15557/JoU.2016.0024. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27679727; PMCID: PMC5034018.
49. Hemke R, Doria AS, Tzaribachev N, Maas M, van der Heijde DM, van Rossum MA. Selecting magnetic resonance imaging (MRI) outcome measures for juvenile idiopathic arthritis (JIA) clinical trials: first report of the MRI in JIA special interest group. *J Rheumatol*. 2014 Feb;41(2):354–358. doi: 10.3899/jrheum.131081. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24187109.
 50. Hemke R, Nusman CM, van der Heijde DM, Doria AS, Kuijpers TW, Maas M, et al. Frequency of joint involvement in juvenile idiopathic arthritis during a 5-year follow-up of newly diagnosed patients: implications for MR imaging as outcome measure. *Rheumatol Int*. 2015 Feb;35(2):351–357. doi: 10.1007/s00296-014-3108-x. Epub 2014 Aug 14. PMID: 25119829.
 51. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB; International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol*. 2017 Jul;16(7):564–570. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30158-8. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28653648.
 52. Ranga A, Agarwal Y, Garg KJ. Gadolinium based contrast agents in current practice: Risks of accumulation and toxicity in patients with normal renal function. *Indian J Radiol Imaging*. 2017 Apr–Jun;27(2):141–147. doi: 10.4103/0971-3026.209212. PMID: 28744073; PMCID: PMC5510310.
 53. Haslam KE, McCann LJ, Wyatt S, Wakefield RJ. The detection of subclinical synovitis by ultrasound in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):123–127. doi: 10.1093/rheumatology/kep339. Epub 2009 Nov 20. PMID: 19933594.
 54. Nusman CM, Ording Muller LS, Hemke R, Doria AS, Avenarius D, Tzaribachev N, et al. Current status of efforts on standardizing magnetic resonance imaging of juvenile idiopathic arthritis: report from the OMERACT MRI in JIA working group and Health-e-Child. *J Rheumatol*. 2016 Jan;43(1):239–244. doi: 10.3899/jrheum.141276. Epub 2015 May 15. PMID: 25979714.
 55. Hemke R, van Rossum MA, van Veenendaal M, Terra MP, Deurloo EE, de Jonge MC, et al. Reliability and responsiveness of the Juvenile Arthritis MRI Scoring (JAMRIS) system for the knee. *Eur Radiol*. 2013 Apr;23(4):1075–1083. doi: 10.1007/s00330-012-2684-y. Epub 2012 Oct 20. PMID: 23085866.

56. Nusman CM, de Horatio LT, Hemke R, van Gulik EC, Ording Müller LS, Malattia C, et al. Imaging in juvenile idiopathic arthritis – international initiatives and ongoing work. *Pediatr Radiol*. 2018 Jun;48(6):828–834. doi: 10.1007/s00247-017-4054-z. Epub 2018 Jan 13. PMID: 29332166; PMCID: PMC5953998.
57. Chianca V, Lanckoroński M, Curti M, Chalian M, Sudoł-Szopińska I, Giraudo C, et al. Whole-body magnetic resonance imaging in rheumatology. *Radiol Clin North Am*. 2024 Sep;62(5):865–876. doi: 10.1016/j.rcl.2024.02.008. Epub 2024 Mar 21. PMID: 39059977.
58. Qing C, Lei Y, Ma L, Xie P, Deng H. [A clinical study on the diagnosis of early rheumatoid arthritis using bone imaging with ^{99m}Tc-MDP]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2008 Oct;25(5):1193–1196. Chinese. PMID: 19024474.
59. Gazda A, Ćwikła J, Kołodziejczyk B, Szczygielska I, Hernik E, Gietka P, et al. The use of radiosynovectomy in patients with juvenile idiopathic arthritis. Assessment of treatment efficacy and safety. *Reumatologia*. 2021;59(4):219–229. doi: 10.5114/reum.2021.108450. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34538952; PMCID: PMC8436796.
60. Kanetaka T, Mori M, Nishimura K, Nozawa T, Kikuchi M, Sakurai N, et al. Characteristics of FDG-PET findings in the diagnosis of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):362–367. doi: 10.3109/14397595.2015.1082686. Epub 2015 Sep 29. PMID: 26417716.
61. Gupton M, Imonugo O, Black AC, Launico MV, Terreberry RR. Anatomy, bony pelvis and lower limb, knee. 2023 Nov 5. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL 2025 Jan–. PMID: 29763193.
62. Flandry F, Hommel G. Normal anatomy and biomechanics of the knee. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2011 Jun;19(2):82–92. doi: 10.1097/JSA.0b013e318210c0aa. PMID: 21540705.
63. Sinnatamby CS. *Last's Anatomy. Regional and Applied*. Elsevier Health Sciences, 2011.
64. Sudoł-Szopińska I, Matuszewska G, Kwiatkowska B, Pracoń G. Diagnostic imaging of psoriatic arthritis. Part I: etiopathogenesis, classifications and radiographic features. *J Ultrason*. 2016 Mar;16(64):65–77. doi: 10.15557/JoU.2016.0007. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27104004; PMCID: PMC4834372.

65. Frick MA, Wenger DE, Adkins M. MR imaging of synovial disorders of the knee: an update. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2007 Feb;15(1):87–101. doi: 10.1016/j.mric.2007.02.008. PMID: 17499183.
66. Suh JS, Griffiths HJ, Galloway HR, Everson LI. Radiologic case study. MRI in the diagnosis of synovial disease. *Orthopedics*. 1992 Jun;15(6):774, 778–781. doi: 10.3928/0147-7447-19920601-17. PMID: 1608872.
67. Foster MG, Dwek J, Bomar JD, Pennock AT. Fat pads as a cause of adolescent anterior knee pain. *J Pediatr Soc North Am*. 2021 May;3(2):264. doi: 10.55275/JPOSNA-2021-264.
68. Dragoo JL, Johnson C, McConnell J. Evaluation and treatment of disorders of the infrapatellar fat pad. *Sports Med*. 2012 Jan 1;42(1):51–67. doi: 10.2165/11595680-000000000-00000. PMID: 22149697.
69. Hirji Z, Hunjun JS, Choudur HN. Imaging of the bursae. *J Clin Imaging Sci*. 2011;1:22. doi: 10.4103/2156-7514.80374. Epub 2011 May 2. PMID: 21966619; PMCID: PMC3177464.
70. Bianchi S, Martinoli C. Ultrasonografia układu mięśniowo-szkieletowego. Tom II, MediPage, 2009.
71. Wakabayashi H, Nakamura T, Nishimura A, Hagi T, Hasegawa M, Sudo A. Isolated proximal tibiofibular joint arthritis in a patient with juvenile idiopathic arthritis: a case report. *Mod Rheumatol*. 2018 Jan;28(1):203–206. doi: 10.3109/14397595.2015.1083149. Epub 2015 Sep 18. PMID: 26381167.
72. Sudół-Szopińska I, Mróz J, Ostrowska M, Kwiatkowska B. Magnetic resonance imaging in inflammatory rheumatoid diseases. *Reumatologia*. 2016;54(4):170–176. doi: 10.5114/reum.2016.62471. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27826171; PMCID: PMC5090025.
73. Allen H, Davis KW, Gill KG. Magnetic resonance of normal variants of the pediatric knee. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2022 May;30(2):325–338. doi: 10.1016/j.mric.2021.11.010. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35512893.
74. Laor T, Jaramillo D. MR imaging insights into skeletal maturation: what is normal? *Radiology*. 2009 Jan;250(1):28–38. doi: 10.1148/radiol.2501071322. PMID: 19092089.
75. Yun HH, Kim HJ, Jeong MS, Choi YS, Seo JY. Changes of the growth plate in children: 3-dimensional magnetic resonance imaging analysis. *Korean J Pediatr*. 2018 Jul;61(7):226–230. doi: 10.3345/kjp.2018.61.7.226. Epub 2018 Jul 15. PMID: 30032590; PMCID: PMC6106687.

76. Jaramillo D, Connolly SA, Mulkern RV, Shapiro F. Developing epiphysis: MR imaging characteristics and histologic correlation in the newborn lamb. *Radiology*. 1998 Jun;207(3):637–645. doi: 10.1148/radiology.207.3.9609885. PMID: 9609885.
77. Giles E, Nicholson A, Sharkey MS, Carter CW. Focal periphyseal edema: are we overtreating physiologic adolescent knee pain? *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2018 Apr 16;2(4):e047. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00047. PMID: 30211386; PMCID: PMC6132326.
78. Javadi S, Kan JH, Orth RC, DeGuzman M. Wrist and ankle MRI of patients with juvenile idiopathic arthritis: identification of unsuspected multicompartamental tenosynovitis and arthritis. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Feb;202(2):413–417. doi: 10.2214/AJR.13.10671. PMID: 24450685.
79. Michalski E, Ostrowska M, Gietka P, Sudoł-Szopińska I. Magnetic resonance imaging of the knee joint in juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia*. 2020;58(6):416–423. doi: 10.5114/reum.2020.102007. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33456085; PMCID: PMC7792535.
80. Michalski E, Sotniczuk M, Idzior M, Gietka P, Kotecki M. The utility of ultrasound in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Med Rodz*. 2020;16(2):175–180. doi: 10.15557/PiMR.2020.0033.
81. Cellierini M, Salti S, Trapani S, D'Elia G, Falcini F, Villari N. Correlation between clinical and ultrasound assessment of the knee in children with mono-articular or pauci-articular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Radiol*. 1999 Feb;29(2):117–123. doi: 10.1007/s002470050554. PMID: 9933332.
82. Ootoba TM, Conaghan PG, Maksymowych WP, van der Heijde D, Weiss P, Sudoł-Szopińska I, et al. Preliminary definitions for sacroiliac joint pathologies in the OMERACT juvenile idiopathic arthritis magnetic resonance imaging score (OMERACT JAMRIS-SIJ). *J Rheumatol*. 2019 Sep;46(9):1192–1197. doi: 10.3899/jrheum.181115. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30770500.
83. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1–ii44. doi: 10.1136/ard.2008.104018. PMID: 19433414.
84. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for

- peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):25–31. doi: 10.1136/ard.2010.133645. Epub 2010 Nov 24. PMID: 21109520.
85. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009 Oct;68(10):1520–1527. doi: 10.1136/ard.2009.110767. Epub 2009 May 18. PMID: 19454404.
 86. Cattalini M, Soliani M, Caparello MC, Cimaz R. Sex differences in pediatric rheumatology. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Jun;56(3):293–307. doi: 10.1007/s12016-017-8642-3. PMID: 28849549.
 87. Giltay EJ, Popp-Snijders C, van Schaardenburg D, Dekker-Saeys BJ, Gooren LJ, Dijkmans BA. Serum testosterone levels are not elevated in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1998 Dec;25(12):2389–2394. PMID: 9858435.
 88. Tay-Kearney ML, Schwam BL, Lowder C, Dunn JP, Meisler DM, Vitale S, et al. Clinical features and associated systemic diseases of HLA-B27 uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1996 Jan;121(1):47–56. doi: 10.1016/s0002-9394(14)70533-1. PMID: 8554080.
 89. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Novarini C, Bozzola E, et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):826–832. doi: 10.1002/art.20945. PMID: 15751057.
 90. Woreta F, Thorne JE, Jabs DA, Kedhar SR, Dunn JP. Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol*. 2007 Apr;143(4):647–655. doi: 10.1016/j.ajo.2006.11.025. Epub 2006 Dec 20. PMID: 17224116; PMCID: PMC1892578.
 91. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6):1824–1828. doi: 10.1002/art.27416. PMID: 20178126.
 92. Hoeve M, Kalinina Ayuso V, Schalij-Delfos NE, Los LI, Rothova A, de Boer JH. The clinical course of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in childhood and puberty. *Br J Ophthalmol*. 2012 Jun;96(6):852–856. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301023. Epub 2012 Mar 7. PMID: 22399692.

93. Shah M, Mamyrova G, Targoff IN, Huber AM, Malley JD, Rice MM, et al.; with the Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. The clinical phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)*. 2013 Jan;92(1):25–41. doi: 10.1097/MD.0b013e31827f264d. PMID: 23263716; PMCID: PMC4580479.
94. Hemke R, Tzaribachev N, Barendregt AM, Merlijn van den Berg J, Doria AS, Maas M. Imaging of the knee in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol*. 2018 Jun;48(6):818–827. doi: 10.1007/s00247-017-4015-6. Epub 2018 May 8. PMID: 29766248; PMCID: PMC5954001.
95. Canna SW, Chauvin NA, Burnham JM. A 17 year old with isolated proximal tibiofibular joint arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013 Jan 9;11(1):1. doi: 10.1186/1546-0096-11-1. PMID: 23302539; PMCID: PMC3565950.
96. Forster BB, Lee JS, Kelly S, O'Dowd M, Munk PL, Andrews G, et al. Proximal tibiofibular joint: an often-forgotten cause of lateral knee pain. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Apr;188(4):W359–W366. doi: 10.2214/AJR.06.0627. PMID: 17377005.
97. Miller E, Uleryk E, Doria AS. Evidence-based outcomes of studies addressing diagnostic accuracy of MRI of juvenile idiopathic arthritis. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 May;192(5):1209–1218. doi: 10.2214/AJR.08.2304. PMID: 19380543.
98. Barendregt AM, Mazzoli V, van Gulik EC, Schonenberg-Meinema D, Nassar-Sheikh Rashid A, Nusman CM, et al. Juvenile idiopathic arthritis: diffusion-weighted MRI in the assessment of arthritis in the knee. *Radiology*. 2020 May;295(2):373–380. doi: 10.1148/radiol.2020191685. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32154774.
99. Hemke R, Kuijpers TW, Nusman CM, Schonenberg-Meinema D, van Rossum MA, Dolman KM, et al. Contrast-enhanced MRI features in the early diagnosis of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Eur Radiol*. 2015 Nov;25(11):3222–3229. doi: 10.1007/s00330-015-3752-x. Epub 2015 May 23. PMID: 26002127; PMCID: PMC4595524.
100. Thoenen J, Stevens KJ, Turmezei TD, Chaudhari A, Watkins LE, McWalter EJ, et al. Non-contrast MRI of synovitis in the knee using quantitative DESS. *Eur Radiol*. 2021 Dec;31(12):9369–9379. doi: 10.1007/s00330-021-08025-2. Epub 2021 May 15. PMID: 33993332; PMCID: PMC8591148.
101. Hemke R, van Veenendaal M, Kuijpers TW, van Rossum MA, Maas M. Increasing feasibility and patient comfort of MRI in children with juvenile idiopathic arthritis.

- Pediatr Radiol. 2012 Apr;42(4):440–448. doi: 10.1007/s00247-011-2306-x. Epub 2012 Jan 13. PMID: 22246410; PMCID: PMC3316772.
102. Nusman CM, Hemke R, Schonenberg D, Dolman KM, van Rossum MA, van den Berg JM, et al. Distribution pattern of MRI abnormalities within the knee and wrist of juvenile idiopathic arthritis patients: signature of disease activity. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 May;202(5):W439–W446. doi: 10.2214/AJR.13.11314. Erratum in: *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Dec;203(6):1384. PMID: 24758678.
 103. Ostrowska M, Michalski E, Gietka P, Mańczak M, Posadzy M, Sudoł-Szopińska I. Ankle magnetic resonance imaging in juvenile idiopathic arthritis versus non-juvenile idiopathic arthritis patients with arthralgia. *J Clin Med.* 2022 Jan 30;11(3):760. doi: 10.3390/jcm11030760. PMID: 35160212; PMCID: PMC8837053.
 104. McQueen FM. A vital clue to deciphering bone pathology: MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Dec;66(12):1549–1552. doi: 10.1136/ard.2007.082875. PMID: 17998216; PMCID: PMC2095309.
 105. Yang Y, Yuan X, Wang X, Tao R, Jiang T. Preliminary MRI-based investigation of characteristics and prognosis of knee bone marrow edema in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2022 Jun;41(6):1793–1799. doi: 10.1007/s10067-022-06085-3. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35138463; PMCID: PMC9120105.
 106. Sudoł-Szopińska I, Hrycaj P, Prohorec-Sobieszek M. Role of inflammatory factors and adipose tissue in pathogenesis of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Part II: Inflammatory background of osteoarthritis. *J Ultrason.* 2013 Sep;13(54):319–328. doi: 10.15557/JoU.2013.0032. Epub 2013 Sep 30. PMID: 26674301; PMCID: PMC4603222.
 107. Ushiyama T, Chano T, Inoue K, Matsusue Y. Cytokine production in the infrapatellar fat pad: another source of cytokines in knee synovial fluids. *Ann Rheum Dis.* 2003 Feb;62(2):108–112. doi: 10.1136/ard.62.2.108. PMID: 12525378; PMCID: PMC1754438.
 108. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994 Dec 1;372(6505):425–432. doi: 10.1038/372425a0. Erratum in: *Nature* 1995 Mar 30;374(6521):479. PMID: 7984236.
 109. Maciejewska-Stelmach J, Śliwińska-Stańczyk P, Łącki JK. The role of leptin in inflammatory connective tissue diseases. *Reumatologia/Rheumatology.* 2007;45(4):219–224.

110. Prieur AM, Chèdeville G. Prognostic factors in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2001 Oct;3(5):371–378. doi: 10.1007/s11926-996-0006-6. PMID: 11564367.
111. Gerenli N, Sözeri B. Enthesitis: an obscured extraintestinal manifestation in pediatric inflammatory bowel disease. *Turk J Pediatr.* 2021;63(3):345–354. doi: 10.24953/turkjped.2021.03.001. PMID: 34254479.
112. Yadav A, Mehra N, Pal S, Hlawndo J, Sachdev N, Yadav TP. Evaluation of enthesitis in patients with juvenile idiopathic arthritis by power color and spectral Doppler ultrasonography. *Eur J Rheumatol.* 2021 Jan;8(1):2–6. doi: 10.5152/eurjrheum.2020.20056. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33044164; PMCID: PMC7861638.
113. Hemke R, Tzaribachev N, Nusman CM, van Rossum MAJ, Maas M, Doria AS. Magnetic resonance imaging (MRI) of the knee as an outcome measure in juvenile idiopathic arthritis: an OMERACT reliability study on MRI scales. *J Rheumatol.* 2017 Aug;44(8):1224–1230. doi: 10.3899/jrheum.160821. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28572469.
114. Mandl P, Niedermayer DS, Balint PV. Ultrasound for enthesitis: handle with care! *Ann Rheum Dis.* 2012 Apr;71(4):477–479. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201217. PMID: 22388995.
115. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002 Oct;61(10):905–910. doi: 10.1136/ard.61.10.905. PMID: 12228161; PMCID: PMC1753913.
116. Gandjbakhch F, Terslev L, Joshua F, Wakefield RJ, Naredo E, D'Agostino MA; OMERACT Ultrasound Task Force. Ultrasound in the evaluation of enthesitis: status and perspectives. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):R188. doi: 10.1186/ar3516. Epub 2011 Nov 17. PMID: 22093457; PMCID: PMC3334637.
117. Palmer W, Bancroft L, Bonar F, Choi JA, Cotten A, Griffith JF, et al. Glossary of terms for musculoskeletal radiology. *Skeletal Radiol.* 2020 Jul;49(Suppl 1):1–33. doi: 10.1007/s00256-020-03465-1. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32488336; PMCID: PMC7311375.
118. Cole BJ, Malek MM (eds.). *Articular Cartilage Lesions: A Practical Guide to Assessment and Treatment.* Springer, New York 2004.

119. Mitra S, Samui PP, Samanta M, Mondal RK, Hazra A, Mandal K, et al. Ultrasound detected changes in joint cartilage thickness in juvenile idiopathic arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019 Jul;22(7):1263–1270. doi: 10.1111/1756-185X.13584. Epub 2019 May 22. PMID: 31117159.
120. Oei EH, van Tiel J, Robinson WH, Gold GE. Quantitative radiologic imaging techniques for articular cartilage composition: toward early diagnosis and development of disease-modifying therapeutics for osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Aug;66(8):1129–1141. doi: 10.1002/acr.22316. PMID: 24578345; PMCID: PMC4321941.
121. Xia W, Zhang Y, Liu C, Guo Y, He Y, Shao J, et al. Quantitative T2 mapping magnetic resonance imaging of articular cartilage in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Radiol*. 2023 Mar;160:110690. doi: 10.1016/j.ejrad.2023.110690. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36680908.
122. Pradsgaard DØ, Spannow AH, Heuck C, Herlin T. Decreased cartilage thickness in juvenile idiopathic arthritis assessed by ultrasonography. *J Rheumatol*. 2013 Sep;40(9):1596–1603. doi: 10.3899/jrheum.121077. Epub 2013 Jul 1. PMID: 23818714.
123. Pradsgaard DØ, Fiirgaard B, Spannow AH, Heuck C, Herlin T. Cartilage thickness of the knee joint in juvenile idiopathic arthritis: comparative assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 2015 Mar;42(3):534–540. doi: 10.3899/jrheum.140162. Epub 2014 Dec 15. PMID: 25512475.
124. Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Sep–Oct;21(5 Suppl 31):S89–S93. PMID: 14969057.
125. Magni-Manzoni S, Rossi F, Pistorio A, Temporini F, Viola S, Beluffi G, et al. Prognostic factors for radiographic progression, radiographic damage, and disability in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Dec;48(12):3509–3517. doi: 10.1002/art.11337. PMID: 14674002.
126. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al.; American College of Rheumatology. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013 Oct;65(10):2499–2512. doi: 10.1002/art.38092. PMID: 24092554; PMCID: PMC5408575.

127. Hemke R, Kuijpers TW, van den Berg JM, van Veenendaal M, Dolman KM, van Rossum MA, et al. The diagnostic accuracy of unenhanced MRI in the assessment of joint abnormalities in juvenile idiopathic arthritis. *Eur Radiol.* 2013 Jul;23(7):1998–2004. doi: 10.1007/s00330-013-2770-9. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23370941.
128. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021 Aug 23;19(1):135. doi: 10.1186/s12969-021-00629-8. PMID: 34425842; PMCID: PMC8383464.
129. Spârchez M, Fodor D, Miu N. The role of Power Doppler ultrasonography in comparison with biological markers in the evaluation of disease activity in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Med Ultrason.* 2010 Jun;12(2):97–103. PMID: 21173935.
130. Żuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, Chudek J. Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia.* 2015;53(3):125–130. doi: 10.5114/reum.2015.53133. Epub 2015 Aug 7. PMID: 27407238; PMCID: PMC4847302.
131. Šošo D, Aljinović J, Marinović I, Kojundžić SL, Jeličić EČ, Krstulović DM. The occurrence of sacroiliitis in HLA-B*35-positive patients with undifferentiated spondyloarthritis. A cross sectional MRI study. *Clin Rheumatol.* 2020 Aug;39(8):2299–2306. doi: 10.1007/s10067-020-04999-4. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32107663.
132. Boyko Y. HLA B27 association in children with juvenile idiopathic arthritis: a clinical study of 72 patients. *Centr Eur J Immunol.* 2009;34(3):171–175.
133. Storwick JA, Brett AC, Buhler K, Chin A, Schmeling H, Johnson NA, et al. Prevalence and titres of antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2022 Jun;21(6):103086. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103086. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35398272.
134. van Gulik EC, Welsink-Karssies MM, van den Berg JM, Schonenberg-Meinema D, Dolman KM, Barendregt AM, et al. Juvenile idiopathic arthritis: magnetic resonance imaging of the clinically unaffected knee. *Pediatr Radiol.* 2018 Mar;48(3):333–340. doi: 10.1007/s00247-017-4059-7. Epub 2018 Jan 6. PMID: 29307035; PMCID: PMC5823947.
135. Colebatch-Bourn AN, Edwards CJ, Collado P, D'Agostino MA, Hemke R, Jousse-Joulin S, et al. EULAR-PRoS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015

- Nov;74(11):1946–1957. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207892. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26245755.
136. Gold GE, Han E, Stainsby J, Wright G, Brittain J, Beaulieu C. Musculoskeletal MRI at 3.0 T: relaxation times and image contrast. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Aug;183(2):343–351. doi: 10.2214/ajr.183.2.1830343. PMID: 15269023.
 137. Mazzoni M, Pistorio A, Magnaguagno F, Viola S, Urru A, Magnano GM, et al. Predictive value of magnetic resonance imaging in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Jan;75(1):198–205. doi: 10.1002/acr.24757. Epub 2022 Sep 20. PMID: 34286915; PMCID: PMC10087925.
 138. Shire NJ, Dardzinski BJ. Picture-perfect: imaging techniques in juvenile idiopathic arthritis. *Imaging Med*. 2011;3(6):635–651. doi: 10.2217/iim.11.63.
 139. Kian Ara H, Alemohammad N, Paymani Z, Ebrahimi M. Machine learning diagnosis of active Juvenile Idiopathic Arthritis on blood pool [$^{99\text{M}}\text{Tc}$] Tc-MDP scintigraphy images. *Nucl Med Commun*. 2024 May 1;45(5):355–361. doi: 10.1097/MNM.0000000000001822. Epub 2024 Feb 5. PMID: 38312058.